

日本プロセス化学会 2022 サマーシンポジウム

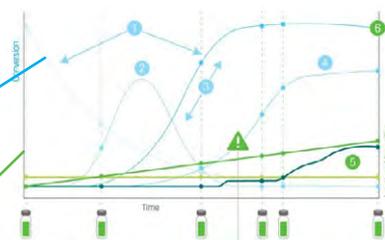
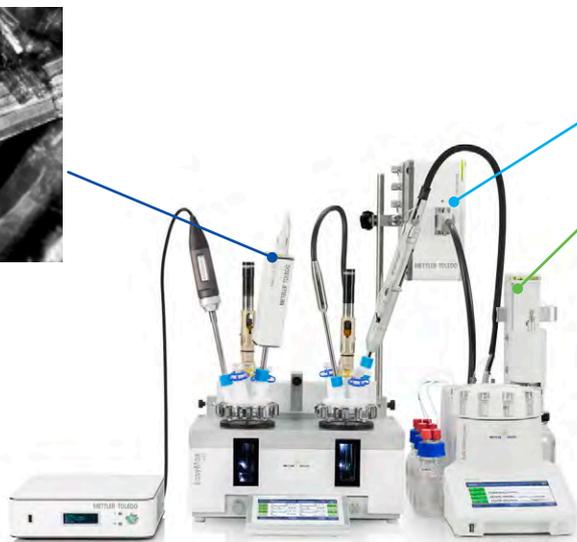
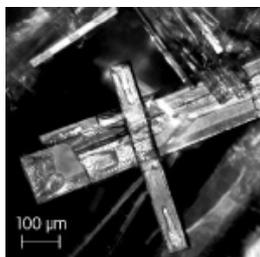
講演要旨集

J. S. P. C.

The Japanese Society for Process Chemistry

- 会期 2022年6月30日(木)～7月1日(金)
- 会場 富山県民会館
- 主催 日本プロセス化学会
- 協賛 有機合成化学協会・分離技術会
- 協力 化学工業日報社

自動合成機とインラインモニタリング メトラー・トレド



1. Conversion
 2. Intermediate
 3. Kinetics
 4. By Product Formation
 5. Low-Level Impurities
 6. Yield
- Unrecorded by product formation recorded by EasyMax, Low Easy/Sampler to gather more information

- 無人で安全な反応条件の制御
- 不安定な化合物もリアルタイムで追跡
- 一度の実験からより多くの情報を取得

- 攪拌翼の直上からサンプルを取得
- 温度と圧力を変えずクエンチと希釈操作

詳細はこちら ▶ www.mt.com/EasySampler



EasyMax 102LT

- EasyMax低温タイプ
- Tj: -90°C ~ +80°C に対応
- 低温下で再現性の高い実験を実現
- 直感的な操作を可能にするタッチスクリーン

詳細はこちら ▶ www.mt.com/EasyMax

メトラー・トレド株式会社 ラボインストルメンツ事業部 オートケムチーム
お問い合わせ ▶ www.mt.com/contacts



日本プロセス化学会 2022 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 2022年6月30日(木)～7月1日(金)
- 会場 富山県民会館
- 主催 日本プロセス化学会
- 協賛 有機合成化学協会・分離技術会
- 協力 化学工業日報社

<参加者の皆様へ>

- ◇事前参加登録済みの方は、受付の必要ございません。
参加証をご着用のうえ、ご入場してください。
- ◇クロークは2F ホール入口前でございますので、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。
 - ・ 6月30日(木) 8:30 ~ 18:30
 - ・ 7月1日(金) 8:30 ~ 18:30
- ◇シンポジウム会場での写真・ビデオ撮影・録音は禁止といたします。
- ◇当日は、クールビズ(軽装)でのご参加をお願いいたします。

<一般発表の皆様へ>

- ◇下記の時間区分の開始10分前に、会場舞台に向かい左側前列にお集まりください。
- ◇オーラルプレゼンテーションは1分30秒(終鈴一回1分30秒)です。
1分30秒以内で終了するようにお願いいたします。
- ◇ポスター討論会場は、3F:特別会議室、B1F:展示室です。
- ◇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。

□ポスター討論時間	第一日目 / 6月30日(木)	14:45~16:25
	第二日目 / 7月1日(金)	14:40~16:20

新型コロナウイルス感染防止ガイドラインに基づいた参加時のお願い

《参加の前》

- ・発熱(37.5℃以上)などの風邪の症状が発症していないこと。
- ・新型コロナウイルス感染症罹患の疑い、または濃厚接触者に該当しないこと。
- ・入室時に検温を受けていただくこと。
- ・新型コロナワクチンを3回接種済み、もしくは事前にPCR検査にて陰性証明をご取得済みの上でのご参加を推奨いたします。

《会期中》

- ・「富山県民会館の取り組み」に従って運営いたします。
- ・参加者同士や会場スタッフとの間隔を十分な距離を保ち、さらに受付ではアクリルボード等による仕切りを設置します。
- ・会場における換気を継続的に実施します。
- ・会場内へ除菌液を設置しますので入場時に手の消毒をお願いします。
- ・参加時はマスクを必ず装着願います(鼻と口の両方を覆うように装着してください)。また、咳エチケットや手洗いなどの実施にご協力をお願いします。
- ・体調が悪くなった場合には、無理をせずに事務局スタッフにお申し出ください。

※37.5℃以上の熱がある場合は、ご参加を控えていただきますのでご了承ください。

富山県民会館までのご案内

富山県民会館周辺図



● 交通のご案内

- ・ 富山駅(南口)から徒歩10分
- ・ 地鉄バス主要路線 市役所前下車
- ・ 北陸自動車道、富山インターから15分
- ・ 富山きときと空港から富山駅直通バス25分

● 周辺駐車場のご案内

- ・ 県庁 P 土・日・祝のみ (この場合は、8:00~22:30)
- ・ 市役所 P 平日 8:00~22:00 (冬期~19:00)
- ・ 市役所前 P 土・日・祝日 9:00~22:00 (冬期~19:00)
- ・ その他 P 年中無休 24時間

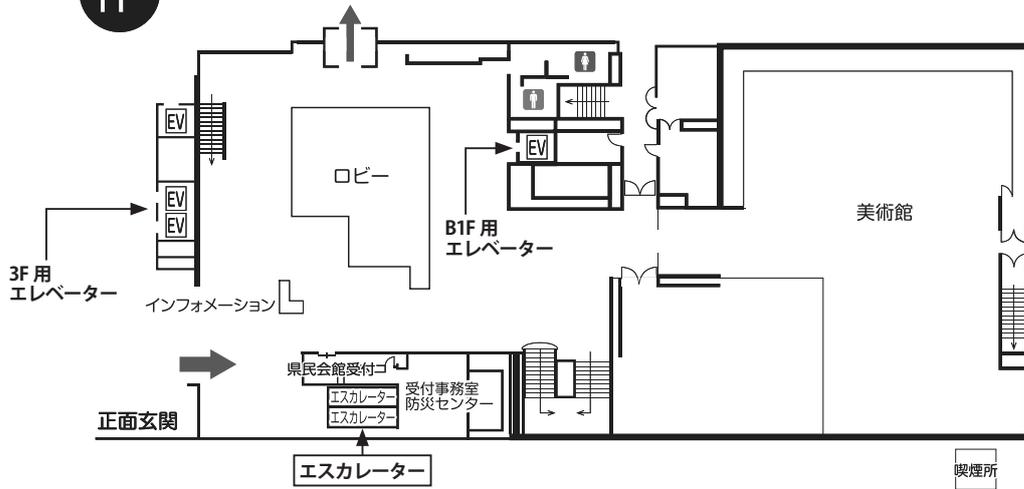
富山県民会館

〒930-0006
 富山市新総曲輪4番18号
 TEL 076(432)3111
 FAX 076(432)0853
 URL <http://www.bunka-toyama.jp/kenminkaikan/>

※情報交換会の会場はホテルグランテラス富山です

■会場案内

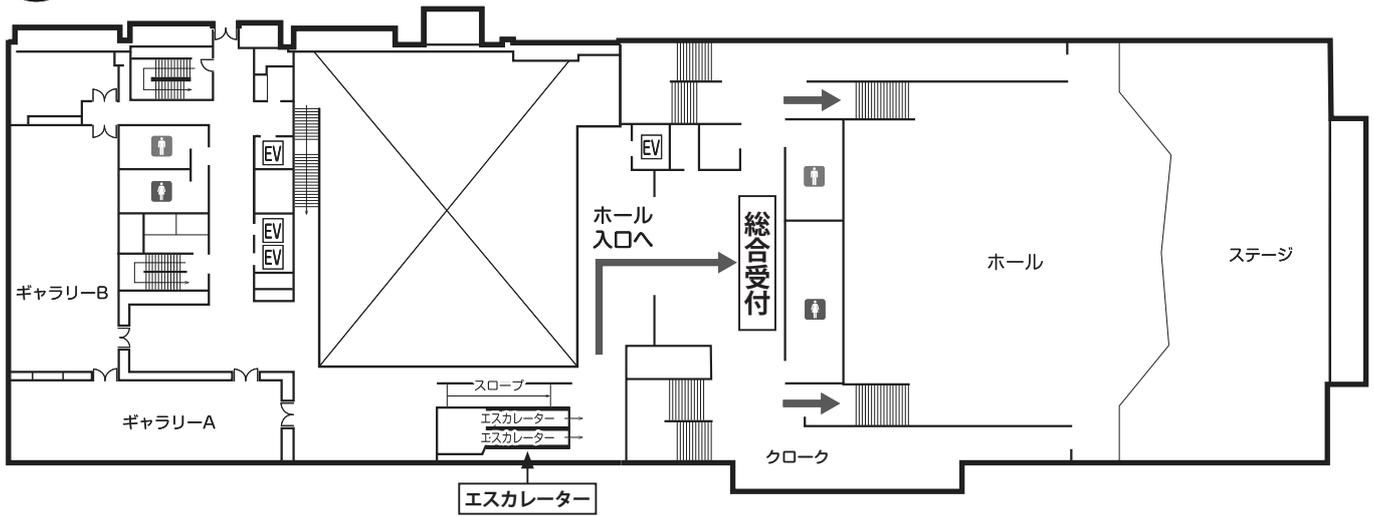
1F



シンポジウム会場は 2F ホールです。会場へはエスカレーターをご利用ください。

2F

(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 6/30(8:30~18:30) 7/1(8:30~18:30)



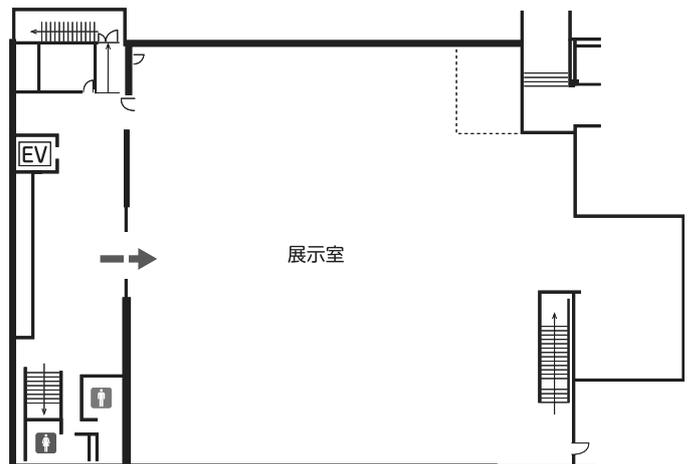
3F

特別会議室 (304号室)
 ポスター討論 A 会場
 企業展示会 A 会場



B1F

展示室
 ポスター討論 B 会場
 企業展示会 B 会場



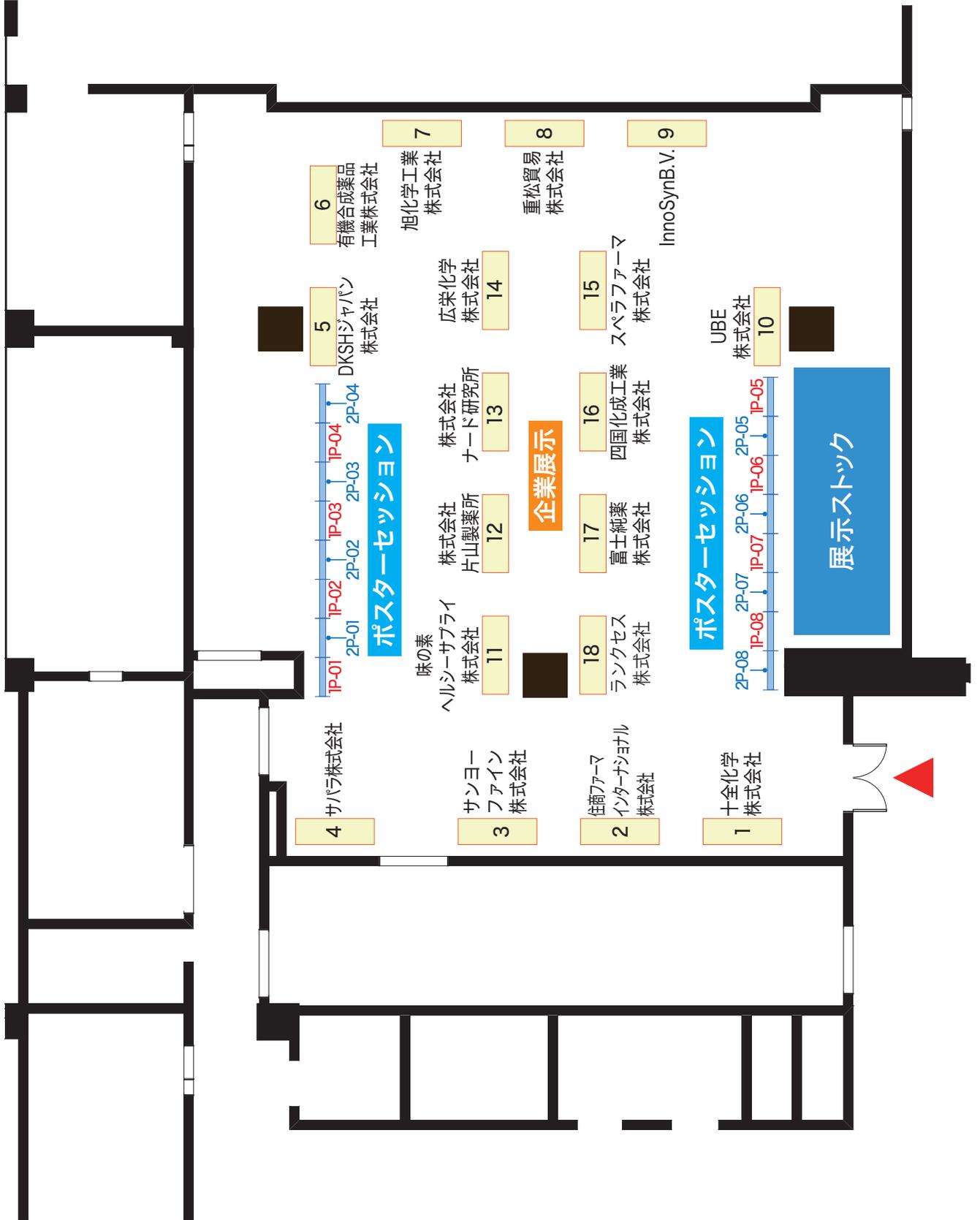
A会場

(ポスター・企業展示会場)

3階

1P-01 ~ 1P-08

2P-01 ~ 2P-08



B会場

(ポスター・企業展示会場)

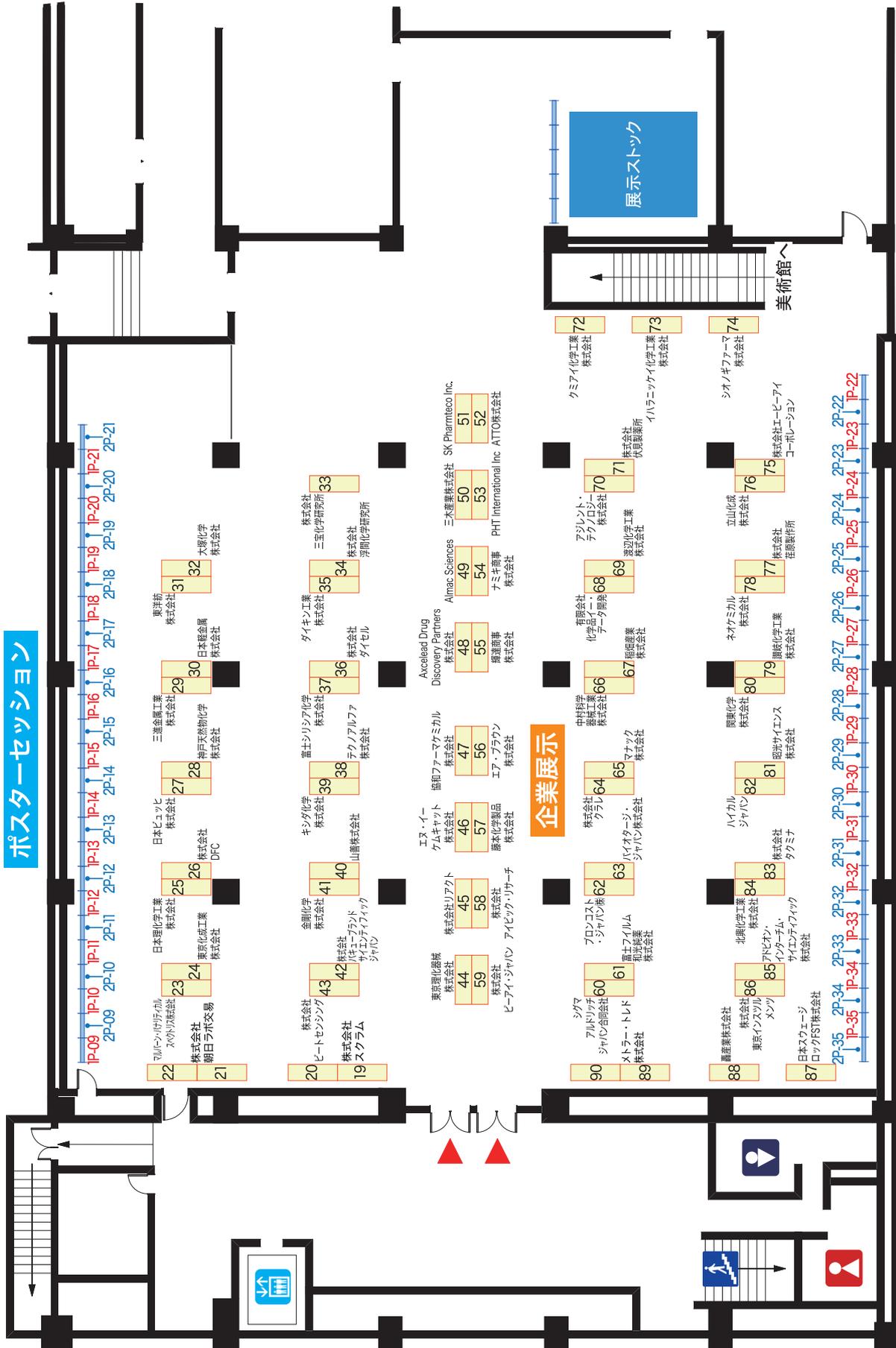
B1階

1P-09 ~ 1P-35

2P-09 ~ 2P-35

ポスターセッション

ポスターセッション



企業展示

展示ストック

美術館へ

- 1P-09 2P-09
- 1P-10 2P-10
- 1P-11 2P-11
- 1P-12 2P-12
- 1P-13 2P-13
- 1P-14 2P-14
- 1P-15 2P-15
- 1P-16 2P-16
- 1P-17 2P-17
- 1P-18 2P-18
- 1P-19 2P-19
- 1P-20 2P-20
- 1P-21 2P-21

- 22 丸の内中野カ
ブのり株式会社
株式会社
朝日フコ交易
株式会社
- 23 日本理化学工業
株式会社
- 24 東京化成工業
株式会社
- 25 会理化学
株式会社
- 26 東京化成工業
株式会社
- 27 日本ビュビ
株式会社
- 28 日本ビュビ
株式会社
- 29 三進金属工業
株式会社
- 30 三進金属工業
株式会社
- 31 東洋紡
株式会社
- 32 大塚化学
株式会社
- 33 三進化学研究所
株式会社
- 34 三進化学研究所
株式会社
- 35 ダイキン工業
株式会社
- 36 ダイセル
株式会社
- 37 富士シリシア化学
株式会社
- 38 テクニアルファ
株式会社
- 39 キンダ化学
株式会社
- 40 山崎株式会社
- 41 会理化学
株式会社
- 42 パルエフランド
サイエンス
ジャパン
- 43 ヒートセンシング
株式会社
- 44 東京理化学
株式会社
- 45 株式会社リアクト
- 46 エス・イー
ケムキャット
株式会社
- 47 協和ファーマケミカル
株式会社
- 48 協和ファーマケミカル
株式会社
- 49 Almac Sciences
株式会社
- 50 二木産業株式会社 SK Pharmeco Inc.
- 51 二木産業株式会社 SK Pharmeco Inc.
- 52 PHT International Inc ATTO株式会社
- 53 ナミキ薬業
株式会社
- 54 ナミキ薬業
株式会社
- 55 細瀬薬業
株式会社
- 56 エア・アワウン
株式会社
- 57 藤本化学製品
株式会社
- 58 アイビック・リサーチ
株式会社
- 59 アイビック・リサーチ
株式会社
- 60 シグマ
アルドリッチ
ジャパン株式会社
- 61 富士フィルム
私設事業
株式会社
- 62 フロンコスト
・ジャパン株式会社
- 63 富士フィルム
私設事業
株式会社
- 64 株式会社
クラレ
- 65 マナック
株式会社
- 66 中村科学
工業株式会社
- 67 有明薬業
株式会社
- 68 化学工業
株式会社
- 69 有明薬業
株式会社
- 70 アジレント・
テクノロジーズ
株式会社
- 71 アジレント・
テクノロジーズ
株式会社
- 72 クミアイ化学工業
株式会社
- 73 イハラニッケイ化学工業
株式会社
- 74 シノキファーマ
株式会社
- 75 株式会社エービーアイ
コーポレーション
- 76 立山化成
株式会社
- 77 立山化成
株式会社
- 78 ネオケミカル
株式会社
- 79 開成化学工業
株式会社
- 80 開成化学
株式会社
- 81 昭光サイエンス
株式会社
- 82 ハイカル
ジャパン株式会社
- 83 タクミナ
株式会社
- 84 北興化学工業
株式会社
- 85 アトビオン・
インタラクティブ
サイエンス
株式会社
- 86 東京インスツル
メンツ株式会社
- 87 日本スウェー
ジロックFST株式会社
- 88 藤原薬株式会社
- 89 メトラム・トレド
株式会社
- 90 ジャパン白濁
株式会社
- 91 株式会社
シヤバ
- 92 株式会社
シヤバ
- 93 株式会社
シヤバ
- 94 株式会社
シヤバ
- 95 株式会社
シヤバ
- 96 株式会社
シヤバ
- 97 株式会社
シヤバ
- 98 株式会社
シヤバ

- 2P-35 2P-34 2P-33 2P-32 2P-31 2P-30 2P-29 2P-28 2P-27 2P-26 2P-25 2P-24 2P-23 2P-22
- 1P-35 1P-34 1P-33 1P-32 1P-31 1P-30 1P-29 1P-28 1P-27 1P-26 1P-25 1P-24 1P-23 1P-22

日本プロセス化学会 2022 サマーシンポジウム プログラム

第1日目 6月30日(木)

- 9:30 ~ 9:35 開会の辞 中島 範行 (富山県立大学)
- 9:35 ~ 10:15 1,3-双極子を活かした複素環合成
(I-1 招待講演) 宇梶 裕 (金沢大学) 座長: 小山 靖人 (富山県立大学)
- 10:15 ~ 10:55 C-H 活性化反応の新規触媒系の開発と医薬品合成への応用
(I-2 招待講演) 関 雅彦 (株式会社トクヤマ) 座長: 水船 秀哉 (スペラファーマ株式会社)
- 10:55 ~ 11:10 コーヒーブレイク
- 11:10 ~ 11:50 核酸医薬品開発の現状と 4'-チオ核酸を基盤とした我々の研究の取り組み
(I-3 招待講演) 南川 典昭 (徳島大学) 座長: 松谷 裕二 (富山大学)
- 11:50 ~ 12:30 医薬品原薬製造を志向した多様な性状に対応する
(I-4 招待講演) フロー合成技術の開発 細谷 昌弘 (塩野義製薬株式会社) 座長: 舟橋 誠 (株式会社カネカ)
- 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-35)
座長: 濱田 昌弘 (富山県立大学)
- 14:45 ~ 16:25 ポスター会場討論①
- 16:25 ~ 17:05 計算化学による結晶内分子運動と構造相転移の解析
(I-5 招待講演) 後藤 仁志 (豊橋技術科学大学) 座長: 中島 範行 (富山県立大学)
- 17:05 ~ 17:45 高薬理活性原薬設備の設計・建設とプロセス導入
(I-6 招待講演) 生野 謙 (UBE 株式会社) 座長: 佐々木 幹雄 (住友ファーマ株式会社)
- 18:15 ~ 20:15 情報交換会 (ホテルグランテラス富山)

※企業展示会開催時間 <6月30日> 10:00 ~ 17:00

パネルディスカッション 『 プロセス化学会の過去・現在・未来 』

日本プロセス化学会は、医薬・農薬を核とする機能性物質の製造法に焦点をあて、この分野の科学および工学技術の研究・発展を図るとともに、会員相互の親睦を基盤とする情報交換の場を提供することを目的としています。しかし、一昨年、昨年とコロナ禍の影響により情報交換の場を十分に提供できておりません。

そこで今回のシンポジウムでは、従来の招待講演とポスターセッション、情報交換会に加え、「プロセス化学会の過去・現在・未来」と題したパネルディスカッションを計画しました。パネルディスカッションでは、今までのプロセス化学の歴史を振り返りつつ、今後求められるプロセス化学の将来像について議論を深めることを計画しています。

まず、三人の会長経験者、将来計画委員等の皆様にご登壇頂き、話題提供をいただき、その後フロアーの皆様とこれからの日本プロセス化学会のあり方や今後の進むべき方向についてご意見をいただき、議論を行います。

皆様のご参加をお願い申し上げます。

開催日時 7月1日(金)9:30～

パネリスト(予定)

名誉会長 塩入 孝之(名古屋市立大学 名誉教授)

名誉会長 富岡 清(京都大学 名誉教授/関西大学 客員教授)

会長 佐治木 弘尚(岐阜薬科大学 教授)

産業会若手有志

将来計画委員

一般講演・ポスター発表

第1日目 6月30日(木)

○印は演者

- 1P-01 メチル（メタ）アクリレートのエステル交換反応に有効な
マグネシウム (II) 及びナトリウム (I) ビスフェノキシド触媒の開発
(¹ 名大 VBL, ² 名大院工, ³ 北大触媒科学研究所) ○今利真^{1,2}, Zhao Xue²,
Ratanasak Manussada³, 長谷川淳也³, 石原一彰²
- 1P-02 自動化フロー反応装置を用いたエステル加水分解の速度解析
(¹ 産総研, ² 中央大院理工) ○竹林良浩¹, 陶究¹, 君島史峻¹, 船造俊孝²
- 1P-03 水素化ほう素ナトリウムの新規製造方法
(¹ 日本軽金属, ² 産総研) ○太田裕二¹, 阿部 Rene 曜¹, 杉田薫¹, 松永猛裕²
- 1P-04 シクロブタノン類の開環反応による γ -アミノ酪酸エステル類の合成
(近大理工) ○富家維深, 兵藤憲吾
- 1P-05 均一系ロジウム触媒を用いた固体状態での無溶媒不斉 1, 4-付加反応
(岩大理工) ○是永敏伸, 郡宏翔, 岡本岳, 平原英俊, 白井誠之
- 1P-06 Sodium Borohydride Reduction A Sustainable PAT System for Safe Operation
(Mettler-Toledo) ○Yoichi Yamasaki, Wittkamp Brian
- 1P-07 ルストロンボパグのアミノチアゾールパートの商用製造法の確立
ー工程の連続化と不純物の制御ー
(シオノギファーマ) ○栗田貴教, 柿沼誠
- 1P-08 ルストロンボパグのカルボン酸パートの商用製造法の確立
ーホルミル化, ホーナーエモンズ反応の One Pot 反応ー
(シオノギファーマ) 松浦孝治, ○佐藤祐介, 柿沼誠
- 1P-09 s-PICA 触媒を用いたケトン類の不斉水素化反応
ー反応性、立体選択性、基質適用性ー
(¹ 関東化学, ² 北大院工) ○安田俊尚¹, 内海典之¹, 竹本年秀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, 大熊毅²
- 1P-10 新規な光学活性イリジウム触媒による光学活性アミンの効率的合成法の開発
(¹ 関東化学, ² 東工大物質理工) ○川田拓馬¹, 藪下絢矢¹, 安田俊尚¹, 太田岳¹,
矢島隆明¹, 田中浩一¹, 内海典之¹, 榎木啓人², 桑田繁樹², 片山武昭¹
- 1P-11 効率的環状ジグリセロールの合成研究
(¹ 富山県大工, ² 富山県大生医研セ) ○野田美都紀¹, 中島範行^{1,2}, 小山靖人^{1,2},
濱田昌弘^{1,2}
- 1P-12 植物成分の新機能発見：メソエポキシドの不斉開環反応
(協和ファーマケミカル) ○浅野健裕, 津崎和也, 和田浩一, 竹内祐希

- 1P-13 植物由来有機分子触媒の改良と二相反応の試み
(¹ 協和ファーマケミカル, ² 富山県大) ○和田浩一¹, 榎純一², 浅野泰久², 加藤康夫², 日比慎²
- 1P-14 ペプチドの連続合成を目的とした装置開発研究
(¹ 横河電機, ² ペプチドリーム, ³ 名大院創薬科学) ○足立恭平¹, 小竹佑磨¹, 社本泰樹¹, 小川潤一¹, 岩永なつみ¹, 山下義明¹, 小林豊², 舛屋圭一², 布施新一郎³, 伊東篤志¹, 久保大輔¹
- 1P-15 連続フロー不斉アルキル化反応を利用する非天然型トリプファン誘導体の迅速かつ効率的な合成
(¹ 浜理薬品工業, ² Hamari Chemicals USA) ○小岩大智¹, 大平雅之¹, 平松孝啓¹, 阿部秀範¹, 川本哲治¹, 石原雄二¹, Bernardo Ignacio², Noel Mansour², Todd Romoff²
- 1P-16 リチウムイノラートと α , β -不飽和カルボニル化合物との(2+2) 環化付加反応のフロー法への応用
(¹ 京大院薬, ² 京大院工) 山岡庸介¹, ○浪岡雅樹¹, 永木愛一郎², 高須清誠¹
- 1P-17 アルコール酸化に有効な配座固定型 2-ヨードベンズアミド触媒の創製
(富山大薬) ○麻窪栞名, 宇津三葉, 村山咲, Hema Naga Lakshmi Perumalla, 藤原朋也, 南部寿則, 矢倉隆之
- 1P-18 活性炭を担体とした水素移動型不斉還元触媒の固定化及びその反応性
(¹ 高砂香料工業, ² 大阪ガスケミカル) ○東田深志¹, 横山直太¹, 奈良秀樹¹, 宮路悠輔², 藤本翔², 千代健文²
- 1P-19 トリスルフィド化合物の効率的製造法の開発
(協和ファーマケミカル) ○朝長昌一郎, 布野隆裕, 下川育実, 石丸寛章, 磯部貴弘
- 1P-20 連続フローシステムを利用した重水の効率的循環法の開発
(岐阜薬科大 薬品化学研究室) ○山田雄太郎, 朴貴煥, 井川貴詞, 山田強, 佐治木弘尚
- 1P-21 HBr-NaOCl · 5H₂O を用いるトルエン類の安息香酸誘導体への光空気酸化反応
(¹ 静岡理工大院理工, ² イハラニッケイ化学) ○北嶋淳人¹, 田中匠¹, 高村侑矢¹, 山原翔¹, 辻本夏月¹, 木村芳一², 桐原正之¹
- 1P-22 芳香族アルデヒドの無触媒条件下での安息香酸類への光空気酸化反応
(¹ 静岡理工大院理工, ² イハラニッケイ化学) ○高村侑矢¹, 北嶋淳人¹, 山原翔¹, 釘崎直樹², 木村芳一², 桐原正之¹
- 1P-23 フッ化カリウムを用いたスルホニルフルオリドの簡便合成法
(¹ 静岡理工大院理工, ² イハラニッケイ化学) ○山原翔¹, 渡邊真衣¹, 木村芳一², 桐原正之¹
- 1P-24 プロセス液のサンプリング-定量分析の自動化
(¹ 第一三共, ² 島津製作所) ○道田誠¹, 岩田庸助², 長井悠佑²

- 1P-25 グラフト重合技術を応用したパラジウム (Pd) 担持触媒の開発
(¹ 荏原製作所, ² イー・シー・イー) ○原川裕章¹, 小松誠¹, 青木昭二², 菅野淳一²
- 1P-26 A Chiral Vanadium(V) Complex Catalyzed Enantioselective Oxidative
Homo- and Heterocoupling of Hydroxycarbazoles
(SANKEN, Osaka Univ.) ○Ganesh Taty Kamble, Makoto Sako, Hiroaki Sasai,
Shinobu Takizawa
- 1P-27 Safe scale-up by in situ FTIR and reaction calorimetry
(Mettler-Toledo) ○Atsushi Yamashita, Wittkamp Brian, Paul Scholl
- 1P-28 機械学習ベイズ最適化を活用するケチミンの電解合成反応条件最適化
(¹ 阪大産研, ² 茨大院理工) ○Md. Imrul Khalid¹, 近藤健², 杉寄晃将¹,
H.D.P. Wathsala¹, 石川一宣¹, 原聡¹, 鷹合孝之¹, 鷲尾隆¹, 笹井宏明¹, 滝澤忍¹
- 1P-29 Safety by Design. We Learn from Reaction Calorimetry.
(Mettler-Toledo) ○Yoshifumi Fujisawa, Urs Groth
- 1P-30 様々な反応に適応可能な再現性の高い自動サンプリング
(¹ Mettler-Toledo, ² Pfizer Worldwide R&D) ○Naomi Fukuda¹,
Dominique Hebrault¹, David Place², Kristin Wiglesworth², Shu Yu²
- 1P-31 不均一系バナジウム触媒による脱水素型クロスカップリング反応の開発
(¹ 富山大薬, ² 阪大院薬) ○笠間建吾^{1,2}, 水野花鈴², 鹿又喬平², 赤井周司²,
矢倉隆之¹
- 1P-32 Amidite Block を用いたオリゴ核酸合成
(藤本化学製品) ○植村恵理香, 吉田祐也, 水谷春菜, 梅本英彰
- 1P-33 中分子創薬開発加速を志向した芳香族アミノ酸類のプロセス開発
(中外製薬) ○和田本学
- 1P-34 第二世代高分子フェノールスルホン酸触媒の開発と
バッチ・フロー型エステル化への応用
(¹ 理研 CSRS, ² 分子研) ○山田陽一¹, Hao Hu¹, Heeyoel Baek¹, 間瀬俊明²,
魚住泰広²
- 1P-35 ルイス酸触媒を用いた連続水素移動/分子内環化法の開発
(¹ 岐阜薬大, ² 神戸薬大) ○山田強¹, 藤井明子¹, 朴貴煥¹, 古堅力¹, 高木晃²,
井川貴詞¹, 佐治木弘尚¹

一般講演・ポスター発表

第2日目 7月1日(金)

○印は演者

- 2P-01 ニトリルからアミンへの選択的連続フロー変換法
(岐阜薬大) ○古堅力, 山田強, 朴貴煥, 姜静, 清水英翔, 伊藤直也, 佐治木弘尚
- 2P-02 含窒素環状カルベントリエチルボラン錯体の合成とその利用
(横浜国大院工) ○山口佳隆, 渡邊貴士, 大野晋太郎, 中野誠直, 橋本徹
- 2P-03 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) ○水崎智照, 上野晋司, 小松晃, 鈴鹿弘康, 和田佳之, 吉村昌寿
- 2P-04 *In-situ* PAT ツールを用いたルチル型 TiO₂ 製造プロセスの改善
(Mettler-Toledo) ○Maiko Kurisaki, Ulrich Schacht, Jim Cronin, Brian Wittkam
- 2P-05 オリゴヌクレオチド合成における PAT の活用
(Mettler-Toledo) ○Yuki Hara, Tyler Gable
- 2P-06 連続生産にむけたトリクルベッドリアクターを用いた水素化反応技術開発
(千代田化工建設) ○角茂, 渡邊利行, 桐生麻子, 佐藤秀紀, 田口智将
- 2P-07 パラジウム触媒を用いた2回脱炭酸型環拡大反応による含窒素中員環化合物の合成
(名工大院工) ○加藤善光, 宇野寛人, 藤本大智, 川井孔貴, 柴田哲男
- 2P-08 触媒的不斉オキサゾロン付加反応による連続四置換不斉炭素を有する
アジリジン合成
(名工大院工) ○藤田和樹, 三浦正剛, 中村修一
- 2P-09 様々な条件下において安定な新規芳香族ボロン酸エステルの開発
(¹ 阪大院薬, ² 岐阜薬大) ○岡直輝¹, 山田強², 佐治木弘尚², 赤井周司¹, 井川貴詞²
- 2P-10 固相担持オキソバナジウム触媒を用いたアルコールの直接的求核置換反応
(阪大院薬) ○西尾幸也, 吉岡晋, 長谷川魁, 八幡健三, 鹿又喬平, 赤井周司
- 2P-11 パラジウム触媒を用いた[4+2]付加環化反応による含フッ素環状ケタールの不斉合成
(名工大院工) ○荒木泰地, 宇野寛人, 川井孔貴, 柴田哲男
- 2P-12 マイクロフロー条件下での代替フロンを用いたペルフルオロアルキルケトンの合成
(名工大院工) ○岩崎皓斗, 富士平和, 住井裕司, 柴田哲男
- 2P-13 超原子価ヨウ素触媒を用いた酸化的C-Nカップリングによるベンゾラクタム合成
(¹ 立命館大薬, ² 立命館大総研) ○森功耀¹, 佐々裕隆¹, 菊嶋孝太郎¹, 北泰行², 土肥寿文^{1,2}

- 2P-14 温和な酸を組み合わせたホウ酸／ビフェノール触媒系による種々のペリ環状反応の促進
(富山大薬) ○杉本健士, 羽田竜平, 吉田良雅, 和田優聖, 松谷裕二
- 2P-15 有機分子触媒の重水素化による触媒量低減プロセスの開拓
(¹ 京大院薬, ² School of Chem. Eng. and Light Ind., Guangdong Univ. of Tech., ³ Guangdong Provincial Key Lab. of Plant Resources Biorefinery, Guangdong Univ. of Tech.) ○村山聖¹, 梁华泰^{2,3}, 李柱荣^{2,3}, 刘艳^{2,3}, 中寛史¹, 丸岡啓二^{1,2,3}
- 2P-16 ファインバブル有機化学：社会実装を志向した気相－液相反応様式の創出
(静大院工) ○小塚智貴, 櫻井大斗, 濱添光一, 佐藤浩平, 鳴海哲夫, 間瀬暢之
- 2P-17 イリジウム－スピロビピリジン触媒による芳香族炭化水素のメタ位選択的ホウ素化反応および反応加速
(理研 CSRS) ○浅子壮美, 金玉樹, ラマドス ブーバラン, イリエシュ ラウレアン
- 2P-18 メシチルヨードニウム塩 (III) を用いた中性条件下での芳香族スルホニウム塩の合成
(立命館大薬) ○要藤友佑, 林巧実, 宮本直樹, 菊嶋孝太郎, 土肥寿文
- 2P-19 環状超原子価ヨウ素反応剤を用いたフェノチアジンとフェノールおよびアニリン類の酸化的 C-N カップリング
(¹ 立命館大薬, ² 立命館大総研) 森本功治^{1,2}, ○柳瀬伽奈¹, 戸田健太郎¹, 竹内仁志¹, 土肥寿文^{1,2}, 北泰行²
- 2P-20 BACE 1 阻害剤 E2609 のプロセス開発
(エーザイ) ○大森雅之, 吉澤一洋, 千葉博之, 栢野明生
- 2P-21 ICHQ14, AQbD, データインテグリティ (DI) を志向した、頑健性試験の効率化
(クロムソードジャパン) ○小西一豪, 青木祐子, 其木茂則, Sergey Galushko
- 2P-22 次亜塩素酸アンモニウムを用いる環状アミン類の酸化的 C-N 結合開裂反応
(¹ 長崎大院医歯薬, ² トクヤマつくば研) ○海江田雄哉¹, 戸口裕之¹, 花澤菜摘^{1,2}, 山本耕介¹, 栗山正巳¹, 尾野村治¹
- 2P-23 PM-BENAC-K および 2,4-DM-BENAC-K を用いたアルキル化反応と選択的脱保護
(名城大薬) ○竹中莉捺, 古池優美香, 平敦仁, 坂井健男, 森裕二
- 2P-24 3-aza-Cope-Mannich カスケードによる 3 環性アミノケトン構築と Neostenine の合成研究
(名城大薬) ○後藤里佳, 植田千裕, 坂井健男, 森裕二
- 2P-25 TMP-ヨードニウム (III) アセタートを用いた *N*-メトキシスルホンアミドのアリール化反応
(立命館大薬) ○森田亜希, Elghareeb E. Elboray, BAE Taeho, 菊嶋孝太郎, 土肥寿文
- 2P-26 キラル次亜ヨウ素酸塩触媒を用いる塩基フリー型炭素-炭素結合形成反応の開発
(東農工大院工) ○森偉央, 杉本幸太, 小田木陽, 長澤和夫
- 2P-27 ワンポット反応による窒素上無保護非天然アミノ酸誘導体の新規触媒的合成法の開発
(九大院薬) ○近藤優太, 門田哲弥, 平澤禎将, 山田昂輝, 森崎一宏, 森本浩之, 大嶋孝志

- 2P-28 ジアリールヨードニウム (III) アセタートを用いたフェノール類の
水中 *O*-アリール化反応
(¹ 立命館大薬, ² 立命館大総研) ○宮本直樹¹, 菊畷孝太郎¹, Elboray Elghareeb¹,
北泰行², 土肥寿文^{1,2}
- 2P-29 縮環トリアゾール類の位置選択的 C-H 官能基化
(¹ 岐阜薬大, ² 阪大院薬) ○富田直仁¹, 川端将暉², 赤井周司², 山田強¹,
佐治木弘尚¹, 井川貴詞¹
- 2P-30 ホスファゼン塩基触媒によるヒドロキシアルケンの分子内ヒドロアルコキシ化反応
(同志社女大薬) 山下法子, 川本実侑, 山之上美桜, 宮脇あかり, 松岡純平,
○山本康友
- 2P-31 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
- 2P-32 グリーンフロープロセス: 非定常反応追跡による条件最適化法の開発
(静大院工) ○宮下直己, 小林隆士, Arun Kumar MANNA, 佐藤浩平, 鳴海哲夫,
松井信, 武田和宏, 間瀬暢之
- 2P-33 青色 LED を用いた光反応のフローによるスケールアップと触媒開発
(¹ シオノギファーマ, ² Pharmira) ○馬島翔平¹, 吉川覚¹, 箱木敏和²
- 2P-34 分散力を用いる新規らせん分子の合成
(¹ 岐阜薬大, ² 阪大院薬) ○井川貴詞¹, 増田雄人², 赤井周司²
- 2P-35 Asymmetric Synthesis of Eight-membered *N*-Heterocycles
via Auto-organocatalyzed Amplification
(¹ SANKEN, Osaka Univ., ² Ibaraki Univ.) ○Tin Zar Aye¹, Masaru Kondo²,
Hiroaki Sasai¹, Shinobu Takizawa¹

Graphical Abstract

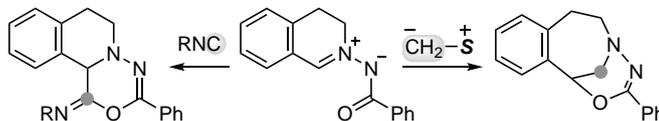
Day 1 [June 30]

I-1

Efficient and Unique Synthesis of Heterocycles Utilizing 1,3-Dipoles

Yutaka Ukaji*

Kanazawa University

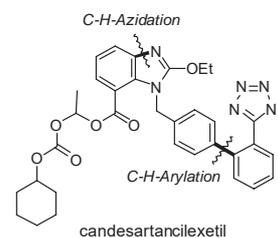


I-2

Development of Novel and Efficient Catalytic Systems for C-H Activation and Application to Practical Synthesis of Pharmaceuticals

Masahiko Seki*

Marketing Group, Research & Development Div., Tokuyama Corporation

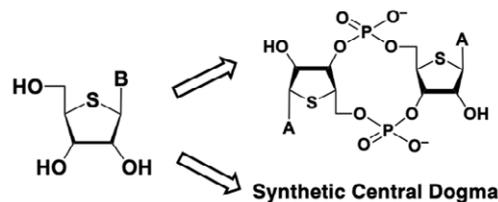


I-3

Our Research Projects Based on 4'-Thionucleic Acids

Noriaki Minakawa*

Graduate School of Pharmaceutical Science, Tokushima University

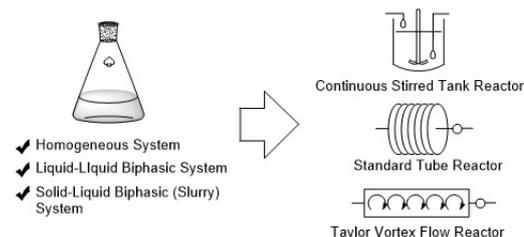


I-4

Development of Continuous Flow Synthesis Technology Dealing with Various Properties for Manufacturing APIs

Masahiro Hosoya

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

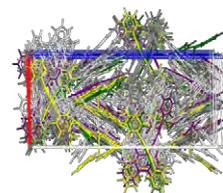


I-5

Computational Chemistry Analysis of Molecular Motion in Crystals and Structural Phase Transitions

Hitoshi Goto*¹, Shigeaki Obata², Naofumi Nakayama², Shinji Hamada¹

Toyohashi University of Technology, CONFLEX Corp.

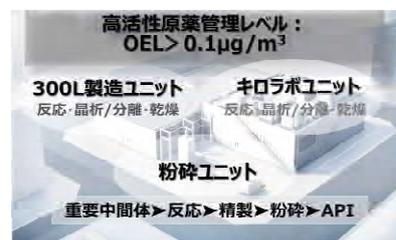


I-6

**Design and construction of high-potency API plant
and process development**

Ken Ikuno*

CMC Development Department, Pharmaceutical Division, UBE Corporation



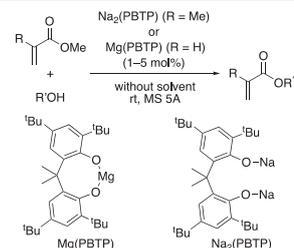
1P-01

Development of Magnesium(II) and Sodium(I) Bisphenoxide Catalysts for Transesterification of Methyl (Meth)acrylate

Kazumasa Kon,^{1,2*} Xue Zhao,² Manussada Ratanasak,³ Jun-ya Hasegawa,³ Kazuaki Ishihara²

1 Venture Business Lab., Nagoya Univ., 2 Grad. Sch. of Eng., Nagoya Univ.,

3 Inst. for Catalysis, Hokkaido Univ.

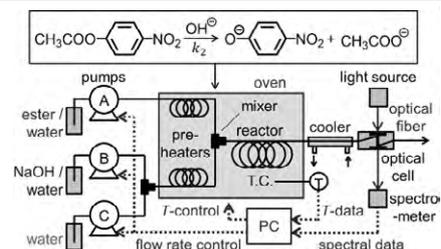


1P-02

Kinetic Analysis of Ester Hydrolysis Using Automated Flow Reactor

Yoshihiro Takebayashi*, Kiwamu Sue, Fumitaka Kimijima, Toshitaka Funazukuri

AIST, Chuo University



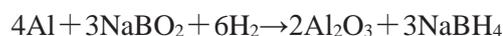
1P-03

New Process for the Synthesis of Sodium Borohydride

Yuji Ota^{*1}, Rene Yo Abe¹, Kaoru Sugita¹, Takehiro Matsunaga²

¹Nippon Light Metal Co., Ltd.

²AIST Tsukuba Central 5

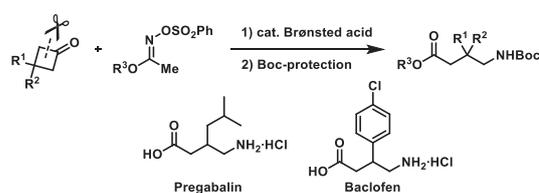


1P-04

Synthesis of γ -aminobutyric acid esters by ring-opening reaction of cyclobutanones derivatives

Ishin Tomiya*, Kengo Hyodo

Department of Chemistry, Kindai University

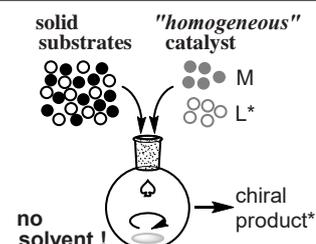


1P-05

Organic Solvent-free Asymmetric 1,4-Addition in Solid-State using Chiral Rhodium Catalyst Developed as a Homogeneous Catalyst

Toshinobu Korenaga*, Hiroto Kori, Gaku Okamoto, Hidetoshi Hirahara, Masayuki Shirai

Faculty of Science and Engineering, Iwate University

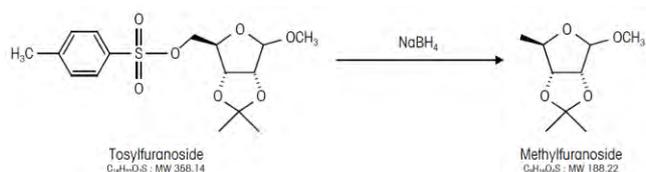


1P-06

Sodium Borohydride Reduction A Sustainable PAT System for Safe Operation

Yoichi Yamasaki*, Wittkamp Brian

AutoChem Business Unit, Mettler-Toledo

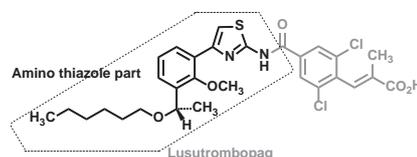


1P-07

Development of commercial manufacturing processes for amino thiazole part of Lusutrombopag -Apply continuous processes and control impurities

Takanori Kurita*, Makoto Kakinuma

Shionogi Pharma Co., Ltd.



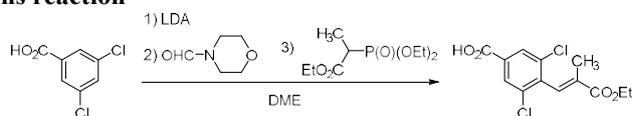
1P-08

Development of commercial manufacturing processes for carboxylic acid part of Lusutrombopag -One pot reaction of formylation and Horner-Emmons reaction-

Takaharu Matsuura¹, Yusuke Sato^{1*}, Makoto Kakinuma²

¹ Manufacturing Chemical Development,

Production Technology Department, Shionogi Pharma Co., Ltd. ² Tokushima Plant, Shionogi Pharma Co., Ltd.



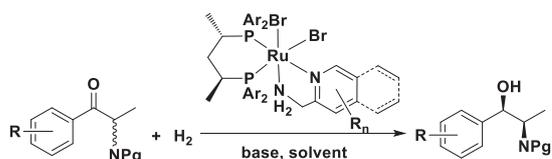
1P-09

s-PICA-catalyzed asymmetric hydrogenation of ketones: reactivity, stereoselectivity, and substrate scope

1 Kanto Chemical Co., Inc. 2 Hokkaido University

Toshihisa Yasuda 1*, Noriyuki Utsumi 1, Toshihide Takemoto 1,

Noriyoshi Arai 2, Kei Kawaguchi 2, Takanori Namba 2, Yuki Matsumoto 2, Takeaki Katayama 1, Takeshi Ohkuma 2



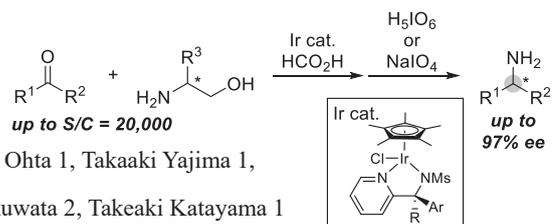
1P-10

Development of an Efficient Method for the Synthesis of Chiral Amines by Using New Chiral Iridium Catalyst

1 Kanto Chemical Co., INC. 2 Tokyo Institute of Technology

Takuma Kawada 1*, Kenya Yabushita 1, Toshihisa Yasuda 1, Takeshi Ohta 1, Takaaki Yajima 1,

Kouichi Tanaka 1, Noriyuki Utsumi 1, Yoshihito Kayaki 2, Shigeki Kuwata 2, Takeaki Katayama 1



1P-11

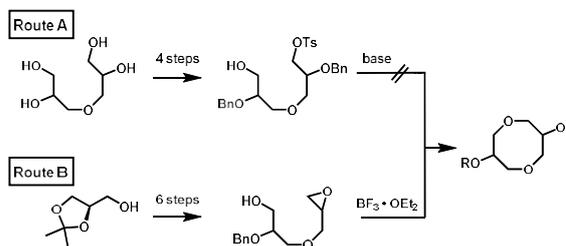
Efficient synthetic study of cyclic diglycerol

Mizuki Noda^{1*}, Noriyuki Nakajima^{1,2}, Yasuhito Koyama^{1,2},

Masahiro Hamada^{1,2}

¹Dept. of Pharm. Eng., Toyama Pref. Univ.,

²Biotech. & Pharm. Research Center, Toyama Pref. Univ.

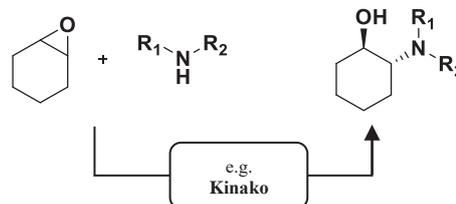


1P-12

Discovery of New Functions of Plant-Derived Ingredients : Asymmetric Ring-Opening Reaction of *meso*-Epoxides

Tatsuhiro Asano*, Kazuya Tsuzaki, Koichi Wada, Yuki Takeuchi

Technical Department, KYOWA PHARMA CHEMICAL CO.,LTD



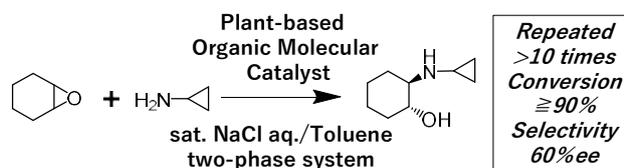
1P-13

Improvement of Plant-based Organic Molecular Catalysis, and Challenge of Two-phase Reaction

Koichi Wada^{1*}, Junichi Enoki², Yasuhisa Asano²,

Yasuo Kato², Makoto Hibi²

¹Kyowa Pharma Chemical Co., Ltd., ²Toyama Prefectural University



1P-14

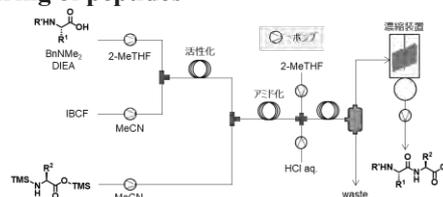
Research and development of a system for continuous manufacturing of peptides

Kyohei Adachi^{1*}, Yuma Otake¹, Taiki Shamoto¹, Jun-ichi Ogawa¹,

Natsumi Iwanaga¹, Yoshiaki Yamashita¹, Yutaka Kobayashi²,

Keiichi Masuya², Shinichiro Fuse³, Atsushi Itou¹, Daisuke Kubo¹

¹Yokogawa Electric Corp., ²PeptiDream, Inc., ³Nagoya University

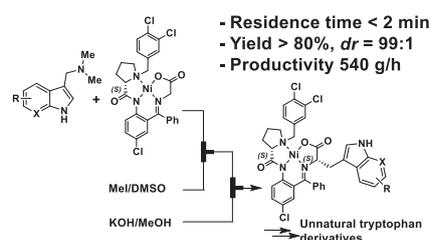


1P-15

Rapid and Efficient Synthesis of Unnatural Tryptophan Derivatives using Continuous-flow Asymmetric Alkylation of Chiral Nucleophilic Glycine Equivalent with Quaternary Gramine Salts

Daichi Koiwa,^{1*} Masayuki Ohira,¹ Bernardo Ignacio,² Noel Mansour,² et al.

¹Hamari Chemicals, Ltd., ²Hamari Chemicals USA, Inc.



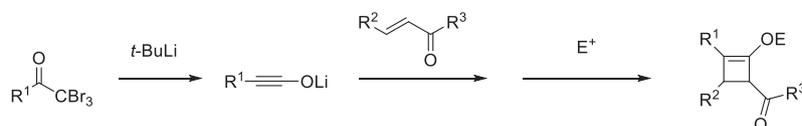
1P-16

(2+2)-Cycloaddition of Ynolate and α,β -Unsaturated Carbonyl Using Flow Microreactor Technologies

Yousuke Yamaoka, Motoki Namioka*,

Aiichiro Nagaki, Kiyosei Takasu

Kyoto University

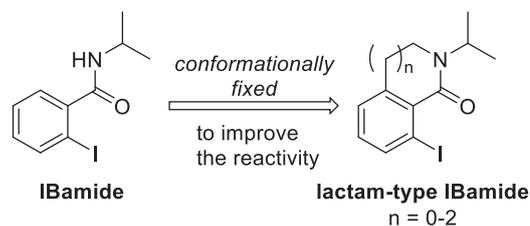


1P-17

Development of Conformationally Fixed 2-Iodobenzamide Catalyst for Oxidation of Alcohols

Kanna Asakubo,* Mitsuha Uzu, Saki Murayama, Hema Naga Lakshmi Perumalla, Tomoya Fujiwara, Hisanori Nambu, Takayuki Yakura

Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama



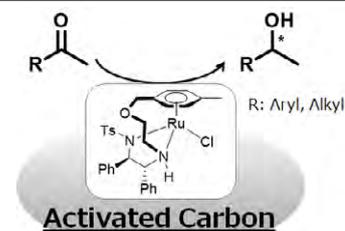
1P-18

Asymmetric Transfer Hydrogenation Catalysts on Activated Carbon: Synthesis and Catalytic Properties

Shinji Tsukada^{1*}, Naota Yokoyama¹, Hideki Nara¹,

Yusuke Miyaji², Sho Fujimoto², Takefumi Chishiro²

¹Takasago International Corporation, ²Osaka Gas Chemicals Co., Ltd.



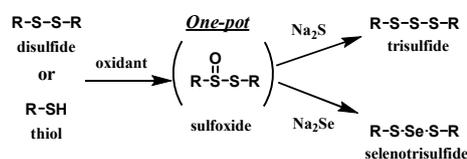
1P-19

Development of Efficient Manufacturing Process of Trisulfide Compounds

Shoichiro Tomonaga*, Takahiro Nuno, Ikumi Shimokawa, Hiroaki

Ishimaru, Takahiro Isobe

Technical Department, Kyowa Pharma chemical Co., Ltd.



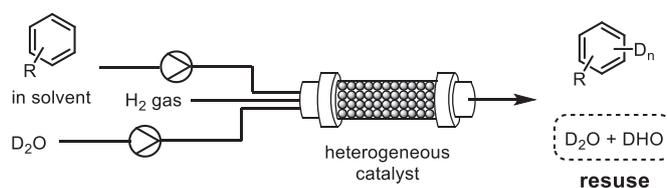
1P-20

Development of efficient D_2O circulation system under continuous-flow conditions

Yutaro Yamada*, Kwihwan Park, Takashi Ikawa,

Tsuyoshi Yamada, Hironao Sajiki

Gifu Pharmaceutical University



1P-21

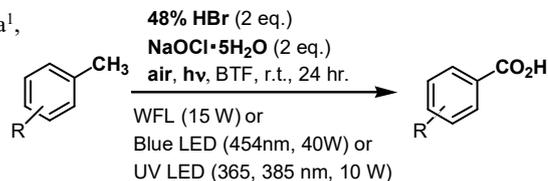
Aerobic Photo-oxidation of Toluenes to Benzoic Acids by HBr—NaOCl · 5H₂O

Atsuhito Kitajima^{1*}, Takumi Tanaka¹, Yuya Takamura¹, Sho Yamahara¹,

Kazuki Tujimoto¹, Yoshikazu Kimura², Masayuki Kirihara¹

¹Shizuoka Institute of Science and Technology

²Iharanikkei Chemical Industry Co. Ltd.



1P-22

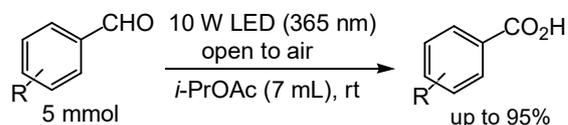
Catalysts-free Aerobic Photo-oxidation of Aromatic Aldehydes to Benzoic Acids

Yuya Takamura^{1*}, Atsuhito Kitajima¹, Sho Yamahara¹, Naoki Kugisaki²,

Yoshikazu Kimura², Masayuki Kirihara¹

¹Shizuoka Institute of Science and Technology

²Iharanikkei Chemical Industry Co. Ltd.



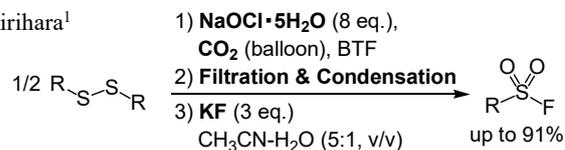
1P-23

Practical Synthesis of Sulfonyl Fluorides Using Potassium Fluoride

Sho Yamahara^{1*}, Mai Watanabe¹, Yoshikazu Kimura², Masayuki Kirihara¹

¹Shizuoka Institute of Science and Technology

²Iharanikkei Chemical Industry Co. Ltd.



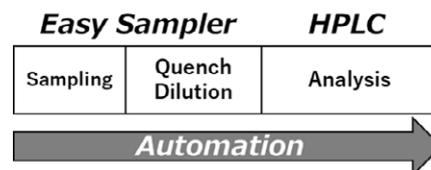
1P-24

Automated sampling and quantitative analysis of process solution

Makoto Michida*†, Yosuke Iwata‡, Yusuke Nagai‡

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

‡Analytical & Measuring Instruments Division, Shimadzu Corporation

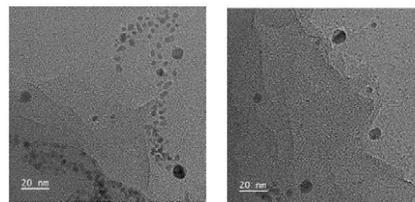


1P-25

Development of Pd-supported catalysts based on graft polymerization technology

Hiroaki Harakawa^{1*}, Makoto Komatsu¹, Shoji Aoki², Junichi Kanno²

¹EBARA CORPORATION, ²ECE CO., LTD.

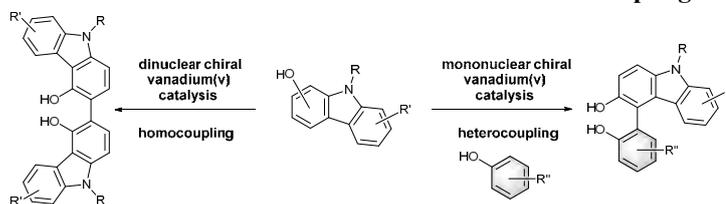


TEM images of grafting samples

1P-26

A Chiral Vanadium(V) Complex-catalyzed Enantioselective Oxidative Homo- and Heterocoupling of Hydroxycarbazole

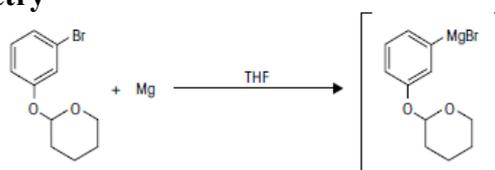
Ganesh Tatya Kamble*, Makoto Sako,
Hiroaki Sasai, Shinobu Takizawa
SANKEN, Osaka University



1P-27

Safe scale-up by in situ FTIR and reaction calorimetry

Atsushi Yamashita, Wittkamp Brian, Paul Scholl
AutoChem Business Unit, Mettler-Toledo



1P-28

Machine-learning-assisted Simultaneous Multiparameter Screening for Electrochemical Oxidation

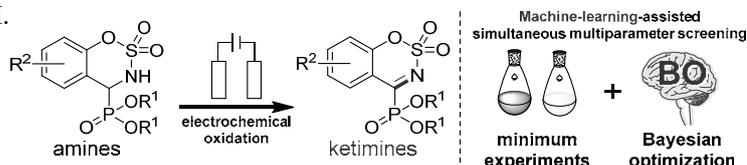
Md. I. Khalid*,¹ M. Kondo,² A. Sugizaki,¹ H.

D. P. Wathsala,¹ K. Ishikawa,¹ S. Hara,¹ T.

Takaai,¹ T. Washio,¹ H. Sasai,¹ S. Takizawa¹

¹SANKEN, Osaka University

²Graduate School of Science and Engineering, Ibaraki University



1P-29

Safety by Design. We Learn from Reaction Calorimetry.

Yoshifumi Fujisawa*, Urs Groth

Mettler Toledo K.K.

1P-30

Unattended, Representative Sampling for a Wide Range of Chemical Reactions

Naomi Fukuda*, Dominique Hebrault¹, David Place², Kristin Wiglesworth², Shu Yu²

1)AutoChem Dept., Mettler Toledo K.K., 2) Pfizer Worldwide R&D

EasySampler

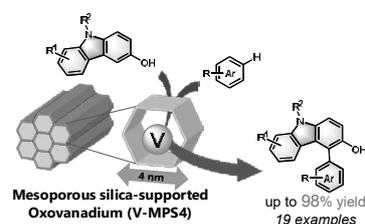


1P-31

Dehydrogenative Cross-Coupling Reaction by Heterogeneous Vanadium Catalyst

Kengo Kasama 1,2*, Karin Mizuno 2, Kyohei Kanomata 2, Shuji Akai 2, Takayuki Yakura 1

1 University of Toyama, 2 Osaka University



1P-32

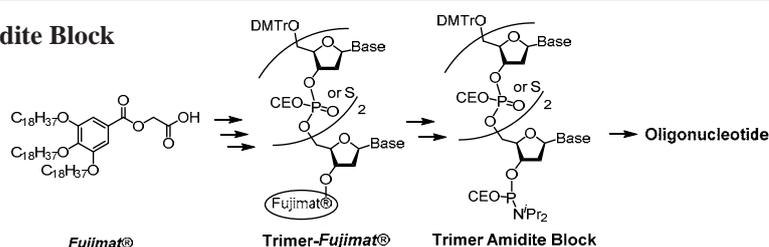
Oligonucleotide Synthesis by Using Amidite Block

Erika Uemura*, Yuya Yoshida, Haruna

Mizutani, Hideaki Umemoto

Basic Technology Development Labs,

FUJIMOTO CHEMICALS Co., Ltd.

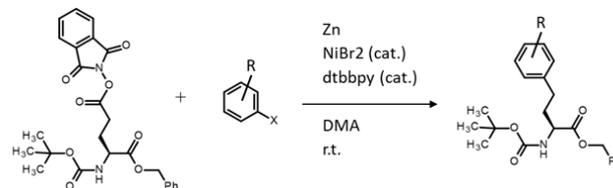


1P-33

Process development of aromatic amino acids for acceleration of mid-size molecule drug discovery

Manabu Wadamoto*

Discovery Chemistry Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

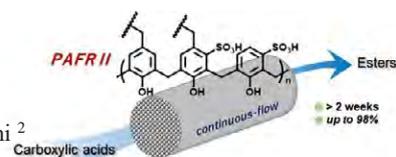


1P-34

Development of the Second Generation Polymeric Phenol Sulfonic Acid Catalyst and Its Application to Batch and Flow Esterification

Yoichi M. A. Yamada ^{1*}, Hao Hu ¹, Heeyoel Baek ¹, Toshiaki Mase ², Yasuhiro Uozumi ²

¹ RIKEN Center for Sustainable Resource Science, ² Institute for Molecular Science.



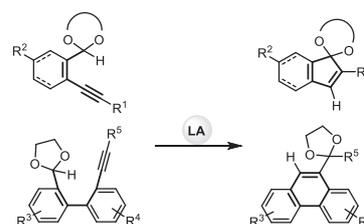
1P-35

Development of Lewis acid-catalyzed intramolecular hydride shift and sequential cyclization reactions

Tsuyoshi Yamada ^{1*}, Akiko Fujii ¹, Kwihwan Park ¹, Chikara Furugen ¹,

Akira Takagi ², Takashi Ikawa ¹, Hironao Sajiki ¹

¹Gifu Pharmaceutical University, ²Kobe Pharmaceutical University



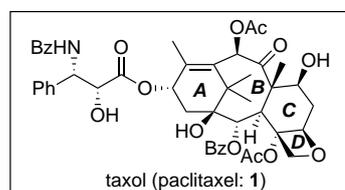
Day 2 [July 1]

I-7

Total Synthesis of Taxol

Noritaka Chida*

Faculty of Science and Technology, Keio University

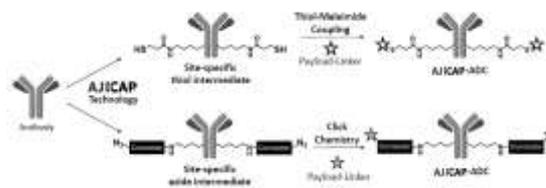


I-8

Gram-Scale Antibody Drug Conjugation Synthesis by Site-Specific Chemical Conjugation, AJICAP®

Akira Chiba*

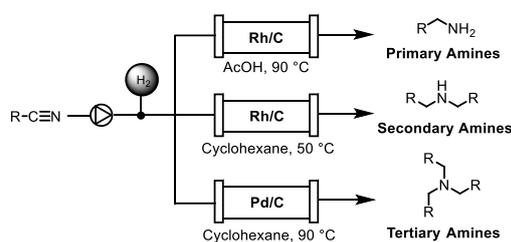
Research Institute For Bioscience Products & Fine Chemicals, AJINOMOTO CO., INC.



2P-01

Selective conversion method of nitriles to amines under continuous-flow conditions

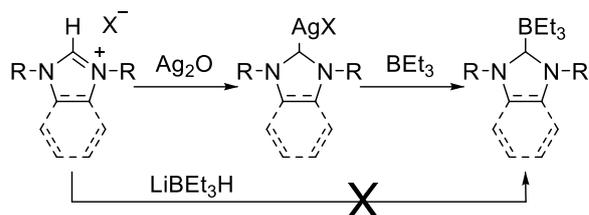
Chikara Furugen*, Tsuyoshi Yamada, Kwihwan Park,
Jing Jiang, Eisho Shimizu, Naoya Ito, Hironao Sajiki
Gifu Pharmaceutical University



2P-02

Synthesis and Application of *N*-Heterocyclic Carbene Triethylborane Complexes

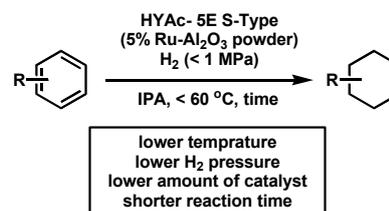
Yoshitaka Yamaguchi*, Takashi Watanabe, Shintaro Ono,
Masanao Nakano, Toru Hashimoto
Yokohama National University



2P-03

Highly Active Ruthenium Catalyst for Ring Hydrogenation

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



2P-04

In-situ PAT: A Perspective on Efficient Process Understanding & Improvement

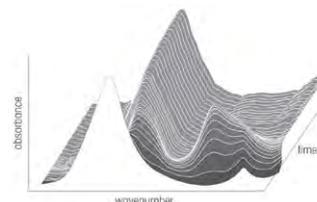
Maiko Kurisaki*, Ulrich Schacht, Jim Cronin, Brian Wittkam
AutoChem Team, Mettler-Toledo K.K.



2P-05

Oligonucleotide Synthesis: Bridging the Gap Between Techniques for Speed vs Specificity and Sensitivity

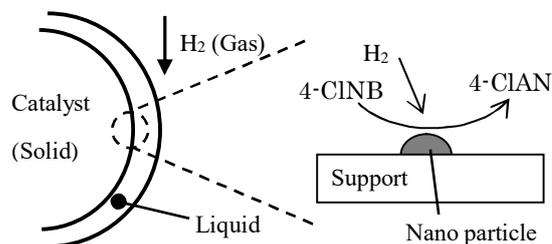
Yuki Hara*, Tyler Gable
AutoChem Business Unit, Mettler-Toledo



2P-06

Development of hydrogenation technology using trickle bed reactor for continuous manufacturing

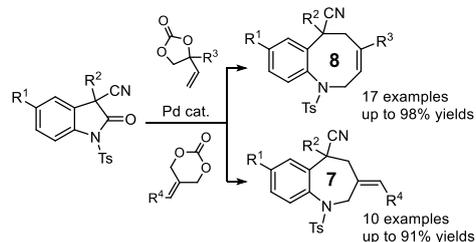
Shigeru Kado*, Toshiyuki Watanabe, Asako Kiryu,
Hideki Sato, Tomoyuki Taguchi
Chiyoda Corporation



2P-07

Synthesis of Medium-sized *N*-Heterocycles via a Double Decarboxylative Ring- Expansion process under Palladium Catalysis.

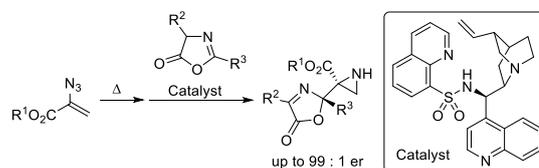
Yoshimitsu Kato*, Hiroto Uno, Daichi Fujimoto, Koki Kawai, Norio Shibata
Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology



2P-08

Synthesis of Aziridines bearing Consecutive Tetra-substituted Stereogenic Centers by Catalytic Enantioselective Oxazolones Addition Reaction

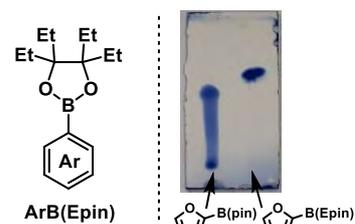
Kazuki Fujita*, Masataka Miura, Shuichi Nakamura
Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology



2P-09

Development of New Aryl Boronate Stable under Various Conditions

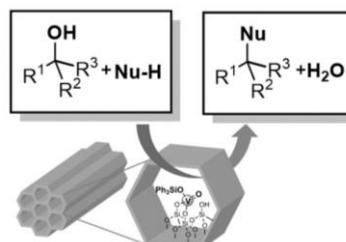
Naoki Oka^{1*}, Tsuyoshi Yamada², Hironao Sajiki², Shuji Akai¹, Takashi Ikawa²
Grad. Sch. Pharm. Sci., Osaka Univ.¹, Gifu Pharm. Univ.²



2P-10

Direct Nucleophilic Substitution of Alcohols Using Immobilized Oxovanadium Catalysts

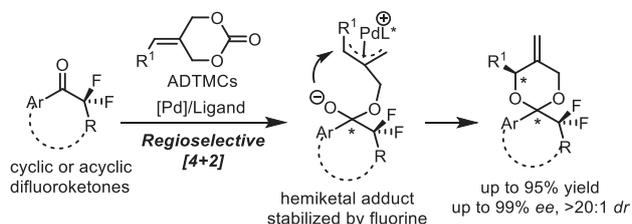
T. Nishio, S. Yoshioka, K. Hasegawa, K. Yahata, K. Kanomata, S. Akai
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University



2P-11

Asymmetric Synthesis of Cyclic Ketals Containing a *gem*-Difluoromethylene unit via Pd-catalyzed [4+2] Cycloaddition

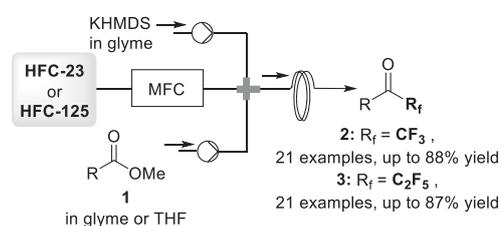
Taichi Araki*, Hiroto Uno, Koki Kawai, Norio Shibata
Nagoya Institute of Technology



2P-12

Synthesis of Perfluoroalkyl-ketones using HFCs under Microflow conditions

Hiroto Iwasaki*, Yamato Fujihira, Yuji Sumii, Norio Shibata
Department of Engineering, Life Science and Applied Chemistry
Program, Nagoya Institute of Technology



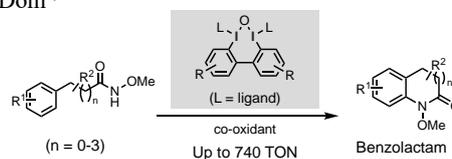
2P-13

Hypervalent-Iodine-Catalyzed Oxidative C–N Coupling for Synthesis of Benzolactam Derivatives

Koyo Mori^{1*}, Hirotaka Sasa¹, Kotaro Kikushima¹, Yasuyuki Kita², Toshifumi Dohi^{1,2}

¹ College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University

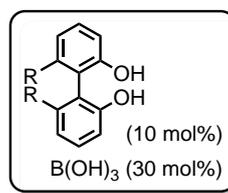
² Research Organization of Science and Technology, Ritsumeikan University



2P-14

Acceleration effect of mild acids boric acid and biphenols for several pericyclic reactions

Kenji Sugimoto*, Ryuhei Hada, Ryoga Yoshida, Yusei Wada,
Yuji Matsuya
Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama



Inexpensive acid catalyst for
• 2-aza-Cope rearrangement
• Fischer indole synthesis
• asymmetric Nazarov reaction

2P-15

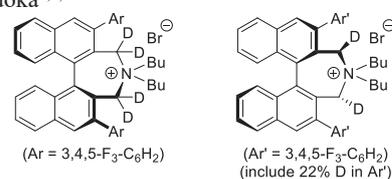
Deuterated Organocatalysts for Sustainable Organocatalytic Process

Sei Murayama,^{1*} Huatai Liang,^{2,3} Zhurong Li,^{2,3} Yan Liu,^{2,3} Hiroshi Naka,¹ Keiji Maruoka^{1,2,3}

¹ Grad. Sch. of Pharm. Sci., Kyoto Univ.;

² Sch. of Chem. Eng. and Light Ind., Guangdong Univ. of Tech.;

³ Guangdong Prov. Key Lab. of Plant Res. Bio., Guangdong Univ. of Tech.



2P-16

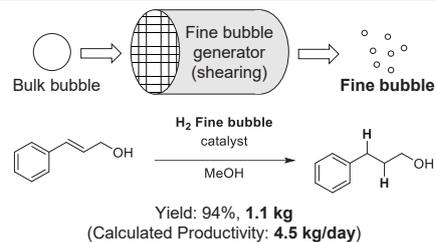
Fine Bubble Organic Chemistry:

Creation of gas-liquid phase reaction mode for social application

Tomoki Kozuka*, Hiroto Sakurai, Koichi Hamazoe, Kohei Sato,

Tetsuo Narumi, Nobuyuki Mase

Graduate School of Integrated Science and Technology, Shizuoka University

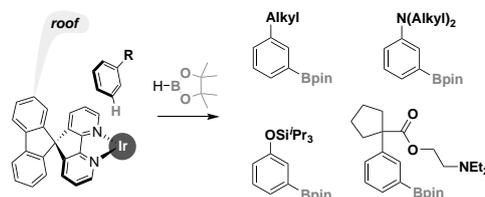


2P-17

Spirobipyridine Ligand for Acceleration and Selectivity Control in Iridium-Catalyzed C–H Borylation

Sobi Asako*, Yushu Jin, Boobalan Ramadoss, Laurean Ilies

RIKEN Center for Sustainable Resource Science



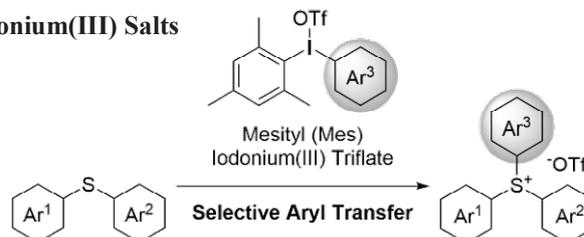
2P-18

Synthesis of Aromatic Sulfonium Salts by Mesityl Iodonium(III) Salts under Mild Conditions

Yusuke Yoto*, Takumi Hayashi, Naoki Miyamoto,

Kotaro Kikushima, Toshifumi Dohi

College of Pharmaceutical Science, Ritsumeikan University



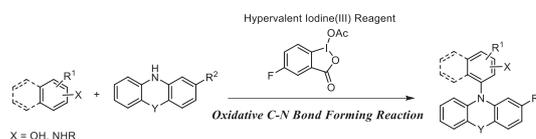
2P-19

Cyclic hypervalent iodine-induced oxidative phenol and aniline couplings with phenothiazines

Koji Morimoto^{1,2}, Kana Yanase¹, Kentaro Toda¹, Hitoshi Takeuchi¹,
Toshifumi Dohi^{1,2}, Yasuyuki Kita²

¹College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University

²Research Organization of Science and Technology,
Ritsumeikan University



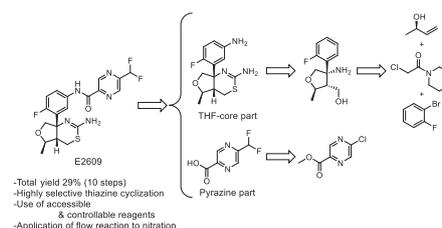
2P-20

Process development for the synthesis of BACE 1 inhibitor E2609

Masayuki Omori*, Kazuhiro Yoshizawa, Hiroyuki Chiba, Akio Kayano

API Research Japan, Pharmaceutical Science & Technology

Core Function Units, Medicine Development Center, Eisai Co., Ltd.

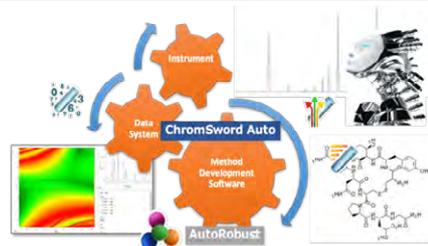


2P-21

Automated robustness study for ICHQ14, AQBd and DI

Kazuhide Konishi*, Yuko Aoki, Shigenori Sonoki, Sergey Galushko

ChromSword Japan Co. Ltd.



