日本プロセス化学会 2018 サマーシンポジウム

講演要旨集

J. S. P. C.

The Japanese Society for Process Chemistry

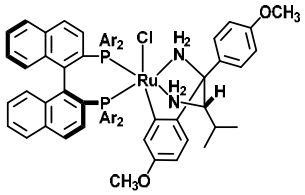
■会 期　2018年７月26日（木）～27日（金）
■会 場　タワーホール船堀
■主 催　日本プロセス化学会
■協 賛　有機合成化学協会・分離技術会
　　・新学術領域研究「ハイブリッド触媒」
■協 力　化学工業日報社

高砂触媒 が「効率的」「実用的」なプロセスの実現をサポート！

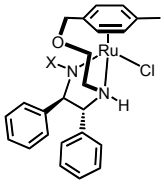
- **高活性・高選択性**により**「より経済的な」「より環境にやさしい」**プロセスが実現可能です。
- 80製品を超える配位子・触媒を**試薬レベル※から工業スケールまで**ご提供いたします。
- 触媒開発30年以上の実績に基づく**技術サポートでスケールアップをお手伝いいたします。**

※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。

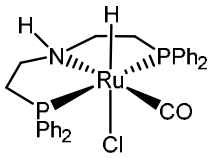
RUCY®
ケトン選択的不斉水素化



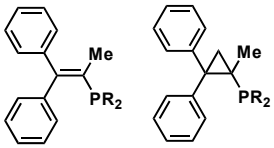
DENEB®
ケトン選択的不斉水素移動



Ru-MACHO®
エステルの水素化還元



BRIDP®
触媒的カップリング

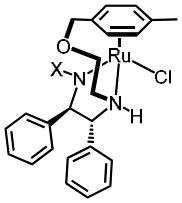


上記以外の配位子・触媒も豊富に取り扱っております。詳細に関しましては「高砂触媒」で検索を。 高砂触媒 検索

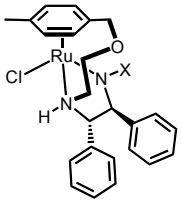
Highlight!

超高活性不斉水素移動触媒

DENEB® シリーズ

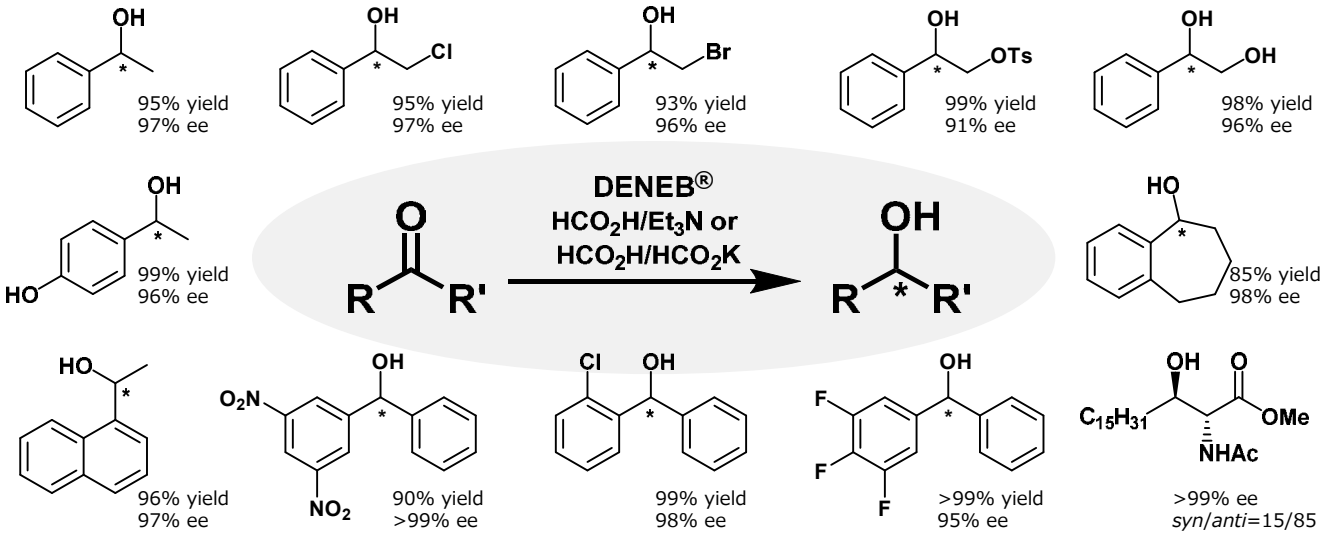


(*R,R*)-Ts-DENEB®
(*R,R*)-Ms-DENEB®



(*S,S*)-Ts-DENEB® (X=Ts)
(*S,S*)-Ms-DENEB® (X=Ms)

- **従来の常識を超える活性の高さ**
  - ・高圧設備不要で不斉水素化並みの触媒活性
  - ・触媒使用量 0.0033 mol%~ (S/C=30,000~)
- **幅広いケトン基質で高収率、高光学収率**
  アリールアルキルケトン、アリールアリールケトン、α-置換ケトン
- **DKRで二つの不斉点を制御可能**



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/

日本プロセス化学会 2018 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　2018年７月26日（木）～27日（金）
■会 場　タワーホール船堀
■主 催　日本プロセス化学会
■協 賛　有機合成化学協会・分離技術会
　　・新学術領域研究「ハイブリッド触媒」
■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。

◇シンポジウムクロークは 5F：総合受付前ロビーにございますので、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。

・ 7 月 26 日（木）　8：30 ～ 18：00 （※）
・ 7 月 27 日（金）　8：30 ～ 18：30

◇情報交換会クロークは 2F：松、桜、藤にございますので、ご利用ください。
　受付時間は下記の通りです

・ 7 月 26 日（木）　17：30 ～ 20：30

※シンポジウムクローク（5F）にお荷物を預けられ、引き続き、情報交換会へ参加される方は、
　情報交換会クローク「藤（2F）」にて、お荷物をお受け取りください。

◇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：展示ホール、2F：桃源です。

◇ポスター掲示は遅くとも初日のポスター討論開始時刻（14：45）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。

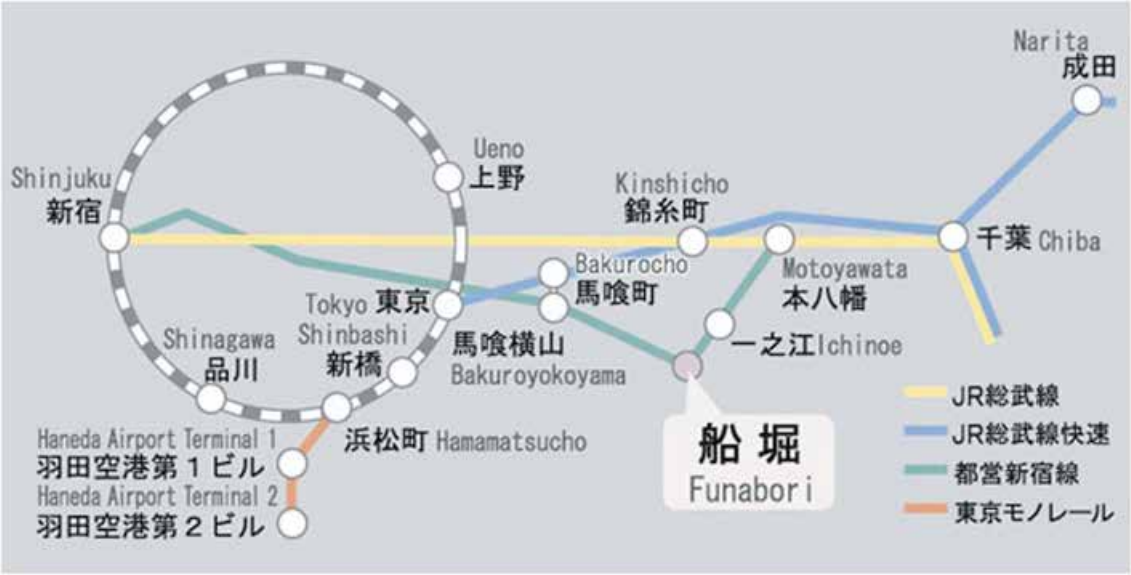
第一日目／ 7 月 26 日（木）

講演番号	発表予定時間
1P-01 ～ 1P-10	13：30 ～ 13：45
1P-11 ～ 1P-20	13：45 ～ 14：00
1P-21 ～ 1P-30	14：00 ～ 14：15
1P-31 ～ 1P-40	14：15 ～ 14：30
1P-41 ～ 1P-50	14：30 ～ 14：45

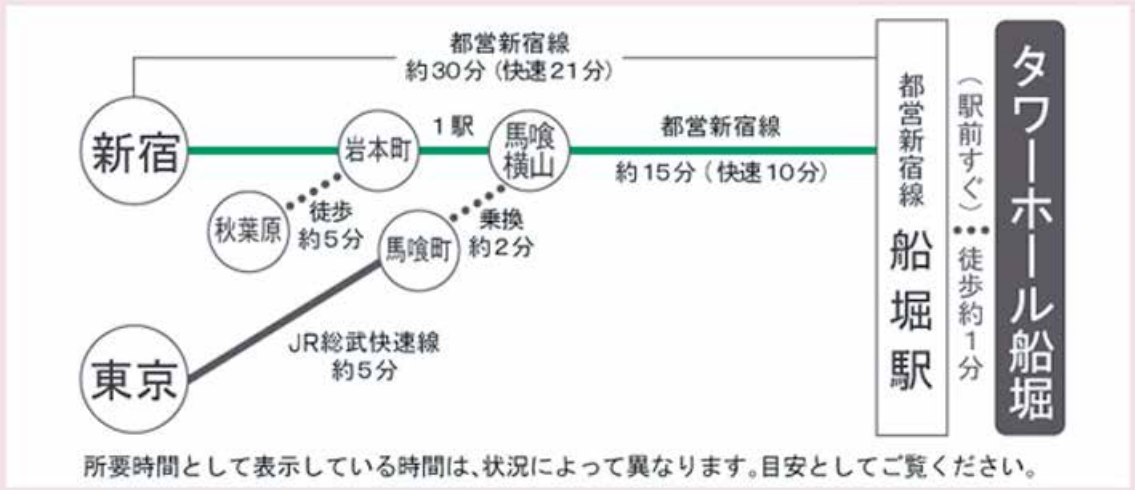
第二日目／ 7 月 27 日（金）

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

タワーホール船堀までのご案内



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



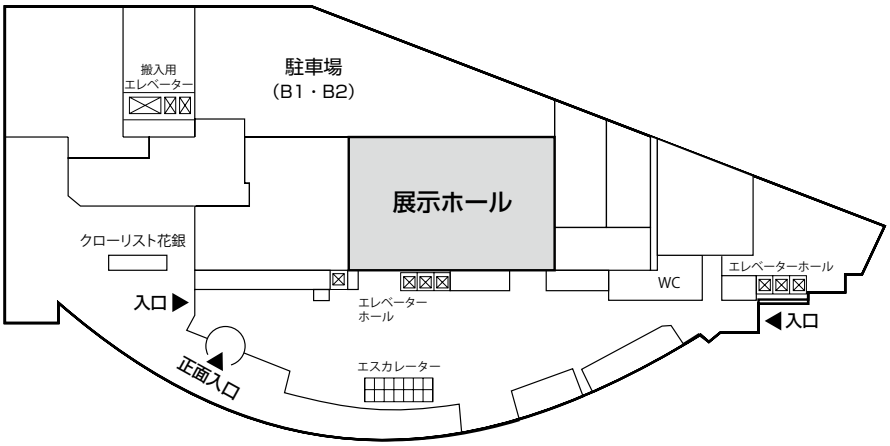
タワーホール船堀

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

■会場案内

1階

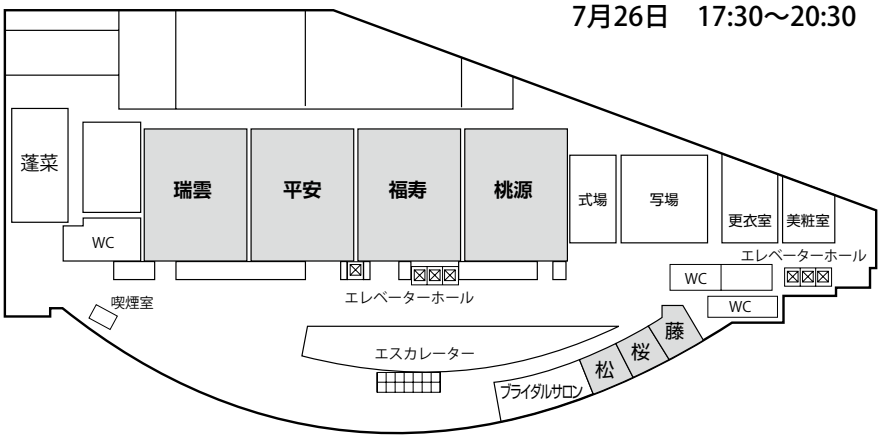
【展示ホール】・ポスター討論 A 会場
・企業展示会 A 会場



2階

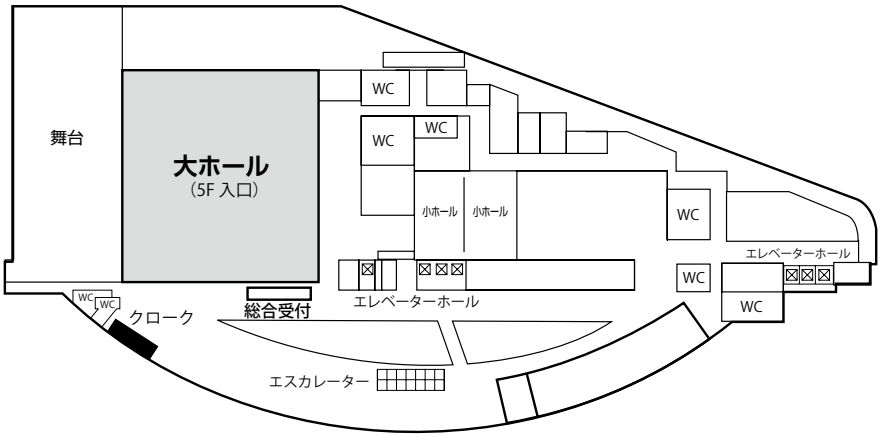
【桃源】・ポスター討論 B 会場
・企業展示会 B 会場

【瑞雲・平安・福寿】・情報交換会会場
情報交換会クローク（松、桜、藤）
7月26日　17:30〜20:30



5階

【大ホール】シンポジウム会場・総合受付
【クローク】シンポジウム専用
7月26日 8:30〜18:00、7月27日 8:00〜18:30

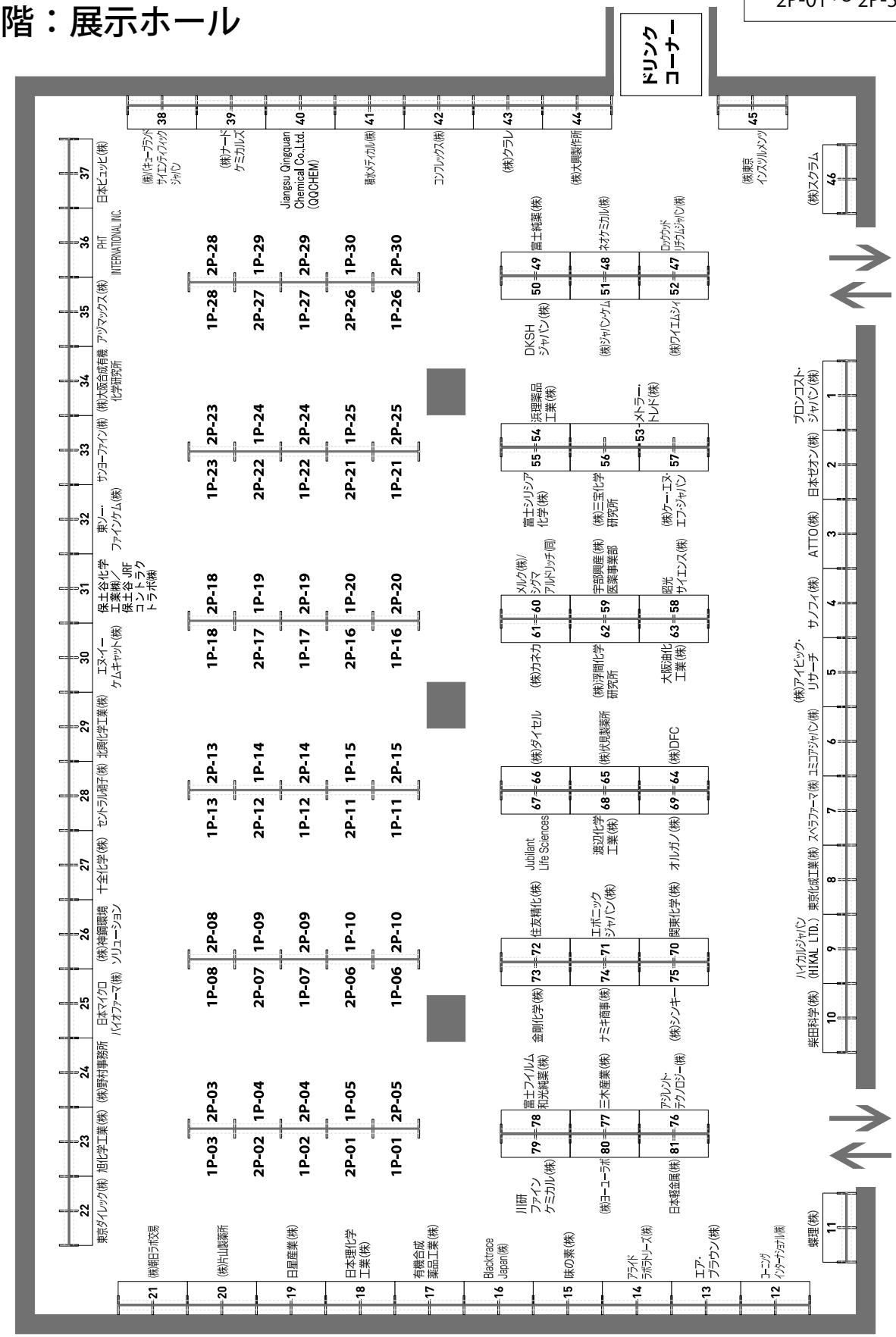


A会場

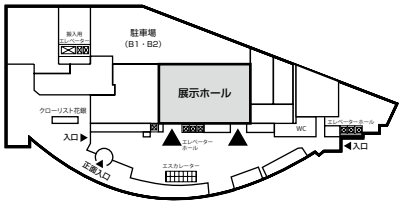
（ポスター・企業展示会会場）

1階：展示ホール

1P-01 ～ 1P-30
2P-01 ～ 2P-30

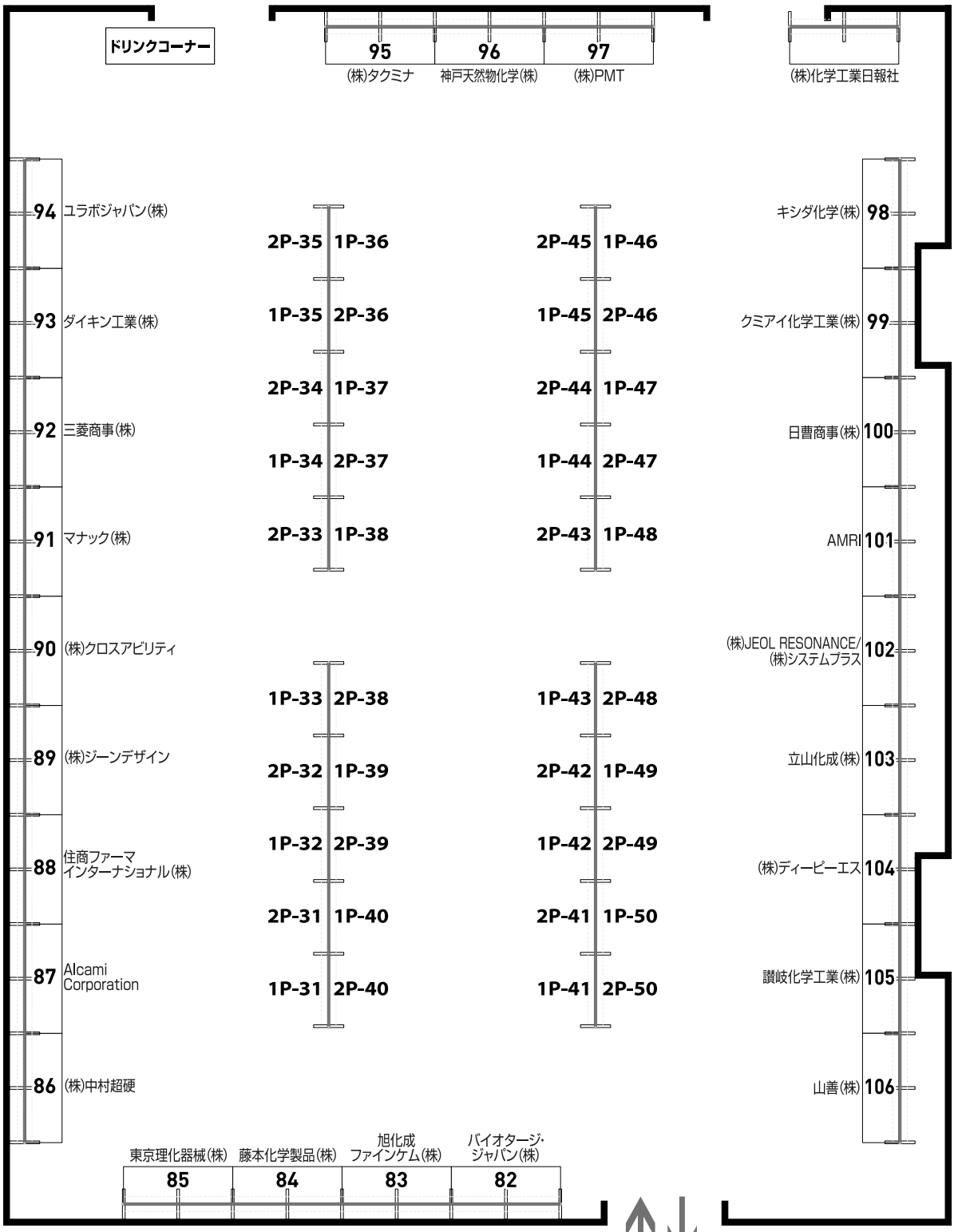


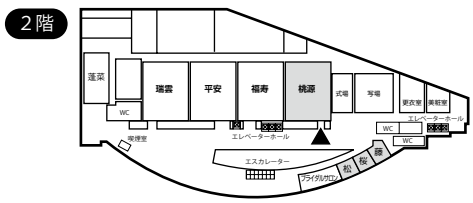
1階



B会場
（ポスター・企業展示会会場）
2階：桃源

1P-31 ～ 1P-50
2P-31 ～ 2P-50





日本プロセス化学会 2018 サマーシンポジウム　プログラム

第１日目　７月 26 日（木）

9：30 ～ 9：35	開会の辞	金井　求（東京大）
9：35 ～ 10：15 （I － 1 招待講演）	医薬品製品ライフサイクルを通したプロセス化学の役割 －アルツハイマー型認知症治療薬　アリセプト原薬（ドネペジル塩酸塩）の事例－ 今井　昭生（エーザイ）	座長：加藤　昌宏（中外製薬）
10：15 ～ 10：55 （I － 2 招待講演）	「雨宿り効果」に立脚した超機能性固定化触媒の創製 魚住　泰広（分子研・理研）	座長：笹井　宏明（大阪大）
10：55 ～ 11：10	コーヒーブレイク	
11：10 ～ 11：50 （I － 3 招待講演）	インクジェット用シアン色素の開発 藤井　隆文（日本化薬）	座長：大野　桂二（富士フイルム和光純薬）
11：50 ～ 12：30 （I － 4 招待講演）	近未来を意識したプロセス化学研究～不均一系触媒的フロー反応の開発とマイクロ波を組み合わせたフロー式脱水素酸化反応～ 佐治木　弘尚（岐阜薬大）	座長：赤井　周司（大阪大）
12：30 ～ 13：30	昼食休憩	
13：30 ～ 14：45	オーラルプレゼンテーション（1P-01 ～ 1P-50）	座長：三ッ沼　治信（東京大）
14：45 ～ 16：25	ポスター会場討論（1 階 展示ホール・２階 桃源）	
16：25 ～ 17：05 （I － 5 招待講演）	Corning® AFR reactor: the Efficiency of Micro Flow with the Productivity of Batch　—The Keys to Overcome the Paradigm— Roland Guidat（Corning）	座長：佐々木　幹雄（大日本住友製薬）
17：05 ～ 17：45 （I － 6 招待講演）	結晶スポンジ法：有機合成、天然物化学、創薬・食品研究への応用 藤田　誠（東京大）	座長：尾野村　治（長崎大）
18：00 ～ 20：00	情報交換会（２階　瑞雲・平安・福寿）	

※企業展示会開催時間　＜７月 26 日＞　10：00 ～ 17：00

第２日目　７月 27 日（金）

9：00 ～ 9：40 （I － 7 招待講演）	香料に有用な高付加価値化合物の開発 渡辺　広幸（長谷川香料）	座長：青山　恭規（塩野義製薬）
9：40 ～ 10：20 （I － 8 招待講演）	１００グラムスケールでの製造供給を可能にする天然物合成 菅　敏幸（静岡県立大）	座長：岩渕　好治（東北大）
10：20 ～ 10：35	コーヒーブレイク	
10：35 ～ 11：15 （I － 9 招待講演）	特殊ペプチド製造における課題と展望ー PeptiStar 社に期待されること 舛屋　圭一（ペプチドリーム）	座長：満田　勝（カネカ）
11：15 ～ 11：55 （I － 10 招待講演）	高速マイクロフローアミド結合形成法の開発とペプチド合成の革新 布施　新一郎（東工大）	座長：間瀬　暢之（静岡大）
11：55 ～ 12：25	総会	座長：佐治木　弘尚　会長
12：25 ～ 13：25	昼食休憩	
13：25 ～ 14：40	オーラルプレゼンテーション（2P-01 ～ 2P-50）	座長：上坂　浩之（日産化学）
14：40 ～ 16：20	ポスター会場討論（1 階 展示ホール・２階 桃源）	
16：20 ～ 17：00 （I － 11 招待講演）	Process Oriented Olefin Metathesis Andrzej Tracz（Apeiron Synthesis)	座長：水船　秀哉（スペラファーマ）
17：00 ～ 17：40 （I － 12 招待講演）	ルイス酸触媒からペプチド合成へ 山本　尚（中部大）	座長：佐治木　弘尚（岐阜薬大）
17：40 ～ 17：50	2018 JSPC 優秀賞発表	選考委員長
17：50 ～ 17：55	閉会の辞	田中　規生（日産化学）

※企業展示会開催時間＜７月 27 日＞　10：00 ～ 17：00

一般講演・ポスター発表

第１日目　７月26日(木)

○印は演者

1P-01　芳香族臭化物からオキシムを経由した 5- アリールテトラゾール及び
3- アリールイソキサゾールへのワンポット変換反応
（千葉大融合理工）○小林栄司，東郷秀雄

1P-02　芳香族アミド、4- アリールチアゾール及び 4- アリールイミダゾールの
芳香環からのＩ工程合成反応
（千葉大院理）○山本崇広，東郷秀雄

1P-03　^{13}C NMR による溶液中でのアミノ酸誘導体の分子内および分子間相互作用の評価
（[1] 広島工大院工，[2] 室蘭工大院工）茶木沙織 [1]，○平賀良知 [1]，庭山聡美 [2]，宇山優理 [1]，
星出亮佑 [1]，吉本寛司 [1]

1P-04　Automated Cooling Crystallization of Paracetamol Using the 'Calibration-Free'
Direct Supersaturation Control Method
（メトラー・トレド）○中務真結，Roland Hass, Jon Goode, Ian Haley

1P-05　エノールトシラートの宮浦 - 石山ホウ素化，鈴木 - 宮浦カップリングを利用する
多置換共役ジエンの（2*E*, 4*E*)-, (2*Z*, 4*Z*)- 立体補完的合成法
（関学大理工）○竹本太一，花谷優太朗，仲辻秀文，田辺陽

1P-06　高比表面積ナトリウムディスパージョンを用いた脂肪族エステル及び
第３級アミドの還元反応
（[1]Vertellus，[2] 野村事務所）D. Neil Work[1]，Glenn Carroll[1]，○伊沢光彦 [2]

1P-07　連続フロー反応のリアルタイム分析
（[1]Abbott Laboratories, [2]METTLER TOLEDO）○山崎陽一[2]，Brian Wittkamp [2]，
Ayman D. Allian [1]，Steven Richter [1]

1P-08　(*E*)-1- ブロモ -2- ヨードアルケンを足場とした異種炭素四置換アルケンの
テンプレート合成
（龍谷大院理工）○岩澤哲郎，遠藤直輝

1P-09　次亜塩素酸ナトリウム５水和物を用いるジアセトキシヨードアレーンの
効率的合成法の開発
（[1] 東大院薬，[2] 日本軽金属，[3]理研）○宮本和範 [1]，渡辺歩実 [1]，岡田倫英 [2]，浅輪智丈 [2]，
内山真伸 [1,3]

1P-10　ビルスマイヤー試薬及びジクロロメチルアルキルエーテルの新規合成法と
それらを用いる 1*H*- ピロール -2- カルボン酸エステルの位置選択的ホルミル化反応
（[1] イハラニッケイ化学工業，[2] 静大院工）○藁科卓也 [1]，松浦大輔 [1]，木村芳一 [1]，
仙石哲也 [2]，高橋雅樹 [2]，依田秀実 [2]

1P-11　芳香環水素化用高活性ルテニウム触媒の開発
（エヌ・イーケムキャット）○和田佳之，水﨑智照，小松晃，鈴鹿弘康，上野晋司，高木由紀夫

1P-12　窒素上無保護ケチミンの新規触媒的直接合成法の開発
（九大院薬）○近藤優太，森崎一宏，平澤禎将，森本浩之，大嶋孝志

1P-13　NHC/パラジウム触媒による芳香族ニトロ化合物のクロスカップリング反応
（京大院工）○柏原美勇斗，仙波一彦，中尾佳亮

1P-14　超原子価ヨウ素反応剤を用いたフェノール類とフェノチアジン類の酸化的 C-N 結合形成反応の開発
（[1] 立命館大薬，[2] 立命館大総研）森本功治 [1,2]，○戸田健太郎 [1]，竹内仁志 [1]，土肥寿文 [1,2]，北泰行 [2]

1P-15　潜在的塩基性を持つ N,N- ジメチルアセタミドを溶媒として用いたアミド化反応の研究
（東大院薬）○大塚陸人，大和田智彦，丸橋和夫

1P-16　マイクロフローリアクターを用いた連続プロセス検討
（JNC）○川邉俊行，古里伸一

1P-17　ジボロン酸無水物を触媒として用いた脱水操作を必要としないカルボン酸とアミンの直接的アミド化反応
（北里大薬）○嶋田修之，平田舞，腰塚正佳，大瀬尚希，牧野一石

1P-18　ppm 量のパラジウム -NNC ピンサー型錯体による高効率檜山カップリング反応の開発
（[1] 分子研，[2] 総合研究大学院大物理）○市位駿 [1,2]，浜坂剛 [1,2]，魚住泰広 [1,2]

1P-19　ドウモイ酸の合成研究
（[1] 静岡県大薬，[2] 東海大海洋）○西澤慈 [1]，大西琢磨 [1]，大八木悠 [1]，佐々木慎吾 [1]，鈴木寛人 [1]，大内仁志 [1]，稲井誠 [1]，浅川倫宏 [2]，吉村文彦 [1]，菅敏幸 [1]

1P-20　電子欠損型含窒素芳香族複素環へのシクロアルキル鎖の非金属系ラジカル導入反応の開発
（千葉大院理）○周履安，東郷秀雄

1P-21　工業的に応用可能なメタセシス用 Ru 触媒およびクロスカップリング用 Pd 触媒
（ユミコアジャパン）○堀口良昭

1P-22　一酸化炭素等価体を用いる安全かつ実用的な触媒的カルボニル化反応
（[1] 静岡県大薬，[2] 第一三共）○小西英之 [1]，福田匡貴 [1]，関野智行 [1]，上田剛 [2]，眞鍋敬 [1]

1P-23　Diphenyl Phosphorazidate を活性化剤かつアジド源として用いたテトラゾールの実用的合成
（[1] 名城大農，[2] 東北大多元研）○石原稿太朗 [1]，川島麻友美 [1]，松本高利 [2]，塩入孝之 [1]，松儀真人 [1]

1P-24　次亜塩素酸ナトリウム５水和物と臭化物イオンを用いた有機化合物の臭素化反応
（[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]，秋山智美 [1]，大杉梨栄 [1]，木村芳一 [2]，桐原正之 [1]

1P-25　次亜塩素酸ナトリウム５水和物を用いた含フッ素アルコール類の酸化反応
（[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],
仲倉佳那[1]，斎藤克哉[1]，吉川葉[1]，木村芳一[3]，桐原正之[1]

1P-26　嵩高いアルキルホスフィンを用いる合成的に有用なホスフィン配位子の製造
（日本化学工業）田村健，○佐野夏博，平川英治，竹下智史，今本恒雄

1P-27　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：
(-)-Neplanocin A の合成研究
（大阪薬大）○米山弘樹，上村健司，宇佐美吉英，春沢信哉

1P-28　両親媒性ポリマー担持プラチナナノ触媒を用いたアルデヒドの
化学選択的水中フロー水素化反応
（分子研・JST-ACCEL）○ 大迫隆男，鳥居薫，平田修一，魚住泰広

1P-29　結晶形 mixture から単一結晶形を見出すには
—Atorvastatin Calcium 結晶多形スクリーニングを例に—
（スペラファーマ）○浮田さゆり，山下真之，吉田悠子，山野光久

1P-30　ガスアナラザーによる一酸化炭素ガスのリアルタイムモニタリング
（大日本住友製薬）○澤村潔人，嘉藤田渉，三宅貴之，城ノ上健太

1P-31　耐溶剤型キラルカラム CHIRALPAK® IH の高い不斉識別能力
（ダイセル ）○吉田賢一，岸本辰雄，濵嵜亮太，大西敦

1P-32　金属シアン化物及び遷移金属を用いない芳香環の芳香族ニトリルへの
ワンポット変換法の開発
（千葉大院融合理工）○今長谷昂平 , 東郷秀雄

1P-33　両親媒性ポリマー担持キラルジエンロジウム錯体による水中不斉選択的 1,4- 付加反応
（[1] 分子研・JST-ACCEL，[2] 総合研究大学院大）○沈冠碩[1,2]，大迫隆男[1,2]，永長誠[1]，
魚住泰広[1,2]

1P-34　減圧条件下 Pt/C 触媒的脱水素反応を基盤としたジオールからラクトンへの変換反応
（岐阜薬大）○高倉稜弥，阪一穂，澤間善成，佐治木弘尚

1P-35　N- ベンジル基の Pd/C 触媒的水素化分解における Nb_2O_5/C の促進効果
（[1] 岐阜薬大，[2]N. E. Chemcat）○山本裕太[1]，阪一穂[1]，高木由紀夫[2]，
吉村昌寿[2]，澤間善成[1]，佐治木弘尚[1]

1P-36　パラジウム触媒によるα－シリル置換アリルボロネートの合成
（富山大院理工）○村上美希，坂本樹里，堀野良和，阿部仁

1P-37　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，上山芳記，小野真平，濵嵜亮太，
大西崇文，大西敦

1P-38　高選択的エステル水素化触媒：$RuCl_2$(*ox*-PNNP) の開発
（高砂香料工業）○中山裕治，横山直太，奈良秀樹

1P-39　アミド化合物のスチレンへの付加反応

（[1] 静岡県大薬　[2] サイダ・FDS）○玉置宗麻 [1]，Joshua P. Barham [1,2]，大根田訓之 [2]，岡本正 [2]，小田島博道 [2]，江上寛通 [1]，濱島義隆 [1]

1P-40　有用合成原料・4-pentyn-1-ol の効率的合成法の開発

（[1] 静岡理工大，[2] イハラニッケイ化学工業，[3] 福寿製薬）○齋藤克哉 [1]，木村芳一 [2]，古澤修 [3]，小杉照男 [3]，桐原正之 [1]

1P-41　目的に応じた中分子ペプチド原薬 カラム精製工程の製法構築

（塩野義製薬）○越智俊輔，村田好徳

1P-42　光環化反応を鍵反応とする（－）-dehydro-*exo*-brevicomin の不斉全合成

（早大先進理工）○増田剛士，向井健，三善勇亮，鹿又宣弘

1P-43　酸素を酸化剤に用いた触媒的分子内 C-H ラクトン化反応の開発

（徳島文理大薬）○松本健司，橋本紀子，廣兼司，吉田昌裕

1P-44　鉄塩錯体を用いたハロゲン化アルキルと芳香族 Grignard 反応剤との
クロスカップリング反応

（横浜国大院工）丸山翼，松垣智，橋本徹，○山口佳隆

1P-45　多機能チオ尿素－ボロン酸触媒によるα,β－不飽和カルボン酸への
不斉アザーマイケル付加反応の開発

（[1] 京大院薬，[2] 武庫川女大薬，[3] Institute of Organic Chemistry, Hungary）○道上健一 [1]，葉山登 [1,2]，村上弘樹 [1]，Tamás Földes [3]，西林和也 [1]，小林祐輔 [1]，Imre Pápai [3]，竹本佳司 [1]

1P-46　フローシステムを用いる触媒的不斉連続反応の開発

（阪大産研）○滝澤忍，H.D.P.Wathsala，佐古真，岸鉄馬，笹井宏明

1P-47　インドロ [1,2-*b*][1,2] ベンゾチアジン -12- オン類の合成と酸化反応

（[1] 産総研，[2] 東理大理工）○清水政男 [1]，益田功太郎 [2]，田中真司 [1]，坂井教郎 [2]

1P-48　q NMR と PAT を用いた反応モニタリング

（[1] 富士フイルム，[2] 富士フイルム和光純薬）○大森皓史 [1]，三浦亨 [2]，松本正俊 [2]

1P-49　DIPSkewphos/PICA 誘導体 -Ru 錯体を触媒に用いた、多置換芳香族ケトン類ならびに
γ－およびδ－ケトエステル類の不斉水素化反応

（[1] 関東化学，[2] 北大院工）○内海典之 [1]，新井則義 [2]，川口慶 [2]，難波孝則 [2]，松本祐樹 [2]，片山武昭 [1]，安田俊尚 [1]，村田邦彦 [1]，大熊毅 [2]

1P-50　ファインバブル法と迅速反応条件最適化法による物質合成

（静大院工）○松尾圭哉，Péter Vámosi，金拓哉，佐藤浩平，鳴海哲夫，間瀬暢之

一般講演・ポスター発表

第2日目　7月27日(金)

○印は演者

2P-01　PAT を活用したフロー反応における反応速度論解析
（富士フイルム）○大森皓史，原田圭，松本秀樹，森田孝博，石田信也，和田健二

2P-02　水添反応での副生成物生成ルートの研究
（[1] メトラー・トレド，[2]Novartis Pharma AG）○藤澤吉文 [1]，Sonja Kamptmann[2]

2P-03　Gymnocin-B の LMNO フラグメントの合成研究
（名城大薬）○堀泰子，山崎稚奈，高澤圭輔，坂井健男，森裕二

2P-04　脱塩チューブを用いたリン酸塩緩衝液条件でのオンライン LC/MS による不純物分析
（エムエス・ソリューションズ）○清水幸樹，髙橋豊

2P-05　高い分取性能を有するアミロース誘導体型キラル分離用カラムの開発
（ワイエムシィ）○渡部毅，小林昌秀，山田喜彦，岩舘丈央，岩舘淳子，泉川智子，森田千尋，野澤さお子，黒田典孝

2P-06　グリセリンの触媒的不斉変換と短工程セラミド合成
（長崎大院医歯薬）○上野瑞貴，宮本圭介，山本耕介，栗山正巳，尾野村治

2P-07　$PhI(OAc)_2$ と LiBr の組み合わせによるメトキシベンジルアルコール類からの脱ヒドロキシメチル臭素化反応の開発
（[1] 近畿大薬，[2] 名城大農，[3] 立命館大総研）柴田彩杏 [1]，北本沙羅 [1]，藤村一真 [1]，濱本博三 [2]，中村光 [1,3]，三木康義 [1,3]，○前川智弘 [1]

2P-08　キラルリン酸金属塩を用いたインドールとアルキル基置換ニトロスチレンとの Friedel-Crafts アルキル化反応によるインドール誘導体の不斉合成
（学習院大理）○金子美桜，Ignacio Ibáñez Sánchez，秋山隆彦

2P-09　チオール担持した新規シリカゲル粒子 DualPore のパラジウムスカベンジャーとしての活性評価
（[1] ディーピーエス，[2] 岐阜薬大，[3] 浜理薬品工業）○宮本利一 [1]，小川綾 [2]，松尾知寛 [2]，市川智大 [2]，白鴻志 [1]，目黒寛司 [1,3]，山田強 [2]，澤間善成 [2]，佐治木弘尚 [2]

2P-10　(*Z*)-3- アリール -2- ブテン酸メチルおよび (*Z*)-2- アリール -2- ブテン酸メチルの実用的合成：*Organic Syntheses* 二題
（関学大院理工）○堤健之，蘆田雄一郎，仲辻秀文，田辺陽

2P-11　$TiCl_4$ / amine 反応剤を用いる C-C 結合反応の特異な反応性・選択性
（関学大院理工）○角野雅俊，田村奈生，花谷優太朗，田辺陽

2P-12　水を溶媒としたベンジルアルコールの触媒的脱水素化反応を経由するベンゾイミダゾールの合成
（東邦大薬）○氷川英正，一之瀬理沙，吉川晶子，東屋功

2P-13　α－ハロおよびα－スルホニルオキシ酢酸メチルの脱水型 Ti-Claisen 縮合と Strobilurin A 合成への応用
（関学大院理工）○福田圭吾，鎌田理沙，北口秀弥，仲辻秀文，田辺陽

2P-14　光学活性 2- スルファニルカルボン酸およびエステルのプロセス化学的合成ならびに HPLC による精密な光学純度決定法
（関学大院理工）○川元百世，佐々木亮祐，田辺陽

2P-15　エノールスルホナートを基質とするクロスカップリングおよび還元反応を用いた実用的多置換α,β－不飽和エステルの (*E*)-,(*Z*)- 立体補完的合成
（関学大理工）○吉竹大輔，佐藤有華，蘆田雄一郎，田辺陽

2P-16　光学活性パラジウム触媒を用いるα,α－ジチオアセトニトリルのニトロオレフィンへの不斉共役付加反応の開発
（名工大院工）○徳永あかり，斉藤光，近藤健，中村修一

2P-17　トリシアノシクロペンタジエニド類の合成と官能基変換
（名城大薬）○新帯雅之，尾方彩乃，大野義哲，坂井健男，森裕二

2P-18　超原子価ジアセトキシヨードベンゼンを用いた脂肪族カルボン酸の脱炭酸－臭素化反応の開発
（[1] 東大院薬，[2] 理研）○渡辺歩実 [1]，宮本和範 [1]，内山真伸 [1,2]

2P-19　ケトキシムから 1,5- 二置換テトラゾールの合成反応の開発
（近畿大薬）○中村光，森下かんな，柳綾沙美，山下優哉，前川智弘

2P-20　芳香族エステルの触媒的脱カルボニル型炭素－炭素結合形成反応の開発
（早大院先進理工）○大北俊将，武藤慶，山口潤一郎

2P-21　植物概日リズム調整剤 PHA の構造活性相関研究
（[1] 早大院先進理工，[2] 名大 ITbM）○齊藤杏実 [1]，武藤慶 [1]，中道範人 [2]，山口潤一郎 [1]

2P-22　パラジウム触媒を用いたベンジルアルコール類の脱芳香族的アリル化反応
（早大院先進理工）○小松田雅晃，武藤慶，山口潤一郎

2P-23　芳香族カルボン酸誘導体の脱カルボニル型炭素－ヘテロ元素結合形成反応
（早大院先進理工）○一色遼大，石飛耕太，淺原光太郎，武藤慶，山口潤一郎

2P-24　ベンゾチアゾリンを水素供与体として用いたキラルリン酸触媒による第三級インドリルアルコールの不斉還元
（学習院大理）○越阪部寛人，斎藤翔太，宮川雅道，秋山隆彦

2P-25　全アリール置換ヘテロアレーンの合成
（[1] 早大院先進理工，[2] 名大院理）○浅子貴士 [1]，鈴木真 [2]，伊丹健一郎 [2]，武藤慶 [1]，山口潤一郎 [1]

2P-26　キラルリン酸を用いた N-H トリフルオロメチルケトイミンに対する複素環化合物の不斉求核付加反応
（学習院大理）○吉田雅，宮川雅道，秋山隆彦

2P-27　*L*-selectrideを用いた官能基選択的脱メチル化反応
（[1]東理大薬，[2]帝京大薬，[3]武蔵野大薬）○牧野宏章[1]，長谷川結美[2]，井上賢秀[1]，田畑英嗣[2]，忍足鉄太[2]，夏苅英昭[2]，伊藤清美[3]，高橋秀依[1]

2P-28　キラル多座配位型AZADO/銅触媒を用いるラセミ第二級アルコールの空気酸化速度論的分割法の開発と応用
（東北大院薬）○笠畑洸希，笹野裕介，小暮直貴，小山純平，西山智弘，岩渕好治

2P-29　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の最適化
（和歌山県工業技術センター）町谷功司，○森一，西山靖浩，齋藤茜

2P-30　RCAI-56のα－カルバガラクトース部分の新規合成法
（[1]名大院生命農，[2]レグイミューン）○牛田直輝[1]，永井伸和[1]，石井保之[2]，西川俊夫[1]

2P-31　連続触媒プロセスによる二環式ピロリジン誘導体のエナンチオ選択的ワンポット合成
（阪大産研）○竹中和浩，Bijan Mohon Chaki，Jianfei Bai，滝澤忍，笹井宏明

2P-32　酸素架橋型超原子価ヨウ素触媒を鍵とするアミド類と芳香環の酸化的カップリング
（[1]立命館大薬，[2]立命館大総研）土肥寿文[1]，○堂地澪緒[1]，安井千尋[1]，佐々裕隆[1]，小関大地[1]，北泰行[2]

2P-33　クロラミン塩を求核剤とする*meso*-*N*-Ns アジリジンの触媒的不斉非対称化
（阪大院工）○山本拳也，南方聖司

2P-34　デザインスペースを活用したHPLCメソッド移管の効率化
（クロムソードジャパン）○小西一豪，Sergey Galushko

2P-35　α－クロロエノールトシラートの逐次段階的クロスカップリングを利用するフル置換α,β－不飽和エステルの（*E*)-,(*Z*)-立体補完的合成
（関学大院理工）○蘆田雄一郎，中田孝平，仲辻秀文，田辺陽

2P-36　トリアジンを基盤とした単離可能なエポキシ化剤Triazoxの開発
（[1]金沢大院医薬保，[2]神戸学院大薬）○別役樹[1]，五十嵐佑貴[1]，山田耕平[1]，北村正典[1]，平田紘基[1]，日置和人[2]，国嶋崇隆[1]

2P-37　疎水性タグを用いたIcatibant Acetateの合成
（[1]JITSUBO，[2]農工大）○久保大輔[1]，金井和昭[1]，荒木里之[1]，岩永なつみ[1]，鈴木康介[1]，鈴木秀明[1]，嶋一郎[1]，藤田秀司[1]，山崎貴史[1]，伊藤優[1]，遠藤真代[1]，岡田洋平[2]，千葉一裕[2]

2P-38　ホスファゼン塩基触媒によるアミノアルケンの分子内ヒドロアミノ化反応
（同志社女大薬）○山本康友，寺下真希，平野真有，宮脇あかり，富岡清

2P-39　(R)-3-Quinuclidinolの第２世代還元プロセス
（[1]Almac Sciences，[2]Arran chemical company）Iain Miskelly[1]，Stefan Mix[1]，Thomas S. Moody[1,2]，Andrew S. Rowan[1]，○服部正之[1]

2P-40　無水プロピルホスホン酸（T3P®，Allessan® CAP）の分析
（エーザイ）○大江浩志，広瀬修市，柿田譲

2P-41　マロン酸ジアルキルをプロトン源とする水素化ホウ素ナトリウムを用いた
グルコース型酸素官能基配置シクロヘキセノンのダブル還元反応
（中外製薬）○村形政利，木村昌寛

2P-42　モノカチオン型ポルフィリン色素修飾カーボンナノチューブ複合材料の開発：
調製手法と修飾効率
（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

2P-43　粒子形態情報と顕微ラマン分光法の複合測定による医薬品錠剤の解析
（[1] スペクトリス，[2] 明治薬大）○早内愛子 [1]，深水啓朗 [2]，岡山暉 [2]，大西優 [2]

2P-44　Practical Access to Homochiral C_1- and C_2-Symmetric Biaryl Diols
by Cooperative Lipase/Metal Catalysis
（[1] 阪大院薬，[2] エジプト Minia 大薬）○ Gamal A. I. Moustafa[1,2]，大木康寛 [1]，赤井周司 [1]

2P-45　Ti-Claisen 縮合、Ti- 直接アルドール反応を基軸とする、(-)-alternaric acid
および（-)-azaspirene の不斉全合成
（関学大院理工）小國祐美子，杉美貴子，村裕章，永瀬良平，仲辻秀文，御前智則，
○田辺陽

2P-46　ジメチルスルホキシド / アミン系弱塩基混合系の熱的危険性解析
（横国大院環境情報）○小泉勇斗 , 伊里友一朗 , 三宅淳巳

2P-47　植物概日時計長周期化分子 BML の構造活性相関研究
（[1] 早大院先進理工，[2] 名大 ITbM）○高原知明 [1]，武藤慶 [1]，中道範人 [2]，山口潤一郎 [1]

2P-48　イミノラジカル中間体を経由したフェナントリジン誘導体のワンポット合成反応
（千葉大院融合理工）○岸篤志，森山克彦，東郷秀雄

2P-49　キラル NHC 触媒を用いるα－ヒドロキシカルボン酸誘導体の速度論的光学分割
（[1] 徳島大院薬，[2] 京大院薬）○山田健一 [1]，王胤力 [1]，猪熊翼 [1]，山岡庸介 [2]，
高須清誠 [2]

2P-50　かさ高い対称ジエステルの実用的な高選択的モノ加水分解反応
（室蘭工業大工）○庭山聡美，Jianjun Shi

Graphical Abstract

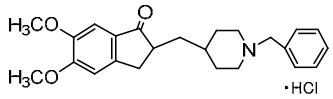
Day 1 〔July 26〕

I-1

Role of Process Chemistry through Pharmaceutical Product Lifecycle

-The case of donepezil hydrochloride 'Aricept' which is therapeutic agent for Alzheimer type dementia-

Akio Imai, Project management Group, Japan Regional Quality, Global Quality Headquarters, Eisai Co., Ltd.



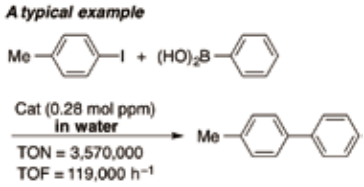
donepezil hydrochloride

I-2

Development of Hyper-Functional Immobilized Catalysts based on the "Umbrella Effect"

Yasuhiro Uozumi

Institute for Molecular Science and RIKEN

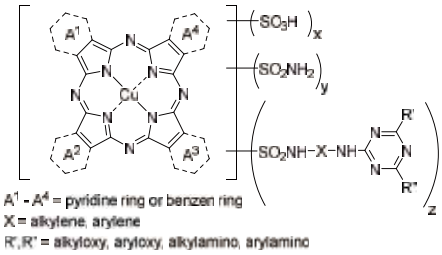


I-3

Development of Cyan dye for Inkjet printer

Takafumi Fujii*

Group II, Functional Chemicals R&D Lab., Nippon Kayaku Co.,Ltd



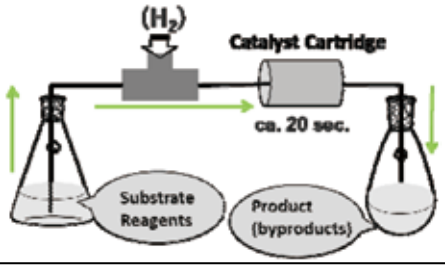
I-4

Near-future-conscious Process Chemistry Research

~Thermal and Microwave-enhanced Flow Reactions Using Heterogeneous Catalytic System ~

Hironao Sajiki*

Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University



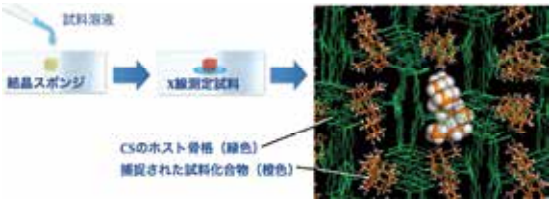
I-5

CORNING AFR: the efficiency of micro flow combined with productivity of batch reactor

Roland Guidat
Corning Advanced Flow Reactor

Capillary have not the most efficient heat and mass transfer properties. Good chemical engineering performances is a must, however not enough to make a performing industrial flow reactor.

I-6



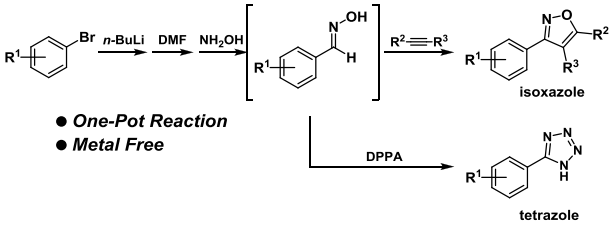
結晶スポンジ(CS)法の概念図　（CS は ZnI_2 と有機三座配位子で作られる細孔性金属錯体）

1P-01

One-Pot Transformation of Aryl Bromides into 5-Aryltetrazoles and 3-Arylisoxazoles via Aldoximes.

Kobayashi Eiji*, Hideo Togo

Graduate School of Science, Chiba University.

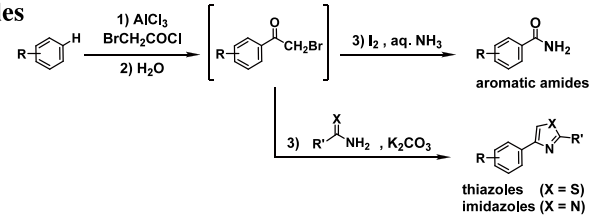


1P-02

One-Pot Preparation of Aromatic Amides, 4-Arylthiazoles and 4-Arylimidazoles from Aromatic compounds

Takahiro Yamamoto*, Hideo Togo

Graduate School of Science, Chiba University.



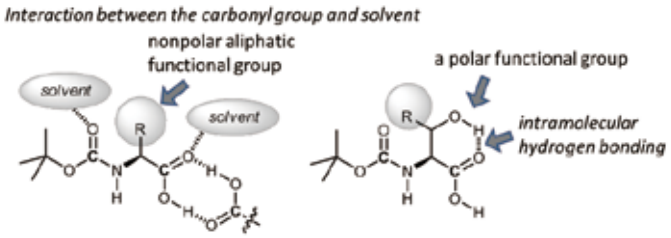
1P-03

Evaluation of intra- and inter-molecular interactions of amino acid derivatives in solutions by ^{13}C NMR spectroscopy

Saori Chaki[1], Yoshikazu Hiraga*[1], Satomi Niwayama[2], Yuri Uyama[1], Ryosuke Hoshide[1], Kanji Yoshimoto[1]

[1] Hiroshima Institute of Technology

[2] Muroran Institute of Technology

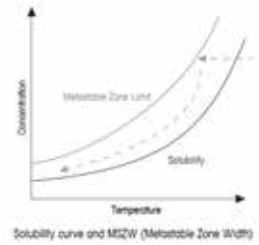


1P-04

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

Mayu Nakatsukasa*, Roland Hass, Jon Goode and Ian Haley

Mettler-Toledo Ltd.



1P-05

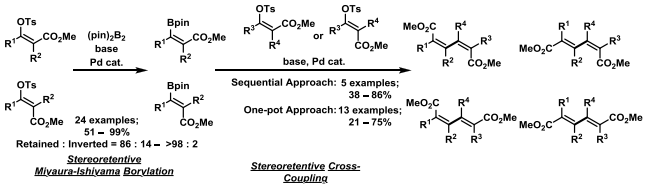
Sequantial Cross-coupling Reaction Strategy: (2*E*,4*E*)-, (2*Z*,4*Z*)-Stereocomplementary Synthesis of Multi-Substituted dienes

Taichi Takemoto*, Yutaro Hanatani,

Hidefumi Nakatsuji, Yoo Tanabe

Department of Chemistry, School of Sciece and Technology,

Kwansei Gakuin Univ.



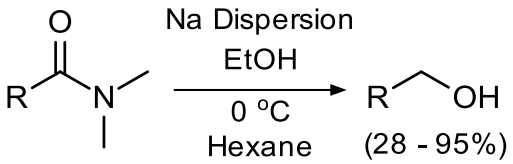
1P-06

The Use of a High Surface Area Sodium Dispersion for the Reduction of Aliphatic Esters and Tertiary Amides

D. Neil Work[1], Glenn Carroll[1], Mitsuhiko Izawa[2]*

[1]Vertellus

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



1P-07

In Situ Monitoring for Continuous Chemistry

Yoichi Yamasaki*, Brian Wittkamp, Ayman D. Allian, Steven Richter

AutoChem Business Unit, Mettler-Toledo

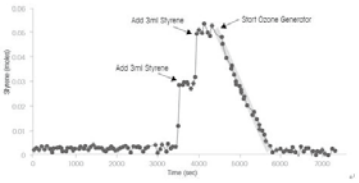


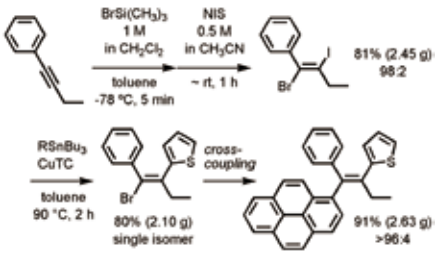
Figure 3. ReactIR™ concentration profile of CH band at 780cm-1

1P-08

Differentially Substituted Olefin Template Strategy for Synthesis of Tetrasubstituted Alkenes from (*E*)-1-bromo-2-iodoalkenes

* Tetsuo Iwasawa, Naoki Endo

Department of Materials Chemistry, Ryukoku University

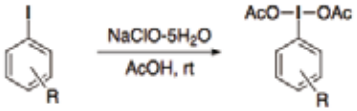


1P-09

An efficient method for the synthesis of (diacetoxyiodo)arene using sodium hypochlorite pentahydrate

Kazunori Miyamoto[1]*, Ayumi Watanabe[1], Tomohide Okada[2], Tomotake Asawa[2], Masanobu Uchiyama[1,3]

[1]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, [2]Nippon Light Metal Co., Ltd. [3]RIKEN



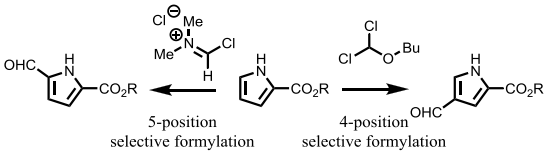
1P-10

New preparations of Vilsmeier reagent and dichloromethyl alkyl ethers, and their applications to regioselective formylations of 1*H*-pyrrole-2-carboxylate

T. Warashina[1]*, D. Matsuura[1], Y. Kimura[1],

T. Sengoku[2], M. Takahashi[2], H. Yoda[2]

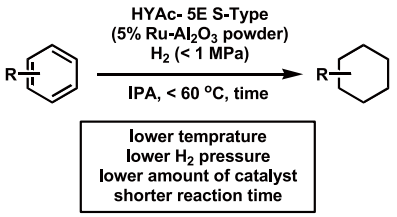
[1.] Iharanikkei Chemical Industry Co., Ltd., [2.] Shizuoka University



1P-11

Highly Active Ruthenium Catalyst for Ring Hydrogenation

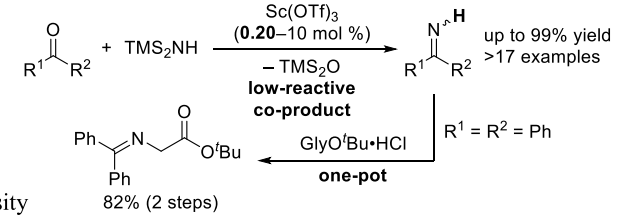
Yoshiyuki Wada*, Tomoteru Mizusaki, Akira Komatsu, Hiroyasu Suzuka,
Shinji Ueno, Yukio Takagi
Chemical Catalysts R&D Dept., N.E.CHEMCAT Corporation



1P-12

Development of a Novel Catalytic Direct Synthetic Method of *N*-Unprotected Ketimines

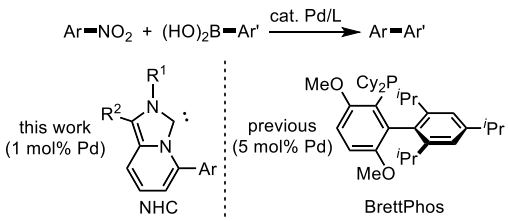
Yuta Kondo*, Kazuhiro Morisaki, Yoshinobu Hirazawa,
Hiroyuki Morimoto, Takashi Ohshima
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University



1P-13

NHC/Pd Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Nitroarenes

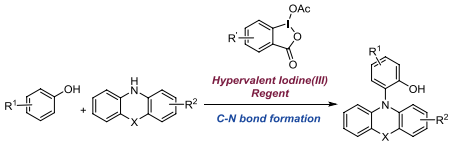
Myuto Kashihara*, Kazuhiko Semba, Yoshiaki Nakao
Graduate School of Engineering, Kyoto Univ.



1P-14

Oxidative C-N bond formation reaction of phenols with phenothiazines using hypervalent iodine(Ⅲ) reagent

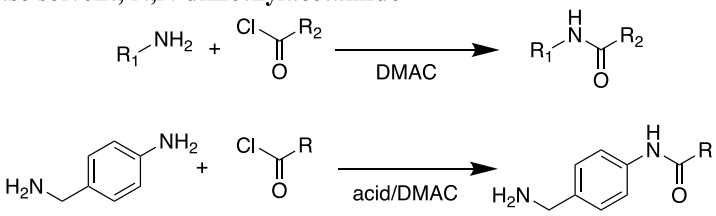
Koji Morimoto [1,2], Kentaro Toda [1]*, Hitoshi Takeuchi [1], Toshifumi Dohi [1,2]
Yasuyuki Kita [2]
([1] College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University,
[2] Research Organization of Science and Technology, Ritsumeikan University)



1P-15

Amide formation reactions using latent base solvent, N,N-dimethylacetamide

Rikuto Otsuka*, Tomohiko Ohwada,
Kazuo Maruhashi
Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
The University of Tokyo

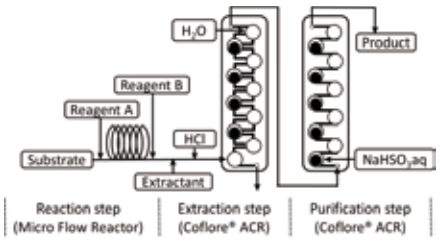


1P-16

Continuous process development using Micro Flow Reactor

Toshiyuki Kawanabe*, Shinichi Furusato

Production Technology Dept., Minamata, JNC corporation.

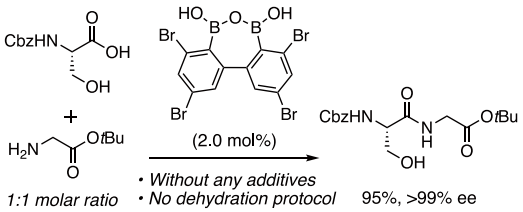


1P-17

Dehydration-Free Direct Amidation of Carboxylic Acids with Amines Catalyzed by Diboronic Acid Anhydride

Naoyuki Shimada*, Mai Hirata, Masayoshi Koshizuka, Naoki Ohse, Kazuishi Makino

Department of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University

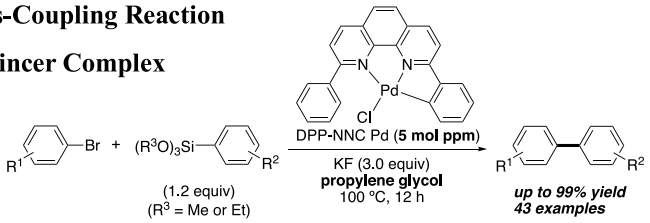


1P-18

Development of the Highly Efficient Hiyama Cross-Coupling Reaction Using Ppm Loading Amout of a Palladium NNC-Pincer Complex

Shun Ichii*, Go Hamasaka, Yasuhiro Uozumi

Institute for Molecular Science (IMS), SOKENDAI



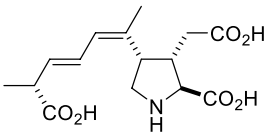
1P-19

Synthetic study of (–)-domoic acid

Shigeru Nishizawa*[1], Takuma Ohnishi[1], Yu Oyagi[1], Shingo Sasaki[1], Hiroto Suzuki[1]

Ouchi Hitoshi[1], Makoto Inai[1], Tomohiro Asakawa[2], Fumihiko Yoshimura[1], Toshiyuki Kan[1]

School of Pharmaceutical Science, University of Shizuoka



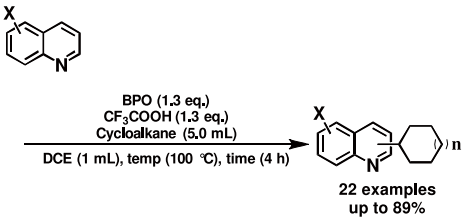
(-)-Domoic Acid

1P-20

Metal-Free Introduction of Cycloalkanes onto Electron-Deficient Nitrogen-Containing Heteroaromatics via Radical Pathway

Luan Zhou*, Hideo Togo

Graduate School of Science, Chiba University

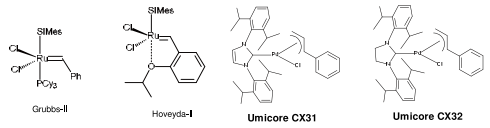


1P-21

Industrially Applicable Leading-Edge Ru-Based Metathesis Catalysts and NHC-Palladium Catalysts for Cross-Coupling Reactions

Yoshiaki Horiguchi*

Precious Metals Chemistry, Umicore Japan KK



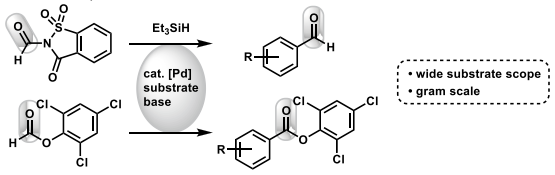
1P-22

Safe, Practical, and Catalytic Carbonylation Reactions Using Carbon Monoxide Surrogates

Hideyuki Konishi[1]*, Masataka Fukuda[1], Tomoyuki Sekino[1], Tsuyoshi Ueda[2], Kei Manabe[1]

[1]School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

[2]Process Technology Research Laboratories, Pharmaceutical Technology Division, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

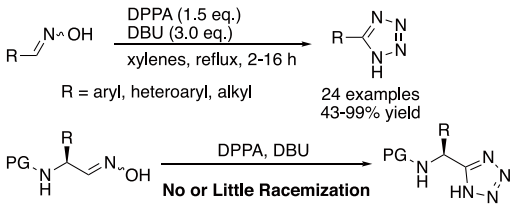


1P-23

A Practical Synthesis of 5-Substituted 1*H*-Tetrazoles utilizing Diphenyl Phosphorazidate as Both Activator and Azide Source

Kotaro Ishihara[1]*, Mayumi Kawashima[1], Takatoshi Matsumoto[2], Takayuki Shioiri[1], Masato Matsugi[1]

[1] Faculty of Agriculture, Meijo University, [2] Institute of Multidisciplinary Research for Advanced Materials, Tohoku University



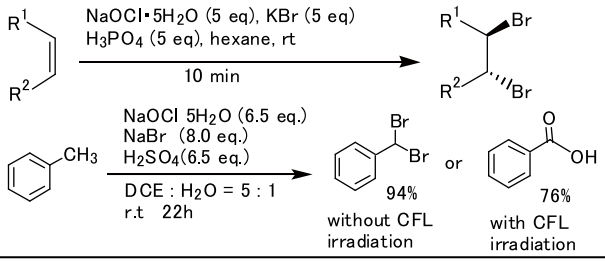
1P-24

Bromination of organic compounds using sodium hypochlorite pentahydrate with bromide ion

Kouta Adachi,[1]* Tomomi Akiyama,[1] Rie Osugi,[1] Yoshikazu Kimura, [2] Masayuki Kirihara[1]

[1]Shizuoka Institute of Science and Technology,

[2] Iharanikkei Chemical Industry Co., Ltd.

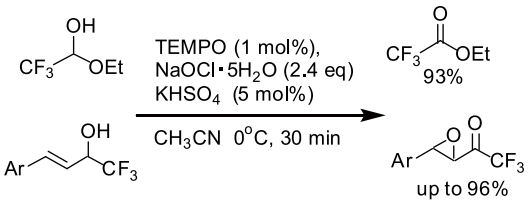


1P-25

Oxidation of alcohols containing fluorine using sodium hypochlorite pentahydrate

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

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

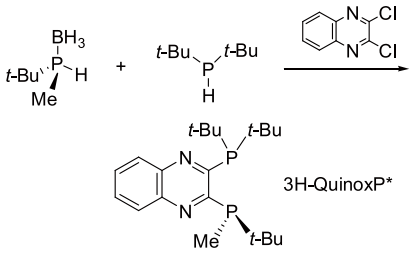


1P-26

Industrial Production of Synthetically Useful Phosphine Ligands from Sterically Hindered Alkyl Phosphines

Ken Tamura, Natsuhiro Sano*, Eiji Hirakawa, Satoshi Takeshita, Tsuneo Imamoto

Specialty Products R&D Dept., Nippon Chemical Industrial Co., Ltd.

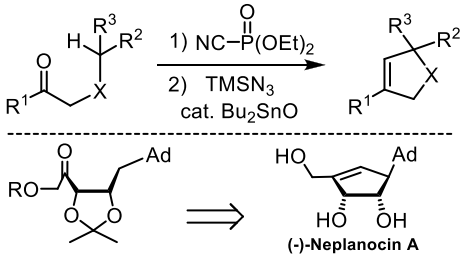


1P-27

Syntheses of 5-membered rings from cyanophosphates under neutral conditions: Synthesis of (-)-neplanocin A

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

Osaka University of Pharmaceutical Sciences

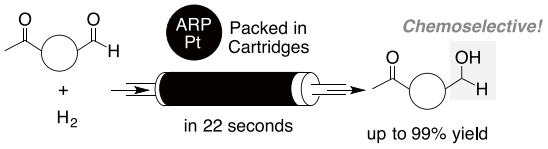


1P-28

Chemoselective Flow Hydrogenation of Aldehydes in Water in Water with an Amphiphilic Polymer-Supported Platinum Nanocatalyst

Takao Osako*, Kaoru Torii, Shuichi Hirata, Yasuhiro Uozumi

Institute for Molecular Science, JST-ACCEL



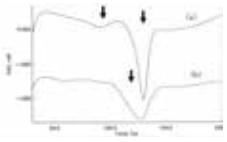
1P-29

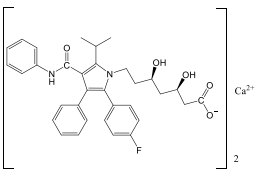
Approaches to find pure crystalline form from crystalline forms mixture

- Case study on polymorph screening of atorvastatin calcium –

Sayuri Ukida*, Masayuki Yamashita, Yuko Yoshida, Mitsuhisa Yamano

Chemical R&D Division, Spera pharma, Inc.,



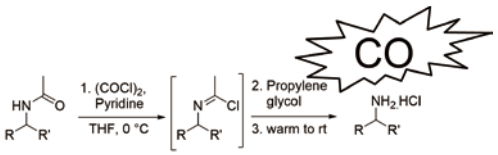


1P-30

Real-time monitoring of carbon monoxide gas by gas analyzer

Kiyoto Sawamura*,Wataru Katoda, Takayuki Miyake, Kenta Jonoue

Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.

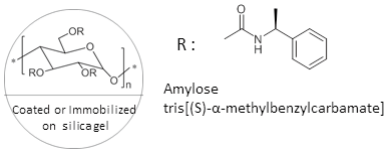


1P-31

High Chiral Recognition Ability of Polysaccharide Based Immobilized column "CHIRALPAK® IH"

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

CPI Company, DAICEL Corporation

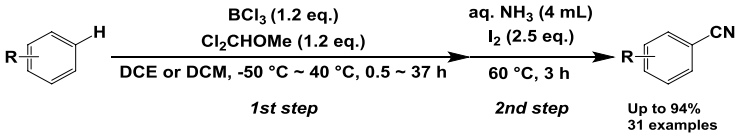


1P-32

Transition-metal-free and Metal-cyanide-free One-pot Transformation of Arenes to Aromatic Nitriles

Kohei Imahase*, Hideo Togo

Graduate School of Science, Chiba University

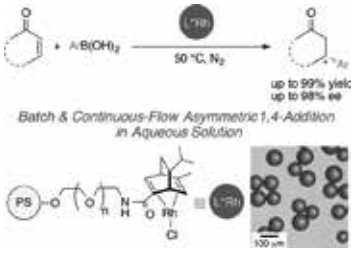


1P-33

Aqueous Asymmetric 1,4-Addition Catalyzed by an Amphiphilic Resin-Supported Chiral Diene Rhodium Complex

Guanshuo Shen,* Takao Osako, Makoto Nagaosa, Yasuhiro Uozumi

Institute for Molecular Science, JST-ACCEL, SOKENDAI

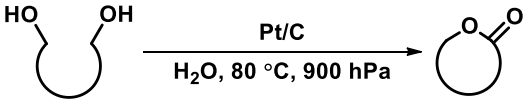


1P-34

Lactone synthesis from diols by Pt/C-catalyzed dehydrogenation under reduced pressure

Ryoya Takakura*, Kazuho Ban, Yoshinari Sawama, Hironao Sajiki

Gifu Pharmaceutical University

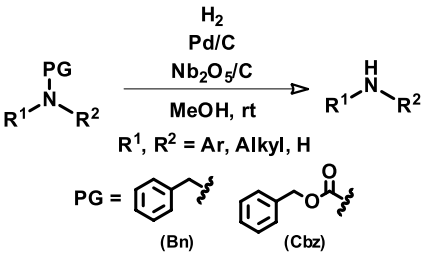


1P-35

Facilitative Effect of Niobic Acid on Carbon to Hydrogenative Deprotection of *N*-Benzyl Groups

Yuta Yamamoto[1]*, Ban Kazuho[1], Yukio Takagi[2], Masatoshi Yoshimura[2], Yoshinari Sawama[1], Hironao Sajiki[1]

[1]Gifu Pharmaceutical University, [2]N. E. Chemcat Corporation

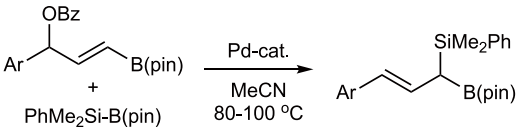


1P-36

Palladium-Catalyzed Synthesis of *α*-Silyl-Substitued Allylic Boronates using 3-Boryl-Substituted Allyl Benzoates and Silylboranes

Miki Murakami*, Juri Sakamoto, Yoshikazu Horino, Hitoshi Abe

Graduate School of Science and Engineering, University of Toyama



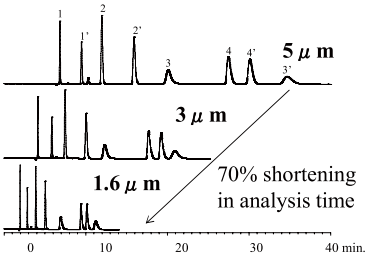
1P-37

Ultrafast enantiomeric separations using 1.6μm particle packed into chiral column named as "CHIRALPAK® U series"

Daisuke Fukuda*, Keisuke Yokota, Yoshiki Ueyama,

Shinpei Ono, Ryota Hamasaki, Takafumi Onishi, Atsushi Ohnishi

Life Science Development Center, CPI Company, DAICEL Corporation



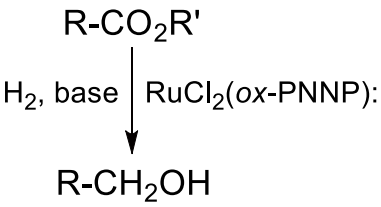
1P-38

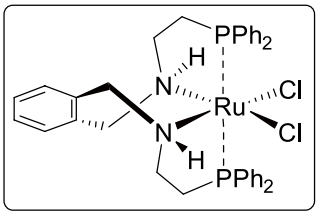
An Effective Catalyst for Chemoselective Hydrogenation of Esters: $RuCl_2$(*ox*-PNNP)

Yuji Nakayama*, Naota Yokoyama, Hideki Nara

Corporate Research & Development Division,

Takasago International Corporation





1P-39

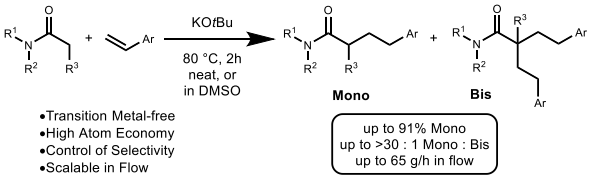
Addition-reaction of amides to styrenes

Soma Tamaoki[1]*, Joshua P. Barham[12], Noriyuki Ohneda[2],

Tadashi Okamoto[2], Hiromichi Odajima[2], Hiromichi Egami[1],

Yoshitaka Hamashima[1]

[1]University of Shizuoka, [2]SAIDA FDS INC.



1P-40

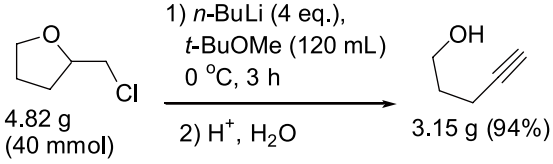
Efficient synthesis of 4-pentyn-1-ol

Katsuya Saito, [1*] Yoshikazu Kimura,[2] Osamu Furusawa, [3]

Teruo Kosugi,[3] Masayuki Kirihara[1]

[1] Shizuoka Institute of Science & Technology,

[2] Iharanikkei Industry Co., Ltd., [3] Fukuzyu pharmaceutical Co., Ltd.

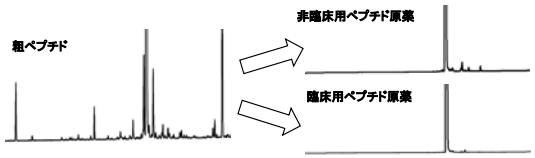


1P-41

Construction of Column Purification Process of Middle Molecular Peptide API, Depending on the Purpose of Use.

Shunsuke Ochi*, Yoshinori Murata

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

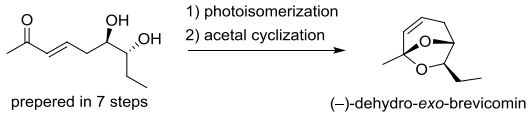


1P-42

Asymmetric total synthesis of (–)-dehydro-*exo*-brevicomin via photocyclization reaction

Tsuyoshi Masuda*, Ken Mukai, Yusuke Miyoshi, Nobuhiro Kanomata

Department of Chemistry and Biochemistry, Waseda University

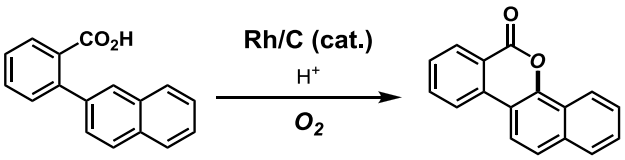


1P-43

Heterogeneous metal catalyzed aerobic intramolecular C-H lactonization

Kenji Matsumoto*, Noriko Hashimoto, Tsukasa Hirokane, Masahiro Yoshida

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University

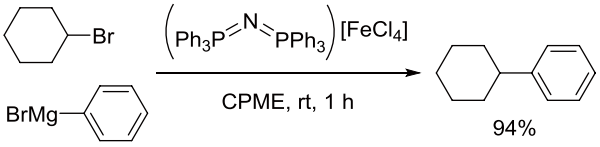


1P-44

Cross-Coupling Reaction of Alkyl Halides with Aryl Grignard Reagents Using Ferrate Salts

Tsubasa Maruyama, Masaru Matsugaki, Toru Hashimoto, Yoshitaka Yamaguchi*

Yokohama National University



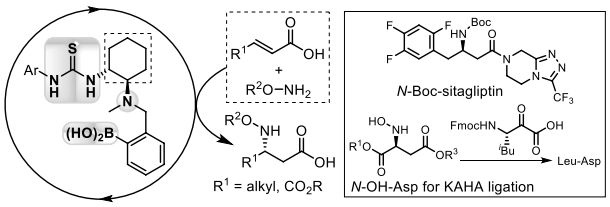
Iron-Catalyzed Cross-Coupling Reaction

1P-45

Asymmetric Aza-Michael Addition of α,β-Unsaturated Carboxylic Acids Catalyzed by Multi-Functional Thiourea/Boronic Acids

Kenichi Michigami[1]*, Noboru Hayama[1,2], Hiroki Murakami[1], Tamás Földes[3], Kazuya Nishibayashi[1], Yusuke Kobayashi[1], Imre Pápai[3], Yoshiji Takemoto[1]

(1 Kyoto University, 2 Mukogawa Women's University
3 Institute of Organic Chemistry, Hungary)

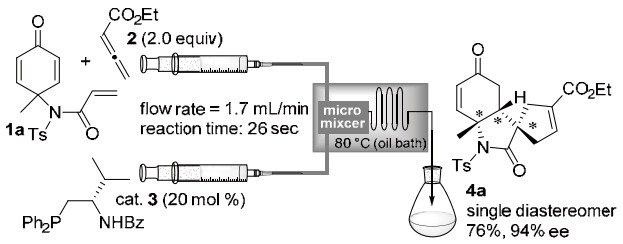


1P-46

Development of Catalytic and Enantioselective Sequential Reaction in Flow System

S. Takizawa*, H. D. P. Wathsala, M. Sako, K. Kishi, H Sasai

ISIR, Osaka University



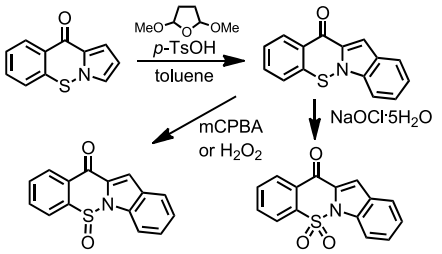
1P-47

Synthesis of Indolo[1,2-*b*][1,2]benzothiazin-12-ones and their Oxidation

Masao Shimizu[1]*, Kotaro Masuda[2], Shinji Tanaka[1], Norio Sakai[2]

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

[2]Department of Pure and Applied Chemistry, Tokyo University of Science



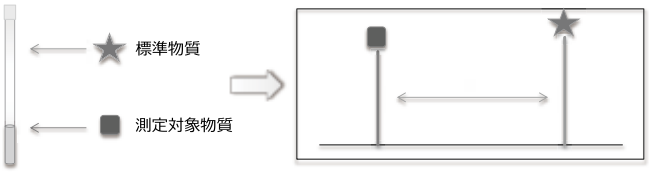
1P-48

In-situ reaction monitoring using qNMR and PAT

Koji Omori[1]*, Toru Miura[2], Masatoshi Matsumoto[2]

[1]FUJIFILM Corporation

[2]FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation



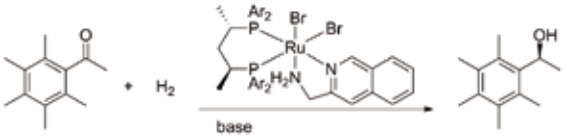
1P-49

Asymmetric Hydrogenation of Polysubstituted Aromatic Ketones and γ- or δ-Keto Esters Catalyzed by the DIPSkewphos/PICA Derivative–Ru Complexes

1 Kanto Chemical Co., Inc. 2 Hokkaido University

Noriyuki Utsumi 1*, Noriyoshi Arai 2, Kei Kawaguchi 2,

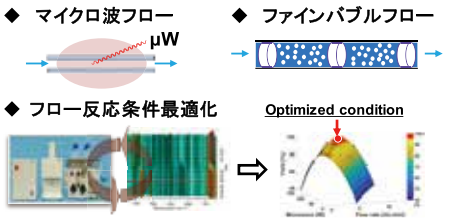
Takanori Namba 2, Yuki Matsumoto 2, Takeaki Katayama 1, Toshihisa Yasuda 1, Kunihiko Murata 1, Takeshi Ohkuma 2



1P-50

Synthetic strategy using fine bubble and rapid reaction optimization method

Keiya Matsuo*, Péter Vámosi, Takuya Kon, Kohei Sato,
Tetsuo Narumi, Nobuyuki Mase
Applied Chemistry and Biochemical Engineering Course, Department of Engineering,
Graduate School of Integrated Science and Technology, Shizuoka University

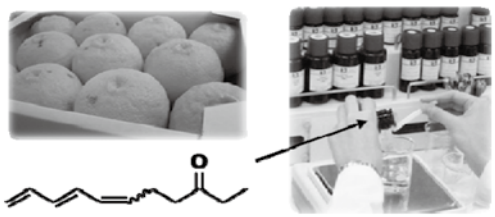


Day 2 〔July 27〕

I-7

Development of High-performance Flavor and Fragrance Ingredients

Hiroyuki Watanabe
Technical Research Institute, R&D Center, T. Hasegawa Co., Ltd.

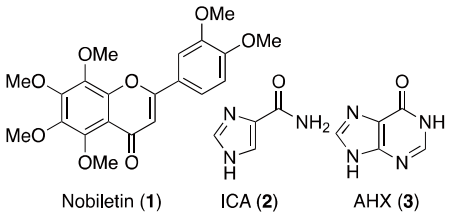


I-8

Demonstration of practical total synthesis of natural products to enable 100 g scaling

Toshiyuki Kan*

School of Pharmaceutical Science, University of Shizuoka.



I-9

Issues and Prospects in Special Peptide Manufacturing – Expectation for PeptiStar Inc.

Keiichi Masuya*

Executive Vice President, PeptiDream Inc.

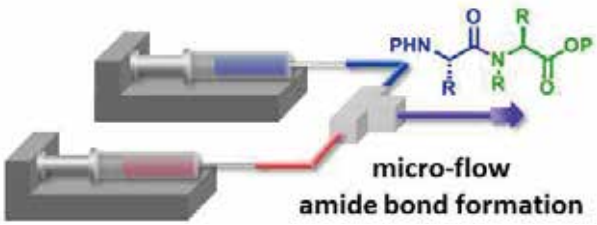
R＆D Executive Officer, PeptiStar Inc.

I-10

Development of Micro-flow Amide Bond Formation toward Innovation of Peptide Synthesis

Shinichiro Fuse*

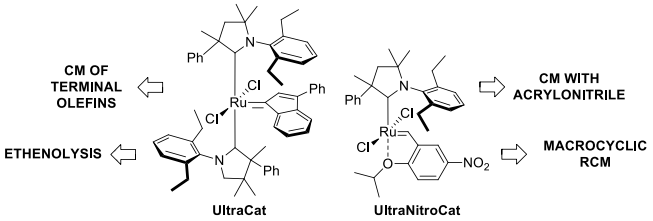
Lab. for Chem. and Life Sci., IIR, Tokyo Tech



I-11

Process Oriented Olefin Metathesis – Development and Application of Cyclic Alkyl Amino Ruthenium Complexes

Andrzej Tracz*, Rafal Gawin, Michal Chwalba, Anna Gawin, Krzysztof Skowerski
Apeiron Synthesis S.A.

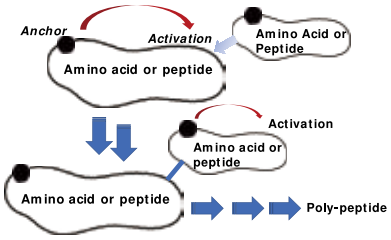


I-12

From Lewis Acid Catalyst to Peptide Synthesis

Hisashi Yamamoto

Molecular Catalyst Research Center, Chubu University



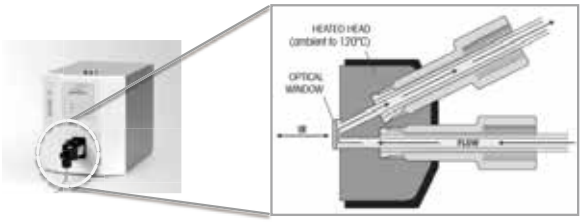
2P-01

Reaction kinetics analysis in flow conditions using PAT

Koji Omori*, Kei Harada, Hideki Matsumoto,

Takahiro Morita, Shinya Ishida, Kenji Wada

FUJIFILM Corporation

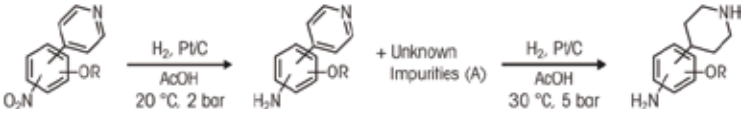


2P-02

Root Cause of By-Product Formation in a Hydrogenation Reaction

Yoshifumi Fujisawa1*, Sonja Kamptmann2

1Mettler Toredo K.K., 2 Novartis Pharma AG, Basel



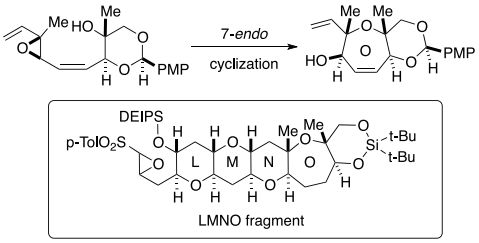
2P-03

Synthetic study of the LMNO fragment of gymnocin-B

Yasuko Hori*, Wakana Yamazaki, Keisuke Takazawa,

Takeo Sakai, Yuji Mori

Faculty of Pharmacy, Meijo University

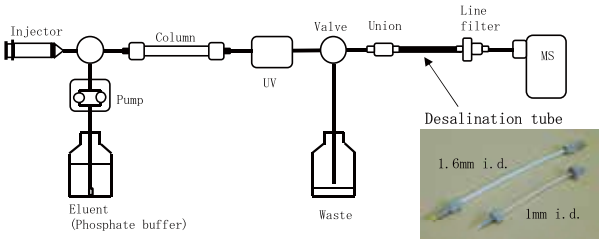


2P-04

LC/MS analyses of impurities under the phosphate buffer using the online desalination tube

Sachiki Shimizu*, Yutaka Takahashi

MS-Solutions Ltd.



2P-05

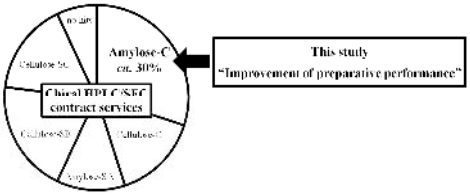
Development of Amylose-based Chiral Separation Column with Excellent Preparative Performance

Tsuyoshi Watabe*, Masahide Kobayashi, Yoshihiko Yamada,

Takehiro Iwadate, Junko Iwadate, Tomoko Izukawa,

Chihiro Morita, Saoko Nozawa, Noritaka Kuroda

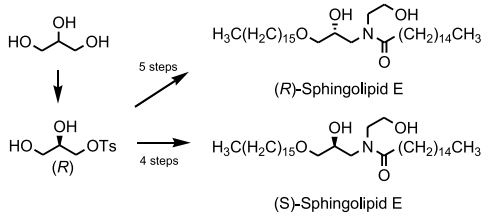
YMC Co.,Ltd.



2P-06

Catalytic asymmetric transformation of glycerine and its application to facile preparation of ceramide.

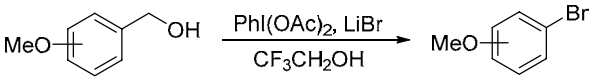
Mizuki Ueno*, Keisuke Miyamoto, Kosuke Yamamoto,
Masami Kuriyama, Osamu Onomura
Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University



2P-07

Dehydroxymethyl bromination reaction of methoxybenzyl alcohol using the combination of PhI(OAc)$_2$ and LiBr

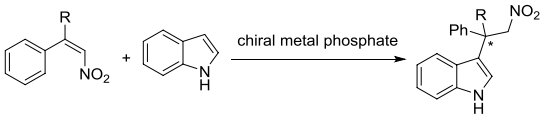
Ayako Shibata, Sara Kitamoto, Kazuma Fujimura,
Hiromi Hamamoto, Akira Nakamura, Yasuyoshi Miki,
Tomohiro Maegawa*
School of Pharmaceutical Sciences, Kindai University, Faculty of Agriculture,Meijo University, Research Organization of Science and Technology, Research Center for Drug Discovery and Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University



2P-08

Enantioselective Friedel-Crafts Alkylation Reaction of Indoles with non-activated *β*-Alkyl-*β*-Nitrostyrenes Catalyzed by Chiral BINOL Phosphates

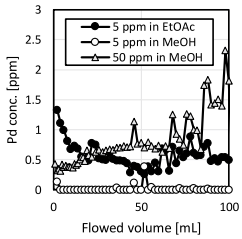
Mio Kaneko*, Ignacio Ibáñez Sánchez, Takahiko Akiyama
Department of Chemistry, Gakushuin University



2P-09

Performance Evaluation as a Metal Scavenger of Newly Developed DualPore Silica Beads with Thiol Ligand

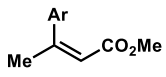
Riichi Miyamoto[1]*, Aya Ogawa[2], Tomohiro Matsuo[2], Tomohiro Ichikawa[2], Hong-zhi Bai[1],
Kanji Meguro[1,3], Tsuyoshi Yamada[2], Yoshinari Sawama[2], and Hironao Sajiki[2]
[1]DPS Inc., [2]Gifu Pharmaceutical University, [3]Hamari Chemicals, Ltd.



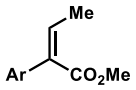
2P-10

Practical syntheses of methyl (*Z*)-3-arylbut-2-enoates and methyl (*Z*)-2-arylbut-2-enoates : Two subjects in *Organic Syntheses*

Takeshi Tsutsumi,* Yuichiro Ashida, Hidefumi Nakatsuji,
Yoo Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin Univ.



Methyl (*Z*)-3-arylbut-2-enoate

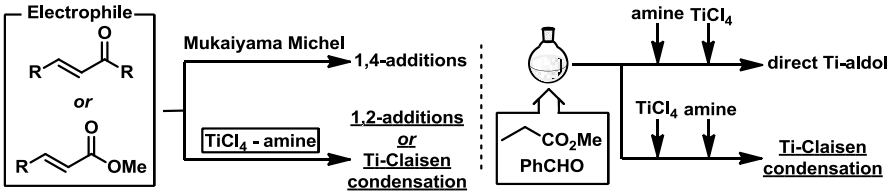


Methyl (*Z*)-2-arylbut-2-enoate

2P-11

Specific reactivity and selectivity concerning C-C bond forming reactions utilizing $TiCl_4$ / amine reagent

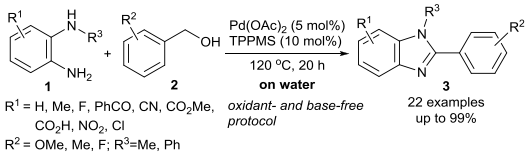
Masatoshi Kakuno,* Nao Tamura, Yutaro Hanatani, Yoo Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University.



2P-12

Palladium-Catalyzed Dehydrogenation of Benzyl Alcohols for Construction of 2-Arylbenzimidazoles "On Water"

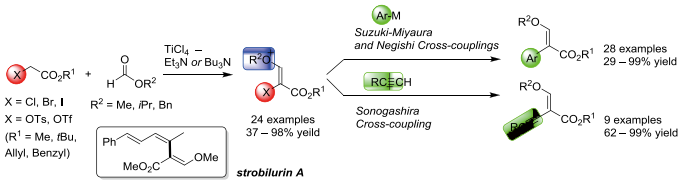
Hidemasa Hikawa*, Risa Ichinose, Shoko Kikkawa, Isao Azumaya
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University



2P-13

Dehydration-type Ti-Claisen condensation (carbonhomologation) of α-heteroatom-substituted acetates with alkyl formats: Utilization as (*Z*)-stereodefined cross-coupling partners and application to concise synthesis of Strobilurin A

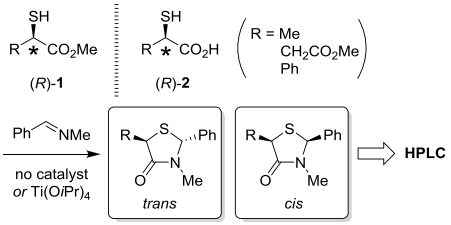
Keigo Fukuda,* Risa Kamada, Hideya Kitaguchi, Hidefumi Nakatsuji, Yoo Tanabe
Kwansei Gakuin University



2P-14

Chiral Syntheses of Methyl or Benzyl (*R*)-2-Sulfanylcarboxylic Esters and Acids with Optical Purity Determination using HPLC

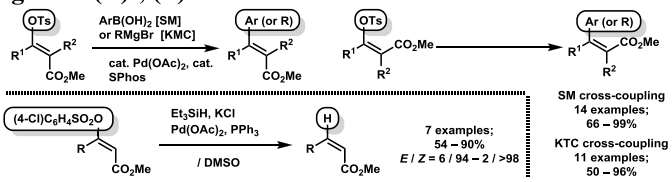
Momoyo Kawamoto,* Ryosuke Sasaki, Yoo Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University



2P-15

Stereocomplementary preparation of multisubstituted (*E*)-, (*Z*)-α,β-unsaturated esters by stereoretentive cross-coupling and reduction reactions starting from (*E*)-, (*Z*)-sterodefined enol sulfonates

Daisuke Yoshitake,* Yuka Sato, Yuichiro Ashida, Yoo Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology,
Kwansei Gakuin Univ.

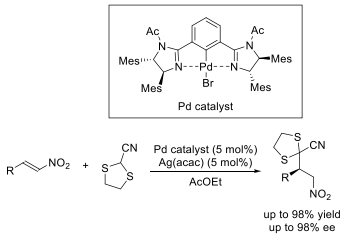


2P-16

Enantioselective conjugate addition of α,α-dithioacetonitriles with nitrostyrenes using chiral Pd complexes

Akari Tokunaga*, Hikari Saito, Masaru Kondo, Shuichi Nakamura

Department of Life science and applied chemistry, Nagoya Institute of Technology

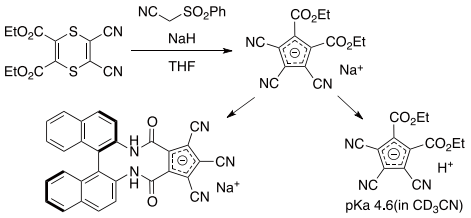


2P-17

Synthesis of tricyanocyclopentadienides and functional group transformation.

Masayuki Shintai*, Ayano Ogata, Yoshinori Ohno, Takeo Sakai, Yuji Mori

Faculty of Pharmacy, Meijo University

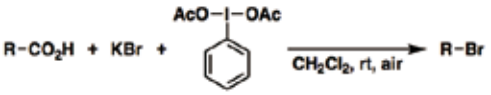


2P-18

Decarboxylative Bromination of Aliphatic Carboxylic Acid Using Hypervalent (Diacetoxyiodo)benzene

Ayumi Watanabe[1]*, Kazunori Miyamoto[1], Masanobu Uchiyama[1,2]

[1]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, [2]RIKEN



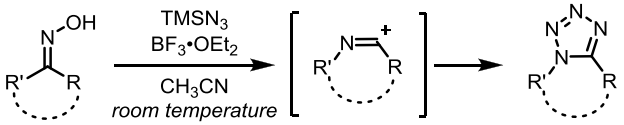
2P-19

Efficient Synthesis of 1,5-Disubstituted Tetrazoles from Ketoximes

Akira Nakamura*, Kanna Morishita, Asami Yanagi,

Yuya Yamashita, Tomohiro Maegawa

School of Pharmaceutical Sciences, Kindai University.

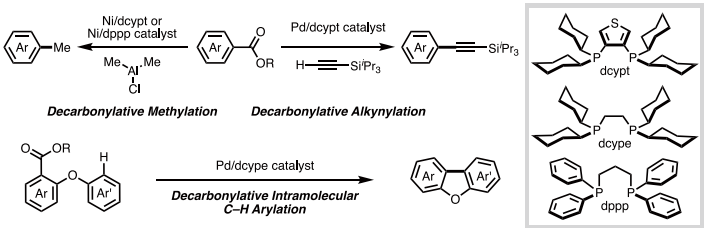


2P-20

Catalytic Decarbonylative C–C Bond Formation of Aromatic Esters

Toshimasa Okita*, Kei Muto, Junichiro Yamaguchi

Waseda University

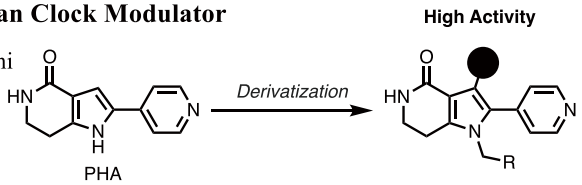


2P-21

Structure-Activity Relationship Study of PHA, A Circadian Clock Modulator

Ami N. Saito*, Kei Muto, Norihito Nakamichi, Junichiro Yamaguchi

Waseda University and Nagoya ITbM

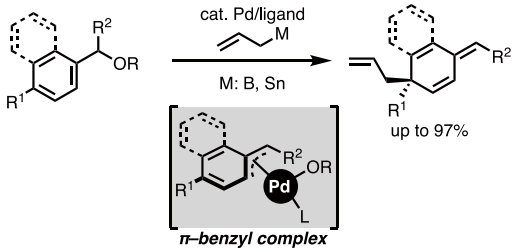


2P-22

Pd-catalyzed Dearomative Allylation of Benzylic Alcohols

Masaaki Komatsuda*, Kei Muto, Junichiro Yamaguchi

Waseda University



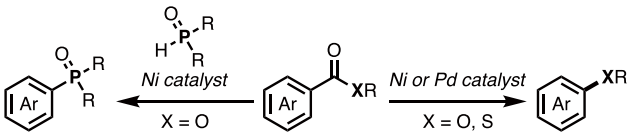
2P-23

Decarbonylative C–Heteroatom Bond Formation of Carboxylic Acid Derivatives

Ryota Isshiki*, Kota Ishitobi, Kotaro Asahara,

Kei Muto, Junichiro Yamaguchi

Waseda University.



2P-24

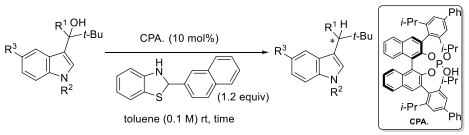
Chiral Phosphoric Acid Catalyzed

Asymmetric Reduction of Tertiary Indolyl Alcohol

with Benzothiazoline

Hiroto Osakabe*, Shota Saito, Masamichi Miyagawa, Takahiko Akiyama

Department of Chemistry, Faculty of Science, Gakushuin University



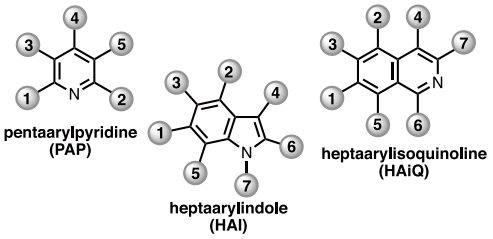
2P-25

Synthesis of Multiarylated Heteroarenes

Takashi Asako*, Shin Suzuki, Kenichiro Itami, Kei Muto,

Junichiro Yamaguchi

Waseda University and Nagoya University

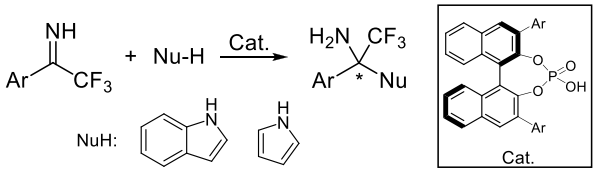


2P-26

Enantioselective Nucleophilic Addition Reaction of Heteroaromatics to Trifluoromethylated N-H Ketimines by Means of Chiral Phosphoric Acid

Masaru Yoshida*, Masamichi Miyagawa, Takahiko Akiyama

Department of Chemistry, Gakushuin University.

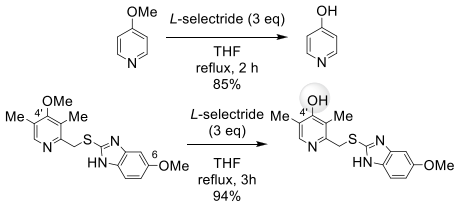


2P-27

Functional group selective demethylation using *L*-selectride

Kosho Makino [1]*, Yumi Hasegawa [2], Takahide Inoue [1], Hidetsugu Tabata [2], Tetsuta Oshitari [2], Hideaki Natsugari [2], Kiyomi Ito [3], Hideyo Takahashi [1]

[1] Tokyo University of Science, [2] Teikyo University, [3] Musashino University

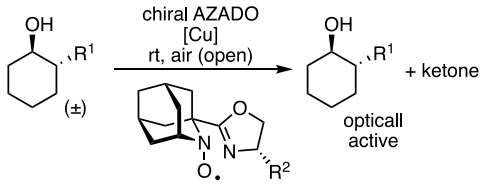


2P-28

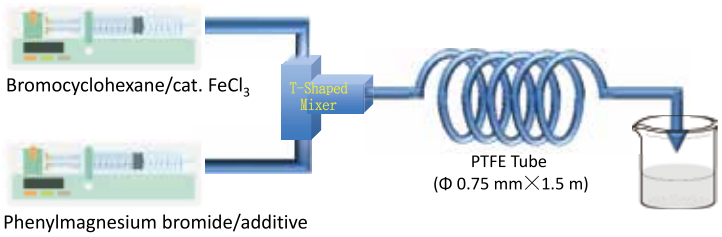
Aerobic Oxidative Kinetic Resolution of Racemic Secondary Alcohols Using Chiral Multidentate Nitroxyl Radical/Copper Catalysis

Koki Kasabata*, Yusuke Sasano, Naoki Kogure, Junpei Koyama, Tomohiro Nishiyama, Yoshiharu Iwabuchi

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University



2P-29



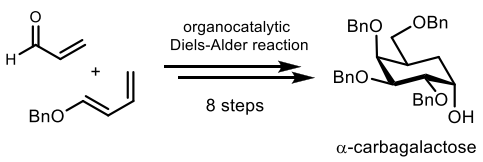
2P-30

A new synthetic route of α-carbagalactose part of RCAI-56

Naoki Ushida[a]*, Nobukazu Nagai[a], Yasuyuki Ishii[b], Toshio Nishikawa[a]

[a]Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University

[b] REGiMMUNE Corporation



2P-31

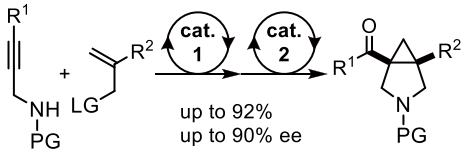
Enantioselective One-Pot Synthesis of

Bicyclic Pyrrolidine Derivatives via Sequential Catalytic Process

Kazuhiro Takenaka*, Bijan Mohon Chaki, Jianfei Bai,

Shinobu Takizawa, Hiroaki Sasai

The Institute of Scientific and Industrial Research, Osaka University



Enantioselective One-pot Process

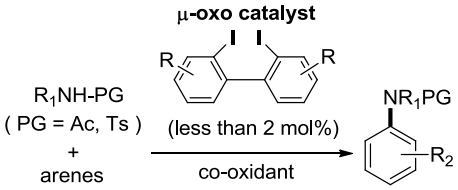
2P-32

Oxidative Coupling of Amides Toward Aromatic Rings Utilizing Oxygen-Bridged Hypervalent Iodine as a key Catalyst

Toshifumi Dohi[1], Mio Dochi[1]*, Chihiro Yasui[1], Hirotaka Sasa[1], Daichi Koseki[1], Yasuyuki Kita[2]

[1]College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University

[2]Research Organization of Science and Technology, Ritsumeikan University



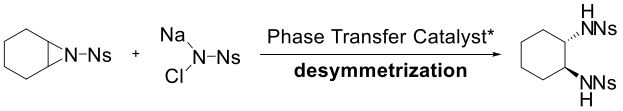
2P-33

Catalytic Desymmetrization of *meso-N*-Ns Aziridines

Using Chloramine Salts as Nucleophiles

Kenya Yamamoto*, Satoshi Minakata

Graduate School of Engineering, Osaka University



2P-34

HPLC method transfer by efficiently using design space

Kazuhide Konishi*, Sergey Galushko

ChromSword Japan Co. Ltd.

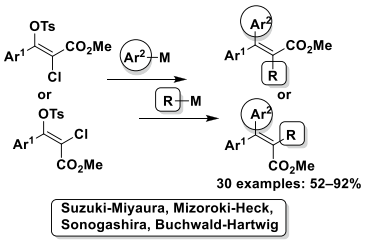
2P-35

Sequential Cross-coupling Reaction Strategy:

(*E*)-, (*Z*)-Stereocomplementary Synthesis of Fully Substituted *α,β*-Unsaturated Esters using (*E*)-, (*Z*)-*α*-Chloro Enol Tosylates

Yuichiro Ashida,* Kohei Nakata, Hidefumi Nakatsuji, Yoo Tanabe

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

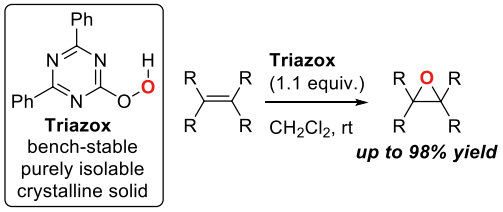


2P-36

Development of an isolable epoxidizing reagent based on triazine: Triazox

Tatsuki Betsuyaku[1]*, Yuki Igarashi[1], Kohei Yamada[1], Masanori Kitamura[1], Koki Hirata[1], Kazuhito Hioki[2], Munetaka Kunishima[1]

[1]Kanazawa University, [2]Kobe Gakuin University

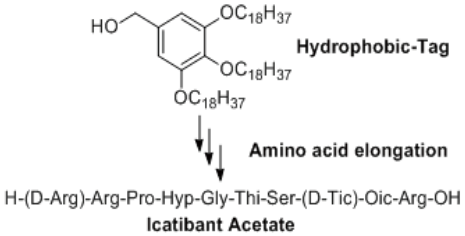


2P-37

Synthesis of Icatibant Acetate Using Hydrophobic-Tag Strategy

Daisuke Kubo*[1], Kazuaki Kanai[1], Rino Araki[1], Natsumi Iwanaga[1], Kousuke Suzuki[1], Hideaki Suzuki[1], Ichiro Shima[1], Shuji Fujita[1], Takashi Yamasaki[1], Yu Ito[1], Masayo Endo[1], Yohei Okada[2], Kazuhiro Chiba[2]

[1]JITSUBO Co., Ltd., [2]Tokyo University of Agriculture and Technology

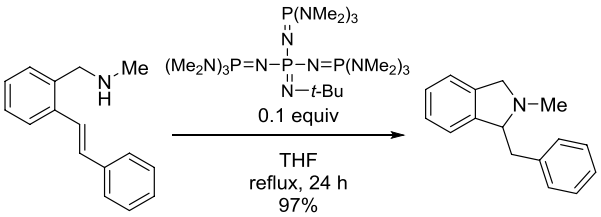


2P-38

Phosphazene Base-Catalyzed Intramolecular Hydroamination Reaction of Aminoalkene

Yasutomo Yamamoto*, Maki Terashita, Mayuu Hirano, Akari Miyawaki, Kiyoshi Tomioka

Doshisha Women's College of Liberal Arts

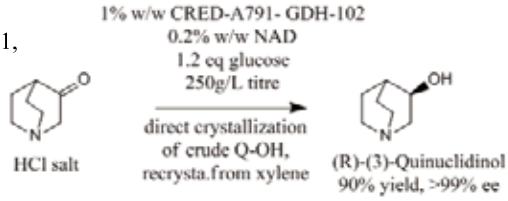


2P-39

Second Generation Bioreduction Process for (*R*)-3-Quinuclidinol

Iain Miskelly 1, Stefan Mix 1, Thomas S. Moody 1, 2, Andrew S. Rowan 1, Masayuki Hattori *1

1 Almac Sciences, Almac Group, 2 Arran Chemical Company

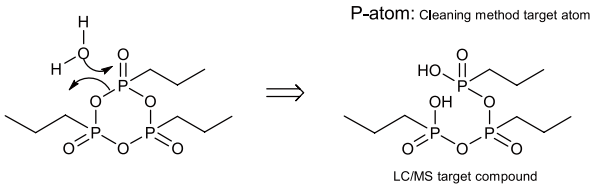


2P-40

Analysis of propylphosphonic acid anhydrous (T3P ®, Allessan®CAP)

Hiroshi Ohe*,, Syuichi Hirose, Minoru Kakita

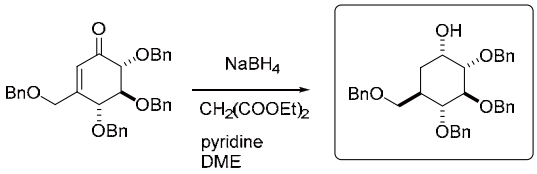
Eisai co., Ltd.



2P-41

Double reduction of cyclic enone bearing glucose-type oxygen functional groups using sodium borohydride with dialkyl malonate as proton sources

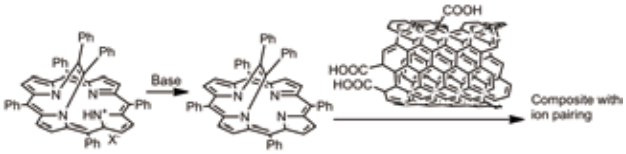
Masatoshi Murakata,* Masahiro Kimura
API Process Development Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.



2P-42

Development of Composite Materials Consisting of Monocationic Porphyrin Dyes and Carbon Nanotubes : Preparation Method and Modification Efficiency

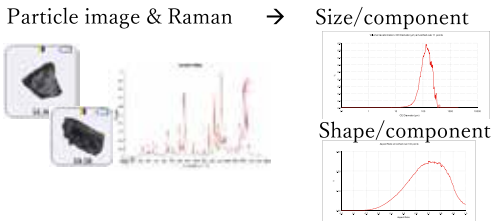
Yuko Takao*, Kazuyuki Moriwaki, Takumi Mizuno, Toshinobu Ohno
Research Division of Organic Materials, Osaka Research Institute of Industrial Science and Technology



2P-43

An analysis of Pharmaceutical tablet by measuring with microscope Raman and particle morphological analysis

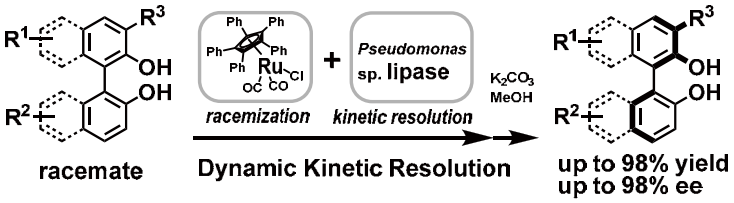
Aiko Hayauchi1 *, Toshiro Fukami2, Akira Okayama2, Yu Onishi2
1. Malvern Panalytical division of Spectris Co., Ltd.,
2. MEIJI Pharmaceutical University.



