

日本プロセス化学会 2009 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 2009年7月16日(木)～7月17日(金)
- 会場 タワーホール船堀
- 主催 日本プロセス化学会
- 協賛 有機合成化学協会・分離技術会
- 協力 化学工業日報社

超臨界クロマト法(SFC)による キラル化合物の分取を受託します。

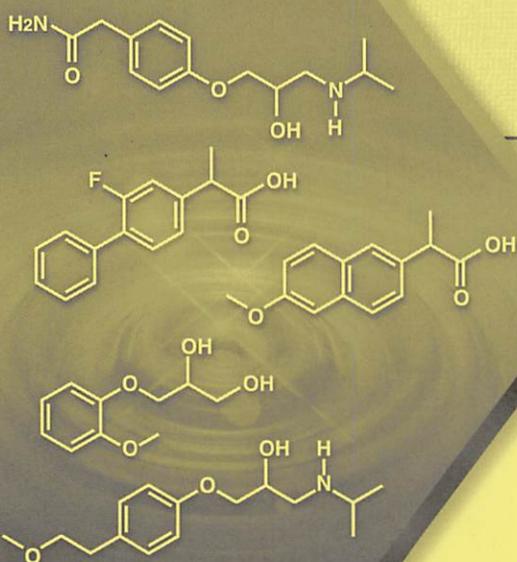
特徴

超臨界流体CO₂を使用

- 液体より低粘性で高拡散性 → 高流速で短時間の分取ができます。
- 分取後はCO₂を気化回収 → 製品の溶媒除去も短時間で行えます。

分取量：mgスケール、gスケール、
kgスケールに対応します。

お見積は無償。



<http://www.daicelchiral.com/>

お問い合わせ・お見積は、

CO₂リサイクル型 超臨界クロマト装置

Innovation for Tomorrow
ダイセル化学工業株式会社
CPIカンパニー Chiral Pharmaceutical Ingredients

●東日本 〒108-8230 東京都港区港南2-18-1 JR品川イーストビル14F
TEL.03-6711-8222(直) FAX.03-6711-8228
●西日本 〒530-0001 大阪市北区梅田3-4-5 毎日インテシオ20F
TEL.06-6342-6161(直) FAX.06-6342-6168
●E-mail:chiral@daicel.co.jp

日本プロセス化学会 2009 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 2009年7月16日(木)～7月17日(金)
- 会場 タワーホール船堀
- 主催 日本プロセス化学会
- 協賛 有機合成化学協会・分離技術会
- 協力 化学工業日報社

超臨界クロマト法(SFC)による キラル化合物の分取を受託します。

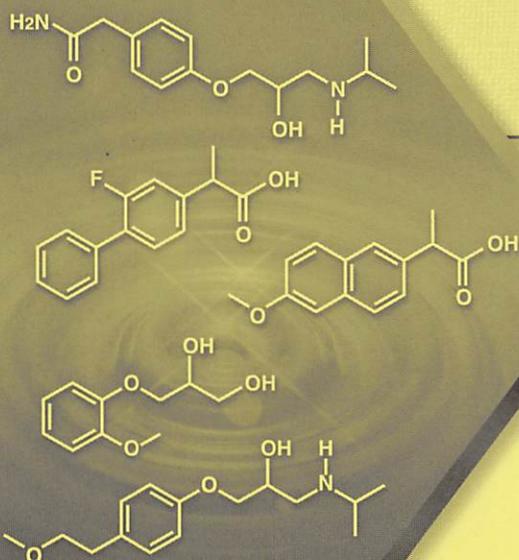
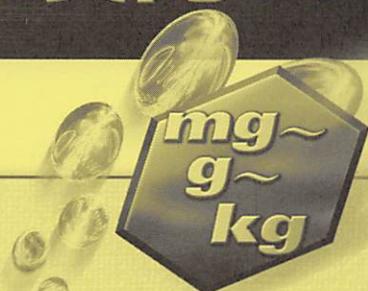
特徴

超臨界流体CO₂を使用

- 液体より低粘性で高拡散性 → 高流速で短時間の分取ができます。
- 分取後はCO₂を気化回収 → 製品の溶媒除去も短時間で行えます。

分取量：mgスケール、gスケール、
kgスケールに対応します。

お見積は無償。



<http://www.daicelchiral.com/>

お問い合わせ・お見積は、

CO₂リサイクル型 超臨界クロマト装置

Innovation for Tomorrow
ダイセル化学工業株式会社
CPIカンパニー Chiral Pharmaceutical Ingredients

- 東日本 〒108-8230 東京都港区港南2-18-1 JR品川イーストビル14F
TEL.03-6711-8222(直) FAX.03-6711-8228
- 西日本 〒530-0001 大阪市北区梅田3-4-5 毎日インテシオ20F
TEL.06-6342-6161(直) FAX.06-6342-6168
- E-mail:chiral@daicel.co.jp

日本プロセス化学会 2009 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 2009年7月16日(木)～7月17日(金)
- 会場 タワーホール船堀
- 主催 日本プロセス化学会
- 協賛 有機合成化学協会・分離技術会
- 協力 化学工業日報社

<一般発表の皆様へ>

◇オーラルプレゼンテーションは2分間（終鈴2分）です。

2分以内で終わるようにお願いします。

ポスター会場は展示ホール（1F）です。ポスター掲示は遅くとも初日のポスター討論開始時刻（14：40）までには貼付を終え、2日間通して掲示をお願いします。

ポスターの撤収は2日目のポスター討論終了後（16：20）に開始し、シンポジウム閉会の17：50には終了していただくようお願いします。

<参加者の皆様へ>

◇事前参加登録済みの方は受付は必要ございません。参加証を着用して入場して下さい。

◇クロークの場所と受付時間は次の通りです。終夜預かりはできません。

・シンポジウムクローク 総合受付前ロビー（5F）

7月16日 8：30～17：30

17日 8：30～18：30

・情報交換会クローク 松（2F）

7月16日 17：00～20：00

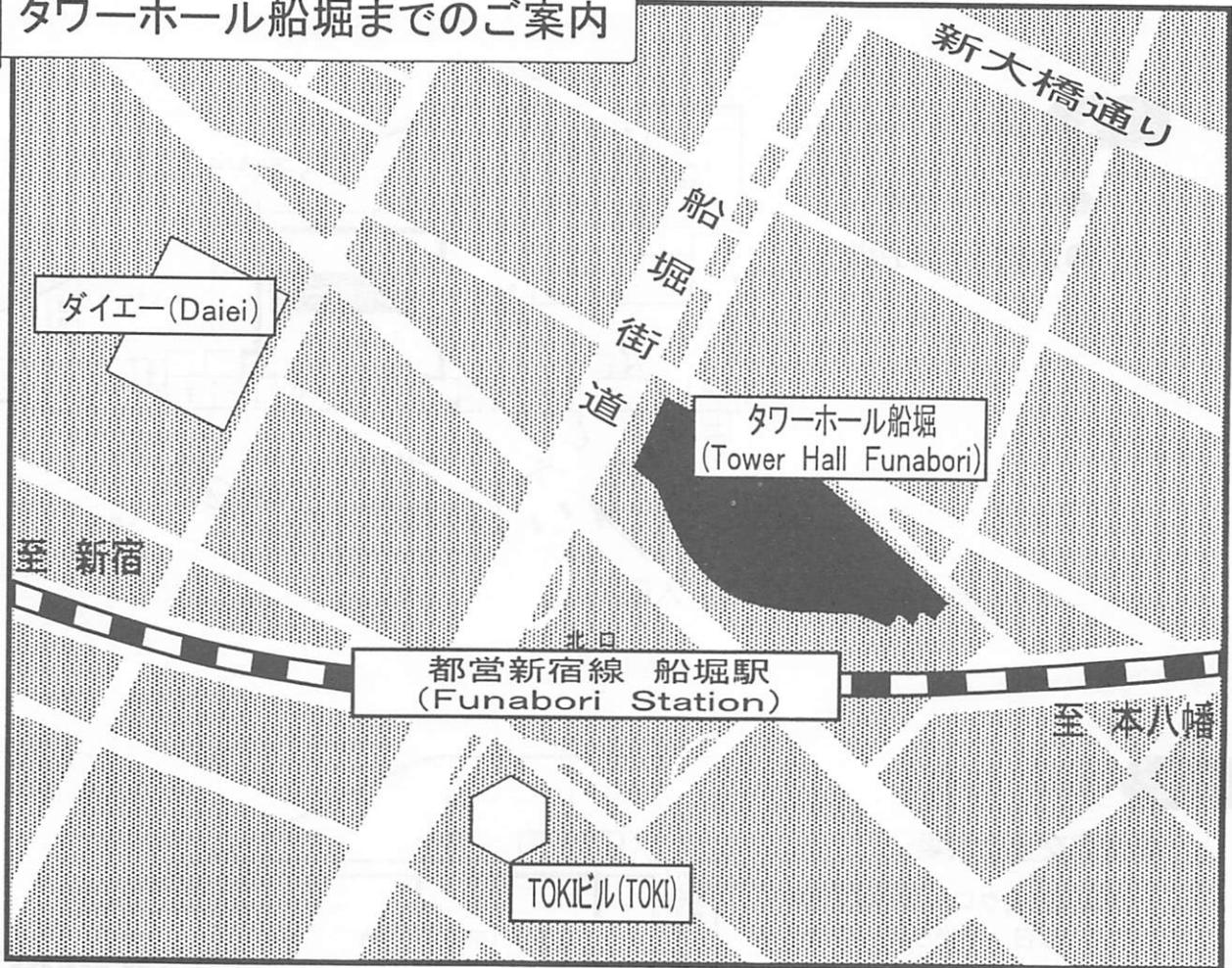
※シンポジウムクローク「総合受付前ロビー」に荷物を預け、引き続き情報交換会へ参加される方の荷物は、情報交換会クローク「松」にて返却いたします。

◇展示会ガイドブックにランチマップが記載されております。ご利用下さい。

◇シンポジウム会場での写真・ビデオ撮影は禁止します。

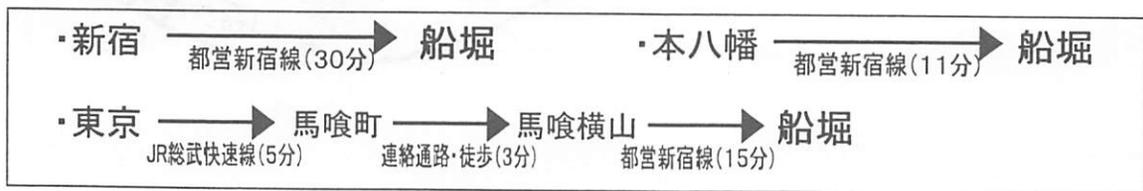
◇当日は、クールビズ（軽装）での参加をお願いします。

タワーホール船堀までのご案内



【交通】

電車：都営新宿線 船堀駅下車(北口 徒歩1分)



都バス：船堀駅下車

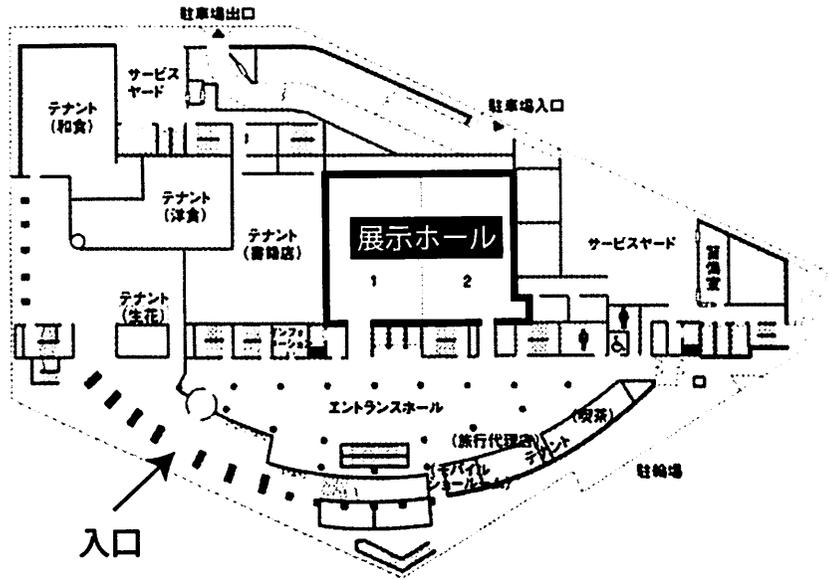
- | | |
|--------------------|------------------|
| ・新小21系統 [新小岩⇄西葛西間] | ・錦25系統 [錦糸町⇄葛西間] |
| ・船28系統 [船堀⇄篠崎間] | ・葛西24系統 [葛西⇄船堀間] |

タワーホール船堀 住所：東京都江戸川区船堀4丁目1番1号
 電話：03-5676-2211 FAX：03-5676-2501
<http://www.towerhall.jp>

【タワーホール船堀館内のご案内】

1階 (展示ホール)

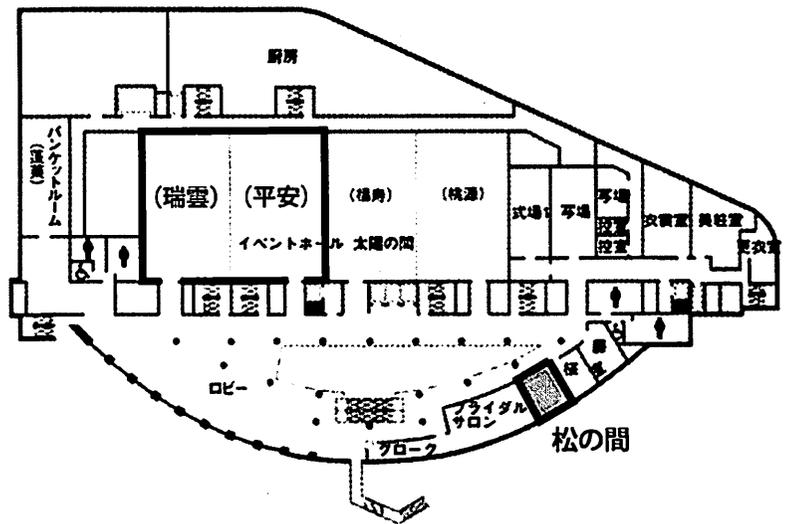
- ポスター会場
- 企業展示会会場



2階 (瑞雲) (平安)

- 情報交換会会場

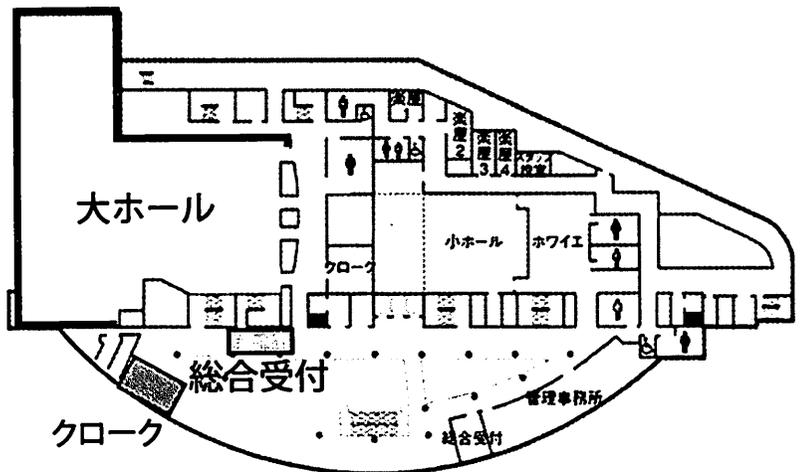
情報交換会クローク (松の間)
7月16日 午後5時～午後8時



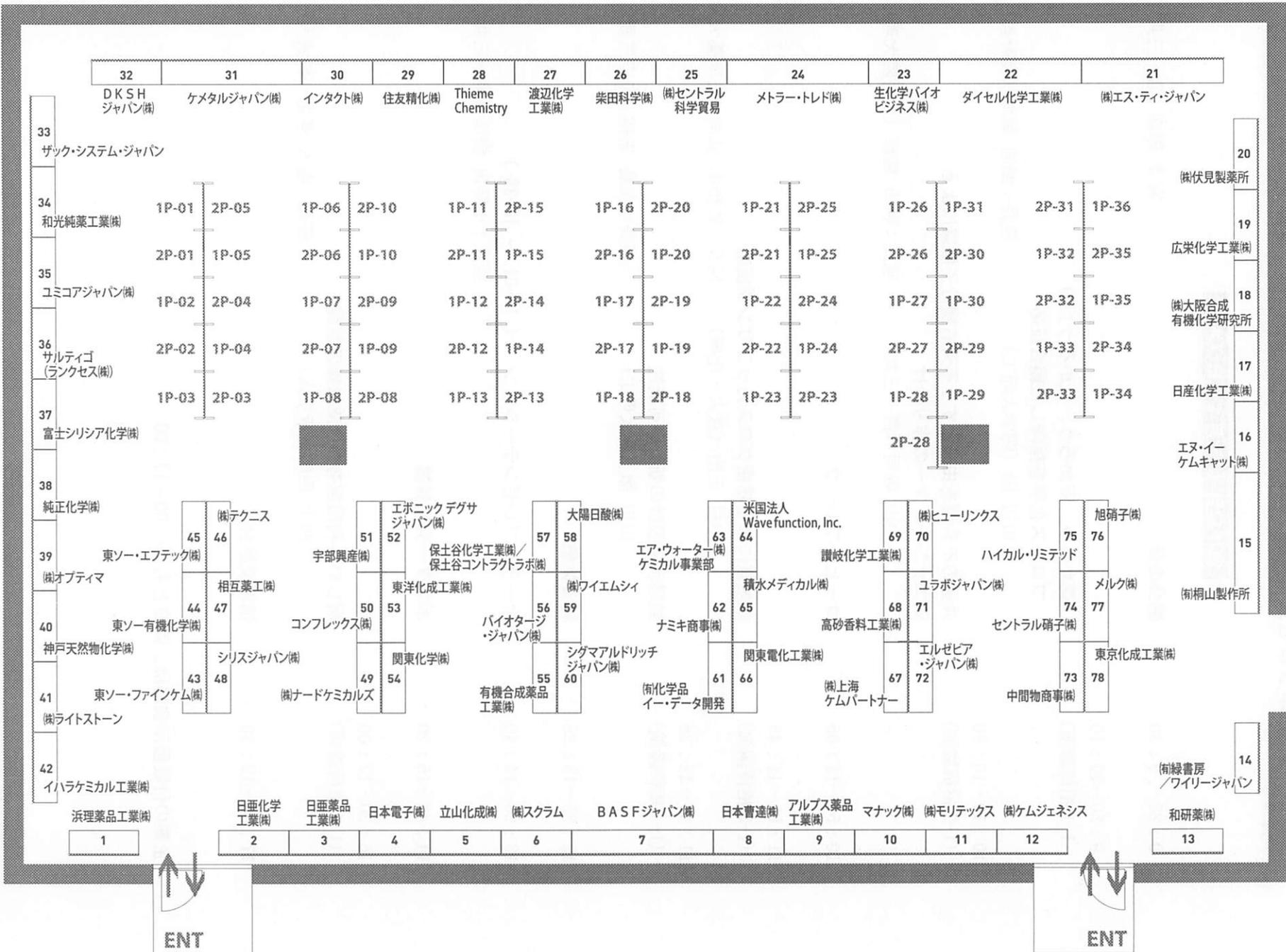
5階 (大ホール)

- シンポジウム会場
- 総合受付
- シンポジウムクローク

7月16日
午前8時30分～午後5時30分
7月17日
午前8時30分～午後6時30分



ポスター・企業展示会場(1F:展示ホール)



