

日本プロセス化学会  
2008 ウィンターシンポジウム  
講演要旨集

2008年12月1日(月)

タワーホール船堀

主催 日本プロセス化学会



## (招待講演 1)

# 医薬品候補化合物のプロセス化学に立脚した含窒素複素環化合物の合成研究

武田薬品工業（株）CMC 研究センター 製薬研究所  
水船秀哉

## Synthetic Studies on Azacycles Based on Process Chemistry for New Drug Candidates

Hideya Mizufune

Chemical Development Laboratories, CMC Center, Pharmaceutical Production Division,  
Takeda Pharmaceutical Company Limited,  
2-17-85, Juso-honmachi, Yodogawa-ku, Osaka, 532-8686, Japan  
Mizufune\_Hideya@takeda.co.jp

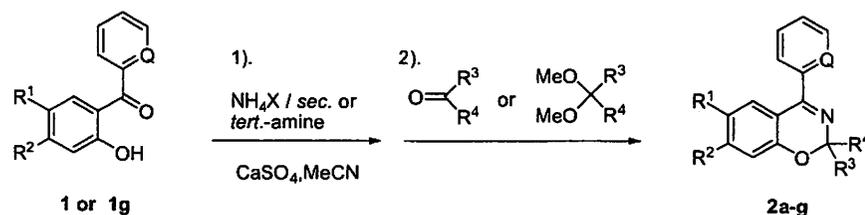
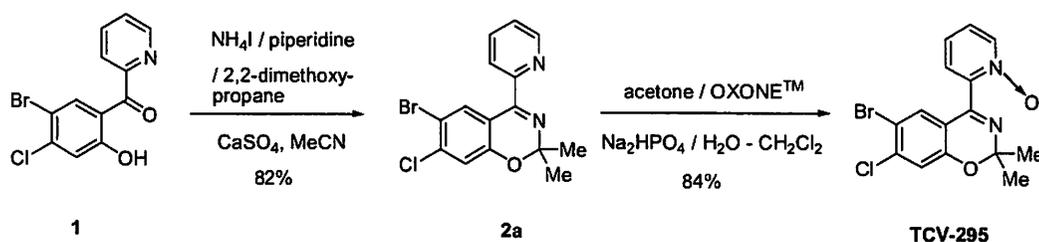
The following synthetic methodologies studied on azacycles during the process researches for new drug candidates will be presented; (1) the efficient synthesis for potassium channel opener TCV-295 based on the convenient 1,3-benzoxazine ring formation and selective *N*-oxidation of its pyridine ring, (2) the novel Pd-catalyzed benzannulation reaction of bisbenzylidenesuccinic acid derivative for aryl-naphthalene lignan aza-analogue, and (3) the convergent method for the *N*-(dialkylamino)azacycle type candidate by reductive alkylation of the corresponding hydrazone compound with sodium triacyloxyborohydride [NaBH(OCOR)<sub>3</sub>].

プロセス化学研究の第1の目的は、医薬品候補化合物の効率的合成法を開発することにより、安価・安全かつ簡便・環境に優しい・スケールアップに耐える製造プロセスを用いて、前臨床・臨床試験・商用で使用される高品質の医薬品原体を供給することにある。このような合成プロセスを構築するために、プロセス化学者は古今の有機合成化学技術を駆使するが、その一方で、プロセス化学研究の課程で得られる知見によって、有機合成化学に貢献することも重要であると考えられる。何故なら、プロセス化学研究の対象となる医薬品候補化合物もまた、人類共通の知的財産である有機合成化学を利用することで産み出されたものであり、医薬品開発全体が有機合成化学の恩恵に浴しているからである。さらに、製薬企業における基盤技術としての有機合成化学を、メディシナル・プロセス化学部門のいずれにおいても、“Ready to Use”の状態にしておくことも重要である。本講演では、各種医薬品候補化合物のプロセス化学研究の過程にて、見出されたいくつかの興味深い反応について、製薬企業における基盤技術の観点から紹介する。

## カリウムチャンネルオープナーTCV-295のプロセス化学研究から<sup>1)</sup>

カリウムチャンネルオープナーは血管・気管支・膀胱などの平滑筋を弛緩させることから、高血圧症・心筋梗塞・喘息・尿失禁・脳血管障害等の様々な疾患の治療薬として期待されている。TCV-295の創薬段階における合成法では、母核である2*H*-1,3-ベンゾオキサジン環の構築、およびピリジン-*N*-オキシド化反応からなる最終2工程について、プロセス化学上の問題点があった。則ち、2*H*-1,3-ベンゾオキサジン環の構築では、基質をアンモニア飽和アセトン溶液中で密閉容器にて反応させるなどのスケールアップ上の制約条件があり、また低収率(50%)であった。また、続くメタクロロ過安息香酸を用いるピリジン *N*-オキシド化反応では、2*H*-1,3-ベンゾオキサジン環内のイミン窒素に対して、*N*-オキシド化反応の選択性が認められない等の問題点があった(収率30%)。

以上のプロセス化学上の課題に対し、ヨウ化アンモニウム/ピペリジン/2,2-ジメトキシプロパンの反応系にて*o*-ヒドロキシベンゾイルピリジン誘導体 **1** から2*H*-1,3-ベンゾオキサジン誘導体 **2a** を製造できるプロセスを見出し、密閉系での反応条件を回避すると同時に、収率および操作性の大幅な向上をもたらすことができた。また、アンモニウムハライド/2級・3級アミンの組み合わせ反応剤を詳細に検討し、*o*-ヒドロキシフェニルアールケトンと各種カルボニル化合物から様々な2*H*-1,3-ベンゾオキサジン誘導体 **2b-g** を合成できることも見出した。一方、TCV-295の最終工程においては、アセトンとオキソンから反応系内で発生させたジメチルジオキシランを用いることにより、2-ピリジル基を有する2*H*-1,3-ベンゾオキサジン誘導体 **2a** のピリジン窒素を選択的に*N*-オキシド化する効率的なプロセスを見出した。本法により、原薬最終工程の収率を2倍以上とし、原薬の品質確保のためにも有効であった。また、ジメチルジオキシランによるピリジン-*N*-オキシドの合成法は官能基選択的酸化反応の観点から興味深く、特にピリジン環と他の含窒素化合物間での選択的還元への応用が期待される。



**1** : R<sup>1</sup>=Br, R<sup>2</sup>=Cl, Q=N  
**1g** : R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, Q=CH

**2a-f** : R<sup>1</sup>=Br, R<sup>2</sup>=Cl, Q=N  
**2g** : R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, Q=CH

**2a** : R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=Me

**2b** : R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=Et

**2c** : R<sup>3</sup>-R<sup>4</sup>=cyclohexylidene

**2d** : R<sup>3</sup>-R<sup>4</sup>=*N*-methylpiperidinyldiene

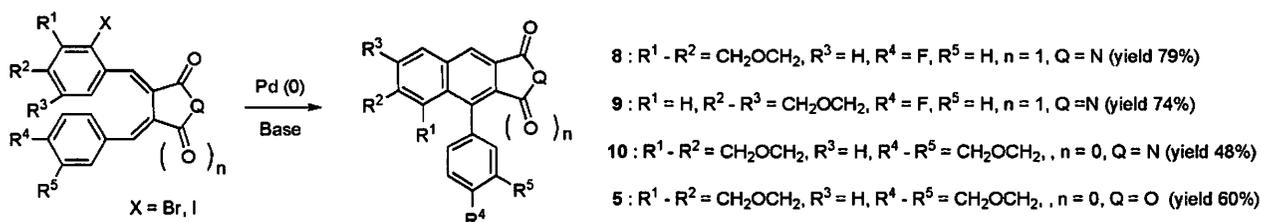
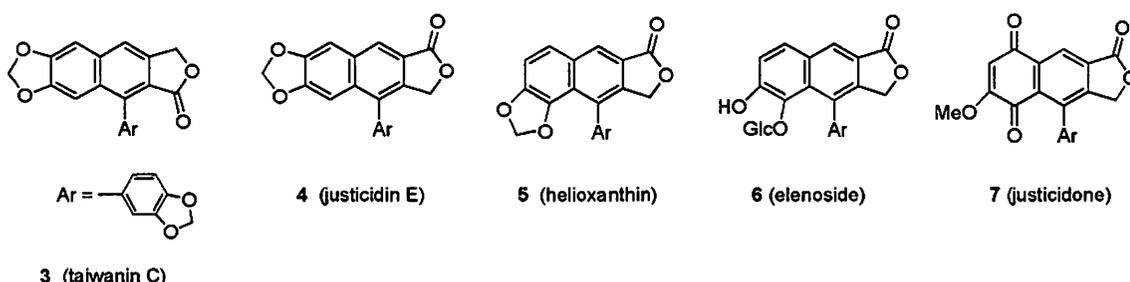
**2e,g** : R<sup>3</sup>-R<sup>4</sup>=adamantylidene

**2f** : R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=3,4-dimethoxyphenyl

アリールナフタレンリグナン系天然物をリード化合物とする医薬品候補化合物（アザアナログ）のプロセス化学研究から<sup>2-4)</sup>

アリールナフタレンリグナンラクトン類は天然に幅広く存在する。構造上の特徴として、各種位置異性体や構造類縁体が種々存在し、また、これら位置異性体や類縁体の各々に異なる生理活性が見出されている（例、justicidin E のロイコトリエン生合成阻害作用、helioxanthin の B 型肝炎ウイルス複製阻害作用）。そこでこれらをリード化合物として、種々の含窒素アナログ化合物が医薬品候補化合物として検討されている。これらアリールナフタレンリグナン骨格の合成法としてはこれまで各種手法が報告されているが（例：分子間・分子内 Diels-Alder 反応）、アリールナフタレン骨格上の置換基の位置を制御する観点においては、開拓の余地が残されていた。

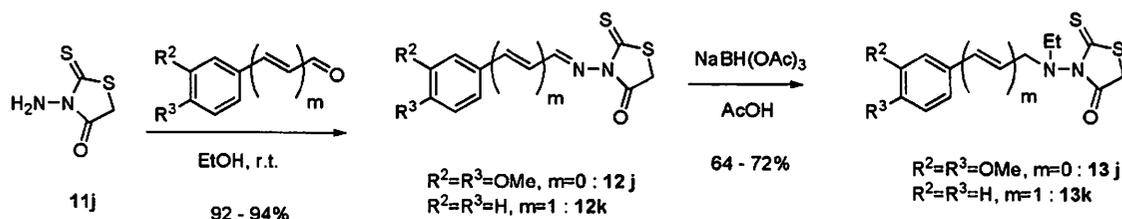
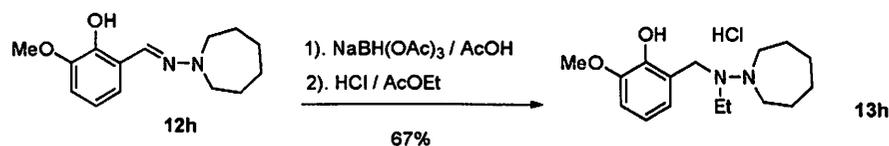
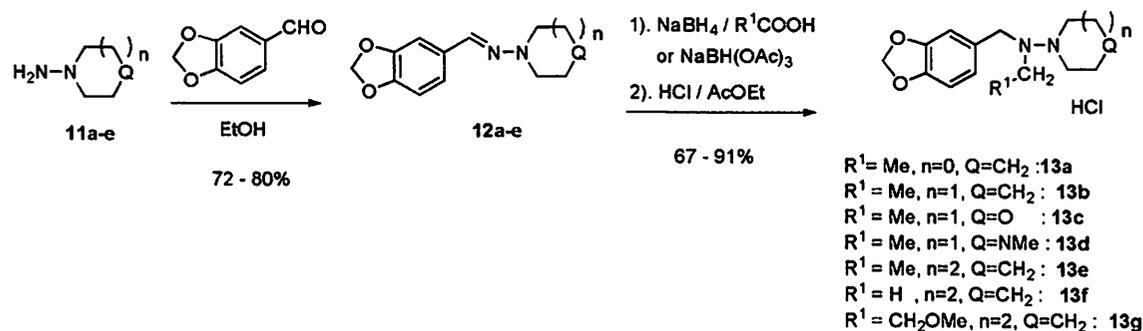
弊社創薬研究部門で見出された含窒素アナログ化合物の位置選択的合成法を構築するにあたり、演者らは合成容易な基質と考えられるピスベンジリデンコハク酸誘導体の閉環反応を種々検討した結果、新規な Pd 触媒ベンズアヌレーション反応を見出した。また、本反応を古典的な Stobbe 縮合反応と組み合わせることにより、各種ピスベンジリデンコハク酸誘導体を合成し、種々のアリールナフタレンリグナンアザアナログならびに天然物 helioxanthin の位置特異的合成を達成した。本反応は、アリールナフタレンリグナン類の効率的合成法として有用であるだけでなく、基質自体もリグナンアナログとして生理活性が期待されるものである。また、生合成仮説と遷移金属触媒を用いる効率的合成法とのハイブリッド型としても興味深い。さらに、ナフタレン類の新規合成法としてだけでなく、様々な多置換ベンゼン誘導体への合成法としても発展が期待される。



*N*-(ジアルキルアミノ)含窒素複素環を有する医薬品候補化合物のプロセス化学研究<sup>5)</sup>から

*N*-(ジアルキルアミノ)含窒素複素環は、脂肪族環状アミン化合物の窒素原子上にジアルキルアミノ基を有する4置換ヒドラジン誘導体であり、様々な生理活性物質の部分構造として組み込まれている(例：*N*-アミノピペラジン部位を有する抗腫瘍活性 podophyllotoxine 含窒素アナログ)。このような *N*-(ジアルキルアミノ)含窒素複素環は、これまで、対称な *N*-ジアルキル体の生成を避けるべく、3置換ヒドラジン誘導体である *N*-(モノアルキルアミノ)含窒素複素環のアルキル化反応を経由する段階的なアルキル化反応によって合成されていた。そのため、*N*-(ジアルキルアミノ)含窒素複素環を部分構造とする医薬品候補化合物の探索研究ならびにプロセス化学研究を進めるにあたり、収束的な効率的合成法が求められていた。一方、水素化トリアシロキシホウ素ナトリウムを用いるアミンもしくはイミンの興味深いアルキル化反応は G.W.Gribble によってこれまで開拓されてきたが、ヒドラジン誘導体のアルキル化反応については殆ど注目されていなかった。

この状況下、演者らは水素化トリアシロキシホウ素ナトリウムを用いることによる、*N*-(ジアルキルアミノ)含窒素複素環の新規合成法を検討した。その結果、*N*-アミノ含窒素複素環とカルボニル化合物から容易に誘導されるヒドラゾン誘導体を水素化トリアシロキシホウ素ナトリウムで還元的にアルキル化することによる、*N*-(ジアルキルアミノ)含窒素複素環の新規な効率的かつ収束的の合成法を見出した。本合成法は様々な官能基(例、フェノール性水酸基、共役オレフィン、アミド、チオアミド)許容性を有する。さらに、この合成法を用いることにより、高い分子多様性を有する同系統化合物の合成に貢献した。



**References:**

- (1) Mizufune H.; Irie H.; Katsube S.; Okada T.; Mizuno Y.; Arita M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7501.
- (2) Mizufune, H.; Nakamura, M.; Mitsudera, H., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 437.
- (3) Mizufune H.; Nakamura M.; Mitsudera H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8359.
- (4) 水船 秀哉、創薬支援研究の展望（鳥澤 保廣 監修） 第2編 プロセス化学系研究 第3章 Pd 触媒ベンズアヌレーションによるリグナン系化合物の合成法開発 シーエムシー出版 2008年.
- (5) Mizufune H.; Yamamoto H.; Nakamura M.; Miki S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6275.