2P-44

Practical access to homochiral C_1- and C_2-symmetric biaryl diols by cooperative lipase/metal catalysis

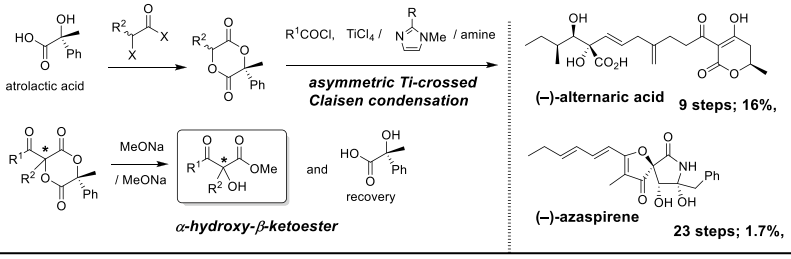
Gamal A. I. Moustafa[1,2]*, Yasuhiro Oki[1], Shuji Akai[1]
[1]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University,
[2]Faculty of Pharmacy, Minia University, Egypt



2P-45

Chiral total syntheses of (–)-alternaric acid and (–)-azaspirene: Asymmetric Ti-crossed Claisen condensation and Ti-direct aldol addition

Y. Oguni, M. Sugi, H. Mura, R. Nagase, H. Nakatsuji, T. Misaki, Y. Tanabe* Kwansei Gakuin University

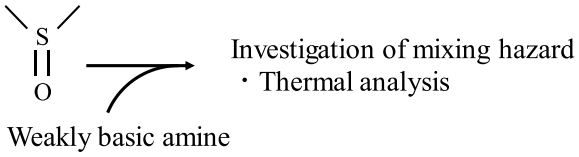


2P-46

Thermal hazard analysis of dimethyl sulfoxide and amine mixture

Yuto Koizumi*, Yu-ichiro Izato, Atsumi Miyake

Yokohama National University.



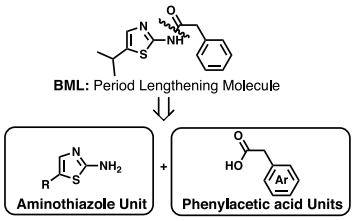
2P-47

Structure-activity Relationship of BML:

Small Molecule Dramatically Changing Circadian Period of Plants

Tomoaki T. Takahara*, Kei Muto, Norihito Nakamichi, Junichiro Yamaguchi

Waseda University, Nagoya ITbM

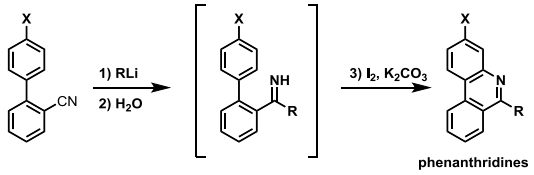


2P-48

One-Pot Preparation of Phenanthridines from *o*-Cyanobiaryls via Iminoradical Intermediate.

Kishi Atsuhi*, Katsuhiko Moriyama, Hideo Togo,

Graduate school of science, Chiba university



2P-49

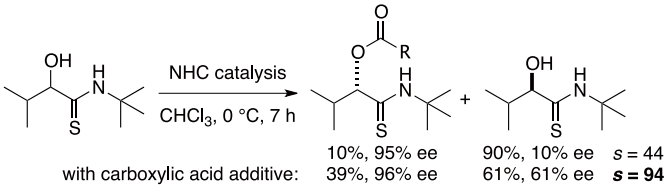
Kinetic Resolution of α-Hydroxy-Caraboxylic-Acid Derivateives Using a Chiral NHC Catalyst

Ken-ichi Yamada*, Yinli Wang, Tsubasa Inokuma,

Yousuke Yamaoka, Kiyosei Takasu

Graduate School of Pharmaceutical Sciences

Tokushima University and Kyoto University

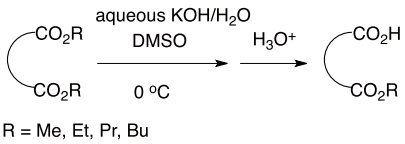


2P-50

Practical Selective Monohydrolysis of Bulky Symmetric Diesters

Satomi Niwayama*, Jianjun Shi

Graduate School of Engineering, Muroran Institute of Technology



招待講演者プロフィール

I-1

今井　昭生　Akio Imai

エーザイ株式会社　グローバルクオリティ本部
　日本リージョナルクオリティ統括部
　プロジェクトマネジメントグループ

【略歴】

1985 年：群馬大学工学部（物理化学講座：閑春夫 研究室）卒業
1985 年：エーザイ株式会社入社
1985 年～1986 年：医薬品原薬商業生産担当
1987 年～1994 年：ドネペジル塩酸塩 製造プロセス研究・治験用原薬製造担当
1995 年～1997 年：ドネペジル塩酸塩 承認申請に関わる下記業務担当
・プロセスバリデーション
・生産部門へ技術移転
・提携先米国工場へ技術移転
・承認申請書（原薬パート）作成（US・EU・日本・他国）
・US FDA 承認前査察（PAI）
1998 年～2003 年：ドネペジル塩酸塩 新製造法開発・生産部門へ技術移転
製造法変更の一変申請（US・EU・日本・他国）
2009 年：原薬研究所から鹿島事業所 品質保証部へ異動
2012 年：本社　信頼性保証本部 品質保証部へ異動
～現在：グローバルクオリティ本部　日本リージョナルクオリティ統括部
プロジェクトマネジメントグループ　所属

【社外活動】

2002 年～2018 年 3 月
「厚生労働科学研究」・「医薬品等規制調和・評価研究事業」メンバー
・医薬品の品質管理システムのありかた及び有効的・効率的手法に関する研究（品質保証システムに関わる研究）
・医薬品の品質管理監督システムのあり方に関する研究（医薬品製造技術移転指針）
・医薬品の品質管理監督システムのあり方に関する研究（変更管理ガイドライン案）
・医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善に関する研究（製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究）

【社外発表（講演・特許・論文等）】

Google にて「今井昭生　エーザイ」または「imai akio eisai」で検索いただくとご覧になれます。

I-2

魚住　泰広　Yasuhiro Uozumi

分子科学研究所　教授
理化学研究所　アクセル研究ディレクター

【略歴】
1984 年　北海道大学卒業
1986 年　北海道大学大学院博士前期課程修了
1988 年　北海道大学大学院博士後期課程中退
1988 年　北海道大学教務職員（柴崎正勝研究室）
1990 年　博士号取得：薬学博士
1990 年　触媒化学研究センター助手（林民生研究室）
1994 年　米国コロンビア大学博士研究員（W. C. Still 教授）
1995 年　京都大学理学部講師
1997 年　名古屋市立大学教授
2000 年　分子科学研究所教授
2000 年～総合研究大学院大学教授（併任）
2007～2017 年　理化学研究所研究チームリーダー（兼職）
2018 年～　理化学研究所アクセル研究ディレクター（兼職）

【受賞歴】
1991 年　有機合成化学協会・研究企画賞
1998 年　日本薬学会奨励賞
2007 年　グリーン・サステイナブル・ケミストリー・文部科学大臣賞
2007 年　日本化学会学術賞
2010 年　井上学術賞
2014 年　文部科学大臣表彰　科学技術賞

【その他（主なもの）】

SYNLETT 誌	東アジア地区編集主幹	(2002 年–現在)
SYNFACTS 誌	編集委員	(2005 年–現在)
CREST「環境ナノ触媒」チームリーダー		(2003-2008 年)
NEDO「GSC プロジェクト」研究チームリーダー		(2009-2013 年)
CREST「元素戦略」副チームリーダー		(2012-2017 年)
ACCEL　魚住触媒プロジェクト　研究代表者		(2016-2020 年)

I-3

藤井　隆文　Takafumi Fujii

日本化薬株式会社
機能化学品研究所　第２グループ
第２グループ長

【略歴】
1996 年　岡山大学工学部精密応用化学科卒業
1998 年　岡山大学大学院工学研究科精密用化学専攻修士課程修了
1998 年　日本化薬株式会社　入社

I-4

佐治木　弘尚　Hironao Sajiki

岐阜薬科大学　教授

【略歴】

1983 年　岐阜薬科大学卒業
1985 年　岐阜薬科大学大学院博士前期課程修了
1986 年　岐阜薬科大学大学院博士後期課程中退
1986－1989 年　寿製薬（株）
1989 年　岐阜薬科大学研究生（10 月　薬学博士）
1990 年　米国ニューヨーク州立大学オルバニー校博士研究員（F. M. Hauser 教授）
1991 年　米国マサチューセッツ工科大学博士研究員（正宗　悟教授）
1992 年　米国 EPIX Pharmaceuticals 社 グループリーダー
1995 年　岐阜薬科大学　助手
1999 年　同講師
2001 年　同助教授
2006 年～　岐阜薬科大学　教授

【兼職（抜粋）**】**

岐阜市環境審議会委員 (2004～2015)
日本プロセス化学会理事 (2006～2010)
有機合成化学協会東海支部常任幹事 (2007～2010)
岐阜県環境審議会委員 (2008～)
岐阜県公害審議会委員・会長代理 (2009～)
日本プロセス化学会副会長 (2010～2017)
有機合成化学協会理事・東海支部長 (2013～2015)
岐阜県環境審議会会長 (2014～)
有機合成化学協会東海支部監事 (2015～)
日本プロセス化学会会長 (2017～)

【受賞歴】

1999 年　日本薬学会東海支部学術奨励賞
2003 年　日本プロセス化学会優秀賞
2013 年　有機合成化学協会日産化学・有機合成新反応／手法賞
2013 年　日本薬学会学術貢献賞
2015 年　エスペック環境研究奨励賞
2017 年　岐阜市職員表彰（有益な研究・発明）

I-5

Roland GUIDAT

Global Chief Engineer Corning AFR

Master Degree in Chemical Engineering
(ENSIC – France 1975)
Postgraduate Degree
(INPL Nancy – France 1976)

1977-1990: Various position in chemical production plant (Head of maintenance, HSE engineer, production plant manager)in large international Chemical Companies (Solvay, Hoechst, ICI)

1990-1997: CEO and co-founder of a company dedicated to design, manufacturing and sales of large welded plate enhanced heat exchangers worldwide (China, India, and Europe)

1997-2000: ongoing activity as Business manager after selling previous company (now these products are part of Alfa Laval group)

1998: participant to a European Program (Joule IV) for process intensification

2000-2007: managing director of a company dedicated to plate heat exchangers and production equipment for fine chemical and Pharma industry

From 2007: working for Corning AFR, mainly focused on development, design and commissioning of advanced flow reactor for industrial unit.

Patents:

About a dozen of patents related to enhanced corrugated heat exchanger (Ziepack ®), and flow reactor

Publication:

Several publications, presentation to symposium and posters related to flow reactor, seamless scale-up, cGMP in flow reactors.

I-6

Makoto Fujita

Department of Applied Chemistry, The University of Tokyo
Bunkyo-ku, Tokyo 113-8656, Japan
E-mail: mfujita@appchem.t.u-tokyo.ac.jp
Tel +81-3-5841-7259 Fax +81-3-5841-7257

Diplomas

BSc Chiba University (1980)
MSc Chiba University (1982)
PhD Tokyo Institute of Technology (1987)

Research Activities

1982-1988. Researcher, Sagami Chemical Research Center.
1988 -1997 Assist. Prof. to Assoc. Prof., Chiba University.
1997- 1999 Assoc. Prof., Inst. for Molecular Science (IMS)
1999 – 2002 Professor, Nagoya University.
2002- Professor, The University of Tokyo

Awards (selected)

Wolf prize (2018); Naito Foundation Merit Award, 2017; John Osborn Lecturer, 2015; Medal with Purple Ribbon, 2014; Fred Basolo Medal , 2014 (ACS); Arthur C. Cope Scholar Award, 2013 (ACS); The Chemical Society of Japan (CSJ) Award, 2013; Thomson Reuters Research Front Award, 2012; Reona Ezaki Award, 2010; Japan Society of Coordination Chemistry (JSCC) Award, 2010; The Commendation for Science and Technology by the Minister of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Research Category, 2009; Honorary Professor of Renmin University of China (Department of Chemistry); International Izatt-Christensen Award in Macrocyclic Chemistry, 2004: Silver Medal of Nagoya Medal Seminar, 2003; Japan IBM Award, 2001; Gold Medal of Tokyo Techno Forum 21, 2001; The Divisional Award of the Chemical Society of Japan, 2000; Progress Award in Synthetic Organic Chemistry, Japan; 1994.

Research Interests

- Coordination Self-Assembly: Construction of nano-scale discrete frameworks, including M_nL_{2n} Archimedian/non-Archimedian solids (n = 6-48), by self-assembly.
- Molecular Confinement Effects: Developing/creating new properties and new reactions in the confined cavities of self-assembled coordination cages.
- Crystalline Sponge Method: Single-crystal-to-single-crystal guest exchange in the pores of self-assembled coordination networks is applied to a new X-ray technique that does not require crystallization of target compounds.

Recent Key Publications

- “Self-Assembly of Tetravalent Goldberg Polyhedra from 144 Small Components”, D. Fujita, Y. Ueda, S. Sato, N. Mizuno, T. Kumasaka, M. Fujita, *Nature* **2016**, 540, 563.
- “Self-Assembly of $M_{30}L_{60}$ Icosidodecahedron”, D. Fujita, Y. Ueda, S. Sato, H. Yokoyama, N. Mizuno, T. Kumasaka, M. Fujita, *Chem* **2016**, *1*, 91.
- ”X-ray analysis on the nanogram to microgram scale using porous complexes" Y. Inokuma, S. Yoshioka, J. Ariyoshi, T. Arai, Y. Hitora, K. Takada, S. Matsunaga, K. Rissanen, M. Fujita, *Nature* **2013**, *495*, 461.

I-7

渡辺　広幸　Hiroyuki Watanabe

長谷川香料株式会社 主席研究員

【略歴】

1988 年　岩手大学工学部応用化学科卒業

1990 年　岩手大学大学院工学研究科応用化学専攻修士課程修了

1990 年　長谷川香料株式会社入社　有機合成研究部門配属、現在に至る

2000 年　博士（農学）

学位論文「ピロネチンの合成と活性に関する研究」

指導教官：北原武先生（東京大学名誉教授）

現職：　長谷川香料株式会社 主席研究員

総合研究所 技術研究所 第 1 部 部長

【受賞歴】

2015 年　農芸化学技術賞

「分析・合成・調香技術の総合による新規食品香料開発」

I-8

菅　敏幸　Toshiyuki Kan

静岡県立大学薬学部　教授

【略歴】

1986 年　北海道大学理学部化学科卒業（松本 毅　教授）
1985 年　北海道大学大学院理学研究科博士前期課程修了
1991 年　日本学術振興会特別研究員 (DC)
1993 年　北海道大学大学院理学研究修了（博士号取得：理学博士）（白濱 晴久　教授）
1993 年　財団法人サントリー生物有機科学研究所研究員（大船 泰史　主任研究員）
1996 年　東京大学薬学部　助手（福山 透　教授）
2004 年　東京大学大学院 薬学系研究科　助教授
2005 年　静岡県立大学 薬学部　教授
2007 年～　天然有機化合物討論会　世話人
2017 年～　有機合成化学協会理事
2018 年～　新規素材探索研究会会長
2018 年～　有機合成化学協会編集委員長

【受賞歴】

2002 年　有機合成化学奨励賞受賞（有機合成化学協会）
2004 年度日本薬学会薬学研究ビジョン部会賞
2012 年　Pfizer Distingished Lecturer　（コロラド州立大学）
2012 年　アステラス製薬･生命有機化学賞（有機合成化学協会）

【著書】

演習で学ぶ有機反応機構、化学同人
スタンダード薬学シリーズ、日本薬学会編化学系薬学 II、
　　第 4 章：保護基
天然物化学—海洋生物編—「エクチナサイジン 743 の合成」
天然物の全合成 2000～2008（日本）編集代表
天然物合成で活躍した反応　実験のコツとポイント　編集代表

【趣　　味】

ラグビー、自転車、ノルディックウォーキング

【座右の銘】

花となるより、根となろう

I-9

舛屋　圭一　Keiichi Masuya

ペプチドリーム株式会社　取締役

【略歴】

1993 年　東京理科大学卒業

1995 年　東京工業大学大学院理工学研究科　化学科　博士課程前期修了

1998 年　東京工業大学大学院理工学研究科　化学科　博士課程後期修了

日本学術振興会　特別研究員

1998 年　三菱化学(株)　医薬部門　横浜総合研究所　入社

2001 年　ノバルティスファーマ(株)　筑波研究所　入社

2005 年　Novartis Pharma AG Basel　入社

2010 年　Novartis Pharma AG Basel　Oncology Medicinal Chemistry Group Head

2012 年　Novartis Pharma AG Basel　Novartis Leading Scientist

2014 年　ペプチドリーム(株)　取締役研究開発部長 VP

2017 年　ペプチスター(株)　研究開発担当執行役員兼務

2018 年　ペプチドリーム(株)　取締役 EVP

I-10

布施　新一郎　Shinichiro Fuse

東京工業大学　准教授

【略歴】

2000 年　東京工業大学　工学部　化学工学科　卒業

2005 年　東京工業大学　大学院理工学研究科　応用化学専攻　修了
（高橋孝志研究室）学位（工学）取得

2005 年　株式会社ケムジェネシス入社

2006 年　米国ハーバード大学　化学・化学生物学科博士研究員（Daniel. E. Kahne 教授）

2008 年　東京工業大学　大学院理工学研究科　応用化学専攻　助教（高橋孝志教授）

2015 年　東京工業大学　資源化学研究所　准教授（中村浩之教授）

2016 年　改組により東京工業大学　科学技術創成研究院　化学生命科学研究所　准教授

【受賞歴】

2017 Asian Core Program/Advance Research Network Lectureship Award

2017 東工大挑戦的研究賞 学長特別賞

2016 第 35 回有機合成化学奨励賞

2015 日本化学会第 95 春季年会「若い世代の特別講演会」演者

2010 東京工業大学工系若手奨励賞

2008 有機合成化学協会日産化学研究企画賞

2005 第 40 回天然物化学談話会奨励賞受賞

2004 第 86 回有機合成シンポジウムポスター賞受賞

I-11

Andrzej Tracz
Senior Scientist
Apeiron Synthesis S.A.

Education:

2006 – 2011	MSc studies in Biotechnology, Wroclaw University of Technology
2009 – 2011	BSc course in Management and Production Engineering, Wroclaw University of Economics
2012 – present	PhD studies in Chemistry, Wroclaw University of Technology

Career:

2009 – 2010	Research Assistant, Institute of Immunology and Experimental Therapies, Polish Academy of Sciences, Wroclaw
2013 – 2015	Researcher, Apeiron Synthesis S.A., Wroclaw
2015 – present	Senior Scientist, Apeiron Synthesis S.A., Wroclaw

I-12

山本　尚　Hisashi Yamamoto

中部大学　教授

【略歴】

昭和４２年	京都大学工学部工業化学科卒業
昭和４６年	ハーバード大学化学教室大学院博士課程修了（Ph. D.）
昭和４７年	東レ株式会社基礎研究所研究員
昭和４７年	京都大学工学部助手
昭和５１年	同大学講師
昭和５２年	ハワイ大学准教授
昭和５５年	名古屋大学工学部講座担当助教授
昭和５８年	名古屋大学工学部教授
平成１４年	シカゴ大学教授
平成２３年	中部大学教授（準専任）
平成２４年	中部大学教授、総合工学研究所長，分子性触媒研究センター長
平成２５年	分子技術研究総括

【受賞歴】

昭和６３年	ＩＢＭ科学賞
平成５年	スイス連邦工科大学プレログメダル
平成７年	日本化学会賞
平成１０年	ハーバード大学ティシュラー賞
平成１４年	フランス化学賞
平成１４年	紫綬褒章
平成１８年	テトラヘドロン賞
平成１９年	学士院賞
平成２１年	アメリカ化学会創造賞
平成２４年	藤原賞
平成２５年	野依賞
平成２９年	ロジャーアダムス賞

招 待 講 演 要 旨

両日（7 月 26 日、27 日）

I-1（招待講演）

医薬品製品ライフサイクルを通したプロセス化学の役割

－アルツハイマー型認知症治療薬

アリセプト原薬（ドネペジル塩酸塩）の事例－

エーザイ（株）グローバルクオリティ本部
日本リージョナルクオリティ統括部　プロジェクトマネジメントグループ
○今井昭生

Role of Process Chemistry through Pharmaceutical Product Lifecycle
-The case of donepezil hydrochloride 'Aricept' which is therapeutic agent for Alzheimer type dementia-

Akio Imai*
Project Management Group, Japan Regional Quality, Global Quality Headquarters, Eisai Co., Ltd.
4-6-10 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo, 112-8088, Japan
a-imai@hhc.eisai.co.jp

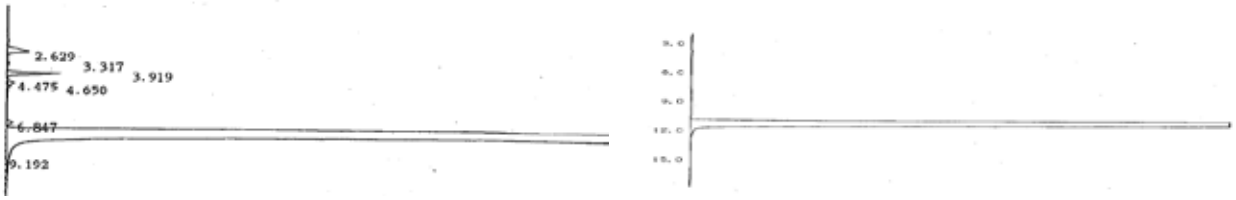
Donepezil hydrochloride was first synthesized by medicinal chemist in December 1986, after that, process studies such as selection of starting materials (synthesis route's decision), proposal of optimum crystalline form, reaction condition, reaction post-treatment, purification, drying, particle control method, etc. were energetically carried out by process chemist, and the industrial manufacturing method was established. In this lecture, the following are introduced: Improvement of the manufacturing method in the development process, consideration of "optimum manufacturing method" through the comparison with the manufacturing method of other companies, and various event generated throughout the product life cycle.

アルツハイマー型認知症治療薬であるドネペジル塩酸塩(商品名アリセプト)は、1997年に米国で発売が開始された後、世界各国で承認され(2010年10月度時点97カ国で承認)、2008年度には売上高3000億円を超える製品に成長した。ドネペジル塩酸塩は、1986年12月にmedicinal chemistによって初めて合成された後、process chemistにより出発物質の選定(合成ルート確定)、最適結晶形の提案、反応条件、反応後処理法、精製法、乾燥法、粉砕法等のプロセス研究が精力的に行われ、工業的製造方法が確立するに至った。パイロットスケールによる治験用原薬製造は1988年から開始され、1995年に商業生産スケールでプロセスバリデーション（PV）が実施されたが、商業生産開始以降も販売増加に伴うスケールアップ、製法変更、製造サイト追加が積極的に実施されてきた。製品ライフサイクルを通した製造サイズ、収率、工程数、純度の変遷を表1及び図1に示す。

表１ 製品ライフサイクルを通した製造法の変遷　＊サイズ：1988年のスケールを1とした。

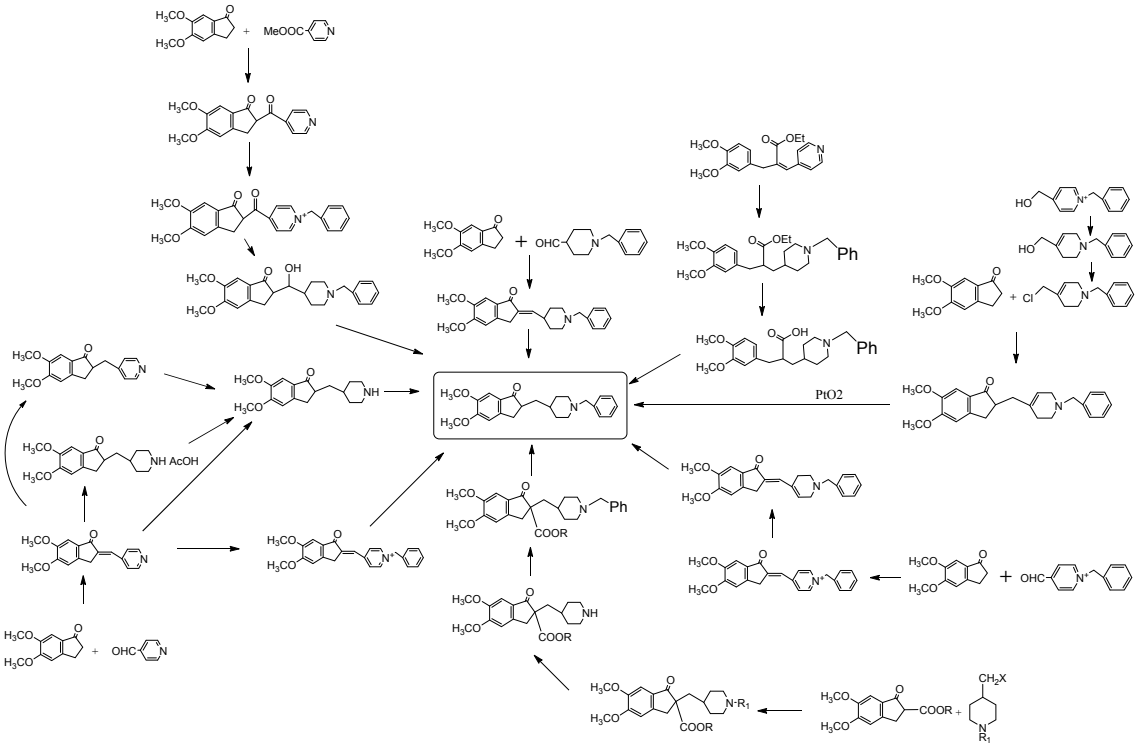
年	1988年	1996年	2002年	2005年以降
製造方法	開発初期	第一世代	第二世代	第二世代スケールアップ
サイズ*	1	25倍	64倍	192倍
収　率	56%	56%	88%	88%
工程数	17	15	8	8

図１ HPLCチャート　初回パイロットスケール製造(1988年)と第二世代製造(2002年以降)の比較



ブロックバスターとなったドネペジル塩酸塩も、最大市場である米国で物質特許の満了(2010年11月)を迎えた後にジェネリックの発売が始まり、日本（2011年6月物質特許満了）、欧州（2012年2月物質特許満了）でも多数のジェネリックメーカーがドネペジル塩酸塩の発売を行っている。アメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration :FDA）の公式ウェブサイトによると、米国で物質特許満了を迎えた後の2011年7月時点で、米国のDMF（ドラッグマスターファイル）にはドネペジル塩酸塩は25件(23社)が登録されていた。ジェネリックメーカーにより出願されていた製法特許に基づいて製造法を比較すると各社のドネペジル塩酸塩の製造法は多種多様であることが分かる（図２）。本講演では、開発及び商業生産過程における製造法の改良の話に加え、他社製造法との比較を通した「最適製造法」の考察や製品ライフサイクルを通して発生した様々なeventについても紹介する。

図２　各社の合成ルート



I-2（招待講演）

「雨宿り効果」に立脚した超機能性固定化触媒の創製

分子科学研究所・理化学研究所
魚住泰広

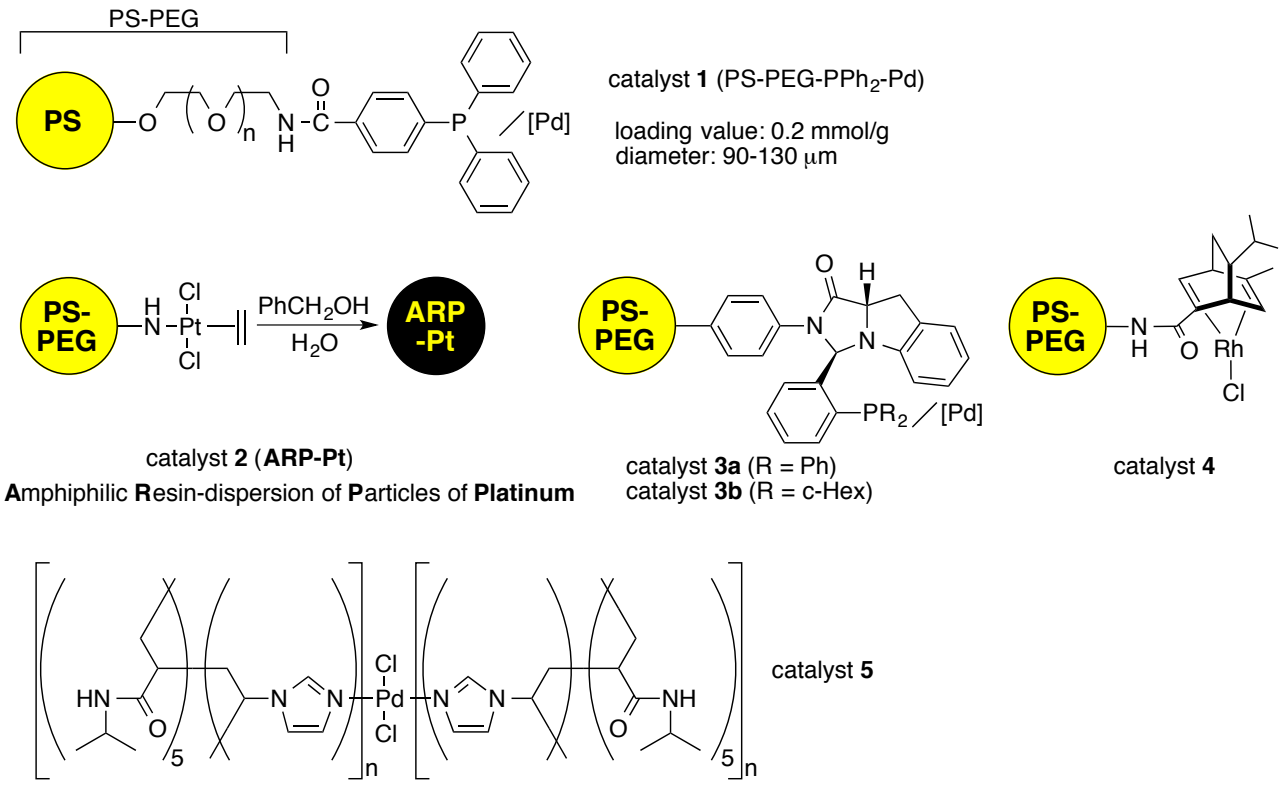
Development of Hyper-Functional Immobilized Catalysts based on the “Umbrella Effect”

Yasuhiro Uozumi
Institute for Molecular Science and RIKEN-CSRS
Myodaiji, Okazaki 444-0864, JAPAN (IMS) and Horosawa, Wako 351-0198, JAPAN (RIKEN)
uo@ims.ac.jp, uo@riken.jp

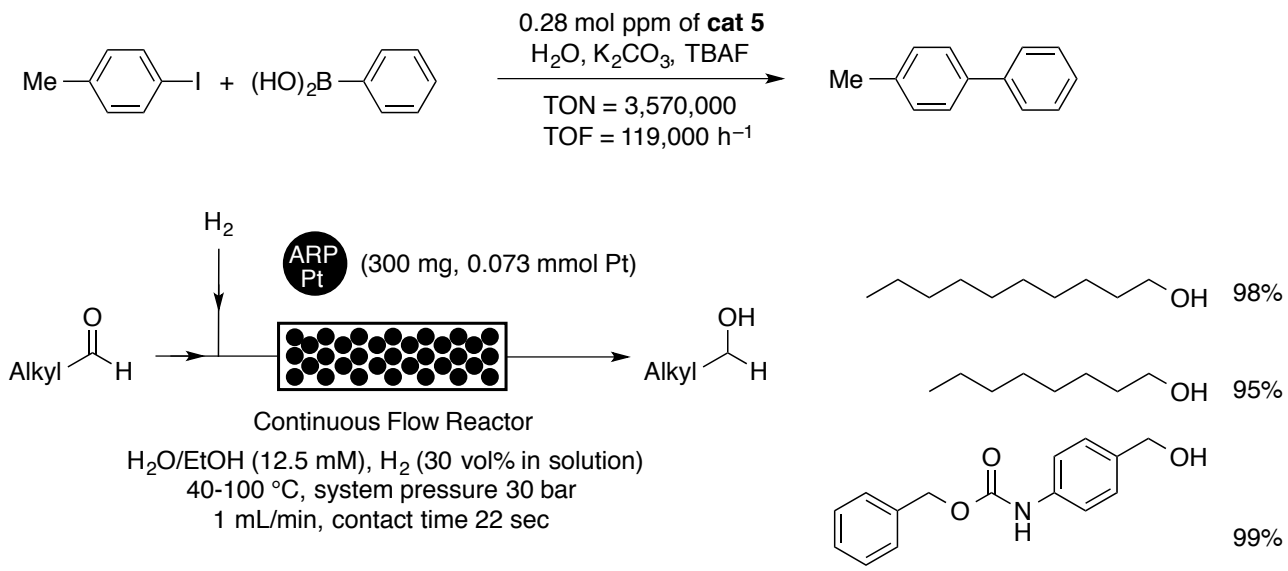
A series of amphiphilic polymer-supported transition metal complexes and nanoparticles have been developed with a view to use them in organic molecular transformations under aqueous heterogeneous conditions. The polymeric catalysts promoted, for representative examples, palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling, Heck reaction, Tsuji-Trost allylic substitution, platinum-catalyzed hydrogenation, aerobic oxidation, and copper-catalyzed Huisgen cycloaddition often at a mol ppm or lower loading level.

より安全，簡便で環境調和性や元素戦略性に優れた遷移金属触媒の創製を目指し，我々は両親媒性高分子担持錯体触媒およびナノ粒子触媒を種々開発してきた。[1] 代表例として典型的な Pd 錯体触媒 **1**，白金ナノ粒子触媒 **2**，不斉触媒 **3** および **4**，ポリアミド型 Pd 触媒 **5** の構造を図示する（**Scheme 1**）。これら両親媒性高分子担持触媒は（１）固定化触媒であり回収再利用性に富む（元素循環戦略性）とともに粗生成物段階での金属残渣の混入がほとんど無い （２）両親媒性担体の特性から水中での有機分子変換が可能となる（安全性・環境調和性） （３）固体触媒ゆえにカートリッジ化／連続フロー反応化が容易である （４）「雨宿り効果」により高い触媒活性が獲得でき，モル ppm～ppb 程度の触媒量での有機変換が実現される（元素減量戦略）。水にも油（有機物）にも親和性を示す両親媒性高分子を担体とする一連の触媒を用いた水中有機分子変換では有機基質は自発的に高分子担体内へ拡散し高濃度な反応場を形成する（雨宿り効果）。反応場に予め触媒活性種を包埋しておくことで，基質と触媒は極めて容易に接触する事ができる。そのため水中・不均一（固液系）であるにも関わらず，むしろ対応する均一触媒反応系よりも高い触媒効率を示す。

例えば触媒 **5** は水中で Suzuki-Miyaura 反応をモル ppm 以下の Pd 量で触媒し高効率で目的のビフェニルを与える（**Scheme 2**（上））。[2] 同触媒は Heck 反応やアリル位置換反応においても同様に高い触媒活性をしめした。[3] ナノ粒子触媒 **2** は触媒的水素化が困難なカルボニル基の水素化を実現した。同水素化は連続フロー化され，僅か 22 秒の接触時間で高効率の分子変換が実現された（**Scheme 2**（下））。[4] 講演では幾つかの不斉触媒反応，同触媒 Huisgen 反応なども紹介する。[5]



Scheme 1: 代表的な超機能性固定化触媒



Scheme 2: 代表的な分子変換（ppm 触媒 Suzuki-Miyaura 反応（上）および連続フローカルボニル接触水素化（下））

(1)　有機合成化学協会誌，**2016**, *74*, 621. (2) *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3190. (3) (a) *Angew. Chem,. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9437. (b) *ChemCatChem* **2015**, *7*, 2141. (4) *ACS Catal.* **2017**, *7*, 7371. (5) *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9285. *J. Org. Chem.* **2018** in press.

I-3（招待講演）

インクジェット用シアン色素の開発

日本化薬株式会社　機能化学品研究所　第２グループ
○藤井隆文

Development of Cyan dye for Inkjet printer

Takafumi Fujii*
Group II, Functional Chemicals R&D Lab., Nippon Kayaku Co.,Ltd.
31-12, Shimo 3-chome, Kita-ku, Tokyo, 115-8588, Japan
takafumi.fujii@nipponkayaku.co.jp

Inkjet technologies using dye-based ink started with consumer desktop printers for home and office uses. Typical inkjet dyes for consumer printing are direct dyes or acid dyes. In general, phthalocyanine type dyes represented by Direct Blue 199 have been used as cyan dyes for ink jet printers, but ozone resistance (resistance to oxidizing gases in the air) was poor, which is a problem. As a result of earnest study to solve this problem, we have developed a cyan dye represented by the general formula in FIG.1. In this presentation, let us introduce about the process of producing water-soluble dyes by taking the cyan dye 1 as an example.

当社の源流製品、コア技術として、火薬、染料及び医薬がある。その中の一つである染料の合成技術、評価技術を活用し、インクジェットプリンター用色素へ展開してきた。

特に一般家庭で用いられるインクジェットプリンター用色素には水溶性染料が使用されており、染料の種属としては酸性染料及び直接染料が該当する。酸性染料及び直接染料の特徴の一つとして、スルホ基やカルボキシル基を有しており、水溶媒中での合成も行われている。

インクジェットプリンター用のシアン色素には一般的にDirect Blue 199に代表されるフタロシアニン系色素が用いられてきたが、耐オゾン性（空気中の酸化性ガス耐性）が悪く課題となっていた。当社では本課題を解決すべく鋭意検討の結果、図１の一般式で表されるシアン色素を開発した。

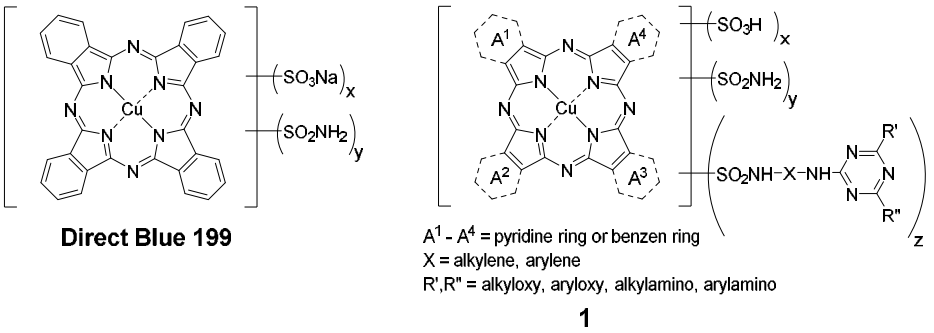


図１．インクジェットプリンター用シアン色素１及びDirect Blue 199の一般式

本講演では、一般式１で表されるシアン色素を例にとり、水溶性染料製造プロセスについて、紹介させて頂く。

本シアン色素１はトリアジン環を有する中間体４の合成工程、ポルフィラジン合成（図２）、クロロスルホン化工程（図３）及びスルファモイル工程（図３）の４工程からなる。

色素母核であるポルフィラジン色素２はワイラー法と呼ばれる合成法で合成され、無水フタル酸、キノリン酸、尿素及び塩化銅(II)をモリブデン酸アンモニウム触媒下 180～200℃で反応させた。図２に一例として、無水フタル酸：キノリン酸（２：２）の反応式を記載したが、得られるポルフィラジン色素構造は平均値としてベンゼン環２つ、ピリジン環２つとなるが、実際はピリジン環数が０～４の混合物として得られる。またピリジン環の位置及び配向性の違いによる異性体を含み複雑な混合物となる。

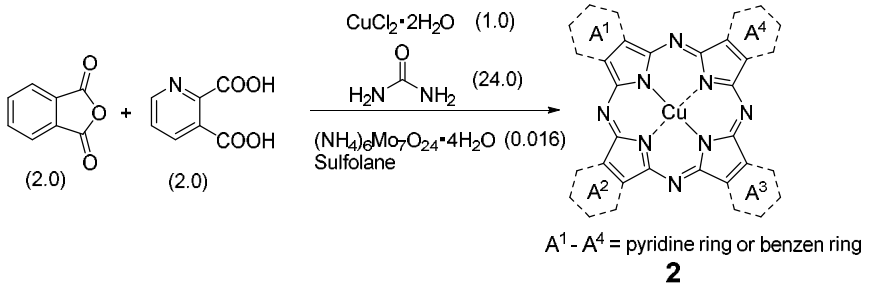


図２．ポルフィラジン合成フロー

続いて、ポルフィラジン色素２をクロロスルホン酸中 140℃でクロロスルホン化する。本反応条件では、ピリジン環へのスルホン化は起こらず、ベンゼン環のみにスルホン化が起こる。また、この時のスルホン化位置は選択性がなく、ベンゼン環に対してランダムにスルホン化が起こる。最終工程として、得られたクロロスルホン化ポルフィラジン色素３を水溶媒中で中間体４とアンモニア水を縮合させ目的のシアン色素１を得た。本講演では中間体４の製造法についても紹介したい。

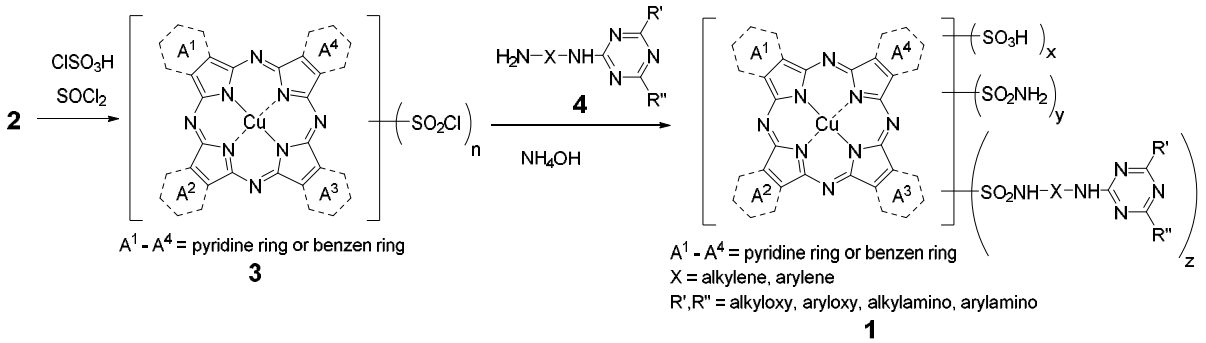


図３．クロロスルホン化及びスルファモイル化工程

I-4（招待講演）

近未来を意識したプロセス化学研究

～不均一系触媒的フロー反応の開発とマイクロ波を組み合わせたフロー式脱水素酸化反応 ～

岐阜薬科大学 薬品化学研究室
○佐治木弘尚

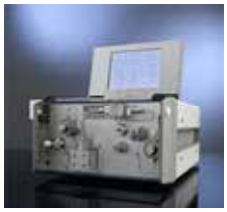
Near-future-conscious Process Chemistry Research
~ Thermal and Microwave-enhanced Flow Reactions Using Heterogeneous Catalytic System ~

Hironao Sajiki*
Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University
1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, Japan
sajiki@gifu-pu.ac.jp http://sv1.gifu-pu.ac.jp/lab/yakuhin/

The continuous flow system using a heterogeneous catalyst is a technology that significantly achieves high reaction efficiency compared to the batch system in a flask or reaction vessel, by the secure communication of the reagents and substrate with a solid catalyst inserted in a narrow channel. The flow hydrogenation evaluations using four types of heterogeneous Pd catalysts, efficient and practical protocol for the 10% Rh/C or 10% Ru/C-catalyzed flow hydrogenation of aromatic nuclei, and continuous flow Suzuki-Miyaura reaction between various haloarenes and aryl boronic acids were successfully achieved within only ca. 20 s during the single-pass through a cartridge filled with each catalyst. Furthermore, dehydrogenative oxidation methods of IPA and alicyclic compounds without any unsaturated bonds using the continuous flow system under microwave irradiation conditions have been developed.

固体表面で進行する不均一系触媒反応において、反応場としての効率向上を目指したフロー反応が盛んに研究されており、[1] 最近では、いくつかのフロー反応を連結して複雑な化合物を合成するフロー精密合成も注目されている。[2] しかし、共生成物がほとんど無くアトムエコノミーに優れたフロー素反応の開発研究はまだ不十分であり、触媒や反応それぞれを対象とした系統的な検討が必須である。本講演では、当研究室における、触媒カートリッジを一度通過する（シングルパス）わずかな時間に完結する「接触還元」、「炭素炭素結合形成反応」、そしてマイクロ波（MW）とフロー反応を組み合わせた「イソプロパノール（IPA）や脂環式化合物からの定量的脱水素型酸化反応（水素製造法）」の概略を紹介する。

シングルパスフロー式接触還元反応 密封狭小流路内での接触効率向上は、不均一系触媒を封じ込めたフロー式接触還元反応の大きな利点の一つであるが、空気が遮断されて燃焼の三要素の一つである酸素と触媒や水素が接触しない点も安全性保持の観点から重要である。[1] 当研究室では、合成吸着剤、[3] モレキュラーシーブ [4]、窒化ホウ素 [4c, 5]など、様々な素材に担持した不均一系触媒を開発



し、官能基選択的接触水素化反応へと適用している。その中から 10% Pd/HP20、0.5% Pd/MS3A と 0.3% Pd/BN）を選択し、10% Pd/C を加えた 4 種の触媒について、ThalesNano 社の H-Cube™ を使用して、触媒カートリッジを一度通過させるだけで（シングルパス）、所望の官能基を共生成物の副生無く確実に水素化することができる反応条件を精査した。[6)]

ところで芳香環の接触水素化、すなわち、「核還元反応」は有用な官能基変換法であるが、強力な反応条件の適用が必須であった。既に我々は Ru/C や Rh/C を触媒とした、常圧、60～80 °C で進行するバッチ式核還元反応を開発している。[7)] これをフロー反応に適用したところ、バッチ式反応では少なくとも数時間から半日を要していた核還元反応が、触媒カートリッジを反応液が通過するわずか 20 秒足らずで完結する事が明らかとなった。[8)]

シングルパスフロー式鈴木－宮浦クロスカップリング反応　我々は、10% Pd/C を触媒として常温の含水アルコール中、リガンドフリーで進行する鈴木－宮浦反応を報告している。[9)] これをフロー反応に適用したところ、反応液が触媒カートリッジを通過するわずか 20 秒で完結し、対応するビアリール誘導体が高収率で得られた。1.1 当量のフェニルボロン酸と 1.5 当量の炭酸ナトリウム (Na_2CO_3)を 50%エタノール水溶液に溶解して反応するため、生成物の単離に抽出操作は必須となるが、触媒からの Pd の漏洩も無くプロセス化学的適用が期待される。[10)]

マイクロ波による協奏的フロー式反応場を利用した脱水素酸化反応　地球環境を維持しつつ産業を発展させるためには、二酸化炭素の排出を抑制した効率的なエネルギーチェーンの確立が不可欠であり、水素エネルギーの利用が注目されている。その実現の第一歩として、嵩張る水素ガスを大量に効率良く「輸送・貯蔵」する方法論が不可欠となるが、最近では、分子内に多量の水素原子を保有し、常温で液体の「有機ハイドライド」を水素キャリアとして利用する技術が検討されている。我々は、Pd/C や Rh/C を触媒とした、アルコール類や[11)] シクロヘキセン誘導体[12)] からの脱水素反応が効率良く進行する反応条件を見いだし、脱水素酸化型官能基変換反応（バッチ式）として確立した。これらの反応を「マイクロ波（MW）をエネルギー源とした連続フロー装置（株式会社サイダ FDS）」を用いて検討したところ、Pt/C 触媒存在下、わずか 10 W のマイクロ波を触媒充填部分に照射するのみで、系内に循環させている IPA をほぼ定量的に水素とアセトンに変換することに成功した。さらに分子内に不飽和結合を持たない飽和脂環式化合物の脱水素型芳香化反応も定量的に進行することが明らかとなり、アトムエコノミーに優れた芳香環構築を伴う水素製造法として確立した。

References　1) Selected reviews, (a) *Chemical Reactions and Processes under Flow Conditions,* eds. S. V. Luis, E. Garcia-Verdugo, RSC Publishing, Cambridge, 2010; (b) S. V. Ley et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10122; (c) T. Glasnov, *Continuous Flow Chemistry in the Research Laboratory*, Springer, Cham, 2016. 2) (a) S. V. Ley et al., *Chem,. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8849; (b) S. Kobayashi et al., *Nature* **2015**, *520*, 329.　3) (a) *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 834; (b) *ChemCatChem* **2012**, *4*, 546.　4) (a) *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2091; (b) *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8293; (c) *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 260.　5) (a) *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1264; (b) *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 484; (c) *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2360.　6) *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4790.　7) *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6953.　8) *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2492.　9) (a) *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 718; (b) *Chem. Commum.* **2007**, 5069; (c) *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10596; (d) *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5937.　10) *Catalysts* **2015**, *5*, 18.　11) (a) *Green Chem.* **2014**, *16*, 3439; (b) *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1205. 12) *Green Chem.* **2018**, *20*, 1213.

I-5（招待講演）

CORNING AFR: the efficiency of micro flow combined with productivity of batch reactor

The keys to overcome the paradigm

Roland Guidat

Corning Advanced Flow Reactor, Shanghai Regional Headquarter

N° 358 Lu Qiao Road, Jinqia Export processing Zone, Pudong

Shanghai 201206, China

Guidatr@corning.com

Flow reactors have proven their great interest at lab scale due to superior heat and mass transfer performances together with an even Residence time distribution.

A lot of publications have dealt with the mass transfer capability of capillary, however other items (such as AFR exhibit similar or even higher mixing efficiency; This will be explained by chemical engineering performances measurement as well as by some examples of chemical reaction performed micro channel capillary and in engineered micro and meso flow reactors (LF and G1 Corning Advanced Flow reactors).

The analysis of other chemical engineering properties (heat transfer and residence time distribution) shows also that ultimately, capillary is not the most efficient flow reactor, even at lab scale.

In addition, having an efficient flow reactor at lab scale is a good starting point but far away to be enough to make an industrial scale flow reactor. An industrial reactor needs also to have an acceptable throughput –numbering-up is not a solution, and we will disclose why-, it has to be easily scalable to reduce time to market and avoid loss of efficiency. Ultimately it should be made in a material with a good corrosion resistance and follow the internal and local regulation regarding pressure vessel equipment.

Measurement of heat and mass transfer coefficient for all range of Corning Advanced flow reactor has demonstrated that scale-up from lab to production was a straightforward process.

Additional examples of industrial cases, as well as reaction at lab scale have confirmed the easy scale-up of an AFR reactor.

Ultimately, the issue of corrosion is addressed by an outstanding material (SiC Unigrain™) and the G4 industrial reactor is compliant with major regulation and codes (PED, ASME, SELO).

In conclusion, flow reactor is not only a dedicated tool for lab scale; it is now an efficient tool to move to production.

I-6（招待講演）

結晶スポンジ法：有機合成、天然物化学、創薬研究への応用

藤田 誠

東京大学大学院工学系研究科
（兼）分子科学研究所特別研究部門

我々は 2013 年に、試料の結晶化を必要としない X 線構造解析技術「結晶スポンジ法」を発表した（図１）[1)]。この論文の発表と同時に、アカデミア（合成化学、構造化学、天然物化学、錯体化学、X 線結晶学、等）や産業界（製薬、食品、香料、装置、分析、試薬、等）から予想をはるかに超える大きな反響があった。あらためて、今日の最先端の科学において、分子の構造決定は極めて重要なプロセスでありながら、決してルーチン作業ではないこと、さらには世界中で多くの研究者が研究対象となる化合物の構造決定に難題を抱えている実情を強く認識した。このような大きな反響に加え、産業界や国(JST)からの要請を受け、我々はこの結晶スポンジ法を汎用性の高い実用的な分子構造解析手法へと発展させる研究を開始した。

以来、約４年間の努力で、データの精度や解析成功率は格段に向上した [2)]。また、医薬品関連化合物や香料関連化合物など、産業界での活用を想定した解析も数多くこなし、産業界活用の概念検証(proof-of-concept)を達成した。さらには、最新の不斉合成における生成物の絶対配置決定に本手法を活用し、絶対配置決定という不斉合成研究のボトルネックの解消を示した [3)]。このようなさまざまな応用研究において、結晶スポンジ法が最も威力を発揮したのは、天然化合物の構造決定であった。今日新たに単離される天然化合物は、複雑な３次元骨格を有するものが多く、その構造決定は困難さを増す一方である。一方で、天然化合物は、生理活性を示すものが多く知られ、化学スペースの広大さから、今日でも創薬研究におけるリード化合物探索には欠かすことのできない化合物群である。ここでは、結晶スポンジ法が特に有効性を発揮した天然物構造解析の結果を紹介する。

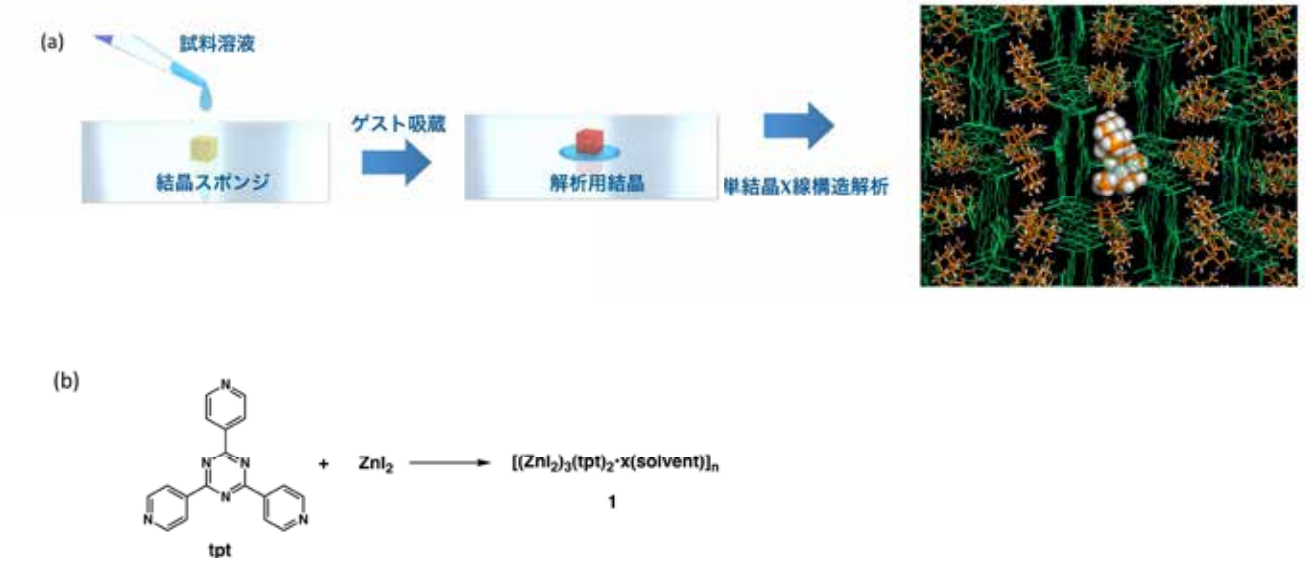


図１．(a) 結晶スポンジ法の概略図．　(b) 結晶スポンジ１の合成スキーム：我々が過去に報告した細孔性の金属錯体 **1** は、単結晶性を維持しながら細孔内のゲストを交換できる性質を有していた [4)]。溶媒で満たされた、いわば”wet pore”を有する我々の錯体は、吸蔵材のような材料としての活用は期待できないものの、交換するゲストが緩やかに細孔内に拡散し平衡の位置に到達するため、交換後もゲストの X 線観察が可能であった。この現象を分析手法に転じ、新たにとりこまれたゲストの構造解析法として応用したのが結晶スポンジ法である。X 線の回折現象は対象物質の周期配列が必須であるが、その周期配列をつくる唯一の方法は結晶化であると誰もが信じ込んでいた。結晶スポンジ法は、あらかじめ周期配列した空間にゲストを流し込むことでゲスト分子が周期配列することを示し、過去の常識を覆した。

参考文献

1) Y. Inokuma, S. Yoshioka, J. Ariyoshi, T. Arai, Y. Hitora, K. Takada, S. Matsunaga, K. Rissanen, M. Fujita, *Nature* **2013**, *495*, 461-466.

2) M. Hoshino, A. Khutia, H. Xing, Y. Inokuma, M. Fujita, *IUCrJ* **2016**, *3*, 139-151.

3) 総説：西連地志穂、李 鐘光、藤田 誠　有機合成化学協会誌，**2017**, 75, 538-547.

4) K. Biradha and M. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2002**, 41, 3392-3395.

I-7（招待講演）

香料に有用な高付加価値化合物の開発

長谷川香料（株）総合研究所 技術研究所
渡辺広幸

Development of High-performance Flavor and Fragrance Ingredients

Hiroyuki Watanabe
Technical Research Institute, R&D Center, T. Hasegawa Co., Ltd.
29-7, Kariyado, Nakahara-ku, Kawasaki-shi, 211-0022, Japan
hiroyuki_watanabe@t-hasegawa.co.jp

Interesting flavor and fragrance ingredients could be found from wide variety of natural products and foods. Some key compounds possess very high-performance in spite of extremely small amount. So using them, the flavors and fragrances could be clearly improved.

１．香料の意義

香料は食品向けに使用されるフレーバー（Flavor）と日用品向けに使用されるフレグランス（Fragrance）に大別される。前者を例に挙げると，香料は以下のような産業上の意義をもつ。

食品の構成要素のなかでも，かおりは食品のおいしさを左右する最も重要な要素の一つである。かおりは揮発性が高いゆえに優先的に食品から失われていくという，重要ではあるが一方で儚い性質を併せ持つ。食品加工産業の努力と技術発展により，優れた加工食品が次々に開発されている現状でも，この儚く重要なかおりを維持することは困難な場合があり，そういった加工過程で低下する食品の二次機能（おいしさ）をかおりの分野でサポートすることが食品添加物としてのフレーバーの意義である。

２．調合香料と香料成分の開発

かおりは揮発性が高い多数の有機化合物から構成されており，香料はその個々の成分を混合して出来上がる調合香料として流通する。成分の選定とその比率の決定は，香料産業では最も重要な技術であり，調香（ちょうこう）と呼ばれる。少数成分で経済的に優れた調合香料を開発するには，香気パフォーマンスの高い微量成分の活用が必須である。料理に加える隠し味は通常ごく微量用いられ，それによって料理全体の出来栄えが左右されるが，微量の添加でも全体を差別化可能な高いパフォーマンスを発揮する香料成分の活用は，調合香料の開発においても重要になるのである。

そのような高付加価値の香料化合物（香料業界ではスペシャリティーケミカルとも呼ばれることもある）は香料分析技術により発見される。たとえばコーヒーの香気は優に 800 を超える化合物から形成されているが，このような複雑な香気混合物から重要成分を見出す必要がある。

天産物からの機器分析可能な香気濃縮物の調製，香気化合物の損失を抑えた濃縮方法，そしてGC/O（匂い嗅ぎガスクロ）という人間の嗅覚を検出器とした香料開発ならではの探索手法を利用すれば，通常の分析手法では検出できないような重要な微量成分を見出すことが可能となる。

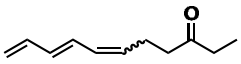
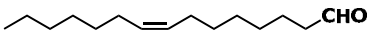
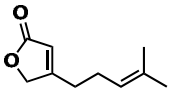
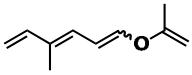
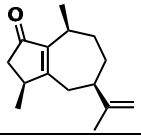
分析によって見いだされた成分は微量であり，得られるスペクトル情報では構造を確定できない場合があり，有機合成によりその構造決定が行われ，香料物質として有用性が確認されたあかつきにはその供給が合成化学によって行われる。

３．高付加価値香料化合物の開発例

このような香気的な探索により，微量であるがゆえにその存在自体が知られていなかったものや（see table entry 1, 4），公知物質ではあるが香料化合物としてのパフォーマンスが知られていなかったものが数多く見つかってきており（see table entry 2, 3, 5），それらを用いてユニークな特徴ある調合香料の作成が行えるようになった。

本講演ではこれらの一連の開発プロセスを弊社での研究を例に紹介する。

Table 高付加価値香料化合物の開発例

entry	ingredient		source
1[1)]		YUZUNONE®	yuzu (*Citrus junos*)
2[2)]			roasted chicken (yakitori)
3[3)]		DAMASCENOLIDE®	rose (*Rosa damascena*)
4[4)]			alphonso mango
5[3,5)]		rotundone	grapefruit

1) Miyazawa, N.; Tomita, N.; Kurobayashi, Y.; Nakanishi, A.; Ohkubo, Y.; Maeda, T.; Fujita, A. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 1990.
2) 第 56 回 香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会講演要旨集 p.35（2012 年）and see references therein.
3) 第 60 回 香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会講演要旨集 p.185（2016 年）and see references therein.
4) 第 61 回 香料･テルペンおよび精油化学に関する討論会講演要旨集 p.1（2017 年）and see references therein.
5) 第 59 回 香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会講演要旨集 p.18（2015 年）and see references therein.

I-8（招待講演）

100 グラムスケールでの製造供給を可能にする天然物合成

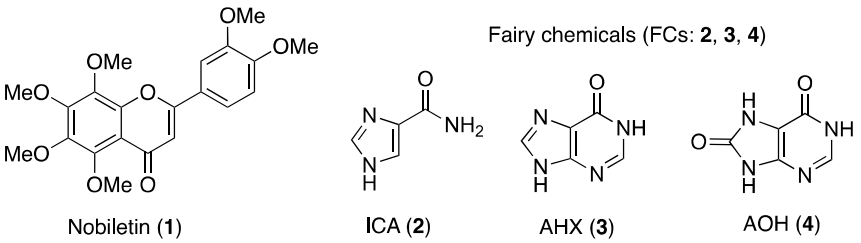
静岡県立大学薬学部
○菅敏幸

Demonstration of practical total synthesis of natural products to enable 100 g scaling

Toshiyuki Kan*
School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka.
52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-852, Japan
kant@u-shizuoka-ken.ac.jp

Practical total syntheses of the natural products, nobiletin (**1**) and fairy chemicals (**2**, **3**, **4**) were accomplished at the 100 g scale. As these natural products possess significant biological activities that are useful for drug and agrochemicals, our ability to synthesis them at large scale enabled their use in animal and crop experiments. Nobiletin, isolated from citrus fruits, has received special attention for its remarkable biological activity enhancing PKA/ERK/CREB signaling in cell culture systems. As fairy chemicals, isolated as compounds causing fairy rings, possess plant growth activities, these compounds are expected to play a significant role in solving the food crisis that the world is expected to face in near future.

□演者は、学生時代から天然物の全合成に従事できる幸運に恵まれている。しかし、昔から「意味があるの？」とか「既知反応の組み合わせ」という類の発言を耳にするたびに、「いつかは世の中の役に立つ全合成をしたい」と夢みてきた。今回、共同研究者たちに頼まれたノビレチン (**1**) やフェアリー化合物 (**2**, **3**, **4**) を配布可能なスケールでの合成に成功したので紹介する。

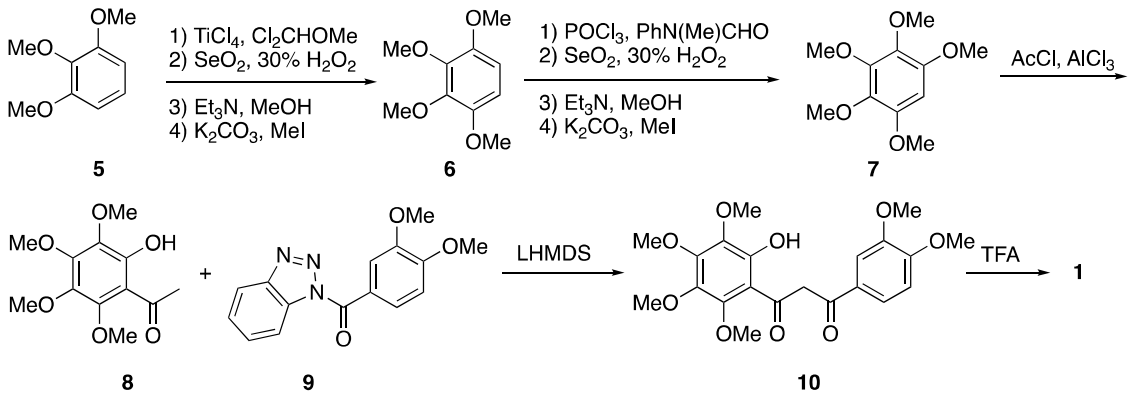


柑橘類に多く含まれるノビレチン (**1**) は 1938 年に単離構造決定された古くから知られる天然物である。[1)]これまで顕著な生物活性の報告もない化合物だったが、21 世紀に入り新規抗がん作用や認知症予防の有効性が明らかにされ急に注目を集めた。さらに、「温州みかん」は静岡の特産品のため、薬食研究を掲げる本学では多くの研究者が興味を持っていた。静岡に赴任直後の演者は、効率的合成による現物供給が静岡コミュニティーへの仲間入りを実現すると考えた。

合成は、演者らが独自に開発した効率的フラボン環構築法を基盤として、スキーム 1 に示したルートにて達成した。本合成の鍵は、トリメトキシベンゼン (**5**) の芳香環へのメトキシ基の導入であったが、ホルミル基の導入と Bayer-Villiger 型の転位反応 (**5→6**、**6→7**) を繰り返すことで簡便に実

現した。さらに、**7** に対し Friedel-Craft 反応を行い、アセチル基の導入と脱メチル化によりアセトフェノン誘導体 **8** を合成した。本合成ルートは、低温条件を必要とせず安価な試薬により達成できるだけでなく、対称性を利用することで位置選択性の問題も回避できた。我々のフラボン合成に従い、アシルベンゾトリアゾール **9** をドナーとする Claisen 反応を行い β-ジケトン **10** を合成した。引き続き、酸性条件の環化と脱水は円滑に進行し **1** を得た。本合成は、11 段階、総収率 53%で一切のクロマト精製も必要としなかった。そのため、プロセス合成も可能となりウシオケミックス社の御前崎工場にて 100 グラムスケールでの製造が可能になった。さらに、合成品は和光純薬工業株式会社より試薬としても販売され、天然物の精製化合物が 2 万円／10 mg に対して合成品は 5 万円／500 mg の 1/20 の価格破壊も実現した。

Scheme 1



フェアリーリング (Fairy ring) 現象とは芝が円状に繁茂する現象で、ゴルフ場などでよく見ることができる。西洋の伝説では、妖精「フェアリー」が輪を作りその中で踊ると伝えられていた。この自然現象は 19 世紀以前から知られていたが原因については不明のままであった。共同研究者の静岡大学の河岸教授は、自身の宿舎前の芝生にフェアリーリング現象を発見した際、芝生の繁茂後に円状にコムラサキシメジが現れることを発見した。そのため、このキノコが原因物質を産生すると考え菌糸体を培養したところ、ICA (**2**) と AHX (**3**) を単離・構造決定した。[3] (後に fairy chemicals（FCs）と呼称）さらに、これら FCs が芝生だけでなく作物を含むあらゆる植物の成長も促進することを明らかにした。また、FCs 投与後の遺伝子解析の結果、FCs は植物に様々なストレス（高温，低温，塩，乾燥など）に対する耐性を与えた。そのため、FCs は寒冷地や砂漠での作物栽培を可能にすると期待され、農場（圃場）での試験を可能にする合成に着手した。本合成も演者らの研究室での検討[4]の後、ウシオケミックス社にて 100 グラムスケールでの製造が実施されている。

謝辞：本研究のプロセス合成を快諾いただいたウシオケミックス社代表取締役の岡本一男博士と、共同研究者で FCs の発見者の静岡大学グリーン科学技術研究所 河岸洋和教授に感謝します。

1) K. Tseng *J. Chem. Soc.,* 0,1003 (1938).
2) T. Kan *et al. Chem. Commun.*, 47, 2868 (2011), 特許第 4559531 号
3) H. Kawagishi *et al. ChemBioChem,* 11, 1373 (2010).
4) T. Kan and H. Kawagishi *et al. Angew. Chem. Int. Ed.,* 53, 1552 (2014).

I-9（招待講演）

特殊ペプチド製造における課題と展望―PeptiStar 社に期待されること

ペプチドリーム（株）取締役 EVP
ペプチスター(株)　研究開発担当執行役員
○舛屋　圭一

Issues and Prospects in Special Peptide Manufacturing – Expectation for PeptiStar Inc.

Keiichi Masuya*
Executive Vice President, PeptiDream Inc.
R＆D Executive Officer, PeptiStar Inc.
3-25-23, Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa, 210-0821, Japan
k-masuya@peptidream.com

Existing Fmoc solid phase method is also applicable in the synthesis of special peptides ("non-natural AAs, artificial AAs, N-Me AAs etc, so-called" special AAs "). However, expensive Fmoc special AAs are used in large excess, which becomes a big problem in scale up.
Recently, several companies have reported the hybrid method using an organic tag instead of the solid phase method, and the fields of peptide synthesis and production are attracting attention in the spotlight. PepiStar Inc., which starts production in 2019, has been establishing innovative manufacturing methods centering on PeptiDream Inc., and has prepared several innovations in line with the start of operations. In the present lecture, I would like to discuss the future from the present state of peptide synthesis / production.

ペプチド合成はその合成スケールに関係なく（一部の例外を除いて）、1963 年に Merrifield が報告し、1970 年代に確立された Fmoc 固相法が現在も広く使われている。少量合成の場合は、自動合成機が数社から販売されており合成自体は簡便になっている。液相合成と比較して、原料の Fmoc アミノ酸や縮合剤などを洗い流すだけでよいメリットがある、一方、ペプチドの伸長に伴って反応性が乏しくなることが知られており、大過剰の Fmoc アミノ酸と縮合剤を必要とするデメリットもある。

特殊ペプチド（非天然、人工アミノ酸、N-Me アミノ酸等を総称して“特殊アミノ酸”）の合成においても、既存の Fmoc 固相法は適用可能である。しかし、高価な Fmoc 特殊アミノ酸を大過剰に使うことになり、スケールアップの際に大きな問題となる。

最近は固相法に代わる有機タグを用いたハイブリット法なども各社から報告され、にわかにペプチド合成・製造の分野が脚光を浴びている。2019 年に製造を開始するペプチスター社では、ペプチドリーム社を中心に革新的な製法確立を行ってきており、操業開始に合わせていくつかの新機軸を

用意している。本講演では可能な範囲で、ペプチド合成・製造の現状から未来を議論したいと思います。

I-10（招待講演）

高速マイクロフローアミド結合形成法の開発とペプチド合成の革新

東京工業大学　科学技術創成研究院　化学生命科学研究所
○布施新一郎

Development of Micro-flow Amide Bond Formation toward Innovation of Peptide Synthesis

Shinichiro Fuse*
Laboratory for Chemistry and Life Science, Institute of Innovative Research, Tokyo Institute of Technology,
4259 Nagatsuta-cho, Midori-ku, Yokohama, Kanagawa 226-8503, Japan
sfuse@res.titech.ac.jp

Biologically active medium sized peptides are particularly valuable for drugs. Therefore, development of rapid, clean, inexpensive, and scalable synthetic approaches that can be used for coupling of racemizable and/or sterically hindered amino acids are highly important. We developed micro-flow amide bond formation based on rapid activation of carboxylic acids and their amidation without severe racemization that only only emitted CO_2 and the HCl salt of DIEA. Biologically active 13-mer oligopeptide containing highly racemizable amino acids was successfully synthesized using our developed approach In addition, we demonstrated mild and rapid micro-flow synthesis of α-amino acids *N*-carboxyanhydride that are important monomers for polypeptides.

ペプチド医薬品は抗体医薬品の副作用リスクの低さと低分子医薬品の生産コストの低さの双方の長所を併せもつと考えられていることから、近年脚光を浴びている。これに伴い、大量のペプチドを低コストで供給できる手法の開発が切望されている。本講演ではペプチド合成の革新に向けて、我々が微小な流路を反応場とするマイクロフロー法を駆使して独自に開発してきたアミド化反応について述べる。

従来の縮合剤に依存するアミド化法はカルボン酸の穏やかな活性化によりラセミ化を回避する点を特長とする。我々の手法はこれとは逆に、カルボン酸を強力かつ迅速（＜1 秒）に活性化して、ラセミ化を抑制しつつ高速でアミド結合を形成する点を特長とする。本手法で鍵を握るのはいかに活性種の滞留時間（＜1 秒）を正確に制御するかという点である。フラスコを用いたバッチ反応条件では溶液の混合時の分子拡散に通常、数秒以上を要するため、1 秒未満の反応時間を正確に制御することは不可能である。一方で、マイクロミキサーを用いる高速混合により、この制御を実現可能である。図 1 に示す通り、カルボン酸 **1** と DIEA の DMF 溶液とトリホスゲンの MeCN 溶液を、それぞれシリンジポンプを使用して一つ目の T 字型ミキサーに導入し、わずか 0.5 秒でカルボン酸を活性化させた。続いて二つ目の T 字型ミキサーに、生成させた活性種の溶液と求核剤 **2** の MeCN 溶液を導入し、4.3 秒でアミド結合を形成させて目的のジペプチド **3** を得た。本手法は、図 1 下に

示す多様なアミノ酸の連結に適用可能であった。本法の特筆すべき点として、システイン、ヒスチジン、フェニルグリシンといった非常にラセミ化を起こしやすいアミノ酸も高収率で連結できる点が挙げられる。

なお、開発した手法は駆使して、極めてラセミ化しやすいアミノ酸を多数含む天然由来13残基ペプチドフェグリマイシンの全合成に成功した[2)]。

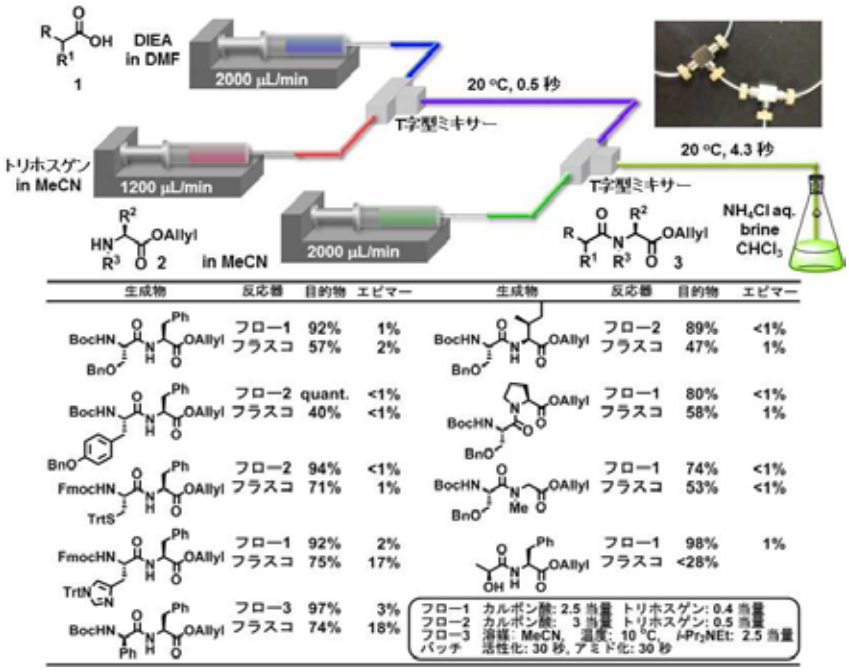


図 1

N-カルボキシ無水物（NCA）の重合反応はポリペプチド合成の第一選択肢となっており、多様な NCA を高純度で合成できる手法が求められている。 従来の NCA 合成法[3)]は後処理が簡便である点や、廃棄物が比較的少ない点が特長であり、その誕生から約 100 年もの間、唯一の実用的合成法として利用され続けている。一方で従来法は、過激な酸性条件を要するため基質適用範囲が限定され、NCA の開環反応を惹起する点が問題となっていた。なお、塩基性条件下での NCA 合成は温和な条件下で迅速に NCA を与えうるが、生じる NCA の重合反応が抑制できないために未報告である。「反応は塩基性条件下で速やかに進行するが、生成物が塩基性条件下で不安定」という状況をいかに打破するかが本研究の焦点となった。我々は、マイクロフローリアクター内での「塩基性から酸性への瞬間 pH 転換」により、速やかな反応の進行と、生成物の副反応の回避を両立した。また、「反応溶液の迅速希釈」により酸性条件下で不安定な官能基を有する NCA の合成にも成功した。全てのタンパク質構成アミノ酸および幾つかの非タンパク質構成アミノ酸を原料とした NCA の迅速（0.1 秒）かつ温和（20 °C）な合成手法を開発したので報告する（図 2）。

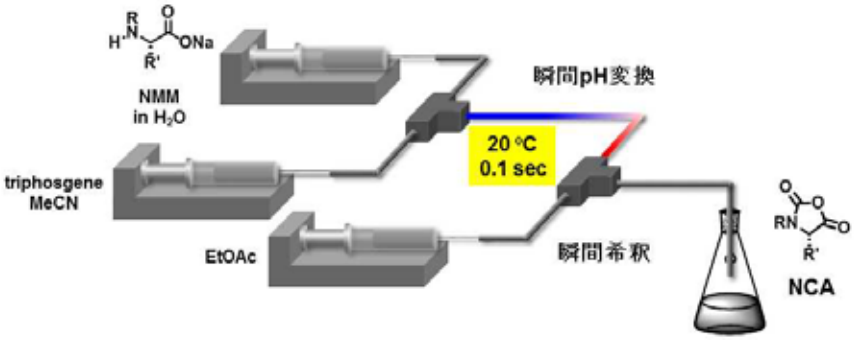


図 2

引用文献

1) a) Fuse, S.; Tanabe, N.; Takahashi, T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12661; b) Fuse, S.; Mifune, Y.; Takahashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 851. 2) Fuse, S.; Mifune, Y.; Nakamura, H.; Tanaka, H. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 13491, doi:10.1038/ncomms13491. 3) *Fuchs, F. Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1922**, *55*, 2943; Farthing, A. C. *J. Chem. Soc.* **1950**, 3213.

I-11（招待講演）

Process Oriented Olefin Metathesis – Development and Application of Cyclic Alkyl Amino Ruthenium Complexes

Andrzej Tracz*, Rafal Gawin, Michal Chwalba, Anna Gawin, Krzysztof Skowerski
Apeiron Synthesis S.A.
Dunska 9, 54-427 Wroclaw, Poland
andrzej.tracz@apeiron.synthesis.com

Catalytic transformations enabling carbon-carbon bond formation belong to fundamental set of tools in modern organic synthesis. As such, Olefin Metathesis (OM) stands out as a powerful and versatile methodology, ubiquitously used in academia and already validated in industry ranging from pharmaceutical manufacturing, renewable feedstock modification and polymer production[1]. This advancement was possible due to extensive development of N-Heterocyclic Carbene (NHC) ruthenium complexes, derived from Grubbs IInd generation, Hoveyda-Grubbs and indenylidene catalysts.

The state-of-art in olefin metathesis is the application of NHC complexes for the formation of internal C=C bonds and Cyclic Alkyl Amino Carbene (CAAC) containing ruthenium benzylidenes in the production of terminal olefins. In the majority of cases NHC-ligated complexes provide low level of unproductive metathesis cycles, while showing low stability of propagating methylidenes. Such characteristics determine lack of compatibility of NHC catalysts in Cross Metathesis (CM) of renewable feedstock sourced methyl oleate with ethylene to produce methyl 9-decenoate (9-DAME) and linear α-olefins (LAO). Furthermore, low stability of active species narrows applicability of NHC catalysts in assemblage of industrially important macrocyclic musks and compounds containing nitrile functionality. On the other hand, the only reported CAAC complexes capable of achieving required TON in ethenolysis[2] are non-commercially available and are synthesized in a non-sustainable manner, burden with safety and processing issues. In addition, CAAC ligated catalysts had been limitedly explored with only few examples of internal double bond formation.

We have addressed these issues during the development of an alternative synthetic pathway towards polyamide 11 (PA11) building block which consists two challenging metathesis steps: ethenolysis of vegetable oil fatty acid esters followed by cross metathesis of 9-DAME with acrylonitrile. As a result, we have developed a new class of bis-substituted CAAC indenylidene complexes exhibiting unprecedented versatility. A complex with phenyl group linked to the quaternary carbon and symmetrical diethyl substitution of the N-aryl ring (UltraCat) exhibited high performance. In the ethenolysis of commercially available methyl oleate a TON of 88 000 was reached with 3 ppm loading, while at Self Metathesis (SM) of 1-decene over 315 000 TON was reported with the use of 1 ppm of UltraCat[3]. Moreover, bis(CAAC)

complexes are synthesized in six steps from starting materials without process difficulties and may by easily converted do CAAC-ligated ruthenium benzylidenes.

The next challenging transformation involved CM with acrylonitrile which is known for poisoning effect on conventional NHC catalysts. Additionally, the highest reported TON was below the limit for economic feasibility of the discussed process. For this task, a set of CAAC complexes bearing 2-isopropoxy-5-nitrobenzylidene dissociative ligand was synthesized utilizing a three-step-one-pot method. A structure-activity relationship study of CM with acrylonitrile distinguished best performing catalyst. After further optimization, this demanding step was completed with 15 ppm catalyst loading and 38 000 TON[4], matching tight budget for the synthesis of PA11 precursor.

A synergistic effect of methylidene stability and unmatched reactivity makes CAAC-based catalysts prominent candidates for macrocyclic Ring Closing Metathesis (mRCM) – a pivotal step in synthesis of several Active Pharmaceutical Ingredients and fragrance molecules. This transformation is demanding due to high dilution and evolving ethylene. Ethylene reenters a metathetic cycle and increases the rate of unproductive events contributing to the generation of prone to decomposition methylidenes. Our studies focused on determining optimal catalyst structure, tailored for the mRCM. A range of catalysts bearing NHC ligands were compared to the series of CAAC complexes. The most active and selective catalyst allowed the formation of 16-membered lactone at loadings as low as 10-30 ppm reaching 62000 TON[4].

A typical concentration for mRCM reactions equals 5 mM or lower in order to avoid excessive dimer formation. Such practice demands tedious purification of large volumes of solvents and causes process difficulties. Further modification of the leading CAAC catalyst for mRCM based on introducing larger iodide anion ligands to the ruthenium center. This alteration led to suppressed reactivity towards internal olefins while maintaining sufficient efficiency for transformation of terminal double bonds. Such selectivity implicated marginal backbiting rate of the formed product and allowed for managing mRCM reactions in concentration raised up to 100 mM.

[1] Higman C. S., Lummiss J. A. M., Fogg D. E., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, 55, 3552.

[2] Marx V. M., Sullivan A. H., Melaimi M., Virgil S. C., Keitz B. K., Weinberger D. S., Bertrand G., Grubbs R. H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, 54, 1919.

[3] Gawin R., Kozakiewicz A., Gunka P. A., Dabrowski P., Skowerski K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, 56, 981.

[4] Gawin R., Tracz A., Chwalba M., Kozakiewicz A., Trzaskowski B., Skowerski K., *ACS Catal.*, 2017, 7, 5443.

I-12（招待講演）

ルイス酸触媒からペプチド合成まで

中部大学・分子生触媒研究センター
○山本　尚

From Lewis Acid Catalyst to Peptide Synthesis

Hisashi Yamamoto*,
Molecular Catalyst Research Center, Chubu University
1200 Matsumoto, Kasugai, Aichi, Japan
hyamamoto@isc.chubu.ac.jp

Catalytic peptide synthesis is the long-standing problems for chemical synthesis. One of the most difficult problems for previous synthesis is that the required activated carboxylic acid which caused 1) the racemization of the product and 2) the equimolar usage of the activated ester unit results significant amounts of side products. Generally, Lewis acid catalyst interacts the basic site of molecule and activates another carbonyl group nearby. This activation process will avoid any racemization path since the coordination of Lewis acid to the methyl ester may not be attacked by the amide oxygen intramoleculaly. Lewis acid catalyst can be used various metal alkoxides such as Ta or Nb alkoxides with 1-10 mol% loading. The proposed process has huge potential for future drug industry.

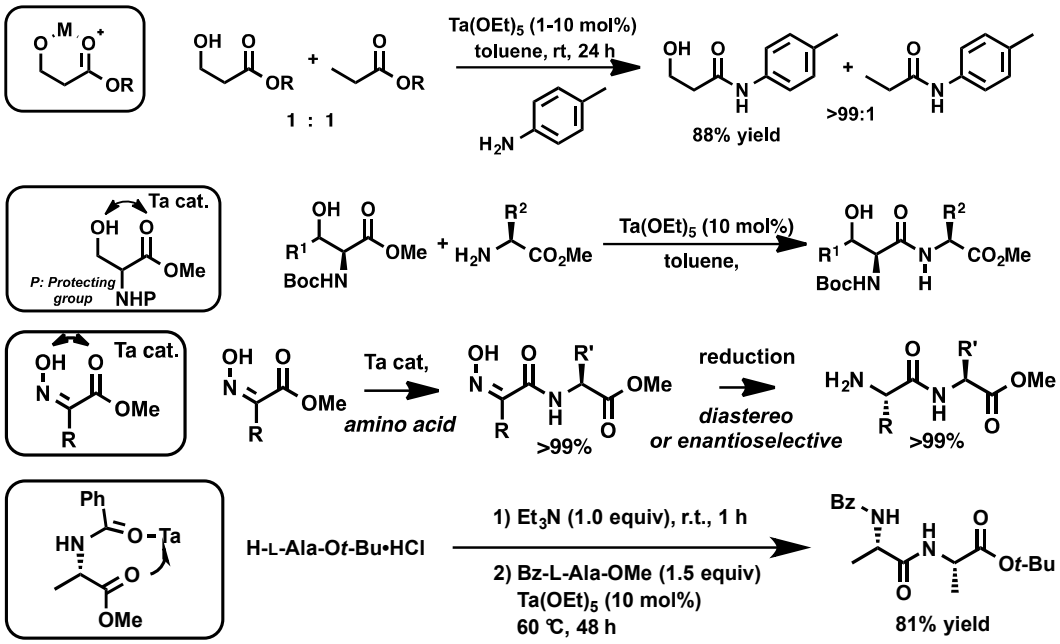
ルイス酸触媒は分子内に存在する塩基中心と配位して、触媒の設計を適切にすれば、周辺に存在する官能基を活性化することができる。私どもはこのコンセプトに基づき、これまで様々な新反応を開発してきた。さらに、触媒分子の適切な設計により、複数のルイス酸をお互いに化学的に独立して存在させることで、単独のルイス酸触媒の限界を超えて、５−１０オングストローム離れた位置の官能基の活性化にも成功し、さらに遠距離の官能基化への道を開いた。

ルイス酸による官能基の活性化は様々な様式があるが、有効な活性化にカルボニル基の活性化を上げることができる。ルイス酸のカルボニル基活性化によって、不斉アルドール合成や不斉ディールスアルダー反応に実を結んだ。

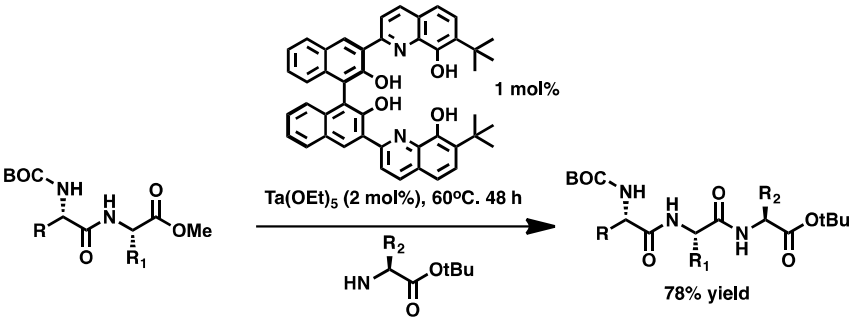
このカルボニル基の活性化は、有機化学の最も一般的な反応であるエステル化やアミド化反応にも適用可能なはずである。私どもはこの仮説に基づき、ハフニウム触媒でのエステル化やホウ素触媒によるアミド化反応を報告した。ハフニウム触媒はカルボニル酸素への配位によるものであるが、ホウ素触媒はカルボン酸とホウ酸との酸無水物が中間体となっており、従来のアミド化反応と同様の形式となっていた。

そこで、さらに直接的なアミド化反応を探すために、水酸基を持つエステル基のアミド化触媒の

探索に着手した。その結果、タンタル触媒とニオブ触媒が優れたアミド化反応の触媒であることを発見した。この知見に基づいて、以下のペプチド合成に挑戦した。



さらに、これらの結果を進展させて、トリペプチドの一挙合成にも成功して。これは典型的な遠距離活性化の手法である。この手法によって、トリペプチドが簡単に入手できるようになった。



同様の手法によって、オリゴペプチドのルイス酸触媒による一般的なライゲーション法も確立できた。すなわち、ペプチド結合を新たな起点とする手法であり、従来のライゲーションとは全く異なる新規で、一般的な方法となった。

本ルイス酸法は１）ラセミ化が抑えられる。２）リニアーな固相法でなく大規模合成可能な液相法である。３）触媒的方法であり、廃棄物が極めて少ない。４）溶媒をほとんど用いない。５）パラレル合成で精製のステップがはるかに少ない。６）e-ファクターが旧法に比べて、はるかに少ない。等の優れた特色を持っている。

謝辞　本プロジェクトは JSPS の基盤研究 S 及び JST の A-ステップの支援を受けています。
また、博士研究員の辻 裕章博士、村松 渉博士、服部倫弘博士の研究成果をもとにしています。

一 般 講 演 要 旨

第 1 日目（7 月 26 日）

1P-01

芳香族臭化物からオキシムを経由した5-アリールテトラゾール及び3-アリールイソキサゾールへのワンポット変換反応

千葉大学融合理工学府先進理化学専攻化学コース
○小林栄司・東郷秀雄

One-Pot Transformation of Aryl Bromides into 5-Aryltetrazoles and 3-Arylisoxazoles via Aldoximes.

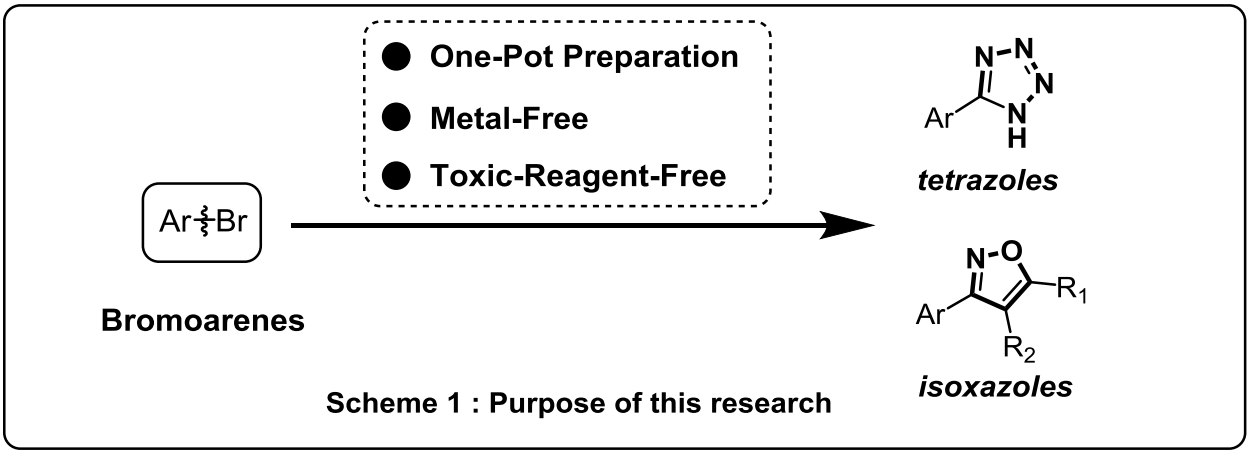
Kobayashi Eiji*, Hideo Togo
Graduate School of Science, Chiba University
Yayoi-cho 1-33, Inage-ku, Chiba 263-8522, Japan
eiji@chiba-u.jp

Nitrogen-containing heteroaromatics, such as tetrazole and isoxazole, are very important units because they are contained in many pharmaceuticals and agrochemicals due to a broad range of biological activities. We developed the transition-metal-free and one-pot transformation of aryl bromides which are inexpensive and easily available into 5-aryltetrazoles with *n*-BuLi, DMF, and diphenylphosphoryl azide, and 3-arylisoxazoles with *n*-BuLi, DMF, and Oxone in the presence of alkynes, respectively. Those details will be reported.

【緒言】

5-アリールテトラゾールや3-アリールイソキサ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。これらは主に、遷移金属存在下で芳香族ニトリルに毒性の高い金属アジドを加え加熱して、5-アリールテトラゾールを合成する方法、芳香族アルドキシムに酸化剤存在下でアルキンを作用させて、3-アリールイソキサゾールを合成する手法である。我々は、芳香族臭化物が芳香環の臭素化により容易に得られることから、芳香族臭化物から5-アリールテトラゾールや3-アリールイソキサゾールのワンポット合成に着目した。

安価且つ入手が容易な芳香族臭化物を出発物質とし、*n*-BuLiを用いたハロメタル交換反応、続くDMFとヒドロキシルアミンの反応から芳香族アルドキシムへ誘導し、続くジフェニルリン酸アジドとの反応を行い5-アリールテトラゾールを、アルキンとの1,3-双極子付加環化反応を行い3-アリールイソキサゾールを、それぞれワンポットで簡便且つ安全な方法で合成することを検討した(Scheme 1)。



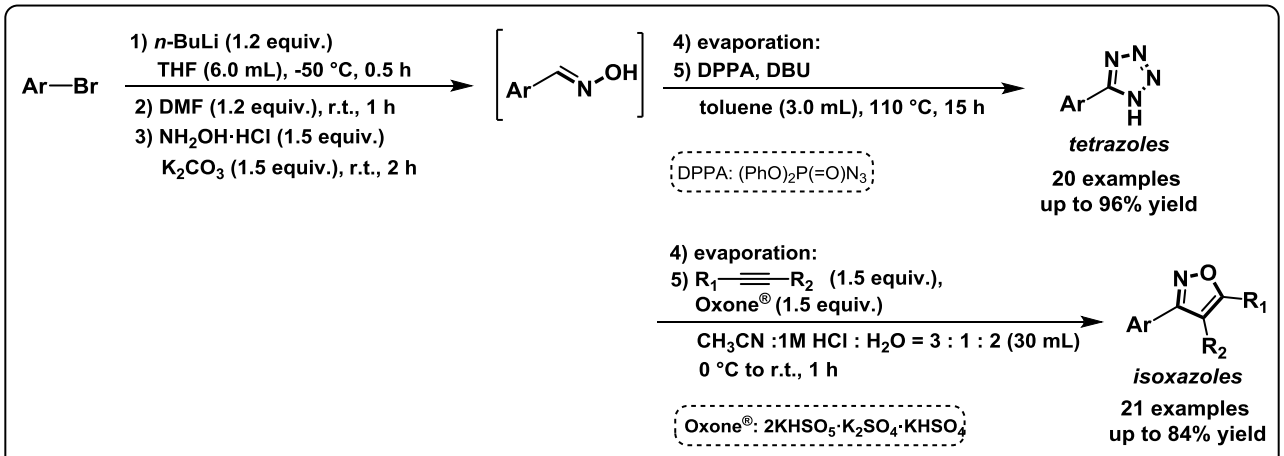
Scheme 1 : Purpose of this research

【実験結果】

芳香族臭化物の THF 溶液に *n*-BuLi を加えて撹拌した後に、DMF を加えることで対応するアルデヒド等価体が得られた。これにヒドロキシルアミン塩酸塩($NH_2OH{\cdot}HCl$)と K_2CO_3 を加えることで、ベンジル位に C=N 結合を有する芳香族アルドキシムへ誘導した。

更に、テトラゾール合成においては DPPA と 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)を作用させ加熱することで、対応する 5-アリールテトラゾール誘導体が最高収率 96%で得られた。

また、イソキサゾール合成においては、アセトニトリルと水の混合溶液中でアルキンと Oxone®を作用させることで、1,3-双極子付加環化反応を伴った 3-アリールイソキサゾール誘導体が最高収率 84%で得られた(Scheme 2)。ここでは、塩化物が重要な働きをしている。



Scheme 2 : One-pot Synthesis of 5-Aryltetrazoles and 3-Arylisoxazoles

References

1) K. Ishihara, M. Kawashima, T. Shioiri, *Synlett*, **2016**, 27, 2225.

2) L. Boymond, M. R. Ander, G. Cahiez, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 1701.

3) T. Imai, H. Togo, *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 1377

1P-02

芳香族アミド、4-アリールチアゾール及び4-アリールイミダゾールの芳香環からのＩ工程合成反応

千葉大学大学院　理学研究院
○山本　崇広・東郷 秀雄

One-Pot Preparation of Aromatic Amides, 4-Arylthiazoles and 4-Arylimidazoles from Arenes

Takahiro Yamamoto*, Hideo Togo
Graduate School of Science, Chiba University
Yayoi-cho 1-33, Inage-ku, Chiba 263-8522, Japan
plane_takahiro@chiba-u.jp

Aromatic amides, thiazoles and imidazoles exhibit various pharmacological activities and are important units contained in many medicines, such as antibacterial drugs, anti-inflammatory drugs, and anticancer drugs. In general, thiazoles are synthesized through a multi-step process via α-haloketones. Now, we found that aromatic amides can be synthesized in one pot by reacting iodine, aq. NH_3 and α-bromoketones which were obtained directly by the Friedel-Crafts acylation of arenes with bromoacetyl chloride and $AlCl_3$. Additionaly, we also found that 4-arylthiazoles and 4-arylimidazoles can be synthesized in one pot by reacting α-bromoketones with thioamides and amidines, respectively.

【緒言】

含窒素芳香族化合物であるチアゾール、イミダゾール及び芳香族アミドは、様々な薬理活性を示し、抗菌薬や抗炎症薬、抗癌剤といった多くの医薬品に含まれる重要な骨格である。
一般的にチアゾールは、ケトンから誘導されたα－ハロケトンなどを経た多段階工程で合成されているが、本手法では安価で入手容易な芳香環から Friedel-Crafts アシル化反応により、種々の芳香環に直接α-ブロモアセチル基を導入し、続いてヨウ素とアンモニア水やアミンを反応させることにより芳香族アミドがワンポットで合成できることを見出した。さらに、同手法を用いて生じたα-ブロモメチルケトンに、チオアミドやアミジンを反応させることにより、4-アリールチアゾールや 4-アリールイミダゾールもワンポットで合成できることを見出した。これらの詳細を発表する。

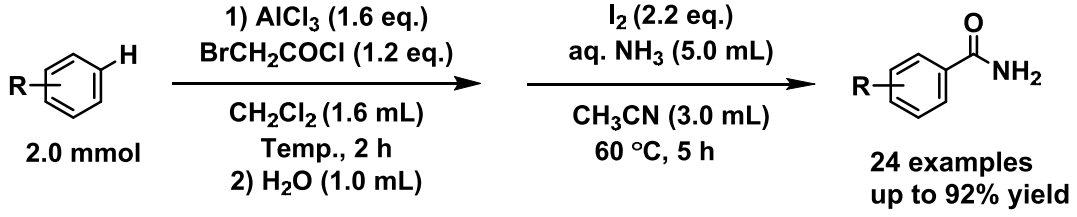
【結果】

条件検討の結果、溶媒がジクロロメタンであれば 1st ステップの Friedel-Crafts アシル化反応はどのハロアシ

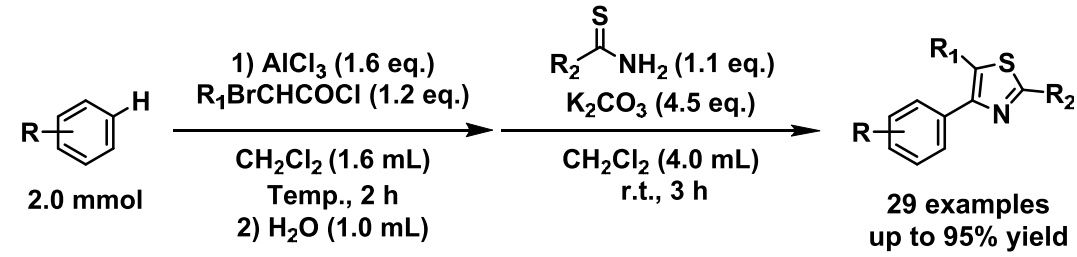
ル化剤でも定量的に反応が進行し、対応する芳香族α-ハロケトンを得ることが分かった。

次にアミド化反応のワンポット合成の条件検討を行った結果、芳香族α-ハロケトンのα位が Br もしくは Cl のケトンから高収率で対応する芳香族アミドを得ることができ、また、後述の複素環構築の際に脱離基が Cl のものでは反応が全く進行せず、Br でなければ反応しなかったことから、1st ステップで用いるアシル化剤は塩化α-ブロモアセチルとした。得られた芳香族 α-ブロモメチルケトンにヨウ素、アンモニア水を加えて 60℃で反応させることにより、ヨードホルム型反応を経て芳香族アミドを得ることに成功した(Scheme 1.)。また、得られた芳香族 α-ブロモメチルケトンに室温でベンズチオアミドと炭酸カリウムを作用させることにより、環化反応が進行して 2-フェニルチアゾール誘導体を得ることに成功した(Scheme 2.)。さらにチオアミドの代わりにベンズアミジンを 80℃(reflux)で作用させることにより、2-フェニルイミダゾール誘導体を得ることに成功した(Scheme 3.)。

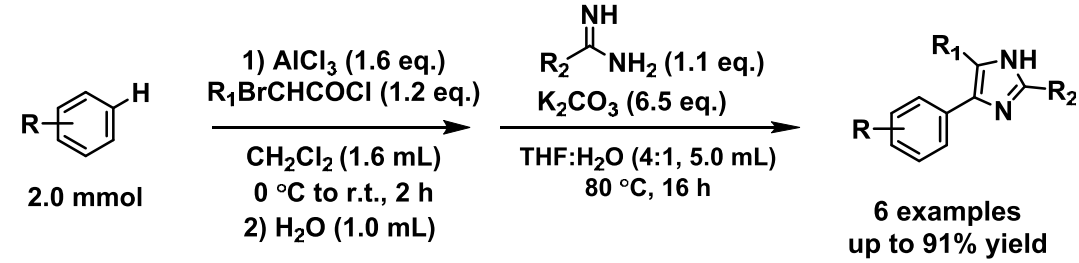
【文献】



Scheme 1. 芳香アミドのワンポット合成



Scheme 2. 4-アリールチアゾールのワンポット合成



Scheme 3. 4-アリールイミダゾールのワンポット合成

1) S. Shimokawa, Y. Kawagoe, K. Moriyama, H. Togo. *Org. Lett.* 2016, *18*, 784-787.

1P-03

^{13}C NMR による溶液中でのアミノ酸誘導体の分子内および分子間相互作用の評価

広島工業大学大学院工学系研究科[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]・宇山優理[1]・星出亮佑[1]・吉本寛司[1]

Evaluation of intra- and inter-molecular interactions of amino acid derivatives in solutions by ^{13}C NMR spectroscopy

Saori Chaki[1], Yoshikazu Hiraga*[1], Satomi Niwayama[2], Yuri Uyama[1], Ryosuke Hoshide[1], Kanji Yoshimoto[1]
[1] Graduate School of Science and Technology, 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

It is well known that compounds having polar functional groups, such as a carbonyl group and a hydroxyl group, can form aggregates by inter- or intramolecular forces such as hydrogen bonding and dipolar-dipolar interaction in a solution. For measurement of such forces, we recently reported that the chemical shifts of the carbonyl carbons in ^{13}C NMR have good correlation with the empirical parameter for solvent polarities, E_T^N, depending on the structures. In this study, ^{13}C NMR chemical shifts were monitored for evaluation of the interaction between the carbonyl groups in amino acid derivatives and various solvents with different polarities.

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 ^{13}C NMR を用いて調査した。[1] これまでに，分子内にエステル基とカルボキシル基をもつ化合物（ハーフエステル）については，極性溶媒との水素結合により，エステル結合のカルボニル炭素の ^{13}C NMR 化学シフトが低磁場シフトすることを報告した。[2] 本研究では，アミノ基を Boc 基で保護したアミノ酸誘導体の ^{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。

図１に *N*-Boc-alanine (**1a**)のカルボニル炭素の ^{13}C NMR 化学シフトと溶媒の極性との相関を示した。カルボキシル基および Boc 基のカルボニル炭素の ^{13}C NMR 化学シフトは溶媒の極性が増加するに伴って低磁場シフトが観測された。同様に，*N*-Boc-alanine methyl ester (**1b**)の ^{13}C NMR 化学シフトの挙動を調べた（図２）。その結果，**1b** のエステル基および Boc 基のカルボニル炭素の挙動は，**1a** とほとんど変わらなかった。このことから，**1a** および **1b** のいずれのカルボニル基も溶媒の極性が高くなるに

つれて，溶媒との双極子相互作用が増大することが示された。

次に，水酸基を有する *N*-Boc-serine (**2a**)およびそのメチルエステル(**2b**)について，^{13}C NMR 化学シフトの挙動を調べた。図３，４に示すように，カルボニル炭素の ^{13}C NMR 化学シフトは，溶媒の極性の増加にかかわらず，ほとんど変化しなかった。

以上の結果から，Boc 基で保護したアミノ酸誘導体の溶媒効果を図１に示した。無極性の側鎖を有するアミノ酸については，いずれのカルボニル基に対しても，溶媒との双極子相互作用による溶媒効果が認められた。一方，側鎖に水酸基を有するアミノ酸については，カルボキシル基の分子内水素結合によって，いずれのカルボニル基にも溶媒効果が認められないことが示された。現在，他の側鎖を有するアミノ酸誘導体ならびにジペプチドについて，溶液中での挙動について調査している。

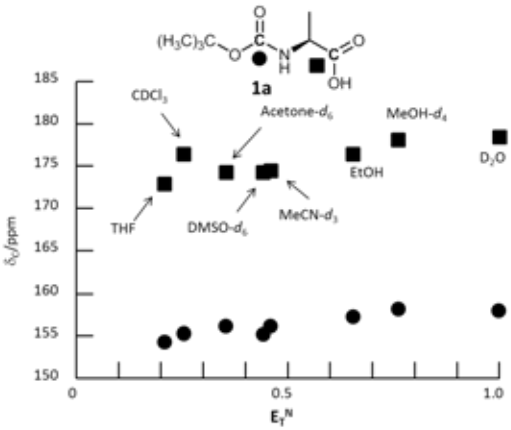


Fig. 1. The behaviors of the ^{13}C NMR chemical shifts of the carbonyl carbons of *N*-Boc-alanine (**1a**)

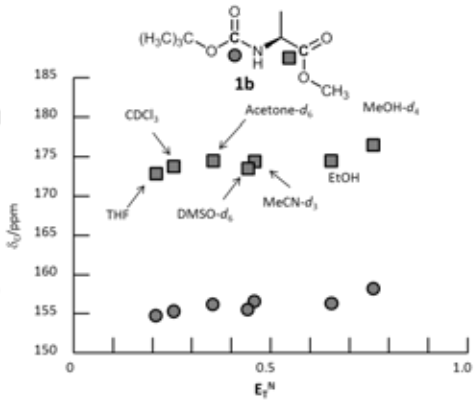


Fig. 2. The behaviors of the ^{13}C NMR chemical shifts of the carbonyl carbons of *N*-Boc-alanine methyl ester (**1b**)

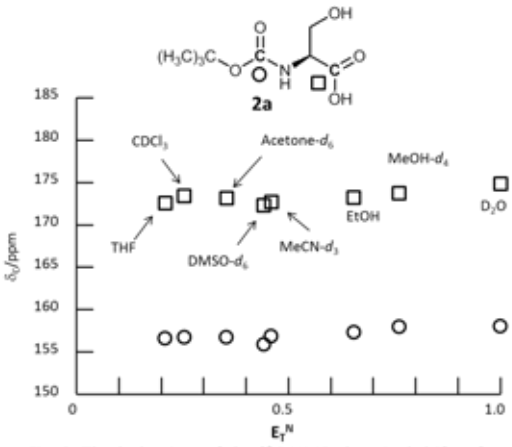


Fig. 3. The behaviors of the ^{13}C NMR chemical shifts of the carbonyl carbons of *N*-Boc-serine (**2a**)

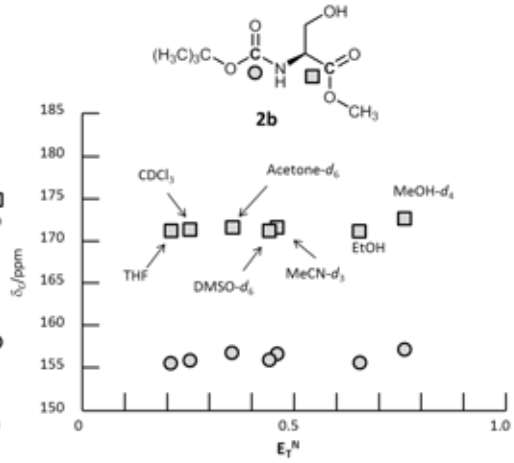
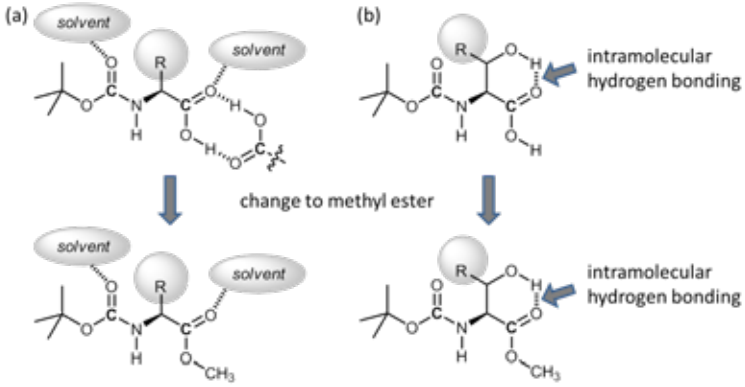


Fig. 4. The behaviors of the ^{13}C NMR chemical shifts of the carbonyl carbons of *N*-Boc-serine methyl ester (**2b**)



Scheme 1. Interaction between the carbonyl group and solvent
(a) *N*-Boc protected amino acid having nonpolar aliphatic functional group (**1a** and **1b**)
(b) *N*-Boc Amino acid having a polar functional group (hydroxyl group) (**2a** and **2b**)

1) 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. Chaki, S. Niwayama, *Tetrahedron Lett.*, **2017**, *58*, 4677-4681.

1P-04

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

メトラー・トレド株式会社

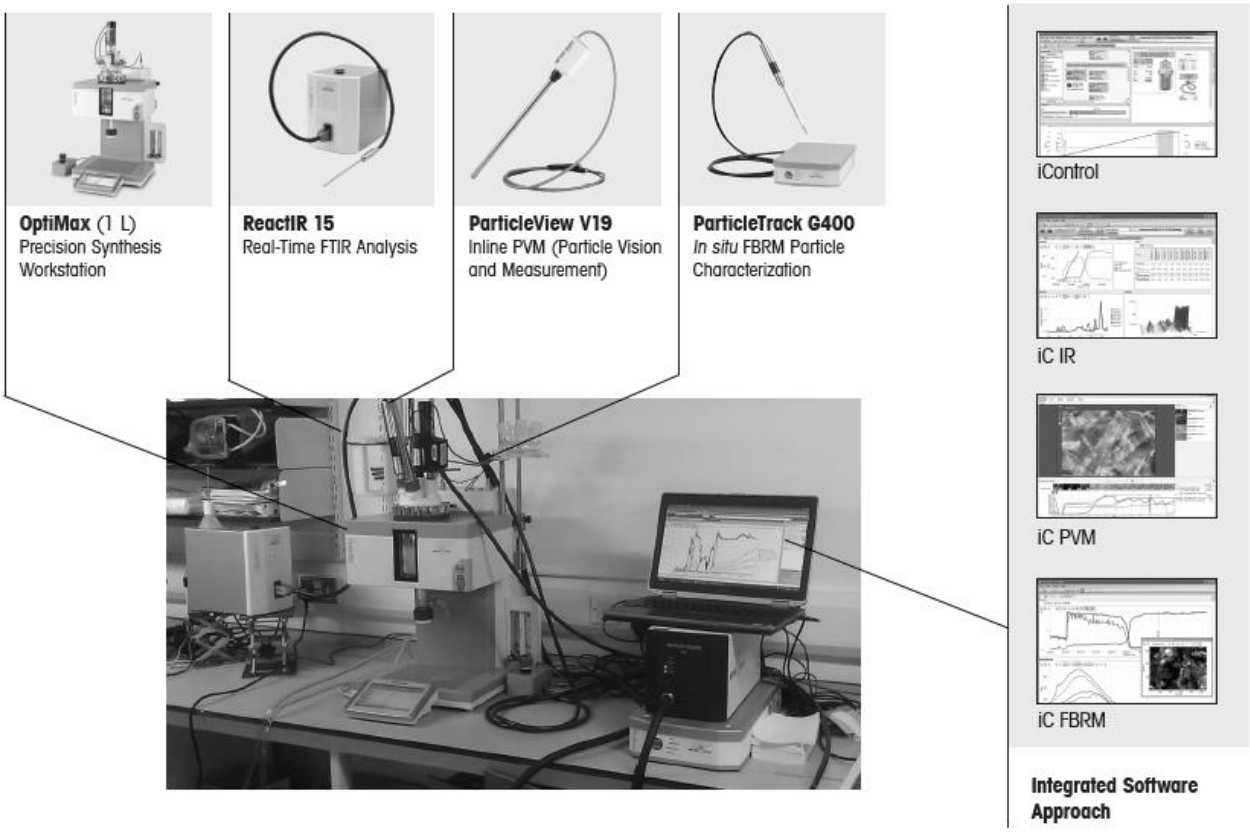
○中務真結,　Roland Hass, Jon Goode and Ian Haley

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

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

This poster describes the use of a 'calibration-free'[1,2] method where the temperature during a cooling crystallization is controlled automatically in a water/IPA solvent in order to maintain a constant level of supersaturation. In this work, a seeded solution of Paracetamol in water/IPA was cooled automatically using two levels of supersaturation. The cooling was carried out in a OptiMax 1 litter synthesis workstation together multiple real-time monitoring probes. A Mid IR-ATR (ReactIR 15) system was used to directly measure the level of Paracetamol in solution - which acted as an input to the reactor temperature set-point control during cooling. ParticleTrack G400 provided real time measurement of crystal size and crystal population and a ParticleView V19 in situ imaging probe provided additional insight into particle shape and particle structure.

Experimental Setup



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

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

References

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

1P-05

エノールトシラートの宮浦-石山ホウ素化，鈴木-宮浦カップリングを利用する多置換共役ジエンの (2*E*,4*E*)-, (2*Z*,4*Z*)-立体補完的合成法

関学大理工
○竹本　太一，花谷　優太朗，仲辻　秀文，田辺　陽

Sequential Cross-coupling Reaction Strategy: (2*E*,4*E*)-, (2*Z*,4*Z*)-Stereocomplementary Synthesis of Multi-Substituted dienes

Taichi Takemoto*, Yutaro Hanatani, 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

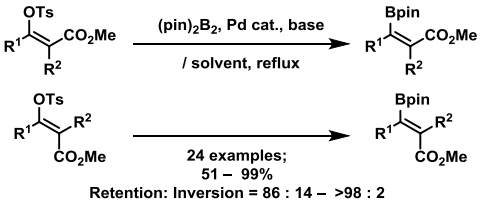
Consistent with our continuing studies on practical sulfonylation reactions directed for the process chemistry, we already reported (*E*)-, (*Z*)-stereocomplementary syntheses of multi-substituted α,β-unsaturated esters utilizing (*E*)-, (*Z*)-stereocomplementary enol tosylation of β-ketoesters and α-formylesters, followed by various stereoretentive cross-coupling reactions. Herein, we have developed (2*E*,4*E*)-, (2*Z*,4*Z*)-stereocomplementary syntheses of multi-substituted conjugated dienes with diesters moiety: sequential stereoretentive Miyaura-Ishiyama borylation of (*E*)-, (*Z*)-enol tosylates and Suzuki-Miyaura cross-coupling. In addition, the present method could be performed in the one-pot procedure (Miyaura-Ishiyama borylation and Suzuki-Miyaura cross-coupling), which produced various symmetric and asymmetric conjugated dienes.