日本プロセス化学会 2009 サマーシンポジウム プログラム

第1日目【7月16日(木)】

- 9:25-9:30 開会の辞 宮寺 彰彦 (第一三共)
- 9:30-10:10
(I-1 招待講演) 「速かろう, 安かろう, 良かろう」の
プロセス化学を指向した縮合反応
田辺 陽 (関学大理工) 座長: 鴻池 敏郎 (塩野義)
- 10:10-10:50
(I-2 招待講演) 共通の不斉源を由来とする不斉有機分子触媒による
両エナンチオマーの作り分け
中山 敬司 (第一三共) 座長: 秋山 隆彦 (学習院大理)
- 10:50-11:05 コーヒーブ레이크
- 11:05-11:45
(I-3 招待講演) 鉄触媒による精密クロスカップリング反応
中村 正治 (京大・化研) 座長: 佐治木 弘尚 (岐阜薬大)
- 11:45-12:25
(I-4 招待講演) 触媒反応設計の新しい可能性
山田 徹 (慶大理工) 座長: 大島 正裕 (田辺三菱)
- 12:25-13:25 昼食休憩
- 13:25-14:40 オーラルプレゼンテーション (1P-01 ~ 1P-36)
座長: 小野田 俊彦 (第一三共)
- 14:40-16:20 ポスター会場討論
- 16:20-17:00
(I-5 招待講演) 新しい再利用型有機合成触媒の創製
池上 四郎 (帝京大) 座長: 塩入 孝之 (名城大)
- 17:30-19:30 情報交換会

企業の付設展示会場は、両日とも 10:00-17:00

第2日目【7月17日(金)】

- 9:00-9:40
(I-6 招待講演) **製造プロセスにおけるオゾン酸化反応**
小池 晴夫 (日亜薬品) 座長: 只野 金一 (慶大理工)
- 9:40-10:20
(I-7 招待講演) **光学活性なシス-1-アミノインダン-2-オールの
工業的製法の開発**
五十嵐 喜雄 (タマ化学工業) 座長: 加々良 耕二 (大原薬品)
- 10:20-10:35 **コーヒーブレイク**
- 10:35-11:15
(I-8 招待講演) **『プロセス化学における温故知新』
-活性型ビタミンD3 マキサカルシトールの効率的な製造法の開発-**
清水 仁 (中外製薬) 座長: 田中 巧 (和光純薬)
- 11:15-11:55
(I-9 招待講演) **新規抗がん剤 E7389 (Eribulin mesylate) のプロセス研究**
田上 克也 (エーザイ) 座長: 棕田 隆司 (アステラス製薬)
- 11:55-12:25 **総会** 座長: 塩入 孝之 会長
- 12:25-13:25 **昼食休憩**
- 13:25-14:35 **オーラルプレゼンテーション (2P-01 ~ 2P-35)**
座長: 小野田 俊彦 (第一三共)
- 14:35-16:20 **ポスター会場討論**
- 16:20-17:00
(I-10 招待講演) **有機化合物の結晶多形および擬多形出現のメカニズムと制御**
大嶋 寛 (大阪市大院工) 座長: 左右田 茂 (エーザイ)
- 17:00-17:40
(I-11 招待講演) **最近の溶剤リサイクルについて-日本、中国を中心として-**
川瀬 泰人 (日本リファイン) 座長: 竹林 繁矩 (第一三共ケミカルファーマ)
- 17:40-17:45 **2009JSPC 優秀賞発表** 選考委員長
- 17:45-17:50 **閉会の辞** 秋山 隆彦 (学習院大理)

一般講演・ポスター発表

第1日目【7月16日(木)】(○印は演者)

(13:25~14:40)

- 1P-01 **プロセス短縮とグリーンケミストリーに貢献できる CPME**
(日本ゼオン 化学品事業部) ○渡辺澄
- 1P-02 **(-)-オセルタミビルの高収率、3ポット合成**
(東理大工) ○石川勇人, 鈴木卓希, 林雄二郎
- 1P-03 **単体ヨウ素及びDIHを用いたアルコール、アミン、及びハロゲン化物の
ニトリルへの直接変換反応の研究**
(千葉大院理) 飯田慎平, 大村亮祐, ○東郷秀雄
- 1P-04 **常温常圧の温和な条件下、一酸化炭素・硫黄を用いる2級アミン類からの
尿素誘導体合成**
(阪市工研) ○水野卓巳, 中井猛夫, 三原正稔
- 1P-05 **高活性酸化触媒 IBS および酸化反応のプロセス研究**
(日産化学工業) ○長濱憲明, 小沢征巳, 中村繁生 (名大院工) 石原一彰
- 1P-06 **グリニャール反応剤を用いる高効率アルコール合成**
(名大院工) ○波多野学, 水野智一, 伊藤織恵, 鈴木伸治, 石原一彰
- 1P-07 **アミノ酸の優先富化現象**
(京大院人間環境) 岩間世界, ○田村類, 堀口雅弘, 高橋弘樹, 津江広人
- 1P-08 **プロリン誘導体を用いた不斉アジリジン化反応の開発**
(千葉大院薬) ○佐々木ネリ, 新井宏美, 菅谷直未, 牧野一石, 濱田康正
- 1P-09 **酸性物質分離用シリカゲル**
(富士シリシア化学) ○信原一敬, 上村光浩, 梅延尚子
- 1P-10 **ヒドロキシルアミン-*o*-スルホン酸を用いた1,2-ベンゾイソチアゾール類の合成**
(産総研) ○清水政男, 安藤亘 (東理大理工) 鈴木秀輔, 小中原猛雄
- 1P-11 **カチオン性金触媒による複素環化合物の効率的かつ環境低負荷型合成**
(静岡県大薬) ○江木正浩, 畦地健司, 赤井周司
- 1P-12 **水中でのポリオールのエステル化反応 (Part II)**
(東邦大薬) ○横山祐作, 前田梨紗, 氷川英正, 奥野洋明, 藤岡秀輔
- 1P-13 **工業的に応用可能なユミコア社の最先端均一系貴金属触媒**
(ユミコアジャパン) ○堀口良昭
- 1P-14 **ヘテロアレーンスルホニルプロリンアミド触媒を用いる
コンボルトマイジンB及びEの不斉合成**
(名工大院工) ○原範之, 中村修一, 柴田哲男, 融健

- 1P-15 不斉有機触媒を用いたピロール類の *N*-ヘテロアリアルスルホニルイミンへの
エナンチオ選択的アザ・フリーデル・クラフツ・アルキル化反応の開発
(名工大院工) ○櫻井雄基, 中島弘樹, 中村修一, 柴田哲男, 融健
- 1P-16 亜鉛四核クラスター触媒を用いる化学選択的エステル交換反応と
アミン添加による反応加速効果
(阪大院基礎工) ○前川雄亮, 岩崎孝紀, 林結希子, 大嶋孝志, 真島和志
- 1P-17 エリスロマイシン誘導体 GM-611 原薬のスケールアップ製造における
乾燥トラブルと乾燥条件最適化
(中外製薬) ○小山嘉一郎, 清水仁, 海老原新一
- 1P-18 ポルフィリンメソポーラスシリカの合成と応用
(奈良高専物化工・CREST) ○梅本明成, 北里慎悟, 亀井稔之, 嶋田豊司
(豊田中研・CREST) 前川佳史, 溝下倫大, 谷孝夫, 稲垣伸二
- 1P-19 アントラキノンを用いるアルコールの可視光酸素酸化反応
(岐阜薬大) ○多田教浩, 大久保裕章, 三浦剛, 伊藤彰近
- 1P-20 光酸素酸化による芳香族カルボン酸エステルの直接一段階合成法
(岐阜薬大) ○伊藤彰近, 平島真一, 多田教浩, 三浦剛
- 1P-21 抗血小板剤 ASP1645 の工業的製造法研究
(アステラス製薬) ○杉森俊之, 笠井良, 橋本典夫
- 1P-22 キラル銅触媒を用いた DL- α -ヒドロキシリン酸類の不斉ベンゾイル化
(長崎大院医歯薬) ○森山敦, 出水庸介, 栗山正巳, 尾野村治
- 1P-23 安全な合成プロセス構築を可能にする最適触媒・反応条件探索法の開発
(静岡大工・スクリプス研究所) 間瀬暢之, ○柴垣文哉, 田中富士枝, 高部囀彦
- 1P-24 ホルムアルデヒド水溶液とシクロアルカノンの有機分子触媒的アルドール反応を
利用した光学活性ラクトン類の合成
(静岡大工) 間瀬暢之, ○野代尚靖, 井上梓, 河野靖弘, 高部囀彦
- 1P-25 アンチ選択的動的不斉速度論分割を用いた天然型セラミドの化学合成
(カネカ) ○田中辰佳, 本田達也, 大黒一美, 満田勝
- 1P-26 パラジウム炭素を触媒とする不均一系ラロッキーインドール合成
(岐阜薬大) ○筒井梓, 青柳聡夏, 森重樹, 前川智弘, 門口泰也, 佐治木弘尚
- 1P-27 パラジウム炭素を触媒とする不均一系 Stille カップリング反応
(岐阜薬大) ○矢部雄貴, 藤田有希, 前川智弘, 門口泰也, 佐治木弘尚
- 1P-28 パラジウム炭素を触媒とするアルキンからジケトンへの酸化反応
(岐阜薬大) ○田久保優人, 森重樹, 柳瀬考由, 前川智弘, 門口泰也,
佐治木弘尚

- 1P-29 アジリジニウムイオン中間体を利用する *trans*-3,4-二置換ピロリジンの
実用的合成法
(アステラス製薬) ○大東篤, 菊地孝
- 1P-30 マロン酸ジエステルとその誘導体の実用的モノ加水分解反応
(Texas Tech University) ○庭山聡美, Hanjoung Cho
- 1P-31 硝酸銀触媒を用いた *o*-アルキニルアニリンの分子内環化反応による
インドールの合成
(学習院大理) Mohamed Soliman Mohamed Ahmed, ○野口英孝, 森啓二, 秋山隆彦
- 1P-32 修飾 AZADO 類を用いたアルコール類の触媒的空気酸化反応
(東北大院薬) ○笹野裕介, 澁谷正俊, 長田祐二, 富澤正樹, 岩淵好治
- 1P-33 AZADO を用いたアルコールの酸素酸化反応の実用化
(日産化学工業) ○中澤太一, 小沢征巳
- 1P-34 イミンのアミドへの Pinnick 酸化反応
(京大院薬) ○山田健一, Magdi A. Mohamed, 富岡清
- 1P-35 マイクロリアクターを用いた水素=酸素反応開発
(産総研) ○井上朋也, 大瀧憲一郎 (KAST) 菊谷善国 (産総研) 佐藤剛一
(KAST) 馬渡和真 (産総研) 濱川聡, 水上富士夫 (KAST・東大工) 北森武彦
- 1P-36 超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)によるキラル化合物の光学分割
(ダイセル化学工業) ○宮澤賢一郎, 秋田和之, 石黒武

一般講演・ポスター発表

第2日目【7月17日(金)】(○印は演者)

(13:25~14:35)

- 2P-01 中赤外分光光度計を用いた有機合成反応機構のインサイチュ反応解析
(Mettler-Toledo) ○Jeffrey W. Sherman
- 2P-02 枯草菌エポキシドヒドロラーゼの基質特異性と合成への応用
(慶大薬) ○坂本真希, 清水賢一, 濱田学, 東利則, 庄司満, 須貝威
- 2P-03 Fluorous Mixture Synthesis による簡易ペプチド合成:
フルオラス Fmoc 試薬合成とジペプチド保護体の分離検討
(名城大農) ○杉山祐也, 竹田匡輝, 塩入孝之, 松儀真人
- 2P-04 ピコリンボランを用いるアミノ酸およびヒドラジン誘導体の
還元的アルキル化反応
(東京薬大薬) ○川瀬靖, 山岸丈洋, 久津間輝雄 (横浜薬大) 片岡貞
(純正化学) 上田仁生, 菅野英奇, 岩隈建男 (東京理大理) 中田忠
(東京薬大薬) 横松力
- 2P-05 キノロン系合成抗菌剤のキラル中間体の新規製造法開発
(第一三共 プロセス技研) ○北川豊, 久保田和夫
- 2P-06 Ru/C を触媒としたアミン類の α 位選択的H-D交換反応
(岐阜薬大) ○藤原佑太, 安藤隆幸, 前川智弘, 門口泰也, 佐治木弘尚
- 2P-07 ルテニウム炭素を触媒としたアルコールの酸化
(岐阜薬大) ○柳瀬考由, 森重樹, 田久保優人, 牧田和也, 青柳聡夏, 前川智弘,
門口泰也, 佐治木弘尚
- 2P-08 PPAR α アゴニスト NS-220 の合成研究
(日本新薬) ○田中将, 原部哲治, 青木富義 (東北大多元研) 松本高利
(名城大農) 塩入孝之
- 2P-09 選択的加水分解可能な1,3-ジオキサン誘導体の *in silico*スクリーニング
(東北大多元研) ○松本高利 (日本新薬) 原部哲治 (名城大農) 塩入孝之
- 2P-10 リサイクル可能な四核バナジウム錯体触媒による環境調和型酸素酸化反応の開発
(阪府大院工) ○小玉晋太郎, 野元昭宏, 植島陸男, 小川昭弥
- 2P-11 マイクロリアクタシステムによる連続的ハロゲン-リチウム交換反応
(ワイエムシィ) ○小林昌秀, 大西宏昇, 栗山尚浩
- 2P-12 キラルな官能基炭素アニオン種を利用する環状エーテル類の不斉合成
(京大化研) ○友原啓介, 吉村智之, 川端猛夫

- 2P-13 **ポリスチレン系ポリマー担体型高活性不均一系パラジウム触媒の開発**
 (岐阜薬大) ○門口泰也, 遠藤功一, 藤田有希, 酒井啓太
 (エヌ・イー ケムキャット) 鷹尾忍, 吉村昌寿, 高木由起夫
 (岐阜薬大) 安藤隆幸, 前川智弘, 佐治木弘尚
- 2P-14 **合成ゼオライトを担体としたパラジウム触媒の調製と
新規官能基選択的接触還元反応**
 (岐阜薬大) ○高橋徹, 前川智弘, 門口泰也, 佐治木弘尚
- 2P-15 **エステルの触媒的水素還元による光学活性アルコールの合成**
 (高砂香料) ○小形理, 猪野恭規, 栗山互, 松本崇司
- 2P-16 **デンドリマー固定型酸化オスミウム触媒を用いたオレフィンの
ジヒドロキシ化反応**
 (産総研・明大理工) 藤田賢一, ○相野谷卓, 土本晃久, 安田弘之
- 2P-17 **光学活性ビス THF 骨格構築法の開発と生理活性天然物合成への展開**
 (阪大院薬) 藤岡弘道, ○沖友博, 中原健二, 林達也 (立命館大薬) 北泰行
- 2P-18 **中赤外-ATR ファイバースプロブ分光法による医薬品原薬製造プロセスの
監視に関する検討**
 (ブルカー・オプティクス) ○笹倉大督, 上田守厚
- 2P-19 **不斉 Ti-Claisen-Aldol domino 反応を用いる三連続不斉中心形成**
 (関学大理工) ○増山義和, 中澤省吾, 田中章裕, 永瀬良平, 田辺陽
- 2P-20 **Ti-Claisen 縮合によるホルミル化, エノールトシル化,
鈴木-宮浦カップリングによる立体補完的三置換 α, β -不飽和エステル合成法**
 (関学大理工) ○西角浩, 仲辻秀文, 上野可菜子, 田辺陽
- 2P-21 **炭素ナノ繊維担持ロジウムナノ粒子触媒による効率的芳香環水素化反応**
 (九大先導研) ○本山幸弘, 高崎幹大, 永島英夫
- 2P-22 **DPP-4 阻害活性を有する新規ピリジン誘導体の効率的製造法の開発**
 (武田薬品工業) ○松村諭, 水船秀哉, 小西隆博, 瀬良美佐代
 (現 日本たばこ産業) 多和田紘之
- 2P-23 **(RO)₂POCl-*M*-メチルイミダゾールを用いる高立体補完的 β -ケトエステルの
ホスホリル化反応と立体保持クロスカップリングによる
(*E*)-, (*Z*)- α, β -不飽和エステル合成**
 (関学大理工) ○堀寛, 森本真実, 仲辻秀文, 田辺陽
- 2P-24 **メチレンアセタールの非常に緩和で高選択的な脱保護法の開発**
 (阪大院薬) 藤岡弘道, ○瀬波賢人, 久保大空, 南辻裕, 前川智弘

- 2P-25 遷移金属触媒クロスカップリング反応による二環性 DPP-4 阻害薬の効率的合成法の開発**
(武田薬品工業) ○瀬良美佐代, 山下誠, 小野祐二郎, 田畑隆志, 武藤英吾, 大内卓, 塚村和夫 (現 日本たばこ産業) 多和田紘之
- 2P-26 LIP0zyme 固定化膜モジュールの開発**
(阪大院基礎工) ○馬越大 (東レ) 菅谷博之 (阪大院基礎工) 島内寿徳, 久保井亮一
- 2P-27 脂質膜界面におけるアミロイド性タンパク質の晶析現象**
(阪大院基礎工) ○島内寿徳, 嶋内直哉, 大西諒, 馬越大, 久保井亮一
- 2P-28 有機分子触媒を用いるエナンチオ選択的ドミノ型反応の開発**
(阪大産研) ○滝澤忍, 井上直人, 笹井宏明
- 2P-29 テアゾールリガンド BAT-192 を固定化した抗体医薬精製用トヨパールのクロマトグラフ特性**
(東ソー・相模中研) ○豊嶋俊薫, 柿谷均, 沖崎章夫, 家亀晴宇, 大野竜太
- 2P-30 マルチステップ酵素法によるデオキシリボヌクレオシド合成**
(京大院農) ○堀之内伸行 (京大 微生物科学) 小川順
(京大院農) 横関健三, 清水昌
- 2P-31 Ferrer 反応を利用した効率的 3, 4-不飽和シアル酸誘導体の合成研究**
(広島国際大薬) ○池田潔 (静岡県大薬) 大場舞, 佐藤雅之
- 2P-32 カラムスイッチングを利用した不純物の効率的な構造解析**
(エーザイ) ○大江浩志, 浅井由美, 梶間隆, 浅川直樹
- 2P-33 芳香族第一級アルコール類の不斉炭素の遠隔認識と絶対配置の決定**
(滋賀県大工) 松本明久 (東北大多元研) 松本高利 (東北薬大) 竹下光弘
(滋賀県大工) 渡辺政隆, ○井上吉教, 熊谷勉
- 2P-34 イオン性高分子を用いる新しい固相触媒の設計とその特性を活かした酸化反応システムの開発**
(近畿大薬) ○濱本博三, 阪口直子, 中嶋梨乃, 三木康義
- 2P-35 無機膜 (ゼオライト膜) を用いた脱水プロセスの検討**
(産総研) 清住嘉道, ○井上朋也, 長谷川泰久, 長瀬多加子
(日大工) 根本雄太, 西出利一 (産総研) 濱川聡, 水上富士夫

一般講演・オーラルプレゼンテーション発表予定時刻

7月16日(木)	発表予定時間	7月17日(金)	発表予定時間
1P-01	13:25	2P-01	13:25
1P-02	13:27	2P-02	13:27
1P-03	13:29	2P-03	13:29
1P-04	13:31	2P-04	13:31
1P-05	13:33	2P-05	13:33
1P-06	13:35	2P-06	13:35
1P-07	13:37	2P-07	13:37
1P-08	13:39	2P-08	13:39
1P-09	13:41	2P-09	13:41
1P-10	13:43	2P-10	13:43
1P-11	13:45	2P-11	13:45
1P-12	13:47	2P-12	13:47
1P-13	13:49	2P-13	13:49
1P-14	13:51	2P-14	13:51
1P-15	13:53	2P-15	13:53
1P-16	13:55	2P-16	13:55
1P-17	13:57	2P-17	13:57
1P-18	13:59	2P-18	13:59
1P-19	14:01	2P-19	14:01
1P-20	14:03	2P-20	14:03
1P-21	14:05	2P-21	14:05
1P-22	14:07	2P-22	14:07
1P-23	14:09	2P-23	14:09
1P-24	14:11	2P-24	14:11
1P-25	14:13	2P-25	14:13
1P-26	14:15	2P-26	14:15
1P-27	14:17	2P-27	14:17
1P-28	14:19	2P-28	14:19
1P-29	14:21	2P-29	14:21
1P-30	14:23	2P-30	14:23
1P-31	14:25	2P-31	14:25
1P-32	14:27	2P-32	14:27
1P-33	14:29	2P-33	14:29
1P-34	14:31	2P-34	14:31
1P-35	14:33	2P-35	14:33
1P-36	14:35		

Graphical Abstract

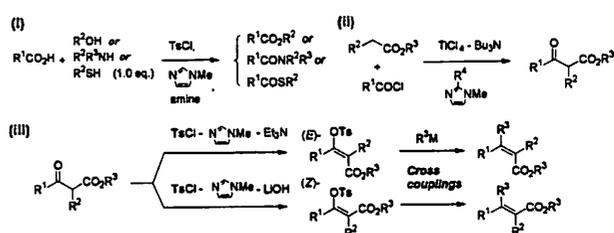
Day 1 [July 16]

I-1

Time-saving, cost-effective, totally efficient condensations directed for process chemistry

Yoo Tanabe

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

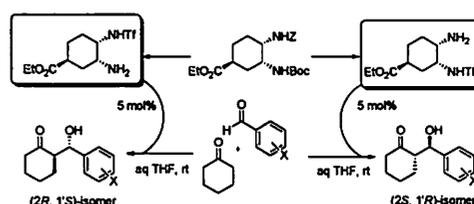


I-2

Complete Switch of Product Selectivity in Asymmetric Reaction with Two Chiral Organocatalysts from a Common Chiral Source

Keiji Nakayama

Process Technology Research Laboratories, Daiichi-Sankyo Co.,LTD.