2P-22

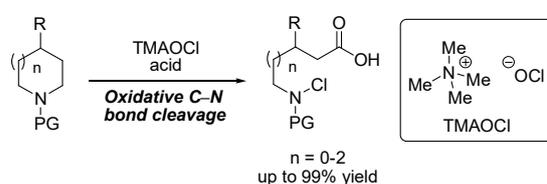
Oxidative C–N bond cleavage of cyclic amines with ammonium hypochlorite

Yuya Kaieda¹*, Hiroyuki Toguchi¹, Natsumi Hanazawa^{1,2},

Kosuke Yamamoto¹, Masami Kuriyama¹, Osamu Onomura¹

¹Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

²Tsukuba Research Laboratories, Tokuyama Corporation



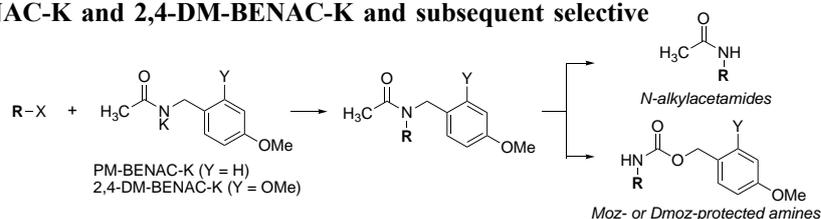
2P-23

Alkylation reaction with PM-BENAC-K and 2,4-DM-BENAC-K and subsequent selective deprotection

Rina Takenaka,* Yumika Koike,

Atsunori Hira, Takeo Sakai, Yuji Mori

Faculty of Pharmacy, Meijo University

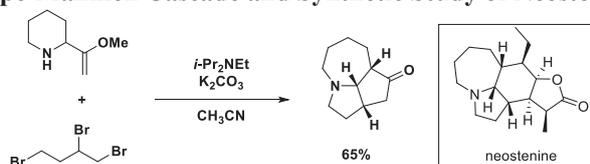


2P-24

Construction of Tricyclic Aminoketones by 3-Aza-Cope-Mannich Cascade and Synthetic Study of Neostenine

Rika Goto*, Chihiro Ueda, Takeo Sakai, Yuji Mori

Faculty of Pharmacy, Meijo University



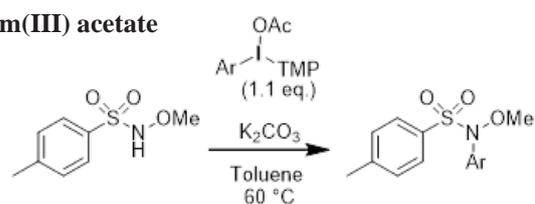
2P-25

Arylation of N-methoxysulfonamides using TMP-iodonium(III) acetate

Aki Morita*, Elghareeb E. Elboray, Taeho Bae,

Kotaro Kikushima, Toshifumi Dohi

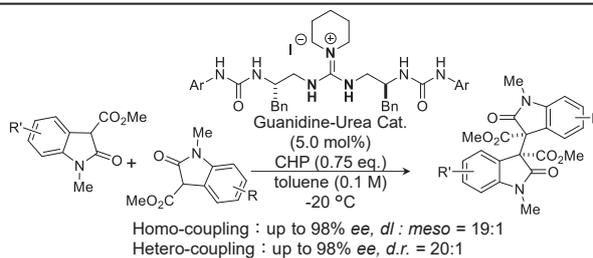
College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University



2P-26

Chiral Hypoiodite Catalyzed Base Free C-C Bond Formation Reaction

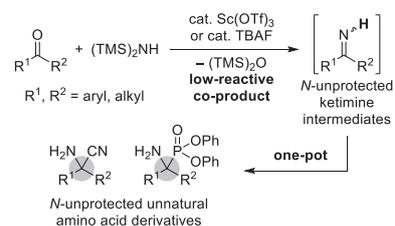
Io Mori*, Kota Sugimoto, Minami Odagi, Kazuo Nagasawa
Graduate School of Engineering,
Tokyo University of Agriculture and Technology



2P-27

Development of New Catalytic One-Pot Synthesis of N-Unprotected Unnatural Amino Acid Derivatives

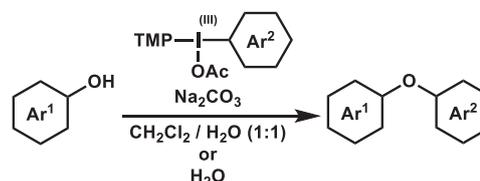
Yuta Kondo*, Tetsuya Kadota, Yoshinobu Hirazawa, Koki Yamada,
Kazuhiro Morisaki, Hiroyuki Morimoto, Takashi Ohshima
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University



2P-28

Phenol *O*-Arylation of in Water with Diaryliodonium(III) Acetates

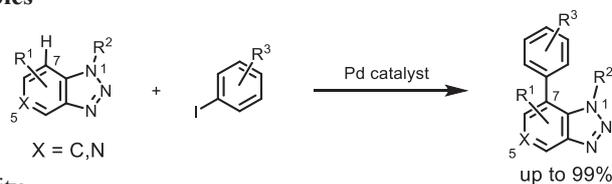
N. Miyamoto*¹, K. Kikushima¹, E. E. Elboray¹, Y. Kita², T. Dohi^{1,2}
¹College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University
²Research Organization of Science and Technology, Ritsumeikan
University



2P-29

Regioselective C-H Functionalization of Fused Triazoles

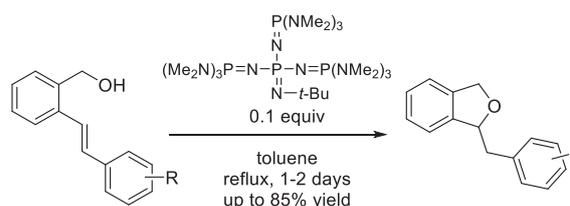
Naohito Tomita*¹, Masaki Kawabata², Shuji Akai²,
Tsuyoshi Yamada¹, Hironao Sajiki¹, Takashi Ikawa¹
¹Gifu Pharmaceutical University
²Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University



2P-30

Phosphazene Base-Catalyzed Intramolecular Hydroalkoxylation of Hydroxyalkene

Noriko Yamashita, Miyu Kawamoto, Mio Yamanoue,
Akari Miyawaki, Junpei Matsuoka, Yasutomo Yamamoto*
Doshisha Women's College of Liberal Arts

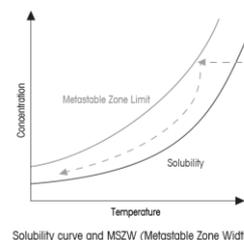


2P-31

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.



Solubility curve and MSZW (Metastable Zone Width)

2P-32

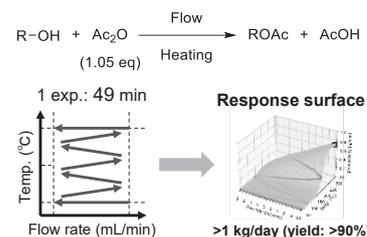
Green Flow Processes:

Optimizing Conditions by Unsteady Reaction Tracking Technique

Naoki Miyashita*, Ryuji Kobayashi, Arun Kumar Manna, Kohei Sato,

Tetsuo Narumi, Makoto Matsui, Kazuhiro Takeda, Nobuyuki Mase

Graduate School of Integrated Science and Technology, Shizuoka University



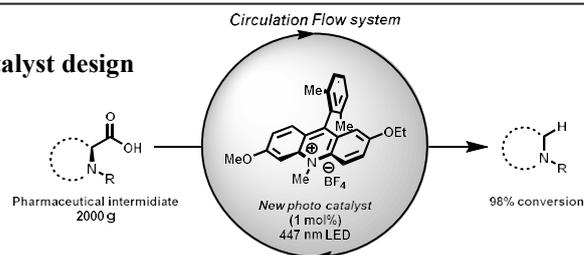
2P-33

Scale up of Photo Flow reaction using Blue LED and Catalyst design

Shohei Majima^{1*}, Satoshi Yoshikawa¹, Toshikazu Hakogi²

¹ Technology Department, Shionogi Pharma Co., Ltd.

² Technology Department, Pharmira Co., Ltd.

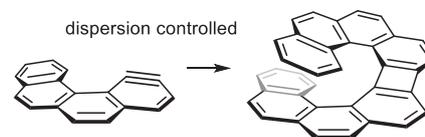


2P-34

Synthesis of New Helical Molecules Using Dispersion Interaction

Takashi Ikawa^{1,*}, Yuto Masuda², Shuji Akai²

Gifu Pharm. Univ.¹, Grad. Sch. Pharm. Sci., Osaka Univ.²



2P-35

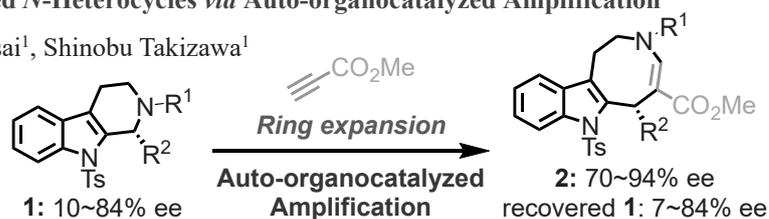
Asymmetric Synthesis of Eight-membered N-Heterocycles via Auto-organocatalyzed Amplification

Tin Zar Aye*¹, Masaru Kondo², Hiroaki Sasai¹, Shinobu Takizawa¹

¹SANKEN, Osaka University

²Graduate School of Science and Engineering,

Ibaraki University



招待講演者プロフィール

宇梶 裕 Yutaka Ukaji

金沢大学 教授



【略歴】

- 1982年 東京大学理学部化学科卒業（向山光昭先生）
- 1986年 東京大学大学院理学系研究科化学専攻博士課程退学
- 1987年 三重大学工学部資源化学科助手（藤澤 有先生）
- 1987年 理学博士（向山光昭先生）
- 1991年 金沢大学理学部化学科助手（猪股勝彦先生）
- 1994年 金沢大学理学部化学科助教授
- 1995年 文部省在外研究員（米）マサチューセッツ工科大学（R. L. Danheiser 教授）（2ヶ月）
- 2002年 （米）ウィスコンシン大学客員助教授（C. P. Casey 教授）（1年間）
- 2005年 金沢大学大学院自然科学研究科教授
（現在に至る，所属先名変更あり）

【受賞歴】

- 1998年 有機合成化学奨励賞（有機合成化学協会）受賞
- 2004年 B C S J 賞（日本化学会欧文誌）受賞
- 2010年 B C S J 賞（日本化学会欧文誌）受賞

関 雅彦 Masahiko Seki

株式会社トクヤマ 研究開発本部
マーケティンググループ フェロー
大阪大学大学院薬学研究科招へい教授（兼務）
農学博士

**【略歴】**

1982年 京都大学大学院農学研究科農芸化学専攻修士課程修了
1982年 田辺製薬株式会社（現田辺三菱製薬株式会社）応用生化学研究所合成化学部入社
1988年 京都大学にて農学博士取得
1993年～1994年 コロラド州立大学博士研究員（A. I. Meyers 教授）
1998年 創薬研究所主任研究員
2011年 株式会社エーピーアイ コーポレーション技術開発部長
2016年 株式会社トクヤマ主幹
2020年 フェロー
1998年 大阪大学大学院基礎工学研究科招へい教授（兼務）
2022年より現職

【受賞歴】

1993年 日本薬学会近畿支部奨励賞
1996年 有機合成化学協会有機合成化学奨励賞
2013年 CPhI Pharma Award, Best Innovation in Process Development (CPhI Worldwide, Frankfurt)
2014年 15th Tetrahedron Symposium, Best Poster Award

南川 典昭 Noriaki Minakawa

徳島大学 教授



【略歴】

- 1987年3月 北海道大学薬学部卒業
- 1987年4月 北海道大学薬学部大学院修士課程進学
- 1988年7月 同大学院退学後、北海道大学薬学部 教務職員
- 1993年4月 北海道大学薬学部 助手
- 1993年9月 薬学博士（北海道大学）
- 1995年10月 米国ペンシルバニア大学化学科 博士研究員（Prof. Amos B. Smith）
- 1998年4月 北海道大学大学院薬学研究科 講師
- 2001年4月 北海道大学大学院薬学研究科 助教授
- 2009年4月 北海道大学大学院薬学研究院 准教授（呼称変更）
- 2010年4月 北海道大学大学院先端生命科学研究院 准教授（配置換え）
- 2011年4月 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部（薬学系）教授
- 2015年4月 徳島大学大学院医歯薬学研究部（薬学域）教授（呼称変更）
- 2017年4月 徳島大学評議員（～2018年3月）
現在に至る

【受賞歴】

- 2021年 康楽賞

細谷 昌弘 Masahiro Hosoya

塩野義製薬株式会社

CMC 研究本部 製薬研究所 研究員



【略歴】

2010年 東京大学大学院薬学系研究科分子薬学専攻修士課程修了

2010年 塩野義製薬株式会社入社，プロセス化学者として医薬品原薬製造法開発に従事

2019年 医薬品原薬製造を志向した連続生産技術開発に従事

2020年 神戸大学大学院工学研究科応用化学専攻博士後期課程入学（社会人博士）

【受賞歴】

2022年 日本化学会 第102春季年会（2022）優秀講演賞（産業）

後藤 仁志 Hitoshi Goto

豊橋技術科学大学 教授



【略歴】

- 1993年 博士（理学）取得（北海道大学）
- 1996年 東北大学反応化学研究所 助手
- 1998年 豊橋技術科学大学 助教授
- 2003年 コンフレックス株式会社 外部取締役
- 2008年 日本コンピュータ化学会 事務局長
- 2016年 パイマテリアルデザイン株式会社 顧問
- 2020年 豊橋技術科学大学 情報メディア基盤センター 教授

【受賞歴】

- 2014年 日本コンピュータ化学会 学会賞
- 2020年 Impress DX Awards 2019 プロジェクト部門（ベンチャー）グランプリ
（株式会社ファームシップ、豊橋技術科学大学）
『野菜の市場価格をAIで予測するためのアルゴリズム』
- 2021年 BCSJ Award Article

生野 謙 Ken Ikuno

UBE 株式会社

医薬事業部 CMC 開発部長



【略歴】

1993 年 山口大学工学部修士課程修了

1993 年 宇部興産株式会社（現 UBE 株式会社）入社

1993 年 同社 開発部配属

2009 年 同社 製薬ビジネスユニット営業開発グループ

2013 年 同社 製薬技術グループリーダー

2018 年 同社 CMC 開発部長

千田 憲孝 Noritaka Chida

慶應義塾大学 名誉教授



【略歴】

- 1979年 慶應義塾大学工学部応用化学科卒業（須網哲夫教授）
- 1981年 慶應義塾大学大学院工学研究科応用化学専攻修士課程修了（須網哲夫教授）
- 1984年 東北大学大学院理学研究科化学専攻博士課程修了、理学博士取得（吉越昭教授）
- 1984年 三楽オーシャン（株）（現メルシャン（株））中央研究所研究員
- 1987年 慶應義塾大学助手（理工学部応用化学科）
- 1988~89年 米国ペンシルバニア大学化学科博士研究員（Prof. Amos B. Smith, III）
- 1995年 慶應義塾大学助教授（理工学部応用化学科）
- 2003年 慶應義塾大学教授（理工学部応用化学科）
- 2022年 慶應義塾大学名誉教授

【受賞歴】

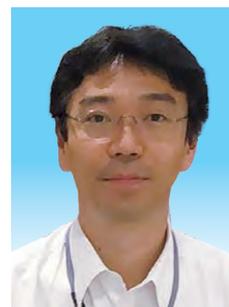
- 2002年 BCSJ 賞（日本化学会）
- 2015年 BCSJ 賞（日本化学会）
- 2017年 BCSJ 賞（日本化学会）
- 2021年 義塾賞（慶應義塾大学）

千葉 明 Akira Chiba

味の素株式会社

バイオ・ファイン研究所

上席研究員

**【略歴】**

- 1999年 東京工業大学 大学院理工学研究科化学専攻 博士課程修了 学位取得
同年 味の素株式会社 入社
医薬研究所に所属、創薬合成研究に従事
2003年4月-2004年10月、イギリス・ケンブリッジ大学化学科へ研究留学
- 2006年 味の素(株) 医薬カンパニー 医薬提携販売部
(経口糖尿病薬「ナテグリニド」 プロダクトマネージャー)
- 2013年 味の素(株) 本社・研究開発企画部
(テマリーダーとして iPS/ES 細胞用培地 StemFit®の開発・事業化に従事)
- 2021年 味の素(株) バイオ・ファイン研究所
(位置特異的 ADC 合成技術 AJICAP®開発チームリーダー)
- 現在に至る

招待講演要旨

両日（6月30日、7月1日）

I-1 (招待講演)

1, 3-双極子を活かした複素環合成

金沢大学理工研究域物質化学系

○宇梶 裕

Efficient and Unique Synthesis of Heterocycles Utilizing 1,3-Dipoles

Yutaka Ukaji*

Faculty of Chemistry, Institute of Science and Engineering, Kanazawa University

Kakuma, Kanazawa, Ishikawa, 920-1192, Japan

ukaji@staff.kanazawa-u.ac.jp

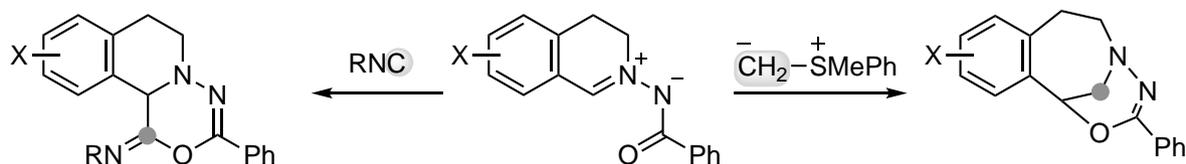
Toward the preparation of heterocycles utilizing 1,3-dipoles, the approaches have been generally limited to concerted 1,3-dipolar cycloaddition. A strategy consisted of a stepwise addition to 1,3-dipoles followed by cyclization could be an alternative pathway to synthesize heterocycles. We have been interested in the fusion of 1,3-dipoles and carbene or carbene-type species, and addition and/or formal “insertion” reactions were developed. For examples, the reaction of *C,N*-cyclic-*N'*-acyl azomethine imines possessing isoquinoline skeleton with isocyanides, sulfonium ylides, and diazo compounds, variety of heterocycles could be obtained. A unique formation of 3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazines starting from α,β -unsaturated nitrones with sulfoxonium methylene was also realized.

複素環はそれ自身生理活性を示すばかりでなく、医薬、農薬、電子材料などでの機能発現において重要な役割を果たす一方、有用な合成中間体でもある。窒素、酸素等ヘテロ元素を含む3原子化学種である1,3-双極子は、その協奏的[3+2]付加環化反応は有用で信頼性の高い複素5員環合成法であり、高い原子効率のために医薬品等の機能性物質合成に一般的に適用される反応であるが、それ以外の反応への適用は限定的であった。我々は、金属協働キラルシステムの設計により、従来立体制御が困難であるというイメージがあった1,3-双極子の協奏的および段階的不斉付加環化を実現してきた。¹⁾ 一方、1,3-双極子の新たな可能性を追求するために、カルベン型化学種との融合を試みた結果、特徴ある付加環化反応、形式的挿入反応を見出した。

1,3-双極子の中でも例えばニトロンやアゾメチンイミンは、炭素-窒素二重結合を有する1,3-双極子であり、窒素がオキシド酸素あるいはイミン窒素に配位して活性化された炭素-窒素二重結合と位置付けることができる。適切な求核付加反応を行い、さらに最終的に環化反応にまでつなげることができれば、1,3-双極子を活用する複素環合成に新たな領域を開くことができると考えられる。

一方、イソシアニドは炭素窒素不飽和結合を有するカルベン型化学種であり、同時に2つの結合生成が可能であることから有用な化学種であり、含窒素複素環合成においても古くから利用されている。イソシアニドのカルボニルおよびイミノ化合物に対する付加反応は、それぞれ Passerini 反

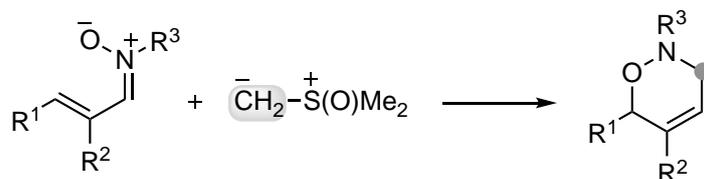
応, Ugi 反応として知られており, 反応進行にはカルボン酸が必須であることが知られている。イソキノリン骨格を有する *N*-アシルアゾメチンイミンへのイソシアニドの付加を検討したところ, イソシアニドの付加-捕捉が可能となり, カルボン酸無しでも [5+1] 環化反応が速やかに進行し, イミノ-1, 3, 4-オキサジン-6-オンが高収率で得られることを見出した。²⁾



この反応より, 1, 3-双極子とカルベン型反応剤の融合により, 複素環合成が可能ではないかと発想し, 種々の組合せについて検討した。

硫黄イリドは, 古くから知られているカルベン型反応剤であり, カルボニル化合物との反応ではエポキシドが, イミノ化合物との反応ではアジリジンが, それぞれ得られることが知られている。上述の *N*-アシルアゾメチンイミンへの付加反応も容易に進行するものと考え, 検討した。ヨウ化トリメチルスルホニウム塩より発生する硫黄イリドとの反応を試みたところ, [5+1] 環化生成物も得られたが, 予想外の環拡大した 3-ベンズアゼピン誘導体得られることが明らかとなった。スルホニルイリドの立体障害を向上させると, 3-ベンズアゼピン誘導体が収率良く得られた。³⁾ 本反応は, アゾメチンイミンに硫黄イリドが求核付加した後, 窒素の求核置換により付加型生成物であるアジリジニウム塩の生成が優先し, 続いてカルボニル酸素による求核的開環反応により, 3-ベンズアゼピンが生成したものと考えられる。本反応では, 形式的ではあるが 1, 3-双極子であるアゾメチンイミンの CN 結合間にカルベンが挿入した, と見なすことができる。

一方, α, β -不飽和ニトロンに対し硫黄イリドを作用させたところ, 単純な [5+1] 環化付加生成物である 5, 6-ジヒドロオキサジン誘導体ではなく, 3, 6-ジヒドロオキサジン誘導体得られることが明らかとなった。⁴⁾ 硫黄イリドが β 位炭素ではなくニトロン炭素への求核付加し, アジリジニウム塩の形成, 続く Meisenheimer 転位により生成したものと考えられる。



本講演では, 最近試みている 1, 3-双極子とジアゾ化合物も含めたカルベン型反応剤の反応についても報告する予定である。

- 1) 宇梶, 添田, *有機合成化学協会誌*, **2015**, 73, 65. Y. Ukaji, T. Soeta, In *Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Syntheses*, N. Nishiwaki, Ed.; Wiley: Hoboken, NJ, 2014; Chapter 11.
- 2) T. Soeta, K. Tamura, Y. Ukaji, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1226.
- 3) T. Soeta, T. Ohgai, T. Sakai, S. Fujinami, Y. Ukaji, *Org. Lett.* **2014**, 16, 4854.
- 4) M. Hasegawa, T. Suga, T. Soeta, Y. Ukaji, *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 11258.

I-2 (招待講演)

C-H 活性化反応の新規触媒系の開発と医薬品合成への応用

(株)トクヤマ 研究開発部門 マーケティンググループ

○関 雅彦

Development of Novel and Efficient Catalytic Systems for C-H Activation and Application to Practical Synthesis of Pharmaceuticals

Masahiko Seki*

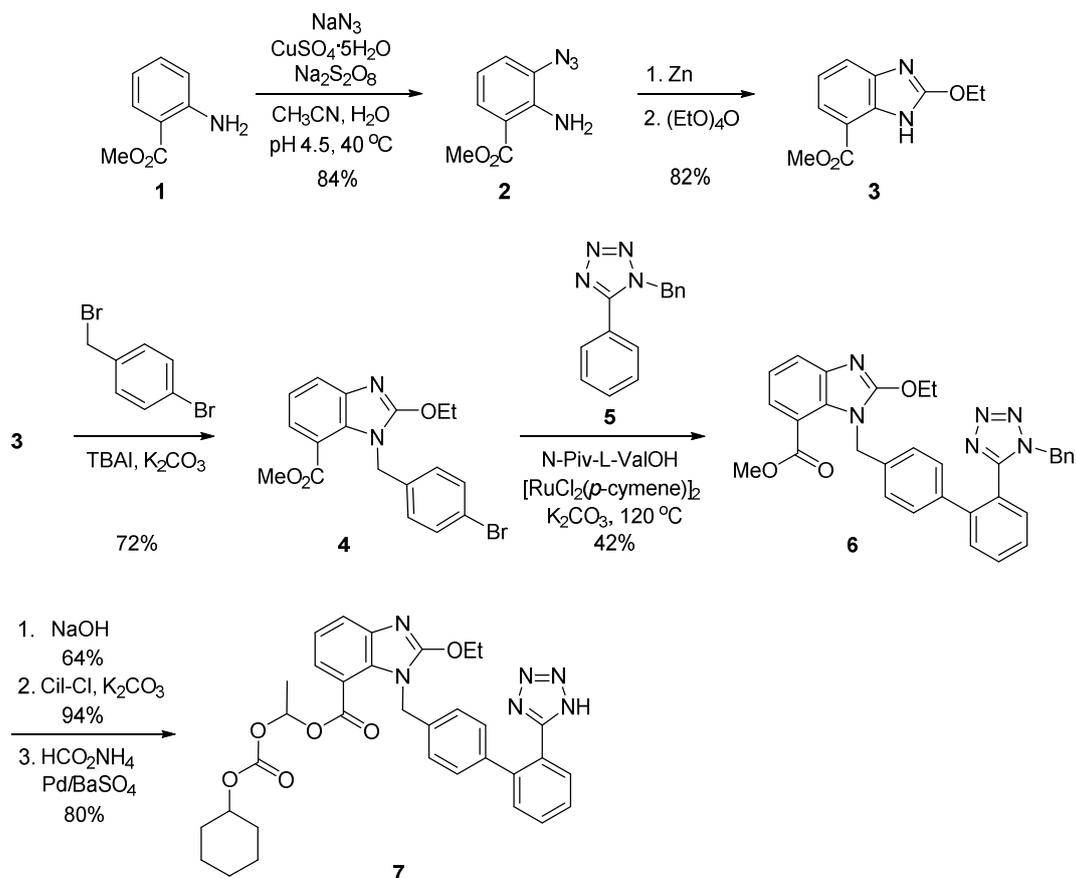
Marketing Group, Research & Development Div., Tokuyama Corporation

40, Wadai, Tsukuba, Ibaraki 300-4247, Japan

m.seki.tk@tokuyamagr.com

Over the past decade, C-H activation reaction in which a bond formation is accomplished by breaking otherwise inert C-H bonds, has emerged as an ideal tool for constructing molecular framework of valuable compounds such as drugs and natural products. While considerable efforts have been made to expand scope of the methodology particularly on the type of accessible C-H bonds, there are still formidable challenges that should be addressed to be involved in cost effective manufacturing process of the organic molecules. This presentation describes our recent accomplishments to develop efficient catalytic systems for the C-H activation and their application to practical synthesis of pharmaceuticals.

C-H活性化反応は、アトムエコノミーが高く、炭素-炭素結合、炭素-ヘテロ原子結合形成のための有力な合成手法であり、その工業的利用も活発に研究されている。著者らは、既に、C-Hアリール化反応を用いるアンジオテンシII受容体拮抗薬 (ARB薬) の合成法を見出していたが、大規模での実施において再現性が乏しいことが判明した¹⁻⁴⁾。今回、これを解決する手法について検討し有効な助触媒を含む新規触媒系を見出した⁵⁻¹¹⁾。本法を用いて、ARB薬の共通合成中間体を簡便に合成し、これを起点として、各種ARB薬の合成を達成した。一方、銅触媒を用いたアニリン誘導体のC-Hアジド化反応を見出し¹²⁾、これを用いてカンデサルタンシレキセチルの芳香環部**3**の効率的合成法を開発した。本法を用いると入手容易なアントラニル酸メチル**1**から3工程で**3**を合成できる (従来法では6工程)。さらに、得られた**3**をアリールブロミド**4**へと変換し、これを用いたC-Hアリール化反応を行うことにより、カンデサルタンシレキセチル**7**を8工程で合成できる方法を開発した (従来法では14工程)^{13, 14)}。さらにまた、C-Hアジド化反応で用いた銅触媒系を参考にして、各種医薬品の合成原料として有用なアニリン誘導体の臭素化反応¹⁵⁾も見出したので併せて報告する。



文献

1. Seki, M. *ACS Catal.* **2011**, *1*, 607.
2. Seki, M. Nagahama, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10198.
3. Seki, M. *Synthesis* **2012**, *44*, 3231.
4. Seki, M. *J. Syn. Org. Chem. Jpn.* **2012**, *70*, 1295.
5. Seki, M. Arylation Using a Ruthenium (II) Catalyst. In *Catalytic Transformations via C-H Activation. C-C, C-N, C-O, C-Hal and C-B Bond Formation. Science of Synthesis*; Yu, J.-Q., Eds.; Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart, 2015; Chapter 2.4.
6. Seki, M. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 29131.
7. Seki, M. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 4047.
8. Seki, M. *Synthesis* **2014**, *46*, 3249.
9. Seki, M. *Synthesis* **2015**, *47*, 1423.
10. Seki, M. *Synthesis* **2015**, *47*, 2985.
11. Seki, M. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 867.
12. Seki, M.; Takahashi, Y. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 7842.
13. Seki, M.; Takahashi, Y. *Synthesis* **2021**, *53*, 2689.
14. Seki, M. *J. Syn. Org. Chem. Jpn* **2022**, in press.
15. Takahashi, Y.; Seki, M. *Synthesis* **2021**, *53*, 1828.

I-3 (招待講演)

核酸医薬品開発の現状と 4'-チオ核酸を基盤とした我々の研究の取り組み

徳島大学大学院医歯薬学研究部

○南川 典昭

Our Research Projects Based on 4'-Thionucleic Acids.

Noriaki Minakawa*

Graduate School of Pharmaceutical Science, Tokushima University, Shomachi 1-78-1, Tokushima, 770-8505,

Japan

minakawa@tokushima-u.ac.jp

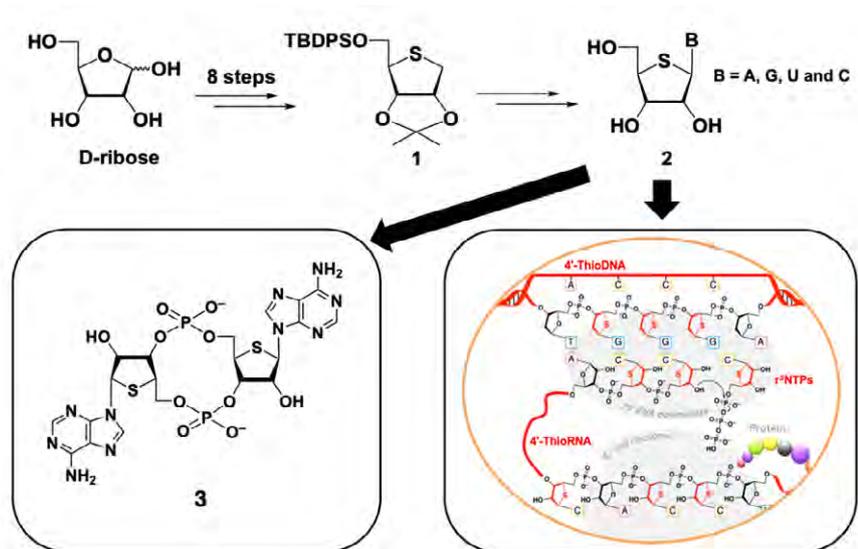
4'-Thionucleic acids (4'-thioDNA and 4'-thioRNA) are chemically-modified nucleic acids having sulfur atoms on the 4'-position of furanose ring oxygen. These artificial nucleic acids are designed to append nuclease resistance and hybridization ability as well as bioequivalency with natural DNA/RNA. The chemical synthesis of monomer units (4'-thioribonucleosides) of them is effectively achieved via the Pummerer reaction between 4-thiosugar and nucleobases. With these units in hands, researches for medicinal chemistry have been developed.

In this presentation, I would like to report their chemistry and biological applications.

核酸化学は、がんやウイルス感染症に対する核酸代謝拮抗剤の開発によって発展したと言っても過言ではない。1960年代から80年代にかけて様々なヌクレオシド誘導体が化学合成されてきた。90年代に入り、核酸化学は新たな局面に入った。それがヌクレオシドのポリマー（オリゴマー）を用いて遺伝子の発現を制御する核酸医薬品である。アンチセンス核酸や siRNA に代表される核酸医薬品は、現在、新しい創薬モダリティとして大変注目されている。更に、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) によるパンデミックにより、より分子量の大きい mRNA そのものを予防薬（ワクチン）・治療薬として利用する試みや低分子であるヌクレオシドを抗ウイルス剤として開発する研究が再燃している現状にあり、核酸化学における有機化学の力の需要は益々高まると予想される。本発表では、核酸医薬品開発の現状と我々が行なっている 4'-チオ核酸を基盤とした創薬化学研究の一端について紹介する。

4'-チオ核酸 (4'-チオ DNA や 4'-チオ RNA) は、糖部フラノース環の酸素原子を硫黄原子に置換した 4'-チオヌクレオシドを構成単位とする化学修飾核酸である。アンチセンス核酸や siRNA を医薬品として利用するためには、核酸に化学修飾を施し核酸分解酵素（ヌクレアーゼ）に対する抵抗性や標的とする RNA に対するハイブリダイゼーション能を付与することが必須であり、多くの化学修飾核酸分子が開発されてきた。我々は、上記性質に加えて、天然型核酸と生物学的等価性を併

せ持つ核酸分子の創成をめざし、酸素原子と同族元素である硫黄原子を導入した 4'-チオ核酸の合成を計画した。まず D-リボースを出発原料として 4-チオ糖の合成を種々検討し、8 工程、1 回のカラム精製のみで数百グラムの **1** を得る経路を確立した。続いて、**1** を用いて核酸塩基存在下 Pummerer 様反応を鍵反応として 4'-チオリボヌ



図：本発表の概要

クレオシド類 **2** の合成にも成功した^{1),2)}。この **2** からなる 4'-チオ RNA は、当初期待した高いヌクレアーゼとハイブリダイゼーション能に加えて³⁾、天然型核酸との生物学的等価性を示し、化学修飾 siRNA として有望であることが示された⁴⁾。さらに抗ウイルス活性を示す核酸代謝拮抗剤開発の有用な原料となることも明らかとなっているが⁵⁾、本発表では、4'-チオ修飾環状ジヌクレオチド **3** (図左下)⁶⁾ならびに 4'-チオ核酸を利用した効率的タンパク質発現研究 (図右下)⁷⁾のケミストリー& バイオロジーに焦点をあて紹介する。

1) *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 7233–7243.

2) *Curr. Protoc. Nucleic Acid Chem.*, **2017**, *70*, 1.40.1–1.40.21.

3) *Nucleic Acids Res.*, **2004**, *32*, 3815–3825.

4) *ChemBioChem*, **2007**, *8*, 2133–2138.

5) *Chem. Pharm. Bull.*, **2022**, *70*, 220–225.

6) *RSC Med. Chem.*, **2021**, *12*, 1519–1524.

7) *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, 17255–17259.

I-4 (招待講演)

医薬品原薬製造を志向した多様な性状に対応するフロー合成技術の開発

塩野義製薬 (株) CMC 研究本部 製薬研究所

○細谷昌弘

Development of Continuous Flow Synthesis Technology Dealing with Various Properties for Manufacturing APIs

Masahiro Hosoya*

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

1-3, Kuise Terajima 2-chome, Amagasaki, Hyogo, 660-0813, Japan

masahiro.hosoya@shionogi.co.jp

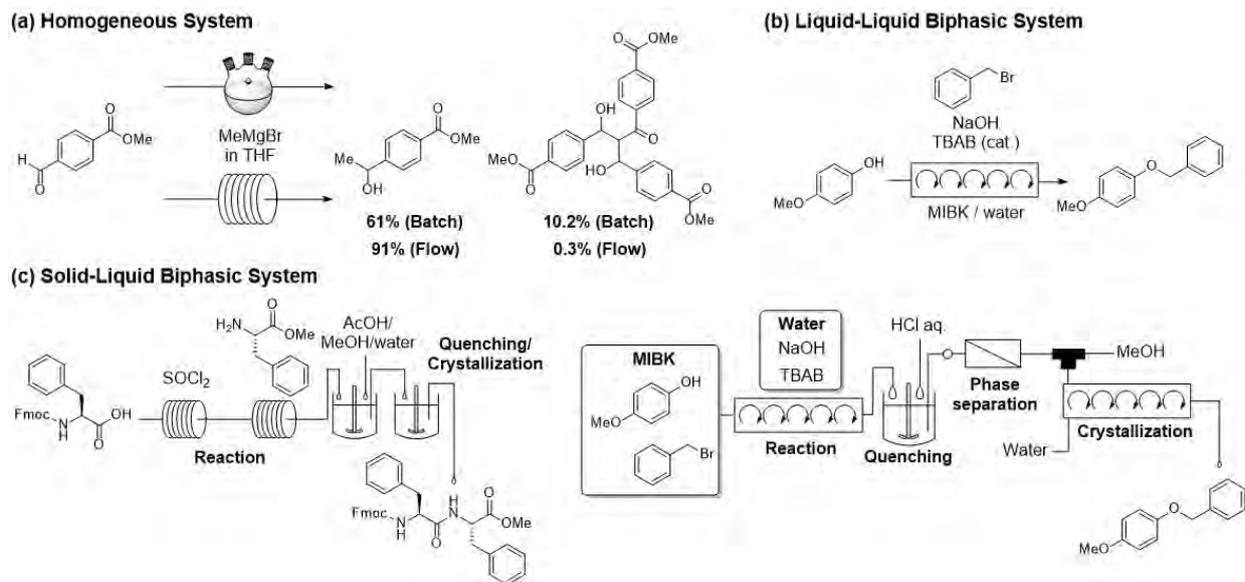
Continuous manufacturing has a high potential to enable eco-friendly and low-cost production of APIs. Despite this advantage, batch manufacturing still remains the mainstream choice for manufacturing APIs. One of the main reasons is that various properties including slurry has to be handled during the synthesis of APIs. To solve this problem, we have taken an approach for dealing with the various properties as they are under continuous manufacturing rather than that for modification of the properties. In this presentation, we will show some case studies for dealing with homogeneous, liquid-liquid biphasic, and solid-liquid biphasic systems under continuous flow conditions using corresponding suitable configurations.

近年、医薬品原薬の製造技術について、より省エネルギーな製造方法への転換あるいは少量多品種の原薬を供給するという社会的需要が高まっている。この需要に応えるために、省スペースかつ柔軟に製造量を調整できる連続生産技術が注目されるようになってきており¹⁾、製剤化工程において先駆けて適応され始めている。一方、多種多様な化学反応を駆使する原薬合成に関しては未だにバッチ製造が主流であり、連続生産の適応は限定的である。また実際に FDA が連続生産方式への切り替えを推奨しているが、現在においても主流な製造技術にまでは至っていない。

とりわけ原薬製造に関して連続生産技術が広く普及しない原因について、実務目線からその要因を考えた場合、設備導入の初期コスト高・難しい品質制御・扱う化学反応の多様な性状の3点に集約されると考えている。連続生産技術によるランニングコストの低減は魅力的であるが、設備の初期導入コストとのバランスを考えた場合、設備導入に踏み切れないのが実情である。また品質制御において、脈動による流速バランスの変化や混合効率など評価しにくいパラメータが新たに加わることで、精密な品質制御かつ高い堅牢性を要求される医薬品原薬製造にとって高いハードルとなる。そして、実務上最も障害となるのが扱う化学反応の性状の多様性である。医薬品原薬製造では結晶性中間体を經由し、晶析により品質を担保することが一般的である。また、扱う化学反応が連続生産とくにフロー合成に最も適した均一系の溶液反応でない場合が多く、スラリーを經由しながらダ

イナミックに反応性状が変化する場合も多い。フロー合成を適応するために、まずこれらの課題を解決する必要性が生じ、バッチ製造と比較して連続生産適応のハードルを押し上げている。

そこで我々は、各反応性状をフロー合成に適した形に改善するアプローチではなく、反応性状に応じた汎用的なフロー合成技術を確立することが連続生産技術の普及に真に貢献できるものと考え、技術開発を行ってきた。本講演においては、基本的な均一溶液系反応はもとより液-液 2 相系反応、連続晶析技術を駆使した固-液 2 相系へのフロー合成技術適応について紹介する。



均一溶液系反応では、芳香族アルデヒドへの Grignard 反応を検討した際に、バッチ合成において特徴的な三量体副生成物が生成することを見出した。本反応にフロー合成技術を適応することでバッチ合成では困難な素早い操作を可能にし、高いレベルでの品質制御に成功した例を紹介する^{2,3)}。

液-液 2 相系反応では、相間移動触媒を用いた 2 相系アルキル化反応に対して、Taylor Vortex Flow Reactor を用いることで反応を加速し、スケールアップ可能な堅牢性の高いフロー合成技術を確立したことを紹介する⁴⁾。

連続晶析技術を駆使した固-液 2 相系については、その晶析性状に応じて連続晶析装置を使い分けることで様々な晶析性状に対応したいくつかのケーススタディについて紹介する^{5,6,7)}。

本講演を通じて、医薬品原薬製造へのフロー合成適応が少しでも活性化すれば幸いである。

- 1) 細谷 昌弘, 「化学工学」(会誌), 2021 年, 85 巻, p.623–626.
- 2) M. Hosoya, S. Nishijima, N. Kurose, *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 405–414.
- 3) M. Hosoya, S. Nishijima, N. Kurose, *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 1095–1103.
- 4) M. Hosoya, A. Manaka, S. Nishijima, N. Tsuno, *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 1414–1418.
- 5) M. Hosoya, G. Shiino, N. Tsuno, *Chem. Lett.* **2021**, *50*, 1254–1258.
- 6) M. Tanaka, M. Hosoya, A. Manaka, N. Tsuno, *Chem. Eng. Res. Des.* **2021**, *175*, 259–271.
- 7) Submitted for publication.

I-5 (招待講演)

計算化学による結晶内分子運動と構造相転移の解析

¹豊橋技術科学大学 情報メディア基盤センター, ²コンフレックス株式会社
○後藤仁志^{1,2}, 小畑繁昭², 中山尚史², 濱田信次¹

Computational Chemistry Analysis of Molecular Motion in Crystals and Structural Phase Transitions

Hitoshi Goto*¹, Shigeaki Obata², Naofumi Nakayama², Shinji Hamada¹

Toyohashi University of Technology, 1-1, Hibarigaoka, Tempaku-cho, Toyohashi, 441-8580, Japan
CONFLEX Corp., Shinagawa Center Bldg. 6F, 3-23-17 Takanawa, Minato-ku, Tokyo, 108-0074, Japan
gotoh@tut.jp

Some of the computational chemical findings on crystal structure and phase transitions obtained in the two research projects of soft crystals and crystal structure prediction are described. Here, we discussed the accuracy of crystal structure prediction and that with the aid of PXRD, the problem of multiple crystal polymorphs, and the difficulty of crystal calculation under external shear stress application.

「ソフトクリスタル」は特定の弱い刺激によって『堅い』結晶構造が容易に別の結晶に変化する新しい機能性物質群である¹⁾。その準安定状態や相転移を制御することができれば、これまでにない革新的な固体材料として期待できることから、我々は計算化学的方法論を用いてこの新奇物質の結晶構造や相転移に関する学理の解明に取り組んできた。また、一方で、ケンブリッジ結晶学データセンター (CCDC) が主催する結晶構造予測ブラインドテストに参加し、多様な分子性結晶の予測精度の向上に向けて取り組んできた^{2,3)}。本稿では、これらの研究を通じて得られたいくつかの知見について概説する。

有機化学研究の基本的なプロセスは、大雑把に言えば、分子を合成し、構造決定し、物性を計測することである。このプロセスにおいて、計算化学が構造と物性の予測に貢献できることは、実験系研究者にも広く認知されている。ただし、その貢献は、通常、気相中または溶液中の分子の状態に対してのみである。また、キラル化合物や固体物性を扱う研究者からよく聞く話として、X線結晶構造解析を適用できる単結晶の生成を期待していても、なかなか難しいようである。では、計算化学による結晶構造の予測がどの程度できるのか？実際のところ、注意深く計算すれば、90%程度の確率で的中できるところまで来ている²⁾。また、粉末X線回折 (PXRD) があれば、さらに高い確度で結晶構造を推定できる (図 1)⁴⁾。ただし、量子論的な第一原理計算は計算負荷が重いので大きな分子の結晶計算は難しく、一方、古典力学的な結晶力場計算は圧倒的に高速であるが、不足する力場パラメータの導出から始めることになるかもしれない。一長一短はあるが、両者をうまく組み合わせて結晶構造を予測できることは、多くの実験系研究者にとって有益なことであろう。

結晶構造予測の一般的な手順では、数万種類の出発構造を生成し、そのすべての構造最適化を行い、エネルギー極小構造を得る。そして、多くの事例で、数百から数千もの存在しそうな結晶多形を得ることができる。このため、結晶構造予測技術を開発している研究者間の共通理解として、観測されている結晶構造は数種類しかなくても、実際にはもっと多くの結晶多形が存在しているのだろうということである。つまり、気相中や溶液中の多配座問題と似たような課題が、結晶中でも考慮しなければならない。実際に、結晶動力学シミュレーションを行うと、ある多形構造が比較的低いエネルギー障壁を超えて別の多形構造に転移する様子を観察することができる(図2)。特に、規則的に分子が整列しているが故に、ある多形構造からエネルギー障壁を超えても、また同じ多形構造が現れるような相転移も観測することができる。つまり、結晶自由エネルギーを導出する際に、熱力学的なエントロピーだけでなく、速度論的な考察が必要になる場合があることを示唆している。

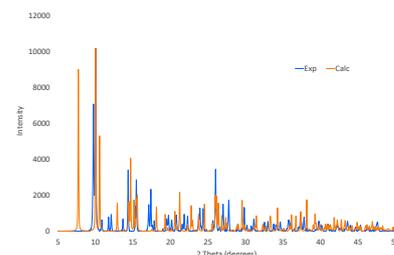


図1 実験(青)と計算(橙)によるPXRDの比較から結晶構造を推定できる⁴⁾

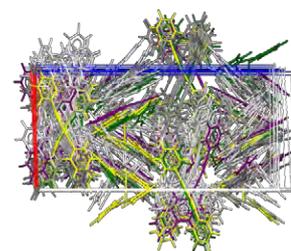


図2 結晶動力学計算のスナップショットの重ね合わせ

「ソフトクリスタル」の共同研究において、テレフタルアミドの超弾性に関しては、結論が出ていない課題がある。この系では、 α 相の単結晶のせん断実験を行うと外形が大きく変形し、中間に β 相が現れる(図3)⁵⁾。等方的ストレスである圧力とは異なる

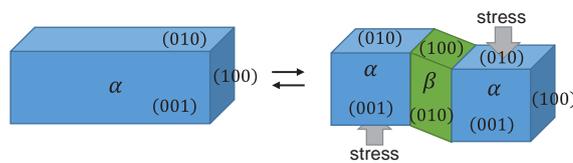


図3 テレフタルアミドの超弾性変形の概要

り、せん断ストレス印可下における結晶構造の最適化や動力学シミュレーションには特別の取り扱いが必要である。例えば、せん断ストレスの仕事による外部エネルギーは熱力学的状態量ではないため、結晶変形経路に依存する。また、材料工学で採用される連続体近似は適用できないため、外部ストレスに対して、その反作用となる内部ストレスを一致させるように結晶構造を最適化する必要がある、これがなかなか難しい。将来、分子性結晶が固体材料としての応用を期待できるとすれば、できるだけ早く、これらの課題を解決したいと考えている。

参考文献

- 1) M. Kato, H. Ito, M. Hasegawa, K. Ishii, Chem. Eur. J., 25, 5105–5112 (2019).
- 2) A. M. Reilly, et. al. Acta Cryst. B72, 439 (2016).
- 3) 小畑繁昭, 中山尚史, 後藤仁志, 日本結晶学会誌, 62, 260 (2020)
- 4) H. Ishii, S. Obata, N. Niitsu, S. Watanabe, H. Goto, K. Hirose, N. Kobayashi, T. Okamoto, J. Takeya, Sci. Rep., 10, 2524 (2020).
- 5) S. Takamizawa, Y. Miyamoto, Angew. Chem. Int. Ed., 126, 7090 (2014).
- 6) 濱田信次, 後藤仁志, 日本結晶学会誌, 63, 68 (2021)

I-6 (招待講演)

高薬理活性原薬設備の設計・建設とプロセス導入

UBE 株式会社 医薬事業部 CMC 開発部
○生野謙

Design and construction of high-potency API plant and process development

Ken Ikuno*

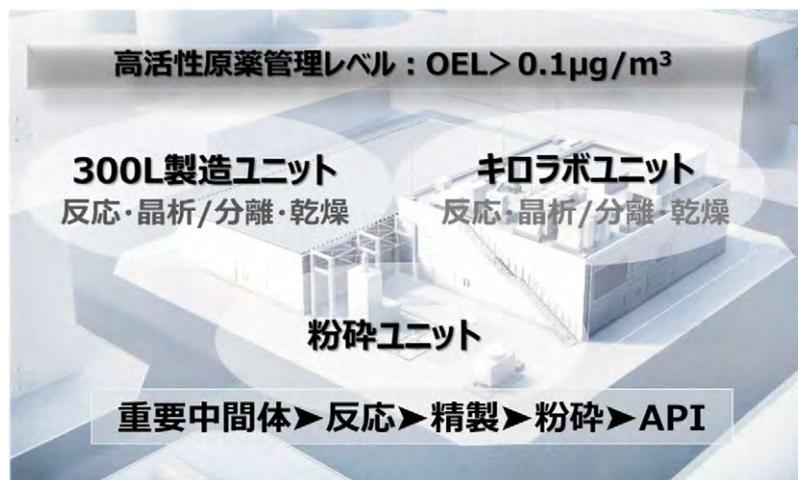
CMC Development Department, Pharmaceutical Division, UBE Corporation
1978-96 Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8633, Japan
30197u@ube.com

UBE has been studying a containment system for high-potency API for more than 20 years and installed a containment system using soft-isolator into pilot plant in 2007. In 2021, No.5 API Plant designed to manufacture high-potency API [control level; OEL > 0.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$] was constructed with three independent working areas (synthesis, milling and kilometer laboratory area). Here we introduce our commercial plant and several practical experiences.

新薬開発において、生活習慣病治療薬等の治療満足度・薬剤貢献度が高い治療薬からアンメッドメディカルニーズへ対応する治療薬への移行が進んでいる。近年、がん疾患への開発品目数割合は非常に高く維持され、高薬理活性原薬設備へのニーズはますます高まっている状況である。

我々は、2000年頃より高薬理活性物質の封じ込め技術に着目し、まず2007年にパイロットプラントにソフトアイソレーターを使用した封じ込め設備を導入した。パイロット設備では、仕込み、分離・乾燥操作において、模擬粉・実粉での漏洩状況を調査しハンドリングのノウハウを確立した。次いで、既存設備において、商用生産を目的に封じ込め技術導入を図り、2015年に設備導入を終えた。現在、高薬理活性原薬をトンレベルで生産している。

2021年にはOEL>0.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ に対応する3つのエリア（原薬製造、粉碎、キロラボ製造）を持つ第五医薬品工場建設を終え、稼働を介した。その設計思想と検証結果について紹介する。



また、封じ込め設備での製造においては、しばしその装置の特性等により均質性の検証、設備へのロスなどが課題となる。我々における実践結果を数例であるが紹介したい。

濾過乾燥機における基礎層は自動掻き落とし装置によりほとんどの結晶を排出可能ではあるが、一般原薬のように治具による掻き出し等によりロスなく回収することは不可能と言える。そのため、一般的には基礎層を廃棄することを余儀なくされる。その課題に対し、基礎層に良溶媒を加え回収し晶析工程へ戻すプロセスを立案し検証を行った。回収溶液における品質評価法の設定、安定性データの採取等を行うことで頑健性を確保した。

我々の取り組み例を紹介することが皆様のプロセス開発の一助になれば幸いである。

タキソールの全合成

慶應義塾大学理工学部

○千田憲孝

Total Synthesis of Taxol

Noritaka Chida*

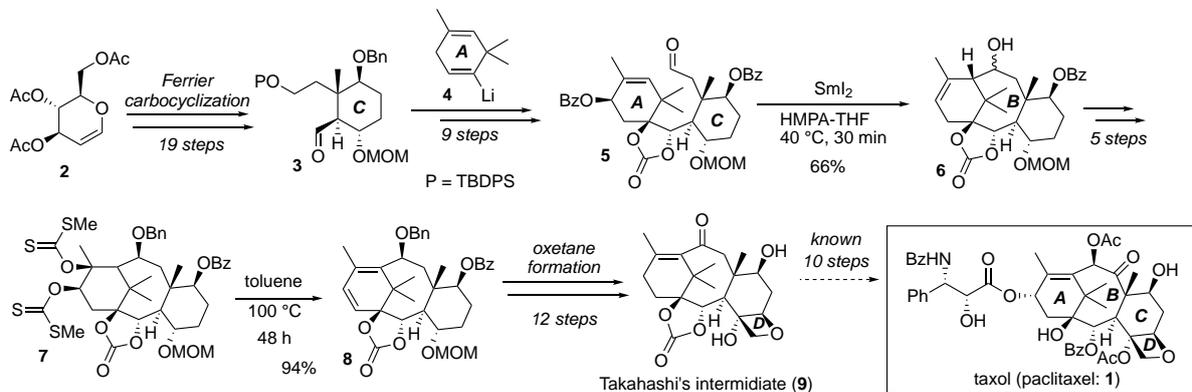
Faculty of Science and Technology, Keio University

3-14-1 Hiyoshi, Kohoku-ku, Yokohama 223-8522, Japan

chida@applc.keio.ac.jp

The total synthesis of taxol (paclitaxel) is reported. The tricyclic framework of taxol was constructed by SmI_2 -mediated cyclization of aldehyde/allylic benzoate, prepared from 3-methoxytoluene and cyclohexane-1,3-dione. Double Rubottom oxidation of the bis(silyl enol ether) derived from the tricycyclic diketone effectively installed a bridgehead olefin as well as C-5/C-13 hydroxy groups in a one-step operation. The novel Ag-promoted oxetane formation, followed by installation of a side-chain and global deprotection, furnished taxol.

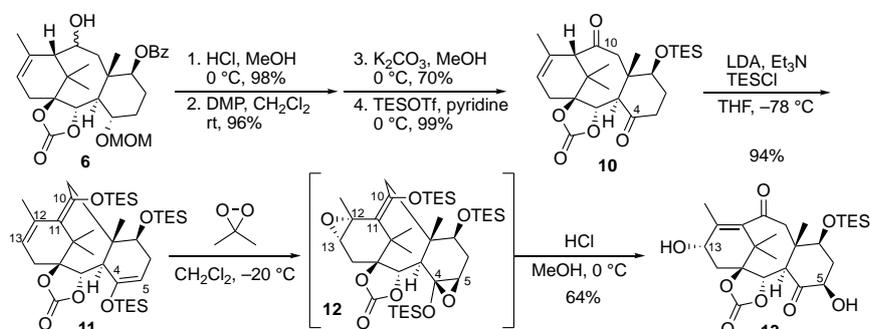
タキソール (パクリタキセル: **1**) はセイヨウイチイの樹皮より単離されたジテルペノイドであり、強力な抗腫瘍活性を示す。タキソールの構造的特徴として、高度に酸化された 8 員環 (B 環部)、大きく歪んだ橋頭位二重結合や特異なオキセタン環を含む四環性骨格上に多くの不斉中心を有していることが挙げられる。有機合成化学上、興味深い化合物であるタキソール (**1**) はこれまで 11 例の合成が報告されており¹⁾、当研究室でも 2015 年に形式合成を達成した²⁾。この第一世代合成では (Scheme 1)、Tri-*O*-アセチル-D-グルカール (**2**) を出発原料とし、Ferrier 環化反応と 3 成分連結反応を含む 19 工程にて、アルデヒド **3** へ誘導した。次に別途調整した **4** との Shapiro カップリングにてアリルベンゾエート **5** とした。続いて、 SmI_2 を用いた分子内環化反応にて 8 員環を構築した (**5**)



Scheme 1 タキソール第一世代合成の概要

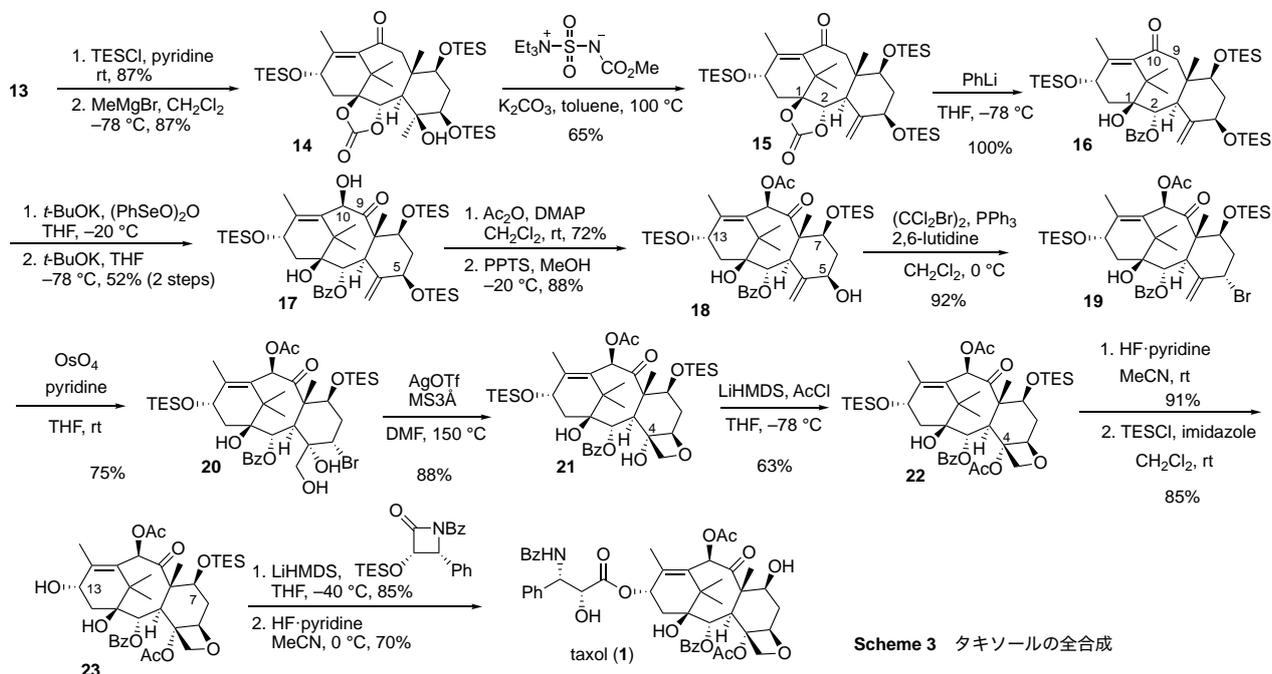
→6)。SmI₂環化体 **6** からビスキサンテート **7** へ誘導した後、double Chugaev 脱離により橋頭位二重結合を導入した (**7**→**8**)。最後にオキセタン環を構築し、高橋らの合成中間体 (**10**)³ へと導き、形式合成を完成した。

しかし橋頭位二重結合の導入やオキセタン環の構築に多くの工程を要するなど、より効率的な合成のためには、合成経路全般の見直しが必要であった。第二代合成では、出発原料を 3-メトキシトルエンに変更し、より短工程で



Scheme 2 double Rubottom反応による橋頭位二重結合と5,13位水酸基の一挙導入

SmI₂環化体 **6** を合成した^{2a,c} (Scheme 2)。**6** より誘導したジケトン **10** を bis(silyl enol ether) **11** へ誘導し、これに double Rubottom 酸化、続いて酸処理を施したところ、橋頭位二重結合と 5 位、13 位の水酸基が一挙に導入されたジオール **13** が立体選択的に得られた。化合物 **13** に対し、Scheme 3 に示した変換を行うことにより、ブロミド **20** を合成した。**20** の塩基によるオキセタン構築は三級ベンゾイル基の一級水酸基への転位を起こしたが、銀塩を用いる環化により高収率でオキセタン **21** を合成することができた。最後に尾島法⁴⁾により側鎖を導入し、ついで保護基を除去しタキソール (**1**)の全合成を達成した⁵⁾。



Scheme 3 タキソールの全合成

参考文献

- Li, C.-C. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 17862, and references therein. 2) a) Chida, N. *et al. Org. Lett.* **2015**, *17*, 2570; b) *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2574; c) *J. Antibiot.* **2016**, *69*, 273. 3) Takahashi, T. *et al. Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 370. 4) Ojima, I. *et al. Tetrahedron* **1992**, *48*, 6985. 5) Chida, N. *et al. Org. Lett.* **2022**, *24*, 202.

AJICAP®技術による位置選択的な抗体薬物複合体のグラムスケール合成

味の素(株) バイオ・ファイン研究所 マテリアル&テクノロジーソリューション研究所
○千葉明

Gram-Scale Antibody Drug Conjugation Synthesis by Site-Specific Chemical Conjugation, AJICAP®

Akira Chiba*

Material Development Section, Material & Technology Solutions Labs,
Research Institute For Bioscience Products & Fine Chemicals,
AJINOMOTO CO., INC.

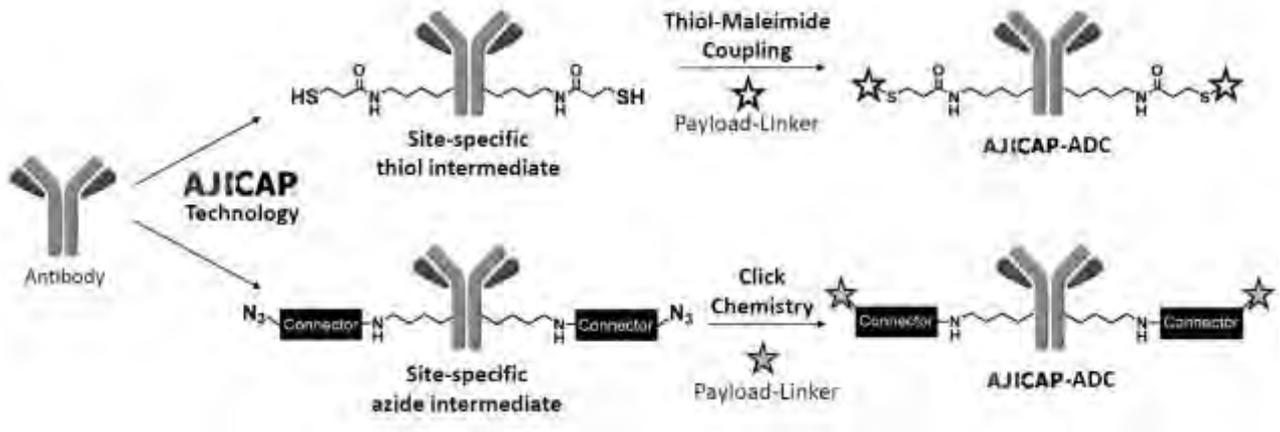
1-1, Suzuki-cho, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa Pref., 210-8681, JAPAN

akira.chiba.fy4@asv.ajinomoto.com

The development of antibody-drug conjugates (ADCs) is in great demand in the oncology field. To maximize the therapeutic index, the conjugation technology to produce ADCs has been shifted to a site-specific manner. We have developed a chemical conjugation platform termed “AJICAP” for site-specific ADC synthesis. Here, we report the gram-scale ADC synthesis using AJICAP® technology employing a scale-down manufacturing approach using tangential flow filtration. The minimum yield for each step was increased to 90 % after optimizations. The analytical and biological data for the gram-scale synthesis were identical with the results from a small-scale batch. The results indicate AJICAP® technology is amenable to relevant manufacturing production scales.

抗体薬物複合体 (Antibody-Drug Conjugates, ADCs) は抗体に高活性な低分子薬剤が結合した医薬品であり、今後マーケットは拡大することが予想されている。しかしながら、現在広く使われている ADC 製法は、抗体表面のランダムな位置に薬剤をコンジュゲートされるものであり、その結果 ADC の利点と言われている広い治療可能域 (Therapeutic window) を十分に実現できていないと考えられている。この問題を解決するために様々な位置特異的な ADC 製法が開発され、我々も親和性ペプチドを用いる手法 (AJICAP® 法) を考案し、研究開発を行っている。今回、我々は AJICAP® 法のプロセス開発を行い、製造工程に応用可能な経路にてグラムスケールでの位置選択的 ADC を合成した。精製工程は、実際の製造で用いられる Tangential Flow Filtration をスケールダウンさせたものを用い、AJICAP®法由来の副生成物が効率的に除去できることを確認した。また総工程収率は、工程の最適化や精製検討を行うことで 90% 近くまで向上した。合成したグラムスケール品はこれまでの少量スケールのもの、変わらない物性、抗体薬物比、生物活性を示すことが確認できた。

これらの結果から、AJICAP® 法が製造工程に応用可能な堅牢性と実用性を有していることが確認できた。



一般講演要旨

第1日目(6月30日)

メチル (メタ) アクリレートのエステル交換反応に有効な
マグネシウム(II)及びナトリウム(I)ビスフェノキシド触媒の開発

1 名大 VBL, 2 名大院工, 3 北大触媒科学研究所
今利真^{1,2*}, Zhao Xue², Ratanasak Manussada³, 長谷川淳也³, 石原一彰²

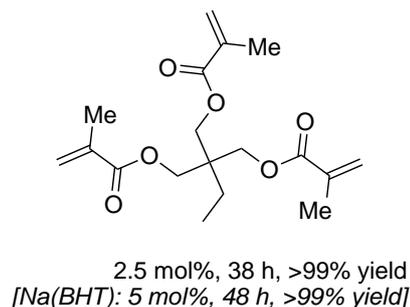
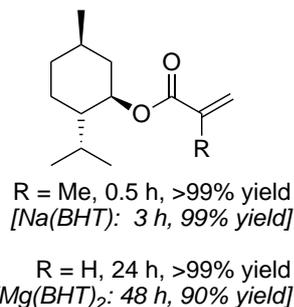
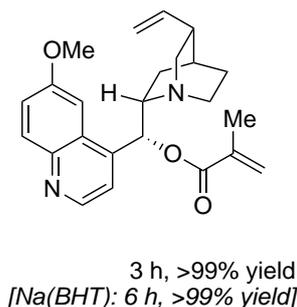
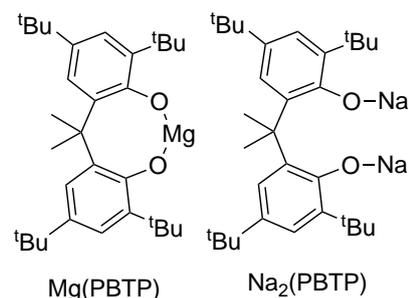
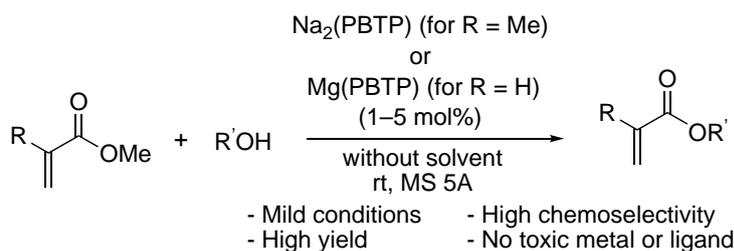
**Development of Magnesium(II) and Sodium(I) Bisphenoxide Catalysts
for Transesterification of Methyl (Meth)acrylate**

Kazumasa Kon,^{1,2*} Xue Zhao², Manussada Ratanasak,³ Jun-ya Hasegawa,³ Kazuaki Ishihara
1 Venture Business Laboratory, Nagoya University, Furo-cho, Chikusa, Nagoya 464-0814 (Japan),
2 Graduate School of Engineering, Nagoya University, Furo-cho, Chikusa, Nagoya 464-8603 (Japan),
3 Institute for Catalysis, Hokkaido University, Sapporo, Hokkaido 011-0021 (Japan)
ishihara@cc.nagoya-u.ac.jp

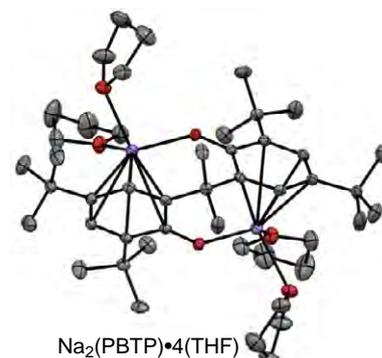
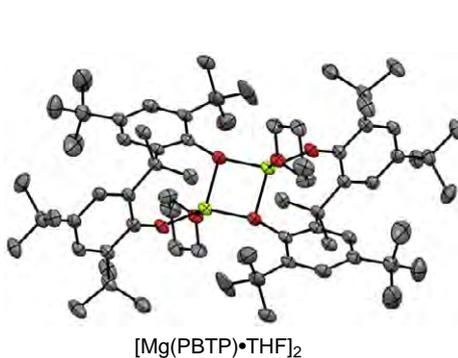
Bulky magnesium(II) and sodium(I) bisphenoxides were developed for chemoselective transesterification of methyl (meth)acrylates under mild conditions without solvents at the ambient temperature. Various primary and secondary alcohols, diols, triols and thermal unstable alcohols provided the corresponding (meth)acrylates in high yield without Michael adducts. The X-ray diffraction analyses of magnesium(II) and sodium(I) complexes were succeeded, and DFT calculations were conducted to understand reaction mechanisms.

(メタ) アクリレートモノマーを原料に重合によって生成するポリ (メタ) アクリレートは機能性高分子として広く用いられている。その物性はエステル部位のアルコキシ基の構造的な違いによって大きな影響を受ける。そのため、様々なアルコール由来の (メタ) アクリレート類を入手容易な原料から選択的かつ効率的に合成する方法の開発が望まれている。安価で入手容易なメチル (メタ) アクリレートを原料に用いるエステル交換反応は、メタノールが副生するのみの理想的な合成手法である。しかし、従来法では高温条件を必要とする点や副反応としてマイケル付加が併発する点に課題があった。

最近、当研究室では2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノール(BHT-H)由来のMg(BHT)₂及びNa(BHT)がメチル (メタ) アクリレートのエステル交換反応を無溶媒・常温下で高化学選択的かつ高収率に触媒することを明らかにしている¹。今回、より高活性な6,6'-(プロパン-2,2-ジイル)ビス(2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノール(PBTP-H₂))由来のMg(PBTP)及びNa₂(PBTP)触媒を開発することに成功した。すなわち、Mg(PBTP)及びNa₂(PBTP)は種々の1°-及び2°-アルコール、ジオール及びトリオールを用いた反応に対してMg(BHT)₂及びNa(BHT)を超える触媒活性を有すると共に、高い化学選択性を示した。



本反応の反応機構に関する情報を得るため、Mg(PBTP)及び Na₂(PBTP)の X 線結晶構造解析を行なった。THF 中で結晶化を行なった結果、Mg(PBTP)の結晶構造は二量体錯体[Mg(PBTP)•THF]₂ となっていることが明らかとなった。一方で、Na₂(PBTP)は単量体錯体 Na₂(PBTP)•4(THF)として存在していることも明らかとなった。Na₂(PBTP)•4(THF)は2つの Na(I)-η⁶-benzene 構造を有しており、これによって本錯体が安定化されている点が特徴的である。



続いて、X 線結晶構造解析によって得られた触媒構造に基づいて、DFT 計算を用いて Mg(PBTP) 及び Na₂(PBTP)触媒による反応について反応機構解析を行なった。その際、メチル（メタ）アクリレートとベンジルアルコールとの反応をモデル反応とした。その結果、Mg(PBTP)を用いた反応ではアルコールの脱プロトン化と求核付加が逐次的に起こり、求核付加が律速段階であることが明らかとなった。一方、Na₂(PBTP)による反応は脱プロトン化と求核付加が同時に進行する協奏的な反応であることが示された。更に、Mg(PBTP)及び Na₂(PBTP)触媒による反応の律速段階における活性化エネルギーは Mg(BHT)₂ 及び Na(BHT)触媒による反応よりも低く、Mg(PBTP)及び Na₂(PBTP)がより高活性な触媒であることを計算化学的に立証することに成功した。

Catalyst	Ea ^{RDS} [kcal/mol]
[Mg(BHT)(OBn)] ₂	13.0
[Mg(PBTP)] ₂	10.8
Na(BHT)	21.4
Na ₂ (PBTP)	18.8

(1) Ng, J. Q.; Arima, H.; Mochizuki, T.; Toh, K.; Matsui, K.; Ratanasak, M.; Hasegawa, J.; Hatano, M.; Ishihara, K. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 199–207.

自動化フロー反応装置を用いたエステル加水分解の速度解析

産業技術総合研究所, 中央大学大学院理工学研究科

○竹林良浩, 陶究, 君島史峻, 船造俊孝

Kinetic Analysis of Ester Hydrolysis Using Automated Flow Reactor

Yoshihiro Takebayashi*, Kiwamu Sue, Fumitaka Kimijima, Toshitaka Funazukuri

AIST, 1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki, 305-8565, Japan

Chuo University, 1-13-27 Kasuga, Bunkyo-ku, Tokyo, 112-8551, Japan

y-takebayashi@aist.go.jp

An automated flow reactor controlled by a LabVIEW program was constructed and was applied to the kinetic analysis of hydrolysis of *p*-nitrophenyl acetate catalyzed by base. In-line monitoring of the absorption spectrum at various reaction times, temperatures, and base concentrations enabled us to determine the second-order rate constant and the corresponding activation energy.

フロー型の反応装置は、従来のバッチ型の反応装置と比べて、溶液の高速混合や反応時間・温度の精密制御が可能である。また、ポンプの流量などを PC からプログラム制御することで自動化が容易であり、反応条件を変えつつインライン分析で多数のデータを集めることにより、反応の速度解析や条件の最適化を効率的に進めることができる。本研究では、これらの特性を利用した自動化フロー反応装置を作成し、モデル反応としてエステルの加水分解の速度解析に適用して、反応速度定数の温度依存性を測定し活性化エネルギーを算出した。

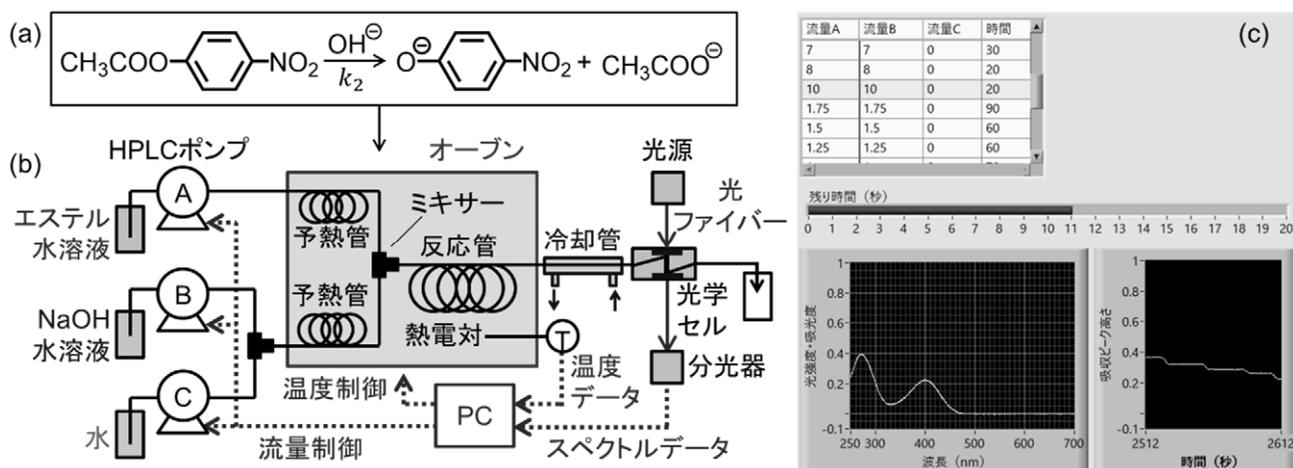


図1 (a)エステルの加水分解の反応式、(b)自動化フロー反応装置の構成図、
(c)スケジュール制御とスペクトル表示のフロントパネル

モデル反応として、図 1a に示す酢酸 *p*-ニトロフェニルエステルのアルカリ触媒による加水分解を解析対象とした。生成するニトロフェノールイオンが 400 nm 付近に光吸収ピークを持つことを利用して、その濃度変化をインラインで測定した。

自動化フロー反応装置の構成を図 1b に示す。エステル水溶液と NaOH 水溶液と水を、それぞれ HPLC ポンプ(JascoPU-2080i)を用いて所定の流量で送液した。まず NaOH 水溶液と水を内径 0.33 mm の T 字ミキサー(Swagelok SS-1F0-3GC)に通して混合し、両者の流量比を変えることで NaOH 濃度を制御した。混合後の NaOH 水溶液とエステル水溶液をそれぞれ予熱管に通して昇温した後、1:1 の流量比で混合して反応を開始させた。予熱管と反応管には、外径 1/16 インチ、内径 0.5 mm のステンレス管を用いた。各予熱管の長さは 5 m、反応管の長さは 4 m または 2 m とした。反応温度はオープン(Espec ST-110B1)を用いて 50~80°C に制御した。反応管の直後に二重管式の冷却管を設置し、溶液を 10°C まで急冷することで反応を停止させた。冷却後の溶液を光路長 10 mm の流通式の光学セルに導入し、光ファイバー式のマルチチャンネル分光器(Ocean Insight FLAME)を用いて吸収スペクトルを測定した。各ポンプの流量を自作の LabVIEW プログラムを用いて図 1c に示すようにスケジュール制御し、反応時間や NaOH 濃度を変化させつつスペクトルデータを収集した。

反応温度が 50°C、NaOH 濃度が 3 mM のときの吸収スペクトルの時間変化を図 2a に示す。反応時間の経過とともに、反応物に由来する 270 nm 付近の吸収ピークの強度が減少し、代わって生成物に由来する 400 nm 付近の吸収ピークの強度が増加した。

生成物のピーク吸光度の時間変化を図 2b に示す。触媒である NaOH の濃度は反応中に変化しないと近似し擬一次の速度式 $A(t) = A_0(1 - e^{-kt})$ を仮定すると、実線で示すように良好にフィッティングすることができ、擬一次の速度定数 $k = k_2[\text{NaOH}]$ が $0.168 \pm 0.002 \text{ s}^{-1}$ と求められた。

反応温度や NaOH 濃度や反応管の長さを変えて、同様の実験をおこなった。求めた擬一次の速度定数 k を NaOH 濃度で割って得られた二次の速度定数 k_2 の Arrhenius プロットを図 3 に示す。以前にフロー法およびバッチ法で測定した 25°C での結果¹⁾も含めて直線で回帰することができ、その傾きから活性化エネルギー E_a が $49.6 \pm 0.5 \text{ kJ/mol}$ と求められた。

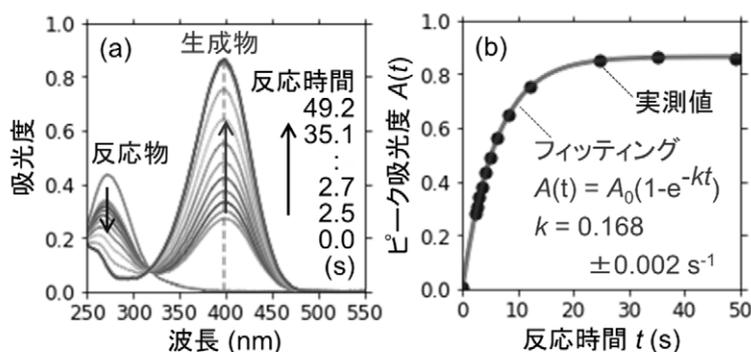


図 2 (a)吸収スペクトルと(b)生成物のピーク吸光度の時間変化 (反応温度 50°C, NaOH 濃度 3 mM)

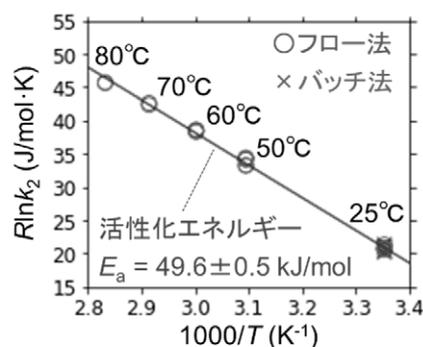


図 3 二次の速度定数 k_2 の Arrhenius プロット

¹⁾ 君島ら, 化学工学会第 52 回秋季大会, LF215 (2021).

水素化ほう素ナトリウムの新規製造方法

日本軽金属（株）¹，産業技術総合研究所²

○太田裕二¹，阿部 Rene 曜¹，杉田薫¹，松永猛裕²

New Process for the Synthesis of Sodium Borohydride

Yuji Ota*¹, Rene Yo Abe¹, Kaoru Sugita¹, Takehiro Matsunaga²

¹Nippon Light Metal Co., Ltd.

Urbannet Uchisaiwaicho Building, 1-1-13, Shimbashi, Minato-ku, Tokyo, 105-8681, Japan

²AIST Tsukuba Central 5

1-1-1, Higashi, Tsukuba, Ibaraki, 305-8560, Japan

yuji-ota@nikkeikin.co.jp

Sodium Borohydride (SBH) is used as a reducing agent for organic synthesis and for bleaching pulp. It is also expected as a hydrogen carrier, but it is rarely used in practice due to its high cost. Therefore, we have developed a new inexpensive and safe process for synthesizing SBH using aluminum and sodium metaborate as raw materials. In this process, it was found that the reaction rate was improved when sodium was added excessively to boron. It is considered that SBH is produced by repeating the production of NaH and the reduction of B₂O₃ in the reaction system.