共役ジエン化合物は，天然物の基本骨格や合成中間体，各種マテリアルとして有用である．多くの合成法がある一方，多置換共役ジエンの立体選択的合成法は希少である[1]．我々は α,β-不飽和エステルの (*E*)-,(*Z*)-立体補完的パラレル合成法の開発ならびに医薬品合成への応用を報告してきた．さらなる展開として，立体保持宮浦-石山ホウ素化，および鈴木-宮浦カップリングを駆使する立体選択的な合成法を見出したので，その詳細を報告する．

（1）(*E*)-, (*Z*)-エノールトシラートの立体保持宮浦-石山ホウ素化

“不要な” ホモカップリングを併発することなく，対応する (*E*)-, (*Z*)-アルケニルボロン酸エステルを選択的に与えた（Scheme 1）．基質一般性が高く得られたアルケニルボロン酸エステルは，クロスカップリングパートナーとして利用可能であり，有用な合成中間体としても期待できる．(*E*)-, (*Z*)-アルケニルボロン酸エステルの初の

Scheme 1

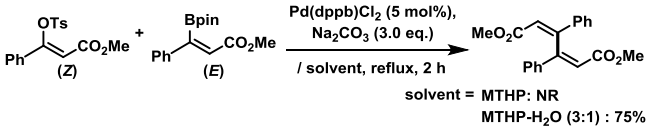


立体補完的合成法である．

（２）(*E*)-, (*Z*)-アルケニルボロン酸エステルの鈴木-宮浦カップリングによる多置換 (2*E*,4*E*)-, (2*Z*,4*Z*)-共役ジエンの立体補完的合成

（１）で得られた(*E*)-, (*Z*)-アルケニルボロン酸エステルを用い，鈴木-宮浦カップリングを行ったところ，有機溶媒中ではほとんど反応が進行しなかった．一方溶媒に水を添加することで鈴木-宮浦カップリング反応が円滑に進行した (Scheme 2).

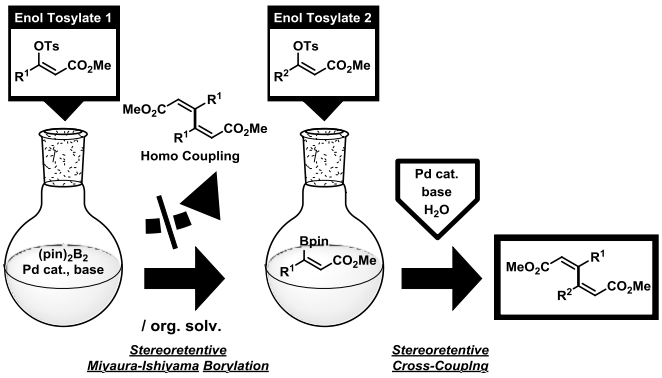
Scheme 2



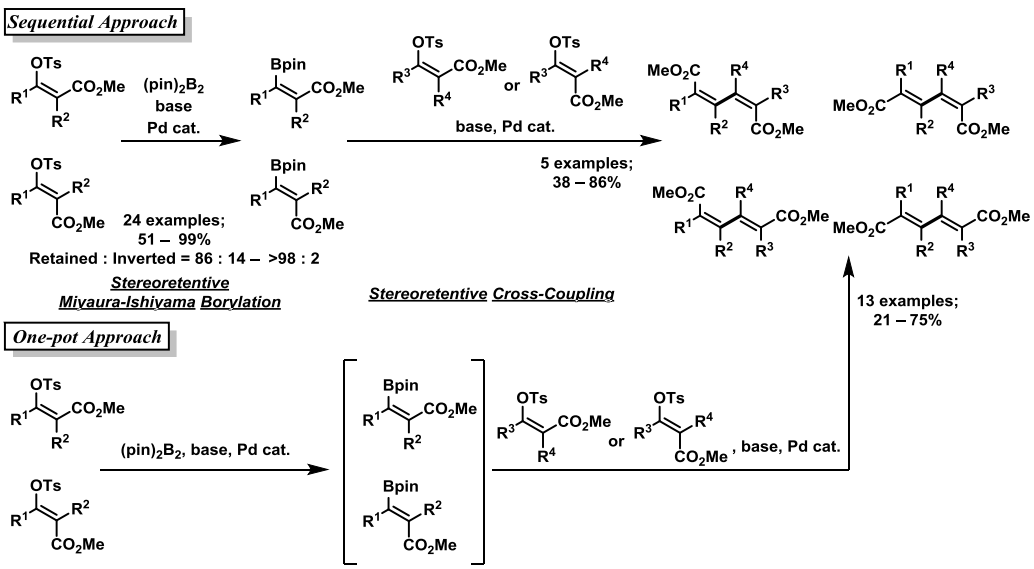
この知見に基づき，逐次段階的のみならず，ワンポット反応にも着手した．すなわち，2 段階目のカップリング反応を水添加により開始する方法である (Scheme 3).

その結果，逐次段階的，ワンポット，いずれにおいても，(*E*)-, (*Z*)-アルケニルボロン酸エステルおよび異なる (*E*)-, (*Z*)-エノールトシラート間の立体保持クロスカップリングが進行し，対応する**多置換 (2*E*,4*E*)-, (2*Z*,4*Z*)-共役ジエン体**の基質一般性の高い立体補完的合成が可能であった（Scheme 4）．本反応は多置換共役ジエンの初の立体補完的な合成法といえる．

Scheme 3



Scheme 4



以上，本法は対称・非対称，両者の多置換 2,4-共役ジエンの堅牢で基質一般性の高い立体補完的合成である．医農薬や天然物，材料科学における有用中間体の合成に利用可能と期待される．

1) For an example: de Paolic, M.; Chataigner, I.; Maddaluno, J. *Top. Curr. Chem*. **2012**, *327*, 87.
2) a) *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2131. b) *Org Lett.* **2009**, *11*, 4258. c) *Synlett* **2010**, 2087. d) *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 5934. e) *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8205. f) *Synthesis* **2016**, *48*, 4072. g) *ChemistryOpen* **2017**, *6*, 73. h) *Synform* **2017**, A38-A42. i) *Org. Synth.* **2017**, *94*, 93. References cited therein.

1P-06

高比表面積ナトリウムディスパージョンを用いた

脂肪族エステル及び第３級アミドの還元反応

[1] Vertellus, [2]株式会社 野村事務所
D. Neil Work[1], Glenn Carroll[1]・○伊沢光彦[2]

The Use of a High Surface Area Sodium Dispersion for the Reduction of Aliphatic Esters and Tertiary Amides

D. Neil Work[1], Glenn Carroll[1], Mitsuhiko Izawa[2]*
[1]Vertellus
201 N. Illinois Street, Suite 1800, Indianapolis, IN 46264, US
nwork@vertellus.com, 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

The effectiveness of a high surface area sodium dispersion in the reduction of esters and amides will be discussed. The material is a non-pyrophoric reagent that can be handled in air. A broad range of aliphatic ester and tertiary amide substrates were reduced to primary alcohols with good yields. The sodium dispersion is much safer and efficient than the traditional Bouveault-Blanc reduction.

ナトリウムディパージョンとは

金属ナトリウムは平均粒径約 15μm程度まで微粒化可能である。ナトリウムディスパージョンとは、微粒化金属ナトリウムがパラフィンオイル中に分散されたものである。ナトリウムディスパージョンを有機合成に応用した場合、ナトリウムワイヤーと異なる反応性を示す。これは主に比表面積の違いによるものである。主な用途は還元剤である。t-BuLi や有機アルミニウムなどは空気に触れただけで発火するが、ナトリウムディスパージョンはこのような性質が無く、取扱いが容易である。さらに、希塩酸を用いたワークアップ後、副生成物が食塩のみになるという利点もある。

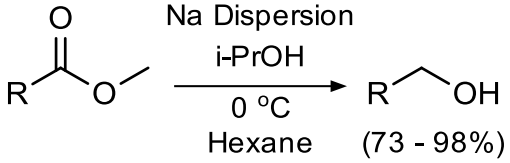
Vertellus 社の英国工場（旧 Pentagon Fine Chemicals 社）では、ナトリウムディスパージョンを利用した受託合成を展開している。

脂肪族エステルとの反応性

金属ナトリウム小片を用いたエステルの還元である Bouveault-Blanc（ブーボーブラン）還元は古典的な反応であるが、再現性・安全性の問題を抱える。また、加温して反応させるため、クライゼン縮合も発生することが問題となる。

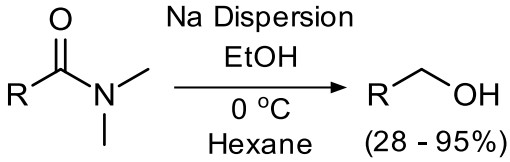
ナトリウムディスパージョンを代わりに用いた場合、0℃でも反応が進行する。11 種類の脂肪族エステルについて収率を検討した結果、8 種類の基質で 90%以上、最低でも 73%だった[1)]。非共役オレフィンは影響を受けなかった。

基質 1 モルに対するナトリウムの量は 4.5 モルであるが、4 電子移動反応であることを考慮すると、実質は 12.5%の過剰量で反応させている。



第３級アミドとの反応性

ナトリウムディスパージョンは第 3 級アミドの還元にも有効である。$LiAlH_4$に代表されるヒドリド系還元剤の場合、生成物はアミンであるが、ナトリウムディスパージョンの場合はアルコールが得られる。単離収率は 28%～95%である。芳香環を持つ基質の場合、芳香環上の置換基が -F, -OMe, -SMe の場合はこれら置換基が保持されたが、-Cl, -Br では H に置き換わった。



文献

1) An, J.; Work, D. N.; Kenyon, C.; Procter, D. J. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 6743-6747.

1P- 07

連続フロー反応のリアルタイム分析

メトラー・トレド（株）オートケム事業部

○山崎陽一 [2)]・Brian Wittkamp[2)]・Ayman D. Allian[1)]・Steven Richter[1)]

（1 Abbott Laboratories, 2 METTLER TOLEDO）

In Situ Monitoring for Continuous Chemistry

Yoichi Yamasaki*, Brian Wittkamp, Ayman D. Allian, Steven Richter

AutoChem Business Unit, Mettler-Toledo

8F Ikenohata Nisshoku Bldg., 2-9-7 Ikenohata, Taito-Ku, Tokyo, 110-0008, Japan

Yoichi.yamsaaki@mt.com

In situ analytical technologies combined with continuous chemistry development and/or production provides an instantaneous “view” of the chemistry as it is reacting. The “viewing” aspect of in situmonitoring readily determines conditions such as steady state of the reaction, formation of undesired intermediates, kinetics, and so forth that allows scientists to develop continuous chemistry processes faster and with higher product quality and yield. In addition, due to the in situ nature of this technology, sampling for offline analysis is eliminated, which also increases overall productivity but also increases safety of the process.

Ozonolysis is a fundamentally important oxidation reaction due to the wide application possibilities it has in API production[1]. This is a known technique that selectively oxidizes double bonds to form species such as hydroxyl groups, aldehydes, ketones, carboxylic acids, etc. Figure 1 shows a generic reaction scheme of an Ozonolysis oxidation. Unfortunately, Ozonolysis has not been widely adopted at larger batch scale due to the exothermicity, thermal stability of the Ozonide and Ozone toxicity. However in continuous chemistry, where the volume of material at any given time is orders of magnitude smaller than batch, these negatives of Ozonolysis are no longer an issue.

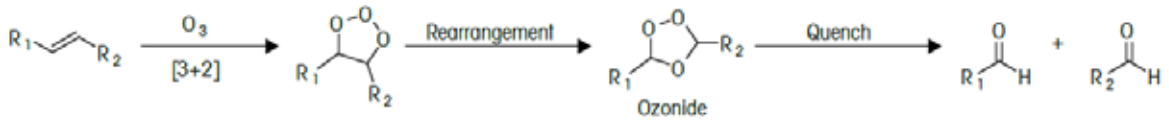


Figure 1. Generic reaction scheme of an Ozone oxidation reaction

In this study, Styrene was chosen as the model system for this ozonolysis study as it is both UV active for HPLC, as well as IR active for ReactIR™ detection. Initial work was done in conventional batch mode to understand the reaction kinetics before proceeding to the continuous processing stage. In this step, Ozone was generated via the Corona Discharge method at an ozone output flow rate of Ozone of 2L/min (see Figure 2 for the experimental setup).

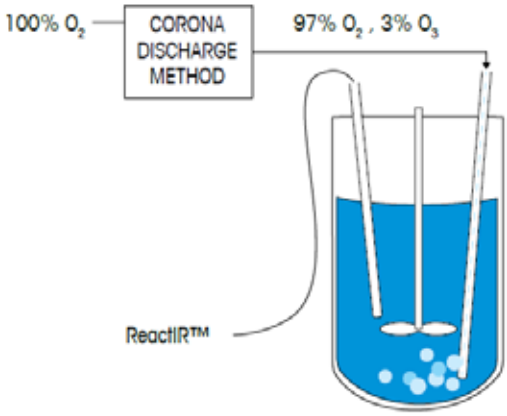


Figure 2. Experimental setup of batch mode Ozonolysis of styrene using ReactIR™ *in situ* analytics

Based on the specifics of the Ozone generator the amount of Ozone produced translates to 37µmol/ sec, which as you will see further becomes the rate limiting step of the oxidation. Figure 3 is a summary of the batch study understanding the reaction kinetics of the Ozonolysis reaction by profiling the concentration of the CH band at 780cm-1 by ReactIR™. As can be seen in Figure 3, the styrene begins to undergo immediate consumption when the Ozone is applied to the reactor and took approximately 23 minutes to be completely consumed. From this data, the rate of styrene consumption is determined to be 36µmol/sec - which results with styrene consumption being directly proportional to the Ozone feed rate. Further work was done at various reaction temperatures and Ozone feed rates to determine whether the conversion is completely dependent upon the Ozone feed rate and not other factors such as mass transfer.

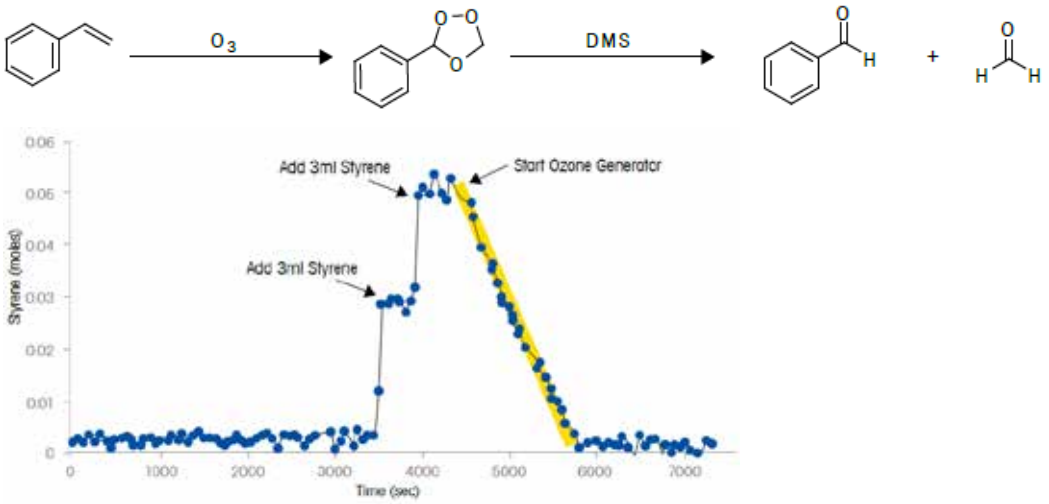


Figure 3. ReactIR™ concentration profile of CH band at 780cm-1

Reference

[1] Ozonolysis Applications in Drug Synthesis.
Van Ornum, Scott G.; Champeau, Robin M.Pariza, Richard. Chemical Reviews (2006), 106(7), 2990-3001.

1P-08

(*E*)-1-ブロモ-2-ヨードアルケンを足場とした異種炭素四置換アルケンのテンプレート合成

龍谷大学大学院 理工学研究科 物質化学専攻
○岩澤 哲郎, 遠藤 直輝

Differentially Substituted Olefin Template Strategy for Synthesis of Tetrasubstituted Alkenes from (*E*)-1-bromo-2-iodoalkenes

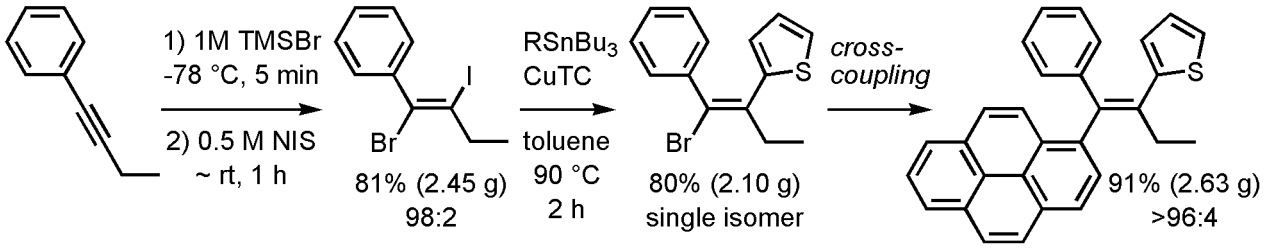
Tetsuo Iwasawa*, Naoki Endo
Department of Materials Chemistry, Ryukoku University
Seta, Otsu 520-2194, Japan
iwasawa@rins.ryukoku.ac.jp

Efficient regio- and stereoselective synthesis of differentially all-carbon tetrasubstituted olefins still remains a grand challenge, although their significance lies in medicinal and material chemistry field. Herein we present an intuitive approach to differentially all-carbon tetrasubstituted olefins from a scaffold of (*E*)-1-bromo-2-iodoalkenes. The significant key was the chemo-selective substitution reaction in the scaffold: the iodine atom of the scaffold selectively undertook CuTC-mediated cross-coupling reactions with organotin reagents, giving new carbon-carbon bondings. The resultant vinyl bromides were successfully subjected to various transformations into tetrasubstituted olefins bearing four different carbon-linked groups. The crystallographic analysis revealed that the configuration of the double bonds is fully retained in those two steps. Thus, the template strategy would provide a general entry for preparing novel full-substituted alkenes analogues.

四つの異なる種類の炭素置換基をもつ四置換アルケン（以下、異種炭素四置換アルケン）は、医農薬分野や有機材料分野において高い価値のある化合物として知られる。しかしながら、その位置および立体選択的な合成は極めて難しい[1]。特に「脂肪族」且つ「鎖状」の異種炭素四置換アルケンに関しては、カルボメタル化やオレフィンメタセシス、カルボニルオレフィン化といった金字塔的な手法でさえ立体制御が容易ではなく、どうしても異性体混合物が生じてしまう。こういった現状に対し「ジハロアルケニルテンプレート」を使う方法が提唱されている[2]。これは二つのハロゲン元素を選択的に導入したテンプレート分子を足場として、順次置換反応に処すことで立体を保持したまま異種炭素四置換アルケンに誘導する手法である。こういった背景のもと、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」つくるジハロアルケニルテンプレート合成の開発に取り組んできた[3]。しかしながら、ここで得られるビシナルジハロアルケン

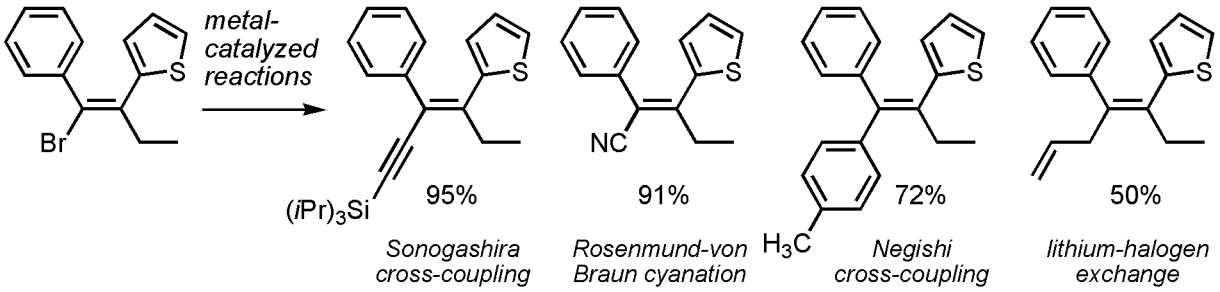
を一般的な遷移金属触媒反応に付すと、二つのハロゲン元素が両方とも脱離する β ハロゲン脱離が起こってしまい、もともとのアルキンに戻ってしまうという課題に直面する[4,5]。

今回我々は、足場分子の一つである (*E*)-1-ブロモ-2-ヨードアルケンに対してチオフェン-2-カルボン酸銅（CuTC）と有機スズ試薬を用いると、副反応である β ハロゲン脱離が有意に抑制され、ヨウ素原子を選択的に活性化できることを見出した。さらに、ここで得られた臭化ビニル化合物の臭素原子の変換を行うことで、異種炭素四置換アルケンの単一合成の実演に成功した（**Scheme 1**）[6]。本法の最大の特長は、(*E*)-1-ブロモ-2-ヨードアルケンと有機スズ試薬とのクロスカップリング反応が CuTC の添加によってヨウ素選択的に起こり、且つハロゲン脱離が有意に抑制される点である。



Scheme 1. A stereo-defined synthesis of tetrasubstituted olefin *via* the (*E*)-1-bromo-2-iodoalkene.

ここで生じる臭化ビニル体はいくつかの置換反応に処することで、簡便に異種炭素四置換アルケンへの変換が可能であり、いずれも足場分子の立体を完全に保持したまま、対応する異種炭素四置換アルケンに誘導することができる（**Scheme 2**）。



Scheme 2. Syntheses of differentially all-carbon tetrasubstituted olefins.

References

1. Flynn, A. B.; Ogilvie, W. W. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4698-4745.
2. (a) Lemay, A. B.; Vulic, K. S.; Ogilvie, W. W. *J. Org. Chem*. **2006**, *71*, 3615-3618; (b) N. T. Barczak, D. A. Rooke, Z. A. Menard, E. M. Ferreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7579-7582.
3. (a) Ide, M.; Yauchi, Y.; Iwasawa, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3262-3267; (b) Ide, M.; Yauchi, Y.; Shiogai, R.; Iwasawa, T. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8532-8538; (c) Yauchi, Y.; Ide, M.; Shiogai, R.; Chikugo, T.; Iwasawa, T. *Eur. J. Org. Chem*. **2015**, 938-943.
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.; Iwasawa, T. *Tetrahedron.* **2017**, *73*, 5833-5840.

1P-09

次亜塩素酸ナトリウム５水和物を用いるジアセトキシヨードアレーンの効率的合成法の開発

[1] 東京大学大学院薬学系研究科, [2] 日本軽金属株式会社, [3] 理化学研究所

○宮本和範 [1], 渡辺歩実 [1], 岡田倫英 [2], 浅輪智丈 [2], 内山真伸 [1,3]

An efficient method for the synthesis of (diacetoxyiodo)arene using sodium hypochlorite pentahydrate

Kazunori Miyamoto[1]*, Ayumi Watanabe[1], Tomohide Okada [2], Tomotake Asawa[2], Masanobu Uchiyama[1,3]

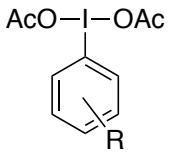
[1]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, [2]Nippon Light Metal Co., Ltd.

[3]RIKEN

kmiya@mol.f.u-tokyo.ac.jp

(Diacetoxyiodo)arene $ArI(OAc)_2$ **1** is among the most common and synthetically useful reagent in organic chemistry. The parent (diacetoxyiodo)benzene **1a** has enjoyed widespread application as a powerful and versatile oxidant as well as an excellent platform for the construction of other hypervalent-λ^3-iodanes.[1)] However, despite their importance, commercially available **1a** is still being expensive compared to parent univalent iodobenzene. We report herein an efficient method for the preparation of **1** using commercially available reagent, sodium hypochlorite pentahydrate **3**. Exposure of iodoarene with **3** in the presence of acetic acid resulted in the rapid formation of **1a** in high yields (Table 1, entry 2). This method enables us to prepare a variety of (diacetoxyiodo)arenes with electron donating- and withdrawing groups in good to high yields (Table 2).

ジアセトキシヨードアレーン $ArI(OAc)_2$ **1** は、三価の超原子価ヨウ素化合物の中で最も一般的で、かつ有用な試薬である。特に最も基本的なジアセトキシヨードベンゼン **1a** は、室温空気中で安定であり、爆発性が無く、毒性も低いことから、多様な官能基の酸化的変換に現代有機合成化学において欠かせない試薬として汎用されている [1)]。しかしながら、市販されている **1a** は比較的高価であることや（¥34,000/mol、東京化成）、研究室で合成する場合には、しばしば爆発の懸念のある過酸、過酸化物を用いる必要

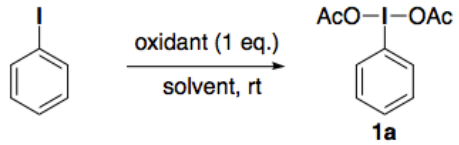


1

があることから、安全、安価かつ簡便な合成法の開発が強く望まれていた。

次亜塩素酸ナトリウムは非常に安価かつ高い酸化力を持つ試薬であり、約 4–12% の水溶液として合成化学に広く利用されているが、残念ながらこれらは **1** を合成するためには適していない。実際に、4% の次亜塩素酸ナトリウム水溶液を酢酸中で、ヨードベンゼンに作用させても目的物は全く得られず、代わりに五価のヨージルベンゼン **2** （$PhIO_2$）が生じてしまう（Table 1, entry 1）。ところが、近年安価に市販されるようになった次亜塩素酸ナトリウム５水和物 **3** を代わりに用い、酢酸中室温で反応を実施したところ、10 分程度で効率よく **1a** が得られることを見出した（entry 2）。種々反応条件を検討したところ、酢酸を 3.0 当量に減じ、MeCN あるいは CH_2Cl_2 中室温で反応を行った場合にも、高収率で目的物 **1a** が得られることがわかった（entries 3 and 4）。次亜塩素酸カルシウム三水和物（高度さらし粉）も利用可能であるが、溶解性が低く、反応の遅延がみられた（entry 5）。

Table 1. Synthesis of (diacetoxyiodo)benzene **1a** with NaClO-5H_2O **3**.

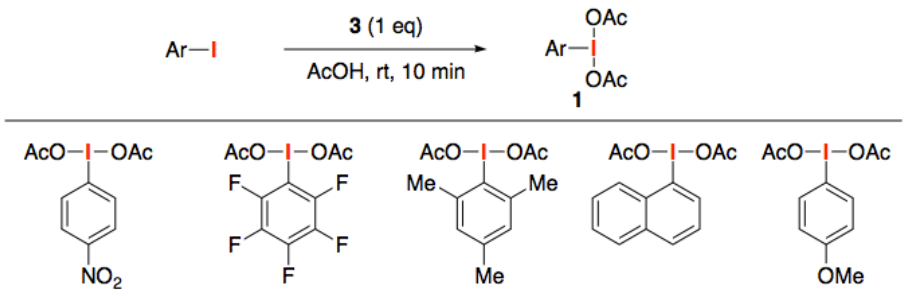


entry	oxidant	time (min)	solvent	**1a** yield (%)[a]
1	4% NaClO aq.	10	AcOH	0 (90)[b]
2	NaClO-5H_2O **3**	10	AcOH	91
3	**3**	10	MeCN[c]	88
4	**3**	10	CH_2Cl_2[c]	87
5	$Ca(ClO)_2$-3H_2O[d]	30	AcOH	73

[a] Isolated yields. [b] Yield of $PhIO_2$ **2**. [c] AcOH (3 eq.) was added. [d] 0.6 eq.

本反応条件は種々の基質に幅広く適用可能であり、電子求引性置換基、電子供与性置換基いずれを持つ場合も良好な収率で目的物 **1** が得られることがわかった（Table 2）。回収、再使用が容易なヨードアレーンを用いることも可能である。分光学的手法による反応機構解析では、反応活性種は遊離する次亜塩素酸そのものである可能性が示唆された。系中で毒性の高い塩素はほぼ発生しておらず、安全性の高い手法である。

Table 2. Synthesis of **1** with iodoarene and **3**.[a]



[a] Isolated yields. [b] NaClO-5H_2O (2 eq.) was used.

Reference

1) V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299-5358.

1P-10

ビルスマイヤー試薬及びジクロロメチルアルキルエーテルの新規合成法とそれらを用いる 1*H*-ピロール-2-カルボン酸エステルの位置選択的ホルミル化反応

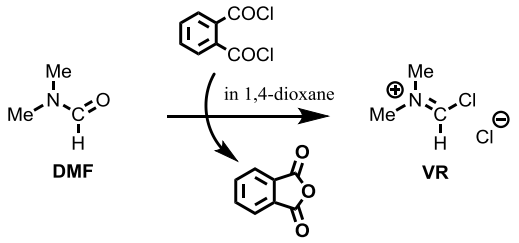
[1] イハラニッケイ化学工業(株) 研究開発部, [2] 静岡大院工
○[1] 藁科卓也 , [1] 松浦大輔 , [1] 木村芳一 , [2] 仙石哲也 , [2] 高橋雅樹 , [2] 依田秀実

New preparations of Vilsmeier reagent and dichloromethyl alkyl ethers, and their applications to regioselective formylations of 1*H*-pyrrole-2-carboxylate

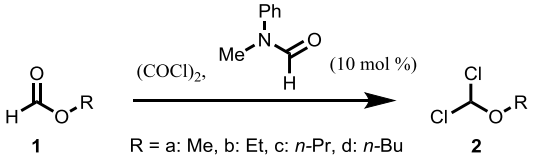
Takuya Warashina[1]*, Daisuke Matsuura[1], Yoshikazu Kimura[1], Tetsuya Sengoku[2], Masaki Takahashi[2], Hidemi Yoda[2]
[1] R&D, Iharanikkei Chemical Industry Co., LTD. 5700-1 Kambara, Shimizu-ku, Shizuoka 421-3203 Japan
[2] Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering, Shizuoka University, 3-5-1 Johoku, Naka-ku, Hamamatsu 432-8561, Japan
warashina.takuya@iharanikkei.co.jp

We have developed a new preparation of the crystalline Vilsmeier reagent from DMF with phthaloyl dichloride. New preparation methods of dichloromethyl alkyl ethers have also been developed by the reaction of alkyl formates (C1~C4) and oxalyl chloride in the presence of catalytic amount of *N*-methylformanilide. The formylation of aromatic compounds has been examined systematically by the use of these reagents, leading to the regioselective formylations of 1*H*-pyrrole-2-carboxylate.

芳香族化合物の代表的なホルミル化剤である Vilsmeier-Haack 試薬 (**VR**) とジクロロメチルメチルエーテル (**2a**) を大量合成に利用するにはそれぞれに課題がある。**VR** を用いる場合、通常 *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) とオキシ塩化リンより調製し、単離することなく *in situ* で行う為、リン廃水の処理が困難であるうえ反応の位置選択性が良好とならない。一方、**2a** の場合、調製に毒性の高い PCl_5 またはホスゲンを使用することに加え、原料のギ酸メチル (**1a**) が b.p. 32 ºC、f.p. -20 ºC である為、特殊引火物に該当する。我々はこれらの課題をクリアした新規の合成法を開発し、両試薬を用いた 1*H*-ピロール-2-カルボン酸エステルへの位置選択的なホルミル化を達成した。



Scheme 1. Preparetion of VR from DMF and OPC



Scheme 2. Preparetion of dichloromethyl alkyl ethers

1. VR 結晶の新規合成方法 [1)]

我々はフタル酸クロリド (OPC) を塩素化剤とする **VR** 結晶の新規製造法を開発した (Scheme 1)。副生する無水フタル酸は溶媒に濃縮され、析出する結晶をろ過するのみで **VR** 結晶を単離することができた。これにより、リン排水の出ないクリーンな製法を確立し、さらに単離した VR 結晶は任意の溶媒中で使用できる為、位置選択性の制御の可能性も広がった。

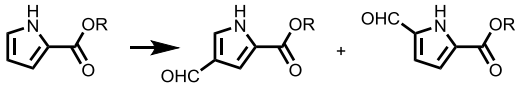
2. ジクロロメチルアルキルエーテル (**2**) の簡便的新規合成法の開発 [2)]

我々は触媒量の *N*-メチルホルムアニリド存在下、各種ギ酸アルキル (**1a~1d**) と塩化オキサリルを用いる **2** の簡便な合成法を開発した (Scheme 2)。本法は、危険性が少なく任意のアルキル鎖を有する **2** を大量に合成できる。

3. 1*H*-ピロール-2-カルボン酸エステル (**3**) に対する位置選択的ホルミル化

VR と **2a~2d** が大量に入手可能となった為、これらのホルミル化能を検討した (Table 1)。**3a** に **VR** 結晶を作用させると、5 位ホルミル体 (**5a**) が選択的に得られた。DMF と $POCl_3$ を用いる場合、**4a** と **5a** が混ざることが報告されている [3)]。一方、$AlCl_3$ 存在下 **2d** を反応させると 4 位ホルミル体 (**4a**) が選択的に得られた。**2a** を用いる選択的 **4a** の合成法は既知 [4)] だが、**2a** を扱う危険性を回避した **2c, 2d** で同様の収率・選択性が得られるのは実用的価値が高い。

Table 1. Formylation of pyrrole carboxylates.



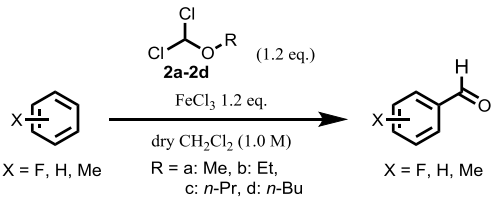
VR	**4a** (ND)	**5a** (89%)
2d, $AlCl_3$	**4a** (94%)	**5a** (ND)
VR	**4b** (ND)	**5b** (89%)
2c, $AlCl_3$	**4b** (90%)	**5b** (ND)
DMF-$POCl_3$	**4a** (42%)	**5a** (46%) [3)]
2a, $AlCl_3$	**4a** (80%) [4)]	

* (isolated yield)

4. **2a~2d** のホルミル化能の検証

長鎖の **2d** が **2a** と同様の反応性を示すことを明らかとしたが、芳香族全般に当てはまるものではない。そこで、基本的な芳香族を基質にホルミル化能を検証した (Table 2)。フルオロベンゼンは **2a** のみホルミル化が進行したが、**2b~2d** では全く反応は進行せず原料回収であった。ベンゼンでは長鎖になると極端にベンズアルデヒドの収率が低下した。トルエンはいずれも反応が進行する為、トルエン程度の電子密度があれば **2c** や **2d** が使用可能と推察する。

Table 2. Formylation of aromatic compounds.



	2a	2b	2c	2d
Fluorobenzene	90%(15/85)	0%	0%	0%
Benzene	92%	40%	1%	6%
Toluene	100%(47/53)	82%(44/56)	92%(44/56)	69%(30/70)

*GC%(o/p ratio)

以上、我々は大量合成可能な Vilsmeier 試薬とジクロロメチルアルキルエーテルの新規合成法を開発し、それらを使う位置選択的ホルミル化の開発に成功した。また、それらの試薬の芳香族ホルミル化について多くの知見を得た。

Ref. 1) (a) Kimura, Y.; Matsuura, D.; Hanawa, T.; Kobayashi, T. *Tetrahedron Lett*. **2012**, *53*, 1116; (b) Kimura, Y.; Matsuura, D. *Inter. J. Org. Chem*. **2013**, *3 (3A)*, 1. 2) Kimura, Y.; Warashina, T. *Tetrahedron Lett*. **2017**, *58*, 4598. 3) Psarra, V.; Fousteris, M. A.; Hennig, L.; Bantzi, M.; Giannis, A.; Nikolaropoulos, S. S. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 2376. 4) Garrido, D. O. A.; Frydman, B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 403.

1P- 11

芳香環水素化用高活性ルテニウム触媒の開発

エヌ・イーケムキャット（株）触媒開発センター化学触媒開発部
○和田佳之, 水﨑智照, 小松晃, 鈴鹿弘康, 上野晋司, 高木由紀夫

Highly Active Ruthenium Catalyst for Ring Hydrogenation

Yoshiyuki Wada*, Tomoteru Mizusaki, Akira Komatsu, Hiroyasu Suzuka, Shinji Ueno, Yukio Takagi
Catalysts Development Center, Chemical Catalysts R&D Dept.,
N.E. CHEMCAT Corporation/ Numazu Plant
678, Ipponmatsu, Numazu, Shizuoka, 410-0314, Japan
yoshiyuki.wada@ne-chemcat.co.jp

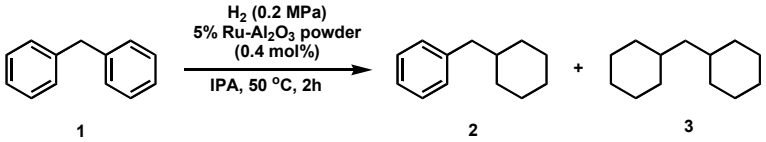
The hydrogenation of substituted aromatic rings using heterogeneous catalysts is an important transformation in synthetic organic chemistry. The ring hydrogenation reactions often require harsh conditions, such as high reaction temperature and hydrogen pressure due to the stability of aromatic rings. Therefore, the development of a highly active catalyst which can be used under mild conditions is eagerly desired. As it was found that the catalyst activity becomes higher along with the increase in Ru(0)/RuOx ratio on ruthenium on alumina catalyst, the new catalyst “HYAc-5E S-Type” was prepared under the optimized condition to maximize the Ru(0) content. This catalyst efficiently catalyzes the ring hydrogenation of various substrates under mild conditions, hence it is industrially useful from the viewpoint of cost and environmental load.

芳香環の核水素化反応は、環式飽和炭化水素の構築に有用であり、医薬中間体の合成をはじめ様々な分野で利用されている。Rh、Ru、Pt、Pd など白金族の金属粒子をアルミナ、シリカ、カーボン粉末などの担体に高分散に担持した不均一系触媒は、ろ過により反応系中から容易に除去でき、繰り返し使用が可能であるため工業的にも利用価値が高く、核水素化用途には Rh や Ru を担持した触媒が使用される。弊社でも 5%Ru アルミナ粉末（従来品）を製品として販売していたが、核水素化反応では高温、高水素圧を要する場合や触媒量が多量に必要となる場合が多く、設備面・コスト面で課題となるため、触媒活性の向上が要望されていた。これに対し我々は、触媒調製法をチューニングすることで新規 Ru アルミナ粉末触媒 HYAc-5E S-Type を開発し、本触媒が比較的穏和な条件下で効率よく芳香環を水素化することを見出したので報告する。

我々は、本反応の活性サイトである Ru 粒子表面の構造に着目し、種々検討を行った。X 線光電子分光法（XPS）による解析の結果、従来品では触媒表面近傍の Ru は 0 価 Ru として 41%、酸化物（RuOx）として 58%と、半分以上が酸化物として存在していることが明らかとなった。

そこで、触媒調製法のチューニングにより、様々な Ru(0)率（触媒中の全 Ru 種のうち 0 価 Ru の割合）を有するサンプルを調製し、ジフェニルメタン 1 の核水素化反応に適用することとした。水

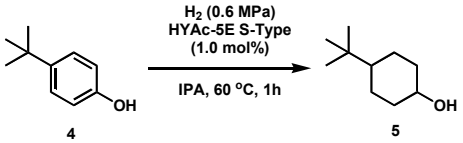
素圧 0.2 MPa、反応温度 50℃という穏和な条件で反応を行ったところ、Ru(0)率の上昇とともに転化率も向上し、Ru(0)率 78%以上では芳香環が完全に水素化されたジシクロヘキシルメタン 3 がほぼ定量的に得られた。



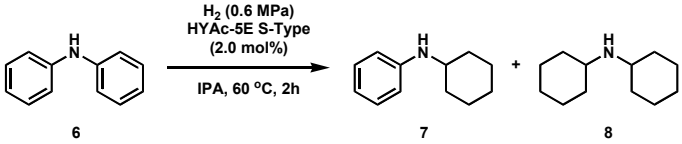
entry	Ru(0) / RuOx (atm%)	yield (%)* 1	2	3
1	16 / 83	56	35	9
2	35 / 65	32	45	23
3	43 / 57	26	44	30
4	63 / 37	15	40	45
5	78 / 22	1	1	98

* calculated by peak areas obtained from GC

これらの知見から、Ru(0)率が最大となるよう調製法をチューニングすることで、新規 5%Ru アルミナ粉末「HYAc-5E S-Type」を開発した。本触媒は、60℃以下、0.6MPa 以下という比較的穏和な条件下、水酸基やアミノ基を含む化合物に対しても従来品と比較し効率よく反応した。本触媒は高温、高圧の反応条件を必要とせず、リアクターの制約なく使用できる点で工業的に利用価値が高く、また、触媒量低減や反応時間短縮により、コスト、環境負荷の低減にも寄与することが期待される。



cat.	yield (%)* 5
5%Ru-Al_2O_3 powder (ref.)	73
HYAc-5E S-Type	100



cat.	yield (%)* 6	7	8
5%Ru-Al_2O_3 powder (ref.)	20	32	48
HYAc-5E S-Type	2	13	85

* calculated by peak areas obtained from GC

1P- 12

窒素上無保護ケチミンの新規触媒的直接合成法の開発

九州大学大学院薬学研究院
○近藤優太，森崎一宏，平澤禎将，森本浩之，大嶋孝志

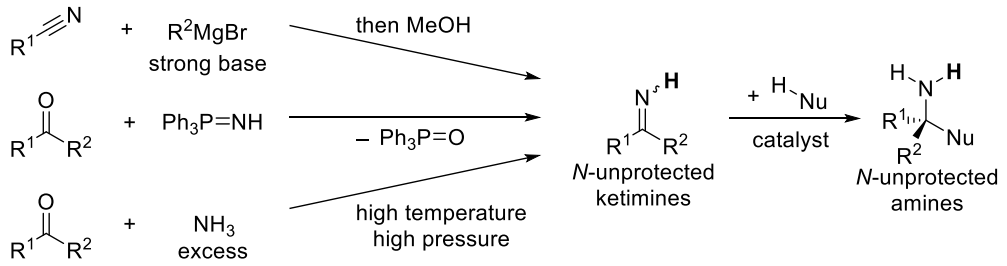
Development of a Novel Catalytic Direct Synthetic Method of *N*-Unprotected Ketimines

Yuta Kondo*, Kazuhiro Morisaki, Yoshinobu Hirazawa, Hiroyuki Morimoto, Takashi Ohshima
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University
Maidashi 3-1-1, Higashi-ku, Fukuoka, 812-8582, Japan
ohshima@phar.kyushu-u.ac.jp

N-Unprotected ketimines are useful compounds and intermediates for the synthesis of various pharmaceutical and biologically active amines and amino acids. Herein we report a new catalytic method of synthesizing *N*-unprotected ketimines. The use of bis(trimethylsilyl)amine as a nitrogen source and scandium (III) triflate as a catalyst is key to effectively promoting the reaction even in a multigram scale and with much broader functional group tolerance than conventional synthetic methods. Application to the one-pot synthesis of valuable compounds via *N*-unprotected ketimines is also demonstrated.

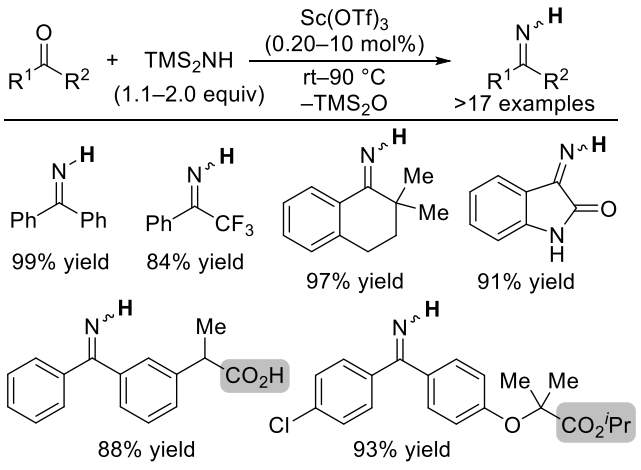
ケチミンに対する求核付加反応は、医薬品や生物活性物質の合成素子として有用な四置換炭素含有アミン類を効率的に合成可能な有用な手法の一つである。我々は、窒素上無保護ケチミンを用いた四置換炭素含有非天然アミノ酸類の触媒的直接合成法を開発してきた [1]。この反応では、窒素上に保護基を有する一般的なケチミンを用いた場合に必須となる脱保護工程を経ることなく、直接無保護アミノ酸類を合成できるため、環境調和性に優れた反応である（Scheme 1）。しかし、反応基質となる窒素上無保護ケチミンそのものの合成は、Grignard 試薬などの強塩基性試薬を用いる手法 [2]、aza-Wittig 反応など除去困難な副生成物を大量に生じる手法 [3]、熱力学的に不利な反応を進行させるため大量の NH_3 を必要とする手法などを用いることが必要であり、官能基共存性や環境調和性の面で課題を残していた。以上の背景から、これらの問題を解決可能な窒素上無保護ケチミンの新規触媒的直接合成法の開発を目指して検討をおこなった。

Scheme 1. Traditional Methods of Synthesizing *N*-Unprotected Ketimines and Nucleophilic Addition to *N*-Unprotected Ketimines



窒素源として入手容易なビス(トリメチルシリル)アミン（TMS_2NH)を用いることで、触媒量のトリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム(III)存在下、入手容易なケトン類から窒素上無保護ケチミンを高収率で得る新規触媒的直接合成法を確立することに成功した[4]（Scheme 2)。

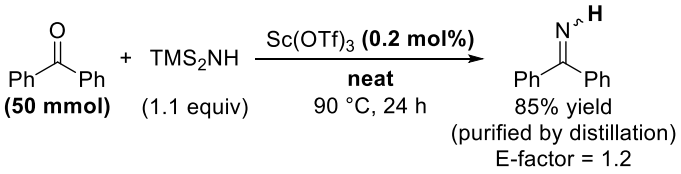
Scheme 2. Catalytic Synthesis of *N*-Unprotected Ketimines



本反応は室温から 100℃未満の温度で進行し、古典的な手法で必要な強塩基性の試薬を必要としない。ヒドロキシ基、カルボキシ基、ハロゲン、電子供与性基であるメトキシ基、電子求引性基であるトリフルオロメチル基など様々な官能基が適用可能であり、官能基共存性にも優れた反応である。特に、エステル基や酸性官能基であるカルボキシ基をもつ無保護ケチミンは、塩基性の Grignard 試薬を用いる従来法では合成が困難であり、本手法を用いることによって初めて高収率で合成することが可能となった。

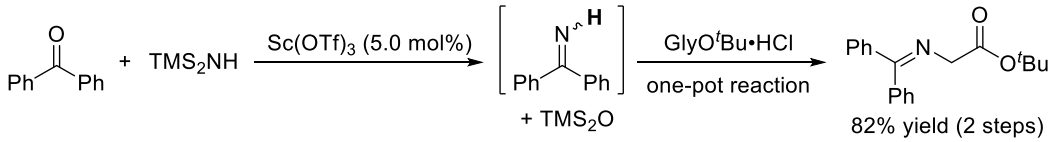
また、本反応はスケールアップが容易であり、100 mL フラスコでマルチグラムスケールの窒素上無保護ケチミンの合成にも成功した（Scheme 3)。マルチグラムスケールの反応ではより少ない触媒量で無溶媒反応を達成しており、単離精製は減圧蒸留でおこなっているため、E-factor が 1.2 と通常のファインケミカル合成（5–50)に比べて非常に小さく、環境調和性に優れた手法である。

Scheme 3. Multigram-Scale Synthesis



さらに、本手法の共生成物であるヘキサメチルジシロキサン（TMS_2O)が安定で次の反応に影響しにくいという利点を生かし、ワンポット合成への応用も検討した。その結果、光学活性アミノ酸合成[5]の基質として重要なグリシン Schiff 塩基のワンポット合成を達成した（Scheme 4)。

Scheme 4. One-Pot Synthesis of Glycine Schiff Base



References

(1) (a) K. Morisaki, H. Morimoto, T. Ohshima, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6319; (b) M. Sawa, K. Morisaki, Y. Kondo, H. Morimoto. T. Ohshima, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 17022.

(2) (a) E. F. Cornell, *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, *50*, 3311; (b) F. Gosselin, et al., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 355.

(3) H. S. Mosher, et al., *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1541.

(4) 大嶋孝志、森本浩之、森崎一宏、近藤優太、特許出願中、特願 2018-082703.

(5) K. Maruoka, et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 43.

1P- 13

NHC/パラジウム触媒による芳香族ニトロ化合物のクロスカップリング反応

京都大学大学院工学研究科
○柏原美勇斗, 仙波一彦, 中尾佳亮

NHC/Pd Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Nitroarenes

Myuto Kashihara*, Kazuhiko Semba, Yoshiaki Nakao
Graduate School of Engineering, Kyoto University
Kyoto University Katsura, Nishikyo-ku, Kyoto, 615-8510, Japan
kashihara.myuto.28a@st.kyoto-u.ac.jp

Nitroarenes are useful starting materials in organic synthesis because they are not only readily accessible but also easily functionalized via S_NAr/S_EAr/VNS and/or C–H functionalization reactions in a site-selective manner. Thus, direct transformations of a nitro group on aromatic rings give efficient pathways to poly-functionalized arenes. Our group has previously reported the Pd-catalyzed Suzuki–Miyaura coupling of nitroarenes. However, the Pd/BrettPhos system reported then was not efficient enough, requiring at least 5.0 mol% of the catalysts to obtain the products in a reasonable yield. Here, we report *N*-heterocyclic carbene (NHC) ligand **L1** is much more efficient than BrettPhos for the cross-coupling of nitroarenes.

芳香族ニトロ化合物は安価で入手容易であり，芳香族求核／求電子置換反応や身代わり求核置換反応, C–H 官能基化反応などによって位置選択的且つ様々に修飾できるため有機合成化学において有用なビルディンググロックである。しかし芳香環上のニトロ基を取り除き，他の官能基へと変換するには通常，ニトロ基の還元，ジアゾ化に続くクロスカップリング反応やザンドマイヤー反応といった多段階プロセスが用いられている（図１）。したがって芳香族ニトロ化合物の直截的なクロスカップリングは，ステップ及びアトムエコノミーに優れた多置換芳香環の合成手法を与える。そのような反応例は存在するものの，用いられる基質や変換形式に制限があり，より一般的な手法が求められていた。[1)]

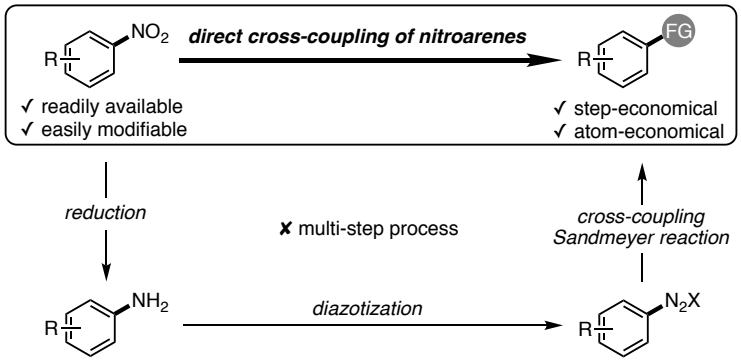


図１． 本研究の位置付け

我々は以前に，パラジウム触媒による芳香族ニトロ化合物の鈴木－宮浦カップリング，Buchwald–Hartwig アミノ化，還元的脱ニトロ化反応をそれぞれ報告している（図２，式１－３）。[2] これらの反応は，支持配位子として BrettPhos を用いることにより，これまでに報告例のない Ar–NO_2 結合の酸化的付加を経て進行する。本手法は基質適用範囲が広く，また求核剤を変えることにより種々の変換反応が可能になると期待される点で既報の反応に比べて一般性に富む。しかしながらパラジウム／BrettPhos 触媒の活性が十分でないために，良好な収率を得るためには最低でも 5 mol%の触媒量が必要であり，実用性には乏しかった。

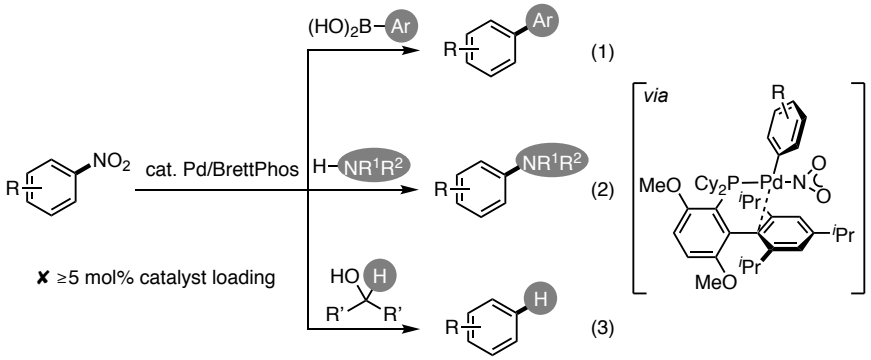
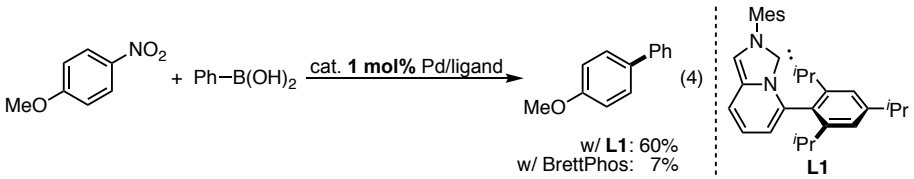


図２．先行研究

そこで我々は触媒量の低減を目指し，新たな触媒系の開発に取り組んだ。その結果，L1 のような骨格を有する *N*–ヘテロサイクリックカルベン（NHC）配位子が，Ar–NO_2 結合の活性化に非常に効果的であることを見つけた。配位子 **L1** を用いると，パラジウム量を 1 mol%まで減じても反応が良好に進行する（式４）。



References

1) (a) Mondal, M.; Bharadwaj, S. K.; Bora, U. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 31. (b) Lamson, D.; Ulrich, P.; Hutchins, R. O. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2928. (c) Bahekar, S. S.; Sarkate, A. P.; Wadhai, V. M.; Wakte, P. S.; Shinde, D. B. *Catal. Commun.* **2013**, *41*, 123.

2) (a) Yadav, M. R.; Nagaoka, M.; Kashihara, M.; Zhong, R.-L.; Miyazaki, T.; Sakaki, S.; Nakao, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9423. (b) Inoue, F.; Kashihara, M.; Yadav, M. R.; Nakao, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13307. (c) Kashihara, M.; Yadav, M. R.; Nakao, Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1655.

1P-14

超原子価ヨウ素反応剤を用いたフェノール類とフェノチアジン類の酸化的C－N結合形成反応の開発

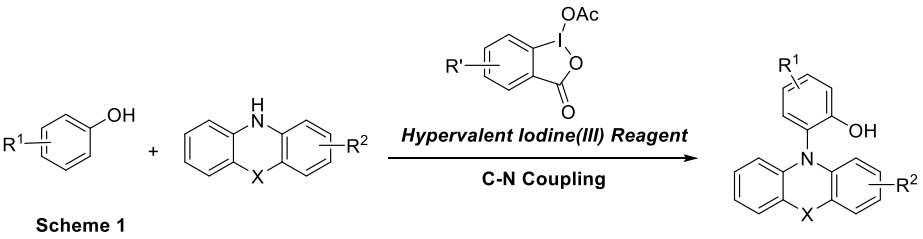
[1]立命館大学 薬学部 [2]立命館大学　総合科学技術研究機構
森本功治[1,2]，○戸田健太郎[1]，竹内仁志[1]，土肥寿文[1,2]，北　泰行[2]

Oxidative C-N bond formation reaction of phenols with phenothiazines using hypervalent iodine(Ⅲ) reagent

Koji Morimoto[1,2], Kentaro Toda*[1], Hitoshi Takeuchi[1], Toshifumi Dohi[1,2], Yasuyuki Kita[2]
[1] College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University
1-1-1 Nojihigashi, Kusatsu, Shiga 525-8577, Japan
E-mail: ph0059kf@ed.ritsumei.ac.jp
[2] Research Organization of Science and Technology, Ritsumeikan University

The phenol skeletons are important fragments found in a wide range of organic compounds, such as natural products, pharmaceuticals, and optoelectric materials. Therefore, the development of new phenol coupling reactions is an important research subject in organic synthesis. We have recently developed the oxidative bond formatting reaction to phenols that successfully proceed using hypervalent iodine(III) reagents, such as phenyliodine diacetate (PIDA) and phenyliodidine bis(trifluoroacetate) (PIFA). In this study, we present the oxidative C-N bond forming reaction as a new development of the cross-coupling reaction of phenols.

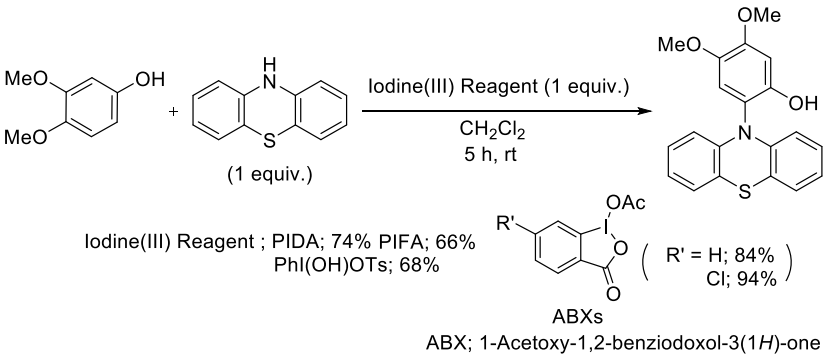
フェノール類の酸化反応は自然界にも見られ、生物活性天然物の合成においても有用な手法である。なかでも、特にフェノール類の酸化的カップリング反応は、有機合成上、重要な研究課題である。これまでに我々はフェノール類に対する酸化的結合形成反応として、求核性が低く高極性な1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol [$(CF_3)_2CHOH$]などのフルオロアルコール中、3 価の超原子価ヨウ素反応剤である phenyliodine diacetate (PIDA) や phenyliodidne bis(trifluoroacetate) (PIFA)を用いるフェノール類の酸化反応が首尾良く進行することを明らかにし、[1] これらの反応を生物活性天然物の全合成に応用している。[2] 一方超原子価ヨウ素反応剤を用いたフェノール類の脱芳香化型炭素－窒素結合形成反応についての報告はあるものの、カップリング反応についてはほとんど報告されていなかった。このような背景下、今回我々は、クロスカップリング反応の新たな展開として、有機ヨウ素反応剤を用いたフェノ



Scheme 1

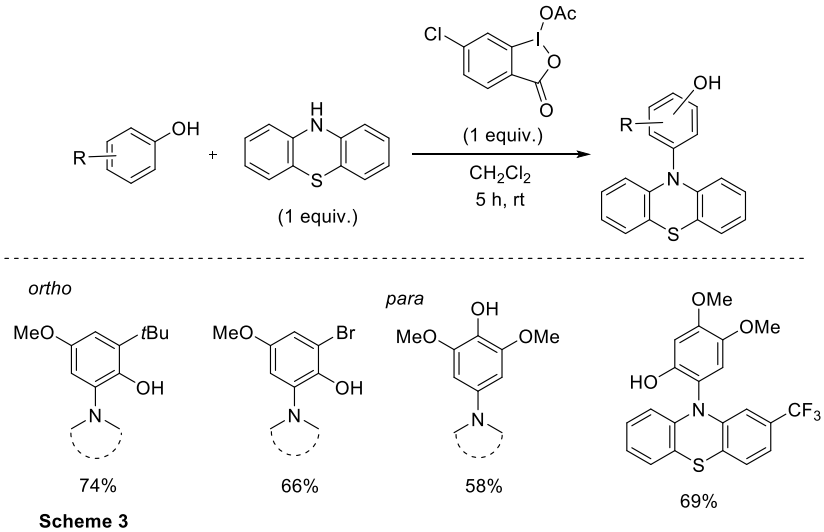
ール類とフェノチアジン類との酸化的 C-N 結合形成反応を検討した（Scheme 1)。

【実験結果】電子豊富な 3,4-ジメトキシフェノールを用い、フェノチアジンとの酸化的クロスカップリング反応における適切なヨウ素反応剤と反応溶媒について検討した。フェノール類のクロスカップリング[3] で良い結果を示したフルオロアルコール中、PIDA や PIFA、PhI(OH)OTs を用い反応を行ったが、生成物はほとんど得られなかった。さらに検討したところ、ジクロロメタン中、環状ヨウ素反応剤を用いて反応を行うと、収率良く目的の C-N クロスカップリング体が得られることがわかった。最適なヨウ素反応剤として芳香環にクロロ基が置換したものを用いると効果的に反応が進行し、対応するフェノールカップリング体が高収率で得られた（Scheme 2)。



Scheme 2

次に最適条件を用いて、基質の汎用性について検討したところ、様々な置換フェノール類において反応が収率良く進行することがわかった（Scheme 3)。ハロゲンを有するようなフェノールでも官能基を反応中に損なうことなく、収率良く対応するカップリング体が得られた。オルト位に置換基を有する 2,6-ジメトキシフェノールでは、反応がフェノール水酸基のパラ位で選択的に進行した。フェノチアジン類に関しては、電子求引基であるトリフルオロメチル基を持つのでも問題なく反応は進行した。本反応は、遷移金属触媒を用いない効率的な C-N 結合形成カップリングである。



Scheme 3

参考文献

1) Y. Kita *et al.*, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3927; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2175; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6625.

2) T. Wirth, M. Ochiai, V. V. Zhdankin, G. F. Koser, H. Tohma, Y. Kita, *Top. Curr. Chem.: Hypervalent Iodine Chemistry-Modern Developments in Organic Synthesis* **2003** (Springer: Heidelberg).

3) K. Morimoto, T. Dohi, Y. Kita *et al., Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 8726; catalytic version; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 3652.

1P-15

潜在的塩基性を持つN,N-ジメチルアセタミドを溶媒として用いたアミド化反応の研究

東京大学大学院薬学系研究科
○大塚陸人，大和田智彦，丸橋和夫

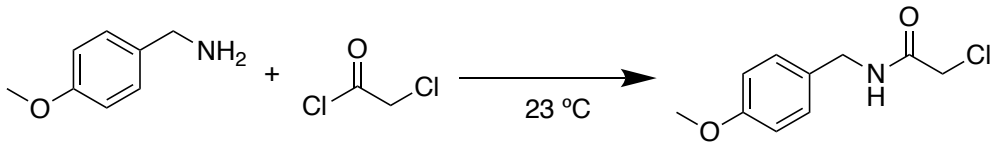
Amide formation reactions using latent base solvent, N,N-dimethylacetamide

Rikuto Otsuka*, Tomohiko Ohwada, Kazuo Maruhashi
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan
ohwada@mol.f.u-tokyo.ac.jp

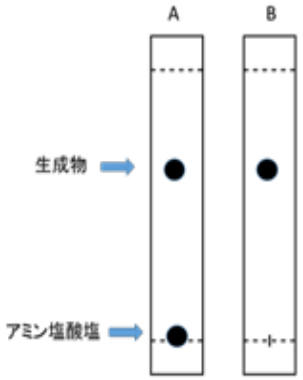
We revealed that N,N-dimethylacetamide (DMAC) works as a latent Brønsted basic solvent. We also showed that other solvents such as urea-based solvents also work similarly. Although the basicity of these solvents is very weak, it can neutralize hydrogen chloride generated from the reaction of amine and acid chloride in the course of amide formation. This feature enables the reaction to undergo almost completely without adding other bases. Various kinds of amides were obtained in high yield and in high purity by a simple reaction of amines and acid chlorides in DMAC. Under these reaction conditions, aromatic amines react with acid chlorides faster than aliphatic amines. This characteristic can lead to selective acylation reaction of an aromatic amine even in the coexistence of an aliphatic amine.

酸クロライドとアミンからアミド結合を形成する反応は基本反応の１つである。通常、反応の過程で生成する塩化水素を中和するために塩基を加える必要があるが、N,N-ジメチルアセタミド(DMAC)等のアミド系溶媒を用いると塩基を加えなくても反応が進行する反応例の報告がある。本研究では DMAC 等の溶媒が非常に弱い塩基性であるにもかかわらず、酸クロライドとアミンの反応においてブレンステッド塩基として反応を進行させることを検証した。
等量のアミンと酸クロライドをジクロロメタン中で反応させると、アミド形成反応が約半分進行した時点で反応が停止する(Table 1, run1 および run2)。これは、反応で生じた塩化水素が基質のアミンをプロトン化するからである。しかし、DMAC を溶媒として用いると、外部塩基を加えることなく反応がほぼ定量的に進行する。DMAC を溶媒としてではなく、ジクロロメタン中に当量加えると、当量依存的に反応が進行することから（run3, 4, 5, Table 1)、DMAC は溶媒としてだけではなく、ブレンステッド塩基としての機能を持つことを明確に示した。

Table 1 Amide formation in the presence of DMAC



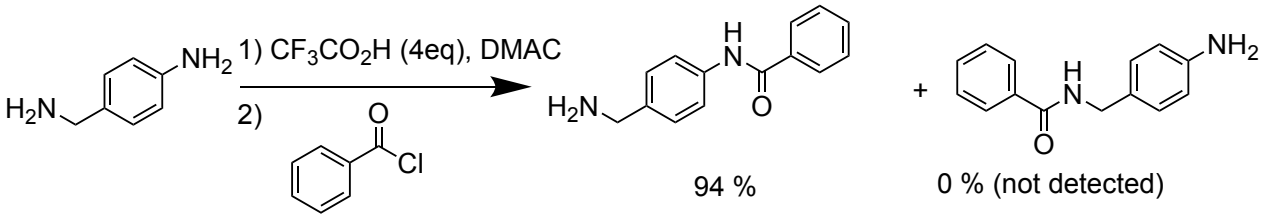
Run	Solvent	Additive	Reaction time	TLC sketch	Isolated Yield
1	CH_2Cl_2	no addition	2 hrs	A	49 %
2	CH_2Cl_2	no addition	17 hrs	A	45 %
3	CH_2Cl_2	DMAC (0.5 eq)	17 hrs	A	55 %
4	CH_2Cl_2	DMAC (1 eq)	17 hrs	A	70 %
5	CH_2Cl_2	DMAC (2 eq)	17 hrs	B	82 %
6	DMAC	no addition	2 hrs	B	85 %



基質一般性を検討するために、様々なアミンと酸クロライドを、DMAC を溶媒として反応させたところアミド生成物が高い収率で得られた。さらに多くの場合、反応が終了した後に反応容器中に水（貧溶媒）を加えることで純度の高い生成物が沈殿として得られた。生成物を抽出やカラムで生成する必要が無いので、この性質は特にスケールアップ合成に極めて有利な性質である。

DMAC 以外にも塩基性が増大したウレア系の溶媒（例えば N,N’-ジメチルプロピレン尿素）を用いた場合でも外部塩基を加えることなく反応が進行した。

DMAC を溶媒とした反応においては、求核性の高い脂肪族アミンよりも求核性が低いアニリン等の芳香族アミンのほうが速く酸クロライドと反応するという事がわかった。これは、塩基性の低い芳香族アミンの方が生じた塩化水素によってプロトン化されにくく、酸クロライドと反応可能なプロトン化されていないアミンの割合が高いからである。この性質は、分子内に脂肪族アミノ基と芳香族アミノ基をもつ場合に芳香族アミノ基の選択的アシル化に応用できる。脂肪族アミノ基と芳香族アミノ基が共存する基質を DMAC に溶かし、トリフルオロ酢酸を加えたのちに酸クロライドを加えることで、選択的アミド化が実現した（下式）。



Reference

1) Otsuka, R.; Maruhashi, K.; Ohwada, T., *Synthesis* **2018**, 50(10), 2041-2057.

1P-16

マイクロフローリアクターを用いた連続プロセス検討

JNC 株式会社 生産技術部
○川邉俊行, 古里伸一

Continuous process development using Micro Flow Reactor

Toshiyuki Kawanabe*, Shinichi Furusato
Production Technology Dept., Minamata, JNC corporation
1-1, Noguchi-cho, Minamata, Kumamoto, 867-8501, Japan
t.kawanabe@jnc-corp.co.jp

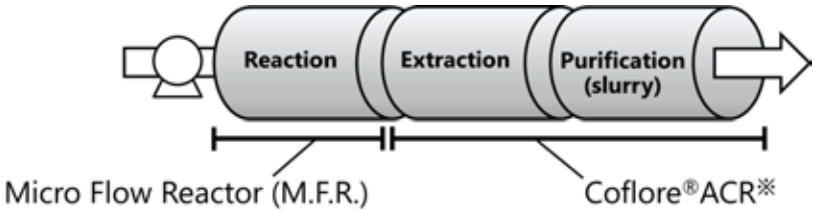
Micro flow reactor is a reaction device, in which a micro space can be used as a reaction field. The characteristics of micro flow reactor include high mixing efficiency, high heat transfer efficiency, and precise residence time control. Thus, applying this device to product manufacturing process, various advantages can be expected compared to conventional batch process. Herein, we have applied this device to a manufacturing process of raw material for electric industry combining with Coflore® ACR technology. As a result, we have succeeded in replacing a multiple step batch process with one seamless process which involve a simplified cooling unit. This result could lead to the reduction of the production cost and efficiency.

1. 緒言

JNC(株)は各種製品の製造に様々な有機合成反応を利用している。これらの製造の効率化を図る為、発表者らはマイクロフローリアクター(M.F.R)を用いた効率化検討を実施してきた。

今回の研究では、電子材料原料の製造工程の一つである 2-ブロモ-7-メトキシナフタレンのホルミル化工程に M.F.R. を適用、効率化を試みた。通常、本反応をバッチで行う際は、副生成物の副生を抑制する為、-80℃程度の極低温条件が必要である。そこで本工程に M.F.R. を適用し、反応制御を行うことで、副生成物の副生を抑制し、極低温条件の緩和を行った。これにより製造の障害となり得る冷却設備の簡略化を狙った。また後処理行程(抽出、精製工程の一部)に Coflore® ACR(AM Technology 社製)を適用し、反応行程～後処理工程までの連続化が可能か検討を行った。

【連続プロセス】



2. M.F.R.と Coflore® ACR

M.F.R.は、1mm 前後の流路径を有するミキサー、チューブを繋ぎ合せてフロー方式で反応させる手法である。微小空間で反応を行うことにより、高混合効率、高伝熱特性、精密な滞留時間が可能であり、この特性を利用することで、種々の効果が期待できる。

Coflore® ACR は AM Technology 社製のフロー反応装置である。本装置は、反応ユニットが横方向に震動することで、流路内の攪拌子が反応場を強力に攪拌する。この特性により、スラリー系への対応や、ユニット(流路構造)の変更により向流抽出操作が可能である。

3. 実験

反応工程の M.F.R.適用検討に使用した装置概要を図 1 に示す。本装置を用いて、滞留時間、反応を温度に関して検討を実施し、副生成物の副生を抑制できる条件を探索した。

後処理工程検討では、Coflore® ACR の抽出ユニットと反応ユニットを用いた。検討に用いた装置概要を図 2 に示す。抽出工程では反応液を系中で酸処理した後、抽出ユニットを用いて向流で抽出を行い、分液性と洗浄性の確認を行った。

精製工程では反応ユニットを用いて亜硫酸水素ナトリウム付加体形成を実施した。本工程は付加体形成が進行するとスラリーが発生する。よって本工程ではスラリーによる閉塞なく安定運転が実施可能か確認を行った。

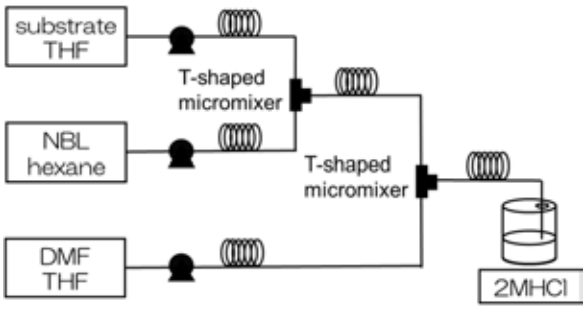


図 1. 反応工程の M.F.R.反応装置図

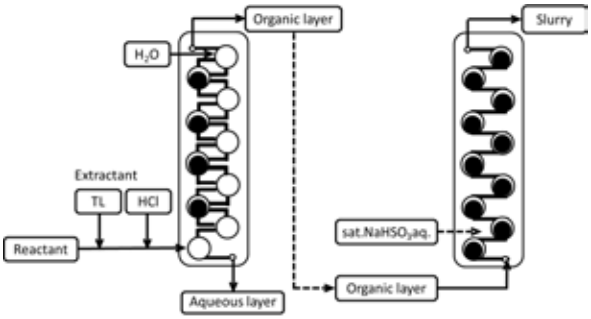


図 2.抽出工程(左)と精製工程(右)の装置図

4. 結果

反応工程の M.F.R.検討では滞留時間、反応温度を種々検討し、反応制御を行った結果、反応温度 0～20℃でバッチの反応温度-80℃と同程度まで副生成物が抑制できることが確認された。
これにより、M.F.R.の適用で冷却設備の簡略化が可能であることが確認された。

抽出行程では、運転の結果、良好な分液性と洗浄性が確認された。精製工程では、運転の結果、亜硫酸水素ナトリウム付加体形成によりスラリーが生成したが、閉塞なく安定運転が可能であることが確認された。

以上の結果より、M.F.R.と Coflore の適用により、冷却設備の簡略化と後処理工程までの連続化が可能であると判断した。当日の発表では本検討の詳細について報告する。

1P- 17

ジボロン酸無水物を触媒として用いた脱水操作を必要としないカルボン酸とアミンの直接的アミド化反応

北里大学薬学部
○嶋田修之, 平田舞, 腰塚正佳, 大瀬尚希, 牧野一石

Dehydration-Free Direct Amidation of Carboxylic Acids with Amines Catalyzed by Diboronic Acid Anhydride

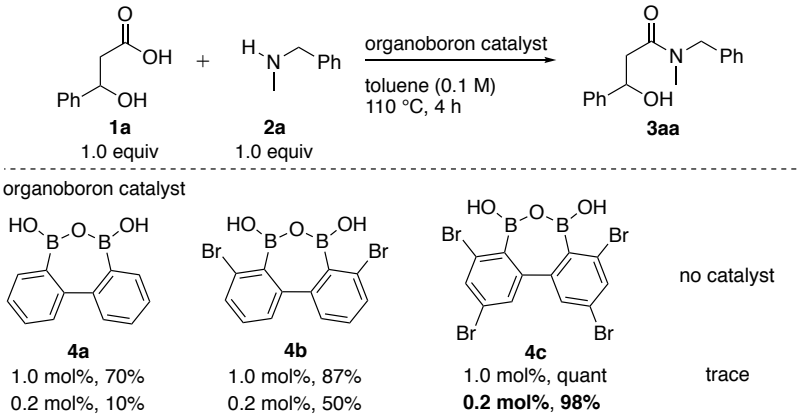
Naoyuki Shimada*, Mai Hirata, Masayoshi Koshizuka, Naoki Ohse, Kazuishi Makino
Department of Pharmaceutical Scineces, Kitasato University
9-1, Shirokane 4-chome, Minato-ku, Tokyo, 108-8641, Japan
shimadan@pharm.kitasato-u.ac.jp

Amide bonds are found in around 25% of commercially available pharmaceuticals. Consequently, the development of an efficient method to construct amide bonds is one of the most important task in current organic synthesis. Catalytic dehydrative amidation of carboxylic acids with amines would represent a most straightforward approach for the synthesis of these compounds. We have developed the direct amidation of β-hydroxycarboxylic acids with amines catalyzed by novel biphenyl-derived diboronic acid anhydride. The catalyst loading in this reaction could be reduced to 0.01 mol% and the synthetic utility was demonstrated by application to the drug synthesis, catalytic Weinreb amide synthesis and catalytic dipeptide synthesis.

アミド結合は合成医薬品の構造中に普遍的に含まれる化学結合様式であり、その効率的な合成手法の開発が重要な研究課題となっている。なかでも入手容易なカルボン酸とアミンを出発原料とするアミド化反応が最も一般的であるが、従来汎用されてきた縮合剤を用いる方法論では低い原子効率や精製の煩雑さなどがしばしば問題となることから、触媒反応への転換が強く望まれている。1996 年の山本、石原ら [1)]の有機ボロン酸触媒を用いた報告を契機として、これまでにカルボン酸とアミンの脱水縮合による直接的な触媒的アミド化反応の開発研究 [2)]が精力的に行われてきた。ごく最近の優れた例として、柴崎、熊谷ら [3)]は、DATB 骨格を有する多核有機ホウ素化合物を触媒としたアミド化反応 [3a)]ならびにペプチド結合形成反応 [3b)]を報告している。しかしながら、これまでに開発されてきたカルボン酸の直接的な触媒的アミド化反応は、いずれも脱水剤の添加や共沸操作による脱水操作を必要とする点など解決すべき課題が残されているのが現状である。今回我々は、これまでに顧みられることのなかったジボロン酸無水物を触媒として用いることで、いまだ成功例が限定的であるβ-ヒドロキシカルボン酸の直接的アミド化反応の開発を目的として研究に着手した [4)]。

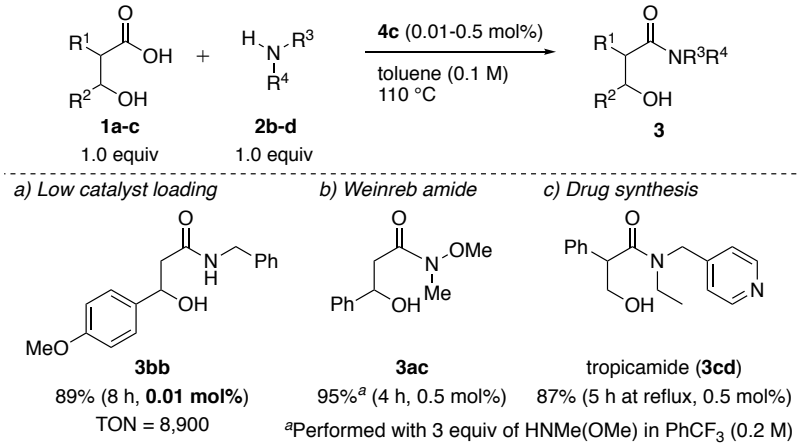
はじめに 1.0 mol%のジボロン酸無水物 **4a** 存在下、3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸(**1a**)と等量の *N*-ベンジルメチルアミン(**2a**)とのアミド化反応を行った(Scheme 1)。その結果、トルエン加熱条件にて反応は円滑に進行し、対応するアミド **3aa** が 70%の収率で得られた。触媒構造のチューニングを行った結果、ホウ素原子のオルト位に臭素原子を組み込んだ **4b** を用いた場合に、収率の向上が認められた。さらに、パラ位にも臭素原子を組み込んだ **4c** を用いた場合にさらなる触媒活性の向上が観測され、わずか 0.2 mol%の触媒量においても 98%の高収率でアミド **3aa** を与えることを見出した。なお、無触媒条件では、痕跡量のアミドが生成するのみであった。

Scheme 1. Catalyst Screening

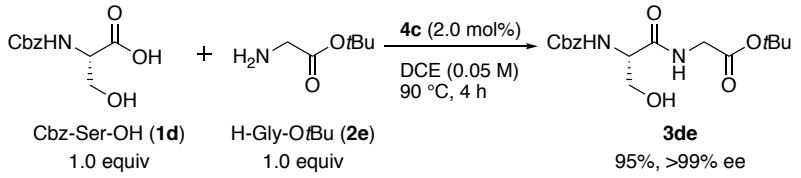


ジボロン酸無水物 **4c** は、最大で 0.01 mol%まで触媒量を低減可能であり、触媒回転数(TON)は 8,900 を記録した(Scheme 2a)。また、Weinreb アミドの触媒的合成にも適用可能であり、対応するアミド **3ac** が 95%の高収率で得られた(Scheme 2b)。本触媒反応を用いることで、散瞳薬として利用されるトロピカミド(**3cd**)を 87%の収率で合成することに成功した(Scheme 2c)。さらに、セリン誘導体 **1d** を基質として検討を行ったところ、対応するジペプチド **3de** がラセミ化することなく、定量的に得られることを見出した(Scheme 3)。

Scheme 2. Diboronic acid anhydride catalyzed amidations



Scheme 3. Catalytic dipeptide synthesis



ジボロン酸無水物 **4c** を触媒とする本アミド化反応は、従来の有機ホウ素触媒アミド化反応と比較して、添加剤や脱水操作を必要としない長所を有する。

【参考文献】

1) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4196–4197.
2) For review, see: Lundberg, H.; Tinnis, F.; Selander, N.; Adolfsson, H. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2714–2742.
3) (a) Noda, H.; Furutachi, M.; Asada, Y.; Shibasaki, M.; Kumagai, N. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 571–577; (b) Liu, Z.; Noda, H.; Shibasaki, M.; Kumagai, N. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 612–615.
4) For boronic acid catalyzed amidation of α-hydroxy carboxylic acid, see: Yamashita, R.; Sakakura, A.; Ishihara, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3654–3657.

1P-18

ppm 量のパラジウム-NNC ピンサー型錯体による高効率檜山カップリング反応の開発

分子科学研究所、総合研究大学院大学物理科学研究科
○市位駿、浜坂剛、魚住泰広

Development of the Highly Efficient Hiyama Cross-Coupling Reaction Using Ppm Loading Amout of a Palladium NNC-Pincer Complex

Shun Ichii*, Go Hamasaka, Yasuhiro Uozumi
Institute for Molecular Science (IMS), SOKENDAI
5-1, Myodaiji Azahigashiyama, Okazaki, Aichi, 444-8787, Japan
ichii@ims.ac.jp

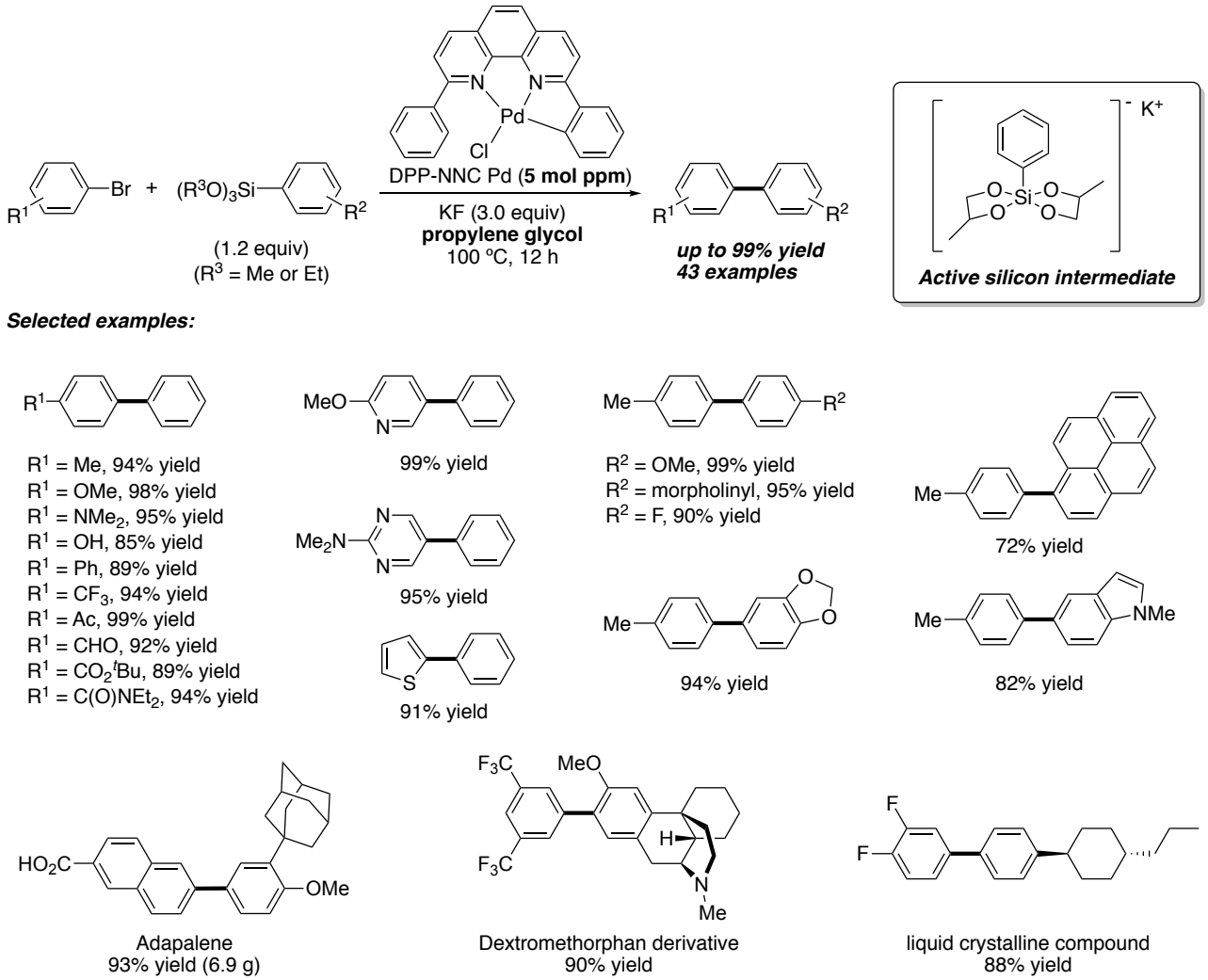
We have developed the efficient Hiyama cross-coupling reaction using a palladium NNC-pincer complex (DPP-NNC Pd). Hiyama coupling reaction of various aryl bromides with aryltrialkoxysilanes proceeded in the presence of a 5 mol ppm loading amount of the complex and 3 equivalents of potassium fluoride in propylene glycol at 100 ºC for 12 h to give the corresponding biaryls in up to 99%. This method was applicable to the synthesis of Adapalene and a biaryl-type liquid crystalline compound, and the derivatization of Dextromethorphan. ESI-MS and NMR analyses for the reaction mixture suggested the generation of five-coordinated spirosilicate species *in situ*. The silicate would be a highly reactive silicon intermediate in this reaction.

パラジウム触媒による炭素-炭素結合形成反応は医薬品や電子材料等の合成過程において頻繁に利用される。特に、毒性・環境負荷が低く地殻埋蔵量な元素であるケイ素化合物を用いた檜山カップリング反応は魅力的な分子変換工程と言える。しかしながら、有機ケイ素化合物はその炭素-ケイ素結合の強固さゆえに反応性に乏しく、檜山カップリング反応を効率よく進行させるためには数mol%量のパラジウム触媒が必要である。実際に ppm 量以下での檜山カップリング反応を達成した例はほとんど報告されていない。

一方で、最近我々は ppb から ppm 量のパラジウム NNC-ピンサー型錯体 (DPP-NNC Pd)がアリルアセテートとテトラアリールホウ酸ナトリウムとのアリル位アリール化反応 [1]およびハロゲン化アリールと活性化オレフィンとの溝呂木-Heck 反応 [2]を効率的に触媒することを報告している。そこで、我々は本錯体を檜山カップリング反応に適用することで、ppm 量のパラジウム触媒による高効率檜山カップリング反応が実現できるのではないかと着想し、研究を展開した。

詳細な反応条件の検討を行った結果、我々は 5 mol ppm 量の DPP-NNC Pd がプロピレングリコー

ル中で、種々の臭化アリールとアリールトリアルコキシシランとの檜山カップリング反応を効率的に触媒し、対応するビアリール化合物を良好な収率で与えることを見出した (Scheme 1)。本反応は広範な基質一般性を示し、芳香族ヘテロ環化合物を含む多くの有機官能基に対して適用可能であった。さらに、本手法の有用性を示すために医薬品や機能性材料合成への適用を検討した。その結果、アダパレンのグラムスケール合成、シリル基を導入したデキストロメトルファンの誘導化および、ビアリール型の液晶性分子の合成においても同条件下で、標的分子が良好な収率で得られた。また、本反応が高効率で進行する要因を知るために、ESI-MS および NMR 実験を実施した。その結果、アリールトリアルコキシシランとプロピレングリコールとの反応により系中で五配位型スピロシリケート中間体が形成されることが確認され、本中間体が檜山カップリング反応において高活性なケイ素反応剤であることが推察された。



Scheme 1. The Hiyama Coupling Reaction with 5 mol ppm loading amount of DPP-NNC Pd

1) Go Hamasaka, Fumie Sakurai, Yasuhiro Uozumi, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 3886.

2) Go Hamasaka, Shun Ichii, Yasuhiro Uozumi, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1833.

1P- 19

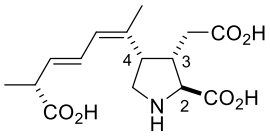
ドウモイ酸の合成研究

[1]静岡県大薬・[2]東海大海洋
○西澤 慈[1]・大西 琢磨[1]・大八木 悠[1]・佐々木 慎吾[1]・鈴木 寛人[1]・大内 仁志[1]
稲井 誠[1]・浅川 倫宏[2]・吉村 文彦[1]・菅 敏幸[1]

Synthetic study of (–)-domoic acid

Shigeru Nishizawa*[1], Takuma Ohnishi[1], Yu Oyagi[1], Shingo Sasaki[1], Hiroto Suzuki[1], Ouchi Hitoshi[1]
Makoto Inai[1], Tomohiro Asakawa[2], Fumihiko Yoshimura[1], Toshiyuki Kan[1]

School of Pharmaceutical Science, University of Shizuoka
52-1, Yada, Suruga-ku, Shizuoka City, 422-8526, Japan
s17115@u-shizuoka-ken.ac.jp

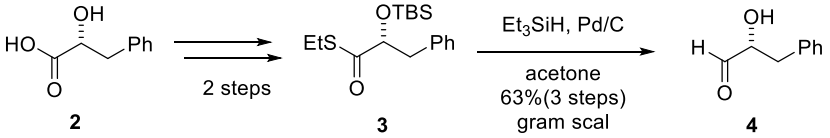


(-)-Domoic Acid (**1**)

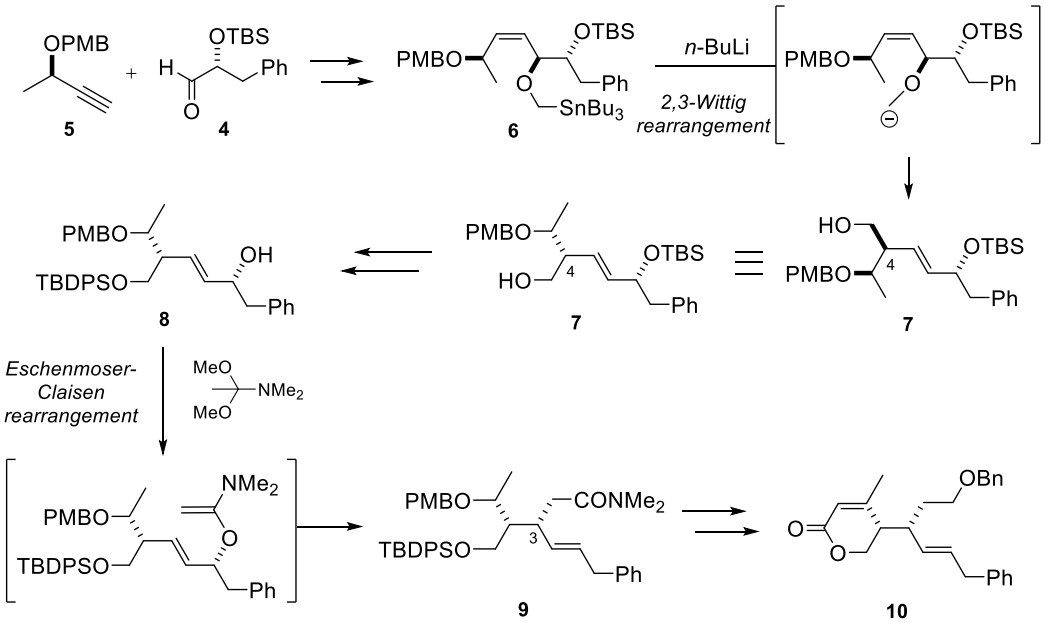
(–)-Domoic acid (**1**) is a potent neurotoxin natural product that acts as a gulutamate agonist. As a part of our research program on kainoid chemistry, we report herein our progress toward the total synthesis of **1**. To access a variety of analogues of **1**, we designed the synthetic strategy in which the diene side-chain would be introduced at the late stage of the synthesis. The stereoselective construction of contiguous asymmetric carbon centers at C3 and C4 position was established by the sequential 2,3-Wittig and Eschenmoser-Claisen rearrangement. Julia-Kocienski olefination was found to be effective for the introduction of the diene side-chain by a model study.

(–)-ドウモイ酸 (**1**) は 1958 年に紅藻ハナヤナギから単離されたカイニン酸類縁体（カイノイド）である [1]。カイノイドは脳のグルタミン酸受容体 (GluRs) に属するカイニン酸受容体 (KARs) に対し、強力なアゴニストとして作用することが報告されており、認知症をはじめとした脳神経疾患研究において重要な化合物群である。**1** の合成報告は、1982 年に大船らによって達成されている一報のみであり、合成困難な天然物として知られている [2]。我々はカイノイドの合成研究、並びに活性試験を行っており、これまでにフェニルカイニン酸、MFPA、アクロメリン酸 A および B の全合成と活性評価を報告している [3]。GluRs の活性向上には、4 位置換基が大きく影響することが明らかとなっているため、活性部位を合成後期に導入する戦略のもと、**1** の立体選択的な合成法の確立をめざした。4 位置換基を終盤に導入することによって様々な誘導体合成が期待できる。

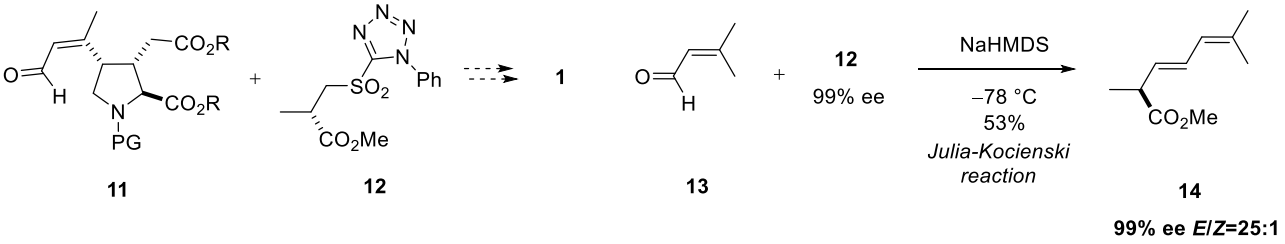
まず光学活性カルボン酸 **2** を原料とし、アルデヒド **4** への還元を行った。この際、チオエステル **3** を経由した福山らの条件に従い、良好な収率にて **4** を得た。



次いでピロリジン環上の三連続不斉中心の構築に着手した。3,4 位の立体化学は、分子内不斉転写反応を鍵反応として用いることで制御した。すなわち、光学活性プロパギルアルコール **5** と **4** を用いて増炭を行った後、有機スズ化合物 **6** の 2,3-Wittig Still 転位反応により 4 位の不斉中心を構築しホモアリルアルコール **7** とした。その後、アリルアルコール **8** を Eschenmiser-Claisen 転位反応により水酸基の立体化学を不斉転写することで 3 位の不斉点を構築しアミド **9** を合成した。続いて **9** より増炭し、環化によりドウモイ酸 **1** の三置換 *Z*-オレフィンに相当する α,β-不飽和ラクトン **10** を得た。現在、窒素原子導入の検討を行っている。



また我々は、合成終盤に活性部位である側鎖を伸長する計画のため、多様な誘導体化合成が期待できる。合成計画として、**11** に対し Julia-Kocienski 反応を用いることで *E* 体選択的に増炭を行うことを予定である。しかしながら、本反応に用いる Phenyltetrazole sulufone(PT-Sulfone) **12** はエステル α 位に活性水素を有しているため強塩基性条件で進行する Julia-Kocienski 反応ではエピメリ化が懸念される。そのため不飽和アルデヒド **13** を用いて検証を行ったところ、中程度の収率ながら光学純度を損なうことなく本反応が進行することを見出し、ジエン **14** を得た。



1) Takemoto, T. *et al*. *Chem. Pharm. Bull.* **1958**, *6*, 578.

2) Ofune, Y. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104,* 3511.

3) Kan, T. *et al. Org. Lett*. **2011**, *13*, 1089; Kan, T. *et al. Org. Lett*. **2014**, *16*, 564.

Kan, T. *et al*. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1980; Kan, T. *et al. Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *64*, 723.

1P- 20

電子欠損型含窒素芳香族複素環へのシクロアルキル鎖の非金属系ラジカル導入反応の開発

千葉大学大学院　理学研究院
○周履安, 東郷秀雄

Metal-Free Introduction of Cycloalkanes onto Electron-Deficient Nitrogen-Containing Heteroaromatics via Radical Pathway

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

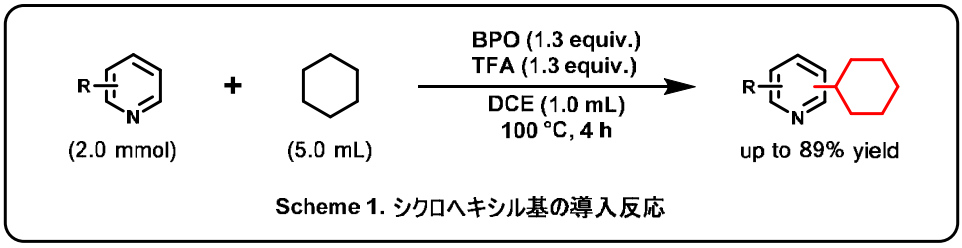
Functionalized electron-deficient nitrogen-containing heteroaromatics, such as quinoline and isoquinoline, are important because of their biological activities. There are many reports for the introduction of functional groups, such as alkyl, ether, aryl, and amide groups, onto electron-deficient nitrogen-containing heteroaromatics by using radical reactions with transition metals and peroxides. However, there are few reports for the introduction of nitrogen-containing heteroaromatics onto cycloalkanes under transition-metal-free conditions. Here, we have succeeded in the metal-free introduction of nitrogen-containing heteroaromatics onto cycloalkanes to form C-C bonded heteroaromatics via carbon-centeced radicals arising from benzoyl peroxide and cycloalkanes.

【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 反応はあるが、キノリンやイソキノリンなど電子欠損型含窒素芳香族複素環への適用は困難である。一方、電子欠損型含窒素芳香環類へ炭素鎖を導入する手法として Minisci 反応が報告されている。この反応は、電子欠損型含窒素芳香環類の窒素原子を Brønsted 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、そこへ求核性を有する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、銅や鉄などの金属イオン存在下でアルキル鎖、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、シクロアルキル基の導入反応は極めて限られている。そこで、我々は BPO とシクロアルカン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シクロアルキ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、溶媒にシクロアルカン(5.0 mL)と 1,2- ジクロロエタン(1.0 mL DCE)、ラジカル反応試剤に過酸化ベンゾイル (BPO) を用いて 100 ℃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)。電子欠損型含窒素芳香環類の検討を行ったところ、キノリン、イソキノリン、フェナントリジン及びベンゾチアゾール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ハロゲン基等の置換基が存在しても収率は良好であった。



Scheme 1. シクロヘキシル基の導入反応

次に、イソキノリン、フェナントリジン及びベンゾチアゾールなど様々な電子欠損型含窒素芳香環へ五員環から十二員環までの導入反応を行った(Table 1)。その結果、シクロヘキサンと同様に五員環から十二員環では、イソキノリン、ベンゾチアゾール及びフェナントリジンを基質としたところ、高い収率で対応する目的物が得られた。これらのことから、本反応は電子欠損型含窒素芳香環とシクロアルカン両方に汎用性があると判明した。

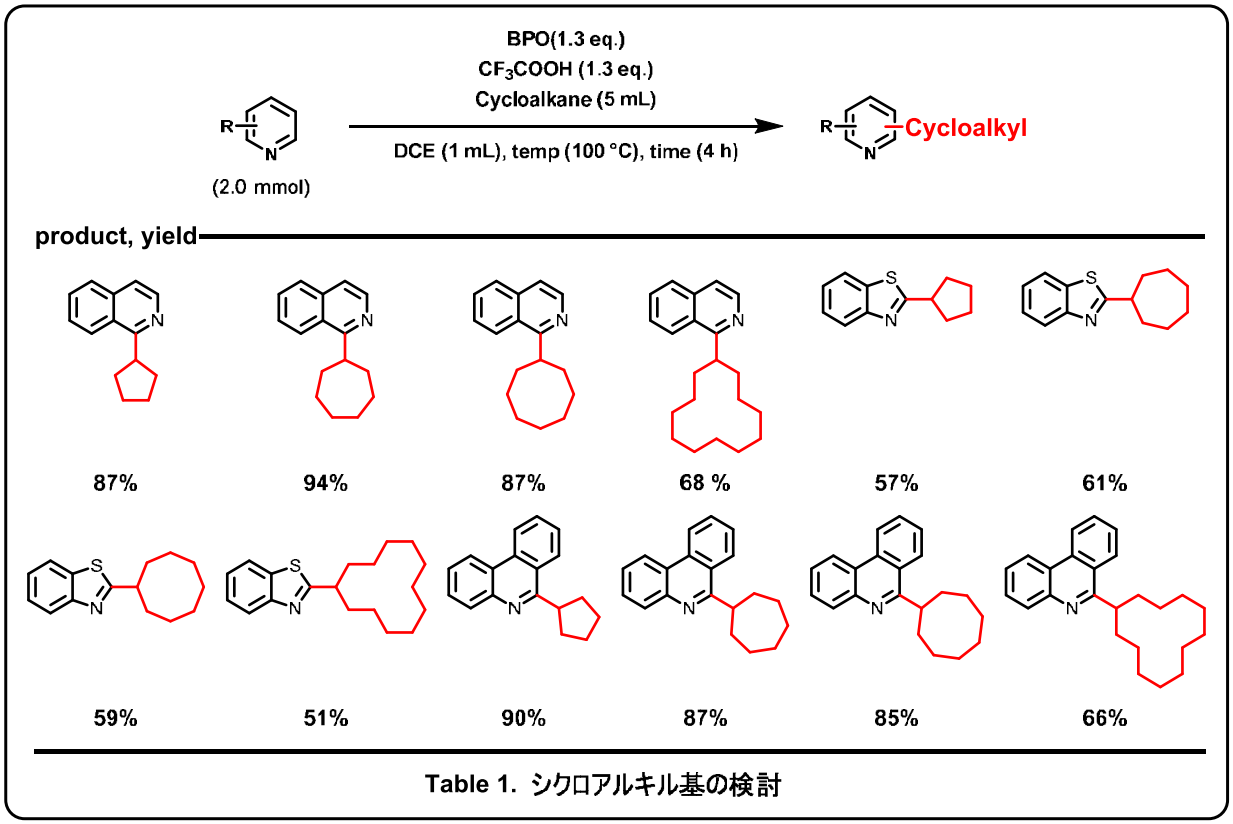


Table 1. シクロアルキル基の検討

1P-21

工業的に応用可能なメタセシス用 Ru 触媒および クロスカップリング用 Pd 触媒

ユミコアジャパン（株）貴金属化成品
○堀口良昭

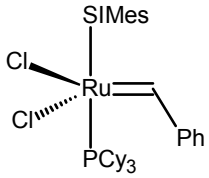
Industrially Applicable Leading-Edge Ru-Based Metathesis Catalysts and NHC-Palladium Catalysts for Cross-Coupling Reactions

Yoshiaki Horiguchi*
Precious Metals Chemistry, Umicore Japan KK.
Ark Mori Building 26F, 12-32, Akasaka 1-Chome Minato-ku, Tokyo 107-6026, Japan
yoshiaki.horiguchi@ap.umicore.com

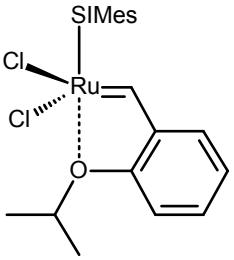
Ruthenium-based metathesis catalysts are broadly used in academia for the construction of complex molecules and very unique so as to allow synthetic chemists to create completely new retro synthetic routes. In contrary, its industrial use is quite limited even though some enterprising front runners have been using. The plausible major reason is that the representative Grubbs Hoveyda catalysts have been industrially available only in user-unfriendly, IP bundled business conditions. Umicore is pleased to announce that it has acquired Grubbs Hoveyda catalyst business and sells these in user-friendly business model, that is, IP included sales. This change is supposed to trigger much broader usage of Grubbs Hoveyda in industry. In this paper, the details and some examples of industrial usage as well as catalyst selection guide would be presented. On the other hand, palladium catalyzed cross coupling reactions are very widely used in industry. This presentation focuses on *N*-heterocyclic carbene (NHC) Pd-catalyzed cross coupling reactions showing the features of NHC-Pd, which are advantageous for industrial applications, such as high stability against oxygen, high reactivity for oxidative addition even to aryl chlorides, very low catalyst loading, easy removal of residual Pd, very robust processes, and etc. As the consequence, NHC-Pd has been proven to be widely applicable for industrial use in various application area.

Grubbs-Ⅱ Hoveyda-Ⅱ触媒に代表されるRu系メタセシス触媒は学術的に極めて多用されており、複雑な天然物の全合成の鍵工程に使用されている例は枚挙に暇がない。オレフィンメタセシスは二つのオレフィンの二重結合の組み換え反応であるが、2005 年に Grubbs らがノーベル化学賞を受賞したことからも判るように極めて画期的な分子変換反応であり、合成的にはそれまでには不可能であった逆合成経路のデザイン、それに基づいた新規な合成ルートが可能となった。その結果、上記のように学術的には非常に有用な反応として位置付けられて多用されているが、それとは対照的に

工業的な応用は余り進んでいない。その大きな要因として考えられるのが、Grubbs Hoveyda 触媒の工業的な応用が IP の使用に関連してユーザーにとって極めて困難であったことに基づいていると考えられる。今般ユミコアは Grubbs Hoveyda 触媒ビジネスを買収し、ユミコアにて製造販売することによってその問題に解決をもたらすことになった。すなわち、IP 使用料込みの価格でこれら触媒を販売する（IP 使用料としてロイヤルティの請求等一切なし）。この結果、メタセシスという極めて有用な触媒技術の工業的な応用が広く進むことを期待している。発表では実際の工業スケールでの応用例や触媒選択に当ってのユーザーガイド等も示す。

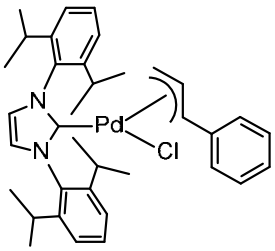


Grubbs-II

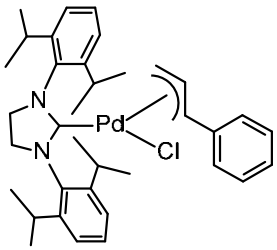


Hoveyda-II

一方で、Pd 触媒を用いたクロスカップリング反応は実験室での合成に留まらず、工業プロセスでも盛んに用いられている実用的で重要な反応である。医農薬中間体の製造、液晶や有機 EL 等の電子材料の製造を始めとして幅広く実プロセスで使用されている。次世代の Pd 触媒として含窒素ヘテロ環カルベン(NHC)Pd 錯体（代表的な例として Umicore CX31, CX32 を下記に示した）が近年注目されており、精力的にこれら錯体の合成および反応研究が進められ、鈴木－宮浦カップリング、Buchwald－Hartwig アミノ化、ケトン α 位の直接アリール化等多くのクロスカップリング反応に有用であることが示されている。その特長としては、①極めて触媒活性が高く原料として塩化アリールも用いることが出来る、ヘテロ環の反応も可能、②酸素に対して安定であり、保存中、取扱い時、反応時のいずれにおいても特段の脱気をする必要が無い、③触媒量を減じても（最高で 10 ppm まで）所望のカップリング生成物を収率良く得られる、④後処理および残留 Pd の除去が容易、等々。ここに列記した特長は、クロスカップリング反応を工業スケールで実施するに当たっても、有利に働く。実際、国内でも多数の工業化の例があり、現状、数 100 kg/年が使用されており、これは NHC-Pd が工業化に非常に適した触媒であることを示す証左である。なお、今回弊社展示ブースにて Umicore CX31, CX32 のご使用に興味のあるプロセス化学者の方への無償サンプル提供の受付をしていますので、興味のある方はお越し下さい。



Umicore CX31



Umicore CX32

1P- 22

一酸化炭素等価体を用いる安全かつ実用的な触媒的カルボニル化反応

[1] 静岡県立大学薬学部, [2] 第一三共（株）
○小西英之 [1], 福田匡貴 [1], 関野智行 [1], 上田 剛 [2], 眞鍋 敬 [1]

Safe, Practical, and Catalytic Carbonylation Reactions Using Carbon Monoxide Surrogates

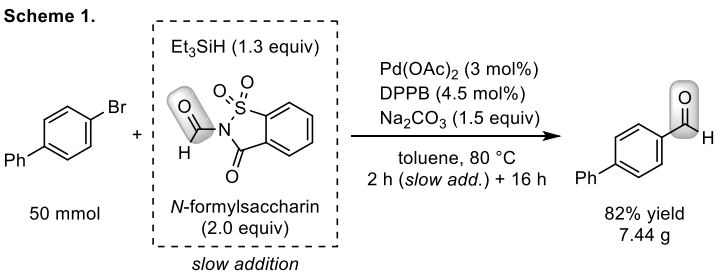
Hideyuki Konishi[1]*, Masataka Fukuda[1], Tomoyuki Sekino[1], Tsuyoshi Ueda[2], Kei Manabe[1]
[1]School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka
52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan
[2]Process Technology Research Laboratories, Pharmaceutical Technology Division, Daiichi Sankyo Co., Ltd.
1-12-1 Shinomiya, Hiratsuka, Kanagawa 254-0014, Japan
konishi@u-shizuoka-ken.ac.jp

The utilization of carbon monoxide (CO) surrogates in synthetic organic chemistry has gained much attention from chemists. We have developed the improved methods for carbonylation reactions using unique CO surrogates previously reported by our laboratory, and have applied the reactions to gram-scale synthesis to expand the utility of the CO surrogates. Included in this research is reductive carbonylation and aryloxycarbonylation of bromoarenes for further improvement of the reaction conditions, which allows us to conduct the reactions in highly safe, practical, and efficient manner without using external CO gas.

近年、有機合成化学において取扱困難な一酸化炭素（CO）ガスに替わり、化学反応や物理刺激により CO を生成する固体または液体の CO 等価体の利用が注目を集めている。CO 等価体を用いる有機合成反応は、反応実施時の安全性や実用性、効率性に優れており、これまでに多くの CO 等価体が報告されている [1)]。当研究室では、芳香族ギ酸エステルや *N*-ホルミルサッカリンのような、弱塩基性条件にて CO を生成できる独自の新規 CO 等価体を開発するとともに、それらを用いるカルボニル化を伴う有機合成反応を報告してきた [2)]。筆者らは、独自の CO 等価体のさらなる有用性の向上および実際の有機合成における利用の可能性拡大を目的として、CO 等価体を用いる反応条件の改良やグラムスケール合成、新規反応の開発について検討したので報告する。

N-ホルミルサッカリンを CO 等価体として用いる還元的カルボニル化反応は、ハロゲン化アリールから対応するアルデヒドを直接与える有用な反応である。ブロモアレーンの還元的カルボニル化反応について、本反応がグラムスケールにて進行する条件を探索した。その結果、50 mmol スケールの反応において、反応溶液の温度を厳密に

Scheme 1.



80 °C に保ちつつ、*N*-ホルミルサッカリンとトリエチルシランの混合溶液を低速添加することで、目的のアルデヒドが再現性よく良好な収率で得られることを見出した（Scheme 1）。また、5 mmol スケールにて本反応を他の基質に対して行ったところ、良好な収率で対応するアルデヒドを得ることができた（Table 1）[3]。

一方、ギ酸 2,4,6-トリクロロフェニルを CO 等価体として用いるブロモアレーン類のカルボニル化反応において、過去に行った検討では目的のエステルを高収率で得るためにシリンジポンプを用いる CO 等価体の低速添加が必要であった。そこで、反応条件の改良を試みたところ、塩基として DBU を用いて瞬時に CO を生成させる条件において目的のエステルが高収率で得られることを見出すとともに、触媒量を最高 0.5 mol%まで低減化することに成功した。見出された最適条件を用いると、本反応は広範な基質一般性を有することがわかり、フェニルトリフラートに対しても適用可能であった（Table 2）。また、本反応は生物活性物質の短段階合成に必要な中間体のグラムスケール合成にも応用することができ、さらなる有用性を示すことができた（Scheme 2）[4]。

CO 等価体を用いる有機合成反応では、ガスボンベ由来の CO ガスを必要とせず、通常のガラス製ナスフラスコや試験管を用いて効率よく実施できる利点を有する。本発表では、CO 等価体を用いる他のグラムスケール合成例や新規反応についても報告する。

Table 1.

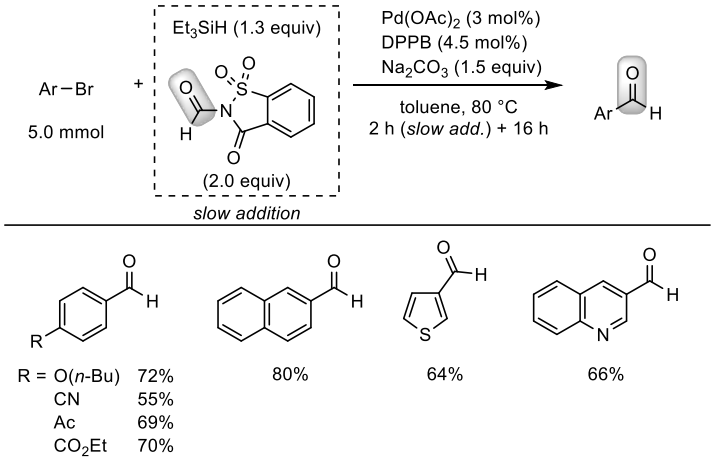
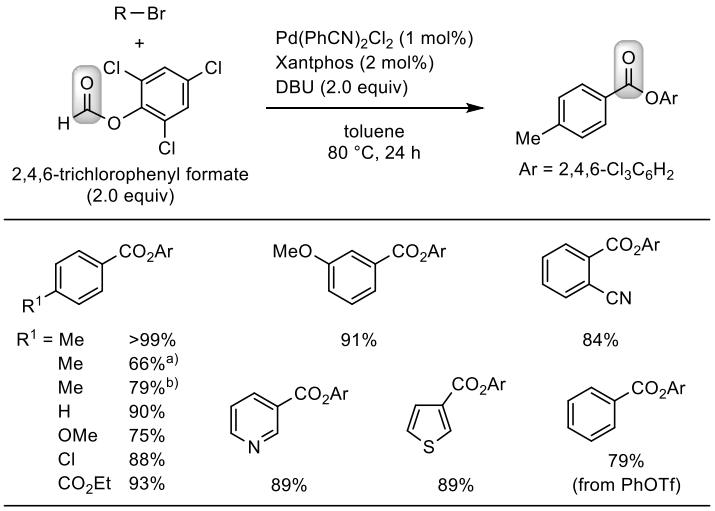
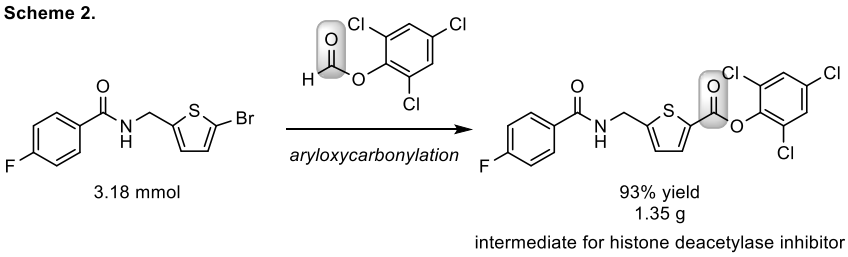


Table 2.



a) $Pd(PhCN)_2Cl_2$ (0.5 mol%) and Xantphos (1 mol%) were used for 48 h.
b) 5 mmol scale (1.04 g of the product was obtained).

Scheme 2.



1) Wu, L.; Liu, Q.; Jackstell, R.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6310. 2) Konishi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2018**, *66*, 1. 3) Konishi, H.; Fukuda, M.; Ueda, T.; Manabe, K. *Org. Synth.* **2017**, *94*, 66. 4) Konishi, H.; Sekino, T.; Manabe, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2018**, *66*, 562.