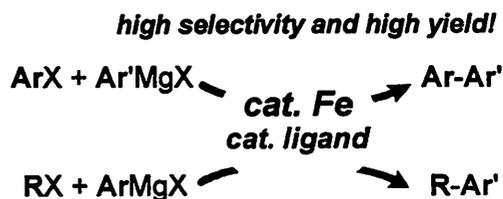


I-3

Selective Cross-Coupling Reactions Catalyzed by Iron

Masaharu Nakamura

International Research Center for Elements Science, Institute for Chemical Research, Kyoto University

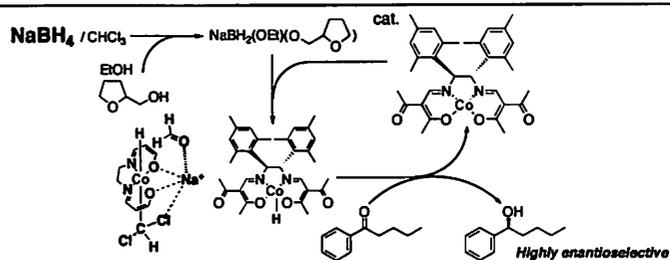


I-4

New Possibility for Design of Catalysis

Tohru Yamada

Department of Chemistry, Keio University



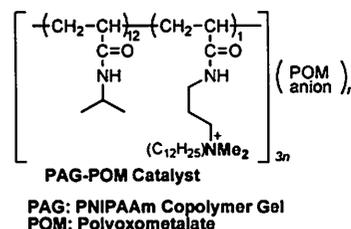
I-5

Novel Recycling System Utilizing New Polymer-Gel Catalysts in Organic Synthesis

Shiro Ikegami, Teikyo University

Several kinds of PAG-POM catalysts were newly designed and prepared.

Their successful applications to organic synthesis are also discussed.

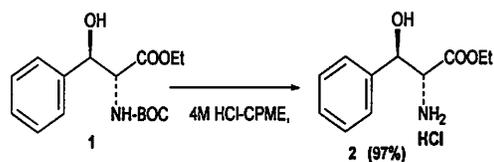


1P-01

CPME which can contribute to process shortening and green chemistry

Kiyoshi Watanabe

Specialty Chemicals Division, ZEON CORPORATION

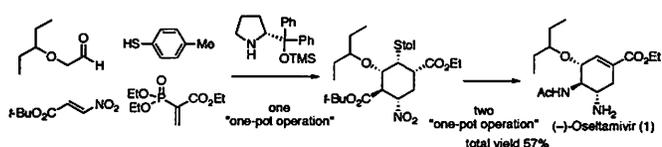


1P-02

High Yielding and Three "One-Pot" Synthesis of (-)-Oseltamivir

○Hayato Ishikawa, Takaki Suzuki, Yujiro Hayashi*

Department of Industrial Chemistry, Faculty of Engineering, Tokyo University of Science

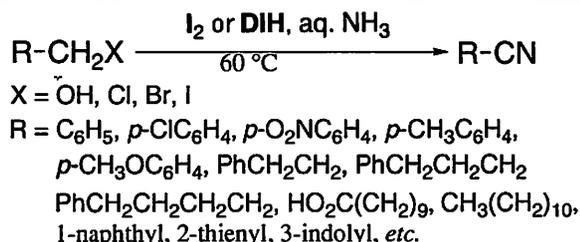


1P-03

Direct Oxidative Conversion of Alcohols, Amines, and Alkyl Halides into Nitriles with Molecular Iodine and 1,3-Diiodo-5,5-dimethylhydantoin in aq. Ammonia

Shinpei Iida, Ryosuke Ohmura, and Hideo Togo*

Graduate School of Science, Chiba University



1P-04

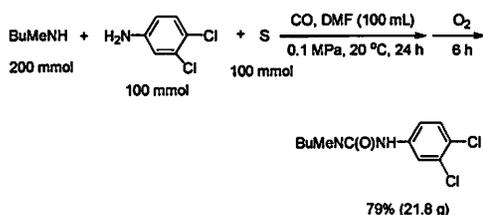
Urea Derivative Synthesis from Secondary Amines

Using Carbon Monoxide and Sulfur under Mild Conditions

Takumi Mizuno*, Takeo Nakai, Masatoshi Mihara

Organic Materials Research Division, Osaka Municipal Technical

Research Institute, 1-6-50, Morinomiya, Joto-ku, Osaka, 536-8553, Japan



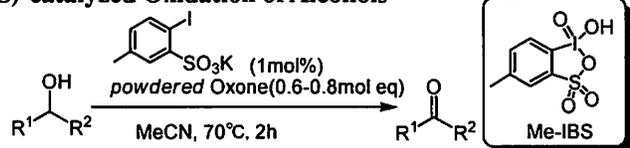
1P-05

Process R&D of 2-Iodoxybenzenesulfonic Acid (IBS)-catalyzed Oxidation of Alcohols

Noriaki Nagahama*¹, Masami Kozawa¹,

Shigeo Nakamura¹, Kazuaki Ishihara²

¹Nissan Chemical Industries, Ltd., ²Nagoya University

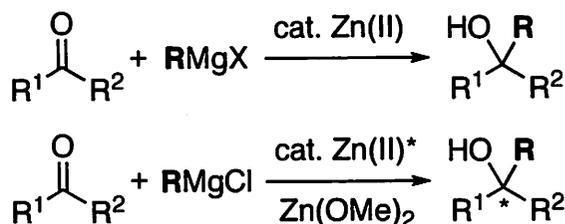


1P-06

Highly Efficient Catalytic Synthesis of Alcohols with Grignard Reagents

Manabu Hatano, Tomokazu Mizuno, Orié Ito, Shinji Suzuki, Kazuaki Ishihara*

Graduate School of Engineering, Nagoya University

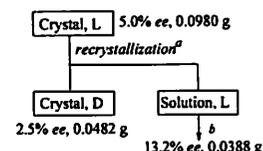


1P-07

Preferential Enrichment of Amino Acids

Sekai Iwama, Rui Tamura*, Masahiro Horiguchi, Hiroki Takahashi, Hirohito Tsue

Graduate School of Human & Environmental Studies, Kyoto University



Conditions: ^aH₂O/ EtOH (v/v=1/4, 40 mL), 25°C, 2 days; ^bremoval of the solvent by evaporation.

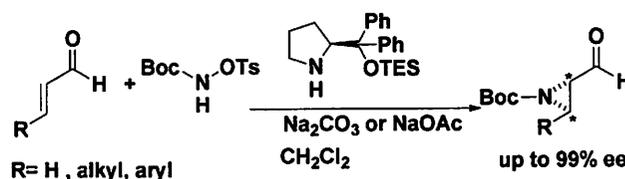
1P-08

Development of Asymmetric Aziridination Using Proline Derivatives

Neri Sasaki*, Hiromi Arai, Naomi Sugaya, Kazuishi

Makino, Yasumasa Hamada

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University



1P-09

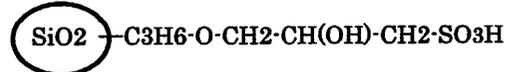
Silica Gel for the Separation of Acid Substances

Kazunori Nobuhara,* Mistuhiro Kamimura, Takako Umenobu

New Product Development Group, Fuji Silysia Chemical Ltd.



[COOH Silica Gel]



[SO₃H Silica Gel]

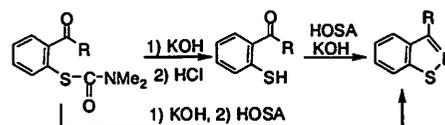
1P-10

Synthesis of 1,2-Benzisothiazoles with Hydroxylamine-O-sulfonic acid

Masao Shimizu,*¹⁾ Shusuke Suzuki,²⁾ Wataru Ando,¹⁾ Takeo Konakahara²⁾

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

2) Faculty of Science and Technology, Tokyo University of Science



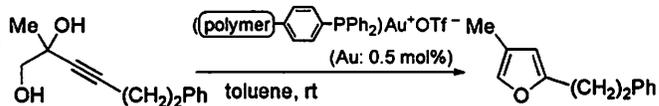
HOSA = Hydroxylamine-O-sulfonic acid

1P-11

An Efficient and Environmentally-benign Synthesis of Heterocyclic Compounds Using Cationic Gold Catalysts

Masahiro Egi*, Kenji Azechi, Shuji Akai

School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka



recyclability of the catalyst
1st 94%; 2nd 93%; 3rd 86%; 4th 95%

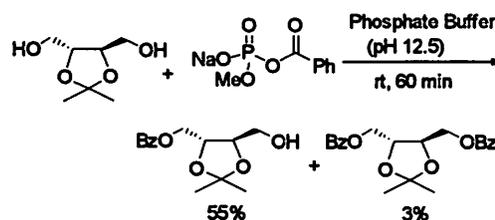
1P-12

Esterification of Polyols in Water (Part II)

Yuusaku Yokoyama*, Risa Maeda, Hidemasa Hikawa,

Hiroaki Okuno, Shusuke Fujioka

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University



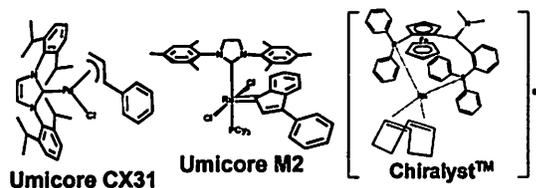
1P-13

Industrial Scale Application of Umicore's Leading Edge Catalysts & Technologies

Yoshiaki Horiguchi*

Precious Metals Chemistry

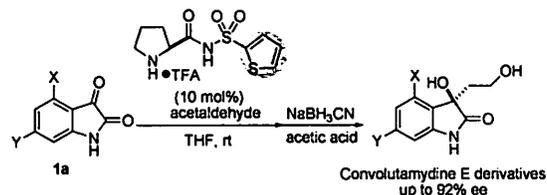
Umicore Japan KK.



1P-14

First Enantioselective Synthesis of (*R*)-Convolutamydine B and E with *N*-(Heteroarenesulfonyl)prolinamides

Noriyuki Hara*, Shuichi Nakamura, Norio Shibata, Takeshi Toru
Graduate School of Engineering Nagoya Institute of Technology



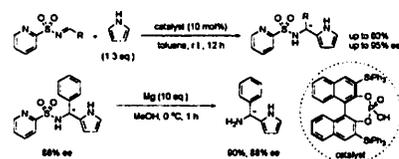
1P-15

Organocatalytic Enantioselective Aza-Friedel-Crafts Alkylation of Pyrroles with *N*-(Heteroarenesulfonyl)imines

Yuki Sakurai*, Hiroki Nakashima, Shuichi Nakamura, Norio Shibata, Takeshi Toru

Department of Frontier Materials, Graduate School of Engineering,

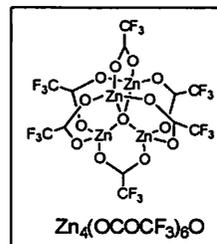
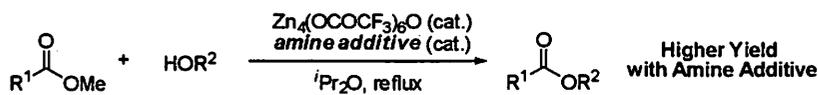
Nagoya Institute of Technology



1P-16

Chemoselective Transesterification Reaction Catalyzed by a Tetranuclear Zinc Cluster and Amine Additive Effects

Yusuke Maegawa*, Takanori Iwasaki, Yukiko Hayashi, Takashi Ohshima, Kazushi Mashima
Department of Chemistry, Graduate School of Engineering Science, Osaka University

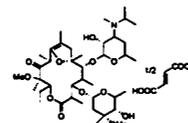


1P-17

Optimization of drying process in scale-up manufacturing for Erythromycin A derivative

Kaichiro Koyama*, Hitoshi Shimizu, Shinichi Ebihara

Synthetic Technology Research Dept., Chugai Pharmaceutical & Co., Ltd.

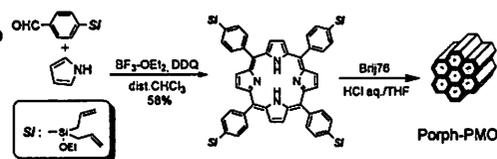


1P-18

Synthesis of Porphyrin Mesoporous-Silica and the application

Akinari Umemoto,^{a,d} Yoshifumi Maegawa,^{b,c} Norihiro Mizashita,^{b,c} Shingo Kitazato,^a Toshiyuki Kamei,^{a,c} Takao Tani,^{b,c} Shinji Inagaki,^{b,c} Toyoshi Shimada,^{a,c}

^aDepartment of Chemical Engineering, Nara National College of Technology, ^bToyota Central R&D Laboratories, Inc., and ^cCREST, JST.

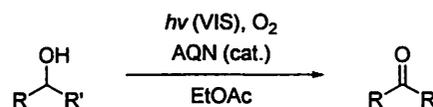


1P-19

Aerobic Visible Light-Oxidation of Alcohol with Anthraquinone

Norihiro Tada*, Hiroaki Ookubo, Tsuyoshi Miura, Akichika Itoh

Gifu Pharmaceutical University

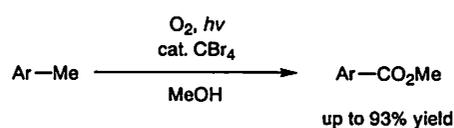


1P-20

Aerobic Photo-oxidative Synthesis of Methyl Esters Directly from Methyl Aromatics

Akichika Itoh*, Shin-ichi Hirashima, Norihiro Tada, Tsuyoshi Miura

Gifu Pharmaceutical University

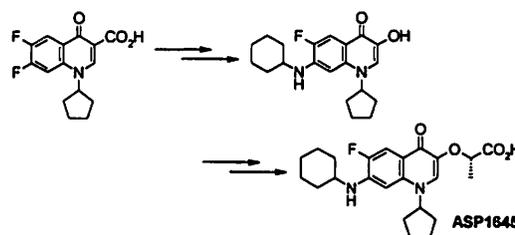


1P-21

Process Research of an Antiplatelet Agent ASP1645 for Large Scale Production

Toshiyuki Sugimori,* Makoto Kasai, Norio Hashimoto

Process Chemistry Labs., Astellas Pharma Inc.

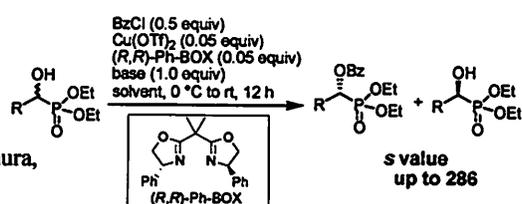


1P-22

Asymmetric benzylation of DL- α -hydroxyphosphonates with chiral copper catalyst

Atsushi Moriyama*, Yosuke Demizu, Masami Kuriyama, Osamu Onomura,

Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

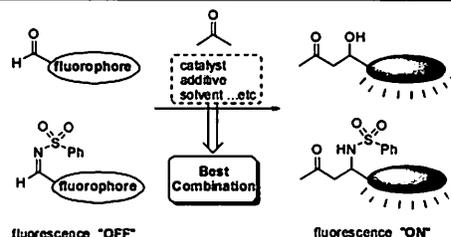


1P-23

Efficient Search Method for Catalyst from Libraries toward Establishing Synthetic Process with Safety

Nobuyuki Mase, Fumiya Shibagaki,* Fujie Tanaka, Kunihiko Takabe

Shizuoka University



1P-24

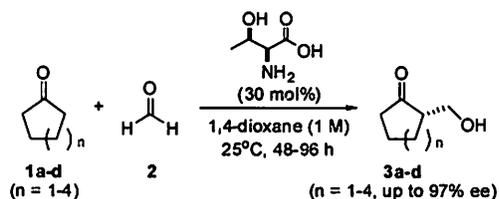
Synthesis of Optical Active Lactones by Organocatalytic Aldol

Reaction of Cycloalkanone with Aqueous Formaldehyde

Nobuyuki Mase, Naoyasu Noshiro,* Azusa Inoue, Yasuhiro Kawano,

Kunihiko Takabe

Shizuoka University.



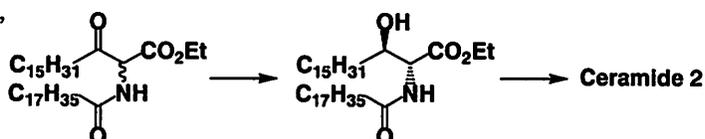
1P-25

Novel Synthetic Process of Natural Ceramide via *anti*-Selective Asymmetric Dynamic Kinetic Resolution

Tatsuyoshi Tanaka*, Tatsuya Honda, Kazumi Okuro,

and Masaru Mitsuda

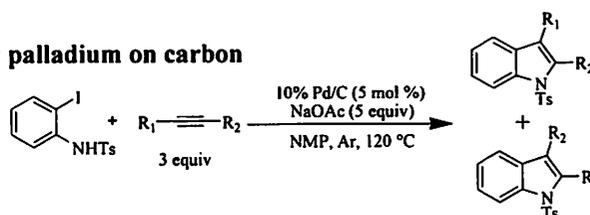
Kaneka Corporation



1P-26

Heterogeneous Larock indole synthesis catalyzed by palladium on carbon

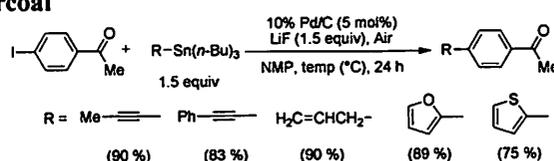
Azusa Tsutsui*, Satoka Aoyagi, Shigeki Mori,
Tomohiro Maegawa, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki
Gifu Pharmaceutical University



1P-27

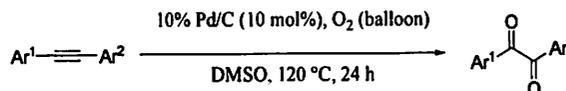
A Heterogenous Stille Coupling Using Palladium on Charcoal

Yuki Yabe*, Yuki Fujita, Tomohiro Maegawa,
Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki
Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University.