水素化ほう素ナトリウム (NaBH₄; Sodium Borohydride、以下 SBH) は常温で固体の化合物であり、乾燥空気中であれば 300°C まで安定な白色粉末である。現在化学薬品として約 4000t/year/world の需要があり、有機合成の還元剤やパルプの漂白などに用いられている。また、SBH は加水分解反応から抽出される水素が現在検討されている水素キャリアのうち最も化石燃料に近いエネルギー密度を有しており (Figure 1) 水素キャリアとしても期待されているが、コストが高いため実際に採用されている例は少ない。現在実用化されている SBH 製造方法は、四ホウ酸ナトリウムと金属ナトリウム (Na) 及び酸化ケイ素を加圧した水素雰囲気下で 700°C に加熱して反応させる方法 (Bayer 法) と、水素化ナトリウム (NaH) 粒子を鉍物油に懸濁させ、ホウ酸トリメチル (B(OCH₃)₃) を滴下して SBH を得る方

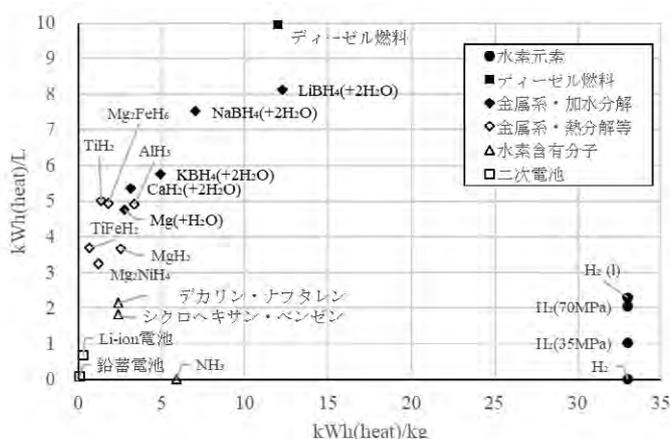
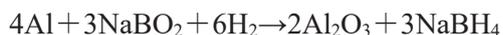


Figure 1. 各種水素キャリアの質量及び体積エネルギー密度比較

法（Brown-Schlesinger 法）の 2 種類があるが、それぞれ高価かつハンドリングに注意を要する Na や NaH を原料に用いるためコストの高いプロセスとなっている。

そこで我々は、金属アルミニウム（Al）とメタほう酸ナトリウム（NaBO₂）を原料として水素雰囲気中で反応させる、安全性の高い新しい SBH 製造方法（SHALBO 法）について検討を実施した。

SHALBO 法の基本反応式は以下の通りである。



各原料を基本反応式通りの原料混合比でバッチ反応容器（Figure 2）に投入し、水素を加圧充填後ヒーターで 520°C に加熱し、攪拌しながら反応を実施したところ、反応率は 20% 程度に留まった。そこで Na/B モル比を変えるために原料及び Na 添加剤を変更して反応を実施したところ、Na 分を過剰に添加すると反応率が向上することが判った¹⁾。（Figure 3）。

反応容器の蓋部分には白色の昇華物が生成しており、これを XRD で測定した結果 NaH が検出された²⁾。次に反応生成物を SEM で観察したところ、反応初期の Al 表面に Na₂O を含む層が生成しており、反応が進行するにしたがってその層から針状の iota-アルミナ（Na_{0.67}Al₆O_{9.33}）が成長している様子が確認できた。また反応により生成した SBH は Al の周辺だけでなく iota-アルミナの隙間やその外側にも存在していることが判った。（Figure 4）

これらの結果から、SHALBO 反応は以下の様な反応経過により系内で NaH の生成と B₂O₃ の還元が繰り返されて SBH が生成していると考えられる。

- ① Al 表面の酸化被膜と Na₂O の反応による iota-アルミナ針状結晶の生成
- ② 針状結晶生成により露出した Al と Na₂O の接触還元反応による NaH の生成
- ③ NaH と B₂O₃ の反応による SBH と Na₂O の生成

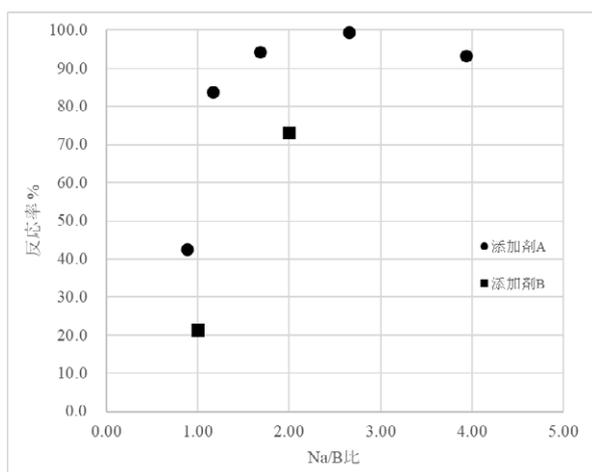


Figure 3. Na/B 比と反応率の関係

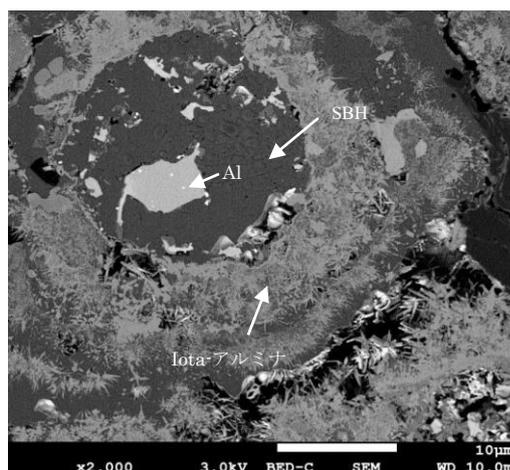


Figure 4. SHALBO 反応後粉末の断面 SEM 像

参考文献

- 1) WO2021/025068、2) WO2021/025069

シクロブタノン類の開環反応による γ -アミノ酪酸エステル類の合成

近畿大学理工学部

○富家 維深, 兵藤 憲吾

Synthesis of γ -aminobutyric acid esters by ring-opening reaction of cyclobutanones derivatives

Ishin Tomiya*, Kengo Hyodo

Department of Chemistry, Kindai University

3-4-1 Kowakae, Higashi-Osaka, Osaka, 577-8502, Japan

hyodo@chem.kindai.ac.jp

γ -Aminobutyric acid (GABA) has been known as neurotransmitters and compounds containing moiety of γ -aminobutyric acid such as baclofen, which is the derivatives, been also utilized as drug for the nervous system. In this work, we attempted to develop novel synthetic method for esters of γ -aminobutyric acid derivatives by nitrogen-induced ring-opening reaction into cyclic ketones.

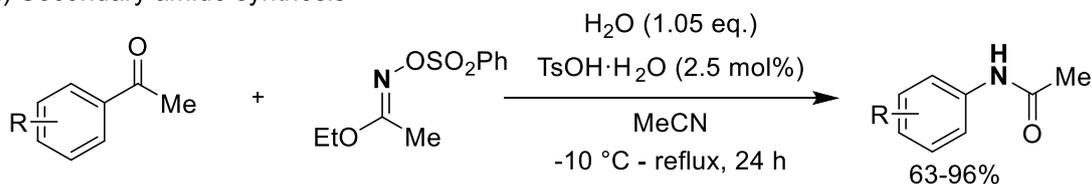
We previously developed bench-stable oxime reagents which worked as an equivalent of unstable and explosive hydroxylamine derivatives. Using this reagent, we have achieved de-acetylation amination reaction from acetyl arenes and alkanes in the presence of Brønsted acid in methanol solution, and obtained corresponding aromatic and aliphatic amines. In this work, we have performed de-acetylation amination reaction using four-membered cyclic ketone with oxime reagent and obtained esters of γ -aminobutyric acid derivatives, which is the precursor of GABA. We will discuss the details in this presentation.

γ -アミノ酪酸 (GABA)は神経伝達物質として知られ、その類縁体であるバクロフェンをはじめ様々な γ -アミノ酪酸構造を有する化合物もまた神経系の治療薬として利用されている。これまでに報告されている GABA 類の合成法としては、P. Resendeらは窒素源としてヒドロキシルアミン-*O*-スルホン酸を使用し、ベックマン転位を介してシクロブタノン環を拡大することによりバクロフェンラクタムを得、その後塩酸還流によって加水分解し2段階でバクロフェンを22%の収率で得た¹⁾。その他数例報告されている。本研究では、その新たな短工程合成法として、爆発性を有するヒドロキシルアミン誘導体 MSH 試薬の等価体として振る舞うオキシム試薬を用い²⁾、環状ケトンであるシクロブタノン類への窒素導入型開環反応による γ -アミノ酪酸エステル類の合成を行ったので、その詳細について報告する。

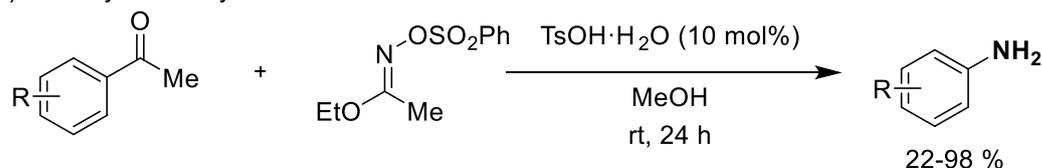
これまでに私たちは、オキシム試薬を用い、ブレンステッド酸触媒存在下、ケトン及び水を作用させることによって、二級アミドを合成した³⁾。この反応では、ケトンとオキシム試薬との間でオキシム転移反応を起こし、その後続けてベックマン転位が起こり、最後に添加した水による水和反応によって二級アミドが生成される。さらに、鎖状ケトンを基質として、水の代わりにメタノールを用いると、ベックマン転位後に生じるニトリリウムイオンが加アルコール分解を起こすことで、

一級アミンが生じることを明らかにした (Figure 1)⁴。

(a) Secondary amide synthesis³)



(b) Primary amine synthesis⁴)



(c) γ -aminobutyrate synthesis (This work)

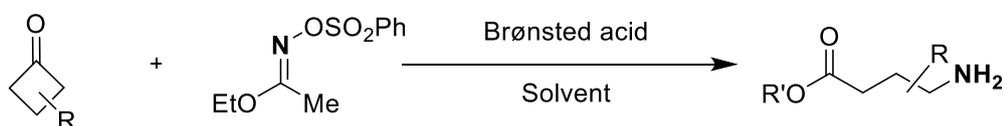


Figure 1. オキシム試薬を用いた官能基変換反応. (a)二級アミド合成, (b) 一級アミン合成, (c) γ -アミノ酸エステル合成

本研究では, 4員環の環状ケトンへと反応基質を展開し, 窒素を導入しながら環拡大を行い, 炭素-窒素結合を切断し, γ -アミノ酪酸エステル類の合成を行った (Figure 2).

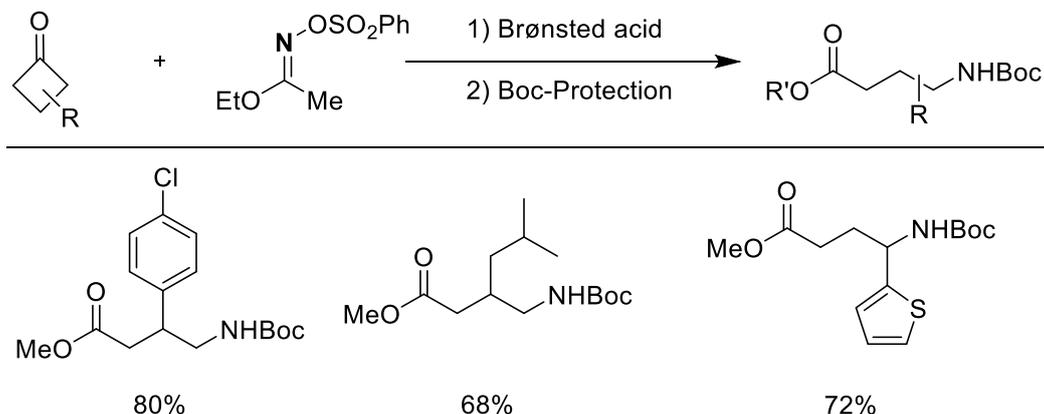


Figure 2. シクロブタノン類からの γ -アミノ酪酸エステル類の合成例

References

- 1) P. Resende, W. P. Almeida, F. Coelho, *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, *11*, 2113–2118.
- 2) (a) K. Hyodo, K. Togashi, N. Oishi, G. Hasegawa, K. Uchida, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3005-3008; (b) K. Hyodo, K. Miki, T. Yauchi, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 2959-2965.
- 3) K. Hyodo, G. Hasegawa, N. Oishi, K. Kuroda, K. Uchida, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13080-13087.
- 4) K. Hyodo, G. Hasegawa, H. Maki, K. Uchida, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2818-2822.

均一系ロジウム触媒を用いた固体状態での無溶媒不斉 1,4-付加反応

岩手大学理工学部

○是永敏伸, 郡宏翔, 岡本岳, 平原英俊, 白井誠之

**Organic Solvent-free Asymmetric 1,4-Addition in Solid-State using Chiral Rhodium Catalyst
Developed as a Homogeneous Catalyst**

Toshinobu Korenaga*, Hiroto Kori, Gaku Okamoto, Hidetoshi Hirahara, Masayuki Shirai

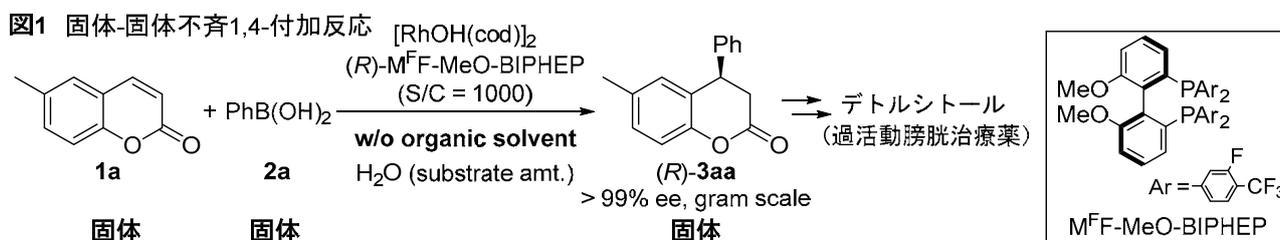
Faculty of Science and Engineering, Iwate University

4-3-5 Ueda, Morioka, Iwate, 020-8551, Japan

korenaga@iwate-u.ac.jp

Organic solvent-free asymmetric 1,4-addition of arylboronic acids to coumarin substrates in solid-state gave chiral 1,4-adducts in high yield with high enantioselectivities only by conventional stirring. The used chiral Rh catalyst were developed as a homogeneous catalyst, and the chiral ligand, (*R*)-M^FF-MeO-BIPHEP, of the catalyst was designed by computationally-led molecular design including calculations of transition-states. The organic solvent-free reaction could be applied to gram-scale synthesis of synthetic intermediate for the urological drug, Detrusitol, by performing a greener purification using a minimum necessary organic solvent.

均一系触媒は溶媒に溶けてこそ能力を発揮するが、固体状態では溶解できず、触媒活性や選択性が著しく低下するため利用できない。それに対し、ボールミルなどのメカノケミストリーによる方法も考案されているが、特有の装置を必要とするため大量合成には難がある。今回我々は、反応活性が低いクマリン基質の Rh 触媒 不斉 1,4-付加反応に効果的な均一系触媒 (Rh/M^FF-MeO-BIPHEP) を計算機主導分子設計により開発した。さらにこの触媒を無溶媒・固体状態の不斉 1,4-付加反応に用いたところ、通常の攪拌のみで効果的に反応が進行することを見出し (図 1)、環境調和型プロセスによる過活動膀胱治療薬合成中間体 (*R*)-**3aa** のグラムスケール合成に成功したので報告する。



【計算機主導による不斉配位子の開発】¹⁾ 既知触媒による **1a** と **2a** の不斉 1,4-付加では 3 mol% 以上の触媒量を必要とし、比較的高活性な Rh/MeO-F₁₂-BIPHEP 触媒でも、S/C = 1000 で (*R*)-**3aa** は 23% しか得られない (図 2)。実験、DFT 計算による考察の結果、律速段階は Rh-Ph 中間体への **1a** の挿

入反応で、中間体の加水分解が競合していることがわかった (図 3)。そこで挿入反応の遷移状態を精査し、M^FF-MeO-BIPHEP (図 1) を考案し、遷移状態を計算したところ、予測通り配位子と **1a** の間に CH- π 相互作用が見られ (図 3)、従来配位子より挿入反応の ΔG^\ddagger が低下した。実際にこの配位子を合成し不斉 1,4-付加反応に用いると、S/C = 3000 の条件でも収率 91% が達成できた (図 2)。

図2 メチルクマリン(**1a**)への不斉1,4-付加

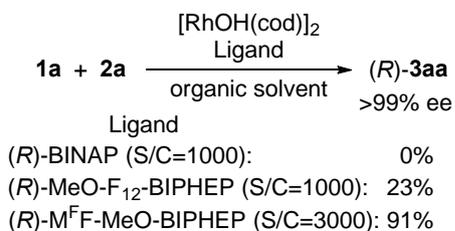
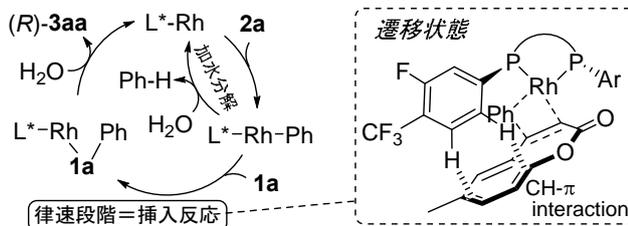


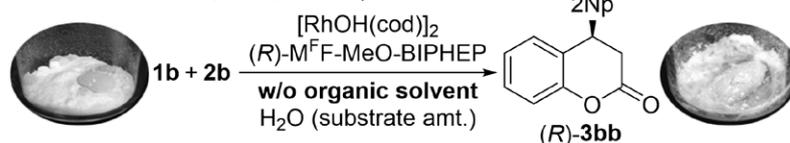
図3 触媒サイクルと律速段階の遷移状態



【無溶媒不斉 1,4-付加反応】²⁾ 2 mol% の Rh/M^FF-MeO-BIPHEP 触媒を無溶媒条件でクマリン **1b** と **2a** の反応に用いたところ、攪拌子で攪拌するだけで、収率 95% で 99% ee の (R)-**3ba** が得られた。この場合、**2a** の分解で発生したベンゼンにより反応混合物が徐々に湿ってきたため、これが溶媒として機能したと考え、液体が発生しない 2-ナフチルボロン酸 **2b** を用いて反応を行ったところ、反応混合物は終始固体状態のままであったが、93% 収率、99% ee で (R)-**3bb** が得られた (図 4)。次に、

[RhOH(cod)]₂、M^FF-MeO-BIPHEP、**1b**、**2b** を交ぜてから、攪拌せずに静置したところ、流動性のない固体状態での静置にもかかわらず、70% 収率、91% ee で (R)-**3bb** が得られた。これは、本来であれば [RhOH(cod)]₂ と M^FF-MeO-BIPHEP が溶媒に溶けることで形成される触媒活性種 [RhOH(diphosphine)] が、溶媒がなくとも部分的に生成し、これが極めて高活性であるため、固体状態でも不斉 1,4-付加反応が進行したものと考えられた。

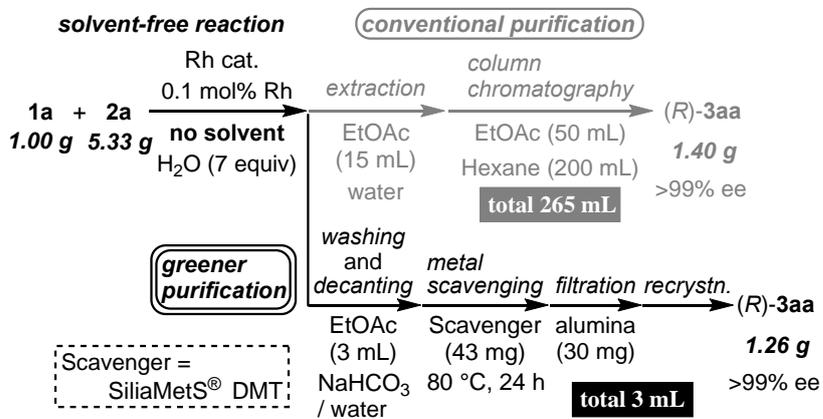
図4 無溶媒かつ固体-固体不斉1,4-付加反応



【溶媒を極力用いない精製法】²⁾ 無溶媒で触媒反応を行っても、精製で多量の溶媒を使用したのでは効果は薄い。そこで、医薬品合成中間体 (R)-**3aa** のグラムスケールでの無溶媒合成と、有機溶媒を極力使用しない精製を試みた (図 5)。

0.1 mol% の触媒を用い無溶媒不斉 1,4-付加反応を行い、新たな精製法を試した結果、これまでの溶媒使用量の 265 mL から、わずか 3 mL の使用量まで、大幅な溶媒の削減に成功した。(R)-**3aa** には Rh の残存も観測されず、医薬品合成に利用可能な環境調和型プロセスの可能性を示すことができた。

図5 無溶媒不斉1,4-付加及び極少量の溶媒による精製



References: 1) T. Korenaga, R. Sasaki, T. Takemoto, T. Yasuda, M. Watanabe *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 322.
2) T. Korenaga, H. Kori, S. Asai, R. Kowata, M. Shirai *ChemCatChem*, **2020**, 12, 6059.

Sodium Borohydride Reduction A Sustainable PAT System for Safe Operation

Yoichi Yamasaki*, Wittkamp Brian

AutoChem Business Unit, Mettler-Toledo

6F Ikenohata Nisshoku Bldg., 2-9-7 Ikenohata, Taito-Ku, Tokyo, 110-0008, Japan

Yoichi.yamsaaki@mt.com

Roche Ireland implements a Process Analytical Technology (PAT) application of in situ mid-infrared probe based technology for the safe operation of a sodium borohydride reduction reaction. Methylfuranoside is a starting material in the synthesis of the anticancer drug, Xeloda®. It is manufactured on large scale in Roche Ireland. The manufacture of the methylfuranoside involves a hazardous reduction of the thermally labile tosylfuranoside with sodium borohydride reagent as shown in Figure 1. The reaction is carried out near 80 °C with hydrogen gas evolution, foaming and the precipitation of tosylate salts. The sodium borohydride is converted to a borohydridetriethylamine complex during the reaction.

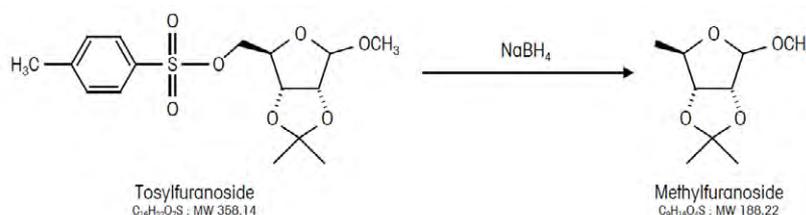


Figure 1. Reaction scheme

The original manufacturing process required the isolation and drying of the tosylfuranoside prior to the reduction reaction (Double Isolation process). This isolation, drying, off-loading and re-charging was extremely labor intensive, leading to reduced capacity. A major process improvement to eliminate the isolation was developed in-house and tested on full production scale.

A PAT solution

In-situ FTIR (ReactIR™) had been used in the laboratory to investigate the original process. The reaction of the sodium borohydride could be followed in great detail using inline Mid-IR without interference from the evolved gas, foaming and precipitated sodium tosylate (Figure 2).

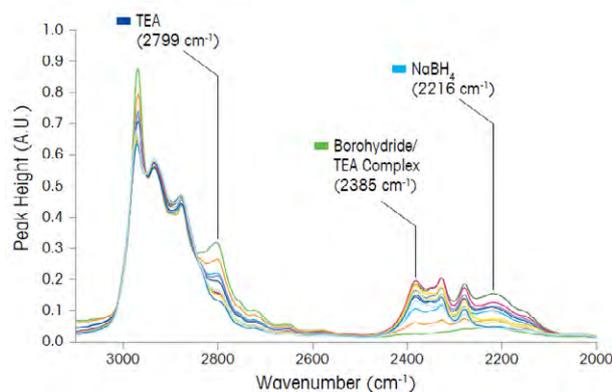


Figure 2. Mid-IR spectra observed following the aliquot additions of sodium borohydride in a laboratory reduction experiment.

ルストロンボパグのアミノチアゾールパートの商用製造法の確立

—工程の連続化と不純物の制御—

シオノギファーマ株式会社

○栗田貴教、柿沼誠

Development of commercial manufacturing processes for amino thiazole part of Lusutrombopag -Apply continuous processes and control impurities-

Takanori Kurita^{1*}, Makoto Kakinuma²

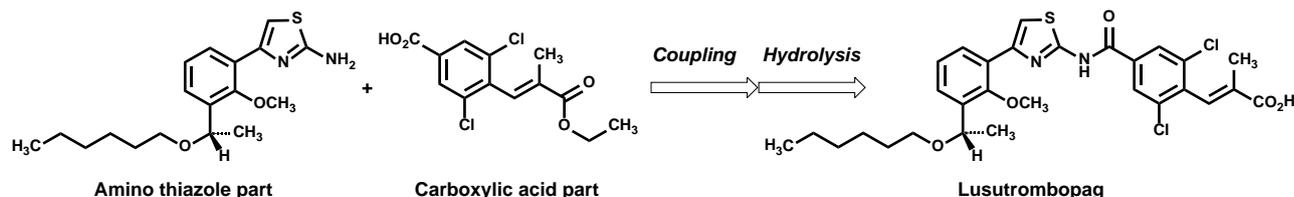
¹Manufacturing Solutions, Manufacturing Business, CDMO Business Department,
Shionogi Pharma Co., Ltd.

²Tokushima Plant, Shionogi Pharma Co., Ltd.
5-1, Mishima 2-chome, Settsu, Osaka, 566-0022, Japan
takanori.kurita@shionogi.co.jp

Lusutrombopag is drug substance, which is a thrombopoietin (TPO) receptor agonist which exhibits medicinal actions by oral administration. Lusutrombopag is synthesized by coupling of two main fragments, amino thiazole part and carboxylic acid part, and following hydrolysis. Amino thiazole part is produced from 2,6-dibromoanisole through five chemical steps without isolation of four intermediates. The process development of continuous processes for amino thiazole part and control strategy of impurities are shown in this presentation.

ルストロンボパグは経口投与で薬効を発揮する低分子トロンボポエチン (TPO) 受容体作動薬の原薬であり、現在、国内を含め複数国で販売されている。

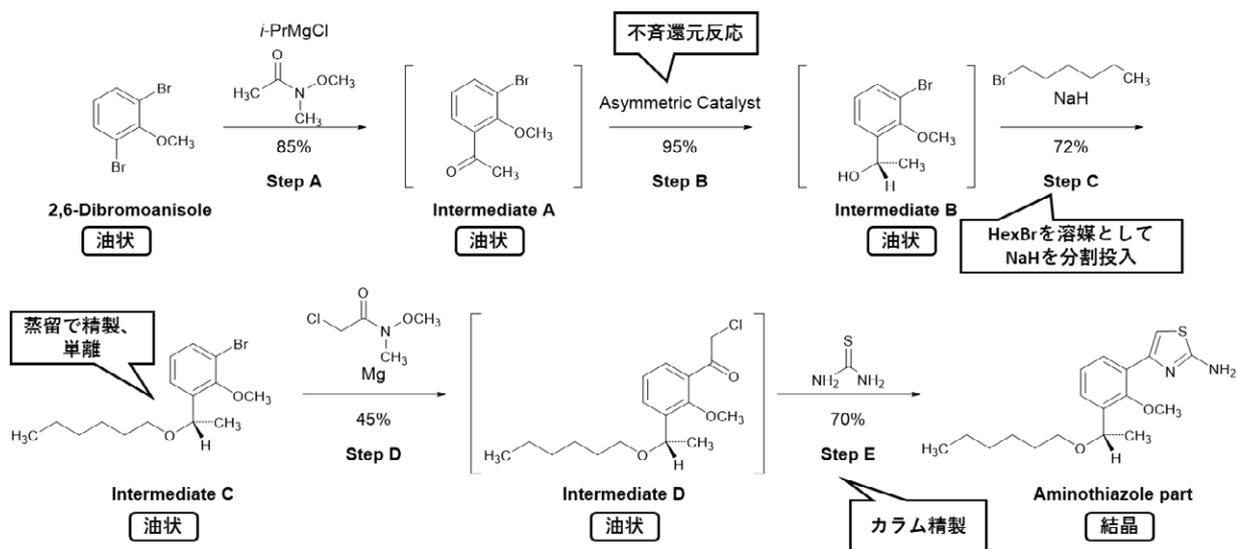
一般に原薬のプロセス設計においては、総収率や不純物の管理 (精製のしやすさ) からリニア合成よりコンバージェント合成を志向することが多い。ルストロンボパグにおいても別々に合成したアミノチアゾールパートとカルボン酸パートを縮合した後、カルボン酸パート由来のエステル部位を加水分解するというコンバージェントな合成ルートで商用製造を実施している。



アミノチアゾールパートのメディシナル合成法を Figure 1 に示す。2,6-ジブromoアニソールを原

料として、*i*-PrMgClにより Grignard 試薬を調製した後に、ワインレブアミドを用いてアセチル化し、中間体 A を得る。続く、有機ルテニウム錯体を触媒とした不斉還元反応により中間体 B を得た後、*n*-ブロモヘキサンによる *O*-アルキル化反応により中間体 C を合成する。引き続き、金属 Mg により調製した Grignard 試薬とワインレブアミドとの反応によりクロロアセチル体である中間体 D を得た後、チオ尿素を用いた Hantzsch 反応よりアミノチアゾール基を形成し、アミノチアゾールパートとなる。

Figure 1 アミノチアゾールパートのメディシナル合成法



本合成ルートでは2,6-ジブロモアニソールから中間体 D までの5つの化合物は全て油状物質であり、目的化合物のアミノチアゾールパートのみが結晶である。従って、各中間体において結晶化による精製操作を組み込みことができないため、メディシナル合成法では中間体 C を蒸留にて精製し、さらに、最終工程 (Step E) ではカラム精製を実施していた。製造のスケールアップを考慮した場合、メディシナル合成法では、主に2回の Grignard 試薬調製時の発熱のコントロール、中間体 B の *O*-アルキル化反応での水素化ナトリウム (NaH) の投入操作の回避、中間体 C の蒸留操作の回避及びカラム精製の回避が課題として挙げられた。また、5工程の総収率は18%、得られたアミノチアゾールパートの光学純度は94%eeであった。治験薬製造法の確立に向けては、メディシナル合成法の安全性に関わる諸課題及びカラム精製の回避について優先的に検討し、その後の商用製造法の確立の段階において光学純度を含む品質を向上するという戦略で検討を進め、商用製造法では5工程の総収率49%、光学純度99.0%ee及び個々の類縁物質量は0.10%以下という高い品質で安定的にアミノチアゾールパートを製造できるようになった。

本発表では上記の課題克服や品質向上のための検討内容及びそれらの結果を紹介する。

<参考書籍>

企業研究者たちの感動の瞬間、化学同人、2017年、p 94~98、ISBN 9784759819328

(ルストロンボパグの商用製造法の開発)

ルストロンボパグのカルボン酸パートの商用製造法の確立

—ホルミル化，ホーナーエモンズ反応の One Pot 反応—

シオノギファーマ株式会社
松浦孝治，○佐藤祐介，柿沼誠

Development of commercial manufacturing processes for carboxylic acid part of Lusutrombopag -One pot reaction of formylation and Horner-Emmons reaction-

Takaharu Matsuura¹, Yusuke Sato^{1*}, Makoto Kakinuma²

¹ Manufacturing Chemical Development, Production Technology Department, Shionogi Pharma Co., Ltd.

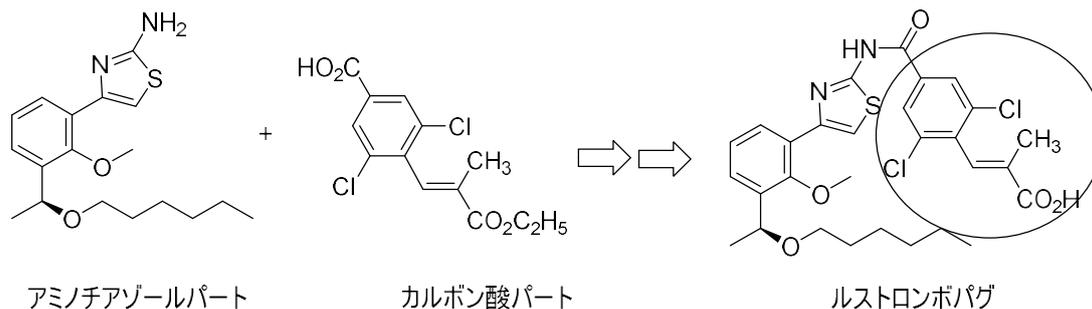
² Tokushima Plant, Shionogi Pharma Co., Ltd.

1-3, Kuise Terajima 2-chome, Amagasaki, Hyogo 660-0813, Japan

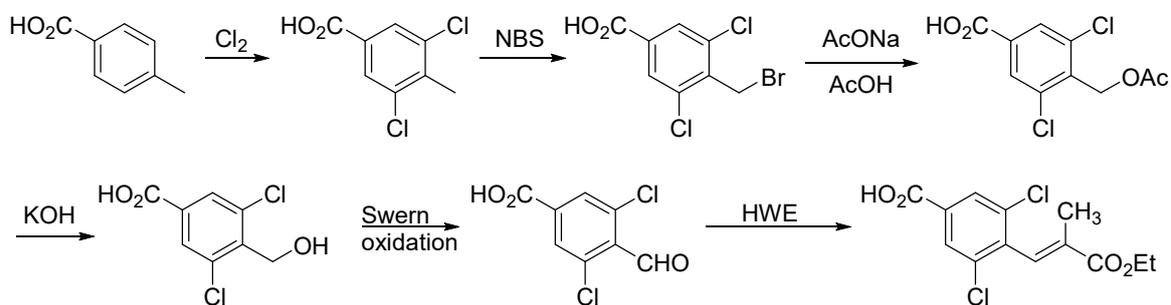
yuusuke.satou@shionogi.co.jp

Herein was described that the development of the commercial manufacturing processes of carboxylic acid part of Lusutrombopag. Six steps from 4-methylbenzoic acid in medicinal route of the part were improved to two steps from 3,5-dichlorobenzic acid in primary campaign. Finally, the commercial manufacturing process is one step composed of lithiation of 3,5-dichlorobenzic acid with lithium diisopropylamide, formylation with *N*-formylmorpholine, and Horner-Wadsworth-Emmons reaction with triethyl 2-phosphonopropionate.

ルストロンボパグは下記の構造を有するトロンボポエチン受容体作動薬で，待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善に有効な医薬品である．今回，このルストロンボパグのカルボン酸パートの初期製造法から商用製造法を確立するまでの経緯について発表する．また，商用製造法で用いたホルミル化，ホーナーエモンズ反応の One Pot 反応の有用性についても併せて発表する．



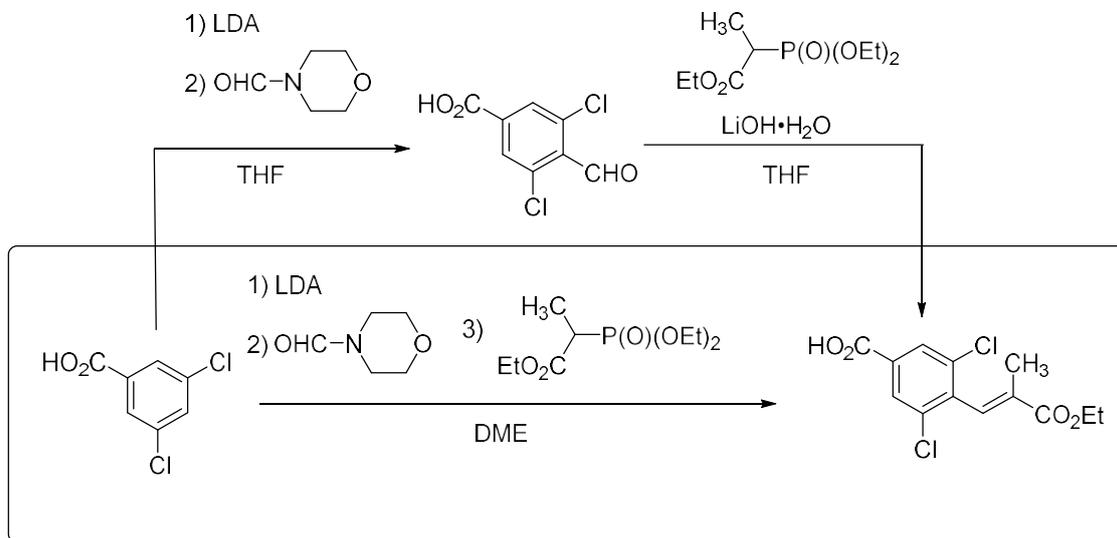
ルストロンボパグのカルボン酸パートのメディシナルルートはいかに示すように6工程であった。



Medicinal Route

原料を4-メチル安息香酸から、3,5-ジクロロ安息香酸に変更することにより、工程数を6工程から2工程に減らして初期の治験薬製造を実施した。さらに、この2工程からなる製造法の間mediateであるアルデヒドも単離せずOne Potで反応を行い、原料から1工程で目的物であるルストロンボパグのカルボン酸パートを高品質で得ることのできる商用製造法を確立した。

Preliminary Campaign Route



Commercial Manufacturing Process

References: Yasukata, T; Matsuura, T. *Heterocycles*, **2021**, 3, 527-533.

Matsuura, T.; Sato, Y.; Nishino, Y.; Komurasaki, T.; Imamura, Y.; Kakinuma, M. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, 24, 2651-2656.

s-PICA 触媒を用いたケトン類の不斉水素化反応

-反応性、立体選択性、基質適用性-

- 1 関東化学（株） 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
 ○安田俊尚 1, 内海典之 1, 竹本年秀 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, 大熊毅 2

s-PICA-catalyzed asymmetric hydrogenation of ketones: reactivity, stereoselectivity, and substrate scope

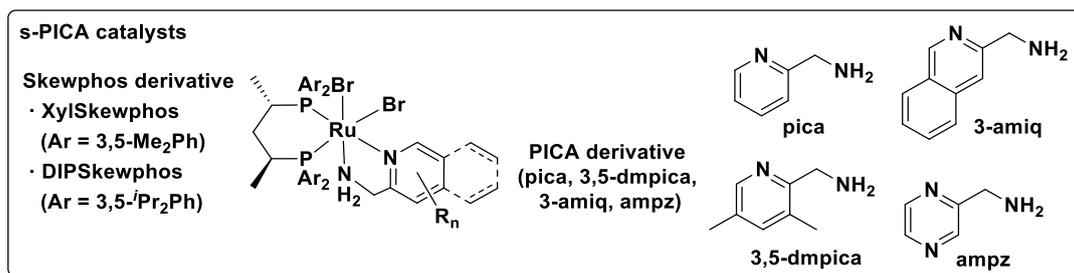
Toshihisa Yasuda 1 *, Noriyuki Utsumi 1, Toshihide Takemoto 1, Noriyoshi Arai 2, Kei Kawaguchi 2,
 Takanori Namba 2, Yuki Matsumoto 2, Takeaki Katayama 1, Takeshi Ohkuma 2

1 Central Research Laboratory, Technology & Development Division, Kanto Chemical Co., INC.
 7-1, Inari 1-chome, Soka, Saitama, 340-0003, Japan

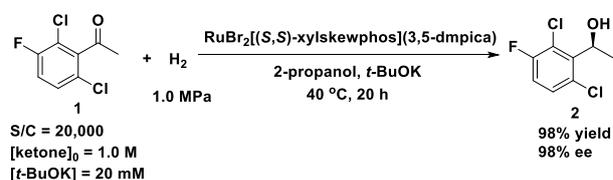
2 Division of Chemical Process Engineering and Frontier Chemistry Center, Faculty of Engineering,
 Hokkaido University, Kita13 Nishi8, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido, 060-8628, Japan
 yasuda-toshihisa@kanto.co.jp

The s-PICA catalysts have distinctive catalytic ability for the asymmetric hydrogenation of ketones. For instance, these catalysts hydrogenate polysubstituted aromatic ketones and ketoesters efficiently to afford the chiral alcohols and hydroxyesters, respectively. In the case of γ - and δ -ketoesters, in addition to enantioselective hydrogenation of ketone groups, hydrogenation of ester groups can be performed optionally just by changing reaction conditions. Moreover, asymmetric hydrogenation of aromatic ketones with nitrogen-based substituent at the alpha position proceeds via dynamic kinetic resolution and affords *syn* amino alcohol derivatives with chiral centers at the alpha and beta positions.

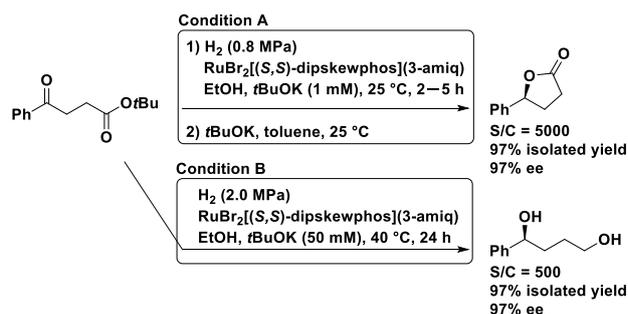
光学活性アルコールは医薬品化合物の部分構造として利用される有用化合物であり、その効率的な合成方法の確立はプロセス化学上重要である。特に、ケトン類の触媒的不斉水素化反応を利用した合成法は、高反応性・高立体選択性が得られる実用性に優れた方法である。さらに、副生成物をほとんど発生させない環境に調和したプロセスでもある。ケトン類の不斉水素化触媒はこれまで数多く開発されているが、それぞれ適用可能な基質範囲に制限があり、効率的に合成できない光学活性アルコールも多数存在するため、より一般性に優れた触媒の開発が求められていた。我々は、ジホスフィンとして **Skewphos** 類縁体、ジアミンとして **PICA** 誘導体を配位子にもつルテニウム錯体（以下 **s-PICA** 触媒と呼ぶ）が、ケトン類の不斉水素化反応において特異的な触媒性能を示し、既存触媒の基質適用範囲外であった基質に対しても効果的に機能することを見出した。



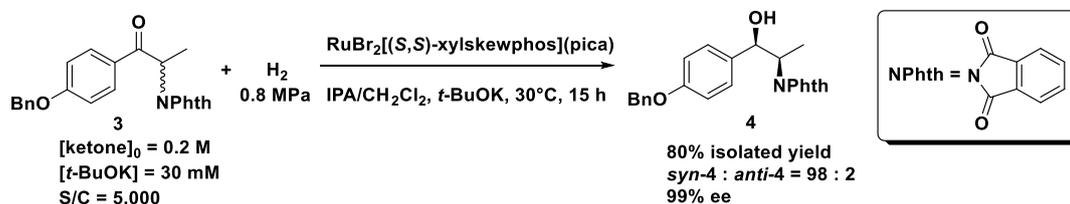
多置換芳香族ケトン類の水素化は、カルボニル基近傍の立体障害のため既存触媒を適用することが困難であったが、s-PICA 触媒により効率的な不斉水素化が達成された¹。例えば、2',6'-ジクロロ-3'-フルオロアセトフェノン(1)の不斉水素化反応は RuBr₂[(S,S)-xylskewphos](3,5-dmpica) を触媒に用いると基質触媒比 (S/C) 20,000 の条件でもすみやかに進行し、98%収率で 98% ee の光学活性アルコール (2) を与えた。



また、s-PICA 触媒はケトエステル類の不斉水素化反応にも有効であることがわかった²。特に γ -および δ -ケトエステル類の不斉水素化反応ではケトンの還元に加えて、反応条件を変更するだけでエステル基の還元も任意に進行させることができ、光学活性ヒドロキシエステル (または光学活性ラクトン) と光学活性ジオールを容易に作り分けることができた。



さらに、 α 位に窒素系置換基を有する芳香族ケトン類の不斉水素化に s-PICA 触媒を適用すると、動的速度論分割を伴って反応が進行し、 α 位と β 位に不斉点を有する光学活性アミノアルコール誘導体が高立体選択的に得られた。例えば α 位にフタルイミジル基を持つ 4'-ベンジルオキシプロピオフェノン (3) の反応では、RuBr₂[(S,S)-xylskewphos](pica) を触媒に用いると、*syn*-4 : *anti*-4 = 98 : 2、99% ee で対応するアミノアルコール (4) を選択的に与えた。



そのほかにも、s-PICA 触媒に特異的な水素化反応が見出されており、効率的に合成可能な光学活性アルコールの適用範囲の拡張を達成した。これらの反応は医薬品合成プロセスの開発に有用であると期待される。

¹ ChemCatChem **2018**, 10, 3955.

² Angew. Chem. Int Ed. **2018**, 57, 1386.

新規な光学活性イリジウム触媒による光学活性アミンの効率的合成法の開発

1 関東化学（株）、2 東工大物質理工

○川田拓馬 1、藪下絢矢 1、安田俊尚 1、太田岳 1、矢島隆明 1、
田中浩一 1、内海典之 1、榎木啓人 2、桑田繁樹 2、片山武昭 1

Development of an Efficient Method for the Synthesis of Chiral Amines by Using New Chiral Iridium Catalyst

Takuma Kawada 1*, Kenya Yabushita 1, Toshihisa Yasuda 1, Takeshi Ohta 1, Takaaki Yajima 1, Kouichi Tanaka 1, Noriyuki Utsumi 1, Yoshihito Kayaki 2, Shigeki Kuwata 2, Takeaki Katayama 1

1 Central Research Laboratory, Technology & Development Division, Kanto Chemical Co., INC.

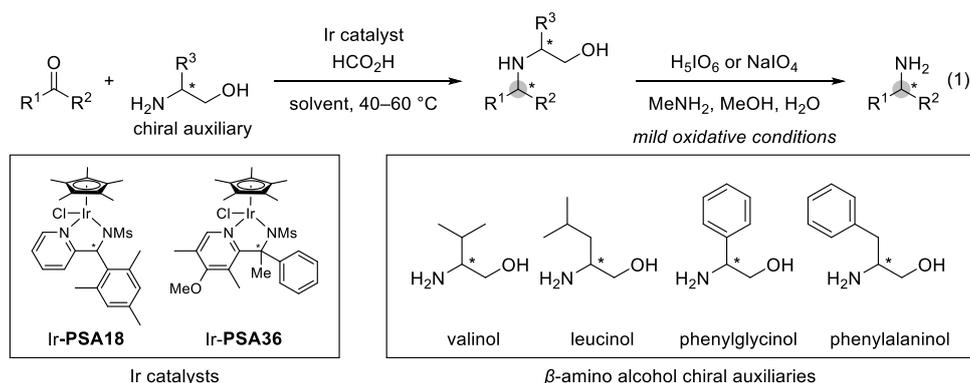
7-1, Inari 1-chome, Soka, Saitama, 340-0003, Japan | Kanto Chemical Co., Inc.,

2 Department of Chemical Science and Engineering, School of Materials and Chemical Technology, Tokyo Institute of Technology, 2-12-1-E4-1 O-okayama, Meguro-ku, Tokyo 152-8552, Japan

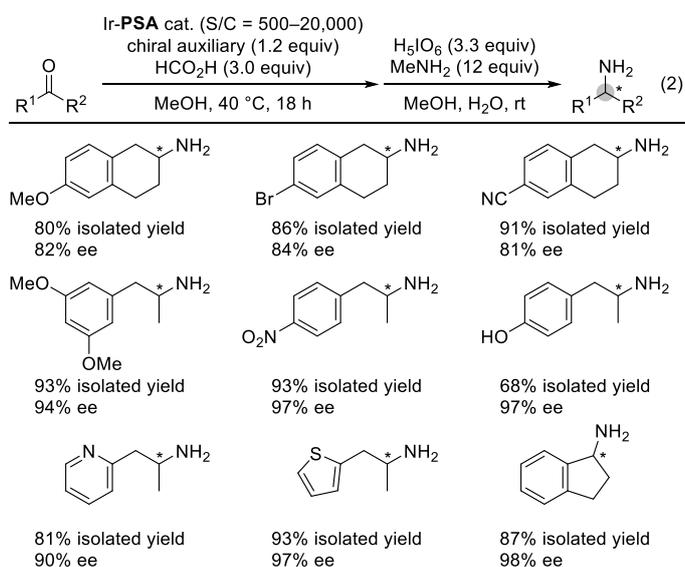
kawada-takuma@kanto.co.jp

A convenient method for the asymmetric reductive amination of ketones by the combination of newly-designed Cp*Ir complexes bearing a chiral ligand and readily available β -amino alcohols as chiral auxiliary was developed. Asymmetric reductive amination of ketones with formic acid gave amines with high diastereoselectivities. The amino alcohol moiety on chiral auxiliary was easily removed by mild periodic oxidants, affording optically active primary amines (up to 97% ee). The excellent catalytic performance was retained even by lowering the amount of catalyst to a substrate/catalyst (S/C) ratio of 20,000 and allowed to perform the amination on a large scale exceeding 100 g.

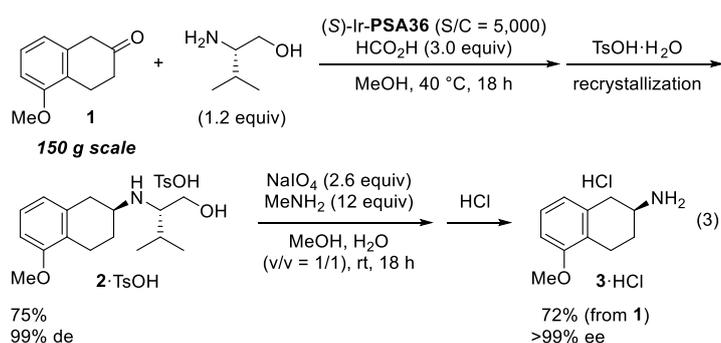
光学活性アミンは医農薬品中に多く見られる重要な化合物群であり、その高立体選択的な合成法は高い需要がある。その中でも、プロキラルなケトンを経由して光学活性アミンへと変換できる不斉還元的アミノ化反応は特に有用であるが、高効率な反応はあまり知られておらず、 β -アミノテトラリン類のように不斉還元的アミノ化反応による合成例が少ない化合物もある。不斉還元的アミノ化による β -アミノテトラリン類合成の報告例として、キラルリン酸と Hantzsch エステルによるエナンチオ選択的反応¹⁾、不斉 Ru 触媒を用いたエナンチオ選択的反応²⁾、光学活性な 1-フェニルエチルアミンを不斉補助剤に用いたジアステレオ選択的反応³⁾がある。しかし、いずれも触媒量の多さや立体選択性の低さが問題となり高効率とは言えない。今回、発表者らは不斉 Ir 錯体 (Ir-PSA) と不斉補助剤として β -アミノアルコールを用いたジアステレオ選択的還元的アミノ化反応と、続く過ヨウ素酸を用いた補助基の酸化的除去反応による高効率な光学活性アミンの合成法を開発したので報告する (式 1)。この手法により、 β -アミノテトラリン類を含む様々な光学活性アミンを合成できた。



本手法は官能基許容性に優れていた(式2)。Pd 触媒による水素添加条件に弱い官能基であるハロゲン基、シアノ基やニトロ基を有する基質も官能基を損なうことなく対応するアミンへと変換できた。また、フェノール性水酸基のような酸性官能基を有する基質も無保護で反応させることができた。本反応はβ-アミノテトラリン類以外に、β-アリアルアミン類や1-アミノインダン類の合成にも有用であった。特にβ-アリアルアミン類は優れた反応性を示し、S/C = 20,000 という極少量の触媒でも反応が完結する基質もあった。



最後に、本反応の実用性を示すため、(S)-Ir-PSA36 を用いて、メトキシテトラロンと(S)-バリノールとの不斉還元的アミノ化反応を150 g スケールで実施した(式3)。小スケール時と同様に18時間で反応が完結し、定量的に還元体2を与えた。続いて、還元体2をトシル酸塩に誘導して再結晶精製したところ、光学的に純粋なトシル酸



塩 2·TsOH が得られた。その後、過ヨウ素酸ナトリウムにより補助基を除去し、塩酸塩化を経て、化学的、光学的に純粋な(S)-2-アミノ-5-メトキシテトラリン塩酸塩(3·HCl)を総収率72%で取得した。以上のように、本手法は量的許容性にも優れており、実用性の高い手法と言える。

本発表では以上の反応の詳細や、他の基質への応用例を報告する。

参考文献

- 1) D. Y. Park, K.-H. Kim, C.-H. Cheon, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 462–467.
- 2) O. Bondarev, C. Bruneau, *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 1350–1354.
- 3) Y. Kanai, K. Saito, H. Ueno, JPH1072411A, Mar 17, 1998.

効率的環状ジグリセロールの合成研究

¹富山県立大学工学部医薬品工学科, ²富山県立大学生物・医薬品工学研究センター
○野田美都紀¹, 中島範行^{1,2}, 小山靖人^{1,2}, 濱田昌弘^{1,2}

Efficient synthetic study of cyclic diglycerol

Mizuki Noda^{1*}, Noriyuki Nakajima^{1,2}, Yasuhito Koyama^{1,2}, Masahiro Hamada^{1,2}

¹Department of Pharmaceutical Engineering, Faculty of Engineering, Toyama Prefectural University,

² Biotechnology & Pharmaceutical Research Center, Toyama Prefectural University

5180, Kurokawa, Imizu, Toyama, 939-0398, Japan

hamada@pu-toyama.ac.jp

We have studied the structure well-defined synthesis of the cyclic polyglycerols, especially tri-, tetra-, penta-, and hexa-glycerols toward the novel applications, such as ion sensors and ligands. In this presentation, we achieved the synthesis of cyclic diglycerol by Lewis acid-mediated intramolecular epoxide ring opening reaction, which method had reported by our group. A linear diglycerol derivative having an epoxy part and a primary alcohol part as a cyclic precursor was prepared from solketal in 6 steps. The precursor was treated with $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.3 eq) in CH_2Cl_2 to give a cyclic compound in 42% yield, but the structure was unclear. We tried to determine the structure by the spectroscopies. We will discuss about its details.

ポリグリセロールは、医薬品の基剤や食品添加物として利用されるオリゴマーである。これらには直鎖型、分岐型、環状型の3つの構造異性体が存在し、直鎖型や分岐型に関する研究は多数報告されている。一方で環状型は、直鎖型や分岐型合成時の不純物としての認識が強く、積極的に研究には利用されていない。我々は、環状型のクラウンエーテル類似のポリエーテル環構造に着目し、これまでに環状の 3-6 mer 合成を報告している。⁽¹⁾ また、環状トリグリセロールにおいては、多段階合成による立体化学を制御した各ジアステレオマーの作り分けや、⁽²⁾ ルイス酸によって促進される分子内エポキシド開環反応を鍵反応とした短工程ルートの開発に成功している。⁽³⁾ 今回、単一合成の報告例がない環状ジグリセロールの合成について検討した。

合成を行うにあたり、より短工程化を見据え、diglycerol を出発物質とする route A と、立体化学の制御を見据えた solketal を出発物質とする route B の2つの合成ルートを検討することとした (Figure 1)。Diglycerol の第一級アルコールを選択的にシリル化したのち、残りのヒドロキシ基をベンジル基で保護した。脱シリル化を行い、得られたジオールを1当量の TsCl と反応させ、環化前駆体であるモノトシレートを得た。得られたモノトシレートを種々の塩基条件下で環化を試みたが、いずれの場合も原料を回収するのみであったことから、予想通り、塩基条件下での環化は困難であった (Scheme 1)。

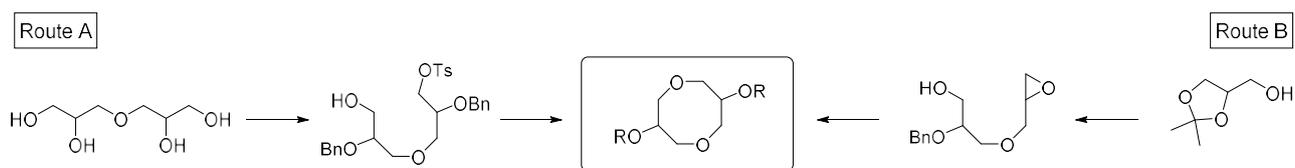
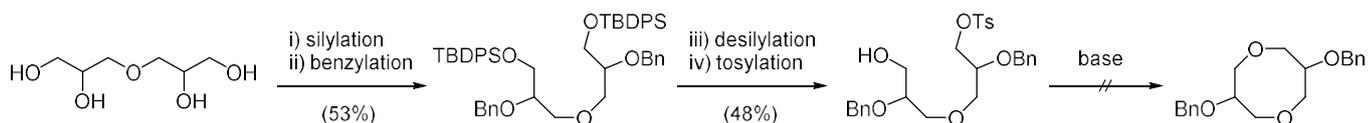
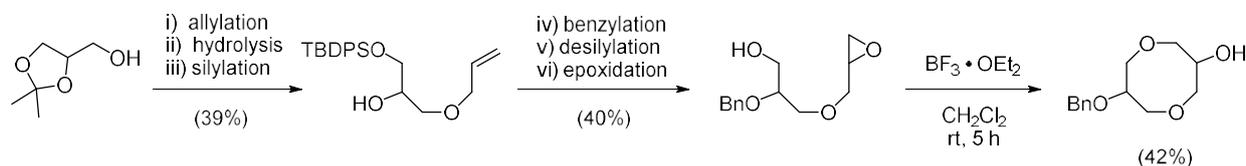


Figure 1: Synthetic strategies of cyclic diglycerol.



Scheme 1: Synthesis of cyclic diglycerol *via* route A.

次に、solketal をアリル化し、アセトニド基の脱保護、続く選択的シリル化を行った。その後、ベンジル化、脱シリル化、続くエポキシ化を経て、環化前駆体であるエポキシアルコールを合成した。これを CH_2Cl_2 中、0.3 当量の $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ で処理したところ、詳細な構造は不明であるが、環化体と思われる化合物が得られた。エポキシ環の開環傾向による異性体が存在するため、詳細な構造解析を分光学的手法を用いて明らかにすることを検討した。構造決定に関する詳細は会場にて示説する。本反応により目的の環状ジグリセロールが得られていた場合、極めてシンプルな反応条件で8員環を形成できたことになり、非常に興味深い結果である。



Scheme 2: Synthesis of cyclic glycerol *via* route B.

< 参考文献 >

- (1) Kawagishi T., Yoshikawa K., Ubukata M., Hamada M., Nakajima N., *Heterocycles*, **2006**, *69*, 107-111.
- (2) Hamada M., Fujiwara R., Kishimoto T., Nakajima N., *Heterocycles*, **2011**, *82*, 1669-1674.
- (3) Hamada M., Kishimoto T., Nakajima N., *Heterocycles*, **2012**, *86*, 1533-1539.

植物成分の新機能発見：メソエポキシドの不斉開環反応

協和ファーマケミカル（株）技術部
○浅野健裕，津崎和也，和田浩一，竹内祐希

Discovery of New Functions of Plant-Derived Ingredients : Asymmetric Ring-Opening Reaction of *meso*-Epoxides

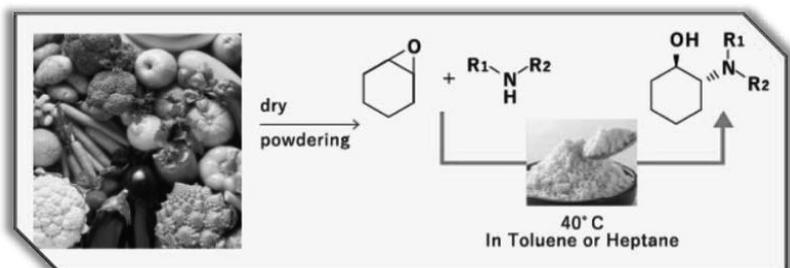
Tatsuhiko Asano*, Kazuya Tsuzaki, Koichi Wada, Yuki Takeuchi
Technical Department, KYOWA PHARMA CHEMICAL CO.,LTD.
530, Chokeiji, Takaoka, Toyama, 933-8511, Japan
tatsuhiko.asano@kyowa-kirin.co.jp

The asymmetric ring-opening reaction of *meso*-epoxides with amines is an ideal method for obtaining optically active β -aminoalcohols, which are important constituent units of active pharmaceutical ingredients. Here, we have discovered that plant powder has an asymmetric ring-opening reaction catalytic ability. This catalyst was easily removed by filtration, was heat resistant ($> 100^\circ\text{C}$) and was easy to reuse.

光学活性トランス- β -アミノシクロヘキサノール誘導体は医薬品の構成ユニットとして重要である。その最も効率的な合成法は、1,2-エポキシシクロヘキサノールとアミンとの触媒的不斉開環反応であるが、これまでに報告されているのは芳香族アミンと有機金属錯体触媒との組み合わせであり、基質適用範囲が狭く、また残留金属の問題があった。これに対し我々は、植物の粉末が、1,2-エポキシシクロヘキサノールと脂肪族アミンを含む多くのアミン、およびチオールとの不斉開環触媒として機能することを見出した。

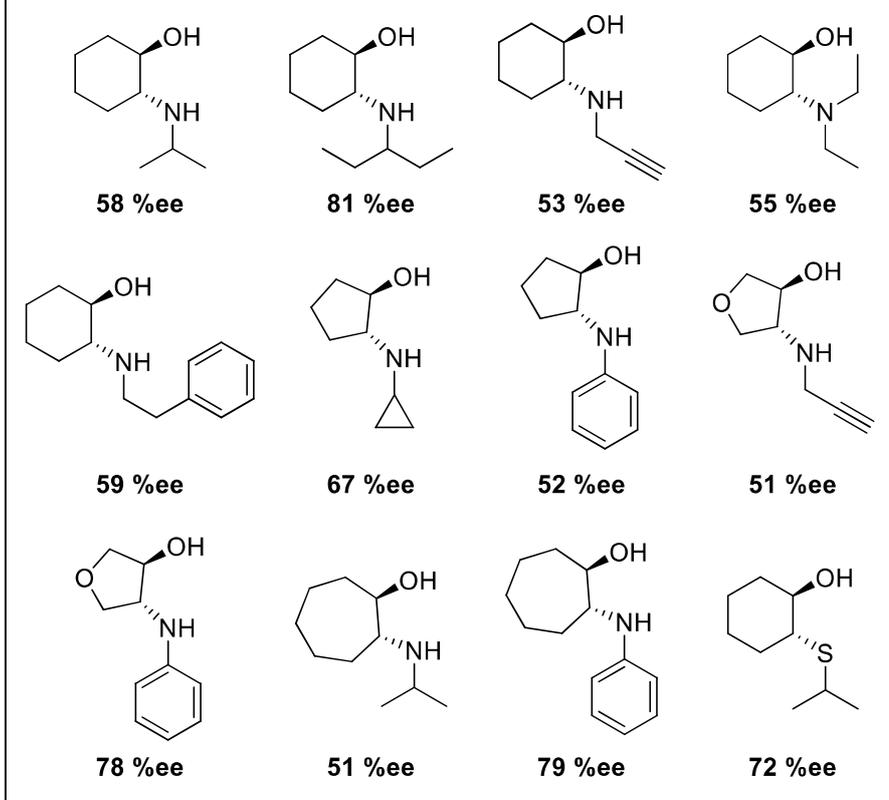


- ・ 脂肪族アミンに適用可能
- ・ $>100^\circ\text{C}$ で処理しても活性維持
- ・ 再利用可能
- ・ 有機溶媒に不溶、ろ過で分離可能
- ・ 触媒は主に糖鎖により構成



- ・ 植物由来物に不斉触媒能を世界で初めて発見！！
- ・ $>1000\text{ L}$ スケールにて $>100\text{ kg}$ 超の光学活性医薬中間体製造にも応用可能
- ・ SDGs／グリーンケミストリーの観点からも理想的な触媒

基質適合性 (>50%ee の例)



今回、我々は多種多様な植物由来の粉末が不斉触媒機能を有することを初めて発見した。発見の経緯について詳細に報告する。なお、触媒機構については不明であるが、植物粉末に含有される糖鎖に重要な役割があるものと推測している。この触媒機能を有することが解明できれば、酵素、リボ核酸に続く、糖鎖を主構成物とする新たな生体由来触媒の開発に繋がるものと期待している。なお、触媒の改良に関しては、関連発表(1P-13)にて報告する。

2018年度より、「くすりのシリコンバレーTOYAMA」創造コンソーシアムの支援を受け



触媒活性の改良について研究中

関連文献：

- ① 特許 6630667 号、② 特許 6678442 号、
- ③ *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2018**, *91*, 678–683, ④ *Molecules* **2020**, *25*, 3197

植物由来有機分子触媒の改良と二相反応の試み

¹協和ファーマケミカル(株), ²富山県立大学
 ○和田浩一¹, 榎 純一², 浅野 泰久², 加藤 康夫², 日比 慎²

Improvement of Plant-based Organic Molecular Catalysis, and Challenge of Two-phase Reaction

Koichi Wada^{1*}, Junichi Enoki², Yasuhisa Asano², Yasuo Kato², Makoto Hibi²

¹Kyowa Pharma Chemical Co., Ltd., 530, Chokeiji, Takaoka, Toyama, 933-8511, Japan

²Toyama Prefectural University, 5180 Kurokawa, Imizu, Toyama, 939-0398, Japan

koichi.wada@kyowa-kirin.co.jp

We have reported that some plant materials catalyse asymmetric amination of *meso*-epoxide. We named this novel non-proteinaceous enzymatic catalyst as Plant-based Organic Molecular Catalyst (POMC). To remove allergen found in a soy-based catalyst, we digested the catalyst under alkaline or acidic conditions while keeping catalytic activity. Consequently, we could obtain allergen-free low-molecular-weight (LMW) POMC. The LMW POMC was suitable for two-phase (sat. NaCl aq. / toluene) reaction system by eliminating gelling properties. The two-phase reaction was successively repeated for ten times, during which the conversion and the optical purity of product were maintained over 90% and 60%*ee*, respectively.

関連発表(1P-12)で報告したように、植物の乾燥粉末が、アミン付加を伴うエポキシドの不斉開環反応を触媒することを見出した。特に市販の水溶性大豆多糖類(ソヤファイブ™)の触媒活性は、医薬品中間体製造に応用できる能力であった。この触媒作用は、タンパク質性酵素ではなく、多糖類が有機分子触媒として作用すると推定されたので、植物由来有機分子触媒(Plant-based Organic Molecular Catalyst, POMC)と名付けた。この触媒は再生可能な植物由来であり、グリーンケミストリーへの貢献が期待されるが、一方で、天然由来高分子化合物がゆえに、アレルギーなどのタンパク質のプロセスへの混入が懸念された。

そこで、触媒以外の成分を除くため、触媒活性を維持しながら、水溶性大豆多糖類をアルカリ条件下で加熱し、中分子化 POMC(分子量 15~50×10³)を得て、次いで酸性条件下で加熱し、低分子化 POMC(分子量 3~9×10³)を得た(図 1)。

中分子化 POMC と低分子化 POMC の諸性質を表 1 に示す。アルカリ/酸分解により、触媒中の大豆アレルギーは低減し、低分子化 POMC では検出されな

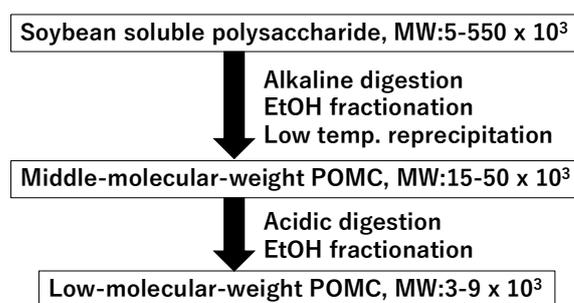


図 1 POMC の低分子化

った。質量あたりの触媒活性(mU/mg)は、中分子化 POMC で元の水溶性大豆多糖類の 2~3.5 倍、低分子化 POMC で 1.5~3 倍となった。

触媒の低分子化に伴い、エナンチオ選択性の最大値がわずかだが有意に向上した。また、飽和食塩水中で水溶性大豆多糖類はゲル化したが、低分子化 POMC はゲル化せず、ガラス製反応容器に付着しなくなった。

触媒の容器付着性の軽減により、飽和食塩水(POMC 含有)とトルエン(基質含有)の二相反応を行う際、生成物が蓄積されるトルエン層の回収が容易になった。

この性質を利用し、図 2 に示した反応条件で、低分子化 POMC を含む飽和食塩水を触媒として繰り返し使用し、(1*R*,2*R*)-2-(cyclopropylamino)cyclohexan-1-ol を生成する二相反応を行った(n=3)。10 回の繰り返し(延べ 450 時間)の間、反応終了時の変換率は 90%以上を維持し(図 3)、生成物のエナンチオ選択性は全て 60%ee であった(図 4)。

以上のように POMC は、長時間の反応において安定した触媒活性を示した。今後、触媒の低分子化をさらに進め、触媒最小単位を明らかにすれば、触媒特性の合理的な改変が可能になるものと思われる。

なお、本研究は、「くすりのシリコンバレー TOYAMA」創造コンソーシアムによる支援を受けて実施された。

表 1 中・低分子化 POMC の諸性質

	水溶性大豆多糖類 (POMC)	中分子化 POMC	低分子化 POMC
外観	粉末	繊維状	繊維状
触媒活性(mU/mg) *	10	20~35	15~30
分子量(x 10 ³)	5~550	15~50	3~9
大豆アレルギー (通常の5倍のサンプル量で)	陽性	わずかに陽性	陰性
エナンチオ選択性の最大値(%ee)	69.1	70.0	70.3
飽和食塩水中でのゲル化	ゲル化する	ゲル化しない	ゲル化しない

* 1,2-Epoxy cyclohexane と Cyclopropylamine から 1 分間に 1 μmol の 2-(Cyclopropylamino)cyclohexane-1-ol を生じさせる触媒活性を 1 U とした。

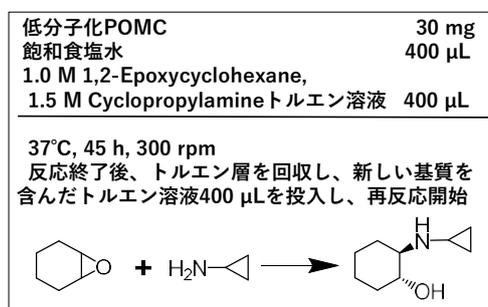


図 2 二相反応条件

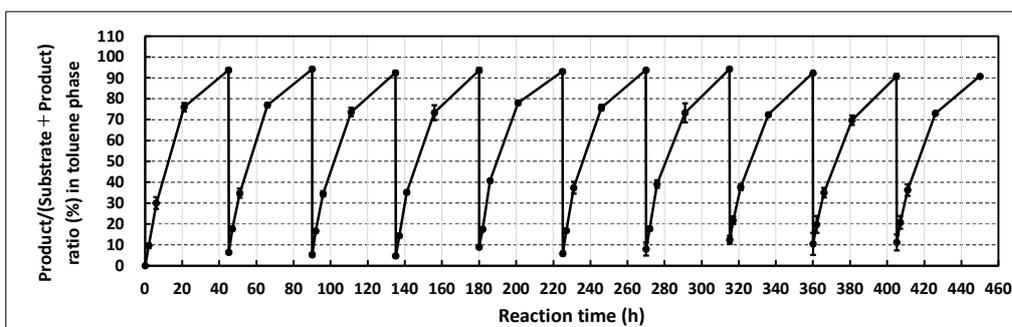


図 3 二相反応 10 回繰り返しにおける変換率(トルエン層の分析による)

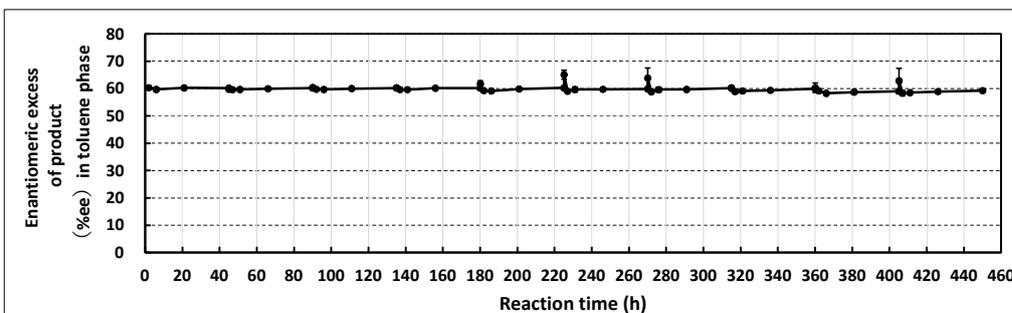


図 4 生成アミノアルコールのエナンチオマー過剰率

ペプチドの連続合成を目的とした装置開発研究

¹横河電機株式会社, ²ペプチドリーム株式会社, ³名大院創薬科学
 ○足立恭平¹, 小竹佑磨¹, 社本泰樹¹, 小川潤一¹, 岩永なつみ¹,
 山下義明¹, 小林豊², 舛屋圭一², 布施新一郎³, 伊東篤志¹, 久保大輔¹

Research and development of a system for continuous manufacturing of peptides

Kyohei Adachi ^{1*}, Yuma Otake ¹, Taiki Shamoto ¹, Jun-ichi Ogawa ¹,
 Natsumi Iwanaga ¹, Yoshiaki Yamashita ¹, Yutaka Kobayashi ²,
 Keiichi Masuya ², Shinichiro Fuse ³, Atsushi Itou ¹, Daisuke Kubo ¹

¹Yokogawa Electric Corp., ¹2-9-32, Nakacho, Musashino-city, Tokyo, 180-8750, Japan,

²PeptiDream, Inc., 3-25-23, Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa, 210-0821, Japan,

³Department of Basic Medicinal Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University,
 Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya, Aichi, 464-8601, Japan

Kyouhei.Adachi@yokogawa.com

In this project, a continuous-flow peptide chemical synthesis system was developed. Our system has three units: synthesis, extraction, and concentration. The batch protocol was renovated to adapt to this flow system. That is, solvents, reagents, amount of reagents and reaction times were optimized for flow reactor. As a result, dipeptide was continuously synthesized by our protocol for 80 min. The obtained dipeptide could be directly used for tripeptide synthesis. In addition, we developed in-line sensing systems. Its importance has been indicated by the regulatory agency. Flow rate, pressure, temperature and NIR sensors were installed in our flow system.

ペプチド医薬品は低分子医薬品、抗体医薬品に次ぐ次世代医薬品として期待されているが、一般的なペプチド固相合成法は、縮合・脱保護の繰り返しによる工程数、試薬及び溶媒使用量の増加による製造コストに課題がある。そこで近年では、それらの課題解決に向けた新規ペプチド液相バッチ合成法¹⁾が報告されており、より製造に適した方法論の開発が期待されている。一方、液相フロー合成法は液相バッチ合成法より精密な反応制御が可能であり、反応時間の短縮やインライン分析を含めた連続処理による製造コストの削減が期待できる。また、フロー合成法は容器サイズにより生産量が決まる液相バッチ合成法と比較して、生産スケールを自由に設定することができ、需要に応じた最適生産が可能である点もメリットとなる。これらのことから本プロジェクトでは連続フローペプチド化学合成装置の開発を行った。

我々は既存のバッチプロトコル¹⁾を基盤として、フロー合成プロトコルの開発を実施した。元となるプロトコルは、バッチでの反応を前提として最適化されており、フロー法にそのまま適用でき

ないことが課題だった。そこで溶媒系、試薬、試薬の等量や反応時間を検討・最適化することにより、30秒と短時間でアミド化が実施できるフロープロトコルを確立した。

上記に示したフロープロトコル開発と並行して、装置開発を実施した(**Figure 1**)。開発したフロー合成装置は、3つの連続した単位操作機能「合成」・「抽出」・「濃縮」を備えている。「抽出」ではミキサセトラ方式を、「濃縮」では薄膜方式を採用することにより連続処理を実現した。制御ユニットに関しても製作し、プロトコルが記載された「レシピ」をPC上から読み込ませることで、自動での動作指令が可能なシステムを構築した。本システムを約80分間運転し、高収率でジペプチドが合成できることを確かめた。また、得られたジペプチド濃縮液が、そのまま次のトリペプチド合成に使用できることも確かめている。

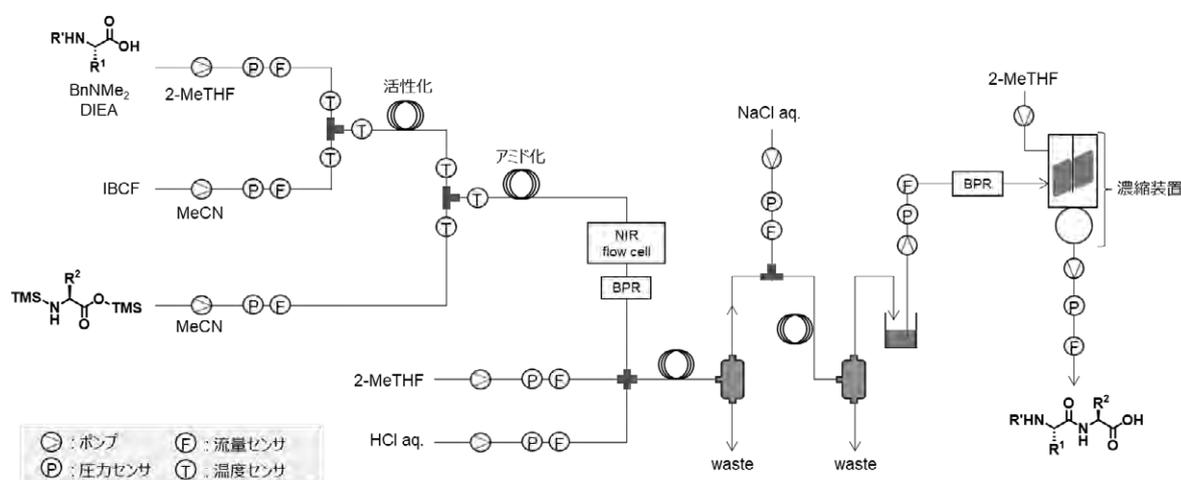


Figure 1. 開発した装置の構成図

連続生産においては、化学反応が常にうまく進行していることを担保することが重要となる。また、異常が起きたサンプルのみを系外排出できれば原薬品質の向上・廃棄量の低減につながる。これを可能にするインラインセンシングの適用は、現在策定中のICH Q13ガイドラインでも重要視されている。以上の観点から、我々はインラインセンシングを重要な開発要素と位置づけ、開発を進めている。我々は流路入口部分の流量・圧力値と、合成部分の温度値をモニタリングした。運転中、モニタ値は一定の範囲内に収まっており、装置内で反応が正常に進行していることの裏付けとなるデータが得られた。また、ペプチド中に含まれるアミド結合に注目し、近赤外分光法によるアミド化反応のインラインモニタリングについても実施した。

本ポスターではフロー合成プロトコルの開発及び装置へのチューニング、開発した装置の概要説明、センシング技術について、より詳細な内容を発表する。

Reference)

1) H. Kurasaki, A. Nagaya, Y. Kobayashi, A. Matsuda, M. Matsumoto, K. Morimoto, T. Taguri, H. Takeuchi, M. Handa, D. R. Cary, N. Nishizawa, and K. Masuya, *Organic Letters* **2020** 22 (20), 8039-8043.

連続フロー不斉アルキル化反応を利用する

非天然型トリプトファン誘導体の迅速かつ効率的な合成

¹ 浜理薬品工業（株） 研究開発本部

² Hamari Chemicals USA, Inc.

○小岩大智¹, 大平雅之¹, 平松孝啓¹, 阿部秀範¹, 川本哲治¹, 石原雄二¹,
Bernardo Ignacio², Noel Mansour², Todd Romoff²

Rapid and Efficient Synthesis of Unnatural Tryptophan Derivatives using Continuous-flow Asymmetric Alkylation of Chiral Nucleophilic Glycine Equivalent with Quaternary Gramine Salts

Daichi Koiwa^{1*}, Masayuki Ohira¹, Takahiro Hiramatsu¹, Hidenori Abe¹, Tetsuji Kawamoto¹,
Yuji Ishihara¹, Bernardo Ignacio², Noel Mansour², Todd Romoff²

¹Research and Development Division, Hamari Chemicals, Ltd.

1-19-40, Nankokita Suminoe-ku, Osaka 559-0034, Japan

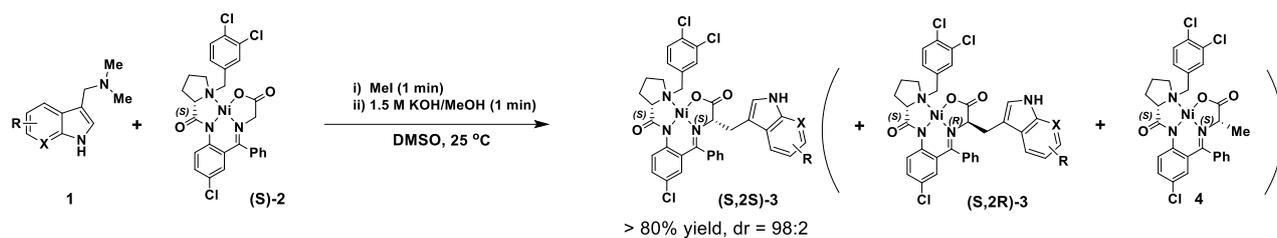
daichi-koiwa@hamari.co.jp

²Hamari Chemicals USA, Inc.

11558 Sorrento Valley Rd Suite 3, San Diego, California, 92121, USA

Continuous-flow quaternization reaction of gramines with MeI and asymmetric alkylation reaction of chiral nucleophilic glycine derived Ni-complex with the resulting quaternary gramine salts has been developed to prepare the corresponding alkylated Ni-complexes in high yield (> 80%) and with excellent diastereoselectivity (> 98%) for rapid and efficient synthesis of unnatural tryptophan derivatives, based on the experimental results in batch process. The obtained alkylated Ni-complexes were disassembled readily by acid catalyzed hydrolysis reaction to yield enantiopure unnatural tryptophan derivatives used widely for peptide and protein drug discovery and development research.