1P- 23

Diphenyl Phosphorazidate を活性化剤かつアジド源として用いたテトラゾールの実用的合成

1. 名城大学農学部、2. 東北大学多元物質科学研究所
○石原稿太朗 [1]、川島麻友美 [1]、松本高利 [2]、塩入孝之 [1]、松儀真人 [1]

A Practical Synthesis of 5-Substituted 1*H*-Tetrazoles utilizing Diphenyl Phosphorazidate as Both Activator and Azide Source

Kotaro Ishihara[1]*, Mayumi Kawashima[1], Takatoshi Matsumoto[2], Takayuki Shioiri[1], Masato Matsugi[1]
[1] Faculty of Agriculture, Meijo University, 1-501, Shiogamaguchi, Tempaku-ku, Nagoya, 468-8502, Japan
[2] Institute of Multidisciplinary Research for Advanced Materials, Tohoku University, 2-1-1, Katahira, Aobaku, Sendai 980-8577, Japan
153561501@ccalumni.meijo-u.ac.jp

An efficient synthesis of 5-substituted 1*H*-tetrazoles utilizing diphenyl phosphorazidate (DPPA) was achieved under reflux conditions in xylenes. Various aromatic and aliphatic aldoximes were effectively converted to the corresponding 5-substituted 1*H*-tetrazoles. Optically active aldoximes derived from amino acids afforded the aminotetrazoles with almost no racemization. This method is easy to perform and enables the preparation of tetrazoles without the use of toxic metals and explosive azide sources.

【緒言】

五員環性芳香族複素環式化合物であるテトラゾールは、その構造の特異性から様々な分野で研究が行われている。医薬化学においては、テトラゾール環はカルボン酸の生物学的等価体と見なされ、医薬品の部分構造に汎用されている。

一般に、テトラゾールはアジド化合物とニトリル化合物の触媒的 [3+2] 環化付加反応により合成される。銅やインジウム触媒を用いてアルドキシムからテトラゾールを合成する報告もあるが、これらの方法は毒性をもつ金属試薬や爆発性があるアジド源を必要とする [1)]。

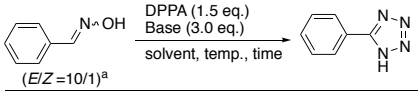
これまでに、我々はジフェニルリン酸アジド (DPPA) をアジド源として用いるアルドキシムからのテトラゾール合成を見出している [2)]。本反応では、安定なアジド化試薬である DPPA を用いてテトラゾール環が構築でき、安全かつ簡便なテトラゾール合成が可能である。しかしながら、脂肪族や、かさ高い置換基を有するアルドキシムを用いた際、目的生成物の収率が低かったり、長い反応時間を必要としたりした。その原因として、溶媒であるトルエンの沸点が反応温度として不十分であると考えられた。そこで、反応条件の改良による反応時間の短縮、並びに収率の向上を試みた。さらに、光学活性な基質に本反応を適用した際のラセミ化の程度も調べた。

【実験と結果】

ベンズアルドキシムをモデル基質として用い、反応条件の検討を行った (**Table 1**)。トルエン溶媒中にて反応を行ったところ、温度上昇とともに収率が向上した。そこで、より高沸点溶媒であるキシレンを用いて反応を試みた結果、目的生成物が高収率で得られ、反応時間も短縮できることがわかった。DMF 使用時においても、反応温度を上げることで同様の結果が得られた。塩基の検討においては、DBU が最適であることがわかった。DPPA の代わりに *p*-NO_2DPPA を用いた場合、収率は低下した。

本反応における基質の適用範囲を調べるために、様々な置換基を有するアルドキシムを基質に用い、反応を行った (**Table 2**)。芳香族・脂肪族アルドキシムともに、反応は首尾よく進行し、目的とするテトラゾール体が得られた。トルエンを溶媒に用いた際には、ほとんど反応が進行しなかった基質においても、キシレンを溶媒として用いることで収率を大幅に向上させ、反応時間も短縮できた。シアノ基を有する基質では、シアノ基側でも環化反応を生じた副生成物が得られ、ビニルアルドキシム使用時には、副反応を生じたため、目的生成物は得られなかった。

Table 1. Optimization of Reaction Conditions

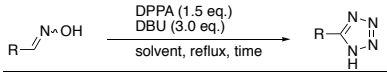


(*E*/*Z* =10/1)[a]

entry	Base	solvent	temp. (°C)	time (h)	yield (%)
1	DBU	toluene	rt	16	nd
2	DBU	toluene	70	16	9
3	DBU	toluene	90	16	43
4	DBU	toluene	110	16	93
5	DBU	xylenes	138-144	4	99
6	DBU	DMF	110	16	70
7	DBU	DMF	140	4	92
8	pyridine	xylenes	138-144	4	43
9	Et_3N	xylenes	138-144	4	40
10	DIPEA	xylenes	138-144	4	25
11[b]	DBU	toluene	110	16	56

a) Determined by ^{1}H NMR. b) *p*-NO_2DPPA was used instead of DPPA.

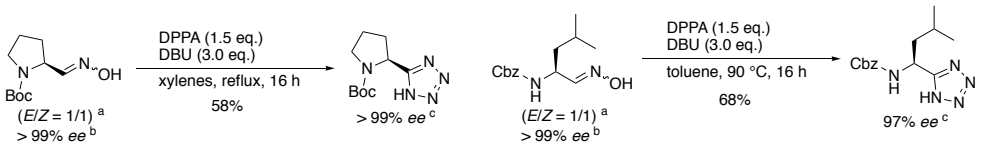
Table 2. Synthesis of 5-Substituted 1*H*-Tetrazoles from Aldoximes



entry	R (*E*/*Z*)[a]	toluene time (h)	toluene yield (%)	xylenes time (h)	xylenes yield (%)
1	(10/1)	16	93	4	99
2	Cl (16/1)	16	89	4	99
3	Cl (10/1)	16	81	4	87
4	Br (6/1)	16	81	4	95
5	MeO_2C (17/1)	16	73	4	88
6	O_2N (10/1)	16	77	2	79
7	MeO (13/1)	16	81	4	98
8	OMe (4/1)	16	18[a] (20)[a,b]	4	18[a] (44)[a,b]
9	(10/1)	16	85	4	94
10	(7/1)	16	19	16	70
11	(10/1)	16	80	4	96
12	(4/1)	16	14	16	77
13	NC (10/1)	16	38 (20)[c]	4	43 (28)[c]
14	(3/7)	16	90	4	99
15	(10/1)	16	51	4	80
16	O (2/1)	16	92	4	98
17	H N (5/2)	16	83	4	99
18	HN (4/1)	16	35	4	74
19	(6/4)	16	complex mixture	4	complex mixture
20	(1/1)	48	71	16	86
21	(1/1)	48	65	16	83
22	n-C_6H_{13} (1/1)	48	40	16	89
23	(3/1)	48	33	16	88
24	(1/0)	16	trace	16	68

a) Determined by ^{1}H NMR. b) 2-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenol were shown in the parentheses. c) 1,4-di(1*H*-tetrazol-5-yl)benzene were shown in the parentheses.

続いて、本反応をアミノ酸由来の光学活性な基質に適用し、ラセミ化の程度を調べた (**Scheme 1**)。その結果、ほとんどラセミ化を生じることなくテトラゾール体を合成できることがわかった。



a) Determined by ^{1}H NMR. b) Determined by chiral HPLC. c) Determined by chiral HPLC of the methylated derivative.

Scheme 1. Application to Chiral Aldoximes

【まとめ】

キシレン溶媒還流条件下で反応を行うことで、DPPA をアジド源として用いたアルドキシムとの [3+2] 環化付加反応により、テトラゾール体を効率的に合成できた。光学活性な基質はラセミ化をほとんど生じることなく、対応するテトラゾール体へと誘導できた。本手法は毒性や爆発性を有する試薬を必要とせず、簡便に実験操作が行えることから、優れたテトラゾール合成法である[3)]。

【References】

1) (a) Patil, U. B. *et al. Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3706. (b) Heravi, M. M. *et al. Synlett* **2012**, *23*, 2927. (c) Akula, R. K. *et al. Lett. Org. Chem.* **2014**, *11*, 440. (d) Abdollahi-Alibeik, M. *et al. New J. Chem.* **2015**, *39*, 2116. (e) Guggilapu, S. D. *et al. Synlett* **2016**, *27*, 1241.

2) Ishihara, K. *et al. Synlett* **2016**, *27*, 2225.　3) Ishihara, K. *et al. Synthesis* **2018**, *50*, 1293.

1P-24

次亜塩素酸ナトリウム５水和物と臭化物イオンを用いた有機化合物の臭素化反応

[1]静岡理工科大学理工，[2]イハラニッケイ化学工業（株）
○足立滉太[1]，秋山智美[1]，大杉梨栄[1]，木村芳一[2]，桐原正之[1]

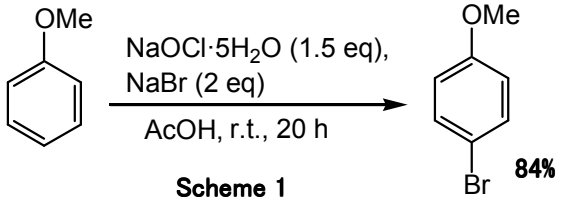
Bromination of organic compounds using sodium hypochlorite pentahydrate with bromide ion

Kouta Adachi,[1*] Tommomi Akiyama,[1] Rie Osugi,[1] Yosikazu Kimura,[2] Masayuki Kirihara[1]
[1]Department of Materials and Life Science, Shizuoka Institute of Science and Technology, 2200-2 Fukuroi, Shizuoka 437-8555, Japan, [2]Research and Development Department, Iharanikkei Chemical Industry Co., Ltd., 5700-1 Kambara, Shimizu-ku, Shizuoka 421-3203, Japan.
kirihara.masayuki@sist.ac.jp

Electrophilic dibromination of alkenes were achieved by using sodium hypochlorite pentahydrate and sodium bromide under an acidic condition. The reaction of toluene with $NaOCl{\cdot}5H_2O$ (6.5 eq), NaBr (8 eq), H_2SO_4 (6.5 eq) selectively produced α,α–dibromotoluene in a high yield. The same reaction under visible-light irradiation produced benzoic acid as the main product.

我々は臭素陰イオン(Br^-)を、あらかじめ次亜塩素酸ナトリウム５水和物($NaOCl{\cdot}5H_2O$) [1] で次亜臭素酸イオン(OBr^-)に酸化しておき、これに芳香族化合物を加えると、芳香族の臭素化ができることを見出していた[2]（Scheme 1）。

今回は、この反応によるアルケンの求電子的臭素化と、芳香族側鎖のラジカル臭素化を見出したのでその詳細を報告する。

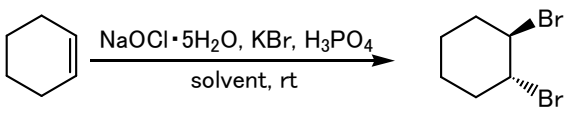


Scheme 1

アルケンの臭素化

シクロヘキセンを用いて反応条件を検討したところ(Table 1)、　次亜塩素酸ナトリウム５水和物と KBr、リン酸を用いる条件でジブロモ体が収率よく得られることを見出した（runs 2, 3, 5)。酸の使用量が少ないと、収率は低かった（run 1)。またトルエンを溶媒にした場合、実験室の明りにより臭素ラジカルが生成し臭化ベンジルが大量に生成したので、アルミホイルで反応管を覆うことでジブロモ体を得ることができた。

Table 1

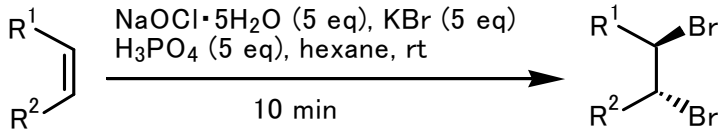


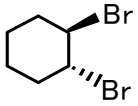
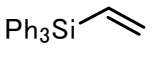
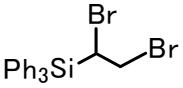
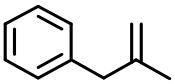
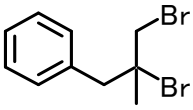
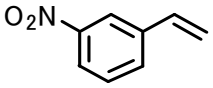
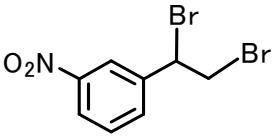
run	NaOCl・5H$_2$O (eq.)	KBr (eq.)	H$_3$PO$_4$ (eq.)	solv.	time (h)	yield (%)
1	3.6	3.6	1.0	hexane	0.5	19
2	3.6	3.6	3.0	hexane	0.5	75
3	5.0	5.0	5.0	hexane	0.5	80
4	3.6	3.6	3.0	toluene	1.5	0[a]
5[b]	3.6	3.6	3.0	toluene	1.5	70

[a]Benzyl Bromideが生成　[b]遮光下で反応

種々のアルケンに対してジブロモ化の検討を行ったところ、いずれも良好な収率でジブロモ体を得ることができた(**Table 2**)。

Table 2

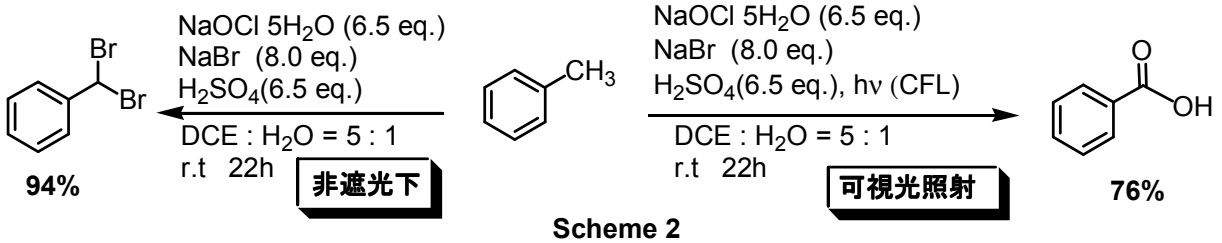


substrate	product	yield (%)	substrate	product	yield (%)
		80			85
		86			94

芳香族側鎖のラジカル臭素化

前述のように、実験室の明かりだけで溶媒のトルエンが臭化ベンジルとなり、光を遮って反応させると目的の生成物が収率良く得られ、臭化ベンジルは生成しなかった。そこで、次亜塩素酸ナトリウム５水和物と臭化物イオンを用いた、芳香族側鎖ラジカル臭素化反応の検討を行った。

特に遮光せずジクロロエタンを溶媒としトルエンに次亜塩素酸ナトリウム５水和物（6.5 eq)、NaBr(8.0 eq)、硫酸（6.5 eq）を加え室温~~条件~~で 22 時間反応をさせたところ、(ジブロモメチル)ベンゼンが収率良く得られた。一方、同一の反応を可視光（電球型蛍光灯 EFD13W）照射下で行ったところ、安息香酸が収率 76%で生成した(**Scheme 2**)。この場合の反応混合物中に微量の(トリブロモメチル)ベンゼンが検出されたことから、安息香酸は(トリブロモメチル)ベンゼンの加水分解によって生じたと考えている。



Scheme 2

References

1. M. Kirihara, T. Okada, Y. Sugiyama, M. Akiyoshi, T. Matsunaga, Y. Kimura, *Org. Proc. Res. Dev*. **2017**, *21*, 1925.
2. 秋山智美、鈴木梨紗、木下由香里、桐原正之、日本プロセス化学会 2016 サマーシンポジウム 2016 年 7 月（名古屋）1P-29；秋山智美、石原尚拓、須田大成、鈴木梨紗、木下由香里、桐原正之, 第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム 2016 年 11 月（静岡）2P-25

1P- 25

次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物を用いた含フッ素アルコール類の酸化反応

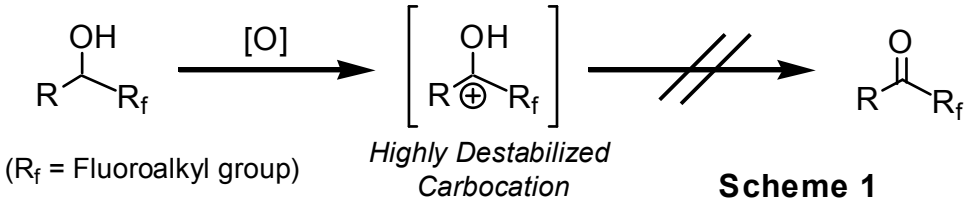
[1] 静岡理工科大理工、[2] 日本軽金属(株)、[3] イハラニッケイ化学工業(株)
○鈴木勝也 [1], 嶋津英夫 [2], 仲倉佳那 [1], 斎藤克哉 [1], 吉川葉 [1], 木村芳一 [3], 桐原正之 [1]

Oxidation of alcohols containing fluorine using sodium hypochlorite pentahydrate

Katsuya Suzuki[1]*, Hideo Shimazu[2], Kana Nakakura[1], Katsuya Saito[1], You Kikkawa[1], Yoshikazu Kimura[3], Masayuki Kirihara[1]
[1]Department of Materials and Life Science, Shizuoka Institute of Science and Technology, 2200-2 Fukuroi, Shizuoka 437-8555, Japan, [2]R&D Department of Chemicals, Nippon Light Metal Company, Ltd., 480 Kambara, Shimizu-ku, Shizuoka 421-3203, Japan [3] Research and Development Department, Iharanikkei Chemical Industry Co., Ltd., 5700-1 Kambara, Shimizu-ku, Shizuoka 421-3203, Japan
kirihara.masayuki@sist.ac.jp

Oxidation of fluorinated alcohols is one of the important method for synthesis of fluorinated ketones. However, fluorinated alcohols are hard to be oxidized because of the strong electron withdrawing effect of fluoroalkyl groups. We have reported that fluorinated alcohols having an aromatic substituent are effectively oxidized to the corresponding fluorinated ketones by reaction with sodium hypochlorite pentahydrate catalyzed by TEMPO and potassium hydrogen sulfate in acetonitrile. We have now found that the reaction is also applicable to the oxidation of a fluorine-containing hemiacetal to the corresponding ester and fluorinated alcohols having an allylic moieties produce the corresponding α,β-epoxyketones.

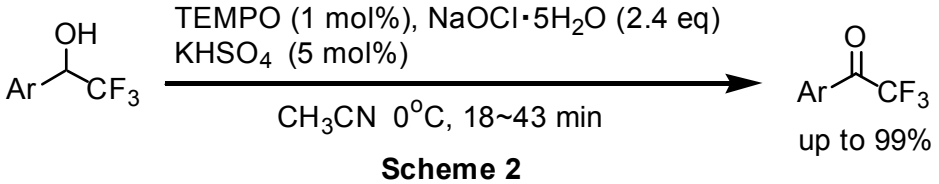
含フッ素アルコールの酸化は、各種含フッ素有機化合物合成ビルディングブロックである含フッ素カルボニルの有力な合成法の一つである。しかし、含フッ素アルコールはフルオロアルキル基の強力な電子求引効果により酸化に対して極めて不活性であるため、通常の酸化剤では酸化することは一般的に困難である（**Scheme 1**）。そこで、高価で爆発性のある Dess-Martin 試薬のような強力な酸化剤を過剰量用いる等の特殊な反応条件が必要とされていた [1]。そのため近年、含フッ素アルコールの酸化反応の研究が活発に行われており、いくつかの新しい方法が開発されてきている [2]。



Scheme 1

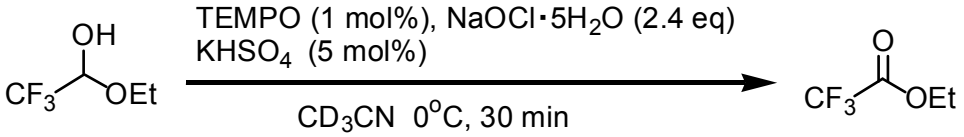
一方我々は、次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物($NaOCl{\cdot}5H_2O$)を用いた一般アルコールの酸化反応を

確立させており [3]、この反応を基に各種検討をした結果、芳香族置換基を持つ含フッ素アルコールを TEMPO 酸化することで対応するカルボニルへと変換できる、新規の低コスト・環境調和型の反応を開発することに成功していた [4] (**Scheme 2**)。さらに TEMPO 触媒が無くても反応時間を長くすれば酸化体が収率良く得られることを見出していた [4]。



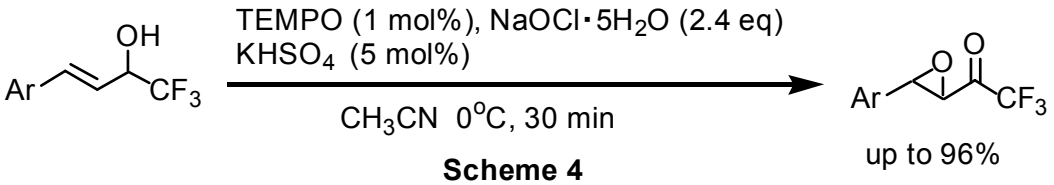
Scheme 2

今回はこの反応をさらに検討した結果、ヘミアセタール体でもこの反応が効率良く進行し、対応するエステルが収率良く得られることを見出した (**Scheme 3**)。



Scheme 3

また、含フッ素アリルアルコール体の酸化反応では、アルコール部分がケトンへ変換されるだけでなく、アルケン部分の酸化も同時に進行し、含フッ素 α,β-エポキシケトンが生成することが判明した (**Scheme 4**)。



Scheme 4

References

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

2) Y. Hanzawa, A. Yamada, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2881: B. Imperiali, R. H. Abeles, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 135; S. Fujii, Y. Maki, H. Kimoto, A. Louis, *J. Fluorine Chem.* **1986**, *30*, 415; R. Linderman, D. M. Graves, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4259; V. Kesavan, D. Bonnet-Delpon, J.–P. Beeguee, A. Srikanth, S. Chandrasekaran. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3327; C. B. Kelly, M. A. Mercadante, T. A. Hamlin, M. H. Fletcher, N. E. Leadbeater, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8131; Y. Kadoh, M. Tashiro, K. Oisaki, M. Kanai, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2193; Y. Tanaka, T. Ishihara, T. Konno, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *137*, 99.

3) T. Okada, T. Asawa, Y. Sugiyama, T. Iwai, M. Kirihara, Y. Kimura, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 2818.; M. Kirihara, T. Okada, Y. Sugiyama, M. Akiyoshi, T. Matsunaga, Y. Kimura, *Org. Proc. Res. Dev.* **2017**, *21*, 1925.

4) 鈴木勝也, 嶋津英夫, 齋藤克哉, 仲倉佳那, 吉川葉, 木村芳一, 桐原正之, 日本プロセス化学会 2017 サマーシンポジウム, 2017 年 8 月(東京), 1P-20

1P- 26

嵩高いアルキルホスフィンを用いる合成的に有用なホスフィン配位子の製造

日本化学工業(株)　研究開発本部　機能品第二研究部
田村　健・○佐野夏博・平川英治・竹下智史・今本恒雄

Industrial Production of Synthetically Useful Phosphine Ligands from Sterically Hindered Alkyl Phosphines

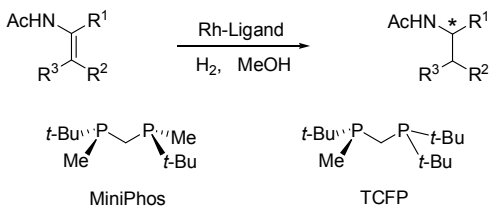
Ken Tamura, Natsuhiro Sano*, Eiji Hirakawa, Satoshi Takeshita, Tsuneo Imamoto
Specialty Products R&D Department, Nippon Chemical Industrial Co., Ltd.
11-1, 9-Chome, Kameido, Koto-ku, Tokyo 136-8515, Japan
natsuhiro.sano@nippon-chem.co.jp

Large-scale production of synthetically useful phosphine ligands bearing bulky alkyl groups has been investigated. A three-hindered quadrant bisphosphine ligand, 3H-QuinoxP*, was synthesized in high yield and its practical utility was revealed in representative catalytic asymmetric reactions. An industrial production process for highly reactive bisphosphine ligands and bulky monodentate phosphine ligands such as Buchwald ligands has been established by our phosphine technology.

１．三象限遮蔽配位子 3H-QuinoxP*の開発

これまでに合成された数多くの不斉ホスフィン配位子の構造は C_2 対称である事が多く、それらを用いた触媒的不斉合成反応では、十分なエナンチオ選択性を与えることが報告されている[1)]。2004 年、新規なデザインである、C_1 対称構造の Trichickenfootphos（TCFP）が Pfizer 社の G. Hoge らによって発表された[2)]。この配位子はそれ以前に発表された C_2 対称 MiniPhos の立体的に小さなメチル基を嵩高い *tert*-ブチル基へ置き換え、C_1 対称三象限遮蔽型配位子へと誘導したものであった。両者を比較すると、基質によってはエナンチオ選択性を改善できることが報告されている（Table 1）[3)]。

Table 1. Asymmetric Hydrogenation of Dehydroamino Acids Using TCFP or MiniPhos



Substrate	R^1	R^2	R^3	ee (%) TCFP	ee (%) MiniPhos
1	COOMe	H	Ph	99	98
2	COOMe	R^2, R^3= $-C_5H_{10}-$		99	97
3	COOMe	Me	Me	98	87

TCFP はラセミ体を分取液体クロマトグラフィーにより各エナンチオマーへ分離する必要があり、大量合成には不利である。さらに液体である TCFP は、容易に酸化を受けやすく空気中での取り扱いが困難であるため、そのような欠点のない優れた配位子の開発が求められていた。

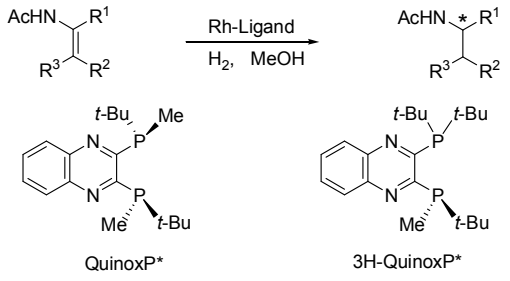
当社は 2005 年に開発された C_2 対称の QuinoxP*を 10 kg 以上のレベルで量産化する事に成功したが、三象限遮蔽型 C_1 対称配位子となる 3H-QuinoxP*の開発にも成功している[4)]。この配位子は結晶となるために容易には空気酸化を受けない。また、高純度な(*R*)体及び(*S*)体の *tert*-ブチルメチルホスフィンボ

ランをキノキサリン骨格に導入することから、分取や光学分割等は不要であり大量合成に適応可能な製法となっている。代表的なオレフィンに対する不斉水素化では十分なエナンチオ選択性を示す事が当社の研究より示された。さらに、基質によっては同じ C_1 対称を持つ TCFP を上回る立体選択性を発現することが上海交通大学の張らの研究により明らかにされた（Tables 2,3）[5]。

2．クロスカップリング用配位子の開発

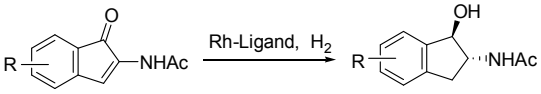
当社は世界に二社だけとなるホスフィン製造企業である。ホスフィン配位子合成において需要の大きいクロロジアルキルホスフィン（PC-D4、PC-D6）や、アルキルホスフィン（P-M4、P-D4、P-D6）等の嵩高く電子豊富なビルディングブロックを大量生産している。これらを用いて容易に 3H-QuinoxP*等の不斉配位子を合成することができるが、当社のホスフィン配位子製造プロセスは Buchwald 配位子やビスホスフィン等のクロスカップリング用の配位子も効率的に供給することが可能である (Scheme 1)。XPhos や SPhos は特に需要が大きく、数十キロ規模の量産ステージへ既に移行済みである。

Table 2. Asymmetric Hydrogenation of Dehydroamino Acids Using QuinoxP* or 3H-QuinoxP*[3)]

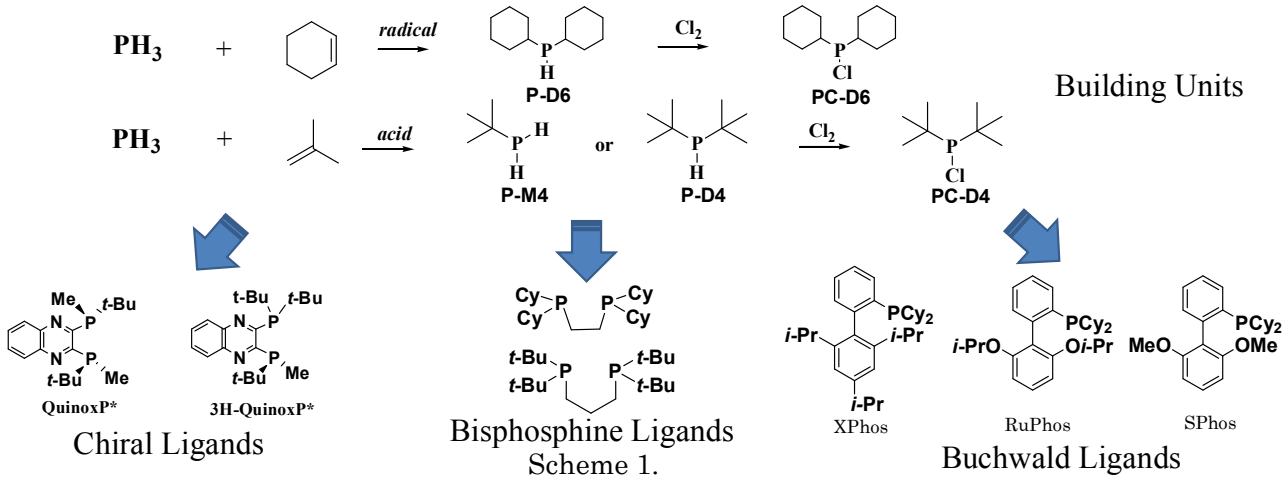


Substrate	R^1	R^2	R^3	ee (%) QuinoxP*	ee (%) 3H-QuinoxP*
1	COOMe	H	H	99.9	99.9
2	3,5-$Cl_2C_6H_3$	H	COOMe	73	89
3	2-Naph	H	H	99.7	96.4

Table 3. Asymmetric Hydrogenation of α-Dehydroamino Ketones to trans-β-amino Alcohols[4)]



Entry	Ligand	conv. (%) (*trans*/*cis*)	ee (%)
1	TCFP	34/66	-99
2	QuinoxP*	*75/25*	84
3	3H-QuinoxP*	93/7	94



Scheme 1.

(1) *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis: Synthesis and Application*, Vols. 1-3 (Ed.:Boerner, A.), Wiley-VCH, Weimheim, 2008.

(2) Hoge, G.; Wu, H-P.; Kissel, W. S.; Pflum, D. A.; Greene, D. J.; Bao, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, *126,* 5966.

(3) Gridnev, I. D.; Imamoto, T.; Hoge, G.; Kouchi, M.; Takahashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, *130,* 2560.

(4) Zhang, Z.; Tamura, K.; Mayama, D.; Sugiya, M.; Imamoto, T. *J. Org. Chem.* 2012, *77,* 4184.

(5) Hu, Q.; Chen, J.; Zhang, Z.; Liu, Y.; Zhang, W. *Org. Lett.* 2016, *18,* 1290.

1P-27

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：

(-)-Neplanocin A の合成研究

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

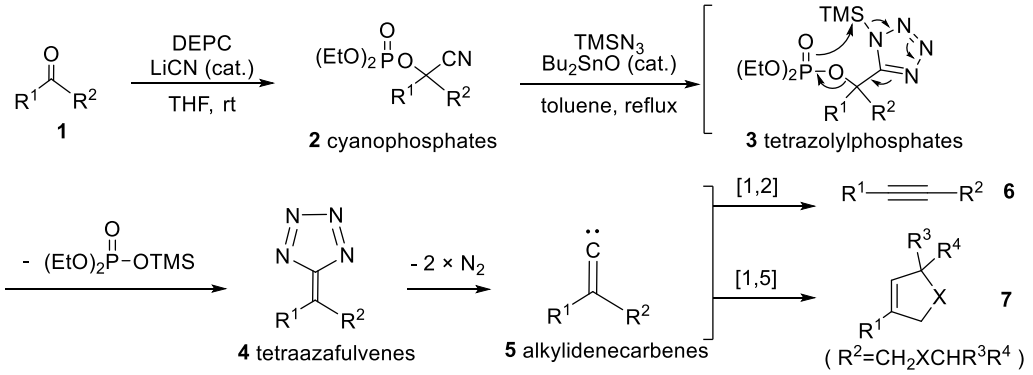
Syntheses of 5-membered rings from cyanophosphates under neutral conditions: Synthesis of (-)-neplanocin A

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

We recently reported a novel synthetic method of alkynes or five-membered compounds from ketones under neutral conditions via cyanophosphates which can be easily prepared by the reaction of carbonyl compounds with diethyl phosphorocyanidate (DEPC). In this presentation, efficient syntheses of (-)-neplanocin A and a tetrol compound, the latter of which is an important synthetic precursor of (-)-neplanocin A or its analogues, are described. Furthermore, an unusual dihydropyran compound was observed during the synthetic study of the tetrol.

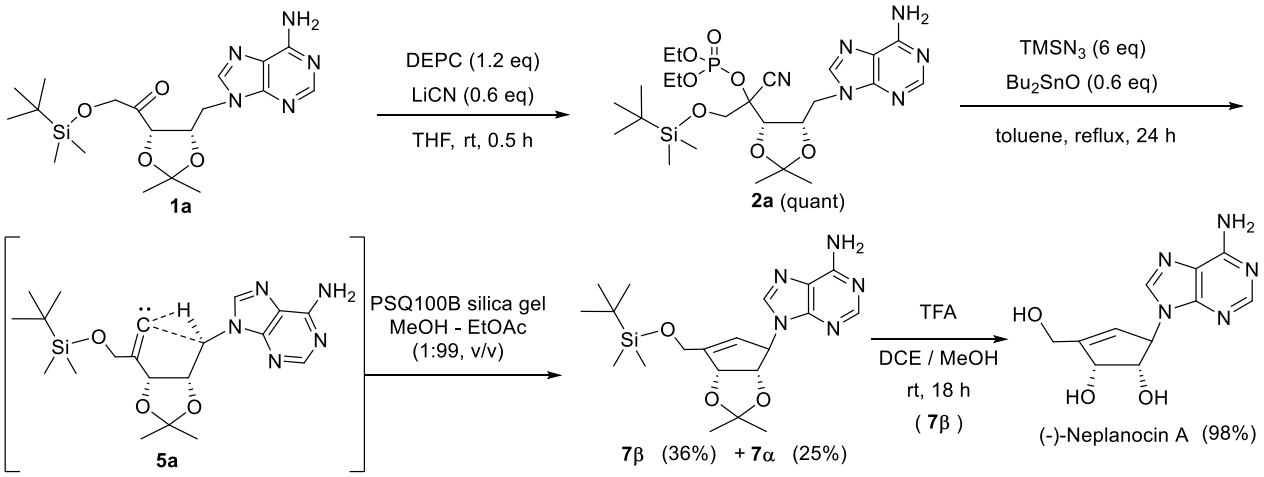
我々は、カルボニル化合物 **1** とジエチルリン酸シアニド（DEPC）から容易に生成するシアノホスフェート **2**（CP）に、$TMSN_3$ と触媒量の Bu_2SnO を反応させることで生成するテトラゾリルホスフェート **3** のフラグメンテーションによって発生するテトラアザフルベン **4** から、二分子の窒素が脱離してアルキリデンカルベン **5** が発生し、[1,2]-転位によりアルキン **6** へ [1,2]、[1,5]-C-H 挿入反応により不飽和五員環化合物 **7** が [3]、中性条件下で一挙に生成する新規合成反応を報告した（Scheme 1）。

Scheme 1.



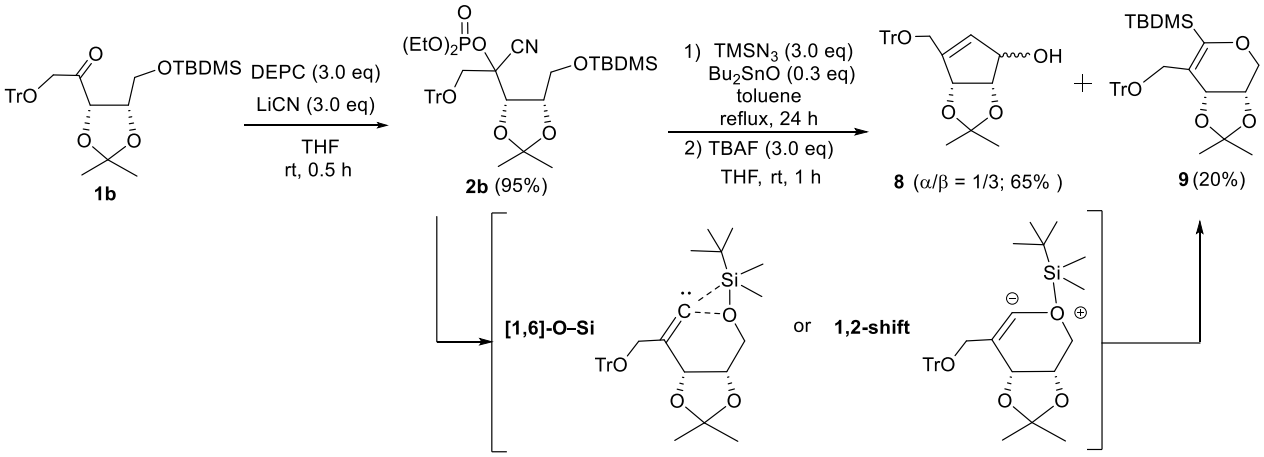
今回、本手法を炭素環ヌクレオシド系抗生物質(-)-neplanocin A の合成に応用した（Scheme 2)。アデノシンより導いたケトン **1a** と DEPC を反応させ、定量的に得られた CP **2a** に、$TMSN_3$ と触媒量の Bu_2SnO をトルエン中還流させ、シクロペンテンを合成後、球状シリカゲル(PSQ100B)を用い、1%メタノール・酢酸エチル溶液のカラムクロマトグラフィーにより、目的の **7β**とそのアノマーの **7α**を分離した。最後に **7β**を TFA で脱保護することにより、ネプラノシン A の効率合成を達成した。[4]

Scheme 2.



次に、ネプラノシンA及び類縁体合成のための重要中間体のテトロール **8** の合成を行った（Scheme 3)。D-リボースより誘導したケトン **1b** から合成した CP **2b** を、$TMSN_3$ と Bu_2SnO とトルエン中還流後、TBAF で処理すると、テトロール **8** が 65%で得られ、同時に予期しなかったジヒドロピラン化合物 **9** (20%)が得られた。**9** の生成機序は、カルベンの[1,6]-O-Si 挿入反応及びイリド形成後の 1,2-TBDMS シフトにより形成されたものと考えている。[4]

Scheme 3.



1) H. Yoneyama, *et al*., *J. Org. Chem*., **82**, 5538-5556 (2017).

2) H. Yoneyama, *et al*., *HETEROCYCLES*, **96**, 106-126 (2018).

3) H. Yoneyama, *et al*., *Tetrahedron*, **73**, 6109-6117 (2017).

4) H. Yoneyama, *et al*., *Tetrahedron*, **74**, 2143-2150 (2018).

1P- 28

両親媒性ポリマー担持プラチナナノ触媒を用いたアルデヒドの化学選択的水中フロー水素化反応

分子研、JST-ACCEL
○大迫隆男・鳥居薫・平田修一・魚住泰広

Chemoselective Flow Hydrogenation of Aldehydes in Water with an Amphiphilic Polymer-Supported Platinum Nanocatalyst

Takao Osako*, Kaoru Torii, Shuichi Hirata, Yasuhiro Uozumi
Institute for Molecular Science (IMS) and JST-ACCEL
5-1 Higashiyama, Myodaiji, Okazaki, 444-8787, Japan
osakot@ims.ac.jp

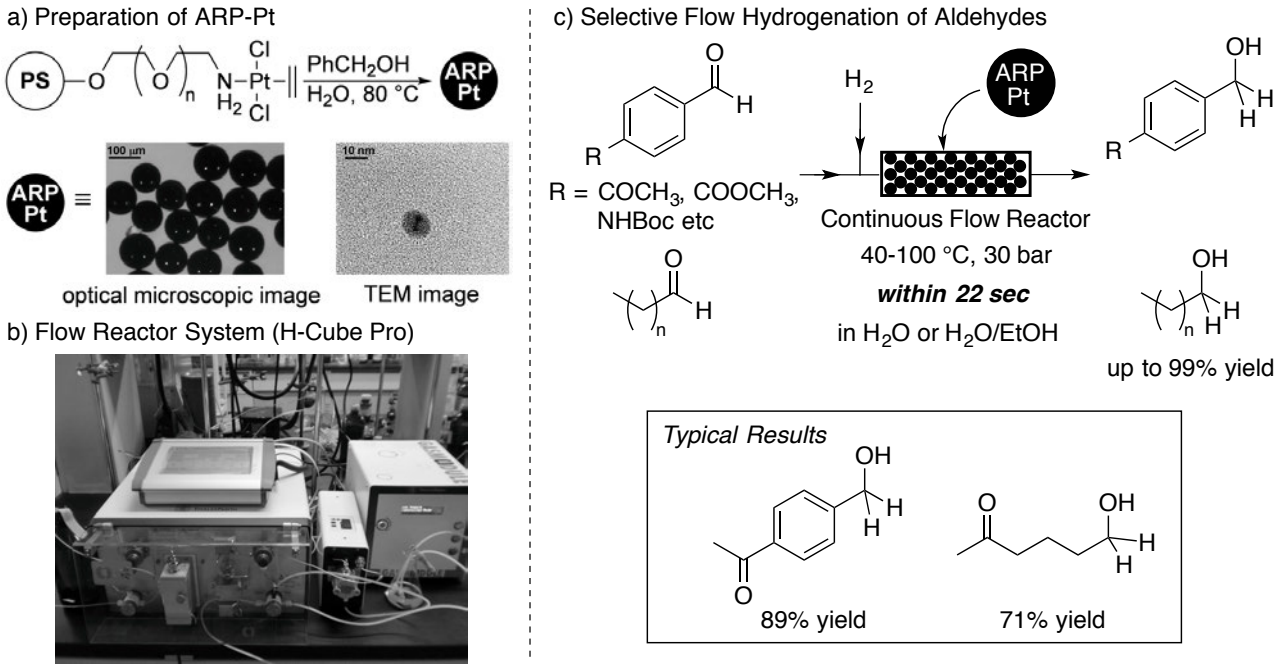
A chemoselective continuous-flow hydrogenation of aldehydes catalyzed by a dispersion of platinum nanoparticles in an amphiphilic polymer (ARP-Pt) has been developed. Aromatic and aliphatic aldehydes bearing various reducible functional groups, such as keto, ester, or amide groups, readily underwent flow hydrogenation in aqueous solutions within 22 seconds in a continuous-flow system containing ARP-Pt to give the corresponding primary benzylic or aliphatic alcohols in up to 99% yield with excellent chemoselectivity. Moreover, the long-term continuous-flow hydrogenation of benzaldehyde for eight days was realized, and the total turnover number of the catalyst reached 997. The flow hydrogenation system provides an efficient and practical method for the chemoselective hydrogenation of aldehydes bearing reducible functional groups.

不均一系遷移金属触媒を用いたフロー反応システムは、従来のフラスコ反応よりも高効率な有機分子変換反応を可能にするのみならず、反応溶液から触媒を分離する工程を不要とし、クリーンな化合物合成や連続反応によるスケールアップ合成をも実現できることから、優れた有機分子変換プロセスとして、注目を集めている。

我々は、これまでに両親媒性ポリスチレン- ポリエチレン(PS-PEG)レジン担持プラチナナノ触媒(ARP-Pt, Scheme 1a)[1,2]の触媒カートリッジを装備させたフローリアクタを用いて、フロー系における効率的なアルコール類の水中酸素酸化反応[3]およびオレフィンやニトロアレーンの水素化反応[4]を見出してきた。そこで本研究では、本フローシステムの様々な基質への適用を目指し、担持プラチナナノ触媒(ARP-Pt)の触媒カートリッジ(ϕ 4.0 x 70 mm)を装備させたフローリアクタ(H-Cube Pro, ThalesNano 社, Scheme 1b)を用いて、アルデヒド類の水中フロー水素化反応について検討を加えた。[5]

ケトン、エステル、アミドなどの還元反応を受けやすい置換基を有する芳香族および脂肪族アルデヒドの水中フロー水素化反応を 40–100 °C, 30 bar のシステム圧下において実施したところ、置換基の還元反応が進行することなく、アルデヒド基のみが水素化され、目的とする 1 級アルコールを最高 99%収率で選択的に与えることを見出した (Scheme 1c)。また、本フローシステムを用いることにより、ベンズアルデヒドの 8 日間の連続フロー水素化反応が可能となり、本工程における触媒の TON が 997 に到達した。

Scheme 1.



References:

1) Y. M. A. Yamada, T. Arakawa, H. Hocke, Y. Uozumi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 704.

2) Y. M. A. Yamada, T. Arakawa, H. Hocke, Y. Uozumi, *Chem. Asian. J.* **2009**, *4*, 1092.

3) T. Osako, K. Torii, Y. Uozumi, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 2647.

4) T. Osako, K. Torii, A. Tazawa, Y. Uozumi, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 45760.

5) T. Osako, K. Torii, S. Hirata, Y. Uozumi, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 7371.

1P- 29

結晶形 mixture から単一結晶形を見出すには

—Atorvastatin Calcium 結晶多形スクリーニングを例に—

スペラファーマ株式会社　[1] 製薬研究本部, [2] 開発分析研究本部
○浮田さゆり [1], 山下真之 [1], 吉田悠子 [2], 山野光久 [1]

Approaches to find pure crystalline form from crystalline forms mixture
- Case study on polymorph screening of atorvastatin calcium –

Sayuri Ukida[1]*, Masayuki Yamashita[1], Yuko Yoshida[2], Mitsuhisa Yamano[1]
[1]Chemical R&D Division, [2]Analytical R&D Division, Spera pharma, Inc.,
17-85, Jusohonmachi, 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka, 532-0024, Japan
sayuri.ukida@spera-pharma.co.jp

The selection of an appropriate crystalline form which has optimal physical properties is important in R&D of active pharmaceutical ingredients. An exhaustive polymorph screening is required for a drug candidate development. In this work, crystallization of Atorvastatin Calcium (ATC) was studied by conventional polymorph screening to obtain all of the reported crystalline forms. It was not easy to find each crystalline form of the obtained ATC crystalline samples because they were observed as mixtures with some kinds of crystal forms and/or amorphous. 12 crystalline forms of ATC were classified by creating analyzed list with PXRD diffraction angle. After that, ATC was crystallized in slurry conversion conditions by seeding a couple of the crystals obtained by polymorph screening conditions, in order to identify single crystalline forms.

原薬が結晶多形を有する場合、開発形結晶としてどの結晶形を選択するかは、医薬品の開発プロセスの中で極めて重要である。このため、現在では開発初期段階において結晶多形スクリーニングが実施されることは、ほぼ必須となっている。結晶多形スクリーニングにおいては、可能な限り全ての結晶形を網羅することが必要となるため、混合溶媒も含めて多様な溶媒条件での結晶化を試みるほかに、晶析方法についても冷却法、貧溶媒添加法、濃縮法など多くの方法が試みられている。今回は、網羅性という観点から、通常実施されている結晶多形スクリーニングの方法で、既知の結晶形を全て取得できるかを検証した。対象とする化合物には、Atorvastatin Calcium (ATC) (Fig. 1)を選択した。本化合物は、HMG-CoA 還元酵素阻害薬として知られる Pfizer 社の Lipitor 主薬成分で、多くの結晶多形が知られており、その数は 70 種類以上とも言われている [1)]。

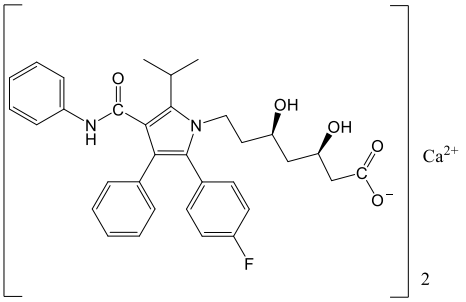


Fig. 1 Atorvastatin Calcium

本研究では結晶多形スクリーニングとして、25 種類の溶媒における溶解性を確認後、良溶媒と貧溶媒を選択して単一溶媒結晶化条件と混合溶媒結晶化条件で結晶化させ、各晶析物は偏光顕微鏡観察、粉末 X 線回折測定（PXRD）、示差熱熱重量同時測定（TG-DTA）と示差走査熱量測定（DSC）によって結晶形判別を行った。PXRD 結果より、異なる回折パターンが得られたが、晶析物の殆どは複数の結晶形または非晶質が混在する結晶と推定された。また次の 3 つの理由によって回折パターンの比較が困難であり、解析に時間を要した。①試料中における非晶質の割合が高い　②多形数が多いことによる回折パターンの多様化　③類似な回折パターン中の相違ピークの存在

これらは本化合物が非常に結晶化しやすく極めて多くの結晶形が存在することが原因と推定している。そこで結晶形 mixture を解析するために、回折パターンとその回折角度別にリスト化して結晶形ごとに分類することで、12 種類の異なる回折パターンを見出すことができた。

以上の ATC 晶析物における結晶形分類結果に基づいて、Methanol 単一溶媒結晶化条件や、THF / water 混合溶媒結晶化条件で得られた結晶を例にとって、これらを単一の結晶形で取得することを目的に、種晶添加スラリーコンバージョン法での晶析を行った。

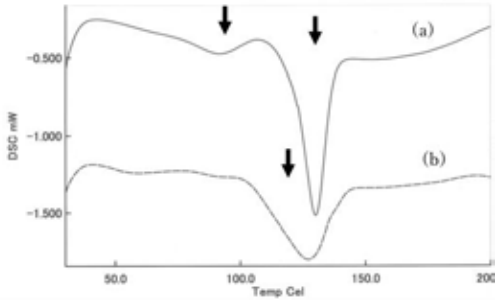


Fig. 2 結晶多形スクリーニングにおける THF / water 晶析物（a）とスラリーコンバージョン法での THF / water 晶析物（b） DSC 測定結果

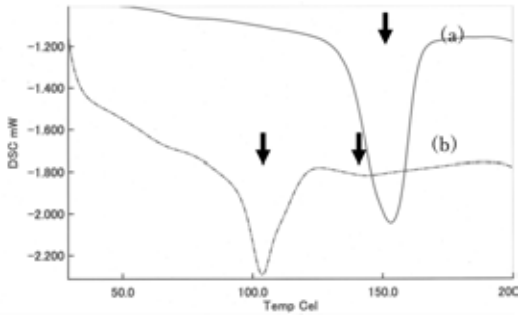


Fig. 3　結晶多形スクリーニングにおける Methanol 晶析物（a）とスラリーコンバージョン法での Methanol 晶析物（b） DSC 測定結果

THF / water 晶析物においては、DSC の結果をみると、スクリーニングの晶析物のうち低融点の結晶が消え、高融点の結晶が単一で得られた(Fig. 2)。また THF / water 晶析物のみ、ATC 原薬形態である Form I と類似の PXRD 回折パターンを示したが、DSC 結果より異なる融点であるため Form I と異なる結晶形と推定した。Methanol 晶析物においては、低融点の結晶がみられスラリーコンバージョンが十分ではないことが示唆された(Fig. 3)。

以上のように、ATC のように多数の結晶多形を持つ化合物に対して通常実施されている結晶多形スクリーニングを行うと多数の結晶形 mixture が得られ、結晶形判別が困難となる。そこで我々は PXRD における回折パターン解析から独立した回折パターンを見出して、これに基づいて選択的結晶取得方法として種晶添加でのスラリーコンバージョン法を適用することによって単一の結晶形を得る方法を見出した。今後は更に他の溶媒条件からも晶析させ、結晶多形スクリーニングと、種晶添加スラリーコンバージョン法より単一の結晶形を効率よく取得する手法を確立していきたいと考えている。

Reference

1)　Y. S. Jin et al., *Chem. Eng. Technol.* **2010**, *33*, 839.

1P-30

ガスアナライザーによる一酸化炭素ガスのリアルタイムモニタリング

大日本住友製薬（株）[1]技術研究本部、[2]生産本部
○澤村潔人[1], 嘉藤田渉[1], 三宅貴之[1], 城ノ上健太[2]

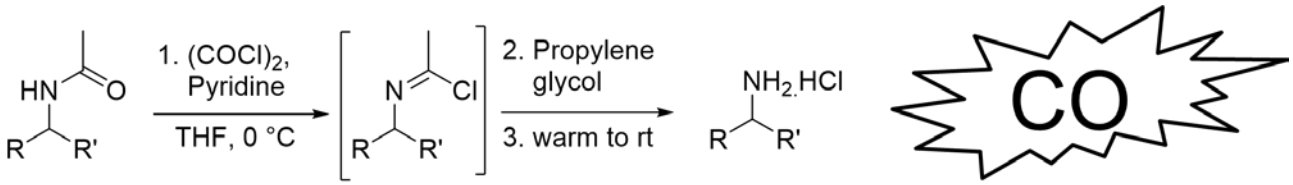
Real-time monitoring of carbon monoxide gas by gas analyzer

Kiyoto Sawamura*,Wataru Katoda, Takayuki Miyake, Kenta Jonoue
Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd. 3-1-98 Kasugade-naka, Konohana-ku, Osaka 554-0022, Japan
kiyoto-sawamura@ds-pharma.co.jp

Oxalyl chloride is a reagent widely used for synthesis reaction, but it is well known that carbon monoxide gas is generated during reaction. Carbon monoxide gas is a tasteless, odorless and highly toxic gas, and in use, attention must be paid in handling, especially during manufacture, and secure safety measures are essential. In order to understand the generation behavior of carbon monoxide, we examined real-time monitoring using a gas analyzer and succeeded in tracking its behavior.

塩化オキサリルは合成反応に汎用される試薬であるが、反応時に一酸化炭素ガスが副生することが知られている。一酸化炭素ガスは、無味無臭、毒性の高いガスであり、使用に際して、特に製造時においては取り扱いに注意が必要であり、確実な安全対策が必須となる。我々は、Scheme 1 の反応[1)]において、一酸化炭素の発生挙動を把握するためにガスアナライザーを用いたリアルタイムモニタリングを実施して、特別な安全対策が不要なプロセスを確立した。

Scheme 1



(1)ガスアナライザーMAX300-LG（Extrel CMS 社）

ガスアナライザーは、Extrel CMS 社（USA, Pittsburg）が開発したプロセスガス分析装置である。広い濃度範囲（100%～10ppb）の測定がリアルタイムで可能、ガスクロマトグラフと比較してレスポンスが早い、約 180 種の気体マスフラグメントデータベースが付属の解析ソフトに内装されており定量成分は自由に構築可能といった特徴を有する。

（2）一酸化炭素ガス大気拡散シミュレーション

製造を想定した一酸化炭素ガス放出時の大気拡散シミュレーションをワースト気象条件下で実施した。その結果、以下の２つの条件が満たせば、許容濃度 50ppm[2)]以上の一酸化炭素ガスが周辺

建屋、地表付近に到達する可能性が低いことがわかった。
A) 一酸化炭素ガスが排出口濃度 3000ppm 以下で、かつ一定速度で放出されている
B) 一酸化炭素ガス放出時間を 90 分以上に設定できる

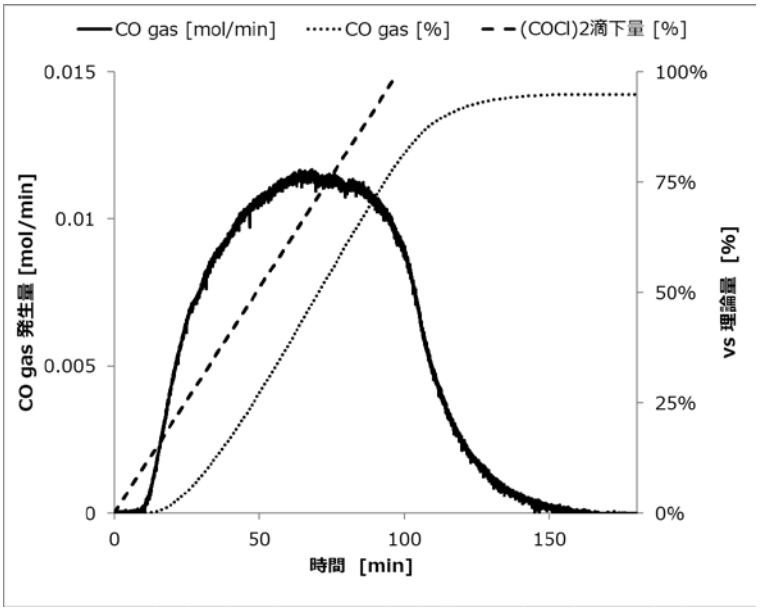
(3) ガスアナライザーによるリアルタイムモニタリング

(2) より、塩化オキサリルを 90 分で滴下し、一酸化炭素ガスの発生挙動をモニタリングした。主な確認ポイントは、①滴下に伴い一定速度で一酸化炭素ガスが発生しているか、②塩化オキサリルと等モル量の一酸化炭素ガスが発生しているかである。両条件が満たされれば特別な除害対策を取らずに製造実施可能と判断できる。

測定対象の一酸化炭素は、窒素とマスフラグメントが同一（共に分子量 28）なため、アルゴン雰囲気下で測定を行った。その結果、一酸化炭素総排出量は、211%と理論量と大きく乖離する結果となった。これは、一酸化炭素と共に反応で副生する二酸化炭素と干渉したためと推測した。そこで、一酸化炭素、二酸化炭素の単一ガスおよび混合ガスを用いてガスアナライザーを校正して再測定を実施した。その結果、①塩化オキサリル滴下に伴い一定速度で一酸化炭素ガスが発生していること、②理論発生量に対し実測値が 95%であることを確認した（Fig. 1）。

本結果より、塩化オキサリルの滴下速度をコントロール（90 分以上）することで、排出口濃度は 3000ppm 以下となり、特別な安全対策、除害対策の必要のないプロセスを確立した。

Figure 1. CO ガスモニタリング



Reference
1) Stefan G. Koenig. *et al.*, *Org. Lett.* **2009**, *2*, 433-436
2) 日本産業衛生学会（8h/day、40h/week 暴露されても障害が生じない濃度）

1P-31

耐溶剤型キラルカラム CHIRALPAK® IH の高い不斉識別能力

株式会社ダイセル CPI カンパニー
○吉田賢一，岸本辰雄，濵嵜亮太，大西敦

High Chiral Recognition Ability of Polysaccharide Based Immobilized column "CHIRALPAK® IH"

Kenichi Yoshida*, Tatsuo Kishimoto, Ryota Hamasaki, Atsushi Ohnishi
CPI Company, DAICEL Corporation
1-1, Shinko-cho, Myoko-shi, Niigata 944-8550 , Japan
chiral@jp.daicel.com

Chiral stationary phases (CSPs) based on polysaccharide derivatives show high chiral separation ability for a wide range of racemic compounds[(1)], so they have been broadly and successfully used for analysis of enantiomeric purity and isolation of enantiomers by LC and SFC. However, coated type CSPs have limitations of usable mobile phases. In order to overcome this drawback, polysaccharide derivatives were immobilized onto silica gel. Immobilized type CSPs, CHIRALPAK® IA, IB, IC, ID, IE, IF and IG maintain excellent chiral separation ability based on the property of the polysaccharide derivatives and also have a high tolerability for versatile solvents and have been widely accepted by many chiral chromatographers because of their convenience.
CHIRALPAK® IH (Particle size : 5μm) which has amylose tris[(*S*)-α-methylbenzylcarbamate] as a chiral selector for the CSP was launched, it's the immobilized version column of CHIRALPAK® AS-H (Particle size : 5μm) which is coated version column in December 2017. IH has a similar tendency of chiral recognition to AS-H for many compounds. And it was found that IH shows better preparative productivity than AS-H when using eluent which can't be used for coated version column. In this poster, we report on the outstanding performance of IH.

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。光学異性体の分離および分析には HPLC 用カラムが広く用いられており、特にセルロースやアミロースのカルバメート誘導体などを不斉識別剤としたキラルカラムは幅広い化合物に対して高い識別能力を有することから最も使用されている。その担持様式は使用溶剤が制限された従来型のコーティング型カラムから、耐溶剤型カラムへとバージョンアップされ、使用可能な溶剤の種類が増え、幅広い化合物

に対して分離の可能性が広がっている。コーティング型カラム CHIRALPAK® AS-H(AS タイプ)は、他の耐溶剤型カラムにないユニークな分離特性を持ち広く用いられているが、コーティング型カラムであるため、使用できる有機溶剤種が限られていた。今回、AS タイプのユニークな分離特性を維持したまま、溶剤耐性を付与した CHIRALPAK® IH の開発に成功した。

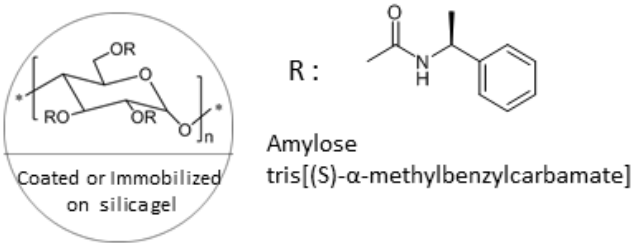
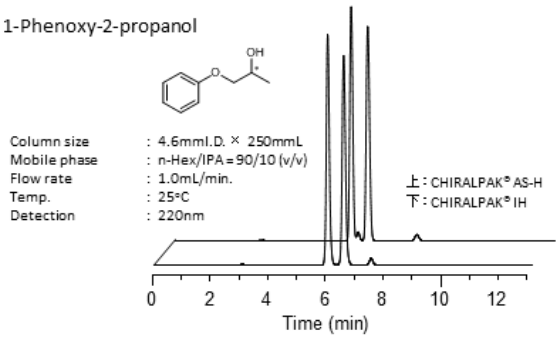
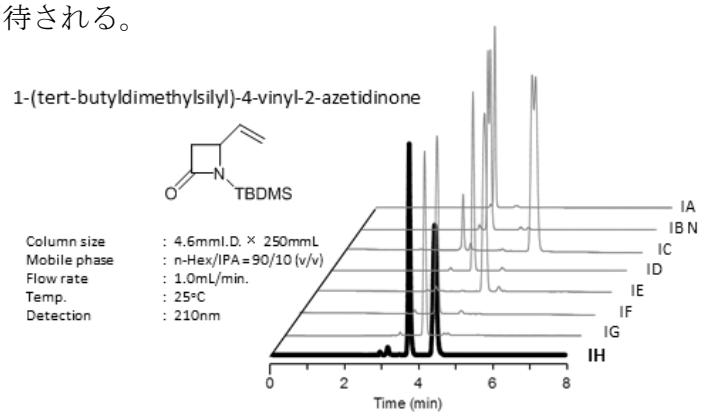


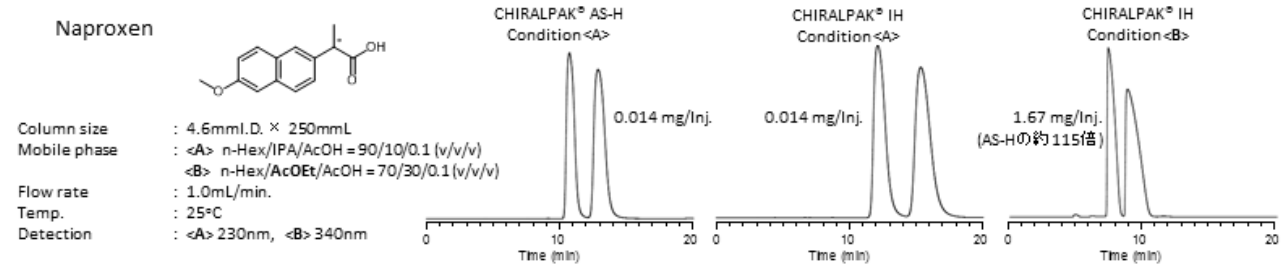
Fig 1. CHIRALPAK® AS-H or CHIRALPAK® IH

アミロース トリス[(*S*)-α-メチルベンジルカルバメート] (Fig.1) を 5 μm シリカゲル上に固定化することで得られた IH 充填剤をカラムサイズ 0.46cmI.D.×25cmL/15cmL のカラムに充填した。これらのカラムを用い順相系 (n-Hexane/Alc.) および逆相系(H_2O/MeCN)を移動相として、同じ不斉識別剤(多糖誘導体)を持つ CHIRALPAK® AS-H/AS-RH(Particle size:5μm)と分離性能の比較を行った。その結果、IH カラムと AS-H/AS-RH カラムの分離傾向は酷似しており、IH カラムは AS タイプのユニークな分離特性を引き継いでいることがわかった。この分離特性は、他の耐溶剤型カラム(IA～IG)との間に相補性があり、IH カラムが耐溶剤型カラムシリーズ(*i*CHIRAL series : IA～IG)に加わることにより分離成功率が高まることが期待される。





また、IH は優れた溶剤耐性を持つため、コーティング型カラムでは使用できない有機溶媒(AcOEt)を移動相に用いることで、AS-H よりも優れた分離、特に高い分取効率が得られることも確認された。本発表では CHIRALPAK® IH のパフォーマンス向上の実例について報告する。



References

1) J. Shen and Y. Okamoto, *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 1094-1138.

1P- 32

金属シアン化物及び遷移金属を用いない芳香環の芳香族ニトリルへのワンポット変換法の開発

千葉大学大学院　融合理工学府
○今長谷昂平, 東郷秀雄

Transition-metal-free and Metal-cyanide-free One-pot Transformation of Arenes to Aromatic Nitriles.

Kohei Imahase*, Hideo Togo
Graduate School of Science, Chiba University
Yayoi-cho 1-33, Inage-ku, Chiba 263-8522, Japan
imahase@chiba-u.jp

Aromatic nitriles are widely used for medicines, agrochemicals, and functional materials, such as liquid crystals. Additionally, since the nitrile groups can be easily converted into other functional groups, such as carboxylic acids, amides, amines, and tetrazoles, aromatic nitriles are important compounds from the viewpoint of organic synthesis. However, most of those synthetic methods require toxic transition metals or metal cyanides. Here, we have established preparation of aromatic nitriles from arenes by the treatment of arenes with Cl_2CHOCH_3 and BCl_3, followed by the reaction with molecular iodine and aq. ammonia. By using the present method, various aromatic nitriles from electron-rich arenes could be obtained in the range of 70~94% yields.

【緒言】

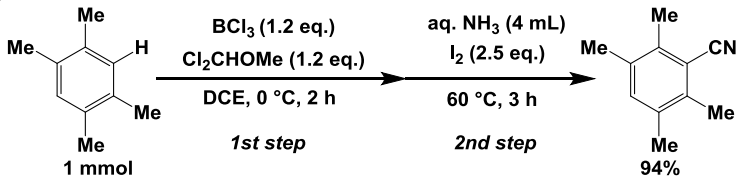
芳香族ニトリルは、医薬品や液晶などの機能性材料として広く用いられている重要な分子骨格である。また、カルボン酸やアミド、アミン、テトラゾールなどへの官能基変換が容易なため、有機合成の観点からもその効率的な合成は重要な課題である。芳香族ニトリルの既存の合成法は芳香族第一級アミドの脱水や､芳香族ジアゾニウム塩と CuCN を用いた Sandmeyer 反応などがあげられる。しかしながら、これらの反応は、有毒な金属シアン化物または Pd のような高価な貴金属、および高温を必要とする。

当研究室ではこれまで電子豊富な芳香族化合物に、$POCl_3$ および DMF を用いた Vilsmeier-Haack 反応を行い､続いて I_2 と aq. NH_3 で処理して芳香族ニトリルを良好な収率で得ている。この反応は、金属シアン化物を使用せずに、室温または加温程度の穏やかな反応条件下で、電子豊富な芳香族化合物へシアノ基をワンポット導入できるので、非常に有用である。しかしながら、*m*-キシレン、ベンゾチオフェンまたはナフタレンへのシアノ基の導入は困難であるなどの欠点がある。今回我々は、

芳香族化合物に Cl_2CHOCH_3 及びホウ素試薬を作用させ、続いて I_2 と aq. NH_3 と反応させることにより、芳香族ニトリルを穏やかな条件下でワンポット合成できることを見出したので、その詳細を発表する。

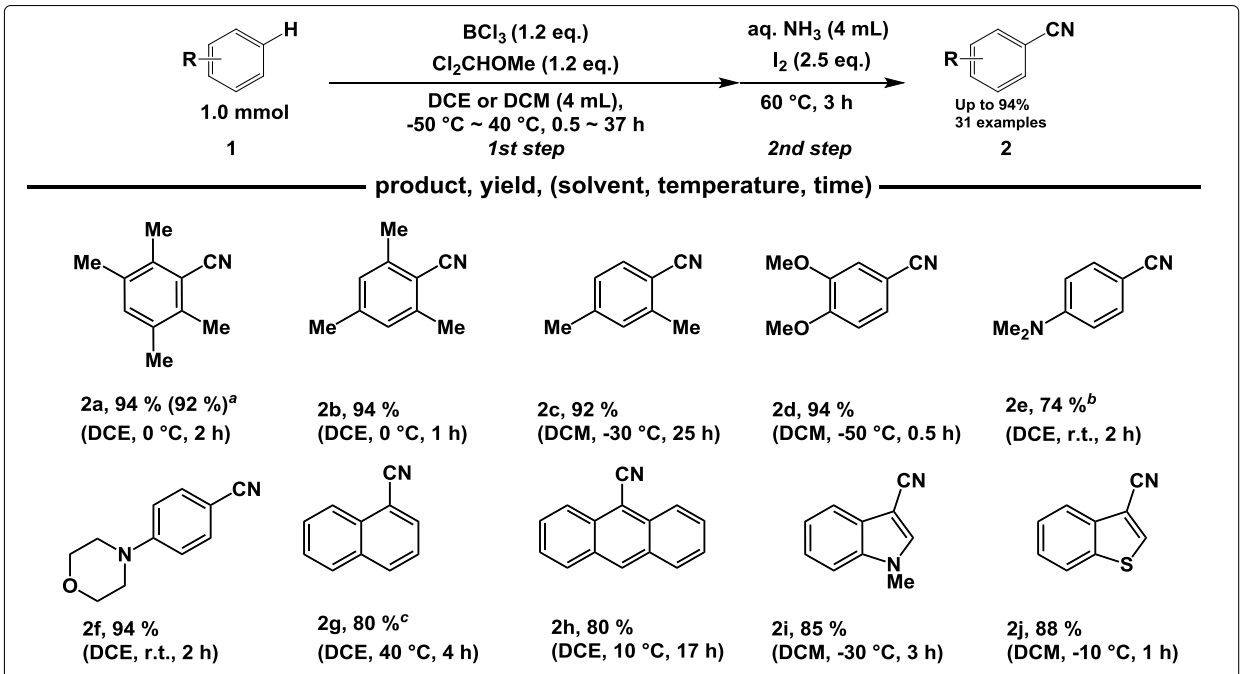
【結果】

1,2,4,5-テトラメチルベンゼン(1 mmol)を用いた条件検討の結果、1st ステップでは Cl_2CHOCH_3 (1.2 eq.)との 1,2-ジクロロエタン溶液を攪拌し、BCl_3 (1.2 eq.)を加えることによってアルデヒド等価体であるジクロロメチル基を導入した。2nd ステップではこの溶液に I_2 (2.5 eq.)と aq. NH_3 (4 mL)を加え加温することにより、対応する芳香族ニトリルをワンポットで効率的に合成できた(Scheme 1)。



Scheme 1. One-pot Transformation 1,2,4,5-Tetramethylbenzene to 2,3,5,6-Tetramethylbenzonitrile.

次に、この手法を用いて種々の芳香族化合物から芳香族ニトリルの合成を検討したところ、様々な電子供与基を持つ芳香族炭化水素や、芳香族複素環化合物においてそれぞれ中程度から良好な収率で対応する芳香族ニトリルを得ることに成功した(Table 1)。



[a] 2a (8 mmol) was used. [b] BCl_3 (2.0 eq.) and Cl_2CHOMe (2.0 eq.) were used.
[c] BCl_3 (1.5 eq.) and Cl_2CHOMe (1.5 eq.) were used.

Table 1. One-pot Transformation of Arenes to Aromatic Nitriles.

Reference

S. Ushijima, K. Moriyama, H. Togo, *Tetrahedron* **2012**, 68, 4588.

1P- 33

両親媒性ポリマー担持キラルジエンロジウム錯体による水中不斉選択的 1,4–付加反応

1 分子研・JST-ACCEL, 2 総合研究大学院大学
○沈冠碩 [1,2]・大迫隆男 [1,2]・永長誠 [1]・魚住泰広 [1,2]

Aqueous Asymmetric 1,4-Addition Catalyzed by an Amphiphilic Resin-Supported Chiral Diene Rhodium Complex

Guanshuo Shen[1,2*], Takao Osako[1,2], Makoto Nagaosa[1], Yasuhiro Uozumi[1,2]
[1] Institute for Molecular Science (IMS) and JST-ACCEL
5-1 Higashiyama, Myodaiji, Okazaki, 444-8787, Japan
[2] SOKENDAI (The Graduate University of Advanced Studies)
5-1 Higashiyama, Myodaiji, Okazaki, 444-8787, Japan
shenguanshuo@ims.ac.jp

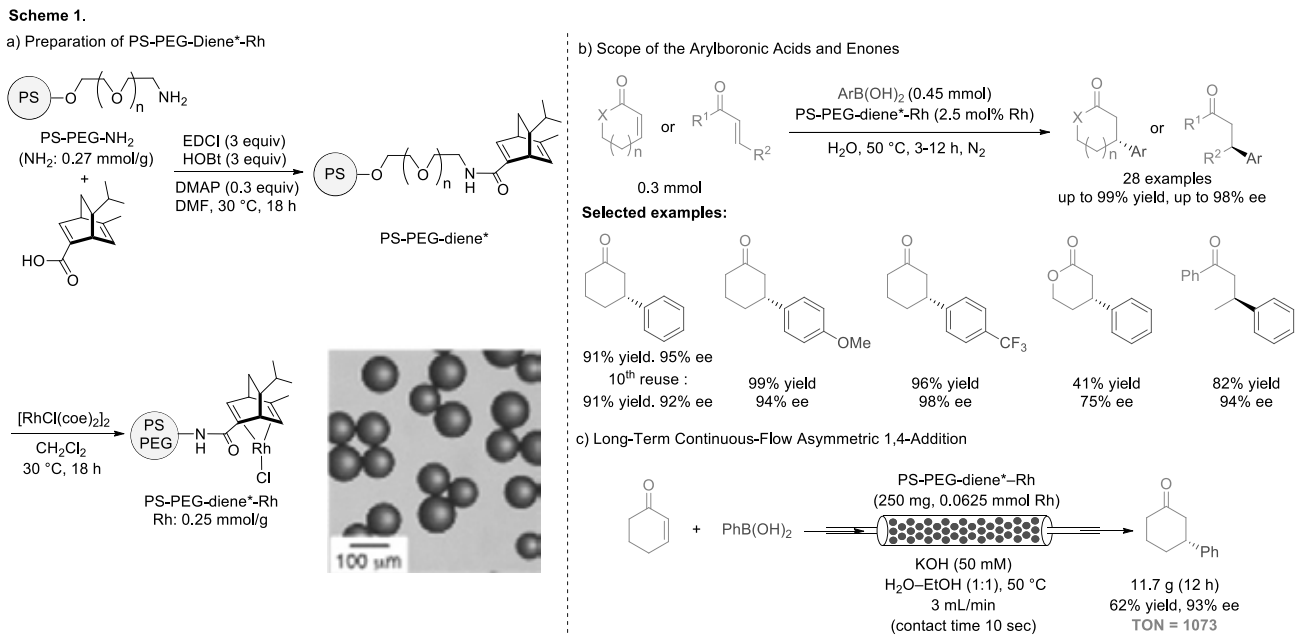
We have developed a rhodium-chiral diene complex immobilized on amphiphilic polystyrene-poly(ethylene glycol) (PS-PEG) resin (PS-PEG-diene*-Rh) that efficiently catalyzed the asymmetric 1,4-addition of various arylboronic acids to cyclic or linear enones in water under batch conditions to give the corresponding β-arylated carbonyl compounds in excellent yields and with excellent enantioselectivity. The catalyst was readily recovered by simple filtration and reused 10 times without loss of its catalytic activity and enantioselectivity. Moreover, the PS-PEG-diene*-Rh catalyst was successfully applied in a continuous-flow asymmetric 1,4-addition. Long-term continuous-flow asymmetric 1,4-addition during 12 h readily gave the desired product on a 10 g scale with high enantioselectivity.

The asymmetric rhodium-catalyzed 1,4-addition of organometallic reagents to enones is widely used as an efficient and important C-C bond-forming process, providing chiral β-substituted carbonyl compounds that are useful as chiral building blocks in organic synthesis.[1)] Although various chiral rhodium catalysts have been developed to achieve highly enantioselective 1,4-addition of arylboronic acids to enones, the asymmetric reactions are generally performed in organic solvents under homogeneous conditions. In order to realize the green-sustainable chemistry, the conversion of the asymmetric reactions into green sustainable processes using recyclable heterogeneous catalysts in water is becoming a new important challenge.

We herein report the development of a rhodium−chiral diene complex immobilized on amphiphilic polystyrene-poly(ethylene glycol) (PS-PEG) resin (PS-PEG-diene*-Rh, Scheme 1a) and its use in the 1,4-addition of arylboronic acids to enones in water under heterogenous conditions.[2)]

PS-PEG-diene*-Rh efficiently catalyzed the asymmetric 1,4-addition of various arylboronic acids to cyclic or linear enones in water under batch conditions to give the corresponding β-arylated carbonyl compounds in excellent yields and with excellent enantioselectivity (up to 99% yield, up to 98% ee, Scheme 1b). The catalyst displayed excellent recyclability. Thus, the supported catalyst was readily recovered by simple filtration from the resulting reaction mixture and reused 10 times without loss of its catalytic activity and enantioselectivity (fresh 91% yield, 95% ee; 10th reuse 91% yield, 92% ee).

We also applied PS-PEG-diene*-Rh for the continuous-flow reaction. In a flow reactor containing a cartridge of the immobilized rhodium-chiral diene complex, the continuous-flow asymmetric 1,4-addition of phenylbronic acid to cyclohex-2-en-one at 50 °C was completed within 10 seconds. The long-term continuous-flow reaction for 12 h provided 11.7 g of (*R*)-3-phenylcyclohexanone with 93% enantioselectivity (Scheme 1c). The total TON of the catalysts reached 1073.



References:

1) a) T. Hayashi, K. Yamasaki, *Chem.Rev.* **2003**, *103,* 2829. b) M. M. Heravi, M. Dehghani, V. Zadsirjan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 513.

2) G. Shen, T. Osako, M. Nagaosa, Y. Uozumi, *J. Org. Chem.* **2018**, ASAP (DOI: 10.1021/acs.joc.8b00178)

1P-34

減圧条件下 Pt/C 触媒的脱水素反応を基盤としたジオールからラクトンへの変換反応

岐阜薬科大学
○高倉稜弥・阪一穂・澤間善成・佐治木弘尚

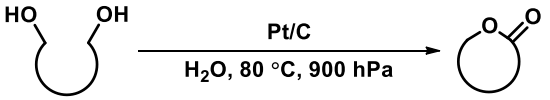
Lactone synthesis from diols by Pt/C-catalyzed dehydrogenation under reduced pressure

Ryoya Takakura*, Kazuho Ban, Yoshinari Sawama, Hironao Sajiki
Gifu Pharmaceutical University
1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, Japan
http://sv1.gifu-pu.ac.jp/lab/yakuhin/

Lactones are important frameworks in organic, pharmaceutical and industrial chemistries. The transition metal-catalyzed dehydrogenation is an attractive method to give the corresponding oxidized products due to the less waste property except for hydrogen gas. We have developed a platinum on carbon (Pt/C)-catalyzed dehydrogenative lactonization of diols in water under neutral reaction conditions. The present lactonization could effectively proceed under gently reduced pressure (900 hPa) using our newly constructed reaction device.

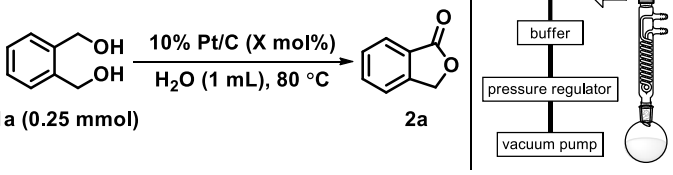
ラクトンは天然物や医薬品、化粧品などを構成する部分骨格であり、簡便合成法の開発は重要である。ヒドロキシ酸の脱水縮合や環状ケトンの Baeyer-Villiger 酸化などが通常のラクトン合成法として知られている。また、ジオールを基質とした酸化的閉環反応を利用する合成法も活発に研究されており、過酸化水素や分子状酸素が酸化剤として使用される。ところで、遷移金属を触媒とした脱水素反応は、副生成物が水素のみのクリーンな酸化法として注目されており、ジオールからラクトンへの変換反応にも利用されている。回収・再利用容易な不均一系触媒を用いることで、アトムエコノミーに優れた環境負荷低減型の反応が達成されるが、有機溶媒の使用 [1]や無溶媒中での 150 ℃以上の高温条件 [2]が必要である。我々は、活性炭担持型不均一系遷移金属触媒存在下、水中で進行する第 1 級あるいは第 2 級アルコールの脱水素型酸化反応を開発している。[3,4] 第 1 級アルコールを基質とした反応では、副生する水素による接触還元や脱カルボニル反応が併発するが、系内を穏やかに減圧して副生水素を除去すれば、対応するカルボン酸が効率良く得られることを報告した。今回、新たに減圧反応システムを構築して、中性条件下水中で進行するジオール類のプラチナ炭素(Pt/C)触媒的脱水素型酸化反応を開発し、ラクトン類の合成法として適用した(Scheme 1)。

Scheme 1: Dehydrogenative lactonization



1,2-ベンゼンジメタノール(**1a**)を基質として、10% Pt/C (10 mol%)存在下、水中80 ℃で 6 時間加熱攪拌したところ、目的のラクトン体（フタリド: **2a**）が生成したが低収率(17%)であり、54%の原料が回収された(Table 1, entry 1)。しかし、真空ポンプと反応容器の間に吸引による圧力変化を解消するための緩衝スペースとなる様に空のカラム管を配置して(Table 1, 右上図)、穏やかな減圧条件下(900 hPa)反応を実施すると、目的とする **2a** の収率が 70%まで向上した(entry 2)。最終的に、1 mol%の 10% Pt/C 存在下、80 ℃、48 時間加熱攪拌すると、**2a** が高収率で得られることが明らかとなった(entry 3)。本反応は、選択性に改善の余地があるものの、4 位に Me や F が置換した 1,2-ベンゼンジメタノール誘導体(**1b**, **1c**)にも適用可能であり、ラクトン体が高収率で得られた(Table 2, entries 2 and 3)。また、4,5-二置換体(**1e**, **1f**)やベンジル位に相当しないアリファティックのジオールである 2-フェニル-1,4-ブタンジオール(**1d**)、ナフタレンに置換したジオール(**1g**)を基質とした場合にも同様に、対応するラクトン体が生成した(entries 4-7)。

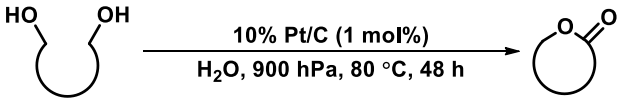
Table 1: Optimization under reduced pressure



entry	pressure [hPa]	X	time	yield [%][a]	
				1a	**2a**
1	1013	10	6	54	17
2	900	10	6	5	70
3	900	1	48	0	89 (88[b])

[a] Determined by 1H NMR analysis using 1,2-methylenedioxybenzene as internal standard.
[b] Isolated yield.

Scheme 2: Scope of substrates



entry	substrate	product		entry	substrate	product
1	R = H (**1a**)	89%	—	5	(**1e**)	54%
2	R = Me (**1b**)	30%	61%	6	(**1f**)	68%
3	R = F (**1c**)	23%	63%			
4	(**1d**)	65%	9%	7	(**1g**)	90%

以上、減圧条件下、水中で進行するジオール類の Pt/C 触媒的脱水素型酸化反応を利用したラクトン合成法の開発に成功した。本法は水の使用により Pt/C の潜在的な発火性が抑制されるため安全な手法である。反応終了後、Pt/C は単純なろ過で容易に回収することができ、環境調和型反応としてプロセス化学的にも有用である。穏やかな減圧条件による反応効率化は、新たな有機合成方法論を提唱するものであり、様々な反応への応用が可能である。

References:
1) K. Kaneda et al., *Heterocycles*, **2010**, *80*, 855. 2) K. Shimizu et al., *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 29072. 3) Y. Sawama, H. Sajiki et al., *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, *357*, 1205. 4) Y. Sawama, H. Sajiki et al., *Green Chem.*, **2014**, *16*, 3439.

1P-35

N-ベンジル基の Pd/C 触媒的水素化分解における Nb_2O_5/C の促進効果

[1]岐阜薬科大学、[2]N.E. Chemcat
○山本裕太[1]、阪一穂[1]、高木由紀夫[2]、吉村昌寿[2]、澤間善成[1]、佐治木弘尚[1]

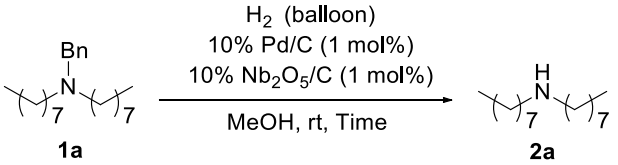
Facilitative Effect of Niobic Acid on Carbon to Hydrogenative Deprotection of *N*-Benzyl Groups

Yuta Yamamoto[1]*, Ban Kazuho[1], Yukio Takagi[2], Masatoshi Yoshimura[2], Yoshinari Sawama[1], Hironao Sajiki[1]
[1]Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University, 1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, Japan. [2]Catalyst Development Center, N. E. Chemcat Corporation, 678 Ipponmatsu, Numazu, Shizuoka 410-0314, Japan sajiki@gifu-pu.ac.jp http://sv1.gifu-pu.ac.jp/lab/yakuhin/

N-Benzyl protective groups were effectively cleaved under Pd/C and Nb_2O_5/C-catalyzed hydrogenation conditions. Heterogeneous Nb_2O_5/C significantly accelerated the Pd/C catalyzed deprotection of *N*-Bn as well as *N*-benzyloxycarbonyl (Cbz) and *O*-Bn protected compounds.

ベンジル(Bn)基はアミノ基や水酸基の保護基として汎用され、Pd/C を触媒とした水素化分解によって脱保護される。しかし、アミンのベンジル保護体(*N*-ベンジルアミン)を基質とした場合、基質自身はもとより脱保護の進行により生成するアミンも Pd/C の触媒毒として作用するため、反応効率が徐々に低下する点が問題である。ところでニオブ酸(Nb_2O_5)は、分子内にブレンステッド酸点と水に耐性をもつルイス酸点を併せ持つ安定な固体触媒として注目されている[1)]。今回我々は、*N*-ベンジルアミンの水素化分解による脱保護において、活性炭担持型ニオブ酸(Nb_2O_5/C) を Pd/C の共触媒とすることで反応が効率良く進行することを見出した。

Table 1



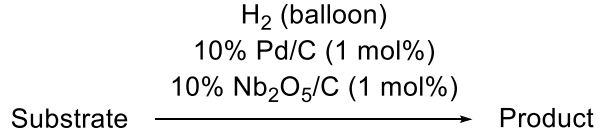
Entry	Time (min)	Pd/C	Nb_2O_5/C	Yield (%)	
				SM	Product
1	60	○	—	40	54
2	45	○	○	0	100
3	60	—	○	100	0

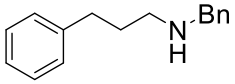
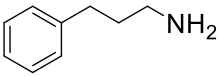
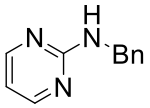
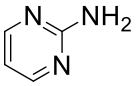
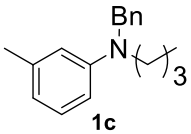
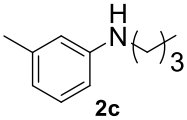
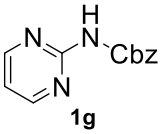
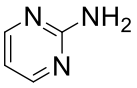
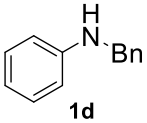
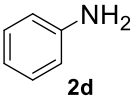
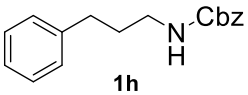
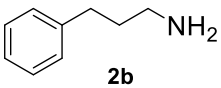
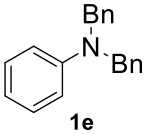
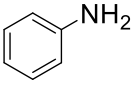
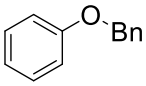
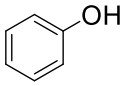
Nb_2O_5/C の添加効果を **Table 1** に示した。*N*-ベンジルジオクチルアミン(**1a**)を基質として水素雰囲気下 MeOH 中、室温で 1 mol%の Pd/C を触媒としたところ脱保護は 60 分でも完結しなかったが(Entry 1)、Pd/C と Nb_2O_5/C をそれぞれ 1 mol%使用したところ、反応は 45 分で完結し第二級アミン(**2a**)が定量的に得られた(Entry 2)。なお、

Nb_2O_5/C のみでは脱保護は全く進行しないことから(Entry 3)、Nb_2O_5/C は水素化分解能を持たないが *N*-ベンジルアミンの Pd/C 触媒的水素化分解を効率良く加速することが明らかとなった。

Pd/C と Nb_2O_5/C を共触媒とした水素化分解による脱保護法は様々な基質に適用できる(**Table 2**)。第一級アミンの *N*-Bn 保護体(**1b**)やアニリン誘導体の *N*-Bn 保護体(**1c-1e**)の脱保護も効率良く進行した。2-ベンジルアミノピリミジン(**1f**)は全く水素化分解されなかったが、保護基をベンジルオキシカルボニル(Cbz)基とした基質(**1g**)は短時間で脱保護され、対応する **2f** が高収率で得られた。また、第一級アミンの Cbz 保護体(**1h**)やフェノールのベンジル保護体(**1i**)も容易に水素化分解され、短時間かつ高収率で対応する脱保護体(**2b** and **2i**)が得られた。なお、*N*-Cbz や *O*-Bn 保護基の水素化分解も Nb_2O_5/C が共存すると加速されることが明らかとなった。

Table 2



Substrate	Product	Yield (Time)	Substrate	Product	Yield (Time)
 **1b**	 **2b**	quant. (10 h)	 **1f**	 **2f**	No Reaction
 **1c**	 **2c**	84% (0.5 h)	 **1g**	 **2f**	97% (1 h)
 **1d**	 **2d**	quant. (0.5 h)	 **1h**	 **2b**	96% (0.5 h)
 **1e**	 **2d**	92% (1 h)	 **1i**	 **2i**	98% (1.5 h)

以上 Nb_2O_5/C を Pd/C の共触媒とすることで、*N*-ベンジルアミンをはじめとした様々なベンジル型保護基の脱保護反応が促進されることを見出した。Nb_2O_5/C のブレンステッド酸性及びルイス酸性により *N*-ベンジルアミンが活性化され、脱保護が促進されているものと考えている。Nb_2O_5/C は Pd/C と同様の粉末状固体触媒であり、秤量しやすく、単純な濾過操作のみで回収できるためプロセス化学的に利用価値が高い。

1) M. Hara et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4224–4227.

1P-36

パラジウム触媒によるα-シリル置換アリルボロネートの合成

富山大院理工　有機合成化学研究室
○村上美希，坂本樹里，堀野良和，阿部仁

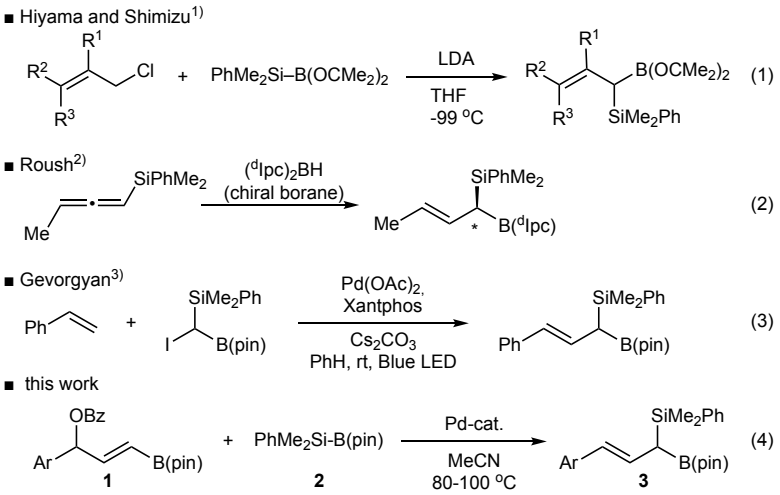
Palladium-Catalyzed Synthesis of *α*-Silyl-Substitued Allylic Boronates using 3-Boryl-Substituted Allyl Benzoates and Silylboranes

Miki Murakami*, Juri Sakamoto, Yoshikazu Horino, Hitoshi Abe
Graduate School of Science and Engineering, University of Toyama, Gofuku 3190, Toyama, 930-8555, Japan
horino@eng.u-toyama.ac.jp

Palladium-catalyzed reaction of allyl benzoates having a pinacolatoboryl group at 3-position and silylboranes provides convenient access to an array of *α*-silyl-substituted allylic boronates in good yields. In addition, the present method can be applied to the three-component reaction to give δ-silyl-substituted *anti*-homoallylic alcohols if the reaction is carried out in the presence of aldehydes.

アリルホウ素を用いるカルボニル化合物の立体選択的アリル化反応は、合成化学的に重要な炭素−炭素結合形成反応の一つである。これまでに、さまざまなアリルホウ素化合物の合成法が開発されている。特に，アリルボロネートのα位にシリル基を持つアリルボロネートは，反応条件によってアリルケイ素によるアリル化反応やアリルホウ素によるアリル化反応を制御できるだけでなく，生成物のビニルメタロイドを幅広く誘導化できる利点を持つ。[1] α−シリル置換アリルボロネートの合成法としては、1）α−クロロアリルリチウムとシリルボランとの反応(式 1)[1]、2）アレニルシランのヒドロホウ素化反応(式 2)[2]、3）可視光照射下でのパラジウム触媒によるヨードメチル（α−ボリル）シランとアルケンとのヘック反応(式 3)[3]等が報告されている。しかしながら、これらの反応はいずれも官能基許容性が低い。

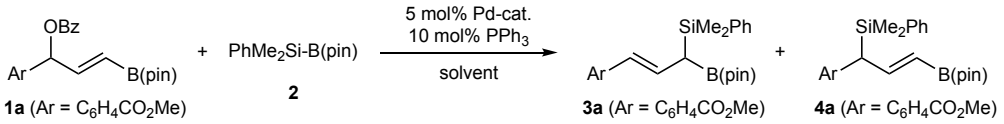
今回、パラジウム触媒存在下、3 位にピナコラトボリル基が置換したアリルベンゾエート **1** とシリルボラン **2** との反応を行うと、α 位にシリル基をもつアリルボロネート **3** が中程度から良好な収率で得られることを見出した（式 4)。本反応は、π−アリルパラジウム中間体とシリルボランとのトランスメタル化反応によって進行



するため、従来法よりも高い官能基許容性を持つことが期待される。

基質 **1a** とシリルボラン **2** を用いて条件検討を行った（Table 1）。酢酸パラジウムを用いると目的生成物 **3a** が 48%、その位置異性体 **4a** が 4%の単離収率でそれぞれ得られた（entry 1）。酢酸パラジウムの代わりにトリフルオロ酢酸パラジウムを用いると **3a** の収率が向上した（entry 2）。トリフェニルホスフィンの量を増やすと反応時間は短縮されたが収率が低下した（entries 3 and 4）。一方、溶媒の検討を行ったところ、アセトニトリルが最も良い結果を与えた（entries 6 and 7）。

Table 1. Optimization of reaction conditions

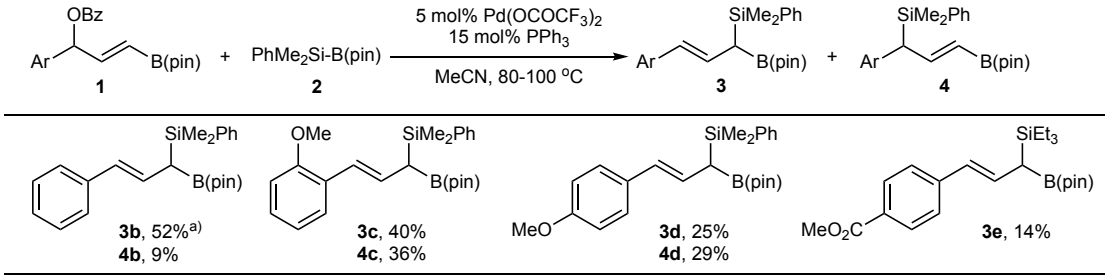


entry	Pd	solvent	temp (°C)/time (h)	**3a** (%)	**4a** (%)
1	$Pd(OAc)_2$	MeCN	60/5	48	4
2	$Pd(OCOCF_3)_2$	MeCN	80/4	57	5
3[a)]	$Pd(OCOCF_3)_2$	MeCN	80/1	60	1
4[b)]	$Pd(OCOCF_3)_2$	MeCN	80/0.5	48	0
5	$Pd(OCOCF_3)_2$	MeCN	100/2	63	3
6[a)]	$Pd(OCOCF_3)_2$	DMF	80/0.5	16	0
7[a)]	$Pd(OCOCF_3)_2$	THF	80/3	33	0

[a)] PPh_3 (15 mol%) was used. [b)] PPh_3 (20 mol%) was used.

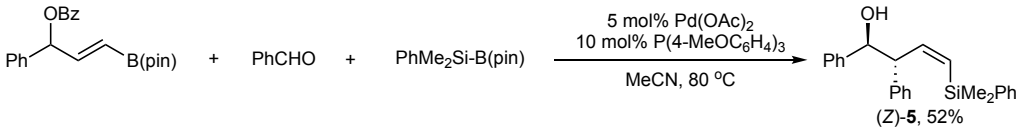
基質一般性について検討したところ、芳香族上に電子供与性基が置換した基質を用いると位置選択性が低下することが分かった（Table 2）。さらに，シリルボラン **2** のジメチルフェニルシリル基をトリエチルシリル基に代えると **3e** の収率が低下した。

Table 2. Scope and limitations



[a)] $Pd(OAc)_2$ (5 mol%) and $P(p\text{-}MeOC_6H_4)_3$ (10 mol%) were used.

本反応をアルデヒド共存下で反応を行うと、系中で生成した α−シリル置換アリルボロネートによるアルデヒドのアリル化反応がワンポットで進行し、δ 位にシリル基が置換したホモアリルアルコール誘導体 **5** が立体選択的に得られることもわかった（式 5）。



(5)

参考文献

１）M. Shimizu, H. Kitagawa, T. Kurahashi, T. Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2001**, *40*, 4283.

２）M. Chen, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1662.

３）D. Kurandina, M. Parasram, V. Gevorgyan, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2017**, *56*, 14212.

1P-37

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, 上山芳記, 小野真平, 濵嵜亮太, 大西崇文, 大西敦

Ultrafast enantiomeric separations using 1.6μm particle packed into chiral column named as "CHIRALPAK® U series"

Daisuke Fukuda*, Keisuke Yokota, Yoshiki Ueyama, Shinpei Ono, 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 columns were awaited.

In 2016, we succeeded in developing the first sub-2μm chiral columns named "CHIRALPAK® IA-U, IB-U, and IC-U in the market. These columns show higher theoretical plate number and reasonable van Deemter curve as expected from their smaller particle size (1.6μm). These 1.6μm columns contribute to rapid method development of chiral separation.

In this poster, at first, we introduce the performances of "CHIRALPAK® U series columns" and show some examples of the chiral column screening protocol and rapid method development using them.

工業化製造において、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、特に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、キラル分析においても高速分離用のキラルカラムが望まれており、これを受けて当社では、2016 年から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 CHIRALPAK® U シリーズを 5 品種上市している。この CHIRALPAK® U シリーズは微粒子化およびショートカラム化による超高速、高分離を特長としており、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が可能である。本発表では CHIRALPAK® U シリーズを用いた高分離例および高速キラルカラムスクリーニングの実例について紹介する。

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 plot を作成した（Fig.1）。図 1 から、期待した通り 1.6μm キラルカラムでは高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、高流速においても高いカラム効率を発揮することがわかった。

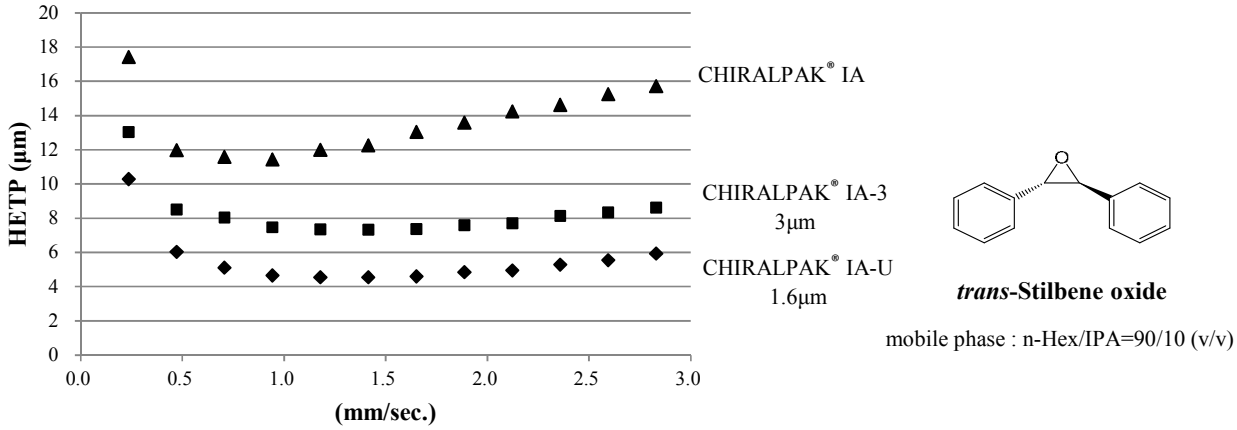


Fig.1

また高流速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。

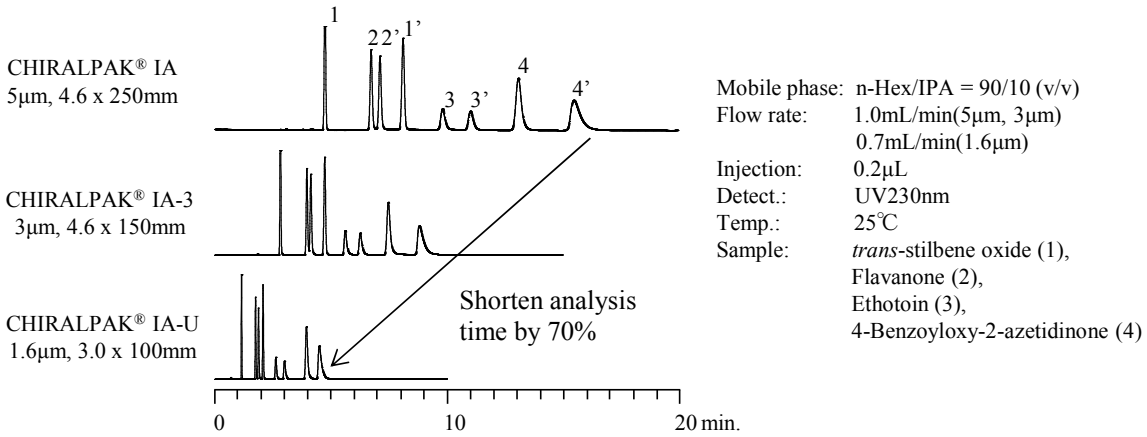


Fig.2

1P- 38

高選択的エステル水素化触媒：$RuCl_2$(*ox*-PNNP)の開発

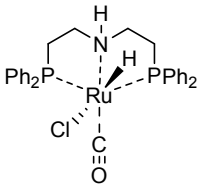
高砂香料工業（株）研究開発本部
○中山裕治, 横山直太, 奈良秀樹

An Effective Catalyst for Chemoselective Hydrogenation of Esters: $RuCl_2$(*ox*-PNNP)

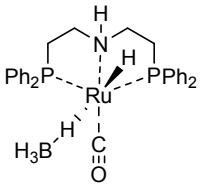
Yuji Nakayama*, Naota Yokoyama, Hideki Nara
Corporate Research & Development Division, Takasago International Corporation
4-11, 1-chome, Nishiyawata, Hiratsuka City, Kanagawa, 254-0073, Japan
yuji_nakayama@takasago.com

We have developed novel ruthenium complex having *o*-xylylene-tethered PNNP tetradentate ligand [$RuCl_2$(*ox*-PNNP)], which affords a highly chemoselective hydrogenation of esters. The tetradentate ligand, *ox*-PNNP was readily prepared in 2 steps starting from 1,2-bis(bromomethyl)benzene in high yield. Interestingly, *ox*-PNNP was allowed to react with $[RuCl_2(p\text{-cymene})]_2$ to give *cis*-α-$RuCl_2$(*ox*-PNNP) as racemate, whereas the complexation with $RuCl_2(PPh_3)_3$ gave *cis*-β form. $RuCl_2$(*ox*-PNNP) showed the excellent catalytic activity and functional group selectivity in the hydrogenation of *tert*-butyl ester, halogenated ester, and unsaturated ester. Furthermore, $RuH(\eta^1\text{-}BH_4)$(*ox*-PNNP), prepared by treating $RuCl_2$(*ox*-PNNP) with $NaBH_4$, was useful for the catalytic hydrogenation of nitriles under neutral conditions to give primary amine as a main product.

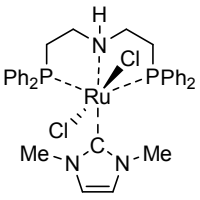
均一系触媒によるエステルの水素化反応は、従来の金属水素化物を用いた還元反応と比べて廃棄物や危険性が少ない上に、比較的穏和な条件で進行することから、環境に調和した 1 級アルコールの製造プロセスとして現在でもなお研究が盛んである [1)]。このような均一系触媒として、これまでに当社ではルテニウム−PNP-カルボニル錯体である Ru-MACHO[2)]や、中性条件でも触媒活性を発現する Ru-MACHO-BH を開発しており、近年では常圧の水素雰囲気下でも高い触媒活性を発現する Ru-PNP-NHC 錯体 [3)]を見出した。この度我々は、*o*-キシリレン基で架橋された PNNP 四座配位子（*ox*-PNNP）を有する新規なルテニウム錯体 ; $RuCl_2$(*ox*-PNNP)[4)]を開発し、本錯体がエステルの選択的水素化反応において優れた触媒活性を有することを見出したので、ここに報告する。



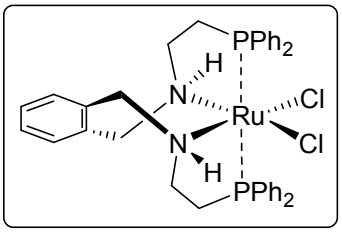
Ru-MACHO



Ru-MACHO-BH

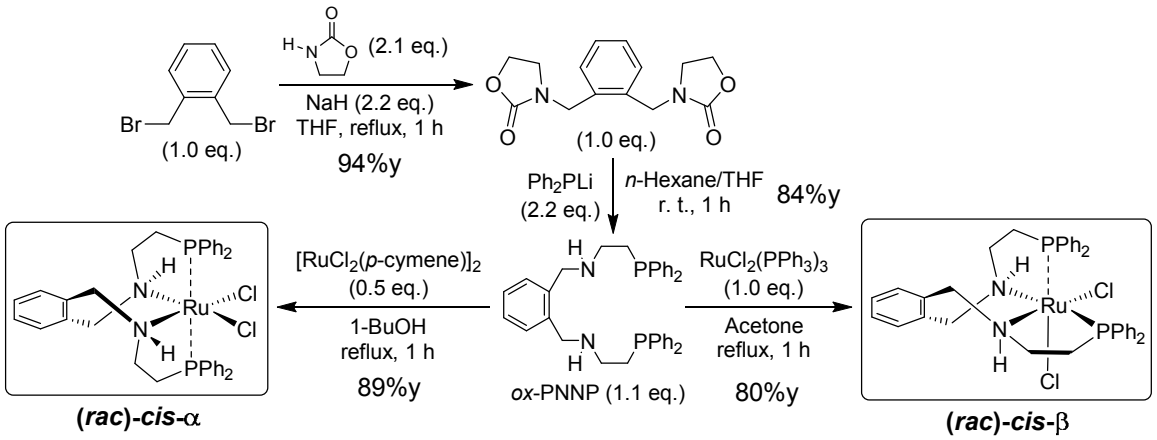


Ru-PNP-NHC Complex

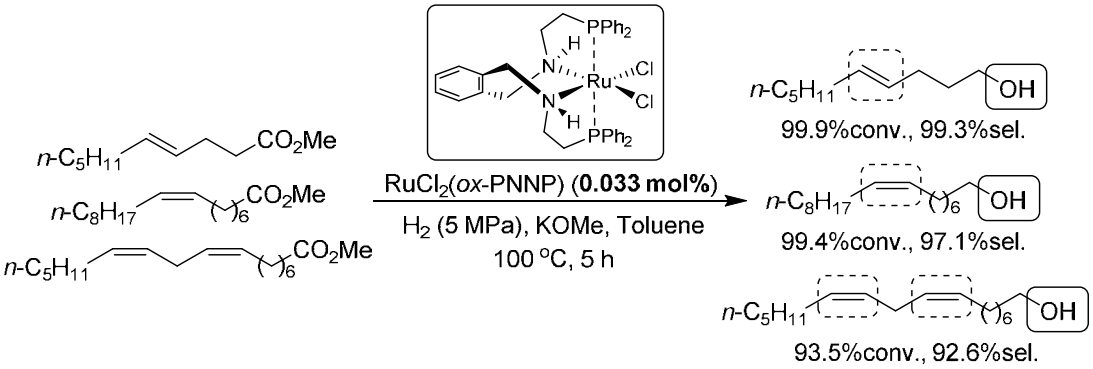


(*rac*)-$RuCl_2$(*ox*-PNNP)

四座配位子である *ox*-PNNP は、市販の 1,2-ビス（ブロモメチル）ベンゼンに、NaH 存在下で 2-オキサゾリドンを反応させた後に Ph_2PLi を作用させることで、簡便かつ収率良く合成することが出来た。各種ルテニウム源との錯形成を検討したところ、興味深いことに、$[RuCl_2(p\text{-cymene})]_2$ との反応では *cis*-α体が得られる一方、$RuCl_2(PPh_3)_3$ との反応では *cis*-β体が得られることがわかった。これらの錯体のキラルシフト NMR 測定を行ったところ、いずれも明瞭なピーク分離が観測されたことから、$RuCl_2$(*ox*-PNNP)は金属中心不斉を有するラセミ体として存在していることがわかった。



これらの配位異性体の触媒活性を調べたところ、ほぼ同等であったことから、原子効率良く製造出来る *cis*-α体を用いて各種エステルの触媒的水素化を行った。その結果、嵩高い安息香酸 *tert*-ブチルや、脱ブロモ化されやすい 4-ブロモ安息香酸メチルを基質として用いても、高選択的にエステル部位の水素化が進行した。更に $RuCl_2$(*ox*-PNNP)は、オレフィンの水素化が競合しやすい不飽和エステルの触媒的水素化反応においても優れた触媒活性を示し、工業的に有用な不飽和アルコールを高選択的に与えた。



更に、$RuCl_2$(*ox*-PNNP)を $NaBH_4$ で処理することで得られるヒドリド錯体 ; $RuH(\eta^1\text{-}BH_4)$(*ox*-PNNP)は、中性条件でのニトリル水素化触媒として優れており、生成物として 1 級アミンを高選択的に与えることもわかった。本発表では、これらの新規錯体の応用例について詳細を報告する。

References:

1) S. Werkmeister, K. Junge, M. Beller, *Org. Proc. Res. Dev.* **2014**, *18*, 289. 2) W. Kuriyama, T. Matsumoto, O. Ogata, Y. Ino, K. Aoki, S. Tanaka, K. Ishida, T. Kobayashi, N. Sayo, T. Saito, *Org. Proc. Res. Dev.* **2012**, *16*, 166. 3) O. Ogata, Y. Nakayama, H. Nara, M. Fujiwhara, Y. Kayaki, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3894. 4) WO 2017/170952 A1.

1P-39

アミド化合物のスチレンへの付加反応

[1]静岡県大薬，[2]サイダ・FDS
○玉置宗麻[1]，Joshua P. Barham[1,2]，大根田訓之[2]，岡本正[2]，小田島博道[2]，江上寛通[1]，濱島義隆[1]

Addition-reaction of amides to styrenes

Soma Tamaoki[1]*, Joshua P. Barham[1,2], Noriyuki Ohneda[2], Tadashi Okamoto[2], Hiromichi Odajima[2], Hiromichi Egami[1], 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

Amide is fundamentally active pharmaceutical ingredient. Therefore, the investigation of transformation of an amide compound is an important subject. We report herein a *C*-alkylation of alkylamides with styrenes under simple basic conditions. A range of amides and styrene derivatives were applicable to the reaction, which gives rise to rapid molecular complexity and pharmaceutically relevant scaffolds in a single step. Reaction scalability was demonstrated via continuous synthesis using a flow microwave applicator, and the amount of the product was calculated to be 65 g/h.

アミドは医薬品における重要な構成要素の一つであり、アミド化合物の合成および、その変換反応の開発は重要な課題である。これまで様々な反応が試みられているが、中でもアミド類を求核剤としたカルボニル化合物への付加反応が活発に研究されている。一方で 1971 年に Pines らは、*N*-メチル-2-ピロリドンや *N*-メチル-2-ピペリドンのスチレンへの付加反応を報告しているが[1)]、それ以降アミド化合物の単純なアルケンへの付加反応は検討がなされておらず、基質一般性に関する知見も乏しいのが現状である。そこで今回我々は、*N,N*-ジアルキルアミドのスチレン類への付加反応を検討し、フロー合成への適応にも成功したので報告する。

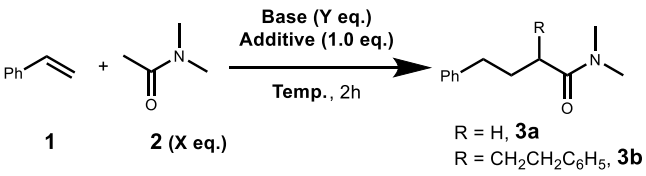
まず初めにジメチルアセトアミド **2** を用いて種々条件検討を行った(Table 1)。用いる塩基は KO*t*Bu が最適であり、その当量検討では 0.6 当量～1.5 当量の場合に収率が良く、3.0 当量とすると収率は低下することがわかった(entries 1-3)。本反応は室温においても低収率ではあるが進行し、添加剤として 18-crown-6 を添加することで、反応性が改善された（entries 4, 5)。一方、NaO*t*Bu のみでは反応が進行しないものの、18-crown-6 存在下、80 °C にて良好な収率で目的物を与えることを見出した(entries 6,7)。

本反応は様々なアルキルアミド類に適応可能であり、5 員環や 7 員環など様々な基質において高収率にて目的物が得られることを確認した(Fig. 1)。

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波照射装置の開発と実用的試験を実施しており、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 [2,3]。以上の基礎検討より、塩基の溶解性を考慮してアミド **7** を基質に用いてフロー反応へ適応した(Table 2)。KO*t*Bu を用いると室温でも混合することで徐々に反応が進行してしまい、正確な収率を見積もることが困難であった。そこで塩基には NaO*t*Bu を用いて検討することとした。条件検討の結果、わずか 0.4 分でも反応は進行し 73%で目的物が得られた。これは理論上 1 時間当たりの収量が 65g となる。

詳細はポスターにて紹介する。

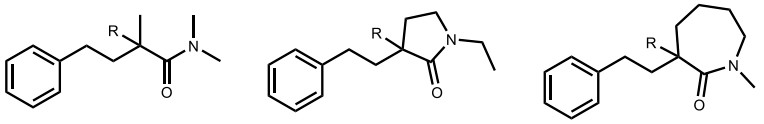
Table 1



Entry	2 (X eq.)	Base (Y eq.)	Additive	Temp. (°C)	Yield (%)[a] 3a	3b
1	25	KO*t*Bu (0.6 eq.)	-	80	71	16
2	25	KO*t*Bu (1.5 eq.)	-	80	72	21
3	25	KO*t*Bu (3.0 eq.)	-	80	63	16
4	25	KO*t*Bu (1.5 eq.)	-	25	23	2
5	25	KO*t*Bu (1.5 eq.)	18-crown-6	25	39	45
6	25	NaO*t*Bu (1.5 eq.)	18-crown-6	80	65	9
7	25	NaO*t*Bu (1.5 eq.)	18-crown-6	25	0	0

a: Determined by ^{1}H-NMR

Fig.1

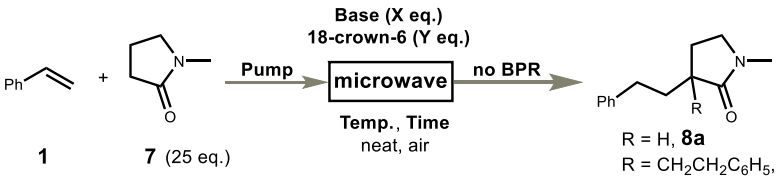


R = H, **4a**, 98%
R = $CH_2CH_2C_6H_5$, **4b**,

R = H, **5a**, 89%
R = $CH_2CH_2C_6H_5$, **5b**, 9%

R = H, **6a**, 91%
R = $CH_2CH_2C_6H_5$, **6b**, 0%

Table 2



Entry	Condition	Base (X eq.)	18-crown-6 (Y eq.)	Temp. (°C)	Time (min)	Yield (%)[a] 8a	8b	Productivity (%)[a] 8a	8b
1	Batch	NaO*t*Bu (1.5 eq.)	1.5	80	120	88	10	-	-
2	Batch	NaO*t*Bu (1.5 eq.)	1.5	25	120	0	0	0.10	0.02
3	Flow, MW	NaO*t*Bu (0.6 eq.)	0.6	25	2.9	0	0	-	-
4	Flow, MW	NaO*t*Bu (0.6 eq.)	0.6	180	0.4	73	7	64.86	9.40

a: Determined by ^{1}H-NMR

参考文献

1) Pines, H.; Kannan, S. V.; Simonik, J. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2311-2315

2) Yokozawa, S.; Ohneda, N.; Muramatsu, K.; Okamoto, T.; Odajima, H.; Ikawa, T.; Sugiyama, J.; Fujita, M.; Sawairi, T.; Egami, H.; Hamashima, Y.; Egi, M.; Akai, S. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 10204.