1P-28

Diketone syntheses from alkynes using Pd/C catalyst

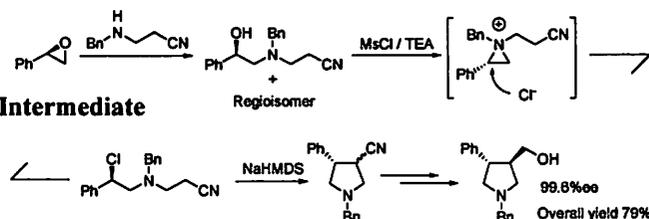


Masato Takubo,* Sigeki Mori, Takayoshi Yanase, Tomohiro Maegawa, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki
Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University

1P-29

A Practical and Efficient Synthesis of *trans*-3,4-Disubstituted Pyrrolidine via an Aziridinium Ion Intermediate

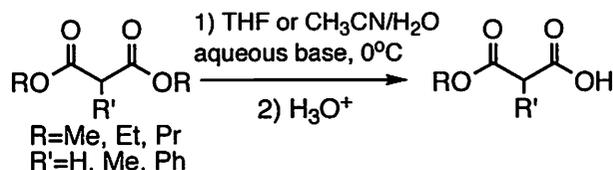
Atsushi Ohigashi*, Takashi Kikuchi
Process Chemistry Labs, Astellas Pharma Inc.



1P-30

Practical Selective Monohydrolysis of Dialkyl Malonates and Their Derivatives

Satomi Niwayama,* Hanjoung Cho
Department of Chemistry and Biochemistry, Box 41061,
Texas Tech University, Lubbock, Texas, 79409-1071. U.S.A.

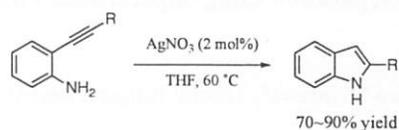


1P-31

Preparation of Indoles by Intramolecular Cyclization of *o*-Alkynylaniline Catalyzed by Silver Nitrate

Mohamed Soliman MohamedAhmed, Hideyuki Noguchi*, Keiji Mori,

Takahiko Akiyama



1P-32

Aerobic Oxidation of Alcohols using AZADOs

Yusuke Sasano*, Masatoshi Shibuya, Yuji Osada,

Masaki Tomizawa, Yoshiharu Iwabuchi

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University

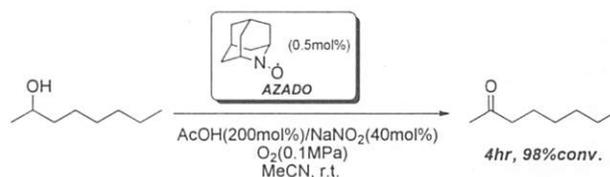


1P-33

Aerobic Oxidation of Alcohols using AZADO for Industrial manufacturing

Taichi Nakazawa*, Masami Kozawa

Synthesis Research Dept., Nissan Chemical Industries, Ltd.



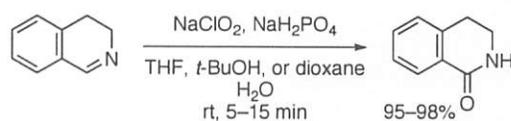
1P-34

Oxidation of Imine to Amide by the Pinnick Conditions

Ken-ichi Yamada, Magdi A. Mohamed, Kiyoshi Tomioka*

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

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



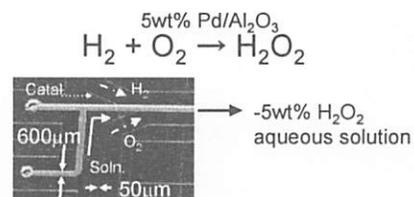
1P-35

Development of Hydrogen-Oxygen Reaction by Microreactor

Tomoya Inoue*, Kenichiro Ohtaki, Yoshikuni Kikutani⁺, Koichi Sato,

Satoshi Hamakawa, Kazuma Mawatari⁺, Fujio Mizukami, Takehiko Kitamori^{+,++}

AIST, KAST⁺, The University of Tokyo⁺⁺

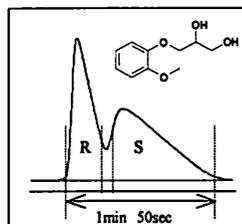


1P-36

Chiral separation using Supercritical Fluid Chromatography (SFC)

Kenichiro Miyazawa*, Takeshi Ishiguro, Kazuyuki Akita

CPI Company, Daicel Chemical Industries, LTD.



Column : CHIRALCEL® OD
Sample : Gusifencsin
Mobile phase : CO₂/Ethanol = 80/20
Flow rate : 60 g/min
Back pressure : 15 MPa
Injection : 460 mL (200 mg/mL)
Temperature : 25 degC
Detection : 290 nm

	%e.e.	yield[%]
R	99.0	94.9
S	98.8	98.8

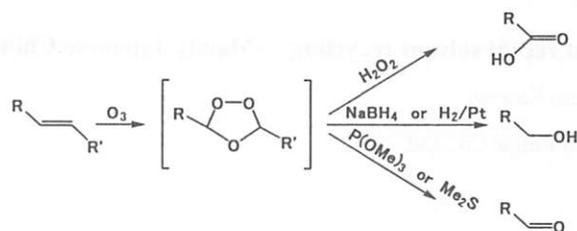
Day 2 [July 17]

I-6

Ozonolysis in Manufacturing Process

Haruo Koike

Nichia Pharmaceutical Industries LTD.

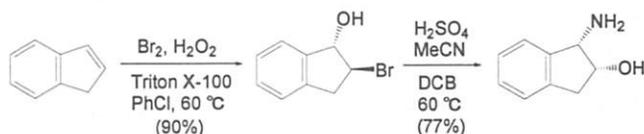


I-7

Process Development of Chiral *cis*-1-Aminoindan-2-ol in Industrial Scale

Yoshio Igarashi*

Tama Kagaku Kogyo Co. Ltd.

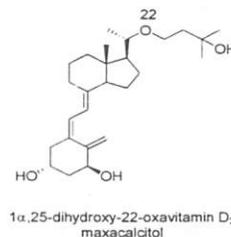


I-8

Efficient Synthesis of Maxacalcitol, the Vitamin D3 Analogue Exhibiting Low Calcemic Activity

Hitoshi Shimizu

Synthetic Technology Research Department, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.



I-9

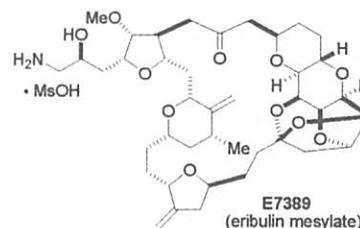
Process Research on a Novel Anticancer Drug E7389 (Eribulin mesylate)

Katsuya Tagami

Kashima Process Research, API Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.

22 Sunayama, Kamisu-shi, Ibaraki, 314-0255, Japan

k-tagami@hhc.eisai.co.jp

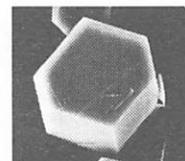


I-10

Mechanism and Control of Polymorph and Quasi-Polymorph Appearance in Crystallization of Organic Compounds

Hiroshi Ooshima*

Graduate School of Engineering, Osaka City University



I-11

About recent solvent recycling -Mainly Japanese,China in the center of the topic-

Yasuhito Kawase

Nippon Refine Co., Ltd.

2P-01

in situ Reaction Analysis of Synthetic Organic Reaction Systems Using Mid-IR Spectroscopy

Jeffrey W. Sherman, Ph.D

Head – Asia-Pacific Business Development and Advanced Technology Development

METTLER TOLEDO AutoChem, Inc.

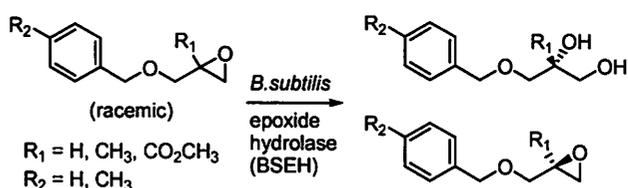
2P-02

Substrate Specificity and Synthetic Application of *Bacillus* epoxide hydrolase

Maki Sakamoto*, Ken-ichi Shimizu, Manabu Hamada,

Toshinori Higashi, Mitsuru Shoji, Takeshi Sugai

Faculty of Pharmacy, Keio University

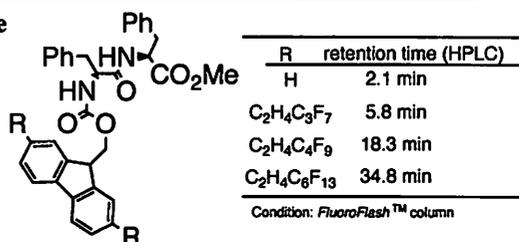


2P-03

Concise Synthesis of Various Peptides with Fluorous Mixture Synthesis: Synthesis of Fluorous Fmoc Reagents and Separation of Protected Dipeptides

Yuya Sugiyama*, Masaki Takeda, Takayuki Shioiri, Masato Matsugi

Faculty of Agriculture, Meijo University



2P-04

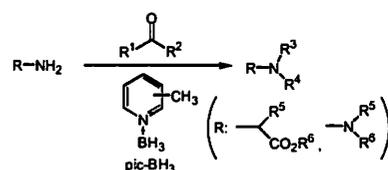
Reductive alkylation of α -amino acid and hydrazine derivatives with picoline boranes

Yasushi Kawase^{1*}, Takehiro Yamagishi¹, Teruo Kutsuma¹, Tadashi Kataoka², Kimio

Ueda³, Hideki Kanno³, Takeo Iwakuma³, Tadashi Nakata⁴, Tsutomu Yokomatsu¹

¹Tokyo University of Pharmacy & Life Science. ²Yokohama College of Pharmacy.

³Junsei Chemical Co., LTD. ⁴Tokyo University of Science.

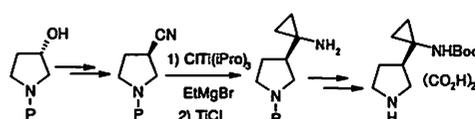


2P-05

Process Development of a Chiral Intermediate for Quinolones as Antibiotics

Yutaka Kitagawa*, Kazuo Kubota

Process Technology Research Laboratories, Daiichisankyo Co., Ltd.



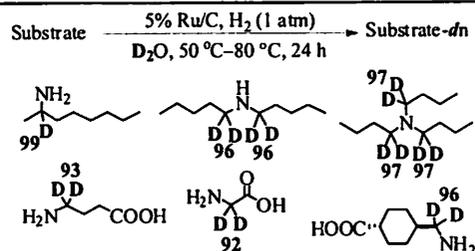
2P-06

Ru/C-catalyzed α -position selective H-D exchange of amines

Yuta Fujiwara*, Takayuki Ando, Tomohiro Maegawa,

Yasunari Monguchi and Hironao Sajiki

Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University



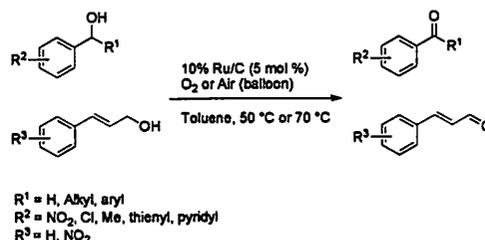
2P-07

Efficient Oxidation of alcohols using ruthenium on carbon

Takayoshi Yanase*, Shigeki Mori, Masato Takubo, Kazuya Makida,

Satoka Aoyagi, Tomohiro Maegawa, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki

Laboratory of Organic chemistry, Gifu Pharmaceutical University



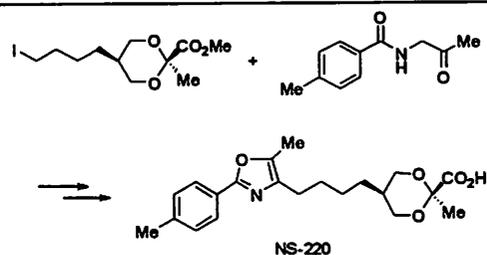
2P-08

Synthetic studies on PPAR α agonist, NS-220

Masaru Tanaka,^{*1} Tetsuji Harabe,¹ Tomiyoshi Aoki,²

Takatoshi Matsumoto,³ Takayuki Shioiri⁴

^{1,2}Nippon Shinyaku Co., Ltd. ³Tohoku University ⁴Meijo University

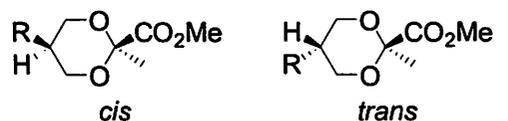


2P-09

In silico screening of 1,3-dioxane derivatives for the selective hydrolysis

Takatoshi Matsumoto,^{*1} Tetsuji. Harabe,² Takayuki. Shioiri³

¹IMRAM Tohoku Univ., ²Nippon Shiyaku Co., Ltd., ³Meijo Univ.



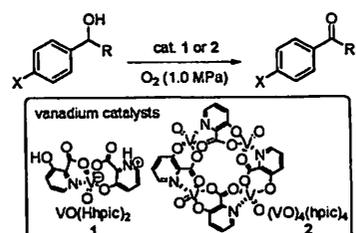
Screening target compounds with various functional groups for selective hydrolysis *in silico*

2P-10

Development of Green Oxidation Reactions Catalyzed by Recyclable Tetranuclear Vanadium Complex

Shintaro Kodama*, Akihiro Nomoto, Michio Ueshima, Akiya Ogawa

Graduate School of Engineering, Osaka Prefecture University.

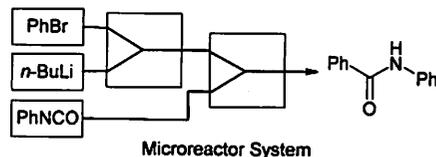


2P-11

The continuous lithium-halogen exchange reaction using a microreactor system

Masahide Kobayashi*, Hironori Onishi, Naohiro Kuriyama

YMC Co., Ltd.



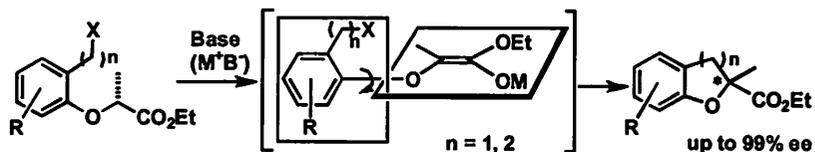
2P-12

Asymmetric synthesis of chiral ethers *via* chiral functionalized carbanions

Keisuke Tomohara*, Tomoyuki Yoshimura, Takeo Kawabata

Institute for Chemical Research,

Kyoto University

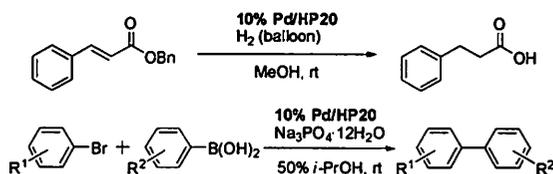


2P-13

Highly Active Heterogeneous Palladium Catalyst Supported on a Polystyrene-type Polymer

Yasunari Monguchi^{1*}, Koichi Endo¹, Yuki Fujita¹, Keita Sakai¹, Shinobu Takao², Masatoshi Yoshimura², Yukio Takagi², Takayuki Ando¹, Tomohiro Maegawa¹, Hironao Sajiki¹

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

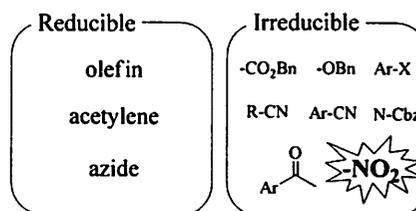


2P-14

Chemoselective hydrogenation using heterogeneous palladium catalysts supported on the synthetic zeolite

Tohru Takahashi*, Tomohiro Maegawa, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki

Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University

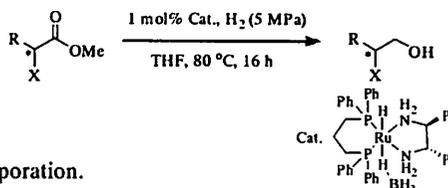


2P-15

An Efficient Synthesis of Chiral Alcohols via Catalytic Hydrogen Reduction of Esters

Osamu Ogata*, Yasunori Ino, Wataru Kuriyama, Takaji Matsumoto

Corporate Research & Development Division, Takasago International Corporation.



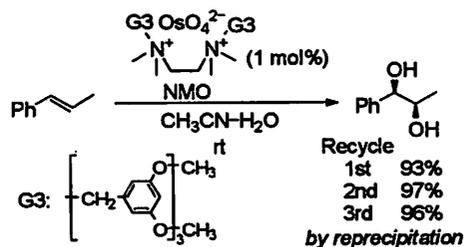
2P-16

Dihydroxylation of Olefins Using Dendritic Osmium Catalyst

Ken-ichi Fujita, Taku Aino, * Teruhisa Tsuchimoto, Hiroyuki Yasuda

National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

School of Science and Technology, Meiji University



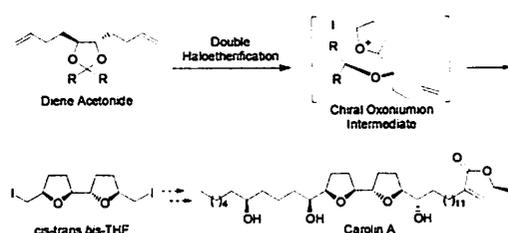
2P-17

Development of the methodology for the stereoselective construction of bis-THF unit and its application to synthesis of the bioactive natural product

Hiromichi Fujioka ¹⁾, Tomohiro Oki ^{1)*}, Kenji Nakahara ¹⁾,
Tatsuya Hayashi ¹⁾, Yasuyuki Kita ²⁾

¹⁾ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

²⁾ College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University

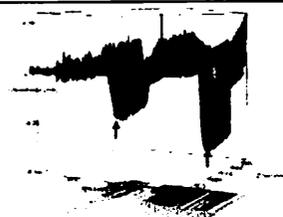


2P-18

The study of chemical reaction monitoring for active ingredient by MIR-ATR fiber probe

Daisuke Sasakura*, Moriatsu Ueda

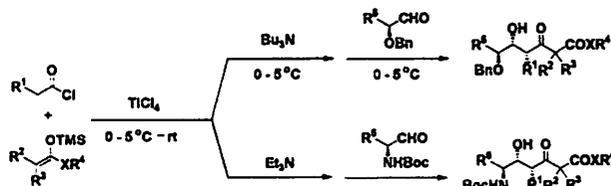
Bruker Optics K.K.