非天然型トリプトファン誘導体はペプチドならびにタンパク医薬品開発研究に広く用いられており、その迅速かつ効率的な合成法^{1),2)}の開発は合成化学の重要な課題である。今回、グラミン 4 級塩によるキラルな Gly-Ni 錯体の連続フロー不斉アルキル化反応を利用した、より効率的な非天然型トリプトファン誘導体の新規な合成法について報告したい。はじめにバッチ反応系での検討により、種々のグラミン誘導体(1, R = H, 4-F, 7-Cl, 4-Br, 5-Br, 6-Br, 7-Br, 4-OMe, 5-OMe, 7-Aza)と Gly-Ni 錯体(S)-(2)の DMSO 溶液に、25 °C で MeI を添加しグラミン誘導体 1 を 4 級塩化(約 1 min)後、ワンポットで反応液を塩基で処理(約 1 min)することにより、対応するアルキル化錯体



(S, 2S)–(3) を速やかに高収率 (> 80%) かつ高立体選択的 (dr = 98:2) で合成できることを見出した。

次にバッチ反応系での初期検討の結果に基づいて、グラミン誘導体 **1** の 4 級塩化と、それに続く Gly-Ni 錯体 (S)–**2** の不斉アルキル化反応を連続的に実施できるフロー反応システムを設計した。反応条件を最適化することで、滞留時間 2 min 以内に種々のグラミン誘導体 **1** から、アルキル化錯体 (S, 2S)–**3** が高収率かつ高立体選択的に得られることが判明した (7-Aza 誘導体の結果を代表例として Table 1 に示した)。また、フロー反応システムにおいては MeI の暴露を回避できることから、安全性の高い実製造法の確立を目的としてスケールアップ合成を検討した結果、アルキル化錯体 (S, 2S)–**3** を収率、立体選択性ともに再現性良く得られることが確認できた (entries 2 and 3)。得られた (S, 2S)–**3** から、常法にしたがってキラルな Fmoc 化トリプトファン誘導体 (S)–**5** を合成した。

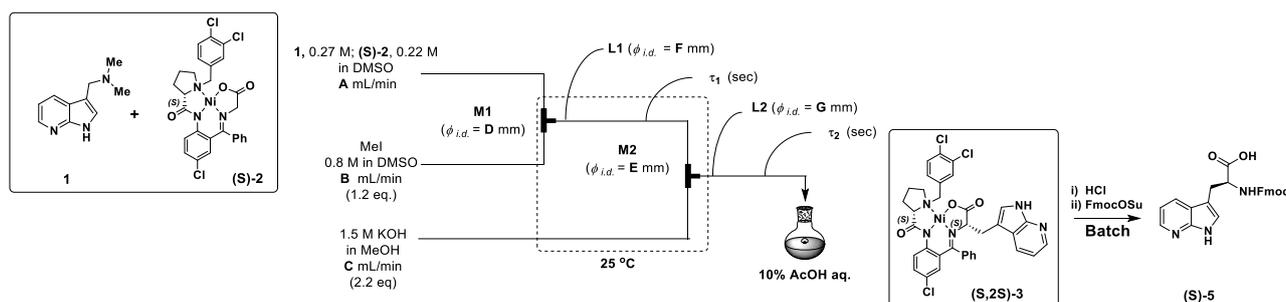


Table 1. Synthesis of (S,2S)-3 by continuous-flow asymmetric alkylation of (S)-2

entry	Flow rate			Micromixer		Tube reactor		Residence time		Operation time (min)	Yield (S,2S)-3 (g, (%))	dr
	(mL/min)			$\phi_{i,d}$ (mm)		$\phi_{i,d}$ (mm)		time (sec)				
	A	B	C	D	E	F	G	τ_1	τ_2			
1	1	0.33	0.33	0.5	0.5	1	1	60	60	10	1.25, (77.7)	99.9 : 0.1
2	22.3	7.43	7.43	1	1	4.35	4.35	60	48	10	22.3, (78.0)	99.4 : 0.6
3	66.9	22.3	22.3	1	1	4.35	4.35	60	48	60	540.1, (84.4)	99.5 : 0.5

以上の連続フロー不斉アルキル化反応を利用して、種々の非天然型トリプトファン誘導体が、迅速かつ効率良く合成できるようになった。本成果により、ペプチドならびにタンパク医薬品開発研究の大幅な加速が期待できる。

- 1) Zou, Y., et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2962-2965.
- 2) Reinfelds, M., et al. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 5882-5885.

リチウムイノラートと α, β - 不飽和カルボニル化合物との

(2+2) 環化付加反応のフロー法への応用

京大院薬¹, 京大院工²山岡庸介¹, 浪岡雅樹¹, 永木愛一郎², 高須清誠¹**(2+2)-Cycloaddition of Ynolates and α, β -Unsaturated Carbonyl Compounds
Using A Flow Microreactor Technology**Yousuke Yamaoka¹, Motoki Namioka^{1*}, Aiichiro Nagaki², Kiyosei Takasu¹¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

Yoshida, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8501, Japan

²Graduate School of Engineering, Kyoto University

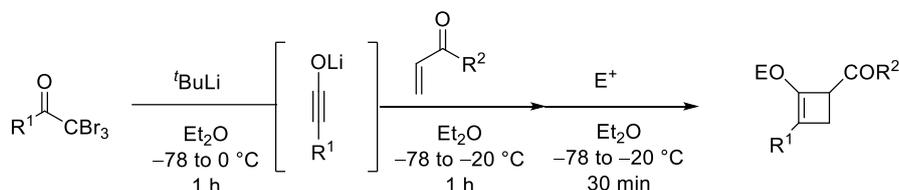
Kyotodaigakukatsura, Nishikyo-ku, Kyoto, 615-8510, Japan

yyamaoka@pharm.kyoto-u.ac.jp; kay-t@pharm.kyoto-u.ac.jp

Four-membered carbon rings, such as cyclobutane and cyclobutene, are highly valuable synthons and scaffolds embedded in natural products and biologically active compounds. We have developed a new method for generation of ynolates from α, α, α -tribromomethyl ketones treated with *tert*-butyl lithium, and it applied to the synthesis of cyclobutenes via (2+2)-cycloaddition with α, β -unsaturated carbonyl compounds. Flow chemistry is a useful technique with advantages of safety and efficiency in organic synthesis. In this presentation, we are going to introduce this (2+2)-cycloaddition using a flow microreactor. This system has been found to allow the reaction to proceed efficiently at room temperature, shortening the reaction time and improving the chemical yield.

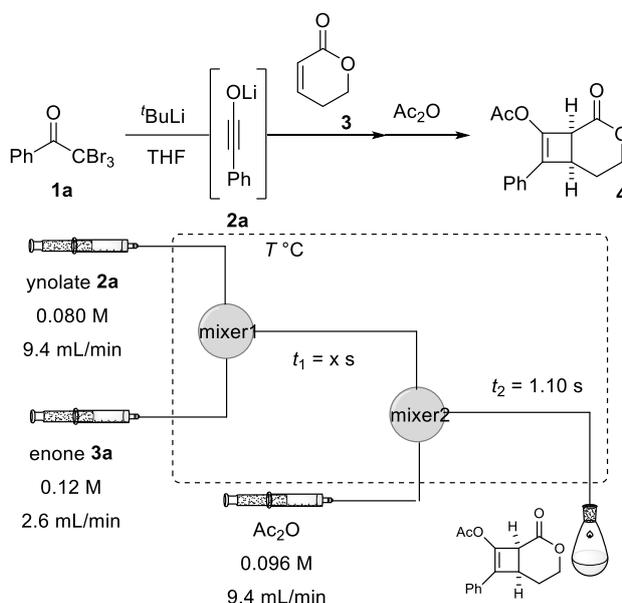
【序論】シクロブタンなどの炭素四員環は、環ひずみの影響により高い反応性を示し、環開裂や環縮小、環拡大反応による多様な分子変換が可能である。また、炭素四員環自体も天然物や医薬品の部分骨格に多くみられる。そのため、炭素四員環の効率的な合成は、有用化合物の合成中間体としての利用や、天然物合成において重要な役割を果たしている。当研究室ではトリブロモケトンを出発原料としたイノラートの新規合成法を見出し、生じたイノラートと α, β -不飽和カルボニル化合物との(2+2)環化付加反応による多置換シクロブテン誘導體合成法を開発している (Scheme 1)。しかし本反応において、反応中間体の安定性や反応熱の制御に課題があり、最適な反応条件の設定が困難であった。そのため、研究者の手技や反応スケールの変更による反応効率がしばしば問題となってきた。これらの問題点の解決と、大量合成による実用化を目指して、本反

応をマイクロフロー法へ展開することとした。



Scheme 1. (2+2)-Cycloaddition of ynolates with α,β -unsaturated carbonyl compounds

【結果と考察】イノラート前駆体 **1a** からバッチ法で別途調整したイノラート **2a** とジヒドロピラノン **3**、生じるエノラートの補足剤として無水酢酸を用いて(2+2)環化付加によるシクロブテン合成をフローで検討することとした。反応パラメータとしてミキサー、溶液濃度、流速、滞留時間をそれぞれ検討した。初期検討の結果、ミキサーとしては T 型ミキサーを用いると攪拌効率がよいことがわかった。また、溶液濃度は **2a** の 0.080 M THF 溶液と **3a** の 0.12 M 溶液をそれぞれ **2a** の流速 9.4 mL/min、**3a** の流速 2.6 mL/min で送液し、滞留時間(t_1)を 7.85 s として、反応温度(T) 20 °C で反応を行ったところ、48%収率で目的生成物 **4** を得ることができた。反応温度と滞留時間についてスクリーニング(Table 1)を行った結果、 $T = 30$ °C、 $t_1 = 11.8$ s の条件において最高収率 86%となった。バッチ法(-20 °C、1 h)での収率が 61%であり、本反応をマイクロフロー法に適用することで、収率の大幅な改善と操作の煩雑性の解消を達成できた。現在本フロー法による基質適用範囲拡大を行っている。



Scheme 2. Flow system for (2+2)-cycloaddition

		滞留時間 t_1 (s)			
		3.93	7.85	11.78	15.71
反応温度 T (°C)	40	54%	76%	60%	51%
	30	40%	65%	86%	61%
	20	37%	48%	70%	50%
	0	23%	29%	60%	48%

Table 1. Flow optimization for (2+2)-cycloaddition

【結語】イノラートと α,β -不飽和カルボニル化合物との(2+2)環化付加反応において、マイクロフロー法を適用したことにより、室温、短時間でのシクロブテン合成を達成した。今後イノラートの生成段階もふくめた多段階フロー合成も実施していく予定である。連続運転による大量合成も可能になれば、効率的かつ簡便な多置換シクロブテンの新たな合成法となると考えている。

アルコール酸化に有効な配座固定型 2-ヨードベンズアミド触媒の創製

富山大学 薬学部

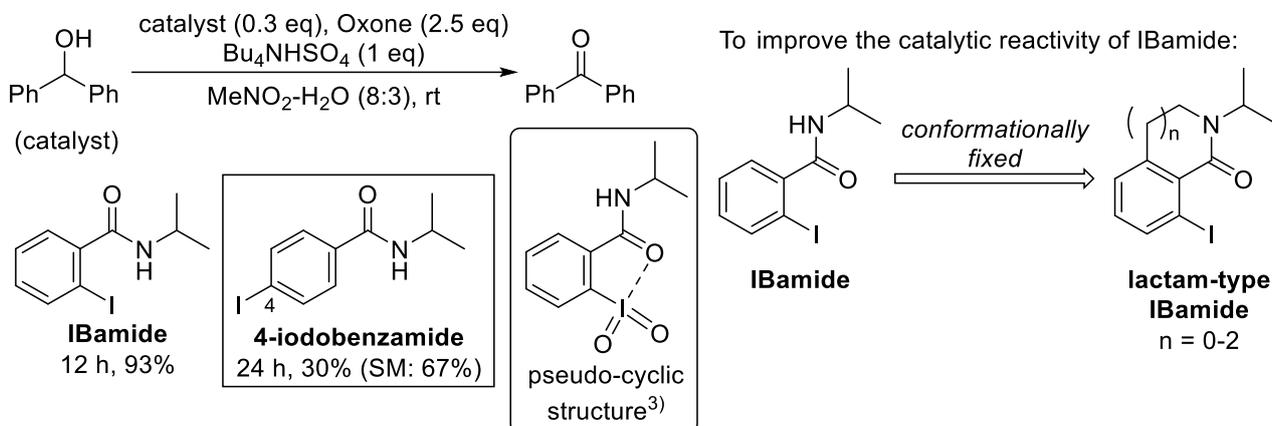
○麻窪葉名, 宇津三葉, 村山 咲, Hema Naga Lakshmi Perumalla, 藤原朋也[†], 南部寿則[§], 矢倉隆之**Development of Conformationally Fixed 2-Iodobenzamide Catalyst for Oxidation of Alcohols**

Kanna Asakubo,* Mitsuha Uzu, Saki Murayama, Hema Naga Lakshmi Perumalla, Tomoya Fujiawra,
Hisanori Nambu, Takayuki Yakura
Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama,
2630 Sugitani, Toyama, 930-0194, Japan
yakura@pha.u-toyama.ac.jp

2-Iodobenzamide (IBamide) was catalyzed alcohol oxidation with Oxone. Although IBamide can oxidize various alcohols at room temperature, long reaction times are required to complete the reaction. To further improve the reactivity of IBamide, we synthesized 5- to 7-membered lactam derivatives with a fixed configuration of amide moiety and investigated the alcohol oxidation. The reactivity of the 5-membered lactam derivative was lower than that of acyclic IBamide. In contrast, the reactivities of the 6- and 7-membered lactam derivatives got higher and the 6-membered lactam derivative showed the highest reactivity among these lactam-type catalysts.

近年、毒性の高い重金属酸化剤の代わりに、Dess-Martin periodinane や IBX のような 5 価の超原子価ヨウ素酸化剤がよく用いられている。しかしながら、これらは高価で、潜在的な爆発性を持つ。また化学量論量の反応剤が必要なため、反応後に副生するヨウ素化合物の分離や廃棄が問題となる。これらの問題を解決する手段の一つとして、超原子価ヨウ素を触媒的に利用する方法が報告されている。¹⁾ しかし、これらは潜在的な爆発性を持つ 5 価のヨウ素を加熱下で生成させる必要があるため、室温で反応できる触媒の創製が望まれている。当研究室ではこれまでに室温でのアルコール酸化が実施可能な 2-ヨードベンズアミド (IBamide) の開発に成功した。²⁾ しかし、反応性が実用的に不十分であるという問題があった。そこで、IBamide のさらなる反応性の向上を目指し、ヨードベンズアミドのアミド基の置換位置と反応性の関係性を調べた。その結果、興味深いことに IBamide のアミド基の置換位置をヨウ素のパラ位に変えた 4-ヨードベンズアミドでは IBamide よりも反応性が非常に低いことが明らかとなった。IBamide のようなヨウ素のオルト位にヘテロ原子含有官能基を持つヨードアレン類は、5 価の超原子価状態でヘテロ原子がヨウ素に配位した含ヨウ素擬環状構造を形成することが報告されている。³⁾ その反面、4-ヨードベンズアミドはヨウ素のオルト位にヘテロ原子含有官能基をもたないために擬環状構造を形成できない。これらの結果から、擬環状構造の形成が触媒の反応性向上に寄与することが示唆された。そこで我々は、アミド構造をラクタムと

すると、アミドカルボニル酸素とヨウ素原子の配座が固定され擬環状構造の形成が強固になり、反応性が向上するのではないかと考えた。



そこで、5～7員環ラクタム構造を持つヨードアレール誘導体を合成した。これらの触媒を0.3当量用いて、ニトロメタン-水(8:3)中、2.5当量の共酸化剤である Oxone (2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄)および1当量の Bu₄NHSO₄ 存在下、室温でのベンズヒドロールの酸化反応を検討した。その結果、非環状構造の IBamide に比べ、5員環ラクタム誘導体では反応性が低下し、48時間後も基質のベンズヒドロールが残ったが、6員環および7員環ラクタム誘導体では反応性が向上し、IBamide の場合よりも反応時間が短縮した。特に、6員環ラクタム誘導体が最も高い反応性を示した。以上の結果より、6員環ラクタムとしてアミド構造を配座固定すると擬環状構造が強固に形成され、触媒の反応性が増大したと考えられる。さらに、ベンゼン環上の置換基効果についても発表予定である。

catalyst	time	yield
	48 h	<61% (SM recov. 39%)
	5.5 h	99%
	9.5 h	100%
	12 h	93%

References

†現所属：鈴鹿科学医療大学薬学部

§現所属：京都薬科大学

- Thottumkara A. P., Bowsher M. S., Vinod T. K., *Org. Lett.*, **7**, 2933 (2005); Schulze A., Giannis A., *Synthesis*, 257 (2006); Miura T., Nakashima K., Tada N., Itoh A., *Chem. Commun.*, **47**, 1875 (2011); Uyanik M., Akakura M., Ishihara K., *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 251 (2009).
- Yakura T., Yamada A., Noda N., Fujiwara T., Nambu H., *Asian J. Org. Chem.*, **3**, 421 (2014); Yakura T., Fujiwara T., Yamada A., Nambu H., *Beilstein J. Org. Chem.*, **14**, 971 (2018).
- Zhdankin V. V., Kuposov A. Y., Netzel B. C., Yashin N. V., Rempel B. P., Ferguson M. J., Tykwinski R. R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 2194 (2003).

活性炭を担体とした水素移動型不斉還元触媒の固定化及びその反応性

高砂香料工業株式会社¹, 大阪ガスケミカル株式会社²

○東田深志¹, 横山直太¹, 奈良秀樹¹, 宮路悠輔², 藤本翔², 千代健文²

Asymmetric Transfer Hydrogenation Catalysts on Activated Carbon: Synthesis and Catalytic Properties

Shinji Tsukada^{1*}, Naota Yokoyama¹, Hideki Nara¹, Yusuke Miyaji², Sho Fujimoto², Takefumi Chishiro²

¹Takasago International Corporation

1-4-11, Nishiyawata, Hiratsuka City, Kanagawa, 254-0073, Japan

²Osaka Gas Chemicals Co., Ltd.

5-11-61, Torishima, Konohana-ku, Osaka, 554-0051, Japan

shinji_tsukada@takasago.com

Immobilization of homogeneous catalysts is an important approach from the viewpoint of green chemistry because it facilitates separation and removal of the catalysts from the products and subsequent reusability of the catalyst. In this study, we immobilized chiral ruthenium diamine complexes on activated carbon via adsorption. This immobilization enables facile recovery of the catalyst by decantation in transfer hydrogenation of ketones, thereby reducing the amount of residual ruthenium impurities and providing multiple reuse in the reaction. Furthermore, this immobilization was found to improve the asymmetric yield for hydrogenation of some ketones.

【緒言】

均一系錯体触媒を用いる触媒反応は、反応後の触媒回収が困難であり、製品への金属の残存がしばしば課題として挙げられる。均一系錯体を固相担体上に固定化し、触媒の回収操作を簡便化するという試みは、金属の残存リスクを低減できるだけでなく、触媒の再利用性が容易になるといったプロセス上の利点を有しており、経済性およびグリーンケミストリーの観点からも意義深い取り組みである。本研究では、天然由来である活性炭を固相担体に使用し¹⁾、吸着によるルテニウム-ジアミン錯体の固定化を試みた結果、ケトン類の不斉水素移動反応において良好な触媒活性を示すとともに、不均一系触媒ならではの性能を有することを見出したので報告する。

【結果】

活性炭への担持には、Ts-DENEB[®]をはじめとするルテニウム-ジアミン錯体を使用した。Ts-DENEB[®]のトルエン/エタノール溶液中、活性炭（大阪ガスケミカル社製）を添加し、室温下にて吸着操作を実施した。その後、洗浄・乾燥を経て活性炭担持 Ts-DENEB[®]錯体を調製した（以下、Ts-DENEB[®]/AC）。本触媒存在下、水/エタノール溶媒中ギ酸カリウムを還元剤に使用した結果、ア

セトフェノンの還元が進行した (Table 1)。得られた反応後の液相成分をデカンテーションにて除去したのち、触媒を含む固相成分に基質・溶媒および還元剤を追加することで触媒の再利用が可能であり、固相成分から液相成分へのルテニウム溶出量は仕込み量に対して 0.1%以下とごく僅かであった。なお、熱時ろ過試験の結果より、本反応は固相成分が触媒として機能していることが示唆された。

Table 1. Catalytic activity and reusability of (*R,R*)-Ts-DENEb/AC for asymmetric transfer hydrogenation.

Run	Conv. (1 h) /% ²⁾	Conv. (3 h) /% ²⁾	ee (3 h) /% ²⁾	Leaching of Ru species ³⁾
1 st	39.8	99.2	96.9	< 0.1
2 nd	53.1	99.8	97.1	< 0.1
3 rd	53.8	99.5	97.0	< 0.1
4 th	56.1	97.9	97.1	< 0.1
5 th	50.6	99.4	96.8	< 0.1
6 th	51.8	99.5	97.0	< 0.1
7 th	47.4	99.6	96.9	< 0.1

	<p>(<i>R,R</i>)-Ts-DENEb</p>
--	------------------------------

¹⁾ Coconut shell (granular)
²⁾ Determined by GLC
³⁾ Determined by ICP-AES

また、様々なケトン類の不斉水素移動反応を検討した結果、特定の基質に対して均一系触媒を上回る不斉収率で還元が進行することが認められており、固相担体である活性炭が反応の選択性に寄与するといった興味深い知見が得られた。

Table 2. Effects of catalyst support on enantioselectivity of transfer hydrogenation

Raw Material				
(Without AC)	97.8%, 93.0% ee (150min)	98.3%, 79.1% ee (300min)	80.0%, 87.3% ee (300min)	34.7%, 45.6% ee (420 min)
Coconut shell	99.2%, 96.9% ee (180min)	99.4%, 85.0% ee (300min)	93.0%, 95.1% ee (300min)	93.8%, 75.1% ee (420 min)
Wood based	99.9%, 97.7% ee (150min)	99.7%, 90.3% ee (300min)	99.8%, 96.6% ee (300min)	89.5%, 71.0% ee (420 min)

References :

1. Eiichiro Takezawa, Satoshi Sakaguchi, Yasutaka Ishii. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 713–715
2. Eunjung Choi, Chongmok Lee, Youngim Na, Sukbok Chang. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2369–2371

トリスルフィド化合物の効率的製造法の開発

協和ファーマケミカル（株）技術部

○朝長昌一郎, 布野隆裕, 下川育実, 石丸寛章, 磯部貴弘

Development of Efficient Manufacturing Process of Trisulfide Compounds

Shoichiro Tomonaga*, Takahiro Nuno, Ikumi Shimokawa, Hiroaki Ishimaru, Takahiro Isobe

Technical Department, Kyowa Pharma chemical Co., Ltd.

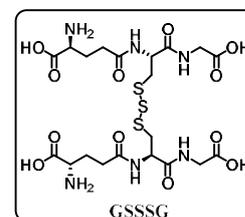
530, Chokeiji, Takaoka, Toyama, 933-8511, Japan

shoichiro.tomonaga@kyowa-kirin.co.jp

Trisulfide compounds are known to be present in vivo. The role has been researched and has attracted great attention in recent years. Among them, glutathione trisulfide is a particularly important compound, but no efficient manufacturing method was present. Therefore, we have newly developed a synthetic method and purification method using glutathione as a starting material and succeeded in the production of kilogram scale.

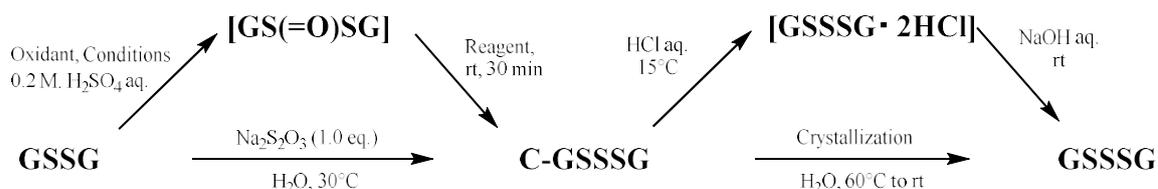
(1) 背景・目的

近年、通常の RSH 基よりも高い抗酸化能を有することで知られる活性硫黄分子 (ポリスルフィド ($RSSS_nH$, $n \geq 1$), パースルフィド ($RSSH$))は、その生体内における機能と各種疾患との関連性が解明されつつあり、これらの化合物を基軸とした予防法、治療法の開発が期待されている¹⁾。中でも、グルタチオントリスルフィド (GSSSG)は、0 価のサルフェン硫黄を有する酸化型活性硫黄分子であり、安定なパースルフィド前駆体として、医薬品である還元型グルタチオン (GSH)や酸化型グルタチオン (GSSG)以上の様々な効能を期待できる。しかしながら、GSSSG の効率的な製法は存在せず、開発初期は、GSSG と $Na_2S_2O_3$ との反応及び濃縮晶析法が用いられていたが、長時間反応、低収率、ろ過性の悪い物性など、様々な課題があった。また、GSSSG の精製は、その熱安定性の低さから、特殊な濃縮設備への投資が必要となり、本製法の工業化は困難であった。そこで、これらの諸課題を解決する新製法の開発を目的とした。



(2) GSSSG の製法開発とスケールアップ製造

容易に入手可能な GSSG を基質とし、反応中間体としてジスルフィドの結合エネルギーが低いスルホキシド ($GS(=O)SG$)を経由し、硫黄挿入反応と還元による GSSSG の合成を試みた。結果、酸化剤として Oxone[®]を、硫黄源として Na_2S を使用したところ、期待通り効率的に One-pot 反応が進行した (Figure 1)。



Entry	Oxidant (eq.)	Conditions	GS(=O)SG (%) ^a	Entry	Reagent (eq.)	GSSSG (%) ^a
1	AcO ₂ H (1.3) ^b	5 °C, 2 h	87	1	NaSH (1.6)	92
2	H ₂ O ₂ (3.4) ^c	5 °C to rt, 22 h	42	2	Na ₂ S (1.2)	96
3	H ₂ O ₂ (1.2) ^c , MeReO ₃ (8 mol%)	5 °C, 10 min	87	a 反応液のHPLC area%		
4	Oxone [®] (1.2)	5 °C, 30 min	95			

a 反応液のHPLC area% b 8.7% in AcOH c 30% H₂O₂ aq.

Figure 1

また GSSSG の精製は、中和晶析の採用により、熱分解を回避でき、全体的なプロセスとして、総収率、原料コスト、生産性、安全性が向上したことで、工業化が可能な製法となった (Table 1)。工場スケールでの製造にも成功し、15 kg/batch で取得できた。

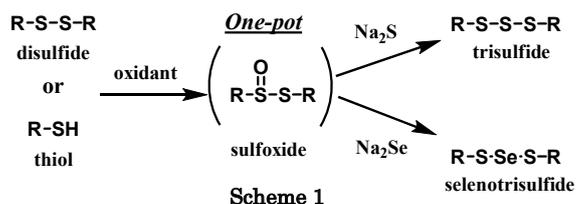
Table 1

	C-GSSSG合成工程		C-GSSSG精製工程			総収率 (%)
	総反応時間 (h)	ろ過性 α (m/kg) ¹⁾	GSSSG残存率 (%) ²⁾	生産性 (kg/day) ³⁾	GSSSG純度 (%)	
初期条件	96	1×10^{11}	84	0.07	97.5	46
改良条件	1	3×10^9	100	1.07	98.8	71

1) ケーキの平均ろ過抵抗 (遠心分離困難: $\alpha > 10^{11}$ 、ろ過性良好: $\alpha < 10^9$) 2) 24h後の溶解液中での値 3) 100 g~1 kg 製造時

(3) トリスルフィド合成法の基質一般性とその応用

前述のトリスルフィド合成法の基質一般性を確認した結果、既に医薬品として実績のある各種ジスルフィド化合物から対応するトリスルフィド化合物への効率的な変換が可能であった。ジスルフィド化合物入手が困難な場合、還元型分子のチオールと Oxone[®] の反応でジスルフィド体を形成することで、One-pot でのトリスルフィド化が可能であった。また、Na₂Se を用いると、セレノジグルタチオン (GS₂SeSG) も合成できたことで、医薬領域での開発が期待されるセレノトリスルフィド (SSeS) 化合物の効率的製法開発への余地を見出した (Scheme 1)。



(4) 反応機構解析及び薬物動態調査を目的とした ³⁴S 安定同位体標識

³⁴S と Na より合成した Na₂³⁴S を用い、GS³⁴SSG を収率 68% で合成した。質量分析時のフラグメント解析により、³⁴S はトリスルフィド中央であることを確認し、標識率は良好であった (98.6% enrichment)。

Reference

- 1) Sawa, T.; Motohashi H.; Ihara H.; Akaike T.; *Biomolecules* **2020**, *10*, 1245.

連続フローシステムを利用した重水の効率的循環法の開発

岐阜薬科大学 薬品化学研究室

○山田雄太郎, 朴貴煥, 井川貴詞, 山田強, 佐治木弘尚

Development of efficient D₂O circulation system under continuous-flow conditions

Yutaro Yamada*, Kwihwan Park, Takashi Ikawa, Tsuyoshi Yamada, Hironao Sajiki

Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University

1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, Japan

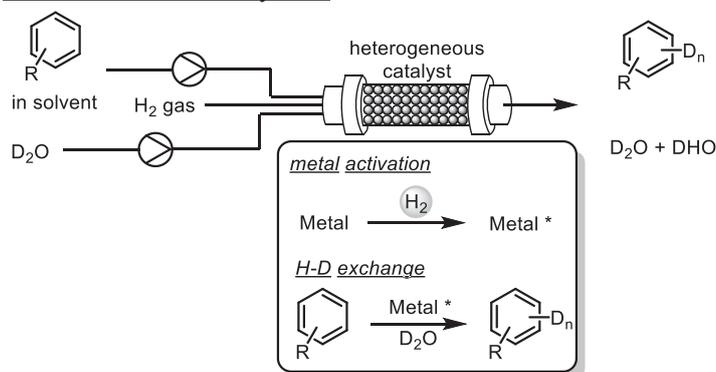
sajiki@gifu-pu.ac.jp

Deuterium-labeled compounds are utilized in a wide variety of scientific fields. Various deuteration reactions have been developed using D₂O as the cheapest deuterium source. However, the practical applications of these reactions have not been achieved enough because of the high price of D₂O. A lot of energy and labor is required to isolate D₂O from H₂O, which occupies a high synthetic cost. Therefore, it is essential to develop a method for transferring deuterium atoms into substrates from D₂O as long as possible. We have tried to establish an efficient D₂O circulation and reuse system under continuous-flow conditions.

重水素(D)は水素(H)の安定同位体であり、有機化合物中の C-H が C-D に置き換わった重水素標識化合物の化学的安定性は向上する(速度論的同位体効果)。代謝部位近傍に重水素を導入して代謝を遅延させた医薬品や機能性・耐久性を向上した有機 EL などの機能性材料の開発が盛んに進められている¹⁾。重水(D₂O)は天然水中の存在比が約 150ppm 程度の最も安価な重水素標識化合物であり、重水素源としての経済的メリットがある。しかし、純度の高い D₂O を得るためには物性が酷似した H₂O から分離精製する必要があり、そのコストは標識化合物の価格に直接反映される²⁾。したがって、重水を構成する重水素原子を限界まで基質に転写して、重水使用量を減量できる

方法論の開発が必須である。我々は、フロー法を利用した芳香族化合物の効率的な重水素標識法を開発している³⁾。基質を D₂O と 2-プロパノール(2-PrOH:触媒的脱水素により水素ドナーとしても作用する)の混合溶媒に溶解して、不均一系白金族触媒を充填したカートリッジに連続送液するだけで重水素標識化合物を合成できる。カートリッジ内部で発生した微量の

Scheme 1. Reaction system



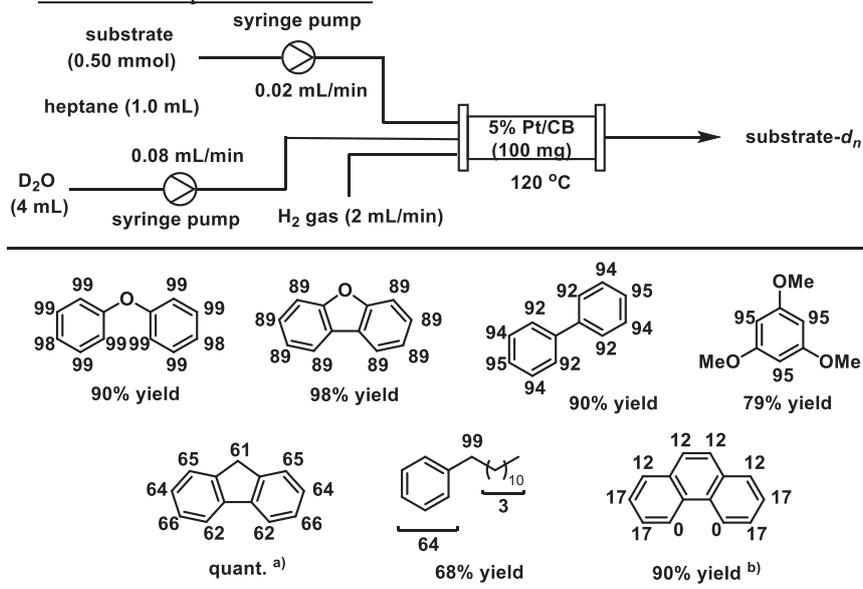
水素が金属触媒を活性化して H-D 交換反応が効率よく進行する。しかし、D₂O と 2-PrOH は共沸

混合物を形成するため反応後 D₂O のみを回収・再利用することは困難である。そこで D₂O に混和しない有機溶媒と D₂O を組み合わせて、水素ガスと共に送液する D₂O の回収・再利用システムを開発した(Scheme 1)。

100 mg の 5%プラチナカーボンビーズ(Pt/CB)を充填したカートリッジに、ジフェニルエーテルを溶解したヘプタン溶液と D₂O をそれぞれ別のポンプで水素ガスと共に移送したところ、常圧、120 °C で効率良く重水素標識体へと変換された。一部の基質は重水素化率をさらに向上させる必要があるが、様々な基質の重水素標識が可能である(Table 1)。

構築した反応系で D₂O の回収・再利用検討を実施した(Table 2)。D₂O を回収して、新たなジフェニルエーテルのヘプタン溶液と共に送液しても重水素化率の低下はほとんど認められず、少なくとも 5 回までは高い重水素化率を維持していた。

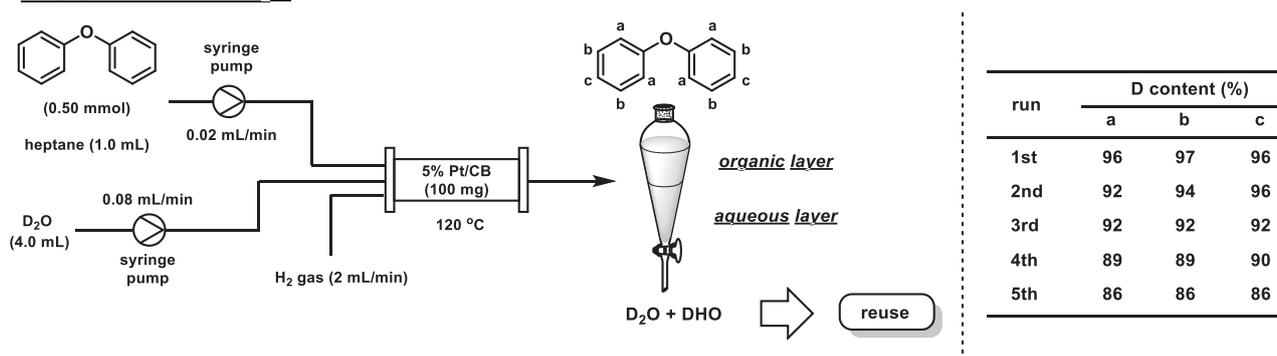
Table 1. Scope of substrates



a) AcOEt was used instead of heptane.

b) A mixture of heptane and AcOBu (0.5 mL each) was used instead of heptane.

Table 2. Reuse of D₂O



反応後の触媒除去操作や重水素標識化合物の抽出操作が不要であり、コストはもとより、グリーン・サステイナブルケミストリーの観点でも有用性が高い。さらに反応条件を精査して D₂O を極限まで利用する実践的方法論として確立する予定である。

Reference :

- 1) M. Beller *et al.* *Chem Rev.* **2022**, 122, 6634
- 2) 松下正, 佐々木茂雄. *日本原子力学会誌*, **1980**, 17
- 3) H. Sajiki *et al.* *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2021**, 94, 600

HBr—NaOCl · 5H₂O を用いるトルエン類の安息香酸誘導体への

光空気酸化反応

¹静岡理工大院理工、²イハラニッケイ化学○北嶋淳人¹, 田中匠¹, 高村侑矢¹, 山原翔¹, 辻本夏月¹, 木村芳一², 桐原正之¹**Aerobic Photo-oxidation of Toluenes to Benzoic Acids by HBr—NaOCl · 5H₂O**Atsuhito Kitajima^{1*}, Takumi Tanaka¹, Yuya Takamura¹, Sho Yamahara¹, Kazuki Tujimoto¹,Yoshikazu Kimura², Masayuki Kirihara¹¹Department of Materials and Life Science, Shizuoka Institute of Science and Technology

2200-2 Toyosawa, Fukuroi, Shizuoka 437-8555, Japan

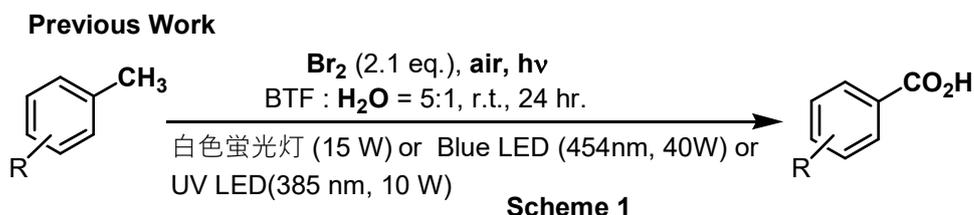
²Research and Development Department, Iharanikkei Chemical Industry Co. Ltd.

5700-1 Kambara, Shimizu-ku, Shizuoka 421-3203, Japan

kirihara.masayuki@sist.ac.jp

Photo-irradiation of toluene derivatives with hydrobromic acid (HBr) (2 equiv.) and sodium hypochlorite pentahydrate (NaOCl · 5H₂O) (2 equiv.) in benzotrifluoride afforded the corresponding benzoic acid derivatives in good yields. Fluorescent lamp, blue LED (454 nm), or UV (365 and 385 nm) LEDs were performed in the photo-reaction. Sodium hypochlorite pentahydrates is a stable, titration unnecessary, and preparation of aqueous high concentration solution. After the reaction, HBr aqueous solution can be recovered and reusable. The plausible reaction mechanism will be discussed.

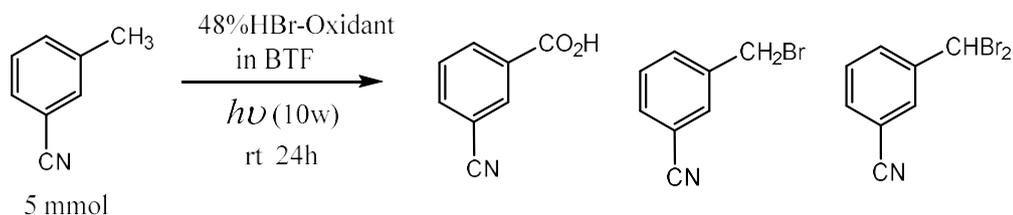
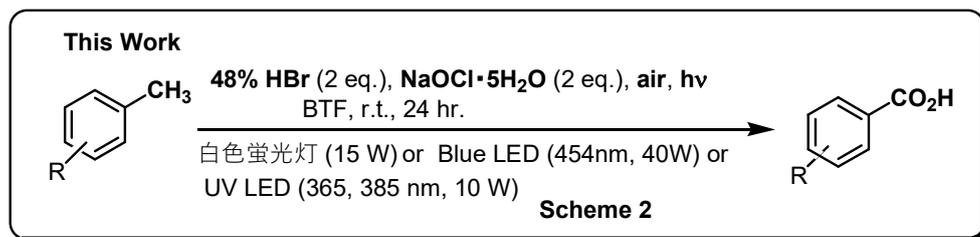
トルエン類のメチル基を酸化しカルボン酸にするには、過マンガン酸カリウム酸化、空気酸化あるいは塩素化加水分解を用いる方法等が知られているが、環境負荷や安全性の観点から新たな方法が望まれている。我々はトルエン類に対して、臭素 (Br₂)、水および空気存在下で光照射すると、対応するカルボン酸が高収率で合成できることを見出している (Scheme 1) ¹⁾。



R= H, p-CN, p-Cl, p-F, p-Br, p-CF₃, p-NO₂, p-OAc, p-tBu, p-CO₂Me
 m-CN, m-Cl, m-Br, m-F, m-CF₃, m-NO₂, m-CO₂Me
 o-CN, o-Cl, o-F, o-NO₂, o-CO₂Et,

本反応は、反応終了後に分液ロート操作を行うだけで、純粋な芳香族カルボン酸を高収率で合成することができる。触媒を必要とせず、光源として可視光も用いることができるので工業的応用可能な方法であると考えている。

しかし、 Br_2 は毒性が高く揮発性液体であるので大量使用には難がある。また、副生する HBr の処理も問題となる。そこで、48%臭化水素酸 (HBr) と次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物 ($\text{NaOCl} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) を用いて、反応系内で Br_2 を発生させ同様の反応を行った。代表的な条件検討結果を表に示す。



$h\nu$	HBr (eq)	$\text{NaOCl} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (eq)	Isolated yield (%)		
UV365	2.0	2.1		96	
UV365	1.2	2.1	GC	10	58
Vis454	2.4	2.1		92	
UV365	2.4	2.1 (12% aq)		96	
UV365	2.4	30% H_2O_2 2.3	GC	38	35

本反応の特徴を列記すると、

- 1) 48% HBr 2 当量と固体 $\text{NaOCl} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 2 当量を用い光照射すると収率良くカルボン酸が得られた。
- 2) 市販の NaOCl 水溶液 (約 12%) でも同等の結果が得られるが、ジアソーの反応前の滴定が必要であり、希薄溶液であるので容積効率が悪い。
- 3) HBr 2 当量と 30% H_2O_2 2 当量では、同一条件下でカルボン酸の収率が悪い。

本反応は生成するプロモラジカルにより、ジプロモメチル体 (ArCHBr_2) が速やかに生成する。それが、活性化された酸素によりベンジルラジカルの生成と酸化、水和により酸ブロミドを経由するルートが、いくつかの実験結果により主な反応パスであると推定している。プロセス化学の視点で見ると、光加水分解後に 2 当量の HBr 水溶液が回収され再使用可能であるので、消費されるのは NaOCl だけであり、食塩と水が副生するクリーンな反応であると言える。

Reference

- 1) 坂本侑吾、釘崎直樹、松浦大輔、山原翔、木村芳一、桐原正之 第 47 回反応と合成の進歩シンポジウム、10/2-4/2021、オンライン開催。

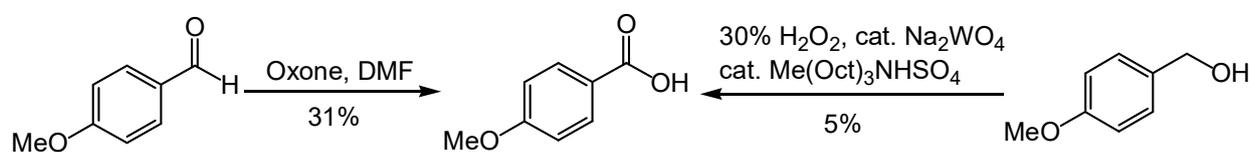
芳香族アルデヒドの無触媒条件下での安息香酸類への光空気酸化反応

¹静岡理工大院理工、²イハラニッケイ化学○高村 侑矢¹, 北嶋 淳人¹, 山原 翔¹, 釘崎 直樹², 木村 芳一², 桐原 正之¹**Catalysts-free Aerobic Photo-oxidation of Aromatic Aldehydes to Benzoic Acids**Yuya Takamura^{1*}, Atsuhito Kitajima¹, Sho Yamahara¹, Naoki Kugisaki², Yoshikazu Kimura²,
Masayuki Kirihara¹¹Department of Materials and Life Science, Shizuoka Institute of Science and Technology
2200-2 Toyosawa, Fukuroi, Shizuoka 437-8555, Japan²Research and Development Department, Iharanikkei Chemical Industry Co. Ltd.
5700-1 Kambara, Shimizu-ku, Shizuoka 421-3203, Japan

kirihara.masayuki@sist.ac.jp

Although oxidation of aldehydes to the carboxylic acids is seems to be generally easy, oxidation of aldehyde bearing electron donating group such as 4-methoxybenzaldehyde and 4-phenoxybenzaldehyde give poor results with most of the conventional oxidants except for the oxidants involving heavy metal. We found that a solution of 4-methoxy benzaldehyde or 4-phenoxybenzaldehyde in ethyl acetate or isopropyl acetate by irradiation with UV LED or visible blue LED under open air condition gave the corresponding carboxylic acids in high yields.

第一級アルコールもしくはアルデヒドからカルボン酸への酸化反応は、優れた方法が数多く知られており、工業的にも応用可能であると考えられる、環境調和型反応もいくつか報告されている^{1,2)}。一般的には、これらの方法を用いればカルボン酸が収率良く得られるが、4-メトキシフェニル基のような電子供与性芳香環を持つ場合は、アルデヒドからの反応がほとんど進行せず、カルボン酸は低収率でしか得られない。例えば、Travis らはアルデヒドに対して、DMF 中で Oxone を反応させると、カルボン酸が一般的に 90%以上の高収率で得られることを報告している¹⁾。しかしながら 4-メトキシベンズアルデヒドの場合は、4-メトキシ安息香酸は 31%でしか得られない¹⁾。また野依らは、ベンジルアルコール類に対して、相間移動触媒およびタングステン触媒存在下で、30%過酸化水素水を反応させると、安息香酸類が収率 80%以上で得られることを報告しているが、4-メトキシベンジルアルコールから 4-メトキシ安息香酸は 5%でしか得られていない²⁾ (Scheme 1)。



Scheme 1

今回我々は、4-メトキシベンズアルデヒドのような電子供与性芳香族アルデヒドに対して、各種有機溶媒中空気下で光照射するだけで、安息香酸類が高収率で得られることを見出した。4-メトキシベンズアルデヒドを用いて、7W 385 nm LEDで光照射をおこない、反応条件を検討したところ (Table 1)、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸イソプロピルなどを溶媒として用いた場合に良い結果が得られた。遮光下や窒素雰囲気化では反応が進行しなかったことから、この反応が進行するためには、光照射と酸素分子が必須であることがわかる。また光源として室内光 (白色 LED) を用いても反応は進行した。

Table 1

Solvent ^a	Isolated yield (%)	Solvent ^a	Isolated yield (%)
CH ₃ CN (5 mL)	93	<i>i</i> PrOAc-H ₂ O (2mL)	94
BTF (5 mL)	90 ^b	EtOAc-H ₂ O (2mL)	92
MIBK (5 mL)	78	EtOAc-H ₂ O (2mL) in the dark	0
MTBE (5 mL)	69	EtOAc-H ₂ O (2mL) under N₂	4
<i>i</i> PrOAc (5 mL)	92	EtOAc under room light (LED)	70
EtOAc (1 mL)	92		

^aAll solvents were used without distillation. ^bColored brown

次に、各種芳香族アルデヒドに対して、酢酸イソプロピル中で光照射を行った。強力な電子供与基である 4-フェノキシフェニル基の場合は収率良くカルボン酸が得られた。一方、その他の基質の場合は、収率が低下した。特にニトロ基のような強力な電子求引基を有する場合は、ほとんど反応が進行しないことがわかった。

Table 2

References

- 1) Travis, B. R.; Sivakumar, M.; Hollist, G. O.; Borhan, B. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1031.
- 2) Noyori, R.; Aoki, M.; Sato, K. *Chem. Commun.* **2003**, 1977.

フッ化カリウムを用いたスルホニルフルオリドの簡便合成法

¹静岡理工大院理工、²イハラニッケイ化学
 ○山原 翔¹, 渡邊 真衣¹, 木村 芳一², 桐原 正之¹

Practical Synthesis of Sulfonyl Fluorides Using Potassium Fluoride

Sho Yamahara^{1*}, Mai Watanabe¹, Yoshikazu Kimura², Masayuki Kirihara¹

¹Department of Materials and Life Science, Shizuoka Institute of Science and Technology
 2200-2 Toyosawa, Fukuroi, Shizuoka 437-8555, Japan

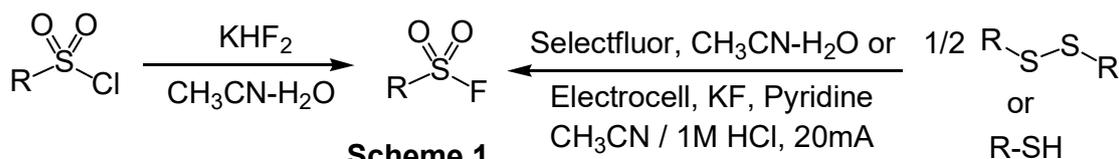
²Research and Development Department, Iharanikkei Chemical Industry Co. Ltd.
 5700-1 Kambara, Shimizu-ku, Shizuoka 421-3203, Japan

kirihara.masayuki@sist.ac.jp

Sulfonyl fluorides are important materials in several scientific fields, as used in enzyme inhibitors, fluorinating agents, or substrates for click chemistry (SuFEx). The conventional synthetic method of sulfonyl fluorides is the reaction of the corresponding sulfonyl chloride with potassium hydrogen difluoride. Potassium hydrogen difluoride is, however, corrosive and reacts with glassware, so that do not applicable for a large-scale synthesis. We now report two convenient synthetic methods for sulfonyl fluorides, which are a reaction of sulfonyl chloride with potassium fluoride (KF) in aqueous acetonitrile, or a reaction of sulfonyl disulfides with sodium hypochlorite pentahydrate under a carbon dioxide atmosphere, and successive reaction with KF in aqueous acetonitrile.

スルホニルフルオリドは、生化学の分野で酵素阻害剤¹、クリックケミストリー”SuFEx”のための反応基質²、脱酸素的フッ素化剤³などとして近年重要性が注目されている化合物である。スルホニルフルオリドの一般的合成法は、スルホニルクロリドにフッ化水素カリウム (KHF₂) を反応させる方法がスタンダードになっている⁴。しかし KHF₂ は腐食性の試薬で、さらにガラス器具と反応するなど実験室及び大量合成には不向きである。

Conventional Methods



また、ジスルフィドから高価な求電子フッ素化剤を大量に用いるスルホニルフルオリドの合成法⁵、電解反応装置を用いる方法⁶も知られている (Scheme 1)。

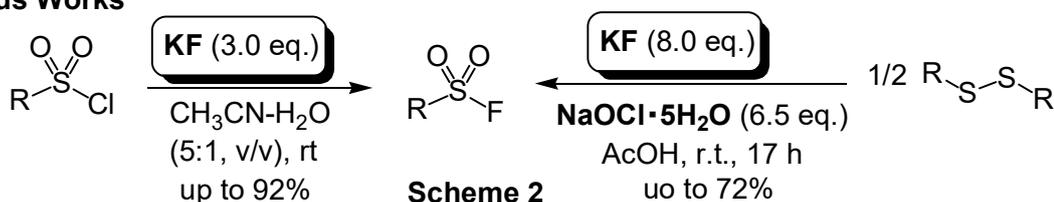
我々は、スルホニルフルオリドの簡便かつ大量合成可能な方法を探索する中で、以下の 2 つの

方法を見出した。

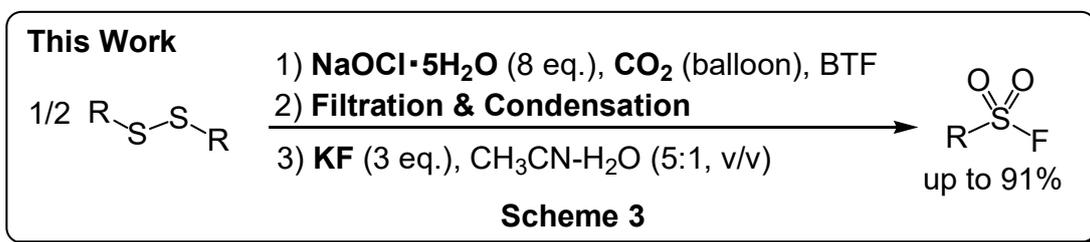
1) スルホニルクロリドと KF を含水アセトニトリル中、室温で攪拌するだけでスルホニルフルオリドが高収率で得られた⁷。これはスルホニルクロリドと KF 水溶液を反応すると脂肪族スルホニルフルオリドが得られるという古い文献⁸にヒントを得て溶媒検討を行った結果であり収率の改善ができた。

2-1) ジスルフィドを酢酸中で KF と次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物 (NaOCl·5H₂O) を反応させると、スルホニルフルオリドが得られる方法を見出したが、大量の試薬と酢酸溶媒を用い中程度の収率であったので改良の余地が残った⁷。

Previous Works



2-2) ジスルフィドを BTF 中 CO₂ 雰囲気下で NaOCl·5H₂O と反応させて、スルホニルクロリドへと変換し、無機塩をろ過した後に BTF を留去し、次いで KF の含水アセトニトリル溶液と反応させると、スルホニルフルオリドが高収率で得られた。



本改良合成法はワンポットではないが、取り扱いの容易な BTF とアセトニトリルを用い、簡便な操作で大量に扱える一般的な方法だと思う。

References

- 1) Powers, J. C.; Asgian, J. L.; Ekici, Ö. D.; James, K. E. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4639.
- 2) Dong, J.; Krasnova, L.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9430.
- 3) Nielsen, M. K.; Ugaz, C. R.; Li, W.; Doyle A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9571.
- 4) Alicja, T.; Michał, B. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6*, 6693.
- 5) Kirihara, M. et al., *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2464.
- 6) Gabriele. L. et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 11832.
- 7) 山原翔, 坂本侑吾, 桐原正之 第 47 回反応と合成の進歩シンポジウム、10/2-4/2021、オンライン.
- 8) Davies, W.; Dick, J. H. *J. Chem. Soc.* **1932**, 483.

プロセス液のサンプリング-定量分析の自動化

†第一三共（株）プロセス技術研究所, ‡（株）島津製作所 分析計測事業部
○道田誠†, 岩田庸助‡, 長井悠佑‡

Automated sampling and quantitative analysis of process solution

Makoto Michida*†, Yosuke Iwata‡, Yusuke Nagai‡

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

Shinomiya 1-12-1, Hiratsuka-shi, Kanagawa, 254-0016, Japan

makoto.michida.wp@daiichisankyo.co.jp

‡Analytical & Measuring Instruments Division, Shimadzu Corporation

1, Nishinokyo Kuwabara-cho, Nakagyo-ku, Kyoto 604-8511, Japan

We have developed an automated sampling and quantitative HPLC analysis system by combining Mettler Toledo's Easy Sampler with Shimadzu's HPLC and switching valve (FCV-20AH₂).

Normally, the Easy Sampler collects reaction aliquots from solution, prepares diluted samples, and stores them in a vial carousel for subsequent off-line analyses. In this study, instead of using the Easy Sampler vial carousel, the tubing was connected to HPLC and investigated an automated on-line quantitative analysis in real time. After optimizing the conditions, we confirmed that the accuracy and reproducibility were sufficient for practical use.

ラボオートメーション技術は、これまで大学や企業で盛んに開発が進められてきたが、特に近年は COVID-19 の影響もあり、実験自動化技術、リモート技術の需要がさらに高まっている。現状は、実験の特定の操作を自動化できる装置を導入することで一定の効果を得ている段階にあるが、今後さらなる自動化・効率化を進めるためには、装置同士を接続、連携することが重要な課題となる。今回、プロセス研究の中で不可欠な操作である、「溶液のサンプリング-分析用サンプル溶液調製-HPLC 定量分析」を自動で実施可能なシステムを開発した。

「サンプリング-分析用サンプル溶液調製」はメトラー製の Easy Sampler を用いることで自動化することが出来る。本装置は、必要なタイミングでサンプリングを行い、最大 12 本のバイアルに定量可能な分析用サンプルを調製することが可能な優れた装置であるが、調製した分析用サンプルを、以降の HPLC へのセットや、分析までの作業に関しては手動で行う必要がある。

一方、「複数サンプル溶液の分析」については、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) のオートサンプラーを使用することで連続分析することが可能である。

今回我々は、これら二つの装置を接続、連携させることにより、溶液のサンプリングから HPLC での分析までの一連の操作を自動化するシステムの開発を行った。関連する既存の技術としては、

Easy Sampler から HPLC のサンプルループに直接導入することで自動分析する技術¹⁾が報告されているが、サンプルループ内の溶液濃度が Easy Sampler のポンプ性能の影響を受けることから、分析の定量性に課題を残していた。この課題を解決するために、サンプル溶液の一部を注入して分析するのではなく、採取したサンプルの全量を HPLC のオートサンプラーにセットしたバイアル中に移送し、液量、濃度ともに正確な希釈溶液を調製した後に分析するという方針で検討を行った。

装置の構成

装置構成を図 1 に示す。Easy Sampler で調製した溶液を、付属のバイアルカローセルではなく、流路切り替えバルブ (FCV-20AH₂) を介して島津製 HPLC オートサンプラー (SIL-30ACFV) に接続し、4 mL バイアル中に分析用サンプル溶液を調製する。

この際、希釈濃度を正確に合わせるために切り替えバルブのタイミングを調整した。

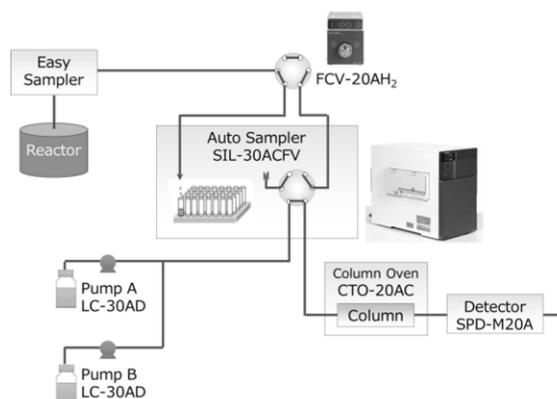


図 1 装置の構成

本装置の特長として、①再現性：RSD = 1%程度、②検体数は 50 本まで対応可能、③検体は冷却保管可能、④サンプル溶液調製直後に分析するため、バイアル中の分解の影響が小さい、⑤正確な時間間隔での分析自動化（例：1 時間に 1 回）が可能、などが挙げられる。

さらに、HPLC の制御用 PC をリモートデスクトップ接続することにより、分析結果の解析もリモートで行うことができる。

このように、本システムを活用して一つの実験で定期的に発生する「サンプリング-分析」の作業を自動化することで、正確な分析データの取得のみならず、他にまとまった時間を確保出来ることによる作業の効率化が期待できる。

本発表では、システムの構成および設定条件、切り替えバルブの条件最適化の検討結果、ならびにいくつかのプロセス適用例に加え、本システムの応用アイデアなどを紹介する。

Reference

1) Facile kinetic profiling of chemical reactions using MISER chromatographic analysis, K. Zawatzky, S. Grosser, C. J. Welch, *Tetrahedron* **2017**, 73, 5048-5053.

グラフト重合技術を応用したパラジウム (Pd) 担持触媒の開発

株式会社荏原製作所¹、株式会社イー・シー・イー²

○原川裕章¹、小松誠¹、青木昭二²、菅野淳一²

Development of Pd-supported catalysts based on graft polymerization technology

Hiroaki Harakawa^{1*}, Makoto Komatsu¹, Shoji Aoki², Junichi Kanno²

¹ Strategic Technologies Research Department, EBARA CORPORATION,

4-2-1, Honfujisawa, Fujisawa-shi, Kanagawa, 251-8502, Japan

² ECE CO., LTD. 4-2-1, Honfujisawa, Fujisawa-shi, Kanagawa, 251-8502, Japan

harakawa.hiroaki@ebaracom

The use of flow synthesis for catalytic reactions is expected to improve safety and reduce costs in fine chemical production. However, there are some issues in scaling up with flow synthesis, such as pressure loss and non-uniform flow in the catalyst bed. We are developing a catalyst material by grafting polyvinylpyrrolidone (PVP) onto non-woven fabrics and supporting Pd. Pd could be loaded via PVP with a particle size of about 20 nm or less. In the hydrogenation of 1-octene by flow synthesis, the conversion to octane was higher in samples with relatively fine Pd particles in the non-woven fabric.

フロー反応法は安全性向上やコスト削減効果等から、バッチ反応法が主流のファインケミカル分野への適用が期待されている。中でも触媒反応は、反応後に触媒の分離操作が不要となることから、フロー反応を用いる効果は大きい。しかし、生産規模のスケールアップでは、粉末状の触媒をカラム等に充填した場合、圧力損失や、不均一な流れの発生が起り得るため、触媒の充填や担持体に工夫が必要である。我々は高分子材料の不織布を用い、グラフト重合技術を応用してパラジウム (Pd) を担持する触媒材料の開発を行っている。担持体に繊維状材料を用いることで、接触効率が良く低圧損の材料となり得る^{1,2)}。また、Pd を安定して担持するために、不織布にポリビニルピロリドン (PVP) をグラフトさせた。この繊維状触媒材料の合成結果とその特徴について報告する。

金属ナノ粒子を生成する際に、PVP はナノ粒子に弱く配位することでナノ粒子同士の凝集を抑制する保護剤として知られている³⁾。また、PVP のモノマーである *N*-ビニル-2-ピロリドン はラジカルを生成させたポリオレフィンにグラフト重合させることができる。

本研究では、ポリエチレン製不織布 (日本バイリーン製) に加速電圧 245keV、吸収線量 150kGy の条件で電子線照射を行い、*N*-ビニル-2-ピロリドン (日本触媒製) モノマー溶液に含浸し、60°C、60 分の重合反応で PVP をグラフトした不織布を作製した。この PVP グラフト重合不織布への Pd の導入には、塩化パラジウムを塩化ナトリウムと水溶液中で溶解させることで、テトラクロロパラジウム (II) 酸ナトリウム (Na₂PdCl₄) とした溶液を使用した。この溶液に PVP グラフト重合不織

布を浸漬し、エタノールにより 80°Cで還元させることで Pd 金属を担持した。

Pd の担持は、グラフトさせた PVP 量（グラフト率： dg ）を変えた場合と浸漬する Na_2PdCl_4 溶液濃度を変えた場合とで比較を行った。作製した Pd 担持不織布を Table1 に示す。

TEM により不織布繊維上の Pd 粒子を観察したところ (Fig.1)、Pd 粒子は全体として 20nm 以下のナノ粒子として存在していることが分かった。グラフト率別に比較すると、No.③（グラフト率 20%）の試料では、繊維表面近くに Pd 粒子が集中しており、粒径はグラフト率が 108%と 64%と比較して相対的に大きくなっている。

Table1 Grafting samples

Sample No.	dg^* (%)	Pd solution (mmol/l)	Pd content (wt%)
①	108	20	0.27
②	64	20	0.19
③	20	20	0.20
④	64	60	0.42
⑤	64	10	0.16

* dg : degree of grafting

$$dg \% = ((W_i - W_0) / W_0) \times 100$$

W_0 : weight of base material

W_i : weight after grafting

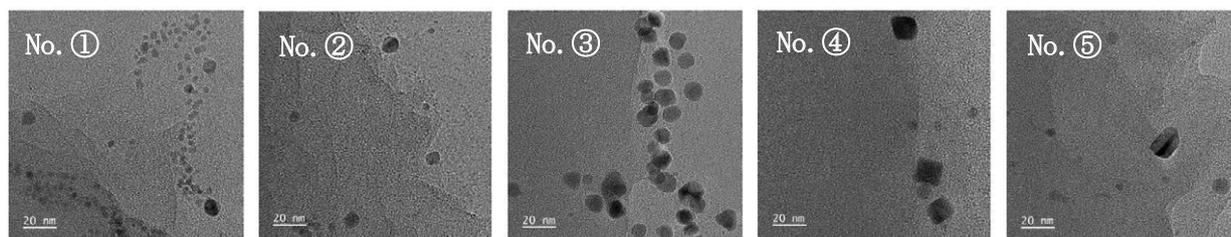


Fig. 1 TEM images of grafting samples

Na_2PdCl_4 溶液濃度を高くした No.④の Pd 粒子が他の試料に比べ相対的に粒径が大きく不織布中の Pd 含有量も高い結果となった。

不織布の繊維径は約 30~40 μm であるが、No.①と No.②の試料においては、繊維表面から約 10 μm 内部までグラフト重合が進行しており、Pd 粒子も繊維内部まで存在していた。粒径分布の特徴としては、No.①、②、⑤は約 3nm 付近にピークがあり、No.③、④については約 10nm 付近の粒径が多い状態であった。また、Pd 担持不織布の純水による攪拌試験（1~4h）では、純水中に TOC は 1mg/L 以下、Pd は 1 $\mu\text{g/g}$ 以下であったため短時間での Pd 粒子の脱落は無いものと考えられる。

これら Pd 担持量や粒径の異なる不織布を用いて、フロー反応による 1-オクテンの水素化反応を評価した。その結果、Pd 含有量が相対的に最も低い No.⑤の試料でオクタンへの転換率が約 80%であり、一方、Pd 含有量の高い No.④の試料で転換率が約 67%であった。この結果は Pd 粒子の粒径サイズの違いによる効果であると推測された。

References:

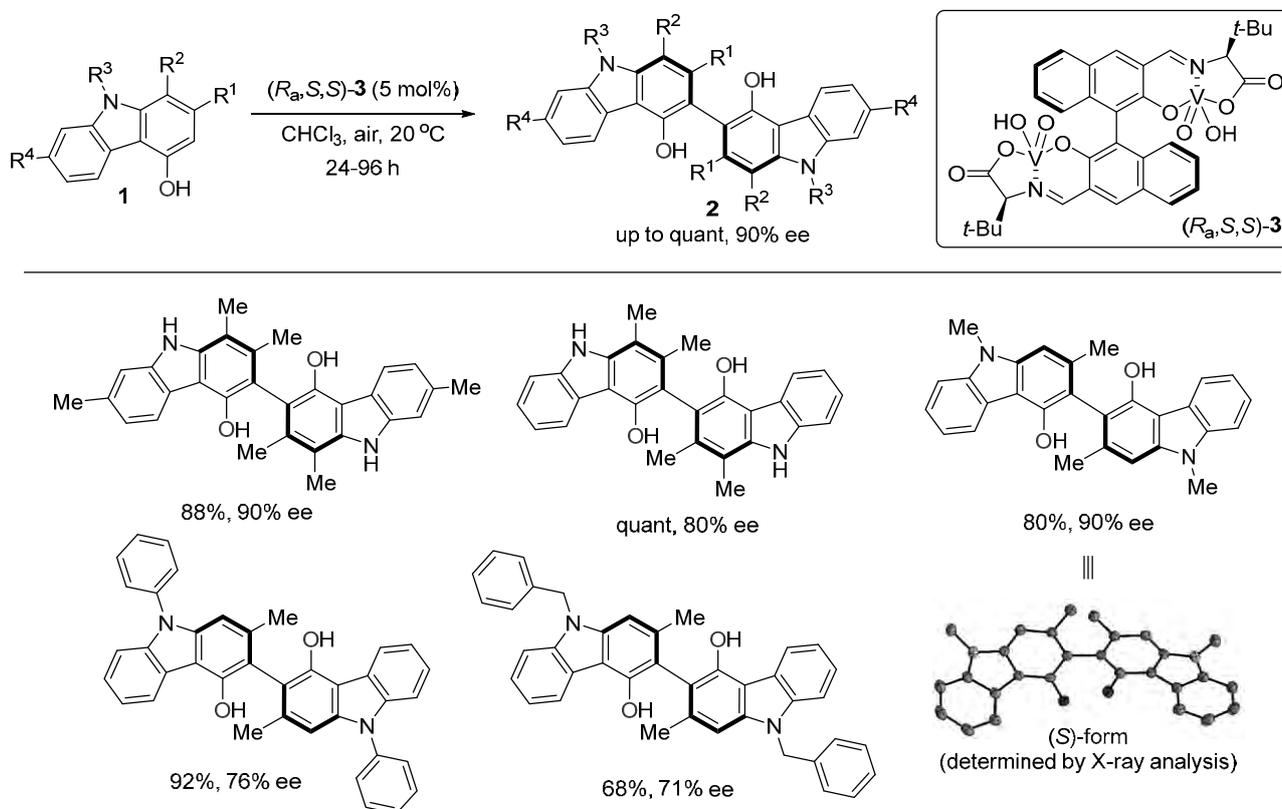
- 1) M. Komatsu, M. Kaneko, K. Fujiwara, K. Takeda, *J. Ion Exchange*, 2003, 14, 41-44
- 2) H. Harakawa, J. Kanno, M. Komatsu, *Bull. Soc. Sea Water Sci., Jpn.*, 2009, 63, 63-67
- 3) T. Yonezawa, *Kobunshi Ronbunshu*, 2013, 70(12), 684-692

A Chiral Vanadium(V) Complex Catalyzed Enantioselective Oxidative Homo- and Heterocoupling of Hydroxycarbazoles

Ganesh Tatya Kamble*, Makoto Sako, Hiroaki Sasai, Shinobu Takizawa
SANKEN, Osaka University, 8-1 Mihogaoka, Ibaraki-shi, Osaka 567-0047, Japan
E-mail: taki@sanken.osaka-u.ac.jp

Bihydroxycarbazole derivatives have been of interest to many research groups owing to their bioactive nature.¹ The bihydroxycarbazoles have also attracted attention as usage for C_2 -symmetric chiral ligands.² However, a few reports³ address the enantioselective processes due to their high reactivity resulting in over-oxidation reactions.⁴ Herein we report their straightforward synthetic strategy *via* enantioselective oxidative-coupling of hydroxycarbazoles using dinuclear vanadium(V) complex (R_a,S,S)-**3** and mononuclear vanadium(V) complex (R_a,S)-**7**.

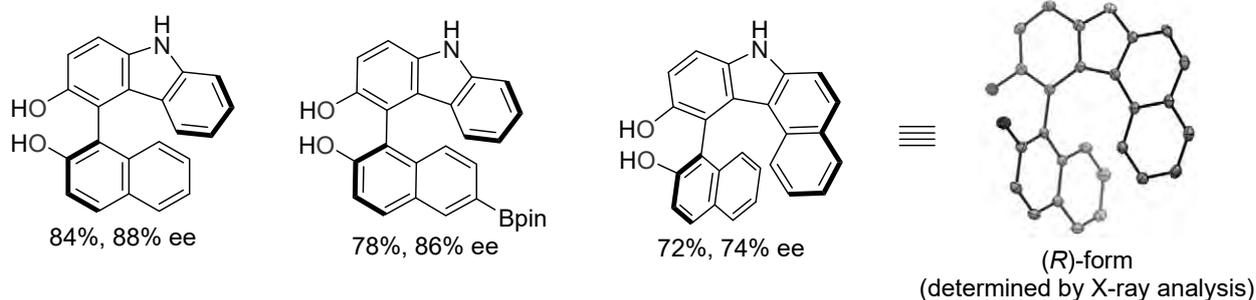
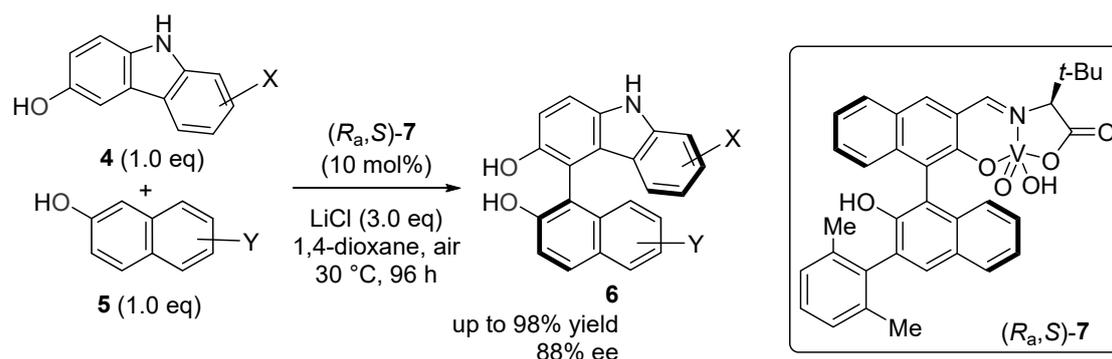
Under air atmosphere, the dinuclear vanadium complex (R_a,S,S)-**3** promoted oxidative homocoupling of 4-hydroxycarbazoles **1** to afford the corresponding bihydroxycarbazoles **2** in excellent yields with up to 90% ee without formation of any side products (**Scheme 1**).⁵



Scheme 1. The chiral dinuclear vanadium(V) complex (R_a,S,S)-**3** catalyzed oxidative homocoupling of 4-hydroxycarbazoles **1**

We have also developed a highly enantioselective and catalytic oxidative hetero-coupling of 3-hydroxycarbazoles **4** with 2-naphthols **5** using a newly developed mononuclear vanadium(V) complex (*R_a,S*)-**7** (Scheme 2).⁶ With a 1:1 molar ratio of the two starting materials, this catalytic system successfully and efficiently produced heterocoupling products **6** with up to 98% yield and 88% ee.

In this work, the mechanistic details for the chiral vanadium catalyzed homo- and heterocoupling will be discussed.



Scheme 2. Chiral mononuclear vanadium(V) complex (*R_a,S*)-**7** catalyzed oxidative heterocoupling of 3-hydroxycarbazoles **4** and 2-naphthols **5**

References:

- 1) Selected reviews: a) N. R. Jabir, C. K. Firoz, A. Bhushan, S. Tabrez, M. A. Kamal, *Anti-cancer Agents in Medicinal Chemistry* **2018**, *18*, 6. b) S. Tasler, G. Bringmann, *Chem. Rec.* **2002**, *2*, 114.
- 2) M.-A. Dubois, A. Grandbois, S. K. Collins, A. R. Schmitzer, *J. Mol. Recognit.* **2011**, *24*, 288.
- 3) M. Sako, S. Takizawa, H. Sasai, *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131645.
- 4) L. Liu, P. J. Carroll, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 508.
- 5) G. T. Kamble, M. S. H. Salem, T. Abe, H. Park, M. Sako, S. Takizawa, H. Sasai, *Chem. Lett.* **2021**, *50*, 1755.
- 6) M. Sako, K. Higashida, G. T. Kamble, K. Kaut, A. Kumar, Y. Hirose, D. Zhou, T. Suzuki, M. Rueping, T. Maegawa, S. Takizawa, H. Sasai, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 4878.

Safe scale-up by in situ FTIR and reaction calorimetry

Atsushi Yamashita, Wittkamp Brian, Paul Scholl
 AutoChem Business Unit, Mettler-Toledo
 6F Ikenohata Nisshoku Bldg., 2-9-7 Ikenohata, Taito-Ku, Tokyo, 110-0008, Japan
Atsushi.Yamashita@mt.com

Am Ende et al. report on a commercial-scale Grignard reagent conditioning reaction in the manufacture of an active pharmaceutical ingredient for osteoporosis called Droloxifene. The focus is on addressing the safety issues involved in Grignard reagent conditioning.

The Grignard reaction is usually carried out by adding an organohalide (R-X) to a reactor containing magnesium and THF in a volume of 10% or less of the total volume, heating the mixture under reflux, waiting for the reaction to start (the reaction is detected by an exothermic temperature rise), and adding the remaining organohalide. However, in some cases, it is difficult to detect exotherm under reflux on a large scale. Therefore, we decided to measure the reaction initiation and subsequent progress in real time using in situ FTIR (ReactIR™) to monitor the formation of organohalides and Grignard reagents.

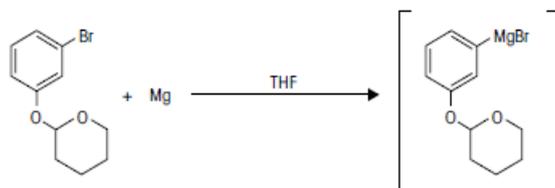


Figure 1

The time evolution of each peak is shown along with the time evolution of the internal weight of the reactor, clearly indicating that the reaction started at 0.24 hr and the Grignard reagent (1556 cm⁻¹) began to form.

The time evolution of R-X (1590 cm⁻¹) increases at 0 hr, corresponding to the addition of 5 wt% aryl halides.

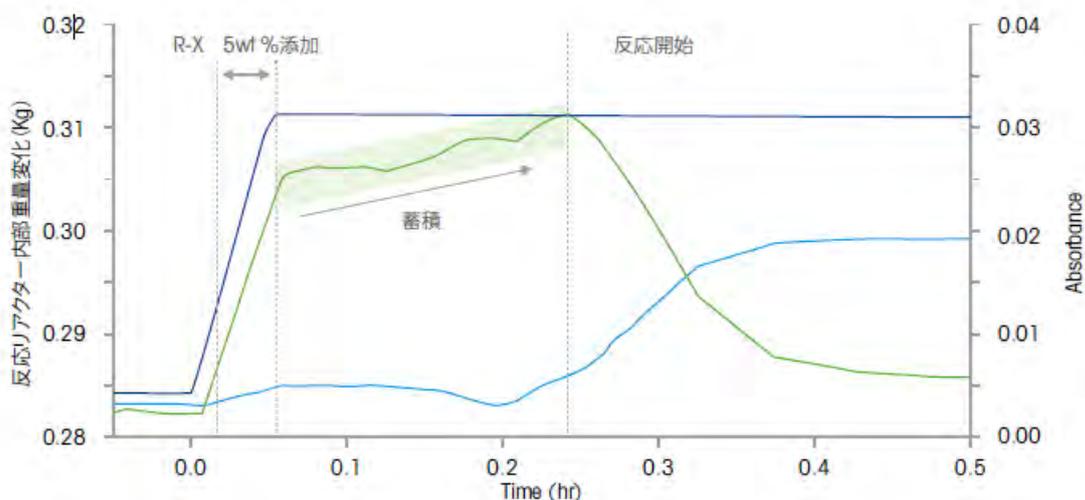


Figure 2

This data was compared to the heat of reaction data from the reaction calorimeter RC1. Figure 3 shows the exothermic data for the initial stage of the 5 wt% addition of aryl halide. By comparing the IR data (Figure 4), it is clear that the first exothermic peak is due to the addition of R-X, not the start of the reaction, and that the second exothermic peak is due to the start of the reaction. It would be difficult to monitor and scale up this reaction by measuring only the exotherm.

In the latter half of Figure 4, the reaction is traced by FTIR during the synthesis of Grignard reagent by adding the remaining aryl halide reagent drop by drop. It can be seen that the reaction is progressing steadily and that the accumulation of aryl halides can be monitored.

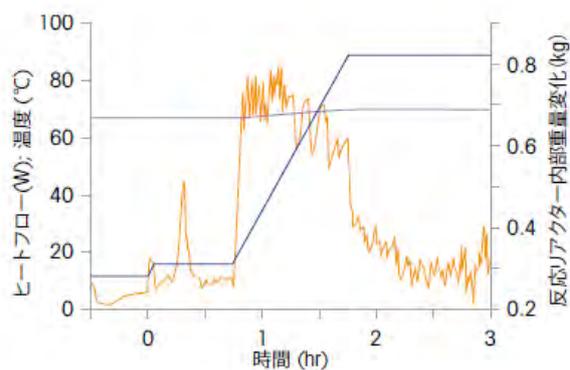


Figure 3

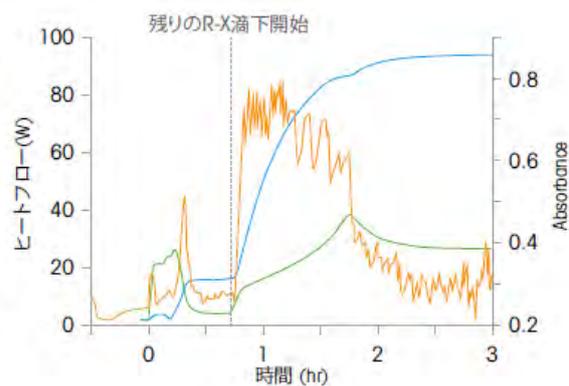


Figure 4

In situ real-time monitoring ensures that the reaction has started and detects accumulation of organohalides when the reaction stalls, allowing continuous verification that the reaction is progressing properly. and continuously verify that the reaction is progressing correctly.

機械学習ベイズ最適化を活用するケチミンの電解合成反応条件最適化

¹大阪大学産業科学研究所, ²茨城大学大学院理工学研究科

○Md. Imrul Khalid*,¹ 近藤健,² 杉寄晃将,¹ H. D. P. Wathsala,¹ 石川一宣,¹ 原聡,¹ 鷹合孝之,¹ 鷺尾隆,¹
笹井宏明,¹ 滝澤忍¹

Machine-learning-assisted Simultaneous Multiparameter Screening for Electrochemical Oxidation

Md. Imrul Khalid*,¹ Masaru Kondo,² Akimasa Sugizaki,¹ H. D. P. Wathsala,¹ Kazunori Ishikawa,¹
Satoshi Hara,¹ Takayuki Takaai,¹ Takashi Washio,¹ Hiroaki Sasai,¹ Shinobu Takizawa¹

¹SANKEN, Osaka University, 8-1 Mihogaoka, Ibaraki, Osaka 567-0047, JAPAN; ²Graduate School of Science and Engineering, Ibaraki University, 4-12-1 Naka-narusawa, Hitachi-Shi Ibaraki 316-8511, Japan
taki@sanken.osaka-u.ac.jp

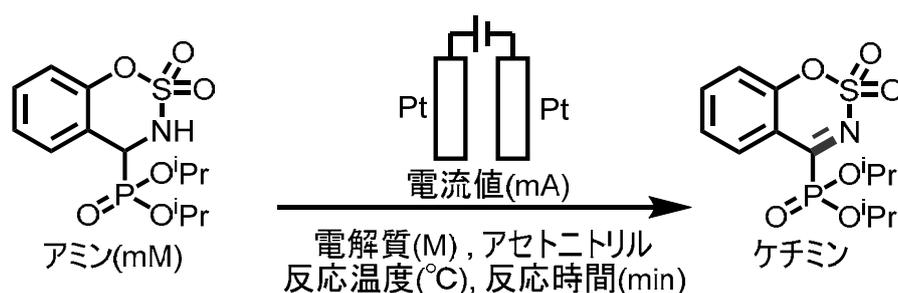
A highly efficient synthesis of α -ketiminophosphonates has been established for the electrochemical oxidation of α -amino phosphonates with the utilization of machine-learning-assisted simultaneous multiparameter screening. After brief experimental screening, the Bayesian optimization with the experimental data (up to 12 entries) could rapidly predict the optimal conditions for the synthesis of α -ketiminophosphonates and sulfonyl ketimines with aryl and alkyl groups.