3) Egami, H.; Sawairi, T.; Tamaoki, S.; Ohneda, N.; Okamoto, T.; Odajima, H.; Hamashima, Y. *Molbank* **2018**, *2018*, M996.

1P-40

有機合成原料・4-pentyn-1-ol の効率的合成法の開発

[1]静岡理工科大、[2]イハラニッケイ化学工業（株）、[3]福寿製薬（株）
○齋藤克哉[1]，木村芳一[2]，古澤修[3]，小杉照男[3]，桐原正之[1]

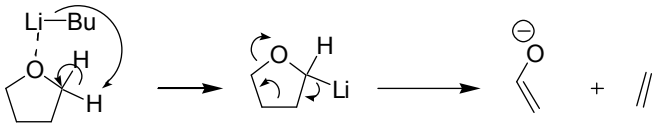
Efficient synthesis of 4-pentyn-1-ol

Katsuya Saito,[1]* Yoshikazu Kimura,[2] Osamu Furusawa,[3] Teruo Kosugi[3], Masayuki Kirihara[1]
[1]Department of Materials and Life Science, Shizuoka Institute of Science and Technology, 2200-2 Fukuroi, Shizuoka 437-8555, Japan, [2]Research and Development Department, Iharanikkei Chemical Industry Co., Ltd., 5700-1 Kambara, Shimizu-ku, Shizuoka 421-3203, Japan, [3]Fukuzyu pharmaceutical Co., Ltd. 48 Hagiwara, Toyama, Toyama 939-8261, Japan
kirihara.masayuki@sist.ac.jp

The conventional methods for preparation of 4-pentyn-1-ol from the reaction of 2-(chloromethyl)-tetrahydrofuran with strong bases requires low temperature conditions (below -33 °C). These conditions are not favorable for industrial production methods. We found that the reaction of 2-(chloromethyl) tetrahydrofuran with *n*-butyllithium in *t*-butyl methyl ether at 0 °C to afford the desired 4-pentyn-1-ol in 94% yield.

4-pentyn-1-ol は有機合成において有用なビルディングブロックであり、医薬品、農薬原料として使用される物質である。4-pentyn-1-ol を合成するには 2-(chloromethyl)tetrahydrofuran（2-$ClCH_2THF$）に液体アンモニア中でナトリウムアミドを反応させる方法[1]、またはテトラヒドロフラン(THF)中-78 ℃で *n*-BuLi を反応させる方法が知られている[2]。前者はアンモニアを液体に保つため、その沸点(-33 ℃)以下にする必要がある。後者は-78 ℃という低温条件であり、いずれも工業化するためには特殊な反応設備を必要とした。そこで我々はこの反応を、工業的に容易な温度で行う方法を見つけるための検討を行なった。

まず、2-$ClCH_2THF$ と *n*-BuLi の反応を、THF 溶媒中室温で行なったところ、複雑な混合物になった。THF は室温では n-BuLi に対して不安定で、逆[2+3]付加環化反応をおこして分解することが知られている（Scheme 1）[3]。我々はこれらの分解生成物のために反応が複雑になったと考えた。



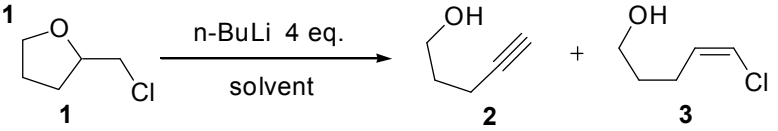
Scheme 1

そこで THF よりも塩基に安定なエーテル溶媒を用いることで副生成物が抑えられると考え、cyclopentyl methyl ether (CPME)、diethyl ether (Et_2O)、*t*-butyl methyl ether (*t*-BuOMe)を選

択し検討した。また、炭化水素系溶媒として hexane を用いて検討した。

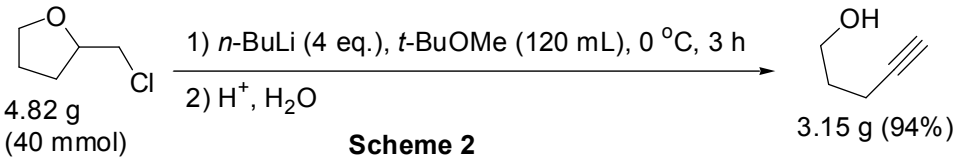
理論上 3 当量の *n*-BuLi が必要であるが、確実に反応を進めるために 4 当量加えた(Table 1)。CPME を用いて-78 ℃で反応させると、反応が途中まで進行したクロロアルケン体(3)が多く生成した(run 1)。そこで、0 ℃で反応させたところ、反応は良好に進行し、副生成物もほとんど見られなかった(run 2)。 Et_2O、*t*-BuOMe も CPME と同様の結果を与えた(run 3, 4)。hexane では反応は最後まで進行せず、目的物は全く生成しなかった(run 5)。CPME (bp 105 ℃)は高沸点であるため目的物(bp 154 ℃)の単離が難しく、Et_2O は引火の危険があるため、t-BuOMe が最適の溶媒であると結論づけた。

Table 1



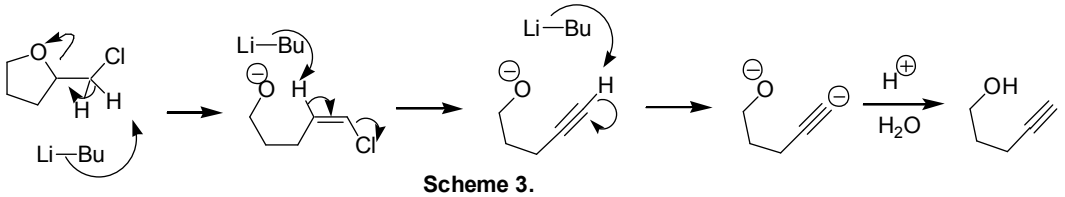
Run	Temp (℃)	Solvent	Time (h)	^{1}HNMR ratio (%)		
				1 (S.M.)	**2**	**3**
1	-78	CPME	1	0	54	46
2	0	CPME	2	0	>99	<1
3	0	t-BuOMe	3	0	>99	<1
4	0	Et_2O	2	0	99	1
5	0	hexane	3	74	0	26

2-$ClCH_2$THF の *t*-BuOMe 溶液に 15% BuLi ヘキサン溶液を 0 ℃で加え、そのまま 3 時間攪拌を行なった。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し溶媒留去することで、4-pentyn-1-ol を高収率で得ることに成功した (Scheme 2)。



Scheme 2

本反応の機構は以下のように考えている (Scheme 3)。まず *n*-BuLi がクロロメチル基の水素を攻撃して、開環反応がおこり、クロロアルケン体が生成する。次に *n*-BuLi がクロロアルケン体のアルケン水素を攻撃して脱離反応がおこりアルキンが生成する。このアルキン水素を *n*-BuLi が引き抜きジアニオンになる。最後に後処理の段階でプロトン化され、4-pentyn-1-ol が生成する。



Scheme 3.

References

1) Jones, E. R. H.; Eglinton, Geoffrey; Whiting, M. C. Organic Syntheses **1953**, *33*, 68-9.

2) CN101830778 **2010**

3) 野依良治ら監訳「ウォーレン有機化学（下）第２版」p. 838, 東京化学同人, 2015 年.

1P-41

目的に応じた中分子ペプチド原薬 カラム精製工程の製法構築

塩野義製薬（株）CMC 研究本部 製薬研究センター
○越智俊輔, 村田好徳

Construction of Column Purification Process of Middle Molecular Peptide API, Depending on the Purpose of Use.

Shunsuke Ochi*, Yoshinori Murata
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

The quality control of API (Active Pharmaceutical Ingredients) is one of the most important points in pharmaceutical manufacturing. In general, the quality of API for clinical use is higher than that for non-clinical use. In the peptide API manufacturing, the key step of quality control is the column purification. Therefore, in order to supply a stable and high-quality peptide API, it is important to establish a manufacturing method of peptide API that not only constructs a robust column purification process with high productivity, but also designs the quality suited to each development stage. This time, we will introduce the detailed of construction method of column purification process as a case-study.

原薬製造において品質制御が非常に重要である事は言うまでもない．中分子ペプチド原薬の品質制御において最も重要な工程はカラム精製工程である．そのため高品質な中分子ペプチド原薬を安定供給するためには堅牢で生産性の高いカラム精製条件の構築が必要である．加えて，開発段階の原薬製造においては非臨床試験用や臨床試験用など原薬の使用用途に応じた品質設計も重要である．

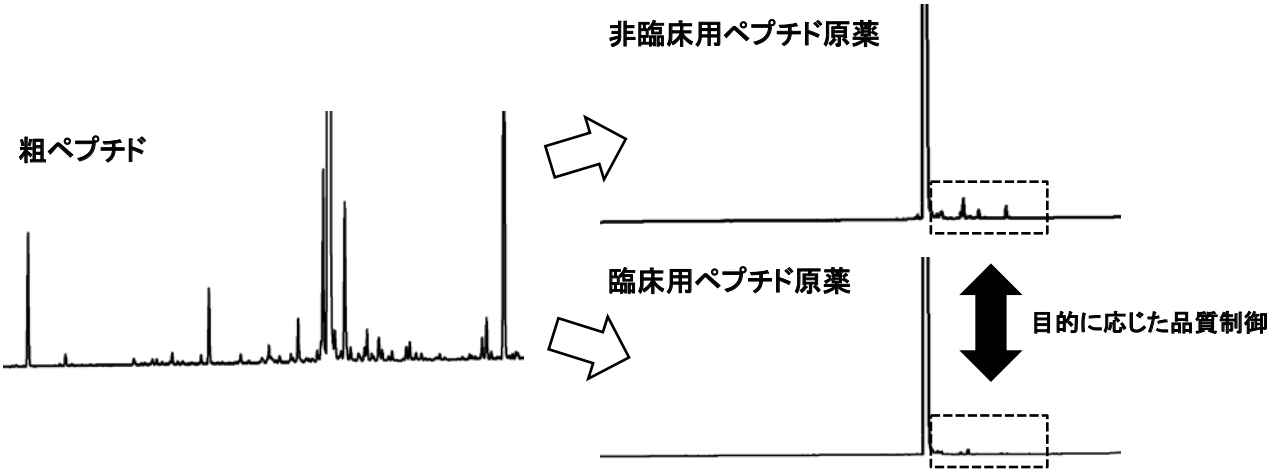
今回我々は中分子ペプチド原薬をどのレベルの品質で製造しているのか，カラム精製という通常低分子原薬製造では用いない工程をどのように製法設定しているのか，について実例を用いて紹介する．

カラム精製工程を製法設定する上で高品質なペプチドを得るためには精製に用いる充填剤と移動相の種々組み合わせが重要となってくる．しかし，堅牢で生産性の高い製造法を構築するためには不純物と目的物の分離能が高いだけでは不十分である．そこで我々は以下に示す 4 項目を考慮しながらカラム精製工程の製法設定を実施する事で堅牢で生産性の高い高品質なペプチドを安定供給可能な製造法へと効率よく導く事が可能であると考えた．

1. カラム注入液や精製液中のペプチドの溶解性や安定性
2. 1回あたりのカラム精製で注入可能なペプチド量
3. 不純物分離能が高いカラム充填剤と移動相の組み合わせ
4. カラム耐久性と溶出挙動の再現性

カラム注入液や精製液は実製造では長期間保管する場合も考えられ，これらの溶液が不安定である場合品質制御が困難になる．また1回のカラム精製で注入できるペプチドの量が多い程カラム精製の回数が減少し生産性の向上につながる．カラム耐久性や溶出挙動の再現性等についても安定した品質のペプチドを安定供給するためには必須である．これらの項目を同時並行で検討する事で無駄なく効率的にカラム精製工程の製法設定を行う事が可能であり，実際に我々は2週間という短期間でカラム精製工程の製法を構築している．

また，開発段階の原薬製造においては使用用途に応じた品質設計も重要である．つまり毒性試験等の非臨床用試験で用いる原薬についてはある程度不純物を含んだ品質設計にする事で不純物を含めた毒性を確認する事が出来る．一方，臨床試験で用いる原薬は高品質で安定した品質の原薬である事が望ましい．これらを達成するためのカラム精製工程の製法設定方法についても併せて報告する．



1P-42

光環化反応を鍵反応とする（－）-dehydro-*exo*-brevicomin の不斉全合成

早稲田大学先進理工学部
○増田剛士，向井　健，三善勇亮，鹿又宣弘

Asymmetric total synthesis of (–)-dehydro-*exo*-brevicomin via photocyclization reaction

Tsuyoshi Masuda*, Ken Mukai, Yusuke Miyoshi, Nobuhiro Kanomata
Department of Chemistry and Biochemistry, Waseda University
3-4-1 Ohkubo, Shinjuku-ku, Tokyo 169-8555, Japan
kanomata@waseda.jp

(–)-Dehydro-*exo*-brevicomin, isolated from the urine of an adult male of house mouse, has an unique bicyclo [3.2.1] skeleton having three stereogenic centers. Throughout the chemical synthetic study, we found photoisomerization from (*E*)-alkene to (*Z*)-alkene triggers to form acetal ring system. The computed traditional state of both olefins supports the cyclization from (*Z*)-alkene is much favored reaction pathway for acetal formation due to the intramolecular hydrogen bond. Furthermore, each of the reactions was extensively optimized for dealing with volatile organic compounds. Overall, the asymmetric total synthesis of (–)-dehydro-*exo*-brevicomin was achieved over 8 steps in 36% total yield.

自然界に広く存在する天然物には，アセタール構造を有するものが数多く存在する．我々は 5 員環と 6 員環が縮環した 6,8-ジオキサビシクロ-[3.2.1]-オクタン環構造を有するビシクロ化合物 (e.g. **1-3**) に着目した．ビシクロアセタール骨格を有する天然物の単離報告は多数あり，それぞれ異なった生物活性が報告されている (**Figure 1**)．我々は，これら化合物の効率的な合成を目指し，(–)-デヒドロエキソブレビコミン(**1**)を最初の標的化合物として設定し，研究を開始した．(–)-デヒドロエキソブレビコミン(**1**)は成体したイエネズミのオスの尿中から単離された性ホルモンであり [1]，C1, 5, 7 位に不斉中心を有している．

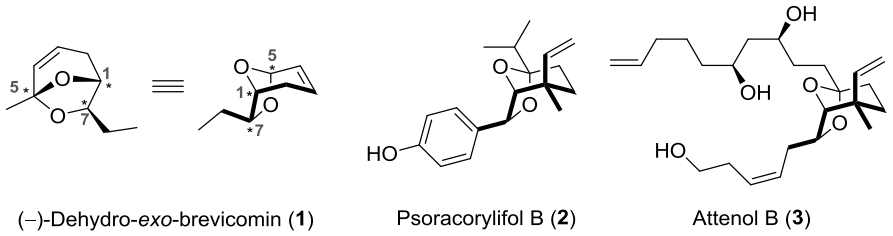
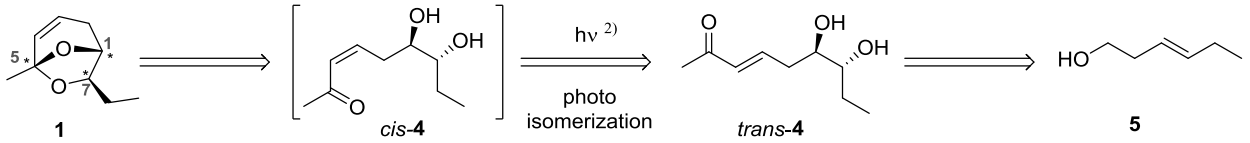


Figure 1.　Selected natural isolate having 6,8-dioxabicyclo [3.2.1] octane structure

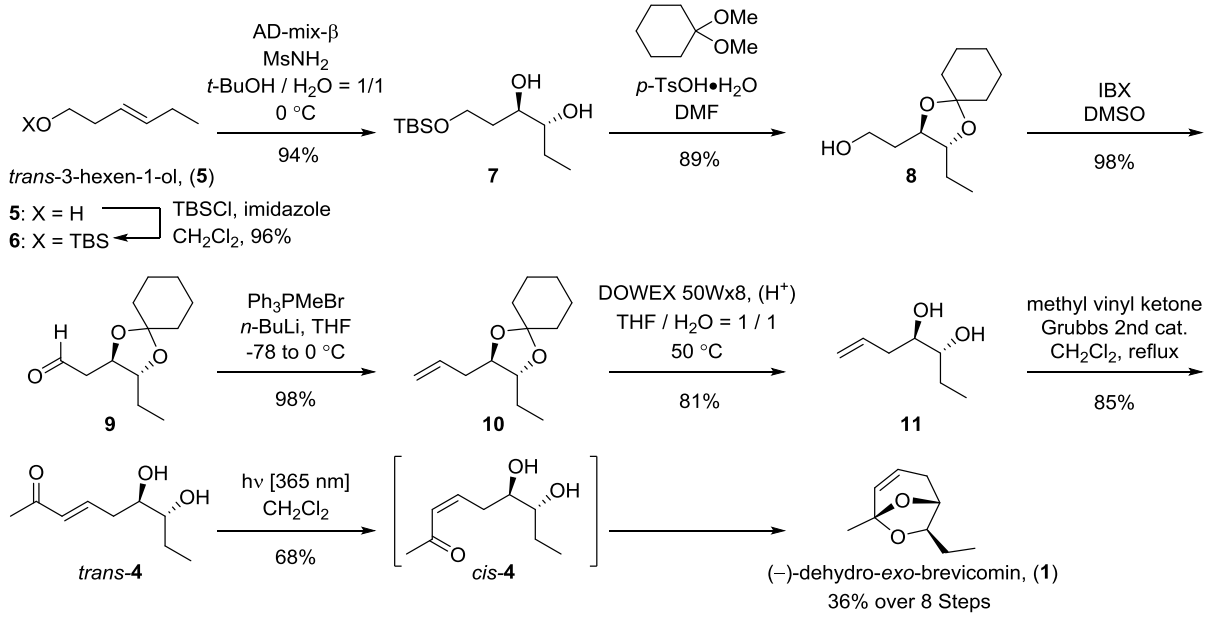
(–)-デヒドロエキソブレビコミン(**1**)の逆合成解析を **Scheme 1** に示す．標的化合物 **1** のビシクロ [3.2.1] 骨格は，ジオール **4** の二重結合の光異性化 (*trans* → *cis*) [2]と，続く分子内環化反応により構

築できると考えた．また，C5 位の立体化学は C1, 7 位の立体化学により制御できるとし，光反応前駆体 *trans*-**4** は市販のアルコール **5** から Sharpless 不斉ジヒドロキシル化による C1, C7 位の立体化学の導入とその後の増炭反応により合成することとした．



Scheme 1. Synthetic plan of (–)-dehydro-*exo*-brevicomin (**1**)

(–)-デヒドロエキソブレビコミン(**1**)の合成を **Scheme 2** に示す．市販のトランス-3-ヘキセン-1-オール(**5**)の TBS 保護により得られた **6** に対し Sharpless 不斉ジヒドロキシ化を行い，光学活性なジオール体 **7** を得た．酸処理することでアセタール保護と TBS の脱保護をワンポットにて進行させた後，生じたアルコール **8** を IBX 酸化により **9** へと変換した．Wittig 反応により二重結合を導入し，強酸性陽イオン交換樹脂 DOWEX を用いてアセタールを除去し，ジオール **11** を得た．第二世代 Grubbs 触媒を用いたオレフィンメタセシスにより増炭し, 光反応前駆体 *trans*-**4** を 7 工程, 収率 53% にて得た．ジオール *trans*-**4** をジクロロメタン溶媒下，365 nm の波長にて光照射したところ，二重結合の光異性化による *cis*-**4** の生成と，続く分子内アセタール環化反応が連続的に進行し，所望の(–)-デヒドロエキソブレビコミン(**1**)を収率 68%で与えた．本合成では，市販のアルコール **5** から 8 工程総収率 36%，光学純度 96.8% *ee* にて **1** の合成が可能であり，今後ビシクロ骨格を有する他の類縁体合成へと展開できる．



Scheme 2. Total synthesis of (–)-dehydro-*exo*-brevicomin (**1**)

【参考文献】

1) (a) Wiesler, D. P.; Schewende, F, J.; Carmack, M.; Novotny, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 882-884. (b) Peter, J, A. *Naturwissen.* **2013**, *100*, 487-506. 2) Li, B.; Williams, D, B.; Smith, B. A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3-5.

1P-43

酸素を酸化剤に用いた触媒的分子内 C-H ラクトン化反応の開発

徳島文理大薬
○松本健司，橋本紀子，廣兼司，吉田昌裕

Heterogeneous metal catalyzed aerobic intramolecular C-H lactonization

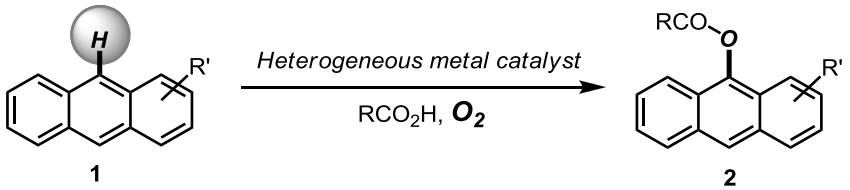
Kenji Matsumoto*, Noriko Hashimoto, Tsukasa Hirokane, Masahiro Yoshida

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University, 180 Nishihama-Boji, Yamashiro-cho, Tokushima

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. Furthermore, direct catalytic C−H bond functionalization using molecular oxygen as the only oxidant is highly desirable. We report the heterogeneous metal-catalyzed aerobic acyloxylation and intramolecular oxidative lactonization reactions under mild conditions. These methods provide an operationally simple and efficient approach for the synthesis of the valuable products.

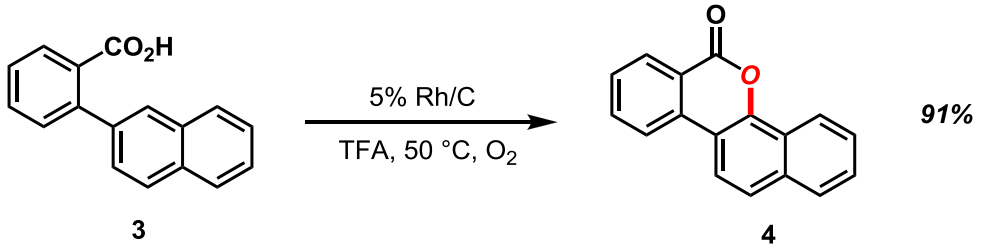
高度に官能基化されたπ共役系化合物は、医薬品や機能物質材料を創製する上で重要な化合物群である。芳香環の C−H 結合を切断し直接的かつ触媒的にヘテロ元素を導入する反応は、入手容易な原料から短工程で官能基化できるため、省工程かつ原子効率の優れた合成法として近年盛んに研究されている。我々は、不均一系金属触媒による空気酸化型脱水素ビアリールカップリング反応を開発し、芳香族アミン類のホモカップリング反応およびクロスカップリング反応、そして分子内カップリング反応などを見出してきた[1]。そして最近、アントラセン **1** を酸素雰囲気下で不均一系 Rh/C 触媒に作用させると、9 位炭素上でアシロキシ化反応が進行することを見出した（Scheme 1）。



Scheme 1 不均一系金属触媒による芳香環の直接アシロキシ化反応

2-アミド誘導体を用いると高選択的かつ高収率で付加体を与えること、種々のハロゲンおよびアルキル誘導体のアシロキシ化反応も円滑に進行することなど基質適応範囲に関して昨年の本シンポジウムで報告した。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、酸素中室温という温和な条件下で触媒的に芳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 [2]。そこで今回、本酸素官能基化反応のさらなる展開として分子内アシロキシ化反応を精査したので、その詳細を報告する。

アントラセン以外にピレン誘導体のアシロキシ化反応は円滑に進行した。一方、ナフタレンを用いると反応は複雑化し、ナフトール誘導体が低収率で得られるのみであった。そこで 2-ナフチル安息香酸 **3** を酸素雰囲気下トリフルオロ酢酸（TFA）中で不均一系 Rh/C 触媒を作用させたところ、分子内アシロキシ化反応が進行し、ベンゾクマリン誘導体 **4** を高収率で与えることを見出した（Scheme 2）。従来法では Oxone や過酸等の酸化剤を化学量論量以上必要とするのに対し、本反応は酸素を共酸化剤として用い触媒的に進行する点で優れる。そこで本反応の最適条件を明らかにすべく、様々な不均一系触媒を用いて検討した。その結果、不均一系ロジウム触媒以外に、ルテニウム、パラジウム、白金などの不均一系触媒存在下で本反応は進行することが分かった。その中でも不均一系白金触媒を用いた場合に最も良好な結果が得られることが分かった。



Scheme 2 不均一系金属触媒による分子内アシロキシ化反応

以上のように、酸素を共酸化剤に用いる触媒的分子内アシロキシ化反応を見出した。本反応は、芳香環 C−H 結合の酸化的ラクトン化反応とみなすことができ、ベンゾクマリン誘導体の簡便合成法として有用性の高い反応である。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-44

鉄塩錯体を用いたハロゲン化アルキルと芳香族 Grignard 反応剤とのクロスカップリング反応

横浜国立大学 大学院工学研究院
丸山 翼，松垣 智，橋本 徹，○山口 佳隆

Cross-Coupling Reaction of Alkyl Halides with Aryl Grignard Reagents Using Ferrate Salts

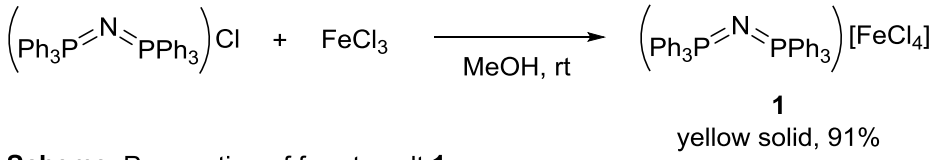
Tsubasa Maruyama, Masaru Matsugaki, Toru Hashimoto, Yoshitaka Yamaguchi*
Department of Advanced Materials Chemistry, Graduate School of Engineering,
Yokohama National University
79-5 Tokiwadai, Hodogaya-ku, Yokohama, 240-8501, Japan
yoshitaka-yamaguchi-hw@ynu.ac.jp

Transition metal-catalyzed cross-coupling reactions of organic halides as electrophiles with organometallic reagents are one of the most promising procedures for modern synthetic organic chemistry. Recently, iron complexes have been actively investigated as a catalyst, because iron is a practical, ideal transition metal due to its low cost, non-toxicity and availability. Therefore, various nitrogen, phosphorus and carbon donors as a ligand and/or an additive have been utilized in cross-coupling reactions. We were interested in the inherent nature of iron as a catalyst for the cross-couplings, and thus we investigated the preparation of an onium-ferrate salt and the cross-coupling reaction of alkyl halides with aryl Grignard reagents using the onium-ferrate salt.

鉄は安価で毒性が低く天然に豊富に存在する汎用金属元素であることから，近年，鉄を触媒に用いた炭素－炭素結合生成反応の開発が活発に行われている。中でも，鉄触媒クロスカップリング反応は，求電子剤として第 2 級ハロゲン化アルキルを用いることができることから，合成化学的な観点からもその開発は重要な課題である。これまでにアミンやホスフィン，含窒素環状カルベン（NHC）などを配位子や添加剤として用いた鉄触媒が開発されてきた。その中で，イミダゾリウムカチオンを対カチオンに有する鉄塩錯体が，ハロゲン化アルキルと Grignard 反応剤とのクロスカップリング反応において，高活性な触媒として機能することが報告されている。この触媒系ではイミダゾリウムカチオンから生成する NHC が鉄の配位子として機能していることが考えられる。そこで本研究では，反応系中において配位能を示さないと考えられるオニウム塩を対カチオンに有するイオン対型鉄塩錯体を合成し，これを触媒として用いたハロゲン化アルキルと芳香族 Grignard 反応剤のクロスカップリング反応を検討した。

オニウム塩としてビス(トリフェニルホスフィン)イミニウムクロリド（PPNCl）を用い，3 価塩化鉄との反応を行うことにより，イオン対型鉄塩錯体 (PPN)[$FeCl_4$] **1** を黄色固体として 91%の収率で

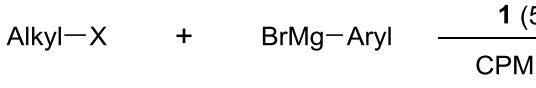
得た（Scheme）。鉄塩錯体 **1** の生成は単結晶 X 線構造解析により確認した。興味深いことに錯体 **1** は空気中に放置しても吸湿性をほとんど示さなかった。

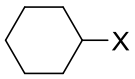
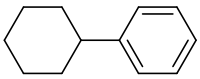
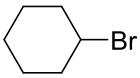
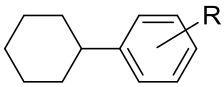
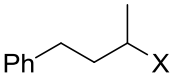
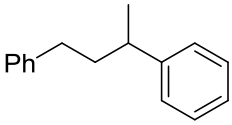


Scheme. Preparation of ferrate salt **1**

錯体 **1** を触媒として用いたハロゲン化アルキルと芳香族 Grignard 反応剤とのクロスカップリング反応を検討した（Table）。第 2 級ハロゲン化アルキルであるブロモシクロヘキサンとフェニル Grignard 反応剤との反応では, クロスカップリング体であるフェニルシクロヘキサンが 94%の収率で得られた（entry 1）。一方，対応するヨウ化物や塩化物では収率が低下した（entries 2 – 3）。電子供与性置換基を有する Grignard 反応剤を用いると生成物は高収率で得られたのに対し，電子求引性置換基を有する場合, 反応時間の延長と収率の低下が見られた（entries 4 – 7）。立体的に嵩高い *o* - トリル Grignard 反応剤を用いた場合には，46%の収率で生成物が得られた（entry 8）。第 2 級鎖状臭化アルキルを用いた場合，81%の収率で生成物が得られたのに対し，対応するヨウ化物や塩化物では収率の低下が見られた（entries 9 – 11）。

Table. Results of cross-coupling reaction



entry	Alkyl—X	product	time (h)	yield (%)[a]
1			1	94 (X = Br)[b]
2			1	68 (X = I)[b]
3			1	38 (X = Cl)
4			1	87 (R = *p*-Me)
5			1	92 (R = *p*-OMe)
6			24	78 (R = *p*-NMe_2)
7			24	63 (R = *p*-F)
8			24	46 (R = *o*-Me)
9			24	81 (X = Br)
10			24	53 (X = I)
11			24	26 (X = Cl)

[a] Isolated yield.
[b] The yield was determined by GLC analysis using undecane as an internal standard.

PPNCl と $FeCl_3$ から得られる鉄塩錯体 **1** は空気中で安定に取り扱うことができ，第 2 級臭化アルキルの熊田 - 玉尾 - Corriu カップリング反応に対して高い触媒活性を示すことがわかった。

1P-45

多機能チオ尿素－ボロン酸触媒による α,β–不飽和カルボン酸への不斉アザーマイケル付加反応の開発

1 京都大学大学院薬学研究科, 2 武庫川女子大学薬学部, 3 Institute of Organic Chemistry, Hungary
○道上健一 [1], 葉山登 [1,2], 村上弘樹 [1], Tamás Foldes[3], 西林和也 [1], 小林祐輔 [1], Imre Pápai[3], 竹本佳司 [1]

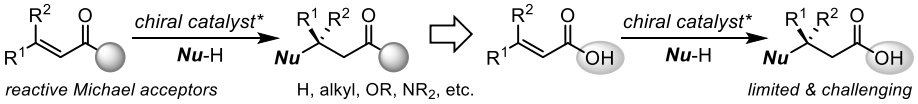
Asymmetric Aza-Michael Addition of α,β-Unsaturated Carboxylic Acids Catalyzed by Multifunctional Thiourea/Boronic Acids

Kenichi Michigami[1]*, Noboru Hayama[1,2], Hiroki Murakami[1], Tamás Földes[3], Kazuya Nishibayashi[1], Yusuke Kobayashi[1], Imre Pápai[3], Yoshiji Takemoto[1]
1 Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, 2 School of Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University, 3 Institute of Organic Chemistry, Hungary
kmichigami@pharm.kyoto-u.ac.jp

Organocatalytic asymmetric Michael addition have been recognized as a potent protocol for constructing chiral building blocks. However, reactive or activated Michael acceptors are generally required, and direct Michael addition of α,β-unsaturated carboxylic acids is thus a highly challenging transformation. In our recent works were focused on the intermolecular asymmetric aza-Michael addition of α,β-unsaturated carboxylic acids with hydroxylamine derivatives catalyzed by finely designed multifunctional thiourea/boronic acids, which provide a series of *N*-alkoxy-β-amino acids as well as *N*-alkoxyaspartic acid derivatives without protection/activation of carboxylic acids. We also report spectroscopic analyses and theoretical calculations to shed light to the reaction mechanism of the catalytic systems.

有機分子触媒を用いる不斉マイケル付加反応は、キラルビルディングブロックや GABA 誘導体の効率的合成法として工業的にも広く利用されている。しかし、一般にマイケル反応受容体には反応性の高い α,β–不飽和アルデヒドおよびケトンなどが用いられ、比較的反応性の低いカルボン酸誘導体はあらかじめ保護や活性化を施す必要がある。中でも、α,β–不飽和カルボン酸に対する直接的マイケル付加反応はチャレンジングな課題である (Scheme 1)。

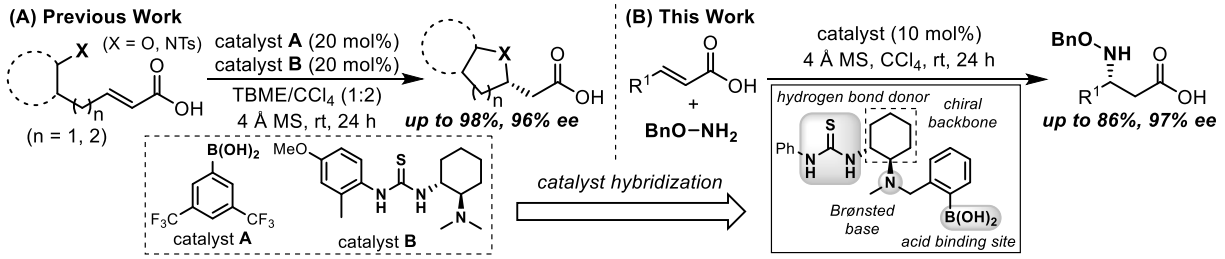
Scheme 1



一方、有機ボロン酸はカルボン酸との縮合により混合酸無水物を形成し、カルボン酸を活性化することが知られている。これを利用したボロン酸触媒によるアミド縮合反応などが盛んに研究されている。我々は以前、ボロン酸のカルボン酸活性化能に着目し、アリールボロン酸/チオ尿素協働触媒による α,β-不飽和カルボン酸に対する分子内ヘテロ–マイケル付加反応を開発した (Scheme 2A)[1)]。本法はカルボン酸に対する触媒的不斉マイケル付加反応の初の例であるが、分子内反応に限られ、

分子間反応へと展開するには触媒のさらなる改良が必要であった。そこで、今回我々は、キラルな骨格を介してアリールボロン酸とチオ尿素を連結した多機能触媒を新たに設計・合成した。本触媒はヒドロキシルアミン誘導体を用いる分子間不斉アザーマイケル付加反応に高い活性を示し、種々の *N*-アルコキシ-β-アミノ酸を高収率・高立体選択的に与えることが明らかになった (Scheme 2B)[2]。

Scheme 2



本反応の反応機構解明に向けた各種機器測定により、大過剰のカルボン酸存在下、触媒は基質二分子のカルボン酸と結合しボラートを形成している可能性が示唆された。そこで、本反応に安息香酸を添加したところ、収率およびエナンチオ選択性がともに向上した (Scheme 3)。本触媒的不斉アザーマイケル付加をボロン酸触媒によるアミド縮合と組み合わせることで、糖尿病治療薬であるシタグリプチン保護体を効率的に合成可能であった。さらに、計算化学的手法により、基質または添加剤のカルボン酸がプロトンシャトルとして機能し、求核付加および続くプロトン化を促進していることが示唆された (Figure 1)。

Scheme 3

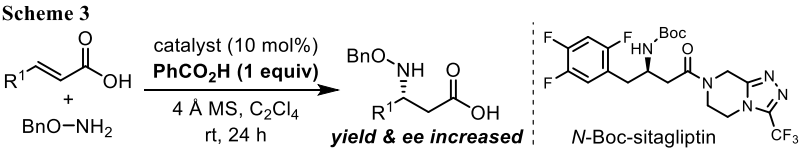
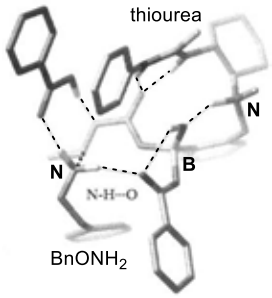
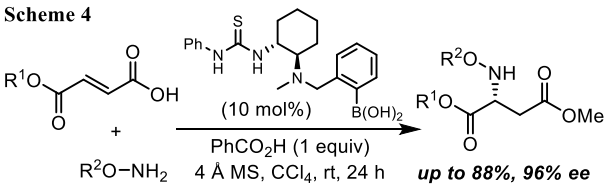


Figure 1

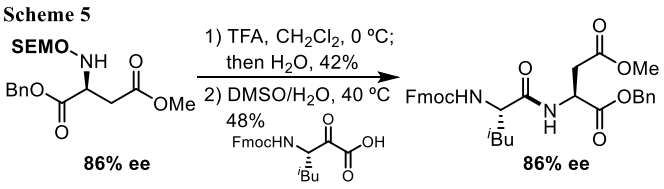


我々はヒドロキシルアミン誘導体の不斉アザーマイケル付加が効率良く進行する点に着目し、本触媒反応をフマル酸誘導体に適用することとした。すなわち、フマル酸モノエステルに対してチオ尿素ーボロン酸ハイブリッド触媒存在下ヒドロキシルアミンを作用させたところ、不斉アザーマイケル付加反応が位置選択的に進行し、所望の *N*-アルコキシアスパラギン酸エステルが高収率・高立体選択的に得られた (Scheme 4)。本付加体のアルコキシ基の脱保護によって得られたアスパラギン酸由来のヒドロキシルアミンは、クリーンなアミド化法として知られる KAHA アミド伸長法[3]に利用可能な求核剤フラグメントであり、α-アミノ酸由来の α-ケトカルボン酸と混合することで、光学純度を損なうことなくジペプチドへと変換可能であった (Scheme 5)。

Scheme 4



Scheme 5



[1] Azuma, T.; Murata, A.; Kobayashi, Y.; Inokuma, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4256.

[2] Hayama, N.; Azuma, T.; Kobayashi, Y.; Takemoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *64*, 704.

[3] Bode, J. W.; Fox, R. M; Baucom, K. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *46*, 1248.

1P-46

フローシステムを用いる触媒的不斉連続反応の開発

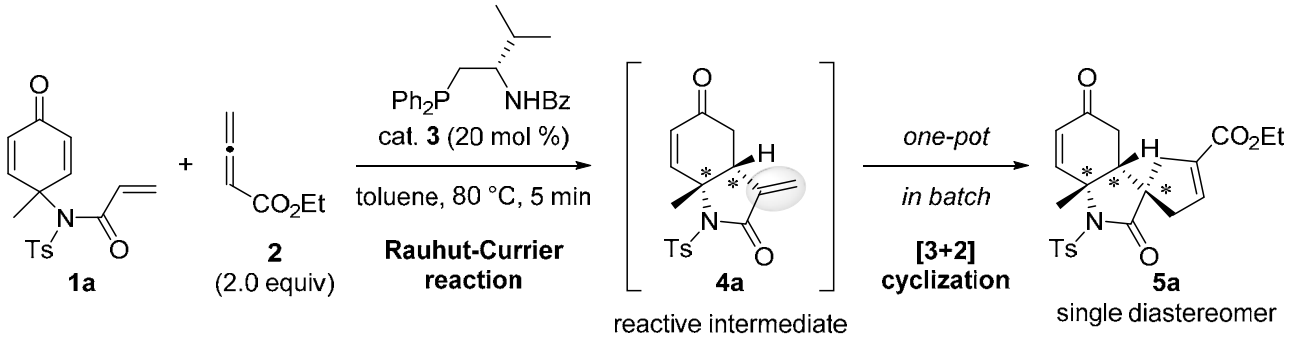
大阪大学　産業科学研究所
○滝澤忍，H. D. P. Wathsala，佐古真，岸鉄馬，笹井宏明

Development of Catalytic and Enantioselective Sequential Reaction in Flow System

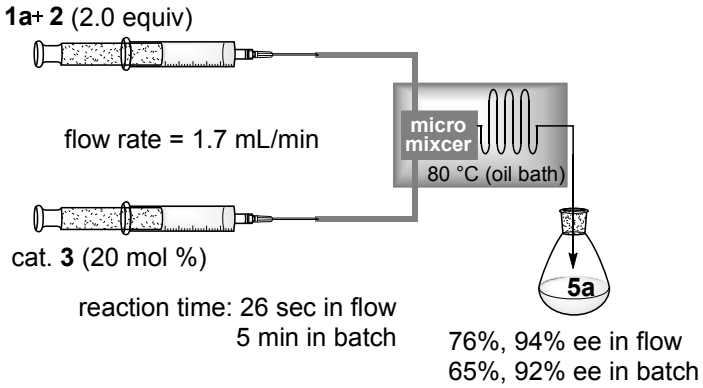
Shinobu Takizawa*, H. D. P. Wathsala, Makoto Sako, Kenta Kishi, Hiroaki Sasai
The Institute of Scientific and Industrial Research (ISIR), Osaka University
8-1 Mihogaoka, Ibaraki-shi, Osaka 567-0047, Japan.
taki@sanken.osaka-u.ac.jp, sasai@sanken.osaka-u.ac.jp

Enantioselective sequential reaction using chiral organocatalyst is a facile approach to construct complicated organic molecules in a single operation. However, the development of efficient stereoselective construction strategy with a sequential reaction is still challenging in organic synthesis. Herein, we report a highly atom economical, chemo-, diastereo- and enantioselective domino process *via* an organocatalyzed Rauhut-Currier (RC) reaction followed by [3+2] annulation sequence in flow system. In this sequential reaction, the reactive intermediate **4** through intramolecular RC of **1** is readily converted into **5** by the [3+2] annulation with allenoate **2** in a flow reactor with chiral organophosphine catalyst **3**. The tricyclic compound **5** was obtained as a single diastereomer with better results than that of using batch conditions.

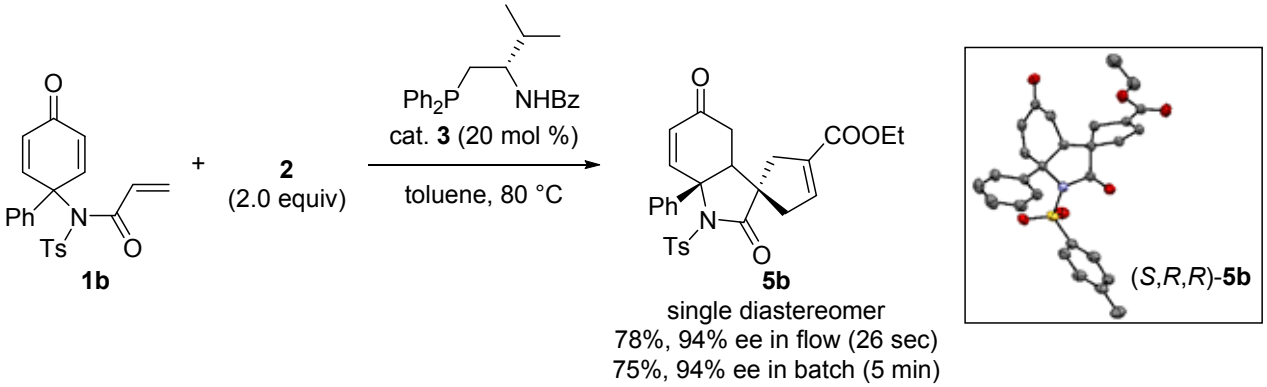
一度の操作で複数の反応が連続して進行するドミノ反応は、不安定な中間体を単離する必要がなく、一挙に複雑な化合物を合成できる[1)]。しかし、複数の炭素－炭素結合形成から構成される不斉ドミノ反応では、副生成物が生じやすく、エナンチオおよびジアステレオ選択性の制御も容易ではない。今回、アクリルアミドを有するジエノン **1** とアレン酸エステル **2** に(*S*)-バリンから誘導した触媒 **3** を用い、アトムエコノミカルかつ化学・立体選択的 Rauhut-Currier (RC)/[3+2]環化連続反応の開発を行った。



フラスコを用いるバッチ法で、ジエノン **1a** とアレン酸エステル **2**（二当量）をホスフィン触媒 **3**[2]（20 mol %）の存在下、トルエン中 80 °C にて反応を行うと、三つの不斉炭素中心を持つ目的の三環式化合物 **5a** が単一のジアステレオマーとして得られた。さらなる化学収率の改善を検討したものの、**2** の自己縮合反応が問題となった。



そこで、触媒と反応基質の効果的な混合を目的にマイクロミキサーを用いるフロー法を検討した。フロー合成法を用いれば、**2** の自己縮合が抑制できるだけでなく、反応時間も短縮できると期待した。実際、本フロー合成では、分子内 RC 反応が先行し、効率的に生成した中間体 **4a**[3]のエキソメチレン部位と **2** との[3+2]環化反応が進行するため 30 秒以内に **5a** が 76%収率、94% ee で得られた。三環式化合物 **5** の絶対配置は、反応基質 **1b** と **2** に触媒(*S*)-**3** を用いた際の主生成物 **5b** の単結晶 X 線構造解析により *S,R,R* 体であると推定した。



参考文献

1) a) Tietze, L. F. Domino Reactions: Concepts for Efficient Organic Synthesis; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2014**. b) Kishi, K.; Takizawa, S.; Sasai, H. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 5228.
2) Gong, J.-J.; Li, T.-Z.; Pan, K.; Wu, X.-Y. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1491.
3) Kishi, K.; Arteaga, F. A.; Takizawa, S.; Sasai, H.; *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 7724

1P-47

インドロ[1,2-*b*][1,2]ベンゾチアジン-12-オン類の合成と酸化反応

産業技術総合研究所[1]、東京理科大学理工学研究科[2]
○清水政男[1]，益田功太郎[2]，田中真司[1]，坂井教郎[2]

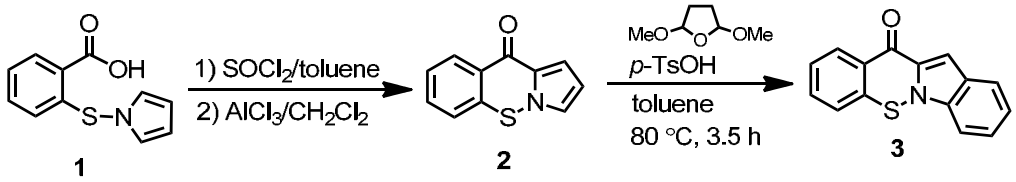
Synthesis of Indolo[1,2-b][1,2]benzothiazin-12-ones and their Oxidation

Masao Shimizu[1]*, Kotaro Masuda[2], Shinji Tanaka[1], Norio Sakai[2]
[1]National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)
1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki, 305-8565, Japan
[2]Department of Pure and Applied Chemistry, Tokyo University of Science (RIKADAI),
2641 Yamazaki, Noda, Chiba, 278-8510, Japan
m.shimizu@aist.go.jp

Indolo[1,2-*b*][1,2]benzothiazin-12-one was synthesized from the reaction of pyrrole[1,2-*b*][1,2]benzothiazin-10-one with 2,5-dimethoxytetrahydrofuran in the presence of *p*-toluenesulfonic acid. The oxidation of the pyrrole[1,2-*b*][1,2]benzothiazin-10-one was carried out as a model substrate. The reaction of this compound with mCPBA or H_2O_2 as an oxidant gave a corresponding sulfoxide, while a sulfone derivative was obtained from the oxidation with $NaOCl{\cdot}5H_2O$ in aqueous acetonitrile. The same oxidation proceeded for indolo[1,2-*b*][1,2]benzothiazin-12-one.

スルホンアミドやスルフェンアミド等の窒素－硫黄結合を有する化合物には、抗菌活性などの生理活性が報告されているものが存在している。我々は、これまでにスルフェンアミド構造を有する種々の化合物合成を報告してきたが、その研究の中で *N*-スルフェニルピロールの分子内環化反応により、抗菌作用が報告[1)]されているピロロベンゾチアジンの新規合成に成功した[2)]。一方、インドール骨格は、天然・合成を問わず多くの生理活性化合物の基本的な構成骨格である。そこで、本研究では環内にスルフェンアミドやスルホンアミドなどの窒素－硫黄結合と、インドール構造の両方の構造を有する新規複素環化合物であるインドロベンゾチアジン誘導体の合成を行った。

ピロロベンゾチアジン-10-オン(**2**)に対して 2,5-ジメトキシテトラヒドロフランを反応させた。0.7 当量の *p*-トルエンスルホン酸の存在下、トルエン中で 80℃、3.5 時間加熱を行うと、目的のインドロベンゾチアジン(**3**)が収率 29%で得られたが、未反応の原料 **2** も 65%回収された。種々の反応

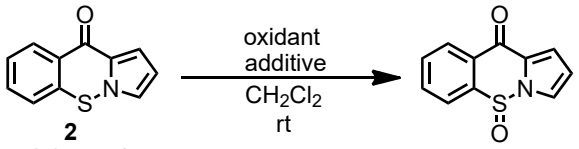


Scheme 1. Synthesis of Indolobenzothiazin-12-one (**3**).

条件を検討したが、反応時間の延長など条件を厳しくすると原料の回収量は減少したが、同時に目的物の収率も下がってしまったので、上記を 3 の合成条件とした。

得られた新規複素環化合物 3 の酸化反応を行い、対応するスルホキシドおよびスルホン誘導体の合成を試みた。まずモデル基質としてピロロベンゾチアジン-10-オン 2 に対して酸化剤を反応させた。1.2 当量の mCPBA を反応させると、スルホキシド(4)が 81%で得られた。触媒量の $MeReO_3$ 存在下、30%過酸化水素水との反応においても、同様にスルホキシド 4 が 77%で得られた。しかし、スルホン(5)を得るために過剰量の mCPBA を用いたところ、5 は痕跡量得られただけであった(Table 1)。一方、1.1 当量の次亜塩素酸ナトリウム五水和物（$NaOCl\cdot 5H_2O$）を酸化剤としてアセトニトリル－水（5:1）を溶媒として室温で反応させると、スルホン 5 が収率 46%で得られ、原料 2 が 39%回収された。したがって、$NaOCl\cdot 5H_2O$ を酸化剤として用いた反応条件では、スルホキシド 4 に対する反応性が高いことが示された。そこで、2.4 当量の $NaOCl\cdot 5H_2O$ を用いることにより、目的のスルホン 5 を収率 80%で得ることができた。このように酸化剤を使い分けることにより、スルホキシド誘導体とスルホン誘導体をそれぞれ高収率で合成する事ができた。

Table 1. Oxidation of Pyrrolobenzothiazin-10-one (**2**).

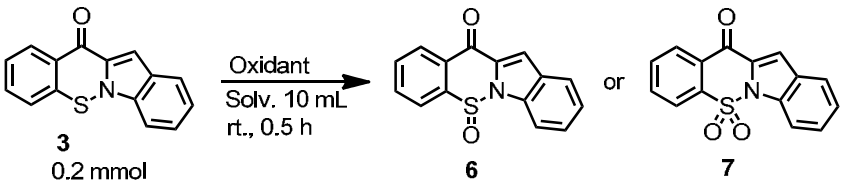


Oxidant	Solvent (mL)	Additive	Time (h)	Yield[1)] (%)
mCPBA (1.2 eq.)	10	-	0.5	81
mCPBA (2.4 eq.)	10	-	0.5	82[2)]
mCPBA (2.4 eq.)	10	-	3	77[2)]
H_2O_2[3)] (1.5 eq.)	2	$MeReO_3$[4)]	0.5	77
H_2O_2[3)] (3.0 eq.)	2	$MeReO_3$[4)]	3	75

1) Isolated products. 2) A trace amount of sulfone **5** was obtained. 3) 30% H_2O_2aq. 4) 4 mol%.

モデル基質における酸化反応条件をインドロベンゾチアジン 3 の酸化反応に対して行い、目的のインドロベンゾチアジン *S*-オキシド(6)および *S*,*S*-ジオキシド(7)を選択的に合成できた。

Table 2. Oxidation of Indolobenzothiazin-12-one (**3**).



Entry	Oxidant	Solv.	Yields[1)] (%)	
			6	**7**
1	mCPBA (1.2 eq.)	CH_2Cl_2	93	-
2	H_2O_2[2)] (1.5 eq.) / $MeReO_3$[3)]	CH_2Cl_2	87	-
3	$NaOCl\cdot 5H_2O$ (2.4 eq.)	CH_3CN-H_2O[4)]	-	82

1) Isolated products. 2) 30% H_2O_2. 3) 4 mol%. 4) 5:1.

【参考文献】

1) Bates, D. K., Tafel, K. A. *J. Org. Chem.*, 1994, *59*, 8076-8080; *US Patent*, 1993, 5270307.

2) Masuda, K., Kato, D., Tanaka, S., Ando, W., Sakai, N., Shimizu, M. Phosphorus, *Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 2017, *192*, 235-236.

1P-48

qNMR と PAT を用いた反応モニタリング

[1] 富士フイルム株式会社, [2] 富士フイルム和光純薬株式会社
○大森皓史[1], 三浦亨[2], 松本正俊[2]

In-situ reaction monitoring using qNMR and PAT

Koji Omori [1]*, Toru Miura [2], Masatoshi Matsumoto [2]
[1] FUJIFILM Corporation, 12-1, Ohgi-cho 2-Chome, Odawara-shi, Kanagawa 250-0001, Japan
koji.omori@fujifilm.com
[2] FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation, 1633, Oazamatoba, Kawagoe-shi, Saitama 350-1101, Japan

PAT and q NMR are complementary in many respects such as quantitative, continuity, resolution, easy of measurement. In this presentation, we introduce the urethane reaction monitoring using PAT and q NMR. PAT indicated us in-situ monitoring data conveniently, but PAT didn't indicate us quantitative data. On the other hand, q NMR was able to make us to measure quantitatively. By using q NMR and PAT in combination, we understood urethane reactions more in detail than before.

近年、化成品や医薬品原薬のプロセス開発において詳細に反応を理解するツールとして、PAT(Process Analytical Technology)が注目されている。PAT は反応挙動をリアルタイムで測定できるため反応の深い理解につながり、より確度の高い処方を開発できる。本報告ではメトラー社の React IR と EasyMax の 2 種類の PAT ツールを用いることでリアルタイムに反応を追跡している。

一方で PAT は分解能が低く定量的な議論がしにくいところが難点である。これを解決すべく本報告では水素原子核(プロトン、^{1}H)を利用した quantitative NMR(qNMR)と PAT を併用した反応解析を試みた。国際単位系(SI)トレーサビリティの確保された内部基準物質を用いた qNMR[1)]は、原理的に測定対象化合物の絶対量が測定でき、測定対象物質と同一の標準物質を必要としないことから、純度や濃度の測定法として昨今注目を集めている。その優れた特性から日本薬局方や食品添加物公定書といった公定法に採用されている[2)]。この qNMR の特性(定量性高、分解能高)と PAT の特性を相補的に併用することで、より詳細に反応を理解することができたのでこれを報告する。

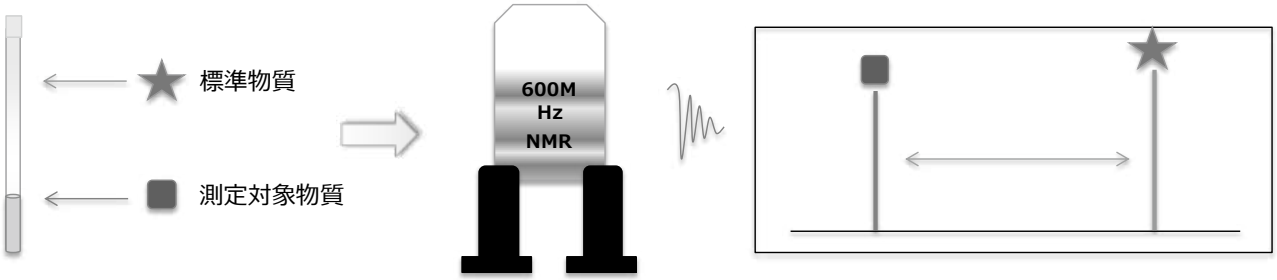


Figure 1. qNMR の測定イメージ

エチレングリコールとフェニルイソシアネートの反応から生成する化成品Yの反応追跡をメトラー社の ReactIR と EasyMax で実施した。その結果、化成品 Y に由来する IR ピーク(1600 cm^{-1}, 1540 cm^{-1})を観測し、その時間変化は EasyMax の熱量変化と一致した。一方で、これらの PAT では反応率や中間体の生成、原料の消失は分からなかった。そこで、同時に qNMR で反応を追跡した。その結果、反応率、中間体の生成、原料の消失すべてを確認することができた。最後に PAT と qNMR のデータを重ねることで、インラインかつ絶対量の明らかになったデータを取得でき、反応の詳細な理解につながった。

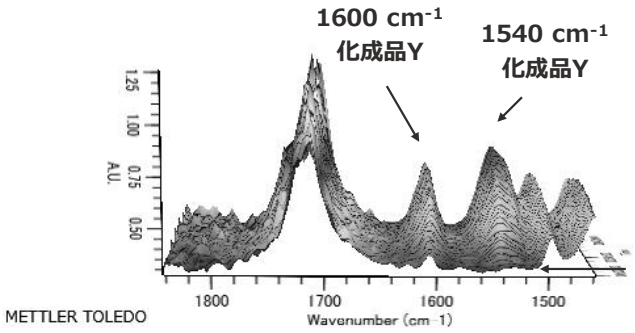


Figure 2. React IR 測定結果

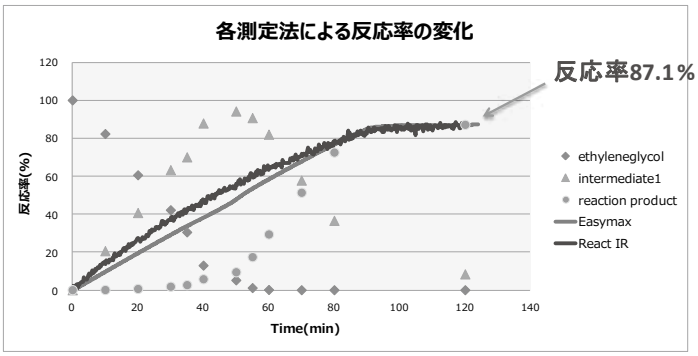


Figure 3. PAT と q NMR による反応追跡結果

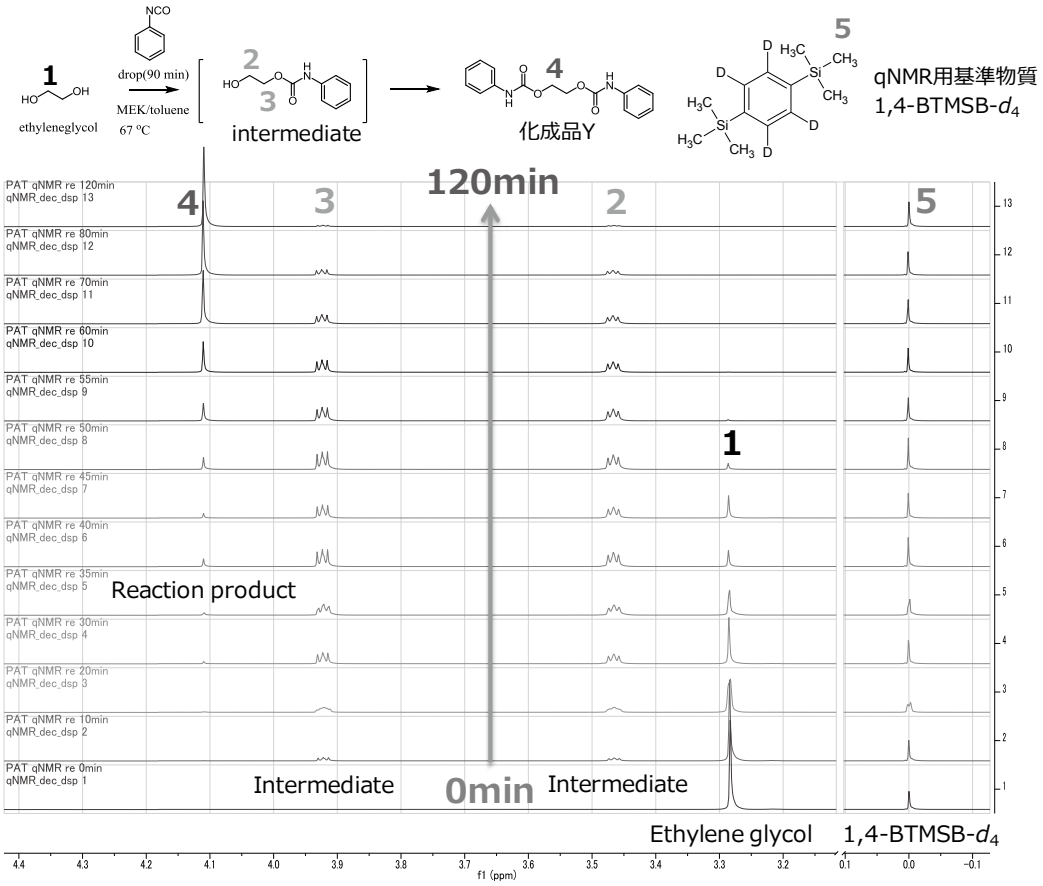


Figure 4. qNMR 測定結果

1)Miura T.他 *Accred. Qual. Assur.*, 16, 421(2011)　2)日本薬局方, 2014, 16 局第二追補以降

1P-49

DIPSkewphos/PICA 誘導体–Ru 錯体を触媒に用いた、多置換芳香族ケトン類ならびに γ-および δ-ケトエステル類の不斉水素化反応

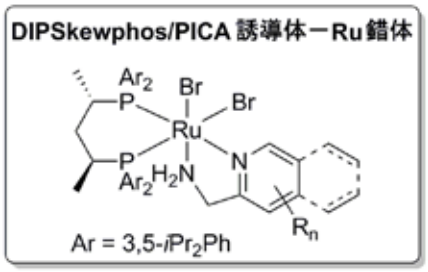
1 関東化学株式会社 技術･開発本部 中央研究所，2 北大院工･フロンティア化学教育研究センター
○内海典之 1，新井則義 2，川口慶 2，難波孝則 2，松本祐樹 2，片山武昭 1，安田俊尚 1，村田邦彦 1，大熊毅 2

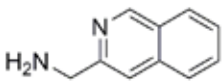
Asymmetric Hydrogenation of Polysubstituted Aromatic Ketones and γ- or δ-Keto Esters Catalyzed by the DIPSkewphos/PICA Derivative–Ru Complexes

Noriyuki Utsumi 1*, Noriyoshi Arai 2, Kei Kawaguchi 2, Takanori Namba 2, Yuki Matsumoto 2, Takeaki Katayama 1, Toshihisa Yasuda 1, Kunihiko Murata 1, Takeshi Ohkuma 2
1 Central Research Laboratory, Technology & Development Division, KANTO CHEMICAL Co., Inc.
7-1, Inari 1-chome, Soka-city, Saitama, 340-0003, Japan
2 Division of Chemical Process Engineering and Frontier Chemistry Center, Faculty of Engineering, Hokkaido University, Kita13 Nishi8, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido, 060-8628, Japan
utsumi-noriyuki@gms.kanto.co.jp

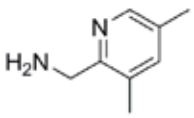
The DIPSkewphos/PICA derivative–Ru complexes indicate specific catalytic ability for the asymmetric hydrogenation. These catalysts hydrogenate polysubstituted aromatic ketones efficiently to afford chiral alcohols with excellent enantioselectivity. These catalysts are also effective for the asymmetric hydrogenation of γ- and δ-keto esters. The hydrogenation proceeds alternatively depending on the reaction conditions to afford chiral hydroxyesters or diols in excellent enantiomeric excess.

光学活性アルコール化合物は、医薬品など生理活性化合物の合成原料として需要が多く、その効率的な合成法が精力的に研究されている。中でもケトン類の触媒的不斉水素化反応による光学活性アルコール化合物の合成は、高い反応性、エナンチオ選択性、原子効率を誇る非常に有用な手法である。しかしながら、基質の構造によっては、反応性やエナンチオ選択性が不十分である場合も多く、解決すべき課題として残されていた。



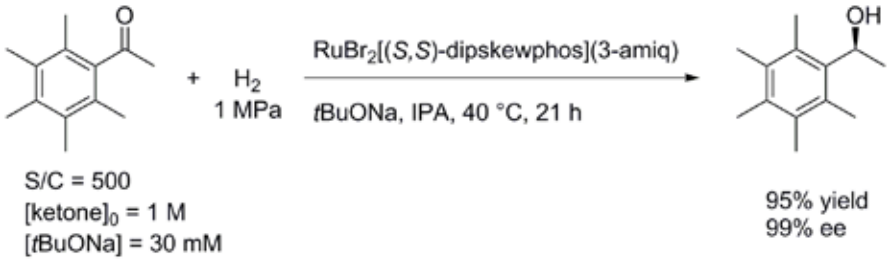


3-AMIQ

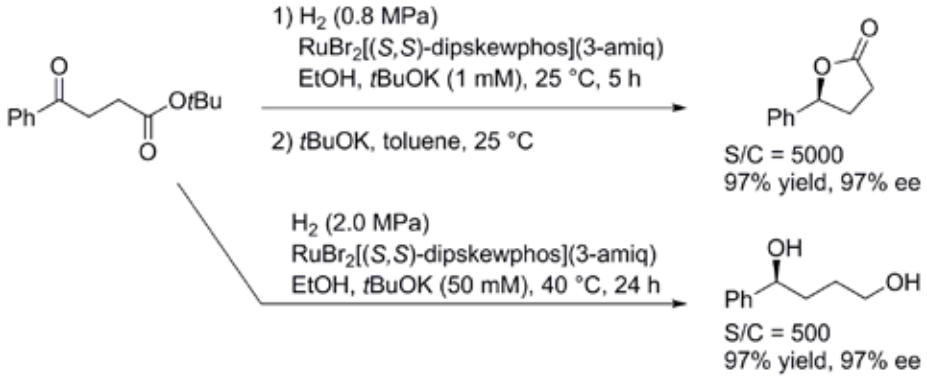


3,5-Me2PICA

我々は、DIPSkewphos/PICA誘導体–Ru錯体が、ケトン類の不斉水素化反応において他に類を見ない、極めて特徴的な反応性とエナンチオ選択性を示すことを見出した。すなわち、本系により、これまで効果的な不斉還元法が知られていなかった、立体障害の大きな多置換芳香族ケトン類の不斉水素化反応が高効率、高エナンチオ選択的に進行した。例えば、極めてかさ高く、水素化ホウ素ナトリウムを用いても還元反応が進行しない2′,3′,4′,5′,6′-ペンタメチルアセトフェノンは、1 MPaの水素雰囲気下、30 mMの*t*BuONa存在下に基質触媒比（S/C）500、40 ℃の条件で効率的に水素化され、99% eeの光学活性アルコールを95%の収率で与えた。



また、DIPSkewphos/PICA 誘導体–Ru 錯体は、ケトエステル類の不斉水素化反応にも有効に作用した [1)]。特に、γ- および δ-ケトエステル類の不斉水素化反応においては、反応条件を変更するだけで、光学活性ヒドロキシエステルと光学活性ジオールとを選択的に作り分けることに成功した。例えば、4-オキソ-4-フェニルブタン酸 *tert*-ブチルは、0.8 MPa の水素雰囲気下、1 mM の *t*BuOK 存在下に S/C = 5000、25 ℃の条件で効率的に水素化され、環化を経て 97% ee の光学活性ラクトンを97%の単離収率で与えた。一方、反応条件を水素圧 2 MPa、*t*BuOK 濃度 50 mM、S/C = 500、40 ℃に変更するとエステルの還元反応も進行し、97% ee の光学活性 1,4-ジオールが 97%収率で得られた。



このように DIPSkewphos/PICA 誘導体–Ru 錯体は、これまでによく知られている触媒とは異なる、特徴的な反応性と選択性を示す。この他にも、従来の触媒では反応性や選択性が不十分である基質において、本 DIPSkewphos/PICA 誘導体–Ru 錯体が有効に作用することが期待される。

1) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1386

1P-50

ファインバブル法と迅速反応条件最適化法による物質合成

静岡大学大学院 総合科学技術研究科 工学専攻
○松尾圭哉, Péter Vámosi, 金拓哉, 佐藤浩平, 鳴海哲夫, 間瀬暢之

Synthetic strategy using fine bubble and rapid reaction optimization method

Keiya Matsuo*, Péter Vámosi, Takuya Kon, 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

Continuous flow synthesis is suitable to optimize the reaction condition due to accurate control of reaction parameters and inline analysis using monitoring module. We herein developed a method to optimize reaction conditions based on the design of experiments and three-dimensional approximation using continuous flow microwave reactor. Furthermore, we have developed a gas-liquid reaction using fine bubbles (FB). In this work, we applied the FB and reaction optimization method to synthesize 5-aminoimizazole-4-carboxamide that is precursor of fairy compounds.

1970 年代、石油化学に代表されるバルクケミカルズにおいて、cm サイズの配管を用いたトンスケールの連続フロー合成が実用化されてきた。そして、2000 年代になり、学術界を中心に μm サイズの配管によるグラムスケールの合成が展開されてきた。しかし、高付加価値生産物であるファインケミカルズの連続合成は、複雑な構造分子や工程数の多さからフロー化が難しく、生産スケールに連続性があるにも関わらず、技術開発は非連続的（ミッシングリンク）である (Figure 1)。フロー手法による多段階合成を指向した反応を開発するには、工程数を減らすことが鍵であり、後処理が容易または必要としない反応開発が望まれる。また、グリーン・サステイナブル・ケミストリー（GSC）の観点から廃棄物削減・省エネルギー化が可能なフロー法による生産への移行が望まれている [1]。これらは当量反応や気体を用いる反応で解決できると考え、急速的・物質選択的に加熱または停熱する技術であるマイクロ波と、液相に気相を分散

Figure 1. フロー合成におけるミッシングリンク

させる技術であるファインバブル（FB）法に着目した。

マイクロ波は急速かつ物質選択的に加熱または停熱できるため、バッチ手法において広く用いられてきた。しかし、マイクロ波の浸透深さの制限により、大型容器でのスケールアップは困難である。そこで、フロー手法にマイクロ波を適用することでこの課題を解決できると考えた（Figure 2-1）。また、モニタリングモジュールによるインライン解析、実験計画法に基づく評価、三次元曲面近似を併用することにより反応条件を迅速最適化できると考えた（Figure 2-2）。これまでに、Fischer インドール合成をモデル反応として反応条件を最適化してきた。その結果、14 回の条件検討と曲面近似により、収率 99%の最適条件を 140 分で特定した。さらなる迅速最適化を目指し、流量を固定しマイクロ波出力を段階的に上昇させ、連続的に昇温することで短時間かつ網羅的に条件検討した。その結果、60 分の条件検討で最適条件を特定し、反応条件の迅速最適化を達成した。

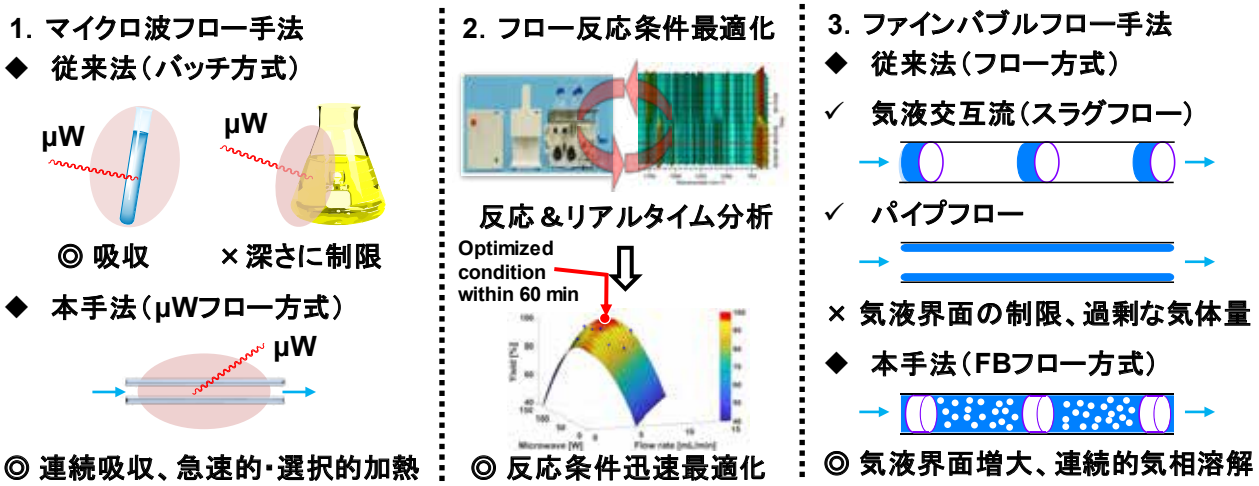


Figure 2. マイクロ波,ファインバブルフロー手法の特長とフロー反応条件迅速最適化手法

気相を反応剤とするフロー反応は、高コストかつ高リスクな耐圧容器を必要とせず、気相を取り除く操作のみで精製できることから工程数の削減が可能な反応様式である。従来の気相－液相フロー法として、気液交互流（スラグフロー）やパイプフローが知られている [2]。しかし、流路系内で気液が分離することによる気液界面の制限や、過剰量の気体を供給することによる排ガス処理などの課題がある。そこで、液体中にナノサイズの気体を高濃度に分散させる FB 技術を適用することでこれらの課題が解決できると考え、FB フロー手法を開発した（Figure 2-3）。

さらに、フロー反応条件最適化手法と FB フロー手法の集積化により、植物の成長調節作用を示すフェアリー化合物の前駆体である 5-aminoimidazole-4-carboxamide（AICA）[3]の合成に取り組んだ。合成手法には気相－液相反応を多く含み、後処理が気体の除去のみであることから、フロー反応の連続化が可能である。また、すべての反応においてフロー化ができるため、フロー反応条件最適化手法を適用して収率の向上を目指した。

参考文献

1) Fanelli, F.; Parisi, G.; Degennaro, L.; Luisi, R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 520.

2) Carl, J. M.; Ian, R. *Org. Proc. Res. Dev.* **2015**, *20*, 327.

3) Choi, J.-H.; Kawagishi, H. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1552.

一 般 講 演 要 旨

第２日目（7 月 27 日）

2P-01

PAT を活用したフロー反応における反応速度論解析

富士フイルム株式会社
○大森皓史，原田圭，松本秀樹，森田孝博，石田信也，和田健二

Reaction kinetics analysis in flow conditions using PAT

Koji Omori, Kei Harada, Hideki Matsumoto, Takahiro Morita, Shinya Ishida, Kenji Wada
FUJIFILM Corporation, 12-1, Ohgi-cho 2-Chome, Odawara-shi, Kanagawa 250-0001, Japan
koji.omori@fujifilm.com

We determined reaction rate constants in flow conditions using inline IR(PAT). This made us understand the bottleneck step and impurity production routes. Based on this information, we designed better prescriptions than before. In this presentation, we introduce how to use PAT equipments and results of PAT measurement data.

近年、化成品や医薬品原薬のプロセス開発においてフロー反応が注目されている。フロー反応は生産量に合わせて原料を流しながら連続的に投入することで、反応を精密に制御し、反応終了と同時に生成物を得ることができる。このフローの特性を活用することで、従来よりも高純度な製品を多品種少量生産のニーズに合わせて生産可能である。一方でより純度を高くするためには、詳細な反応の理解が不可欠である。そこで本報告では、メトラー社の React IR と RC-1 の 2 種類の PAT を用いることで反応を詳細に解析し処方設計に反映したので報告する。

2P- 02

水添反応での副生成物生成ルートの研究

1 メトラー・トレド（株）オートケム事業部, 2Novartis Pharma AG, Basel

○藤澤吉文 1, Sonja Kamptmann2

Root Cause of By-Product Formation in a Hydrogenation Reaction

Yoshifumi Fujisawa1*, Sonja Kamptmann2
1AutoChem Dept., Mettler Toredo K.K., 2 Novartis Pharma AG, Basel
6F Ikenohat Nisshoku Bldg. 2-9-7 Ikenohata, Taito-ku Tokyo 110-0008, Japan
Yoshifumi.fujisawa@mt.com

Manual sampling of hydrogenations is tedious and error prone since it includes releasing the pressure, purging the reactor with protecting gas, opening the reactor, taking the sample, closing the reactor, performing a leak test, purging the reactor with protecting gas, and pressurizing the reactor with H2. This is a time consuming procedure, especially when heterogeneous catalysts are involved.

Hydrogenations are often performed in pressure laboratories, which are located a distance away from analytical labs where offline sampling analysis takes place. This may cause delays and gaps in data collected during reactions which run frequently longer than eight hours.

A new laboratory device called EasySampler™ is applied to eliminate these sampling challenges by providing an automated and robust inline method of taking respresentative samples from reactions, even under diffi cult-to-sample conditions such as from elevated pressures, slurries, and other heterogeneous reactions.

By enabling us to capture streams of analytical data points at regular intervals, our scientists were able to establish a path to understanding the mechanism and the conditions which cause the critical by-product desalkoxy-3 formation. By adding quantitative HPLC measurements throughout the course of the pressure reaction, where sampling had previously been impossible, assumptions were quickly corrected and a realistic mechanistic model had been drawn. Based on that, better decisions were made which have improved productivity and shortened timelines to reach the next milestone in process development of a high-quality drug API.

The exact mechanism of formation of desalkoxy-3 and the root cause of desalkoxy-3, respectively, are still unclear. More experiments would be required to clarify the synthetic pathway. However, by overlaying H2 uptake curves with HPLC results taken at regular intervals during the hydrogenation experiments, we were

able to defi ne a stop criterion. This stop criterion can successfully be used on production scale to stop the hydrogenation at the right point in time, where the reaction is fi nished but only small and acceptable amounts of desalkoxy-3 have been formed assuring a product of high purity and quality.

EasySampler turned out to be a suitable sampling technology that effectively supported us in the elucidation of chemical pathways which has helped in the development of a safe and more robust chemical process.

2P-03

Gymnocin-B の LMNO フラグメントの合成研究

名城大薬
○堀 泰子, 山崎稚奈, 高澤圭輔, 坂井健男, 森 裕二

Synthetic syudy of the LMNO fragment of gymnocin-B

Yasuko Hori*, Wakana Yamazaki, Keisuke Takazawa, Takeo Sakai, Yuji Mori
Faculty of Pharmacy, Meijo University
150 Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya, 468-8503, Japan
mori@meijo-u.ac.jp

Gymnocin-B is a polycyclic ether natural product having fifteen contiguous *trans*-fused ether rings. Synthesis of the LMNO fragment is a bottleneck for total synthesis of gymnocin-B because the seven membered O ring has a large steric repulsion between *syn*-dimethyl groups. We have succeeded in constructing of the 2,7-dimethyloxepane ring through a 7-*endo* cyclization of tertiary alcohol to vinyl epoxide against the Baldwin rule. The cyclized product **11** was transformed to the O-ring epoxysulfone **13**, which will be used in the oxiranyl anion coupling with the L-ring triflate for the MN-ring construction.

Gymnocin-B は、赤潮渦鞭毛藻 *Karenia mikimotoi* から単離された、世界で 2 番目に長い連続縮環構造を持つポリ環状エーテルである。この巨大天然物の全合成に向けて最大の障壁となっているのが、梯子状構造の末端である O 環部位であり、*syn*-2,7-dimethyloxepane 骨格という非常に立体的に混んだ構造をとっている。それゆえ未だ全合成の報告はない。今回、LMNO フラグメントの構築に向け、Baldwin 則では通常不利とされる 7-*endo* 環化反応による効率的な *syn*-2,7-dimethyloxepane 骨格構築法を開発し、gymnocin-B の O 環エポキシスルホンの合成を行ったので報告する。

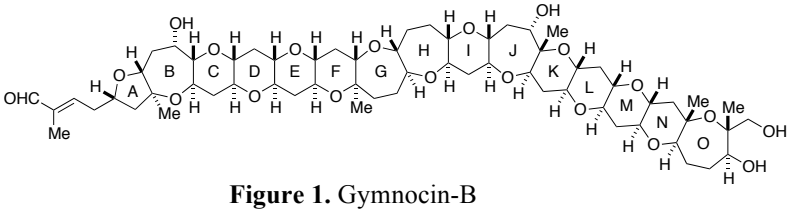
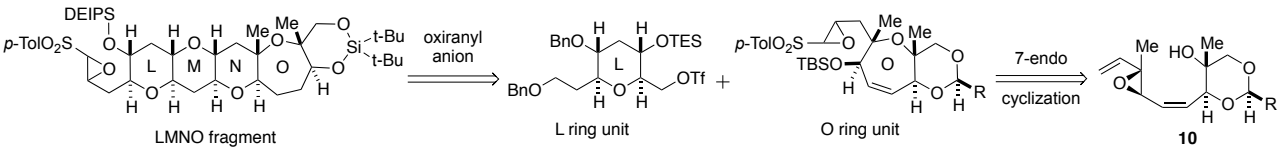


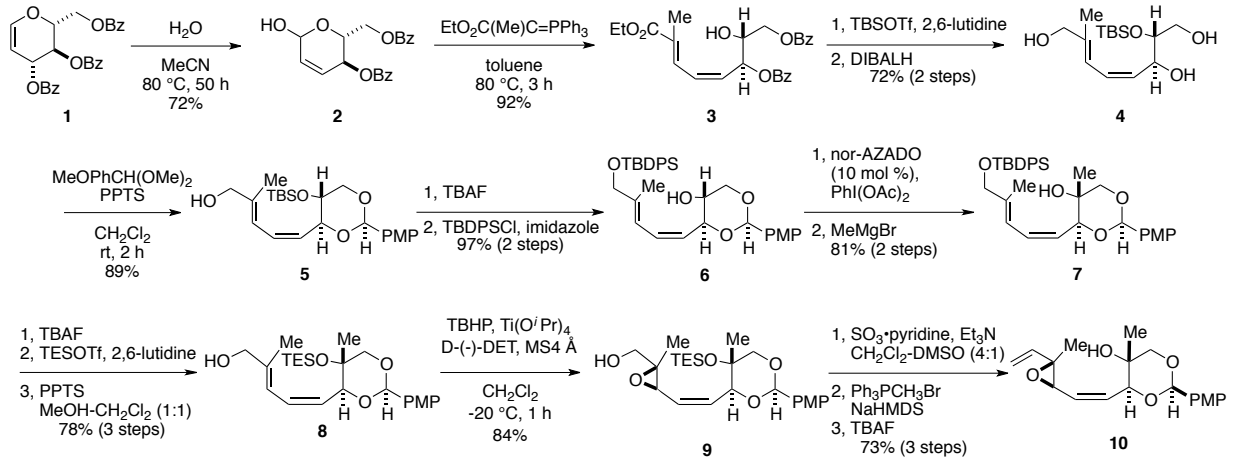
Figure 1. Gymnocin-B

我々は gymnocin-B を、3 つのフラグメントに分けて合成を目指している。このうち LMNO フラグメントは、既に合成している L 環トリフラートと O 環エポキシスルホンからオキシラニルアニオン法で合成する計画を立てた。この O 環ユニットの 7 員環は、ビニルエポキシド **10** を基質とする 7-*endo* 環化反応で構築することにした。(Scheme 1)



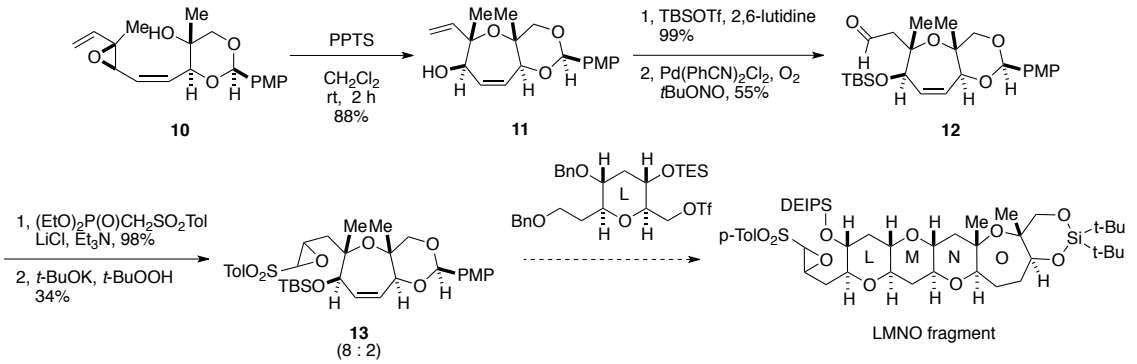
Scheme 1. LMNO フラグメントの逆合成解析

Tri-*O*-benzoyl-D-glucal (**1**)を Ferrier 転位させて *cis*-オレフィンを含む環状ヘミアセタール **2** を得た。ついでそのまま Wittig 反応を施し、*cis-trans* のジエノエート **3** を高収率、高選択的に得た。ついで第三級アルコールを TBS 保護し、DIBAL で 3 つのエステルを全て還元してアリルアルコール **4** へと誘導した。得られたアリルアルコール **4** の 1,3-ジオール部位を *p*-methoxybenzylidene 基により保護し、TBS 基の除去と第一級アルコールの TBDPS 保護を行った。そして、*syn*-2,7-dimethyloxepane 環の 2 位のメチル基を導入するため、岩渕らが開発した nor-AZADO 酸化により第二級アルコールをケトンとした後に MeMgBr を反応させた。メチル付加はアキシアル側から高立体選択的に進行し、目的の異性体 **7** を高収率で得ることができた。続いて、脱保護と TES 化でアリルアルコール **8** とし、Sharpless 不斉エポキシ化を行い、立体選択的にエポキシド **9** を得た。更に Parikh-Doering 酸化、Wittig 反応を施しビニルエポキシドを得た後、第三級アルコールへと脱保護することで 7-*endo* 環化を行うための基質 **10** へ誘導した。(Scheme 2)



Scheme 2. 立体選択的なビニルエポキシド **10** の合成

基質 **10** を PPTS と反応させることによって、7-*endo* 環化体 **11** を 88%という高収率で得ることに成功した。この O 環ユニット **11** を TBS 化し、末端ビニル基を逆 Markovnikov 型の Wacker 酸化によりアルデヒド **12** とした。続いて HWE 反応によりビニルスルホン体とし、*t*-BuOOK でエポキシ化して O 環エポキシスルホン **13** を得ることに成功した。この後、L 環トリフラートをオキシラニルアニオン法でカップリングさせ LMNO フラグメントを構築する予定である。(Scheme 3)



Scheme 3. O 環エポキシスルホン **13** の合成

2P-04

脱塩チューブを用いたリン酸塩緩衝液条件でのオンラインLC/MSによる不純物分析

エムエス・ソリューションズ（株）
○清水幸樹, 髙橋豊

LC/MS analyses of impurities under the phosphate buffer using the online desalination tube

Sachiki Shimizu*, Yutaka Takahashi
MS-Solutions Ltd.
18-13, Ogawanishimachi 2-chome, Kodaira-shi, Tokyo, 187-0035, Japan
sachiki.mssol@gmail.com

By high qualitative ability, LC/MS analyses of impurities in the process development is very important. Because the detection is possible at the low wavelength, phosphate buffer is frequently used for a HPLC mobile phase. However, it is difficult to use it for the online LC/MS analysis because the phosphate buffer is nonvolatile. Therefore, we developed a method of the online LC/MS analysis under the phosphate buffer by converting phosphate ions into volatile ions, using ion-exchange resin.

プロセス開発における不純物分析において、高速液体クロマトグラフ質量分析計(LC-MS)は、高感度で定性能力が高いことから威力を発揮している。一方で HPLC 分析用の移動相溶媒には、低波長でも検出が可能で分離能力が高いことから、リン酸塩緩衝液が汎用されてきた。しかし、リン酸塩緩衝液は不揮発性であるため、MS のイオン化部で析出し、イオンの導入が困難になることや目的成分のイオン化を抑制することから、オンラインでLC/MSの測定に用いることはできない。そこで、我々は、イオン交換樹脂を用いてリン酸塩を揮発性のイオンに変換することで、リン酸塩緩衝液を用いた条件においてもオンラインでLC/MS を測定する方法を開発したので報告する。

オンライン脱塩チューブ（ソルナックチューブ）を含むLC-MS システムをFig.1に示す。溶離液中のリン酸塩は、ソルナックチューブ中のイオン交換樹脂に吸着され、揮発性イオンに変換される。

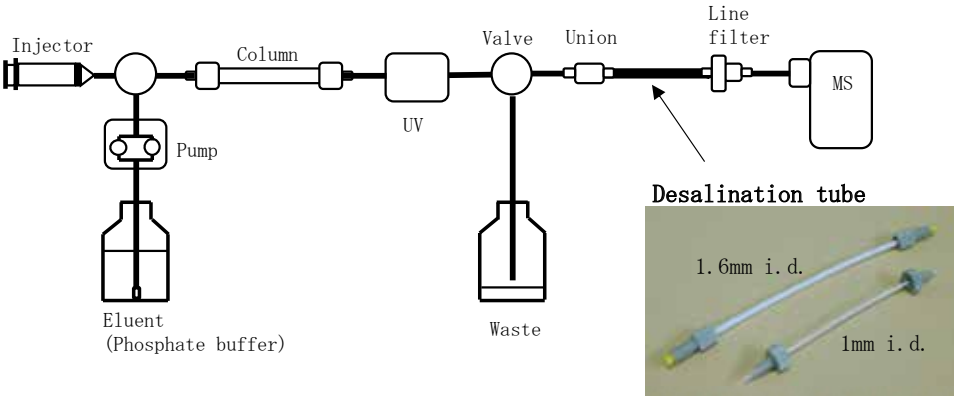
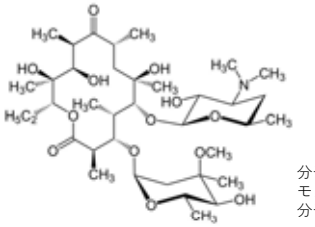


Fig.1 Schematic of experimental apparatus

多くの感染症に適応があるマクロライド系抗生物質の１つであるエリスロマイシン(erythromycin)を試料として、リン酸塩緩衝液を用いたLC条件で分析を行った。尚、エリスロマイシンは、UV吸収が弱いことから低波長での検出が必要であり、局方でも215 nmで検出している。



分子量：733.93
モノアイソトピック質量 ： 733.4612
分子式：$C_{37}H_{67}NO_{13}$

HPLC及びMSの測定条件をFig.2に示す。

【HPLC条件】

装置	:	Agilent 1200
カラム	:	TOSOH ODS-100V, 40 ℃ (3μm, 2.0 mm i.d.×100 mm)
移動相	:	A ･･･ **10mM KH_2PO_4水溶液** B ･･･ CH_3CN A/B=80/20 ⇒ 20/80 (0’⇒10’)
流量	:	0.3 ml/min
検出器	:	UV (215 nm)
試料	:	エリスロマイシン試薬 50 ppm溶液
注入量	:	5 μL

【MS条件】

装置	:	JEOL JMS-T100LP
イオン化法	:	ESI Pos.
ニードル電圧	:	2000 V
オリフィス１電圧	:	65 V
脱溶媒室温度	:	250 ℃
オリフィス１温度	:	100 ℃
測定範囲	:	*m/z* 50～1000
ソルナックチューブ	:	**CFAN10100**

Fig.2 Conditions of HPLC and MS

リン酸塩緩衝液条件で、LC/MSをオンラインで測定した結果をFig.3に示す。エリスロマイシン中に検出された不純物は、精密質量から、Xはエリスロマイシン+酸素(+16)， Yはエリスロマイシン-CH_2 (-14)， Zはエリスロマイシン+酸素-2H (+14) と推定することができた。

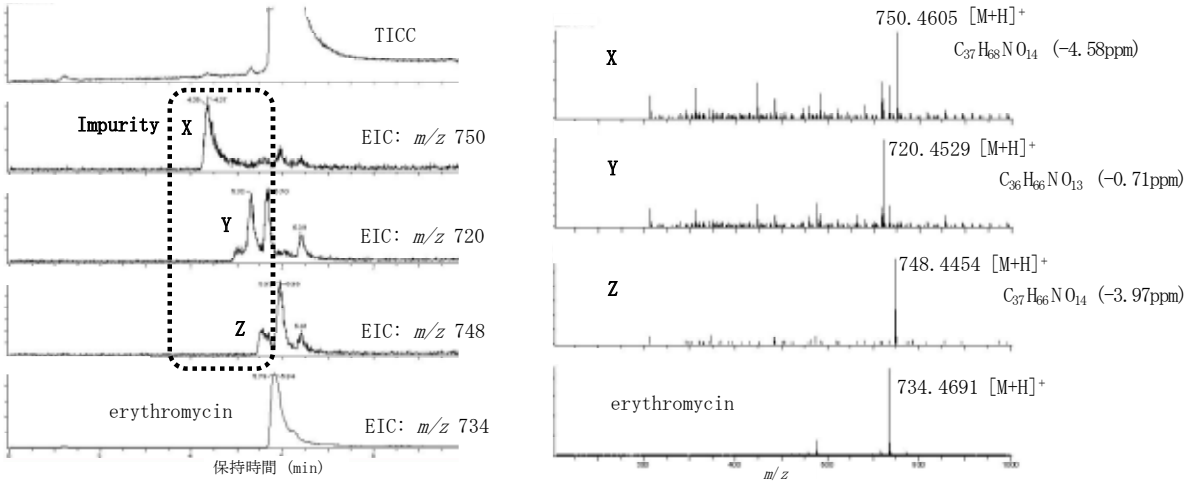


Fig.3 TICC, EIC and mass spectra of erythromycin impurities

今回開発した脱塩チューブを使用することで、リン酸塩緩衝液を使用した溶離液でもオンラインでLC/MSの測定が可能となった。目的成分のイオン交換樹脂への吸着など課題はあるが、本技術を適用することで、プロセス開発時の不純物解析の迅速化が期待できる。

【謝辞】今回の検討にあたり、日本電子株式会社に多大なご協力を頂きました。御礼申し上げます。

2P-05

高い分取性能を有するアミロース誘導体型キラル分離用カラムの開発

（株）ワイエムシィ
○渡部毅, 小林昌秀, 山田喜彦, 岩舘丈央, 岩舘淳子, 泉川智子, 森田千尋, 野澤さお子, 黒田典孝

Development of Amylose-based Chiral Separation Column with Excellent Preparative Performance

Tsuyoshi Watabe*, Masahide Kobayashi, Yoshihiko Yamada, Takehiro Iwadate, Junko Iwadate, Tomoko Izukawa, Chihiro Morita, Saoko Nozawa, Noritaka Kuroda
YMC Co.,Ltd.
59 Yonnotsubo-cho Iwakuraminami, Sakyo-ku, Kyoto 606-0033, Japan
watabe@ymc.co.jp

Chiral chromatography, which is a simple and useful purification technique for preparative purposes, has an important role in many industry fields. In order to improve the preparative performances of chiral chromatography, we developed the manufacturing process of the amylose-based chiral separation column (CHIRAL ART Amylose-C/Alcyon SFC CSP Amylose-C) applied for our preparative HPLC/SFC contract services. The developed column named as CHIRAL ART Amylose-C Neo/Alcyon SFC CSP Amylose-C Neo showed better resolution (Rs) values for many racemic compounds than the original Amylose-C and also the competitive columns. Additionally, Amylose-C Neo gave preferable chromatographic peak shapes under high loadings, resulting in the excellence preparative performances. In this poster, we present the preparative performances of Amylose-C Neo through some cases.

キラルクロマトグラフィーは、簡便で実用性の高い分取精製手法であり、その重要度はあらゆる産業分野において高まっている。クロマトグラフィーを用いたキラル化合物の分取精製では多糖誘導体型キラル分離用カラムが広く用いられており、その性能向上は今も求められ続けている。

多糖誘導体の中でも amylose tris(3,5-dimethylphenylcarbamate)をキラルセレクターとしたキラル分離用カラム CHIRAL ART Amylose-C/Alcyon SFC CSP Amylose-C（Fig.1）は、我々の HPLC/SFC 受託精製サービスにおいても使用頻度が高い。そこで我々は、Amylose-C 従来品の製法に改良を加え、分取性能を向上した CHIRAL ART Amylose-C Neo/Alcyon SFC CSP Amylose-C Neo を開発した。

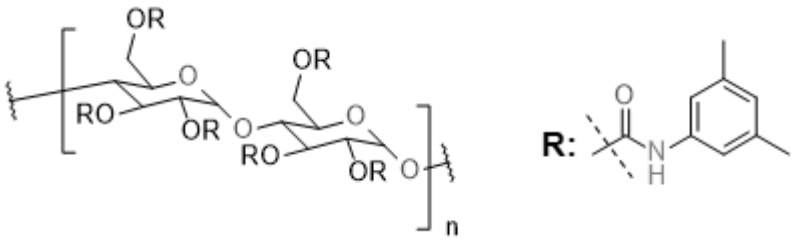


Fig.1. Amylose-C のキラルセレクター

Amylose-C Neo は、従来の Amylose-C と同じキラルセレクターであるため、分離対象となる化合物は従来と酷似しているが、性能改善により分離度（Rs）を大幅に向上させることに成功した（Fig.2）。

また Amylose-C Neo のクロマトグラムにおけるピーク形状は、試料負荷量を増やしても良好であり、従来の Amylose-C よりも高い分取性能を有することが確認された（Fig.3）。本発表では、CHIRAL ART Amylose-C Neo/Alcyon CSP Amylose-C Neo の分取性能について実例を示して報告する。

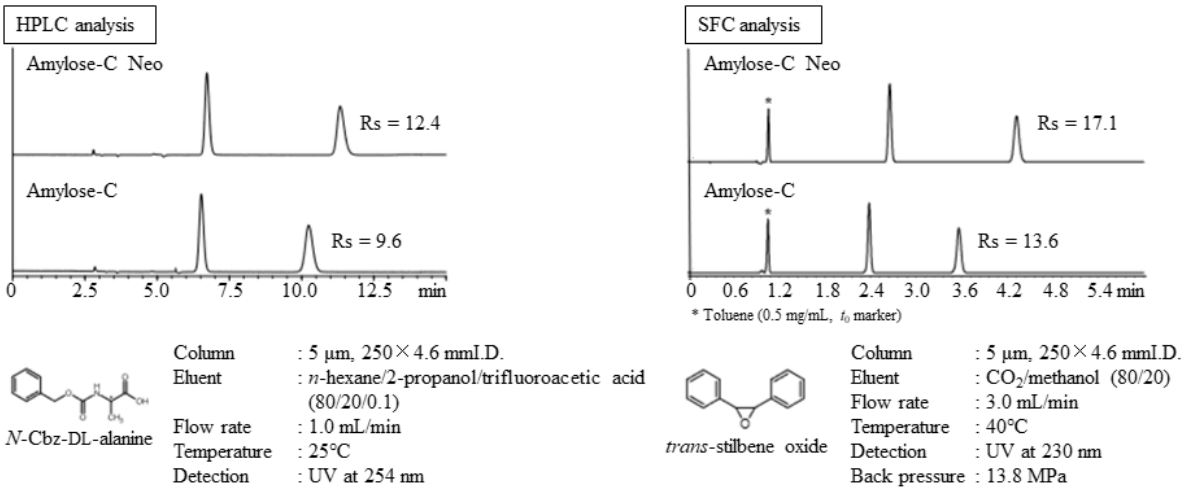


Fig.2. 従来品と改良品の分離性能比較

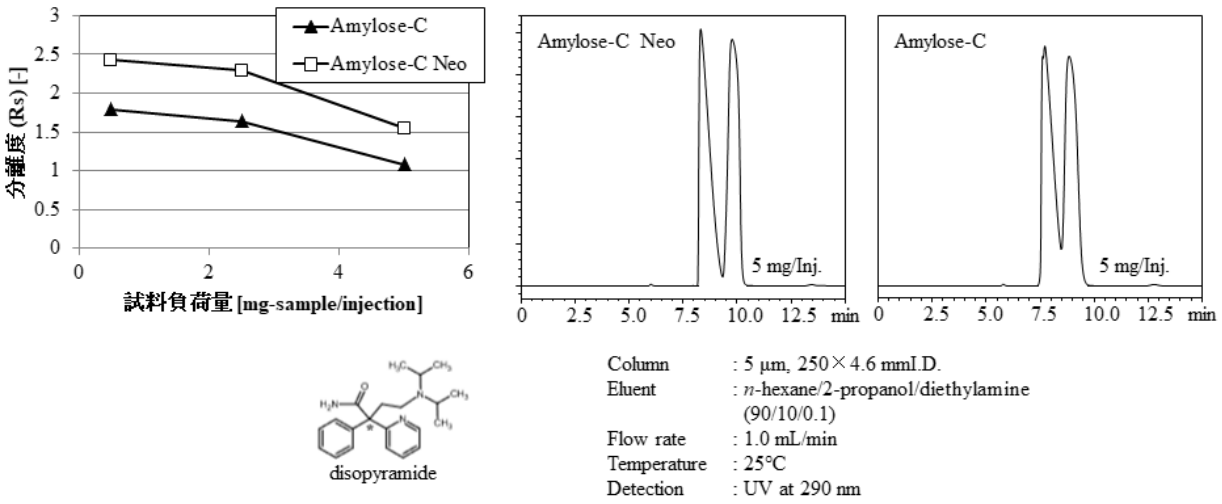


Fig.3. 従来品と改良品の試料負荷量比較

2P-06

グリセリンの触媒的不斉変換と短工程セラミド合成

長崎大学大学院
○上野瑞貴, 宮本圭介, 山本耕介, 栗山正巳, 尾野村治

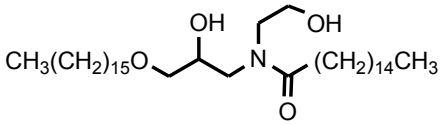
Catalytic asymmetric transformation of glycerine and its application to facile preparation of ceramide

Mizuki Ueno*, Keisuke Miyamoto, Kosuke Yamamoto, Masami Kuriyama, Osamu Onomura
Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University
1-14, Bunkyo-machi, Nagasaki, 852-8521, Japan
onomura@nagasaki-u.ac.jp

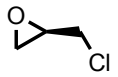
Ceramides are essential component for a human because they tether horny layer cells each other and water. Despite this fact, most of the commercially available ceramides are racemic. Thus their activity and safety don't secure absolutely. Therefore, we set about synthesis of chiral Sphingolipid E which has similar function to the ceramide from glycerine to expand further develop cupper-catalyzed asymmetric desymmetrization of glycerine which was reported by our laboratory. Chiral Sphingolipid E was expected more water retaining action and the feeling of use compared with racemic one.

セラミドは、肌の角層細胞同士や水分を繋ぎ止める働きをし、人体において必須の成分である。天然のセラミドは、ヒトの肌への馴染みがよく、また肌自身のセラミド合成を促進するといったメリットがある一方で、品質が安定しない、非常に高価であるといった問題がある。花王が開発した下記化合物 **1** は Sphingolipid E とよばれ、天然のセラミドと同様の効果を持つセラミド機能物質であり、美容液中に有効成分として添加され市販されている。しかし、このような市販のセラミド機能物質はほとんどがラセミ体であり、光学活性体とすることによる活性の増強や安全性の一層の確保に期待が持たれる。

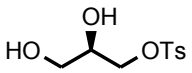
一方、グリセリンは近年急速に普及しているバイオディーゼル燃料を生産する際の主要な副産物であり、有効な使途がなく余剰している。当研究室では、キラル銅触媒を用いたグリセリンの高収率かつ高選択的な不斉非対称化し、光学活性医薬品の原料となるキラル C3 ユニットである glycerol tosylate(**3**)の合成に成功している。



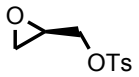
Sphingolipid E (**1**)



epichlorohydrin (**2**)

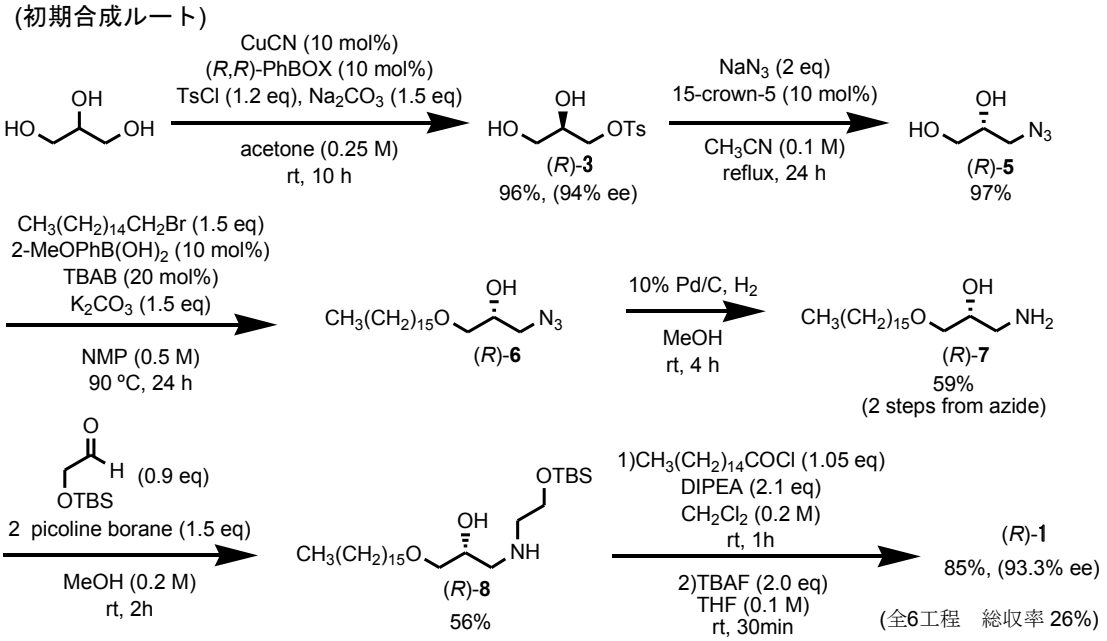


glycerol tosylate (**3**)



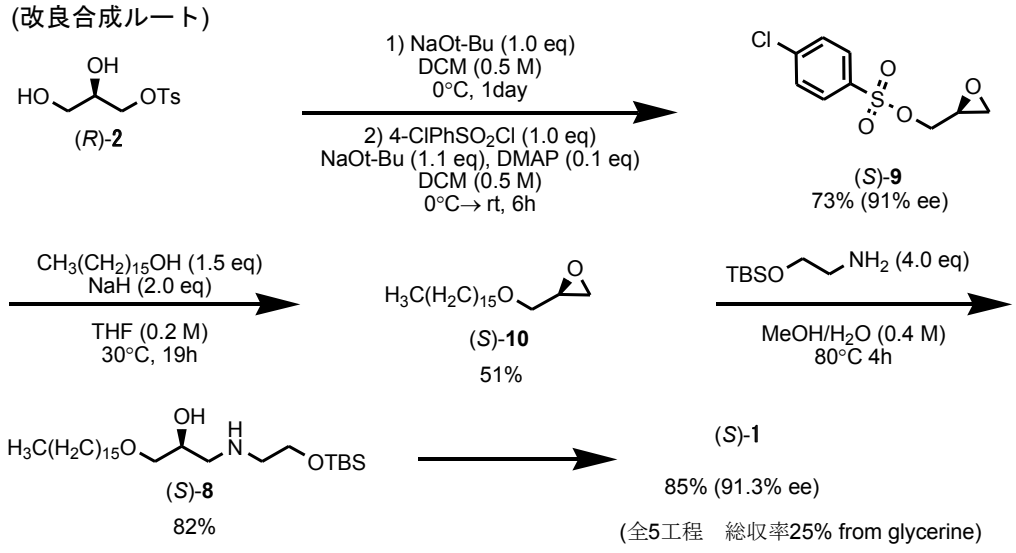
glycidyl tosylate (**4**)

今回、グリセリンの不斉非対称化の展開として、(*R*)-体の Sphingolipid E の合成に着手した。初期合成ルートを以下に示す。



ここでは、(*R*)-**3** から NaN_3 によるアジ化、Williamson ether 化を経てアミン(*R*)-**7** へ水添し、還元的アミノ化によりアルキル鎖を導入し(*R*)-**8** とした。続くアシル化、TBS 基の脱保護を経て目的の(*R*)-**1** の合成に成功した。光学純度は維持しており、総収率 26%であった。

続いて、NaN_3 の使用を回避する改良ルートの探索も行った。エポキシ環を経由しアミンを求核付加させる、初期ルートより 1 工程短い合成経路だが逆の絶対配置の(*S*)-**1** を合成できた。しかし、(*S*)-**1** は著しく光学純度が低下していた。ここでは Glycidyl tosylate(*S*)-**4** のエーテル化工程でラセミ化が起きていたため、より脱離能の高い 4-Cl 基を持つ(*S*)-**9** に変えたところ、高い光学純度で(*S*)-**1** を得ることができた。



2P-07

$PhI(OAc)_2$ と LiBr の組み合わせによるメトキシベンジルアルコール類からの脱ヒドロキシメチル臭素化反応の開発

[1]近畿大薬、[2]名城大農、[3]立命館大総研　創薬科学研究セ
柴田彩杏[1]、北本沙羅[1]、藤村一真[1]、濱本博三[2]、中村光[1,3]、三木康義[1,3]、○前川智弘[1]

Dehydroxymethyl bromination reaction of methoxybenzyl alcohol using the combination of $PhI(OAc)_2$ and LiBr

Ayako Shibata, Sara Kitamoto, Kazuma Fujimura, Hiromi Hamamoto, Akira Nakamura, Yasuyoshi Miki, Tomohiro Maegawa*
School of Pharmaceutical Sciences, Kindai University, 3-4-1 Kowakae, Higashi-osaka, Osaka 577-8502, Japan
Faculty of Agriculture, Meijo University, 1-501 Shiogamaguchi, Tempaku, Nagoya 468-8502, Japan
Research Organization of Science and Technology, Research Center for Drug Discovery and Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University, 1-1-1, Nojihigashi, Kusatsu, Shiga 525-8577, Japan
maegawa@phar.kindai.ac.jp

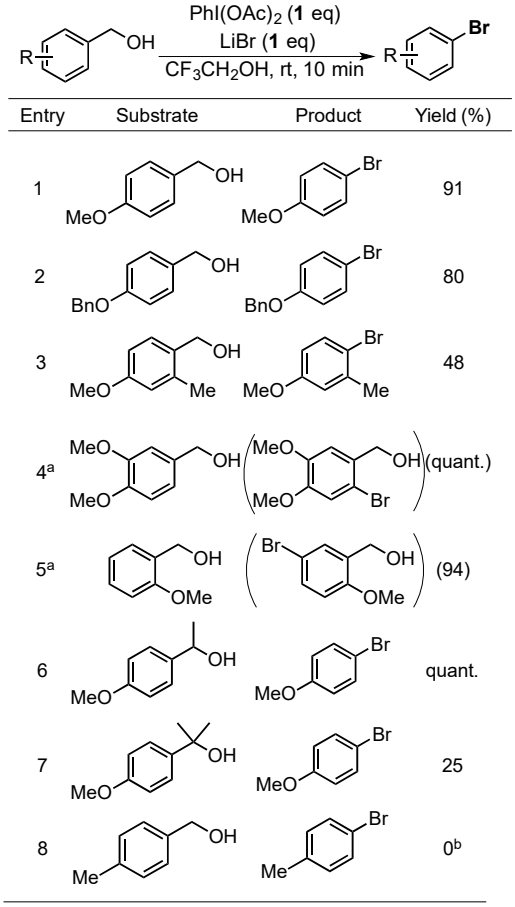
Organic halides are the important class of compounds in organic syntheses and widely used as a synthon in a variety of fields. Decarboxylative halogenation is one of the method to make organic halides and converts the carboxylic acids to the corresponding halides. We have developed the decarboxylative halogenation of aromatic carboxylic acids using the combination of hypervalent iodine reagents and alkali metal halide.
In this report, we developed a novel dehydroxymethyl bromination reaction of methoxybenzyl alcohol using the combination of $PhI(OAc)_2$ and LiBr in CF_3CH_2OH. Selective monobromination and dibromination is possible by changing the equivalent of reagents.