2P-19

Construction of three consecutive asymmetric centers Ti-Claisen-Aldol domino reaction

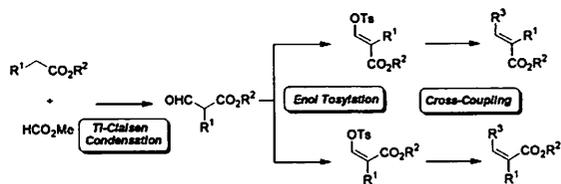
Yoshikazu Masuyama,* Syogo Nakazawa, Akihiro Tanaka, Ryohei Nagase, Yoo Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansai Gakuin University



2P-20

Stereocomplementary preparation for α,β -trisubstituted (*E*)- and (*Z*)- α,β -unsaturated esters utilizing highly stereoselective enol tosylations of α -formylesters, followed by cross couplings

Hiroshi Nishikado,* Hidefumi Nakatsuji, Kanako Ueno, Yoo Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansai Gakuin University

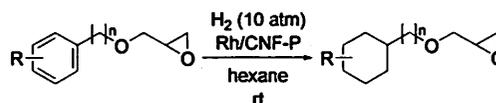


2P-21

Carbon Nanofiber-Supported Rhodium Nanoparticles as Efficient Catalyst for Arene Hydrogenation

Yukihiro Motoyama*, Mikihiro Takasaki, Hideo Nagashima

Institute for Materials Chemistry and Engineering,
Graduate School of Engineering Sciences, Kyushu University



2P-22

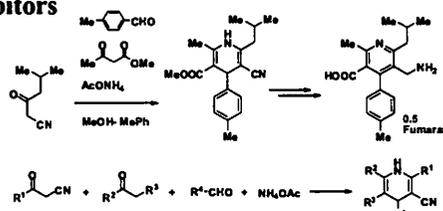
Process Development of Novel Pyridine Derivatives for DPP-4 Inhibitors

Satoshi Matsumura*, Hideya Mizufune, Takahiro Konishi, Misayo Sera,

Hiroyuki Tawada

Chemical Development Laboratories, CMC center,

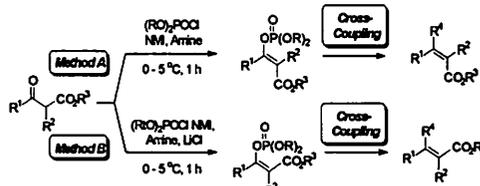
Takeda Pharmaceutical Company Limited



2P-23

General, robust, and stereocomplementary preparation of β -ketoester enol phosphates using $(RO)_2POCl$ -*N*-methylimidazole agents and its application to the stereoretentive synthesis of (*E*)- or (*Z*)- α,β -unsaturated esters couplings

Hiroshi Hori,* Mami Morimoto, Hidefumi Nakatsuji, Yoo Tanabe
Department of Chemistry, School of Science and Technology,
Kwansei Gakuin University



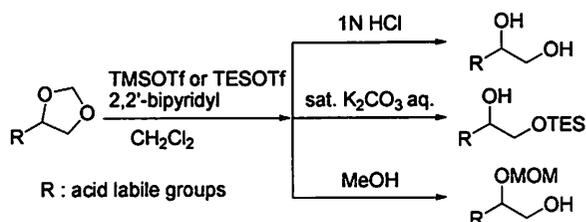
2P-24

Development of very mild and highly selective deprotection method of methylene acetals

Hirofumi Fujioka, Kento Senami*, Ozora Kubo,

Yutaka Minamitsuji, Tomohiro Maegawa

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University



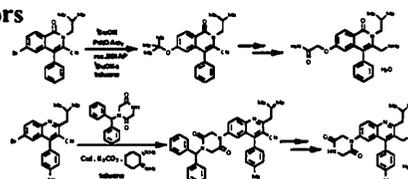
2P-25

Process Resrch on Synthesis of Two-ring Heterocyclic DPP-4 Inhibitors using Transition Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reaction

Misayo Sera*, Makoto Yamashita, Yujiro Ono, Takashi Tabata, Eigo Muto,

Takashi Ohuchi, Kazuo Tsukamura, Hiroyuki Tawada

Chemical Development Laboratories, CMC center, Takeda Pharmaceutical Company Limited



2P-26

Design and Development of Immobilized-LIPOzyme Membrane Module

Hiroshi Umakoshi^{1*}, Hiroyuki Sugaya², Toshinori Shimanouchi¹, Ryoichi Kuboi¹

¹ Grad. Sch. Eng. Sci., Osaka University

² Spec. Mat. Res. Lab. TORAY Industries Inc.

Membrane Module

Immobilized-Liposome
Membrane Module



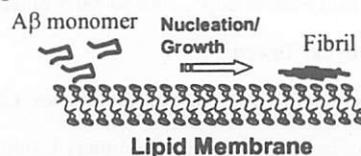
2P-27

Crystallization Phenomena of Amyloidogenic Proteins on Lipid Membranes

Toshinori Shimanouchi*, NAoya Shimauchi, Ryo Ohnishi, Hiroshi Umakoshi,

Ryoichi Kuboi

Grad. Sch. Eng. Sci., Osaka University

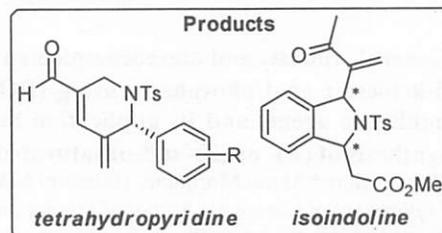


2P-28

Development of Enantioselective Domino Reactions Using Organocatalyst

Shinobu Takizawa*, Naohito Inoue, Hiroaki Sasai

The Institute of Scientific and Industrial Research (ISIR), Osaka University



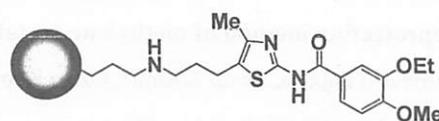
2P-29

Chromatographic Property of TOYOPEARL Immobilized with Novel Thiazole Ligand BAT-192 for Therapeutic Antibodies

Toshinobu Toyoshima*, Hitoshi Kakidani, Fumio Okisaki,

Harutaka Yagame, Ohno Ryuta

Tokyo Research Center, Tosoh Tosoh Corp./ Sagami Chemical Research Center



TOYOPEARL BAT-192

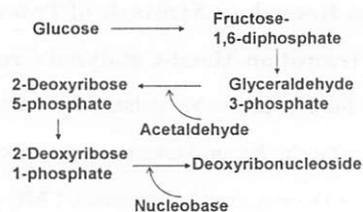
2P-30

Enzymatic production of deoxyribonucleoside by multi-step process

¹Nobuyuki Horinouchi*, ²Jun Ogawa, ¹Kenzo Yokozeki, ¹Sakayu Shimizu

¹ Grad. Sch. of Agri., Kyoto Univ.

² Res. Div. Microb. Sci., Kyoto Univ.

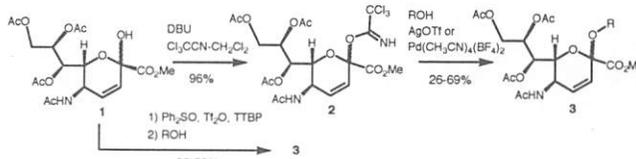


2P-31

Efficient Synthesis of 3,4-Unsaturated Sialic Acid Derivatives using Ferrier Reaction

Kiyoshi Ikeda,^a Mai Ohba,^b Masayuki Sato^b

^aDepartment of Pharmaceutical Sciences, Hiroshima International University, ^bSchool of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka



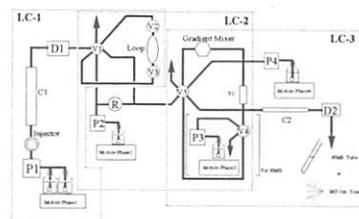
2P-32

Efficient structure analysis for unknown impurities

using column switching techniques

Hiroshi Ohe*, Yumi Asai, Takashi Kajima, Naoki Asakawa

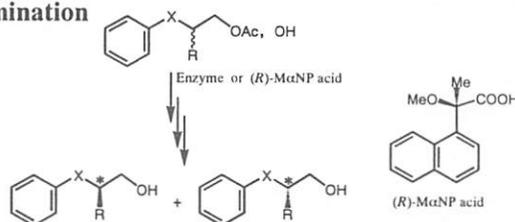
Analytical Development Research, API Research Laboratories, Eisai Co., Ltd..



2P-33

The Remote Recognition of Asymmetric Carbon and Determination of Absolute Configuration of Aromatic Primary Alcohols

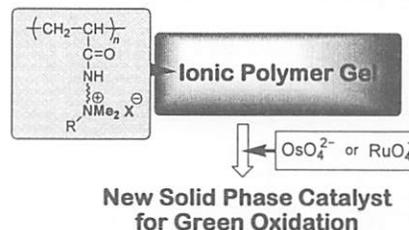
Akihisa Matsumoto, Takatoshi Matsumoto, Mitsuhiro Takeshita, Masataka Watanabe, Yoshinori Inoue*, Tsutomu Kumagai
Dept. Materials Sci., The Univ. Shiga Prefecture Institute of Multidisciplinary Res. for Advanced Materials, Tohoku Univ. Tohoku Pharm. Univ. Dept. Materials Sci., The Univ. Shiga Prefecture



2P-34

Development of Recyclable Solid-Phase Catalysts for Green Oxidation Utilizing Ionic Polyacrylamide Based Polymer Gel

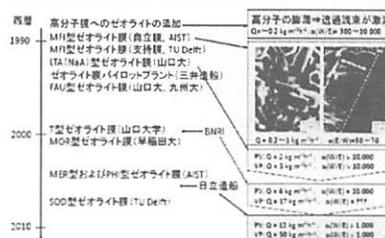
Hiromi Hamamoto*, Naoko Sakaguchi, Rino Nakajima, Yasuyoshi Miki
School of Pharmaceutical Sciences, Kinki University



2P-35

Dehydration process by hydrophilic zeolite membrane

Yoshimichi Kiyozumi, Tomoya Inoue*, Yasuhisa Hasegawa, Takako Nagase, Yuta Nemoto⁺, Toshikazu Nishide⁺, Satoshi Hamakawa, Fujio Mizukami
AIST, Nihon University⁺



招待講演要旨

両日（7月16日、17日）

I-1 (招待講演)

「速かろう, 安かろう, 良かろう」のプロセス化学を指向した縮合反応

関学大理工

田辺 陽

Time-saving, cost-effective, totally efficient condensations directed for process chemistry

Yoo Tanabe

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

2-1 Gakuen Sanda 669-1337, Japan

tanabe@kwansai.ac.jp

Condensation reactions such as esterification, amide formation, sulfonylation, silylation, and Ti-Claisen condensation have been developed to be directed for process chemistry. (i) TsCl – *N*-methylimidazole (NMI)-mediated direct esterification, amide formation, thioesterification between acids and alcohols, amines, and thiols, respectively (ii) Crossed Ti-Claisen condensation between esters and acid chlorides (or acids) and Ti-mediated formylation of esters with HCO₂CH₃. (iii) General, robust, and stereocomplementary preparation of (*E*)- and (*Z*)- β -ketoester enol tosylates as efficient stereoretentive cross coupling partners.

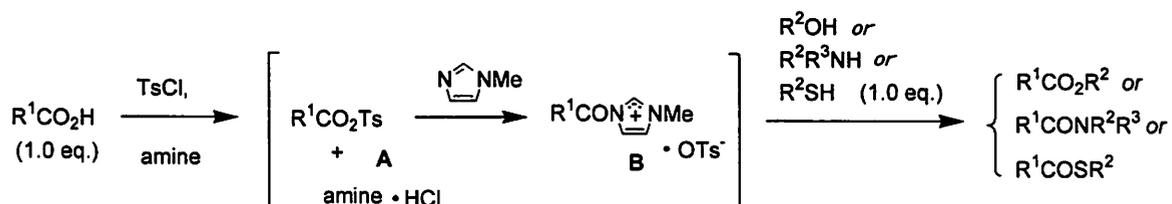
プロセス化学を指向する縮合反応, 特にアシル化・スルホニル化反応を中心に開発中である。「速かろう, 安かろう, 良かろう」を重要コンセプトとして, 汎用性の高い反応群を目指す。高反応性で, 全て安価で市販, しかも化審法・安衛法を考慮した反応剤を使用するシンプルな方法である。

1. TsCl – *N*-メチルイミダゾール (NMI) 縮合剤を用いるエステル化・アミド化・チオエステル化 (*O*, *N*, *S*-アシル化)

多官能基を有する医薬品や天然物の合成において, これまで多くの中性縮合剤が開発され有機合成化学に多大な寄与をしてきた。total-cost-effective なプロセス化学的方法として TsCl – NMI 法を開発した¹

^{a)} NMI が脱 HCl 剤としてカルボン酸と TsCl とで混合酸無水物 **A** をまず形成し, 次いで NMI が Ts 基とスイッチすることで高活性アシルアンモニウム塩 **B** が生成する点がポイントである。

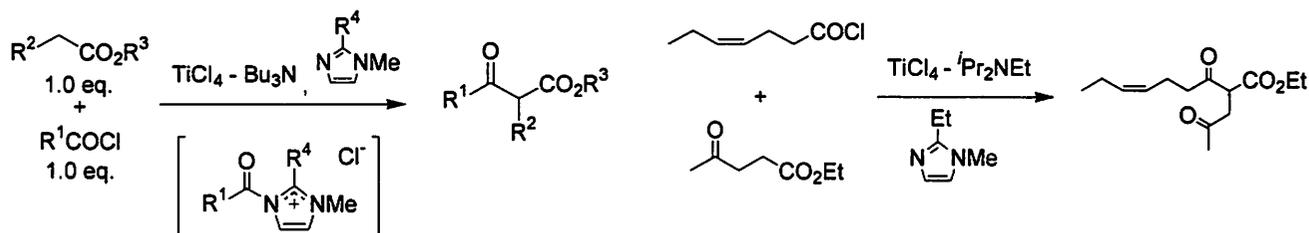
最近, 安価な ^tPr₂NEt などのアミンを脱 HCl 剤とすると, シナジー効果でさらに高反応性<速かろう><安かろう>となり, TsCl を最後に加える方法が可能になり操作性が向上した<良かろう>^{1b)}。



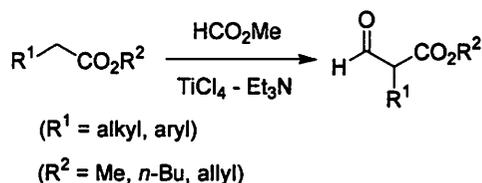
2. 交差型 Ti-Claisen 縮合 (*O*-アシル化)

エステルの α -位での *C*-アシル化である Claisen 縮合は有機合成上, 基本的かつ重要な反応である。

従来塩基法は反応性が劣り、基質が限られていた。Ti(Zr)-Claisen 縮合は高反応性<速かろう>、安価入手容易な反応剤<安かろう>、これまで解決されていなかった交差型反応を可能にたく良かろう>^{2a)}。ここでも NMI が、系内で酸クロリドと NMI がアシルアンモニウム活性中間体を形成する点がポイントである。交差選択性が向上すると連動して収率も向上する。多くの官能基が共存できるが、特筆すべきは、ケトン=カルボニルが共存する基質に適用できる点で、従来塩基法と大きく異なる。

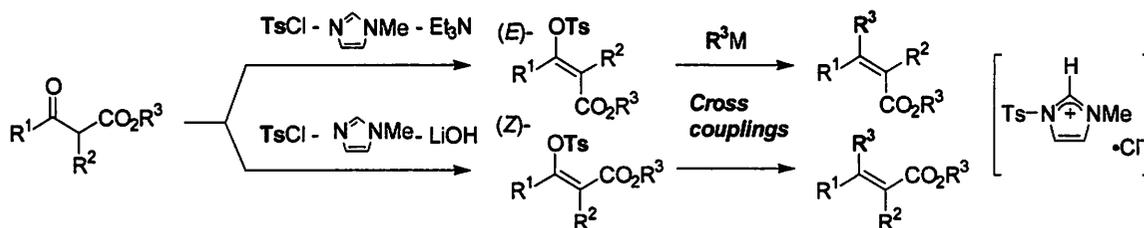


最近、単純メチルエステルに HCO₂CH₃ を作用させる α-ホルミル化を見出した^{2b)}。従来塩基法では、非常に収率が低く、条件設定が困難な場合が多いため有用な代替法といえる。



3. スルホニル化：β-ケトエステルの立体補完的エノールトシル化とクロスカップリングへの応用

アルコールの高速スルホニル化の展開として、β-ケトエステルの立体補完的エノールトシル化を開発した³⁾。異なる共存塩基を選択することで、TsCl-NMI-Et₃N 系では高 *E* 選択的、TsCl-NMI-LiOH 系では高 *Z* 選択的に進行する。ここでも NMI は、スルホニウムアンモニウム活性中間体を形成し、必須である。得られた *E*- および *Z*-エノールトシラートは、種々のクロスカップリング反応 (鈴木-宮浦・根岸・菌頭) の基質としてほぼ完全に立体保持で進行する。



汎用ビニルトリフラート法に比べ安価・簡便・堅牢性が高いため、クロスカップリング反応の進歩に伴い、この安定なエノールトシラートへの代替が望まれる。この方法は高速<速かろう>、非常に安価で入手容易な反応剤の使用<安かろう>、ベンチトップ操作・0-25 °C で行える<良かろう>。高立体選択的な三および四置換オレフィン合成は未だ重要な課題であり、User-friendly 法として期待できる。

References

- (1) a) Wakasugi, K.; Iida, A.; Misaki, T.; Nishii, Y.; Tanabe, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1209. **Commentary Article.** b) Unpublished. (2) a) Misaki, T.; Nagase, R.; Matsumoto, K.; Tanabe, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2854. b) Unpublished. (3) Nakatani, H.; Ueno, K.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2131. **Selected as SYNFACTS.**

I-2 (招待講演)

共通の不斉源を由来とする不斉有機分子触媒による両エナンチオマーの作り分け

第一三共(株) プロセス技術研究所

中山 敬司

Complete Switch of Product Selectivity in Asymmetric Reaction with Two Different Chiral Organocatalysts from a Common Chiral Source

Keiji Nakayama

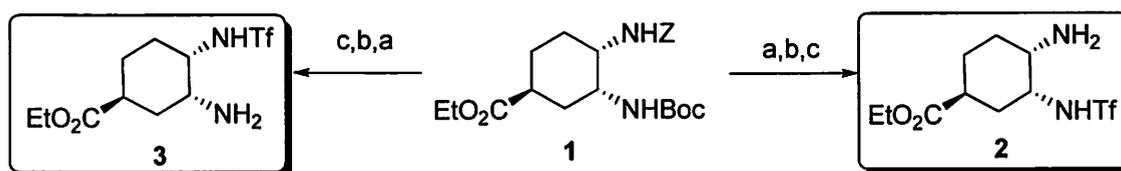
Process Technology Research Laboratories, Daiichi-Sankyo Co., LTD.

1-12-1, Shinomiya, Hiratsuka, Kanagawa, Japan

nakayama.keiji.xr@daiichisankyo.co.jp

A convenient synthesis of two new organocatalysts, which are easily derived from one common chiral source **1**, with the unique *cis*-diamine structure and an application yielding both enantiomeric aldol or Mannich adducts depending on the catalyst is presented. Our strategy is very valuable from a practical view point, because synthesis of both enantiomers is available in pharmaceutical development.