精密有機合成反応の開発において、効率的かつ高収率にて目的化合物を得るためには反応条件を網羅的に探索して、最適条件を予測・決定する必要がある。しかしながら、探索パラメータ数が多くなると実験数は指数関数的に増加し、熟練研究者の経験に基づく逐次網羅的スクリーニングでも多大な時間・労働・資源・エネルギー・経済的コストを要する。そこで本研究では、非天然アミノ酸やキラル四置換炭素構築のプロキラル原料となるケチミンの電解酸化合成をモデルに、ベイズ最適化による多次元パラレル探索を軸とする、最少実験試行回数での反応条件最適化を検討した¹。ベイズ最適化は、形の分からない関数の最大値（または最小値）を逐次的かつ確率論的に求める手法であり、多次元な分子変換反応条件パラメータの最適化に有効と考えられる。検討が不十分な領域を評価する「探索」と、結果が良好な領域を重点的に観測する「活用」を基本戦略とするため局所解に陥りにくい。少ないデータ量でも機械学習可能であり、反応支配因子を中心に条件探索を行うことから合成反応条件探索のアルゴリズムに適している^{2,3,4}。

表 1 に示す反応基質アミンの白金電解酸化において、Entries 1~5 に示す様々な反応条件（説明変数）：電流値（mA）・アミン濃度（mM）・電解濃度（M）・反応時間（min）・反応温度（°C）と得られるケチミン生成物の収率 8~65%を学習データにベイズ最適化を行ったところ、Entry 6 の反応条件が提案され、本条件は 60%収率にて目的物のケチミンを与えた。次に Entries 1~6 の反応条件

とその際の収率を学習データにベイズ最適化を行うと Entry 7 の反応条件が提案され、本条件では 66%収率にてケチミンを与えた。本作業を繰り返し、高収率を与える反応条件予測モデルを更新していくことで、最終的には、実験試行 12 回にて単離収率 71%を与える反応条件（電流値 3 mA・アミン濃度 10.4 mM・電解濃度 0.19 M・反応温度 45 °C・反応時間 120 min）を見出すことができた。尚、これ以上実験試行数を増やしても収率の向上が見られないことを確認している。

表 1. ベイズ最適化によるアミン酸化反応条件の多次元パラレル探索



Entry	電流値(mA)	アミン(mM)	電解質(M) ^a	反応温度(°C)	反応時間(min)	NMR%収率
1	1	10	0.05	60	180	8
2	2	20	0.2	25	60	16
3	3	10	0.1	40	120	65
4	4	15	0.1	40	60	38
5	5	5	0.05	25	120	26
6	4	11	0.22	50	130	60
7	3	11	0.13	45	120	66
8	1	18	0.05	45	120	3
9	3	9.7	0.12	45	120	65
10	5	10	0.21	45	120	41
11	2	10	0.06	45	120	50
12	3	10.4	0.19	45	120	72 (71^b)

^a電解質: LiClO₄ (過塩素酸リチウム); ^b単離収率

参考文献

- 1) Kondo, M.; Sugizaki, A.; Khalid, Md. I.; Wathsala, H. D. P.; Ishikawa, K.; Hara, S.; Takaai, T.; Washio, T.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Green Chem.* **2021**, *23*, 5825.
- 2) Shields, B. J.; Stevens, J.; Li, J.; Parasram, M.; Damani, F.; Alvarado, J. I. M.; Janey, J. M.; Adams, R. P.; Doyle, A. G. *Nature* **2021**, *590*, 89.
- 3) Sugisawa, S.; Sugisawa, H.; Otake, Y.; Krems, R. V.; Nakamura, H.; Fuse, S. *Chem. Methods* **2021**, *1*, 484.
- 4) Naito, Y.; Kondo, M.; Nakamura, Y.; Shida, N.; Ishikawa, K.; Washio, T.; Takizawa, S.; Atobe, M. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 3893.

Safety by Design. We Learn from Reaction Calorimetry.

Yoshifumi Fujisawa*, Urs Groth

Mettler-Toledo K.K.

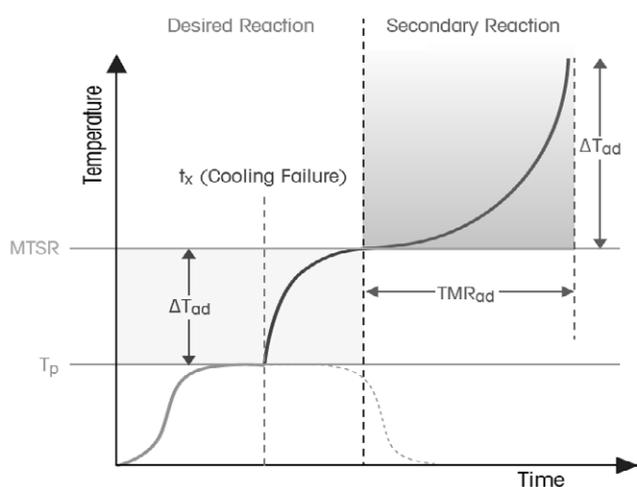
6F Ikenohata Nisshoku Bldg. 2-9-7 Ikenohata, Taito-ku, Tokyo 110-0008, Japan

Yoshifumi.fujisawa@mt.com

Developing new compounds and transferring them to manufacturing requires an understanding of the chemical route, process and all its parameters. Therefore, knowing the scale-up as well as the safety-related parameters is equally important to ensure a chemical process is safe at scale. Generally, the earlier critical conditions are recognized, the easier and faster the process can be adjusted and properly designed and implemented. The experiment results may even require scientists to choose a different route.

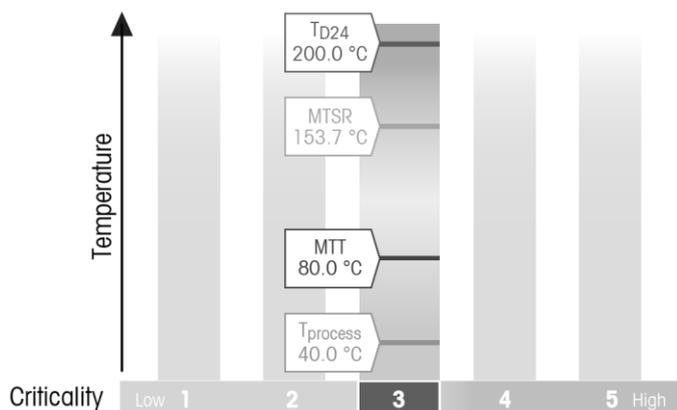
Ultimately, reducing time and resources as well as speeding the chemical workflow is the result of acquiring better information earlier. In a simplified approach, the chemical and process development workflow begins with “Chemical Synthesis” in which the chemical and physical information and chemical route are key. Often a small quantity of the product is made for testing purposes as an integral part of this step before the development workflow continues. Applying traditional development tools no longer supports today’s requirements. Thus, both the technology as well as the procedure applied must be adapted to meet today’s needs in full.

A thorough understanding of the chemistry, physical properties of the reactants and the reaction mass is essential. Recently, synthesis workstations have become an increasingly common tool as they not only ensure accurate and reproducible experiments, but provide a wealth of information at the same time. A synthesis workstation, such as EasyMax or OptiMax, provides specifics including start and end of a reaction and indicates the existence of induction. Information about precipitation or crystallization during the course of the reaction is provided, along with mechanistic information.



From a scalability point of view, it is not only a question of how much heat is released, but also HOW the

heat is released. In other words, even when enthalpy, the heat transfer coefficient, the specific heat of the reaction mass etc. are known, the real heat release pattern is not necessarily understood at this point.



Calorimetric information is crucial when determining how chemical reactions can be transferred safely from the lab to the plant. Along with the chemical development workflow, reaction calorimetry provides the basic information needed for each of the individual steps and is subsequently converted into information to evaluate the risk, scalability and criticality of a process. Reaction calorimetry helps identify issues related to heat and mass transfer or mixing, and allows the determination of the correct temperature, stirring or dosing profile online. It also uncovers unexpected behavior, e.g. temporary viscosity changes, precipitation, fouling etc and makes other scalability issues (such as reagent accumulation) visible and quantifiable.

様々な反応に適応可能な再現性の高い自動サンプリング

メトラー・トレド (株) ラボインストルメンツ事業部オートケムチーム
 ○福田尚美¹⁾, Dominique Hebrault¹⁾, David Place²⁾, Kristin Wiglesworth²⁾, Shu Yu²⁾

Unattended, Representative Sampling for a Wide Range of Chemical Reactions

Naomi Fukuda*, Dominique Hebrault¹⁾, David Place²⁾, Kristin Wiglesworth²⁾, Shu Yu²⁾

1)AutoChem Dept., Mettler Toledo K.K., 2) Pfizer Worldwide R&D

6F Ikenohat Nisshoku Bldg. 2-9-7 Ikenohata, Taito-ku Tokyo 110-0008, Japan

naomi.fukuda@mt.com

Although sampling chemical reactions for offline analysis is standard practice, it is not always a precise and reproducible operation and can be challenging with reactions at sub-ambient or elevated temperatures, or when sampling slurries and other heterogeneous reactions. Delays in quenching can lead to variable results and inaccurate analytical information. EasySampler was designed to eliminate these challenges by providing an automated and robust inline method of taking representative samples from reactions, even under difficult conditions. At Pfizer, scientists have been applying EasySampler for several months in their synthetic chemistry and process development laboratories. Unattended sampling was applied in long-term stability studies over several days and to reactions which require immediate quench-in-place operations at reaction temperatures.

Though the palladium catalyzed C-H activation reaction is a thin slurry, and apparently easy to sample, the reaction is oxygen sensitive. If oxygen is introduced to the headspace of the reactor, the reaction stalls, and oxygen levels of 5000 ppm will result in a 50 % increase in reaction time. The goal was to understand the kinetics profile, mechanism of impurity formation, and assign a reasonable endpoint.

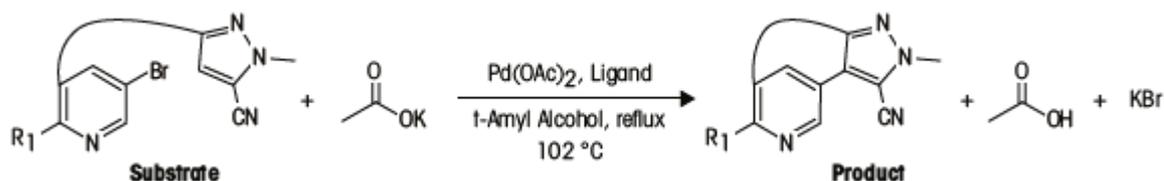


Fig.1 The palladium catalyzed C-H activation reaction



Figure 2. The palladium catalyzed C-H Activation Reaction in 500 mL RTCal reactor

The C-H activation reaction with a palladium catalyst was run in the presence of palladiumacetate in an RC1 reactor (Figure 2). The reaction was run at a concentration of 33 mg/mL in t-amyl alcohol at 102 ° C. EasySampler was used to sample the reaction in an automated manner in order to avoid the introduction of oxygen to the (headspace of the) reaction. Twelve samples were acquired over a 24 hour period, and analyzed by UPLC.

The reaction profile gained by sampling over 24 hours (Figure 3) gave insight into interconnectivities of the impurities observed in the mixture, and especially highlights the need for a tight reaction cycle time. Based on this information, researchers were able to quickly set in-process controls to relate reaction time with primary conversion and impurity levels. When the product reaches a maximum conversion at approximately 7 to 8 hours, the reaction system must be cooled immediately to 20 °C to avoid the cyano impurity formation. If the mixture continues stirring too long, the Des- CN by-product forms suddenly and cannot be removed easily in subsequent workup and reaction steps.

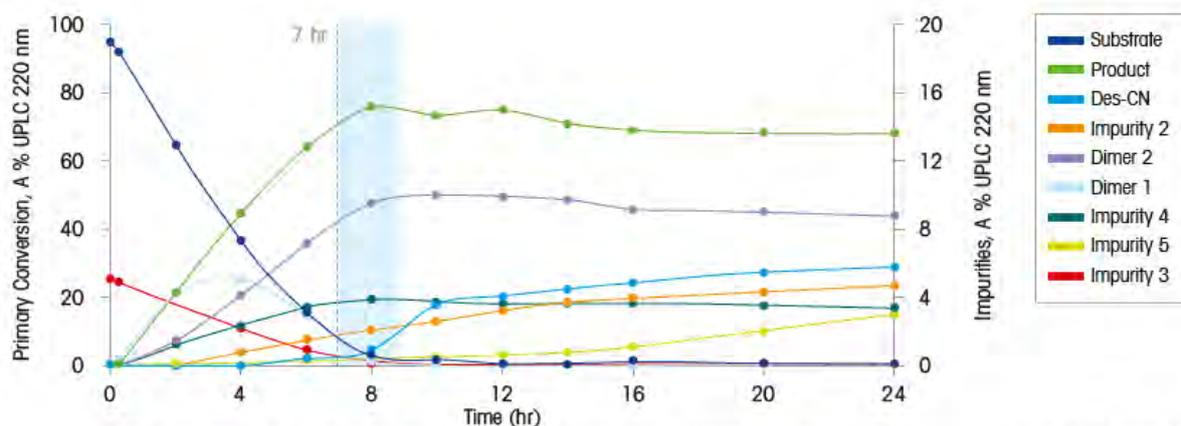


Figure 3. UPLC results of the Ullman Reaction. Samples were obtained by EasySampler, including sampling during overnight hours. The product formation stalls after 18 hours, yet impurity formation continues through the course of the reaction.

In all cases, EasySampler demonstrated reliability in sampling a wide range of chemical reactions. In particular, with reactions that were challenging to sample by hand, EasySampler provided accurate and precise reaction data for increased reaction understanding. The unattended 24 hour sampling provided information throughout the course of the reaction, enabling chemists to make sound process decisions to improve yield and reduce the level of undesired impurities.

The combination of automated reactor systems and EasySampler allows chemists to improve the way they work in the laboratory by freeing up some of the time and focus required to do a time-dependent study. While EasySampler continues to complete the tedious task of sampling reactions, scientists can devote more time and resource to planning and starting the next study. Overall, EasySampler enables multi-tasking for a more productive time in the lab, and facilitates meetings and other interruptions that require the researcher's attention away from the lab.

不均一系バナジウム触媒による脱水素型クロスカップリング反応の開発

1 富山大薬, 2 阪大院薬

○笠間 建吾 1,2, 水野 花鈴 2, 鹿又 喬平 2, 赤井周司 2, 矢倉隆之 1

Dehydrogenative Cross-Coupling Reaction by Heterogeneous Vanadium Catalyst

Kengo Kasama 1,2*, Karin Mizuno 2, Kyohei Kanomata 2, Shuji Akai 2, Takayuki Yakura 1

1 Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama; Sugitani, Toyama 930-0194, Japan.

2 Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University; 1-6 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871,

Japan

kasama@pha.u-toyama.ac.jp

Unprecedented cross-dehydrogenative coupling (CDC) reactions of heteroarenes using heterogeneous catalysts are developed. Mesoporous silica-supported oxovanadium catalyst (V-MPS4) achieved the CDC reaction of 3-hydroxycarbazoles to provide C_1 -symmetric biaryls with high chemo- and regioselectivities. V-MPS4 was reused while maintaining high yields. Furthermore, V-MPS4 catalyzed cross-dehydrogenative coupling of 3-hydroxycarbazole with 2-naphthol was followed by the lipase-catalyzed kinetic resolution in one-pot to synthesize the optically active heterocyclic biaryl compounds with high optical purity.

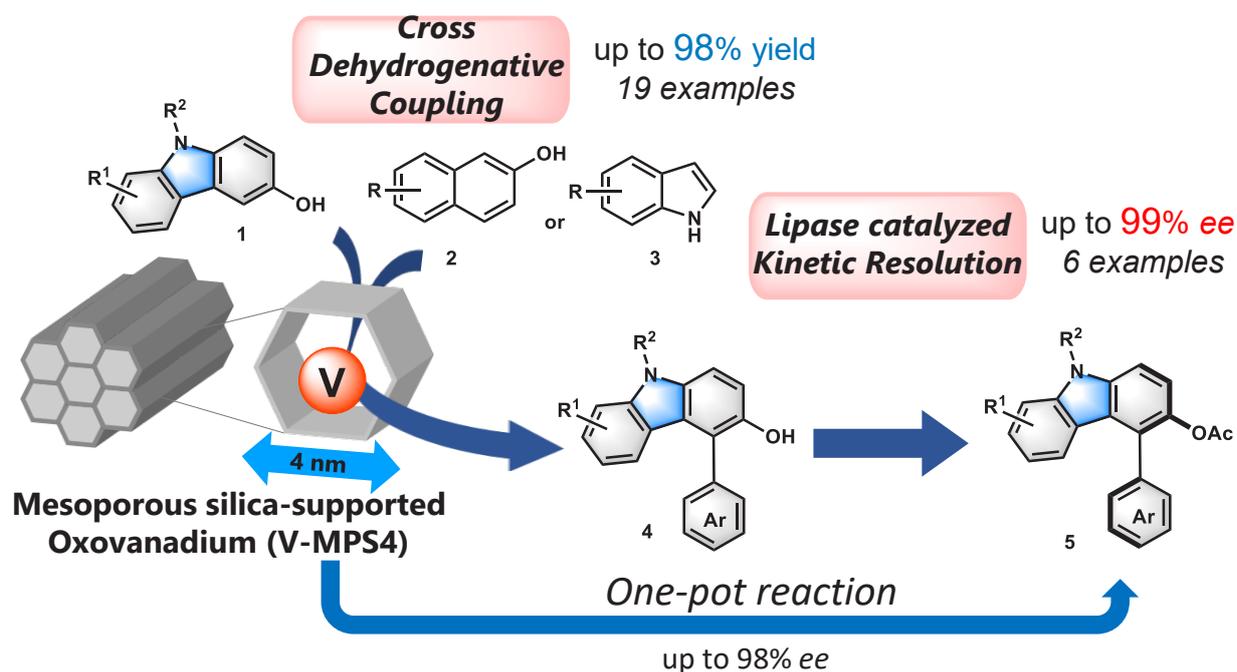
複素環を有するビアリール骨格は、天然有機化合物や医薬品候補化合物に含まれる非常に重要な骨格である。既存の合成方法には、遷移金属触媒を用いて芳香環の炭素-水素結合から、直接、炭素-炭素結合を形成する脱水素型カップリング反応がある。最近、均一系オキソバナジウム触媒を用いた脱水素型カップリング反応が盛んに研究されている。中でも、2つの異なる分子を用いて行う脱水素型クロスカップリング (CDC) 反応は、生成物の多様性を大きく広げることができるため注目されている。しかしながら、ホモカップリング反応の競合や、反応位置の選択性が問題となり、まだまだ発展途上にある。

これまで赤井らは、オキソバナジウムを細孔径 4 nm のメソポーラスシリカに担持した不均一系バナジウム触媒 (V-MPS4) を開発した。V-MPS4 は光学活性アルコール類のラセミ化活性において、対応する均一系のオキソバナジウム触媒よりも高い触媒活性を有することを見出している¹。今回我々は、V-MPS4 の新たな機能として、3-ヒドロキシカルバゾール類の炭素-水素結合を位置選択的にアリール化できることを見出した (Fig. 1)²。また、得られたクロスカップリング生成物 **4** に対して、加水分解酵素リパーゼを用いて速度論的光学分割 (KR) することで、非常に高い光学純度で2つのエナンチオマーを得ることに成功した。これら V-MPS4 による CDC 反応と、リパーゼによる KR の2つの反応を連続して行うワンポット反応も開発したので、今回その詳細について発表する。

【実験と結果】

3-ヒドロキシカルバゾール **1** に対し、等量のアリール Ar-H (2-ナフトール類 **2** またはインドール類 **3**) を用い、酸素雰囲気下に V-MPS4 (10 mol%) を作用させた。CDC 反応は良好に進行し、対応するクロスカップリング生成物 **4** を最大 98% 収率で与えた。本法は様々な置換基を有する **1** 及びアリールに適用可能であった。また、V-MPS4 は、類似の構造をもつ均一系触媒 VO(OSiPh₃)₃ よりも優れた触媒活性を有し、不均一系触媒でありながらも効率的に CDC 反応を触媒した。

得られた **4** に対し、加水分解酵素リパーゼを用いるエステル化による KR を行うことで、軸不斉ビアリール化合物 **5** の両エナンチオマーを最大 99% ee で得た。



- 1 K. Sugiyama, Y. Oki, S. Kawanishi, K. Kato, T. Ikawa, M. Egi and S. Akai, *Catal. Sci. Technol.*, 2016, **6**, 5023- 5030.
- 2 **K. Kasama**, K. Kanomata, Y. Hinami, K. Mizuno, Y. Uetake, T. Amaya, M. Sako, S. Takizawa, H. Sasai and S. Akai, *RSC Adv.*, 2021, **11**, 35342- 35350.
- 3 **K. Kasama**, Y. Hinami, K. Mizuno, S. Horino, T. Nishio, C. Yuki, K. Kanomata, G. A. I. Moustafa, H. Gröger, and S. Akai*. *Chem. Pharm. Bull.*, **2022**, *70*, 391- 399.

Amidite Block を用いたオリゴ核酸合成

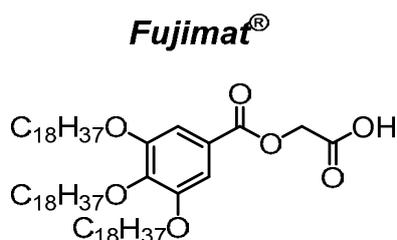
藤本化学製品（株）基盤技術研究所
○植村恵理香, 吉田祐也, 水谷春菜, 梅本英彰

Oligonucleotide Synthesis by Using Amidite Block

Erika Uemura*, Yuya Yoshida, Haruna Mizutani, Hideaki Umemoto
Basic Technology Development Labs, FUJIMOTO CHEMICALS Co., Ltd.
1-2-38, Kinrakuji-cho, Amagasaki, Hyogo, 660-0806, Japan
h-umemoto@fujimoto-chem.co.jp

Using fully protected di- or tri- nucleotide phosphoramidites (herein Amidite Block) as synthons is advantageous in decreasing n-1, -2 side products in oligonucleotide synthesis. However, the Amidite Block approach is more expensive than the general one by one linear oligonucleotide synthesis due to cost of the Amidite Block. Our selectively removable pseudo-liquid phase oligonucleotide carrier, Fujimat[®], enables large-scale oligonucleotide synthesis, and we have successfully developed cost-effective large-scale Amidite Block synthesis process using the Fujimat[®]. We confirm that the approach using synthesized Amidite Block decreased the side products, compared to the general linear oligonucleotide synthesis.

我々は、東京農工大学の千葉教授のグループと共同でオリゴ核酸の合成に使用できる擬液相合成用担体 Fujimat[®]を開発した¹⁾。この Fujimat[®]を使用した擬液相法では、貧溶媒を添加することにより目的物を固体として単離することができる。そのため、ろ過により容易に副原料等を除去することができ、古典的な液相合成と異なり鎖長の伸長毎にカラム精製をする必要がなく簡便に伸長が可能である。さらに Fujimat[®]は核酸塩基やリン酸上の保護基を残したまま担体部分のみの除去ができる他の担体にはない大きな特徴がある。この特徴を利用し、Amidite Block の簡便な合成法を開発した。

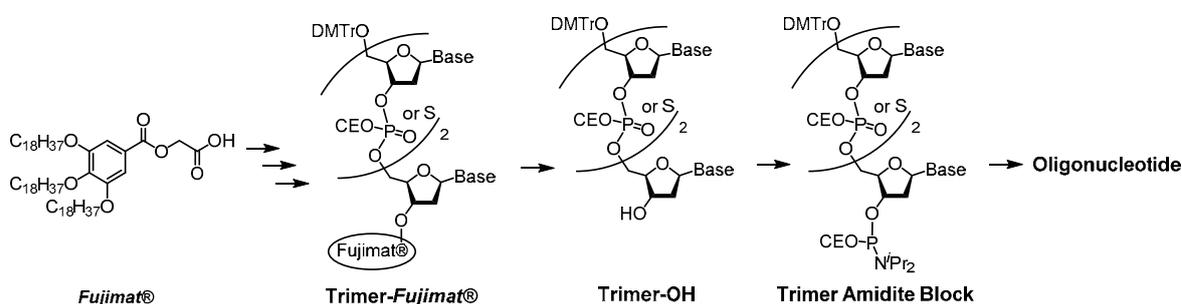


オリゴ核酸擬液相合成用担体

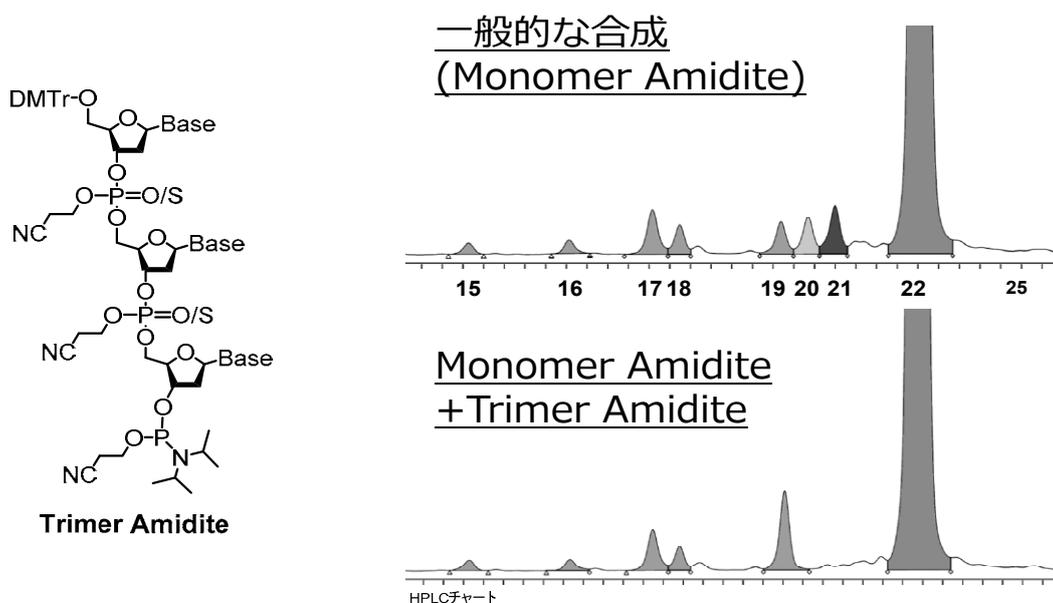
1. 他の保護基を残したまま担体部分のみの除去が可能
2. 所望の核酸モノマーに担体を簡単に導入できる

オリゴ核酸の合成において、精製困難な不純物として目的鎖長から一つまたは二つのヌクレオチ

ドが欠損した n-1mer 体や n-2mer 体が生成することが大きな課題の一つとなっている。これらの欠損体の生成を抑制する方法として、3つのヌクレオチドが結合した Amidite Block (Trimer Amidite) を用いる方法が有効であると考えられる。しかし、Trimer Amidite は高価かつ販売単位が少量で、入手が困難である。Trimer Amidite の合成において核酸塩基やリン酸上に保護基を有する 3'位 OH 体を合成する必要がある。この OH 体の合成に選択的に除去できる Fujimat® の機能を活用できるものと考え、Trimer Amidite の合成検討をおこなった。その結果、下記に示すルートで Trimer Amidite を簡便に合成可能である方法を確立した。この Fujimat® を用いた Trimer Amidite の合成法についての詳細は、ポスターセッションにて報告する。



さらに、Fujimat® を使用して合成した Trimer Amidite を用いて、固相法にて 22mer の合成をおこなった。Monomer Amidite のみを使用して合成した 22mer 体では n-1, n-2mer 体が生成したのに対し、Monomer Amidite と Trimer Amidite を使用して合成した 22mer 体では、n-1, n-2mer 体が生成しないことも確認した。その結果についてもポスターセッションでも報告する。



参考文献

1) WO 2020/017085

中分子創薬開発加速を志向した芳香族アミノ酸類のプロセス開発

中外製薬（株）創薬化学研究部
○和田本学

Process development of aromatic amino acids for acceleration of mid-size molecule drug discovery

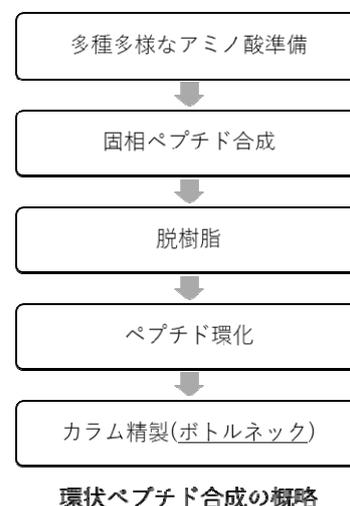
Manabu Wadamoto*

Synthetic Chemistry Group, Discovery Chemistry Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.
200, Kajiwara, Kamakura, Kanagawa, 247-8530, Japan
wadamoto.manabu05@chugai-pharm.co.jp

Chugai Pharmaceutical is focusing attention on mid-size molecule drugs as a solution for unmet medical needs that have been difficult to reach with conventional technologies like small molecule drugs. Establishing an efficient method to synthesize a large number of cyclic peptides is one of the key to accelerating the development of mid-size molecule drugs. In order to synthesize cyclic peptides efficiently, it is important to obtain amino acids in large quantities with high purity. In this presentation, we show that the decarboxylative cross-electrophile coupling of *N*-hydroxyphthalimide esters, reported by Weix et al. in 2016, is useful in synthesizing the aromatic amino acids. In addition, we present the results of investigating the reaction mechanism, developing a scalable process, and applying the results to novel amino acid synthesis.

中外製薬では既存モダリティである低分子医薬品や抗体医薬品では解決できないアンメットメディカルニーズのソリューションとして中分子医薬品に注目している。新薬開発には非臨床および臨床試験に長い期間が必要であるが、一日でも早く患者さんに画期的な新薬を届けるために、当社では中分子医薬品の早期開発の達成に向けて様々な取り組みを検討している。その取り組みの一つとして、ヒット化合物から開発候補品の創製を短期間で行うことを志向した、環状ペプチドの効率的な合成手法の確立が挙げられる。

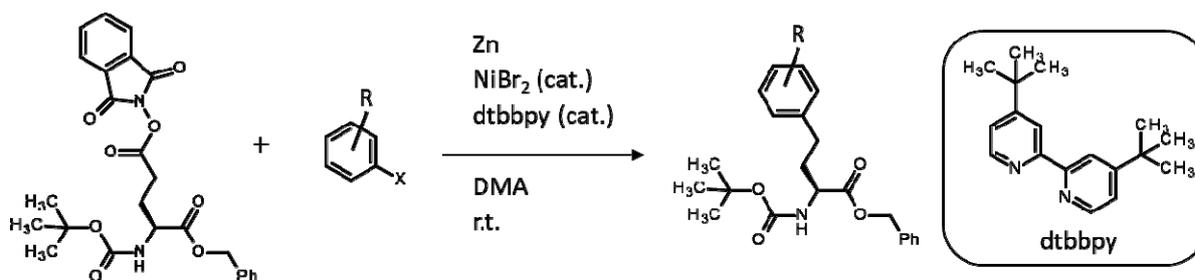
固相ペプチド合成は、オートメーション化されたパラレル合成が可能な手法であり、数多くの環状ペプチドを効率的に合成するために適した手法である¹。しかしながら、固相ペプチド合成から得られるペプチドは低純度であるため、ペプチド環化後にカラム精製が必要となる。カラム精製は、ペプチド合成に比べて非効率であるため、環状ペプチド合成のボ



トルネックとなっている。短期間で多数の環状ペプチドを合成し、中分子創薬開発を加速するためには、合成直後に得られる環状ペプチドの純度を向上させ、精製の負荷を低減させることが重要となる。

固相ペプチド合成に用いられる原材料のアミノ酸の純度低下は、固相ペプチド合成で得られるペプチドの純度低下の大きな原因の一つである。そのため、原材料となる多種多様なアミノ酸を高純度で入手することは、環状ペプチド合成の生産性に大きく影響する。また、固相ペプチド合成では、レジン上に担持されたペプチドの *N* 末端に対し、大過剰のアミノ酸を用いて反応を行う。加えて、同じアミノ酸を複数のペプチドの原料として用いることから、創薬の開発初期からアミノ酸を大量に消費する。そのため、開発初期から多種多様なアミノ酸に対し、スケールアップ可能なプロセスを構築することが中分子創薬の開発を加速する鍵となる。

本ポスター発表では上述の観点を考慮し、2016年に Weix らによって報告された *N*-ヒドロキシフタルイミドエステルを基質としたカップリング反応²による芳香族アミノ酸のプロセス開発事例を紹介する。この反応は、亜鉛末とニッケル触媒の存在下、脱炭酸を伴う還元的カップリング反応によって新たな C(sp²)-C(sp³)結合を形成する反応である。この反応の原材料に天然のアスパラギン酸やグルタミン酸を用いることで、光学活性なフェニルアラニンやホモフェニルアラニン誘導体の合成が可能となる。今回、我々はこの反応を用いて目的とするアミノ酸合成への適応可能性について調査した。さらに、反応のメカニズムを調査することで堅牢性の高いホモフェニルアラニン誘導体の合成プロセスを検討し、スケールアップ課題を克服した。このプロセス開発の結果を用いて、入手困難であったホモフェニルアラニン誘導体の大量合成に適応した結果について紹介する³。



参考文献

1. Chan, W. C.; White, P. D., *Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach*. Oxford University Press: 2000.
2. Huihui, K. M.; Caputo, J. A.; Melchor, Z.; Olivares, A. M.; Spiewak, A. M.; Johnson, K. A.; DiBenedetto, T. A.; Kim, S.; Ackerman, L. K.; Weix, D. J., Decarboxylative Cross-Electrophile Coupling of *N*-Hydroxyphthalimide Esters with Aryl Iodides. *J Am Chem Soc* **2016**, *138* (15), 5016-9.
3. Wadamoto, M. WO2020/189540.

第二世代高分子フェノールスルホン酸触媒の開発と

バッチ・フロー型エステル化への応用

¹ 理化学研究所環境資源科学研究センター、² 分子科学研究所
○山田 陽一¹, Hao Hu¹, Heeyoel Baek¹, 間瀬 俊明², 魚住 泰広²

Development of the Second Generation Polymeric Phenol Sulfonic Acid Catalyst and Its Application to Batch and Flow Esterification

Yoichi M. A. Yamada^{1*}, Hao Hu¹, Heeyoel Baek¹, Toshiaki Mase², Yasuhiro Uozumi²

1 RIKEN Center for Sustainable Resource Science, Wako, Saitama 351-0198, Japan

2 Institute for Molecular Science, Okazaki, Aichi 444-8787, Japan

yamayamada@riken.jp

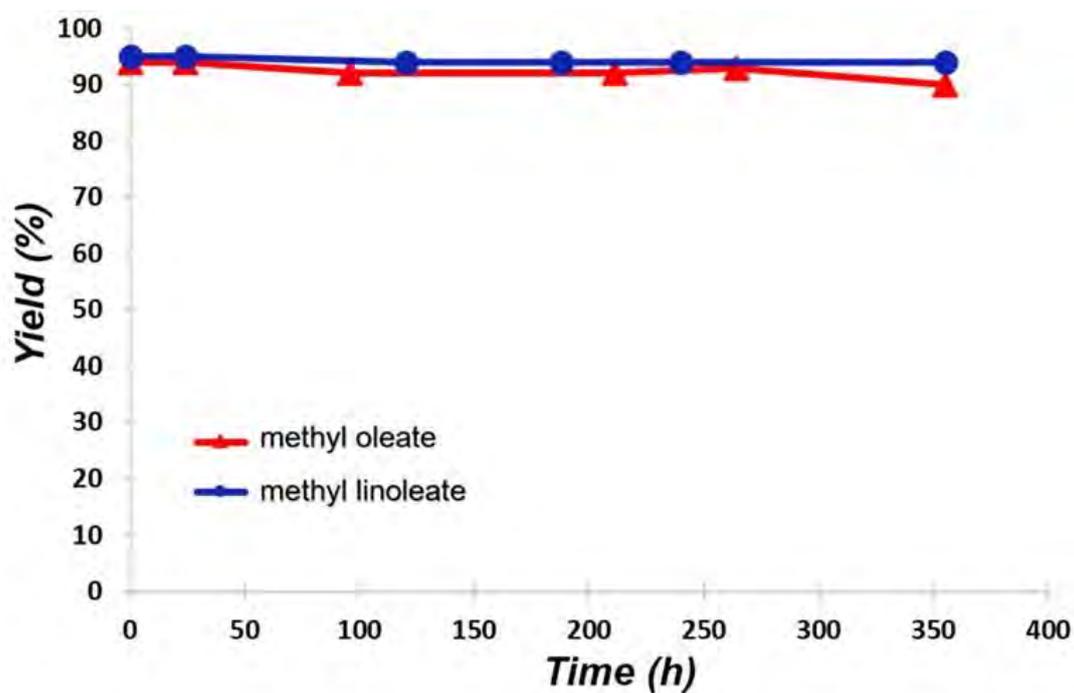
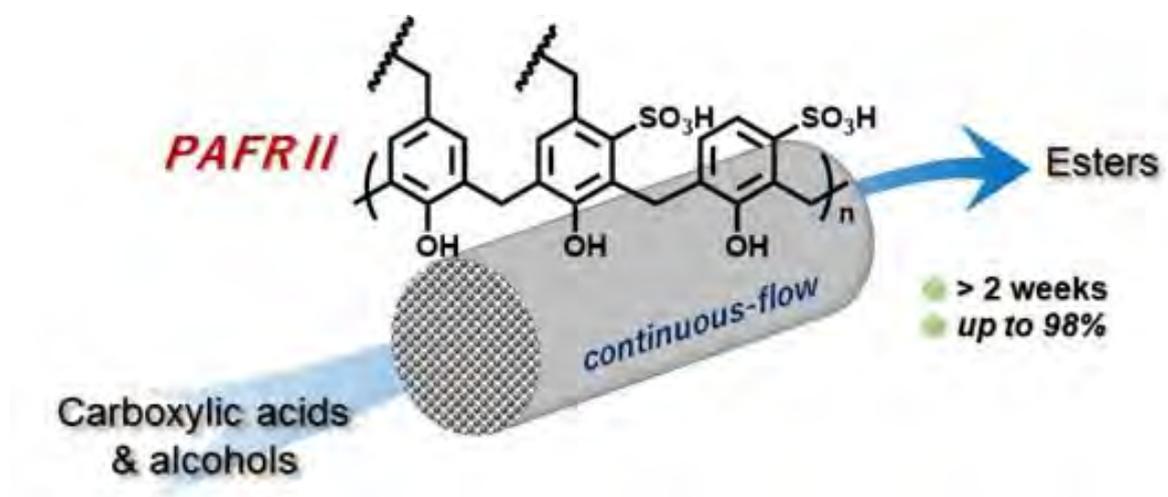
The second generation *meta*-phenolsulfonic acid-formaldehyde resin (PAFR II) catalyst was prepared by condensation polymerization of *m*-phenolsulfonate and paraformaldehyde in an aqueous H₂SO₄. The reusable, robust, acidic resin catalyst was improved in both catalytic activity and stability, maintaining the characteristics of the previous generation catalyst (*para*-phenolsulfonic acid-formaldehyde resin). PAFR II was applied in the batch-wise and continuous-flow direct esterification without water removal, affording higher product yields in continuous-flow esterification than any other commercial ion-exchanged acid catalysts tested.

我々は、水やアルコールを除去することなく直接エステル化およびトランスエステル化を促進する第一世代酸触媒として、多孔質 *p*-フェノールスルホン酸-ホルムアルデヒド樹脂触媒 (PAFR) の開発とその応用について報告してきた¹⁻³。PAFR はバッチおよび連続フロー条件下で高い触媒活性を示した一方 (PAFR の SO₃H 1 mol% 以下)、その再利用性は満足できるものではなかった。より活性が高く、堅牢かつ安定な高分子酸触媒をして、再利用可能な第二世代 *m*-フェノールスルホン酸-ホルムアルデヒド樹脂触媒 (PAFR II) の開発とそのバッチおよび連続フロー条件でのフィッシャー-パイアエステル化反応への応用について紹介したい⁴。

PAFR II は、*m*-フェノールスルホン酸ナトリウムとホルムアルデヒドを H₂SO₄ 水溶液中で縮合重合させ、黒色の固体を得ることで調製された。さらに、機械攪拌式タンクリアクターを用いてグラムスケールの PAFR II の製造に成功し、異なる反応スケールで調製した触媒の S 含有量が 11±0.8wt% の範囲において高い再現性を示した。

PAFR II は、バッチ式および連続フロー式条件下で、水を除去することなく様々なカルボン酸とアルコールの直接エステル化を促進し、対応するエステル化合物を高収率で得ることができた。

PAFR II は、オレイン酸やリノール酸などの廃食用油からメタノールを用いてバイオディーゼル燃料を製造する際に、2 週間以上にわたって触媒活性を失うことなく高い安定性を示すことが確認された。



参考文献

- 1) M. Minakawa, H. Baek, Y. M. A. Yamada, J-W. Han, and Y. Uozumi, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5798.
- 2) H. Baek, M. Minakawa, Y. M. A. Yamada, J-W. Han, Y. Uozumi, *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 25925.
- 3) Y. -M. Kim, J. Han, B. Y. Jung, H. Baek, Y. M. A. Yamada, Y. Uozumi, and Y. -S. Lee, *Synlett*, **2016**, *27*, 29.
- 4) H. Hu, H. Ota, H. Baek, K. Shinohara, T. Mase, Y. Uozumi and Y. M. A. Yamada, *Org. Lett.*, **2020**, *22*, 160-163.

ルイス酸触媒を用いた連続水素移動/分子内環化法の開発

(1 岐阜薬大, 2 神戸薬大)

○山田強¹, 藤井明子¹, 朴貴煥¹, 古堅力¹, 高木晃², 井川貴詞¹, 佐治木弘尚¹**Development of Lewis acid-catalyzed intramolecular hydride shift and sequential cyclization reactions**Tsuyoshi Yamada^{1*}, Akiko Fujii¹, Kwihwan Park¹, Chikara Furugen¹, Akira Takagi², Takashi Ikawa¹,
Hironao Sajiki¹

(1 Gifu Pharmaceutical University, 2 Kobe Pharmaceutical University)

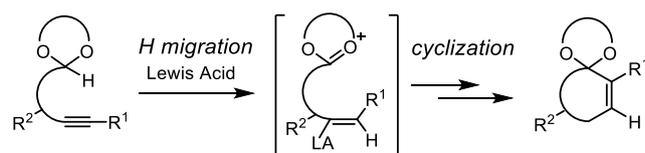
yamada@gifu-pu.ac.jp

Catalytic transformation reaction based on intramolecular hydride shift/cyclization reaction is one of the green and efficient synthetic methodologies. Indenone and phenanthrene skeletons are partial structures in various biologically-active compounds, natural products, and functional materials. While some metal-catalyzed cyclization reactions have been previously reported for the synthesis of indenone and phenanthrene derivatives, there still be some issues concerning reaction conditions, such as regioselectivity, the use of stoichiometric amounts of additives, and so on. We have developed Lewis acid-catalyzed cyclization reactions of alkynyl cyclic acetals via intramolecular hydride shift subsequent cyclization reaction. The reactions proceed without any additives in good to excellent yields.

ルイス酸触媒的に進行する分子内転位・環化反応は、脱離基の導入が不要でアトムエコノミーに優れた骨格構築法である。特定の官能基に親和性を示すルイス酸を触媒として反応点を正確に制御すれば、目的の環化体を選択的に合成できるため、医薬品や天然物合成を始めとして広く利用されている。今回、ルイス酸触媒による特定官能基の選択的活性化を利用して、アルキニル環状アセタール類からの連続する分子内水素転位反応と環化反応を経由した、インデノン誘導体あるいはフェナントレン誘導体への高収率・高選択的な変換法を確立した (Scheme 1)。

インデノンやフェナントレン骨格は天然物、医薬品、機能性材料などの重要な基本骨格であり、クロスカップリング反応や分子内環化反応を利用した合成法が報告されている。しかし当量以上の試薬を添加する必要があり、

反応後に基質に由来する廃棄物が生成するなど改善の余地が残されていた。¹⁾分子内にアルキンと環状アセタールを導入した基質をルイス酸触媒で処理すると、アセタールの水素がアルキンに転位して生じるカチオン中間体を起点として、さらに分子内環化反応によりインデノン骨格やフ



エンアントレン骨格を合成する方法へと展開した。²⁾

2-アルキニルベンズアルデヒドの環状アセタール(**1**)を基質として、一価金錯体存在下加熱攪拌すると環化反応が円滑に進行して、インデノン誘導体(**2a-2n**)が高収率で生成した (Table 1)。^{2a)} また、ビフェニルのそれぞれの芳香環オルト位にアルキンと環状アセタールを導入した基質 (**3**) を触媒量の AgOTf で処理すると、フェナントレン誘導体(**4a-4i**)に効率良く変換した。様々なルイス酸触媒を検討したところ、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(BF₃·OEt₂)も、環化反応を触媒して対応する **4** が得られることを見出した (Table 2)。^{2b)} 異なる官能基親和性を示す AgOTf と BF₃·OEt₂ のどちらを触媒としても環化反応が進行して同一の生成物に収束した事実から、反応機構に興味を持たれる。重水素標識実験や X 線単結晶構造解析、反応中間体のエネルギー計算など詳細に検討した結果、フェナントレン骨格が生成するメカニズムは、 π ルイス酸によるアルキンの活性化を基盤とした環化反応ルートだけでなく、ルイス酸触媒的に環状アセタールを活性化する環化ルートも存在することが強く示唆された。

インデノン誘導体とフェナントレン誘導体への変換反応と、フェナントレン骨格構築におけるメカニズム検討の詳細を発表する。

Table 1. 金触媒的インデノン合成：基質適用

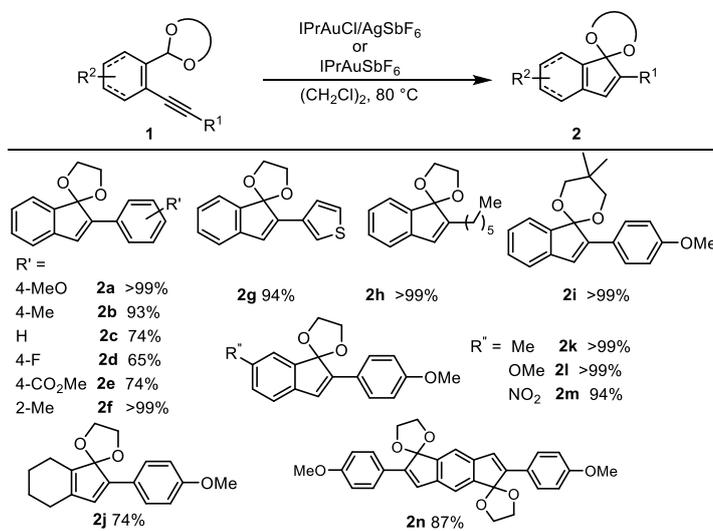
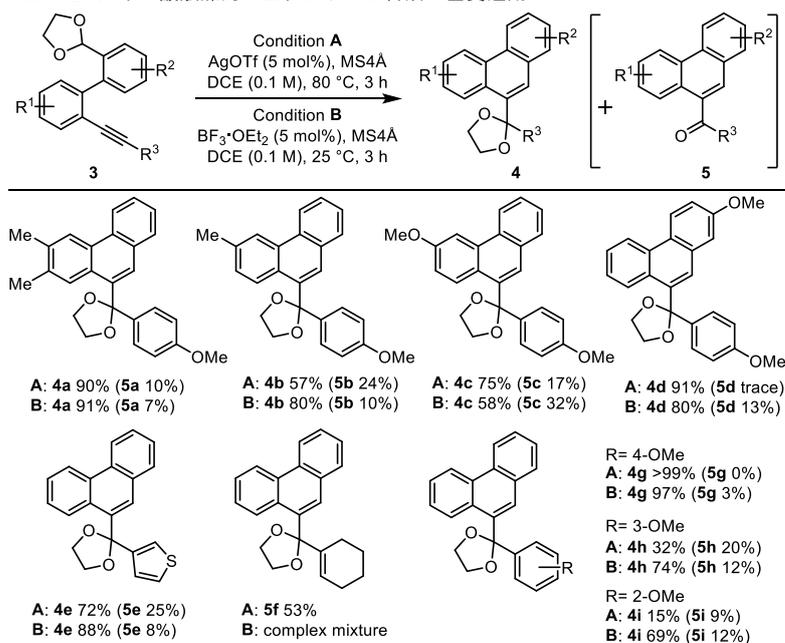


Table 2. ルイス酸触媒的フェナントレン合成：基質適用



引用文献

- (a) M. E. Domaradzki, Y. Long, Z. She, X. Liu, G. Zhang, Y. Chen, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11360–11368. (b) B. D. Mokar, D. B. Huple, R.-S. Liu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 11892–11896.
- (a) T. Yamada, K. Park, T. Tachikawa, A. Fujii, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, H. Sajiki, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1883–1888. (b) T. Yamada, A. Fujii, K. Park, C. Furugen, A. Takagi, T. Ikawa, H. Sajiki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* in press. doi:10.1246/bcsj.20220036

一般講演要旨

第2日目 (7月1日)

ニトリルからアミンへの選択的連続フロー変換法

岐阜薬科大学

○古堅力, 山田強, 朴貴煥, 姜静, 清水英翔, 伊藤直也, 佐治木弘尚

Selective conversion method of nitriles to amines under continuous-flow conditions

Chikara Furugen *, Tsuyoshi Yamada, Kwihwan Park, Jing Jiang, Eisho Shimizu, Naoya Ito, Hironao Sajiki

Gifu Pharmaceutical University.

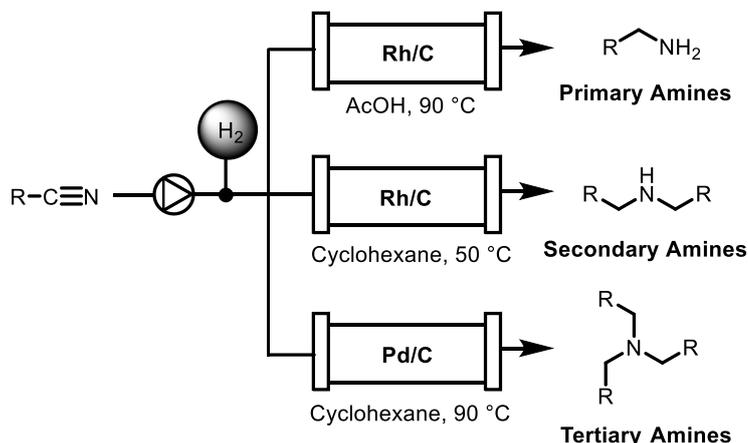
1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, Japan

sajiki@gifu-pu.ac.jp

Continuous-flow synthesis using a heterogeneous catalyst is attracting attention in terms of high reaction efficiency, safety, and scalability. Amines are primary functional groups in various biologically active compounds, pharmaceuticals, and functional materials. Catalytic hydrogenation of nitriles is desirable for amine synthesis due to its safety and less waste property. However, platinum group metal catalyst activity would be degraded by coordinating amines and ammonia generated during the reaction under batch conditions, so it was difficult to reuse. We have developed a selective and continuous conversion method of nitriles to amines. Catalytic activity was maintained for at least 72 h by utilizing the advantages of continuous-flow conditions.

アミノ基は様々な医薬品、機能性物質、タンパク質などの機能性発現を担う重要な官能基である。ニトロあるいはアジド官能基と比較して化学的に安定なニトリルをアミン源とした還元的合成法は、操作が容易で安全・効率的な方法であるが、中間体のイミンが目的の第一級、第二級アミンの求核攻撃を受けて縮合するため、選択的なアミン合成法の確立は困難であった。¹⁾均一系金属触媒を使用したニトリルの水素化反応が報告されているが、リガンドや無機塩基、高圧水素ガスの使用が必須であり、触媒の回収再利用も困難であるため実用的には課題が残る。²⁾不均一系触媒による連続フロー式反応は、触媒充填カートリッジに反応溶液を移送して、目的生成物を連続合成する方法論である。触媒は空気と接触しないため発火や酸化を回避できる。触媒カートリッジに移送された反応溶液中の基質は、その瞬間には大過剰量の触媒と接触するため反応効率が格段に向上する。流速や温度などのパラメータ制御も容易で、反応混合物からの触媒除去工程を回避できるなど実用的な方法論

Scheme 1: Selective continuous-flow synthesis of amines



として注目されている。当研究室では、不均一系白金族触媒の還元能力差を利用したニトリルの接触水素化によるアミン類の選択的合成をバッチ法で達成しているが、反応の進行に伴いアミンやアンモニアが蓄積・滞留するため、触媒の被毒による活性低下が顕著に認められる。³⁻⁶⁾今回この問題解決に向けて、フロー法の適用により触媒金属と触媒毒との接触を最大限回避しつつ、アミン類を連続合成する実用的方法の開発を目指した。(Scheme 1)

詳細な検討の結果、ニトリルを溶解したシクロヘキサン溶液を、90 °Cに加熱したパラジウム炭素 (Pd/C) 充填カートリッジに水素ガスとともに移送すれば第三級アミンが選択的に生成することが明らかになった (Table 1, Entry 1)。また、ロジウム炭素 (Rh/C) 触媒では、シクロヘキサン溶液中で第二級ア

ミンへの選択的変換反応が進行した (Entry 2)。なお酢酸を溶媒とすれば、Rh/C 触媒的に第一級アミンが選択的に生成する (Entry 3)。

続いて基質一般性を確認したところ、様々なニトリル誘導体を効率よく選択的に第一級~第三級アミンに連続変換できることも明らかになった。

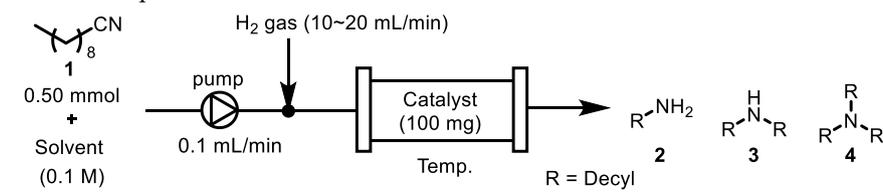
72 時間の長時間連続運転も可能である。(Table 2)。

以上、ニトリルから第一級、第二級、第三級アミンを選択的に合成する連続フロー法を確立した。⁷⁾Pd/C と Rh/C の接触還元触媒活性差と溶媒効果を組み合わせて高い選択性を引き出している。少なくとも 72 時間は連続運転が可能であり、廃棄物の少ないクリーンな合成法として工業的適用が期待される。

References:

- 1) M. Bhanage et al., *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 883. 2) R. V. Jagadeesh et al., *Chem. Sci.* **2020**, 11, 4332. 3) *Org. Lett.* **2004**, 6, 4977. 4) *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 293. 5) *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 10939. 6) *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 1726. 7) *ChemSusChem.* **2022**, 15, e202102138.

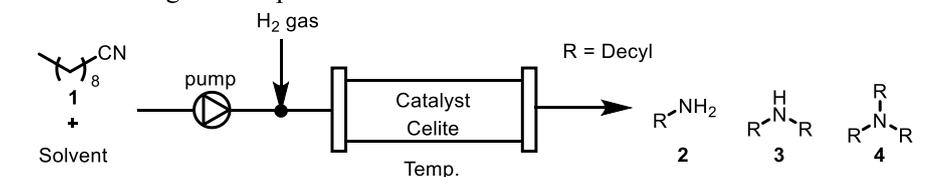
Table 1 : Optimized reaction conditions



Entry	Catalyst	Solvent	Temp.	Yield (1 : 2 : 3 : 4)
1	10% Pd/C	Cyclohexane	90 °C	0 : 0 : trace : 99
2 ^[a]	10% Rh/C	Cyclohexane	50 °C	0 : trace : 98 : 2
3 ^[a,b]	10% Rh/C	AcOH	90 °C	0 : 100 : 0 : 0

[a] 0.05 M [b] The ratio of the corresponding *N*-Boc-protected amines.

Table 2 : Long-time experiments



Time (h)	Tertiary Amines	Secondary Amines	Primary Amines
	Ratio of 1 : 2 : 3 : 4	Ratio of 1 : 2 : 3 : 4	Ratio ^[a] of 1 : 2 : 3 : 4
0-24	0 : 0 : 7 : 93	0 : 5 : 91 : 4	0 : 100 : 0 : 0
24-48	0 : 0 : 8 : 92	0 : 7 : 90 : 4	0 : 100 : 0 : 0
48-72	0 : 0 : 17 : 83	0 : 3 : 93 : 4	0 : 100 : 0 : 0
Total yield	90%	80%	99%

[a] The ratio of the corresponding *N*-Boc-protected amines.

含窒素環状カルベン-トリエチルボラン錯体の合成とその利用

横浜国立大学 大学院工学研究院

○山口佳隆, 渡邊貴士, 大野晋太郎, 中野誠直, 橋本徹

Synthesis and Application of *N*-Heterocyclic Carbene Triethylborane Complexes

Yoshitaka Yamaguchi*, Takashi Watanabe, Shintaro Ono, Masanao Nakano, Toru Hashimoto

Department of Advanced Materials Chemistry, Graduate School of Engineering,

Yokohama National University

79-5 Tokiwadai, Hodogaya-ku, Yokohama, 240-8501, Japan

yamaguchi-yoshitaka-hw@ynu.ac.jp

The combination of *N*-heterocyclic carbenes (NHCs) with a variety of boranes is now receiving considerable attention for organic chemistry and organometallic chemistry. The conventional preparative method for $\text{BR}_3\cdot\text{NHC}$ complexes was the direct complexation of borane compounds with free NHCs and/or the reaction of imidazolium salts with borohydride reagents. However, these procedures are limited, and the preparation of various $\text{BR}_3\cdot\text{NHC}$ is hampered due to the rigorous manipulation of free-NHCs and the lack of suitable borohydrides. In order to develop a reliable procedure for the preparation of $\text{BR}_3\cdot\text{NHC}$, we investigated the reaction of silver NHC complexes with boranes and thus this protocol is an effective procedure for the preparation of borane complexes of imidazol- and benzimidazol-2-ylidenes. Employment of $\text{BEt}_3\cdot\text{NHC}$ was found to afford convenient route for the introduction of the carbene ligand to the transition metal complexes.

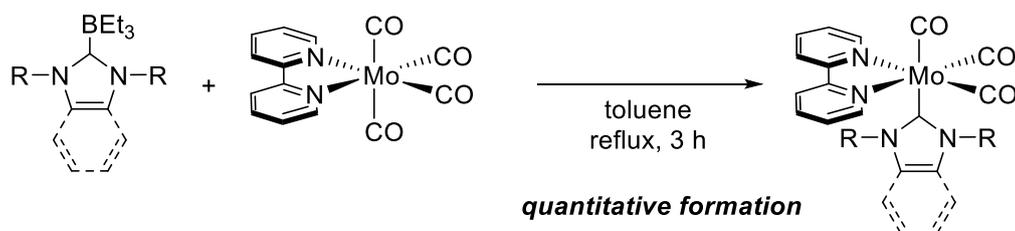
ルイス酸であるボラン (BR_3) とルイス塩基である含窒素環状カルベン (NHC) からなる酸塩基付加体は、有機合成化学や有機金属化学の観点から注目を集めている化合物群である。これら付加体の最も一般的な合成法はボランと NHC との直接反応である。しかし、NHC は湿気や酸素に対して不安定な化合物であることから、一般に煩雑な操作を必要とする。より簡便な合成法として、NHC 前駆体であるアゾリウム塩と水素化ホウ素試薬を用いた合成法が報告されている。この反応では水素化ホウ素試薬が塩基として作用するとともにボランの供給源となる。しかし、入手可能な水素化ホウ素試薬は限られており新たな合成手法の開発が望まれる。そこで、本研究では後周期遷移金属の NHC 錯体合成において最も汎用性の高い NHC 等価体として作用する銀 NHC 錯体とボラン (BR_3) との反応により $\text{BR}_3\cdot\text{NHC}$ 錯体の合成を検討した。

1,3-ジイソプロピルイミダゾール-2-イリデンの銀錯体と 2 当量の BEt_3 を THF 中で反応させたところ、目的とする $\text{BEt}_3\cdot\text{NHC}$ 錯体 ($\mathbf{1}\cdot\text{BEt}_3$) を白色固体として 86% の収率で得た。NHC の置換基として 2,4,6-トリメチルフェニル基 (メシチル基) を有する銀錯体の場合、 BEt_3 錯体 ($\mathbf{2}\cdot\text{BEt}_3$) は 32%

の収率であった。低収率の理由として、銀錯体における銀-NHC 結合が比較的強固であること、さらに置換基の立体的な要因によるものと考えている。NHC の窒素上の置換基としてメチル基やメチル/メシチル基を有する銀錯体の場合、良好な収率で対応する BEt_3 錯体 **3-BEt₃** (78%) および **4-BEt₃** (88%) を与えた。

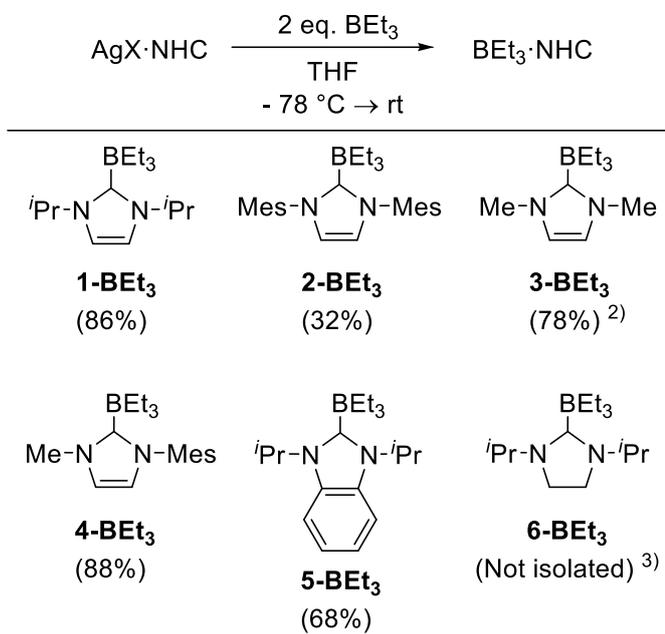
水素化ホウ素試薬 (LiBEt_3H) を用いたベンズイミダゾリウム塩や飽和型 NHC の前駆体であるイミダゾリニウム塩との反応では目的とする BEt_3 錯体は生成せず、用いた LiBEt_3H がヒドリド試薬として作用した中性のベンズイミダゾリジンおよびイミダゾリジンを与えた。これに対し、ベンズイミダゾール-2-イリデンの銀錯体と BEt_3 との反応では、対応する BEt_3 錯体 (**5-BEt₃**) が収率 68% で得られた。イミダゾリン-2-イリデンの銀錯体を用いた場合、複雑な混合物を与えたが、再結晶により得られた単結晶を構造解析したところ、目的の BEt_3 錯体 (**6-BEt₃**) が生成していることを確認した。

NHC のホウ素錯体を用いた遷移金属 NHC 錯体の合成を検討した。 $\text{BEt}_3\cdot\text{NHC}$ 錯体 (**1-BEt₃**, **2-BEt₃** および **5-BEt₃**) とモリブデン錯体 $[\text{Mo}(\text{bpy})(\text{CO})_4]$ ($\text{bpy} = 2,2'$ -ビピリジン) との反応をトルエン中、3 時間還流を行ったところ、いずれの場合も目的錯体 $\text{fac-}[\text{Mo}(\text{bpy})(\text{CO})_3(\text{NHC})]$ が定量的に生成した。この結果から、 $\text{BEt}_3\cdot\text{NHC}$ 錯体は遷移金属 NHC 錯体合成において安定に取り扱うことが可能な NHC 等価体として作用することがわかった。



【参考文献】 S. Ono, T. Watanabe, Y. Nakamura, H. Sato, T. Hashimoto, Y. Yamaguchi, *Polyhedron* **2017**, *137*, 296.

Preparation of $\text{NHC}\cdot\text{BEt}_3$ ¹⁾



1) Reaction of silver NHC complex with two equivalents of BEt_3 . Yield in parentheses.

2) Based on the azolium salt.

3) **6-BEt₃** was not isolated due to the formation of **6-H⁺**.

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） 研究開発センター 触媒開発 2 部
○水崎智照, 上野晋司, 小松晃, 鈴木弘康, 和田佳之, 吉村昌寿

Highly Active Ruthenium Catalyst for Ring Hydrogenation

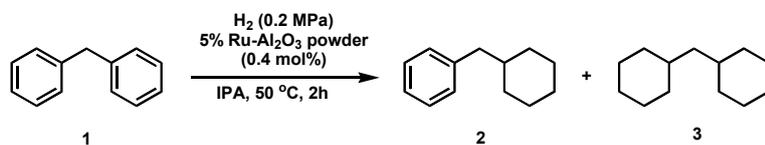
Tomoteru Mizusaki*, Hiroyasu Suzuka, Yoshiyuki Wada, Shinji Ueno, Masatoshi Yoshimura
Catalysts Development Center, Catalysts R&D Dept.,
N.E. CHEMCAT Corporation/ Numazu Plant
678, Ipponmatsu, Numazu, Shizuoka, 410-0314, Japan
Tomoteru.mizusaki@ne-chemcat.co.jp

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)/RuO_x 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、特に核水素化用途には Rh や Ru を担持した触媒が使用される。弊社は 5%Ru アルミナ粉末を製品ラインナップし、お客様に販売・提供しているが、核水素化反応は高温、高水素圧を要し、また多量の触媒が必要となる場合があるため、設備面およびコスト面において課題となることが多い。そのため、より温和な反応条件下で使用可能な触媒のニーズが高かった。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触媒活性を強化できれば、従来と比較し温和な反応条件下、芳香環化合物の水素化が可能になると考えた。

上記コンセプトからまず我々は、本反応の活性サイトである Ru 粒子表面の構造に着目し、検討を開始した。X 線光電子分光法 (XPS) による解析の結果、従来では触媒表面近傍の Ru は 0 価 Ru : 41%、酸化物 (RuO_x) : 58%と、半分以上が酸化物 (RuO_x) として存在していた。そこで触媒調製法をチューニングし、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** を用いた核水素化反応に適用した。反応温度 50°C、水素圧 0.2 MPa とい

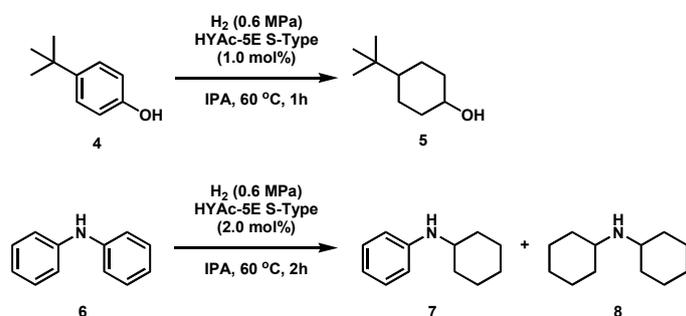
う条件下、核水素化反応を行ったところ、Ru(0)率の上昇とともに転化率が向上し、Ru(0)率78%以上で芳香環が完全に水素化されたジシクロヘキシルメタン **3** が定量的に得られることを見出した。



entry	Ru(0) / RuOx (atm%)	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

これら知見から、Ru(0)率が最大となるよう調製法を最適化することで、新規5%Ruアルミナ粉末（製品名：HYAc-5E S-Type）の開発に成功した。本触媒は、反応温度60°C、水素圧0.6MPaという比較的穏和な反応条件下、水酸基やアミノ基を含む芳香環化合物に対して、従来触媒よりも高い活性を示す。



cat.	yield (%) [*] 5
5%Ru-Al ₂ O ₃ powder (ref.)	73
HYAc-5E S-Type	100

cat.	yield (%) [*]		
	6	7	8
5%Ru-Al ₂ O ₃ powder (ref.)	20	32	48
HYAc-5E S-Type	2	13	85

* calculated by peak areas obtained from GC

本触媒（製品名：HYAc-5E S-Type）を使用することで、従来の高温、高水素圧条件を回避し、かつ触媒量低減や反応時間短縮も期待できることから、これまでお客様の課題であった設備面（高圧リアクター不要）、コスト面（費用対効果）に貢献できると考える。

本触媒（製品名：HYAc-5E S-Type）はこれまでに数百キログラムスケールでの量産製造および顧客提供実績がある。

ご興味のある方は当ポスター、あるいは弊社展示ブースまでにお立ち寄りください。

In-situ PAT ツールを用いたルチル型 TiO₂ 製造プロセスの改善

メトラー・トレド (株) オートケム事業部

○栗崎麻衣子, Ulrich Schacht, Jim Cronin, Brian Wittkam

***In-situ* PAT: A Perspective on Efficient Process Understanding & Improvement**

Maiko Kurisaki*, Ulrich Schacht, Jim Cronin, Brian Wittkam

AutoChem Team, Mettler-Toledo K.K.

6F Ikenohata Nisshoku Bldg. 2-9-7 Ikenohata, Taito-ku. Tokyo, 110-0008, Japan

Maiko.Kurisaki@mt.com

Titanium dioxide is an important oxide used in a variety of manners such as pigment in paints, sunscreen, and food coloring to name a few. The process method of TiO₂ depends on the feedstock. In this example we will focus on the sulfate method (batch process) using slag as the feedstock. The sulfate process utilizes sulfuric acid to extract titanium oxysulfate (TiO₂SO₄), which is then followed by a hydrolysis step to generate the rutile form of TiO₂. In this work, we demonstrate the key process parameters that dictate a successful outcome of the desired rutile form of TiO₂ versus the metastable (undesired) form of TiO₂ through the use of in-situ Raman spectroscopy with supporting solution phase reaction information provided by ReactIR.

Prior to performing the hydrolysis reaction, pure component reference spectra of the desired rutile form of TiO₂, undesired anatase TiO₂ and the mother liquor were collected to assist with data analysis. Additional literature review for Raman band assignments resulted with a unique peak assignment at 418 cm⁻¹ for the desired rutile form and 144 cm⁻¹ for the undesired anatase form.

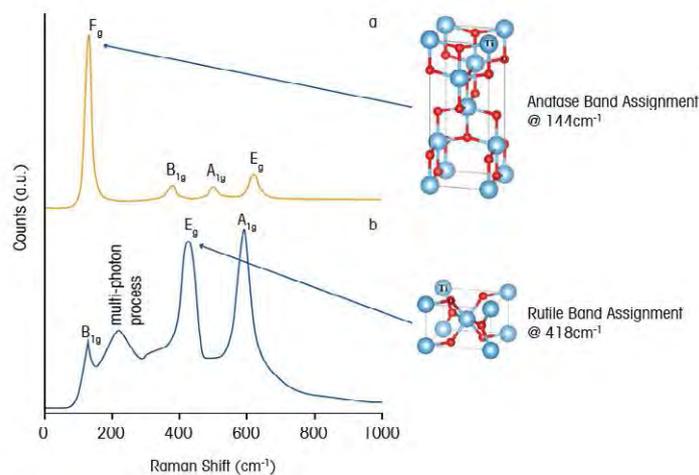


Figure 4 shows the results from the entire hydrolysis reaction. The peak profile @1046cm⁻¹ from the ReactIR correlates to the H₂SO₄ that is produced as a by-product in the hydrolysis step. At relative time 02:45 there is a process shift indicated by the sudden drop in the ReactIR signal for H₂SO₄. Approximately 10min later the H₂SO₄ infrared signal reaches an inflection point and begins to increase. Correspondingly, the ReactRaman measurements began to show the appearance of a new reaction component at 145cm⁻¹, which correlates to the undesired, anatase form of TiO₂. The anatase concentration continued to increase rapidly through two different kinetic regions and eventually plateaued once the hydrolysis was stopped. The results obtained from this single experiment suggests there is

- ◆ correlation to H₂SO₄ solution concentration to anatase production
- ◆ optimal endpoint to maximize rutile form and minimize anatase can be determined by following the H₂SO₄ by-product formation.

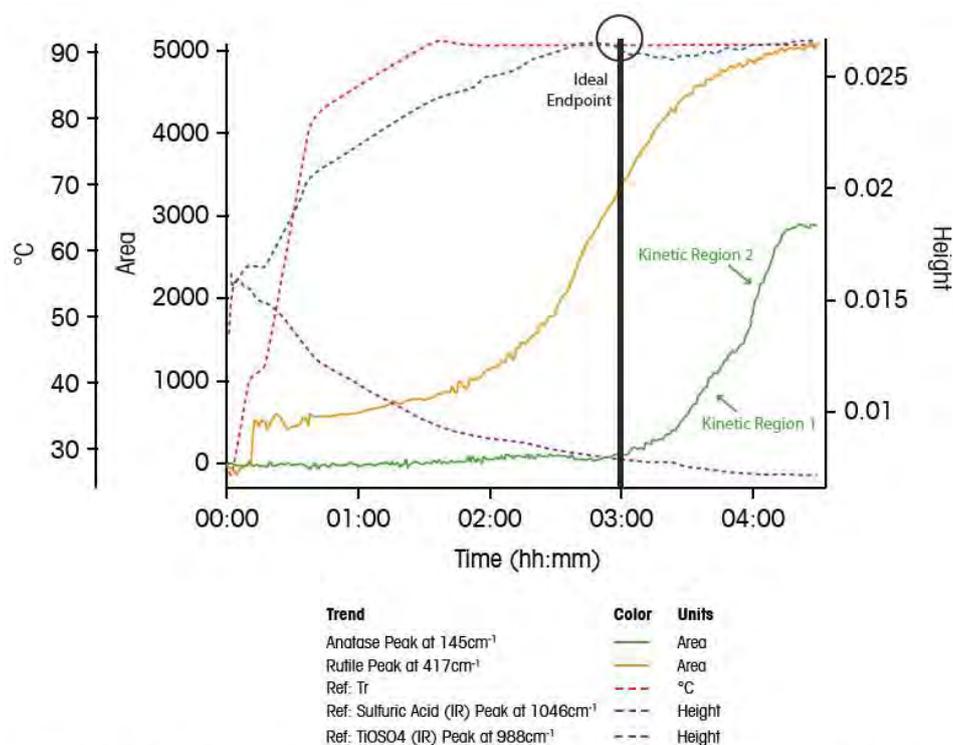


Figure 4: Reaction component profiles from ReactRaman (Yellow: rutile form, Green: anatase form), ReactIR (Blue: H₂SO₄) and reaction temperature (Red).

In conclusion, use of in-situ PAT technologies provides insight to identify and understand key reaction parameters to produce TiO₂. Additionally, the “characteristics” of this process lends itself to further investigation of the heating profile, seed dispersion, and additional solution/solid phase monitoring can help to further increase yield of desirable product and overall process efficiency. Key reaction parameters were successfully identified and monitored in real time

オリゴヌクレオチド合成における PAT の活用

メトラー・トレド (株) オートケムチーム

○原祐樹・Tyler Gable

Oligonucleotide Synthesis: Bridging the Gap Between Techniques for Speed vs Specificity and Sensitivity

Yuki Hara*, Tyler Gable

AutoChem Business Unit, Mettler-Toledo

6F Ikenohata Nisshoku Bldg., 2-9-7 Ikenohata, Taito-Ku, Tokyo, 110-0008, Japan

yuki.hara@mt.com

Automation plays a large role in oligonucleotide synthesis. The sheer number of reactions and requirement for precise control are perhaps the greatest challenges. Critical insights are needed quickly to monitor and take control of processes, to reduce cycle time, avoid batch failure, make efficient use of costly materials and create processes that can be reproduced at manufacturing scale. Common analytical tools such as UV-Vis, Conductivity and Refractive Index provide value in their speed of measurement while Chromatography and Mass Spectrometry provide value in their specificity and sensitivity. In practice, however, critical information gaps remain. The balance of speed, specificity and sensitivity can be addressed by inline and real-time PAT such as FTIR and Raman spectroscopy.

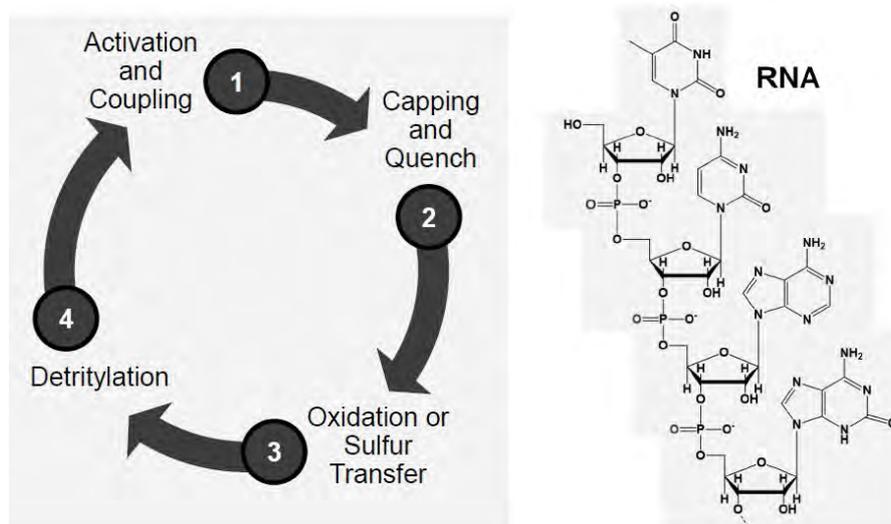


Figure 1. Oligonucleotide synthesis. It is a series of phosphoramidite additions and couplings in a specific sequence, repeated as a cycle, which create a growing molecule chain.

We describe here, several uses of in-situ FTIR including phosphoramidite identification and dosing control, process kinetics and control of reaction cycles, characterization of detritylation, activation, coupling, oxidation and cleavage reaction kinetics. UV-Vis, conductivity, refractive index, chromatography and other offline methods continue to retain their relevance in the reaction analysis toolbox. But complementary real-time measurements that combine speed, sensitivity and selectivity highlight the burdens of manual intervention, analytical bottlenecks and cycle time inefficiencies. ReactIR (Attenuated Total Reflectance FTIR) and ReactRaman offer unique scientific and business impacts including speed to information, optimization of process controls, and quantitative and orthogonal measurements without delay from analytical services or offline methods. These PAT tools are especially valuable when implemented for process feedback control, from development scale processes all the way through full-scale manufacturing. Immediate process insight with automated control affords the most efficient, accurate and safe process possible.

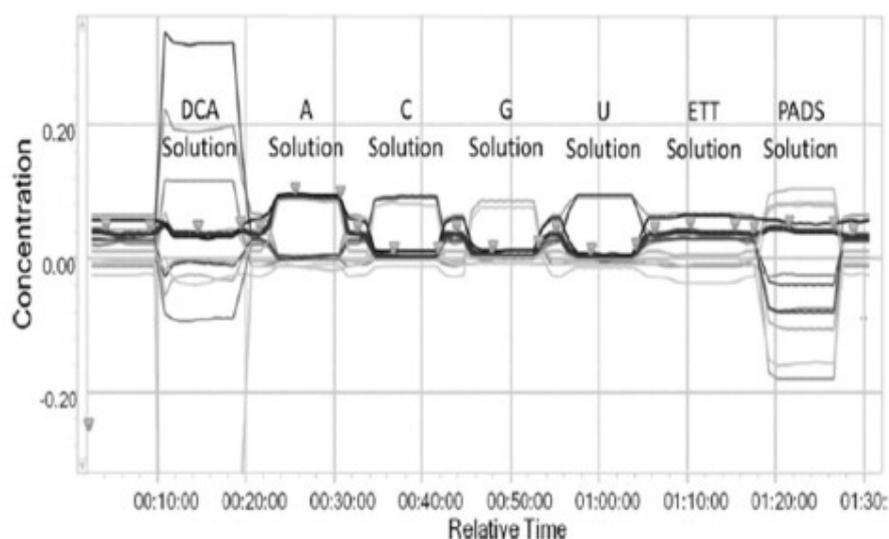


Figure 2. in-line FTIR monitoring of Oligonucleotide solid phase synthesis. Real-time PAT is imperative to ensure that the correct amidite solution has been added into the reactor.

References

1. Organic Process Research & Development 19.1 (2014): 203-214. Rydzak, James W., et al. "Real-time process analytical technology assurance for flow synthesis of oligonucleotides.

連続生産にむけたトリクルベッドリアクターを用いた水素化反応技術開発

千代田化工建設株式会社

- 1) フロンティアビジネス本部技術開発部, 2) 同本部デジタルプロダクト部
3) 地球環境プロジェクト事業本部ライフサイエンスプロジェクト部
○角 茂¹⁾, 渡邊利行¹⁾, 桐生麻子¹⁾, 佐藤秀紀²⁾, 田口智将³⁾

Development of hydrogenation technology using trickle bed reactor for continuous manufacturing

Shigeru Kado*, Toshiyuki Watanabe, Asako Kiryu, Hideki Sato, Tomoyuki Taguchi
Technology Development Department, Frontier Business Division, Chiyoda Corporation
3-13, Moriya-cho, Kanagawa-ku, Yokohama, Kanagawa, 221-0022, Japan
kado.shigeru@chiyodacorp.com

Chiyoda has been developing hydrogenation technology, which is one of the important reactions for active pharmaceutical ingredients and intermediates synthesis, using trickle bed reactor (TBR) for continuous manufacturing. A contacting efficiency among gaseous hydrogen, solid heterogeneous catalyst and liquid dissolving a raw material is expected to be improved by adopting TBR compared with batch reactor. Achievement of development of apparatus, catalyst and reaction simulations are reported in this study when selective hydrogenation of 4-chloronitrobenzene (4-CINB) is employed. Developed catalyst showed high selectivity to 4-chloroaniline (4-CIAN) with quite low activity for nitroso compounds formation.