## CIDT 実用化に向けたプロセス検討

田辺三菱製薬株式会社 CMC 研究センター プロセス化学研究部  
○多羅尾義浩・外山健一・白坂正・岩村寛

### Research for Establishing Practical CIDT Process

Yoshihiro Tarao\*, Kenichi Toyama, Tadashi Shirasaka, Hiroshi Iwamura  
Process Chemistry Research Department, CMC Research Center, Mitsubishi Tanabe Pharma  
Corporation

14, Sunayama, Kamisu, Ibaraki 314-0255, Japan

Tarao.Yoshihiro@mm.mt-pharma.co.jp

Optical resolution has been widely used to prepare optically active compound. Furthermore, recycling the undesired compound by racemization could increase productivity. In this context, CIDT\*<sup>1</sup> has been attracting attention as an effective technology, which features simultaneous crystallization of desired diastereomer and racemization of the undesired one. In a research at Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, CIDT route was selected to make an optically active pharmaceutical intermediate. Reaction and physicochemical data were collected, as well as kinetic consideration was made to determine an optimal reaction condition. As a result, practical and reliable method was developed, which was successful in scale-up manufacture.

(\*<sup>1</sup>: Crystallization-Induced Diastereomer Transformation, Ref: *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2711-2733,)

ジアステレオマー法は光学分割に広く用いられている簡便な手法である。しかしながら本法の性質上、仮に所望の異性体の結晶を全て取り出したとしても収率は 50% である。そこで、ろ液に含有される不要の異性体をラセミ化することが出来れば、これをもとに再び光学分割を実施することにより収率は向上する。このような分別結晶、ラセミ化のサイクルを繰り返すことでさらに収率を向上させることが出来る。この発展形とも言える CIDT (Crystallization-Induced Diastereomer Transformation) は光学異性化と所望の異性体の優先晶出を同時に行う効率的な光学活性化合物取得法であり、近年益々注目を浴びてきている<sup>1</sup>。CIDT の熱力学的理論を図示したのが Fig.1 である。これによるとジアステレオマー A の溶解度を [A]、ジアステレオマー B の溶解度を [B]、平衡定数 K とした時に、 $[A]K > [B]$  の条件を満たせば析出しているジアステレオマー混合物はジアステレオマー B へと完全に変換される。これまでに CIDT を利用したアミノ

酸や医薬品合成の報告も数多く、様々な優れた結果が得られている。

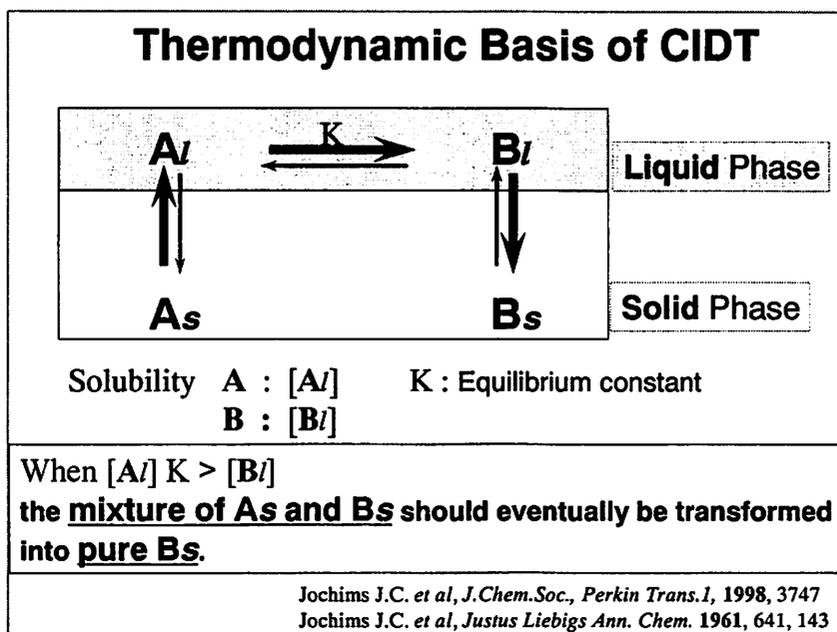


Fig.1 CIDT の熱力学的理論

田辺三菱製薬におけるある医薬品候補化合物製造プロセスは光学活性中間体を取得する工程を含んでいたが、当初は光学活性アミンによるジアステレオマー塩形成による光学分割を目的として研究を開始した。この研究途中で、この化合物は塩基性条件下での加熱によるラセミ化が可能であることが明らかとなった。そこで加熱下にてスラリー攪拌を実施したところ、所望の異性体の収率が 50% を越えていることがわかった。この結果は CIDT が起きていることを示唆している。本検討結果を足がかりにし、より経済的かつ効率的な方法を確認すべく CIDT のプロセス化検討に取り組んだ。確実なプロセス化のためには、種々のデータ取得に加えて、実際に起こっている現象を理解することが重要である。そこでジアステレオマー塩の溶解度の測定、反応条件探索等に加え、反応速度解析の手法も取り入れて検討を実施した。

これらを踏まえて反応条件を決定し数十 g のラボ実験を行ったところ、光学純度の高い所望のジアステレオマーを高収率で得ることが出来た。本プロセスを用いて数十 kg スケールの製造を行ったところ大きな問題なくラボ結果を再現し、高い光学純度で光学活性中間体を得ることに成功した。

本発表では、実際に取得した重要なデータを紹介しながら CIDT プロセスをレビューし、実用化のポイントや今後の課題について述べたい。様々な分野の方々との意見交換、発展的な議論も期待する。

\*1. *Chem. Rev.* 2006, 106, 2711-2733

## PDE-4 阻害剤 KW-4490 のプロセス研究

協和発酵キリン (株) 合成技術研究所

○柳沢新・西村晃一郎・根津哲也・安東恭二・楨彩子・今井栄一郎・毛利慎一郎

### A Practical Synthesis of the PDE4 Inhibitor, KW-4490

Arata Yanagisawa,<sup>\*†</sup> Koichiro Nishimura, Tetsuya Nezu, Kyoji Ando,  
Ayako Maki, Eiichiro Imai, Shin-ichiro Mohri

Chemical Process Research and Development Laboratories, Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.

1-1-53, Takasu-cho, Sakai-ku, Sakai, Osaka, 590-8554, Japan

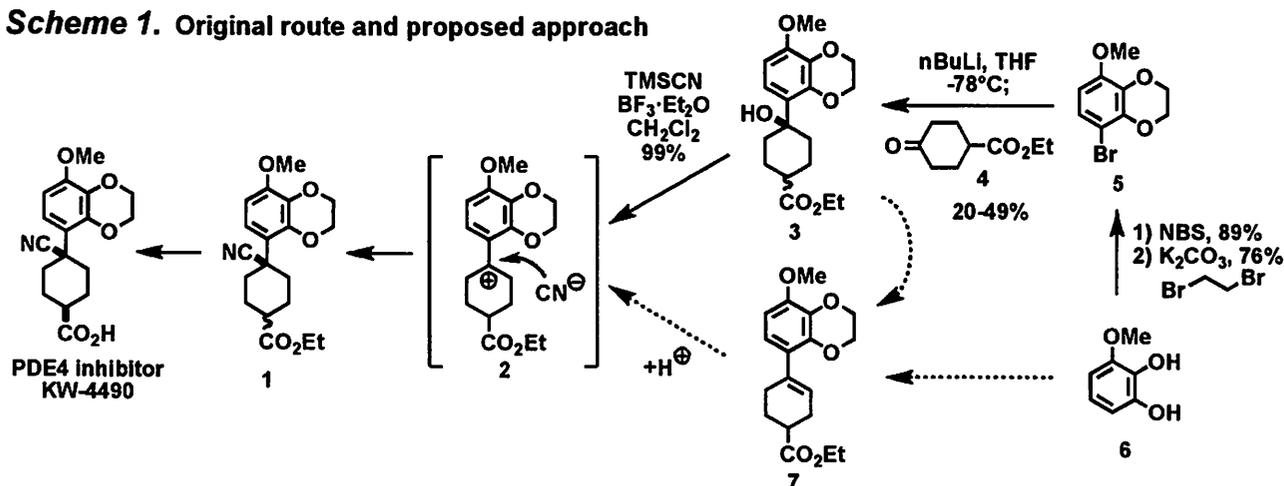
arata.yanagisawa@kyowa-kirin.co.jp

A practical and scaleable synthesis of the PDE4 inhibitor, **KW-4490**, was developed for the multi-kilogram preparation. This improved synthesis features construction of the 1-arylcyclohexene **7** by Diels-Alder reaction, a newly established acid-mediated hydrocyanation, and crystallization-induced dynamic resolution. The synthesis was achieved in 7 steps in 38% overall yield.

**KW-4490** は、協和発酵キリンにおいて喘息および慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の治療薬候補として見出された新規 PDE4 阻害剤である<sup>1)</sup>。臨床試験にて価値を検証すべく、速やかな大量原薬供給が求められた。

既存の合成法は、短工程だが、プロミド **5** をリチオ化しケトン **4** に付加する工程が低収率かつ再現性に乏しく、さらにアルコール **3** がオイル状化合物でカラムクロマト精製が不可避なことから、大量合成には適用困難と考えられた (Scheme 1)。一方で、アルコール **3** を用いたシアノ置換<sup>2)</sup> は、高収率かつ信頼性の高い反応であった。我々はここに新規合成法の着想を得た。

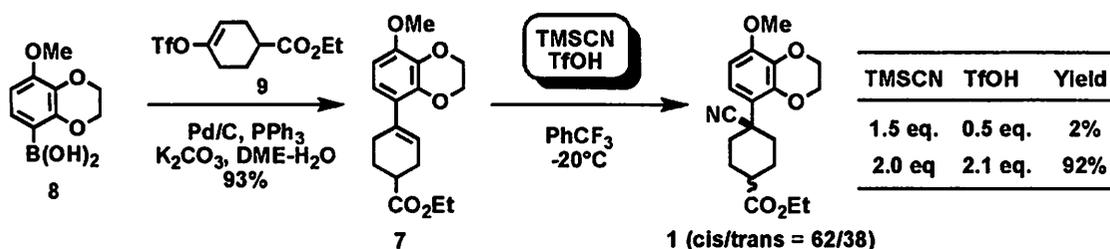
**Scheme 1. Original route and proposed approach**



シアノ置換反応 (3 → 1) はカチオン 2 を経由すると考えられるが、カチオンは水酸基の脱離以外にも二重結合のプロトン化でも発生しうる。そこで我々は、シクロヘプテン 7 からニトリル 1 への変換を計画した。この反応形式は古典的に知られてはいるが<sup>3)</sup>、高温高圧下で毒性の高いシアン化水素を用いるため、医薬品合成などファインケミカルへの適用は現実的でない。一方で、今回のターゲットは複数の電子供与基を有するため、7 の二重結合はより温和な条件でプロトン化されてカチオン 2 を与え、続くシアノ化まで進行すると我々は期待した。

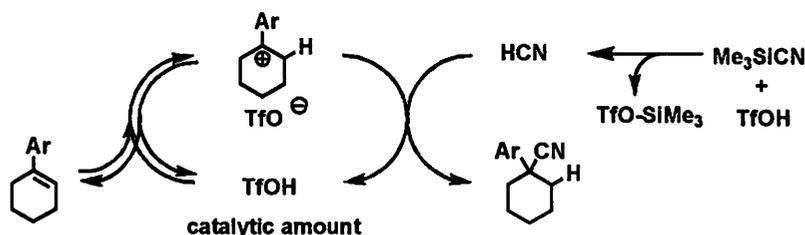
まず、基質となる 7 を鈴木-宮浦反応により調製し、続いて標的反応の検討に着手した (Scheme 2)。シアニド源としてトリメチルシリルシアニドを共存させ、シクロヘプテン 7 を種々のブレンステッド酸で処理した。その結果、スルホン酸類、とりわけトリフルオロメタンスルホン酸を用いた場合に、高変換率で望むニトリル 1 が生成することが明らかとなった。

**Scheme 2. Acid-mediated hydrocyanation of 7**



溶媒、試薬の当量を仔細に検討した結果、上記の最適条件に至った。溶媒はジクロロメタン等のハロゲン系が好適であり、オゾン層分解作用のないトリフルオロトルエンを選択した。試薬の当量は、トリメチルシリルシアニドに対してわずかに過剰のトリフルオロメタンスルホン酸が必要であった。このことから、Scheme 3 に示すような反応機構を想定した。シアン化水素を用いた検証実験では、触媒量のトリフルオロメタンスルホン酸でも反応が進行し、この機構が支持されている。

**Scheme 3. Proposed mechanism of the hydrocyanation**



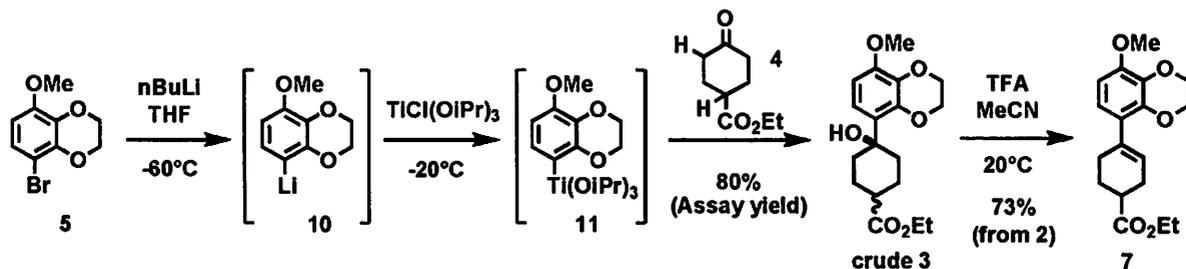
上述のように、既存合成法のネックであるアルコール 3 を経由しない新たなシアノ基の導入方法が成立したことから、その基質となるシクロヘキセン 7 の大量合成に本格着手した。

Scheme 2 で用いた鈴木-宮浦反応は、エノールトリフラート 9 およびボロン酸 8 の調製にそれぞれカラムクロマト精製および低温反応が必要であったことから、これらを回避した合成法が望まれた。