炭素－炭素結合形成反応は、医薬品、天然物、農薬、機能性分子などの合成手段として用いられている。そのため、その基質となる芳香族ハロゲン化物は非常に重要な合成素子であるといえる。芳香族ハロゲン化物の合成法の 1 つとして、芳香族カルボン酸の脱炭酸的ハロゲン化反応があり、Hunsdiecker 反応が代表的な方法として知られている。当研究室ではこれまでに超原子価ヨウ素試薬を用いた芳香族カルボン酸に対する脱炭酸的ハロゲン化反応の開発を行っており、$(CF_3)_2CH_2OH$ 中 $PhI(OAc)_2$ と金属ハロゲン化物との組み合わせにより、電子豊富な芳香族カルボン酸を対応するハロゲン体へと変換することに成功している。[1)] 一方、メトキシベンジルアルコール類から臭素化体への変換反応は、近年数例報告されているが、いずれもベンジルアルコールの酸化反応の検討過程で副生成物として生成しており、収率が低く、基質一般性も検討されておらず、方法論としては確

立されていない。そこで本研究では、メトキシベンジルアルコールに対して脱炭酸的ハロゲン化反応の条件を適用することで、ベンジルアルコール類からの直接的な臭素化反応の確立を目指し、検討を行なった。まず、4 位にメトキシ基を有する 4-methoxybenzyl alcohol を基質として、室温下、$PhI(OAc)_2$ 3 当量、LiBr 3 当量の条件で溶媒検討を行った。先の研究で良好な結果を得たフルオロ系溶媒の CF_3CH_2OH を用いた場合、ジブロモ化された 2,4-dibromoanisole が 93%と良好な収率で得られた。一方、MeCN を用いた場合ではモノブロモ化が進行した 4-bromoanisole が 81%で得られた。それ以外の溶媒ではモノブロモ化は進行したが、副生成物も生成し、収率は低下した。次に当量を減らし、CF_3CH_2OH 中、$PhI(OAc)_2$ 1 当量、LiBr 1 当量の条件で反応を行ったところ、91%の収率でモノブロモ体を与えた。そこで CF_3CH_2OH 中、$PhI(OAc)_2$ 1 当量、LiBr 1 当量をモノブロモ化の条件、$PhI(OAc)_2$ 3 当量、LiBr 3 当量をジブロモ化の条件として、種々のベンジルアルコールを用いて基質検討を行った（Table 1, 2）。

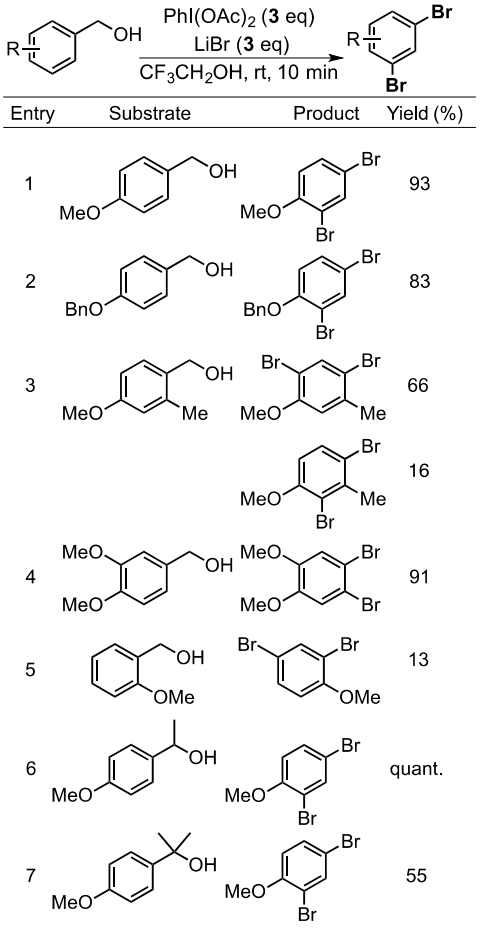
p 位にメトキシ基を有する基質ではいずれも目的の反応が進行したが、モノブロモ化においては、ジメトキシ基を有する基質では芳香環の直接的ブロモ化が優先した。また *o* 位にメトキシ基を有する基質はモノブロモ化では目的の反応は進行しなかったが、ジブロモ化においては低収率ながら反応が進行した。また、第 2 級ベンジルアルコールでは収率よく反応が進行し、第 3 級ベンジルアルコールでも収率の低下は見られたものの目的の反応が進行することが分かった。一方、メチル基を有する基質では目的の反応は進行しなかった。ポスター発表では、本反応の反応機構についても考察する。

Table 1. Monobromination of methoxybenzyl alcohols



a) Direct bromination of aromatic ring was occurred.
b) The corresponding aldehyde was obtained.

Table 2. Dibromination of methoxybenzyl alcohols



＜参考文献＞

1) a) *Synlett* **2010**, 2593. b) *Synlett* **2011**, 1563. c) *Heterocycles*, **2015**, 91, 561.

2P-08

キラルリン酸金属塩を用いたインドールとアルキル基置換ニトロスチレンとの Friedel-Crafts アルキル化反応によるインドール誘導体の不斉合成

学習院大学　理学部
○金子美桜，Ignacio Ibáñez Sánchez，秋山隆彦

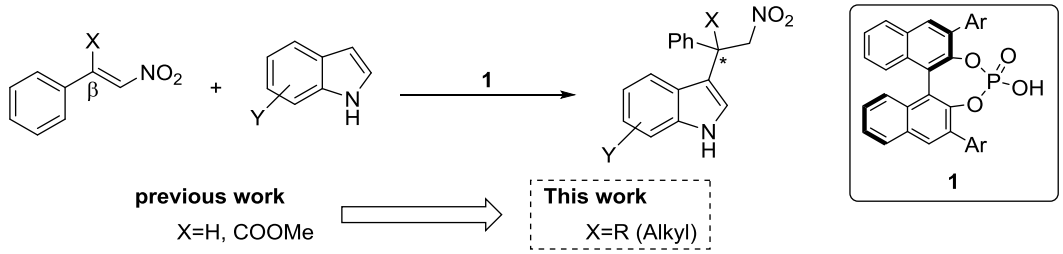
Enantioselective Friedel-Crafts Alkylation Reaction of Indoles with non-activated *β*-Alkyl-*β*-Nitrostyrenes Catalyzed by Chiral BINOL Phosphates

Mio Kaneko*, Ignacio Ibáñez Sánchez, Takahiko Akiyama
Department of Chemistry, Gakushuin University
1-5-1, Mejiro, Toshima-ku, Tokyo, 171-8588, Japan
Email address: me0331.k@gmail.com

The catalytic asymmetric Friedel-Crafts alkylation reaction of indoles with activated alkenes is one of the most straightforward methods for the synthesis of chiral aromatic indole derivatives bearing all-carbon quaternary stereocenter. We will report an enantioselective Friedel-Crafts alkylation reaction of indoles with *β*,*β*-disubstituted nitroalkenes leading to adducts bearing all-carbon quaternary centers in good yields with excellent enantioselectivities. The key to success was the use of a chiral calcium BINOL bis(phosphate) complex as a Lewis acid catalyst.

第四級炭素は多くの生理活性化合物、天然物中に含まれる有用な骨格であり、その立体選択的な構築は有機合成化学における重要な研究課題の一つである。インドールとニトロアルケンとの Friedel-Crafts アルキル化反応は、インドールの三位に第四級不斉炭素を有するキラルな芳香族インドール誘導体を合成する、最も直接的な方法の一つである。当研究室では、キラルリン酸を Brønsted 酸触媒として用い、インドールとメトキシカルボニル基などの電子求引性基を有するニトロスチレンとのエナンチオ選択的 Friedel-Crafts アルキル化反応が、効率よく進行することを見出している (Scheme 1)[1]。一方、アルキル基置換ニトロスチレンは反応性が低いため、インドールとのエナンチオ選択的 Friedel-Crafts アルキル化反応は過去に一例しか報告されておらず、不斉収率が必ずしも高くないなどの問題点もあった [2]。

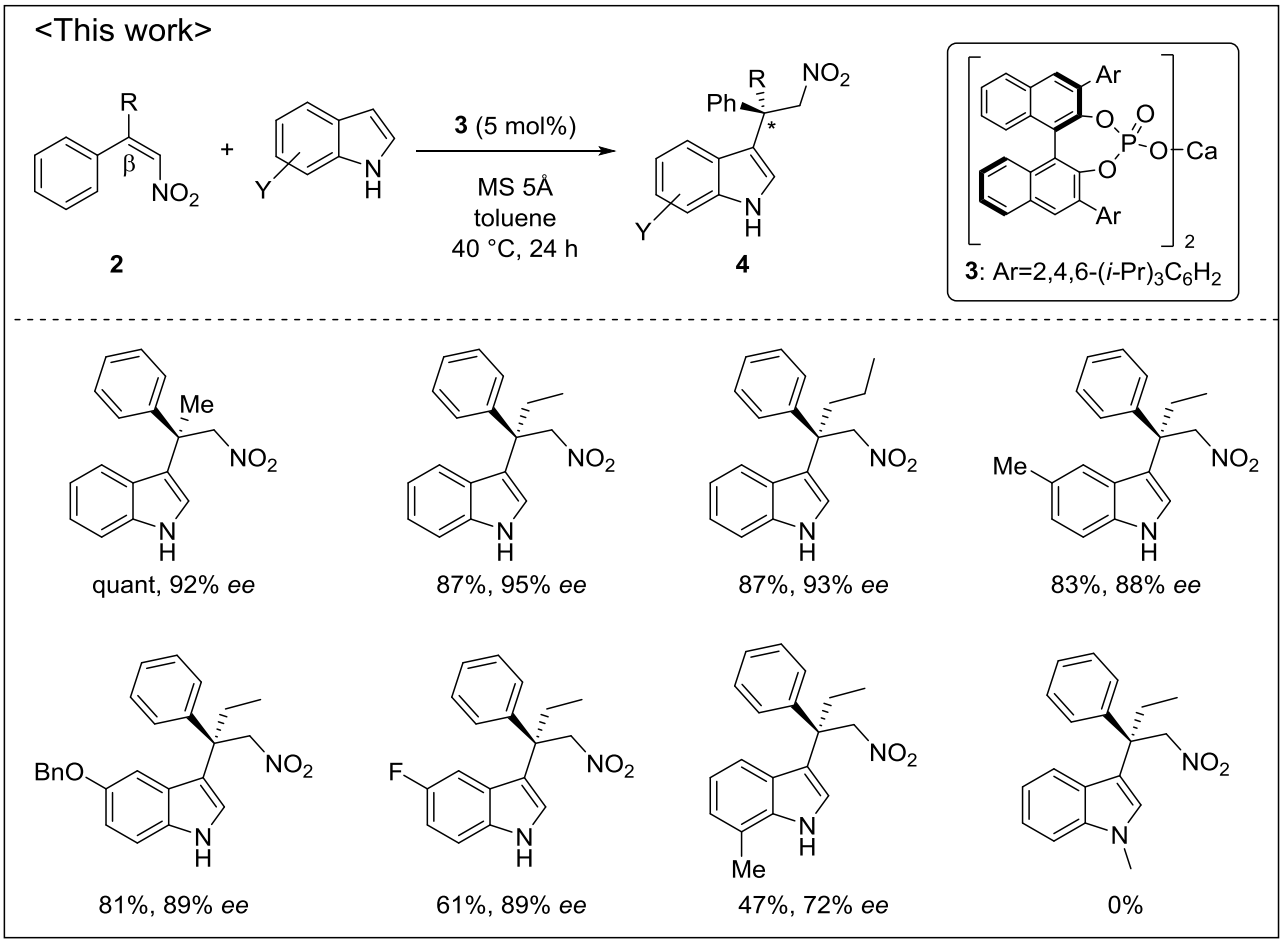
Scheme 1



このような背景のもと、当研究室で開発したキラルリン酸を用い、インドールと電子求引性基を持たないニトロスチレンとのエナンチオ選択的 Friedel-Crafts アルキル化反応の開発を目指し研究を行った。

キラルリン酸(5 mol%)及び MS5Å存在下、トルエン中においてエチル基置換ニトロスチレン **2a** (R= Et)にインドールを作用させたが、対応する付加体 **4a** は得られなかった。興味深いことに、キラルリン酸カルシウム塩 **3** を用い、*Z* 体のニトロスチレン **2a** を作用させたところ、付加反応が効率よく進行し、第四級炭素骨格を持つキラルなインドール誘導体 **4a** (R= Et, Y= H)が収率 87%、不斉収率 95% ee で得られた。本 Friedel-Crafts アルキル化反応は様々なアルキル基置換ニトロアルケンやインドール誘導体に適用可能であり、対応する付加体が良好な収率かつ光学純度よく得られた。

Scheme 2



一方、インドールの一位に置換基を有する化合物を用いた際に反応が全く進行しなかったことから、本反応はキラルなリン酸金属塩がルイス酸触媒としてニトロ基を活性化し、またインドールの窒素上の水素とホスホリル基の酸素が水素結合をした中間体 **5** を経て反応が進行していると考えられる(Figure 1) 。

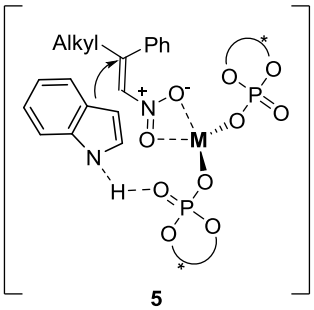


Figure 1

【参考文献】

1) a) Itoh, J. Fuchibe, K. Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4016. b) Mori, K. Wakazawa, M. Akiyama, T. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1799.

2) Wu, H. Sheng, W,-J. Chen, B. Liu, R,-R. Gao, J,-R. Jia, Y,-X. *Synlett*. **2015**, *26*, 2817

2P-09

チオール担持した新規シリカゲル粒子 DualPore の パラジウムスカベンジャーとしての活性評価

[1](株)ディーピーエス、[2]岐阜薬科大学、[3]浜理薬品工業(株)
○宮本利一[1]，小川綾[2]，松尾知寛[2]，市川智大[2]，白鴻志[1]，目黒寛司[1,3]，山田強[2]，澤間善成[2]，佐治木弘尚[2]

Performance Evaluation as a Metal Scavenger of Newly Developed DualPore Silica Beads with Thiol Ligand

Riichi Miyamoto[1*], Aya Ogawa[2], Tomohiro Matsuo[2], Tomohiro Ichikawa[2], Hong-zhi Bai[1], Kanji Meguro[1,3], Tsuyoshi Yamada[2], Yoshinari Sawama[2], and Hironao Sajiki[2]
[1]DPS Inc., 1-39-2215 Goryo-Ohara, Nishikyo-ku, Kyoto 615-8245, Japan, [2]Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University, [3]Hamari Chemicals, Ltd.
miyamoto@dps-inc.co.jp

The newly developed ‘dual-pore’ silica beads which were fabricated to pulverize the monolithic silica gel with the bimodal pore structure have been expected to the efficient solid support in flow chemistries of absorption, separation, or catalytic reactions. It is based on the perfusion theory which is attributed to an acceleration of flow diffusion and the convection inside the particle derived from the hierarchical pore structure consisted of through- and small-pores in the beads. Here, we report the excellent palladium scavenger using the thiol-modified dual-pore silica beads and the practical absorption abilities in diluted $Pd(OAc)_2$ in methanol (50 ppm) and the eluted palladium species from the Sonogashira coupling reaction using a Pd/C catalyst as a model of eluted palladium.

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 DualPore は、送液抵抗が小さく拡散効率が良いことからフローケミストリーにおける不均一系素材としての適用が期待される。これは DualPore 粒子内の網目骨格により、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稀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、溶出パラジウムのモデルとして $Pd(OAc)_2$ メタノール溶液（50 ppm）とともに、パラジウム-炭素を触媒とした実際の薗頭カップリング反応の際に溶出したパラジウム種に対する吸着性能も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 DualPore 粒子（粒子径範囲 50/200 μm、メルカプト基導入量 1.1 mmol/g）を、直径 5.5 ×長さ 10 mm（体積 240 μL）となるようにポリプロピレン製カラムに充填したカートリッジを作製し、50 ppm の $Pd(OAc)_2$ メタノール溶液をカート

リッジに 3 mL/min の送液速度で移送し、出口の溶出液に残存するパラジウム量を原子吸光法で測定した。その結果、100 mL 送液しても総量の 98%程度に相当するパラジウムがカートリッジに吸着された。また、5 ppm の $Pd(OAc)_2$ メタノール溶液の場合には 100 mL 送液しても溶出はほとんど認められなかった（図 1）。

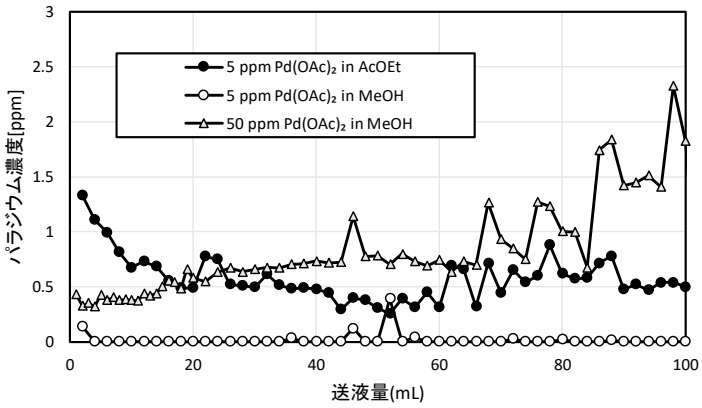


図 1　$Pd(OAc)_2$ メタノール溶液（50 ppm）を用いたカラム吸着の検討結果

次に、実際の薗頭カップリング反応で溶出したパラジウム種の吸着効率を検証した（図 2）。2-プロパノール溶媒中でパラジウム炭素を触媒として薗頭カップリング反応を実施し、パラジウム炭素をろ去した反応液をメタノールで 50 mL にメスアップしてカラムに通した。メスアップした反応液 5 mL を自然落下（流量 0.07 mL/min、接触時間 214 秒）でカラムに通した結果、入り口のパラジウム濃度 5.33 ppm が出口では 0.40 ppm まで低下した。

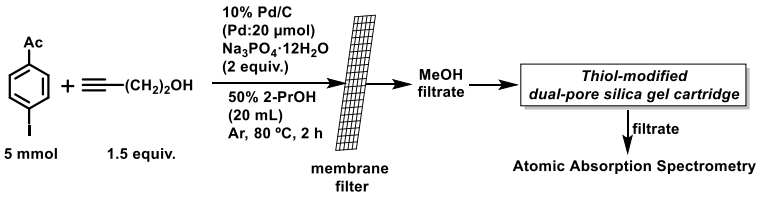


図 2　パラジウム種の吸着検討に用いた薗頭カップリング反応と試験方法概略図

ひきつづきこの使用済みカラムに、二連球で空気圧をかけながら同じパラジウム溶液 10 mL を通したが（流量約 4 mL/min、接触時間 4 秒）、カラム出口濃度は 0.48 ppm であり、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自然落下と何ら変わらないことが明らかとなった。なお、メルカプトプロピル基が導入されていない、二段階孔シリカゲルを充填したカラムに使用した場合の出口濃度は 4.46 ppm を示し、パラジウムはほとんど捕捉されなかった。

次に、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、酢酸エチル層と水層をそれぞれ 40 mL カラムに通してパラジウムの吸着挙動を確認した。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、酢酸エチル層は 2.62 ppm から 1.60 ppm まで低下したに過ぎず、水層や上述の 2-プロパノール溶液からのパラジウム吸着効率は良好であるが、酢酸エチル中の溶出パラジウムは捕捉されにくいことがわかった。

以上、メルカプト基を導入した新規 DualPore 粒子は、アルコールあるいは水溶液中のパラジウムを短時間で効率よく捕捉する能力を持つことが実証された。二価のパラジウムイオンを含む溶出パラジウムのモデル溶液だけではなく、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検討により、生成物や試薬などの夾雑物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示され、より実践的な使用法への対応も示唆された。

2P-10

(*Z*)-3-アリール-2-ブテン酸メチルおよび (*Z*)-2-アリール-2-ブテン酸メチルの実用的合成：*Organic Syntheses* 二題

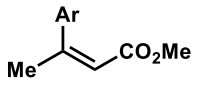
関学大院理工
○堤 健之, 蘆田 雄一郎, 仲辻 秀文, 田辺 陽

Practical syntheses of methyl (*Z*)-3-arylbut-2-enoates and methyl (*Z*)-2-arylbut-2-enoates : Two subjects in *Organic Syntheses*

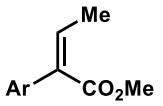
Takeshi Tsutsumi,* Yuichiro Ashida, Hidefumi Nakatsuji, Yoo Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University
2-1, Gakuen, Sanda, Hyogo 669-1337, Japan
tanabe@kwansei.ac.jp

(*E*)- and (*Z*)-stereodefined methyl 3-arylbut-2-enoates and methyl 2-arylbut-2-enoates are well-recognized valuable synthetic building blocks in organic syntheses. Despite the utility, accessible (*Z*)-stereoselective syntheses have been quite limited compared with (*E*)-stereoselective syntheses. Consistent with our recent interests in process chemistry directed for *Organic Syntheses*, we present here a couple of practical methods for the titled compounds utilizing (*Z*)-stereocontrolled enol tosylation and successive (*Z*)-stereorententive Suzuki-Miyaura and Fe-catalyzed cross-couplings. Both are performed using inexpensive and readily available starting materials, reagents, and catalysts. Notably, purification procedures are carried out by simple distillation and recrystallization or short columun chromatography.

当研究室では、 *Organic Syntheses* 指向のプロセス化学を検討している。既に、交差 Ti-Claisen 縮合に関する報告がある [1)]。



Methyl (*Z*)-3-arylbut-2-enoate
1

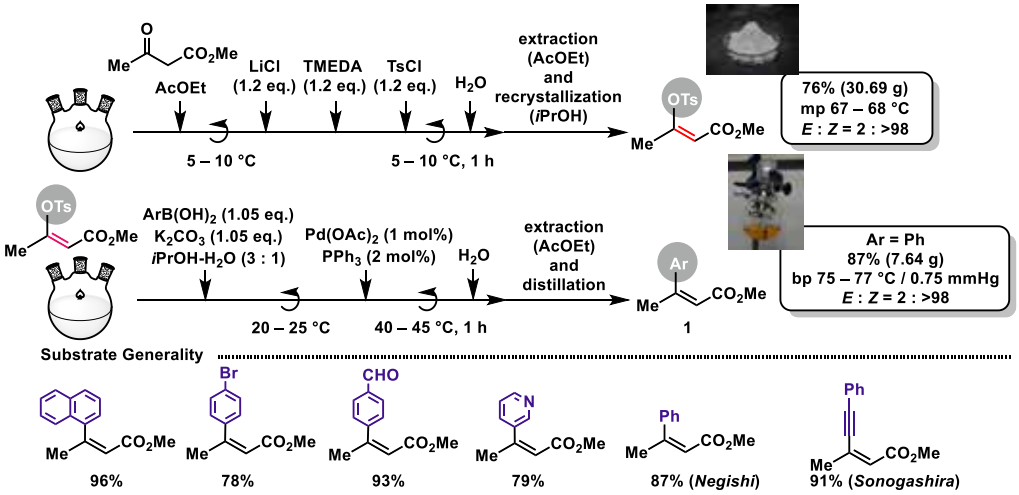


Methyl (*Z*)-2-arylbut-2-enoate
2

α,β-不飽和エステルは、多置換アルケン合成の重要なビルディングブロックであるのみならず、Micheal 付加受容体、触媒的不斉水素化反応基質として広く利用されている。 (*Z*)-3-アリール-2-ブテン酸メチル **(1)** 及び (*Z*)-2-アリール-2-ブテン酸メチル **(2)** は、有用合成前駆体として期待できるにもかかわらず、既存の (*Z*)-選択的合成法は、(*E*)-選択的合成と比較して、意外にも非常に限られている。今回、 **1** 及び **2** を簡便かつ高立体選択的に合成する手法を開発した。本手法は各々 2 工程からなり、安価で入手容易な原料・反応剤・触媒を用い、簡便・堅牢であり、カラムクロマトグラフィーによる精製操作が不要である。すなわち *Organic Syntheses* 対応のプロセス化学的な方法論である。

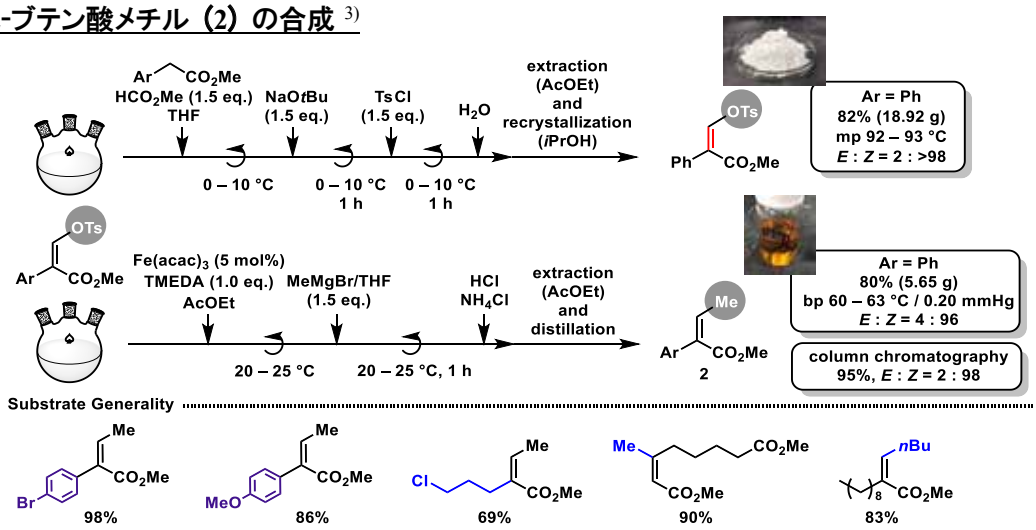
(1) (*Z*)-3-アリール-2-ブテン酸メチル（1）の合成 [2)]

アセト酢酸メチルの高 (*Z*)-選択的エノールトシル化反応および高立体保持鈴木–宮浦クロスカップリング反応により、目的物 **1** を高純度かつ高立体選択的（^{1}H qNMR 純度 97%, *E* : *Z* = 2 : >98）に合成することに成功した。薗頭クロスカップリングを含める基質一般性がある。



(2) (*Z*)-2-アリール-2-ブテン酸メチル（2）の合成 [3)]

アリール酢酸メチルを基質とするホルミル化、続く高 (*Z*)-選択的エノールトシル化反応をワンポットで行う。得られた (*Z*)-エノールトシラートに鉄触媒グリニアールクロスカップリング反応を行い、目的物 **2** を高純度かつ高 (*Z*)-立体選択的（^{1}H qNMR 純度 97%, *E* : *Z* = 4 : 96）に合成することに成功した。芳香族のみならず脂肪族にも適用でき、基質一般性が高い。



以上、2 種の従来法では得難い (*Z*)- α,β-不飽和エステルの *Organic Syntheses* 指向の合成を行った。この procedure のみならず基質一般性の高い方法であるため、プロセス化学への利用が期待できる。

1) Ashida, Y.; Kajimoto, S.; Nakatsuji, H.; Tanabe, Y. “Synthesis of Methyl 1-Formylcyclopropanecarboxylate utilizing Ti-Claisen Condensation”, *Org. Synth.* **2016**, *93*, 286–305.

2) Ashida, Y.; Nakatsuji, H.; Tanabe, Y.. “(*Z*)-Enol *p*-Tosylate Derived from Methyl Acetoacetate: A Useful Cross-coupling Partner for the Synthesis of Methyl (*Z*)-3-Phenyl (or Aryl)-2-butenoate”, *Org. Synth.* **2017**, *94*, 93-108.

3) Tsutsumi, T.; Ashida, Y.; Nakatsuji, H.; Tanabe, Y. “(*Z*)-Enol *p*-Tosylate Derived from Methyl Phenyl (or Aryl) acetate: Synthesis of Methyl (*Z*)-2-Phenyl (or Aryl)-2-butenoate Utilizing Iron-catalyzed Cross-coupling”, *Org. Synth.* Accepted by Editorial Board, and now under Checker’s review.

2P－１１

$TiCl_4$ / amine 反応剤を用いる C-C 結合反応の特異な反応性・選択性

関学大院理工
○角野 雅俊，田村 奈生，花谷 優太朗，田辺 陽

Specific reactivity and selectivity concerning C-C bond forming reactions utilizing $TiCl_4$ / amine reagent

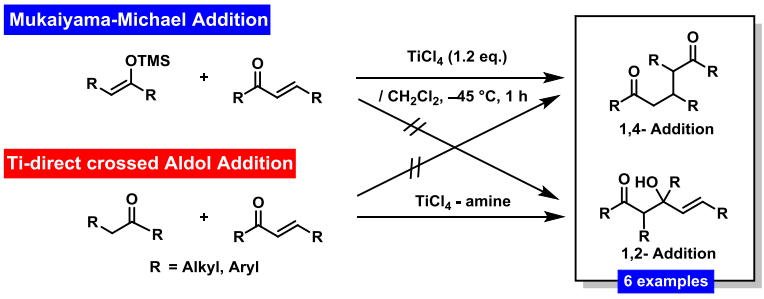
Masatoshi Kakuno,* Nao Tamura, Yutaro Hanatani, Yoo Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin Univ.
2-1, Gakuen, Sanda, Hyogo 669-1337, Japan
tanabe@kwansei.ac.jp

Consistent with our longstanding studies on Ti-Claisen condensation and related reactions, we disclose have distinctive features between original Mukaiyama aldol reaction and Ti-Claisen condensation or direct Ti-aldol addition. (i) When α,β-unsaturated ketones were used, 1,4-additions predominated for the original Mukaiyama aldol addition, whereas 1,2-additions predominated for direct Ti-aldol addition. (ii) When α,β-unsaturated esters were used, 1,4-additions predominated for the original Mukaiyama-Micheal addition, whereas 1,2-additions predominate for Ti-Claisen condensation. (iii) Competitive reactions with PhCHO and ester acceptors the regioselectively apparently depended on the addition order of $TiCl_4$ and Bu_3N reagents. DFT-calculation approach to account for this outcome is now under progress.

$TiCl_4$ / amine 反応剤を用いる Ti-Claisen 縮合および 直接 Ti-アルドール反応を研究している．通常の Claisen 縮合および aldol 反応とは異なる特異な反応性･選択性を有すことが分かったので報告する．

（１）α,β-不飽和ケトンの 1,2-選択性，1,4-選択性

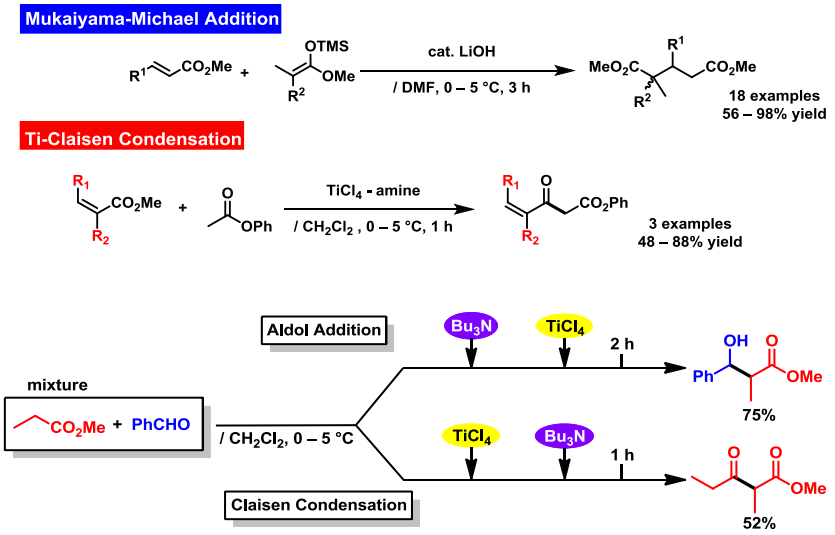
原型である向山アルドール反応 [1] と，$TiCl_4$ / amine 反応剤を用いる直接アルドール反応 [2] を比較したところ，前者は 1,4-付加，後者は 1,2-付加が進行し，明瞭な位置選択性の差を示した．



（２）α,β-不飽和エステルの 1,2-選択性，1,4-選択性

原型である向山-Micheal 付加 [3] と, Ti-Claisen 縮合 [4] を比較したところ，前者は 1,4-付加，後者は 1,2-型の Claisen 縮合が進行し，明瞭な位置選択性の差を示した．

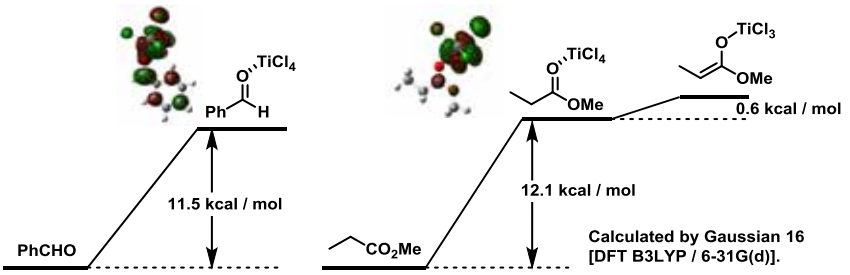
（3）アルデヒドとエステルの求電子基質選択性および推定反応機構（DFT 計算の試み）



反応剤の添加順の変化により，生来反応性の高いベンズアルデヒドの共存下においても，直接 Ti-アルドール付加でなく Ti-Claisen 縮合が優先することを見出した．

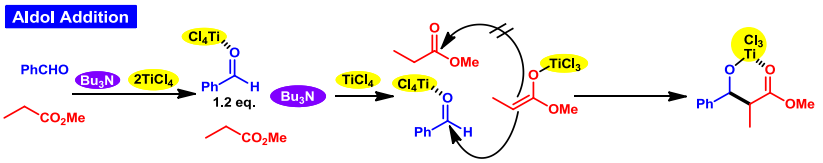
この明瞭な特異性を解明するため，まず，$TiCl_4$ のエステルとアルデヒドへ配位中間体の DFT 計算を試みた．配位段階においては有意なエネルギー差は見られなかった．

次に，Bu_3N および $TiCl_4$ の添加順における反応の逆転現象について考察する．



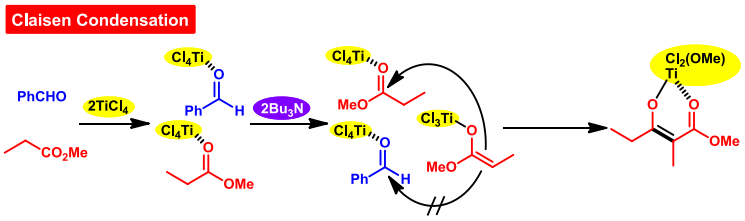
➢ **直接 Ti-アルドール付加** ＞ Ti-Claisen 縮合

あらかじめ Bu_3N が存在すると，添加される $TiCl_4$ は，まず PhCHO の活性化に関与する．次に $TiCl_4$ は Ti-エノラートの発生に関与し，直接 Ti-アルドール付加が優先する．



➢ 直接 Ti-アルドール付加 ＜ **Ti-Claisen 縮合**

あらかじめ $TiCl_4$ が存在すると，PhCHO およびエステルの両方にまず配位する．添加される Bu_3N は，Ti-エノラートの発生に関与し，Ti-Claisen 縮合が進行する．β-ケトエステルの Ti-錯体がより安定であると現在仮定している．今後，DFT 計算によるサポートを計画中である．



1) a) Narasaka, K.; Banno, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1973**, 1011. b) *J. Am. Chem. Soc.* **1974,** 7503.
2) Tanabe, Y.; Matsumoto, N.; Higashi, T.; Misaki, T.; Itoh, T.; Yamamoto, M.; Mitarai, K.; Nishii, Y. *Tetrahedron* (Symposium), **2002**, *58*, 8269-8280.
3) Narasaka, K.; Soai, K.; Aikawa,Y.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 779.
4) Ashida, Y.; Kajimoto, S.; Nakatsuji, H.; Tanabe, Y., *Org. Synth.* **2016**, *93*, 286-305. References cited therein.

2P－１２

水を溶媒としたベンジルアルコールの触媒的脱水素化反応を経由するベンゾイミダゾールの合成

東邦大薬　○氷川英正，一之瀬理沙，吉川晶子，東屋功

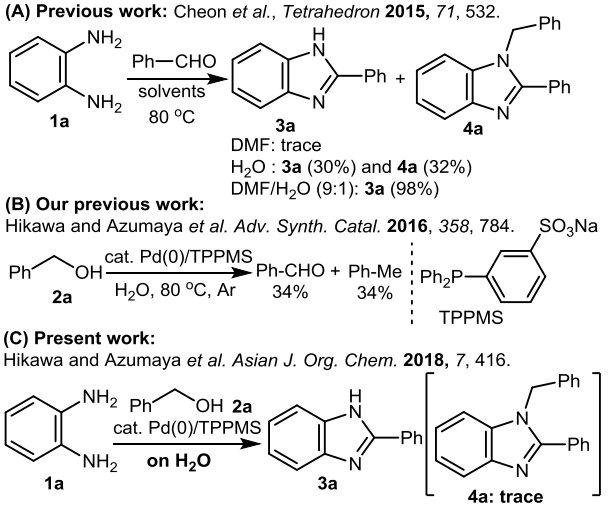
Palladium-Catalyzed Dehydrogenation of Benzyl Alcohols for Construction of 2-Arylbenzimidazoles “On Water”

Hidemasa Hikawa*, Risa Ichinose, Shoko Kikkawa, Isao Azumaya
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University
2-2-1 Miyama, Funabashi, Chiba 274-8510, Japan
hidemasa.hikawa@phar.toho-u.ac.jp

An “on water” synthetic strategy for the selective construction of 2-arylbenzimidazoles involving the dehydrogenation of benzyl alcohols by a π-benzylpalladium(II) system has been developed. This simple oxidant- and base-free protocol can be achieved under mild conditions in an atom-economic process from *o*-phenylenediamines and benzyl alcohols, affording the desired products in moderate to excellent yields. Notably, the “on water” protocol is essential for achieving this new synthetic method in our catalytic system.

ベンゾイミダゾール骨格は、医薬品の重要なビルディングブロックの１つとして知られており、カンデサルタン（ARB）やオメプラゾール（PPI）に代表されるブロックバスターの母核を成す。そのため、これまでに多くの有用な合成法が開発されており、2015 年、Cheon らは *o*－フェニレンジアミン（**1a**）とベンズアルデヒドの反応において、水を DMF 溶媒に添加することよって分子内環化反応を劇的に促進させ、2－フェニルベンゾイミダゾール（**3a**）を定量的かつ選択的に合成することに成功した（Scheme 1A）。しかし、水のみを溶媒とした場合、ベンゾイミダゾール **3a** および 1,2－ジ置換体 **4a** の混合物を与える。さらに、基質アルデヒドはアルコールから予め調製しておく必要があり、一般的に毒性の高い酸化剤が用いられる。

Scheme 1: Synthetic strategies for 2-phenylbenzimidazole.

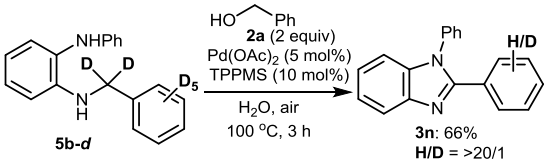


我々は、環境に優しく、効率の良い有機合成法の開発を目的として、水溶性遷移金属を用いたベンジルアルコールの活性化と触媒的ベンジル化反応への応用に関する研究を行っている。最近、水

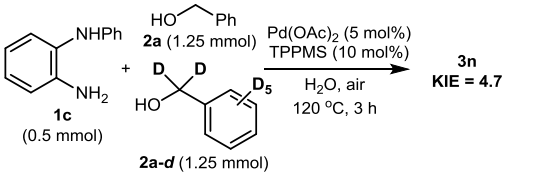
の特性を活用したπ－ベンジルパラジウムを触媒活性種とするベンジルアルコールの不均化反応を見出している（Scheme 1B）。今回、この知見をもとに、水中で進行するベンジルアルコールの触媒的脱水素化反応を機軸としたベンゾイミダゾールの選択的かつ環境調和型合成法の開発に成功した（Scheme 1C）。

はじめに、*o*－フェニレンジアミン（**1a**）、ベンジルアルコール（**2a**）（5 当量）、酢酸パラジウム（5 mol%）及び水溶性ホスフィン配位子（TPPMS, 10 mol%）をシールドチューブ中、120℃で 20 時間加熱した。反応溶媒として水のみを用いた場合、選択的かつ高収率で目的物 **3a** を与えた（89%）。一方、水の代わりに有機溶媒を用いた場合、収率が大きく低下した。さらに、水中および重水中の反応速度を比較したところ、KSIE (k_H/k_D) = 2.2 が観測されたことから、水素結合による基質の活性化が反応を促進していると考えられる。

Scheme 2. Control experiment.



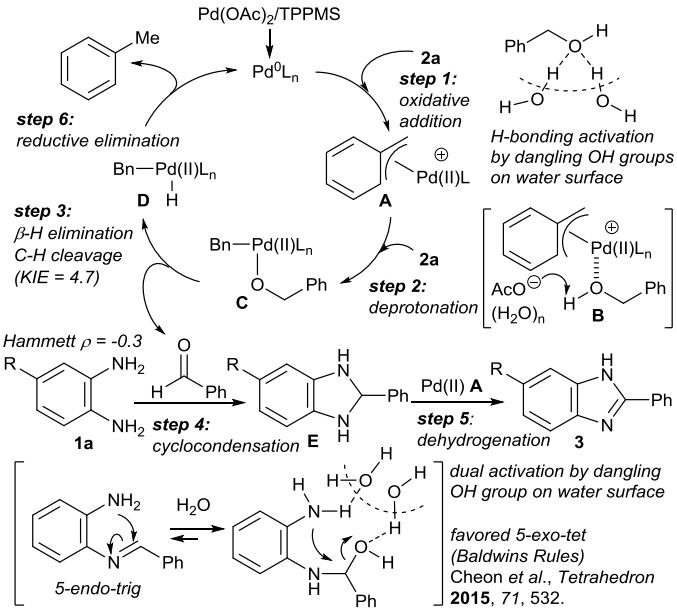
Scheme 3. Kinetic isotope effect (KIE).



次に、基質一般性を検討した。様々な電子求引基あるいは供与基がベンゼン環に置換したアミン類 **1** への適用が可能であった。さらに、電子供与基およびフルオロ基が置換したベンジルアルコール類 **2** への適用は可能であったが、4－ニトロベンジルアルコールやフェネチルアルコールは反応が全く進行しなかった。

反応機構を解明するため、対照実験を行った。はじめに、アミン **1** の Hammett study から得られた反応定数 ρ は－0.3 であり、ベンゼン環上の置換基の影響をほとんど受けていないことがわかった。アミン **1** に対して Tsuji-Trost 型 *N*－ベンジル化反応（求核置換反応）が進行する場合、正電荷を帯びた遷移状態を経るため、反応定数 ρ は大きな負の値を示すことが予想される。そこで、D 化した *N*－ベンジル体（**5b-*d***）を基質とした交差実験を行ったところ、D 化されていない目的物 **3n** が得られた（Scheme 2）。これらの結果から、本反応は、*N*－ベンジル化を経由していないことが明らかとなった。さらに、ベンジルアルコールの脱水素化反応において、KIE = 4.7 が観測されたことから、ベンジル位 C－H 結合の切断過程が律速段階と考えた（Scheme 3）。また、ラジカル補足剤の添加時および Ar 雰囲気下においても反応が進行した。

Scheme 4. Proposed mechanism.



触媒的脱水素化反応を経由する本合成法の推定反応機構を Scheme 4 に示す。本法は、従来法の改善すべき課題（①厳密な無水条件かつ有機溶媒の使用、②基質アルコールを活性化体へ変換、③有毒な酸化剤、試薬類および強塩基の使用）を解決した高い原子効率かつ廃棄物削減を実現する環境調和型の合成法である。

2P- 13

α-ハロおよびα-スルホニルオキシ酢酸メチルの脱水型 Ti-Claisen 縮合と Strobilurin A 合成への応用

関学大院理工
○福田 圭吾, 鎌田 理沙, 北口 秀弥, 仲辻 秀文, 田辺 陽

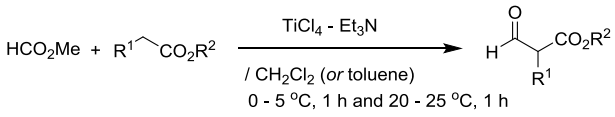
Dehydration-type Ti-Claisen condensation (carbonhomologation) of α-heteroatom-substituted acetates with alkyl formats: Utilization as (*Z*)-stereodefined cross-coupling partners and application to concise synthesis of Strobilurin A

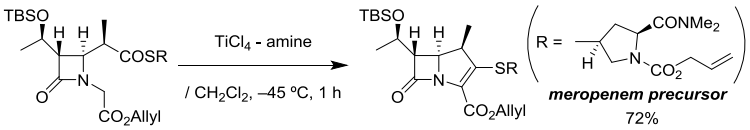
Keigo Fukuda,* Risa Kamada, Hideya Kitaguchi, Hidefumi Nakatsuji, Yoo Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University
2-1, Gakuen, Sanda, Hyogo 669-1337, Japan
tanabe@kwansei。ac。jp

$TiCl_4$–Et_3N *or* –Bu_3N reagent conducted a highly (*Z*)-stereoselective carbon homologation (dehydration type Ti-Claisen condensation) of alkyl α-heteroatom (halo and sulfonyloxy)-substituted acetates (XCH_2CO_2R) with alkyl formates (HCO_2R) to afford various alkyl β-alkoxy-α-halo *or* sulfonyloxy-substituted acrylates (24 examples; 51%–91% yield). Stereoretentive Suzuki-Miyaura, Negishi, and Sonogashira cross-couplings using the obtained methyl β-methoxy-α-halo or sulfonyloxy-substituted acrylates proceeded smoothly to produce a variety of β-alkoxy-α-substituted acrylates in moderate to high yield (35 examples; 29% – 99% yield).

As a successful application, a 3-step straightforward synthesis of strobilurin A was performed utilizing the present reaction sequence (dehydration type Ti-Claisen condensation and Suzuki-Miyaura cross-coupling), wherein the geometry of the three consecutive olefins (2*E*,3*Z*,5*E*) was completely maintained.

ギ酸エステルを求電子剤とするエステルの交差 Ti-Claisen 縮合は，通常ホルミル化が進行する [1]。一方，チオエステルの分子内 Ti-Claisen 縮合は特異的な脱水型 Ti-Claisen 縮合が進行し，1β-メチルカルバペネムの短段階合成に応用できた [2]。

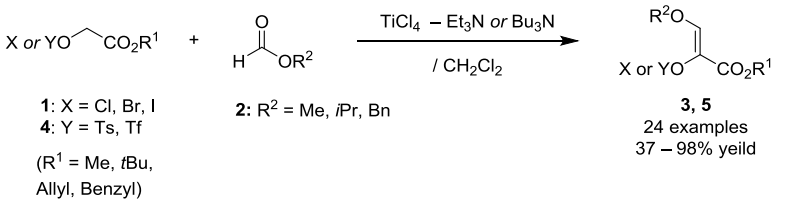




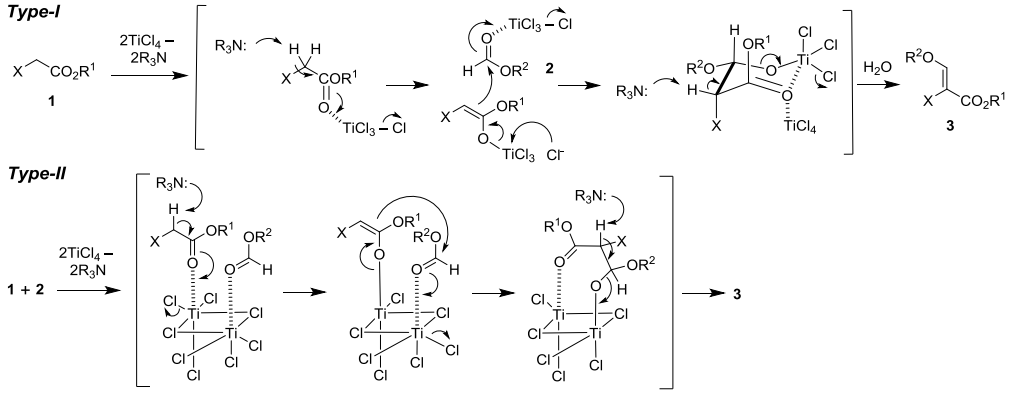
本発表では，分子間バージョンとして α-ハロまたはスルホニルオキシ酢酸エステル，ギ酸エステル間の交差・脱水型 Ti-Claisen 縮合を開発したので報告する [3]。なお，Massanet らは，単純酢酸エステルを基質とする類型の交差・脱水型 Ti-Claisen 縮合を報告している [4]。

（１）(*Z*)-選択的交差・脱水型 Ti-Claisen による三置換 α, β-不飽和エステルの合成

α-ハロまたはスルホニルオキシ酢酸エステル **1, 4** およびギ酸エステル **2** 間の反応は，*Z*-選択的に交差・脱水型 Ti-Claisen 縮合が進行し，対応する β-アルコキシ-α-ヘテロ置換アクリル酸エステル **3**, **5** を合成することが出来た。

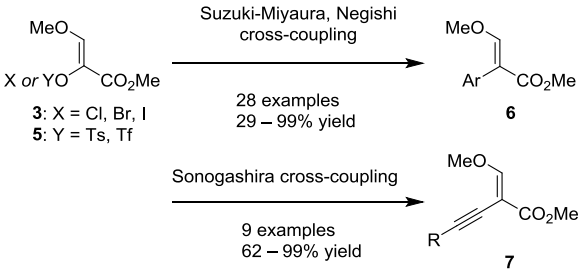


我々（Type-1）および Massanet ら[4]（Type-2）の 2 種の double-activation 推定反応機構を示す。



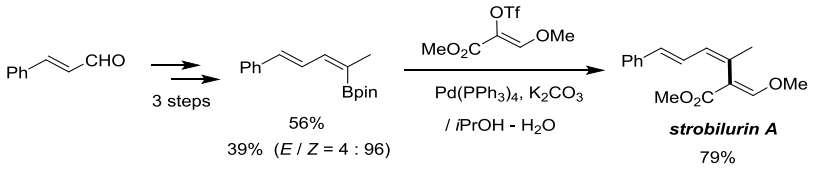
（２）脱水型 Ti-Claisen 縮合体を用いる (*E*)-選択的各種クロスカップリング反応

交差・脱水型 Ti-Claisen 縮合によって得られた β-アルコキシ-α-置換アクリル酸エステル **3**, **5** をパートナーとする各種クロスカップリング反応（鈴木-宮浦，根岸，薗頭）を行い，対応する三置換 α, β-不飽和エステル **6, 7** を高収率で合成することが出来た。



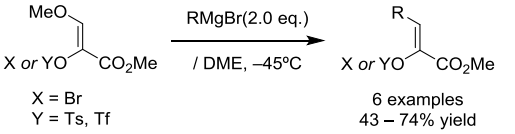
（３）Strobilurin A の短段階簡便合成への応用

ケイ皮アルデヒドを 3 段階で (*Z*)-Bpin 体に導いた。脱水型 Ti-Claisen 縮合体をカップリングパートナーとして用いる方法によって Strobilurin A の最短段階合成に成功した。



（４）RMgBr を用いた立体保持クロスカップリング

α, β-不飽和エステルを基質として RMgBr を作用させたところ，メトキシ基を脱離基とする 1,4-付加脱離反応が立体保持で進行することが分かった。



1) a) Nakatsuji, H.; Nishikado, H.; Ueno, K.; Tanabe, Y., *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4258-4261. b) Ashida, Y.; Kajimoto, S.; Nakatsuji, H.; Tanabe, Y., *Org. Synth.* **2016**, *93*, 286-305.
2) a) Tanabe, Y.; Manta, N.; Nagase, R.; Misaki, T.; Nishii, Y.; Sunagawa, M.; Sasaki, A., *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 967-970. b) Iida, A.; Okazaki, H.; Misaki, T.; Sunagawa, M.; Sasaki, A.; Tanabe, Y. *J. Org. Chem.* 2006, **71**, 5380-5383.
3) Álvarez-Calero, J. M.; Jorge, Z. D.; Massanet, G. M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6344–6347.
4) Nakatsuji, H.; Kamada, R.; Kitaguchi, H.; Tanabe, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3865-3879.

2P－14

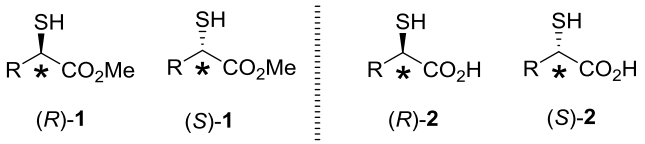
光学活性 2-スルファニルカルボン酸およびエステルのプロセス化学的合成ならびに HPLC による精密な光学純度決定法

関学大院理工
○川元　百世，佐々木　亮祐，田辺　陽

Chiral Syntheses of Methyl or Benzyl (*R*)-2-Sulfanylcarboxylic Esters and Acids with Optical Purity Determination using HPLC

Momoyo Kawamoto,* Ryosuke Sasaki, 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

Accessible chiral syntheses of three types of (*R*)-2-sulfanylcarboxylic esters and acids were performed directed for process chemistry: (*R*)-thiolactic ester (53%, 98%ee) and acid (39%, 96%ee), (*R*)-2-sulfanylsucciinic diester (59%, 96%ee), and (*R*)-2-thiomandelic ester (78%, 90%ee) and acid (59%, 96%ee). The optical purity was determined by the simple derivatization to the corresponding thiazolidin-4-ones based on accurate HPLC analysis with high resolution efficiency. Extension to more accessible method for using (*R*)-thiolactic benzyl ester starting analogue is addressed.



光学活性 2-スルファニルカルボン酸およびそのエステル **1**, **2** は対応する 2-ヒドロキシ体のアイソスターとして, 天然物や医薬品における重要なビルディングブロックとしてインストールされている．この最も伝統的な合成法は，Kellogg 法 [1] で，NMR による光学純度の決定法や不斉有機反応への利用も Feringa らにより達成されている [2]．我々の抗 PAF 剤の開発 [3]を契機とする代表的な医薬品への開発を時系列に列挙した（Figure 1）.

本報告では, この知見を元にプロセス化学的観点から大幅な改良を行うと共に, 精度の高い HPLC 分析法を開発した.

1) 光学活性チオ乳酸・チオリンゴ酸・チオマンデル酸およびメチルエステルのプロセス化学合成

Kellogg 法は, 光学活性 2-ヒドロキシエステルを出発物質として, そのメシラートを AcSCs（AcSH と $CsCO_3$ から in situ で調整）による S_N2 反応を用いている [1].

今回，(*S*)-乳酸，(*S*)-リンゴ酸，(*S*)-マンデル酸メチルのメシラートに，市販で安価な KSAc / TDA-1 を作用させるクリーンな S_N2 反応を経て，対応する高光学純度の目的化合物を得ることができた[4)].

2) HPLC による光学純度の決定法

中性で温和な条件下，チアゾリジン-4-オンへ誘導し，キラル HPLC (Daicel AD-3) による光学純度測定が可能であった[3)]．Kellogg および Feringa らの ^{13}C, ^{31}P NMR 法[2a)]より精度が高い．

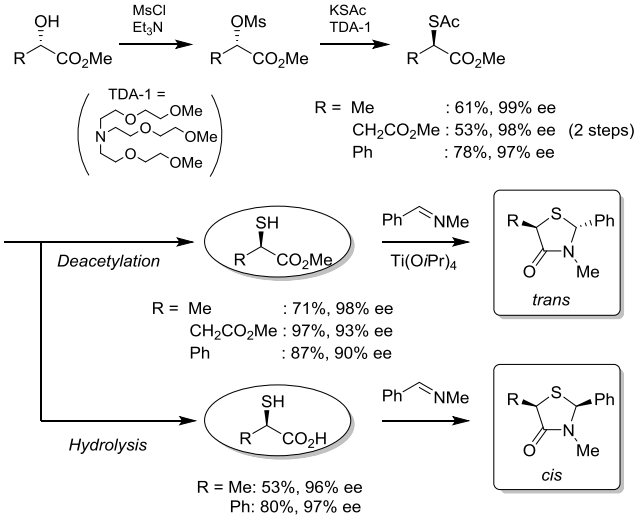
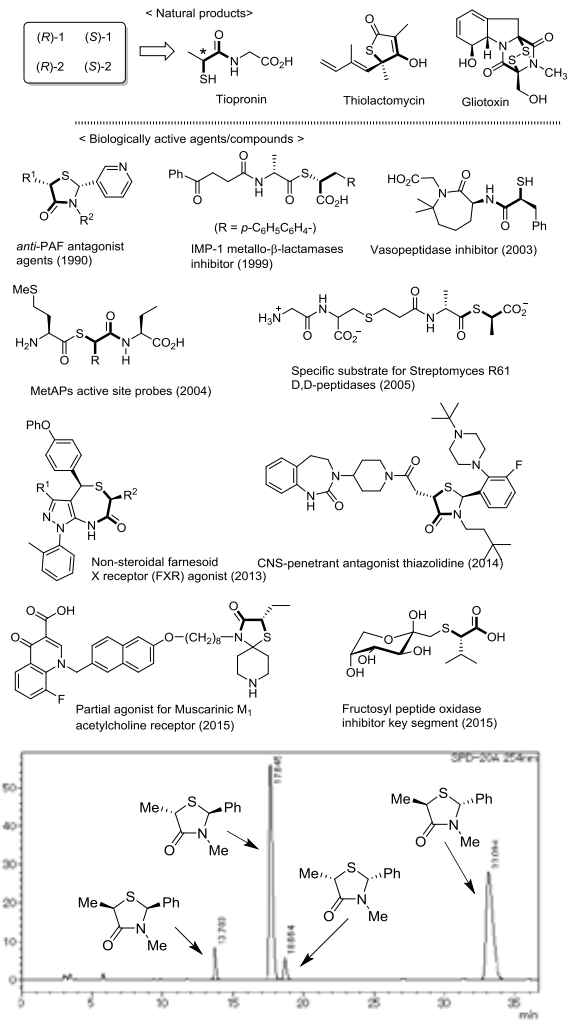
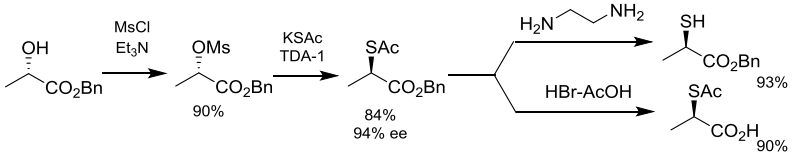


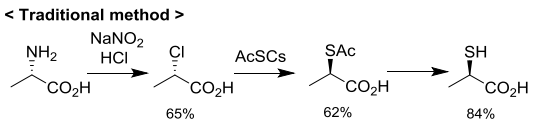
Figure 1.



3) 光学活性チオ乳酸ベンジルのプロセス化学指向合成および HPLC 光学純度の決定

光学活性チオ乳酸（メチル）は低沸点で強い悪臭を有し取り扱い困難である．市販で安価の (*S*)-乳酸ベンジルを同様の方法で変換することで，この問題の解決を計画した．加えて，２つの異なる簡便法で，脱アセチル化および脱ベンジル化が可能であった．悪臭はかなり低減し，しかも直接 HPLC 分析が可能である．





以上，プロセスおよび創薬化学の観点から，また，L-アミノ酸からジアゾ化反応を経る伝統的な合成法[5)]の代替が期待される．

謝辞：YT 留学先で有益な議論を交えた Kellogg 教授と Feringa 教授（2016 Nobel prize）に感謝する．

1) Strijtveen, B.; Kellogg, R. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3664-3671.
2) a) Strijtveen, B.; Feringa, B. L.; Kellogg, R. M. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 123-130. b) de Vries, A. H. M.; Hof, R. P.; Staal, D.; Kellogg, R. M.; Feringa, B. L. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 1539-1543.
3) a) Tanabe, Y.; Suzukamo, G.; Komuro, Y,; Imanishi, N.; Morooka, S.; Enomoto, M.; Kojima, A.; Sanemitsu, Y.; Mizutani, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 383-386. b) *ibid*. **1991**, *32*, 387-390. c) Tanabe, Y.; Yamamoto, H.; Murakami, M.; Yanagi, K.; Kubota, Y.; Okumura, H.; Sanemitsu, Y.; Suzukamo, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 935-947.
4) Sasaki, R.; Tanabe, Y. *Chirality*, **2018**, *30*, 816-827.
5) For an example: Owen, L. N.; Rahman, M. B. *J. Chem. Soc. C* **1971**, 2432-2440.

2P-15

エノールスルホナートを基質とするクロスカップリングおよび還元反応を用いた実用的多置換 α,β-不飽和エステルの (*E*)-, (*Z*)-立体補完的合成

関学大理工
○吉竹 大輔・佐藤 有華・蘆田 雄一郎・田辺 陽

Stereocomplementary preparation of multisubstituted (*E*)-, (*Z*)-α,β-unsaturated esters by stereoretentive cross-coupling and reduction reactions starting from (*E*)-, (*Z*)-sterodefined enol sulfonates

Daisuke Yoshitake,* Yuka Sato, Yuichiro Ashida, 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

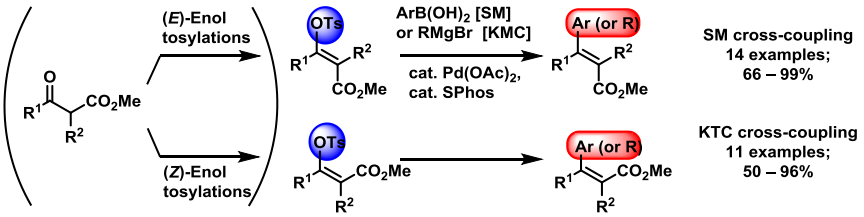
Consistent with our longstanding studies of (*E*)- and (*Z*)-stereocomplementary syntheses of α,β-unsaturated esters, substrate-general stereocomplementary Suzuki-Miyaura (SM) cross-coupling and relevant Kumada-Tamao-Corriu (KTC) cross-coupling reactions for preparing (*E*)- and (*Z*)-stereodefined fully-substituted α,β-unsaturated esters are described. The SM cross-coupling reactions were performed under a $Pd(OAc)_2$/SPhos/iPr_2NEt catalysis (total 14 examples; 66-99% yield). The KTC cross-coupling reactions was performed under similar $Pd(OAc)_2$/SPhos conditions (total 11 examples; 50-96% yield). Application to a useful pharmacophore possessing cyclopropane structure was performed, wherein distinctive deference between XPhos and SPhos was observed. A plausible mechanism for the stereoretentive cross-coupling reactions is proposed. A relevant (*Z*)-stereoretentive reduction of enol (*Z*)-*p*-chlorobenzenesulfonates is presented: an alternative synthesis (to Lindlar method) of (*Z*)-α,β-unsaturated esters using $Et_3SiH/Pd(OAc)_2/PPh_3$ catalysis.

多置換 α,β-不飽和エステルの立体選択的合成は重要な課題である [1]. (*E*)-,(*Z*)-立体補完的パラレル合成法の開発ならびに医薬品合成への応用の検討過程で，一連のクロスカップリング反応は，「鈴木・宮浦」よりも「根岸」の方が反応性に優れるとの知見を開示してきた．しかし，触媒系を精査したところ，よりプロセス化学向きの「鈴木・宮浦」も充分「根岸」に匹敵する反応性を示すことが分かったので，報告する．類型の触媒系で「熊田・玉尾・Corriu」も進行した．

応用として，異性化が主反応となる Merck グループが開発した医薬中間体の改良 (*E*)-,(*Z*)-立体補完的合成，さらには新規 (*E*)-,(*Z*)-立体補完的還元反応も述べる．

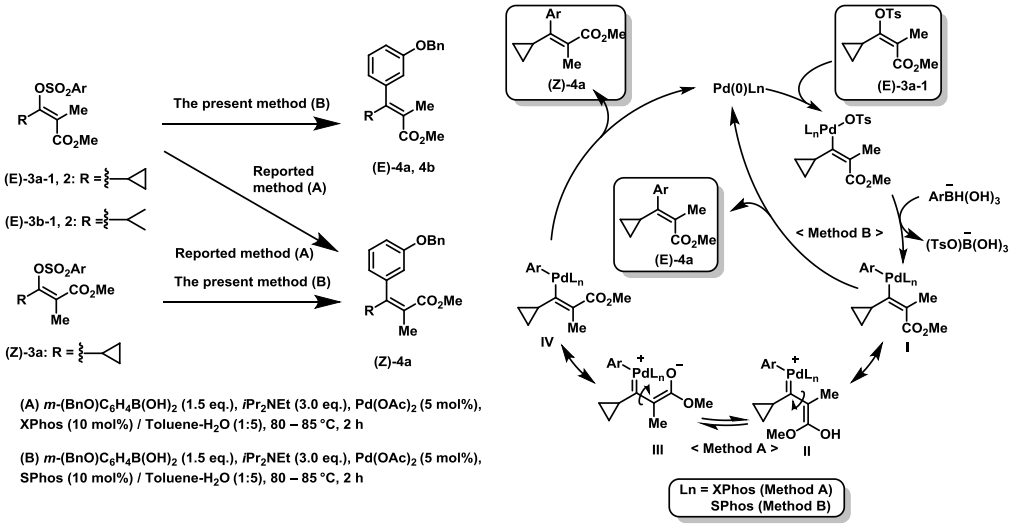
（1）SM, KTC クロスカップリングによる多置換 α,β-不飽和エステルの (*E*)-, (*Z*)-立体補完的合成

Pd(OAc)$_2$ / SPhos 触媒系で，SM のみならず KTC 反応が高い基質一般性で進行することが分かった．根岸クロスカップリングでは困難なヘテロ環化合物の導入も可能であった．



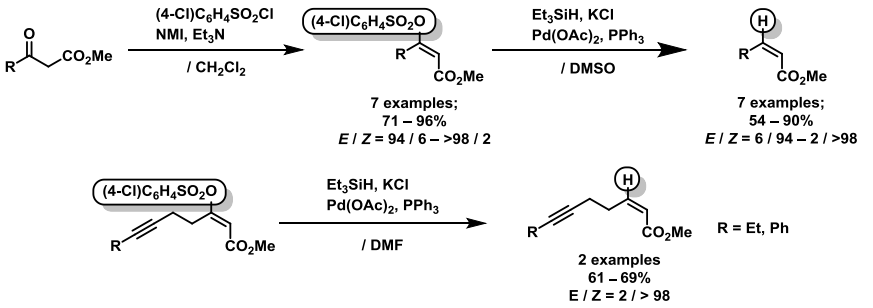
（２）Merck 医薬中間体のクロスカップリング (*E*)-, (*Z*)-立体補完的合成：Merck 法との相違

シクロプロパンを有す特徴的な Merck 医薬中間体 (*E*)-, (*Z*)-**3a** を SM クロスカップリングを行うと，Merck 法（**A**）では，*E* → *Z* 異性化が起こり，(*Z*)-**4a** のみを与える．一方，本方法（**B**）では完全に異性化を抑制し，(*E*)-, (*Z*)-立体補完的に (*E*)-, (*Z*)-**4a** を与える点で優れている．この XPhos および SPhos 触媒系の差異に関し反応機構を推測した．



（３）$Et_3SiH/Pd(OAc)_2/PPh_3$ 触媒的還元を用いる (*Z*)-二置換 α,β-不飽和エステルの合成

アセト酢酸メチル由来の (*E*)-エノールスルホナートを基質として，Pd(OAc)$_2$ / PPh$_3$ 触媒系で，Et$_3$SiH を還元剤として用いる高 (*Z*)-立体保持還元反応による，二置換 α,β-不飽和エステルの合成法を見出した．本反応は Lindlar 還元法では共存できないアルキン部位を有する化合物でもスルホニル基選択的に反応が進行するため，その補完法として期待できる．



以上，一連の本研究の新展開について述べた．プロセス化学での利用が期待される．

1) Flynn, A. B.; Ogilvie, W. W. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4698-4745.
2) Ashida, Y.; Nakatsuji, H.; Tanabe, Y. *Org. Synth.* **2017**, *94*, 93-108.
3) Ashida, Y.; Sato, Y.; Honda, A.; Nakatsuji, H.; Tanabe, Y. *Synthesis* **2016,** *48*, 4072-4080.
4) Christensen, M.; Nolting, A.; Shevlin, M.; Weisel, M.; Maligres, P. E.; Lee, J.; Orr, R. K.; Plummer, C. W.; Tudge, M. T.; Campeau, L.-C.; Ruck, R. T. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 824-830.

2P-16

光学活性パラジウム触媒を用いるα，α-ジチオアセトニトリルのニトロオレフィンへの不斉共役付加反応の開発

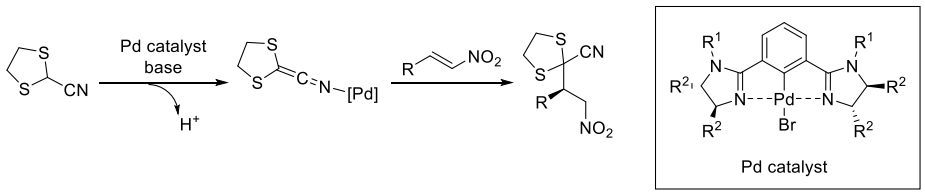
名古屋工業大学大学院工学研究科　生命・応用化学専攻
○徳永あかり, 斉藤光, 近藤健, 中村修一

Enantioselective conjugate addition of α,α-dithioacetonitriles with nitrostyrenes using chiral Pd complexes

Akari Tokunaga*, Hikari Saito, Masaru Kondo, Shuichi Nakamura
Department of Life Science and Applied Chemistry, Nagoya Institute of Technology
Gokiso, Showa-ku, Nagoya, 466-8555 Japan
snakamur@nitech.ac.jp

Thioacetals acts as highly-reactive nucleophiles precursor. Thioacetal moiety can be converted to methylene and carbonyl group to give biologically active compounds. However, there are only a few reports on the enantioselective reaction of α,α-dithioacetonitriles, which acts as cyanocarbonyl or cyanomethyl anion equivalents. Therefore, we examined the enantioselective conjugate addition of α,α-dithioacetonitriles with nitroolefins using chiral bis(imidazoline)-Pd complexes to give products in high yield with high enantioselectivity. The obtained products can be converted to optically active lactams.

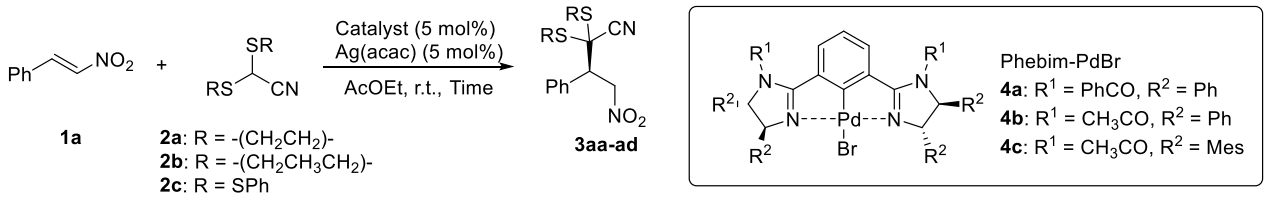
チオアセタールは高い求核性を有するカルバニオンの前駆体である。合成反応に用いた後に、ジチオ部位をメチレン基やカルボニル基へ変換することが可能であり、この特徴は生物活性物質や医薬品を合成する際に有用である。しかし、チオアセタールを求核剤として用いた触媒的不斉反応の報告例は数少ない。また、アミド基やアミノ基などへ変換が可能なシアノ基を有するチオアセタールを不斉共役付加反応へ用いた検討例は無く、このようなα，α-ジチオアセトニトリルを用いる不斉反応の開発は重要である。近年、当研究室では、ピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いた 2-シアノ-1, 3-ジチオランのイミン類に対する不斉求核付加反応において、高収率・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[1]。本触媒はパラジウムがシアノ基を特異的に活性化する特徴を有し、温和な条件下でα-シアノカルバニオンを調製可能である。このような背景から、本研究では、ニトロオレフ



Scheme 1

ィンに対するα，α−ジチオアセトニトリルの不斉共役付加反応の開発に着手した（**Scheme1**）。

ニトロスチレンとα,α-ジチオアセトニトリルの反応において酢酸エチル溶媒中にて、反応条件の検討を行った結果、イミダゾリン環上に2,4,6−トリメチルフェニル基を有するビスイミダゾリン−パラジウム触媒を用いることで、高収率・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（**Table1**）。



Entry	Nu	Catalyst	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	**2a**	**4a**	24	80	73
2	**2a**	**4b**	24	93	72
3	**2a**	**4c**	24	92	95
4	**2b**	**4c**	24	85	89
5	**2c**	**4c**	48	-	-
6	**2d**	**4c**	48	-	-
7[a]	**2a**	**4c**	48	96	97

[a] At 0 °C

Table 1

また、本反応は、様々な置換基を有する芳香族に加え、2−フリル基、2−チエニル基などのヘテロ環やプロピル基、イソブチル基などのアルキル鎖を有するニトロオレフィンにおいても適用可能であることが明らかとなった（**Figure1**）。さらに、本反応の生成物であるα，α−ジチオ−γ−ニトロニトリル化合物は、ジチオ部位およびニトロ基を有しているため、それらの官能基の変換反応を検討したところ、光学純度を維持したまま、良好な収率で光学活性なラクタムを得ることに成功した（**Scheme 2**）。

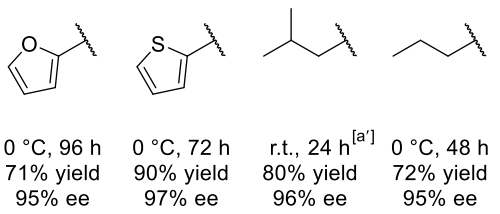
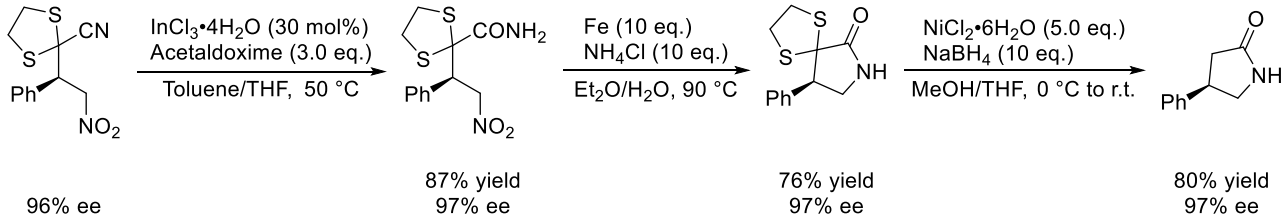


Figure 1



Scheme 2

1) M. Kondo, H. Saito, S. Nakamura *Chem. Commun.***2017**, *53*, 6776.

2P- 17

トリシアノシクロペンタジエニド類の合成と官能基変換

名城大薬
○新帯雅之, 尾方彩乃, 大野義哲, 坂井健男, 森　裕二

Synthesis of tricyanocyclopentadienides and functional group transformation.

Masayuki Shintai*, Ayano Ogata, Yoshinori Ohno, Takeo Sakai, Yuji Mori
Faculty of Pharmacy, Meijo University
150 Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya 468-8503, Japan
mori@meijo-u.ac.jp

Di- and tricyanocyclopentadienides **9a-e** having two and three ester groups were synthesized by the reaction of dithiin **6** and sulfones **8a-e**. The diester **9a** was further transformed into di-*l*-menthyl ester **14** and BINAM diamide **15** by the base-mediated ester exchange and amidation, respectively. We also succeed in the protonation of cyclopentadienide **9a** by treatment of the corresponding tetraethylammonium salt **16** with Amberlyst 15. The acidity of the cyclopentadiene **17** was determined to be pKa 4.6 in CD_3CN.

強い電子求引性基であるシアノ基を複数置換したシクロペンタジエンは極めて強い酸性度を有する。我々の研究室では、テトラシアノチオフェンとスルホンからテトラシアノシクロペンタジエニド **1** を効率的に合成する方法を確立し、これを用いた応用研究を展開している。しかし、**1** には官能基化できる部位(R)が一カ所しかなく、構造の多様化に制約があった。そこで、多彩で有用なアニオンの合成を目的とし、置換基を 2 つ導入可能なトリシアノシクロペンタジエニド **2** の合成を行ったので報告する(Figure 1)。

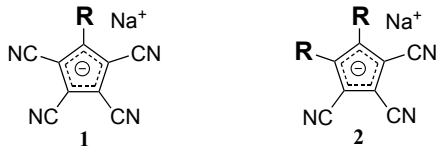
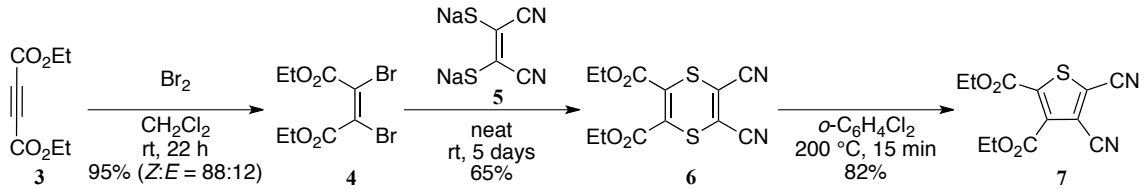


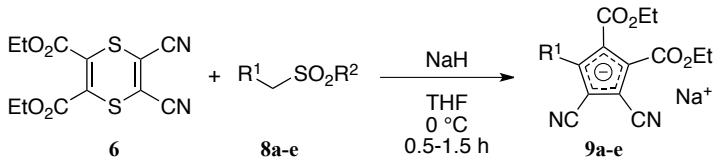
Figure 1. テトラシアノシクロペンタジエニド **1** とトリシアノシクロペンタジエニド **2**

これまでのテトラシアノシクロペンタジエニド **1** の合成法を参考に、2 つのエステル部位と 2 つのシアノ基を導入したジチイン **6** あるいはチオフェン **7** を原料として、**2** の合成を行った。
アセチレンジカルボン酸ジエチル **3** に臭素を作用させ、ジブロモマレイン酸エステル **4** を収率 95% (*Z*:*E* = 88:12)で得た。得られた **4** とジチオラート **5** を混合し、無溶媒下で 5 日間放置することによってジチイン **6** が好収率で得られた。**6** を 200 °C で加熱しチオフェン **7** を合成した(Scheme 1)。



Scheme 1. ジチイン **6** 、チオフェン **7** の合成

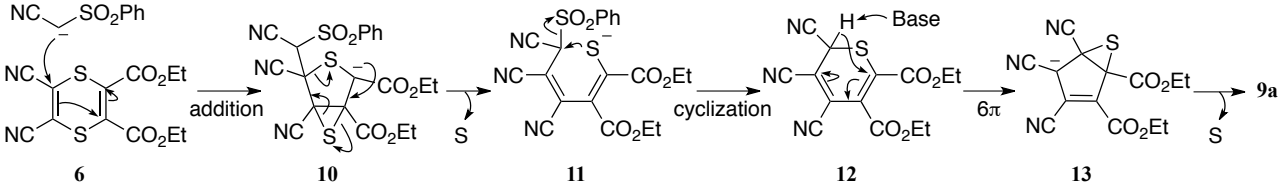
THF 中でフェニルスルホニルアセトニトリル **8a** を脱プロトン化したのちにジチイン **6** を加えると、トリシアノシクロペンタジエニド **9a** が良好な収率で得られた。一方、同条件でジチイン **6** の代わりにチオフェン **7** を用いた場合、**9a** は全く得られなかった。ジチイン **6** を用いた反応ではエステル基やフェニル基を持つ試薬 **8b-e** に対しても一般性があり、ジシアノシクロペンタジエニド類 **9b-e** がそれぞれ得られた(Scheme 2)。



Entry	sulfone	R^1	R^2	product	yield (%)
1	**8a**	CN	Ph	**9a**	87
2	**8b**	CO_2Me	Ph	**9b**	38
3	**8c**	CO_2Et	Ph	**9c**	84
4	**8d**	CO_2t-Bu	Tol	**9d**	74
5	**8e**	Ph	CF_3	**9e**	40

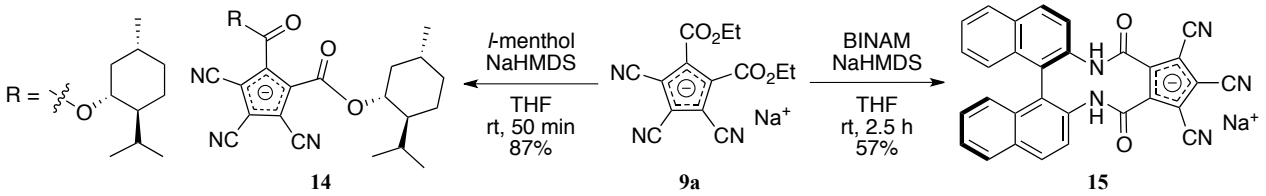
Scheme 2. トリシアノシクロペンタジエニド **9a** の合成と一般性の検討

推定反応機構を Scheme 3 に示す。まず、スルホンのアニオンがジチイン **6** に付加して **10** を形成した後、脱硫を伴いつつ開環しチオラートアニオン **11** が生じる。次いで、環化により 6 員環 **12** が生じた後、脱プロトン化と 6π 電子環状閉環反応で 5 員環 **13** を形成し、2 回目の脱硫が起きることでトリシアノシクロペンタジエニド **9a** が生じると現在推定している(Scheme 3)。



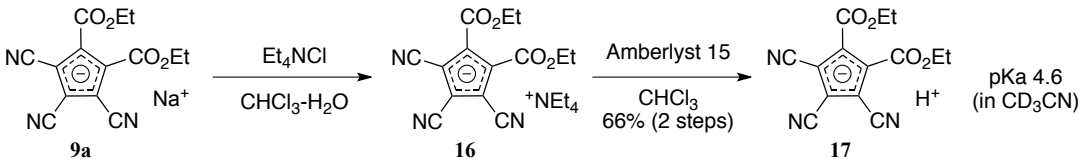
Scheme 3. 推定反応機構

得られたジエステル **9a** の更なる官能基変換を検討した。メントール存在下、NaHMDS を加えることでエステル交換反応が進行し、良好な収率でジメンチルエステル **14** が得られた。また、BINAM 存在下同様の塩基処理を行って、環状ジアミド **15** を得ることに成功した(Scheme 4)。



Scheme 4. 官能基変換

得られたトリシアノシクロペンタジエニド **9a** のプロトン化を行った。テトラエチルアンモニウムを加えて $CHCl_3$-H_2O 系で分液操作を行い、テトラエチルアンモニウム塩 **16** とした後に、イオン交換カラムによってプロトン化を行った。プロトン化されたトリシアノシクロペンタジエニド **17** の酸性度を測定したころ CD_3CN 中で pKa 4.6 であった。現在、**17** をブレンステッド酸触媒として用いる反応開発に取り組んでいる(Scheme 5)。



Scheme 5. プロトン化および酸性度測定

2P-18

超原子価ジアセトキシヨードベンゼンを用いた脂肪族カルボン酸の脱炭酸-臭素化反応の開発

[1] 東京大学大学院薬学系研究科, [2] 理化学研究所

○渡辺歩実 [1], 宮本和範 [1], 内山真伸 [1,2]

Decarboxylative Bromination of Aliphatic Carboxylic Acid Using Hypervalent (Diacetoxyiodo)benzene

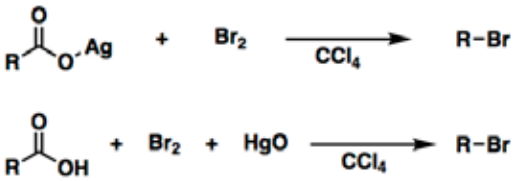
Ayumi Watanabe[1]*, Kazunori Miyamoto[1], Masanobu Uchiyama[1,2]

[1]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, [2]RIKEN

watanabe-ayumi128@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

Hunsdiecker-type reactions have been traditionally used for the synthesis of alkyl halides from the corresponding carboxylic acids.[1)] However, they have some unavoidable problems such as the stoichiometric use of expensive/toxic heavy metals (Ag, Hg, Tl, Pb, *etc.*) and toxic Br_2 (Scheme 1). Herein, we report a novel decarboxylative bromination of carboxylic acids using (diacetoxyiodo)benzene and potassium bromide, which overcomes above-mentioned problems. This method can be applicable to a wide range of 1°–3° aliphatic carboxylic acids, notably those having a large steric hindrance. Mechanistic studies revealed that the reaction proceeds *via* photo-induced radical chain pathway.

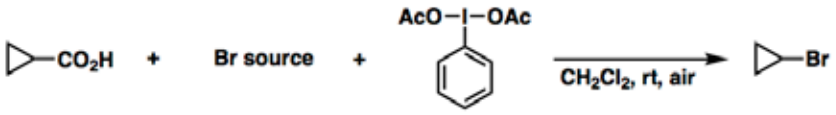
Hunsdiecker 型反応は、安価・安定で容易に入手可能なカルボン酸をハロゲン化物に変換する反応であり、古くから有機合成に頻用されてきた[1)]。しかしながら、従来の Hunsdiecker 型反応は、有毒／高価な重金属（Ag, Hg, Tl, Pb, *etc.*）や有毒な単体臭素を化学量論量用いる必要があった（Scheme 1）。今回我々は、低毒性で酸化力の高い三価の超原子価ヨウ素試薬を用いることで、重金属と単体臭素を用いない安全で高効率な脱炭酸-臭素化反応の開発に取り組んだ。



Scheme 1. Classic Hunsdiecker-type reaction

初めにシクロプロパンカルボン酸をモデル基質として、臭素源の検討を行った (Table 1)。その結果、無機塩を用いると収率が向上した。溶解性向上のため粉砕した臭化カリウムを用いた条件（entry 5）で、最も高い収率を与えた。

Table 1. Optimization of decarboxylative bromination.

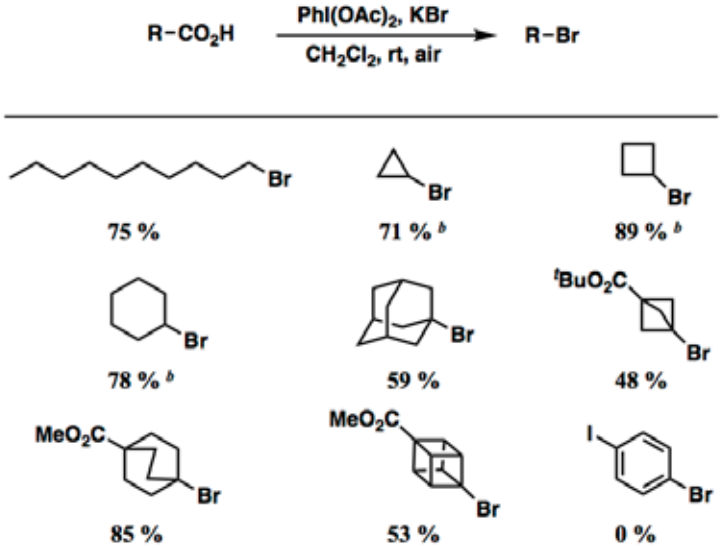


entry	Br source	consumed $PhI(OAc)_2$ (%)[a]	yield (%)[a]
1	$^nBu_4NBr$	80	5
2	LiBr	85	12
3	NaBr	100	30
4	KBr	27	7
5	KBr[b]	88	42

[a] NMR yields. [b] Finely ground.

本反応は 1–3 級の脂肪族カルボン酸に広く適用可能であり、最適化された反応条件において、中程度から高収率で対応する臭素化体が得られることを見出した (Table 2)。一方、芳香族カルボン酸では目的の反応は進行しなかった。

Table 2. Substrate scope.[a]



[a] Isolated yields. Finely ground KBr was used. [b] GC yields.

続いて反応機構解析を行った。本反応は遮光条件下やラジカル補捉剤 (9,10-ジヒドロアントラセン) 添加時には臭素化体を与えないことから、光によって誘起されるラジカル連鎖機構で進行していると推定される。

以上のように、我々は温和で簡便な条件で進行する脂肪族カルボン酸の新規脱炭酸-臭素化反応の開発に成功した。本手法は置換反応や付加反応によって置換基を導入しにくい、キュバンやビシクロ [1.1.1] ペンタンといった立体的にかさ高い多環式化合物の臭素化に特に有用である。

ポスター発表では、条件検討や反応機構解析の詳細について報告する。

Reference

1) Johnson, R. G.; Ingham, R. K. *Chem. Rev.* **1956**, *56*, 219.

2P- 19

ケトキシムから 1,5-二置換テトラゾールの合成反応の開発

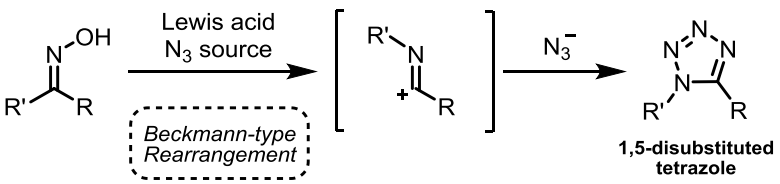
近畿大学薬学部
○中村光, 森下かんな，柳綾沙美，山下優哉、前川智弘

Efficient synthesis of 1,5-disubstituted tetrazoles from ketoximes

Akira Nakamura*, Kanna Morishita, Asami Yanagi, Yuya Yamashita, Tomohiro Maegawa
School of Pharmaceutical Sciences, Kindai University
3-4-1 Kowakae Higashi-osaka, Osaka, 577-8502, Japan
maegawa@phar.kindai.ac.jp

We have developed a mild transformation of ketoximes to 1,5-disubstituted tetrazole derivatives via Beckmann-type rearrangement. The reaction using trimethylsilyl azide ($TMSN_3$) and $BF_3 \cdot OEt_2$ provide the tetrazoles, potentially bearing explosive properties, under safer reaction conditions than previous methods. This method can selectively convert ketoximes to the desired 1,5-disubstituted tetrazoles even in the presence of a nitrile group and an alkyne group.

1,5-二置換テトラゾールは生物活性を示す化合物中に見られる複素環構造であり、代表的なものとして抗血小板作用を示すシロスタゾールやセフェム系抗菌薬のフロモキセフなどの医薬品が知られている。そのため近年、1,5-二置換テトラゾールに関する研究は活発に行われており、様々な合成法が開発されている。これまでに報告されている種々の合成法の中で、入手が容易なケトキシムから Beckmann 転位を利用した手法に着目したところ、いずれも高温条件や毒性の高いアジ化水素を用いる必要があり改善の余地が残されていた。[1,2] 最近当研究室では、室温下で Beckmann 転位が進行する新たな反応条件を見いだしており、[3] 従来法に比べ温和な条件下での 1,5-二置換テトラゾール合成法の開発を目指し検討を行った。

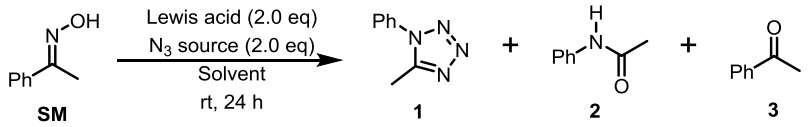


アセトフェノンから合成したケトキシムに対してテトラゾール合成の反応条件を種々検討した（Table 1）。まずアジド化剤として安定性に優れたトリメチルシリルアジド（$TMSN_3$）を用い、室温下ルイス酸の検討を行ったところ、三フッ化ホウ素を用いた時に最も良い収率で目的の 1,5−二置換テトラゾール **1** が得られることが分かった（Entries 1-4）。次に三フッ化ホウ素を用いアジド化剤について検討したところ、$TMSN_3$ 以外のアドジ化剤ではテトラゾールは全く生成しなかった

（Entries 5-7）。さらに溶媒について最適化を試みたところ、アセトニトリル溶媒以外ではほとんど反応が進行しないことが分かった（Entries 8-11）。最終的に三フッ化ホウ素および$TMSN_3$を各々3当量用いることで、定量的にテトラゾールが得られ、これを最適条件とした（Entry 12）。

次に、本手法の基質適用範囲を明らかにするため、種々のケトキシム類に最適化した条件を適用した結果をTable 2に示す。転位が進行しにくいと考えられる強い電子求引基を持つ芳香環を有する基質、また加熱条件でアジド化剤と反応することが知られるニトリル基やアルキンを持つ基質においても、目的のテトラゾールが高収率で得られた。さらに転位反応による環拡大を利用することで、中員環をもつテトラゾール類の合成にも成功した。本手法は爆発性を有するテトラゾール類を、室温下で合成することができる安全面にも優れた反応である。発表では、本手法の最適化及び、反応機構の考察を合わせて報告する。

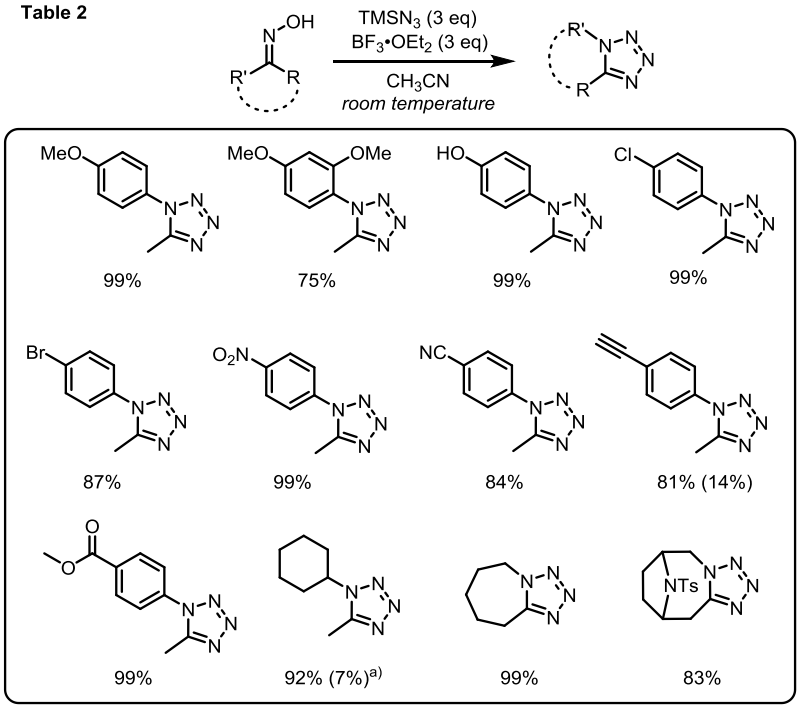
Table 1



Entry	Lewis acid	N_3 source	Solvent	Yield 1	2	3	SM
1	$BF_3{\cdot}OEt_2$	$TMSN_3$	CH_3CN	81%	10%	-	10%
2	$AlCl_3$	$TMSN_3$	CH_3CN	-	-	-	100%
3	$ZnCl_2$	$TMSN_3$	CH_3CN	24%	5%	-	51%
4	TMSOTf	$TMSN_3$	CH_3CN	27%	15%	-	52%
5	$BF_3{\cdot}OEt_2$	DPPA	CH_3CN	-	-	24%	76%
6	$BF_3{\cdot}OEt_2$	NaN_3	CH_3CN	-	-	-	100%
7	$BF_3{\cdot}OEt_2$	$TBAN_3$	CH_3CN	-	-	-	100%
8	$BF_3{\cdot}OEt_2$	$TMSN_3$	CH_2Cl_2	9%	-	-	88%
9	$BF_3{\cdot}OEt_2$	$TMSN_3$	Toluene	-	-	-	100%
10	$BF_3{\cdot}OEt_2$	$TMSN_3$	THF	-	-	-	100%
11	$BF_3{\cdot}OEt_2$	$TMSN_3$	DMF	-	-	-	100%
12[a)]	$BF_3{\cdot}OEt_2$	$TMSN_3$	CH_3CN	99%	-	-	-

a) 3 equivalents of $BF_3{\cdot}OEt_2$ and $TMSN_3$ were used

Table 2



a) The reaction was carried out 50 °C
( ) : The yield of recovered starting material

[文献]

1) R. N. Butler, D. A. O'Donoghue, *J. Chem. Res. Synop.*, **1983**, 18-19. 2) K. Nishiyama, I, Miyata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 2419-2420. 3) *Synlett*, **2018**, *in press* DOI: 10.1055/s-0037-1609686

2P- 20

芳香族エステルの触媒的脱カルボニル型炭素－炭素結合形成反応の開発

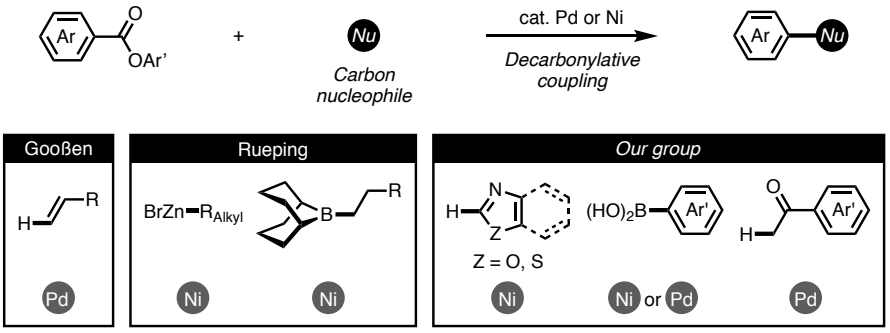
早稲田大学大学院先進理工学研究科
○大北俊将，武藤慶，山口潤一郎

Catalytic Decarbonylative C–C Bond Formation of Aromatic Esters

Toshimasa Okita*, Kei Muto, Junichiro Yamaguchi
Department of Applied Chemistry, Waseda University
3-4-1 Ohkubo, Shinjuku, Tokyo 169-8555, Japan
wsd-okt.toshi@akane.waseda.jp

In recent years, catalytic decarbonylative coupling reactions using aromatic esters as unconventional but ubiquitous aryl electrophiles have been studied to produce various transformations. Herein, we succeeded to develop Pd or Ni-catalyzed decarbonylative C–C bond formations of aromatic esters: 1) alkynylation with terminal alkynes; 2) methylation with dimethylaluminum chloride, 3) intramolecular C–H arylation. The key for these achievements was the use of appropriate catalytic systems in which our original ligand, dcypt was employed.

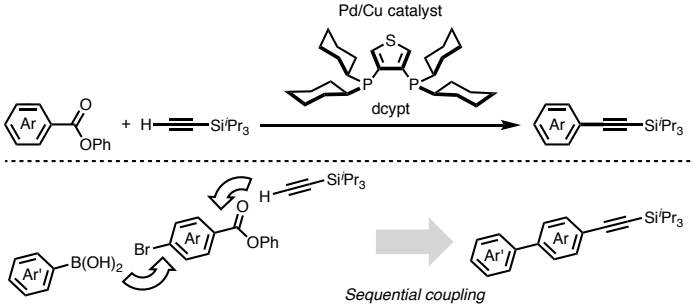
遷移金属触媒によるハロゲン化アリールと炭素求核剤とのカップリング反応は強力な炭素－炭素結合形成反応として頻用されている。近年、ハロゲン化アリールにかわる新規アリール化剤を用いた反応開発が精力的に行われている。その中で、芳香族エステルやアミドなどの芳香族カルボン酸誘導体を求電子剤に用いる脱カルボニル型カップリング反応がある[1]。これら新規カップリング反応の開発は、低環境負荷な有機合成を実現するのみならず、カップリング反応の汎用性を拡張し、新たな合成戦略の立案を可能にする。芳香族エステルを用いた脱カルボニル型炭素－炭素結合形成反応に関しては、求核剤として Gooßen らがアルケンを、Rueping らがアルキル亜鉛またはホウ素試薬を、当研究室では 1,3-アゾール類や芳香族ボロン酸、芳香族ケトンを既に報告している。



今回、我々はパラジウムまたはニッケル触媒による三つの新規脱カルボニル型炭素－炭素結合形成反応の開発に成功した。以下詳細について述べる。

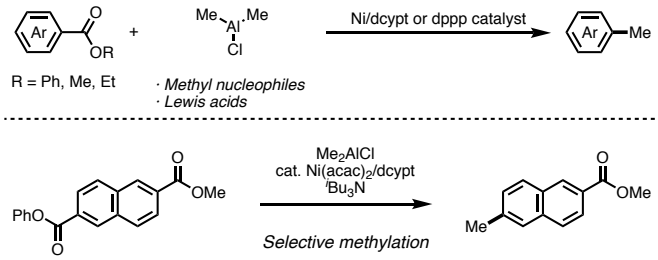
i) Pd 触媒による脱カルボニル型アルキニル化反応

Pd/Cu 共触媒による芳香族エステルと末端アルキンとの脱カルボニル型アルキニル化反応を見いだした[2]。芳香族エステルのカップリングにより、C(sp^2)–C(sp)結合を形成した初めての報告例である。独自に開発した配位子 dcypt(3,4-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)チオフェン)を用いることが鍵であり、他の配位子では反応は全く進行しない。芳香族エステルの適用範囲は広く、様々な(ヘテロ)芳香族アルキンが合成できる。合成応用例として、鈴木ー宮浦カップリング反応と本反応との逐次的なカップリングにも成功した。



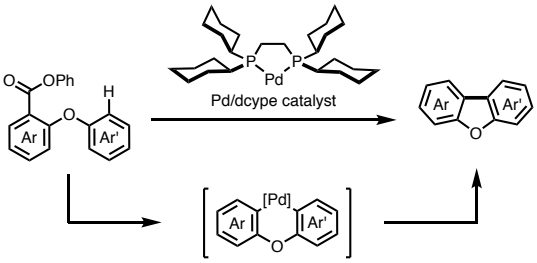
ii) Ni 触媒による脱カルボニル型メチル化反応の開発

Ni/dcypt あるいは Ni/dppp 触媒存在下、求核剤としてジメチルアルミニウムクロリドを用いた脱カルボニル型メチル化反応の開発に成功した[3]。興味深いことに、有機アルミニウム試薬がメチル化剤兼ルイス酸としても機能することから、他の脱カルボニル型反応で用いることが不可能であった芳香族アルキルエステルも反応する。また、ルイス塩基としてアミンを添加しアルミニウム試薬のルイス酸性を抑制することで、フェニルエステルとメチルエステルを併せもつ化合物へのフェニルエステル選択的なメチル化ができることもわかった。



iii)脱カルボニル型分子内 C–H アリール化反応によるジベンゾフラン合成

芳香族エステルの脱カルボニル型カップリング反応をヘテロ環合成法へと展開した。2-フルオロ安息香酸誘導体と、フェノールとの S_NAr 反応により簡便に合成できるジアリールエーテルを、Pd/dcype 触媒および K_2CO_3 存在下反応させると、脱カルボニル型分子内 C–H アリール化反応が進行しジベンゾフランが得られることを見いだした[4]。



[1] Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5864.

[2] Okita, T.; Kumazawa, K.; Takise, R.; Muto, K.; Itami, K.; Yamaguchi, J. *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 218.

[3] Okita, T.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3132.

[4] Okita, T.; Komatsuda, M.; Saito, A. N.; Hisada, T.; Takahara. T. T.; Nakayama, K. P.; Isshiki, R.; Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *in press.* DOI: 10.1002/ajoc.201800207

2P- 21

植物概日リズム調整剤 PHA の構造活性相関研究

[1] 早稲田大学大学院先進理工学研究科，[2] 名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所
○齊藤杏実 [1], 武藤慶 [1], 中道範人 [2], 山口潤一郎 [1]

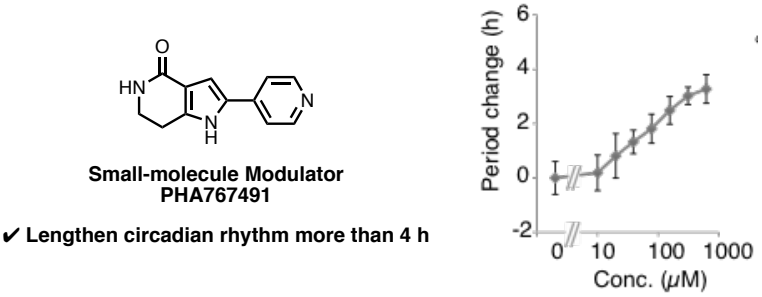
Structure-activity Relationship Study of PHA, A Circadian Clock Modulator

Ami N. Saito[1]*, Kei Muto[1], Norihito Nakamichi[2], Junichiro Yamaguchi[1]
[1]Department of Applied Chemistry, Waseda University
3-4-1 Ohkubo, Shinjuku, Tokyo 169-8555, Japan
[2]Institute of Transformative Bio-Molecules (WPI-ITbM), Nagoya University
Furo-cho, Chikusa, Nagoya, 464-8601, Japan
an3110@akane.waseda.jp

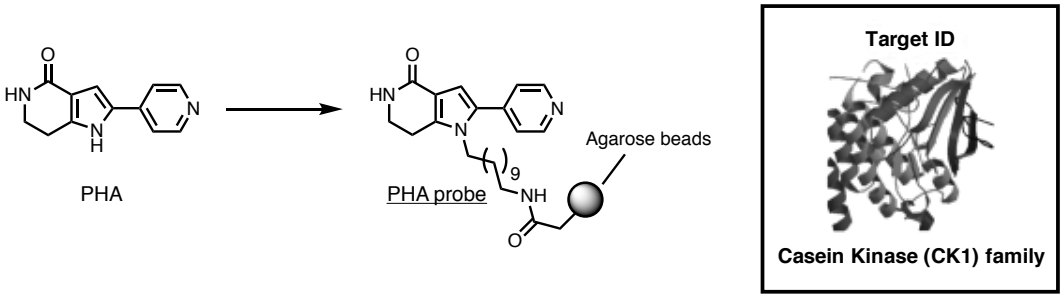
From high-throughput screening of the chemical library, PHA767491 (PHA) was discovered as a clock modulator of both plants and animals. Various PHA analogues were synthesized by utilizing synthetic chemistry to prepare affinity probes. By means of an affinity-based proteomic approach, it was revealed that CASEIN KINASE 1 (CK1) family was the target of PHA. Further SAR studies of PHA, analogues, we successfully discovered some analogues that exhibit a greater period-lengthening effect. Currently, we are studying the practical application of these molecules as novel CK1 inhibitors.

植物は、昼夜の環境変化に対応した気孔の開閉や、開花時間、光合成活性などをコントロールする概日時計と呼ばれる生理学的リズムを維持する内因性の計時システムを持つ。植物の生殖行為は概日時計に大きく依存するため、計時システムを人為的に制御することで、効率的なバイオマス資源の供給や食糧生産の向上の可能性を持つことから、世界中で精力的に研究されている。その中でも、タンパク質に結合し、相互作用が起こることで、活性や安定性の改変を可能にする小分子(概日時計制御分子)が注目を集めている。小分子を利用することで、従来用いられていた遺伝子学的手法では難しかった農薬への応用が期待されている。

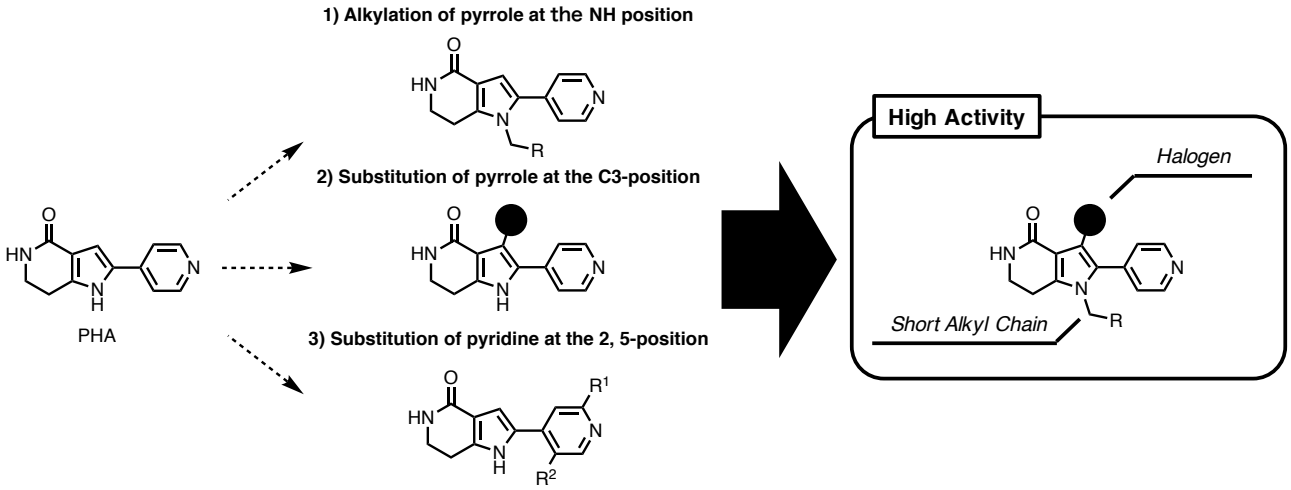
我々は、独自で開発した高速スクリーニング法を用いて 1 万個以上の化合物ライブラリに対し、シロイヌナズナの概日時計への影響を評価した。その結果、シロイヌナズナの概日リズムを長周期化する世界で初めての小分子 PHA767491 の同定に成功した。



また、PHA の構造活性相関による知見から、アフィニティプローブ分子を合成し、それを用いて標的タンパク質(カゼインキナーゼ 1)を同定することに成功した。また、PHA は植物と同様に哺乳類の概日時計を長周期化することも明らかとなった。



今回、この結果を元に、PHA のピロール窒素原子のアルキル化、ピロール C3 位、および、ピリジン 2 位、5 位に置換基の導入を行った種々の PHA 誘導体を合成したところ、PHA の生物活性を遥かに超える新規概日時計長周期化分子を発見した。現在、その分子の新規 CK1 阻害剤としての実用化（試薬化）の検討および、再度分子プローブを合成し、標的タンパク質の再探索を行っている。



2P- 22

パラジウム触媒を用いたベンジルアルコール類の脱芳香族的アリル化反応

早稲田大学大学院先進理工学研究科
○小松田雅晃, 武藤慶, 山口潤一郎

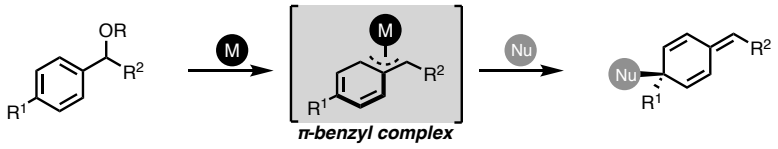
Pd-catalyzed Dearomative Allylation of Benzylic Alcohols

Masaaki Komatsuda*, Kei Muto, Junichiro Yamaguchi
Department of Applied Chemistry, Waseda University
3-4-1 Ohkubo, Shinjuku, Tokyo 169-8555, Japan
el-cdlm68@asagi.waseda.jp

We succeeded to develop a Pd-catalyzed dearomative allylation of benzylic alcohols with allyl metals such as borates and stannanes. The key of the reaction is the generation and reactivity of a π–benzyl complex as the catalytic intermediate through the benzylic C–O bond cleavage. The use of electron-rich phosphine as a ligand enhances the reaction efficiency, realizing mild reaction conditions. Moreover, the resulting dearomatized compounds, which were thermodynamically unstable, could be transformed by cyclopropanation or oxidation successfully. This reaction allowed for the use of ubiquitous frameworks such as benzylic alcohols for the synthesis of substituted alicyclic systems.

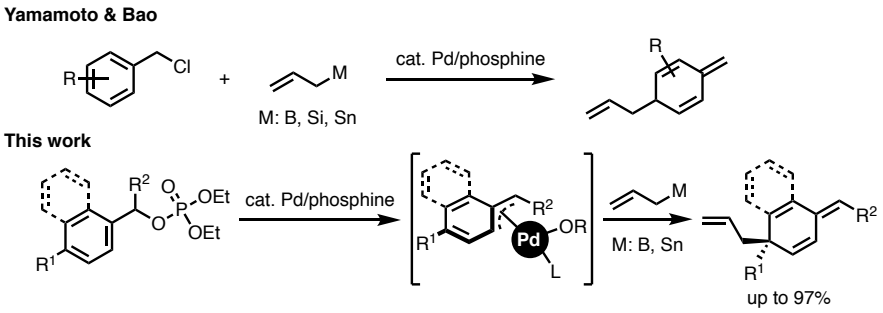
脱芳香族化反応は無尽蔵に存在する芳香族化合物を多様な三次元骨格へと誘導可能であるため、強力な置換脂環式化合物の合成法となる。しかし、芳香族性による安定化効果により芳香環の脱芳香族化は困難な課題である。特に、置換基の導入を伴う脱芳香族化（脱芳香族的官能基化）は難しく、適用可能な分子は主にフェノールやインドールなどの電子豊富な芳香環もしくはアジンなどの電子不足な芳香環に限られており、電子的に中性なベンゼン類の当該手法の開発は立ち遅れている[1]。そのため、ベンゼン類の脱芳香族的官能基化を一般化するためには新たな戦略に基づく反応設計が必要である。

我々は、ベンゼン類の脱芳香族的官能基化を実現すべく π-ベンジル錯体[2]を中間体とする手法に着目した。すなわち、遷移金属触媒を用いて芳香環のベンジル位結合切断を起点として π-ベンジル錯体を生成させ、位置選択的に求核種を導入することで脱芳香族化と同時に官能基化が可能になると考えた。

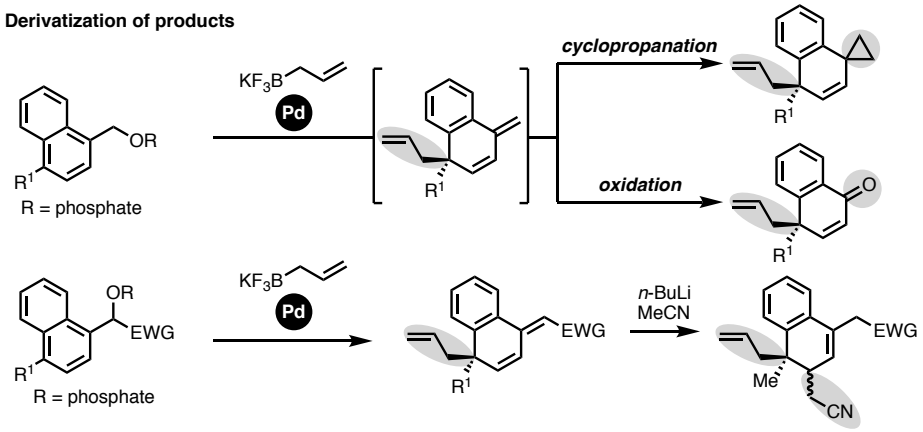


同様の中間体を経る反応として山本、Bao らによって塩化ベンジルに対し求核剤としてアリル

スズ、シラン、またはボロン酸エステルを用いた反応が報告されている[3]。今回、我々はユビキタス構造体であるベンジルアルコール類に対しパラジウム触媒存在下、アリルスズやアリルボラートを反応させることで脱芳香族的アリル化が進行することを見出した[4]。ベンジル位 C–O 結合切断を促進する高電子供与性のリン配位子を用いることで効率的に π-ベンジル錯体中間体を生成させることが本反応の鍵であり、穏和な反応条件で本反応は進行する。



また、得られる脱芳香族化体は熱力学的に不安定であり容易に再芳香族化してしまうが、シクロプロパン化や *m*CPBA 酸化による変換を連続的に行うことで三次元骨格を維持したまま誘導化することに成功した。さらに、ベンジル上に電子求引基をもつ化合物を用いれば本手法によりマイケル受容部位をもつ化合物が得られる。これに対し、アルキルリチウム種を作用させたところ 1,6-付加が進行し置換基が二つ導入された化合物が得られた。



以上、パラジウム触媒を用いたベンジルアルコール類の脱芳香族的アリル化を開発した。生成物の誘導化により、簡便な操作で脱芳香族的に位置選択的な二つの官能基導入法を確立した。

[1] Zhuo, C.-X.; Zhang, W.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 12662.

[2] Trost, B. M.; Czabaniuk, L. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 2826.

[3] (a) Bao, M.; Nakamura, H.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 759. (b) Zhang, S.; Cai, J.; Yamamoto, Y.; Bao, M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5974. (c) Zhang, S.; Ullah, A.; Yamamoto, Y.; Bao, M. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2723.