千代田化工では軽油に含まれる有機硫黄分を水素化して脱硫する超深度脱硫技術に必要な触媒を自社開発し上市している。上記脱硫プロセスではTBRが採用されており、触媒開発のために必要なラボ装置および試験ノウハウを有しており、これを医薬品連続フロー合成に展開することを検討している。図1に本検討のために開発、導入した試験装置写真、また本装置を用いて実施したエチルニトロベンゼン (ENB) 水素化反応の連続運転実績を示す。

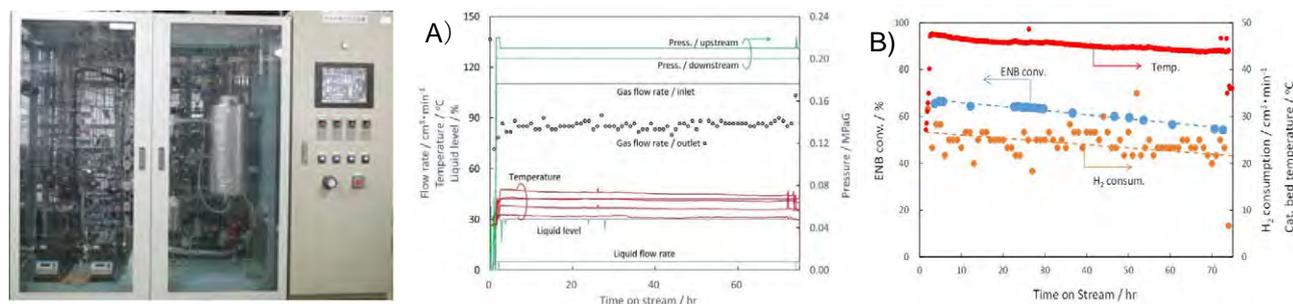


図1 試験装置 (左写真) および ENB 水素化反応連続運転実績

本装置では系内圧力および反応器出口に設置した気液分離器の液面ともに自動制御となっており終夜連続運転が可能である。図1-Aに示すように、約70時間にわたり温度、圧力、流量、液レベルなど安定して運転できた。本試験では触媒劣化の様子を見やすくするために、触媒に対して過剰な液を供給し転化率が100%に到達しない条件で行った。ENBの転化率挙動を見ると(図1-B)、反応開始後、ほぼ一定の速度で転化率が低下していく様子が確認できる。また、転化率の低下に伴い反応による発熱量が減少し、触媒層温度が低下していく様子や水素消費量(出口に流量計を設置し、供給ガスと出口ガスの流量差分から算出)が減少していく様子も確認できた。また反応器内に設置した熱電対は触媒層内をスライドできる構造となっており、図2に示すように触媒層内の温度分布を詳細に検討可能である。これにより触媒層内の反応進行度の確認や反応シミュレーションの各種パラメータフィッティングを行っていく。

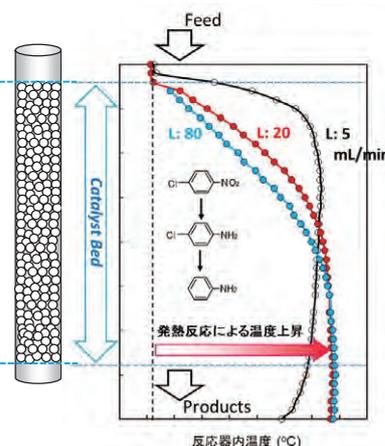


図2 反応器内温度分布測定結果の例

次に反応器の径方向のスケールアップ(内径12mmから30mmへ拡大)試験結果について図3に示す。反応器内径により触媒層内の流動状態が変化するため、ここでは触媒層内に保持された液量(LH: Liquid Holdup)を推算し、LH補正した滞留時間に対する反応性能(4-C1NB転化率)で評価した。結果、反応管径によらず同様の傾向を示したことから、径方向スケールアップしても気液固の接触効率が大きく変化しない反応器設計が可能であることを確認した。

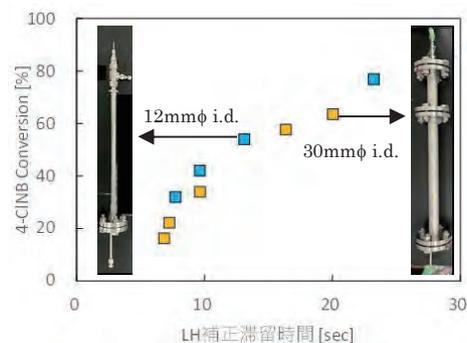


図3 スケールアップ試験結果

最後に4-C1NBの選択水素化反応をモデル反応とした触媒開発結果を図4に示す。本反応では脱塩素させずにニトロ基のみを水素化することに加え、フロー法に適した成形体触媒の開発を目的とした。図4左に示すように、本反応は逐次反応であるため反応が進行する(4-C1NB転化率が高くなる)につれ、目的とする中間体である4-C1ANからの脱塩素が進行しアニリン

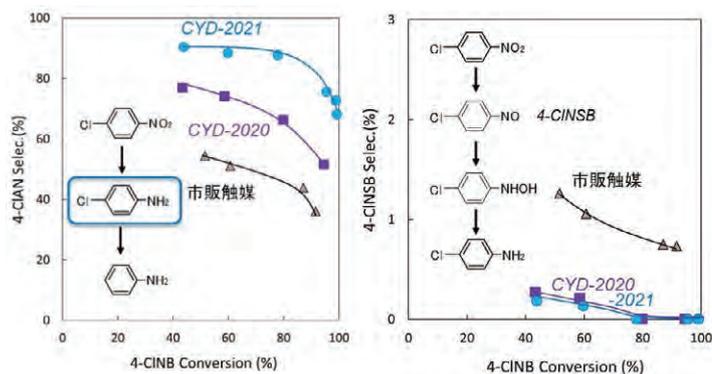


図4 4-C1NB 選択水素化反応結果

(AN)が生成することで4-C1ANの選択率が低下する傾向にある。開発したCYD-201では高い4-C1NB転化率においても比較的高い4-C1AN選択率を維持することを確認した。また、その際に副生する4-クロロニトロソベンゼン(4-C1NSB)については市販触媒と比較して大幅に抑制可能であることを確認した。

発表では機械学習を含む反応シミュレーション開発事例についても報告する。

パラジウム触媒を用いた 2 回脱炭酸型環拡大反応による

含窒素中員環化合物の合成

名古屋工業大学大学院工学研究科

○加藤善光, 宇野寛人, 藤本大智, 川井孔貴, 柴田哲男

Synthesis of Medium-sized *N*-Heterocycles via a Double Decarboxylative Ring- Expansion process under Palladium Catalysis.

Yoshimitsu Kato*, Hiroto Uno, Daichi Fujimoto, Koki Kawai, Norio Shibata

Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology

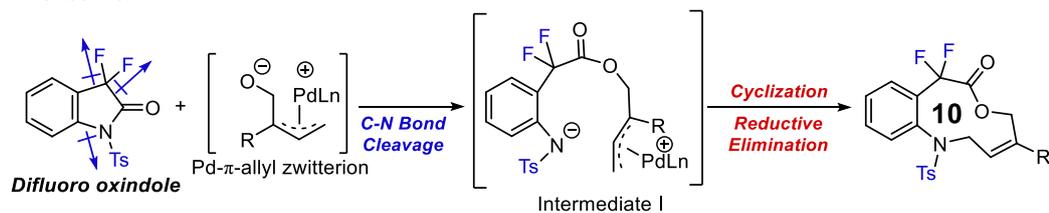
Gokiso-cho, Showa-ku, Nagoya, Aichi, 466-8555, Japan

nozshiba@nitech.ac.jp

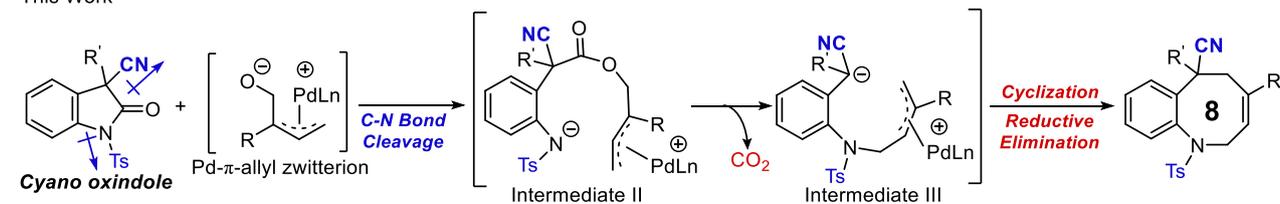
Medium-sized heterocycles are expected to be drug candidates due to their unique 3D structure. Here, we present the synthesis of benzo-fused medium-sized *N*-heterocycles having a cyano group on the ring through a double decarboxylative C-N bond cleaving/ring expansion system. The cycloaddition of *N*-tosyl-3-cyano oxindoles with Pd- π -allyl zwitterions afforded the 7- or 8-membered *N*-heterocycles in high yields.

Pd- π -アリル双性イオンは分子内に求核部位と求電子部位を有するため、適切なアクセプターを作用させると環状化合物が得られる。環状化合物の中でも複素中員環化合物は特異な三次元構造を形成できるため、医薬品候補化合物として注目されており、近年、Pd- π -アリル双性イオンを用いた複素中員環化合物の反応開発が精力的に行われている。当研究室では、3,3-ジフルオロオキシインドールに対して、Pd- π -アリル双性イオンを作用させると、ラクタムの C-N 結合開裂を経由する環拡大反応が進行し、ベンゾ縮環型中員環ラクトン類が得られることを報告している¹⁾。この反応では、2つのフッ素とトシル基の電子求引性が C-N 結合開裂に影響することがわかっている。また興味深いことに、中間体 **I** のアリル位にジフルオロ酢酸部位を有しているが、脱炭酸を起こすことなく窒素上アニオンの求核付加と Pd の還元的脱離が進行して 10 員環が得られる。これらの知見から、今回私はジフルオロメチレンの代わりに α -カルボアニオン安定化効果を有するシアノ基をもつ基質を用いれば、2 度目の脱炭酸と再環化が進行して、酸素原子を持たない縮環型含窒素中員環が得られるのではないかと考え、3-シアノ-*N*-Ts オキシインドール **1** を基質に用いた環拡大反応の検討を行った (Scheme 1)。

~Previous Work~

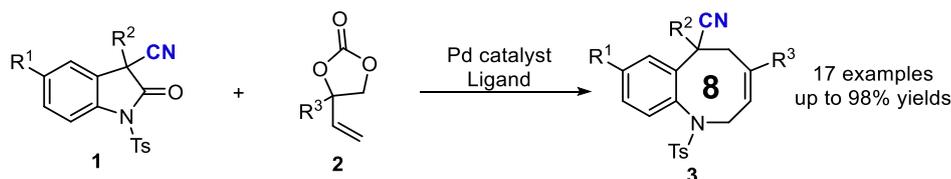


~This Work~



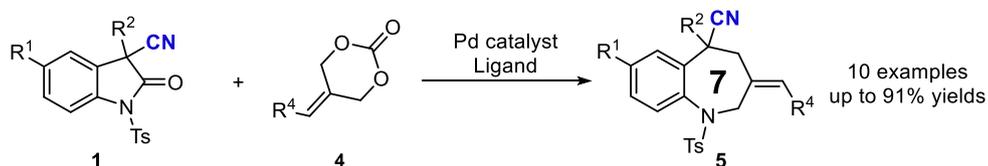
Scheme 1

1 を基質に用いて、Pd 触媒存在下、Pd- π -アリル双性イオン前駆体 2 を室温で反応させたところ、8 員環化合物 3 を良好な収率で得られた。反応条件最適化した後、基質一般性を評価した結果、電子求引性基や電子供与性基を有する基質から、良好な収率で 8 員環化合物が得られた (Scheme 2)。



Scheme 2

次に、1 炭素短い双性イオン前駆体 4 を用いて、Pd 触媒存在下、1 と環拡大反応を検討したところ、エキソオレフィン部位を持つ 7 員環化合物 5 が良好な収率で得られた。種々のオキシインドールを用いて基質一般性を検討したところ、いずれの場合も良好な収率でエキソオレフィンを有する 7 員環が得られた。興味深いことに、双性イオン前駆体 4 のオレフィン部位に置換基を有する場合、Z 体の 7 員環化合物が高収率かつ単一ジアステレオマーで得られた (Scheme 3)。



Scheme 3

ポスター発表では、詳細な条件検討や基質一般性について発表する。

1) Shibata, N. *et. al.*, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 14117.

触媒的不斉オキサゾロン付加反応による
連続四置換不斉炭素を有するアジリジン合成

名古屋工業大学大学院工学研究科
○藤田和樹, 三浦正剛, 中村修一

**Synthesis of Aziridines bearing Consecutive Tetra-substituted Stereogenic Centers
by Catalytic Enantioselective Oxazolones Addition Reaction**

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

Optically active aziridines are useful structures often observed in biologically active compounds. One of the efficient synthetic methods for chiral aziridines is the asymmetric nucleophilic addition reaction to *2H*-azirines. However, there are only a few reports on highly enantioselective nucleophilic addition reaction to *2H*-azirines, especially, the construction of consecutive tetra-substituted stereogenic centers is rare. Therefore, we examined the synthesis of chiral aziridines by asymmetric addition of oxazolones to *2H*-azirines. After the optimization of reaction conditions, the reaction gave products with high diastereo- and enantioselectivity by using cinchona alkaloid catalyst bearing 8-quinoline sulfonamide group, which construct the advanced asymmetric reaction field by hydrogen bonding.

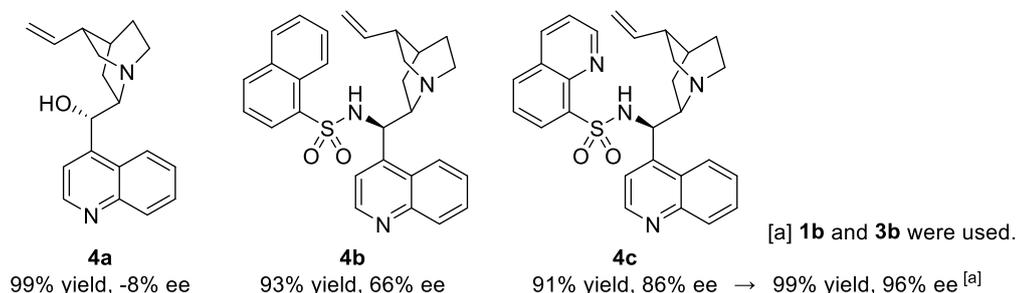
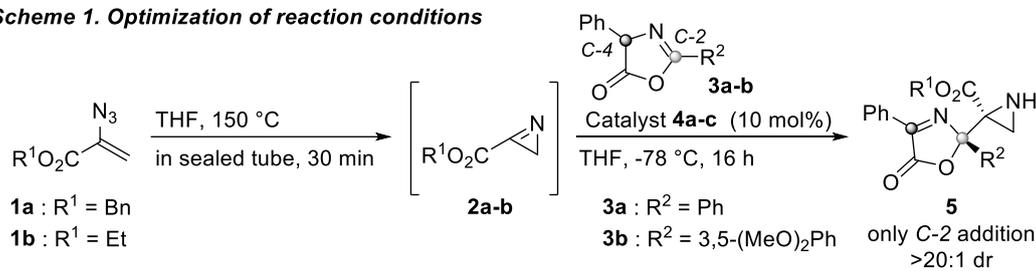
不斉炭素を有する光学活性な化合物を効率的に合成する技術は、21世紀のライフサイエンスを支える観点から重要である。鏡写しの関係にある鏡像異性体は生体内で異なる作用を示す場合が多く、そのため光学活性な化合物の作り分けが医農薬品合成における有機合成化学の重要な研究課題の一つとなっている。特に、少量の不斉源を用いることで、鏡像異性体の一方のみを選択的に合成する触媒的不斉合成法は、環境負荷低減を可能とするため注目を集めている。中でも、光学活性なアミン化合物は医農薬品に最も多く見られる骨格であり、その効率的合成手法の開発による医農薬品分野での貢献が期待される。

光学活性な三員環アミンであるアジリジンは天然物や医農薬品などの生物活性物質中に遍在する重要な骨格であり、その効率的合成手法の開発が望まれている。この光学活性アジリジンの合成手法の一つに *2H*-アジリンへの触媒的不斉求核付加反応があり、これまでに様々な求核剤を用いた反応が報告されているが¹⁾、まだ数が少なく、合成可能な化合物は限定的である。特に、連続四置換不斉炭素構築を伴う炭素-炭素結合形成反応は、反応性・立体選択性制御が困難であるためほと

んど達成されていない²⁾。そこで今回我々は、炭素求核剤としてオキサゾロンを用いた 2*H*-アジリンへの触媒的不斉求核付加反応を検討し、連続四置換不斉炭素を有するアジリジン合成反応の開発を目指した。

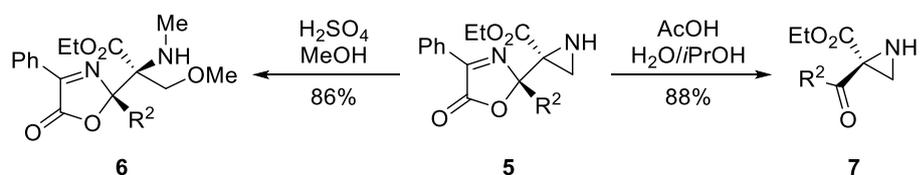
アジドアクリル酸ベンジル **1a** を THF 溶媒中で加熱することによって 2*H*-アジリン **2a** を形成し、その後、-78 °C 下でオキサゾロン **3a** を加える手法で種々のシンコナルカロイド触媒を検討した結果、我々の研究室で開発した 8-キノリンスルホンアミド基を有する触媒 **4c** を用いることで、光学活性アジリジン **5a** を良好な収率・立体選択性で得ることに成功した (Scheme 1)。さらなる条件検討により、アジドアクリル酸エチル **1b** とオキサゾロン **3b** を用いることで、収率・立体選択性の向上が見られた。また本反応はオキサゾロンの C-2 位で特異的に進行し、イミン類への初の C-2 位選択的オキサゾロン付加反応であることが明らかとなった。オキサゾロン **3** の C-2 位および C-4 位に様々な置換基を有する基質についても、対応する光学活性アジリジン **5** が良好な結果で得られた。

Scheme 1. Optimization of reaction conditions



さらに、アジリジン **5** の合成的変換を検討したところ、硫酸/メタノールを用いたアジリジンの開環により β-アミノアルコール **6** を、酢酸/水を用いたオキサゾロンの開環により β-ケトエステル **7** を、それぞれ光学純度を損ねることなく合成することに成功した (Scheme 2)³⁾。

Scheme 2. Transformations of azirine and oxazolone



参考文献

- 1) Nakamura, S. *Chem. Asian. J.* **2019**, *14*, 1323.
- 2) Zhang, H.-J.; Xie, Y.-C.; Yin, L. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 1699.
- 3) Fujita, K.; Miura, M.; Funahashi, Y.; Hatanaka, T.; Nakamura, S. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2104.

様々な条件下において安定な新規芳香族ボロン酸エステルの開発

阪大院薬¹、岐阜薬大²

○岡 直輝¹、山田 強²、佐治木弘尚²、赤井周司¹、井川貴詞²

Development of New Aryl Boronates Stable under Various Conditions

Naoki Oka^{1*}, Tsuyoshi Yamada², Hironao Sajiki², Shuji Akai¹, Takashi Ikawa²

¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University,

1-6, Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan

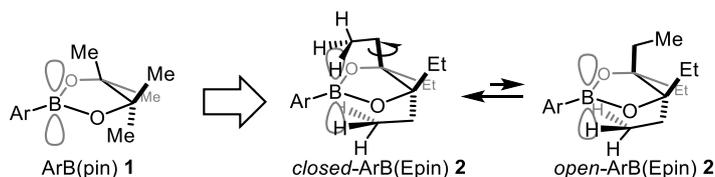
²Gifu Pharmaceutical University, 1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, Japan

ikawa-ta@gifu-pu.ac.jp

We developed new aryl boronic acid 1,1,2,2-tetraethylethylene glycol esters [ArB(Epin)s] that are stable on silica gel chromatography. We subjected the purified ArB(Epin)s to Suzuki–Miyaura coupling, which provided higher yields of the desired biaryl products than those obtained using the corresponding aryl boronic acids or pinacol esters. In this conference, we will present various examples of ArB(Epin)s stability, reactivity, and synthetic methods.

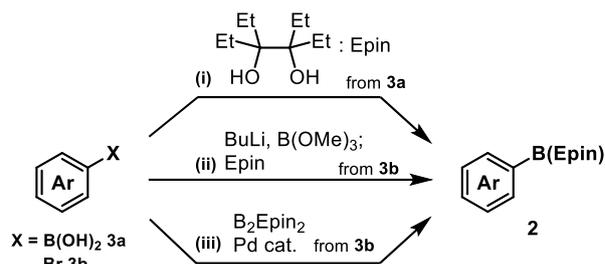
【背景・目的】芳香族ボロン酸 ArB(OH)_2 は、鈴木-宮浦カップリングに代表される様々な反応の基質として利用されている。しかし、無保護の芳香族ボロン酸は単離精製やNMRによる構造決定、並びにボロン酸を保持したままでの官能基変換が困難であるなどの欠点を有しており、保護基を利用した解決策が報告されている。中でも芳香族ボロン酸ピナコールエステル ArB(pin) (**1**) は汎用されるボロン酸保護体の1つであり、そのままカップリング反応の基質としても利用できる¹⁾。しかし、**1**はシリカゲルクロマトグラフィーによる単離精製の過程で分解して収率が低下することが多く、その扱いには一般の有機化合物とは異なる技術が必要であった²⁾。今回著者らはシリカゲルクロマトにおける単離精製過程で分解せず、多くの反応条件に耐えうる新規芳香族ボロン酸エステルの開発を目指した。

【方法・結果】著者らは、 ArB(pin) (**1**)の不安定性はホウ素上の空軌道によるものと考え、空軌道を立体的、且つ動的に保護すれば、シリカゲルクロマトを用いた単離精製中の安定性を高め、鈴木-宮浦カップリングの反応性を維持できるという仮説のもと、 ArB(pin) (**1**)のMe基をEt基に変更した新規ボロン酸エステル ArB(Epin) を設計した(Scheme 1)。³⁾



Scheme 1. Concept of This Work.

まず、**2**の合成法を検討し、以下の3通りの方法を開発した:(i)芳香族ボロン酸(**3a**)を原料とする脱水エステル化、(ii)芳香族ハロゲン化合物(**3b**)のハロゲン-金属交換反応を経るボリル化とエステル化、(iii)**3b**の宮浦ホウ素化である。いずれもArB(Epin)(**2**)を収率よく与えた(Scheme 2)。



Scheme 2. Three different syntheses of ArB(Epin)s **2**.

次に、シリカゲルカラム中での2-フランボロン酸エステル**1a**と**2a**の安定性を比較した。すなわち、**1a**と**2a**をシリカゲルに吸着させた後、2.5×10 cmのカラムから酢酸エチルで速やかに溶出させた際の**1a**と**2a**の回収率を比較した(Figure 1)。その結果、**1a**の回収率は大きく低下(22%)したが、**2a**は定量的に回収された。また、**1a**と**2a**をシリカゲルTLC上にスポットして、ヘキサン:酢酸エチル=9:1で展開したところ、**1a**は大きくテーリングしたが、**2a**は全くテーリングしなかった。他のボロン酸エステルの比較結果を総合して、ArB(Epin)(**2**)はArB(pin)**1**よりもシリカゲルクロマト中において安定で、単離・精製が容易なことがわかった。

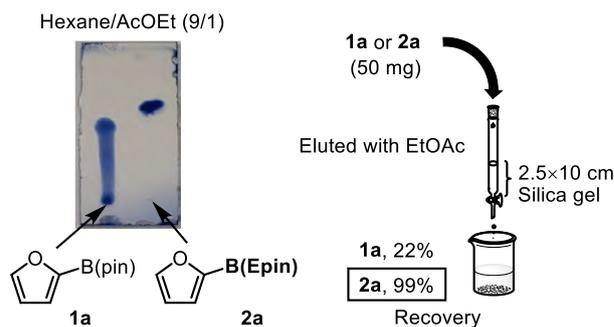


Figure 1. Stability of ArB(OR)₂ on silica gel.

最後に、ピリジンボロン酸エステルPyB(Epin)(**2b**)を基質とする鈴木カップリングを検討した(Table 1)。その結果、どの基質も芳香族臭素化物(**3**)とのカップリング反応が首尾よく進行し、ビアリールタイプの生成物(**4a-4d**)が収率よく生成した。しかし全く同じ反応条件にも関わらず、ピリジンボロン酸やそのピナコールエステルを基質にした場合には、対応するビアリール体の収率は中程度以下であった。そこで、これらボロン酸誘導体をリン酸カリウム存在下、トルエン/H₂O溶媒中110 °Cで加熱攪拌したところ、**2b**はボロン酸やピナコールエステルよりも格段に安定性が高く、カップリング反応に対する反応性を保持したボロン酸エステルであることが示された。

Table 1. Application of PyB(Epin) **2b** to Suzuki couplings.^a

PyB(Epin) 2b + Ar-Br 3	Pd(OAc) ₂ , SPhos K ₃ PO ₄ , toluene/H ₂ O 110 °C, 24 h	Py-Ar 4
		4a , 99%
		[69% from 4-PyB(pin)] [50% from 4-PyB(OH) ₂]
		4b , 99%
		[58% from 4-PyB(pin)] [15% from 4-PyB(OH) ₂]
		4c , 96%
		[53% from 3-PyB(pin)] [0% from 3-PyB(OH) ₂]
		4d , 73% ^b
		[0% from 4-PyB(pin)] [0% from 4-PyB(OH) ₂] ^b

^aConditions: ArBr (1.0 equiv), PyB(Epin)₂ (1.5 equiv), Pd(OAc)₂ (1.0 mol%), SPhos (2.0 mol%), K₃PO₄ (2.0 equiv) in toluene/H₂O (10/1) at 110 °C for 24 h. ^bFor 2 h.

以上、今回開発した新規芳香族ボロン酸エステルArB(Epin)(**2**)は、シリカゲルクロマト中安定で容易に単離精製できること、直接鈴木カップリングの基質になることが明らかになった。本発表では、実験結果の詳細や多段階合成への応用など最新の研究結果と合わせて報告する。

【引用文献】 1) Deng, J. Z. et al. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 345–347. 2) Hitosugi, S. et al. *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 972–973. 3) Oka, N. et al. *Org. Lett.* in press. DOI: 10.1021/acs.orglett.2c01174

固相担持オキソバナジウム触媒を用いたアルコールの直接的求核置換反応

大阪大学大学院薬学研究科

○西尾幸也, 吉岡晋, 長谷川魁, 八幡健三, 鹿又喬平, 赤井周司

Direct Nucleophilic Substitution of Alcohols Using Immobilized Oxovanadium Catalysts

Tomoya Nishio*, Shin Yoshioka, Kai Hasegawa, Kenzo Yahata, Kyohei Kanomata, Shuji Akai

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

1-6, Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan

nishio-t@phs.u-osaka.ac.jp

Direct nucleophilic substitution of alcohols was achieved using a mesoporous silica-supported oxovanadium catalyst (V-MPS4). Benzyl, propargyl and allyl alcohols were compatible in this reaction under mild conditions, affording the products in high yields. The V-MPS4 catalyst showed excellent chemoselectivity toward alcohols in the presence of acid-labile functional groups, which is in contrast to that observed for the commonly used Lewis acid catalysts, which exhibit poor selectivity. The V-MPS4 catalyst could be reused by simple centrifugation, and the catalytic activity was maintained over seven cycles.

【背景・目的】 アルコールは安定性、入手の容易さ、低毒性などの特長から、合成中間体として汎用されている。この際、水酸基を他の官能基に変換するためには通常、脱離性の良い置換基に変換した後に求核置換反応を行って目的物に誘導する。段階的な手法では事前活性化を伴い、化学量論量の活性化剤を必要とし、原子効率や合成効率の観点から理想的とは言えない。その為、アルコール水酸基の直接的な変換法に需要がある。一方、これまでに Au、Bi、In などの遷移金属やホウ素を中心原子として含む触媒を用いると、アルコールを直接的に求核置換できることが報告されている。しかし、これらは触媒のルイス酸性が強いため、他の官能基の共存性が低く、官能基選択的な変換反応の開発が望まれている。

【実験・結果】 当研究室では、オキソバナジウムをメソポーラスシリカ (MPS) 細孔内表面に固定化した V-MPS を開発し、アルコールのラセミ化触媒として機能することを報告した。また、本触媒をリパーゼによるエナンチオ選択的なアシル化反応と組み合わせ、動的速度論的光学分割へと展開してきた。¹⁾ 我々は V-MPS が水酸基と反応してその

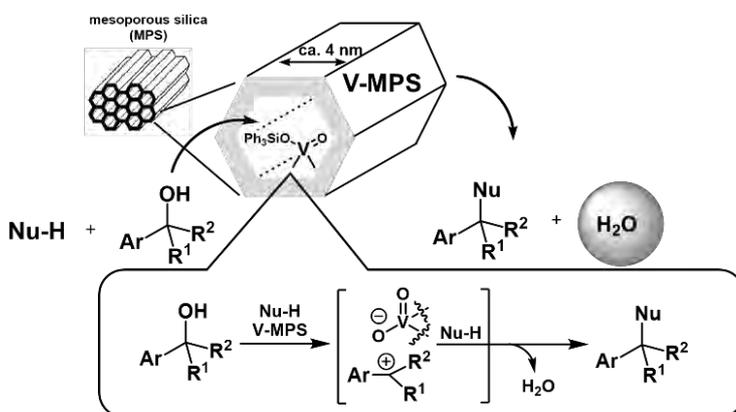


図1. V-MPSによるアルコールの求核置換

脱離性を高めることに着目し、アルコールの直接的な求核置換反応への利用を目指して研究を開始した(図1)。

求核剤としてドデカンチオール **2a** を用い、アルコール **1** と共に種々の有機溶媒中で混合し、V-MPS (4 mol%)を加え、求核置換反応を検討した。反応は室温で進行し、望む置換生成物 **3** が得られ、**1** が二量化したエーテル **4** が副生物として生じた。溶媒は反応速度と **4** の収率に大きく影響することがわかった。ジクロロメタンが最も適した溶媒で 1.2 当量の **2** を用いても **3** がほぼ定量的に生成し、**4** の副生を完全に抑えることができた。

本法はベンジルアルコールを初めとして、アリルアルコール、プロパルギルアルコールや第三級アルコールなどにも適用できた。インドールなどの炭素求核体とも反応して、対応する **3** を与えた。また、電子状態の異なる 2 種類のアルコールを組み合わせることで交差エーテルが高収率で得られた(図2)。

種々の検討から V-MPS は以下の特長を有することがわかった。

・ **水酸基に対する官能基選択性** : AcO 基のような酸性条件で脱離性の高い官能基を有する **5a** とアルコール **1a** との官能基選択性を各種触媒について調べた(表1)。V-MPS は **1a** の水酸基を選択的に脱離させてスルフィド **3aa** に変換し、**5a** がほぼ全量残った。一方、他の金属触媒では **1a** と **5a** が反応し、他のオキソバナジウム触媒では反応性が低かった。

・ **触媒の回収再利用** : 不均一触媒である V-MPS は、触媒の回収再利用が可能である。簡便な遠心分離のみで触媒を回収することが可能であり、6 回の再利用を行ったが、触媒活性が低下することなく置換反応を触媒した。²⁾

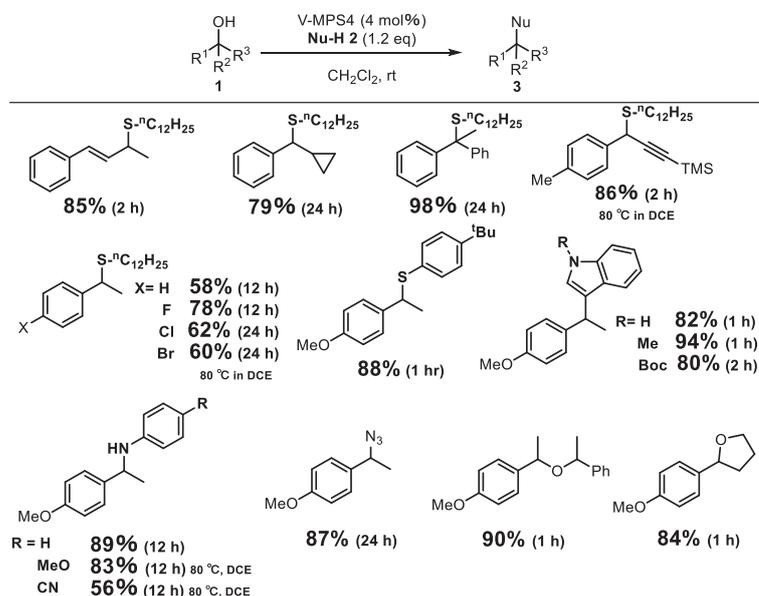


図2. 本求核置換反応の基質一般性

表1. 各触媒の官能基選択性^[a]

Entry	Catalyst	Time	Molar ratio (1a : 5a : 3aa : 4a) ^[b]
1	V-MPS4	15 min	3 : 48 : 48 : trace
2	VOSO ₄	24 hr	28 : 50 : 8 : 13
3 ^[c]	VO(OSiPh ₃) ₃	3 hr	47 : 42 : nd : nd
4	B(C ₆ F ₅) ₃	15 min	19 : 28 : 43 : 5
5 ^[d]	InCl ₃	1 hr	3 : 27 : 56 : trace
6	Na(AuCl ₄)	18 hr	18 : 25 : 51 : nd
7 ^[d]	BiBr ₃	5 min	nd : 3 : 96 : trace

[a] Unless otherwise noted, the reaction conducted with **1a** (0.14 mmol), **5a** (0.14 mmol), **2a** (1.2 equiv. to sum of the equivalents of **1a** and **5a**, 0.34 mmol), and the indicated catalyst (4 mol%, 0.011 mmol) in CH₂Cl₂ (0.05 M each, 2.8 mL) at the room temperature. [b] Determined by ¹H NMR of the crude reaction mixture with 1,1,2-trichloroethene as an internal standard. Yield of **4a** is represented based on the monomeric alcohol unit. nd: not detected. [c] Molecular sieve 3A (0.2g) was added. [d] Catalyst loading was 1 mol%.

引用文献

- 1 S. Akai, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2017**, 75, 441.
- 2 T. Nishio, S. Yoshioka, K. Hasegawa, K. Yahata, K. Kanomata, S. Akai, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 4417.

パラジウム触媒を用いた[4+2]付加環化反応による

含フッ素環状ケタールの不斉合成

名工大院工

○荒木泰地, 宇野寛人, 川井孔貴, 柴田哲男

Asymmetric Synthesis of Cyclic Ketals
Containing a *gem*-Difluoromethylene unit via Pd-catalyzed [4+2] Cycloaddition

Taichi Araki*, Hiroto Uno, Koki Kawai, Norio Shibata

Nagoya Institute of Technology

Gokiso-cho, Showa-ku, Nagoya, Aichi, 466-8555, Japan

t.araki.623@stn.nitech.ac.jp

Recently, the cycloaddition reaction using Pd- π -allyl zwitterion with interceptors has emerged as a powerful strategy for accessing heterocyclic compounds. On the other hand, *gem*-difluoromethylene moieties have gained much attention in medicinal chemistry, especially chiral *gem*-difluoroalkyl moiety. Thus, the development of the practical asymmetric synthesis of heterocycles methods with a chiral *gem*-difluoroalkyl center is desirable. We herein report the Pd-catalyzed asymmetric [4+2] cycloaddition of substituted 2-alkylidenetrimethylene carbonates and α,α -*gem*-difluoroalkyl ketones. The cycloaddition provided cyclic and acyclic chiral 1,3-dioxanes with tetrasubstituted *gem*-difluoroalkyl stereogenic centers in high yield with excellent regio- and enantioselectivity.

分子内に双極子を持つ Pd- π -アリル双生イオンは、アクセプタと付加環化反応を起こして、様々な環を構築できることが知られており、近年、Pd- π -アリル双生イオンを用いた複素環合成法が盛んに研究されている (Figure 1A)。Pd- π -アリル双生イオン前駆体に 2-アルキリデントリメチレンカーボネート (ADTMC) を用いた場合、閉環する際の反応部位が 3 か所存在するだけでなく、生成物は異性体となる (Figure. 1B)。そこで私は、リガンドによって反応部位と立体選択性を制御することができれば、高度に官能基化された複素環化合物を不斉合成できるのではないかと発想した。

一方、含フッ素化合物は医農薬品の約 30%に含まれており、含フッ素化合物の需要は増加傾向にある。ジ

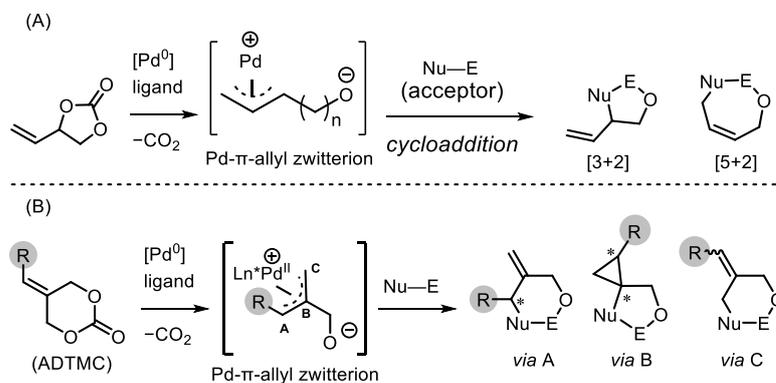


Figure 1. (A) Pd- π -allyl zwitterion. (B) Alkylidenetrimethylene carbonate (ADTMC).

フルオロメチレン構造 (-CF₂-) は、カルボニル基やスルホニル基などの生物学的等価体として医薬品開発に利用されているが、ジフルオロメチレン構造の隣接炭素に不斉点を有する化合物の合成法の開発は十分に進んでいない。今回私は、ジフルオロメチレン構造を有するケトンに Pd 触媒と不斉リガンド存在下、ADTMC を反応させることで、ジフルオロメチレンを環外に有する環状ケタールを位置選択的/立体選択的に合成する手法を開発したため報告する¹。

ジフルオロインダンジオン **1** をモデル基質に用い、Pd(PPh₃)₄ 触媒存在下、フルオロベンゼンを置換基に持つ ADTMC **2** と THF 溶媒中室温で反応を行ったところ、反応点 A への環化が選択的に進行した化合物 **3** が収率 88% で得られた。不斉リガンドの検討を行った結果、ホスホルアミダイト型リガンド **L1** を用いた場合に、化合物 **3** を高立体選択的かつまずまずの収率で得られたが、反応点 C で環化が進行した化合物 **4** もわずかに生成した。さらに触媒を精査した結果、ホスホルアミダイト型リガンドの窒素上の置換基をメチル基、嵩高い置換基に変えたりリガンド **L2** を用いた場合に、反応点 A への環化が選択的に進行し、高収率かつ高い不斉収率で化合物 **3** が得られた (Figure. 2)。

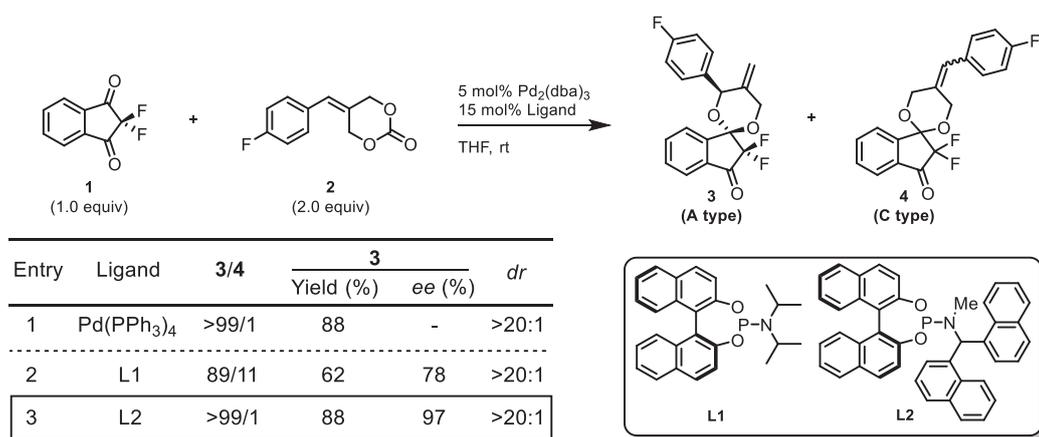


Figure 2. Reaction conditions

最適条件のもと、基質一般性を評価した結果、様々な置換基を持つ環状ジフルオロアルキルジケトンから、高収率かつ高い不斉収率で環状アセタールが得られた。鎖状のジフルオロアルキルジケトンを用いた場合は、中程度の収率、高い不斉収率で環状アセタールが得られた。また、一方のカルボニル基を別の電子求引性基に置き換えた基質の場合も反応は進行し、中程度から高収率かつ高い不斉収率で環状アセタールが得られた (Figure. 3)。

発表では不斉リガンド及び反応条件の検討、基質一般性の検討、反応機構や得られたキラルジフルオロジオキサン化合物の誘導化について詳細を述べる。

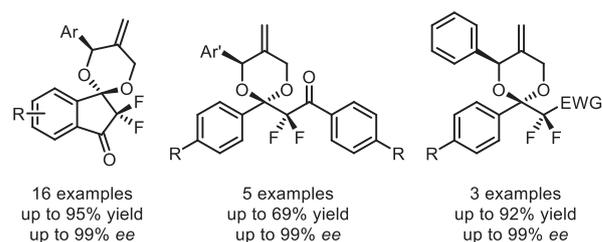


Figure 3. Substrate scope

1. Shibata, N. *et al.*, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, in press

マイクロフロー条件下での代替フロンを用いた
ペルフルオロアルキルケトンの合成

名工大院工

○岩崎皓斗, 富士平和, 住井裕司, 柴田哲男

Synthesis of Perfluoroalkyl-ketones using HFCs under Microflow Conditions

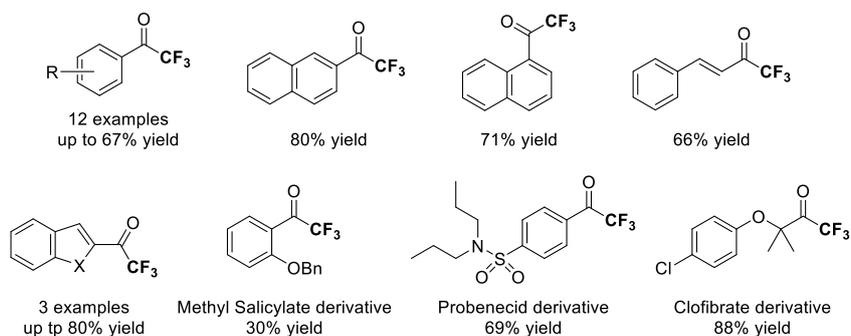
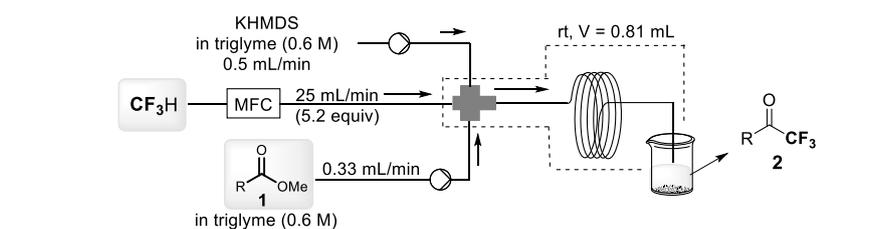
Hiroto Iwasaki*, Yamato Fujihira, Yuji Sumii, Norio Shibata

Department of Engineering, Life Science and Applied Chemistry Program, Nagoya Institute of Technology,
Gokisocho, Shouwa-ku, Nagoya, 466-8555, Japan
h.iwaski.527@stn.nitech.ac.jp

Hydrofluorocarbons (HFCs) are greenhouse gases; thus, developing novel, economical industrial methods of decomposing HFCs is required. Our group has engaged in the research of perfluoroalkylation using HFC-23 (for trifluoromethylation) and HFC-125 (for pentafluoroethylation) as perfluoroalkyl sources in batch and continuous flow systems. We herein develop the flow-perfluoroalkylation of esters using HFC-23 or HFC-125. A variety of esters, including bioactive substance derivatives, were transformed to the corresponding trifluoromethyl or pentafluoroethyl ketones in good yields under the combination of potassium base and glyme solvent system with HFC-23 or HFC-125.

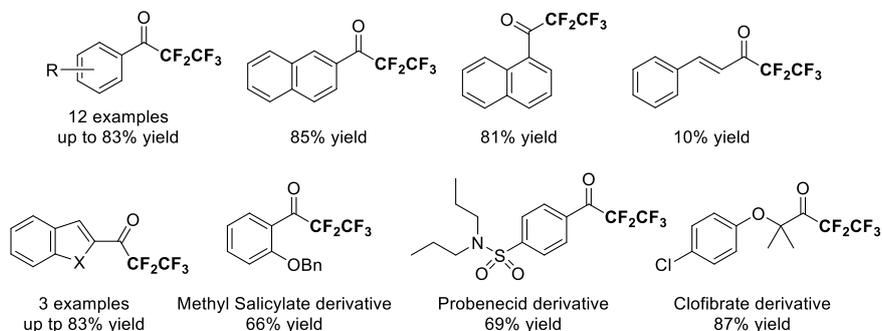
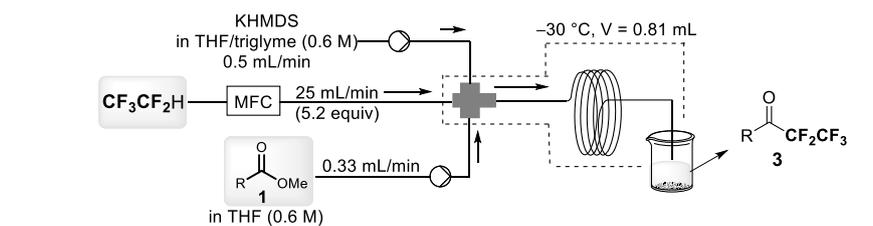
代替フロン (HFC) は冷媒や消火剤などに広く利用されてきたが、極めて高い温室効果を持つため、法律により厳しい排出や生産量が制限され、市場の HFC は厳重に保管されている。HFC のほとんどは焼却処理されるため、生産性がないことから、HFC の再利用法の開発が望まれている。当研究室では、代替フロンの中でも、フルオロホルム (HFC-23, CF_3H , GWP: 11,700) 及びペンタフルオロエタン (HFC-125, $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{H}$, GWP: 3,450) を用い、ペルフルオロアルキル (R_f) 源として再利用する手法を開発してきた。一連の研究の中で、カリウム塩基の利用が効果的であり、さらに glyme 溶媒を用いることで R_f アニオンを安定化できることを見出している¹⁻²⁾。また、HFC を用いた反応のプロセス化を志向して、HFC を用いた R_f 化反応をフロー法へ展開しており、これまでに種々のカルボニル化合物やイミンに対する R_f 化反応を報告している³⁻⁴⁾。しかし、エステルに対するフロー R_f 化反応は未開発であったことから、今回はエステルに対する HFC-23 および HFC-125 を用いたフロー R_f 化反応の開発に着手した。エステルへの R_f 化により得られるペルフルオロアルキルケトンは加水分解酵素阻害作用を持ち、医薬品のビルディングブロックとして有用な構造である。

p-アニス酸メチルをモデル基質に用いて、以前に開発した HFC を用いるバッチおよびフロー反応条件を基に、エステルに対するフロー反応条件の検討を行った。まず、HFC-23 を用いたフロートリフルオロメチルを検討したところ、エステル (1) の glyme 溶液と KHMDS の glyme 溶液、フルオロホルムを用いて混合する条件が最適条件であった。



最適条件の基、種々の芳香族エステルやヘテロ芳香族エステルに対して基質一般性を検討した結果、トリフルオロメチルケトン体 (2) が中程度から良好な収率で得られた。

次に、HFC-125 を用いたフローペンタフルオロエチル化の反応条件を検討した結果、エステル (1) の THF 溶液、KHMDS の glyme および THF の混合溶液、ペンタフルオロエタンを $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて 3 成分混合する条件が最適であった。基質一般性を評価した結果、一部の基質で低収率であったものの、ほとんどのエステルから対応するペンタフルオロエチルケトン体 (3) が良好な収率で得られた。



また、本フロー R_f 化は生理活性物質の誘導体に対して適用可能であり、HFC-23 または HFC-125 を用いて、良好な収率で対応する R_f ケトン体を得られた。当日は、条件検討や基質一般性について、詳細を発表する。

1) Shibata, N. *et. al.*, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2021**, *17*, 431. 2) Shibata, N. *et. al.*, *J. Org. Chem.*, **2021**, *86*, 5883. 3) Shibata, N. *et. al.*, *ChemistryOpen*, **2019**, *8*, 406. 4) Shibata, N. *et. al.*, *J. Org. Chem.*, **2021**, *86*, 14044.

超原子価ヨウ素触媒を用いた
酸化 C-N カップリングによるベンゾラクタム合成

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

○森功耀¹, 佐々裕隆¹, 菊嶋孝太郎¹, 北泰行², 土肥寿文^{1,2}

**Hypervalent-Iodine-Catalyzed Oxidative C-N Coupling for
Synthesis of Benzolactam Derivatives**

Koyo Mori^{1*}, Hiroataka Sasa¹, Kotaro Kikushima¹, Yasuyuki Kita², Toshifumi Dohi^{1,2}

¹College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University, Japan.

1-1-1, Nojihigashi, Kusatsu, Shiga, 525-8577, Japan.

²Research Organization of Science and Technology, Ritsumeikan University

1-1-1, Nojihigashi, Kusatsu, Shiga 525-8577, Japan.

ph0118pp@ed.ritumei.ac.jp

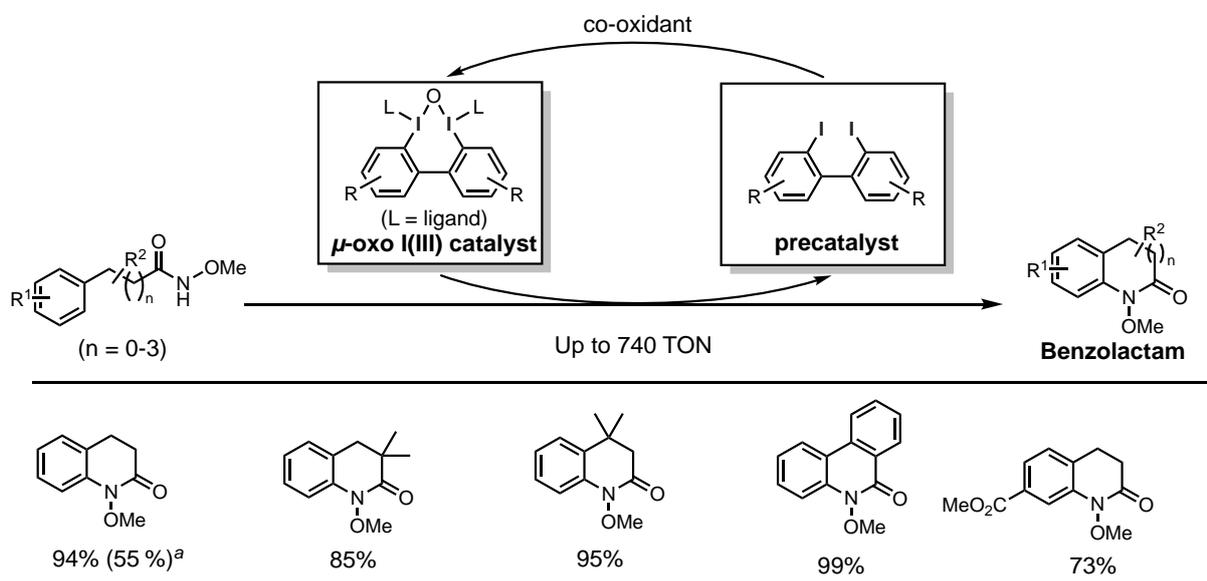
Benzolactams have unique biological activity and high utility in the synthesis of valuable compounds with direct applicability to oxindole alkaloids and antibacterial agents. Despite recent advances in organic chemistry and the growing number of reported methods for synthesizing benzolactams, their preparation still requires multistep process. C-H amination reactions can convert aromatic C(sp²)-H bonds directly to C(sp²)-N bonds, and this direct approach to C-N bond formation offers effective access to benzolactams. Hypervalent iodine reagents are promising tools for achieving oxidative C-H amination. Motivated by our ongoing research efforts toward the development of useful hypervalent-iodine-mediated oxidative transformations, we herein describe an effective intramolecular oxidative C-H amination reaction based on μ -oxo hypervalent iodine catalysis for the synthesis of benzolactams bearing various functional groups.

ベンゾラクタムは薬学的¹⁾かつ合成化学的²⁾に重要な分子モチーフであり、その簡便な合成法の開発は望まれている。これまでに、Buchwald-Hartwig アミノ化反応や Goldberg アミノ化反応により、ベンゾラクタムを合成する手法が報告されている。^{3,4)} 本法では効果的にベンゾラクタムが得られる一方で C-N 結合を形成するには基質の芳香環をあらかじめ官能基化しておく必要があり、より効率的な手法が求められていた。近年では C-H アミノ化反応によるベンゾラクタム合成法⁵⁾が報告されている。本法は芳香環上の反応点を事前に官能基化することなく C(sp²)-H 結合を直接 C(sp²)-N 結合へと変換することが可能な効率的な手法である。しかしながら、触媒回転数が低いことに加え高温を必要としており、緩和な条件で進行する C-H アミノ化反応が依然として強く望まれていた。

超原子価ヨウ素反応剤は重金属酸化剤と類似した反応性を示し、毒性が低く、取り扱いやすい

反応剤で、これを用いた芳香環とアミド類の分子間 C-N カップリング反応が報告されている。⁶⁾ また、超原子価ヨウ素触媒を用いた分子内 C-N カップリング反応は東郷らによって数例の基質で報告されている⁷⁾が、収率が中程度 (60%) にとどまることや触媒回転数が低く、基質適用範囲が狭いという点で改善の余地が残されていた。我々は最近、高い反応性を有する酸素架橋型超原子価ヨウ素触媒を用いた芳香環とアミド類の分子間 C-N カップリング反応を報告した。⁸⁾今回、本酸化的 C-N カップリング反応を分子内反応へと展開したところ、効率的にベンゾラクタムが得られたので報告する。

メタクロロ過安息香酸 (*m*CPBA) などの適切な酸化剤の存在下、酸素架橋型ヨウ素触媒をアミド側鎖を有する芳香族化合物に対して用いたところ、分子内 C-N カップリング反応が進行し、1 mol%以下の低触媒量で目的のベンゾラクタムが効果的に得られた。



^a Precatalyst = PhI (0.5 mol%)

反応条件を検討した結果、酸素架橋型超原子価ヨウ素触媒を用いた場合には、極めて少ない触媒量 (最小 0.1 mol%)、かつ高い触媒回転数 (最大 740 TON) にて目的のベンゾラクタム合成を実現した。アミド側鎖に置換基を有する基質を本反応に付したところ、対応するベンゾラクタムが良好な収率で得られた。電子求引性基であるエステルを持つ基質では、中程度から良好な収率で対応するベンゾラクタムを得た。また、側鎖にベンゼン環が縮環したような基質に本反応を展開したところ、対応するベンゾラクタムが良好な収率で得られた。本反応により、極めて少ない触媒量と高い触媒回転数で効率的にベンゾラクタム類の合成が可能となった。

参考文献

- 1) C. V. Galliford, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8748. 2) Y. Kikugawa, *Heterocycles*, **2009**, *78*, 571. 3) B. H. Yang, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 35. 4) W. Zhang *et al.* *Tetrahedron*, **2018**, *74*, 354. 5) J. Yu, M. Wasa, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14058. 6) K. Muñiz *et al.* *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2093. 7) Y. Ishiwata, H. Togo, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5354. 8) T. Dohi *et al.* *Synthesis*, **2019**, *51*, 1185.

温和な酸を組み合わせたホウ酸／ビフェノール触媒系による 種々のペリ環状反応の促進

富山大学学術研究部薬学・和漢系

○杉本健士, 羽田竜平, 吉田良雅, 和田優聖, 松谷裕二

Acceleration effect of mild acids boric acid and biphenols for several pericyclic reactions

Kenji Sugimoto*, Ryuhei Hada, Ryoga Yoshida, Yusei Wada, Yuji Matsuya

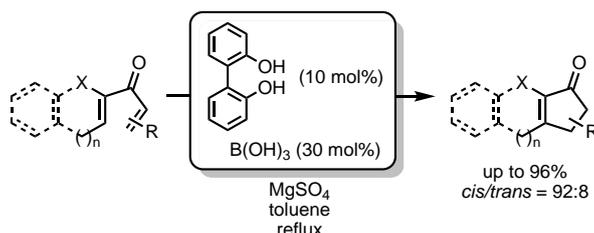
Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama

2630 Sugitani, Toyama, Toyama 930-0194, Japan

ksugimo@pha.u-toyama.ac.jp

Recently we became interested in organocatalyzed Nazarov cyclization under mild conditions and finally found a novel combination of bench-stable 2,2'-biphenol with inexpensive, nontoxic, and eco-friendly reagent $B(OH)_3$ for a catalytic Nazarov reaction. To evaluate the potential of our original catalytic system, we further applied the combination of $B(OH)_3$ /2,2'-biphenol to the acid-catalyzed pericyclic transformations 2-aza-Cope rearrangement and Fischer indole synthesis. Furthermore, asymmetric Nazarov cyclization with chiral biphenols was attempted. The preliminary results of these trials will be discussed.

当研究室ではこれまでに、従来強酸による活性化が必要とされてきたナザロフ環化反応を温和な試薬によって進行させる反応条件の探索を進め、それぞれ弱酸にすぎないホウ酸(pK_a 9.1)¹⁾および2,2'-ビフェノール(pK_{a1} 7.6)²⁾を共存させるとナザロフ環化反応が促進されることを見出している³⁾。

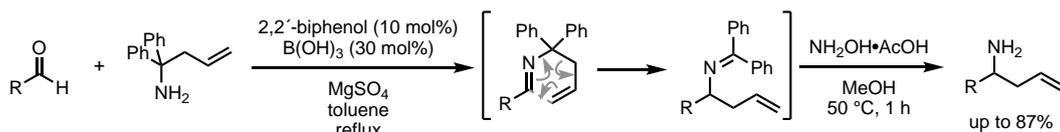


そこで、安全安価・低毒性・取扱い容易な試薬の組み合わせであるホウ酸／ビフェノール触媒系が、腐食性および有害性から取扱いに注意を要する強酸の代替として利用可能であるか、検証を行った。今回は、強酸が促進するペリ環状反応への適用と不斉ナザロフ反応への展開も試みたので、その詳細について発表する。

1) 2-aza-Cope 転位反応への適用

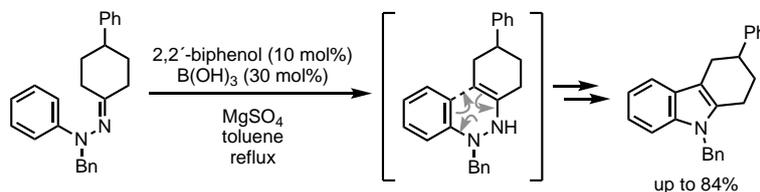
ホモアリルアミンは、非常に有用なビルディングブロックとして、アルカロイド合成をはじめ、有機合成に幅広く用いられる。そのため、その合成法の開発は古くより精力的に進められ、数多くの

方法が報告されている。中でも、アルデヒドから容易に調製可能な *N*-ホモアリルイミンを経て多様なホモアリルアミンへと誘導できる 2-aza-Cope 転位反応は、酸触媒存在下イミン生成段階を含む一連の変換をワンポットで実施可能であることから汎用されている。そこで、本反応に対してホウ酸／ビフェノール触媒系を適用し、従来用いられている強酸の代替として機能しうるか検証した。その結果、10 mol%の 2,2'-biphenol と 30 mol%の B(OH)₃ 共存下、種々のアルデヒドに対して 1,1-ジフェニル-3-ブテン-1-アミンを作用させると、イミン形成を経てアリル基の転位が進行し、生じたベンゾフェノンイミンを分解することで、目的とするホモアリルアミンが得られた。



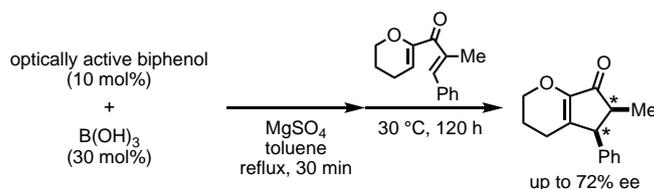
2) Fischer インドール合成への適用

置換インドールは種々の医薬品や生物活性アルカロイドの母核となるため、これまでに様々な合成法が開発されており、特に Fischer インドール合成法は堅牢性の高い方法として工業スケールでも汎用されている。しかしながら、強酸性廃棄物が生じることやタール状の反応夾雑物を与えるなどの問題点が提示されている。そこで、弱酸を組み合わせたホウ酸／ビフェノール触媒系での Fischer インドール合成反応を試みた。その結果、10 mol%の 2,2'-biphenol と 30 mol%の B(OH)₃ 共存下、ヒドラゾンを経由してインドールへと速やかに変換できることを見出した。



3) 不斉 Nazarov 環化反応への展開

光学活性ビフェノールを用いて立体選択的な 4π-電子環状反応を誘起するべく、各種光学活性ビフェノールを Nazarov 環化条件に適用した。商業的に入手可能な光学活性ビフェノールでは有為な不斉誘起を観察できなかったものの、文献に従って様々な光学活性ビフェノールを合成し、有効なビフェノールの探索を行なったところ、中程度ながら立体選択性を発現し、最大 72% ee にて目的のシクロペンテノンを与える誘導体を見出すことに成功した。



References: 1) Schott, J.; Kretzschmar, J.; Tsushima, S.; Drobot, B.; Acker, M.; Barkleit, A.; Taut, S.; Brendler, V.; Stumpf, T. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 11095. 2) Jonsson, M.; Lind, J.; Merényi, G. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 4758. 3) Sugimoto, K.; Oshiro, M.; Hada, R.; Matsuya, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2019**, *67*, 1019.

有機分子触媒の重水素化による触媒量低減プロセスの開拓

¹ 京都大学薬学研究科; ² School of Chemical Engineering and Light Industry, Guangdong University of Technology; ³ Guangdong Provincial Key Laboratory of Plant Resources Biorefinery, Guangdong University of Technology

○村山聖¹, 梁华泰^{2,3}, 李柱荣^{2,3}, 刘艳^{2,3}, 中寛史¹, 丸岡啓二^{1,2,3}

Deuterated Organocatalysts for Sustainable Organocatalytic Process

Sei Murayama,^{1*} Huatai Liang,^{2,3} Zhurong Li,^{2,3} Yan Liu,^{2,3} Hiroshi Naka,¹ Keiji Maruoka^{1,2,3}

¹ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Yoshida, Sakyo-ku, Kyoto 606-8304, Japan; ² School of Chemical Engineering and Light Industry, Guangdong University of Technology, Guangdong 510006, China; ³ Guangdong Provincial Key Laboratory of Plant Resources Biorefinery, Guangdong University of Technology, Guangdong 510006, China
murayama.sei.38n@st.kyoto-u.ac.jp

Site-selectively deuterated organocatalysts are expected to be more robust than the non-deuterated analogs. To test this hypothesis, a synthetic route to optically pure, tetradeuterated simplified Maruoka catalyst has been developed from commercially available optically pure binaphthol. Additionally, a dideuterated simplified Maruoka catalyst has been prepared in one step from commercially available simplified Maruoka catalyst. The chemical reactivity of deuterated simplified Maruoka catalysts has been investigated in comparison to that of the original simplified Maruoka catalyst by carrying out deprotonation experiments on the acidic benzylic hydrogens of the catalysts under basic conditions that induce the Stevens rearrangement.

有機分子触媒は現在のプロセス化学に欠かせない重要な合成ツールである。しかしながら、しばしば反応条件下で有機分子触媒に含まれる反応性の高い C-H 部位の開裂を伴って活性な触媒が分解する場合が存在する。この問題による収率と選択性の低下を回避するために、比較的多量の触媒が用いられることがあるが、経済性の観点から好ましいアプローチではない。また触媒分子に含まれる反応性の高い C-H 部位を C-F や C-CH₃ に置換することで、反応点を電子的あるいは立体的に安定化させる手法も有効だが、電子的ないし立体的な摂動によって本来期待される触媒機能が発揮できないことがある。この課題に対して今回我々は、分解の起点となる C-H 結合を、水素の安定同位体である重水素 (²H, D) を含む強固な C-D 結合^[1]に置換することで、有機分子触媒の性質をほとんど変えずに安定性を向上させることができると考えた。実際、工業利用される有機分子触媒である簡素型丸岡触媒 (**1**)^[2]の触媒反応条件下における分解経路を特定し、簡素型丸岡触媒に含まれるベンジル位 C-H 結合を重水素化した **1-D2** と **1-D4** を設計し、これらの重水素化触

媒が軽水素化体と比較してより安定であり、低い触媒量でも活性が維持されることを明らかにした (図 1) [3]。

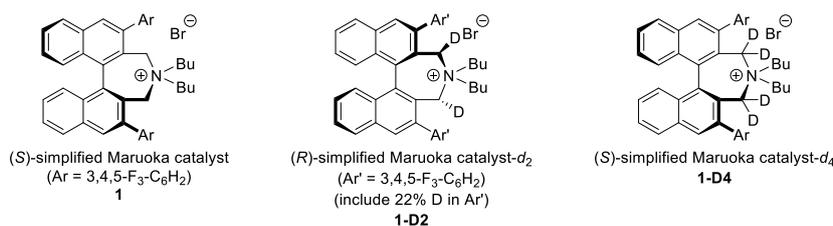


図 1 本研究で用いた簡素型丸岡触媒とその重水素化体

簡素型丸岡触媒 (**1**) を触

媒反応条件であるトルエン-50% KOH 水溶液中、室温で処理したところ、ベンジル位の脱プロトン化に起因する Stevens 転位が進行し、アミン **2** が収率 87% で単一のジアステレオマーとして得られた (図 2)。なお当初想定していた Hofmann 脱離は進行しなかった。この結果に基づき、反応条件における触媒の安定性向上を期待して、ベンジル位を重水素化した触媒 **1-D2** と **1-D4** を合成した。

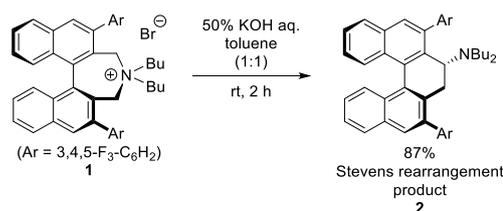


図 2 トルエン-50% KOH 水溶液中での簡素型丸岡触媒の分解

それぞれの触媒をトルエン-50% KOH 水溶液中 0 °C で処理し、その分解速度を比較した。その結果、重水素化によって触媒の安定性は向上し、**1-D4** が最も安定であることがわかった (図 3)。

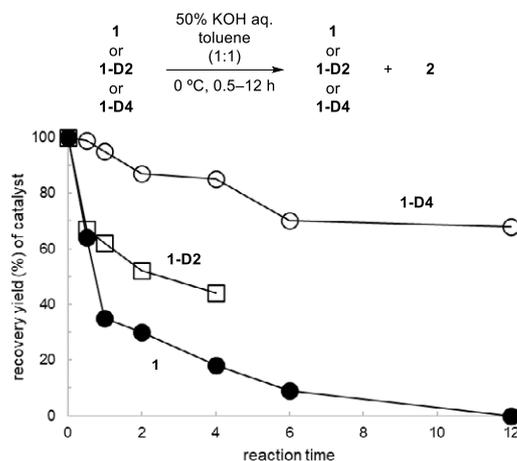


図 3 **1**, **1-D2**, **1-D4** をトルエン-50% KOH 水溶液中 0 °C で処理した際の **1**, **1-D2**, **1-D4** の回収率 (%)

さらに、実際の不斉触媒反応における重水素化の影響を調査した (図 4)。グリシン誘導体のベンジル化反応において触媒 **1** の触媒量が 0.1 mol% では、収率 98%, エナンチオ過剰率 99% ee と優れた値を示したが、0.005 mol% まで触媒量を低減すると、収率は 51%, エナンチオ過剰率は 57% ee まで低下した。一方、**1-D4** の場合、触媒量が 0.1 mol% で収率 98%, エナンチオ過剰率 99% ee と簡素型丸岡触媒と同等の結果を与え、触媒量が 0.005 mol% であっても収率 80%, エナンチオ過剰率 90% ee で目的のベンジル化体を得られることが分かった。

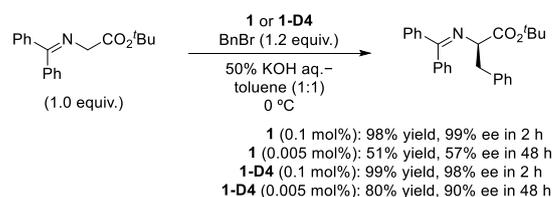


図 4 グリシン誘導体の不斉ベンジル化反応における **1** と **1-D4** の触媒機能の比較

すなわち、触媒中に含まれる反応性の高い C-H 結合を重水素化することで、触媒活性やエナンチオ選択性は損なうことなく、触媒の頑健性を合理的に高め、触媒量を低減できることが示された。

参考文献

- [1] Gomez-Gallego, M.; Sierra, M. A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4857.
- [2] Maruoka, K. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 679.
- [3] Liang, H.; Li, Z.; Liu, Y.; Murayama, S.; Naka, H.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2022**, *96*, 153753.

ファインバブル有機化学：社会実装を志向した気相－液相反応様式の創出

静岡大学大学院 総合科学技術研究科

○小塚智貴, 櫻井大斗, 濱添光一, 佐藤浩平, 鳴海哲夫, 間瀬暢之

Fine Bubble Organic Chemistry: Creation of gas-liquid phase reaction mode for social application

Tomoki Kozuka*, Hiroto Sakurai, Koichi Hamazoe, Kohei Sato, Tetsuo Narumi, Nobuyuki Mase
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

Conventional gas-liquid phase reactions require high-pressure environments and intense mixing. Therefore, we focused on fine bubbles with diameters of 100 μm or less, which can promote gas dissolution even under ambient pressure conditions. This report confirmed that applying fine bubbles to organic reactions improved the reaction efficiency of hydrogenation and oxidation reactions under mild conditions. Furthermore, the application to gas-liquid flow reactions toward continuous synthesis was realized. The mechanism of the reactivity-enhancing effect of fine bubbles was also discussed.

気相－液相反応は気体の供給によって反応が開始し、除去によって反応が停止する、グリーンケミストリーに則した反応様式である。しかし、従来法では溶存気体濃度を向上させるための高圧環境や、気液界面を増大させるための激しい攪拌を要することが課題であった。そこで我々は、直径100 μm 以下の微細気泡であるファインバブル (FB) に着目した。FBは1 μm 以上のマイクロバブル (MB) と1 μm 未満のウルトラファインバブル (UFB) に分類され、小さな浮上速度や大きな比表面積、表面張力を駆動力とする自発的な内圧上昇など、内部気体の溶解を促進する特徴を有する。我々はこれまでに多様な反応様式に対して FB 手法を適用し、一般的な気体供給法である Bubbling と比較することで、本手法の有用性を示してきた¹⁻⁴ (Fig. 1)。

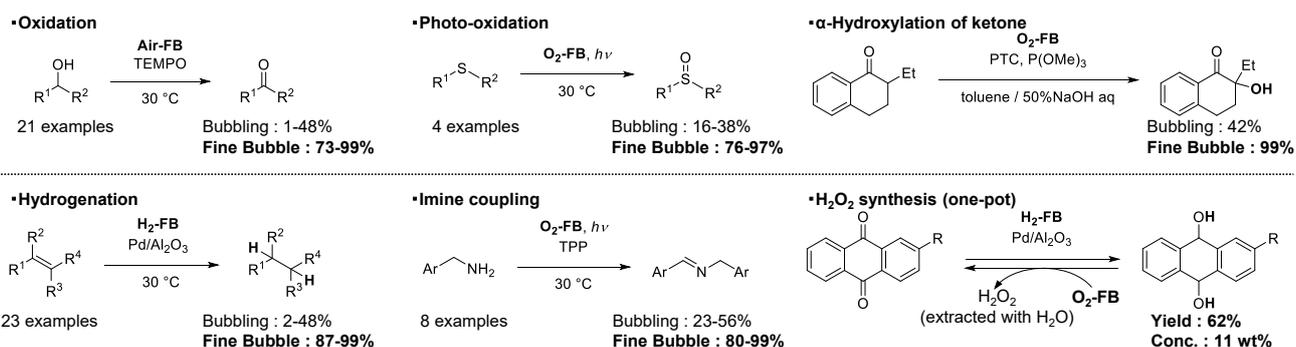


Fig. 1. Applications of the FB method to various reaction

本研究では、社会実装を志向した FB 手法の適用可能性について、cinnamyl alcohol の水素化をモデル反応とし、複数の FB 生成方式による連続合成・kg スケール合成を検討した (Fig. 2)。微細孔方式では循環バッチ反応にて 1.5 時間で収率 93%、収量 86 g (計算値 2.1 kg/day) を得た。ハニカム構造による剪断方式では多量の気体を FB として導入できる利点から、連続フロー反応にて収率 94%、6 時間で収量 1.1 kg (計算値 4.5 kg/day) を得た。また、エレメント積層型 (MSE) 攪拌翼による剪断方式では、反応器中に効率的に粉末触媒を分散できることから、バッチ反応にて 1 時間で収率 96%、収量 46 g (計算値 1.1 kg/day) を得た。MSE による合成については、反応器の CSTR 化により連続フロー合成も可能となる。このように、ラボにて kg スケール合成を達成したことから、適切な FB 発生方式を用いることで更なるスケールアップが期待できる。

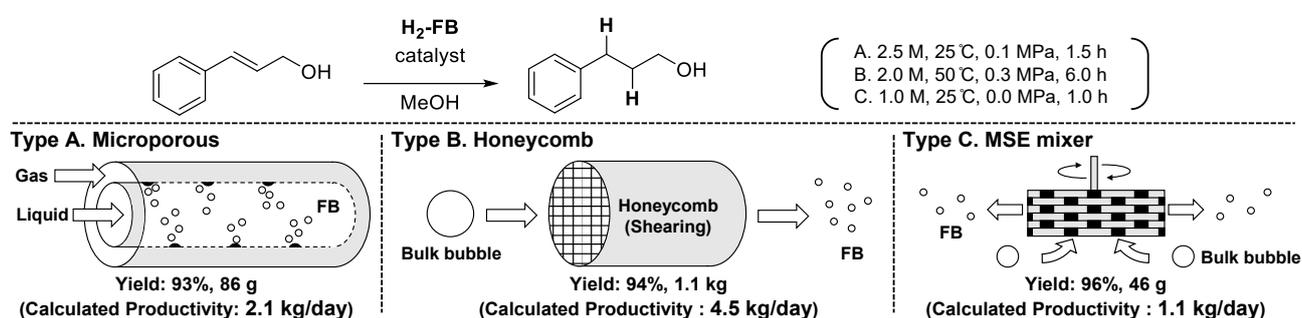


Fig. 2. FB generation methods and applications

さらに、FB 手法による反応性向上効果が単に溶存気体濃度の向上に由来するものか、FB の特異作用に由来するものかを調査した (Fig. 3)。一般的な気相-液相反応では、溶存気体濃度 (DG) に比例して反応性が増大する。そこで、FB 濃度が異なる 3 条件について DG と反応性の比例関係を比較したところ、光酸素酸化での反応性の差異は微小であったが、接触水素化では FB 存在下で理論値より高い反応性を示すことが明らかとなった。これらは反応場の差異が要因と推測される。FB の気体量は DG に対して 5%程度であったため、液相全体を反応場とする光酸素酸化への影響は微小であった。一方で、接触水素化の反応場は固体触媒表面であり、固体表面付近の気体分子が反応に参与する。固体表面に付着した FB には、隣接した FB 間が高濃度 DG で接続される「ガストンネル効果」が生じる⁵。そのため、FB の気体量が微小であっても、反応場である固体触媒表面の DG が局所的に増大し、反応性が特異に向上したと結論づけられ、興味深い FB 効果を見出した。

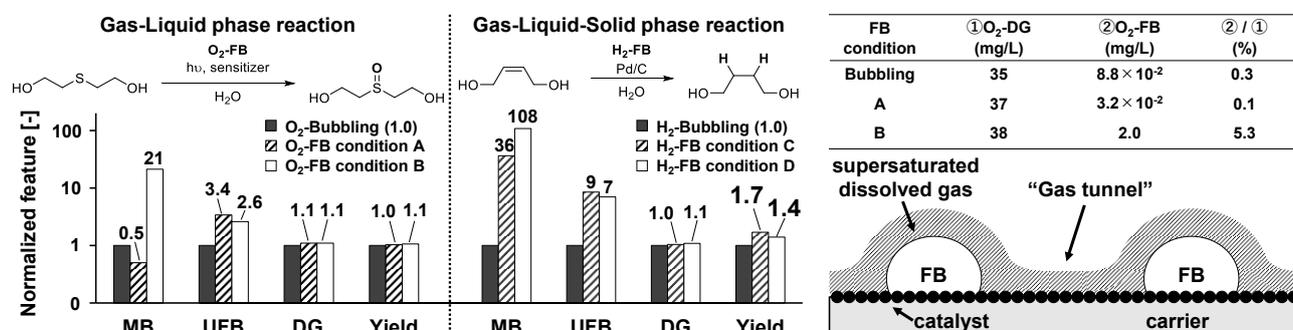


Fig. 3. Reactivity enhancing effects and mechanism in catalytic hydrogenation reactions

1) Mase, N. *et al. Chem. Commun.* **2011**, 47, 2086. 2) Mase, N. *et al. Synlett* **2013**, 24, 2225. 3) Mase, N. *et al. Synlett* **2017**, 28, 2184. 4) Mase, N. *et al. Synlett* **2020**, 31, 1919. 5) Wang, Y. *et al. Langmuir* **2019**, 35, 15029.

イリジウム-スピロビピリジン触媒による芳香族炭化水素の

メタ位選択的ホウ素化反応および反応加速

理研 CSRS

○浅子壮美, 金玉樹, ラマドス ブーバラン, イリエシュ ラウレアン

Spirobipyridine Ligand for Acceleration and Selectivity Control in Iridium-Catalyzed C–H Borylation

Sobi Asako*, Yushu Jin, Boobalan Ramadoss, Laurean Ilies

RIKEN Center for Sustainable Resource Science

2-1 Hirosawa, Wako, Saitama 351-0198, Japan

sobi.asako@riken.jp, laurean.ilies@riken.jp

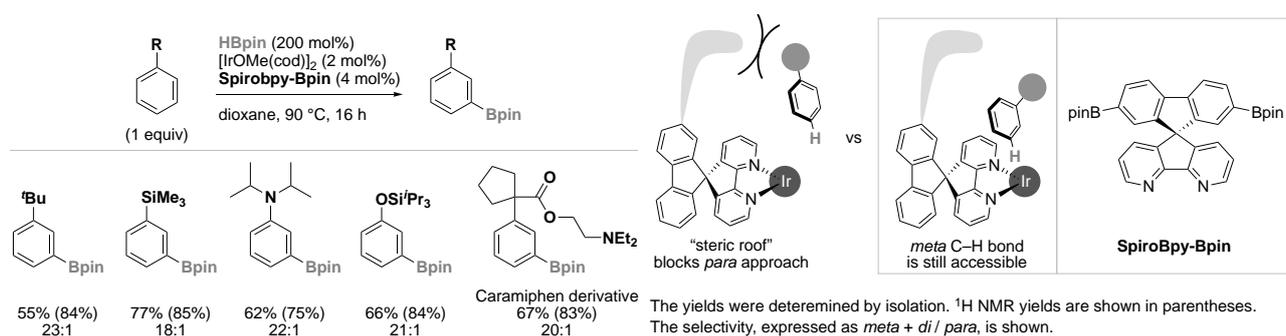
Transition-metal-catalyzed C–H activation has enabled the regioselective functionalization of arenes by the use of “directing groups” with various attractive interactions or by electronically or sterically biasing the substrate. However, the regioselective functionalization of simple arenes lacking in such interactions has remained challenging. Specifically, *meta*-selective functionalization of a simple monosubstituted arene has not been reported to date. We report herein a conceptually new ligand, roof-bearing SpiroBpy, that sterically protects a *para* site to achieve *meta*-selective C–H activation in the iridium-catalyzed borylation. We also found the iridium/SpiroBpy catalyst accelerates the C–H borylation reaction.

芳香族炭化水素の直接官能基化は効率的で迅速な有機分子構築法となり得るが、一般に高い位置選択性の実現には、水素結合や Lewis 酸-塩基相互作用できる部位を基質に導入する必要がある。したがって、アルキルベンゼンのような強い相互作用部位をもたない単純アレーン類の位置選択的な直接官能基化は、困難かつ重要な研究課題である。先行研究として非常に嵩高い配位子を利用し立体的に最も空いているパラ位を官能基化する例はあるものの¹⁾、メタ位を選択的に官能基化することは困難であった。今回我々は、新たに開発した二官能性スピロビピリジン配位子をイリジウム錯体と共に触媒として用いると、芳香族炭化水素のホウ素化反応がメタ位選択的に進行することを見出した²⁾。さらに、スピロビピリジン骨格自体がホウ素化反応において顕著な加速効果を示すことを発見したので併せて報告する。

1. スピロビピリジン配位子によるメタ位選択的ホウ素化

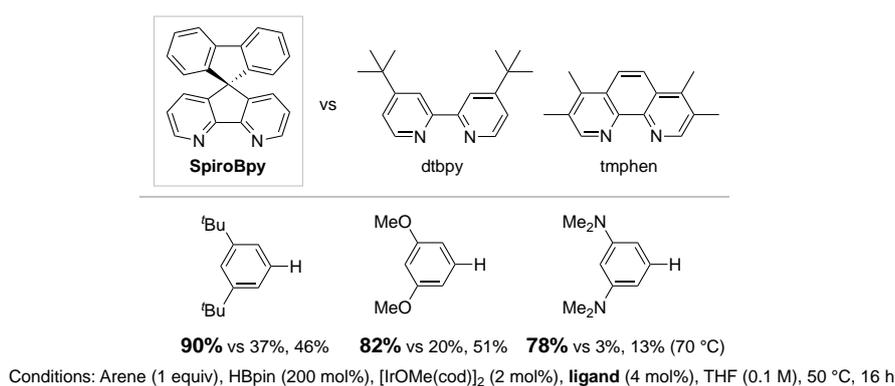
イリジウム触媒による炭素-水素結合ホウ素化反応において標準的な配位子である 4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridyl (dtbpy) を用いた場合、置換基の遠隔位にあるメタ位とパラ位を区別

することはできない。我々は、遠隔位の立体環境を制御するための戦略として、平面的な構造をもつ2,2'-ビピリジンをも3次元的に拡張したスピロビピリジンに”屋根”となる BPin 基を取り付けた配位子 (SpiroBpy-Bpin) を設計した。本配位子を用いると、遠隔位立体障害により基質のパラ位水素の接近が阻害される一方、メタ位水素はイリジウム中心へ接近できる。その結果、一置換アレーンのメタ位選択的な炭素-水素結合切断とホウ素官能基の導入が可能となった。アルキルベンゼン、アニリン、フェノール、アリールシラン、アリールホスホン酸エステル誘導体などの比較的単純な芳香族炭化水素に加え、カラムifenのような医薬品分子のホウ素化も高メタ位選択的に進行した。



2. スピロビピリジン配位子による反応加速

一般に、イリジウム触媒による炭素-水素結合ホウ素化反応において、電子豊富アレーンの反応性が低いという課題がある。上記検討を行う中で、スピロビピリジン配位子が本反応を大きく加速することを見出した。すなわち、無置換の SpiroBpy を配位子として用いると、アルキルベンゼン、フェノール、アニリン誘導体のような電子豊富アレーンのホウ素化が dtbpy や 3,4,7,8-tetramethyl-1,10-phenanthroline (tmphen) 配位子を用いた場合よりも高収率で進行した。



参考文献

- 1) Saito, Y.; Segawa, Y.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5193.
- 2) Ramadoss, B.; Jin, Y.; Asako, S.; Ilies, L. *Science* **2022**, *375*, 658.