我々は当初、既存合成法の改良も同時並行で試みており、重水素化実験によってリチオ体 10 に

よるケトン **4** の活性プロトン引き抜きが重篤な副反応であることを突き止めていた。そこで、より塩基性の低いチタンへの金属交換<sup>4)</sup>を検討した (Scheme 4)。プロミド **5** にブチルリチウムおよび  $\text{TiCl}(\text{OiPr})_3$  を加え、 $-20^\circ\text{C}$  で熟成したのちケトン **4** と反応させると、アルコール **3** の生成率は 80% にまで向上した。アルコール **3** をトリフルオロ酢酸で処理すると脱水が進行し、シクロヘキセン **7** へと合成ルートをつなぐことができた。

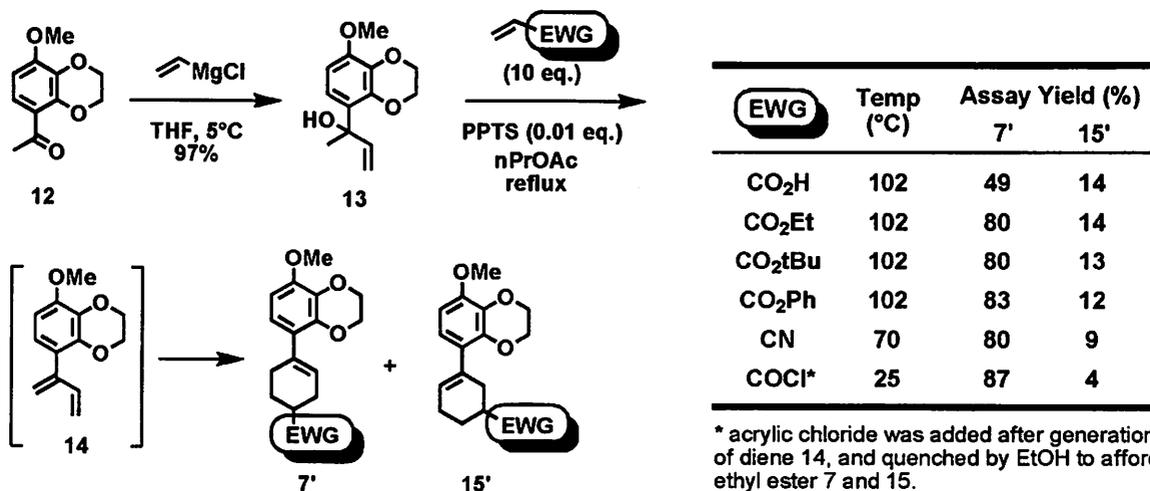
**Scheme 4.** Application of the original route utilizing Li-Ti exchange



当初この方法で kg スケールの **7** が供給されたが、 $-60^\circ\text{C}$  という低温が必要なことと、安定した品質の  $\text{TiCl}(\text{OiPr})_3$  の入手が困難であり反応成績が不安定であったことなどから、より良い別法が求められた。

我々は、KW-4490 の電子供与性ベンゼン環という構造上の特徴をここでも活かさないかと考え、Diels-Alder 反応を利用した新規ルートを立案した (Scheme 5)。既知のケトン **12** にビニルグリニヤール試薬を付加しアルコール **13** とした。触媒量の PPTS 存在下、加熱するとジエン **14** が速やかに生成した。ジエン **14** は若干不安定であったため、脱水反応をアクリル酸エチル共存下で行ったところ、約 80% の生成率で付加体 **7** が得られた。このとき、位置異性体 **15** の生成率は約 14% であった。このように温和な条件で Diels-Alder 反応が進行し、さらに望む選択性を与えた要因は、芳香環の電子供与性にあると考えられた。

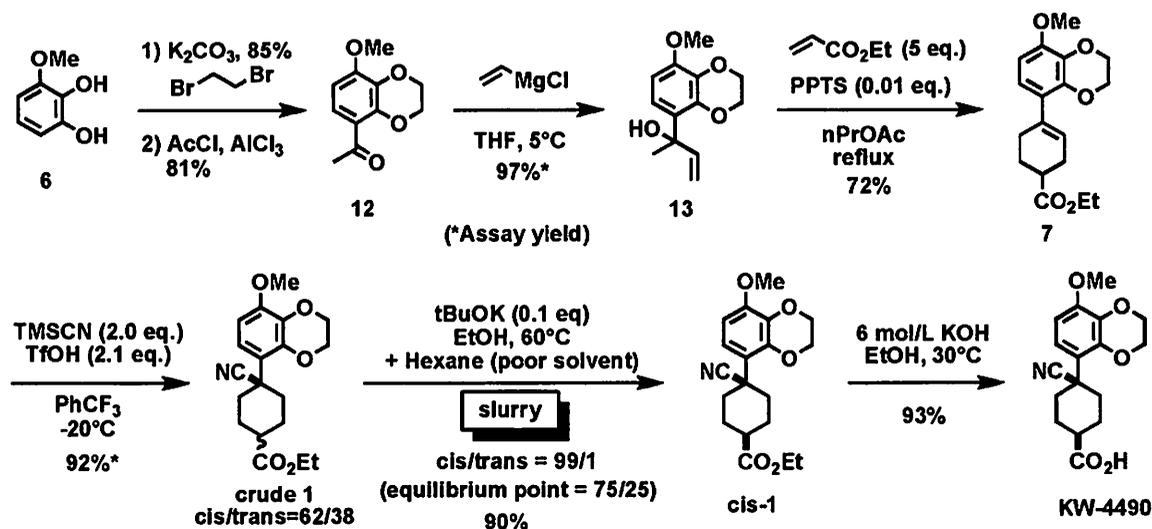
**Scheme 5.** New route via Diels-Alder reaction



Diels-Alder 反応の位置選択性を向上すべく、さらに検討を加えた。ルイス酸を添加すると選択性は向上したが、化学収率が大きく低下した。そこでジエノフィルを検討した (Scheme 5)。結果、興味深いことにアクリル酸エステルの嵩高さは選択性にほとんど影響しないが、電子吸引力が増すほど望む選択性が向上することが判った。特に、アクリル酸クロリドを用いると、反応は室温で完結し、選択性は 96/4 まで向上した。操作性の観点から、現在のところ大量合成にはアクリル酸エチルを用いる条件を採用している。

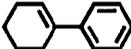
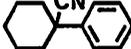
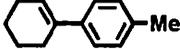
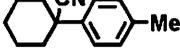
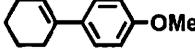
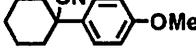
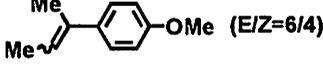
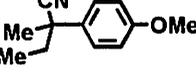
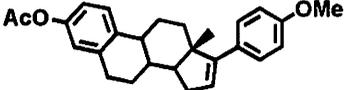
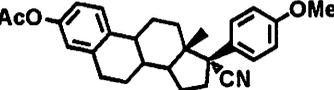
現在採用されているプロセス合成ルートの全容を Scheme 6 に示した。既存法と同じ原料 6 から出発し、位置選択的 Friedel-Crafts アセチル化によりケトン 12 とした。アルコール 13 は未精製のままワンポット脱水-Diels-Alder 反応に供され、単離収率 72% でシクロヘキセン 7 を与えた。異性体 15 は結晶化で容易に除去された。続く前述のヒドロシアノ化反応は高収率で進行したが、生成するニトリル 1 はシス-トランス混合物であり、望むシス-1 への異性化が必要であった。シス-1 とトランス-1 が塩基条件で容易に相互変換することはすぐに確かめられたが、その平衡点は 75/25 と満足できるものではなかった。幸いなことに、シス-1 がトランス-1 に比し結晶性が良いことから、動的異性化晶析を適用できた。すなわち、塩基として *t*-ブトキシカリウムの共存下、スラリー状態で加熱攪拌しながら徐々に貧溶媒のヘキサンを添加することで、シス-1 のみを析出させ、最終的なシス/トランス比を 99/1 まで偏らせることができた。そして最後に、エステルを加水分解することで KW-4490 を取得した。

**Scheme 6. Process route via Deils-Alder and crystallization-induced dynamic resolution**



最後に、今回新たに見出したヒドロシアノ化反応の一般性について紹介したい (Table 1)。反応機構から推測されるとおり、電子供与性の置換基を持つ基質で好成績だが、無置換フェニルでも反応が進行した。また鎖状オレフィンやステロイド骨格など、一定の適用範囲があることが示された。本反応は、シアン化水素の沸点 (26°C) 以下の低温で実施可能であり、検知管や防毒マスクなど安全面での十分な備えをしたうえで、実験室レベルでは簡便に利用可能であると筆者らは考えている。

**Table 1. Scope and limitation of the hydrocyanation**

run <sup>a</sup>	alkene	nitrile	yield (%)
1			30
2			79
3			95
4			75
5 <sup>b</sup>			48

a. Conditions; alkene (0.5 mmol), TfOH (5.2 equiv), Me<sub>3</sub>SiCN (5.0 equiv), PhCF<sub>3</sub>, -20 to 0°C;  
b. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was used as solvent.

以上述べたように、我々は大スケールに適用可能な **KW-4490** の新規合成法を確立した (7 工程 : 総収率 38%)。鍵中間体シクロヘキセン 7 の合成に 3 通りのルートを見出した。初回の製造にはチタン試薬を用いた既存法改良ルートを用いたが、より温和かつ汎用設備で実施可能な方法として Diels-Alder 反応を利用した新規ルートに変更した。続くヒドロシアノ化は、シアン化水素の発生に対応できる設備と経験を有した企業に外部委託した。このプロセスに則り、最大 30kg スケールで **KW-4490** の製造が行われ、臨床試験に供給されている。

## References

- † Current address: Medicinal Chemistry Research Laboratories, Fuji Research Park, 1188 Shimotogari, Nagaizumi-cho, Sunto-gun, Shizuoka, 411-8731, Japan.
- 1) a) Yanagawa K. the 26th medicinal chemistry symposium, Sagamihara 2007, 2P-29. b) Ohshima E.; Yanagawa K.; Manabe H.; Miki I.; Masuda Y. PCT Int. Appl. WO0164666 A1, 2001.
  - 2) Muratake, H.; Natsume, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6331.
  - 3) North M. in *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Pergamon, Oxford, 1995: Vol. 3, p. 614.
  - 4) Reetz, M.; Westermann, M.; Steinbach, R.; Wenderoth, B.; Peter, R.; Ostarek, R.; Maus, S. *Chem Ber.* **1985**, *118*, 1421.

## 新規シクロプロパン開環反応による PKC $\beta$ 阻害剤・JTT-010 の高効率合成

日本たばこ産業 (株) 医薬総合研究所

○稲葉隆之・田中正浩・生方実・松尾貴文・安江克尚・松本克也・梶本康之・小河剛

### An Efficient Synthesis of the PKC $\beta$ Inhibitor JTT-010 Using a Novel Cyclopropane Ring-Opening Reaction with Indole

Takashi Inaba,\* Masahiro Tanaka, Minoru Ubukata, Takafumi Matsuo, Katsutaka Yasue, Katsuya

Matsumoto, Yasuyuki Kajimoto, Takashi Ogo

Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.

1-1, Murasaki-cho, Takatsuki Osaka, 569-1125, Japan

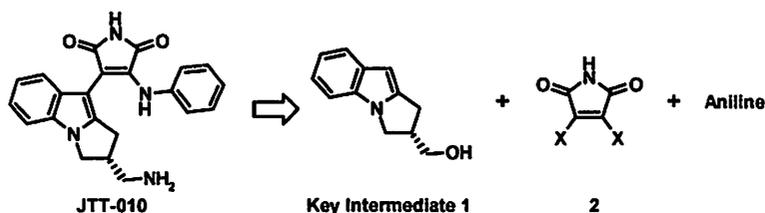
takashi.inaba@ims.jti.co.jp

An efficient and scalable synthesis of the PKC $\beta$  inhibitor JTT-010 is described. The key intermediate **1**, indole-fused, chirally substituted pyrrolidine, was found to be obtained in a good yield by a novel cyclopropane ring-opening reaction followed by a unique triple decarboxylation reaction. **1** was converted to **18** via one-pot Gabriel synthesis, which was then successfully coupled with dichloromaleimide and aniline in one-pot fashion to give JTT-010. The cyclopropane ring-opening reaction was also found to be applicable to the synthesis of imidazole-fused pyrrolidines.

#### 1. JTT-010 とその合成戦略

JTT-010 は糖尿病合併症治療薬開発を目指し見出された PKC $\beta$  選択的阻害薬である。<sup>1)</sup> PKC $\beta$  1 と  $\beta$  2 をそれぞれ 4.0 nM と 2.3 nM の IC<sub>50</sub> で阻害し、様々な糖尿病合併症動物モデルにおいても有効性を示した。構造的特徴として JTT-010 はインドールに縮環した不斉中心を含むピロリジン骨格とアニリノマレイミド骨格を持つ。合成の成否もこの特徴的構造をいかに効率よく組み立てるかに集約される。つまり、高い光学純度の鍵中間体 **1** をいかに効率良く構築するか、及び、**1** とマレイミド **2** とアニリンをいかに短工程でカップリングさせるかの 2 点である。

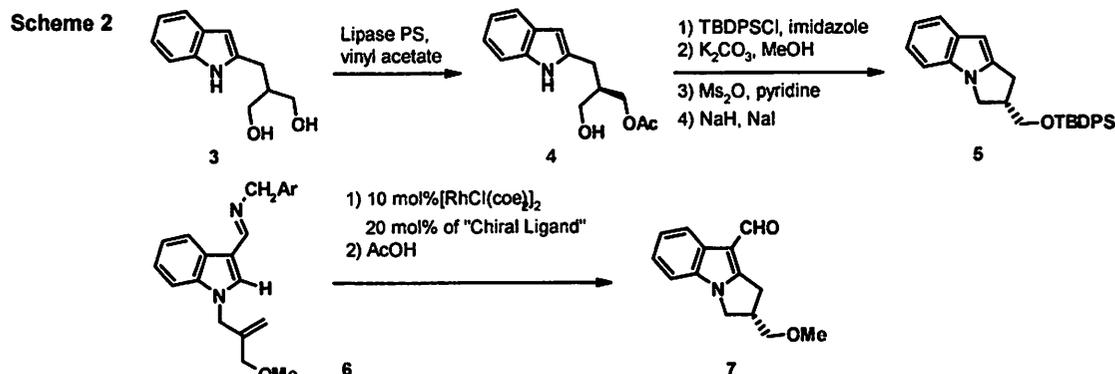
Scheme 1



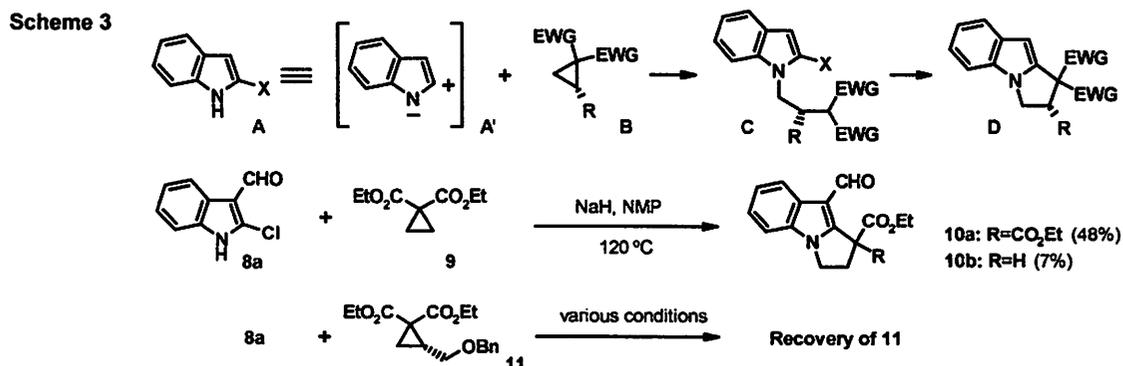
#### 2. 鍵中間体の合成

初期の鍵中間体等価体 **5** の合成は対称ジオール **3** のリパーゼによる不斉アセチル化を機軸とするものであった (Scheme 2)。<sup>1)</sup> 生成した **4** の光学純度は 95%ee であり許容できるものであったが、