不斉有機分子触媒は単純な有機分子のみで様々な反応を高い選択性で進行させるため、近年、爆発的に研究開発がなされている分野の一つである。不斉有機分子触媒反応をプロセス化学の見地からみると、その操作の簡便さや、残留金属の心配がないことなどから、非常に魅力的な不斉合成法である。従って、新規有機分子触媒の開発はプロセスケミストリ研究においてメリットある反応開発や、コスト低減等に大きく寄与する可能性がある。そこで我々はオリジナル触媒を開発すべく、下記に示すようなシスジアミン触媒 **2** および **3** をデザインした。



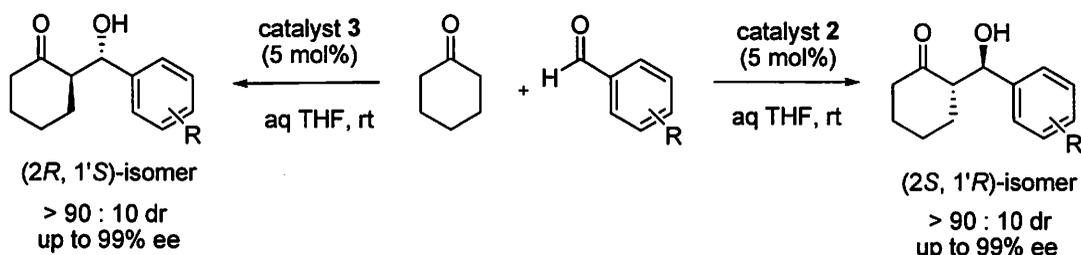
Reagents and conditions: (a) MsOH(2.0 eq), CH₃CN; (b) Tf₂O(1.2 eq), Et₃N(1.5 eq), CH₂Cl₂; Pd/C, H₂, MeOH

触媒 **2** および **3** は、共通の不斉源から反応部位、活性部位をスイッチしたのみの化合物である。従ってこれら二つの触媒により高い不斉が誘起されれば、一つの不斉源を基にして両エナンチオマーを作り分けることが可能となる。この戦略は、医薬品開発のように両エナンチオマーを作り分けることが要求される際には非常に有効な方法論となる。そこで、我々はこれら触媒に関してアルドール反応をベンチマーク反応とし、そのポテンシャルを評価した。

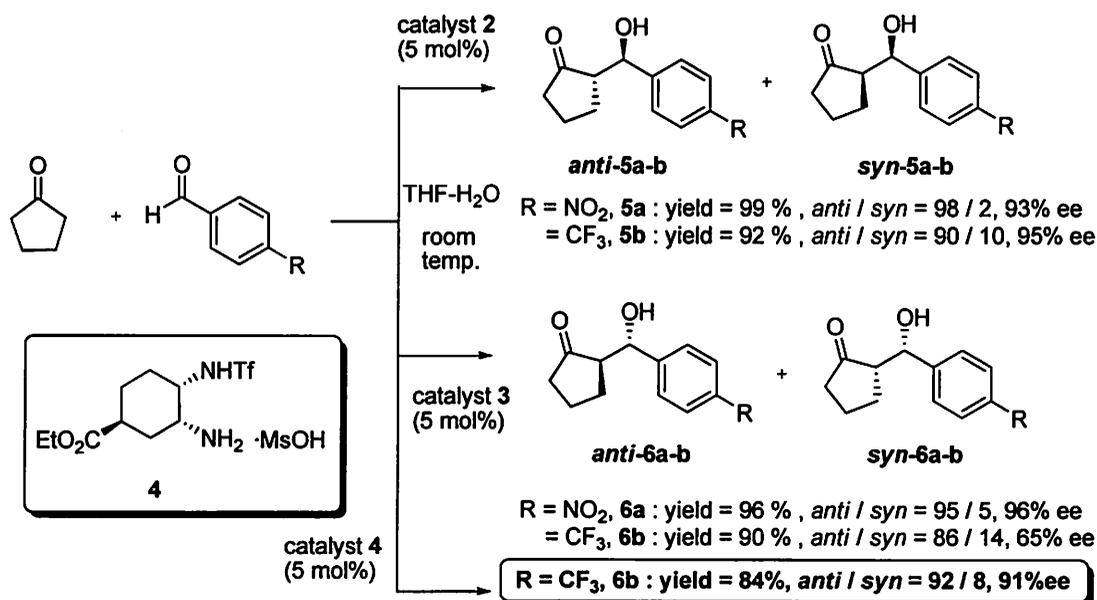
直裁的アルドール反応への適応

本触媒を環状ケトンを経質とするアルドール反応に適応したところ、含水 THF 中で反応はスムーズに進行し、高収率かつ高アンチ選択性、さらには高いエナンチオ選択性でアルドール付加体を

与えた。また、触媒 2、3 が与えるアンチ-アルドール付加体は互いに反対のエナンチオマーであった。



また、シクロペンタノンと *p*-ニトロベンズアルデヒドでアルドール反応を行った場合でも、高い選択性で両エナンチオマーを作り分けることに成功した。しかしながら、アルドールアクセプターをその他の芳香族アルデヒドに変更した場合、触媒 2 では高い選択性を与えたものの、触媒 3 におけるアルドール付加体の選択性が低下した。この現象を改善すべく検討を行ったところ、触媒 3 のメシル酸塩、すなわち触媒 4 が非常に効果的であることを見出した。



一般に、プロリン系の触媒ではシクロペンタノンを基質とするアルドール反応のジアステレオ、エナンチオ両選択性の制御は困難である。一方、本触媒は 5、6 員環両方のケトンを経験とするアルドール反応の選択性制御を可能とする特徴的な性質を有することが判明した。

当日は、本触媒のアルドール反応における Scope & Limitation、計算化学を用いた反応機構の考察、並びにマンニッヒ反応への展開等も併せて紹介し、一緒に議論していきたい。

謝辞：本触媒の開発研究は、京都大学大学院丸岡啓二教授とのコンサルタント研究により実施されたものであり、ここに謝意を表します。

References

- 1) Nakayama, K., Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, *130*, 17666–17667

I-3 (招待講演)

鉄触媒による精密クロスカップリング反応

京都大学化学研究所 附属元素科学国際研究センター
中村正治

Selective Cross-Coupling Reactions Catalyzed by Iron

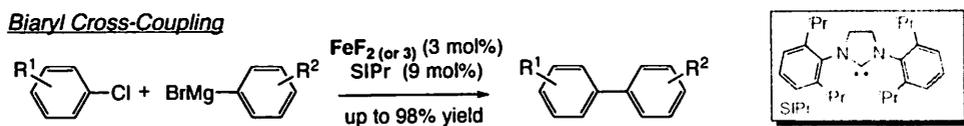
Masaharu Nakamura

International Research Center for Elements Science, Institute for Chemical Research, Kyoto University,
Uji, Kyoto 611-0011, Japan
masaharu@scl.kyoto-u.ac.jp

Despite the recent significant progress in the field of the iron-catalyzed organic transformations, it has still remained as a challenge to establish general methods to control the reactivity and selectivity of reactive organoiron species. In particular, iron-catalyzed C–C bond formations using organometallic nucleophiles need truly effective ligand systems to achieve efficient and selective synthesis. In this presentation, we will report some new combinations of iron-salts and ligands, which can catalyze cross-couplings in a highly controlled manner.

クロスカップリング反応の触媒として、鉄を用いるというアイディアは目新しいものではない。クロスカップリング技術発展の嚆矢となった熊田-玉尾-Corriu 反応の報告の前年、1971 年に J. K. Kochi らが鉄触媒によるクロスカップリング反応を米国化学会誌に速報として発表している¹。40 年近い時が流れた今、鉄の元素戦略的な特性（普遍性、低毒性、低環境負荷）と、鉄触媒ならではの反応性、選択性が再び注目を集めているのが現状である²。本講演では、このような鉄触媒の特性を活かしたクロスカップリング反応として、ビアリアルクロスカップリング反応とハロアルカンクロスカップリング反応を中心に我々の最近の研究成果を報告する。

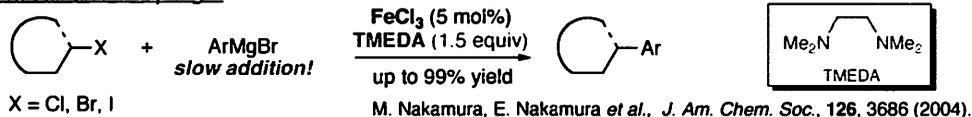
非対称ビアリアル化合物の重要性について改めて説明する必要はなかろうが、電子材料等の生産にはその高選択的な合成手法の重要性が増している。これまでに開発された最も選択的な非対称ビアリアル合成法は、パラジウム触媒による芳香族ホウ素反応剤と芳香族求電子剤との鈴木-宮浦カップリング反応であろう。このようなビアリアルクロスカップリング反応に於いて、高価なパラジウム触媒およびホスフィン配位子に代えて安価な 3d 金属元素、特に鉄を触媒として利用し、さらに、有機ホウ素反応剤の代わりに Grignard 反応剤を用いることができれば大量合成に適した合成手法となることが期待できる。我々はフッ化鉄と N-ヘテロサイクリックカルベン(NHC)配位子 SIPr



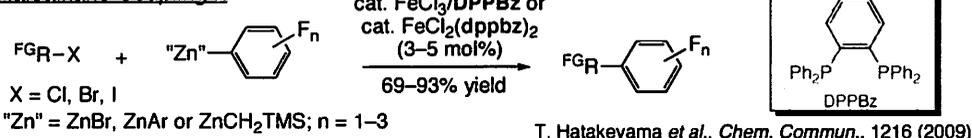
を触媒とすることで種々の芳香族 Grignard 反応剤とハロゲン化アリールとのクロスカップリング反応が、高選択的かつ高収率で進行することを見出した³。塩化鉄や鉄(III)アセチルアセトナートなどを触媒とした場合は、Grignard 反応剤のホモカップリング体が主生成物となるが、触媒量のフッ化物イオンによってクロスカップリングの選択性が劇的に向上する。このようなフッ化物イオンの反応制御効果は鉄だけでなくニッケル、コバルトといった鉄族元素を触媒としたビアリールクロスカップリング反応でも現れることを最近見出したので、併せて紹介する。

鉄触媒によるクロスカップリング反応の最大の特徴は、ハロゲン化アルキルを求電子剤とした反応が高選択的に進行することである。我々は以前、過剰量のジアミン配位子 (TMEDA) を添加することで芳香族 Grignard 反応剤と第一級および第二級のハロゲン化アルキルとのクロスカップリング反応が定量的に進行することを見出し報告していたが³、最近になってジアリール鉄(II)・TMEDA 錯体を鍵中間体として、ラジカル機構のハロゲンの引き抜きを経由して反応が進行することが明らかとなった⁴。同触媒的カップリング反応では、Grignard 反応剤の”slow addition”と過剰量の TMEDA の添加によって、TMEDA が鉄中心から解離することと、鉄アト錯体が生成することを防いでいると考えられる。添加剤を過剰量のジアミンから触媒量のホスフィン配位子に変えて検討をすすめたところ、オルトフェニレン架橋を有するキレートホスフィン配位子が有効であることを見出した⁵。特にフッ素置換されたアリール金属反応剤のクロスカップリング反応に対しても優れた結果を与える。ラジカル反応性の増進を目指して、鉄中心に空き配座を有し、かつ高スピン状態を取るような配位子 (Spin-control-intended *o*-phenylenediphosphine; SciOPP) を開発したところ、その鉄錯体は高い活性と高い選択性を示した。講演では同鉄錯体を触媒とする Grignard 反応剤以外の求核剤を用いたクロスカップリング反応も紹介する予定である。

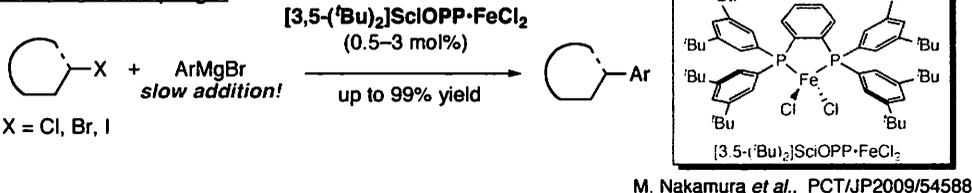
Haloalkane Coupling 1



Haloalkane Coupling 2



Haloalkane Coupling 3



References and notes: (1) Tamura, M.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1487-1489. (2) Czaplík, W. M.; Mayer, M.; Cvengros, J.; von Wangelin, A. *J. ChemSusChem.* **2009**, *2*, 396-417. (3) Nakamura, M.; Matsuo, K.; Ito, S.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3686-3687. Nakamura, M.; Ito, S.; Matsuo, K.; Nakamura, E. *Synlett*, **2005**, 1794-1798. (4) 九州大学先端物質化学研究所永島英夫教授との共同研究の成果である。Noda, D.; Sunada, Y.; Hatakeyama, T.; Nakamura, M.; Nagashima, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6078-6079. (5) Hatakeyama, T.; Kondo, Y.; Fujiwara, Y.; Takaya, H.; Ito, S.; Nakamura, E.; Nakamura, M. *Chem. Comm.* **2009**, 1216-1218. 中村正治・畠山琢次・藤原優一 (特願 2008-174021, PCT/JP2009/54588, 出願人: 京都大学)

触媒反応設計の新しい可能性

慶應義塾大学理工学部化学科

山田 徹

New Possibility for Design of Catalysis

Tohru Yamada

Department of Chemistry, Keio University

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

yamada@chem.keio.ac.jp

The key reactive intermediate of the borohydride reduction catalyzed by ketoiminatocobalt complexes was proposed to be the dichloromethyl-cobalt-hydride with a sodium cation based on experimental and theoretical studies. It was revealed that chloroform was not the solvent, but the reactant to activate the cobalt complex catalyst. For the catalytic enantioselective borohydride reduction, the theoretical simulation of various axial groups in Co complex catalysts predicted that the Co-carbene complexes could be employed as efficient catalysts. The newly designed complexes generated from the Co complex and methyl diazoacetate made it possible to catalyze the enantioselective borohydride reduction in a halogen-free solvent.

高機能・高活性・高選択的錯体触媒の開発は、これまで実験事実に基づく試行錯誤的な経験的改良の繰り返しにより行われてきた。最近では、コンピューターや分析技術の進歩の成果として反応機構の理論解析・反応中間体の分光学的解析に基づき合理的に錯体触媒を設計することも可能となりつつある。本講演では、我々の研究チームが独自に開発した触媒的不斉ボロヒドリド還元反応の機構解析に基づき、新たな触媒系の仮想的な設計によって実際の反応系における溶媒のハロゲンフリー化に成功した事例について紹介する。

光学活性ケトイミナトコバルト錯体は、種々のカルボニル化合物の水素化ホウ素ナトリウムによる還元反応において効率的な触媒として作用し、広範囲のケトン・イミン・ α , β -不飽和カルボニル化合物から対応する第2級アルコール・アミン・飽和カルボニル化合物に高いエナンチオ選択性で変換可能である。また、触媒ロード量がS/C値で最高数千に達するなど実用化の可能性が期待されている¹⁾。しかし、高いエナンチオ選択性実現のためには、クロロホルムを溶媒とすることが必須であることが問題とされてきた。例えばブチロフェノンの還元ではクロロホルム中では91% eeで対応する第2級アルコールが得られるのに対し、THFまたはトルエン中ではエナンチオ選択性はほとんど観測されない。最近、実験的手法と理論的解析を組み合わせた反応機構の検討から、クロロホルムは単なる溶媒ではなくコバルト錯体触媒の活性化に重要な役割を担っていること

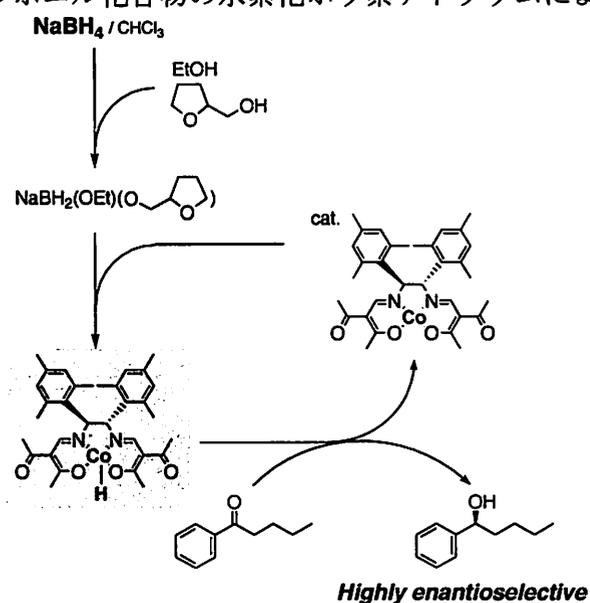


Fig. 1. Catalytic cycle of enantioselective borohydride reduction

がわかった²⁾。この反応では錯体触媒の黄色溶液は、ヒドリド還元剤を作用させると、直ちに赤紫色に変化する。錯体触媒の黄色溶液のFAB-MSスペクトルをネガティブモードで測定したところ、錯体の分子量697のピークが観測された一方、修飾水素化ホウ素還元剤により赤紫色に変色した後の質量分析では分子量697のピークが消失し、分子量698のピークが現れた。この溶液の赤外吸収スペクトルからもコバルト-水素結合に特有な伸縮振動が観測され、還元活性種としてコバルトヒドリドが生成したことが確認された。さらに詳細な検討の結果、FAB-MSスペクトルで分子量781のピークも観察された。また反応溶液のGC-MS分析から微量のジクロロメタンが検出されたことから、クロロホルムは溶媒としてだけでなく反応に関与することも示唆された。クロロホルムの使用量について検討した結果、コバルト錯体とほぼ等量、すなわち触媒量のクロロホルムを用いるだけで、クロロホルム溶媒中と同等の不斉収率で還元体が得られることがわかった。これらのことから、反応中間体としてクロロホルムに由来するジクロロメチル-コバルトヒドリド錯体(分子量781)が生成していることが予想される。さらに、水素化ホウ素化合物の対カチオンの効果について検討したところ、クラウンエーテルを共存させ反応系からナトリウムカチオンを除去した場合あるいはテトラアルキルアンモニウムをカチオンとする水素化ホウ素還元剤を用いた場合には、不斉収率が著しく低下することがわかり、アルカリ金属カチオンが特異的に反応性・選択性を向上させることを見いだした。これらの実験事実に基づき、ジクロロメチル-コバルトヒドリド錯体がアルカリ金属カチオンを取り込んだ構造が活性中間体であると推定し、この構造を用いて密度汎関数法によるポロヒドリド還元反応の理論解析を行った結果、遷移状態が合理的に説明できる結果が得られた。

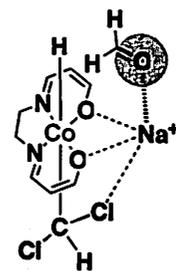


Figure 2. Model structure of the reactive intermediate.

この結果から、クロロホルムはコバルト錯体触媒の活性化剤として作用するため必須であるが溶媒量は必要としないことが期待される。実際、クロロホルム使用量の低減を検討したところ、実験的にはTHF溶媒中クロロホルムの添加量をコバルト錯体に対し5当量程度使用する場合が結果の再現性が高いが、コバルト触媒に対して1.5当量まで減らしても不斉収率が維持されることがわかった。このように、クロロホルムなどの塩素原子を2つ以上含むハロゲン化炭化水素をコバルト錯体触媒に対しわずかに5倍モル程度添加するだけで、ジクロロメチル-コバルトヒドリド中間体が形成されるため、種々のケトン類の不斉ポロヒドリド還元が実現され、クロロホルム以外の溶媒選択の自由度が増大し、反応系の改善をもたらした。さらに、ジクロロメチル-コバルト錯体が、ジアゾ酢酸エステルから調製されるカルベン中間体の構造と類似することに着目し、密度汎関数法を用いてジアゾ酢酸エステルから調製されるカルベン中間体を反応活性種とするポロヒドリド還元反応を仮想的に解析した結果、ジクロロメチル-コバルト錯体による反応と同様の遷移状態が得られた。そこで実際に、触媒量の光学活性ケトイミナトコバルト錯体を触媒量のジアゾ酢酸エステルで処理し、得られたカルベン錯体を触媒とする不斉ポロヒドリド還元反応を試みたところ、最高97% eeの不斉収率で対応する光学活性第2級アルコールが得られた³⁾。この結果は、理論解析が先導する反応系の設計によって完全なハロゲンフリー溶媒化が達成されたことを意味し、触媒反応設計に新しい可能性を提示するものである。

引用文献

- 1) T. Nagata, K. Yorozu, T. Yamada, and T. Mukaiyama, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2145-2147; T. Yamada, T. Nagata, K. D. Sugi, K. Yorozu, T. Ikeno, Y. Ohtsuka, D. Miyazaki, and T. Mukaiyama, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4485-4509.
- 2) I. Iwakura, M. Hatanaka, A. Kokura, H. Teraoka, T. Ikeno, and T. Yamada, *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 656-663.
- 3) T. Ikeno, I. Iwakura, A. Shibahara, M. Hatanaka, A. Kokura, S. Tanaka, T. Nagata, and T. Yamada, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 738-739.