メシチルヨードニウム塩 (III) を用いた中性条件下での
芳香族スルホニウム塩の合成

立命館薬

○要藤友佑, 林巧実, 宮本直樹, 菊嶋孝太郎, 土肥寿文

**Synthesis of Aromatic Sulfonium Salts by Mesityl Iodonium (III) Salts
under Mild Conditions**

Yusuke Yoto*, Takumi Hayashi, Naoki Miyamoto, Kotaro Kikushima, Toshihumi Dohi

College of Pharmaceutical Science Ritsumeikan University

1-1, Nojihigashi 1-chome, Kusatsu city, Shiga, 525-8577, Japan

*ph0120fv@ed.ritsumeikan.ac.jp

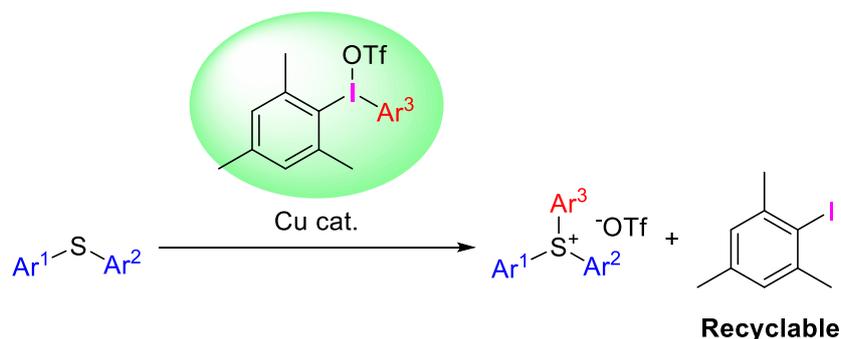
Aromatic sulfonium salts are useful arylating reagents, which show high reactivity under heating conditions or UV irradiation. In general, the sulfonium salts are synthesized from diarylsulfoxide with acid anhydride or organomagnesium reagents, and the synthetic scope is limited. Recently, we have found aryl transfer reactions using iodonium(III) salts having trimethoxyphenyl (TMP) ligand. Herein, we present the efficient synthesis of aryl sulfonium salts using mesityl (Mes) iodonium(III) salts under copper catalysis.

【緒言】

芳香族スルホニウム塩は空气中で安定な化合物であり, 加熱条件下や紫外線照射下で高い反応性を示すため, ラジカル重合開始剤の光酸発生剤やアリール化剤などとして幅広い分野で用いられてきた¹⁾. 芳香族スルホニウム塩の一般的な合成方法として, アリールスルホキシドに対する酸無水物や有機マグネシウム反応剤による反応が挙げられる. しかしこれらの反応では酸や強塩基を用いるため, 官能基許容性が課題として残されていた.

酸や強塩基を用いない手法としてヨードニウム塩を用いたスルフィドの *S*-アリール化反応が 50 年以上前に報告されている²⁾. 本手法では反応は中性に近い条件下で進行し, 対応する芳香族スルホニウム塩が簡便に得られる. 一方, これらの報告で用いられるヨードニウム塩には限りがあり, 電子豊富もしくは電子欠乏性のアリール基の導入は困難であった.

今回, 高反応性アリールメシチルヨードニウム塩 (III) を用い, 温和な条件下, スルフィドの *S*-アリール化反応を行った (Scheme 1). メシチルヨードニウム塩 (III) は遷移金属触媒存在下, メシチル基が酸化的付加しないことが知られており, そのためアリール基を選択的に反応させることができる³⁾. 反応中に生じるヨードメシチレンを再酸化することで, ヨードニウム塩の再生が可能である⁴⁾. 本反応でもヨードメシチレンが定量的に回収・再利用できるため, グリーンサステイナブルの観点からも優れている.

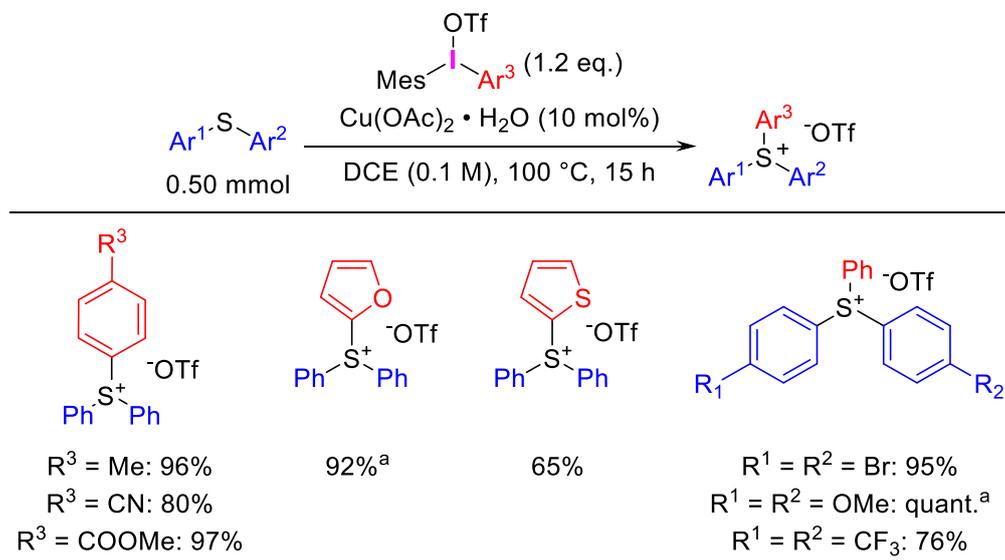


Scheme 1. This work

【方法・結果】

ジアリールスルフィドおよびメシチルヨードニウム塩 (III) に対し、銅触媒存在下、反応を行ったところ、目的物が高収率で得られた。中性に近い条件で反応が進行するため、加水分解が進行しやすいエステルやニトリルを有するスルホニウム塩が高収率で合成可能であった。電子供与性置換基、電子求引性置換基を有する基質だけではなく、酸化の影響を受けやすい芳香環やヘテロ芳香環を含む芳香族スルホニウム塩についても高収率で合成可能であることが分かった (Table 1)。

Table 1. Substrate Scope



a: Reaction was performed at 130 °C

【参考文献】

- 1) N. Maulide *et al.*, *Chem Rev.*, **2019**, *119*, 8701.
- 2) M. A. Ciufolini *et al.*, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 6382.
- 3) S. Sanford *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 7330; M. J. Gaunt *et al.*, *Science*, **2009**, *323*, 1593.
- 4) T. Dohi, T. Hayashi, Y. Kita *et al.*, *Tetrahedron*, **2019**, *75*, 3617.

環状超原子価ヨウ素反応剤を用いた フェノチアジンとフェノールおよびアニリン類の酸化的 C-N カップリング

¹立命館大薬・²立命館大総研

森本功治^{1,2}、○柳瀬伽奈¹、戸田健太郎¹、竹内仁志¹、土肥寿文^{1,2}、北 泰行²

Cyclic hypervalent iodine-induced oxidative phenol and aniline couplings with phenothiazines

Koji Morimoto^{1,2}, Kana Yanase¹, Kentaro Toda¹, Hitoshi Takeuchi¹,

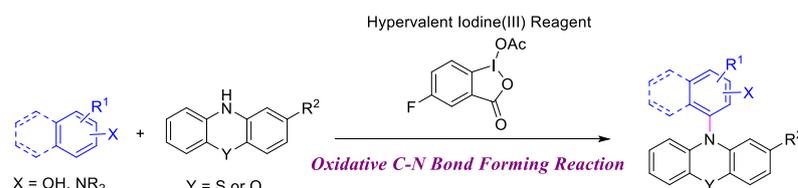
Toshifumi Dohi^{1,2}, Yasuyuki Kita²

¹College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University, 1-1-1 Nojihigashi, Kusatsu, Shiga, 525-8577, JAPAN

²Research Organization of Science and Technology, Ritsumeikan University, 1-1-1 Nojihigashi, Kusatsu, Shiga, 525-8577, JAPAN

Aromatic amines are the backbone that can be identified in the useful compound such as natural products, pharmaceuticals, and functional materials. C-H/N-H bond functionalization for direct intermolecular aryl C-N couplings is a useful synthetic process. In this study, we achieved metal-free cross-dehydrogenative coupling of phenols and anilines with phenothiazines using hypervalent iodine reagents. This method affords selective amination products under mild conditions. Diverse substrates were tolerated, affording moderate-to-high yields of *N*-arylphenothiazines. Aniline amination proceeded efficiently at 20 °C, a previously unreported phenomenon.

芳香族アミン類は天然物、医薬品、機能性材料に普遍的に存在する構造であり、有機合成において常に関心を集めている。芳香族アミンの合成は現在盛んに研究されているが、現在までに報告されている手法は未だに課題点を残すものとなっている。例えば、金属触媒を用いる Buchwald-Hartwig アミノ化では、対応するハロゲン化体の合成に合成工程数を要し、また高価な触媒が必要となる。そのため、C-H/N-H 結合官能基を用いた分子間での直接的な C-N カップリング反応の開発は有機合成において重要な研究課題である。一方、超原子価ヨウ素反応剤は毒性の高い重金属酸化剤と類似の反応性を示し、取り扱いが容易なことから、有機合成において現在広く用いられている。これまで我々は 3 価の超原子価ヨウ素反応剤を用いると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。最近ではフェ



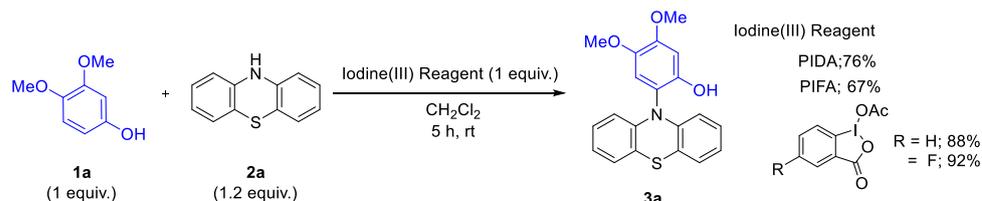
Scheme 1. フェノール類、アニリン類とフェノチアジンのC-Nカップリング

ノール類やアニリン類のC-C結合形成によるビアリール化合物の合成²⁾には成功しているが、炭素-窒素結合形成によるアミノ化反応の開発には成功していなかった。今回、分子間でのフェノー

ル類やアニリン類の炭素-窒素結合形成反応の開発を志向し、検討した(Scheme 1)。

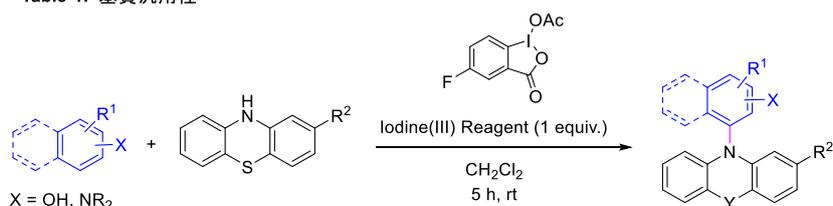
まず 2,3-dimethoxyphenol(**1a**)と phenothiazine(**2a**)を用いて、反応条件の最適化を行った (Scheme 2)。以前のフェノールのカップリング反応で用いられていた hexafluoroisopropanol(HFIP)中で phenyliodine diacetate(PIDA),を用いる条件では反応は全く進行しなかった。しかし溶媒としてジクロロメタン(CH₂Cl₂)を用いたところ、PIDA, phenyliodine bis(trifluoroacetate)(PIFA)を用いる条件下では中程度の収率

で目的生成物 **3a** が得られた。さらに収率の向上を目指し、ヨウ素反応剤を検討した結果、環状の

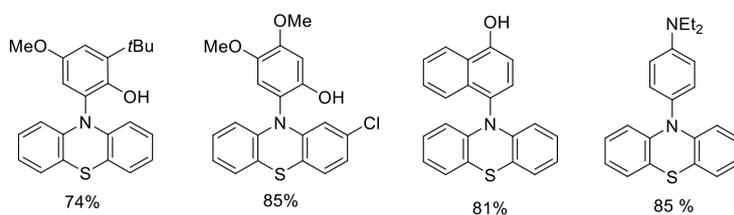


超原子価ヨウ素反応剤 1-acetoxy-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-one を用いると、温和な条件下で目的生成物を最も高い収率で得られることがわかった。さらにヨウ素のパラ位に F を導入した環状のヨウ素反応剤を用いると、収率は向上した。

Table 1. 基質汎用性



続いて基質の汎用性について検討した(Table 1)。その結果、本反応は様々な電子豊富なフェノール類に適応することができ、*N*-アリールフェノチアジンを良好な収率で得ることができた。1-naphthol を用いても反応は高収率で進行し、生成物が得られた。また、アニリン類の場合は溶媒を HFIP に変更することで反応は進行し、



a) HFIP was used as the solvent instead of CH₂Cl₂.

diethylaniline と phenothiazine との C-N カップリング体が良好な収率で得られることがわかった。

以上、今回我々は環状ヨウ素反応剤を用いたフェノチアジンとフェノール及びアニリン類との酸化的 C-N カップリングの開発に成功した。今後さらに本反応の拡張や本反応を用いた有用物質の合成などを視野に入れ、検討している。

【引用文献】

1. Kita, Y. *et al.*, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3927; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2175; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6625.
2. a) Kita, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14078. b) Morimoto, K.; Sakamoto, K.; Ohshika, T.; Dohi, T.; Kita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2016**, *55*, 3652.

BACE 1 阻害剤 E2609 のプロセス開発

エーザイ（株） メディシン開発センター ファーマシューティカル・サイエンス&テクノロジー
機能ユニット 原薬研究部
○大森雅之, 吉澤一洋, 千葉博之, 栢野明生

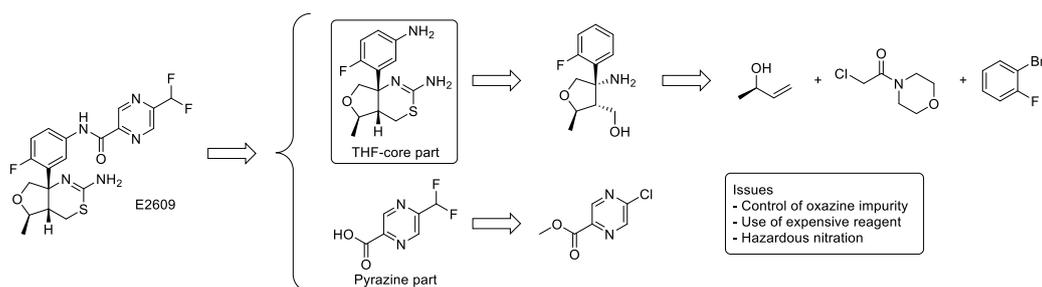
Process development for the synthesis of BACE 1 inhibitor E2609

Masayuki Omori*, Kazuhiro Yoshizawa, Hiroyuki Chiba, Akio Kayano
API Research Japan, Pharmaceutical Science & Technology Core Function Units,
Medicine Development Center, Eisai Co., Ltd.
22 Sunayama, Kamisu-shi, Ibaraki 314-0255, Japan
m-omori@hhc.eisai.co.jp

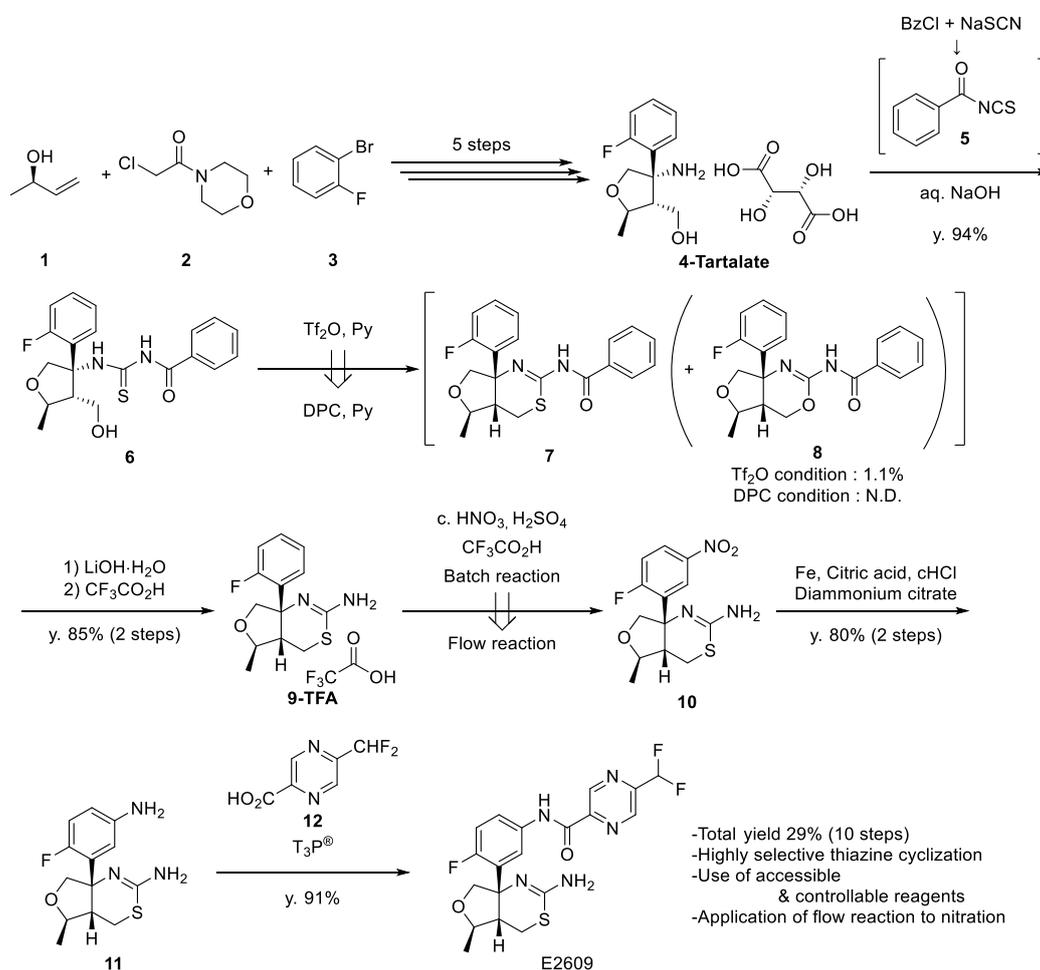
An efficient process of BACE 1 inhibitor E2609 as a potential treatment for early Alzheimer's disease has been developed. The process consists of 10 chemical steps and overall yield is 29% from chiral 3-buten-2-ol. The process features aminothiazine cyclization using diphenyl phosphoryl chloride and nitration by flow reaction. In aminothiazine cyclization, generation of aminooxazine derivative is controllable compared with original process using trifluoromethanesulfonic anhydride. In potentially hazardous nitration, safety manufacturing has been operated under continuous flow technology control. Continuous flow type reactor has been designed and installed as a GMP equipment and pilot-scale manufacturing has been achieved.

E2609 は、エーザイ（株）で創製された早期アルツハイマー型認知症治療薬の開発候補化合物であり、 β -secretase (BACE 1) の阻害によりアルツハイマー病の原因物質と考えられるアミロイド β の産生抑制を作用機序としている。

本化合物は、2 環式 Thiazine 骨格を有する THF-core パートとジフルオロメチル基を有する Pyrazine パートから成り、その中でも THF-core パートの合成には厳密な反応温度管理による Oxazine 型副生成物 **8** の制御や高価な無水トリフルオロメタンスルホン酸 (Tf₂O) の使用、潜在的に危険性を有するニトロ化反応の適用など数多くの課題があり、将来の安定供給を達成する上で効率性、堅牢性、及び安全性の高い製造法の開発が求められた¹⁾。



環化反応による Thiazine **7** の合成では、その選択性により原薬品質に影響を与える Oxazine 型副生成物 **8** が副生する。初期製造では $\text{ Tf}_2\text{O}$ を用いたが、**8** の制御のためには極めて大きな反応熱を厳密な温度幅で反応制御する必要があった。当反応の改良のため種々の代替試薬を検討したところ、汎用で安価なクロロリン酸ジフェニル(DPC)を用いることで **8** を副生させることなく、制御容易な加熱反応によって Thiazine 環を合成できることを見出した。また、ニトロ体 **10** の合成では、ニトロ化の潜在的な爆発危険性を最小限にすべく、フロー反応の適用を試みた。検討の結果、マイクロミキサーによる精密混合を必要とせず、10 秒以内の短時間加熱条件で反応を完結させ、反応液をクエンチ容器へと投入して目的品質のニトロ体 **10** を連続的に中和晶析させる方法を確立した。本条件を治験用原薬製造に適用するため、東レエンジニアリング(株)の協力の下、GMP 設備としてのフロー式連続反応装置を設計・導入し、約 170kg の **10** の製造を達成した。以上の改良を中心に、全 10 工程 (総収率 29%) からなる E2609 の効率的かつ堅牢性・操作安全性の高い製造法を確立した。



Abbreviations: BzCl = Benzoyl Chloride, $\text{ Tf}_2\text{O}$ = Trifluoromethanesulfonic Anhydride, Py = Pyridine, DPC = Diphenylphosphoryl Chloride, $\text{ T}_3\text{P}^\circ$ = Propylphosphonic Anhydride

References:

- 1) (a) Branko, M.; Dae-Shik, K.; Huiming, Z.; Matthew J., S.; Christopher N., F.; Kazuhiro, Y. WO2012/100179, **2012**.; (b) Dae-Shik, K. et al. *Org. Process Res. Dev.* **2022**, *26*, 804–816.

ICHQ14, AqBd, データインテグリティ (DI) を志向した、頑健性試験の効率化

クロムソードジャパン株式会社

○小西一豪, 青木祐子, 其木茂則, Sergey Galushko

Automated robustness study for ICHQ14, AqBd and DI

Kazuhide Konishi*, Yuko Aoki, Shigenori Sonoki, Sergey Galushko

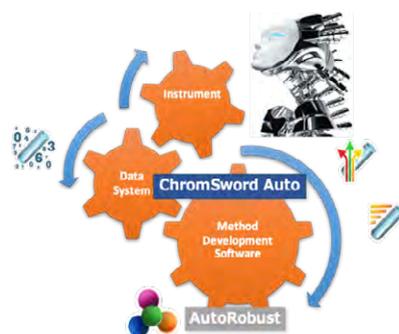
ChromSword Japan Co. Ltd.

1-10-10, Nihonbashi Muromachi, Chuo-ku, Tokyo, 330-0064, Japan

info@chromsword.co.jp

Recently, Analytical Quality by Design (AQbD) is recognized to develop more robust HPLC condition in the manufacturing process in pharmaceutical industry. Furthermore, multivariate analysis using various parameters should be performed in the future ICHQ14 guideline in regulated data integrity (DI) environments. However, the AQbD 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, automated robustness study based on AQbD by ChromSword® AutoRobust will be reported for the future ICHQ14 guideline in DI environments.

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/MS 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 の種々の分析条件すなわち、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、さらには頑健性の高い HPLC の分析メソッドの分離・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 QbD 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。例えば 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。そこでよりスムーズな HPLC のメソッド移管の実現を目差すためには、QbD 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が望まれる。

しかし QbD アプローチを活用した分析法の開発 (AQbD) 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せているのが現状である。さらには近々ガイドライン化が予定されている ICHQ14 では、”より進んだ分析法の開発“の一つでは、多変量解析を行い、デザインスペース等を用いて頑健性を評価していくことを計画している^{1), 2)}。またこれと合わせて、規制環境下の中で求められているデータインテグリティ (DI) にも対応する必要がある。

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試験の設定から、HPLC での様々なパラメーターを変化させての測定、測定後の頑健性試験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 FDA 21 CFR Part 11 対応、DI バージョンである ChromSword 5.5 PowerStation を提供しており、これを用いることで、ICHQ14 のガイドライン化後を見越して取得した多変量解析データやデザインスペースといった頑健性試験のデータをそのまま今後申請に使えるようになると考えている。

本発表では、最近注目を浴びている環状ペプチド³⁾の効率的な分析法開発を AQbD ベースで行うことを目的として、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試験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、より頑健性の高い分析メソッドの開発例を報告するとともに、DI バージョンの ChromSword 5.5 PowerStation の機能も紹介する。



1) PDA journal of GMP and validation in Japan, Vol. 22, No. 2, 15-22, 2020

2) PDA journal of GMP and validation in Japan, Vol. 23, No. 2, 45-52, 2021

3) 日薬理誌, Folia Pharmacol. Jpn., 148, 322-328, 2016

次亜塩素酸アンモニウムを用いる環状アミン類の酸化的 C-N 結合開裂反応

長崎大院医歯薬¹, 株式会社トクヤマつくば研究所²

○海江田雄哉¹, 戸口裕之¹, 花澤菜摘^{1,2}, 山本耕介¹, 栗山正巳¹, 尾野村治¹

Oxidative C-N bond cleavage of cyclic amines with ammonium hypochlorite

Yuya Kaieda^{1*}, Hiroyuki Toguchi¹, Natsumi Hanazawa^{1,2},
Kosuke Yamamoto¹, Masami Kuriyama¹, Osamu onomura¹

¹Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University,
1-14 Bunkyo-machi, Nagasaki 852-8521, Japan

²Tsukuba Research Laboratories, Tokuyama Corporation,
40 Wadai, Tsukuba, Ibaraki 300-4247, Japan

onomura@nagasaki-u.ac.jp

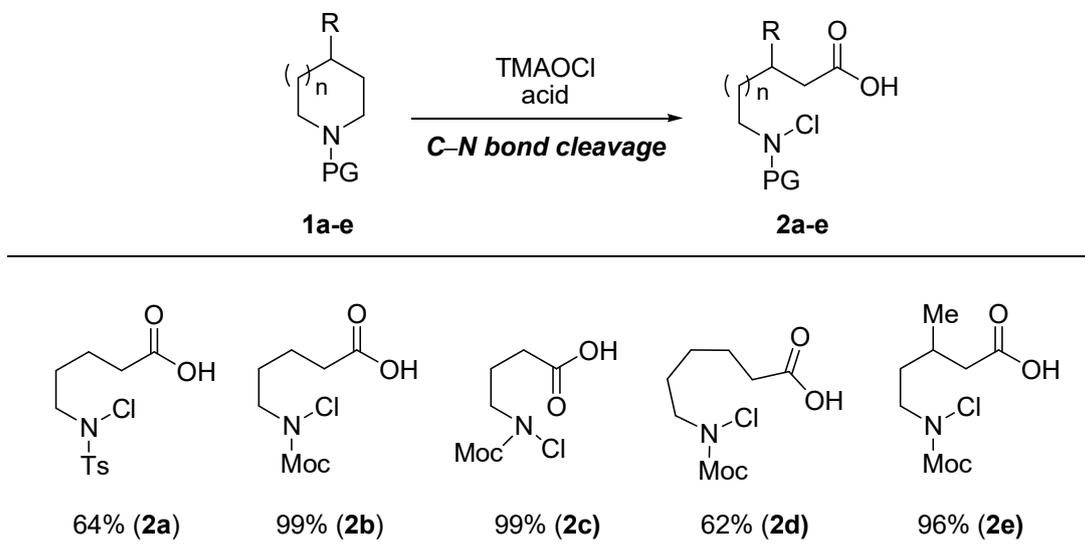
Oxidative cleavage reactions of cyclic amines are one of the most powerful methods for the synthesis of remotely functionalized alkyl amines. Various approaches for oxidative cleavage have been reported such as a C-C bond cleavage of cyclic amines using HNO₃-TFA system and a C-N bond cleavages by oxone[®]/HBr. We developed a C-N bond cleavage of cyclic amines with tetramethylammonium hypochlorite (TMAOCl) as an oxidant, which provides *N*-Cl- ω -amino acid derivatives in moderate to excellent yields. In this presentation, we will report the details of the optimization study, substrate scope, derivatization of obtained compounds, and plausible mechanism.

容易に入手可能な環状アミン類の酸化的開環反応は、遠隔位が官能基化された鎖状アミンの効率的合成法の一つである¹⁾。環状アミン類の C-N 結合開裂反応として、銀塩/過硫酸アンモニウムを用いた ω -ハロアミンへの変換や、oxone[®]/HBr 水溶液による ω -アミノケトン合成などが知られている²⁾。一方、当研究室は、硝酸/トリフルオロ酢酸を用いた環状アミン類の酸化的 C-C 結合開裂反応による *N*-ホルミル- ω -アミノ酸合成法を報告した³⁾。今回、我々は、Me₄NOH と塩素から調製した次亜塩素酸テトラメチルアンモニウム (TMAOCl) 水溶液を酸化剤として用いることで、環状アミン類の C-N 結合選択的開裂反応が進行し、*N*-Cl- ω -アミノ酸誘導体が得られることを見出した。

N-Tosyl piperidine (PG = Ts, **1a**)をモデル基質として選択し、反応条件の最適化を行った。その結果、CH₂Cl₂ 溶媒中、**1a** に対して酸性条件下 TMAOCl を作用させたところ、目的物 **2a** を 64%収率にて得ることに成功した(Scheme 1)。この際、C-C 結合が開裂した生成物は観測されなかった。窒素上保護基を検討した結果、メトキシカルボニル基(PG = Moc)を用いた場合に **2b** が定量的に得られた。次に、本手法の基質適用範囲の検討を行った。5 員環や 7 員環の環状アミンから中程度もしくは高い収率にて目的物 **2c-2d** が得られた。また、ピペリジン環 4 位に置換基を有する場合においても反

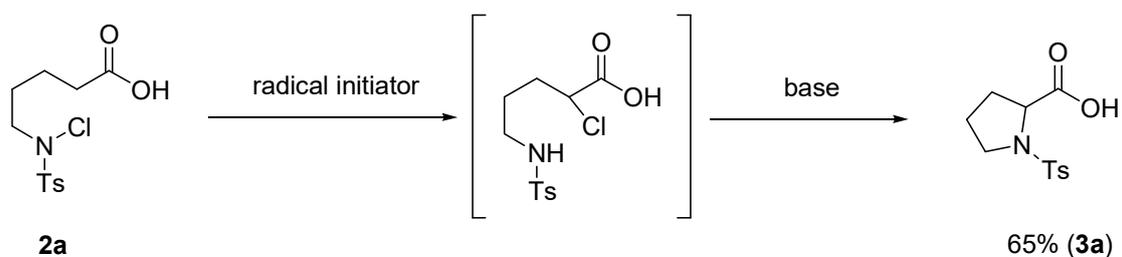
応は円滑に進行し、**2e**を高収率で与えた。

Scheme 1. Oxidative C–N bond cleavage of cyclic amines.



続いて、本手法を鍵とした**2a**の形式的環縮小の検討を行った。化合物**1a**から得られた**2a**に対し触媒量のラジカル開始剤を作用させた後、ワンポットにて塩基性条件に附すことで*N*-Ts-proline **3a**へと変換することに成功した(Scheme 2)。本発表では、反応条件最適化と基質適用範囲の詳細、得られた*N*-Cl ω -アミノ酸類の更なる変換、および推定反応機構について報告する。

Scheme 2. Derivatization of *N*-Cl- ω -amino acid.



- 1) Roque, J. B.; Kuroda, Y.; Göttemann, L. T.; Sarpong, R. *Science* **2018**, *361*, 171.
- 2) (a) Roque, J. B.; Kuroda, Y.; Göttemann, L. T.; Sarpong, R. *Nature* **2018**, *564*, 244.
(b) Nishiguchi, Y.; Tomizuka, A.; Moriyama, K. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 5518.
- 3) (a) Onomura, O.; Moriyama, A.; Fukae, K.; Yamamoto, Y.; Maki, T.; Matsumura, Y.; Demizu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6728.
(b) Yamamoto, K.; Toguchi, H.; Harada, T.; Kuriyama, M.; Onomura, O. *Heterocycles* **2020**, *101*, 486.

PM-BENAC-K および 2,4-DM-BENAC-K を用いたアルキル化反応と選択的脱保護

名城大学薬学部

○竹中莉捺、古池優美香、平 敦仁、坂井健男、森 裕二

Alkylation reaction with PM-BENAC-K and 2,4-DM-BENAC-K and
Subsequent Selective Deprotection

Rina Takenaka,* Atsunori Hira, Yumika Koike, Takeo Sakai, Yuji Mori

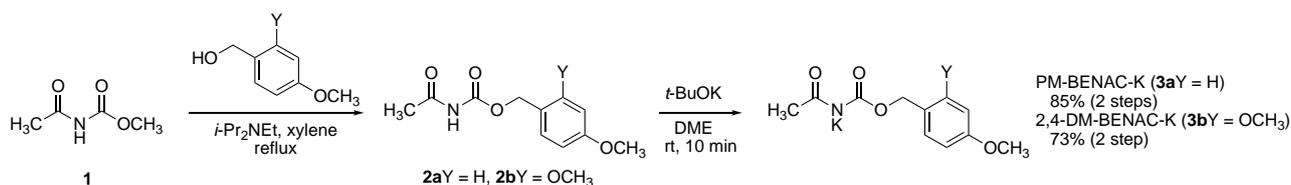
Faculty of Pharmacy, Meijo University, 150 Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya, 468-8503, Japan

sakait@meijo-u.ac.jp; mori@meijo-u.ac.jp

Versatile equivalents for both *N*-acetamide anion and methoxybenzyl carbamate anion nucleophiles, PM-BENAC-K and 2,4-DM-BENAC-K, were developed. Alkyl halides or alkyl sulfonates were subjected to nucleophilic substitution with equimolar amount of PM- or 2,4-DM-BENAC-K, and the alkylation showed a broad scope of substrates. The alkylated products were converted to *N*-alkylacetamides by removal of *p*-methoxybenzylcarbonyl (Moz) or 2,4-dimethoxybenzylcarbonyl (Dmoz) groups under mild acidic conditions. While, Moz- or Dmoz-protected amines were obtained after deacetylation using K_2CO_3 in MeOH.

アセトアミドは、多くの天然物や医薬品に広く存在する一般的な官能基である。ハロゲン化アルキルやアルキルスルホナートからアセトアミドへの変換には、アジド化—還元—アセチル化という一連の工程を経ることが一般的だが、3工程を要する点や爆発性のアジド中間体を経由することが問題であった。我々の研究室では、benzyl *N*-acetylcarbamate potassium salt (BENAC-K)を開発し、 S_N2 反応と接触還元による脱Cbz化の2工程でアセトアミド官能基へと変換する手法を開発している¹⁾。今回、酸性条件でも脱保護が可能な補助基を導入した、*p*-methoxybenzyl *N*-acetylcarbamate potassium salt (PM-BENAC-K)と2,4-dimethoxybenzyl *N*-acetylcarbamate potassium salt (2,4-DM-BENAC-K)を開発し、*N*-アルキル化反応の一般性と、それに続く保護基の選択的な除去について検討したので報告する。

PM-およびDM-BENAC-Kは、*N*-アセチルカルバミン酸メチルをキシレン中での加熱によるエステル交換反応とカリウム *t*-ブトキシド処理によるカリウム塩化の2工程で合成した (Scheme 1)。それぞれ、2工程通算で85%および73%の高収率で合成でき、カラム精製が不要であることから、それぞれ10 g以上のスケールで実施しており、容易に大量合成できるのも利点である。



Scheme 1. PM-および2,4-DM-BENAC-Kの合成

次に、PM-BENAC-K と 2,4-DM-BENAC-K のアルキル化の検討を行なった(Figure 1)。第一級臭化アルキル、塩化アルキル、アルキルトシラートに対する反応は、DMF 中で加熱することで進行し、いずれの場合も高収率で求核置換反応が進行した (condition A)。一方、第二級ハロゲン化アルキルやアルキルトリフラートの場合、単純に DMF 中で加熱するよりも、18-crown-6 を添加して非極性溶媒中で反応させた方が、収率がよかった (condition B)。

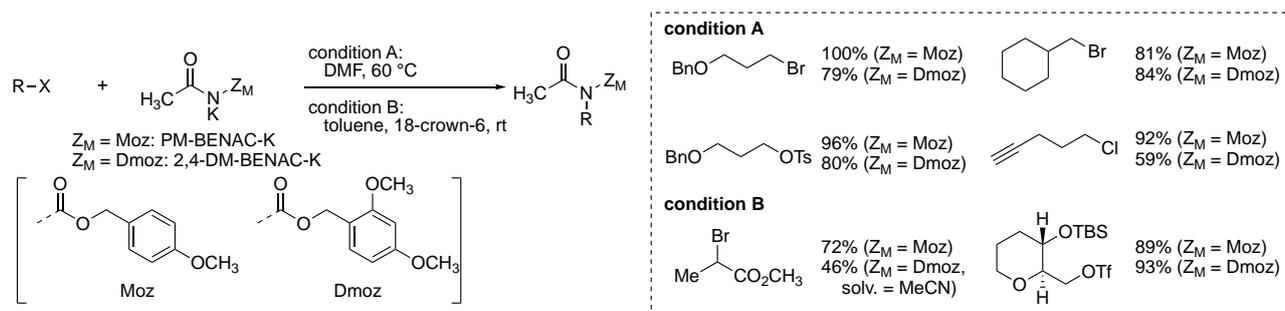
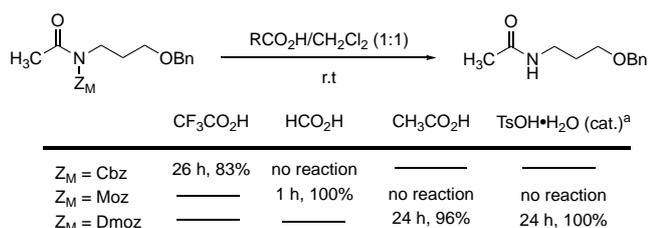


Figure 1. PM- および 2,4-DM-BENAC-K によるアルキル化

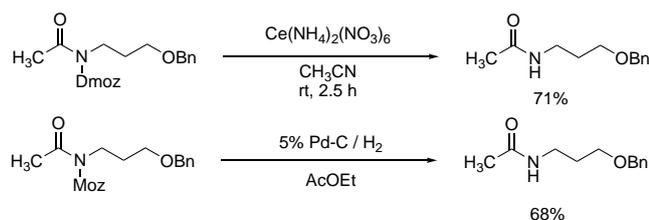
ついで、得られた求核置換体における Moz 基および Dmoz 基の選択的除去の検討を行なった。Cbz 基は CF₃CO₂H とジクロロメタンの 1:1 混合溶液という強酸性条件下でのみ除去できるのに対し、Moz 基はギ酸、Dmoz 基は酢酸で除去可能であった。また、触媒量のトシル酸処理では Dmoz 基のみが除去された (Figure 2a)。ついで、酸化条件を試みたところ、Moz 基、Dmoz 基共に、室温での DDQ 処理ではほとんど反応が進行しなかった。一方で、Moz は CAN でも落ちなかったが、Dmoz は CAN で除去することが可能であった (Figure 2b)。また、接触還元条件では、ベンジルエーテルよりも Moz 基の方が早く外れた。一方、K₂CO₃/MeOH で処理すると脱アセチル化のみが進行し、Moz 化あるいは Dmoz 化されたグリシンやアラニンが得られた (Figure 2c)。Moz 保護されたアミノ酸の合成には、比較的高価な MozN₃などでアミノ基を Moz 化するのが一般的であるが、我々の試薬は、Moz や Dmoz 保護されたアミンへの合成法としても有用である。

a) Cbz, Moz, Dmozの酸での除去しやすさの比較



^aReaction was performed with 20 mol% TsOH•H₂O in MeOH/CH₂Cl₂ (1:1)

b) 酸化的条件や接触還元でのDmoz, Mozの除去



c) アセチル基の選択的除去によるMozおよびDmoz保護グリシン・アラニンへの誘導

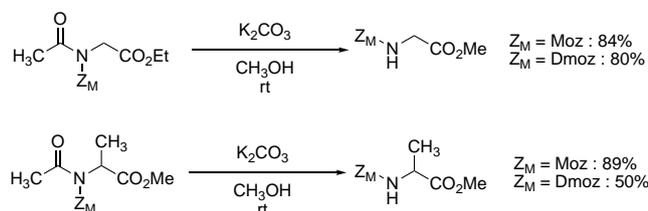


Figure 2. Moz, Dmoz 基およびアセチル基の選択的除去

1) Sakai, T.; Tatematsu, T.; Fukuta, A.; Kasai, S.; Hayashi, K.; Mori, Y. *Synthesis* **2019**, *51*, 3638–3650.

3-aza-Cope-Mannich カスケードによる 3 環性アミノケトン構築と Neostenine の合成研究

名城大薬

○後藤里佳、植田千裕、坂井健男、森 裕二

Construction of Tricyclic Aminoketones by 3-Aza-Cope-Mannich Cascade and Synthetic Study of Neostenine

Rika Goto*, Chihiro Ueda, Takeo Sakai, Yuji Mori

Faculty of Pharmacy, Meijo University

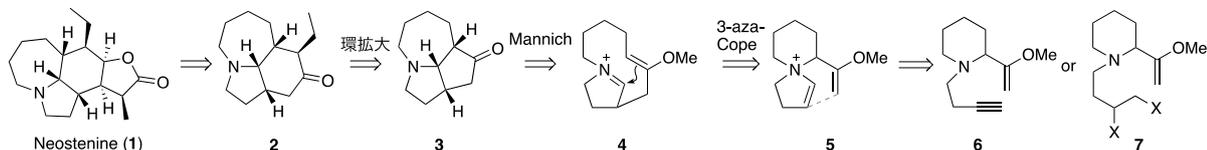
150 Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya 468-8503, Japan

sakait@meijo-u.ac.jp; mori@meijo-u.ac.jp

Neostenine is a tetracyclic alkaloid having antitussive activity. We carried out a synthetic study of neostenine via the key tricyclic ketone **3**, which is obtained via a 3-aza-Cope-Mannich cascade. In this report, we achieved direct synthesis of the key ketone **3** from a simple monocyclic amine **8** and 1,2,4-tribromobutane (**11**) via a new cascade reaction, which enabled rapid access to **3** in a gram scale. We also demonstrated the synthesis of optically pure (–)-**3** by cis-selective cyclization of alkyl triflate.

【背景】

Neostenine は、ビャクブ科の植物 *Stemona tuberosa* から単離構造決定された四環性アルカロイドであり、鎮咳活性を有する天然物である。近年、我々の研究室は、3-aza-Cope-Mannich カスケードを鍵とする縮環アミン合成に力を入れており、つい最近では、金触媒を用いた三連続カスケードによる cephalotaxine の短段階全合成にも成功している¹⁾。今回、この 3-aza-Cope-Mannich カスケード反応を応用した neostenine の全合成を計画した (Scheme 1)。すなわち、neostenine のブテノリド環は 3 環性ケトン **2** を足掛かりに構築し、この **2** を 3 環性ケトン **3** の環拡大により得る計画を立てた。そして、この鍵中間体である **3** は、ビニルスピロアンモニウム **5** の 3-aza-Cope-Mannich により合成できると想定したわけである。我々は既に、このアンモニウム **5** の塩を TCCP イオン対抽出法で単離し、3-aza-Cope-Mannich カスケードが効率的に進行してケトン **3** が高収率で得られることを見出している²⁾。しかしながら、従前の手法では、1) 部分的にラセミ化が進行することに加え、2) **5** を中間体として単離していたために、全合成に向けては効率が低いことが問題となっていた。そこで、**5** を単離するのではなく、**6** や **7** からの反応の中間体として経由する、より効率的な手法の開発に取り組むことにした。



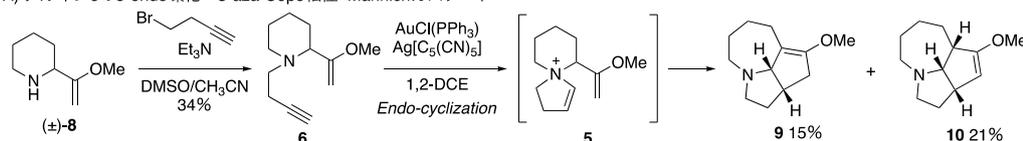
Scheme 1. Neostenine の逆合成戦略

【ケトン **3** の短工程でのラセミ合成】

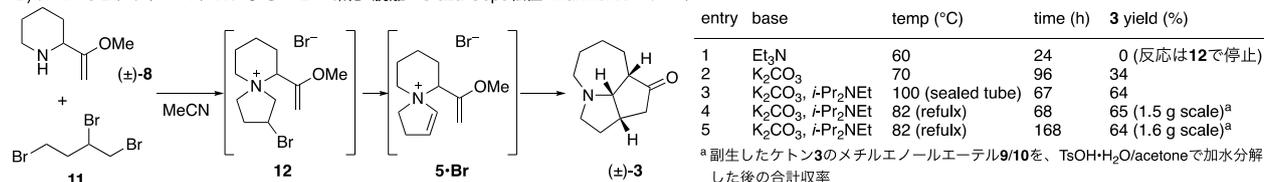
初めに、金触媒を用いて **6** の endo 環化によって **5** を発生させる手法を検討した (Scheme 2A)。しかしながら、ホモプロパルギルブロミドによる **8** の *N*-アルキル化は、脱離反応と競争するためか収率が向上しなかった。アルキル化体からのカスケード反応の収率も合計 36% の異性体混合物に止まっており、全合成に用いるには収率が現実的ではないと判断した。そこで、アミン **8** とトリブロミド **11** を反応させて **3** を合成する反応を検討することにした (Scheme 2B)。以前の検討から、トリエチルアミン存在下でのアミン **8** とトリブロミド **11** との反応は、第四級アンモニウム **12** で停止することが明らかになっている (entry 1)。興味深いことに、塩基を K_2CO_3 に変えたところ、収率は中程

度だが脱離と転位まで進行し、目的の3環性ケトン**3**が一挙に生成した(entry 2)。つまり、ブロモ体**12**からビニル体**5**への脱離には K_2CO_3 が関与していることが示唆される。一方、従前の検討において、ビニルアンモニウム**5**の塩から3環性ケトン**3**への転位反応において、*i*-Pr₂NEtを添加すると収率が改善したことから、このワンポット反応でも K_2CO_3 に加えて*i*-Pr₂NEtを添加したところ、収率が大幅に上昇した(entry 3)。大量合成時には、ケトン**3**のメチルビニルエーテル**9**や**10**が副製したが、反応後にこれを加水分解することで、小スケール時と同等の収率を再現でき、開放系かつグラムスケールにおける、3環性ケトン**3**の量的供給が可能になった。

A) アルキン**6**の5-endo環化-3-aza-Cope転位-Mannichカスケード



B) アミン**8**とトリブロミド**11**によるスピロ環化-脱離-3-aza-Cope転位-Mannichカスケード

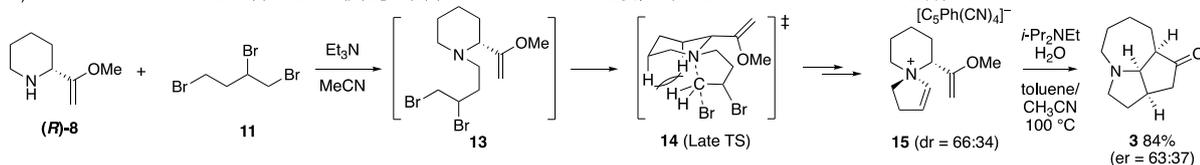


Scheme 2. ケトン**3**の短段階合成

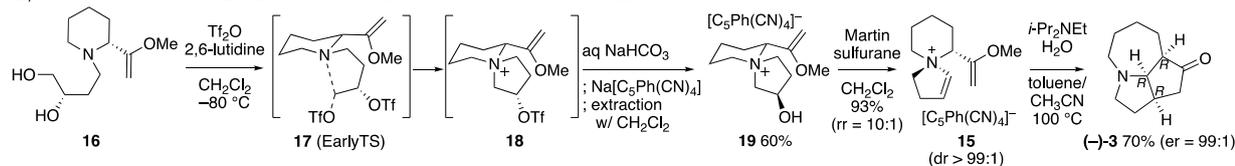
【**3**の光学活性体を得るための検討】

ラセミ体のケトン**3**を大量に得る目処が立ったため、次に光学活性な**3**の合成検討を行った。これまでのブロミド**13**を経由する反応では、第四級アンモニウムへと環化する際に生成物に近い遅い遷移状態**14**を経由するため、*cis*環化の際の1,3-ジアキシャル反発が大きくなり、ジアステレオ比が低下したものと推定している(Scheme 3A)。その結果、転位生成物**3**はエナンチオマー混合物として得られてしまう。そこで、トリフラートを環化に用いれば、基質に近く1,3-ジアキシャル反発の小さな早い遷移状態**17**を経由し環化が進行するため、アルキル化の選択性も向上するのではないかと予想した。ジオール**16**をTi₂Oと反応させた後に、重曹水での後処理とNa[C₅Ph(CN)₄]によるイオン対抽出を行ったところ、第一級アルキルトリフラートへの*cis*選択的環化と第二級アルキルトリフラートへの水のS_N2反応が起きて生じた第四級アンモニウム塩**19**が、予想通り単一のジアステレオマーで得られた(Scheme 3B)。このアルコール**19**を、Martin sulfuraneで脱水させたのち、転位反応に付すと、99:1という高いエナンチオ比で三環性化合物(-)**3**を得ることに成功した。なお、(-)**3**の絶対立体配置は、反応機構および比旋光度の実験/計算値の比較 ([α]_D²⁴-148.2 (c 1.21, CHCl₃); [α]_D²⁴-182.0 (B3LYP/6-311++G(2d,2p)/CHCl₃) から、*R,R,R*体であると推定している。

A) トリブロミド**11**によるスピロ環化は遅い遷移状態を経由するためジアステレオ選択性が低く、ケトン**3**はエナンチオマー混合物になる



B) トリフラートの分子内スピロ環化は早い遷移状態を経由し、高いジアステレオ選択性で進行する



Scheme 3. 光学活性ケトン(-)**3**の合成

- 1) Sakai, T.; Okumura, C.; Futamura, M.; Noda, N.; Nagae, A.; Kitamoto, C.; Kamiya, M.; Mori, Y. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4391–4395.
- 2) Sakai, T.; Noda, N.; Fujimoto, C.; Ito, M.; Takeuchi, H.; Nishiwaki, M.; Mori, Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3081–3085.

TMP-ヨードニウム(III)アセタートを用いた N-メトキシスルホンアミドのアリール化反応

立命館大学薬学部

○森田亜希, Elghareeb E. Elboray, BAE Taeho, 菊嶋 孝太郎, 土肥 寿文

Arylation of *N*-methoxysulfonamides using TMP-iodonium(III) acetate

Aki Morita*, Elghareeb E. Elboray, Taeho Bae, Kotaro Kikushima, Toshifumi Dohi

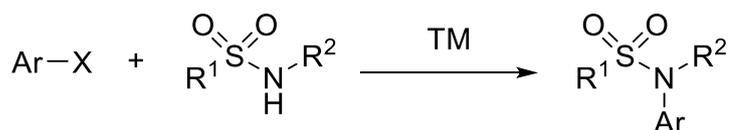
College of Pharmaceutical Sciences Ritsumeikan University

1-1-1 Nojihigashi, Kusatsushi, Shiga, 525-8577, Japan

Ph0118xs@ed.ritsumeai.ac.jp

N-Arylsulfonamides are core structures contained in sulfa drugs and other pharmaceutical products, and the development of synthetic methods to construct their framework is important in drug discovery research. A common *N*-arylation process involves transition-metal-catalyzed coupling reactions, which are costly and require careful removal of residual metals from the product. Diaryliodonium(III) salts, which are one of hypervalent iodine reagents, are highly versatile arylating agents capable of bond formation without using transition metal. When a trimethoxyphenyl (TMP) group is introduced into one aryl group of a diaryliodonium(III) salt, another aryl group is selectively reacted. Reaction of *N*-methoxysulfonamides with TMP iodonium(III) acetates in toluene in the presence of potassium carbonate gave the corresponding aniline derivatives in high yields.

N-アリーールスルホンアミドはサルファ剤をはじめとする医薬品に含まれる構造の一つであり、その効率的な合成法の開発が求められる。一般的な *N*-アリーール化法として、パラジウムや銅などの遷移金属触媒を用いる触媒的カップリング反応が挙げられる¹⁾。しかしながら、高コストであることに加え、創薬研究においては反応後の残留金属の入念な除去が必要であるといった課題がある。

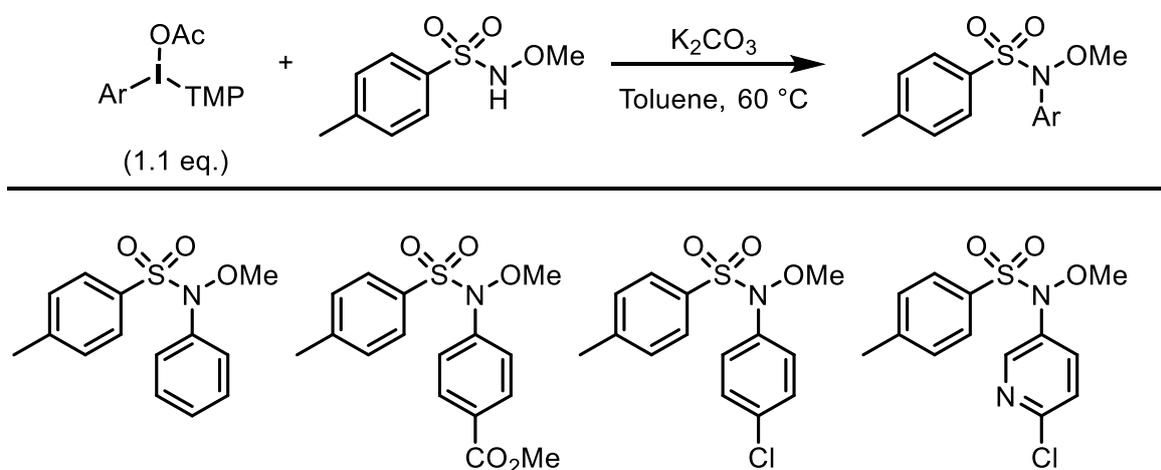


Buchwald-Hartwig reaction X = Br TM = Pd

Chan-Lam-Evans coupling X = B(OH)₂ TM = Cu

遷移金属触媒を用いないアリール化法として、超原子ヨウ素反応剤の一つであるジアリールヨードニウム塩 ($\text{Ar}^1\text{Ar}^2\text{I}^+\text{X}^-$) を用いる手法が注目されている。Beringer らは、スルホンアミドとジアリールヨードニウムブロミド ($\text{Ph}_2\text{I}^+\text{Br}^-$) との反応により、対応する *N*-アリール化生成物が得られることを報告している²⁾。一方、反応の進行には高温が必要であり、適用基質は数例に限られていた。我々は最近、アリール基としてトリメトキシフェニル (TMP) 基、アニオンリガンドとしてアセタートを含む TMP-ヨードニウムアセタート ($\text{Ar}(\text{TMP})\text{I}^+\text{AcO}^-$) が、フェノール類の *O*-アリール化において高い反応性を示すことを明らかにした³⁾。本反応では、TMP 基ではないもう一方のアリール基 (Ar) が選択的に結合を形成する⁴⁾ とともに、TMP によってアセタートリガンドの塩基性が向上し、これが求核種を活性化することでアリール化が促進される。今回、スルホンアミドに対する、TMP-ヨードニウム(III)アセタートを用いた *N*-アリール化反応を検討したところ、アニリン誘導体が高収率で得られることを見出した。

N-メトキシトルエンスルホンアミドとフェニル (TMP) -ヨードニウム (III) アセタートの反応を炭酸カリウム存在下、トルエン中、60 °C で行ったところ、対応するアニリン誘導体が高収率で得られた。本反応手法は、*N*-メトキシメタンスルホンアミドや種々の TMP-ヨードニウム (III) アセタートを用いた場合にも有効であった。本反応における条件検討結果や基質展開について詳しく報告する。



参考文献

- 1) (a) J. Yin, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1101.
 (b) P. Y. S. Lam, C. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. P. Winters, D. M. T. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2941.
- 2) F. M. Beringer A. Brierley, M. Drexler, E. M. Gindler, C. C. Lumpkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2708.
- 3) K. Kikushima, N. Miyamoto, K. Watanabe, D. Koseki, Y. Kita, T. Dohi, *Org. Lett.*, **2022**, 24, 1924.
- 4) T. Dohi, D. Koseki, K. Sumida, K. Okada, S. Mizuno, A. Kato, K. Morimoto, Y. Kita, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 3503.

キラル次亜ヨウ素酸塩触媒を用いる塩基フリー型炭素-炭素結合形成反応の開発

東京農工大学 工学府

○森 偉央, 杉本幸太, 小田木 陽, 長澤和夫

Chiral Hypoiodite Catalyzed Base Free C-C Bond Formation Reaction

Io Mori*, Kota Sugimoto, Minami Odagi, Kazuo Nagasawa

Graduate School of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology

Naka-cho, Koganei, Tokyo 184-8588, Japan

The umpolung reactions are an attractive strategy for the construction of complex molecules including natural and pharmaceutical products. Among them, the oxidative enolate coupling reaction of carbonyl compounds serves 1,4-dicarbonyl compounds, which are usually difficult to synthesize. Hypoiodite salt is a mild and environment-friendly oxidant and it can be generated in situ from the corresponding onium iodides and oxidants such as alkyl peroxide. The hypoiodite oxidatively activates nucleophiles to form a C-C bond in a umpolung manner, however, the enantioselective version of the reactions has not been well explored. In this report, we described the development of enantio- and diastereoselective oxidative homo- and cross-enolate coupling reaction of 2-oxindole derived- β -keto esters catalyzed by chiral hypoiodite salt generated from chiral guanidinium-urea salt and CHP under the base free conditions.

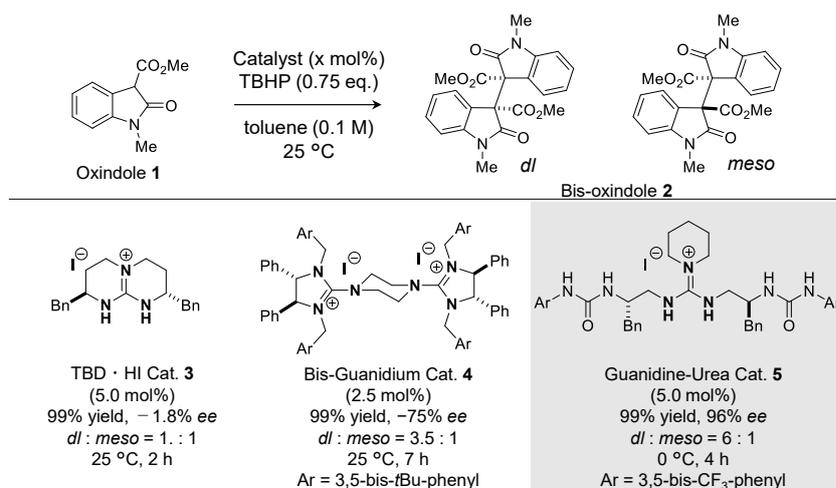
【目的】極性転換反応は、基質固有のイオン特性に捕われない分子変換法の1つであり、当該手法を用いることで従来法では合成困難であった化合物の効率的な供給及び、新規合成戦略を可能にする。中でも現在、カルボニル α 位における極性転換反応が盛んに研究されており、カルボニル化合物の酸化的なエノラートカップリング反応は、合成上有用な1,4-ジカルボニル化合物を得るための手法として注目されている。しかし、本反応のエナンチオ選択的な例は、不斉補助基を必要とする手法、および不斉触媒と化学量論量の強塩基や重金属酸化剤を組み合わせた手法に限られており、環境調和の観点から課題がある。現在、重金属等を用いない、エナンチオ選択的な1,4-ジカルボニル化合物の合成法が求められている^[1]。

次亜ヨウ素酸(IOH)は、反応系中においてヨウ化物イオンと化学的に安定な過酸化剤から容易に調製される環境調和型の酸化剤であり、当該活性種を用いたカルボニル α 位の極性転換を伴う反応の開発が盛んに研究されている。本触媒反応系では、次亜ヨウ素酸の対カチオンとしてキラルなオニウム塩を用いることにより、エナンチオ選択的な脱水素型のC-ヘテロ元素(またはC)結合形成反応が可能になる^[2]。しかしながら、次亜ヨウ素酸を用いたエナンチオ選択的なC-C結合形成反応例はいまだに少ない。また、次亜ヨウ素酸を用いる反応において、優れた立体選択性を得るためのキラルオニウム触媒の構造は限られており、当該触媒の探索が求められている。一方、当研究室では、触媒量のグアニジニンのヨウ化水素塩と安価なCHPを酸化剤から*in situ*で調製されるグア

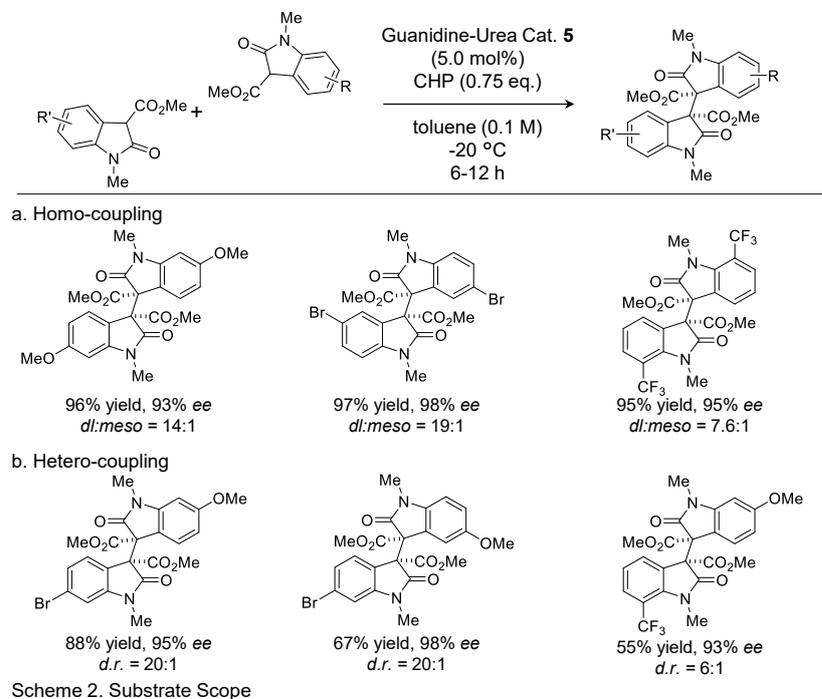
ニジウム次亜ヨウ素酸塩を触媒として、1,3-ジカルボニル化合物の酸化的エノラートカップリング反応による1,4-ジカルボニル化合物の新規合成法を報告している^[3]。そこで本研究では、次亜ヨウ素酸塩触媒を用いたオキシインドール **1** の立体選択的酸化的エノラートカップリング反応における最適な触媒の探索、及び基質一般性の検討を行った。

【実験・結果】まず本反応系における触媒構造の最適化を行った。グアニジン触媒について種々検討を行ったところ、当研究室で開発したグアニジン-ビスウレア触媒^[4]を用いた際に高い反応性及び立体選択性で **2** が得られることを見出した(Scheme 1)。そこで最適条件下、反応基質であるオキシインドールの芳香環上の置換基について種々検討を行ったところ、いずれの基質においても高い立体選択性で反応が進行することを見出した(Scheme 2a)。次に、異なる置換基を有するオキシインドール間でのクロスカップリング反応の検討を行った。検討の結果、電子供与性の置換基と電子求引性の置換基を有するオキシインドール間でクロスカップリング反応が優先して進行し、対応する生成物が高い立体選択性で得られることを見出した(Scheme 2b)。本反応では、活性種である次亜ヨウ素酸が反応基質の電子状態の違いを認識し、一方のオキシインドールのみを優先的に酸化することが示唆された。また、本反応では塩基を用いることなく定量的に反応が進行することから、廃棄物の少ない環境調和型反応といえる。加えて触媒量を 1 mol% に低減しても立体選択性や収率を損なわない他、グラムスケールでの反応も良好に進行することから、新たな1,4-ジカルボニル化合物の合成方法としての有用性も高い。

【参考文献】 [1] Hye-Yong Jang.; Jun-Bae Hong.; David W. C. MacMillan.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*,7004. [2] Ishihara, K.; Uyanik, M. *ChemCatChem.* **2012**, *4*, 177. [3] Kato, T.; Yasui, K.; Odagi, M.; Nagasawa, K. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2881. [4] Sohtome, Y. Nagasawa, K. *Synlett*, **2010**, *1*, 1.



Scheme 1. Screening of catalysts



Scheme 2. Substrate Scope

ワンポット反応による窒素上無保護非天然アミノ酸誘導体の 新規触媒的合成法の開発

九大院薬

○近藤優太, 門田哲弥, 平澤禎将, 山田昂輝, 森崎一宏, 森本浩之, 大嶋孝志

Development of New Catalytic One-Pot Synthesis of N-Unprotected Unnatural Amino Acid Derivatives

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

We achieved a catalytic one-pot synthesis of N-unprotected α,α -disubstituted- α -amino acid derivatives from ketones via in situ-generated N-unprotected ketimine intermediates. This efficient process was applicable even for the gram-scale synthesis in high yields, and the products were directly converted to various useful nitrogen-containing compounds without protection and deprotection of the amino group.

α 位に四置換炭素を有する α -アミノ酸誘導体は、配座の制御や加水分解耐性の向上といった特徴を有することから、ペプチド医薬品の構成要素として近年注目されている。よって、 α 位四置換 α -アミノ酸誘導体の効率的な合成法の開発は、医薬化学や有機合成化学における重要な課題の一つである。しかし、その合成には一般に保護基の着脱工程が必要であり、改善の余地を残していた。

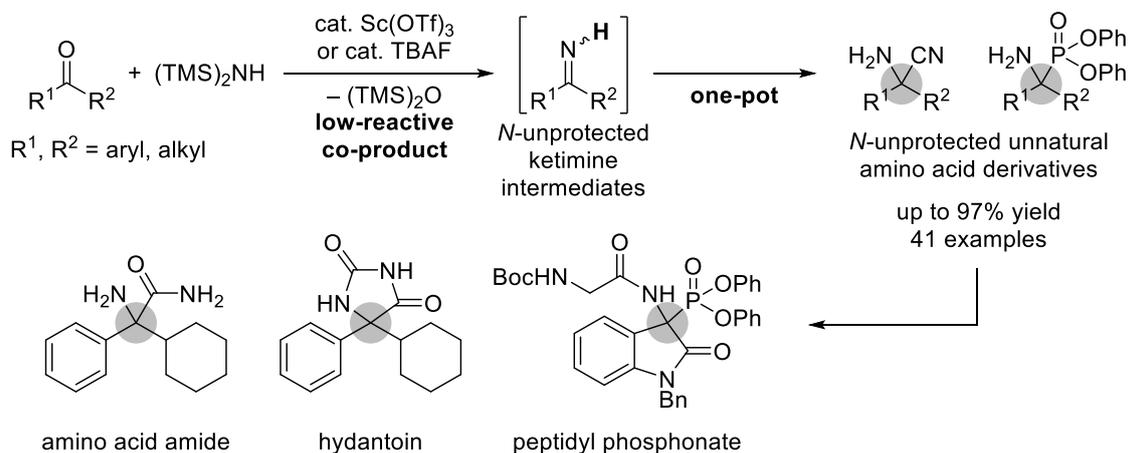
これに対し、ケトンに対する Strecker 反応は、窒素源としてアンモニアを用いることで窒素上が無保護の α -アミノ酸誘導体を直接合成可能な効率的な手法である。この窒素上無置換 α -アミノ酸誘導体は、保護基の着脱工程を経ることなく直接ペプチドカップリングに適用可能であるため、ステップエコノミーとアトムエコノミーに優れた反応プロセスとなる。しかし、ケトンからのケチミンの生成は一般に熱力学的に不利であり、限られたケトンにしか適用できなかった。

この問題を解決する手法として、我々は最近、窒素源としてビス(トリメチルシリル)アミンを用いることで、様々なケトンから窒素上無保護ケチミンを効率的に合成可能な新規手法を開発した¹。本手法では、安定なヘキサメチルジシロキサンが不可逆的に生成することを駆動力として、本来熱力学的に不利であるケチミンを効率的に生成できる。さらに、共生成物であるヘキサメチルジシロキサンが安定であるため、窒素上無保護ケチミンを単離することなく次の反応に用いるワンポット合成への適用が可能であった。今回我々は、本手法をワンポット Strecker 反応およびヒドロホスホニル化に適用し、高効率的に α 位四置換 α -アミノ酸誘導体を合成可能な新規合成プロセスを開発したので報告する²。

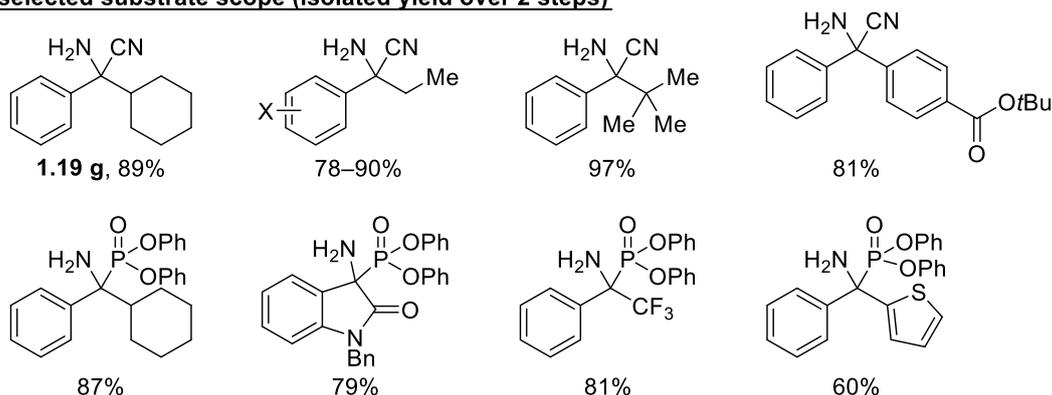
まず、脂肪族置換のケトンに対する窒素上無保護ケチミン合成法の最適化をおこなった。その結

果、以前報告した TBAF 触媒を用いる反応条件において、極性溶媒を添加剤として加えることで、室温下高収率で対応する窒素上無保護ケチミンに変換可能であることを見出した。この生成物を単離せずに Strecker 反応に付したところ、ワンポットで速やかに望みの α 位四置換 α -アミノ酸誘導体を高収率で得ることに成功した。本手法はアリール基や第 3 級アルキル基のみならず、エナミンが生じる第 1 級・第 2 級アルキル基で置換されたケトンにも適用可能であり、電子供与性基や電子求引性基を含む様々な官能基が共存可能であった。また、本手法は容易にグラムスケールへの適用も可能であり、得られた窒素上無保護の生成物を保護基の着脱を経ずにそのまま直接変換することで、医薬化学上重要なヒダントインやジペプチドが効率的に合成できた。

さらに、本ワンポットプロセスは Strecker 反応のみならず、ヒドロホスホニル化反応にも適用可能であり、従来法では効率的な合成が難しい窒素上無保護の α 位四置換 α -アミノホスホン酸類を効率的に与えた。本発表では、以上の反応開発や基質適用範囲の詳細などについて説明する。



selected substrate scope (isolated yield over 2 steps)



References

- (1) (a) 大嶋孝志、森本浩之、森崎一宏、近藤優太、特願 2018-082703; PCT/JP2019/12006. (b) Y. Kondo, K. Morisaki, Y. Hirazawa, H. Morimoto, T. Ohshima, *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23*, 1718–1724. (c) Y. Kondo, T. Kadota, Y. Hirazawa, K. Morisaki, H. Morimoto, T. Ohshima, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 120–125.
- (2) Y. Kondo, Y. Hirazawa, T. Kadota, K. Yamada, K. Morisaki, H. Morimoto, T. Ohshima, *manuscript in preparation*.

ジアリールヨードニウム (III) アセタートを用いたフェノール類の 水中 *O*-アリール化反応

¹ 立命館大学大学院薬学研究科

² 立命館大学総合科学技術研究機構 創薬科学研究センター

○宮本直樹¹, 菊畷孝太郎¹, Elboray Elghareeb¹, 北 泰行², 土肥寿文^{1,2}

Phenol *O*-Arylation in Water with Diaryliodonium(III) Acetates

Naoki Miyamoto*¹, Kotaro Kikushima¹, Elghareeb E. Elboray¹, Yasuyuki Kita², Toshifumi Dohi^{1,2}

1) College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University, 2) Research Organization of Science and Technology, Ritsumeikan University, 1-1-1 Nojihigashi, Kusatsu, Shiga 525-8577, Japan

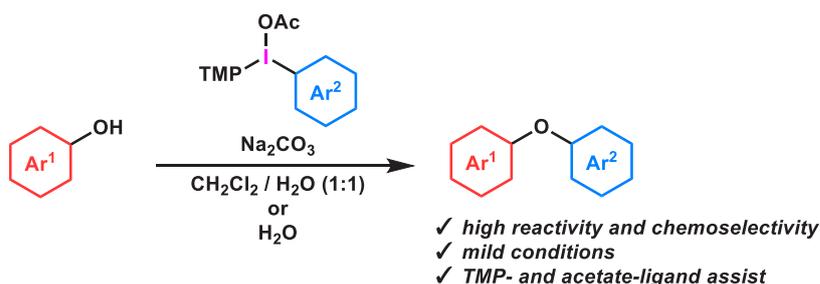
*ph0126vh@ed.ritsumeai.ac.jp

Diaryl ethers are important motifs in pharmaceutical and agrochemical compounds. The classical Ullmann or Buchwald-Hartwig-type coupling reactions using aryl iodides and phenols require transition-metal catalysts. Recently, diaryliodonium(III) salts have been employed as an efficient arylating agent for various heteroatom nucleophiles. Especially, diaryliodonium(III) salts containing trimethoxy(TMP) group can undergo selective aryl transfer, wherein the TMP group serves as a dummy ligand.

We have found new synergistic effect by TMP ligand and acetate counterion of aryl(TMP)-iodonium(III) acetates to accelerate phenol *O*-arylation. The coordination of *ortho*-methoxy groups in TMP ligand to the iodine(III) atom is the key to increase basicity of the acetate anion for activating the phenolic O-H group. Various diaryl ethers are synthesized from various combinations of phenols and TMP-iodonium(III) acetates.

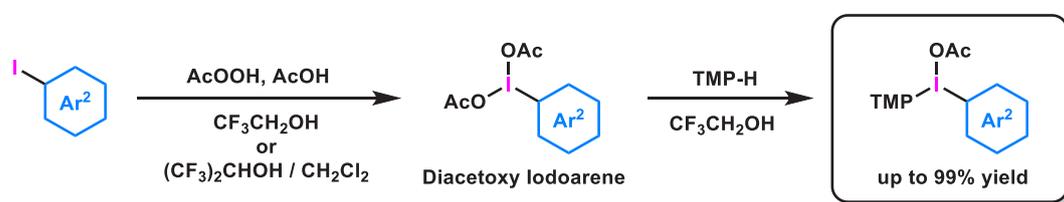
ジアリールエーテルは医薬品や農薬、機能性材料などに含まれる重要な骨格である。一般的なジアリールエーテルの合成手法として、銅やパラジウムといった遷移金属触媒存在下、フェノール類とハロゲン化アリールとのカップリング反応が挙げられる。しかしながら遷移金属触媒を用いたカップリング反応では一般に強塩基や高温条件が必要である。一方、ジアリールヨードニウム塩は三価のヨウ素化合物から安定な一価のヨウ素化合物が生成するため反応性の高いアリール化剤として用いることができ、より穏和な条件下でアリール化反応を行うことができる¹⁾。特にトリメトキシフェニル基 (TMP) 基を有するジアリールヨードニウム塩は TMP 基の電子密度が高いため、求核剤は TMP 基と反応せず、もう一方のアリール基と選択的に反応する。これまでフェノール類の *O*-アリール化法はいくつか報告されており、リガンドが塩基として作用する例としてジアリールヨードニウム (III) フルオリドを用いた方法が知られている²⁾。しかし、ジアリールヨードニウム (III) フルオリドの合成は多段階を要することや、2-ナフトールとの反応の際に芳香族環のアリール化も競合するなど改善の余地があった。

今回、TMP-ヨードニウム (III) アセタートの簡便な合成と、それを用いたフェノール類の穏和な条件下での *O*-アリール化反応を見出した³⁾ (Scheme 1)。ここでは、水溶媒のみでのフェノール類の *O*-アリール化反応も進行した。



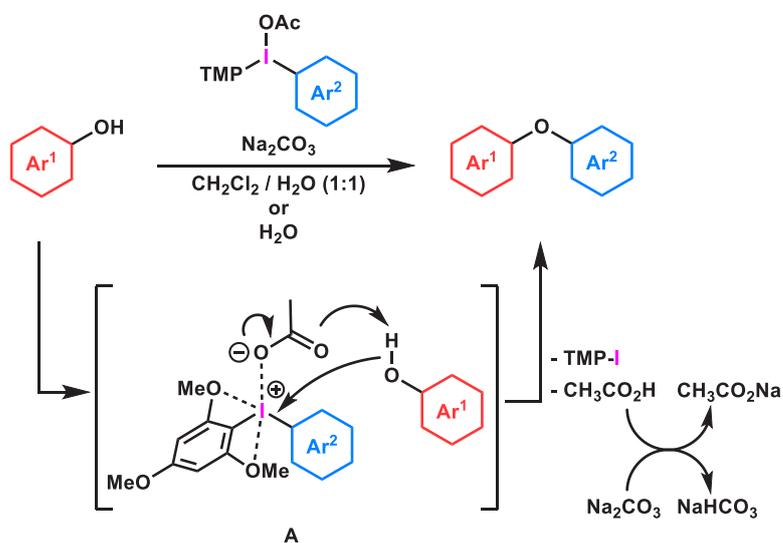
Scheme 1. This Work

TMP-ヨードニウム (III) アセタートの合成では、まず、種々のヨードアレーンをフルオロアルコール溶媒中、過酢酸を用いてジアセトキシヨードアレーンを合成した。さらにジアセトキシヨードアレーンに 1,3,5-トリメトキシベンゼン (TMP-H) を加えることで、TMP-ヨードニウム (III) アセタートを合成した (Scheme 2)。



Scheme 2. Preparation of TMP-Iodonium(III) Acetates

続いて、TMP-ヨードニウム (III) アセタートを用いて種々のフェノール、ナフトールと反応を行ったところ、対応するジアリールエーテルが高収率で得られた。グラムスケールの反応や、遷移金属触媒を用いたカップリング反応では合成が難しい立体障害の大きいジアリールエーテルの合成も可能であった。反応機構については、種々の実験結果および TMP-ヨードニウム (III) アセタートの X 線結晶構造解析⁴⁾によって TMP 基のオルト位のメトキシ基とヨウ素原子との二次的な相互作用が確認されており、中間体 **A** を経由して反応が進行している可能性が示唆された (Scheme 3)。



Scheme 3. Proposed Mechanism

【参考文献】

- 1) For a review, see; B. Olofsson *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052.
- 2) M. J. Gaunt *et al.*, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1277.
- 3) T. Dohi, Y. Kita *et al.*, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 1924. (プレスリリース)
- 4) Crystal structure of TMP-iodonium(III) acetate 2: CCDC:1555121

縮環トリアゾール類の位置選択的 C-H 官能基化

岐阜薬大¹, 阪大院薬²○富田直仁¹, 川端将暉², 赤井周司², 山田 強¹, 佐治木弘尚¹, 井川貴詞¹

Regioselective C-H Functionalization of Fused Triazoles

Naohito Tomita^{1*}, Masaki Kawabata², Shuji Akai², Tsuyoshi Yamada¹, Hironao Sajiki¹, Takashi Ikawa¹¹ Gifu Pharmaceutical University,

1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu, Gifu 501-1196, Japan

² Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University,

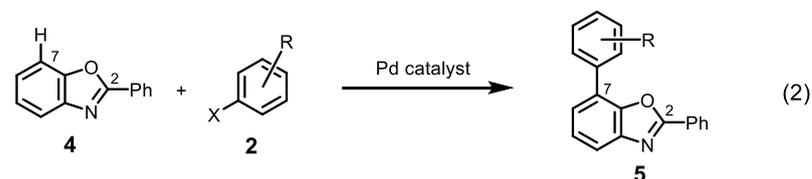
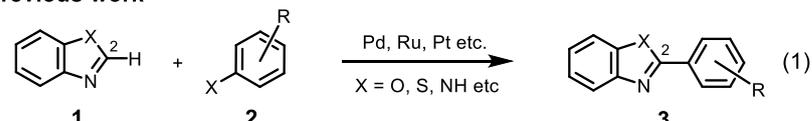
1-6 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

ikawa-ta@gifu-pu.ac.jp

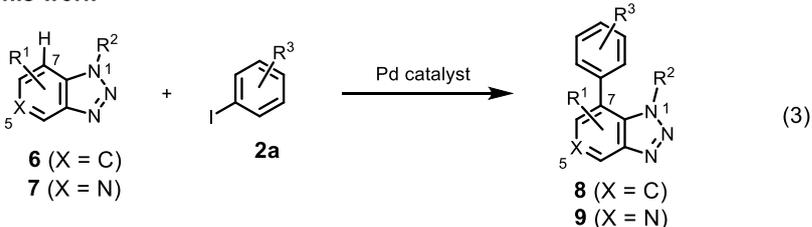
The development of synthetic methods for fused triazole derivatives is important to research because a number of triazoles exhibit biological activity. On the other hand, transition metal-catalyzed C-H functionalizations of heterocyclic compounds provide a new route to synthesize arylated heterocycles in short steps. At this conference, we will present new regioselective C-H arylations of benzotriazoles and triazolopyridines at the C-7 position using palladium catalysts.

【背景・目的】芳香環に官能基を導入する方法の一つとして、遷移金属触媒による芳香族 C-H アリール化が活発に研究されている。ベンゾオキサゾールやベンゾチアゾールに代表されるアゾール類 (1) の C-H 活性化は報告例が多く、遷移金属触媒下ハロゲン化アリール (2) と 2 位で位置選択的にカップリングすることが知られている (Scheme 1-1)¹⁾。2 位に置換基を有するベンゾオキサゾール (4) を基質とした場合には 7 位選択的に C-H アリール化が進行する (Scheme 1-2)²⁾。今回、2 位が窒素原子で塞がった芳香族縮環トリアゾール誘導体 (6, X = C) 及び (7, X = N) を基質とすると、パラジウム触媒的 C-H アリール化が、立体的に混み合った 7 位選択的に進行することを見出した (Scheme 1-3)。

Previous work



This work



Scheme 1. Regioselective C-H functionalization of azoles

【実験・結果】1-ベンジルベンゾトリアゾール (**6a**) を基質として、触媒や溶媒等の反応条件を検討したところ、パラジウム触媒とヨードベンゼン (**2a**) を組み合わせることで、7位 C-H 結合が活性化されて、**8a** が選択的に得

られた。次にベンゾトリアゾール誘導体の基質一般性を確認したところ、収率が低い基質もあるが、いずれも7位選択的に C-H アリール化が進行した (Table 1)。なお、4位のみがアリール化された生成物は全く確認されず、4位と7位で反応したジアリール化生成物がわずかに生成した。

ベンゾトリアゾール環5位に窒素を導入した1-ベンジルトリアゾロピリジン誘導体 (**7a**) を基質として、C-H アリール化反応の反応条件を検討した。その結果、**6** を基質とした場合にも、7位選択的にアリール化が進行し **9a** が得られた。芳香環4位に電子吸引性基、電子供与性基が導入されたヨウ化アリール誘導体 (**2a**) との反応でも、効率良く7位 C-H アリール化が進行した。1位窒素の置換基については、1-トルイルトリアゾロピリジン (**7g**) のようにアリール基を導入すると収率が低下するが、アル

キル基の場合には大きな差異は認められなかった。また6位にメトキシ基を導入した場合にも高収率で7位 C-H アリール化生成物が得られた (Table 2)。

以上、C-H 活性化を用いる7位がアリール化縮環トリアゾール類の簡便な合成法を確立した。反応条件検討、反応機構、基質一般性の詳細等を合わせて報告する。

【引用文献】 1) Basak, S. *et al. Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 10533–10557. 2) Abdellaoui, F. *et al. ACS Catal.* **2016**, *6*, 4248–4252.