4はR体であり、5に導くためには4工程が必要であった。つまり、4の水酸基を保護した後にリパーゼによってアセチル化された水酸基を脱離基に導く必要があった。また、本合成法は原料3の合成にも多段階を要した。一方、EllmanとBergmanのグループは我々の特許からJTT-010類縁体一化合物を選択し、C-H活性化による合成を報告している。<sup>2)</sup> 90%eeの鍵中間体等価体7が、不斉配位子存在下、6のインドール2位C-HをRhによって活性化することにより合成されている。しかし、この合成法も6の調製に多段階を要し、不斉配位子が20 mol%用いられている。



大量合成に適した新たな戦略として、我々はアルドイミンとシクロプロパンとの3+2環化付加反応を1の合成に応用することを計画した。ヘテロ環に縮環したピロリジン合成に3+2環化付加反応が用いられた報告例はこれまでにない。しかし、既知の環化付加反応においてアルドイミン(N=C)がイリド(N<sup>-</sup>-C<sup>+</sup>)として機能していると考え、2位に脱離基を持つインドールAもイリド等価体A'として機能し、シクロプロパンとの形式的環化付加反応が生起し得ると期待した(Scheme 3)。まずはこの着想を検証すべく、8aと9の反応をNaHを塩基として用いて行った。なお、8aの3位のホルミル基はシクロプロパン開環後のピロリジンへの閉環反応を促進させるために予め導入した。反応は予想通りに進行し、所望のピロリジン体10aと一部脱炭酸した10bが合せて55%の収率で得られた。これはヘテロ環に縮環したピロリジンをシクロプロパン開環反応によって合成した最初の例である。あとはシクロプロパンにヒドロキシメチル基に誘導できる置換基を導入しておけば鍵中間体を得られるものと期待し、同様の反応を11を用いて行った。しかし、予想外に大きな立体障害のためか、痕跡量の目的物も得られなかった。



この結果を受け、次に我々はシクロプロパン12に着目した。12の高度に歪んだ構造が反応性を向上させるものと期待したのである。また、光学的に純粋な12が安価な(R)-エピクロロヒドリンとマロン酸ジエチルから1工程で得られる点でも好都合であった。<sup>3)</sup> 期待通り、12の8aとの反応

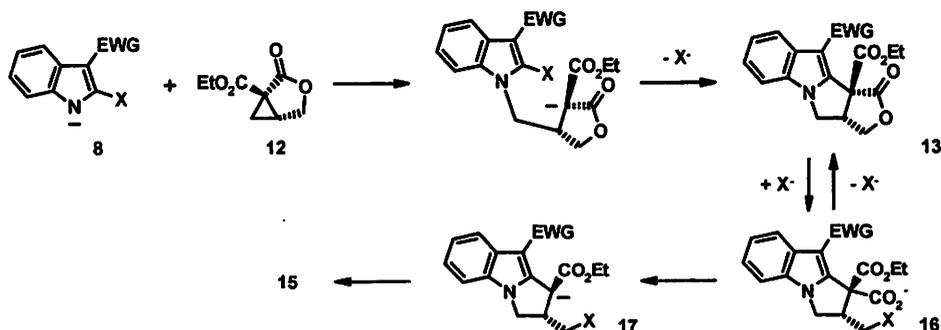
は円滑に進行したが、主生成物は目的の **13a** ではなくシクロプロパンが縮環した **15a** であった (Table 1, entry 1)。 **15a** は **14a** と同様に **13a** を経由して生成していると考え (後述)、より温和な条件で反応を試みが、 **15a** の生成が **8a** の消失より速く、 **13a** を収率良く得ることは困難であった (entry 2, 3)。ところが幸運なことに、同様の反応をインドール 3 位にメチルエステルを持つ **8b** で行ったところ、 **15b** の生成が劇的に抑えられ、目的の **13b** が 77% の収率で得られたのである (entry 4)。また、脱離基として *p*-トルエンシルホニルオキシ基を持つ **8c** を用いると、更に **15b** の生成量が減少した (entry 5,6)。特に entry 6 の条件では、反応後に **13b** を反応系から晶析することが可能であり、濾取するだけで **13b** を 68% の収率で単離することに成功した。<sup>4)</sup>

Table 1

entry	8		base	solvent	temp (°C)	time (h)	products (%)			
	EWG	X					8	13	14	15
1	CHO	Cl	NaH	NMP	120	5	0	0	13	52
2	CHO	Cl	NaH	NMP	80	5	34	47	7	12
3	CHO	Cl	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMSO	85	15	6	0	2	67
4	CO <sub>2</sub> Me	Cl	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMSO	85	12	0	77	5	10
5	CO <sub>2</sub> Me	TsO	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMSO	85	12	4	76	7	7
6	CO <sub>2</sub> Me	TsO	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	85	15	2	76	9	3

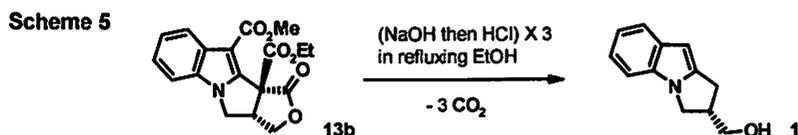
**15** の推定生成機構を Scheme 4 に示す。前述の反応機構により生じた **13** のラクトンメチレンに系中で発生した求核種が攻撃して **16** が生じる。**16** は **13** と平衡にあるが、平衡は **13** に偏っており、EWG がエステルの場合は良好な収率で単離できる。しかし、EWG がより電子吸引性の強いホルミル基の場合、**16** からより安定化されたアニオン **17** への脱炭酸が速やかであり、引き続き閉環反応により **15** が生じるものと考えられる。つまり、エステルとホルミルの電子吸引性の差により生成物が異なったものと考えられる。

Scheme 4



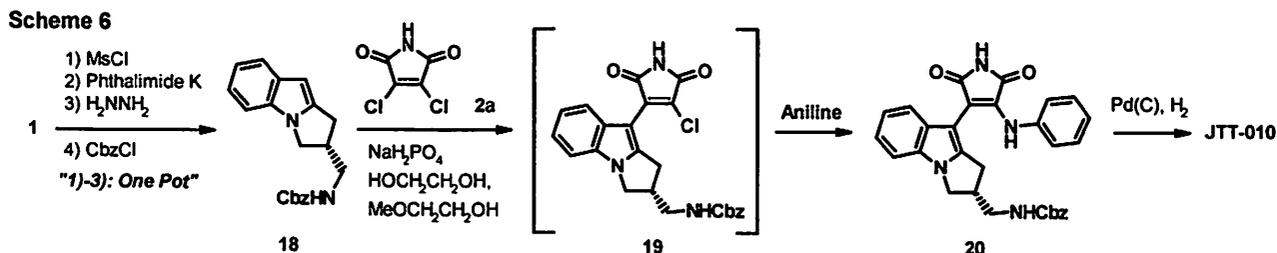
上記で得られた **13b** のエステル 2 つとラクトン 1 つ、合計 3 つのカルボキシル基は、還流下、塩基性条件による加水分解とその後の塩酸処理を 3 回繰り返すことにより、同時に除去することができた (Scheme 5)。酸性条件で脱炭酸と再ラクトン化が競争反応となるため、繰り返し操作が必要であったが、本手法により **13b** をワンポット反応で定量的に光学的に純粋な **1** に導くことに成功した。この新規シクロプロパン開環反応、つまり形式的 3 + 2 環化付加反応と、引き続き脱炭酸反応

を最終的な **1** の合成法として採用した。**1** はエピクロルヒドリンからは僅か 3 工程で合成され、他方の原料として用いた **8c** もオキシインドールからワンポットで調製することができた。



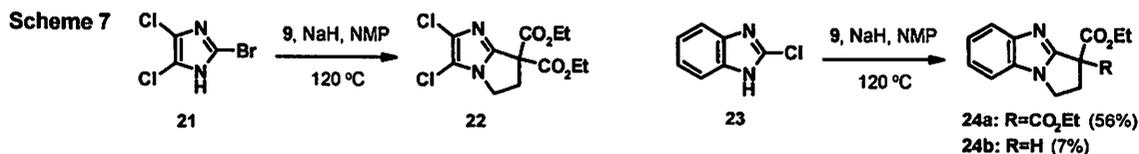
### 3. 鍵中間体 **1** の JTT-010 への誘導

初期の鍵中間体の JTT-010 への誘導法は鍵中間体インドール 3 位上でマレイミド骨格を構築する方法であり多くの工程数を必要とした。<sup>1)</sup> そこで、インドール **18**、ジクロロマレイミド **2a**、アニリンの 3 成分をカップリングすることにより、一気に工程を短縮することを目指した (Scheme 6)。まず、**1** をワンポットGabriel合成と引き続くアミノ基保護により **18** へ変換した。そして、NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 存在下、**2a** の一方の塩素原子が **18** により置換され **19** を与えることを見出した。本反応は、1-アルキルインドールと無保護のマレイミドの反応として最初の例である。また、**19** に残されたもう一方の塩素原子はアニリンと加熱することによって置換され、**20** を与えることも明らかとなった。さらに、これら 2 つの反応は逐次的にワンポットで行うことが可能であった。得られた **20** は保護基を除去することにより JTT-010 に導くことができた。上記形式的 3 + 2 環化付加反応と本ワンポット 3 成分カップリング反応の発見により、大幅な工程数の削減に成功した。<sup>4)</sup>



### 4. 新規シクロプロパン開環反応のイミダゾール縮環ピロリジン合成への応用

インドールに限らずヘテロ環に縮環したピロリジン骨格は多くの生理活性物質に散見される。そこで、上述の新規シクロプロパン開環反応の応用として、市販の 2 位に脱離基を持つイミダゾールと **9** の反応を試みた。その結果、**21** 及び **23** は、対応するイミダゾール縮環ピロリジン **22** と **24** を与えた (Scheme 7)。この結果は本反応がインドールのみならず他のヘテロ環に縮環したピロリジンの合成にも応用可能であることを示唆するものである。



### 5. 参考文献

- 1) Tanaka, M.; Sagawa, S.; Hoshi, J.; Shimoma, F.; Yasue, K.; Ubukata, M.; Ikemoto, T.; Hase, Y.; Takahashi, M.; Sasase, T.; Ueda, N.; Matsushita, M.; Inaba, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5781. 2) Wilson, R. M.; Thalji, R. K.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1745. 3) Sekiyama, T.; Hatsuya, S.; Tanaka, Y.; Uchiyama, M.; Ono, N.; Iwayama, S.; Oikawa, M.; Suzuki, K.; Okunishi, M.; Tsuji, T. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1284. 4) Tanaka, M.; Ubukata, M.; Matsuo, T.; Yasue, K.; Matsumoto, K.; Kajimoto, Y.; Ogo, T.; Inaba, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3331.

## アミノアルコールの水酸基選択的なアシル化反応の開発

大阪大学大学院基礎工学研究科

○大嶋孝志・岩崎孝紀・前川雄亮・林結希子・真島和志

### Development of Protecting Group Free Catalytic *O*-Selective Acylation of Aminoalcohols

Takashi Ohshima,\* Takanori Iwasaki, Yusuke Maegawa, Yukiko Hayashi, Kazushi Mashima

Department of Chemistry, Graduate School of Engineering Science, Osaka University

1-3 Machikaneyama, Toyonaka, Osaka 560-8531, Japan

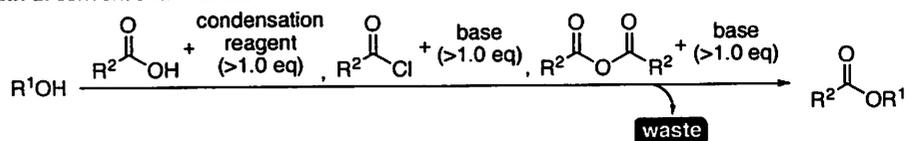
ohshima@chem.es.osaka-u.ac.jp

A new catalytic transesterification promoted by a tetranuclear zinc cluster  $Zn_4(OCOCF_3)_6O$  was developed. The mild reaction conditions enabled the reactions of various functionalized substrates to proceed in good to high yield. A large-scale reaction under solvent-free conditions proceeded with a low *E-factor* value (0.66), indicating the high environmental and economical advantage of the present catalysis. Moreover, the tetranuclear zinc cluster efficiently catalyzes highly chemoselective *O*-acylation in the presence of primary and secondary alkyl amino groups. Our results suggest the high potential of the zinc cluster as the core structure of an artificial enzyme to realize further enzyme-like chemoselective reactions.