I-5 (招待講演)

新しい再利用型有機合成触媒の創製

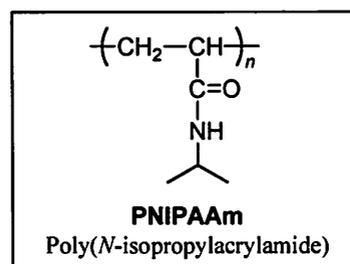
帝京大学(薬学部) 池上 四郎

Novel Recycling System Utilizing New Polymer-Gel Catalysts in Organic Synthesis

Shiro Ikegami, Teikyo University

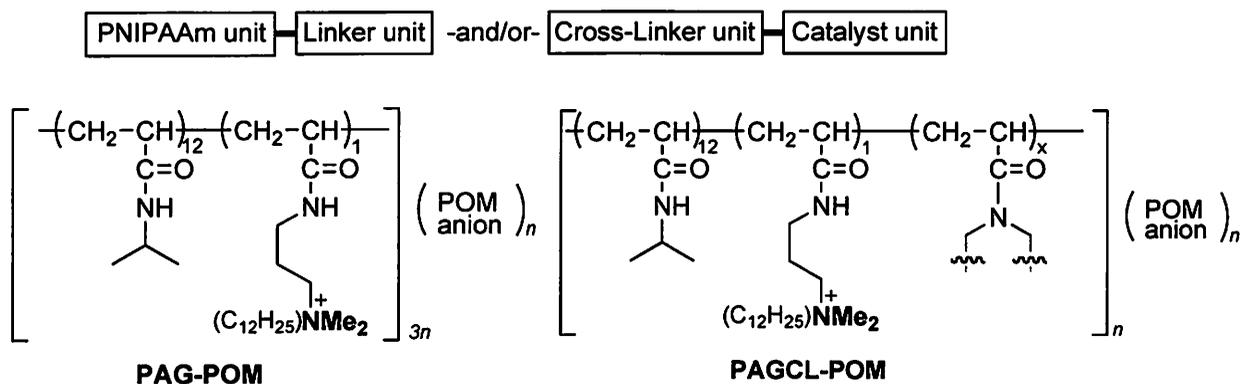
A new concept in the design of polymer-bound heterogeneous catalysts is challenging topics for modern organic synthesis. Poly(*N*-isopropylacrylamide)[PNIPAAm]-based polymers have intrinsically temperature-responsive behavior and undergo thermally reversible changes between water-soluble and -insoluble states. In the course of our research on the utilization of PNIPAAm as a catalyst support material, PNIPAAm-bound catalyst was found to be useful in the development of recyclable systems. Our success of PNIPAAm-bound polyoxometalate catalysts and their effective utilization will be discussed.

近年、有機化学の研究がファインケミカルの製造や、医薬品、農薬、食品、化粧品等の分野に深く関連するようになるにつれ、廃棄薬品や溶媒、更に反応時の残留性物質等が引き起こす健康への影響等が懸念され、有機合成化学の分野でもグリーンケミストリーの推進が強く望まれる様になってきた。このような背景から、回収再利用の可能な優れた触媒反応系の開発が重要な命題となっている。固相触媒を用いる反応は触媒の回収と再利用を可能にする有用な手段であり、古くから種々の高分子化合物や無機物化合物に触媒を担持させた固相触媒が報告され、その応用研究が行われてきた。しかしながら、固相触媒を用いる反応は、一般に既存の均一系触媒反応と比べて、その活性が低下することが多く、いかにして高い触媒活性を持ち且つ回収容易な固相触媒を設計するかが大きな課題である。



ポリ(*N*-イソプロピルアクリルアミド) (PNIPAAm: Poly(*N*-isopropylacrylamide))は代表的な刺激応答性高分子であり、外部の温度変化に応答してその親・疎水性質が変化する「温度応答性」を有している。このPNIPAAm鎖を基本とする高分子は、低温で親水性を示し、高温にすると疎水性を示すという大変ユニークな性質を示すポリマーである。このポリマーを基本組成とした固相触媒は新しい反応系を提供する事を想定して検討を加え、新たなリサイクル型反応系が構築出来たのでここに紹介する。

我々が新たに創製した高分子触媒系はリンカーユニット、更には触媒によりクロスリンカーユニットを含有する共重合体を基本として、陰イオン部にポリオキソメタレート(polyoxometalate)や金属塩から構成される触媒系である



更に、Linker や Cross Linker units に代わってリンをリガンドとして使用する事も可能である。

1) 酸化反応システムに利用される高分子触媒

最も基本的な PAG-POM 系触媒として POM アニオン部が $\text{PW}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$ である触媒は過酸化水素水を酸化剤として allyl alcohol のエポキシ化や 2 級アミンのニトロンへの酸化が容易に進行する。この反応系は反応温度 60°C ではゲル型の反応場となりエノールや不飽和カルボン酸からの環化体を容易に得る事ができる。更に、反応温度を 90°C に上げるとエマルジョン反応場が構築されアルコールの酸化が進行しケトンやカルボン酸が高収率で得られる。この触媒はトルエン-水系の固相相関移動触媒系を構築して用いると一級アミンは対応するケトンへ容易に変換される。また、POM アニオン部が $\text{SiRu}(\text{H}_2\text{O})\text{W}_{11}\text{O}_{39}^{5-}$ の触媒は TBHP を酸化剤としてベンジル位の酸化や脱水素化反応が達成される。

基本形触媒 (PAG-POM) を安定化するためにデザインした PAGCL-POM 型触媒で、 RuO_4^{1-} を導入した触媒は酸化剤として酸素ガスが使用可能となる。一級アルコールのアルデヒドやカルボン酸への酸化、更にフェノール類のカップリング反応が可能となった。

これら酸化反応は主に水溶媒系で行い、触媒の容易な回収-再利用の可能性も確認している。

2) カップリング反応に利用される高分子触媒

この要旨に記載しないが Cross-Linker にアンモニウムイオンを含む共重合体で POM を OH にすると塩基として作用する。Claisen-Schmidt 反応、nitrile-Aldol 反応、過酸化水素水との組み合わせでエノンのエポキシ化が容易に進行する。

PNIPAAm とリンリガンドから成る共重合体に PdCl_2 を結合させた高分子触媒は極めて高い活性を示し、鈴木-宮浦反応や溝呂木-Heck 反応に於ける高活性触媒 (TON: 100 万以上) となった。

更に、PAGCL-POM 型触媒で $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ を担持させた触媒は、極めて興味ある事に、上記 2 種の反応に加えて園頭反応にも利用可能である。これら反応は水溶媒系で行う事が可能で触媒の回収-再利用も容易である。我々はこの型の触媒に対し Ionic Polymer-Gel 系触媒と名付けている。

参考文献：濱本、池上、有機合成化学協会誌、66 (No. 3), 205 (2009); S. Ikegami & H. Hamamoto, Chem. Revs., 109 (No. 2), 583 (2009).

製造プロセスにおけるオゾン酸化反応

日亜薬品工業 (株) 小池 晴夫

Ozonolysis in Manufacturing Process

Haruo Koike

Nichia Pharmaceutical Industries LTD.

224-20, Ebisuno, Hiraishi, Kawauchi-cho, Tokushima, 771-0132, Japan

haruo-koike@nichia-yakuhin.com

Every organic chemist must be able to recognize the usefulness of ozonolysis in organic synthesis. However, the less information on the methodology for scale-up as well as the large-size equipments leads the chemists to avoid ozonolysis in manufacturing. The key to make success in scaling up of ozonolysis safely is to manage to conduct it under the following conditions. 1) The ozone concentration in oxygen should be lower than 10 vole%, 2) the solvent vapor concentration in the head space of the reactor should be kept below the lower flammability limit (LFL) , and 3) the removal of risk for ignition by static electricity.

オゾン酸化については有機化学者ならだれでも知っていると思う。しかし、それは実験室で行うフラスコレベルの合成での話であって、1000Lの低温反応釜を使い、100kgスケールで山ほど化合物を製造するという話はほとんどの人が知らないと思う。オゾン酸化を使用せずに類似の反応を行うとすればどうなるかを図-1に示す。使用する試薬はOs, Mn, Pb, Iといずれも毒性が強く、廃棄物処理に負荷のかかる方法ばかりで、実験室における単なる合成であれば許せるが、大量製造となると廃棄物処理コストが掛かり過ぎで、どうしようもない。一方、オゾン酸化では中間体のオゾンニドなどを単離せず、1ポット反応で、カルボン酸、アルデヒド(ケトン)、アルコールなど、適切に試薬を選択することにより、自由自在に目的物を得ることができる。

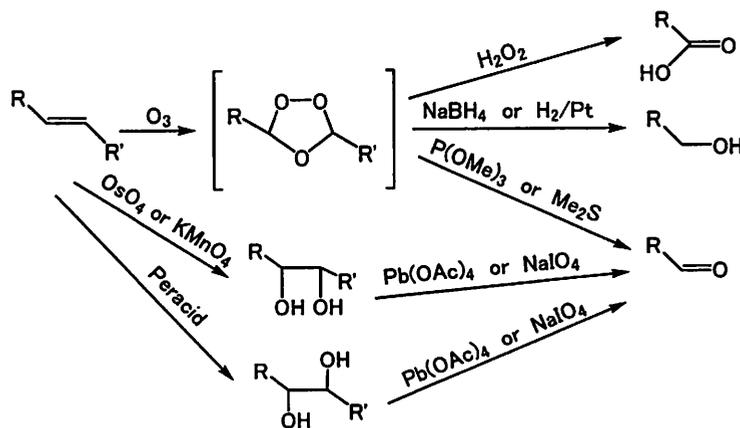


図-1

また、医薬品製造において、アルデヒドあるいはケトンを製造する頻度は高いが、カルボン酸、エステル、ハライドなどから製造する場合は、図-2に示すように、そうすんりは行かない。

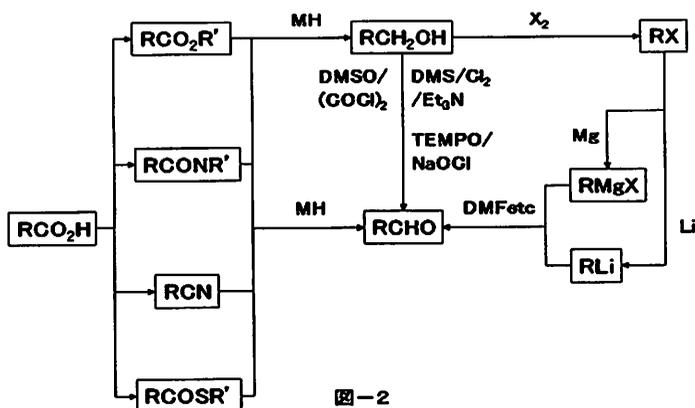


図-2

TEMPO 酸化などはよさそうだが、われわれの経験では、アルデヒドで停止せず、一部さらに酸化された副生成物のカルボン酸との分離が必要であった。Swern 酸化より、Corey-Kim 酸化の方が実用的だが、塩素ガスと Me_2S の使用が必要であり、いずれもできれば避けたい。

さて、以上のように、環境にやさしい酸化方法であるオゾン酸化だが、スケールアップには多少の注意が必要である。まず、第一に、モルオゾンおよびオゾンが爆発する可能性のある化合物であるため、図-3のように、中間体のカルボニルオキシドをアルコールでトラップし、in-situ で比較的安定なアルコキシヒドロパーオキシドに変換することが必須である。

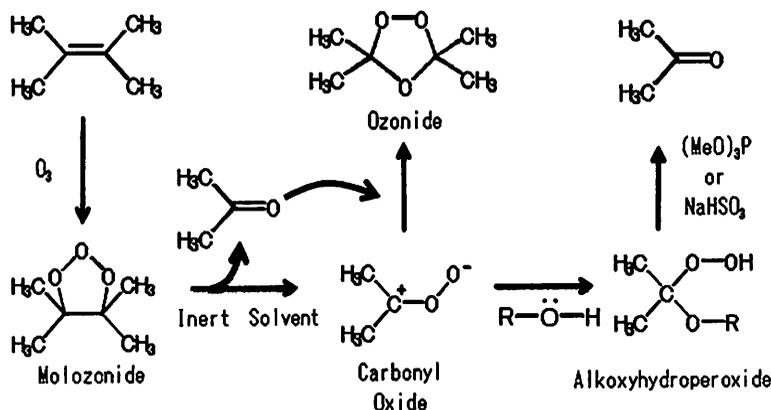


図-3

また、反応系は燃焼の3要素、①可燃物(反応溶媒など)、②支燃物(酸素)、③着火源(バブリングによる静電気の放電)が全て含まれる系であり、かつオゾンそのものが高濃度(10 VOL%以上)では爆発しやすいため、

1) 発生させるオゾンの酸素中の濃度を 10VOL%以下にし、2) 溶媒の爆発下限濃度以下で反応させ、3) 周辺導体はすべて接地し、オゾン導入ノズルは微粒化しにくいような形状とし、高圧での導入・噴出をさける など、安全対策を十分に採った上で製造を行うことが必要である。

本招待講演では、オゾン酸化の実施例をいくつか紹介し、その有用性を述べて、医薬品製造プロセスにオゾン酸化を組み込むことを提案したい。

1-7 (招待講演)

光学活性なシス-1-アミノインダン-2-オールの工業的製法の開発

タマ化学工業株式会社

○五十嵐喜雄

Process Development of Chiral *cis*-1-Aminoindan-2-ol in Industrial Scale

Yoshio Igarashi*

Tama Kagaku Kogyo Co. Ltd.

29, Shin-machi, Yashio-shi, Saitama, 340-0807, Japan

yoshio_igarashi@tamakagaku.co.jp

Process development of chiral *cis*-1-Aminoindan-2-ol, which is important starting material of HIV proteinase inhibitor (Indinavir), will be presented.

- (1) Eco-friendly synthetic method of *trans*-2-Bromoindan-1-ol as starting material using HBr-H₂O₂ system.
- (2) Efficient process for the preparation of racemic *cis*-1-Aminoindan-2-ol using Ritter reaction.
- (3) Utilization of *cis*-2-Bromo-1-acetamidoindan (by-product of Ritter reaction) for preparation of racemic *cis*-1-Aminoindan-2-ol.

(1*S*,2*R*)-1-アミノインダン-2-オール (1) はエイズウィルスのプロテアーゼ阻害薬であるインジナビル (2) の出発原料となるキラル化合物であるが (図1)、エイズの発症を阻止するために長期間、大量に投与される 2 が安定に供給されるためには、1 を効率よく製造できる工業的プロセスの開発が不可欠であった。本講演では、ラセミ体のそれを中心に述べる。

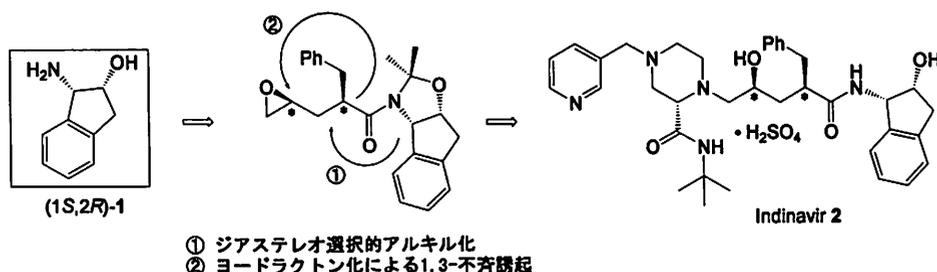


図1

1. 初期製造プロセスとその問題点

(1*S*,2*R*)-1 は、トランス-2-ブロモ-1-インダノール (4) から出発する公知の方法に従ってラセミ体の 1 を得て、これをL-酒石酸で分割して製造した。しかしながら、年間数10トンの (1*S*,2*R*)-1 の需要に対応するには多くの問題があった。

2. 合成戦略

上記の課題を解決するためにラセミ体の1の合成ルートを根本的に見直し、図2に示すような合成計画を立案した。

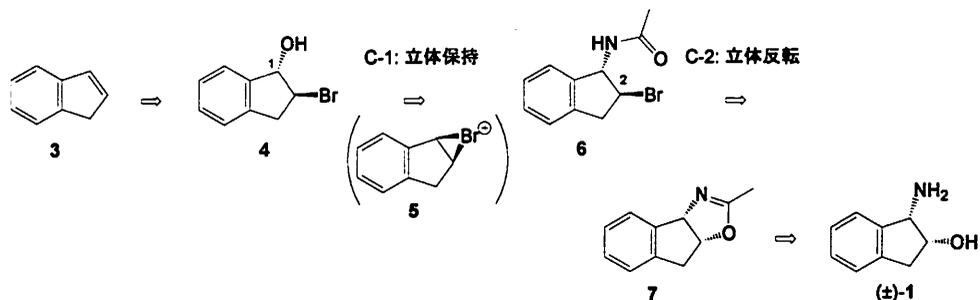


図2

3. トランス-2-ブロモインダン-1-オール (4) の効率的製造プロセスの開発

上述の合成計画が工業的に競争力のあるプロセスとして実現するために、出発物質となる4を大量に製造できるプロセスを開発した(図3)。

4. Ritter 反応を鍵反応とするラセミの(1)の新規製造方法の開発

前述の合成計画に従い、4を出発物質とするRitter反応を検討した。本反応は約90%の立体選択性で進行し、目的とするラセミの1が77%の収率で得られた(図3)。

5. Ritter 反応の副生物であるシス-アミド(8)の異性化を経由するラセミの(1)の合成

ブromヒドリン(4)のRitter反応においては、シス-アミド(8)が約10%副生する。ハロゲン交換により8の2位の立体を反転させることにより、ラセミの1が97%の収率で得られた(図3)。

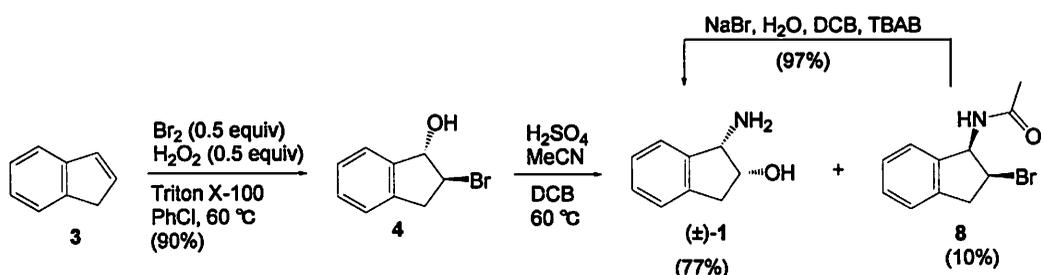


図3

6. まとめ

このようにして大量製造が可能になったラセミ体の(1)は、L-酒石酸によって(1*S*,2*R*)-1(収率40%)に分割され、ピーク時には年間50トン以上がインジナビル(2)の製造のために出荷された。

参考文献

日本プロセス化学会編、プロセス化学の現場—事例に学ぶ製法開発のヒント、化学同人(2009)。

『プロセス化学における温故知新』

— 活性型ビタミン D₃ マキサカルシトールの効率的な製造法の開発 —

中外製薬 (株) 合成技術研究部

清水 仁

Efficient Synthesis of Maxacalcitol, the Vitamin D₃ Analogue Exhibiting Low Calcemic Activity

Hitoshi Shimizu

Synthetic Technology Research Department, Drug Engineering Div., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku, Tokyo, 115-8543, Japan

shimizuhts@chugai-pharm.co.jp

Maxacalcitol (1), the 22-oxa-derivative of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ and used currently as an antihyperparathyroidism and antipsoriatic drug, has been synthesized in seven chemical steps from 1 α -hydroxydehydroepiandrosterone on the basis of our previously developed route. The efficient synthesis of maxacalcitol (1) allowed a multikilogram-scale production employing neither difficult conditions nor chromatographic purification, having overcome all the difficulties involved in the previous route.