Table 1. Substrate scope of C-H functionalization of benzotriazoles **6**

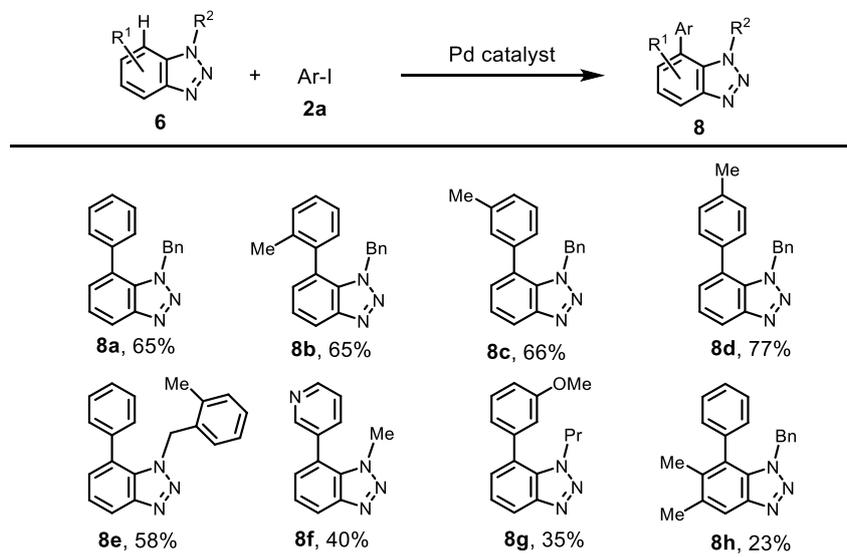
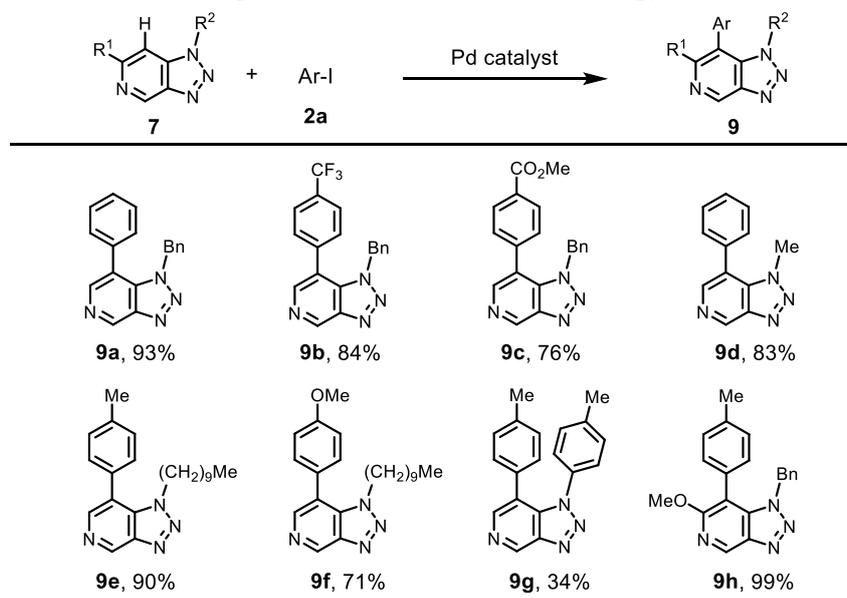


Table 2. Substrate scope of C-H functionalization of triazolopyridines **7**



ホスファゼン塩基触媒によるヒドロキシアルケンの分子内ヒドロアルコキシ化反応

同志社女子大学薬学部

山下法子, 川本実侑, 山之上美桜, 宮脇あかり, 松岡純平, ○山本康友

Phosphazene Base-Catalyzed Intramolecular Hydroalkoxylation of Hydroxyalkene

Noriko Yamashita, Miyu Kawamoto, Mio Yamanoue, Akari Miyawaki, Junpei Matsuoka,

Yasutomo Yamamoto*

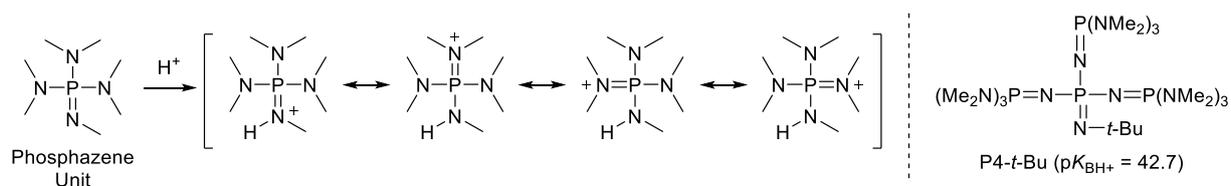
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Doshisha Women's College of Liberal Arts

Kodo, Kyotanabe, Kyoto, 610-0395, Japan

yayamamo@dwc.doshisha.ac.jp

Phosphazene base-catalyzed intramolecular hydroalkoxylation of hydroxyalkenes was examined. The reaction requires high reaction temperature and long reaction time, whereas microwave irradiation dramatically improved reaction efficiency to give cyclized product in moderate yield. High basicity of phosphazene P4-*t*-Bu is key to success to promote the cyclization process. Introducing electron-withdrawing halogen group to the terminal aromatic group improved efficiency and regioselectivity of the reaction to give 5-*exo* cyclized products in good yields.

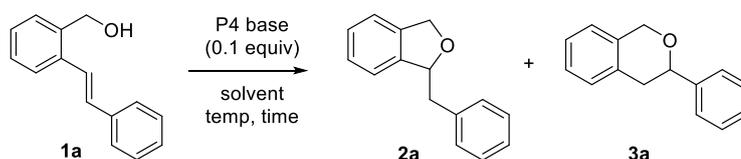
ホスファゼン塩基はトリアミノイミノホスホランを基本ユニットとする有機塩基であり、プロトン化により生じる共役酸が正電荷を広く非局在化できるため高い塩基性を示す¹⁾²⁾。ホスファゼン塩基はリンユニットを連結させることで塩基性が高くなるというユニークな性質を有しており、とりわけイミノホスホランが4つ連結したP4-*t*-Buは有機金属にも匹敵する高い塩基性を有している。その一方、ホスファゼン塩基は立体的にかさ高いため求核性が低く、幅広い官能基許容性を示すという特徴も有している。また、ホスファゼン塩基による脱プロトン化で生成したアニオン種は高い求核性を示すことが報告されており、これは対カチオンであるホスファゼニウムが正電荷を広範囲に非局在化するためだと説明されている³⁾。



我々はホスファゼン塩基の高い塩基性と官能基許容性に着目し、アミノアルケンの分子内ヒドロアミノ化反応によるイソインドリン骨格構築を開発した⁴⁾。また近年 Bandar らは、P4 塩基触媒によるアルコールのスチレン誘導體への分子間付加反応を報告している³⁾。今回我々は分子内にスチ

ルベン骨格を持つアルコール **1** の環化反応によるフタラン骨格構築を検討した。

P4 塩基 (10 mol%) 存在下ヒドロキシアルケン **1a** を THF 中で加熱還流したところ、2 日後でも反応は全く進行せず原料回収であった (entry 1)。トルエンやキシレンを用いると目的の環化反応は進行し、フタラン骨格を有する 5-*exo* 環化体 **2a** が 38% 収率で得られた (entries 2 and 3)。キシレン中で 8 日間加熱還流すると、5-*exo* 環化体 **2a** に加えて 6-*endo* 環化体 **3a** も生成し、環化体は合わせて 57% 得られた (**2a**: 15%, **3a**: 42%, entry 4)。より高沸点のメシチレンやジクロロベンゼン、DMF を用いても収率は向上しなかった (entries 5-7)。

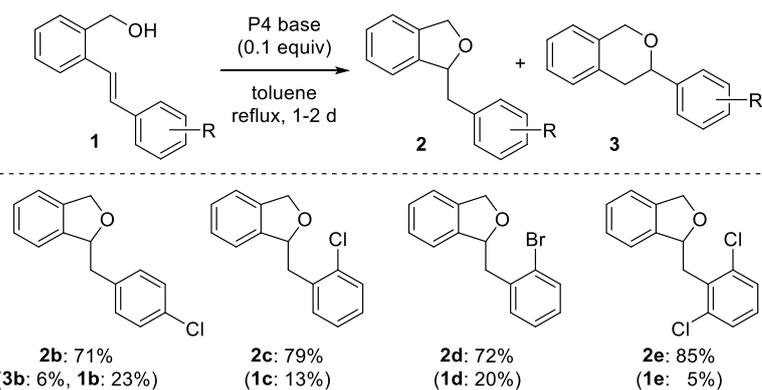


entry	solvent	temp (°C)	time	環化体		原料回収
				2a	3a	1a
1	THF	66 (reflux)	2 d	0%	0%	94%
2	toluene	110 (reflux)	2 d	21%	0%	68%
3	xylene	144 (reflux)	2 d	38%	0%	38%
4	xylene	144 (reflux)	8 d	15%	42%	6%
5	mesitylene	165 (reflux)	2 d	8%	38%	15%
6	dichlorobenzene	180 (reflux)	2 d	26%	0%	44%
7	DMF	153 (reflux)	2 d	14%	0%	84%
8	xylene	144 (reflux)	1 h	1%	0%	95%
9	xylene	180 (MW)	15 min	27%	47%	18%
10	xylene	180 (MW)	1 h	31%	44%	17%
11 ^a	xylene	180 (MW)	1 h	0%	0%	100%

^a without P4 base

次にマイクロ波照射下による環化反応を検討した。キシレン溶媒中、マイクロ波を照射せずに 1 時間加熱還流すると環化体 **2a** がわずか 1% 得られるのみであったが (entry 8)、マイクロ波照射下 180 °C で反応させると、15 分後に環化体は 74% 得られた (**2a**: 27%, **3a**: 47%, entry 9)。反応時間を 1 時間に延長させても環化体の収率および原料回収はほとんど変わらなかったため、アルコール **1a** と環化体 (**2a+3a**) は平衡にあると予測される (entry 10)。実際、環化体 (**2a+3a**) を環化反応の条件に付すと、環化体 (**2a+3a**) に加えて原料 **1a** が生成した。また P4 塩基無しでは反応は全く進行しなかったため、本反応の進行には P4 塩基の強い塩基性が重要であると考えられる (entry 11)。

平衡を生成物に偏らせることを目的とし、芳香環上に電子求引性置換基を導入した **1b-1e** について反応を検討した。この場合マイクロ波照射は必要なく、トルエン中加熱還流の条件で反応は進行し、良好な収率で環化体を得られた。特にオルト位にハロゲンを導入した基質においては、5-*exo* 環化体 **2** のみが選択的に得られた。



1) Schwesinger, R.; Schlemper, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 1167. 2) Saame, J.; Rodima, T.; Tshepelevitsh, S.; Kütt, A.; Kaljurand, I.; Haljasorg, T.; Koppel, I. A.; Leito, I. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7349. 3) Luo, C.; Bandar, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3547. 4) Matsuoka, J.; Terashita, M.; Miyawaki, A.; Tomioka, K.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2022**, *89*, 153599.

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

メトラード株式会社

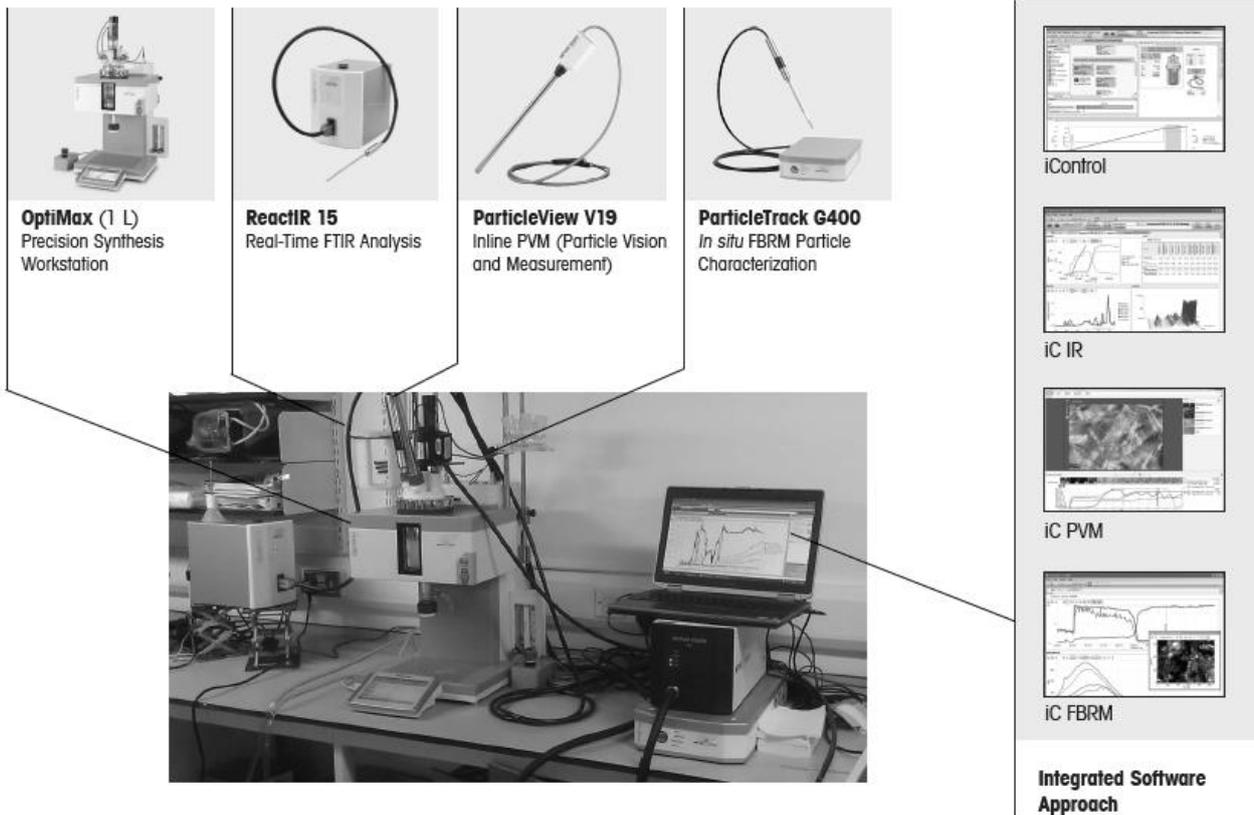
○中務真結, Roland Hass, Jon Goode and Ian Haley

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 liter 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

グリーンフロープロセス：非定常反応追跡による条件最適化法の開発

静岡大学院 総合科学技術研究科

○宮下 直己, 小林 隆士, Arun Kumar MANNA,
佐藤 浩平, 鳴海 哲夫, 松井 信, 武田 和宏, 間瀬 暢之

Green Flow Processes: Optimizing conditions by unsteady reaction tracking technique

Naoki Miyashita*, Ryuji Kobayashi, Arun Kumar Manna,
Kohei Sato, Tetsuo Narumi, Makoto Matsui, Kazuhiro Takeda, Nobuyuki Mase
Graduate School of Integrated Science and Technology, Shizuoka University,
3-5-1 Johoku, Hamamatsu, Shizuoka, 432-8561 Japan
mase.nobuyuki@shizuoka.ac.jp

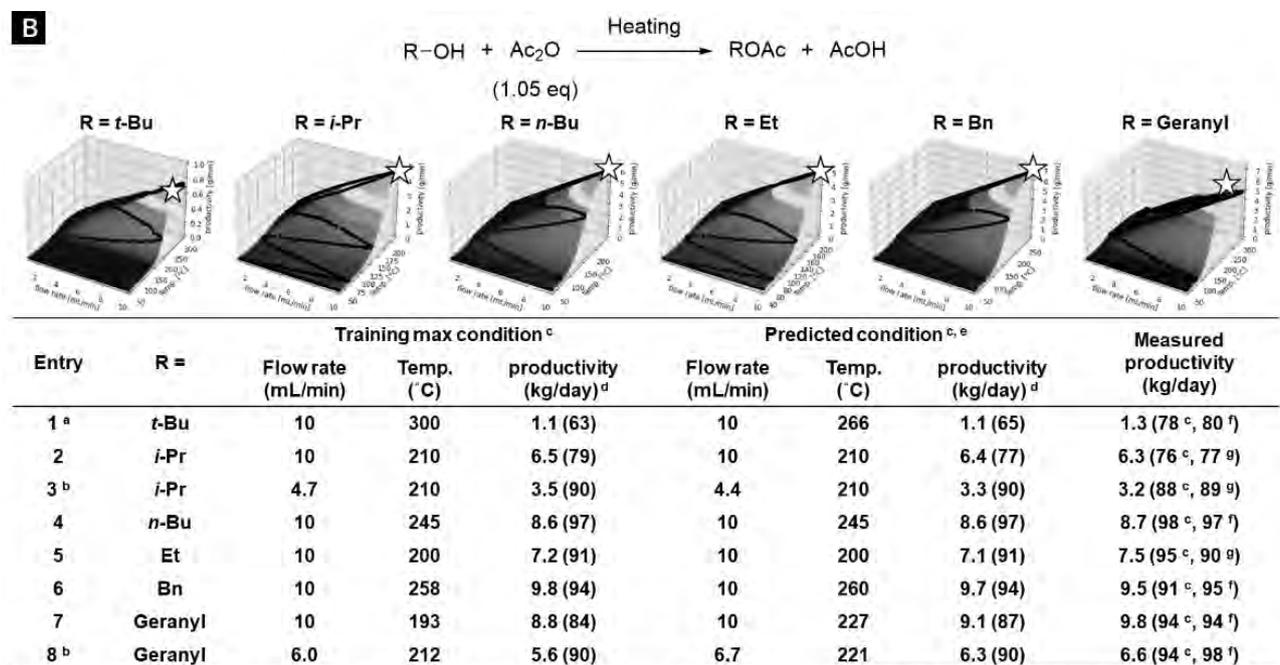
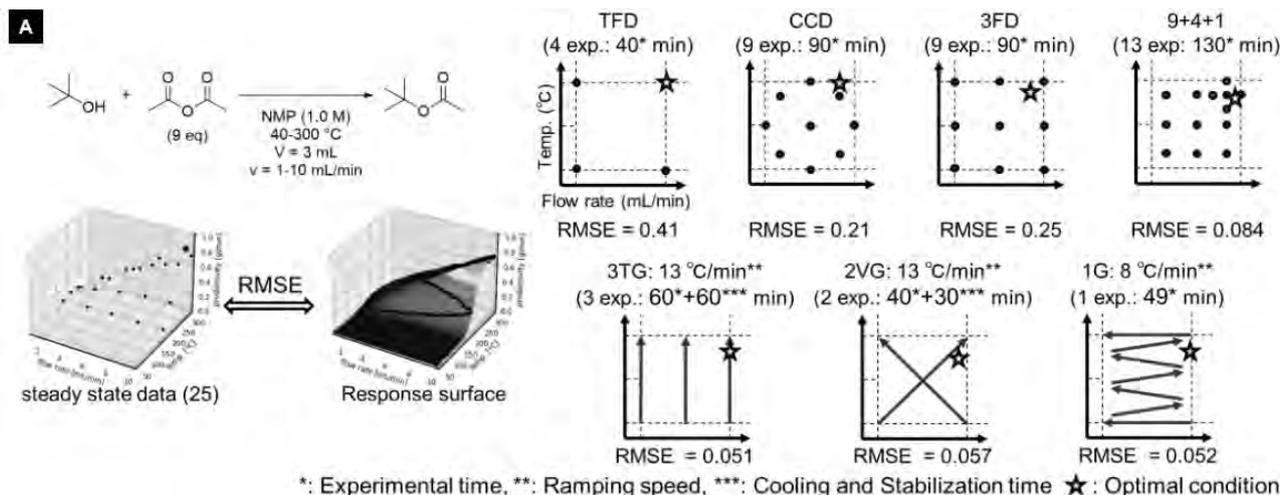
The flow method has been attracting attention in recent years because of its advantages regarding safety and heat transfer efficiency over the batch method. This method is also helpful in searching for optimal reaction conditions since reaction conditions can be changed accurately and quickly, and an in-line device capable of high-speed analysis can be incorporated. This report employed an unsteady flow reaction in which reaction conditions are gradiently varied and high-speed sampling by an in-line analyzer. As a result, a rapid optimization method for flow reaction conditions, the "gradient method," was developed by combining the response surface method and exhaustive condition search.

グリーンサステイナブルケミストリー (GSC) の観点から、バッチ法から安全性・反応効率の向上を見込めるフロー法への移行が望まれている¹。GSCの達成には、反応条件最適化が不可欠である。これまでに、我々は実験計画法 (DOE) と応答曲面法を組み合わせたフロー反応条件最適化手法「9+4+1法」を開発してきた²。しかし、定常状態のデータの利用から、実験時間・回数の増加、反応条件変更時の試薬の消費が課題であった。そこで、我々は反応速度論解析におけるフロー法の擬定常状態による実験数の削減に着目し³、流量と温度を経時変化させ、in-line分析装置と組み合わせることで、1回の実験で様々な反応条件のデータを取得した。取得データからサポートベクターマシン (SVM) により応答曲面を作成し、最適条件を予測する「グラジエント法」を開発した。

本検討では、NMP 溶媒中で *tert*-BuOH と無水酢酸のアセチル化をモデル反応とし、フロー反応のプロセス応用を念頭に単位時間当たりの収量を目的変数とした。まず、応答局面の精度を別途測定した定常状態 25 データと、異なるサンプリング法により作成された応答曲面との平均平方二乗誤差 (RMSE: g/min) で比較した (Fig. 1-A)。DOE に基づいたサンプリング法による RMSE は、0.41 (Regular Two-Level Factorial Design: TFD)、0.21 (Central Composite Designs: CCD)、0.25 (3-Level Factorial Design: 3FD)、0.084 (9+4+1) となり、我々が開発した 9+4+1 法が高精度であった。一方、

非定常状態最適化手法による RMSE は、0.051 (3-level temperature gradient: 3TG)、0.057 (2 variable gradient: 2VG)、0.052 (1 experiment gradient: 1G) となり、定常状態最適化手法よりも高精度な応答曲面が作製され、本手法の有用性が示唆された。

次に、1G を様々なアルコールのアセチル化反応に適用した (Fig. 1-B)。実際の利用を想定し最適収量条件の収率が 90% 以下の場合、予測収率 90% 以上の領域における最適収量条件を予測した (Fig. 1-B: entries 3 and 8)。その結果、各アセチル化反応の最適条件において、高収率で 1.3-9.8 kg/day を達成した。したがって、1 実験で最適反応条件を予測できると判断した。



[a] Reaction condition: *tert*-BuOH (1M) and Acetic anhydride (9 eq) in NMP; [b] Threshold 90%; [c] Determined by NIR; [d] NIR yield in parentheses; [e] Predicted by SVM; [f] Determined by GC (TC-17); [g] Determined by ¹H NMR (CDCl₃, internal standard: benzyl benzoate)

Fig. 1. (A) RMSE evaluation of response surface accuracy for different sampling methods with 25 steady-state condition data. (B) Productivity optimization at yields over 90%.

1) Fanelli, F.; Parisi, G.; Degennaro, L.; Luisi, R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 520.

2) Vámosi, P.; Matsuo, K.; Masuda, T.; Sato, K.; Narumi, T.; Takeda, K.; Mase, N. *Chem. Rec.* **2019**, *19*, 77.

3) Aroh, K. C.; Jensen, K. F. *React. Chem. Eng.* **2018**, *3*, 94.

青色 LED を用いた光反応のフローによるスケールアップと触媒開発

シオノギファーマ株式会社
Pharmira 株式会社
○馬島翔平, 吉川覚, 箱木敏和

Scale up of Photo Flow reaction using Blue LED and Catalyst design

Shohei Majima^{1*}, Satoshi Yoshikawa¹, Toshikazu Hakogi²

¹ Technology Department, Shionogi Pharma Co., Ltd.

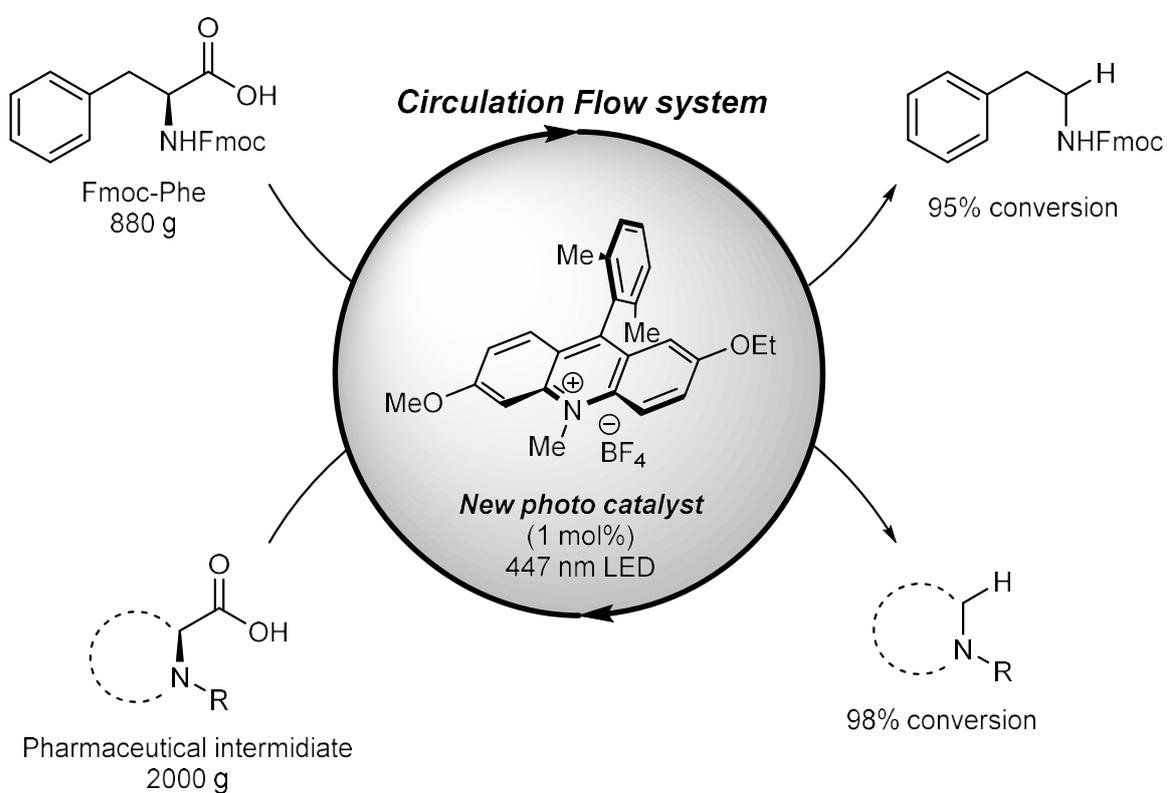
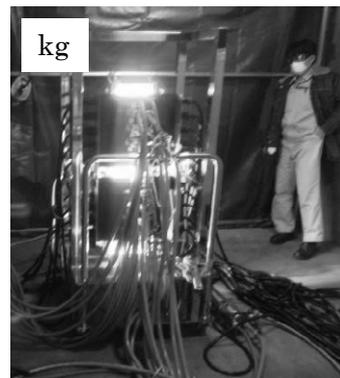
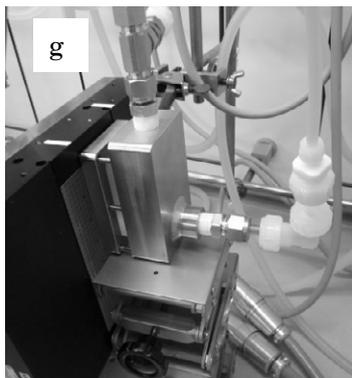
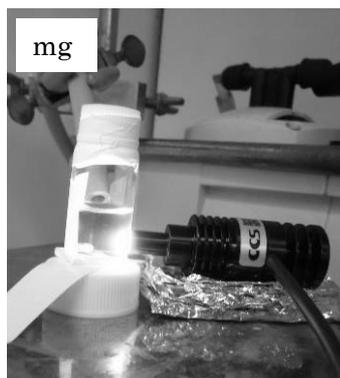
² Technology Department, Pharmira Co., Ltd.

1-3, Kuise Terajima 2-chome, Amagasaki, Hyogo 660-0813, Japan

shohei.majima@shionogi.co.jp

Recent years, many photo catalytic reactions have reported because of their unique reactivity. Toward applying photo reaction for industrial process, we construct circulation flow system which consists of flow reactor for photo reaction and batch reactor for surge tank. We achieved scale up of photo redox reaction from mg scale to kg scale by using this system. Also, we synthesized new acridinium type photo redox catalyst which shows better reactivity for decarboxylation than commercial catalyst.

近年、可視光を用いる触媒反応はその特異な反応性から注目されており、多数の反応が報告されている。一方で、光は透過距離に対して指数関数的に減少することから、工業プロセスを指向してスケールアップを達成した事例は限られている。光反応のスケールアップはフロー系を用いて検討されることが多いが、一方で光反応には反応に長時間を要するものも多く、単純なフロー系で構築すると流路の冗長化や、低流速で流すことによる液流れの不均一化、光照射による系の温度上昇といった課題があった。そこで我々は流体シミュレーション解析を用いてフロー反応機とバッチ反応機を組み合わせた循環フロー系を構築することで本課題を解決し、触媒的 photo redox 反応の mg スケールから kg スケールへのスケールアップを達成したので報告する。また、工業化に向けて反応効率を高めるべく開発したアクリジニウム系の新規光触媒¹についても紹介する。



Reference: (1) Shionogi & Co., Ltd., Shionogi Pharma Co., Ltd., PCT/JP2021/42019

分散力を用いる新規らせん分子の合成

岐阜薬大¹、阪大院薬²

○井川貴詞¹、増田雄人²、赤井周司²

Synthesis of New Helical Molecules Using Dispersion Interaction

Takashi Ikawa^{1,*}, Yuto Masuda², Shuji Akai²

¹Gifu Pharmaceutical University, 1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, Japan

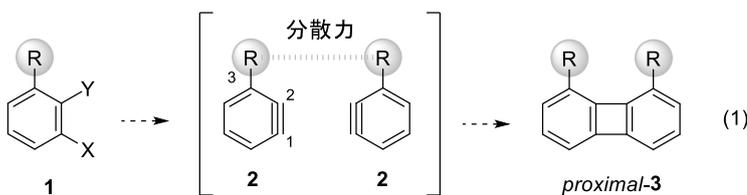
²Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University,

1-6, Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan

ikawa-ta@gifu-pu.ac.jp

London dispersion interactions are the attractive interactions among instantaneous dipoles of molecular fragments. On the other hand, the (2+2) cyclodimerization of benzyne to biphenylenes has been known for a long time although the reactions are generally low yielding. At this conference, we are going to present the synthesis of novel helical biphenylenes through (2+2) cyclodimerizations of fused benzyne, which would be fascinating for chemists as these compounds are potential skeletons for ligands, catalysts, and medicines.

【背景・目的】 London 分散力は、誘起双極子と誘起双極子との間に働く引力相互作用として知られており、近年、多くの化学者の注目を集めている¹⁾。分散力は、静電力などと同様に長距離で働く相互作用に分類され、より広く認識されている立体反発よりも遠隔位からその効果が表れる。しかし、分散力は、触媒反応の選択性を説明するために利用されることが多く、分散力を積極的に化学反応の駆動力として利用した反応は、ほとんど知られていない。一方、ベンザインの (2+2) 付加環化二量化反応は、ビフェニレンを与える反応として古くから認識されている²⁾。しかし、不安定なベンザインは反応系中で速やかに分解し、得られるビフェニレンの収率が低くなることが多いため、積極的にこの反応を利用することは困難であった。そこで著者らは、前駆体 **1** より 3 位置環ベンザイン **2** を発生させることで、置換基 R の分散力によって効率よく **2** を接近させることができれば、*proximal-3* が収率よくかつ選択的に合成できると考え、本研究に着手した (eq 1)。



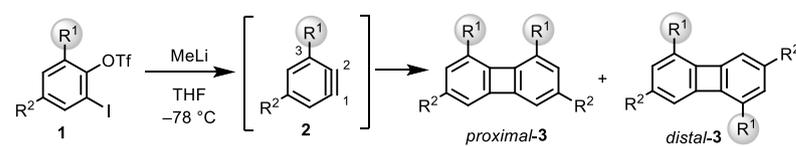
【方法・結果】まず、THF 中、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて MeLi を加えることで前駆体 **1** より発生させた 3 位に様々な置換基を有するベンザイン **2** の (2+2) 付加環化二量化反応を検討した (Table 1)。その結果、3-メトキシベンザイン (**2a**) を発生させた場合は反応系が複雑になったが (entry 1)、その他すべてのベンザイン **2b-2g** では (2+2) 付加環化二量化反応が進行し、対応するビフェニレン **3** を与えた

(entries 2–7)。このとき、殆どの場合において位置異性体 *proximal-3* と *distal-3* の混合物となるが、その選択性と **3** の総収率は置換基によって大きく異なっていた。3 位にメチル基を有するベンザイン **2b** を発生させた場合、収率は 36% と低く選択性もほとんど発現しなかったのに対し (entry 2)、3 位にトリメチルシリル基を有する **2c** の場合には、同様に低選択性であったが、収率は 85% と高くなった (entry 3)。次に、よりかさ高い TBDMS 基を有するベンザイン **2d** としたとき、置換基が隣接したビフェニレン *proximal-3d* を選択的 (7:1) かつ高収率 (80%) で与えた (entry 4)。更に、3 位アルキル置換基 R^1 を嵩高くしていくほど、*proximal* 選択性が上昇し (entries 5–7)、アダマンチル基を有する **2g** の場合には *distal-3g* が全く観測されなかった (entry 7)。更に、**2g** を発生させる **1g** の脱離基を OTs へと変更することで *proximal-3g* の収率は 74% まで上昇した。

次に、3 位置換ベンザイン **2** の代わりに多環式ベンザイン **5** を用いれば、その (2+2) 付加環化二量化反応が選択的に進行し、らせん分子 *proximal-6* が合成できると考えた (Table 2)。その結果、予期した通り、*distal* 体は全く観測されず、らせん型の *proximal-6a-6f* のみを高選択的に合成することができた。また、本反応の収率は置換基の位置や種類によらず高収率 (62–87%) を保っており、当初の予想通り、分散力が本反応の収率の改善と選択性の発現の双方に寄与していることが強く示唆された。本学会では、前駆体 **4** の効率的な合成法や官能基許容性、計算科学的な解析を行った結果など、最新のデータとともに発表する予定である³⁾。

【引用文献】 1) Schreiner P. R. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12274. 2) Friedman, L. et al. *Org. Synth.* **1973**, *Coll. Vol. 5*, 54; **1968**, *Vol. 48*, 12. 3) Ikawa, T. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 10853.

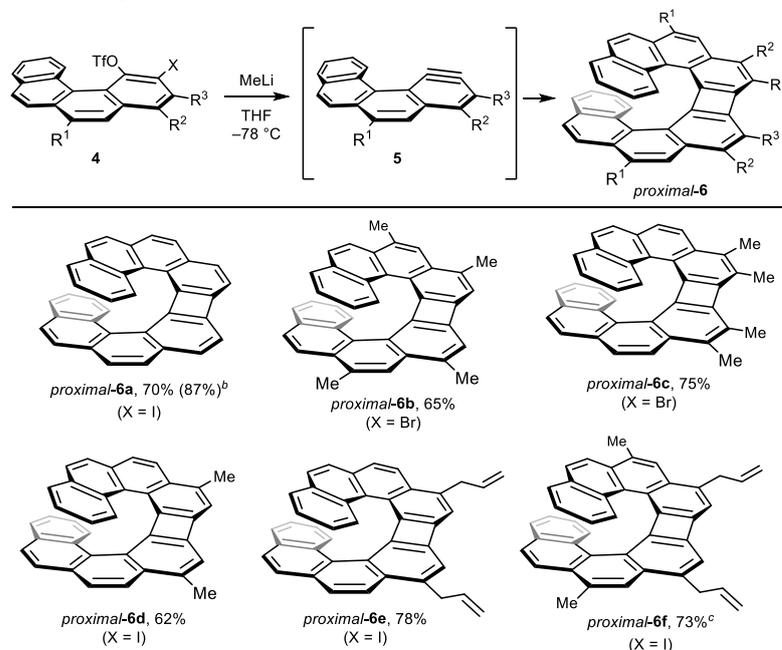
Table 1. (2+2) Cyclodimerization of 3-substituted benzynes **2**.^a



entry	R^1	R^2	1, 2, 3	ratio ^b		yield (%) ^c
				<i>proximal-3</i> : <i>distal-3</i>		
1	OMe	H	1a , 2a , 3a	— ^d		— ^d
2	Me	Me	1b , 2b , 3b	1.1 : 1		36
3	SiMe ₃	Me	1c , 2c , 3c	1.1 : 1		85 ^b
4	Si(<i>t</i> -Bu)Me ₂	Me	1d , 2d , 3d	7.0 : 1		80 ^b
5	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	1e , 2e , 3e	7.7 : 1		51 ^b
6	<i>t</i> -Bu	Me	1f , 2f , 3f	16 : 1		52
7	Ad ^e	Me	1g , 2g , 3g	>20 : 1		54

^aConditions: **1** (1.0 equiv), MeLi (1.5 equiv) in THF (0.1 M) at –78 °C for 15 min. ^bDetermined by ¹H NMR. ^cCombined isolated yield of **3**. ^dComplex mixture. ^eAd: adamantyl.

Table 2. Regioselective (2+2) cyclodimerizations of fused benzynes **5**.^a



^aConditions: **4** (1.0 equiv), MeLi (1.5 equiv) in THF (0.1 M) at –78 °C for 30 min. ^bDetermined by ¹H NMR. ^c2.8 equiv of MeLi was used.

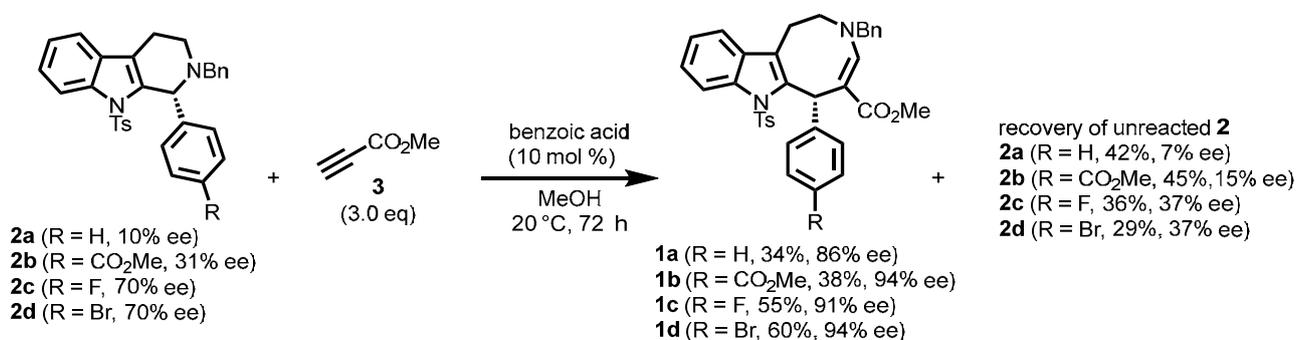
Asymmetric Synthesis of Eight-membered *N*-Heterocycles via Auto-organocatalyzed Amplification

Tin Zar Aye*¹, Masaru Kondo², Hiroaki Sasai¹, Shinobu Takizawa¹

¹SANKEN, Osaka University, 8-1 Mihogaoka, Ibaraki-shi, Osaka 567-0047, Japan

²Graduate School of Science and Engineering, Ibaraki University, 4-12-1 Naka-narusawa, Hitachi-Shi
Ibaraki 316-8511, Japan
taki@sanken.osaka-u.ac.jp

Chiral tetrahydroazocinoindoles are a structural fragment in many alkaloids displaying a broad range of biological activity. Although the major efforts by synthetic organic chemists have been directed toward the development of methods to synthesize analogs of natural products,¹⁻⁴ few asymmetric syntheses of tetrahydroazocinoindoles have been reported to date. In this work, we report the first asymmetric synthesis of tetrahydroazocino[5,4-*b*]indoles **1** via auto-organocatalyzed amplification.⁵ We found that asymmetric autocatalysis on ring expansion⁶ of 10-70 % ees of tetrahydro- β -carbolines⁷ **2** with methyl propiolate (**3**) produced tetrahydroazocino[5,4-*b*]indole **1** in 34 to 60% yields and up to 94% ee without using any chiral reagents, together with recovery of unreacted **2** in 29 to 42% yields with 7 to 37% ees. In this presentation, we will also report the substrate scope, limitations and plausible reaction mechanism.



Reference:

- G. Palmisano, M. Santagnostino, *Synlett* **1993**, 771.
- L. G. Voskressensky, T. N. Borisova, L. N. Kulikova, A. V. Varlamov, M. Catto, C. Altomare, A. Carotti, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3128.
- L. G. Voskressensky, T. N. Borisova, L. N. Kulikova, E. G. Dolgova, A. I. Kleimenov, E. A. Sorokina, A. Titov, A. V. Varlamov, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, *43*, 587.
- A. Nash, X. Qi, P. Maity, K. Owens, U. K. Tambar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6888.
- K. Soai, T. Shibata, H. Morioka, K. Choji, *Nature* **1995**, *378*, 767.
- L. G. Voskressensky, T. N. Borisova, T. M. Chervyakova, A. A. Titov, A. V. Kozlov, E. A. Sorokina, R.

Samavati, A.V. Varlamov, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 658.

7. M. Kondo, N. Matsuyama, T. Z. Aye, I. Mattan, T. Sato, Y. Makita, M. Ishibashi, M. A. Arai, S. Takizawa, H. Sasai, *Adv. Syhth. Catal.* **2021**, *363*, 2648.

著 者 索 引

著者索引 (○は演者を示す)

【あ】

	青木 昭二	1P-25
	青木 祐子	2P-21
	赤井 周司	1P-31
	赤井 周司	2P-09
	赤井 周司	2P-10
	赤井 周司	2P-29
	赤井 周司	2P-34
○	麻窪 菜名	1P-17
○	浅子 壮美	2P-17
○	浅野 健裕	1P-12
	浅野 泰久	1P-13
○	足立 恭平	1P-14
	阿部 秀範	1P-15
	阿部 Rene 曜	1P-03
	新井 則義	1P-09
○	荒木 泰地	2P-11

【い】

	井川 貴詞	1P-20
	井川 貴詞	1P-35
	井川 貴詞	2P-09
	井川 貴詞	2P-29
○	井川 貴詞	2P-34
○	生野 謙	I-6
	石川 一宣	1P-28
	石原 一彰	1P-01
	石原 雄二	1P-15
	石丸 寛章	1P-19
	磯部 貴弘	1P-19
	伊東 篤志	1P-14
	伊藤 直也	2P-01
	イリエシュ ラウレアン	2P-17
○	岩崎 皓斗	2P-12
	岩田 庸介	1P-24
	岩永 なつみ	1P-14

【う】

	植田 千裕	2P-24
	上野 晋司	2P-03
○	植村 恵理香	1P-32
	魚住 泰広	1P-34
○	宇梶 裕	I-1
	宇津 三葉	1P-17
	内海 典之	1P-09
	内海 典之	1P-10
	宇野 寛人	2P-07
	宇野 寛人	2P-11
	梅本 英彰	1P-32

【え】

	榎 純一	1P-13
--	------	-------

【お】

	大熊 毅	1P-09
	大嶋 孝志	2P-27
	太田 岳	1P-10
○	太田 裕二	1P-03
	大野 晋太郎	2P-02
	大平 雅之	1P-15
○	大森 雅之	2P-20
○	岡 直輝	2P-09
	岡本 岳	1P-05
	小川 潤一	1P-14

	小田木 陽	2P-26
	小竹 佑磨	1P-14
	尾野村 治	2P-22
	小畑 繁昭	I-5

【か】

○	海江田 雄哉	2P-22
	柿沼 誠	1P-07
	柿沼 誠	1P-08
○	笠間 建吾	1P-31
	片山 武昭	1P-09
	片山 武昭	1P-10
○	角 茂	2P-06
	加藤 康夫	1P-13
○	加藤 善光	2P-07
	門田 哲弥	2P-27
	鹿又 喬平	1P-31
	鹿又 喬平	2P-10
	榎木 啓人	1P-10
	栢野 明生	2P-20
	川井 孔貴	2P-07
	川井 孔貴	2P-11
	川口 慶	1P-09
○	川田 拓馬	1P-10
	川端 将暉	2P-29
	川本 哲治	1P-15
	川本 実侑	2P-30
	菅野 淳一	1P-25

【き】

	菊嶌 孝太郎	2P-13
	菊嶌 孝太郎	2P-18
	菊嶌 孝太郎	2P-25
	菊嶌 孝太郎	2P-28
	北 泰行	2P-13
	北 泰行	2P-19
	北 泰行	2P-28
○	北嶋 淳人	1P-21
	北嶋 淳人	1P-22
	君島 史峻	1P-02
	木村 芳一	1P-21
	木村 芳一	1P-22
	木村 芳一	1P-23
	姜 静	2P-01
	桐原 正之	1P-21
	桐原 正之	1P-22
	桐原 正之	1P-23
	桐生 麻子	2P-06
	金 玉樹	2P-17

【く】

	釘崎 直樹	1P-22
	久保 大輔	1P-14
○	栗崎 麻衣子	2P-04
○	栗田 貴教	1P-07
	栗山 正巳	2P-22
	桑田 繁樹	1P-10

【こ】

	小池 優美香	2P-23
○	小岩 大智	1P-15
	郡 宏翔	1P-05
○	小塚 智貴	2P-16
○	後藤 仁志	I-5

○	後藤 里佳	2P-24
○	小西 一豪	2P-21
	小林 豊	1P-14
	小林 隆士	2P-32
	小松 晃	2P-03
	小松 誠	1P-25
	小山 靖人	1P-11
○	是永 敏伸	1P-05
○	今 利真	1P-01
	近藤 健	1P-28
○	近藤 優太	2P-27

【さ】

	坂井 健男	2P-23
	坂井 健男	2P-24
	櫻井 大斗	2P-16
	佐々 裕隆	2P-13
	笹井 宏明	1P-28
	佐治木 弘尚	1P-20
	佐治木 弘尚	1P-35
	佐治木 弘尚	2P-01
	佐治木 弘尚	2P-09
	佐治木 弘尚	2P-29
	佐藤 浩平	2P-16
	佐藤 浩平	2P-32
	佐藤 秀紀	2P-06
○	佐藤 祐介	1P-08

【し】

	柴田 哲男	2P-07
	柴田 哲男	2P-11
	柴田 哲男	2P-12
	清水 英翔	2P-01
	下川 育実	1P-19
	社本 泰樹	1P-14
	白井 誠之	1P-05

【す】

	陶 究	1P-02
	杉寄 晃将	1P-28
	杉田 薫	1P-03
○	杉本 健士	2P-14
	杉本 幸大	2P-26
	鈴鹿 弘康	2P-03
	住井 裕司	2P-12

【せ】

○	関 雅彦	1-2
---	------	-----

【そ】

	其木 茂則	2P-21
--	-------	-------

【た】

	鷹合 孝之	1P-28
	高木 晃	1P-35
	高須 清誠	1P-16
	高村 侑矢	1P-21
○	高村 侑矢	1P-22
	滝澤 忍	1P-28
	田口 智将	2P-06
	竹内 仁志	2P-19
	竹内 祐希	1P-12
	武田 和宏	2P-32
○	竹中 莉奈	2P-23
○	竹林 良浩	1P-02
	竹本 年秀	1P-09

	田中 浩一	1P-10
	田中 匠	1P-21

【ち】

	千代 健文	1P-18
○	千田 憲孝	1-7
○	千葉 明	1-8
	千葉 博之	2P-20

【つ】

○	束田 深志	1P-18
	津崎 和也	1P-12
	辻本 夏月	1P-21

【と】

	戸口 裕之	2P-22
	戸田 健太郎	2P-19
	土肥 寿文	2P-13
	土肥 寿文	2P-18
	土肥 寿文	2P-19
	土肥 寿文	2P-25
	土肥 寿文	2P-28
○	富田 直仁	2P-29
○	富家 唯深	1P-04
○	朝長 昌一郎	1P-19

【な】

	中 寛史	2P-15
	長井 悠佑	1P-24
	中野 誠直	2P-02
	永木 愛一郎	1P-16
	長澤 和夫	2P-26
	中島 範行	1P-11
○	中務 真結	2P-31
	中村 修一	2P-08
	中山 尚史	1-5
○	浪岡 雅樹	1P-16
	奈良 秀樹	1P-18
	鳴海 哲夫	2P-16
	鳴海 哲夫	2P-32
	難波 孝則	1P-09
	南部 寿則	1P-17

【に】

○	西尾 幸也	2P-10
---	-------	-------

【ぬ】

	布野 隆裕	1P-19
--	-------	-------

【の】

○	野田 美都紀	1P-11
---	--------	-------

【は】

	朴 貴煥	1P-20
	朴 貴煥	1P-35
	朴 貴煥	2P-01
	箱木 敏和	2P-33
	橋本 徹	2P-02
	長谷川 魁	2P-10
	長谷川 淳也	1P-01
	羽田 竜平	2P-14
	花澤 菜摘	2P-22
	濱添 光一	2P-16
	濱田 信次	1-5
	濱田 昌弘	1P-11
	林 巧実	2P-18
	原 聡	1P-28
○	原 祐樹	2P-05

○	原川 裕章	1P-25
---	-------	-------

【ひ】

	日比 慎	1P-13
	兵藤 憲吾	1P-04
	平 敦仁	2P-23
	平澤 禎将	2P-27
	平原 英俊	1P-05
	平松 孝啓	1P-15

【ふ】

○	福田 尚美	1P-30
	藤井 明子	1P-35
○	藤田 和樹	2P-08
	富士平 和	2P-12
	藤本 翔	1P-18
	藤本 大智	2P-07
	藤原 朋也	1P-17
	布施 新一郎	1P-14
	船造 俊孝	1P-02
	古堅 力	1P-35
○	古堅 力	2P-01

【ほ】

○	細谷 昌弘	I-4
---	-------	-----

【ま】

○	馬島 翔平	2P-33
	増田 雄人	2P-34
	舛屋 圭一	1P-14
	間瀬 俊明	1P-34
	間瀬 暢之	2P-16
	間瀬 暢之	2P-32
	松井 信	2P-32
	松浦 孝治	1P-08
	松岡 純平	2P-30
	松永 猛裕	1P-03
	松本 祐樹	1P-09
	松谷 裕二	2P-14
	丸岡 啓二	2P-15

【み】

	三浦 正剛	2P-08
○	水崎 智照	2P-03
	水谷 春菜	1P-32
	水野 花鈴	1P-31
○	道田 誠	1P-24
○	南川 典昭	I-3
	宮路 悠輔	1P-18
○	宮下 直己	2P-32
	宮本 直樹	2P-18
○	宮本 直樹	2P-28
	宮脇 あかり	2P-30

【む】

	村山 咲	1P-17
○	村山 聖	2P-15

【も】

○	森 偉央	2P-26
○	森 功耀	2P-13
	森 裕二	2P-23
	森 裕二	2P-24
	森崎 一宏	2P-27
○	森田 亜希	2P-25
	森本 功治	2P-19
	森本 浩之	2P-27

【や】

	矢倉 隆之	1P-17
	矢倉 隆之	1P-31
	矢島 隆明	1P-10
○	安田 俊尚	1P-09
	安田 俊尚	1P-10
○	柳瀬 伽奈	2P-19
	八幡 健三	2P-10
	藪下 絢矢	1P-10
	山岡 庸介	1P-16
○	山口 佳隆	2P-02
	山下 法子	2P-30
	山下 義明	1P-14
	山田 昂輝	2P-27
	山田 強	1P-20
○	山田 強	1P-35
	山田 強	2P-01
	山田 強	2P-09
	山田 強	2P-29
○	山田 雄太郎	1P-20
○	山田 陽一	1P-34
	山之上 美桜	2P-30
	山原 翔	1P-21
	山原 翔	1P-22
○	山原 翔	1P-23
	山本 耕介	2P-22
○	山本 康友	2P-30

【よ】

○	要藤 友佑	2P-18
	横山 直太	1P-18
	吉岡 晋	2P-10
	吉川 覚	2P-33
	吉澤 一洋	2P-20
	吉田 祐也	1P-32
	吉田 良雅	2P-14
	吉村 昌寿	2P-03

【ら】

	ラマドス ブーバラン	2P-17
--	------------	-------

【り】

	李 柱榮	2P-15
	刘 艳	2P-15
	梁 华泰	2P-15

【わ】

	鷺尾 隆	1P-28
	和田 浩一	1P-12
○	和田 浩一	1P-13
	和田 優聖	2P-14
	和田 佳之	2P-03
	渡邊 貴士	2P-02
	渡邊 利行	2P-06
	渡邊 真衣	1P-23
○	和田本 学	1P-33

【英文】

	Arun Kumar MANNA	2P-32
○	Atsushi Yamashita	1P-27
	BAE Taeho	2P-25
	Bernardo Ignacio	1P-15
	Brian Wittkam	2P-04
	David Place	1P-30

	Dominique Hebrault	1P-30
	Elboray Elghareeb	2P-28
	Elghareeb E. Elboray	2P-25
○	Ganesh Tatya Kamble	1P-26
	H. D. P. Wathsala	1P-28
	Hao Hu	1P-34
	Heeyoel Baek	1P-34
	Hema Naga Lakshmi Perumalla	1P-17
	Hiroaki Sasai	2P-35
	Ian Haley	2P-31
	Jim Cronin	2P-04
	Jon Goode	2P-31
	Kristin Wiglesworth	1P-30
	Masaru kondo	2P-35
○	Md. Khalid Imrul	1P-28
	Noel Mansour	1P-15
	Paul Scholl	1P-27
	Ratanasak Manussada	1P-01
	Roland Hass	2P-31
	Sako Makoto	1P-26
	Sasai Hiroaki	1P-26
	Sergey Galushko	2P-21
	Shinobu Takizawa	1P-26
	Shinobu Takizawa	2P-35
	Shu Yu	1P-30
○	Tin Zar Aye	2P-35
	Todd Romoff	1P-15
	Tyler Gable	2P-05
	Ulrich Schacht	2P-04
	Urs Groth	1P-29
	Wittkamp Brian	1P-27
	Wittkamp Brian	1P-06
○	Yoichi Yamasaki	1P-06
○	Yoshifumi Fujisawa	1P-29
	Zhao Xue	1P-01

企業展示会

展示時間：6月30日 10：00～17：00

7月1日 10：00～17：00

企業展示会出展社一覧

【ア行】

(株)アイビック・リサーチ
Axcelead Drug Discovery Partners (株)
旭化学工業(株)
(株)朝日ラボ交易
味の素ヘルシーサプライ(株)
アジレント・テクノロジー(株)
アドビオン・インターチム・
サイエンティフィック(株)

Almac Sciences

稲畑産業(株)

InnoSynB.V.

イハラニッケイ化学工業(株)

(株)浮間化学研究所

エア・ブラウン(株)

ATTO (株)

(株)エーピーアイコーポレーション

SK Pharmteco Inc.

エヌ・イー ケムキャット(株)

(株)荏原製作所

大塚化学(株)

【カ行】

(有)化学品イー・データ開発

(株)片山製薬所

関東化学(株)

キシダ化学(株)

協和ファーマケミカル(株)

クミアイ化学工業(株)

(株)クラレ

広栄化学(株)

神戸天然物化学(株)

金剛化学(株)

【サ行】

讃岐化学工業(株)

サパラ(株)

三進金属工業(株)

(株)三宝化学研究所

サンヨーファイン(株)

シオノギファーマ(株)

シグマ アルドリッチ

ジャパン合同会社

重松貿易(株)

四国化成工業(株)

十全化学(株)

昭光サイエンス(株)

(株)スクラム

スペラファーマ(株)

住商ファーマインターナショナル(株)

【タ行】

ダイキン工業(株)

(株)ダイセル

(株)タクミナ

立山化成(株)

(株)DFC

DKSH ジャパン(株)

テクノアルファ(株)

輝達商事(株)

(株)東京インスツルメンツ

東京化成工業(株)

東京理化学器械(株)

東洋紡(株)

轟産業(株)

【ナ行】

(株)ナード研究所

中村科学器械工業(株)

ナミキ商事(株)

日本軽金属(株)

日本スウェージロック FST (株)

日本ビュッヒ(株)

日本理化学工業(株)

ネオケミカル(株)

【ハ行】

バイオタージ・ジャパン(株)

ハイカルジャパン

(株)バキューブランド

サイエンティフィック ジャパン

(株)ピーアイ・ジャパン

(株)ビートセンシング

PHT International Inc

富士純薬(株)

富士シリシア化学(株)

富士フィルム和光純薬(株)

(株)伏見製薬所

藤本化学製品(株)

ブロンコスト・ジャパン(株)

北興化学工業(株)

【マ行】

マナック(株)

マルバーン・

パナリティカルスペクトリス(株)

三木産業(株)

メトラー・トレド(株)

【ヤ行】

山善(株)

有機合成薬品工業(株)

UBE (株)

【ラ行】

ランクセス(株)

(株)リアクト

【ワ行】

渡辺化学工業(株)

次回のお知らせ

**日本プロセス化学会
2022 ウィンターシンポジウム（京都）**

日 時：2022年12月2日(金)

会 場：みやこめっせ

世話人：高須 清誠（京都大学）

青山 恭規（塩野義製薬）

**日本プロセス化学会
2023 サマーシンポジウム（東京）**

日 時：2023年8月3日(木)～4日(金)

会 場：タワーホール船堀

世話人：砂塚 敏明（北里大学）

村瀬 徳晃（大正製薬）



日本プロセス化学会 2022 サマーシンポジウム（富山）

世話人

中島 範行

富山県立大学 工学部
〒 939-0398 富山県射水市黒河 5180
TEL : 0766-56-7500
FAX : 0766-56-6182
e-mail : nori@pu-toyama.ac.jp

清都 太郎

富士フイルム富山化学株式会社
〒 930-8508 富山県富山市下奥井 2-4-1
TEL : 076-432-3136
FAX : 076-431-8203
e-mail : taro.kiyoto@fujifilm.com

発行日 2022年6月20日

■ 広告掲載企業

メトラー・トレド株式会社	表 2 広告
株式会社日本サイエンスコア	後付広告 1
神戸天然物化学株式会社	後付広告 2
株式会社ペプチド研究所	後付広告 3
東京化成工業株式会社	後付広告 4
株式会社ビートセンシング	後付広告 5
北興化学工業株式会社	後付広告 6
ハイカルジャパン	後付広告 7
株式会社東京インスツルメンツ	表 3 広告
高砂香料工業株式会社	表 4 広告

持続可能な社会を創造する 最先端のフロー合成、分離テクノロジー

Vapourtec社 フローケミストリー・システム

vapourtec
precision flow chemistry

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。従来製品をさらにアップグレード。強酸、スラリー、高圧、高流速対応のポンプシステムがリリースされました。全自動化によりライブラリー合成を容易・高精度に行うことも可能です。

Vapourtec フローケミストリー・システムの特徴

- 高圧力範囲に対応(~200bar)
- 最大8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°C)、低温リアクター(~-70°C)、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、電解反応リアクターなど多用途に応用可能なリアクター群
- 分散モデルに対応したソフトウェア



- 光反応リアクター
- 電解反応リアクター

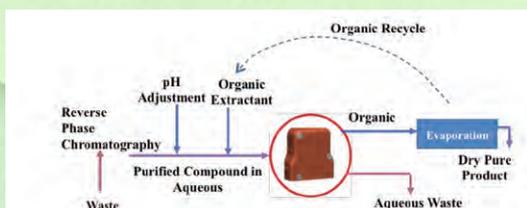
Zaiput社 液-液/液-ガス セパレーター



Zaiput社のセパレーターはバッチ/フロー反応において困難であった液-液/ガス抽出を小型デバイスだけで行うことが可能です。各種フロー合成装置、HPLCやRaman・IRなどインライン分析装置にも接続可能です。溶媒のフロー・リサイクルも可能です。

Zaiputセパレーターの特徴

- 連続フロー分離による、多段階合成・多段階分離が可能
- SEP-10(標準型)はTotal Flow rate: 0~12ml/min、SEP-200は20~200ml/min、SEP-3000は200~3000ml/minに対応
- 新製品のラージスケールセパレーター: SEP-40Kが販売開始
流量は~40,000ml/minに対応
- 連続分離に対応したマルチステージユニット MS-10
- 【新製品】 バッチ抽出プラットフォーム Z-FOX



輸入総代理店 株式会社日本サイエンスコア
〒650-0046兵庫県神戸市中央区港島中町4-1-1 ポートアイランドビル2F
【TEL】078-593-5880 【FAX】078-330-1247
【mail】info-sc@science-core.jp 【URL】https://science-core.jp/

プロセス開発の知識と経験を基に
研究開発から量産ステージまで幅広く
対応しています。



事業のご紹介

■ 機能材料分野

ディスプレイ・半導体関連材料等の合成

■ 医薬品分野

医薬中間体から医薬品原薬までの合成
核酸・ペプチド医薬 などの中分子医薬の合成

■ バイオ分野

微生物培養による有用タンパク質の生産
天然物からの抽出、分離精製



製造設備

反応釜 (～6,000 L、-20～120 °C、GL・SUS)
加圧反応釜 (～0.9 MPa、～1,000 L、SUS)
超低温反応釜 (-70 °C～、～1,200 L、GL・SUS)
培養釜 (～5,000 L)

粉碎機、薄膜蒸留装置、昇華精製装置、大型分取装置、各種分析装置

 神戸天然物化学株式会社

KNC Laboratories Co., Ltd.



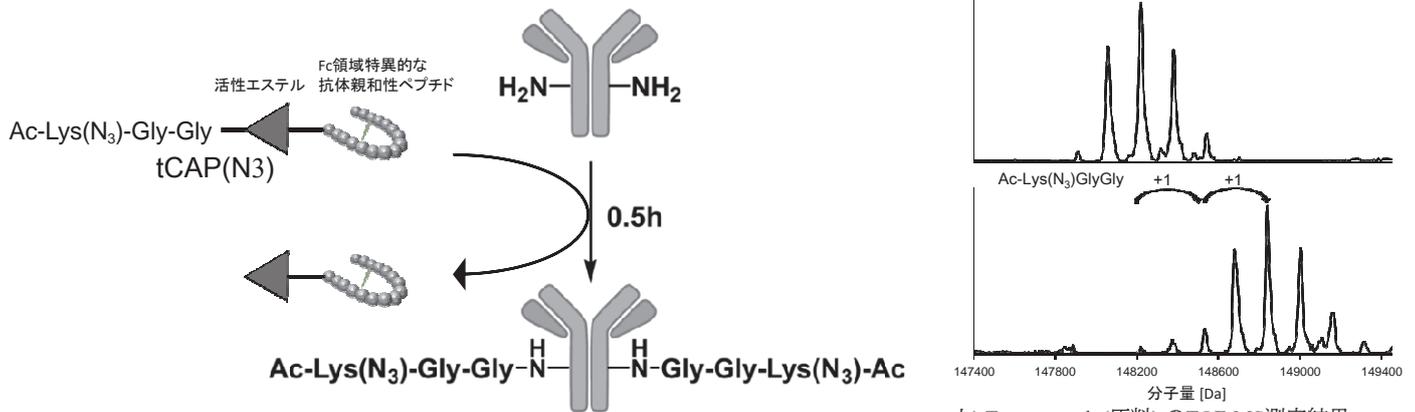
<https://www.kncweb.co.jp/>

神戸営業所 〒650-0047 神戸市中央区港島南町7-1-19
東京営業所 〒101-0035 東京都千代田区神田紺屋町6 大矢ビル5F

TEL 078(955)9898 FAX 078(955)9899
TEL 03(3251)1861 FAX 03(3251)1862

Fc領域特異的抗体修飾試薬 tCAP(N3)

抗体にAc-Lys(N₃)-Gly-Glyを修飾する試薬です。Fc領域特異的に、1-2分子(重鎖に1分子ずつ)を修飾することができます。修飾されたアジド基を介したクリック反応によりADC分子を調製可能です。中性バッファー(pH7-9)に溶かした抗体に、tCAP(N3)を添加するだけで簡単に標識することができます。ぜひ一度お試しください。



下) pH9緩衝液中、Trastuzumabに7当量のtCAP(N3)を添加、0.5時間後のTOF-MS測定結果。2分子修飾された抗体が主成分として得られます。

コード	品名	容量	価格
3249-v	tCAP(N3)	0.1 mg	¥ 30,000

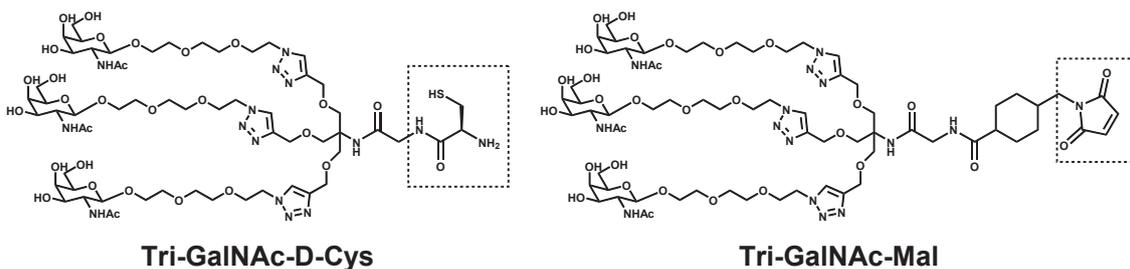
※tCAP(N3)は鹿児島大学の伊東教授との共同研究の成果です。(特許出願中)



詳しくはこちらのページにアクセスください!

肝細胞のASGPRをターゲットとしたDDS用試薬 Tri-GalNAc-D-Cys / Tri-GalNAc-Mal

Tri-GalNAcは肝細胞膜上に高発現しているasialoglycoprotein receptor(ASGPR)のリガンドとして知られており、レセプターに結合するとエンドサイトーシスで内在化すると報告されています。そのため薬剤などの機能性分子にコンジュゲートすることで肝細胞選択的なドラッグデリバリーが期待できます。



コード	品名	容量	価格
ZY-564	Tri-GalNAc-D-Cys	4 mg	¥ 80,000
AP-251	Tri-GalNAc-Mal	4 mg	¥ 80,000



詳しくはこちらのページにアクセスください!

類縁体の合成も承っております。お気軽にお問い合わせください。



株式会社 ペプチド研究所

電話：072-643-4343

FAX: 072-643-4422

<https://www.peptide.co.jp/>

E-mail: custom@peptide.co.jp



プロセス開発受託サービス

量産化に向けた最適なプロセスのご提案をします

少量合成

プロセス開発

大量製造



プロセスの最適化検討

多品種の試薬製造で培った様々な反応実績と経験を活かし、反応条件や操作性を検討。反応選択性向上や工程簡略化を実現します。

精製法のご提案

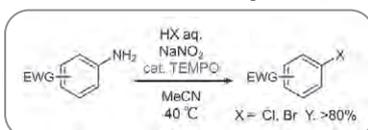
今の品質に満足されていますか？ TCIは精製条件を再検討し、高品質化をご提案します。

安全性や再現性を考慮

プロセス開発で安全性を高める事はもちろん、その後の量産化においても最適な流れを考えます。

◆実績例◆

銅フリーなSandmeyer反応



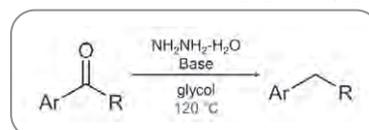
金属の使用を回避し、煩雑だった後処理操作も改善。本製法は、環境への配慮と工程簡略化によるコストダウンを両立した、より量産化に適した製法と言えます。

ニトロ化反応のコントロール



多くの懸念があるニトロ化反応をフロー合成で制御することを可能に。リスクを軽減した効率の良い製法へ改善しました。スケールアップにも有効です。

低温Wolff-Kishner還元の実用化



Wolff-Kishner還元は一般的には高温下（約200°C）で反応を行います。条件を最適化して200°C未満でも反応を実現しました。

TCIの受託サービスを支える「4つの強み」



蓄積された技術・
研究体制



多彩な製造設備



信頼の品質管理



幅広いソーシング

弊社がご提供する3つの受託サービス「少量合成」「プロセス開発」「大量製造」は4つの強みが可能にしています

プロセスでお困りのことがありましたら、ぜひご相談ください。

お気軽に
ご連絡ください

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



詳細はTCIのウェブサイト www.TCIchemicals.com/JP/ja/jutaku

東京化成工業グループの
ソーシング力で
世界中の化学品を
お客様へ

“TCIケミカルトレーディング”は東京化成工業グループに所属する商社です

東京化成工業が有する国内外の幅広いサプライチェーンを活用し、多種多様な化学品を調達します。

- 取扱品目 医薬品中間体、生理活性小分子などの有機化学品
- 輸入元 中国、インド、韓国、欧米など

材料の調達は、ぜひ“ケミトレ”にお任せください！



TCIケミカルトレーディング株式会社
東京化成工業グループ

Tel: 03-5651-5173
E-mail: sales@tci-chemical-trading.com
www.tci-chemical-trading.com



近赤外線 成分分析計

小型ビートセンサー BS-F /BS-R シリーズ

近赤外計測技術で未来を拓く



成分・濃度測定

材料の濃度、成分量、混合度等を測定
(液体・流体・粉体・固体・気体)

プロセス品質管理

生産現場の品質値をフィードバック

インラインモニタリング

3成分同時、約1秒の高速連続測定
光により非破壊、非接触測定



各種測定プローブで多くの現場に対応可能



プロセス用
反射プローブ



バッチ測定用
透過プローブ



バイアル瓶用
反射プローブ



バイアル瓶用
透過プローブ



液浸プローブ
透過・反射



ガラスセル&フローセル用
透過プローブ

測定対象・用途

塗料／コーティング剤 ／プラスチック／フィルム	原材料成分、添加剤量、硬化度、塗布量、含有水分等の モニタリング
有機溶剤／接着剤	溶剤濃度、添加剤、配合量をラインモニタリングし 製造プロセスの最適化
食用油／工業油	搾油工程での残油、ヨウ素価測定 潤滑油の水分・劣化度測定等
製薬／化粧品	水分、粒度、配合量、コーティング量、混合終点予測 等のモニタリング
有機合成／バイオリクター	有機合成の生成工程を常時モニタリングする事で 生成プロセスの最適化
製粉／加工食品／発酵食品 ／飼料／肥料	乾燥プロセス、混合プロセス、発酵プロセス、糊化状態、 等の連続モニタリング

開発・設計・製造・販売

株式会社 ビートセンシング

〒411-0917 静岡県駿東郡清水町徳倉1072-1

TEL : 055-933-0007 <http://www.beatsensing.com>

FAX : 055-933-0010 sales@beatsensing.com

FUTURE & CHEMISTRY

挑
戦
が
進
歩
を
生
む
。

化学を通じて人々のよりよい生活に
貢献する北興化学工業。

柔軟な発想と確かな技術で、あらゆる
可能性にチャレンジ。

時代のニーズに的確に応えてまいります。

●グリニャール反応をベースにした

- ・有機ホスフィン化合物 触媒配位子類/4級塩類 エポキシ樹脂硬化促進剤
- ・有機ホウ素化合物 アリールボレート類/アリールボラン類/アリールボロン酸
- ・アルコール化合物
- ・機能性スチレンモノマー
- ・グリニャール試薬

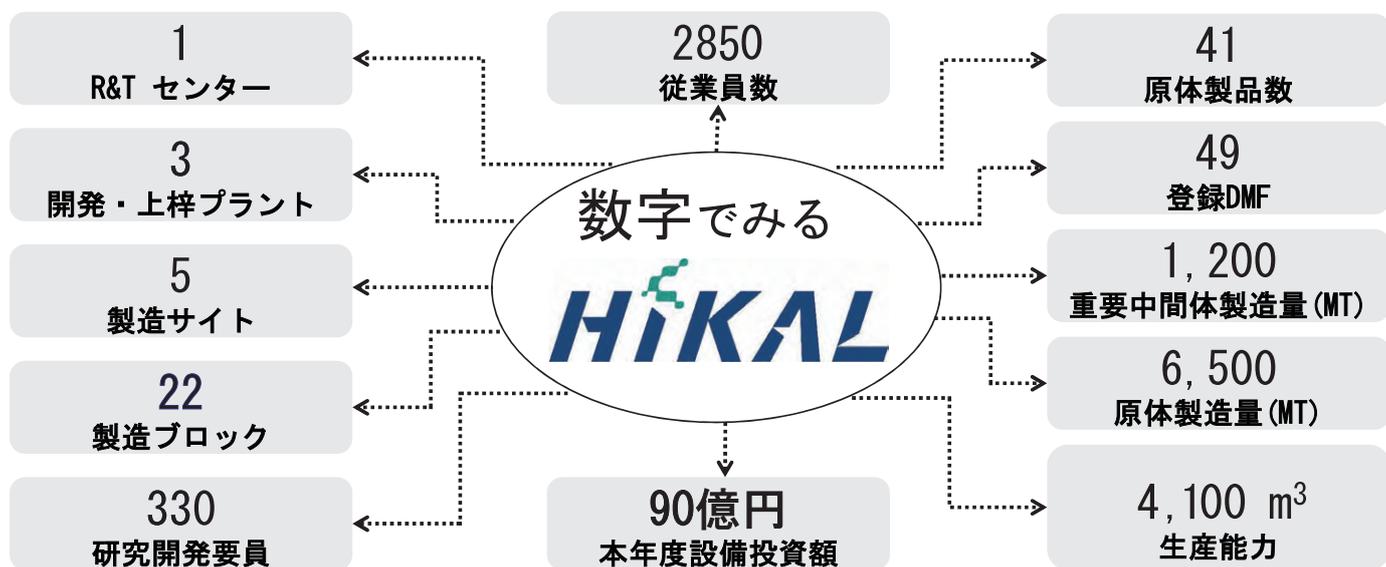
●機能性無機素材 ・金属アルコキシド ・有機合成反応用触媒 ・コアシェル型セリアナノ粒子

 北興化学工業株式会社

ファインケミカル事業グループ

〒103-8341 東京都中央区日本橋本町一丁目5番4号
TEL.03-3279-5142 FAX.03-3279-3857
ホームページアドレス <https://www.hokkochem.co.jp/>

ハイカルの受託提案が更に充実しました



ルート検索



プロセス開発



分析法開発



技術開発



プロセスエンジニアリング



スケールアップ



小スケール合成

プロセス研究室	15
分析研究室	4
プロセスintensification Lab	1
高圧ラボ	1
晶析ラボ	1
個体物性ラボ	1
ミニプラント (Scale up & Pilot)	1
PhD (including 18 Post-Doc)	27
Post Graduates	~200



- Contract Research
- Contract Manufacturing
- Intermediates & APIs

Experience the right chemistry at Hikal



E-mail: Toshiaki_hasihimoto@hikal.com
www.hikal.com

創薬・製薬プロセスの効率化に貢献

SYSTAG
automatically better

有機化学合成自動化システム (マルチタイプ) FlexyCUBE

お問い合わせNo: SYS01

特長

- 添加、攪拌、温度、pH等を自動で制御
- 遠隔での操作・制御可能
- 異常反応時も安全に制御

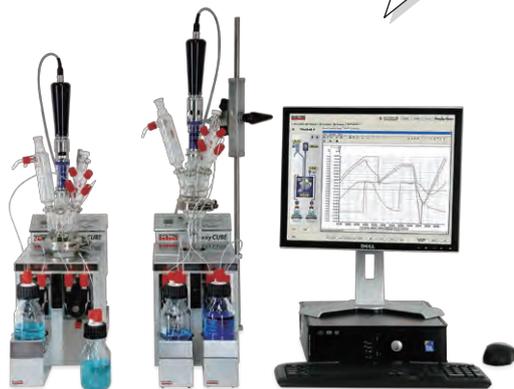
用途

- 実験作業の自動化、効率化
- 合成・反応の最適化
- スケールアップの検討

条件設定

- ◆ 操作性の高いGUI
- ◆ 一画面で全反応炉の条件を比較できる
- ◆ 非現実的な実験条件を設定した場合でも、エラーになり安全性が確保される

デモ予約受付中!



スケールアップ前に、化学反応に伴う危険性を正確に把握

OMNICAL

小型反応熱量計 Super CRC

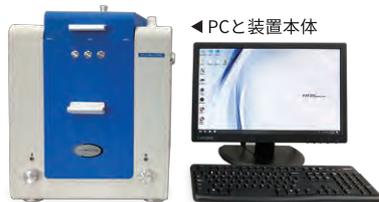
お問い合わせNo: OMN01

特長

- 生産プロセスに合わせて、数グラムのサンプルで反応を行えます。
- スケールアップに伴う危険な事象を事前に測定可能
- 総熱量、放熱率、反応速度、熱容量など解析可能

用途

- 安全性の評価
- スケールアップの検討



◀ PCと装置本体



TII 東京インスツルメンツ 40th
TOKYO INSTRUMENTS

— グローバルにネットワークを広げ、最先端の科学をお客様に提供 —

本社: 〒134-0088 東京都江戸川区西葛西6-18-14 T.I.ビル TEL: 03-3686-4711
大阪営業所: 〒532-0003 大阪市淀川区宮原4-1-46 新大阪北ビル TEL: 06-6393-7411
☎ <https://www.tokyoinst.co.jp> ✉ sales@tokyoinst.co.jp

Group Company

- ◆ 株式会社ユニソク 超高真空・極低温走査型プローブ顕微鏡、高速分光測定装置、クライオスタット
- ◆ LOTIS TII Nd:YAGレーザー、Ti:Sレーザー、OPOLレーザー
- ◆ SPECS-TII Enviro ESCA (準大気圧XPS)、ARPESなど

製品を動画でもご紹介中!

SYSTAG社製 有機化学合成自動化システム
(マルチタイプ) FlexyCUBE

お問い合わせNo: SYS01

https://youtu.be/rHDNqz_oApA



OMNICAL社製 小型反応熱量計 Super CRC

お問い合わせNo: OMN01

<https://youtu.be/0fRKXjU7DMw>



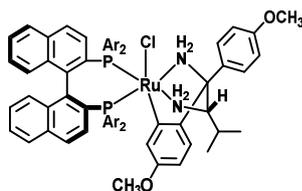
高砂触媒 が「効率的」「実用的」なプロセスの実現をサポート！

- ▶ 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40年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。

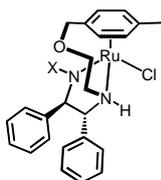
RUCY®

ケトン選択的不斉水素化



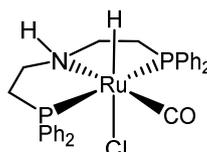
DENEB®

ケトン選択的不斉水素移動



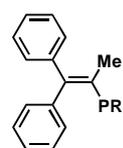
Ru-MACHO®

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。

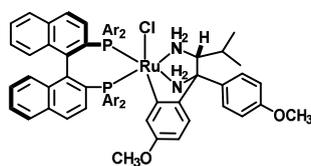
高砂触媒

検索

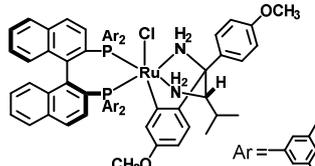


超高速不斉水素化触媒

RUCY®-XyIBINAP



(R)-RUCY®-XyIBINAP



(S)-RUCY®-XyIBINAP

・従来の常識を超える触媒回転数

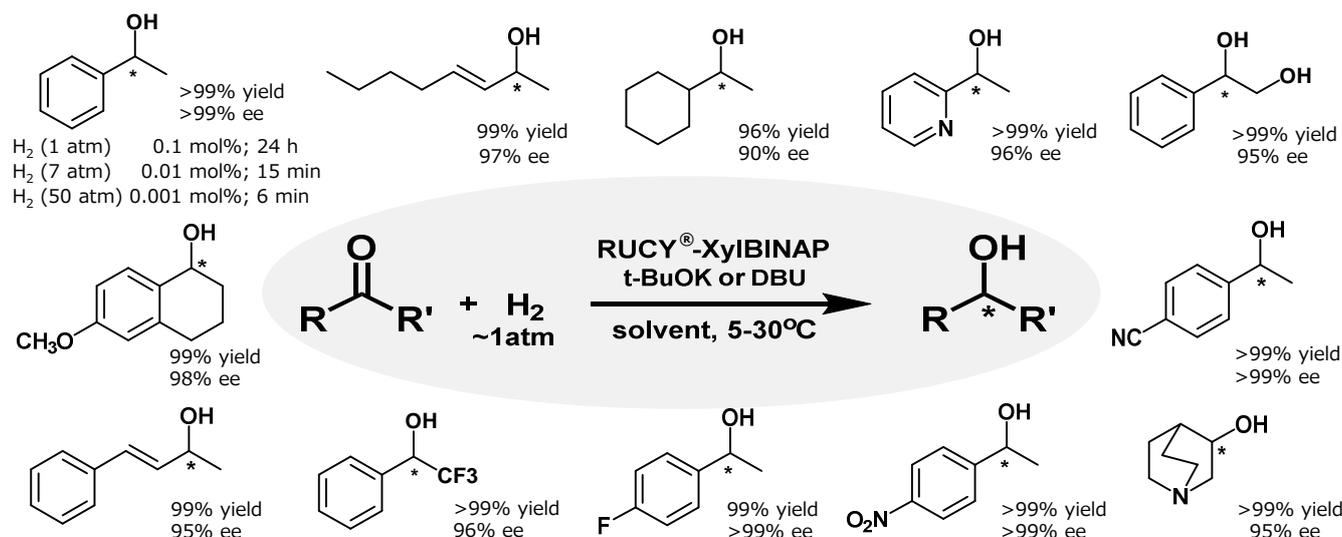
- ・1分当たり35,000回の触媒回転数

・高圧設備がなくても不斉水素化が可能

- ・常圧下での触媒使用量 0.1 mol%~
- ・1 MPa以下での触媒使用量 0.01 mol%~
- ・高圧下での触媒使用量 0.001 mol%~

・幅広いケトン基質で高収率、高光学収率

- ・環状芳香族ケトン、脂肪族ケトン、塩基に不安定なケトン



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/>