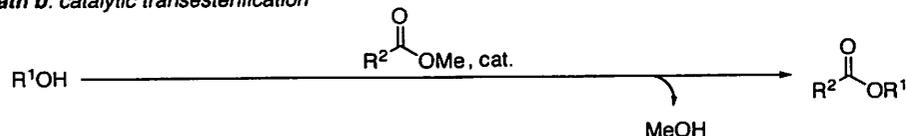
エステルは最も一般的かつ重要な官能基であるため、その効率的な合成方法の開発は今なお精力的に行われている。水酸基のアシル化反応はエステルを合成する最も一般的かつ重要な反応であり、通常カルボン酸と縮合剤との組み合わせや、カルボン酸よりも反応性に富む酸塩化物や酸無水物を用いて行われる。しかしながらこれらの反応は、縮合反応において等モル量以上の縮合剤や塩基を必要とし、その結果、等モル量以上の塩などの廃棄物が生じることから、環境調和性および経済性に大きな問題を残している(Scheme 1, *path a*)。そのため、環境負荷の大きいこれらの縮合反応を、廃棄物の生じない反応系へと置き換えることは重要な研究課題である。そこで我々は、アシル化剤として化学的に安定かつ取扱い容易で入手も容易なエステルに着目した。一般に、エステルそのものを縮合反応の基質に用いることはその求電子性の低さから困難であるが、適切な触媒を用いることによって、メチルエステルなどの低級エステルを縮合反応の基質に直接用いること

Scheme 1. Acylation of Alcohol

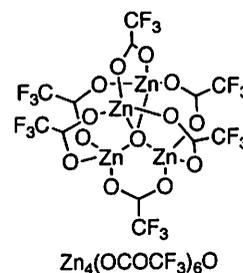
*path a: conventional method*



*path b: catalytic transesterification*



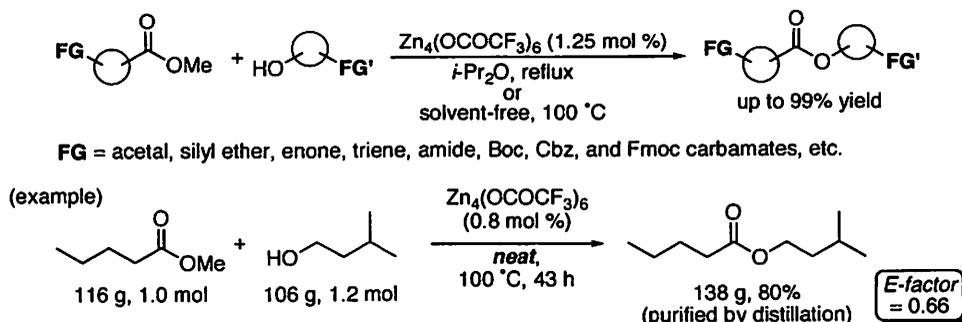
ができれば、共生成物として低級アルコールのみを生じる環境負荷の小さい有用な反応になり得ると考えた（触媒的エステル交換反応、*path b*）。種々検討を行った結果、我々はトリフルオロ酢酸架橋亜鉛四核クラスター  $Zn_4(OCOCF_3)_6O^{[1-5]}$  がエステル交換反応の優れた触媒であることを見だし、様々な官能基存在下エステル交換反応を触媒的に進行させることに成功した<sup>[3,5]</sup>。また、本触媒反応が求核性の高いアミノ基存在下においても水酸基選択的にアシル化反応を促進するという特異な化学選択性を有していることも見いだした<sup>[2]</sup>。そこで本発表では、これら触媒反応の開発の経緯を最近の検討結果を交えて報告する。



### 【亜鉛四核クラスター触媒によるエステル交換反応の開発】

先に我々は、エステルとアミノアルコールからオキサゾリン環への直接変換反応の検討を行う過程で、亜鉛四核クラスター  $Zn_4(OCOCF_3)_6O$  が非常に高い触媒活性を示すことを見いだした<sup>[1]</sup>。この亜鉛四核クラスターはアミド結合の加水分解酵素であるアミドペプチダーゼと同様な触媒活性部位を有しており、二つの亜鉛イオンによって二つの基質を同時に「位置固定」および「活性化」することで高い触媒活性を発現していると考えている。このオキサゾリン環への直接変換反応は、エステル交換反応あるいはエステルアミド交換反応を経て進行すると考えられるため、まず、エステル交換反応の条件検討を行った。その結果、1.25 mol%の亜鉛四核クラスター存在下、メチルエステルと1.2当量のアルコールをジイソプロピルエーテル(bp = 68 °C)中加熱還流することで、種々の1級および2級アルコールのエステル交換反応が良好に進行することを見いだした<sup>[3]</sup>。ジイソプロピルエーテルは、共生成物であるメタノールと沸点58 °Cの共沸混合物を形成するため、低温でメタノールを系外に排出することができるが、酸素が存在すると容易に過酸化物を生成してしまうため、不活性ガス雰囲気下で反応を行う必要がある。それに対し、反応温度は若干高くなるものの、トルエンあるいはシクロペンチルメチルエーテルを溶媒として用いれば、空気下でも安全に反応を実施することができ、収率も向上することを見いだしている。本触媒反応はほぼ中性条件で進行するため、アセタール、THPエーテル、シリルエーテル、Boc, Cbz, Fmocで保護されたアミノ酸エステルなど、様々な官能基を損なうことなく反応が進行することが分かった。これは本触媒反応の官能基共存性の高さを示すものである。さらに、本触媒反応は無溶媒条件でも進行し、リングの合成香料である吉草酸イソペンチルの環境調和型合成反応に応用した。この触媒反応の *E-factor* はわずか0.66であり、バルク合成の平均的な値1~5に比べても環境負荷は小さい。このような高い環境調和性は酸性の共生成物を生じる通常のアシル化反応では達成困難である。

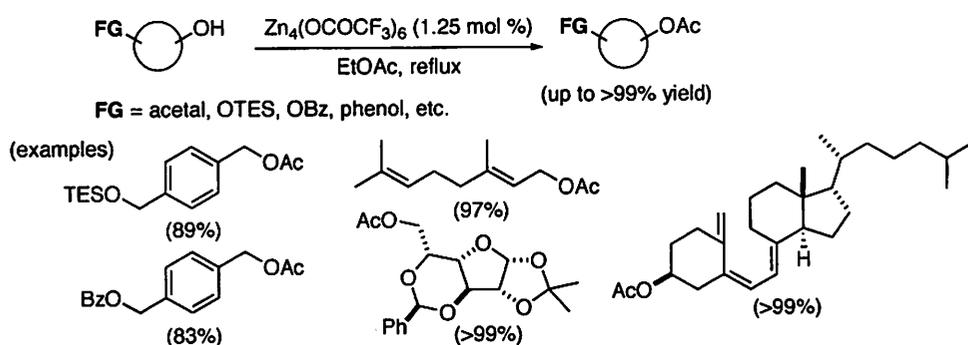
Scheme 2. Transesterification of Various Methyl Esters



### 【酢酸エチルをアセチル源とするアルコールのアセチル化反応】

次に、我々は水酸基の保護基としても多用されるアセチル基に着目した。通常水酸基のアセチル化は、無水酢酸もしくは塩化アセチルのような強力なアシル化剤を用いて行われるが、亜鉛四核クラスター触媒を用いることで安価な酢酸エチルをアセチル化剤として利用可能である<sup>[1]</sup>。すなわち、種々のアルコールを亜鉛四核クラスター触媒存在下、酢酸エチル中加熱還流することでエステル交換反応が進行し、アルコールのアセチル化を行うことに成功した。本反応の共生成物はエタノールのみであり、環境調和型の反応であるといえる。本触媒反応の官能基共存性も高く、特に、酸性条件に不安定な TES エーテルなどが共存できる点、OBz 基や OPiv 基が存在してもアシル基の移動が全く進行しない点は特筆すべき特徴である。

Scheme 3. Acetylation of Various Alcohols

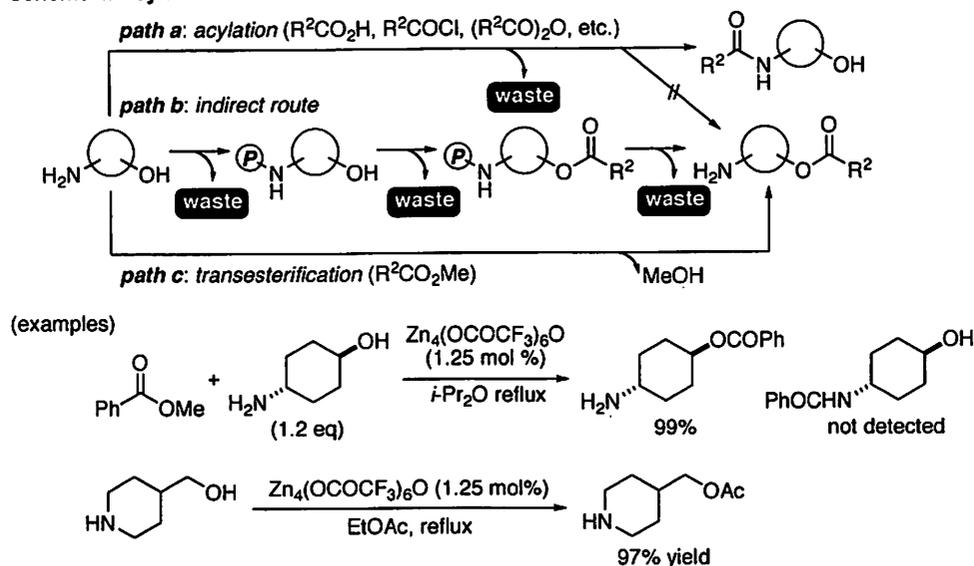


### 【アミノアルコールの水酸基選択的なアシル化反応】

通常のアシル化反応では、アシル化される官能基の求核性が反応性を支配することが知られている。そのため、水酸基とアミノ基が共存する場合、極めて高いアミノ基の求核性のためアミノ基が選択的にアシル化される (Scheme 4, *path a*)。そのため、アミノエステルが必要な場合、保護・脱保護を含む多段階の反応により大量の廃棄物を伴いながら合成する必要があった (*path b*)。もしこのアミノ基と水酸基の官能基選択性を触媒的に逆転させることができれば (*path c*)、環境調和の観点から最も理想的な反応となりうると考えられるが、触媒コントロールでこのような官能基選択性を逆転させる方法は、これまでリパーゼを用いた例が 1 例知られるのみであり、有機合成手法として用いられた例は皆無であった。それに対し我々は、亜鉛四核クラスターが非常に高い酸素親和性を示し、1 級および 2 級のアルキルアミノ基存在下、水酸基を選択的にアシル化できることを見いだした<sup>[2]</sup>。まず、シクロヘキサノールとシクロヘキシルアミンの等モル混合物を基質に用いて反応条件の検討を行った。塩化ベンゾイルおよび安息香酸無水物をアシル化剤に用いた場合、アミドが定量的に得られた。この結果は、通常の化学選択性から考えて妥当な結果である。次にアシル化剤として安息香酸メチルを用い、亜鉛四核クラスターを用いたエステル交換反応の条件を適用したところ、通常のアシル化反応の選択性とは逆にエステルが 96% 収率で得られ、アミドは痕跡量確認できるのみであった。そこで、種々のアルコールとアミンとの組み合わせでこの水酸基選択的なアシル化反応の検討を行ったところ、いずれの場合も高い選択性で対応するエステルが得られることが分かった。また、求電子剤であるメチルエステルの基質一般性も高く、芳香族エステル、 $\alpha,\beta$ -不飽和エステル、脂肪族エステルいずれの場合も良好な結果を与えた。続いて、分子内に水酸基とアミノ基を有するアミノアルコールを基質に用いて検討を行ったところ、目的とするアミノエステルを最高

99%収率で合成することに成功した。これは、我々の知る限り、水酸基選択的なアミノアルコールのアシル化反応を人工触媒によって達成した初めての例であり、適切な触媒系を構築すれば官能基選択性を触媒的に逆転させることができることを示す重要な結果であると考えている。さらに最近の検討の結果から、大過剰のアシル化剤が存在する触媒的アセチル化反応においても（酢酸エチルを溶媒として使用、約 17 eq）、非常に高い水酸基選択性で反応が進行する事をみいだしている<sup>[5]</sup>。亜鉛クラスター触媒による求電子剤と求核剤の活性化に関する最近の知見も併せて報告する予定である。

Scheme 4. Acylation of Aminolcohol



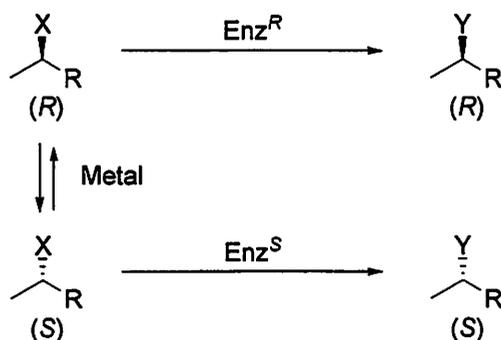
- [1] Ohshima, T.; Iwasaki, T.; Mashima, K. *Chem. Comm.* **2006**, 2711.
- [2] Ohshima, T.; Iwasaki, T.; Maegawa, Y.; Yoshiyama, A. Mashima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2944. (Highlighted in *Science* **2008**, *319*, 1163 and *Nature* **2008**, *452*, 415)
- [3] Iwasaki, T.; Maegawa, Y.; Hayashi, Y.; Ohshima, T.; Mashima, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5147.
- [4] Sniady, A.; Durham, A.; Morreale, M. S.; Marcinek, A.; Szafert, S.; Lis, T.; Brzezinska, K. R.; Iwasaki, T.; Ohshima, T.; Mashima, K.; Dembinski, R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5881.
- [5] Iwasaki, T.; Maegawa, Y.; Ohshima, T.; Mashima, K. *submitted*.

## Dynamic Kinetic Resolution of Primary Amines by Lipase-Palladium Cocatalysis

\* Kiwon Han, Yoon Kyung Choi, Cheolwoo Kim, Jaiwook Park, Mahn-Joo Kim

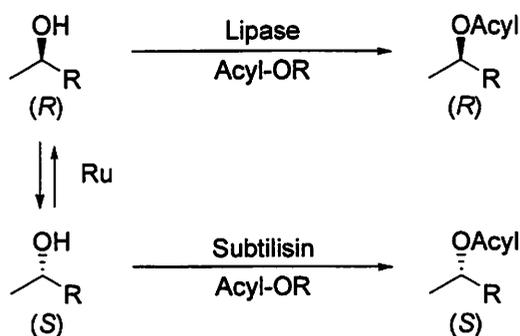
Department of Chemistry, Pohang University of Science and Technology, San-31, Hyoja-dong, Nam-gu,  
Pohang, 790-784, Korea  
tenor@postech.ac.kr

The complete transformation of a racemic mixture into a single enantiomer is one of challenging problems in chiral synthesis. Recently, a novel strategy has attracted great attention as a solution to this problem: *dynamic kinetic resolution (DKR) by the coupling of an enzymatic resolution with a metal-catalyzed racemization* (Scheme 1).<sup>1</sup> Several groups including ours have developed enzyme-metal combinations as useful catalysts for such DKR and demonstrated that racemic substrates can be efficiently transformed by them into enantiomerically enriched products with high yields and excellent enantiomeric excesses, both approaching 100%.<sup>2</sup>



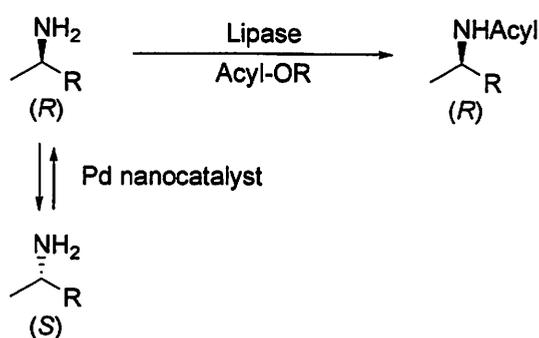
**Scheme 1.** Dynamic kinetic resolution by enzyme-metal combination

Now a pair of complementary enzyme-metal combinations, lipase-Ru and subtilisin-Ru, is available for the DKR of a wide range of racemic secondary alcohols.<sup>3</sup> The (*R*)-selective DKR can be performed with the former while the (*S*)-selective DKR can be done with the latter (Scheme 2). DKR of amines, however, is more challenging, and few practical procedures have been developed for such a DKR.