[4] Komatsuda, M.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Submitted.*

2P- 23

芳香族カルボン酸誘導体の脱カルボニル型炭素－ヘテロ元素結合形成反応

早稲田大学大学院先進理工学研究科
○一色遼大, 石飛耕太, 淺原光太郎, 武藤慶, 山口潤一郎

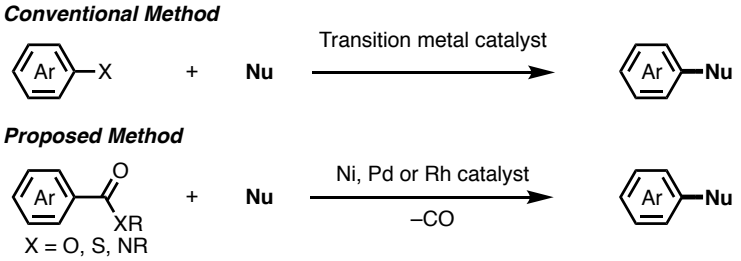
Decarbonylative C–Heteroatom Bond Formation of Carboxylic Acid Derivatives

Ryota Isshiki*, Kota Ishitobi, Kotaro Asahara, Kei Muto, Junichiro Yamaguchi
Department of Applied Chemistry, Waseda University
3-4-1 Ohkubo, Shinjuku, Tokyo 169-8555, Japan
isshiki@asagi.waseda.jp

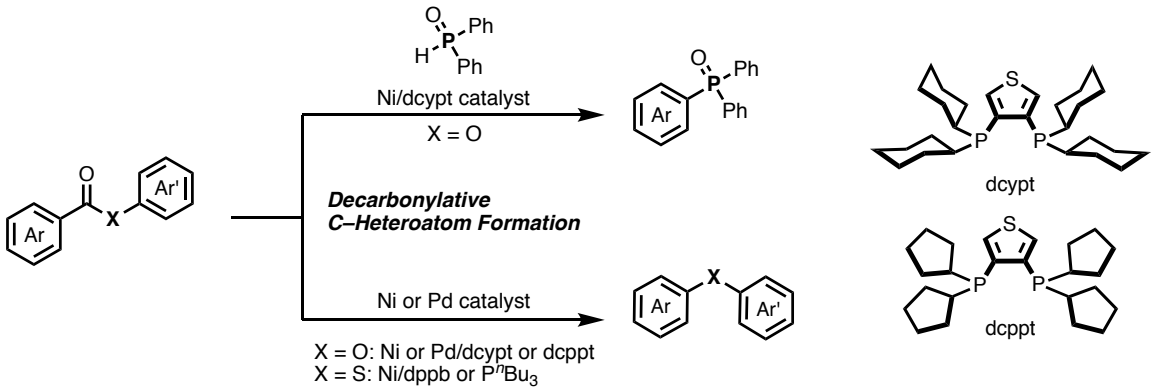
Aromatic carboxylic acid derivatives are abundant, easy to prepare, and different as a chemical feedstock from haloarenes, coupling reactions using aromatic carboxylic acid derivatives are attractive for the synthesis of substituted aromatic molecules. Recently, we have developed Pd or Ni-catalyzed decarbonylative Carbon–Heteroatom bond formations using aromatic esters or thioesters: 1) intramolecular decarbonylative C–O bond formation of aromatic esters; 2) intermolecular decarbonylative C–P bond formation of aromatic esters; 3) intramolecular decarbonylative C–S bond formation of thioesters.

芳香族炭素－ヘテロ原子結合は生理活性物質や有機材料に頻出する重要骨格であり、その新規効率的構築法の開発は強く望まれている。これらの結合を形成する古典的な例として化学量論量の銅を用いた芳香族ハロゲン化物をアリール化剤とする Ullman 縮合がある。また、近年では遷移金属触媒存在下、芳香族ハロゲン化物を用いる Buchwald–Hartwig カップリングや芳香族ボロン酸を用いる Chan–Lam–Evans カップリングなどの触媒的手法が汎用されている。信頼性の高い手法であるものの、アリール化剤は芳香族ハロゲン化物に依存している。

一方で、近年、芳香族エステルやアミド、チオエステル等の芳香族カルボン酸誘導体を新規アリール化剤に用いる脱カルボニル型カップリング反応の開発が注目を集めている[1]。芳香族カルボン酸誘導体は市販試薬、合成中間体として入手容易であるため、それらを直接アリール化剤に用いる新規手法は既存の合成戦略を一新する可能性を秘める。また、芳香族ハロゲン化物を用いるカップリング反応と比べ出発物質を安価に入手できる点、高環境負荷な含ハロゲン廃棄物を生成しない点で優れている。これまで我々はニッケルもしくはパラジウム触媒存在下、芳香族エステルに対し種々の炭素求核剤を作用させる脱カルボニル型炭素－炭素結合形成反応を報告した。



今回、我々は本手法を三種類の脱カルボニル型炭素－ヘテロ原子結合形成反応へと展開した。独自の嵩高い二座ホスフィン配位子をもつ Ni/dcypt [dcypt: 3,4-bis(dicyclohexylphosphino)thiophene]、もしくは Pd/dcppt [dcppt: 3,4-bis(dicyclopentylphosphino)thiophene]触媒を芳香族アリールエステルに対し作用させることで脱カルボニル型ジアリールエーテル合成が進行することを見出した[2a]。広範な 2-アジンカルボン酸アリールエステルで反応が進行し、対応するジアリールエーテルが得られる。本反応はグラムスケールで反応でも反応が進行し、また γ-トコフェロールやエストロン類などの生物活性物質の誘導化へ適用できる。さらに、Ni/dcypt 触媒存在下、種々の芳香族エステルに求核剤として二置換ホスフィンオキシドや亜リン酸を反応させることで脱カルボニル型 C–P 結合形成反応が進行することを見出した[2b]。本反応は前述の脱カルボニル型ジアリール合成との逐次的な脱カルボニル型反応への応用が可能である。興味深いことに、どちらの反応においても有効な配位子が dcypt 類縁体のみという劇的な配位子効果が見られた。また、Ni/dppb [dppb: 1,4-bis(diphenylphosphino)butane]、もしくは Ni/P^{n}Bu$_3$ 触媒を種々のチオエステルに対し、作用させることで脱カルボニル型チオエーテル合成が可能である[2c]。本反応は芳香族アリールチオエステルに限らず、桂皮酸誘導体やアルキルチオエステル、*S*-アルキルチオエステル、*S*-ベンジルチオエステルといった広範なチオエステルに適用可能であり、対応するチオエーテルが得られる。



[1] Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5864.

[2] (a) Takise, R.; Isshiki, R.; Muto, K.; Itami, K.; Yamaguchi, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3340. (b) Isshiki, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1150. (c) Ishitobi, K.; Isshiki, R.; Asahara, K. K.; Lim, C.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Chem. Lett.* **2018**, *47*, 756.

2P-24

ベンゾチアゾリンを水素供与体として用いたキラルリン酸触媒による第三級インドリルアルコールの不斉還元

学習院大理
○越阪部寛人, 斎藤翔太, 宮川雅道, 秋山隆彦

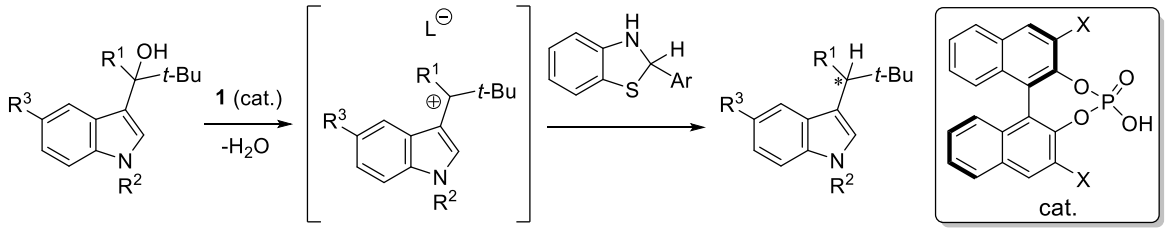
Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Asymmetric Reduction of Tertiary Indolyl Alcohol with Benzothiazoline

Hiroto Osakabe*, Shota Saito, Masamichi Miyagawa, Takahiko Akiyama
Department of Chemistry, Faculty of Science, Gakushuin University
1-5-1 Mejiro, Toshima-ku, Tokyo 171-8588, Japan
takahiko.akiyama@gakushuin.ac.jp

Chiral indole scaffold is found in natural products and medicines. Development of efficient method for the enantioselective synthesis of chiral indole derivatives is desired. We present enantioselective synthesis of chiral indole derivatives. Treatment of racemic tertiary indolyl alcohol with chiral phosphoric acid and benzothiazoline furnished chiral indole in high yield with high enantioselectivity. This method was applicable to various indole derivatives and will be a useful method to synthesize chiral indole derivatives.

インドール骨格は、天然物や生理活性物質などに多く見られる重要な複素環骨格として知られており、特に光学活性なインドール誘導体は、医薬品や天然物、生理活性物質等の骨格を構成する重要な構造単位である。したがって、その不斉合成手法の開発は重要な研究課題の一つである。
光学活性なインドール誘導体を合成する方法として、従来、不斉触媒と求電子剤を用いた不斉 Friedel-Crafts 反応が主に用いられてきた。

一方、インドールの 3 位にヒドロキシメチレン基が置換したインドリルアルコールは、酸により容易に活性化され安定なカルボカチオン中間体を生成し、求核剤を加えることで適当な置換基を導入できることが知られている[1)]。

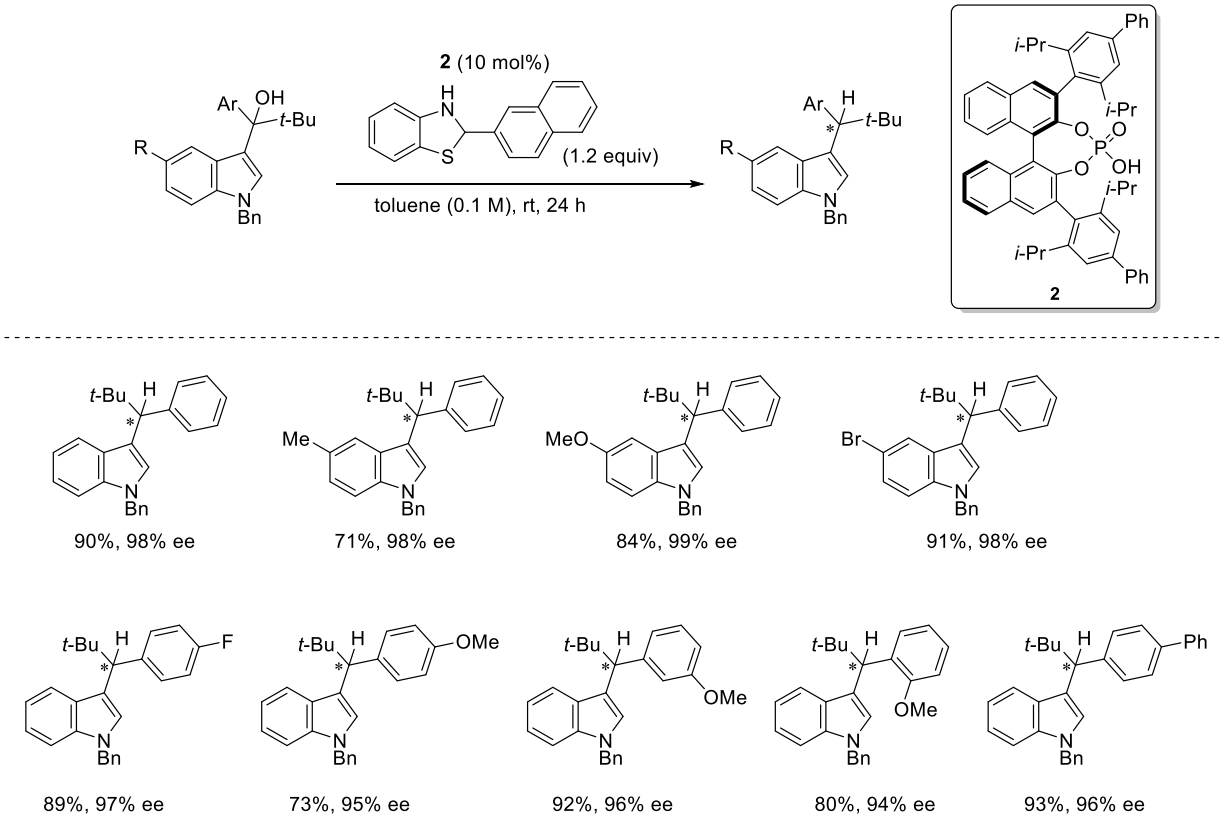


本研究室では、キラルリン酸とともに用いることによりベンゾチアゾリンが優れた水素供与体として機能し、ケトイミンに対する水素移動型還元反応が効率良く進行し、対応するアミンが光学純度良く得られることを見出している[2)]。

本研究では、インドリルアルコールに対してキラルリン酸を作用させることにより安定なカルボカチオン中間体を生成させ、ベンゾチアゾリンによる還元をおこなうことで、3 位に不斉点を有するキラルインドールを合成することを目指した。

まず、反応条件の最適化を行った。第三級インドリルアルコールに対し、2-ナフチル基を有するベンゾチアゾリン、4-フェニル-2,6-ジイソプロピルフェニル基を有するキラルリン酸をトルエン溶媒中、室温下、24 時間作用させることにより、反応は効率良く進行し、対応する還元体を高い収率、また高いエナンチオ選択性で得ることに成功した。

次に、基質一般性の検討を行った。様々な第三級インドリルアルコール誘導体に対してキラルリン酸 **2** およびベンゾチアゾリンを作用させた。いずれの基質においても反応は効率良く進み、対応する還元体が高収率かつ高い光学純度で得られた。本還元反応は様々なインドール誘導体に対して適用可能であり、新たなキラルインドールの合成法の一つになると考えられる。



References

1. L.Wang, Y. Chen, J. Xiao, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3, 1036 – 1052*.
2. C. Zhu, K. Saito, M. Yamanaka, T. Akiyama, *Acc. Chem. Res*. **2015***, 48,* 388-398.

2P- 25

全アリール置換ヘテロアレーンの合成

[1] 早稲田大学大学院先進理工学研究科，[2] 名古屋大学大学院理学研究科
○浅子貴士 [1], 鈴木真 [2], 伊丹健一郎 [2], 武藤慶 [1], 山口潤一郎 [1]

Synthesis of Multiarylated Heteroarenes

Takashi Asako[1]*, Shin Suzuki[2], Kenichiro Itami[2], Kei Muto[1], Junichiro Yamaguchi[1]
[1]Department of Applied Chemistry, Waseda University
3-4-1 Ohkubo, Shinjuku, Tokyo 169-8555, Japan
[2]Department of Chemistry, Graduate School of Science, Nagoya University
Furo-cho, Chikusa, Nagoya 464-8602, Japan
potetohead-jr@ruri.waseda.jp

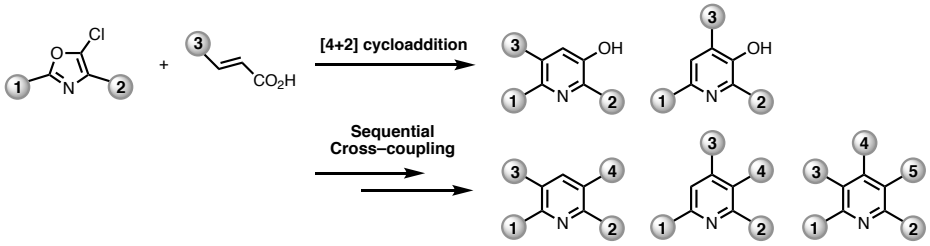
Multiply arylated heteroarenes are privileged structural motifs in functional molecules such as natural products, pharmaceuticals and functional organic materials. To construct these skeletons, classical cyclization and cross-coupling reaction have been used as conventional and reliable methods. Despite recent advancements in regioselective C–H arylations of heteroarenes, regioselective synthesis of multiply arylated heteroarenes remains challenging. We achieved the synthesis of multiply arylated heteroaromatics using sequential C–H couplings, cross couplings, and [4+2] cycloaddition of 5-membered heterocyclic compounds. This synthetic method allows us for facile and rapid access to pentaarylpyridine, heptaarylindole and heptaarylisoquinoline with different aryl substituents.

多置換ヘテロ芳香環は、生理活性分子・有機電子材料などの機能性分子の主骨格として頻出する構造体である。そのため、ヘテロ芳香環に対する自在な多置換基導入法の開発は、我々に革新的な機能性分子を創出する好機を与える。従来の多置換ヘテロ芳香環合成法は、古典的な複素環合成法に加え、クロスカップリング法が知られる。これらの手法は、電子豊富な芳香環が必須であることと前駆体の調製に多工程を要する点に課題が残る。近年では、事前の官能基化を必要とせずに置換基を導入できる C–H 結合直接官能基化が精力的に開発されている。例えばインドールでは、全ての置換部位に対して C–H 直接官能基化が達成されている。しかしながら、特にベンゼノイド部位に複数の置換基を自在に導入する手法は未だ限られている。

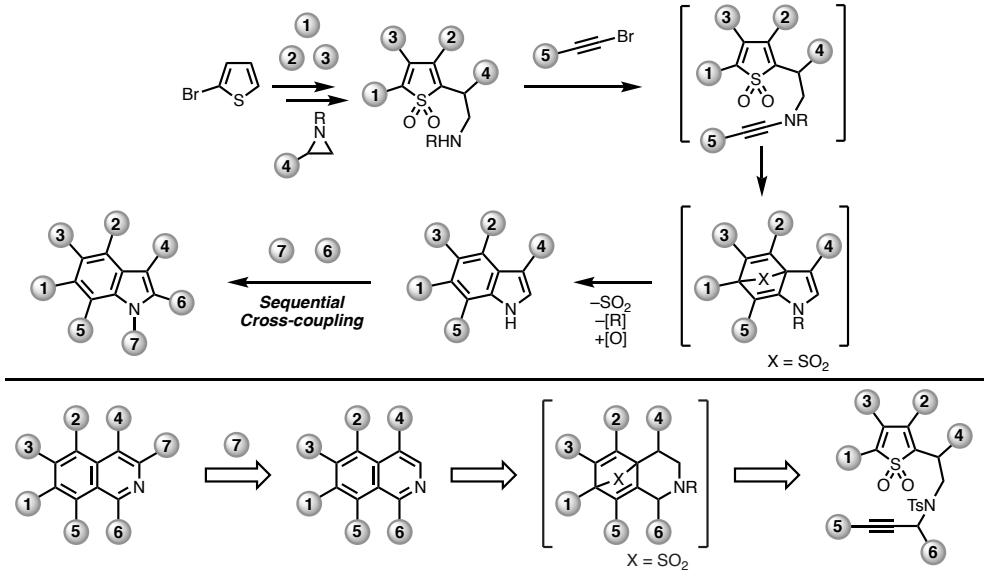
一方で我々は、5 員環ヘテロ芳香族化合物の、C–H 官能基化反応を含むカップリング/環変換反応を利用し、マルチアリール芳香族化合物のプログラム合成法を確立した。本合成法により、望みのアリール基の芳香環への自在な導入が可能となり、全ての芳香族置換基の異なるヘキサアリールベンゼン(HAB)[1a]やオクタアリールアントラセン(OAN)[1b]の合成に成功している。今回、この合成戦略を基盤としたヘテロ芳香族化合物の合成に最適化し、ペンタアリールピリジン(PAP)、ヘプタアリ

ールインドール(HAI)とヘプタアリールイソキノリン(HAiQ)の合成を達成した。

ジアリールオキサゾールの環変換反応によってピリジン骨格を構築し、マルチアリールピリジンを合成した。2,4-ジアリール-5-クロロオキサゾールと桂皮酸誘導体との[4+2]付加環化反応によりヒドロキシトリアリールピリジンを合成した。その後、トリアリールピリジン上の水酸基を足がかりに、逐次的なクロスカップリング反応を行うことで、全て異なるアリール基をもつテトラアリールピリジン、ペンタアリールピリジン(PAP)の合成に成功した[2]。



4 置換チオフェンと分子内アルキンの[4+2]付加環化反応によって、マルチアリールインドール・イソキノリンを合成した。ブロモチオフェンに対する逐次的なカップリング・アルキル化と酸化によって 4 置換チオフェンジオキシドを合成した。この化合物に対し、アリールアルキン部位を連結し、チオフェンジオキシドとアルキンの分子内逆電子要請型[4+2]付加環化反応によって、高度にアリール化されたインドール・イソキノリンを合成した。さらなるカップリング反応によって、すべての芳香族置換基の異なるヘプタアリールインドール[3a]とヘプタアリールイソキノリン[3b]の合成を達成した。



[1] (a) Suzuki, S.; Segawa, Y.; Itami, K.; Yamaguchi, J. *Nature Chem.* **2015**, *7*, 227. (b) Suzuki, S.; Itami, K.; Yamaguchi, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 15010.

[2] Asako, T.; Hayashi, W.; Suzuki, S.; Amaike, K.; Itami, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 3669.

[3] (a) Suzuki, S.; Asako, T.; Itami, K.; Yamaguchi, J. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3771. (b) Asako, T.; Suzuki, S.; Itami, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Submitted*.

2P- 26

キラルリン酸を用いたN-Hトリフルオロメチルケトイミンに対する複素環化合物の不斉求核付加反応

学習院大学　理学部
○吉田雅, 宮川雅道, 秋山隆彦

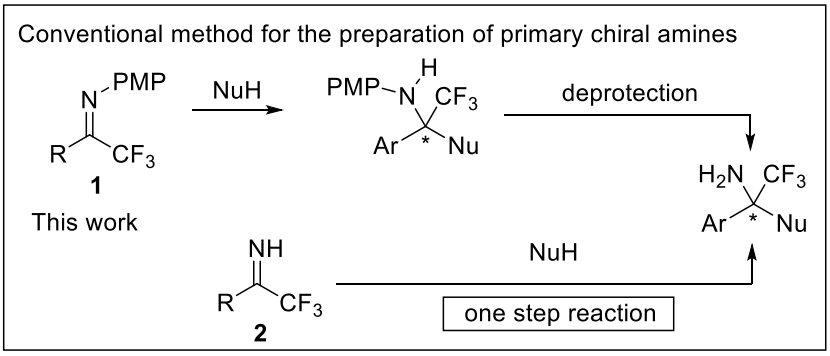
Enantioselective Nucleophilic Addition Reaction of Heteroaromatics to Trifluoromethylated N-H Ketimines by Means of Chiral Phosphoric Acid

Masaru Yoshida*, Masamichi Miyagawa, Takahiko Akiyama
Department of Chemistry, Gakushuin University
1-5-1, Mejiro, Toshima-ku, Tokyo, 171-8858, Japan
y.masa060628@gmail.com

α-Trifluoromethylated chiral amines have attracted considerable attention because of interesting biological activity. However, there are few methods for the preparation of trifluoromethylated chiral amines, and most of the methods used *N*-protected imine as a starting material. We focused on trifluoromethylated *N-H* ketimine as a starting material for the preparation of trifluoromethylated primary chiral amines. As part of our continued interest in the development of chiral phosphoric acid catalyzed enantioselective reactions, we investigated enantioselective nucleophilic addition reaction of heteroaromatics such as indoles and pyrroles with trifluoromethylated *N-H* ketimines by means of chiral phosphoric acid to give trifluoromethylated primary chiral amines in high yields and with high enantioselectivities in one step.

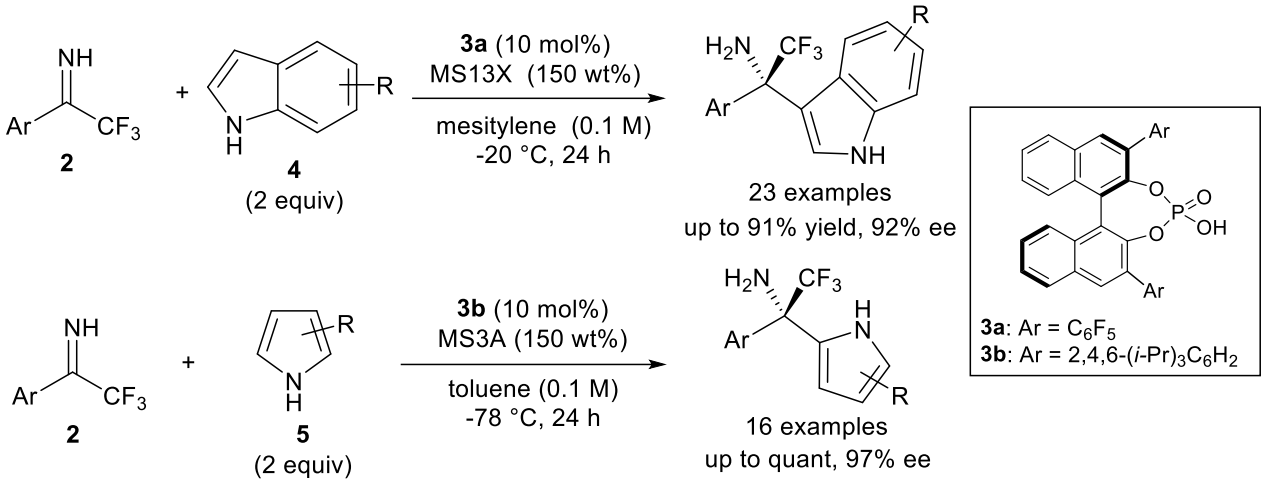
α位に不斉炭素を持つ光学活性アミンは、医薬品をはじめとする様々な有用化合物中に含まれる重要な化合物群である。特に近年、α位にトリフルオロメチル基を持つ光学活性アミンが高い生理活性を持つことがあることが明らかになり、その合成法の開発は大きな注目を集めている。

光学活性アミンの合成法の１つとして、窒素上に置換基を持つトリフルオロメチルケトイミン **1** に対する不斉求核付加反応が知られているが、この手法により第一級光学活性アミンを得るためには、反応後さらに脱保護の操作が必要である。そこで窒素上に保護基を持たない、無置換のケトイミンを用いることができれば、脱保護を必要とせず、より直截的な第一級光学活性アミンの合成法になる。そこで、窒素上に保護基を持たない、無置換のトリフルオロメチルケトイミン **2** に注目した。この窒素上無置換のトリフルオロメチルケトイミンを原料と

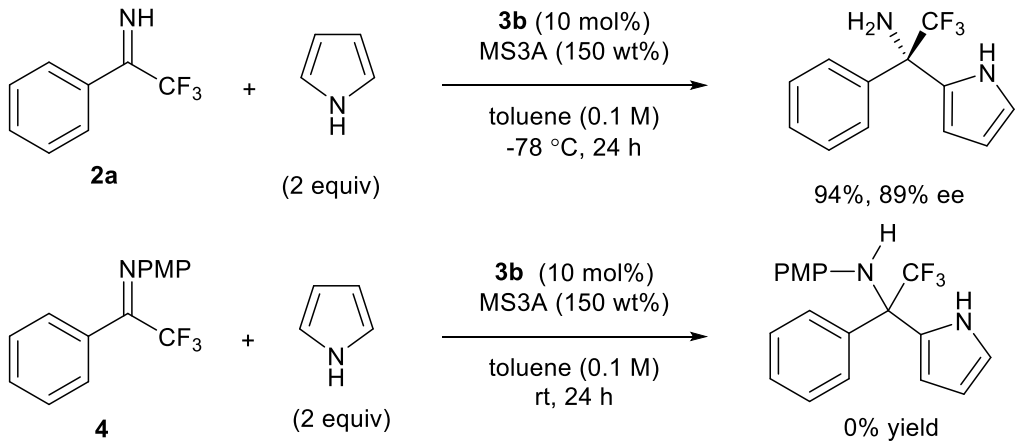


して用いた不斉反応例は極めて限られていることから、新たな反応の開発が望まれている。そこで、今回、当研究室で開発された「キラルリン酸」をブレンステッド酸触媒として用い、求核剤を作用させることで、窒素上無置換トリフルオロメチルケトイミンに対する新たな不斉合成反応の開発に取り組んだ。

種々検討を行った結果、求核剤としてインドール、ピロールをそれぞれ用いた際に反応が効率よく進行することを見出した。すなわち、窒素上無置換トリフルオロメチルケトイミンに対しキラルリン酸 3a, b(10 mol%)存在下、インドール、またはピロール(2 equiv)を作用させることで、目的の第一級光学活性アミンを高い収率かつ非常に高い不斉収率で得ることに成功した。



また窒素上に *p*-メトキシフェニル基の置換したトリフルオロメチルケトイミン 4 に対しピロールとキラルリン酸を作用させたところ、目的の付加体は全く得られず原料が回収された。すなわち 2a は 4 よりも反応性が高いことを見出した。2a を用いることで新規のトリフルオロメチル化された光学活性アミンの合成に成功した。



2P- 27

L-selectride を用いた官能基選択的脱メチル化反応

[1] 東京理科大学薬学部、[2] 帝京大学薬学部、[3] 武蔵野大学薬学部
○牧野宏章 [1], 長谷川結美 [2], 井上賢秀 [1], 田畑英嗣 [2], 忍足鉄太 [2], 夏苅英昭 [2], 伊藤清美 [3], 高橋秀依 [1]

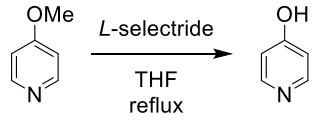
Functional group selective demethylation by using *L*-selectride

Kosho Makino [1]*, Yumi Hasegawa [2], Takahide Inoue [1], Hidetsugu Tabata [2], Tetsuta Oshitari [2], Hideaki Natsugari [2], Kiyomi Ito [3], Hideyo Takahashi [1]
[1] Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science, Yamazaki, 2641 Noda-shi, Chiba 278-8510, Japan
[2] Faculty of Pharma Sciences, Teikyo University, 2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173-8605, Japan
[3] Faculty of Pharmacy, Musashino University, 1-1-20 Shinmachi, Nishitokyo-shi, Tokyo 202-8585, Japan
kosho-maki@rs.tus.ac.jp

The reductive *O*-demethylation of methoxypyridine and its analogues by using *L*-selectride was examined. It was elucidated that *O*-demethylation of 4-methoxypyridine proceeded much faster than anisole. The functional group selective demethylation was applied to the selective synthesis of omeprazole metabolites.

医薬品開発において医薬品の代謝過程の解明は重要な課題の一つであり、生体内の酵素によって変換された様々な代謝物の化学構造や生物活性を明らかにする必要がある。中でも芳香環上にメトキシ基を有する医薬品には脱メチル化が頻繁に起こるが、複数の芳香環上にメトキシ基が存在する場合、酵素が行っているような位置もしくは官能基選択的な脱メチル化を化学合成の手法によって再現することが求められる。メトキシ基の脱メチル化反応はこれまでに数多く報告されているが、BBr_3 のように強酸性条件下で一挙に脱保護されるものが多く、選択的に脱メチル化が進行する例は少ない。私たちは、塩基性条件下で反応が行える *L*-selectride に着目し、ピリジン環上のメトキシ基において迅速に反応が進行する事を見出した。この条件を用いてピリジン環とベンゼン環の両方にメトキシ基を有する omeprazole 関連化合物において官能基選択的に脱メチル化を行うことに成功したので報告する。

Table 1



1a **2a**

Entry	Reagent	Equiv.	**2a** (%)
1	*L*-selectride	3	85
2	*L*-selectride	2	58
3	*L*-selectride	1	32
4	*N*-selectride	3	7
5	*K*-selectride	3	4
6	$LiBHEt_3$	3	30
7	$LiBH_4$	3	0

【４－メトキシピリジンの脱メチル化】

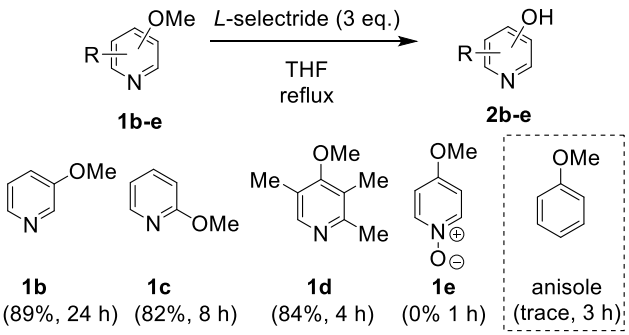
Majetich [1)] らの条件をもとに 4-methoxypyridine (**1a**) の脱メチル化反応の検討を行った (Table 1)。THF 中 3 当量の *L*-selectride 存在下、加熱還流を 2 時間行うことにより、85%の収率で脱メチル化体 (**2a**) を得た (entry 1)。*L*-selectride の当量数を減らすと収

率の低下が認められ (entries 2, 3)、*N*-selectride や *K*-selectride では、反応速度が著しく低下した (entries 4, 5)。また、$LiBHEt_3$ 及び $LiBH_4$ を用いても収率は改善されなかった (entries 6, 7)。

【基質一般性の検討】

最適条件のもと、様々な基質に対して反応を検討した (Scheme 1)。**1a** の位置異性体である (**1b**) では 89%、(**1c**) では 82%の収率で脱メチル化体が得られた。立体障害が大きい (**1d**) でも問題なく反応が進行した。しかし、*N*-オキシド体 (**1e**) では複雑な混合物が得られ、脱メチル化が進行しないことがわかった。また、アニソールについては、3 時間ではほとんど反応が進行しなかった。これにより、本反応はベンゼン環よりピリジン環において、より速く進行することが明らかになった。

Scheme 1



【Omeprazole 代謝物の選択的合成】

上記の *L*-selectride による還元的脱メチル化、及び、BBr_3 による酸性条件下の脱メチル化を用いて、共通する出発物質 (**3**) から omeprazole 代謝物 (**4**)[2]、(**5**)[2] 及び (**6**)[2] の選択的合成を行った (Table 2)。*L*-selectride を用いるとピリジン環上の 4' 位メトキシ基が水酸基に変換された代謝物 **4** のみが収率 94%で得られた (entry 1)。また、BBr_3 を塩化メチレン中 0 ℃において 2.5 当量用い、6 位メトキシ基のみが脱メチル化された代謝物 **5** (79%) と 4' 位及び 6 位の両方が脱メチル化された代謝物 **6** (9%) を得た (entry 2)。さらに、過剰量の BBr_3 を用い、**6** (82%) のみを得た (entry 3)。*L*-selectride 及び BBr_3 を使い分け、反応条件をととのえる事で、3 種類の omeprazole 代謝物を選択的に得ることができた。本発表では、詳細な反応条件の検討、基質一般性及びその他の omeprazole 代謝物の合成についても併せて報告する。

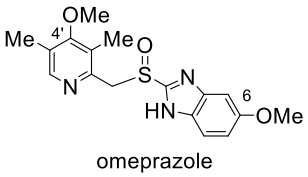
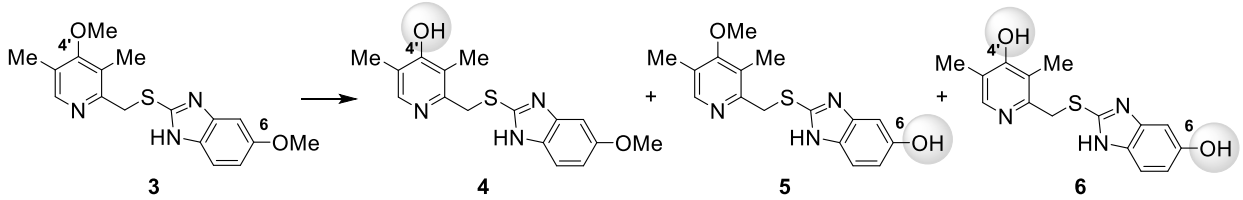


Table 2



Entry	Reagents	Equiv.	Temp.	Time	**4** (%)	**5** (%)	**6** (%)
1	*L*-selectride	3	reflux	3 h	94	–	–
2	BBr_3	2.5	0 °C	12 h	–	79	9
3	BBr_3	5	r.t.	4 h	–	–	82

【参考文献】

1) Majetich G., Zhang Y., Wheless K., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 8727－8730.

2) アストラゼネカ株式会社, オメプラゾールナトリウム申請資料概要.

2P-28

キラル多座配位型 AZADO/銅触媒を用いるラセミ第二級アルコールの空気酸化速度論的分割法の開発と応用

東北大学大学院薬学研究科
○笠畑洸希、笹野裕介、小暮直貴、小山純平、西山智弘、岩渕好治

Aerobic Oxidative Kinetic Resolution of Racemic Secondary Alcohols Using Chiral Multidentate Nitroxyl Radical/Copper Catalysis

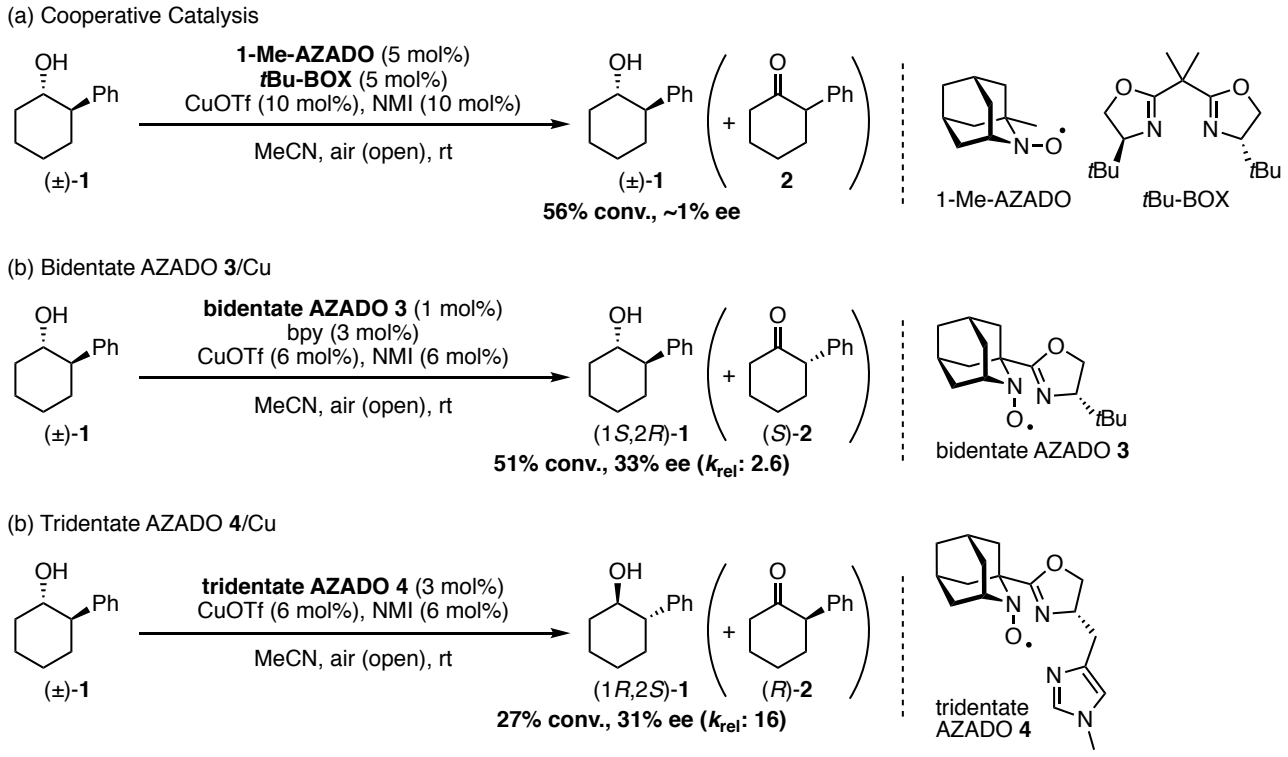
Koki Kasabata*, Yusuke Sasano, Naoki Kogure, Junpei Koyama, Tomohiro Nishiyama, Yoshiharu Iwabuchi
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University
6-3 Aoba, Aramaki, Aoba-ku, Sendai, 980-8578, Japan
y-iwabuchi@m.tohoku.ac.jp

Optically active alcohols have been used as building blocks for asymmetric synthesis of medicines and natural products. One of methods affording optically active alcohols is oxidative kinetic resolution (OKR) of racemic secondary alcohols. Here, we report OKR by using combination catalysis of multidentate niroxyl radical including chiral oxazoline moiety and copper salt. The developed OKR have resolved racemic secondary aliphatic alcohols containing various functional groups with high chemoselectivity and enantioselectivity under mild conditions.

光学活性なアルコールは、医薬品や天然物などの不斉合成のビルディングブロックとして頻繁に用いられてきた。光学活性なアルコールを得る方法の一つとして、ラセミ第二級アルコールの酸化的速度論的光学分割法 (Oxidative Kinetic Resolution: OKR) が挙げられる。これまでに報告されてきた多くの OKR の基質適用範囲は、ベンジルアルコールやアリルアルコールなどの比較的酸化が容易なアルコールに限られ、脂肪族アルコールに適用された例は少ない。脂肪族アルコールに適用可能であった例として、香月らにより報告されたキラルルテニウムサレン錯体を用いた OKR[1)]や、当研究室で見出されたアルコキシアミンを用いた OKR[2)]が知られている。しかし、これらの報告例は基質適用性や官能基共存性に制限があった。

発表者らは、脂肪族アルコールに適用可能かつ様々な官能基を許容する新たな OKR の開発が求められていると考え、当研究室で開発された AZADO/銅協奏触媒に着目した。本触媒は、一般的に酸化条件に不安定とされる第 1 級から第 3 級アミンを含む脂肪族アルコールを室温・常圧という穏和な条件下で、高化学選択的に対応するカルボニル化合物へと空気酸化できる [3)]。今回発表者らは AZADO にキラルな配位子を結合させた新規多座配位型触媒を合成し、これを用いた OKR が様々な官能基を有する脂肪族アルコールに対して、良好なエナンチオ選択性を発現することを見出したので報告する。

AZADO/銅協奏触媒を光学分割へと展開するにあたり、添加剤として用いた bpy (2,2'-bipyridyl) をキラルな *t*Bu-Box に変更して *trans*-2-フェニルシクロヘキサノール **1** の OKR を行なった。その結果、回収されたアルコールはラセミ体であり、エナンチオ選択性は発現しなかった (Scheme a)。そこで、触媒にキラルオキサゾリンを結合させた二座配位型キラル AZADO **3** と NMI (1-methyl-imidazole) も組み込んだ三座配位型キラル AZADO **4** を新たに合成し、OKR に対する触媒活性を検討した。両触媒は *trans*-2-フェニルシクロヘキサノール **1** を中程度のエナンチオ選択性で光学分割することが明らかとなった (Scheme b,c)。



次に多座配位型キラル AZADO を用いる OKR の最適化を行なった。二座配位型キラル AZADO **3** を用いる OKR では、キラルオキサゾリン上の置換基を様々に変更した触媒を合成し、2 位に嵩高い置換基が結合した *trans*-2-アルキルシクロヘキサノールの OKR を、良好なエナンチオ選択性にて進行させる触媒 (k_{rel} = 12) の獲得に成功した。三座配位型キラル AZADO **4** を用いる OKR では、銅塩と添加剤について詳細な検討を行い、最適な条件を見出した (k_{rel} = 75)。基質適用範囲の検討を行なった結果、2-フェニルシクロヘキサノール類やイソボルネオール類に対して良好なエナンチオ選択性を発現し、第 3 級アミンやスルフィド、電子豊富な芳香環など様々な官能基を許容することが明らかとなった。詳細はポスターにて発表する。

(1) Mizoguchi, H.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3178-3182.

(2) (a) Tomizawa, M.; Shibuya, M.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1829-1831. (b) Murakami, K.; Sasano, Y.; Tomizawa, M.; Shibuya, M.; Kwon, E.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17591-17600.

(3) (a) Sasano, Y.; Nagasawa, S.; Yamazaki, M.; Shibuya, M.; Park J.; Iwabuchi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3236-3240. (b) Sasano, Y.; Kogure, N.; Nishiyama, T.; Nagasawa, S.; Iwabuchi, Y. *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 1004-1009.

2P- 29

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の最適化

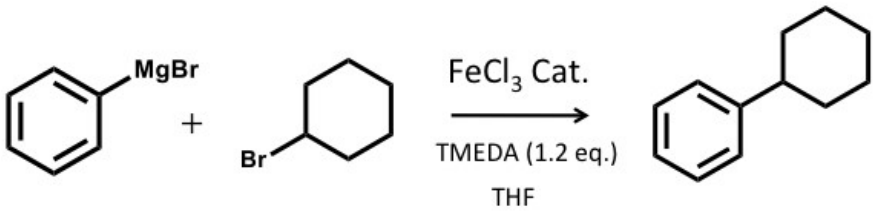
和歌山県工業技術センター
町谷功司，　○森　一，西山靖浩，齋藤　茜

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

Koji Machitani, Hajime Mori*, Yasuhiro Nishiyama, Akane Saito
Industrial Technology Center of Wakayama Prefecture
60, Ogura, Wakayama-shi, 649-6261, Japan
hmori@wakayama-kg.jp

Microreactor is one of the promising technologies for the efficient synthesis of fine chemicals. 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 useful reactions. In some cases, severe reaction control was needed to obtain a coupling product in good yield. In previous symposium, we reported the study on the iron catalyzed cross coupling reactions under micro-flow conditions focused on the additives. Through that study, we found that no additive condition succeeded to proceed the reaction in some cases. In this symposium, we will report the new insight about this flow reaction.

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、Grignard 試薬の Slow addition、多量の配位子（Tetramethylethylenediamine（TMEDA））



スキーム１　鉄触媒によるクロスカップリング反応

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。これら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ている。我々はこのような制約を克服する手段として、マイクロリアクターの利点を活用したフロー系でのクロスカップリング反応の検討を行っており、昨年の本シンポジウムでは上記反応におけるアミン系配位子の効果を中心に報告した[2)]。昨年の報告以降、更に反応条件の検討を進めた結果、アミンフリーの条件でもある程度反応が進行するなど新たな知見が得られた。

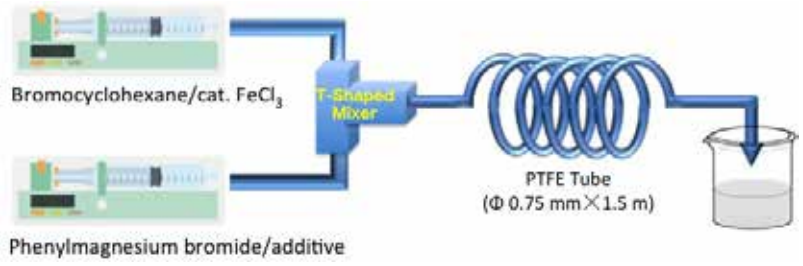
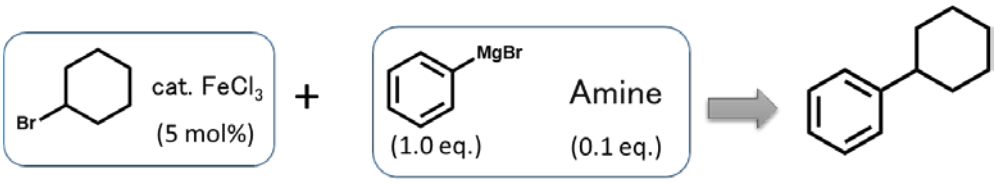


図１　フローマイクロリアクターを利用した反応

反応基質として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て、それぞれの基質を含む溶液をシリンジポンプで送液し、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（図１）。反応チューブは PTFE 製の 0.75 mmφ×1.5 m のものを用いて、反応温度は、0℃および室温、流速は 10　mL/h で固定して実施した。検討結果を表１に示す。

既報のバッチ系の報告ではアミン類の添加は必須であるが、今回さらに詳細に検討を進めた結果、マイクロフロー系ではアミン類の添加なしでも目的物が得られることが明らかとなった(Run 5, 6)。

表１　種々の条件検討の結果



Run	アミン類	反応温度	Yield（目的物）/%	副生成物（ビフェニル）/%
1	Et_3N	0°C	43	19
2		r.t.	46	19
3	TMEDA	0°C	7	12
4		r.t.	73	13
5	—	0°C	33	16
6		r.t.	48	17

この結果はアミン類としてトリエチルアミン（Et_3N）を用いた場合とほぼ同様の結果であった（Run1, 2)。しかしながら、副生成物も一定量得られていることから、より精密な反応制御が必要と考えられる。一方、既報で使用されている TMEDA を用いた場合、0℃の条件ではほとんど反応が進行しなかったが、室温では良好な収率で目的物を得られた。本反応はバッチ系においては 0℃で 30 分以上かけて試薬をゆっくり滴下する必要があるが、フロー系では反応液を単純に一定時間液するだけで、アミンを添加しなくても、室温、短時間で目的物が得られることが示された。本シンポジウムではこれらの結果について詳細に報告する。

参考文献

１）M. Nakamura, K. Matsuo, S. Ito, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 3686-3687.

２）H. Mori, Y. Tanaka, K. Machitani, Y. Nishiyama, A. Saito, 2017 Summer Symposium on Process Chemistry, 1P-42

2P- 30

RCAI-56 のα-カルバガラクトース部分の新規合成法

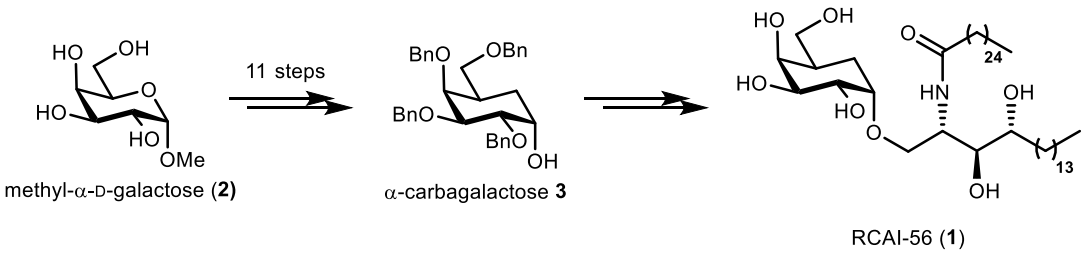
[a] 名古屋大学大学院生命農学研究科
[b] 株式会社レグイミューン
○牛田直輝 [a]，永井伸和 [a]，石井保之 [b]，西川俊夫 [a]

A new synthetic route of α-carbagalactose part of RCAI-56

Naoki Ushida[a]*, Nobukazu Nagai[a], Yasuyuki Ishii[b], Toshio Nishikawa[a]
[a]Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University
Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya, 464-8601, Japan
[b] REGiMMUNE Corporation, 35-3, Hakozaki-cho, Chuou-ku, Tokyo, 103-0015, Japan
nisikawa@agr.nagoya-u.ac.jp

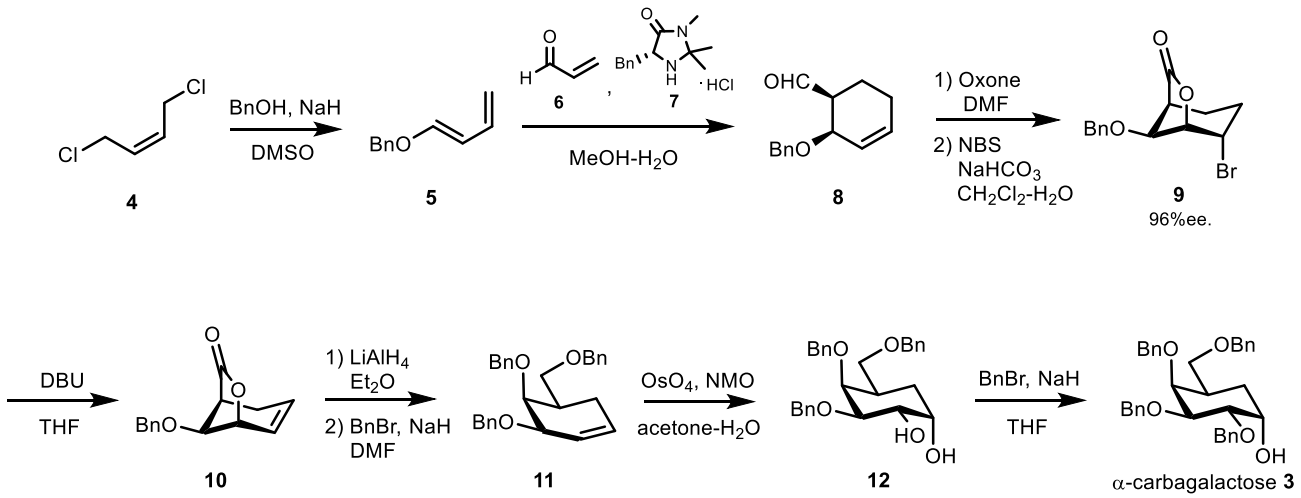
RCAI-56 is a synthetic sphingoglycolipid, which shows a potent anti-tumor activity via selective induction of Th1 type cytokines. It has been expected for practical use as a anti-cancer drug, however, large-scale synthesis of its α-carbagalactose part from D-galactose is difficult because any synthetic intermediates are non-crystalline. We have developed a new highly stereoselective synthetic route from non-sugar materials by organocatalytic asymmetric Diels-Alder reaction as a key reaction. This synthesis should be suitable for large-scale preparation, owing to five of eight intermediates don't need column chromatography for their purifications.

RCAI-56(**1**)[1]は、KRN7000 を基盤として開発された、特異な α-カルバガラクトース構造を含む合成スフィンゴ糖脂質である。本化合物は Th1 型サイトカインを選択的に誘導し免疫細胞を活性化することで強力な抗腫瘍活性を示すため、新しい抗ガン剤としての実用化が期待されている。しかし、その合成に必要な α-カルバガラクトース **3** はメチル-α-D-ガラクトース(**2**)から 11 工程で合成されており、いずれの中間体も結晶性を示さないため大量合成が難しい。そこで我々は、有機触媒を用いた不斉 Diels-Alder 反応によってキラルシクロヘキサンを構築する **3** の新しい合成法を開発した(**Scheme 2**)。



Scheme 1

Diels-Alder 反応に必要な 1-ベンジルオキシブタジエン **5** は、市販の 1, 4−ジクロロ−2−ブテン(**4**)に BnONa を作用させて合成する新たな方法を開発した。得られた **5** とアクロレイン(**6**)との MacMillan 触媒(**7**)を用いた不斉 Diels-Alder 反応 [2]は、シクロヘキセン **8** を高い光学純度(96%ee)で与えた。アルデヒドを Oxone によってカルボン酸に酸化し、ブロモラクトン化で **9** を得た。続いて、DBU による脱 HBr 化で **10** とし、$LiAlH_4$ によるラクトンの還元と得られた水酸基のベンジル化でシクロヘキセン **11** に変換した。OsO_4 による *cis*-ジオール化によりカルバガラクトースのすべての立体中心を導入した **12** を単一のジアステレオマーとして得た。最後に、水酸基の位置選択的なモノベンジル化により、望む α-カルバガラクトース **3** を優先して得ることに成功した。



Scheme 2

以上、市販品の **4** から 9 工程で α-カルバガラクトース **3** を高立体選択的に合成するルートを開発した。この合成ルートのうち 4 つの中間体は結晶性を示し、1 つは分液操作による粗精製が可能であることから、大量合成に適していると考えられる。現在、各工程のスケールアップおよび最終ステップの選択的なモノベンジル化の選択性の改善を検討中である。

References

1) T. Tashiro, R. Nakagawa, T. Hirokawa, S. Inoue, H. Watarai, M. Taniguchi and K. Mori, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3343.

2) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, and D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.

2P-31

連続触媒プロセスによる二環式ピロリジン誘導体のエナンチオ選択的ワンポット合成

大阪大学　産業科学研究所
○竹中和浩, Bijan Mohon Chaki, Jianfei Bai, 滝澤忍, 笹井宏明

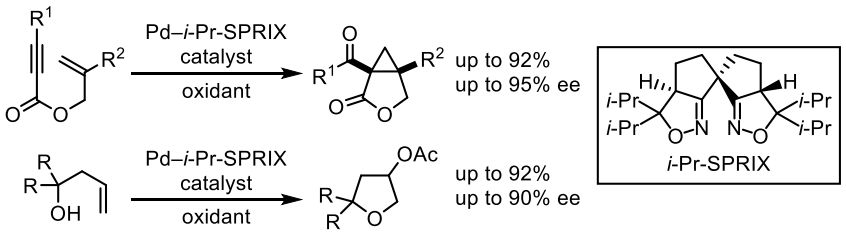
Enantioselective One-Pot Synthesis of Bicyclic Pyrrolidine Derivatives via Sequential Catalytic Process

Kazuhiro Takenaka*, Bijan Mohon Chaki, Jianfei Bai, Shinobu Takizawa, Hiroaki Sasai
The Institute of Scientific and Industrial Research (ISIR), Osaka University
8-1 Mihogaoka, Ibaraki-shi, Osaka 567-0047, Japan
takena@sanken.osaka-u.ac.jp, sasai@sanken.osaka-u.ac.jp

We have successfully developed enantioselective Pd(II)/Pd(IV) catalysis, an efficient route to optically active molecules, by utilizing a unique chiral ligand *i*-Pr-SPRIX. A combination of such enantioselective Pd(II)/Pd(IV) catalysis and one-pot methodology would thus be expected to be a new potent synthetic approach to complex target materials. Herein, we disclose enantioselective synthesis of bicyclic pyrrolidine derivatives through a sequential organo and Pd catalysis. This one-pot process afforded desired products in high yields with up to 90% ee from readily available propargylamines and allyl carbonates via organocatalyzed *N*-allylation and subsequent Pd–*i*-Pr-SPRIX-catalyzed oxidative cyclization.

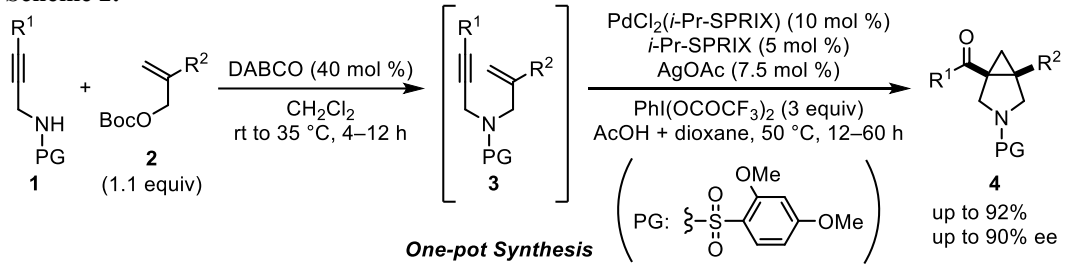
Pd(II)/Pd(IV)触媒反応は、系中で生成した Pd(II)中間体を酸化によって高原子価 Pd(IV)種へと導き、その特異な反応性を利用して従来の Pd(0)/Pd(II)触媒サイクルでは合成困難な多官能性化合物を与える。これまでに当研究室では、酸化条件でも安定なキラル配位子 *i*-Pr-SPRIX の特徴を活かしてエナンチオ選択的 Pd(II)/Pd(IV)触媒反応の開発に成功している（Scheme 1）[1]。我々は、効率性の高いエナンチオ選択的 Pd(II)/Pd(IV)触媒反応を、時間や試薬、消費エネルギー等を最小限に抑えられるワンポット合成法に組み込むことで、より実用性に優れた触媒的不斉合成プロセスを創出できると期待した。そこで今回、生物活性物質に見られるアザビシクロ[3.1.0]ヘキサン骨格の簡便構築を目指し、入手容易なプロパルギルアミン誘導体 **1** ならびにアリル炭酸エステル **2** を出発物質とする二環式ピロリジン **4** のエナンチオ選択的ワンポット合成を試みた。

Scheme 1.

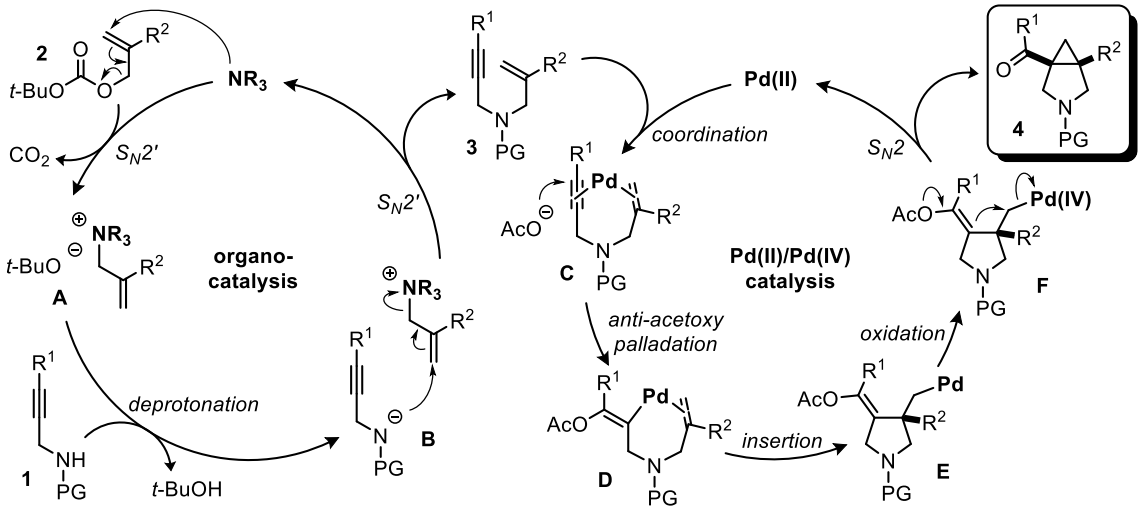


目的生成物である光学活性二環式ピロリジン **4** は、基質 **1** と **2** から調製できる 1,6 - エニン体 **3** のエナンチオ選択的 Pd(II)/Pd(IV)触媒酸化的環化によって得られる。そのため、まずそれぞれの段階に対して条件最適化を検討した後、生産性向上を狙って両反応を同一容器内にて行うワンポット合成へと展開した。スクリーニングの結果、**1** と **2** の反応には金属触媒や有機分子触媒など様々な触媒が機能した。なかでも、1,4 - ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン（DABCO）は最も効率よく **3** を与え、更にワンポット合成法に適用した場合も次段階の Pd(II)/Pd(IV)触媒反応を阻害しないことが明らかとなった。すなわち、**1** と **2** を 40 mol %の DABCO と共にジクロロメタン中 35 °C で反応させて **3** の定量的な生成を確認した後、溶媒を留去した残渣に触媒として 10 mol %の $PdCl_2$(*i*-Pr-SPRIX)錯体と 5 mol %の *i*-Pr-SPRIX 配位子ならびに 7.5 mol %の酢酸銀を、酸化剤として 3 当量の $PhI(OCOCF_3)_2$ を加え、酢酸とジオキサンの 4:1 混合溶媒中で加熱撹拌すると目的化合物の **4** が高収率、高エナンチオ選択的に得られた（Scheme 2）。DABCO は、一段階目の反応においてルイス塩基触媒として働き **1** の S_N2'型 *N* - アリル化を促進した後、二段階目の反応では酢酸とアンモニウム塩を形成して不活性化される（Scheme 3）。一方、Pd–*i*-Pr-SPRIX 錯体は *N* - アリル化の残留物存在下でも問題無く酸化的環化反応を触媒し、光学活性二環式ピロリジン誘導体を与える。この触媒的ワンポット不斉合成プロセスでは中間体を単離する必要がなく、用いる基質を変えるだけで多様な構造を持つ生成物が簡単に得られる。

Scheme 2.



Scheme 3.



1) (a) Tsujihara, T.; Takenaka, K.; Onitsuka, K.; Hatanaka, M.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3452. (b) Takenaka, K.; Hashimoto, S.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Adv. Synth Catal.* **2011**, *353*, 1067. (c) Takenaka, K.; Dhage, Y. D.; Sasai, H. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11224.

2P-32

酸素架橋型超原子価ヨウ素触媒を鍵とするアミド類と芳香環の酸化的カップリング

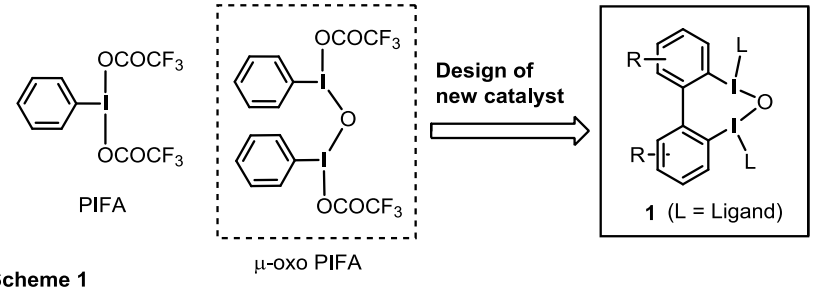
[1]立命館大学　薬学部　[2]立命館大学　総合科学技術研究機構
土肥　寿文[1], ○堂地　澪緒[1], 安井　千尋[1], 佐々　裕隆[1], 小関　大地[1], 北　泰行[2]

Oxidative Coupling of Amides Toward Aromatic Rings Utilizing Oxygen-Bridged Hypervalent Iodine as a key Catalyst

Toshifumi Dohi[1], Mio Dochi[1]*, Chihiro Yasui[1], Hirotaka Sasa[1], Daichi Koseki[1], Yasuyuki Kita[2]
[1]College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University
Email: ph0047pv@ed.ritsumei.ac.jp
[2]Research Organization of Science and Technology, Ritsumeikan University

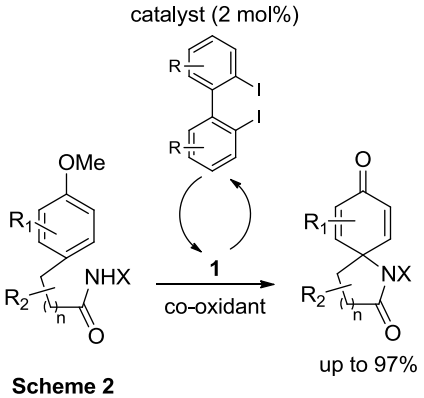
Oxidative coupling is an important transformation to directly introduce carbon-nitrogen bonds into aromatic rings. We have reported the metal-free oxidative coupling reactions induced by oxidative activations of nitrogen atom using hypervalent iodine reagent. In this study, various organic amides and aniline derivatives were examined in the oxidative coupling reactions using a diverse series of hypervalent iodine catalysts. It is found that the designer *m*-oxo hypervalent iodine catalyst developed in our laboratory is superior in view of the catalytic activity and product yields. The additional information about the *in situ* activated nitrogen species during the oxidation is also reported.

超原子価ヨウ素反応剤は水銀、タリウム、鉛等の重金属酸化剤と類似の反応性を示し、毒性が低く、取り扱いやすい反応剤である。当研究室では以前から、3 価の超原子価ヨウ素反応剤として $PhI(OAc)_2$（PIDA）や $PhI(OCOCF_3)_2$（PIFA）を用いた、新規酸化反応の開発を行っている。最近では PIDA や PIFA より高い反応性を示す μ-oxo dimer（Scheme 1）を発見し、反応の効率化にも大きく成功している。[1] さらに、この酸素架橋構造が持つ高い活性を維持した触媒反応へと展開するため、ビアリール型ヨウ素触媒 1 への分子設計にも成功し、過酢酸などの共酸化剤存在下、触媒量の 1 を用いることで窒素原子の酸化を鍵としたメタルフリーな芳香環の酸化的カップリング反応を報告している（Scheme 2）。[2] 本法は分子内での C-N 結合形成反応であり、得られる生成物はフェノール誘導体の脱芳香族化によって得られるスピロジエノン構造を有する化合物である。



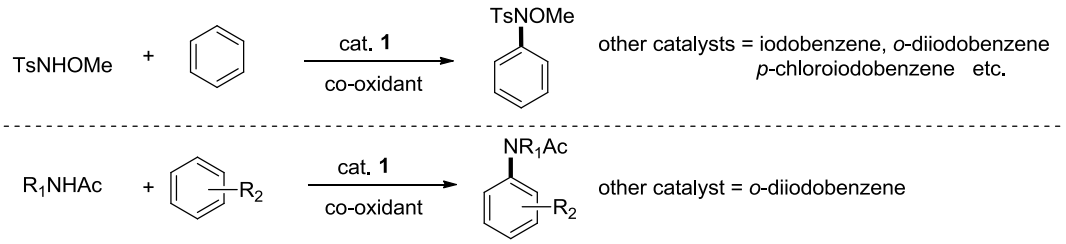
Scheme 1

酸化的に芳香環へ C-N 結合を導入する手法は、医薬品や農薬などの生物活性物質の基本骨格の一つであるアリールアミン構造の効率的な形成のために重要である。酸化的方法以外の代表的な手法として Buchwald-Hartwig アミノ化が挙げられるが、遷移金属触媒が必要であること、あらかじめ官能基化や配向基の導入が必要になり原子効率の低下につながることなど、改良の余地がある。これに対し、酸化的カップリング反応は C-H 結合から直接 C-N 結合を構築する高効率な分子変換反応である。



Scheme 2

今回我々は、上記の脱芳香族化を伴うスピロ環化反応に加え、Lategahn らと Muñiz らとがそれぞれ報告した芳香族化合物と種々のアミドおよびアニリン誘導体（アニリド、スルホンアミドなど）の脱芳香族化を伴わない酸化的 C-N 結合形成カップリング[3), 4)]において、様々な触媒および酸化剤を用いた比較検討を行った。Muñiz らは、Scheme 3 上段における反応で触媒量のヨードアレーンを用いて検討し、*o*-ジヨードベンゼンにおいて優れた収率で生成物を得られたことを報告している。この反応について、触媒 **1** を用いたところ、2 mol%のより低用量で同様の収率で生成物が得られた。さらに、Scheme 3 下段における C-N 結合の形成反応で、共酸化剤存在下、触媒 **1** と Muñiz らの手法で用いられる *o*-ジヨードベンゼンとを 2 mol%の触媒量で検討した結果、触媒 **1** を用いたときのほうが高効率で生成物を得られた。



Scheme 3

以上の結果に加え、当研究室で開発した酸素架橋型超原子価ヨウ素触媒 **1** は触媒活性および生成物の収率において、多くの基質に対し優位であることを明らかとなった。本触媒を用いた反応は、芳香族化合物とアミド窒素間の C-N 結合を、遷移金属触媒を用いることなく直接構築できる環境調和性の高く、高効率な手法である。本反応において、窒素原子の酸化で生じるカップリング反応活性種についても新しい情報が得られたので、併せて報告する。

参考文献

1) T. Dohi, Y. Kita *et al. Heterocycles,* **2011**, *82*, 132; *Tetrahedron lett*, **2011**, *52*, 2212; *Synthesis*, **2012**, *44*, 1183. 2) T. Dohi, Y. Kita *et al*. *Chem. Commun*. **2007**, 1244; *Chem. Commun*. **2010**, *46*, 7697. 3) J. Lategahn *et al. Angew. Chem. Int. Ed*. **2011**, *50*, 8605. 4) K. Muñiz *et al. Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2093.

2P-33

クロラミン塩を求核剤とする

*meso–N–*Ns アジリジンの触媒的不斉非対称化

阪大院工
○山本拳也, 南方聖司

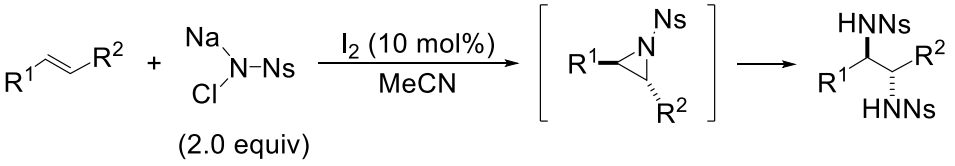
Catalytic Desymmetrization of *meso-N*-Ns Aziridines Using Chloramine Salts as Nucleophiles

Kenya Yamamoto*, Satoshi Minakata
Graduate School of Engineering, Osaka University, Yamadaoka 2-1, Suita, Osaka 565-0871, Japan
minakata@chem.eng.osaka-u.ac.jp

Optically pure vicinal diamines are important structural motifs found in natural products, biologically active compounds, chiral ligands and organocatalysts. Enantioselective desymmetrization of *meso*-aziridines provides straightforward approach to prepare optically pure vicinal diamines. Although various enantioselective desymmetrization methods have been developed so far, the reported methods suffer from the use of toxic reagents and difficulty of transformation into useful compounds.
Based on these backgrounds, we report herein desymmetrization of *meso*-aziridine with chloramine salts in the presence of chiral phase-transfer catalyst. Employing quaternary ammonium salts derived from cinchonine as a phase-transfer catalyst for the ring opening reaction of cyclohexane-fused *meso-N*-Ns aziridine with 0.9 equivalent of nosyl amide and 0.1 equivalent of chloramine-Ns afforded the vicinal diamino compound in enantioselectivity.

光学活性なビシナルジアミノ化合物は天然に広くみられる骨格であるばかりでなく、医薬、農薬、金属配位子および有機触媒などに幅広く利用されていることから重要な物質である。光学活性なビシナルジアミノ化合物の有用な合成法の一つに *meso*–アジリジンの不斉非対称化が挙げられる。

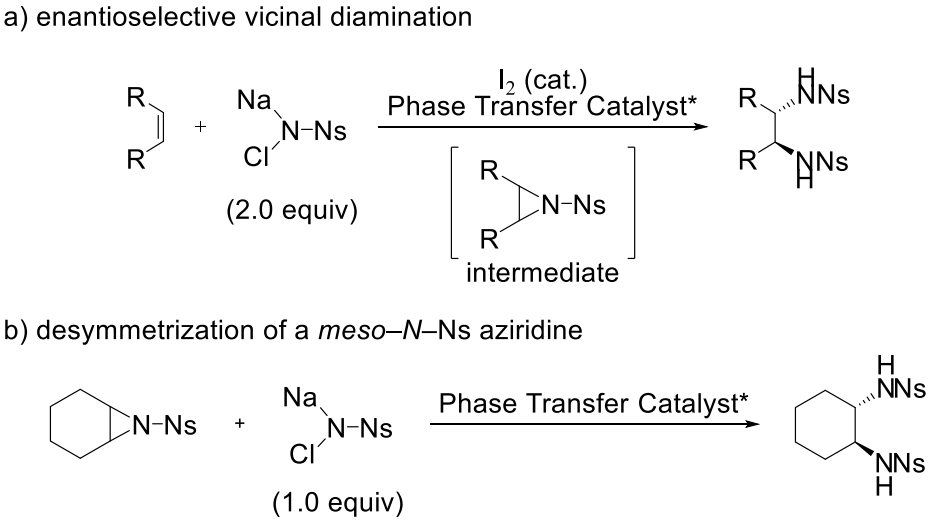
しかし、従来の方法[1]では金属触媒を用いることや、爆発性の高い反応剤が必要であるなどの問題がある。従って、より簡便で環境負荷の低い光学活性なビシナルジアミノ化合物の有用な合成法の開発は重要な研究課題である。一方、当研究室では、ヨウ素触媒存在下、オレフィン類に対し、2 当量のクロラミン



Scheme 1

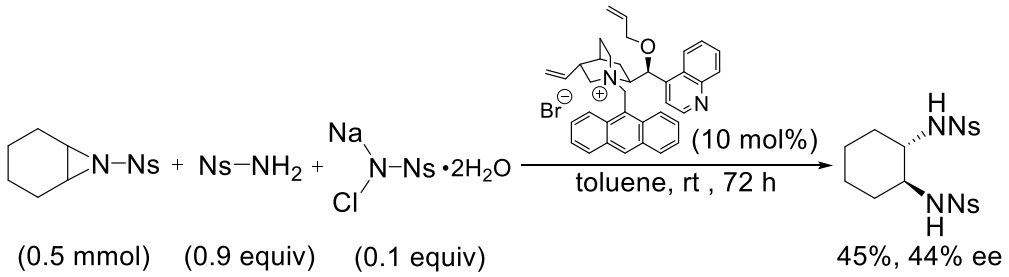
–Ns を作用させることで、アジリジン中間体を経る直接的なビシナルジアミノ化反応が進行することを見出している (**Scheme 1**)。

このような背景のもと、ヨウ素触媒と光学活性な相間移動触媒存在下、対称 *cis*–オレフィンに対して、2 当量のクロラミン–Ns を作用させることで、*meso*–アジリジン中間体を経る直接的なエナンチオ選択的ビシナルジアミノ化が達成できるのではないかと考えた (**Scheme 2a**)。そこで、この反応を達成するために、まずは、クロラミン–Ns による *meso*–アジリジンの不斉非対称化を検討した (**Scheme 2b**)。



Scheme 2

実際に、シンコニン由来の光学活性な相間移動触媒存在下、シクロヘキサンが縮環した *meso–N–*Ns アジリジンに対して 0.9 当量のノシルアミドと 0.1 当量のクロラミン–Ns を作用させることで、エナンチオ選択的にビシナルジアミノ体が得られることが判った (**Scheme 3**)。



Scheme 3

以上のように、シンコナアルカロイド系の第 4 級アンモニウム塩を用いることで、不斉収率は不十分であるが、*meso–N–*Ns アジリジンが位置選択的に開環することを見出した。本反応では、冒頭でも述べた通り、対称 *cis*–オレフィン類の直接的なエナンチオ選択的ビシナルジアミノ化への展開を目指しており、この反応が達成できれば、温和な条件下、入手容易な試薬を用いて、簡便に光学活性なジアミノ体を合成できることから、光学活性な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) Li, Z.; Fernández, M.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1611.

2P-34

デザインスペースを活用したHPLCメソッド移管の効率化

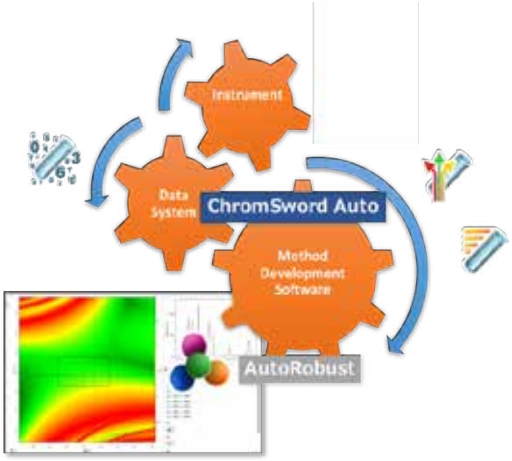
クロムソードジャパン株式会社
○小西一豪・Sergey Galushko

HPLC method transfer by efficiently using design space

Kazuhide Konishi*, Sergey Galushko
ChromSword Japan Co. Ltd.
1-10-10, Nihonbashi Muromachi, Chuo-ku, Tokyo, 330-0064, Japan
info@chromsword.co.jp

Recently, QbyD approach is recognized to develop more robust HPLC condition in the manufacturing process in pharmaceutical industry. The HPLC method transfer based on QbyD (Quality by Design) is important to analyze samples by different HPLCs. 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 HPLC method transfer study will be reported by efficiently using design space, which is automatically developed by ChromSword® AutoRobust.

近年、HPLC(高速液体クロマトグラフィー)およびLC/MS（液体クロマトグラフィー/質量分析器）は、分野を問わずそれらの応用範囲は幅広い。医薬品ではもちろんのこと、化粧品、農薬、材料、食品、環境衛生等の分野において、品質管理や安全性の確認をはじめ、製品・サービスの研究開発でもHPLCおよびLC/Mは活躍している。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。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。

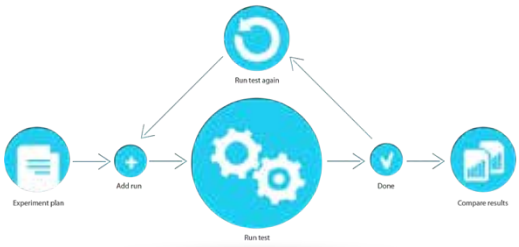


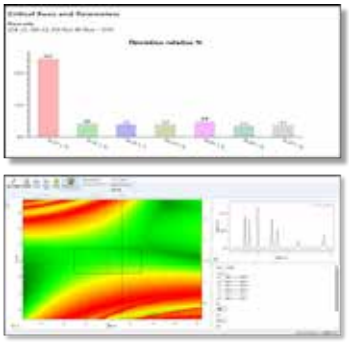
最近、医薬品の製造プロセス確立においてQbyDアプローチを活用した手法を用いることで、より高い頑健性をもつHPLCの分析メソッドを開発することが注目されてきている。昨今、医薬品中間体および原薬製造を、海外を含む社外の製造受託メーカーに依頼するケースも

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ていたりすることで、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。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。そこで QbyD アプローチを活用し、より頑健性の高い HPLC の分析メソッドを開発することで、スムーズな HPLC のメソッド移管が実現されると考えられている。

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。

そういった背景の中、より頑健性の高い 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、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なだけでなく、AutoRobust と連携して構築したデザインスペースを活用し、より視覚的に HPLC の分析メソッド開発を推進できる。





本発表では、クロムソードの AI アルゴリズムにより自動で開発された、HPLC の分析メソッドの頑健性評価とデザインスペースの構築を、自動頑健性評価テストソフトウェア、AutoRobust で行う。さらに構築されたデザインスペースを活用することにより、HPLC のメソッド移管の効率化の例を紹介する。

2P－35

α-クロロエノールトシラートの逐次段階的クロスカップリングを利用するフル置換 *α,β*-不飽和エステルの (*E*)-, (*Z*)-立体補完的合成

関学大院理工
○蘆田　雄一郎，中田　孝平，仲辻　秀文，田辺　陽

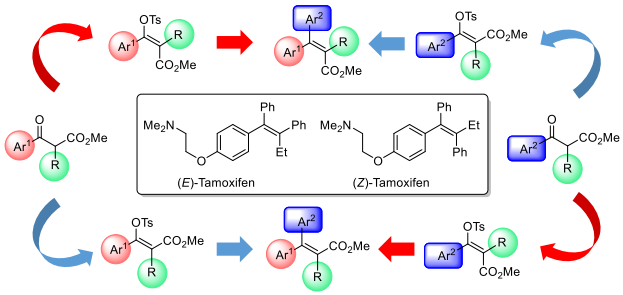
Sequential Cross-coupling Reaction Strategy: (*E*)-, (*Z*)-Stereocomplementary Synthesis of Fully Substituted *α,β*-Unsaturated Esters using (*E*)-, (*Z*)-*α*-Chloro Enol Tosylates

Yuichiro Ashida,* Kohei Nakata, 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

Consistent with our longstanding studies of (*E*)- and (*Z*)-stereocomplementary syntheses of α,β-unsaturated esters, sequential cross-coupling reactions for preparing a variety of (*E*)- and (*Z*)-stereodefined fully-substituted α,β-unsaturated esters are disclosed. This methodology consists of i) As the first step, TsO-group regioselective and highly stereoretentive Suzuki-Miyaura cross-couplings of α-chloro enol tosylates utilizing a intentionally mild and available $Pd(OAc)_2/PPh_3/K_2CO_3$ catalysis, and ii) As the sequential step, not only highly stereoretentive Suzuki-Miyaura cross-couplings (20 examples; 68–92%) using reactive $Pd(OAc)_2/SPhos/K_2CO_3$ catalysis, but also Sonogashira, Mizoroki-Heck, Buchwald-Hartwig cross-couplings producing various novel compounds.

（1）背景

演者らは，Ti-Claisen 縮合および関連反応による多様な β-オキソエステルの合成を検討し，一部は *Org. Synth.* にて実用性を示した[1]．この各種 β-オキソエステルを立体補完的に (*E*)-, (*Z*)-エノールトシル化し，続く立体保持クロスカップリング（Suzuki-Miyaura, Negishi）による各種 (*E*)-, (*Z*)-α,β-不飽和エステルの立体補完的・パラレル合成法を開発した[2]．一部は *Org. Synth.* にて実用性を示した[3]．応用として，Zimelidine, Tamoxifen などの医薬品の初のパラレル合成を達成した[4]．

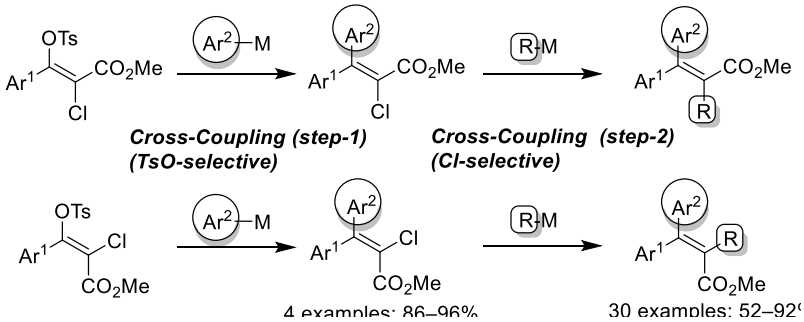


（2）β-TsO-基選択的な Suzuki-Miyaura（SM）クロスカップリング / step 1

さらなる展開として，β-オキソエステルから容易に得られる α-クロロ-β-オキソエステルを立体補完的に α-クロロ-(*E*)-, (*Z*)-エノールトシラートに導き，続く逐次段階的・立体保持クロスカップリン

グを駆使する，多置換 (*E*)-, (*Z*)-α,β-不飽和エステルの合成法を開発することができた．

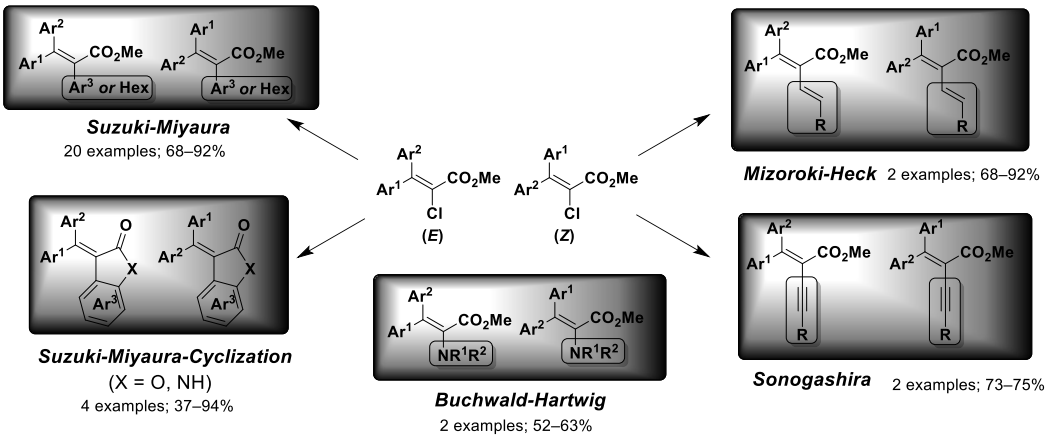
第一段階の SM クロスカップリングは，官能基選択性発現のため，低反応性であるが簡便な[Pd(OAc)$_2$/PPh$_3$/K$_2$CO$_3$] を意図して用いた．クロロ基での過剰反応を完全に抑制し，ほぼ完全な立体保持で目的の反応が進行した（4 例：86-94%, *E*/*Z* = >98:2, *E*/*Z* = 2:>98）．



（３）α-Cl-基選択的な各種クロスカップリング　/ step 2

第二段階の各種クロスカップリングを検討した．まず，SMクロスカップリングにおいては，高反応性の触媒系 [Pd(OAc)$_2$/SPhos/K$_2$CO$_3$] を用いることで，高収率・ほぼ完全な立体保持で反応が進行した（20 例：68-92%, *E*/*Z* = >97:3, *E*/*Z* = 3:>97）．類型の Pd(OAc)$_2$/PCy$_3$/K$_2$CO$_3$ 系より基質許容範囲が広い [5]．すなわち，ヘキシル基や複素環の導入にも利用可能である．さらに，導入するアリール基のオルト位に水酸基やアミノ基が共存すると，ワンポットで環化反応が進行し，アルキリデンベンゾフラノン（またはオキシインドール）が合成可能である．

類似の触媒系を用いることで別の各種クロスカップリング（Sonogashira，Mizoroki-Heck，Buchwald-Hartwig）も高立体保持で進行することを見出した．今回合成したフル置換 α,β-不飽和エステルのほとんどは従来法では非常に合成困難と考えられる新規化合物である．



以上，懸案であった多置換　(*E*)-, (*Z*)-α,β-不飽和エステルの逐次段階的・立体補完的合成が可能になった [6]．今回あわせて関連の発表にて，類型の立体補完的ジエン合成，立体補完的還元反応，脱水型 Ti-Claisen 縮合体の各種クロスカップリング反応も報告する [7]．

(1) *Org. Synth.* **2016**, *93*, 286–305.　(2) *Synform* **2017**, A38-A42.　(3) a) *Org. Synth.* **2017**, *94*, 93-108, b) *Org. Synth.* under checker's review.　(4) a) *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 5934-5945. , b) *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8205-8210. c) *ChemistryOpen* **2017**, *6*, 73-89.　(5) *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3865-3879.　(6) Preliminary results: Pacifichem2015, Honolulu, Hawaii, USA, Dec. 15-20, 2015.　(7) 日本プロセス化学会 2018 サマーシンポジウム，発表番号 1P-05, 2P-10, 2P-11, 2P-13, 2P-15.

2P- 36

トリアジンを基盤とした単離可能なエポキシ化剤 Triazox の開発

[1] 金沢大院医薬保, [2] 神戸学院大学薬
○別役樹 [1]・五十嵐佑貴 [1]・山田耕平 [1]・北村正典 [1]・平田紘基 [1]・日置和人 [2]・国嶋崇隆 [1]

Development of an isolable epoxidizing reagent based on triazine: Triazox

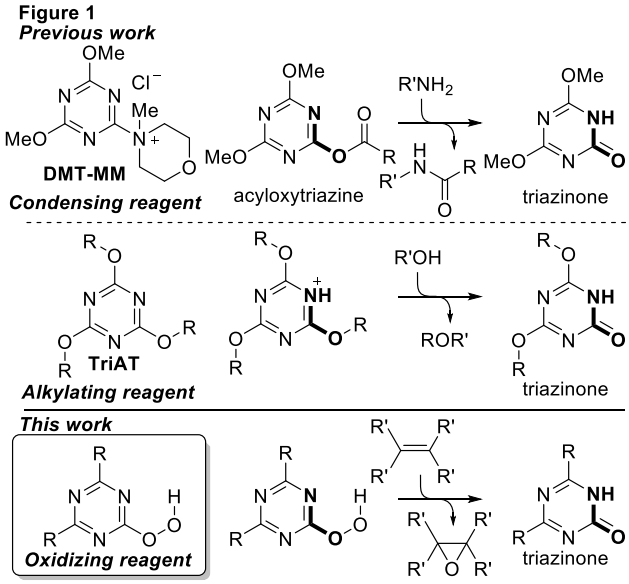
Tatsuki Betsuyaku[1]*, Yuki Igarashi[1], Kohei Yamada[1], Masanori Kitamura[1], Koki Hirata[1], Kazuhito Hioki[2], Munetaka Kunishima[1]
[1] Faculty of Pharmaceutical Sciences, Institute of Medical, Pharmaceutical, and Health Sciences, Kanazawa University, Kakuma-machi, Kanazawa 920-1192, Japan.
[2] Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobe Gakuin University, 1-1-3 Minatojima, Chuo-ku, Kobe 655-8586, Japan
kunisima@p.kanazawa-u.ac.jp

We have developed a novel triazine-based oxidizing reagent, Triazox. The reagent can be synthesized from inexpensive starting materials and is a bench-stable solid that is isolable in pure form. Epoxidation of alkenes possessing acid-sensitive functionalities using Triazox proceeded to give the corresponding epoxides in good yields. These features indicate that Triazox is a practically useful oxidizing reagent.

【背景・目的】メタクロロ過安息香酸（*m*CPBA）[1)]やジメチルジオキシラン（DMDO）[2)]は、汎用される有用な酸化剤であるが、それぞれに実用面で長所と短所がある。*m*CPBA は長期保存が可能であるが、反応と共に生ずる 3-クロロ安息香酸が比較的強い酸であるため、基質によっては適用が困難な場合がある。DMDO は中性条件で進行する温和な酸化剤であるが、合成が煩雑で用時調製が必要である。他にも、多くの過酸化物が開発されているが、いずれも基質の存在下 *in situ* で発生・使用するものであり、安価に合成可能・長期保存が可能な純粋な結晶で、温和な条件で進行する理想的なエポキシ化剤の開発が求められる。

当研究室ではトリアジンを基盤とした種々の反応剤を開発しており、いずれも安価に合成可能で安定に取り扱うことができる実用的な反応剤である（Figure 1）[3,4)]。これらの反応剤の進行は、トリアジニルオキシ構造と、より安定なトリアジノン構造の互変異性体間のエネルギー差に基づいている。我々は、トリアジニルヒドロペルオキシドも同様に、優れた物性、反応性を有する酸化剤になると考え、研究を行った。

Figure 1



【結果・考察】≪トリアジン型酸化剤の合成≫2-クロロ-4,6-ジフェニル-1,3,5-トリアジン（CDPT）に対して過酸化水素アニオンを作用させることで、目的の 2-ヒドロペロキシ-4,6-ジフェニル-1,3,5-トリアジン（Triazox）を収率 78%で得ることができた（Scheme 1）。Triazox は空気中で取り扱うことができる単離可能な針状結晶であり、冷凍保存可能である。また、反応共生成物であるトリアジノンの pK_a（>6.59）は比較的高いことから、*m*CPBA よりも中性に近い条件で反応が進行すると考えられる。以上より、Triazox は *m*CPBA や DMDO と比較して、実用的な酸化剤と言える（Table 1）。

Scheme 1

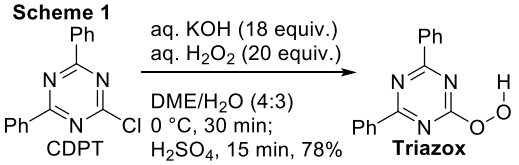
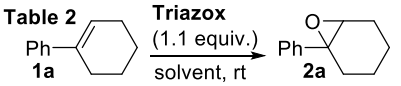


Table 1　従来の酸化剤とTriazoxの比較

	*m*CPBA	DMDO	Triazox
入手	購入可	用時調製	安価に合成可能
保存	冷凍保存可	不可	冷凍保存可
性状	含水の固体（純度：約80%）	アセトン溶液（約10 mM）	結晶
共生成物	3-クロロ安息香酸（pK_a:3.83）	アセトン（中性）	トリアジノン（pK_a: >6.59）

≪溶媒検討≫三置換アルケン **1a** に対して塩化メチレン中、Triazox を 1.1 当量作用させたところ、速やかに反応は進行し、目的のエポキシド **2a** を収率 95%で得ることができた（entry 1、Table 1）。更に、多くの汎用溶媒中においても高収率でエポキシドが得られることが明らかとなった（entries 2-4）。

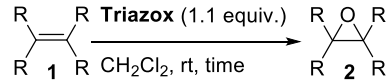
Table 2

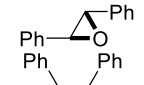
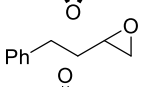
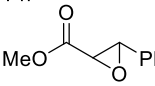
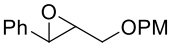
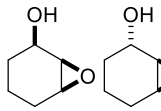
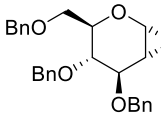


entry	solvent	time (h)	yield (%)
1	CH_2Cl_2	1	95
2	toluene	1	96
3	AcOEt	1	94
4	MeCN	3	94

≪様々なアルケンのエポキシ化≫ *cis*-,*trans*-スチルベン **1b**,**1c** のエポキシ化は立体特異的に進行した（Table 3, entries 1,2）。一置換アルケン **1d** でも収率よく目的物が得られたが、より電子不足な桂皮酸エステル **1e** のエポキシ化は中程度の収率であった（entries 3,4）。PMB 基で保護したシナミルアルコール **1f** のエポキシ化は脱保護を伴うことなく目的物を与えた（entry 5）。シクロヘキセノール **1g** に対しては隣接基関与により *cis*:*trans*=81:19 の立体選択性でエポキシ化が進行し、更に $LiClO_4$ 存在下、0℃で反応させることで、選択性は 94:6 に向上した（entries 6,7）。グリカール **1h** 及び目的物であるエポキシド **2h** は酸性条件で容易に分解するため、**1h** のエポキシ化は一般的に DMDO を用いて行われるが、Triazox を用いても 74%の収率で **2h** を得ることができた（entry 8）。

Table 3



entry	product		time, yield
1		**2b**	8 h, 93%
2		**2c**	8 h, 92%
3		**2d**	8 h, 92%
4		**2e**	72 h, 64%
5		**2f**	6 h, 97%
6		**2g**	1 h, 97% *cis*:*trans*=81:19
7[a]			24 h, 94% *cis*:*trans*=94:6
8[b]		**2h**	1 h, 74%

a $LiClO_4$ (1.0 equiv) was added.
b Toluene was used as a solvent.

【結論】我々は、トリアジン型酸化剤 Triazox を開発し、安定性・操作性・反応性に優れた実用的酸化剤であることを明らかにした[5)]。本発表では DSC 測定による安定性の議論、Baeyer-Villiger 酸化への応用、推定反応機構の考察についても述べる予定である。

【参考文献】(1) H. Hussain *et al.*, *RSC Adv*. **2014**, *4*, 12882. (2) R. W. Murray, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1187. (3) M. Kunishima *et al.*, *Tetrahedron* **1999**, *55,* 13159. (4) K. Yamada *et al.*, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5026. (5) K. Yamada, Y. Igarashi, T. Betsuyaku, M. Kitamura, K. Hirata, K. Hioki, M. Kunishima *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2015.

2P-37

疎水性タグを用いた Icatibant Acetate の合成

JITSUBO 株式会社 [1] 東京農工大学 [2]
○久保大輔 [1], 金井和昭 [1], 荒木里之 [1], 岩永なつみ [1], 鈴木康介 [1], 鈴木秀明 [1], 嶋一郎 [1],
藤田秀司 [1], 山崎貴史 [1], 伊藤優 [1], 遠藤真代 [1], 岡田洋平 [2], 千葉一裕 [2]

Synthesis of Icatibant Acetate Using Hydrophobic-Tag Strategy

Daisuke Kubo*[1], Kazuaki Kanai[1], Rino Araki[1], Natsumi Iwanaga[1], Kousuke Suzuki[1], Hideaki Suzuki[1], Ichiro Shima[1], Shuji Fujita[1], Takashi Yamasaki[1], Yu Ito[1], Masayo Endo[1], Yohei Okada[2], Kazuhiro Chiba[2]

[1]JITSUBO Co., Ltd., Life Science Research Center 4-1
1-1-43, Suehiro-cho, Tsurumi, Yokohama, Kanagawa, 230-0045 Japan
[2]Tokyo University of Agriculture and Technology
3-8-1, Harumi-cho, Fuchu-shi, Tokyo 183-8538, Japan
kubo@jitsubo.com

We have been developing hydrophobic tag-assisted liquid phase peptide synthesis method (Molecular Hiving™) that combines the advantages of both conventional solid phase peptide synthesis (SPPS) and liquid phase peptide synthesis (LPPS). All materials in the reaction mixture can be solved homogeneously and only tag-peptide can be isolated by precipitation using this Molecular Hiving™. We recently have applied our technology to pilot scale production of therapeutic peptides, and have successfully established the procedure. In this presentation, effective synthesis of Icatibant Acetate, a drug for hereditary angioedema, will be described.

ペプチド合成の手法としては通常、大きく固相合成法と液相合成法に分けられる。固相合成法の利点としては、反応後にろ過洗浄を行う事だけで容易に単離できる。しかしながら、均一系反応ではないため、反応性が低く、原料アミノ酸誘導体等の試薬が過剰に必要である事、及び反応モニタリングや中間体分析が困難である事が問題点として上げられる。一方の液相合成法の利点は均一系反応である事だが、固相合成と比較すると単離操作が難しい場合がある。

弊社が開発、実用化している Moleculat Hiving™ 法（以下 MH 法）は固相合成におけるレジンの代わりに疎水性ベンジルアルコール誘導体**(Figure 1)**を用いる事で、上記の問題点を解決したペプチド合成法である [1),2)]。この手法を用いる事で、均一系反応の実施及び貧溶媒添加による容易な固化ができる。また伸張反応中あるいは中間体として取得した疎水性タグ付きペプチド鎖での HPLC を用いた In-Process Control の実施も可能であるため、反応条件の最適化、及び中間体の不純物解析が実施できる。

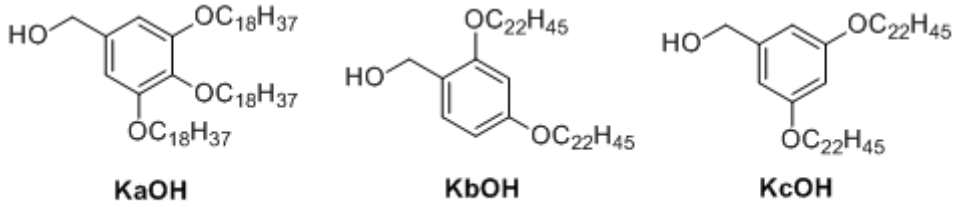
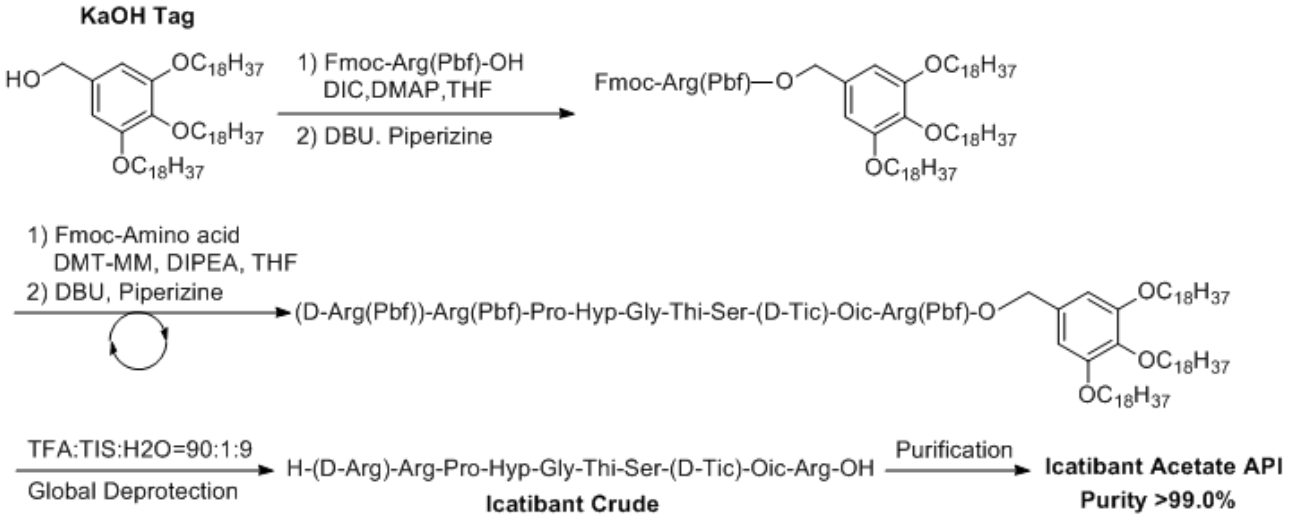


Figure 1. Derivatives of Hydrophobic Benzyl Alcohol

今回、私達は MH 法を用いた遺伝性血管性浮腫の治療薬である Icatibant Acetate のプロセス開発を実施し、Icaibant 保護体 100g スケールの合成を行った。KaOH-Tag を出発物質として縮合及び脱 Fmoc 反応を繰り返してアミノ酸を結合した後、全脱保護を行い Crude 体を得た**(Scheme1)**。縮合反応は 1.3-1.5eq.のアミノ酸と縮合剤を用いて 15-30min で完結し、各アミノ酸の伸張反応は 97%-99%の収率で進行した。



Scheme 1. Synthesis Method for Icatibant Acetate

反応は全て HPLC または TLC による In-Process Control を実施することにより、アミノ酸欠損体などの不純物生成を抑制している。得られた Crude 体からは 1 回のカラムクロマトグラフィー精製で純度 99.0%以上の Icatibant Acetate の取得ができた。現在、複数のペプチドに対し MH 法を用いてより高純度のペプチドが得られるプロセスを構築中である。

参考文献

1) Y. Okada et al. *J.Org.Chem.* 2013, 78, 320-327
2) WO2007/034812, WO2007/122847

2P- 38

ホスファゼン塩基触媒によるアミノアルケンの分子内ヒドロアミノ化反応

同志社女子大学薬学部
○山本康友, 寺下真希, 平野真有, 宮脇あかり, 富岡清

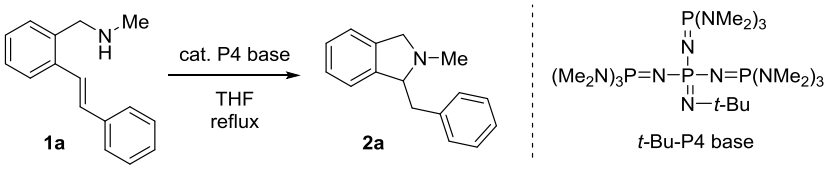
Phosphazene Base-Catalyzed Intramolecular Hydroamination Reaction of Aminoalkene

Yasutomo Yamamoto*, Maki Terashita, Mayuu Hirano, Akari Miyawaki, Kiyoshi Tomioka
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Doshisha Women's College of Liberal Arts
Kodo, Kyotanabe 610-0395, Japan
yayamamo@dwc.doshisha.ac.jp

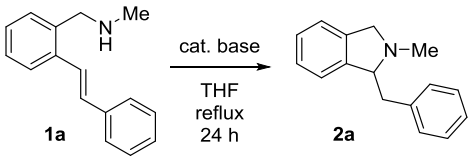
Efficient construction of biologically active nitrogen-containing heterocycles is one of the most important research fields in organic synthesis. An addition of a nitrogen nucleophile to an intramolecular carbon–carbon multiple bond (i.e., hydroamination) is one of the most powerful method to synthesize *N*-heterocycles. We previously reported the catalytic asymmetric addition of a lithium amide to an intramolecular C–C double bond. We report herein an intramolecular hydroamination of aminoalkene by phosphazene P4 base catalyst.

含窒素複素環は生物活性化合物に数多く見られる構造であり、その効率的構築法の開発は有機合成化学上重要な課題の一つである。分子内の適当な部位に配置した窒素原子と炭素原子の間で自在に結合形成が出来れば、種々の含窒素複素環が構築可能となる。炭素－炭素多重結合の触媒的ヒドロアミノ化反応はこの要求を満たす格好の反応であり、その原子効率の高さも相まって近年盛んに研究されている。

我々の研究グループではリチウムアミド触媒によるアミノアルケンの分子内不斉ヒドロアミノ化環化反応を既に報告している[1)]。今回、有機強塩基であるホスファゼン *t*-Bu P4 base が、アミノアルケンの分子内ヒドロアミノ化反応を触媒することを見出したので報告する。

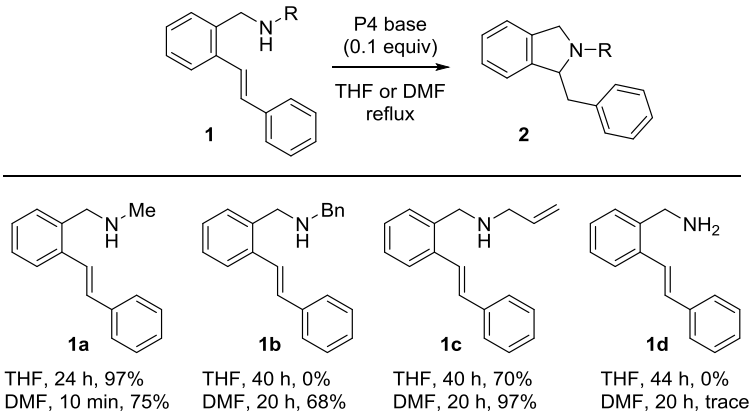


アミノアルケン **1a** のヒドロアミノ化環化反応の触媒として、各種有機塩基を検討した。トリエチルアミン、DBU といった通常良く用いられる塩基では全く反応は進行しなかった。ホスファゼン P2 塩基でも原料回収だったが、P4 塩基ではほぼ定量的に環化体 **2a** を与えることが分かった。

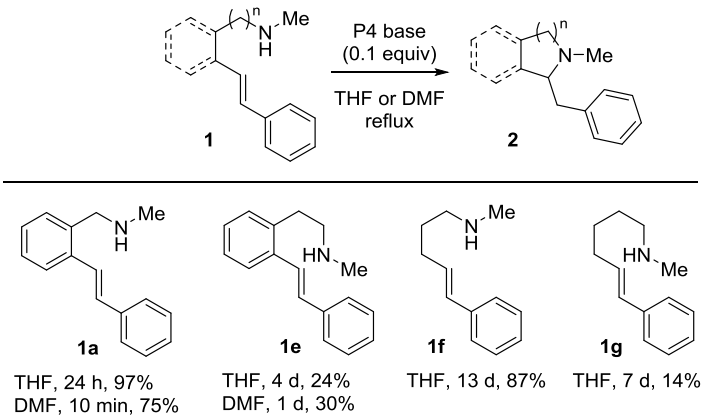


base	yield (%)
Et_3N	0
DBU	0
P_2 base	0
P_4 base	97

次に、アミノアルケン **1** の窒素上の置換基について本反応の適用範囲を検討した。窒素上の置換基がメチルの **1a** は、THF 中では 24 時間で、DMF 中では 10 分で反応が完結し、環化体 **2a** が収率良く得られた。*N*-ベンジルアミン **1b** は、THF 中では反応が進行しなかったものの、DMF 中では 68 収率で環化体が得られた。*N*-アリルアミン **1c** の環化は問題なく進行した。窒素上の置換基が嵩高くなるにつれて反応が遅くなる結果であった。1 級アミン **1d** では反応はほとんど進行しなかったが、これは 1 級アミンの求核性の低さを反映しているものと考えられる。



さらなる基質適用範囲の検討として、*N*-メチルアミン **1e-1g** を用いた 5-*exo* および 6-*exo* 環化反応を行った。アミンとアルケンの間にベンゼン環を有する **1e** の 6-*exo* 環化反応では、THF 中では 1 日後に 24%収率で、DMF 中では 1 日後に 30%収率で目的の環化体 **2e** が得られ、**1a** の 5-*exo* 環化反応に比べて反応が極端に遅かった。アミンとアルケンの間にベンゼン環を持たない **1f** の 5-*exo* 環化反応では、THF 中、13 日後に 87%収率で環化体 **2f** が得られた。**1g** の 6-*exo* 環化反応では、THF 中 7 日後でも反応は完結せず、収率は 14%にとどまった。



6-*exo* 環化では非常に反応が遅いものの、様々なアミノアルケンに対してホスファゼン P4 塩基触媒によるヒドロアミノ化環化反応が適用できることが分かった。

【参考文献】

1) (a) Tomioka, K. et al. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6648. (b) Tomioka, K. et al. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3635. (c) Tomioka, K. et al. *Heterocycles* **2012**, *86*, 469. (d) Yamamoto, Y.; Tomioka, K. et al. *Synlett*, **2017**, *28*, 2913. (e) Yamamoto, Y.; Tomioka, K. et al. *Tetrahedron*, in press.

2P- 39

(R)-3-Quinuclidinol の第２世代還元プロセス

1 Almac Sciences, 2 Arran chemical company

Iain Miskelly 1, Stefan Mix 1, Thomas S. Moody 1,2, Andrew S. Rowan 1, ○服部正之 1

Second Generation Bioreduction Process for (*R*)-3-Quinuclidinol

Iain Miskelly 1, Stefan Mix 1, Thomas S. Moody 1,2, Andrew S. Rowan 1, Masayuki Hattori *1
1 Almac Sciences, Almac Group

20 Seagoe Industrial Estate, Craigavon BT63 5QD, United Kingdom

2 Arran Chemical Company

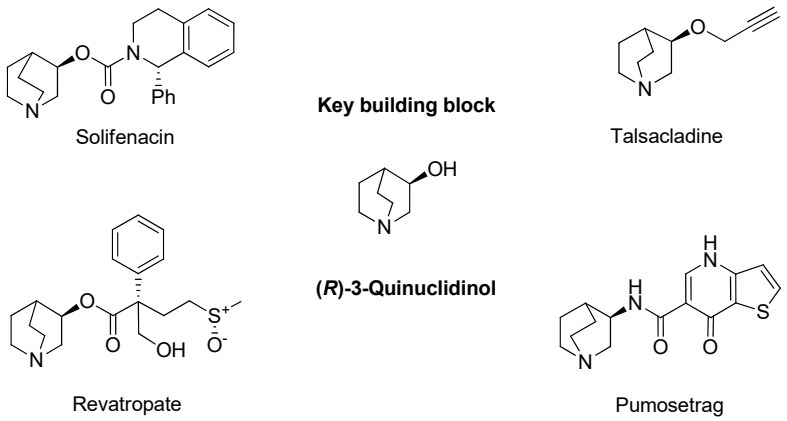
Monksland Industrial Estate, Athlone, Co. Roscommon

Stefan.Mix@almacgroup.com, masayuki.hattori@almacgroup.com

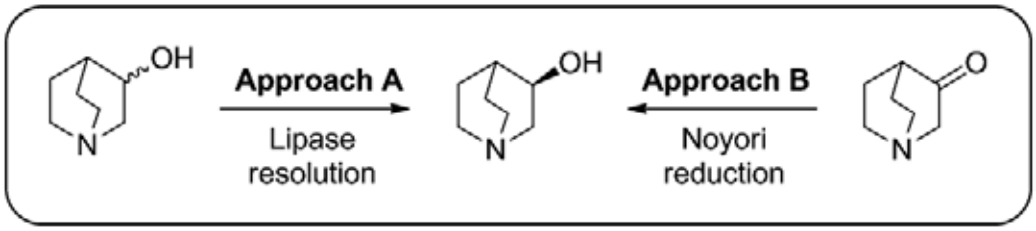
Biocatalysis has become the technology choice for many large scale manufacturing applications in the pharmaceutical as well as other industries. (*R*)-3-Quinuclidinol is a key building block in several commercial APIs. Solifenacin is now becoming generic, triggering increased demand for lower cost, high quality (*R*)-3-quinuclidinol from improved manufacturing processes. Using improved CRED enzyme and co-expressed GDH, a highly efficient, stereoselective manufacturing method for (*R*)-3-quinuclidinol has been developed. This has enabled competitive large scale supply of this key API building block.