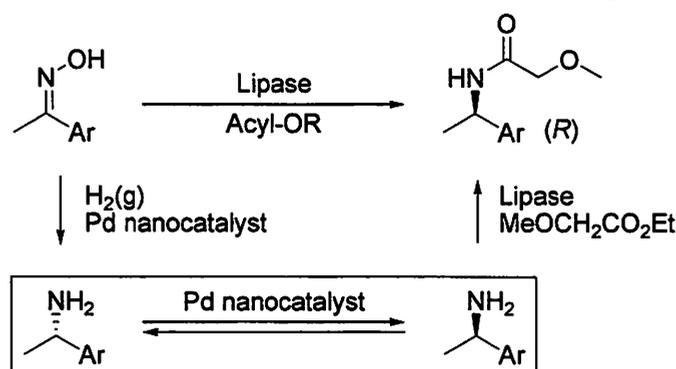
**Scheme 2.** DKR of secondary alcohols by enzyme-metal combinations

We have developed a practical procedure for the dynamic kinetic resolution (DKR) of primary benzylic and aliphatic amines with lipase-palladium cocatalysis (Scheme 3).<sup>4</sup> Our Pd nanocatalyst, Pd/AIO(OH), was prepared as palladium nanoparticles entrapped in aluminum hydroxide. Its activity was examined in the racemization of optically active 1-phenylethylamine. With the Pd nanocatalyst, the ee decreased to 29% at 12 h and reached near zero (2%) at 24 h. It was also observed that the formation of some hydrolyzed and condensation products such as acetophenone and di(1-phenylethyl)amine took place in the prolonged racemization. These byproducts amounted to 18% in the 24 h racemization. However, the amounts of byproducts become significantly small or negligible in DKR itself because the enzymatic acylation of amine proceeds more rapidly than the side reactions. The DKR with the Pd nanocatalyst was explored with a commercial lipase (Novozym-435). The DKR benzylic amines were performed in the presence of molecular sieves with ethyl acetate as the acyl donor, 1 mol % of Pd/ AIO(OH), and Novozym-435 (120 mg/mmol of substrate) in toluene at 70 °C for 3 days. Later, it was found that the addition of molecular sieves was unnecessary with the use of an activated acyl donor, ethyl methoxyacetates, and a significantly reduced amount of enzyme (15 mg/mmol of substrate). All the DKRs proceeded successfully with good isolated yields and high optical purities. Next, we explored the DKR of aliphatic amines which are more difficult to racemize than benzyl amines. The reaction conditions were modified to facilitate racemization. Molecular hydrogen (1 atm) was employed with an increased amount of Pd/AIO(OH) (12 mol %) at higher temperature (100 °C). Surprisingly, the DKR of aliphatic amines in the presence of ethyl acetate as the acyl donor reached completion at a short time (4 h) and afforded the products of high optical purity in an almost quantitative yield. Finally, we examined the stability of the catalyst through the recycling experiments. The recycling experiment was done for the DKR of aliphatic amine. The DKR reaction was carried out 11 times with the recycling of both the Pd nanocatalyst and lipase. The complete conversion was achieved until the 8th recycling, and then a gradual decrease in conversion yield was observed. The conversion yield, however, was still good (89%) even for the 10th recycling and fully recovered to the completion level by the addition of some fresh enzymes (half of the initial amount) in the 11th run. On the other hand, the ee value decreased by less than 1% every recycling until the 10th recycling (from 99% to 92%) and then increased to a good level (95%) in the 11th run. These results clearly indicate that the Pd nanocatalyst and lipase are robust and sustainable even at 100 °C.



**Scheme 3.** DKR of primary amines by enzyme-metal combination

We have applied the method in the asymmetric reductive acylation of ketoximes (Scheme 4).<sup>5</sup> First, we explored the reactions of acetophenone oxime as a standard substrate to optimize the reaction conditions. In addition to the Pd nanocatalyst, thermostable Novozym-435 was chosen as the catalyst for the enantioselective acylation of amine intermediate with ethyl methoxyacetate. The reactions were carried out with 1 mol% of Pd/AIO(OH), 30 mg/mmol of Novozym-435, 1.7 equiv of ethyl methoxyacetate in toluene at 70 °C with a variation in hydrogen pressure from 0.05 to 1 bar for 48 h. The reaction under 1 atm of hydrogen afforded unsatisfactory results (71% yield and 87% *ee*) with the formation of a significant amount of deaminated product as a byproduct. This byproduct has been known to come from a nonproductive pathway including the condensation, hydrogenation, and deamination of amines. On the other hand, the yield was markedly enhanced by decreasing the hydrogen pressure. The best results (90% yield and 98% *ee*) thus were obtained in the presence of molecular sieves with 0.1 bar of molecular hydrogen. The reactions of additional ketoximes were carried out under the optimized conditions. All the substrates were successfully transformed into the corresponding amides with good yields (83-92%) and high enantiopurities (93-98%).



**Scheme 4.** Asymmetric reductive acylation of ketoximes by enzyme-metal cocatalysis

(1) Reviews: (a) Kim, M.-J.; Ahn, Y.; Park, J. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2002**, *13*, 578–587. (b) Kim, M.-J.; Park, J.; Ahn, Y. In *Biocatalysis in the Pharmaceutical and Biotechnology Industries*; Patel, R. N., Ed.; CRC Press: Boca Raton, FL, 2006; pp 249–272.

(2) (a) Choi, J. H.; Kim, Y. H.; Nam, S. H.; Shin, S. T.; Kim, M.-J.; Park, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2373–2376. (b) Kim, M.-J.; Chung, Y. I.; Choi, Y. K.; Lee, H. K.; Kim, D.; Park, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11494–11495. (c) Choi, J. H.; Choi, Y. K.; Kim, Y. H.; Park, E. S.; Kim, E. J.; Kim, M.-J.; Park, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1972–1977. (d) Martin–Matute, B.; Edin, M.; Bogar, K.; Bäckvall, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6535–6539. (e) Kim, N.; Ko, S.-B.; Kwon, M. S.; Kim, M.-J.; Park, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4523–4526. (f) Martin–Matute, B.; Edin, M.; Bogar, K.; Kaynak, F. B.; Bäckvall, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8817–8825.

(3) Kim, M.-J.; Kim, H. M.; Kim, D. H.; Park, J. *Green Chem.* **2004**, *6*, 471–474.

(4) Kim, M.-J.; Kim, W.-H.; Han, K.; Choi, Y. K.; Park, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1157–1159.

(5) Han, K.; Kim, M.-J.; Park, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4302–4304.

## クロスカップリング反応におけるプロセス化学の新展開

北海道大学大学院工学研究科

宮浦 憲夫

### Advances in Process Chemistry of Cross-Coupling Reactions

Norio Miyaura

Graduate School of Engineering, Hokkaido University,

Kitaku, Kita 13, Nishi 8, Sapporo 060-8628, Japan

miyaura@eng.hokudai.ac.jp

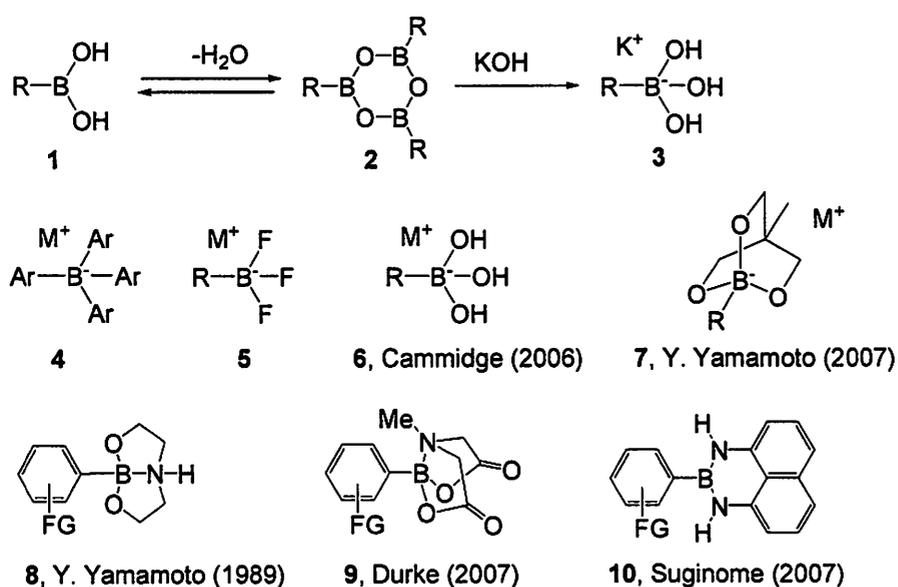
A particular attention will be given to the syntheses of cyclic triolborates and pinacol organoboronates, and their metal-catalyzed bond-forming reactions. We recently reported that cyclic triolborates have exceptionally high levels of stability in air and water and higher solubility in organic solvents. High performance of lithium or potassium triolborates for transmetalation was demonstrated in palladium- and copper-catalyzed C-C and C-N bond-forming reactions. The direct C-H borylation of arenes or cyclic vinyl ethers with bis(pinacolato)diboron or pinacolborane in the presence of a Ir(I)/2,2'-bipyridine catalyst provided a simple access to pinacol organoboronates in high yields. Recent advances in biaryl coupling via C-H activation of arenes will be also discussed.

#### 1. はじめに

ボロン酸は酸素や水に安定で取扱いやすく、また官能基の制約が少ないことから有機合成における触媒的炭素-炭素結合形成反応に数多く利用されるようになった。特にアリアルボロン酸のカップリング反応は、近年最も利用されている反応の一つである<sup>1,2)</sup>。クロスカップリング反応を用いる医薬、農薬、電子材料の探索研究には多くのボロン酸誘導体が必要とされ、芳香族ボロン酸を中心に約400種類以上が市販されるようになった。非金属元素としての特性により有機ボロン酸のC-B結合はほぼ完全な共有結合であるためイオン反応やラジカル反応に極めて不活性である。しかし塩基を加えてアート型錯体を形成すると有機基の求核性が増し、遷移金属-ハロゲン結合へのトランスメタル化が進行するようになる。このようなアート型錯体は系内で有機ホウ素化合物と塩基から直接調製するのが簡便であり、パラジウム触媒を用いるクロスカップリング反応は塩基存在下で行われる。従って、ホウ素化合物のアート型錯体は金属触媒反応におけるトランスメタル化反応や他の求核置換反応に最も適したホウ素試薬である<sup>10)</sup>。

有機ホウ素化合物の中でボロン酸は最も多く使用されているものであるが、脱水三量化し環状無水物(2、ボロキシシ)を生成する(Scheme 1)。このため精製が困難であり純粋なものを得るのが難しいうえ、反応における量論量が定まらず、基質に対して過剰量用いられることが多い。また、

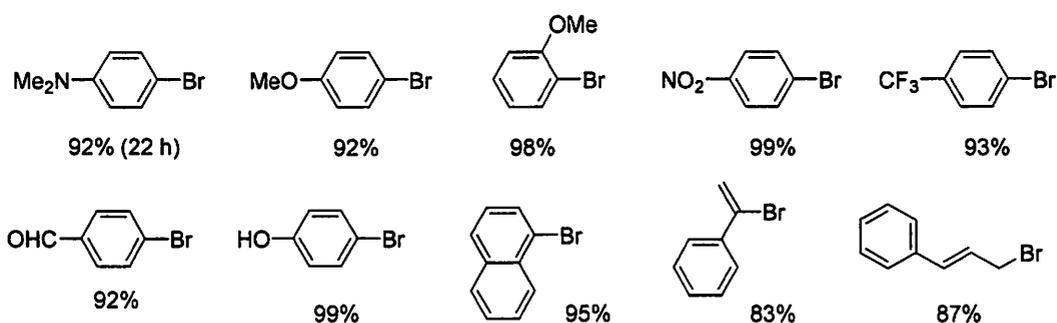
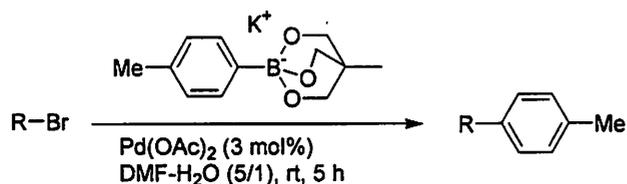
アリールボロン酸は結晶性の安定な化合物を与えるのに対して、アルキルおよびアルケニルボロン酸は取扱いが困難である。以上の理由から純粋なものが得られるボロン酸エステルや空気・水に安定で結晶性のよいトリフルオロボレート塩 (5) が開発された。しかし、トリフルオロボレート塩はフッ素原子の高い電気陰性度により有機基の求核性が低く、これを用いる金属触媒反応の多くは塩基を添加して行われる。また、有機溶媒への溶解性に乏しく水、メタノール以外に溶けないなど制約が多い。この他に単離可能なアート型錯体としてテトラアリールボレート (4) やトリヒドロキシボレートナトリウム塩 (6) が合成されたが、合成化学的利用には制約が多い。講演では最近我々が開発した有機トリオールボレート塩 (7)<sup>3,5)</sup> の合成とクロスカップリング反応および銅触媒 C-N 結合形成反応について概説する。また、最近精力的に研究が展開されている C-H 結合の活性化を経るビアリール合成<sup>6)</sup>についても紹介したい。



Scheme 1. 代表的ホウ素試薬

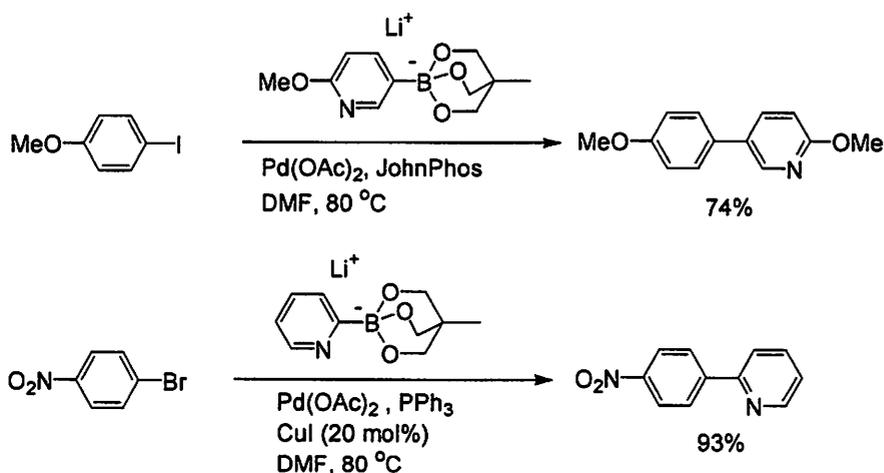
## 2. 環状トリオールボレートを用いたカップリング反応<sup>3,5)</sup>

触媒として酢酸パラジウムを用い、代表的な臭化アリールとのカップリング反応を DMF・水中室温 5 時間で行った結果を Scheme2 に示す。電子求引基を有する臭化物は室温 5 時間以内、また 4-NMe<sub>2</sub> や 4-MeO など電子供与基を有する臭化物は室温 2 2 時間以内で完結した。ビニル型臭化物やアリル型臭化物の反応も室温で速やかに進行する。トリオールボレート塩は非極性溶媒に溶けない。また DMF 中においても室温では溶解度が低く水の添加が必要となる。



Scheme 2. 代表的ハロゲン化物とのカップリング

有機ボロン酸の炭素-ホウ素結合は一般に水に安定であるが、ものにより C-B 結合の加水分解が進行するため、大過剰のボロン酸を必要とすることがある。ヘテロ芳香族ボロン酸で顕著であり、特に 2-ピリジンボロン酸の加水分解は極めて速くクロスカップリングに使用された例はない。このための改良法が報告されているが、トリオールボレートはすでに 4 配位構造であり無水溶媒中で利用できる利点がある。反応には 80 °C 以上に加熱する必要があるが、高収率で対応するビアリールが得られる。また理由は明確でないが、少量のヨウ化銅 (20-40 mol%) の添加が効果的である (Scheme 3)。

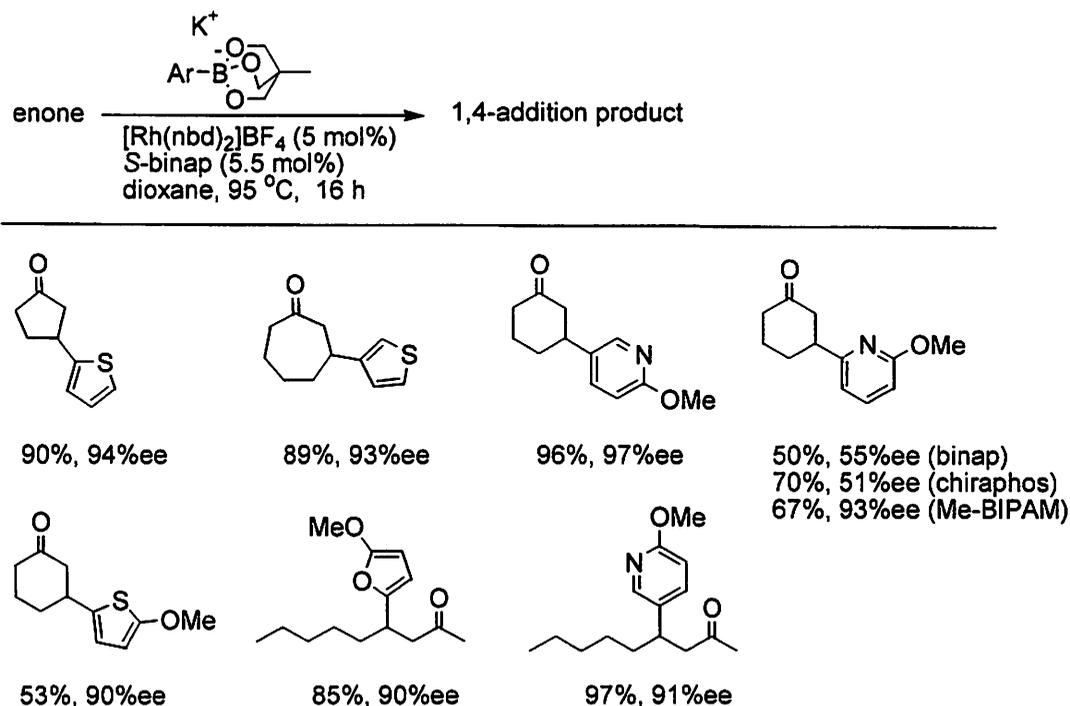


Scheme 3. ピリジンボロン酸塩のカップリング反応

### 3. 環状トリオールボレートの共役付加反応<sup>7)</sup>

我々は先にロジウム触媒が有機ボロン酸の共役付加反応を触媒することを報告した<sup>8)</sup>。現在、不斉付加を含めて多くの応用研究が展開されているが、ヘテロ芳香族ボロン酸を用いた例はほとんど

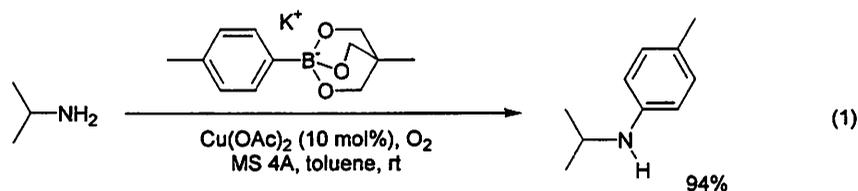
ない。特にピリジンボロン酸誘導体は金属への配位が触媒を被毒すること、また C-B 結合の加水分解が速いことから困難である。しかし、トリオールボレート塩を用いて無水溶媒中で行うと共役付加反応が進行する (Scheme 4)。

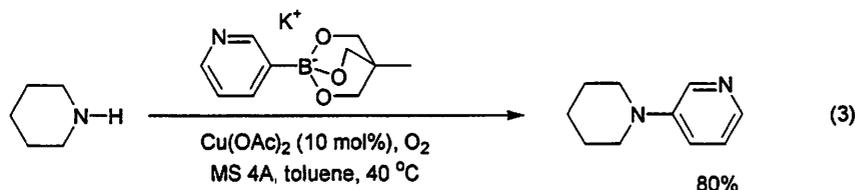
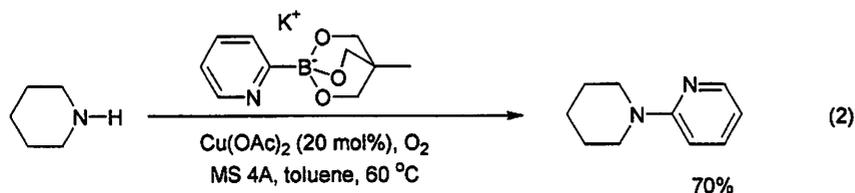


Scheme 4. ヘテロアリーールボロン酸塩の付加反応

#### 4. 環状トリオールボレートを用いたアミンとのカップリング反応<sup>3-5)</sup>

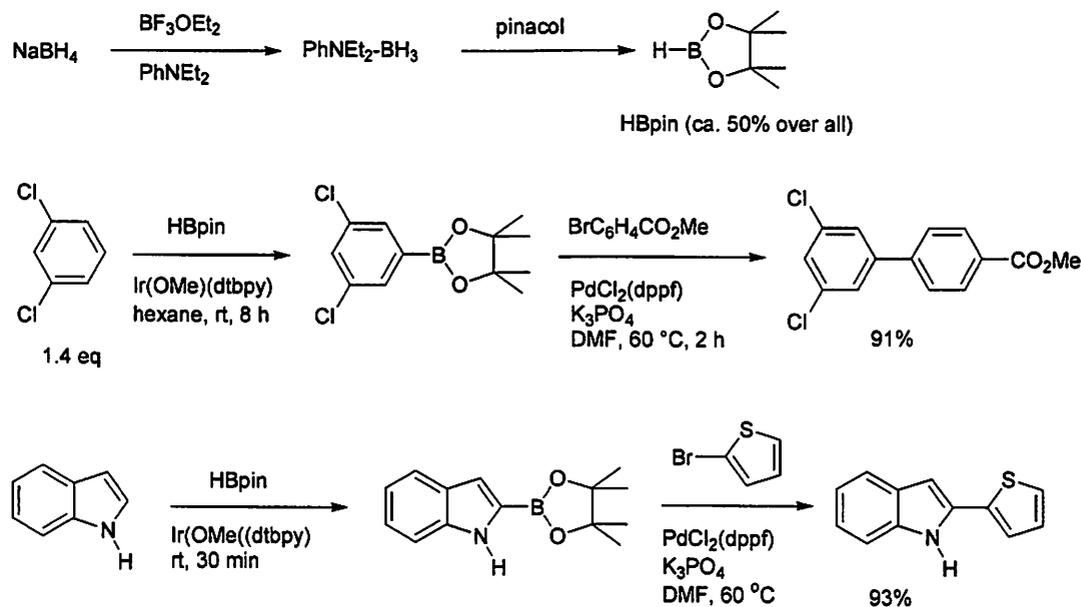
銅触媒を用いるヘテロ原子とアリーールボロン酸のカップリング反応はN-H, O-H, S-H結合のアリール化法として広範な研究が展開されている<sup>2)</sup>。初期の研究は量論量の銅塩を用いるものであったが、酸素などの再酸化剤を用いる触媒反応に改善されている。反応にはボロン酸やトリフルオロボレート塩が用いられてきたが、トリオールボレート塩はボロン酸やトリフルオロボレート塩に比べて約3倍の反応性を有している。1級および2級アミン、アニリン、イミダゾールのN-H結合のアリール化は酸素雰囲気、酢酸銅存在下高収率でアリールアミンを与える。一方、アニリン、イミダゾールの反応にはトリエチルアミンN-オキドが再酸化剤としてを優れており、収率良くアリール化体を与えた。これらの反応にもヘテロアリーールボロン酸が使用された例は極めて少ないが、トリオールボレートのピリジン誘導体が好結果を与える (式2, 3)。





### 5. C-H 活性化を経るホウ素試薬の合成とクロスカップリング<sup>9-10)</sup>

ボロン酸誘導体の多くは有機リチウムあるいはマグネシウム試薬とホウ酸エステルとの反応で合成されている。最近イリジウム触媒を用いる C-H カップリング反応が開発され、芳香族化合物から直接合成できるようになった。ホウ素源としてはジボロンとピナコールボランが使用できるが、後者が安価で大量合成に適している (Scheme 5)。

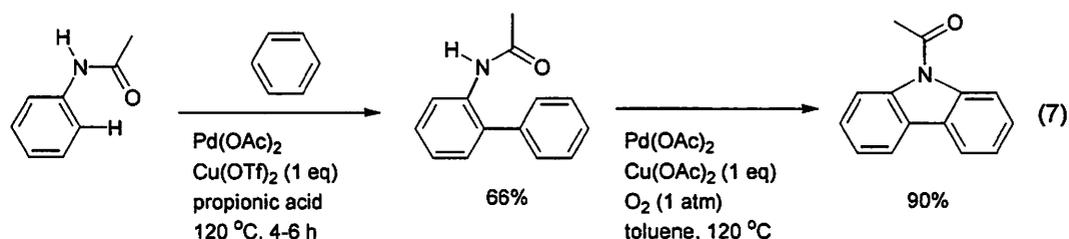
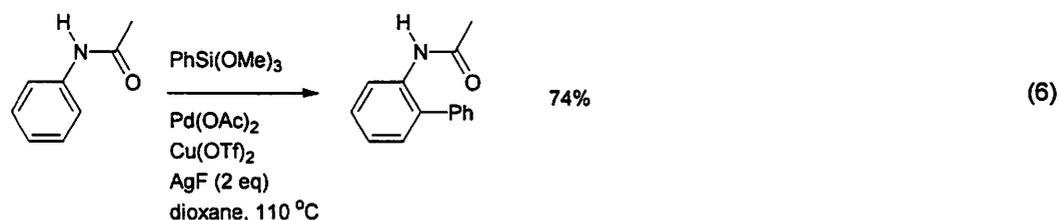
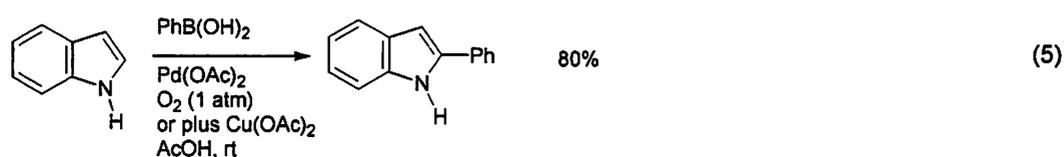
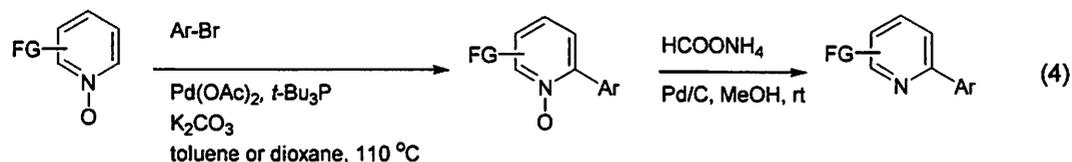


Scheme 5. C-H 活性化によるホウ素化合物の合成と反応

### 6. C-H 活性化を経るクロスカップリング反応の新展開<sup>6)</sup>

クロスカップリング法の変形として最近、芳香族 C-H 結合の活性化を経るビアリール合成法が盛んに研究されている。基礎となる素反応は守谷-藤原により研究された芳香族 C-H 結合 (ArH) と Pd(OAc)<sub>2</sub> の反応で Ar-Pd-OAc を形成する反応である<sup>11)</sup>。この反応を利用するとハロゲン化物や金属試薬を用いなくてもクロスカップリングが可能となる。いろいろな組み合わせが報告されてい

るが、芳香族 C-H と金属試薬 (式 5<sup>12</sup>、6<sup>13</sup>) あるは芳香族 C-H 結合同士の反応はパラジウムが 0 価錯体に還元されるために再酸化剤が必要となるため利便性に欠ける。従って、芳香族ハロゲン化物と芳香族 C-H の組み合わせ (式 4<sup>6</sup>) が簡便でスケールの大きな合成に適している。また、ホモカップリングを抑制するには一方を大過剰に使用しなければならないケースも少なくないが、分子内反応にはこの問題が少なく好結果を与える (式 7<sup>14</sup>)。



## 参考文献

- For reviews, see: (a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. (b) A. Suzuki, in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, ed. by F. Diederich, P. J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, pp. 49-98. (c) N. Miyaura, in *Advances in Metal-Organic Chemistry*, ed. by L. S. Liebeskind, JAI Press, Stamford, **1998**, Vol. 6, p 187. (d) N. Miyaura, in *Topics in Current Chemistry*, **2002**, *219*, 11-59. (e) A. Suzuki, H. C. Brown, *Organic Syntheses Via Boranes Vol. 3 Suzuki Coupling*, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, **2003**. (f) N. Miyaura, in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Second, Completely Revised and Enlarged Edition*, ed. by A. de Meijere, F. Diederich, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, Vol. 1, pp. 41-124.
- Boronic acids*, ed. by D. Hall, Wiley-VCH, **2005**.
- Y. Yamamoto, M. Takizawa, X.-Q. Yu, N. Miyaura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 928.
- X.-Q. Yu, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1517.