生体触媒は医薬産業やその他の産業において、多くの大量製造の場面で選択すべき技術になっている。酵素プロセスの多くの利点の中に、新奇で改良された生体触媒をゲノム探索とメタゲノム解析、合理的なタンパク工学の手法により迅速に低コストで 見いだすことができることがあげられる。そして、このことが生体触媒の産業利用を一層推し進めている。

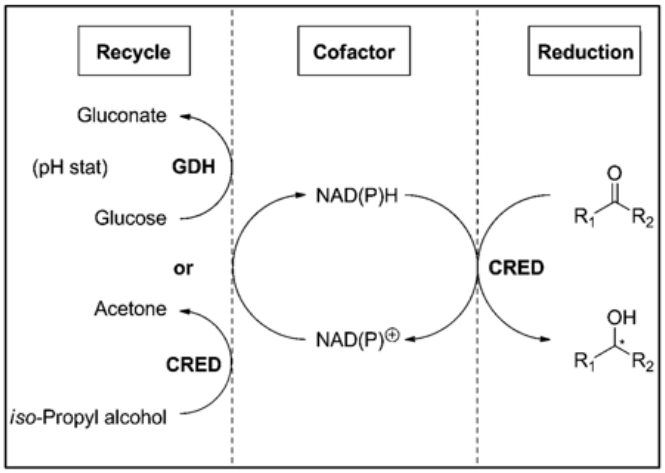
(*R*)-3-Quinuclidinol は、市販原薬の重要なビルディングブロックである。その中の Solifenacin は既にジェネリック医薬となり安価な(*R*)-3-quinuclidinol の供給への期待は高い。



そこで、我々は、自社の酵素技術を用いて本品の高品質で安価な製造法の確立を目指した。これまで、(*R*)-3-quinuclidinol はラセミアルコールからのリパーゼによる分割や 3-Quinuclidinone からの野依触媒による不斉還元が提案されていたが、前者は高価なラセミアルコールを用いても収率が 50%を超えることは不可能であり、後者は触媒が高価で高圧還元条件が必要になるなどの制約があった。

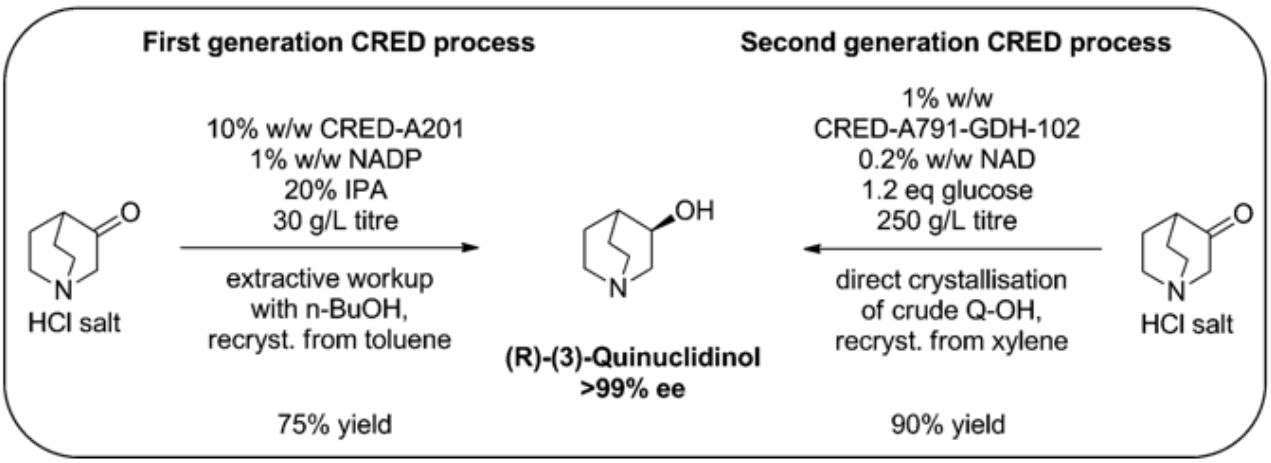


キラルな 2 級アルコールは、該当するケトンの生体触媒還元で容易に得ることができる。CRED を用いる還元は、通常、高い選択性を示し、温和な条件下、通常の反応缶で実施可能であり、スケールアップも迅速にできる。基質適用範囲は非常に広く、しかも大変多くの酵素が市販されている。CRED 酵素は alcohol dehydrogenase としても知られており、nicotinamide cofactor に依存するが、効率の良いプロセスでは、Cofactor を再利用し、同時に熱力学的な平衡を有利な方向に持って行くことが可能となる。



当初は、酵素必要量がまだ多く、反応効率も高くはなく、後処理は煩雑で、品質は高くても、十分に安価なプロセスとはならなかった。

しかし、酵素を改良することで、酵素活性を大幅に向上させ、このことで酵素必要量を下げるとともに、GDH-Glucose を用いることで反応効率をはるかに向上させることができた。また、NADP でなくより安価な NAD を使用し、溶媒抽出を伴わない直接晶析で、収率を向上させることもできた。その結果、高品質の(*R*)-3-quinuclidinol を目標とする $1000/kg 以下で製造できるプロセスの構築することができた。



2P-40

無水プロピルホスホン酸（T3P®,Allessan® CAP）の分析

エーザイ(株)グローバルクオリティ本部　日本リージョナルクオリティ統括部 鹿島品質保証部 [1)]
PST 分析研究部 [2)]

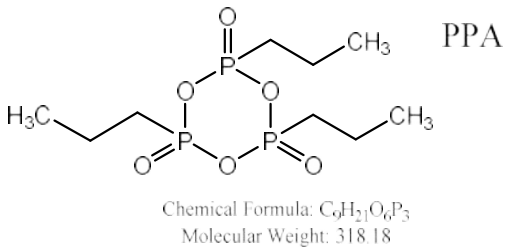
○大江浩志 [1)], 広瀬修市 [1)], 柿田譲 [2)]

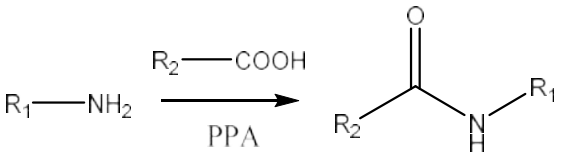
Analysis of propylphosphonic acid anhydrous (T3P ®, Allessan® CAP)

Hiroshi Ohe [1)]*, Shuichi Hirose [1)], Minoru Kakita [2)]
Kashima Quality Assurance, Japan Regional Quality, Global Quality [1)],
Analytical Development Research, API Research Japan, PST .[2)], Eisai Co., Ltd.
22 Sunayama, Kamisu-shi, Ibaraki, 314-0255, Japan
h-oe@hhc.eisai.co.jp

Propylphosphonic acid anhydrous (PPA) as a mild coupling reagent sometimes seems to be used in amidation reaction. We regard this reagent as a mutagenic compound according to the equivocal result report of the Ames tests. PPA is used in the synthesis of our active pharmaceutical ingredients (APIs) and we control the residual PPA under the appropriate limit. However, there is no direct quantitation method of PPA because of its instability under the normal analytical conditions. So two indirect quantitation methods for PPA were developed. One test method based on LC/MS is set for quantitation of residual PPA in API and the other by ICP-MS is used for confirmation of manufacturing equipment cleaning.

無水プロピルホスホン酸（以下 PPA）は環状構造をもつカップリング試薬であり、我々は医薬品活性化合物（原薬）の合成におけるアミド化反応で使用している。PPA は日本環境変異原学会第 43 回年次大会（2014 年）で擬陽性と報告されたため、DNA 変異原性化合物として取り扱い、原薬中の残留量および製造設備の製造・洗浄後の残留量を微量評価できる試験法を新たに開発した。PPA はリン酸無水物結合を有するため、通常の試験条件でも容易に環状構造が崩れ、直接定量できる分析法を確認出来なかった。そこで、用途に合わせて LC/MS 法または ICP-MS 法で間接定量した。



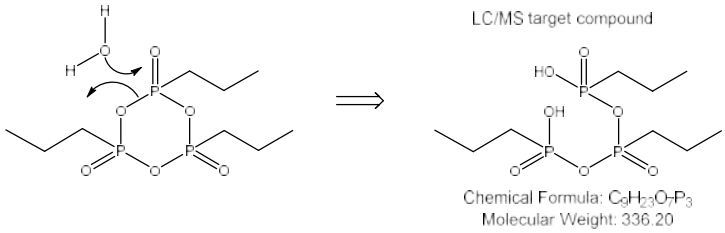


１）原薬中の残留量試験法

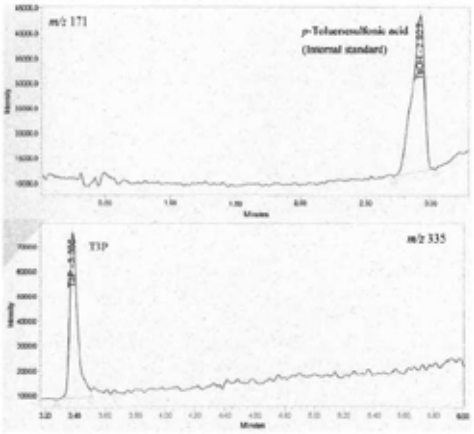
原薬中の残留 PPA を ppm レベルで定量するため、原薬構造中に含まれず、PPA1 分子当り 3 個含む P 原子をターゲットに ICP-MS を用いて分析を実施した。分析の結果、最大で約 53ppm の P 原子すなわち約 182ppm 相当の PPA 分子が残留すると推測され、DNA 変異原性化合物としての残留基準 150ppm 以下を上回った。しかし、P 原子は合成で使用する通常のリン酸塩等の試薬に由来する可能性、他の試薬や水道水・製造設備等に微量混入している可能性があるため、P 原子の残留量は PPA の残留そのものを示唆しているとは考えにくい。そこで PAA の構造に対する特異性の高い分析法を検討した。その結果、PPA を加水分解して開環させた直鎖の三量体が通常の試験条件でも安定であると判明し、LC/MS にて検出させる方法を開発した。LC/MS 条件に関しては Larry Wigmon[1] らの手法を参照した。

なお、測定はトシル酸を内部標準物質とする内標法とした。

この結果、未検出となり、原薬中に PPA が残留しないことを確認した。



r = 0.991 (30 ppm - 201 ppm)
QL/DL 30 ppm/9 pm
Recovery 91% (150 ppm)



Typical mass chromatogram of PPA and IS

２）GMP 製造設備の洗浄確認試験法

GMP 製造設備では、使用後に洗浄・乾燥して、他の原薬を製造する前に設備表面上に残留物がないことをチェックする。確立した LC/MS 定量法の応用を検討したが、PPA 溶液が設備表面上で乾燥すると直鎖の三量体からさらに部分的に分解が進み、二量体や一量体との混合物となることから定量困難と判断した。そこで洗浄確認では特異性は低いが P 原子残留量として ICP-MS 法にて評価することとした。PPA 溶液が設備表面上で乾燥しても精製水で拭き取って硝酸溶液で抽出すれば 100%に近い P 原子回収率が再現性良く示された。実際の製造後に評価した結果、定量限界付近の十分に低い値となり、適切な洗浄実施により製造設備への PPA 残留がほとんどないことを確認した。

r = 1.00 (0.005 - 2.000 μg/mL) as P-atom
QL 0.001 μg/mL as P-atom (0.004 μg/mL as PPA)
Recovery 88% (PPA 0.03μg/mL)

1) Byproducts of Commonly Used Coupling Reagents: Origin, Toxicological Evaluation and Methods for Determination
Larry Wigmon, Ph.D., et al (Americanpharmaceuticalreview.com).

2P- 41

マロン酸ジアルキルをプロトン源とする水素化ホウ素ナトリウムを用いたグルコース型酸素官能基配置シクロヘキセノンのダブル還元反応

中外製薬（株）　製薬研究部合成
○村形政利・木村昌寛

Double reduction of cyclic enone bearing glucose-type oxygen functional groups using sodium borohydride with dialkyl malonate as proton sources

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

The reduction of 3-benzyloxymethyl-4,5,6-tribenzyloxy-2-cyclohexenone **2** in the presence of diethyl malonate in $NaBH_4$-pyridine system afforded tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose **1**. The effects of diethyl malonate were found to be remarkable. The reaction without diethylmalonate gave phenol **4** as a side product predominantly.

ナトリウム・グルコース共輸送体 2（SGLT2）阻害剤は、腎尿細管におけるグルコースの再吸収を阻害して、血液中の過剰なグルコースを尿中へ排出させ、血糖を低下させる。そこで、選択的な SGLT2 阻害作用を追及したさまざまな化合物の研究がなされている。

グルコース型酸素官能基配置シクロヘキセノール tetra-O-benzyl-5a-carba-α-D-glucopyranose (**1**)は、SGLT2 阻害作用を指向した 5a-carba-β-D-glucopyranose 誘導体、および、C-aryl 5a-carba-β-D-glucopyranoside 誘導体を合成する際の重要な中間体である（Figure 1)[1]。

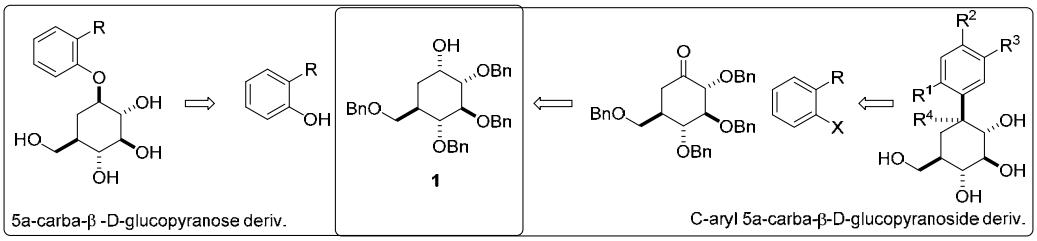


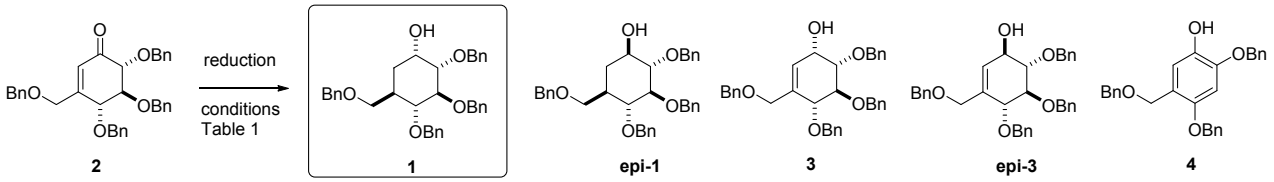
Figure 1

これまでに、**1** およびその水酸基保護体の合成法が幾つか報告されているが [2]、それらの多くは、工程数が長く、過酷条件が必要であったり、用いる試薬の安全性に欠ける手法であった。そこで今回、**1** は gluconolactone から容易に導かれる [3]、3-benzyloxymethyl-4,5,6-tribenzyloxy-2-cyclohexenone (**2**)の立体選択的なダブル還元により得られると考えて、その検討を行った（Scheme 1)。

Enone **2** を各種条件にて還元反応に付した結果の一部を Table 1 に示した。メタノール溶媒中 $NaBH_4$ で処理すると、1,2-還元体 **3** とその異性体（epi-**3**)が２：１の比で生成した（entry 1)。他のヒドリド還元剤を試みたが、所望の **1** は殆ど得られず、1,2-還元体（**3** / epi-**3**)または **4** が生成した。一方、ピリジン溶媒中、$NaBH_4$ で処理すると、望む **1** は得られたが、芳香化した phenol **4** の生成が顕著であった（**1**

/ **4**=1:2）(entry 5)。Phenol **4** の生成は、1,4-還元の後に生じた enolate が、未反応の enone **2** の α 位脱プロトンを経由してプロトン交換を起こした後に、脱離を伴って芳香化したものと考えた (Figure 2)。そこで、enolate と未反応の **2** とのプロトン交換を抑制する為に、還元剤とは反応せず且つ enone **2** より酸性度が大きくプロトン供給体となりえるマロン酸ジエステルを添加することを考えた。ピリジン溶媒中で、5 当量のマロン酸ジエチル共存下に $NaBH_4$ 反応に付したところ、期待した通り、phenol **4** は生成せず、**1** / **epi-1** (9:1)の比率で得ることに成功した(entry 10)。後処理の簡便さを考慮して、溶媒を DME とし、3 当量のピリジンとマロン酸ジエチル共存下に $NaBH_4$ で処理したところ、望む化合物 **1** が単離収率 86%で得られた(entry 11)。マロン酸ジエチルは加水分解することで、容易に除去可能である。本法は、二つの還元反応を一工程で行い、且つ後処理の簡便さも考慮されており、プロセス化学上有用な手法と考えている。

他の活性メチレン化合物の影響、および水素添加の結果についても報告する。



Scheme 1

Table 1

entry	reagent	solvent	additive	products
1	$NaBH_4$	MeOH	none	**3** / **epi-3** (2:1)
2	$LiB(s\text{-}Bu)_3H$	THF	none	**3** / **4** (5:1), trace **epi-3**
3	BH_3	THF	none	**3** / **epi-3** (4:3)
4	Ph_3CuH	THF	none	**4**
5	$NaBH_4$	pyridine	none	**1** / **4** (1:2), trace **epi-1**
6	$NaBH_4$	DME	none	**1** / **epi-1** / **3** / **epi-3** / **4** (2:2:4:6:1)
7	$NaBH_4$	EtOH-DME	none	**1** / **3** / **epi-3** (1:10:10)
8	$NaBH_4$	DME	pyridine (3 eq)	**1** / **epi-1** / **4** (5:1:10)
9	$NaBH_4$	DME	$CH_2(COOEt)_2$ (3 eq)	**1** / **epi-1** / **3** / **epi-3** (1:2:2:2)
10	$NaBH_4$	pyridine	$CH_2(COOEt)_2$ (5 eq)	**1** / **epi-1** (9:1)
11	$NaBH_4$	DME	$CH_2(COOEt)_2$ / pyridine (each 3 eq)	**1** / **epi-1** (6:1)

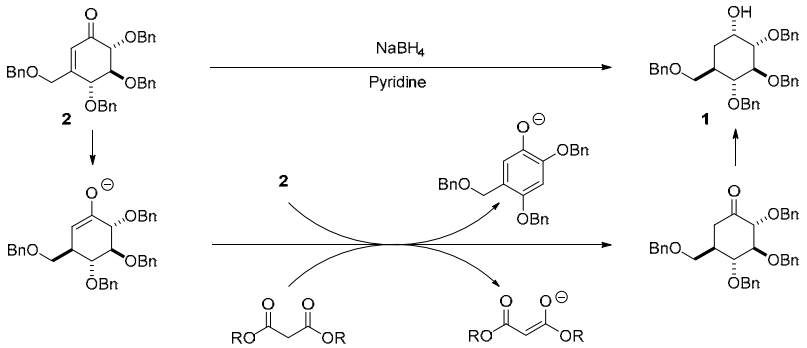


Figure 2

References (1) Y. Ohtake *et al*. *Bioorg. Med. Chem*. **2011**, *19*, 5334; Y. Ohtake *et al*. *Bioorg. Med. Chem*. **2012**, *20*, 4117. (2) *Cf*. H. Tsunoda *et al*. *Liebigs Ann*. **1995**, 267; A. V. R. L. Sudha e*t al*. *Chem. Commun*. **1998**, 925. (3) *Cf*. H. Ohtake *et al*. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7109.

2P-42

モノカチオン型ポルフィリン色素修飾カーボンナノチューブ複合材料の開発：調製手法と修飾効率

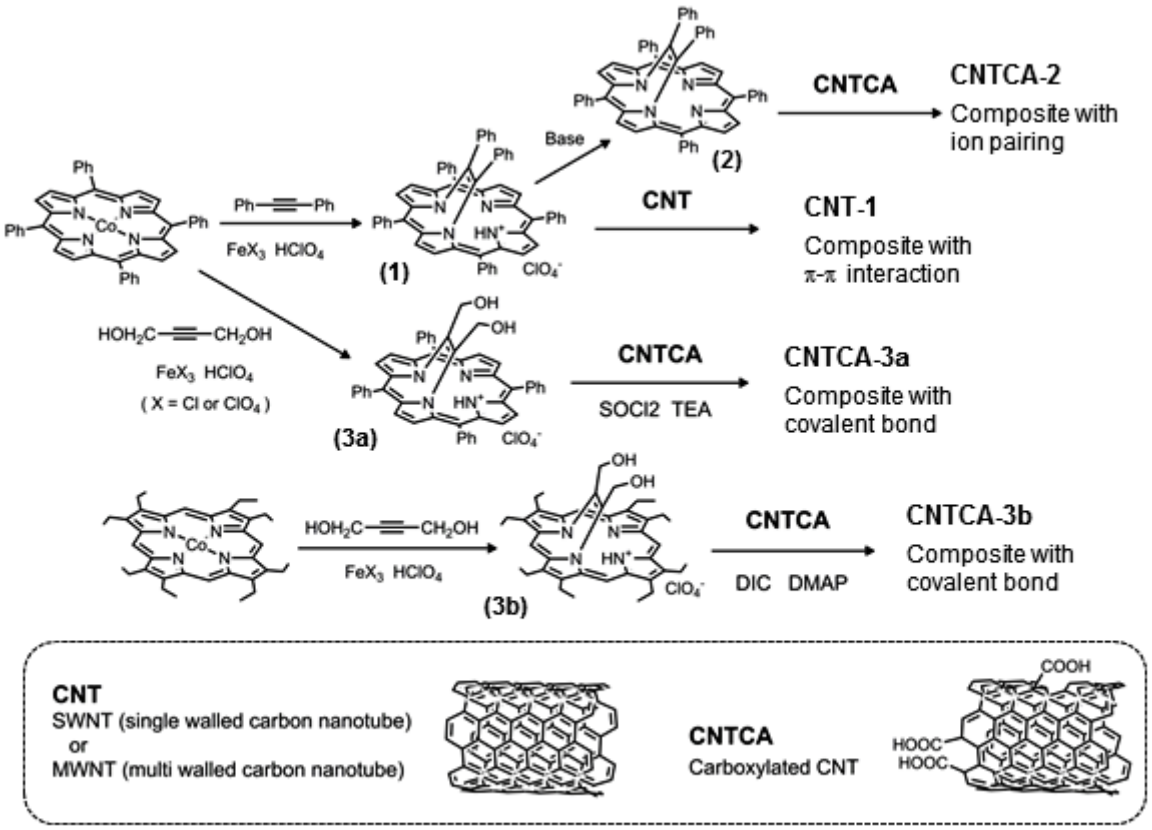
（地独）大阪産業技術研究所　有機材料研究部
○高尾優子，森脇和之，水野卓巳，大野敏信

Development of Composite Materials Consisting of Monocationic Porphyrin Dyes and Carbon Nanotubes : Preparation Method and Modification Efficiency

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

Modification of surface of carbon nanotubes with functional dyes, such as porphyrin analogues, is an important way to develop materials, and expected to be applied in the fields of sensing materials, catalysts, photonics materials for organic solar cells, and so on. The dyes also play a role in dispersion or orientation of carbon nanotubes. Herein, carbon nanotubes are modified with *N*,*N*'-etheno bridged monocationic porphyrin derivatives in three ways based on π-π interaction, ion pairing, and covalent bond. Then effects of those preparation methods on the surface condition, dye contents, and stability of the obtained nanocarbon composite materials are studied.

π電子共役系が一次元的に展開した構造を持つカーボンナノチューブ（CNT）は電荷輸送に有利と考えられ、筒状構造の違いにより性質が多様で、機械的強度もあり、エレクトロニクス分野などでの機能が期待されるナノカーボン材料の１種である。しかし、強力なバンドル構造により、そのままではナノスケール材料としての応用性が乏しいため、近年、このバンドルを解き、溶媒への分散性を向上させるための CNT の表面修飾法が求められている。これは CNT の可溶化や配向性の制御を生み出し、ナノレベルでの機能化や溶液プロセス加工への適用を可能にする。特に芳香族平面を有する色素化合物は CNT 表面と相互作用し易く、さらに、色素で修飾することにより光吸収特性や発光特性、電子移動特性などを活かした機能の発現に繋がり、光電変換材料やセンシング材料など、フォトニクス、オプトエレクトロニクス分野へと応用の可能性が拡大する [1,2]。一方、これまで演者らはポルフィリン色素の骨格窒素に架橋基を持ち、独特な電子状態を有するモノカチオン型誘導体を用い、光反応における光増感剤や有機半導体材料などへの応用性を検討し [3]、フラーレンとの連結体の合成なども行ってきた。本研究では、この誘導体を用いて CNT の表面を修飾した複合材料を調製し、その調製手法が複合体の色素担持能や表面状態、安定性などに与える影響について報告する。



Scheme 1. Preparation of composite materials consisting of porphyrin dyes and carbon nanotubes

モノカチオン型ポルフィリン(1)の THF 溶液に CNT を添加して超音波照射することにより、π-π電子相互作用による複合体(CNT-1)を調製した(Scheme 1)。また、(1)を塩基と反応させて得られるフリーベース(2)の溶液にカルボキシル化 CNT（CNTCA）を添加し、同様に処理して、イオン結合による複合体(CNTCA-2)を調製した(Figure 1)。さらに、窒素架橋部に OH 基を持つ(3)と CNTCA との縮合反応を行い、共有結合による複合体(CNTCA-3)を調製した。CNT 上の色素担持量は熱重量分析より算出したが、現時点での調製条件では、SWNT-1 より SWNTCA-3b の方が、また、MWNTCA-2 より MWNTCA-3b の方が高い値を示した。

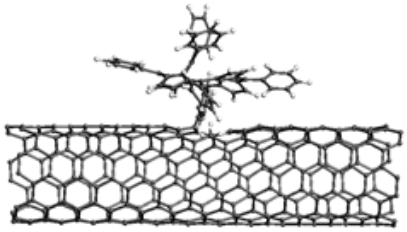


Figure 1. Optimized structure of a model for SWNTCA-2 by DFT calculation

SWNTCA とその色素複合体について XPS スペクトルを測定したところ、SWNTCA-2 の O1s 電子の結合エネルギーが大きく高エネルギー側へシフトしていた。従って、SWNTCA のカルボン酸の水素が塩基性の高いフリーベース(2)に移動したことによる、カルボン酸アニオンの生成が示唆されており、プロトン化したポルフィリン色素とカルボン酸アニオンとの間にイオン結合が形成したことが推測される。

1) S. K. Das, A. S. D. Sandanayaka, N. K. Subbaiyan, M. E. Zandler, O. Ito, F. D'Souza, *Chem. Eur. J.,* **2012**, *18*, 11388. 2) B. Mao, D. G. Calatayud, V. Mirabello, H. Ge, S. W. Botchway, S. I. Pascu, *Chem. Eur. J.,* **2017**, *23*, 9772. 3) Y. Takao, F. Matsumoto, K. Moriwaki, T. Mizuno, T. Ohno, J. Setsune, *J. Porphyrins Phthalocyanines,* **2015**, *19*, 786.

2P-43

粒子形態情報と顕微ラマン分光法の複合測定による医薬品錠剤の解析

（１スペクトリス株式会社 マリバーン・パナリティカル事業部，２明治薬科大学）
○早内愛子１，深水啓朗２，岡山暉２，大西優２

An analysis of Pharmaceutical tablet by measuring with microscope Raman and particle morphological analysis

Aiko Hayauchi1 *, Toshiro Fukami2, Akira Okayama2, Yu Onishi2
1. Malvern Panalytical division of Spectris Co., Ltd., 2 MEIJI Pharmaceutical University.
1 Daiichi Building 7-3, Hamamatsu-cho 1-Chome Minato-ku, Tokyo, 105-0013, Japan
2. 2-522-1 Noshio, Kiyose-shi, Tokyo, 204-8588 Japan
Aiko.Hayauchi@malvernpanalytical.com

Dissolution test is important for performance evaluation of pharmaceutical tablet. Particle size is also important factor to decide to dissolution speed of tablet as same as tablet size and surface coating etc. It is interested in particle size by each component in tablet from this point.

Statistical Raman spectroscopy which is combined statistical automated image analysis and microscope Raman spectroscopy is useful to analyze this. Because this method can provide us to particle size, particle shape and what this particle is.

We will report that analysis result of samples which are dispersed from tablets by statistical Raman spectroscopy.

1. 緒言

医薬品錠剤の性能試験としてよく知られている手法の一つに溶出試験がある。溶出試験はその結果が薬の効き方に直接的に影響することから医薬品錠剤を評価するにあたり重要な試験である。錠剤の溶出速度を決める因子として錠剤のサイズや表面のコーティングといったものがあげられるが、錠剤を形成している粒子のサイズもまた溶出速度を決める重要な因子である。この観点から、錠剤を構成している粒子径、特に成分毎の粒子径を評価することは意義深い。

医薬品の粒子径評価は、従来から篩法やレーザー回折法が用いられているが、米国薬局方(UPS776)において、“..,For irregularly shaped particles, characterization of particle size must include information on particle shape.(..不規則な形状の粒子について、粒子径の特性は、形状の情報をふくめなくてはならない)”と記載されており、異形（真球以外の形）状をとっていることが多い医薬品原料については、粒子系分布と同時に形状を評価することが求められる。そこで有効になるのが「統計的粒子画像イメージング法」である。

一方、粒子の成分分析において有効な手法の一つとしてラマン分光法があげられる。特に微小分

析の一つとして知られている顕微ラマン分光法は、粒子１つ１つのスペクトル分析を可能とし、粒子毎の成分分析を可能にする。

ここでは「統計的粒子画像イメージング法」と「顕微ラマン分光法」を組み合わせた「統計的ラマン分光法」を用いて、錠剤を構成する各粒子の成分とその大きさ・形状の解析を試みた。具体的には医薬品錠剤を種々のアプローチで粉末状態に分解し、錠剤を構成する各粒子の成分とその大きさ・形状の解析を試みたので報告する。

２.統計的ラマン分光法

本手法は、統計的粒子画像イメージング法により測定された数千個以上の粒子の中から、指定された数百～数千個の粒子に対しラマン分光法によりスペクトルを取得し、そのスペクトル情報を粒子の形態情報と統合し解析する手法である。混合成分の分析の場合、従来の粒子画像解析のみでは粒子の形態が似通っている場合の成分分析が困難であったが、この手法を用いることで、粒子形態が似通っている場合においても粒子分画が可能となる。

３．実機及び機器

モデル薬物としてカロナール 200mg（あゆみ製薬株式会社）を用いた。測定にあたり、カロナールを種々のアプローチにて粉末状態への分解を試みた。例えば、カロナール１錠にエタノール 5ml を加え１時間超音波処理を行い、ガラス棒にて粉砕、その後７時間超音波処理を行い固形成分をろ過にて回収(サンプル１)。さらにろ液の溶媒留去にて固形成分を回収しサンプルを得た(サンプル２)。その粉末サンプルについて画像式粒子解析装置 Morphologi G3ID（Malvern Instruments）を用い統計的ラマン分光分析を行った。

４．結果と考察

上記エタノール処理サンプルについて、数万個の粒子形態解析を行った後に約 2,000 個の粒子のラマンスペクトル測定を行った。得られた成分比率を Table.1 に、sample 1 の各成分の代表画像を Fig.2 に示した。カロナールの有効成分であるアセトアミノフェンは sample 1 からはほとんど検出されなかった。一方で sample 2 はほとんどがアセトアミノフェンであった。これはアセトアミノフェンのエタノールへの溶解性がそのまま反映された結果であると言える。sample 1 の各成分の形状に着目すると、アスペクト比（短軸径／長軸径）の平均値はアセトアミノフェン(0.63)、乳糖水和物(0.71)、結晶セルロース(0.63)であった。これは乳糖水和物に比べアセトアミノフェンと結晶セルロースが細長い形状をしていることを示唆する結果である。粒子径やその他の前処理サンプルの結果については当日議論する。

Table.1　エタノール処理品の各成分比率（%）

Sample Name	アセトアミノフェン	乳頭水和物	結晶セルロース	その他
sample 1	3.2	50.7	33.2	12.9
sample 2	99.8	0.0	0.1	0.0

Fig.1　sample 1 中の各成分の代表粒子画像
((a)アセトアミノフェン　(b)乳糖水和物　(c)結晶セルロース)

2P- 44

Practical Access to Homochiral C_1- and C_2-Symmetric Biaryl Diols by Cooperative Lipase/Metal Catalysis

Gamal A. I. Moustafa[1,2]*, Yasuhiro Oki[1], Shuji Akai[1]
[1]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University,
1-6, Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan
[2]Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Minia University, Minia 61519, Egypt
akai@phs.osaka-u.ac.jp

The first chemoenzymatic dynamic kinetic resolution (DKR) of racemates of the atropisomeric C_1- and C_2-symmetric 2,2'-dihydroxy-1,1'-biaryls has been achieved to provide their optically active forms in up to 98% yield and 98% ee. This success stems from our finding that the racemization of the configurationally-stable axially-chiral biaryl diols proceeds with a catalytic amount of a cyclopentadienyl-ruthenium(II) complex at 35–50 °C. The racemization was combined with a lipase-catalyzed kinetic resolution in a one-pot procedure to accomplish the above-mentioned practical DKR.

Homochiral 1,1'-bi-2-naphthols (BINOLs) are among the most privileged scaffolds used intensively as chiral auxiliaries as well as building blocks for versatile optically active natural products and chiral ligands.[1] Hence, efficient enantioselective methods for their syntheses have attracted considerable attention.[2] Typically, they are synthesized by resolution of racemic precursors or by the asymmetric oxidative coupling of 2-naphthols using chiral metal complexes. Although the latter approach represents a straightforward way to prepare BINOL analogues from achiral precursors, it can suffer from product racemization through the formation of radical intermediates, particularly for 3- and 7-unsubstitued BINOLs.[3] In addition, the coupling strategy cannot be practically employed to access homochiral C_1-symmetric, i.e., unsymmetrically substituted BINOLs. On the other hand, chemoenzymatic dynamic kinetic resolution (DKR), which combines enzymatic kinetic resolution (KR) of racemates with transition-metal-mediated rapid interconversion of both enantiomers, has gained increasing attention as a convenient method to obtain enantiopure compounds in yields of up to 100%. To date, the majority of such DKRs have been applied to centrochiral substrates, such as secondary alcohols and amines (Figure 1A).[4] We herein report the first chemoenzymatic DKR of C_1- and C_2-symmetric atropisomeric 2,2'-dihydroxy-1,1'-biaryls that tend to racemize during oxidative biaryl coupling. Notably, racemization, which is a critical problem in the biaryl coupling, is a favorable and even crucial process in our present DKR (Figure 1B).

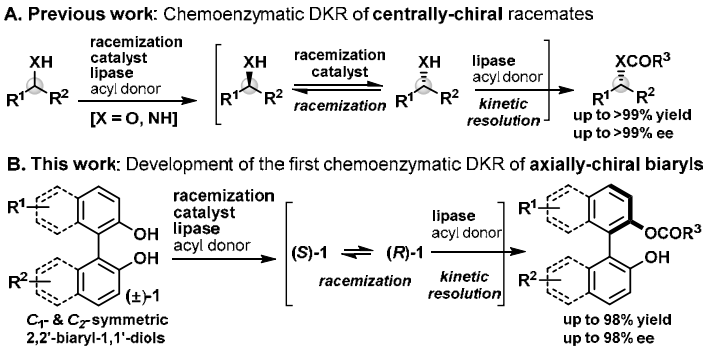
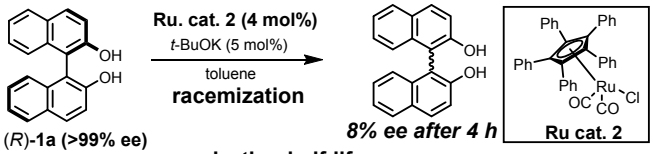


Figure1. Lipase catalyzed DKR of centrochiral and axially-chiral racemates

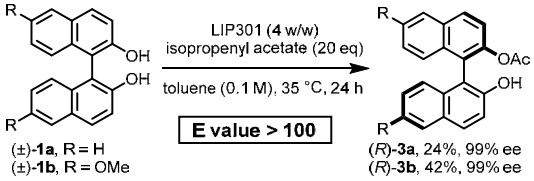
The central challenge in the present study was the discovery of a suitable racemization process that is compatible with lipases in a single flask. We examined various transition metal complexes for the racemization of optically pure BINOL ((*R*)-**1a**) as a model substrate. To our delight, Ru^{II} complex **2**,[5] activated in situ by *t*-BuOK, promoted the racemization of **1a** at 35 °C, resulting in an ee of 8% after only 4 h (Scheme 1).



racemization half-life
with Ru cat. 2: 72 min (at 35 °C in toluene)
without catalyst: 60 min (at 220 °C in Ph_2O)

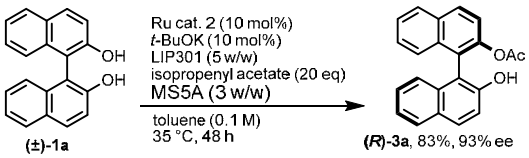
Scheme 1. Racemization of (*R*)-BINOL **1a** using Ru catalyst **2**.

In parallel, we optimized the enzymatic KR of racemic **1** by screening a variety of lipases, acyl donors, and solvents until we eventually found that *Pseudomonas* sp. lipoprotein lipase (Toyobo LIP301) was the best enzyme in terms of enantioselectivity (E value >100) (Scheme 2).



Scheme 2. Lipase-catalyzed KR of **1a-b**

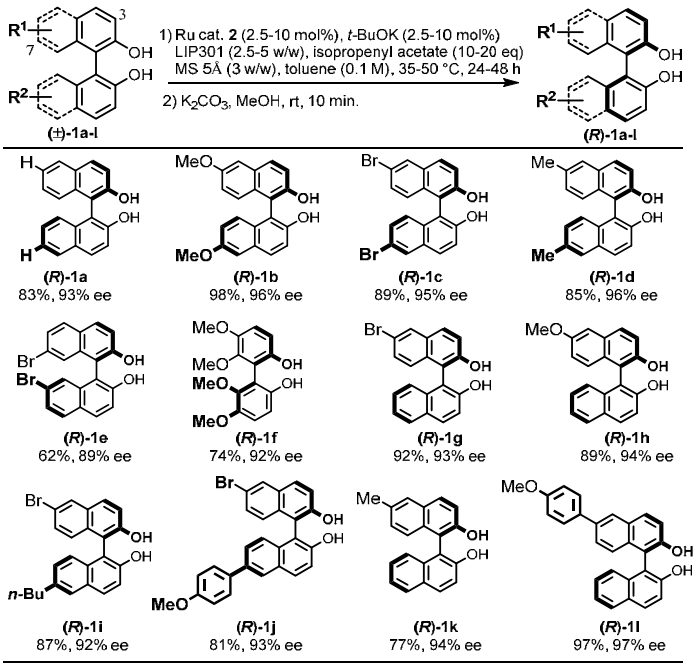
We next combined the two processes in one pot. In fact, the compatibility between the lipase and the racemization catalyst in one pot proved to be quite challenging. After tremendous efforts, we finally discovered that the addition of 5Å molecular sieves (MS 5Å) was crucial for accelerating the racemization process and realizing the requisite compatibility, thus establishing the first chemoenzymatic DKR of an axially-chiral biaryl (Scheme 3).



Scheme 3. The first lipase-catalyzed DKR of axially chiral biaryl

Under these optimal conditions, various racemic C_1- and C_2-symmetric biaryl diols **1a–l** were efficiently converted to the corresponding optically active counterparts in up to 98% yield and up to 98% ee after simple methanolysis of the produced acetates (Table 1).[6] Notably, products obtained by our method are sufficiently stable against racemization under the DKR conditions. Therefore, our method reliably produces 3- and 7-unsubstituted BINOLs that are difficult to obtain in optically pure form by asymmetric oxidative coupling.

Table 1. Lipase/Ru cat. **2**-integrated DKR of biaryl diols **(±)-1a-l**



References:

1. J. M. Brunel, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857. 2. J. Wencel-Delord, A. Panossian, F. R. Leroux, F. Colobert, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3418. 3. S. Narute, R. Parnes, F. D. Toste, D. Pappo, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16553. 4. a) S. Akai, in *Future Directions in Biocatalysis* (Ed.: Tomoko Matsuda), 2nd Ed., Elsevier, Amsterdam, **2017**, pp. 337; b) O. Verho, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3996. 5. B. Martín-Matute, K. Edin, K. Bogár, J.-E. Bäckvall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6535. 6. G. A. I. Moustafa, Y. Oki, S. Akai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, DOI: 10.1002/anie.201804161.

2P-45

Ti-Claisen 縮合，Ti-直接アルドール反応を基軸とする，(–)-alternaric acid および (–)-azaspirene の不斉全合成

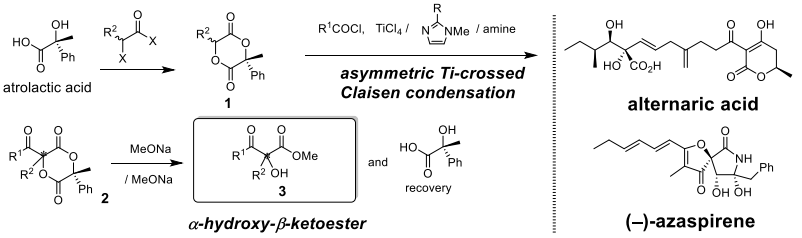
関学大院理工
小國　祐美子，杉　美貴子，村　裕章，永瀬　良平，仲辻　秀文，御前　智則，○田辺　陽

Chiral total syntheses of (–)-alternaric acid and (–)-azaspirene: Asymmetric Ti-crossed Claisen condensation and Ti-direct aldol addition

Y. Oguni, M. Sugi, H. Mura, R. Nagase, H. Nakatsuji, T. Misaki, Y. Tanabe*
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University
2-1, Gakuen, Sanda, Hyogo 669-1337, Japan
tanabe@kwansei.ac.jp

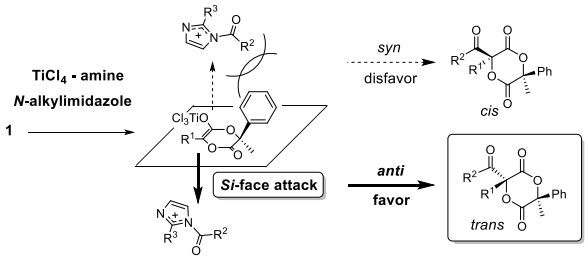
Asymmetric Ti-crossed Claisen condensation utilizing dioxane-2,5-diones chiral template is performed. Successful applications to a couple of asymmetric total syntheses of (–)-alternaric acid (9 steps, overall 16%) and (–)-azaspirene (23 steps, overall 1.7%) are accomplished.

$TiCl_4$–amine 反応剤を用いる，Ti-Claisen 縮合および Ti-直接アルドール・Mannich 反応は，高速・高反応性・特異な官能基選択性を有している．これら反応の応用として，civetone, muscone, *cis*-jasmone（ならびに lactone analogues), mintlactone, menthofuran, 1β-methylcarbapenems の最短段階・最高レヴェル通算収率の合成を提出できた．なお，Corey らは Omuralide analogue の合成[1], Merck process group は *anti*-MRSA 1β-methylcarbapenem の kg スケール合成[2] に同手法を利用している．本発表では，新規キラルテンプレート法による**不斉 Ti-Claisen 縮合**の開発ならびに２つの特徴的な構造を有す, 異なるケミカルクラスの生理活性天然物 **(–)-alternaric acid** および **(–)-azaspirene** の不斉全合成について述べる．



（１）不斉 Ti-Claisen 縮合

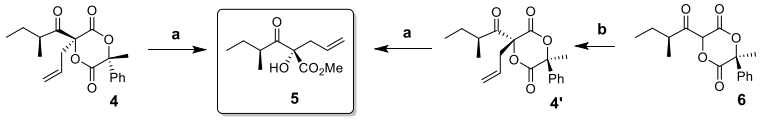
キラルテンプレート **1** は，(*S*)-アトロラクチン酸および 2-ハロ酸ハライドとの縮合で容易に調整できる．**1** の *anti*-選択的不斉 Ti-Claisen 縮合，続くメタノリシスを行い鍵となるキラル合成素子 **3** を



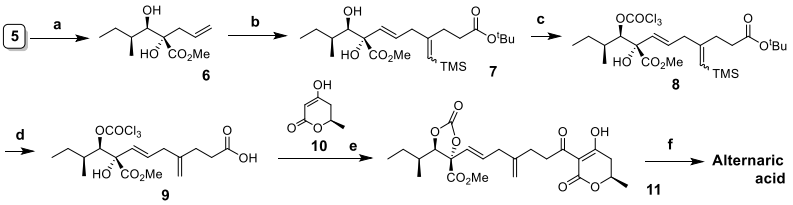
得た．実施例は 15 例（58-84%, 86-97%ee）におよび，基質一般性を確認できた．

（２）(–)-alternaric acid の不斉全合成（9 工程，通算収率 16%）[3)]

Ichihara, Tabuchi らによって構造決定，光学活性体の最初の全合成がなされている [4)]．Trost らによる第二の形式合成がある [5)]．Trost はこの鍵中間体 **5** を効率的に得ることが，alternaric acid 合成のポイントであると指摘している [5)]. この化合物の最短段階･最高通算収率の不斉全合成を達成した．



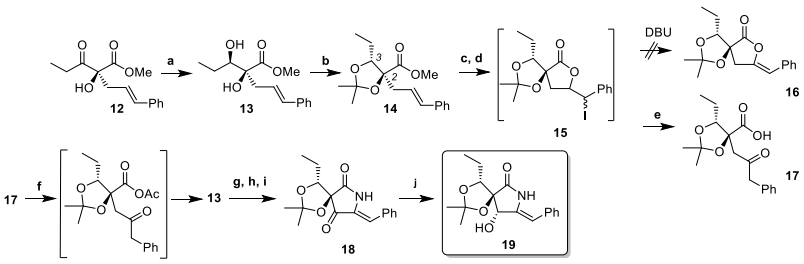
(a) NaOMe, MeOH, 0 °C (94%, >95% de). (b) $CH_2{=}CHCH_2OAc$, cat. $(Ph_3P)_4Pd$, THF, 20 °C (94%, >95% de).



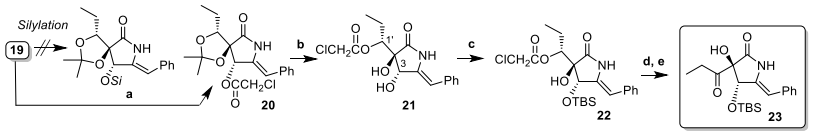
(a) $NaBH_4$, $ZnCl_2$, THF, 0 °C (82%, >95% de). (b) $(TMS)C{\equiv}C(CH_2)_2CO_2{}^tBu$, cat. $Ru(CH_3CN)_3{}^+PF_6{}^-$, acetone, 30 °C (78%). (c) Cl_3CCOCl, pyridine, CH_2Cl_2, 20 °C (99%). (d) TFA, CH_2Cl_2, 0 °C. (e) **10**, EDCl•HCl, DMAP, CH_2Cl_2, 20 °C (72% in 3 steps). (f) 2.0 M LiOH aq., THF, MeOH, 20 °C (55%).

（３）(–)-azaspirene の不斉全合成（23 工程，通算収率 1.7%）[6)]

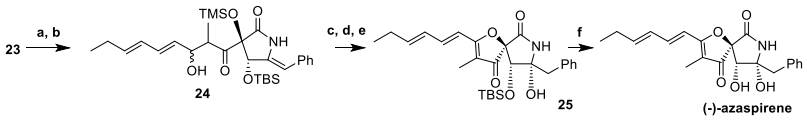
Osada, Kakeya らによって，単離構造決定され [7)]，Hayashi グループ [8)]， Tadano グループ [9)]によって，不斉全合成がすでに達成されている．先述と同様の方法にて，不斉全合成を達成した． アルドール付加段階で，$TiCl_4$–Bu_3N 法を用いることが特徴的で，LDA を用いる既知法よりも小スケールで行える（林教授との私信）．



(a) $NaBH_4$, $ZnCl_2$/THF. (b) $Me_2C(OMe)_2$, CSA/acetone (81% in 2 steps, dr : >98 : 2). (c) 5M KOH aq./MeOH. (d) I_2, $Et_3N^+BnCl^-$, sat. $NaHCO_3$ aq./CH_2Cl_2. (e) DBU, H_2O/DMF. (f) Ac_2O (64% in 4 steps, Z : E = >98 : 2). (g) SeO_2/dioxane. (h) NH_3/^{i}PrOH. (i) cat. PPTS/benzene. (j) $NaBH(OAc)_3$ /THF/AcOH (62% in 4 steps, dr : >98 : 2).



(a) $(ClCH_2CO)_2O$, cat. DMAP, Et_3N/CH_2Cl_2. (b) TFA, H_2O/CH_2Cl_2. (c) TBSOTf, 2,6-lutidine/CH_2Cl_2 (80% in 3 steps). (d) 2-aminophenol, NaHMDS/THF. (e) Dess-Martin Periodinane, H_2O/CH_2Cl_2 (58% in 2 steps).



(a) BSA, $PyH^+{\cdot}^-OTf$/THF. (b) (2*E*,4*E*)-heptadienal, $TiCl_4$–Bu_3N/CH_2Cl_2 (46% in 2 steps with 37% recovery of **3**; conv. yield: 63%). (c) HF–Pyridine. (d) DMP/CH_2Cl_2. (e) TsOH·H_2O (48% in 3 steps). (f) $PhCO_2H$, TBAF/CH_2Cl_2 (70%).

以上，$TiCl_4$–amine 反応剤を用いる類似の方法論にて，異なるケミカルクラスの２つ天然物の不斉全合成を提示できた．

1) Corey, E. J. *et al*. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1395. 2) Humphrey, G. R.; Reider, P. J. *et al*. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11261. 3) Oguni, Y.; Tanabe, Y. *et al*. *Chem. Commun*. **2013**, *49*, 7001. 4) a) Ichihara, A.; Tabuchi, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 125. b) Tabuchi, H.; Ichihara, A. *et al*. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4749. 5) Trost, B. M. *et al*. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9228. 6) Sugi, M.; Tanabe, Y. *et al*. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4834. 7) Kakeya, H.; Osada, H. *et al*. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2845. 8) Hayashi, Y.; Shoji, M.; Kakeya, H.; Osada, H. *et al*. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12078. 9) a) Tadano, K. *et al*. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **2004**, *77*, 1703. b) Review: Tadano, K. *et al*. *J. Synth. Org. Chem., Jpn*. **2007**, *65*, 460.

2P- 46

ジメチルスルホキシド/アミン系弱塩基混合系の熱的危険性解析

横浜国立大学
○小泉勇斗, 伊里友一朗, 三宅淳巳

Thermal hazard analysis of dimethyl sulfoxide and amine mixture

Yuto Koizumi*, Yu-ichiro Izato, Atsumi Miyake
Yokohama National University
79-5 Tokiwadai, Hodogaya-ku, Yokohama, Kanagawa 240-8501, Japan
koizumi-yuto-ty@ynu.jp

The purpose of this study is to obtain better understanding about thermal hazard of dimethyl sulfoxide(DMSO) and weakly basic amine mixtures. We obtained thermal behavior and pressure profile of DMSO and weakly basic amine mixtures using differential scanning calorimetry (DSC) and accelerating rate calorimetry (ARC). DSC results showed that heat value became higher as amine concentration. The result of kinetic analysis based on ARC results showed that the Activation Energy (*E*a) became lower as amine concetration.

1. 緒言

ジメチルスルホキシド(DMSO)は分解時に発生するエネルギーが大きく、自己加速的に分解する。DMSO の分解は酸、塩基およびハロゲン化物などの混合により促進されることが知られており[1]、分解した場合は急激な熱、圧力の発生が起こる。DMSO は反応溶媒や抽出溶媒として多様な物質と混合して用いられ、主に回収蒸留を経て再利用される。過去には、回収蒸留中に排気不良や閉塞などのトラブルにより密閉系となった場合に、分解による圧力上昇で設備が破壊され事故に至った事例がある。本研究の目的は、DMSO/アミン系弱塩基混合系の熱的危険性の把握であり、DMSO/アミン系弱塩基混合試料を対象に、上記トラブルを想定した熱分析を行った。アミン系弱塩基が DMSO の分解を促進するかを把握するために断熱型反応暴走熱量計(ARC)を用いて、活性化エネルギー*E*a を算出、比較した。同時に、発熱量は示差走査熱量測定(DSC)により取得した。さらに、圧力上昇の起因となる分解によるガス発生量を把握するために、ガス化率の算出を行った。

2. 試料および実験条件

試料は全て和光純薬工業社製の DMSO(純度 99.0 %)、アニリン(純度 99.0 %)、MEA(純度 99.0 %)を用いた。弱塩基の濃度依存性を確認するため、モル比は 10：1、7：3、5：5 で混合した。

発熱挙動の取得は TA Instruments 社製 DSC Q - 200 を用いた。試料容器は SUS303 密封容器を用いて、不活性ガス雰囲気のプロセスを想定し、アルゴン(Ar)雰囲気下で試料を約 1 - 2 mg 秤量して密封した。昇温速度は 10 K min^{-1}、温度範囲を 40 - 400 ℃で測定を行った。圧力挙動の取得は TIAX 社製 ARC を用いた。試料容器はハステロイ製耐圧密閉容器を用いて Ar 置換を行い、試料は約 2 g、

昇温ステップは 5 K、探索時間を 15 min、自己発熱検知感度を 0.02 K min^{-1} として測定を行った。

3. ガス化率算出式

ガス化率を分解反応で発生した気体の割合と定義し、ガス化率の算出は(1)式を用いた。

$$G=\frac{n_g}{n_{total}}=\frac{\Delta P V_g/RT}{w_S/M_w}\times 100=\frac{\left\{(P_f-P_i)\times\left(V_b-\frac{w_S}{\rho}\right)\right\}/RT}{w_S/M_w}\times 100 \quad (1)$$

G:ガス化率、n_g:ガス化物質量、n_{total}:試料全体の物質量、ΔP:試験前後の圧力差、V_g:試料容器気層部、R:気体定数
T:温度、w_s:試料重量、M_w:試料分子量、P_f:試験後の圧力、P_i:試験前の圧力、V_b:試料容器容積、ρ:試料密度

4. 実験結果および考察

ARC 速度論解析から得られた活性化エネルギーおよび、DSC 測定から得られた発熱量 Q_{DSC} より、DMSO が 100 %として換算した場合の発熱量 Q_{DMSO} を Fig. 1 に示す。Ea は塩基濃度の増加に伴い低下した。よって混合系では DMSO 単体と比較して分解が起こりやすくなる、または DMSO の分解以外の反応が起こったと考えられる。また、DMSO 単体の発熱量は 524 J g^{-1} となった。Q_{DMSO} は塩基濃度の増加に伴い増大した。以上よりアミンが DMSO の分解を促進し、より低温でガス発生が起こり、かつ系内温度がより高温まで上昇すると考えられる。

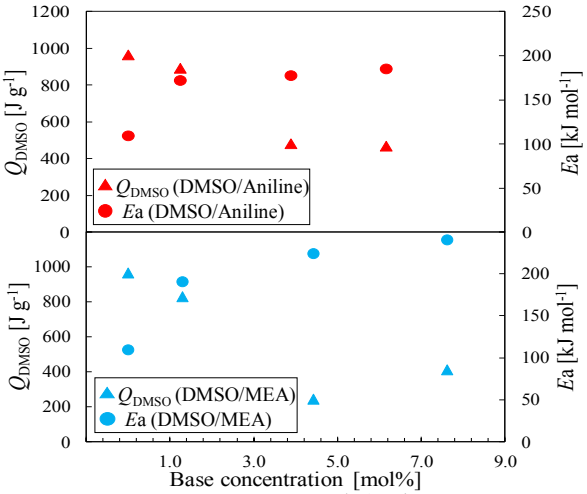


Fig. 1 DMSOとアミン系弱塩基混合系の発熱量および活性化エネルギー

Table 1 各サンプルのガス化率

Sample	G [%]	G' [%]	ΔG
DMSO	15.50		
Aniline	0.24		
DMSO/Aniline 10:1	15.25	14.11	1.14
DMSO/Aniline 7:3	15.26	10.93	4.33
DMSO/ Aniline 5:5	15.60	7.87	7.73
DMSO/MEA 10:1	15.81	15.34	0.47
DMSO/MEA 7:3	N/A	14.97	N/A
DMSO/MEA 5:5	N/A	14.61	N/A

ARC の測定結果から算出した、ガス化率を Table 1 に示す。(1)式を用いて算出したガス化率を G とし、混合による反応を示さず、単体のまま分解した場合のガス化率を G'とし、G と G'の差を ΔG とする。アニリン混合系の G は、どの混合比においても G'より大きい値となった。これは DMSO または DMSO 分解生成物とアニリンが反応してより多くの低分子ガスを生成したと考えられる。アニリン混合系では発生圧力が単体と比して増大し、DMSO 蒸留中に排気不良を起こす恐れがある。MEA 混合系においては、結晶の生成により ARC の配管が詰まり、正確な圧力挙動の取得ができなかった。DMSO または DMSO 分解生成物と MEA が反応し、結晶化することで閉塞したと考えられる。以上より DMSO/アミン系弱塩基混合系においては排気不良もしくは閉塞により、蒸留塔内の設備の温度と圧力が上昇し、事故へ至ると考えられる。

5. 結言

DMSO とアミン系弱塩基混合系の熱的危険性を把握するために、DSC と ARC を用いて熱分析を行った。DMSO は弱塩基と混合することで分解が低温で発生し、発生ガスにより排気不良を起こすことで温度と圧力が高まり、設備破壊へ至る可能性がある。このような事故を防ぐためには、蒸留前に前処理を適切に行い、塩基濃度の管理を行うことが重要である。

参考文献

[1] Y. Babasaki et al., Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 121, 1, pp.295-301(2015)

2P-47

植物概日時計長周期化分子 BML の構造活性相関研究

[1] 早稲田大学大学院先進理工学研究科，[2] 名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所
○高原知明 [1], 武藤慶 [1], 中道範人 [2], 山口潤一郎 [1]

Structure-activity Relationship of BML: A Small Molecule Dramatically Changing Circadian Period of Plants

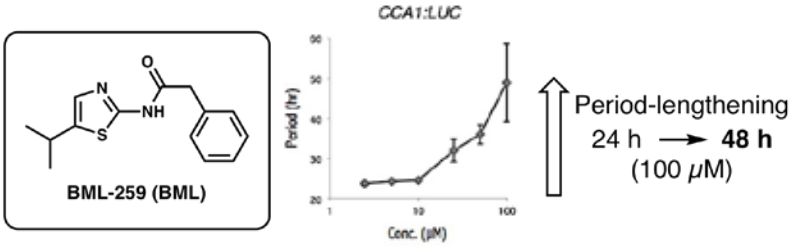
Tomoaki T. Takahara[1]*, Kei Muto[1], Norihito Nakamichi[1], Junichiro Yamaguchi[1]
[1]Department of Applied Chemistry, Waseda University
3-4-1 Ohkubo, Shinjuku, Tokyo 169-8555, Japan
[2]Institute of Transformative Bio-Molecules (WPI-ITbM), Nagoya University
Furo-cho, Chikusa, Nagoya, 464-8601, Japan
03423kkk@moegi.waseda.jp

A 2-aminothiazole derivative BML-259 (BML) was newly identified as circadian clock modulator in Arabidopsis. This molecule lengthening the circadian rhythm of Arabidopsis for 24h at 100μM. The regulation method of circadian clock by small molecules can utilize wild-type organism, and can overcome a limitation of genetic approach. Therefore, BML have a potentiation of becoming drugs for dysfunction of circadian clock, such as a growth promoter for plants. Structure-activity relationship study was conducted to identify the target identification of BML and it was found that some BML derivatives, which have higher period-lengthening effect than BML.

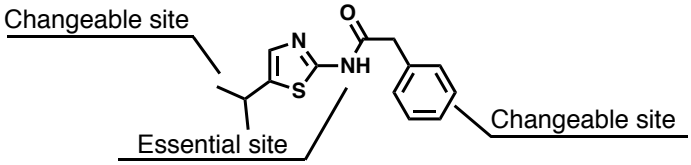
生物時計は生物に元来備わっている計時システムであり、それに基づいて生物は行動する。植物の場合、光合成、胚軸伸長、光周期花成などの生理活動に加え、感想、寒冷耐性に代表される環境ストレス応答が生物時計によって統制されている。従って植物の生物時計の人工的な制御は植物生長を促進できるため、効率的なバイオマス資源の供給や食糧生産の向上に貢献しうる。

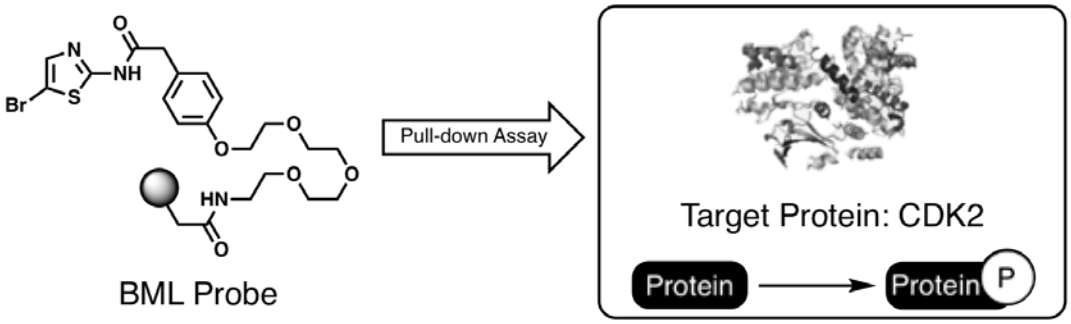
この背景から、生物時計を解明制御する試みが世界中で精力的に行われている。従来、生物時計制御法として用いられているのが、生物時計を構成する時計遺伝子に変異を導入する手法である(遺伝的手法)。しかし本手法は遺伝子改変を伴うため、農作物への応用が難しい。そこで近年注目を集めているのが、小分子(生物時計制御分子)を利用した生物時計制御法である。小分子を利用した手法は遺伝子改変を必要としないため、「農薬」として応用可能な実用的制御法である。

そこで我々は独自に開発したスクリーニング法により、30000 個以上の化合物から生物時計制御分子の探索を行った。その結果、シロイヌナズナの概日リズムを長周期化する BML-259(BML)の発見に成功した。BML はシロイヌナズナの概日リズムを 100μM にて 24 時間長周期化する、高活性な長周期化効果を有する化合物である。このため、BML は植物の生長調節剤として高い可能性をもつ。

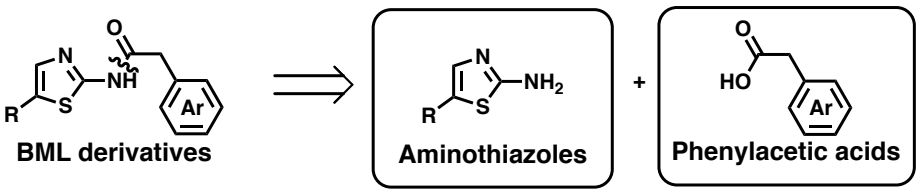


続いて、BML の分子構造が概日リズムに及ぼす影響を調べるため BML の構造活性相関(SAR)研究を行った。得られた知見に基づき BML プローブ分子を作成し、プルダウンアッセイを行った。その結果、BML の標的タンパク質がサイクリン依存キナーゼ CDK ファミリーの一つである、CDK2 と判明した。





また、BML を超える長周期化活性を有する分子の合成探索を行った。すなわち、BML をアミノチアゾールユニットとフェニル酢酸ユニットの二つに分割し、種々のユニットを合成したのちに縮合させる収束的な合成を行った。得られた誘導体の活性評価の結果、そのいくつかは BML よりも高活性な長周期化能をもつことを見出した。



2P-48

イミノラジカル中間体を経由したフェナントリジン誘導体のワンポット合成反応

千葉大学大学院　融合理工学府
○岸篤志・森山克彦・東郷秀雄

One-Pot Preparation of Phenanthridines from *o*-Cyanobiaryls via Imino-radical Intermediates.

Kishi Atushi*, Moriyama Katsuhiko, Hideo Togo
Graduate School of Science, Chiba University
Yayoi-cho 1-33, Inage-ku, Chiba 263-8522, Japan
ahfa5018@chiba-u.jp

Nitrogen-containing heteroaromatics, such as phenanthridine, are important units in pharmaceuticals, natural products, and functional materials due to a broad range of biological activities and functional abilities. However, most of those synthetic methods require transition metals or high-temperature conditions. Here, we have succeeded in one-pot preparation of phenanthridine dirivatives from *o*-cyanobiaryls via imino-radicals followed by cyclization with iodine in the presence of potassium carbonate. So, we report its details.

【緒言】

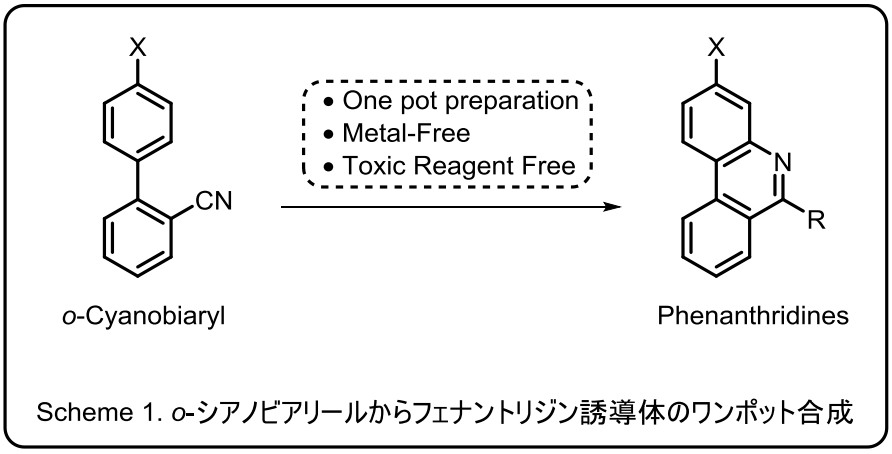
フェナントリジンなどの含窒素芳香族化合物は、幅広い生理活性や機能性材料としての特性を有することから、多くの医薬品、天然物、及び機能材料に含まれている重要な骨格である。そのため、これまでに多くのフェナントリジンの合成研究が行われており、イソニトリル誘導体を用いた反応が数多く報告されている。しかし、イソニトリルは毒性や悪臭を持つことが知られており、安全面などから改善法が求められている。一方でイソニトリルではなく、ニトリル誘導体を用いた報告は未だ少なく、高温、長時間などの厳しい条件を必要としたり、高価な遷移金属試薬を必要とする反応に限られており、人体や環境への負荷などが懸念される。そこで、これらの問題点を改善するため、より安価で安全なヨウ素を用いた、遷移金属を用いない温和な条件でのフェナントリジン合成法の開発を検討した。

我々は *o*-シアノビアリール誘導体を出発物質とし、アルキルリチウムあるいは Grignard 試薬を用いて誘導した芳香族イミンからイミノラジカル中間体を生じさせ、続くラジカル環化反応によりワンポットで効率的にフェナントリジン誘導体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.)。

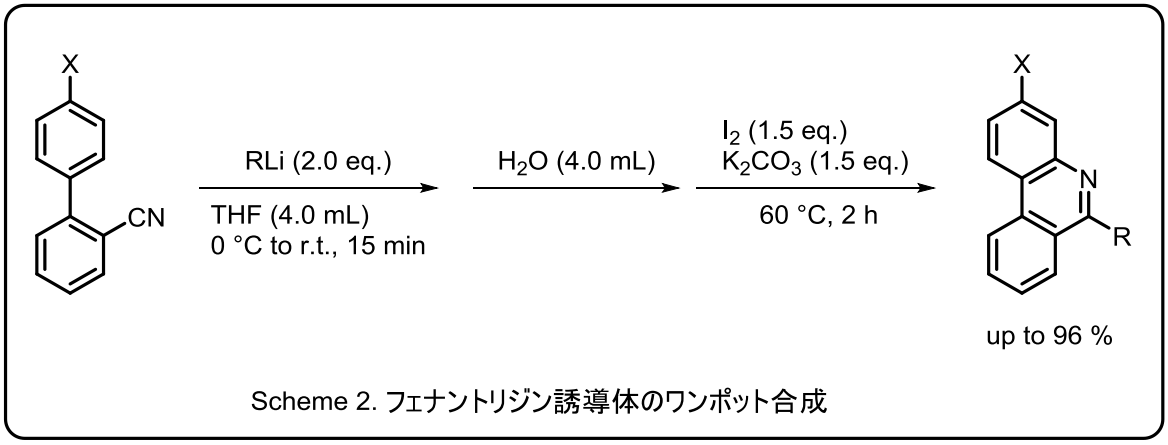
【結果】

条件検討の結果、出発物質の *o*-シアノビアリール(1.0 mmol)にアルキルリチウムを加えて芳香族イ

ミンへ誘導し、水(4.0 mL)を加えた後、ヨウ素(1.5 eq.)と炭酸カリウム(1.5 eq.)を用いて環化反応を行うことにより、フェナントリジン誘導体をワンポットで合成することに成功した。基質の適用範囲を検討したところ、アルキル基や芳香族の置換基を持つ幅広い基質に適用可能であり、いずれも良好な収率で目的物であるフェナンスリジンを得ることが出来た。

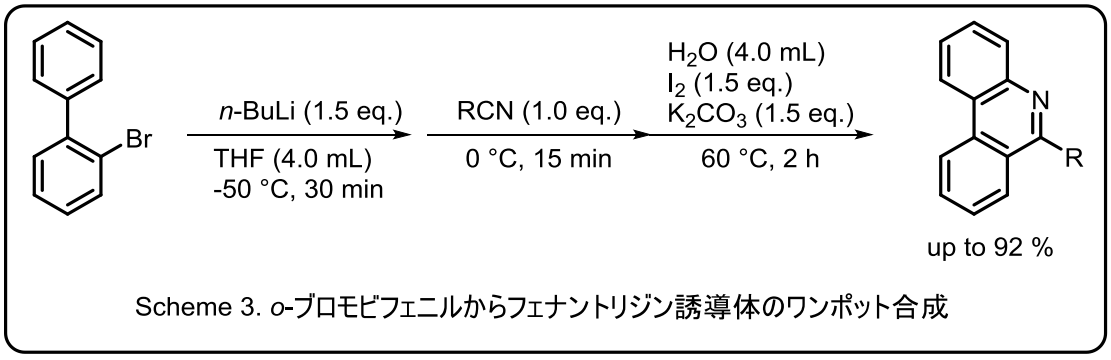


Scheme 1. *o*-シアノビアリールからフェナントリジン誘導体のワンポット合成



Scheme 2. フェナントリジン誘導体のワンポット合成

また、*o*-ブロモビフェニルを出発原料とし、*n*-BuLi(1.5 eq.)を用いてハロメタル交換反応を行った後、ニトリルに求核付加させることで芳香族イミンへ誘導し、水、(4.0 mL)、ヨウ素(1.5 eq.)、及び炭酸カリウム(1.5 eq.)を用いて環化反応を行うことでも同様に目的物であるフェナントリジンのワンポット合成に成功した。



Scheme 3. *o*-ブロモビフェニルからフェナントリジン誘導体のワンポット合成

2P-49

キラル NHC 触媒を用いる

α-ヒドロキシカルボン酸誘導体の速度論的光学分割

徳島大学大学院医歯薬学研究部（薬学域）
○山田 健一, 王 胤力, 猪熊 翼
京都大学大学院薬学研究科
山岡 庸介, 高須 清誠

Kinetic Resolution of α-Hydroxy-Caraboxylic-Acid Derivateives Using a Chiral NHC Catalyst

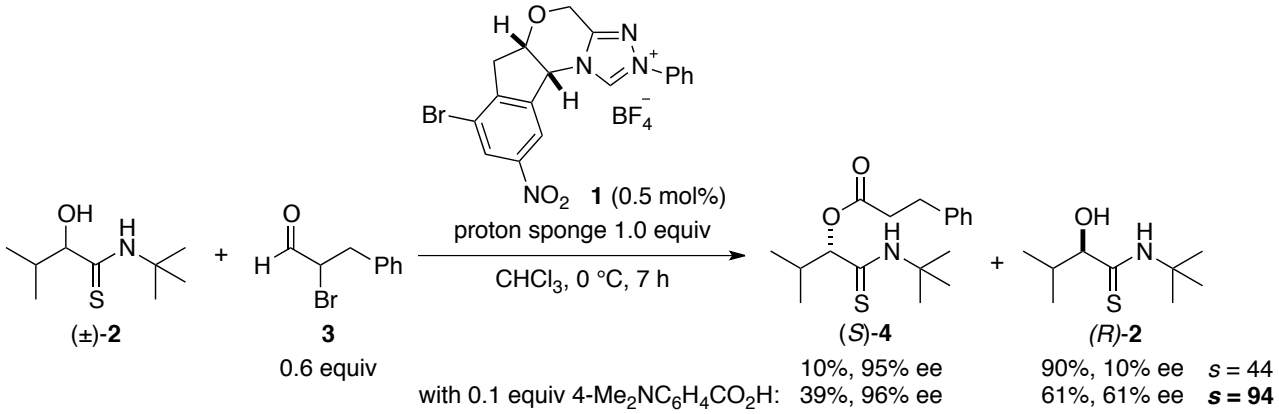
Ken-ichi Yamada*, Yinli Wang, Tsubasa Inokuma
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tokushima University
Shomachi, Tokushima 770-8505, Japan
Yousuke Yamaoka, Kiyosei Takasu
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University
Yoshida, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan
Yamak@tokushima-u.ac.jp

We herein report a new method for kinetic resolution of α-hydroxy thioamides, versatile building blocks, via acylation using an N-heterocyclic carbene (NHC) catalyst in the presence of carboxylate anion as an enhancer of enantioselectivity. A mixture of a chiral NHC precursor (0.5 mol %), racemic α-hydroxy thioamide, and proton sponge in chloroform was stirred for 10 min at room temperature. Then, the mixture was cooled in an ice–water bath, and α-bromo aldehyde was added to the mixture. The esterification proceeded with high enantioselectivity between the enantiomers of the thioamide. The selectivity significantly increased when the reaction was conducted in the presence of 4-dimethylaminobenzoic acid (10 mol %).

既存の触媒の能力を向上させ、その適用範囲を拡大する添加剤の発見は、新規触媒の開発とともに触媒的不斉合成法の発展に資する重要な研究課題である。我々は最近、キラル N-heterocyclic carbene（NHC）触媒を用いるキラル第二級アルコール類の不斉アシル化による速度論的光学分割において、アキラルなカルボン酸を添加すると反応のエナンチオ選択性が飛躍的に向上することを見出した [1)]。今回、α-ヒドロキシカルボン酸誘導体の不斉アシル化におけるカルボン酸添加剤の効果を検討した。

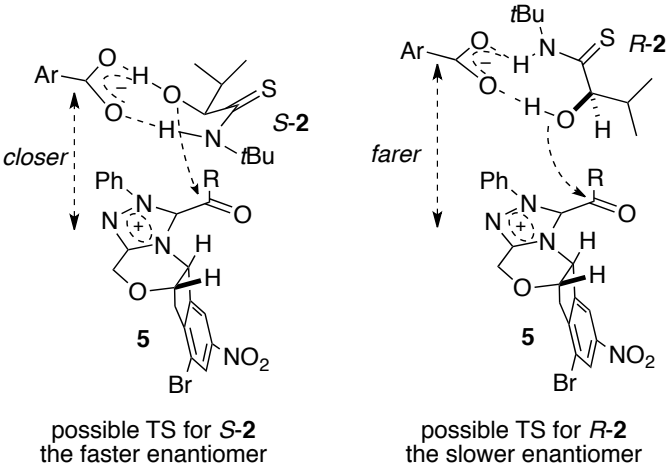
キラル NHC 前駆体 **1**（0.5 mol %）とプロトンスポンジ（1.0 当量）からクロロホルム中で発生させたキラル NHC の存在下、ラセミ体の α-ヒドロキシチオアミド(±)-**2** と α-ブロモアルデヒド **3**（0.6

当量）を氷冷下で 7 時間反応させたところ、エステル *S*-**4** が 95% ee、10%収率で生じるとともに、R 体の **2** が 10% ee、90%収率で回収された。この結果は S 体の **2** が R 体の **2** と比較して 44 倍速くアシル化されたことを示している（*s* = 44）。一方で、0.1 当量の 4-ジメチルアミノ安息香酸を添加して反応を行ったところ、アシル化におけるエナンチオマー間の速度比は 94 倍（*s* = 94）にまで跳ね上がった。



4-ジメチルアミノ安息香酸の代わりに電子供与基を持たない安息香酸を添加すると選択性は低下し、より電子密度の高いカルボン酸部位を持つジュロリジンカルボン酸を添加すると選択性は向上した。また、**1** の代わりに臭素やニトロ基などの電子求引性置換基を持たない NHC 前駆体を反応に用いると選択性は低下した。以上の実験結果は以下のモデルで説明できる。

系中でカルボン酸から発生したカルボキシラートアニオンはヒドロキシチオアミド**2** と水素結合複合体を形成する。この複合体が **1** と **3** から生じるアシル化剤 **5** と反応するとき、カルボキシラートアニオンは一般塩基触媒として反応を促進するとともに、**5** の電子不足芳香環との静電相互作用によって遷移状態を安定化する。このとき、*S*-**2** と比べて *R*-**2** の遷移状態では、カルボキシラートアニオンと芳香環との距離が遠いため、静電相互作用による安定化が小さい。すなわちこの添加剤効果の本質は、複合体形成によって認識部位が増え、キラルアシル化剤による基質キラリティー認識能が強化されることなのではないかと推測している。



参考文献

1) Kuwano, S.; Harada, S.; Kang, B.; Oriez, R.; Yamaoka, Y.; Takasu, K.; Yamada, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11485.

2P-50

かさ高い対称ジエステルの実用的な高選択的モノ加水分解反応

室蘭工業大学工学研究科
○庭山聡美, Jianjun Shi

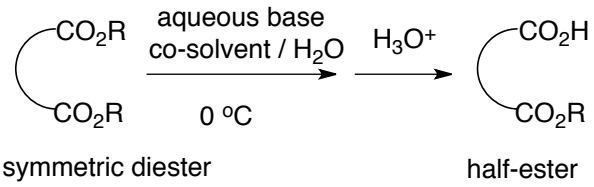
Practical Selective Monohydrolysis of Bulky Symmetric Diesters

Satomi Niwayama*, Jianjun Shi
Graduate School of Engineering, Muroran Institute of Technology.
27-1, Mizumoto-cho, Muroran, Hokkaido, 050-8585, Japan
niwayama@mmm.muroran-it.ac.jp

Half-esters, which are primarily obtained by monohydrolysis of symmetric diesters, are very versatile building blocks in organic synthesis. The selective monohydrolysis reactions we previously reported afford a series of half-esters in high yields, although the reactions were slow for bulkyl symmetric diesters. Here, the conditions have been modified based on our mechanistic hypothesis and applied to selective monohydrolysis of several bulky symmetric diesters, including diethyl esters, dipropyl esters, and dibutyl esters. Sonochemistry was not effective. Instead, use of a larger proportion of a polar aprotic co-solvent, DMSO, and aqueous KOH appear to significantly help improve the reactivities of bulky diesters compared to the corresponding dimethyl esters. The procedures are simple and practical, yielding the corresponding half-esters in high yields without special devices.

対称ジエステルの片方のエステル基のみを選択的に加水分解することによって得られるハーフエステルは、有機合成化学には非常に重要なシントンである。原料の対称ジエステルにおける二つの等価なエステル基を区別するのが困難であるため、この選択的モノ加水分解は、メカニズムが未知である、酵素を用いたランダムスクリーニング以外に系統だった研究報告例はなかった。このような背景の中で、以前我々は THF などのような高極性非プロトン性共溶媒を用いることによって、非常に簡単で実用的な条件で様々な対称ジエステルが高収率で選択的にモノ加水分解することを報告した。[1]

Scheme 1

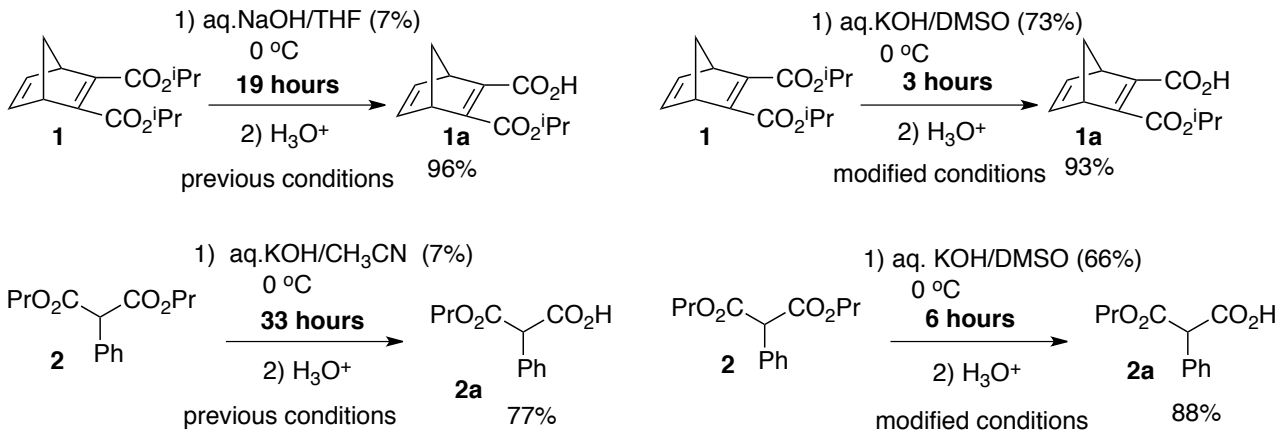


しかしこの反応条件では、ジメチルエステルやジエチルエステルのように比較的小さな対称ジエステルでは比較的短時間で反応が終了するが、かさ高い対称ジエステルでは反応時間が長くなり、

それに応じて選択性も下がる傾向があることが問題として残った。

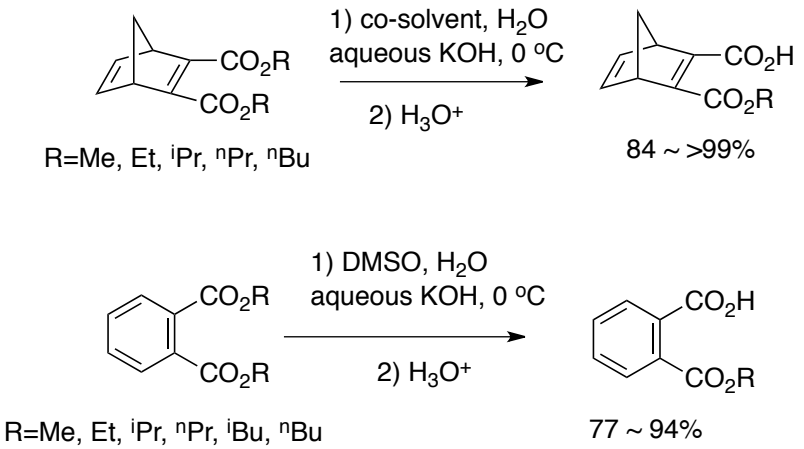
このため、まず一般に二相反応などの反応速度を高める効果があることで知られている超音波による反応条件を試してみたが、効果がなかった。しかし、我々はこの選択性のメカニズムの仮説に基づいて、共溶媒として水溶性の高極性非プロトン性共溶媒である DMSO をより多量に用いることで、特別な装置を用いなくとも反応速度を著しく早めることが可能であることを見出した。下にいくつかの典型的な例を示す（スキーム２）。ジプロピルエスエルのモノ加水分解には、以前発表した条件では１日、あるいはそれ以上を必要としていたが、[1,2] 本反応条件により飛躍的に反応時間を縮めることができ、一般に選択性も向上している。[3]

Scheme 2



これらの反応条件をもとに、かさ高い対称ジエステルを含む種々の対称ジエステルより対応するハーフエステルの高選択的合成も試みた（スキーム３）。本発表ではこれらの反応の詳細を溶媒効果などを含めて報告する。

Scheme 3



参考文献

1. Niwayama, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5834-5836.
2. Niwayama, S.; Cho, H.; Lin, C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4434-4436.
3. Shi, J.; Niwayama, S. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 799-802.

著　者　索　引

著者索引　（○は演者を示す）

【あ】

	赤井　周司	2P-44
	秋山　隆彦	2P-08
	秋山　隆彦	2P-24
	秋山　隆彦	2P-26
	秋山　智美	1P-24
	浅川　倫宏	1P-19
○	浅子　貴士	2P-25
	淺原　光太郎	2P-23
	浅輪　智丈	1P-09
	蘆田　雄一郎	2P-10
	蘆田　雄一郎	2P-15
○	蘆田　雄一郎	2P-35
	東屋　功	2P-12
○	足立　滉太	1P-24
	阿部　仁	1P-36
	新井　則義	1P-49
	荒木　里之	2P-37

【い】

	五十嵐　佑貴	2P-36
	伊里　友一朗	2P-46
○	伊沢　光彦	1P-06
	石井　保之	2P-30
	石田　信也	2P-01
	石飛　耕太	2P-23
○	石原　稿太朗	1P-23
	泉川　智子	2P-05
	伊丹　健一郎	2P-25
○	市位　駿	1P-18
	市川　智大	2P-09
	一之瀬　理沙	2P-12
○	一色　遼大	2P-23
	伊藤　清美	2P-27
	伊藤　優	2P-37
	稲井　誠	1P-19
	井上　賢秀	2P-27
	猪熊　翼	2P-49
○	今井　昭生	I-1
○	今長谷　昂平	1P-32
	今本　恒雄	1P-26
○	岩澤　哲郎	1P-08
	岩舘　淳子	2P-05
	岩舘　丈央	2P-05
	岩永　なつみ	2P-37
	岩渕　好治	2P-28

【う】

	上田　剛	1P-22
	上野　晋司	1P-11
○	上野　瑞貴	2P-06
	上村　健司	1P-27
	上山　芳記	1P-37
○	魚住　泰広	I-2
	魚住　泰広	1P-18
	魚住　泰広	1P-28
	魚住　泰広	1P-33
○	浮田　さゆり	1P-29
	宇佐美　吉英	1P-27
○	牛田　直輝	2P-30
	内山　真伸	1P-09
	内山　真伸	2P-18
○	内海　典之	1P-49
	宇山　優理	1P-03

【え】

	江上　寛通	1P-39
	遠藤　直輝	1P-08
	遠藤　真代	2P-37

【お】

	大内　仁志	1P-19
○	大江　浩志	2P-40
	大木　康寛	2P-44
○	大北　俊将	2P-20
	大熊　毅	1P-49
○	大迫　隆男	1P-28
	大迫　隆男	1P-33
	大嶋　孝志	1P-12
	大杉　梨栄	1P-24
	大瀬　尚希	1P-17
○	大塚　陸人	1P-15
	大西　敦	1P-31
	大西　敦	1P-37
	大西　崇文	1P-37
	大西　琢磨	1P-19
	大西　優	2P-43
	大根田　訓之	1P-39
	大野　敏信	2P-42
	大野　義哲	2P-17
○	大森　皓史	1P-48
○	大森　皓史	2P-01
	大八木　悠	1P-19
	大和田　智彦	1P-15
	尾方　彩乃	2P-17
	岡田　倫英	1P-09
	岡田　洋平	2P-37
	岡本　正	1P-39
	岡山　暉	2P-43
	小川　綾	2P-09
	小國　祐美子	2P-45
○	越阪部　寛人	2P-24
	忍足　鉄太	2P-27
	小田島　博道	1P-39
○	越智　俊輔	1P-41
	小野　真平	1P-37
	尾野村　治	2P-06

【か】

	柿田　譲	2P-40
○	角野　雅俊	2P-11
○	笠畑　洸希	2P-28
○	柏原　美勇斗	1P-13
	片山　武昭	1P-49
	嘉藤田　渉	1P-30
	金井　和昭	2P-37
○	金子　美桜	2P-08
	鹿又　宣弘	1P-42
	鎌田　理沙	2P-13
	川口　慶	1P-49
	川島　麻友美	1P-23
○	川邉　俊行	1P-16
○	川元　百世	2P-14
○	菅　敏幸	I-8
	菅　敏幸	1P-19

【き】

○	岸　篤志	2P-48
	岸　鉄馬	1P-46
	岸本　辰雄	1P-31
	北　泰行	1P-14
	北　泰行	2P-32
	北口　秀弥	2P-13
	北村　正典	2P-36
	北本　沙羅	2P-07
	吉川　晶子	2P-12
	吉川　葉	1P-25
	木村　昌寛	2P-41
	木村　芳一	1P-10
	木村　芳一	1P-24
	木村　芳一	1P-25
	木村　芳一	1P-40
	桐原　正之	1P-24
	桐原　正之	1P-25
	桐原　正之	1P-40

【く】

	国嶋　崇隆	2P-36
○	久保　大輔	2P-37
	栗山　正巳	2P-06
	黒田　典孝	2P-05

【こ】

○	小泉　勇斗	2P-46
	小暮　直貴	2P-28
	腰塚　正佳	1P-17
	小杉　照男	1P-40
	小関　大地	2P-32
○	小西　一豪	2P-34
○	小西　英之	1P-22
○	小林　栄司	1P-01
	小林　昌秀	2P-05
	小林　祐輔	1P-45
	小松　晃	1P-11
○	小松田　雅晃	2P-22
	小山　純平	2P-28
	金　拓哉	1P-50
	近藤　健	2P-16
○	近藤　優太	1P-12

【さ】

	齋藤　茜	2P-29
○	齊藤　杏実	2P-21
	斎藤　克哉	1P-25
○	齋藤　克哉	1P-40
	斎藤　翔太	2P-24
	斉藤　光	2P-16
	坂井　健男	2P-03
	坂井　健男	2P-17
	坂井　教郎	1P-47
	坂本　樹里	1P-36
	佐古　真	1P-46
	佐々　裕隆	2P-32
	笹井　宏明	1P-46
	笹井　宏明	2P-31
	佐々木　慎吾	1P-19
	佐々木　亮祐	2P-14
	笹野　裕介	2P-28
○	佐治木　弘尚	I-4
	佐治木　弘尚	1P-34
	佐治木　弘尚	1P-35
	佐治木　弘尚	2P-09
	佐藤　浩平	1P-50
	佐藤　有華	2P-15
○	佐野　夏博	1P-26
	澤間　善成	1P-34
	澤間　善成	1P-35
	澤間　善成	2P-09
○	澤村　潔人	1P-30

【し】

○	沈　冠碩	1P-33
	塩入　孝之	1P-23
	柴田　彩杏	2P-07
	嶋　一郎	2P-37
○	嶋田　修之	1P-17
	嶋津　英夫	1P-25
○	清水　幸樹	2P-04
○	清水　政男	1P-47
○	周　履安	1P-20
	城ノ上　健太	1P-30
○	新帯　雅之	2P-17

【す】

	杉　美貴子	2P-45
	鈴鹿　弘康	1P-11
○	鈴木　勝也	1P-25
	鈴木　康介	2P-37
	鈴木　真	2P-25
	鈴木　秀明	2P-37
	鈴木　寛人	1P-19

【せ】

	関野　智行	1P-22
	仙石　哲也	1P-10
	仙波　一彦	1P-13

【た】

○	高尾　優子	2P-42
	高木　由紀夫	1P-11
	高木　由紀夫	1P-35
○	高倉　稜弥	1P-34
	高澤　圭輔	2P-03
	高須　清誠	2P-49
	高橋　秀依	2P-27
	高橋　雅樹	1P-10
	髙橋　豊	2P-04
○	高原　知明	2P-47
○	滝澤　忍	1P-46
	滝澤　忍	2P-31
	竹内　仁志	1P-14
	竹下　智史	1P-26
○	竹中　和浩	2P-31
○	竹本　太一	1P-05
	竹本　佳司	1P-45
	田中　真司	1P-47
	田辺　陽	1P-05
	田辺　陽	2P-10
	田辺　陽	2P-11
	田辺　陽	2P-13
	田辺　陽	2P-14
	田辺　陽	2P-15
	田辺　陽	2P-35

○	田辺　陽	2P-45
	田畑　英嗣	2P-27
○	玉置　宗麻	1P-39
	田村　健	1P-26
	田村　奈生	2P-11

【ち】

	千葉　一裕	2P-37
	茶木　沙織	1P-03

【つ】

○	堤　健之	2P-10

【て】

	寺下　真希	2P-38

【と】

	東郷　秀雄	1P-01
	東郷　秀雄	1P-02
	東郷　秀雄	1P-20
	東郷　秀雄	1P-32
	東郷　秀雄	2P-48
○	堂地　澪緒	2P-32
○	徳永　あかり	2P-16
○	戸田　健太郎	1P-14
	土肥　寿文	1P-14
	土肥　寿文	2P-32
	富岡　清	2P-38
	鳥居　薫	1P-28

【な】

	永井　伸和	2P-30
	中尾　佳亮	1P-13
	永長　誠	1P-33
	仲倉　佳那	1P-25
	永瀬　良平	2P-45
	中田　孝平	2P-35
○	中務　真結	1P-04
	仲辻　秀文	1P-05
	仲辻　秀文	2P-10
	仲辻　秀文	2P-13
	仲辻　秀文	2P-35
	仲辻　秀文	2P-45
	中道　範人	2P-21
	中道　範人	2P-47
	中村　光	2P-07
○	中村　光	2P-19
	中村　修一	2P-16
○	中山　裕治	1P-38
	夏苅　英昭	2P-27
	奈良　秀樹	1P-38
	鳴海　哲夫	1P-50
	難波　孝則	1P-49

【に】

	西川　俊夫	2P-30
○	西澤　慈	1P-19
	西林　和也	1P-45
	西山　智弘	2P-28
	西山　靖浩	2P-29
	庭山　聡美	1P-03
○	庭山　聡美	2P-50

【の】

	野澤　さお子	2P-05

【は】

	白　鴻志	2P-09
	橋本　徹	1P-44
	橋本　紀子	1P-43
	長谷川　結美	2P-27
○	服部　正之	2P-39
	花谷　優太朗	1P-05
	花谷　優太朗	2P-11
	浜坂　剛	1P-18
	濵嵜　亮太	1P-31
	濵嵜　亮太	1P-37
	濱島　義隆	1P-39
	濱本　博三	2P-07
○	早内　愛子	2P-43
	葉山　登	1P-45
	原田　圭	2P-01
	春沢　信哉	1P-27
	阪　一穂	1P-34
	阪　一穂	1P-35

【ひ】

	日置　和人	2P-36
○	氷川　英正	2P-12
○	平賀　良知	1P-03
	平川　英治	1P-26
	平澤　禎将	1P-12
	平田　紘基	2P-36
	平田　修一	1P-28
	平田　舞	1P-17
	平野　真有	2P-38
	廣兼　司	1P-43
	広瀬　修市	2P-40

【ふ】

	深水　啓朗	2P-43
○	福田　圭吾	2P-13
○	福田　大祐	1P-37
	福田　匡貴	1P-22
○	藤井　隆文	I-3
○	藤澤　吉文	2P-02
	藤田　秀司	2P-37
○	藤田　誠	I-6
	藤村　一真	2P-07
○	布施　新一郎	I-10
	古里　伸一	1P-16
	古澤　修	1P-40

【へ】

○	別役　樹	2P-36

【ほ】

	星出　亮佑	1P-03
○	堀　泰子	2P-03
○	堀口　良昭	1P-21
	堀野　良和	1P-36

【ま】

○	前川　智弘	2P-07
	前川　智弘	2P-19
	牧野　一石	1P-17
○	牧野　宏章	2P-27
	益田　功太郎	1P-47
○	増田　剛士	1P-42
○	舛屋　圭一	I-9
	間瀬　暢之	1P-50
	町谷　功司	2P-29
	松浦　大輔	1P-10

○	松尾　圭哉	1P-50
	松尾　知寛	2P-09
	松垣　智	1P-44
	松儀　真人	1P-23
	松本　高利	1P-23
	松本　秀樹	2P-01
	松本　正俊	1P-48
	松本　祐樹	1P-49
○	松本　健司	1P-43
	眞鍋　敬	1P-22
	丸橋　和夫	1P-15
	丸山　翼	1P-44

【み】

	三浦　亨	1P-48
	三木　康義	2P-07
	御前　智則	2P-45
	水﨑　智照	1P-11
	水野　卓巳	2P-42
○	道上　健一	1P-45
	南方　聖司	2P-33
	宮川　雅道	2P-24
	宮川　雅道	2P-26
	三宅　淳巳	2P-46
	三宅　貴之	1P-30
○	宮本　和範	1P-09
	宮本　和範	2P-18
	宮本　圭介	2P-06
○	宮本　利一	2P-09
	宮脇　あかり	2P-38
	三善　勇亮	1P-42

【む】

	向井　健	1P-42
	武藤　慶	2P-20
	武藤　慶	2P-21
	武藤　慶	2P-22
	武藤　慶	2P-23
	武藤　慶	2P-25
	武藤　慶	2P-47
	村　裕章	2P-45
○	村形　政利	2P-41
	村上　弘樹	1P-45
○	村上　美希	1P-36
	村田　邦彦	1P-49
	村田　好徳	1P-41

【め】

	目黒　寛司	2P-09

【も】

○	森　一	2P-29
	森　裕二	2P-03
	森　裕二	2P-17
	森崎　一宏	1P-12
	森下　かんな	2P-19
	森田　孝博	2P-01
	森田　千尋	2P-05
	森本　功治	1P-14
	森本　浩之	1P-12
	森山　克彦	2P-48
	森脇　和之	2P-42

【や】

	安井　千尋	2P-32
	安田　俊尚	1P-49
	柳　綾沙美	2P-19
	山岡　庸介	2P-49
	山口　潤一郎	2P-20
	山口　潤一郎	2P-21
	山口　潤一郎	2P-22
	山口　潤一郎	2P-23
	山口　潤一郎	2P-25
	山口　潤一郎	2P-47
○	山口　佳隆	1P-44
	山崎　貴史	2P-37
○	山崎　陽一	1P-07
	山崎　稚奈	2P-03
	山下　真之	1P-29
	山下　優哉	2P-19
○	山田　健一	2P-49
	山田　耕平	2P-36
	山田　強	2P-09
	山田　喜彦	2P-05
	山野　光久	1P-29
○	山本　拳也	2P-33
	山本　耕介	2P-06
○	山本　崇広	1P-02
○	山本　尚	I-12
○	山本　康友	2P-38
○	山本　裕太	1P-35

【よ】

	横田　佳典	1P-37
	横山　直太	1P-38
○	吉田　賢一	1P-31
○	吉田　雅	2P-26
	吉田　悠子	1P-29
○	吉竹　大輔	2P-15
	吉田　昌裕	1P-43
	吉村　文彦	1P-19
	吉村　昌寿	1P-35
	吉本　寛司	1P-03
	依田　秀実	1P-10
○	米山　弘樹	1P-27

【わ】

	和田　健二	2P-01
○	和田　佳之	1P-11
	渡辺　歩実	1P-09
○	渡辺　歩実	2P-18
○	渡辺　広幸	I-7
○	渡部　毅	2P-05
○	藁科　卓也	1P-10
	王　胤力	2P-49

【英文】

	Andrew S. Rowan	2P-39
○	Andrzej Tracz	I-11
	Anna Gawin	I-11
	Ayman D. Allian	1P-07
	Bijan Mohon Chaki	2P-31
	Brian Wittkamp	1P-07
	D. Neil Work	1P-06
○	Gamal A. I. Moustafa	2P-44
	Glenn Carroll	1P-06
	H. D. P. Wathsala	1P-46

	Ian Haley	1P-04
	Ian Miskelly	2P-39
	Ignacio Ibáñez Sánchez	2P-08
	Imre Pápai	1P-45
	Jianfei Bai	2P-31
	Jianjun Shi	2P-50
	Jon Goode	1P-04
	Joshua P. Barham	1P-39
	Krzysztof Skowerski	I-11
	Michal Chwalba	I-11
	Péter Vámosi	1P-50
	Rafal Gawin	I-11
○	Roland Guidat	I-5
	Roland Hass	1P-04
	Sergey Galushko	2P-34
	Sonja Kamptmann	2P-02
	Stefan Mix	2P-39
	Steven Richter	1P-07
	Tamás Földes	1P-45
	Thomas S. Moody	2P-39

企　業　展　示　会

展示時間：7 月 26 日　10：00 ～ 17：00
7 月 27 日　10：00 ～ 17：00

企業展示会出展社一覧

【ア行】
㈱アイビック・リサーチ
旭化学工業㈱
旭化成ファインケム㈱
㈱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㈱
AMRI
アライドラボラトリーズ㈱
Alcami　Corporation
㈱浮間化学研究所
宇部興産㈱　医薬事業部
エア・ブラウン㈱
ＡＴＴＯ㈱
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
㈱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
㈱クロスアビリティ
㈱ケー・エヌ・エフ・ジャパン
神戸天然物化学㈱
コーニングインターナショナル㈱
金剛化学㈱
コンフレックス㈱
【サ行】
讃岐化学工業㈱
サノフィ㈱
㈱三宝化学研究所
サンヨーファイン㈱
Jiangsu Qingquan Chemical Co.,Ltd.
　(QQCHEM)
㈱ジーンデザイン
柴田科学㈱
㈱ジャパン・ケム
十全化学㈱
Jubilant Life Sciences
㈱ JEOL RESONANCE/ ㈱システムプラス
昭光サイエンス㈱
㈱シンキー
㈱神鋼環境ソリューション
㈱スクラム
スペラファーマ㈱
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㈱
【タ行】
ダイキン工業㈱
㈱ダイセル
㈱タクミナ
㈱大興製作所
立山化成㈱
蝶理㈱
㈱ＤＦＣ
㈱ディーピーエス
ＤＫＳＨジャパン㈱
㈱東京インスツルメンツ
東京化成工業㈱
東京ダイレック㈱
東京理化器械㈱
東ソー・ファインケム㈱
【ナ行】
㈱中村超硬
㈱ナードケミカルズ
ナミキ商事㈱
日星産業㈱
日曹商事㈱
日本軽金属㈱
日本ゼオン㈱
日本ビュッヒ㈱
日本マイクロバイオファーマ㈱
日本理化学工業㈱
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
㈱バキューブランド
　サイエンティフィック ジャパン
浜理薬品工業㈱
PHT INTERNATIONAL INC.
㈱ＰＭＴ
富士純薬㈱
富士シリシア化学㈱
富士フイルム和光純薬㈱
㈱伏見製薬所
藤本化学製品㈱
Blacktrace Japan ㈱
ブロンコスト・ジャパン㈱
北興化学工業㈱
保土谷化学工業㈱
【マ行】
マナック㈱
三木産業㈱
三菱商事㈱
メトラー・トレド㈱
メルク㈱／シグマアルドリッチ (同)
【ヤ行】
山善㈱
有機合成薬品工業㈱
ユミコアジャパン㈱
ユラボジャパン㈱
㈱ヨーユーラボ
【ラ行】
ロックウッドリチウムジャパン㈱
【ワ行】
㈱ワイエムシィ
渡辺化学工業㈱

次回のお知らせ

日本プロセス化学会
２０１８ウインターシンポジウム

日　時：2018年12月7日（金）
会　場：京都テルサ
世話人：赤井　周司（大阪大学）
　　大野　桂二（富士フイルム和光純薬）

第 13 回プロセス化学ラウンジ

日　時：2018年11月30日(金)～12月1日(土)
会　場：富士フイルム和光純薬㈱（湯河原研修所）
世話人：山下　真之（スペラファーマ株式会社）

The 4th International Symposium on Process Chemistry [ISPC 2019]

Kyoto International Conference Center
July 24th (Wed) - 26th (Fri), 2019
Chairperson of ISPC 2019,
Takahiko Akiyama (Gakushuin University)

日本プロセス化学会 2018 サマーシンポジウム（東京）

世話人

金井　求

東京大学大学院 薬学系研究科
〒 113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1
TEL：03-5841-4830
FAX：03-5684-5206
e-mail：kanai@mol.f.u-tokyo.ac.jp

田中　規生

日産化学株式会社
〒 274-8507 千葉県船橋市坪井西 2-10-1
TEL：047-465-1114
FAX：047-465-9389
e-mail：tanakan@nissanchem.co.jp

発行日　2018 年 7 月 2 日

■広告掲載企業

高砂香料工業株式会社	表２広告
株式会社 日本サイエンスコア	後付広告１
ハイカルジャパン	後付広告２
東京化成工業株式会社	後付広告３
スペラファーマ株式会社	後付広告４
ユミコアジャパン株式会社	後付広告５
大学連携研究設備ネットワーク	表３広告
日本軽金属株式会社	表４広告

Vapourtec 社 フローケミストリー合成装置

Vapourtec は豊富な拡張性と圧倒的な文献数･システムの納入実績を誇る高性能フローケミストリー合成装置です。従来製品がリニューアルされ、強酸、スラリー、高圧、高流速対応などの R シリーズがリリースされました。

Vapourtec フローケミストリー合成装置の特徴

●高圧力範囲に対応(～200bar)

●最大 4 個のポンプは強酸･スラリー･高圧･高流速にも対応

●高温リアクター(～250℃)、低温リアクター(～-70℃)、
カラム(触媒)リアクター、マイクロミキサーリアクター、
光反応リアクターなど多用途に応用可能なリアクター

●分散モデルに対応したソフトウェア

･光反応リアクター

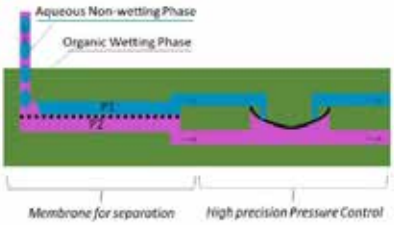
Zaiput 社 液-液セパレータ

●連続フロー分離による、多段階合成･多段階分離が可能

●Vapourtec フローケミストリー合成装置に加え、各種フロー装置、
PLC や Raman･IR などインライン分析装置にも接続可能

●用途に応じてユーザーが交換可能な交換膜を完備

●SEP-10(標準型)は Total Flow rate: 0～12ml/min、SEP-200 は 20～200ml/min、**SEP-3000(新製品)**は 200～3000ml/min に対応



輸入総代理店　**株式会社日本サイエンスコア**　〒651-1145 兵庫県神戸市北区惣山町 4-9-16

【TEL】078-593-5880【FAX】078-593-0919

【Mail】info-sc@science-core.jp【URL】http://www.science-core.jp

ハイカルの受託提案が更に充実しました

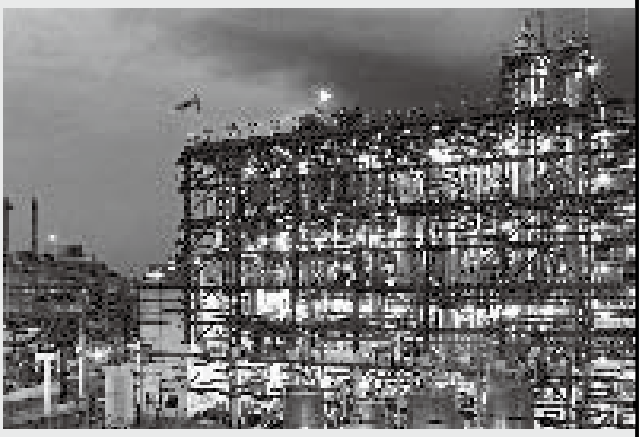
USFDA approved Bangalore Site

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会社です。
ー 昨年 11 月の USFDA 査察では、483ゼロ、本年の PMDA 査察では軽微な指摘事項 ー
でした。

質量ともに優れた研究陣（251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。

PMDA

軽微な指摘事項：1



USFDA approved Baugalore Site Solvent Processing Plant

Research labs, Pune

固定化酵素を使った API プロセスを確立し、
近く商業生産を開始します。
GMP 工程にフローリアクターを導入し、
近々8Mt/ 月のパイロット製造を開始します。

Responsible Care

An International Pharmaceutical Supply Chain Consortium

- Contract Research
- Contract Manufacturing
- Intermediates & APIs

Experience the right chemistry at Hikal

HIKAL

E-mail: toshiaki_hashimoto@hikal.com
www.hikal.com

東京化成工業の

受託製造サービス

お客様の研究・開発・生産の
どの段階においても，また全ステージを通して，
広くサポートしています

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

４つの融合で，お客様のご要望にお応えします

1 確かな ソーシング

2 蓄積された 合成技術

3 多彩な 製造設備

4 充実の 品質管理

GMP 関連設備

GMP 治験用原薬・中間体・原薬新工場

- 製造エリア × 2系列 ＋ 将来系列
- 反応釜 200 ～ 800L × 4
- 最新釜 500 ～ 1,000L × 2
- コニカルドライヤー × 2
- 精製水装置 生産能力 800L / h

GMP キロラボ

- クラス 100,000 の クリーンルーム × 2
- ドラフトチャンバー × 2
- マルチキロラボユニット 25L × 1
- エアーシャワー完備

化合物でお困りの際は，ご相談ください

弊社展示ブースでは，GMPサービスを含む受託製造や有用な試薬をご紹介しています。ぜひ，お立ち寄りください。

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

CMC研究のエキスパートが卓越した技術と情熱で、優れた医薬品・画期的な医薬品の創出をサポートします。

グローバルに高く評価される新薬を
数多く世に送り出したCMC研究のエキスパートが
武田薬品からspin-outして設立したSPERA PHARMAは、
武州製薬グループにおいて
研究開発から申請にいたる
全てのCMCプロセスを担い、
お客様のニーズに合った
サービスを提供します。
新薬開発の難易度が高くなるなか、
SPERA PHARMAは培った技術に
更に磨きをかけ、
医薬品の研究開発に
新たな展開をもたらし、
優れた新薬作りを通じて
より健康な社会の実現に貢献します。

スペラファーマ
武州製薬グループ

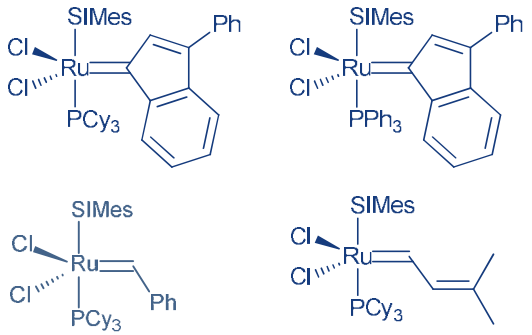
https://www.spera-pharma.co.jp/

均一系貴金属触媒と言えば…ユミコア
高品質触媒をglobal市場に工業スケールで安定供給

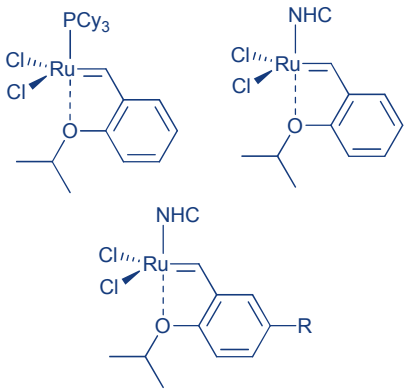
umicore Precious Metals Chemistry

メタセシス用Ru触媒と言えば…ユミコア（Umicore Grubbs Hoveyda）

★ユミコアはMateria触媒部門を買収 NEW
★global市場でGrubbs Hoveydaを含むRu系メタセシス触媒を独占的に販売
★IP使用料込み価格での販売（後々ロイヤルティの支払い等一切なし）
★工業スケールで安定供給可能



UMICORE GRUBBS-II

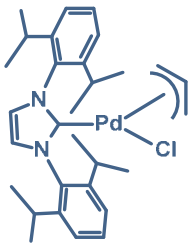


NHC = SIMes, SIPr, SI(o-Tol), ...
R = NH(CO)CF_3, NH(CO)O^{t}Bu

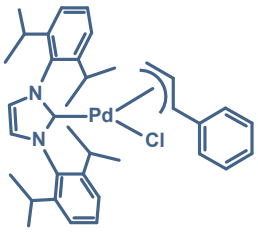
UMICORE HOVEYDA-GRUBBS

NHC-Pdと言えば…ユミコア

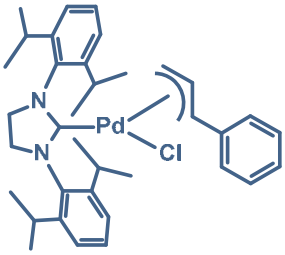
★ユミコアはglobal市場でNHC-Pd触媒を独占的に販売
★NHC-Pdはバルク製造向きで多くの利点があり
★実際に現状国内だけでも数100 kgの販売実績あり
★工業スケールで安定供給可能



UMICORE CX21



UMICORE CX31



UMICORE CX32

UMICORE CXシリーズ:NHC-Pd

ユミコアジャパン（株）
貴金属化成品

〒107-6026 東京都港区赤坂1-12-32
Tel: 03-6685-3069 Fax: 03-6685-3230
URL: http://www.umicore.jp/
E-mail: yoshiaki.horiguchi@ap.umicore.com

Inter-University Network for
Common Utilization of
Research Equipments

73

日本の研究をその先へ

73の参画機関

［北海道］
北海道大学
北海道教育大学
室蘭工業大学
北見工業大学

［東北］
東北大学
弘前大学
岩手大学
宮城教育大学
秋田大学
山形大学
福島大学

［北関東］
宇都宮大学
茨城大学
筑波大学
群馬大学
埼玉大学

［東関東］
千葉大学
東京大学
東京医科歯科大学
お茶の水女子大学

［西関東・甲斐］
東京工業大学
東京学芸大学
東京農工大学
電気通信大学
横浜国立大学
山梨大学

［中部］
名古屋大学
岐阜大学
静岡大学
愛知教育大学
名古屋工業大学
豊橋技術科学大学
三重大学
信州大学
浜松医科大学

［北陸］
金沢大学
新潟大学
長岡技術科学大学
富山大学
福井大学
北陸先端科学技術大学院大学

［東近畿］
京都大学
京都教育大学
京都工芸繊維大学
奈良教育大学
奈良女子大学
奈良先端科学技術大学院大学

［西近畿］
大阪大学
大阪教育大学
兵庫教育大学
神戸大学
和歌山大学

［中国］
山口大学
広島大学
岡山大学
島根大学
鳥取大学

［四国］
愛媛大学
高知大学
徳島大学
鳴門教育大学
香川大学

［九州］
九州大学
福岡教育大学
九州工業大学
佐賀大学
長崎大学
熊本大学
大分大学
宮崎大学
鹿児島大学
琉球大学

［大学共同利用機関］
自然科学研究機構・
分子科学研究所
（全国事務局設置機関）

装置登録台数 ※ 紹介のみの設備含む

2,300

登録利用者数

12,000

年間利用実績件数 平成 30 年 1 月 1 日現在

100,000

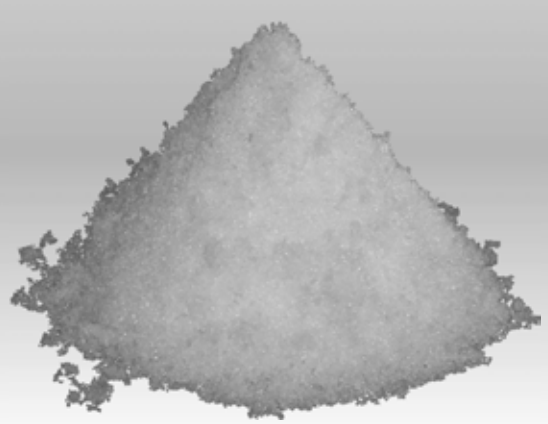
TO MORE AHEAD
大学連携研究設備ネットワーク

大学連携研究設備ネットワーク 検索
https://chem-eqnet.ims.ac.jp/

ニッケイジアソー®5水塩

SHC5（$NaOCl{\cdot}5H_2O$）

【CAS 10022-70-5, METI (1)-237】



強力な酸化作用　新たな酸化剤

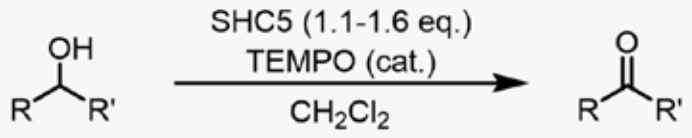
高濃度（有効塩素 42%）

- 高い容積効率！　排水削減！
- 任意に濃度調整可能！

高純度で安定な結晶

日本プロセス化学会 2014 JSPC優秀賞 受賞
2017年度 有機合成化学協会賞（技術的）受賞

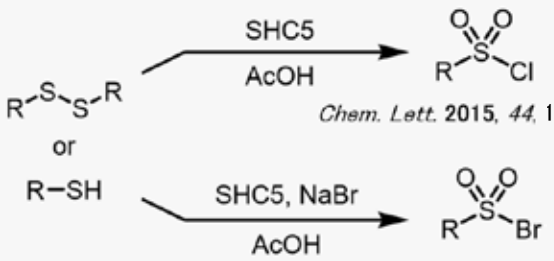
アルコールの酸化反応への応用



Synlett **2014**, *25*, 596.
Tetrahedron **2016**, *72*, 2818.
特許第6176177号

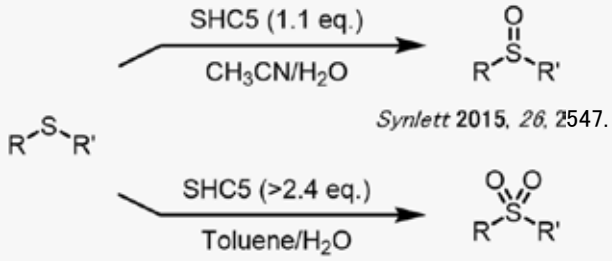
その他の応用例　*Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1925.

1. スルホニルクロライド・ブロマイド合成



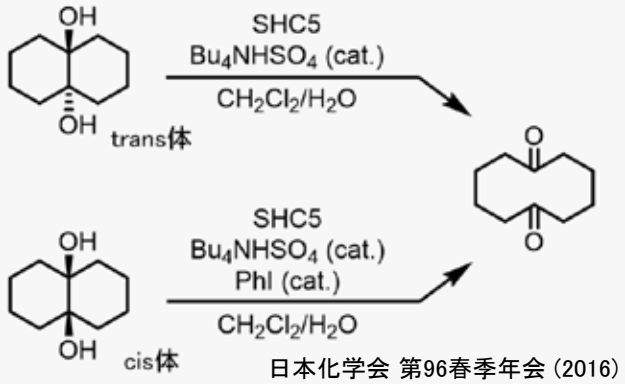
Chem. Lett. **2015**, *44*, 185.

2. スルフィド類の選択的酸化反応



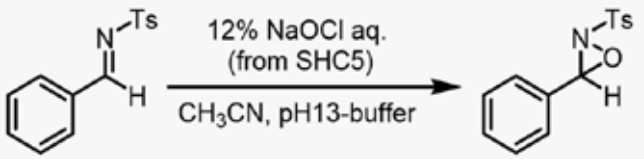
Synlett **2015**, *26*, 2547.

3. グリコール開裂反応



日本化学会 第96春季年会（2016）

4. オキサジリジンの合成反応



日本軽金属株式会社
Nippon Light Metal Company, 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
TEL：03-5461-8565　FAX：03-5461-8186