- 5 Y. Yamamoto, N. Miyaura, *Wako Organic Square*, **2008**, 76, 2.
- 6 For reviews, see: (a) L.-S. Charles, K. Fagnou, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1058. (b) L.-C. Compeau, D. R. Stuart, K. Fagnou, *Alchimica Acta*, **2007**, 40, 35.
- 7 X.-Q. Yu, Y. Yamamoto, N. Miyaura, a manuscript is in preparation.
- 8 For reviews, see: (a) Y. Yamamoto, T. Nishikata, N. Miyaura, *J. Synth. Org. Chem. Jpn*, **2006**, 64, 1112. (b) Y. Yamamoto, T. Nishikata, N. Miyaura, *Pure and Appl. Chem.* **2008**, 80, 807-817.
- 9 For reviews, see: (a) T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 680, 3. (b) T. Ishiyama, N. Miyaura, *Chem. Record.* **2004**, 3, 271. (c) T. Ishiyama, N. Miyaura, *Pure and Appl. Chem.* **2006**, 78, 1369.
- 10 T. Kikuchi, Y. Nobuta, J. Umeda, Y. Yamamoto, T. Ishiyama, N. Miyaura, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 4967.
- 11 I. Moritani, Y. Fujiwara et. al., *Tetrahedron Lett.* **1967**, 1119; *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 724; *J. Organomet. Chem.* **1984**, 266, C44; *Chem. Lett.* **1989**, 1687. A theoretical study on C-H activation: B. Biswas, M. Sugimoto, S. Sakaki, *Organometallics* **2000**, 19, 3895.
- 12 S. D. Yang, C-L. Sun, Z. Fang, B-J. Li, Y-Z. Li, Z-J. Shi, *Angew Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1473.
- 13 S. D. Yang, B. Li, X. Wan, Z-J. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6066.
- 14 W. C. P. Tsang, N. Zheng, S. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14560.

## 分離プロセスの発展

東京農工大学大学院共生科学技術院  
松岡正邦

### Development of Separation Processes

Masakuni Matsuoka  
Tokyo University of Agriculture and Technology  
24-16, Naka-cho 2-chome, Koganei-shi, Tokyo, 184-8588, Japan  
[mmatsuok@cc.tuat.ac.jp](mailto:mmatsuok@cc.tuat.ac.jp)

Although separation technology can be a key issue in developing and manufacturing fine chemicals, selection of adequate separation technologies and determination of conditions are still not easy to carry out. The Society of Separation Process Engineers, Japan was established 38 years ago to contribute to solve these difficulties. In this article, *heuristics* in dealing with separation tasks are briefly reviewed to solve complicated problems of separation processes, and some experiences of mine in the field of industrial crystallization in connection with pharmaceutical processes are described; they are optical resolution of racemic compounds by preferential crystallization accompanied with simultaneous racemisation and diastereomer formation reactions, and kinetics and control of polymorphic transition. Finally separation technologies expected for coming sustainable societies are briefly mentioned.

分離操作は化学産業のみでなく多くの生産業、環境施設などに深く関わっている技術である。これらは蒸留や晶析などの個別の操作、すなわち単位操作 (unit operations) として発展してきた。それぞれの操作が扱う物質や分野の中には独自の発展を続けているものがある。

分離技術は分離する対象物質に合わせたものでなければならないが、対象物質は必ず混合物であって、多くの場合は含まれている成分が判明してはいない。むしろ、不純物として括られていて、成分分析が行われていないことも多々ある。そのような分離操作を一般化することは極めて困難なことといえよう。

分離技術会は、各分離操作の垣根を越えるとともに産学の垣根を越えて、実際に問題になっている泥臭いと表現されるような問題を対象とする会として発足し、発展してきた。

本稿では、まず、簡単に分離技術会を紹介した後で、複雑・雑多な不純物を含む混合物の分離に関する経験則を紹介し、最後に筆者が行っているやや特異な分離操作である光学分割と結晶多形について簡単に述べさせていただくことにする。

## 1. 分離技術会

化学工学会の蒸留操作に関心のある研究者と技術者の研究会が1971年に設立された「蒸留技術懇話会」が起源である。その後、晶析操作と吸着操作を含めたことから「分離技術懇話会」(1980)と名称を変えさらに、「分離技術会」(1997)と名称を変更し、学術会議に登録(2003)して今日に至っている。分離技術会の英文名称は、The Society of Separation Process Engineers, Japan (SSPEJ)であり、分離プロセス技術者の集まりであることを強調している。現在では、粒子流体系の分離や膜分離を含めて分離操作の全域と分離プロセスを対象にしている。

会の主な行事としては、①年6回の会誌の発行、②年会(研究発表会)の開催、③分離技術賞の授与、④夏季研究討論会や各種の講演会・講習会、見学講演会の開催、⑤分離技術シリーズを始めとする出版、⑥3年おきの分離技術国際会議の開催、を挙げることができる。現在の会員数は、維持会員(法人)11社、特別会員(法人)60社、正会員約530名、学生会員約190名、名誉会員18名である。前述のように、実際に問題になっている泥臭いと表現されるような問題を対象とする会の姿勢は受け継がれている。

## 2. 分離プロセスの選択と構築のための示唆に富んだ経験則 (Heuristics)

複雑な分離プロセスの問題を解決するための heuristic があれば、実際に複雑な分離の問題に直面した時に役立つと思うので紹介する。Rudd、Powers および Siirola の著書「プロセス合成 (Process Synthesis)」<sup>1)</sup>は1973年に刊行された。著者は大学の化学工学の教授2名と企業の研究者である。この著書の中に heuristic がいくつも書かれている。

まずは、「Of the many differences that may exist between the source and destination of a stream, differences involving composition dominates. Select the separation tasks first. : 原料から製品までの流れの間に存在する多くの差異の中で、組成の違いが最も重大である。分離手段をまず選ぶこと。」これについての説明の後で、具体例として臭素中の微量な不純物の除去についての例題を示してある。医薬品などの生産では原料と一緒に入ってくる不純物を防ぐための並外れた注意が必要で、製品に入ってからその不純物を除去するのは殆ど不可能だからである。

問題として、液体の臭素に不純物として300ppのクロロホルムと2%の塩素が入っている場合を考える。臭素、塩素、クロロホルムの系では、クロロホルムと臭素が反応してプロモホルムができることを考慮し、さらにこれら4つの成分の物性として、沸点、各々への相互溶解度、水への溶解度、が分かっているとす。沸点の順は、プロモホルム(150℃)>クロロホルム(61)=臭素(59)>塩素(-34)であり、水への溶解度は臭素(4%)>塩素(2)>クロロホルム(1)>プロモホルム(0.5)の順である。また、クロロホルムは250℃で臭素と反応してプロモホルムと塩素に変化することが分かっている。

このような状況下では、まず粗原料を250℃に加熱して、クロロホルムを沸点の高いプロモホルムに変えた上で冷却してプロモホルムを液化して除去する。このとき、多段の蒸留塔を使うと、液体としてプロモホルム、蒸気として臭素と塩素の混合物が得られるので、微量の塩素をもう一つの多段蒸留塔で除去する(下図参照)。これが全てであるとしている。与

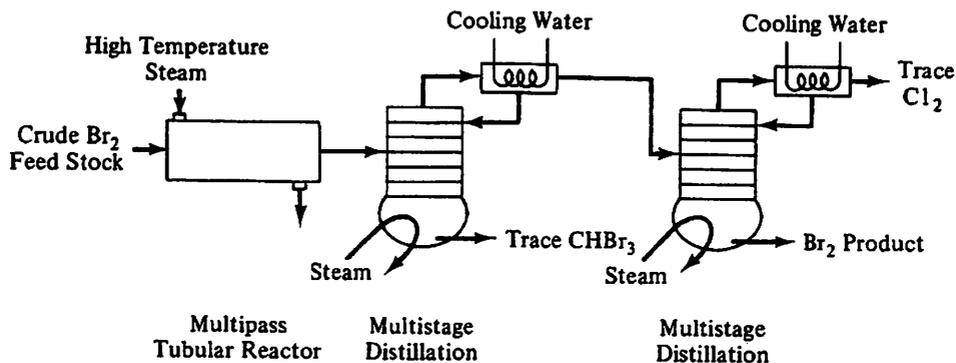


図1 臭素の精製プロセス：例題に対する答え

られた問題中に、化学反応は含まれていなかったにもかかわらずプロセス全体として重要な位置を占めていることに注意すべきであろう。

二つ目の heuristic は「可能であれば、分離の負荷を流れの分岐と混合で減らせ」である。分岐に際しては何らかの分離操作を行うことになる。この手順は簡単ではなさそうである。

続いて、

「より多く含まれている成分を早いうちに分離せよ」、

「等量に分けよ」、

「腐食性および危険物を早いうちに分けよ」、

「難しい分離は最後に残せ」、

「もともと原料に入っていない成分を加えるな、加えた場合にはすぐに取り除け」、

「蒸留または類似の分離方法を使うときには、最も価値のある成分を流出液とせよ」、

「温度や圧力を上げたり下げたりするな、上げることを狙え」、

「蒸留では成分を一つずつ塔頂から抜き出すのが好ましい」

と続いている。（「可能であれば」という条件付も多いが省略した。）

これらの heuristic を説明する材料として使われている例は以下のものである。：スキムミルクの製造、ベンゼン+トルエン+o-キシレンの蒸留による分離、メタン+ベンゼン+トルエン+o-キシレンの蒸留による分離、ブチレンからブタジエンの抽出、アクリロニトリル製造の反応器からの窒素、プロピレン、プロパン、水、副反応生成物とアクリロニトリルの分離、淡水製造、軽質オレフィン製造プロセスの混合物分離、チーズ製造で発生するホエイの処理等。

先に述べたように、「分離操作として何を選ぶか」および「どのような条件で行うか」については経験によるところが大きい。プロセス開発で行き詰まったときに上述の経験則が役に立つことがある。

次に結晶性の医薬品の製造過程で話題となっている、光学分割と結晶多形の問題点について筆者らの経験に基づいた話をさせていただきます。

### 3. プロセス化学と結晶化操作

**3.1 ジアステレオマー形成と異性化の同時反応によるラセミ化合物の光学分割：** 結晶化操作によって光学異性体を分割する際にL-体およびD-体の結晶粒子が別々に析出する系、つまりラセミ混合物を形成する系は5-10%程度であるといわれている。このような系に対しては、過飽和溶液に一方の結晶粒子を種晶として加えて成長させることにより望む異性体の製品を得ることができる。つまり、分割が可能である。この方法は優先晶析とよばれているが、残りの大多数を占める系ではL-体とD-体が一對となって結晶が析出するので(=ラセミ化合物を形成する系)適用できない。そこで、比較的よく用いられるジアステレオマーを形成させて一方の光学異性体を含む結晶として析出させる操作に異性化反応を同時に進行させる操作方法を実験で検証してみた。

医薬品の中間体として用いられているDL-ピリジアラニン(DL-PA)はラセミ化合物をつくる。これに対して、分割剤としてL-酒石酸(L-TA)を用いると溶解度の低いジアステレオマー(L-PA・L-TA)は析出するが、もう一方のジアステレオマー(D-PA・L-TA)は溶解度が高いために溶液中にとどまる。さらにジアステレオマーの形成反応と同時に、溶液中に残るD-PAをサリチルアルデヒドと酢酸を触媒として異性化反応を行わせたところ、最終的には光学純度が97%のジアステレオマーを収率88%で得ることができた。異性化反応を伴わないとすると原理的に収率は50%以下である。この結果はこれまで報告されているDL-PAの光学分割の値よりもたかく、同時に進めた異性化反応によって収率が改善できたといえる。

この研究では、溶媒の選定、触媒の選定、攪拌や温度条件の検討などを実験的に行うと共に、異性化反応速度やジアステレオマーの生成速度と析出速度の式を用いて解析してそれぞれの速度係数を決定した。その温度依存性から、ラセミ化反応の活性化エネルギーとして58kJ/mol、ジアステレオマー生成・析出過程の活性化エネルギーとしては63.9kJ/molが得られた。これらの係数を用いて、速度式と収支式に基づく計算を行ったところ、溶液中のL-PA、D-PAおよびL-TAの濃度変化の実験結果をよく再現する計算結果が得られた<sup>2)</sup>。

このケースではジアステレオマーの生成・析出過程の律速段階は溶液内でのジアステレオマー形成反応やその核化ではなく、結晶粒子の成長が律速であることを示している。

**3.2 結晶多形に関する実験的な検討** 結晶多形の制御は特に医薬品の分野で要求されている。分離技術会としても、著書の出版<sup>4)</sup>と講習会の開催などで対応を始めたところである。結晶多形に関しては、結晶粒子が溶液から生成する時の多形制御と、結晶化によって得た多形が固相転移によって転移する現象の速度論的な研究が必要である。私の研究室では、溶液からの多形の析出に関してはマイクロ波の照射の影響を検討し、古層転移に関してはメカノケミカル法を用いて転移速度を検討している。

溶液からの析出に関しては通常の溶液からの晶析操作の際にマイクロ波を照射してその影響を検討したところ、マイクロ波が核発生を促進する系と抑制する系の両方があることが見出された。さらに、マイクロ波の照射によって準安定な多形が選択的に析出する物質があることなども見出した。マイクロ波の照射が溶液中の溶質と溶媒がつくる構造に影響を与え、その結果として発生する結晶の構造が決定すると理解できよう。溶液構造の変化はIRで検出可能である。

一方、固相転移に関しては機械的エネルギーの影響、つまりメカノケミカル効果を系統的に調査し、ボールミルを用いた場合に、回転数や容器およびボールの材質および粉碎する試料の量が多形の転移速度に与える影響を実験的にまとめることができた<sup>3)</sup>。結晶多形の転移速度は雰囲気の影響を受けやすいので、実験を行う際には雰囲気の制御をまずしなければならぬ。最近では分析装置の進展によって、雰囲気の条件を制御しながら転移の挙動を測定することが可能であり、再現性のあるデータが得られる原因となっている。雰囲気の制御は実際の生産現場や保管操作においても重要な点であるといえる。

また、添加物による固相転移速度への影響について検討したところ、添加物によっては固相転移を促進する場合と、抑制する場合があることを見出した。添加物としては同系列のものを用いているので物性と転移促進・抑制との間に何らかの相関があると期待している。

#### 4. 分離操作の将来

化学工学手法に基づいて、分離装置のスケールアップとスケールダウンが可能である。今後は個々の装置の最適化はもちろんのこと、プロセス全体のエネルギー消費の低減、収率の向上、副生物の低減、というような持続可能な社会にとって欠かすことができない優れた分離技術を求めて分離操作および分離装置の開発と発展が行われるであろう。その方向性は既に疑いのないものとなっている。話題になっているミクروسケールの分離プロセスへの挑戦も重要な課題である。そのためにも、必要な製品仕様を確立し、それを着実にこなす技術の開発が強く望まれる。

#### 参考文献

- 1) D.F. Rudd, G.J. Powers and F.J. Siirola, "Process Synthesis", Prentice-Hall, Inc., 1973
- 2) M.Matsuoka, M.Morimoto and S.Akamatsu, "Optical resolution of racemic compounds by a preferential crystallization with simultaneous racemisation and diastereomer formation reactions", 17<sup>th</sup> International Symposium on Industrial Crystallization, Maastricht (2008)
- 3) M.Matsuoka, J.Hirata and S.Yoshizawa, Kinetics of polymorphic transition of glycine in mechano-chemical processing", 17<sup>th</sup> International Symposium on Industrial Crystallization, Maastricht (2008)
- 4) 松岡「分かり易い結晶多形」分離技術会 (2008)