マキサカルシトール(1)は中外製薬において開発された続発性副甲状腺機能亢進症および難治性皮膚疾患・乾癬に対する世界でも数少ない治療薬である (Figure 1)。

1の初期合成法は微生物酸化によって容易に得られる 1 α -ヒドロキシデヒドロエピアンドロステロン(3)を出発物質として9工程を経て達成されている¹⁾。本合成法は Williamson 法による 22位のエーテル化が予想外に困難であり、工業的合成法開発におけるポイントは、22位エーテル結合をもつジエン 10の効率的な合成法の開拓にあることが明らかとなった。

第二級アルコール 5は、塩基性条件下に Michael 受容体として求電子性の低い *N,N*-ジメチルアクリルアミド(6)と反応させることにより、目的とするエーテル 7を与えた¹⁾。次いで臭化メチルマグネシウムを

塩化セリウムと組み合わせる今本法を適用することにより、2段階付加反応をワンポットで行うことはできなかったものの、第三級アルコール 9を確実に合成できるようになった。しかし、煩雑な操作ならびにセリウム塩の廃棄といった課題を新たに引き起こし、22位のエーテル結合形成について抜本的な改善が必要となった (Scheme 1)。

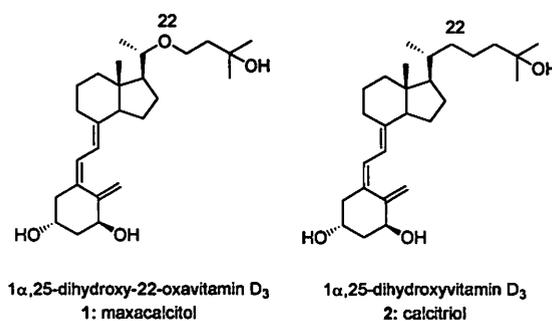
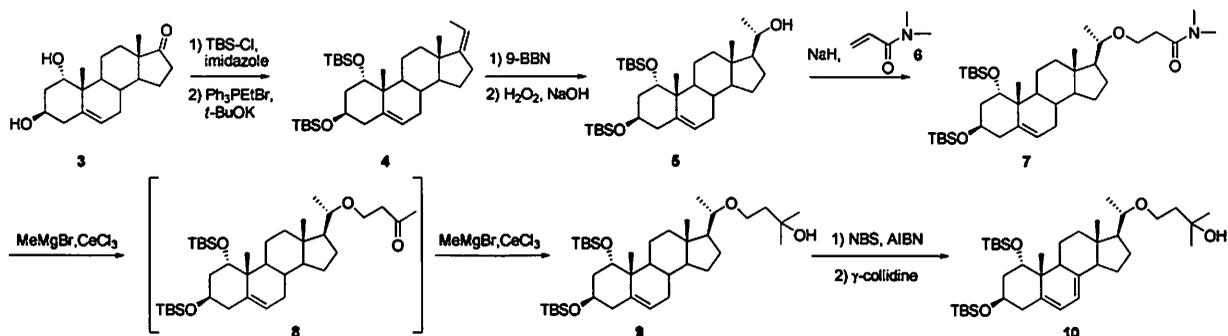
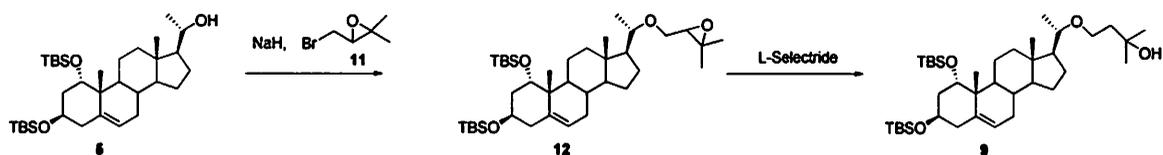


Figure 1



Scheme 1

そこで、第二級アルコール **5** に対する Williamson エーテル化反応による直接的な側鎖部の導入を試みたが、良好な結果を与えなかった²⁾。しかしながら種々検討の結果、臭化プレニルおよびそのエポキシド **11** との反応が容易に進行し、高収率で対応するエーテル誘導体 **12** を生成することを見出した。さらに **12** はリチウム トリ (*s*-ブチル) ボロヒドリド (L-Selectride) との反応によって高位置選択的に還元 (99.7% selectivity) され中間体 **9** を与えることを見出した (Scheme 2)³⁾。



Scheme 2

最終的にエーテル化とエポキシド部の還元的開裂の 2 工程を同一反応容器中 (ワンポット) で、かつクロマトグラフィーによる精製なしに高収率 (99%) で行い得るプロセスに仕上げることが出来た。すなわち、この時点でセリウム試薬の使用と生成する廃棄物の処理という課題が解決され、鍵中間体 **10** に到る実用的な合成法が確立された。更に **11** の工業的製造において、過酸を使わずにエポキシ環を形成するためにオレフィンをプロモヒドリン化する昔ながらの手法が役立った¹⁾。このように振り返ると、活性型ビタミン D₃ 側鎖の 22 位に酸素原子を導入するプロセス開発は、古典的電子論 (エポキシ環とビニル基の電子構造相同性) と古典的な反応 (プロモヒドリンを経由するエポキシ化) に学んではじめて達成された、プロセス化学の「温故知新」であった。

参考文献

- 1) H. Shimizu, K. Shimizu, N. Kubodera, T. Mikami, K. Tsuzaki, H. Suwa, K. Harada, A. Hiraide, M. Shimizu, K. Koyama, Y. Ichikawa, D. Hirasawa, Y. Kito, M. Kobayashi, M. Kigawa, M. Kato, T. Kozono, H. Tanaka, M. Tanabe, M. Iguchi, M. Yoshida, *Org. Process Res. & Develop.*, **9**, 278 (2005).
- 2) H. Shimizu, K. Shimizu, N. Kubodera, K. Yakushijin, D. A. Horne, *Heterocycles*, **63**, 1335 (2004).
- 3) H. Shimizu, K. Shimizu, N. Kubodera, K. Yakushijin, D. A. Horne, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 1347 (2004).

I-9 (招待講演)

新規抗がん剤 E7389 (Eribulin mesylate) のプロセス研究

エーザイ (株) 原薬研究所 プロセス化学鹿島研究室

田上克也

Process Research on a Novel Anticancer Drug E7389 (Eribulin mesylate)

Katsuya Tagami

Kashima Process Research, API Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.

22 Sunayama, Kamisu-shi, Ibaraki, 314-0255, Japan

k-tagami@hhc.eisai.co.jp

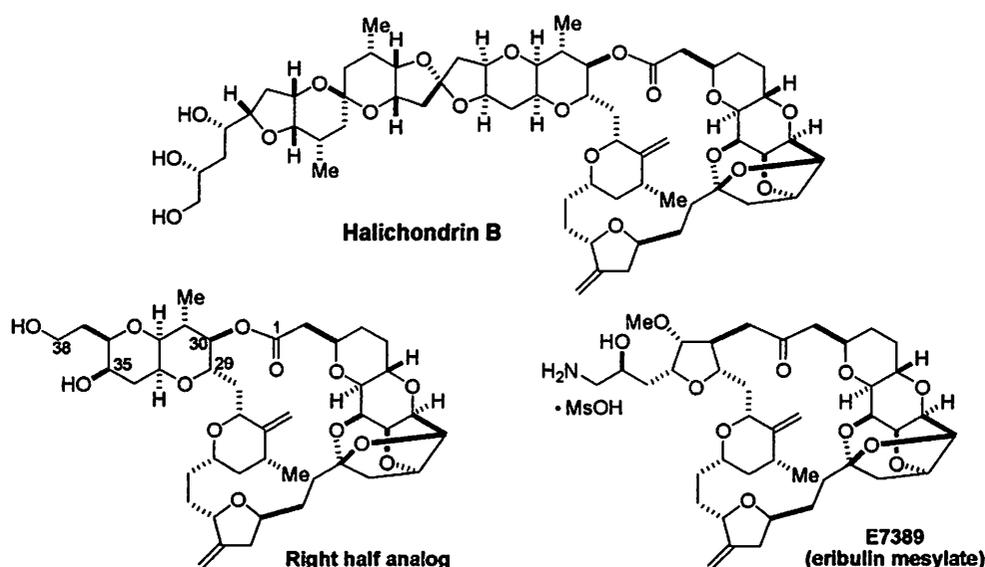
E7389, a fully synthetic macrocyclic ketone analog of the right half of a marine natural product halichondrin B, was discovered at Eisai Research Institute and is now undergoing Phase II-III clinical study as a new anti-cancer drug candidate. Although the structure of E7389 is substantially simplified relative to the natural product, the development of this HB analog by total synthesis still represents a significant challenge. In this talk, the current situation of the production of E7389 drug substance and quality control strategy will be described.

E7389 (eribulin mesylate) は、海洋天然物ハリコンドリン B (HB) Right half の大環状ケトンアナログとして Eisai Research Institute (ERI) により発見された新規抗がん剤である。現在、日米欧で乳がんを対象とした Ph II-III 試験、欧米において非小細胞性肺がん、前立腺がん、肉腫を対象とした Ph II 試験が進行中である。

ハリコンドリンは平田、上村らによりクロイソカイメンより単離構造決定されたポリエーテルマクロライドである¹⁾。in vitro で非常に強力な細胞毒性を示し、その中でも HB は in vivo における強力な抗腫瘍活性も示した²⁾。このため医薬品候補化合物としての開発が強く期待されたが、この超微量成分の天然からの供給は困難を極めた。

ERI では、Harvard 大学岸らの HB 全合成法の開発³⁾とその Right half analog における活性保持の発見⁴⁾を起点に、HB 誘導体の構造活性相関研究に着手した。Right half のうち構造変換に寛容な C29-C38 部位にさらなる構造単純化を施し、ラクトン部のケトンへの変換による代謝的安定化を図り、末端へのアミノ基の導入により候補化合物 E7389 の発見に至った⁵⁾。

E7389 は HB に比べ構造的に単純化されたとは言え、医薬品としての開発研究を押し進めることは依然として大きな挑戦であった。実際 E7389 の製造には、60 工程以上もの化学反応と精製工程を要する⁶⁾。



医薬品開発研究におけるプロセス化学の役割は、前臨床および臨床研究をサポートする原薬を恒常的な品質で製造できる堅牢性の高いプロセスを確立し、必要量をタイムリーに供給していくことである。また、工業化の観点から安全性、操作性、経済性、環境負荷に優れた将来の商業生産を支えるプロセスを開発することである。臨床試験に使用される原薬は、厳格な GMP 管理下で製造されるとともに、ICH ガイドラインに基づいた品質管理が要求されることはもちろんであり、構造的に複雑な E7389 においても当然の要求事項である。E7389 は分子内に 19 個もの不斉炭素を有し、理論上存在する 50 万以上の立体異性体をいかにコントロールしていくかも大きなチャレンジである。ここで言う立体コントロールとは単なる反応・精製の選択性のみではなく、それを高度に保証する分析方法の開発とそれに基づく品質の規格化をも意味する。

本講演では、我々の E7389 の治験用原薬の製造プロセスの現状と品質コントロール戦略について述べたい。

参考文献

- 1) Uemura D., Hirata Y. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 4796, 1985.
- 2) Hirata Y., Uemura D., *Pure Appl. Chem.*, 58, 701, 1986.
- 3) Kishi Y., et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 3162, 1992. b) Kishi Y., et al., U. S. Patent 5338865.
- 4) Kishi Y., et al., WO 9317690
- 5) a) Yu M. J., et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10, 1029, 2000. b) Yu M. J., et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 5547, 2004. c) Yu M. J., et al., *ibid.*, p. 5551.
- 6) Fang F. G., et al., WO 2005 118565

有機化合物の結晶多形および擬多形出現のメカニズムと制御

大阪市立大学大学院工学研究科

○大嶋 寛

Mechanism and Control of Polymorph and Quasi-Polymorph Appearance in Crystallization of Organic Compounds

Hiroshi Ooshima*

Graduate School of Engineering, Osaka City University

3-3-138, Sugimoto-cho, Sumiyoshi-ku, Osaka, 558-8585, Japan

ooshima@bioa.eng.osaka-cu.ac.jp

What kind of polymorphs or quasi-polymorphs crystallizes in the crystallization of organic compounds is predestined before nucleation. Namely, we need to understand the solution structure before nucleation to realize an appearance of a target (quasi-) polymorph. The most important parameters controlling the appearance of crystals is the conformation of solute molecules in super-saturated solution and the rate of the conformation change caused by cooling, addition of poor solvent, etc. In the present report, several experimental results are introduced to explain the possible mechanism of polymorph or quasi-polymorph appearance.

医薬開発においては結晶多形や擬多形（溶媒和物結晶）を適切に選択し、それを再現性よく確実に製造することがいかに重要であるかは周知の通りである。多形や擬多形の制御は原薬だけではなく、その中間体、さらには一般化学品の製造においても重要である。なぜなら、多形性は医薬のバイオアベイラビリティのみならず、物質生産効率やろ過、輸送、保存などのハンドリングにも影響を及ぼすからである。多形や擬多形を制御するためには、それらが出現するメカニズムを知ることが重要である。これによって考える晶析が可能となる。ここでは、多形と擬多形析出に関わる溶液中の溶質分子の挙動について議論したい。

1. 結晶多形出現のメカニズム

図1は準安定と安定の2つの結晶多形が同一の溶媒から析出する場合の溶解度曲線を模式的に示したものである。領域Iは、未飽和なので結晶は析出しない。領域II、例えばポイント1からは、安定結晶が析出する。領域IIIからは、多くの場合準安定結晶が析出する。それから安定結晶の核発生があれば、準安定結晶は安定結晶に溶媒媒介転移する。準安

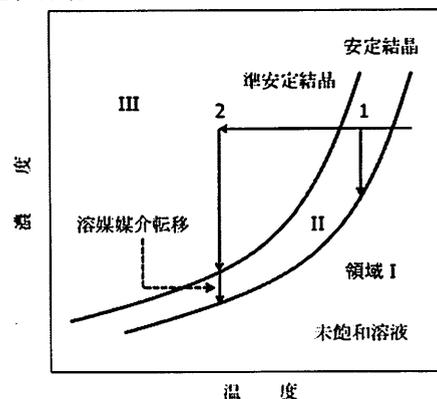


図1 多形の溶媒媒介転移と溶解度曲線

定結晶と安定結晶の溶解度差がほとんど無いような場合でも同様である。さて、ここで生じる疑問は、ポイント2では、準安定、安定の両結晶にとって過飽和であるのに何故準安定結晶が析出するのかということが1つ、また、そもそもなぜ同じ物質であるのに溶解度が違うのかということである。また、溶媒を変える、あるいは混合すると新しい多形が析出することが多い。メタノールかエタノールかということでも、得られていた多形が得られなくなったり、新しい多形が析出したりする。これは、何故か。これらは、すべて、溶液中の溶質分子のコンフォメーションが出現するはずの多形結晶中のそれと同じになっているためであると考えると理解できる。事実、NMR 分析の nOe 測定からそれを支持する結果が得られている。したがって、所望の多形を得る目的で用いられる種結晶の有効性は溶液中のコンフォメーション次第である。

2. 擬多形析出のメカニズム

化合物 BPPI ($C_{16}H_{12}N_3O_2Cl_2F_3$, Mw 401.9) は2つの多形と1つの擬多形が存在する。アセトン/IPA 混合溶媒系では、そのうちの B02 形と IPA 和物である B-IPA 形が得られる。図2は、それらのいずれかの結晶を $10^\circ C$ で10時間アセトン/IPA 混合溶媒中に保持した後に回収された結晶と IPA モル分率との関係を示したものである。溶媒の IPA モル分率が0.15以上では B-IPA 形が、0.15以下では B02 形が得られている。これは、図3に示すように、IPA のモル分率0.15で、B01 形と B-IPA 形の溶解度が交差しており、モル分率0.15を境に安定結晶が変化するためである。ところで、B02 形の溶解度に対して過飽和度 (C/C_s) が1.5になる溶液を $50^\circ C$ で24h保持した後に $10^\circ C$ に急冷すると、図1に示した多形析出の経験からは、IPA モル分率0.15までは、まず B-IPA 形が、それ以上では B02 形が析出し、それが他方に転移することが期待される。しかし、得られた結果は、IPA のモル分率0.2までは B02 形が0.29以上では B-IPA が析出するというものであった。なぜいきなり安定結晶が得られたのか。これは、前保持した過飽和度1.5の溶液が $50^\circ C$ において、析出したそれぞれの多形の析出に有利な状態(会合状態)にあったと考えることができ、溶液構造の解析結果もこれを支持している。すなわち、結晶が析出する前の溶液の構造が、析出する結晶を決めている。

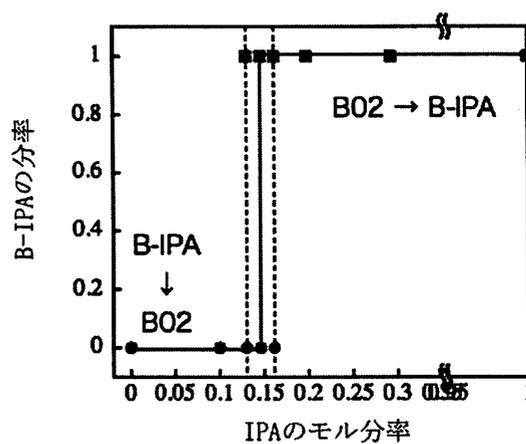


図2 BPPIの2つの多形(B02とB-IPA (IPA和物結晶)析出挙動に及ぼす溶媒(アセトン・IPA)中に占めるIPAモル分率の影響

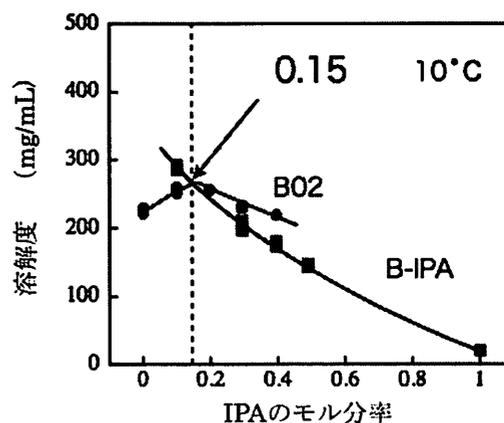


図3 アセトン/IPA混合溶媒への $10^\circ C$ におけるBPPI多形結晶の溶解度

最近の溶剤リサイクルについて

－日本、中国を中心として－

日本リファイン株式会社

○川瀬泰人

日本において使用される溶剤の量は新液供給ベースで年間約 230 万トン、使用後に焼却処理などにより適正処理されている量が約 130 万トン、処理されずに大気放散されている量が約 100 万トンと推測されている。一方、日本溶剤リサイクル工業会の調査によると、当社のように精製リサイクルを専業とする企業は全国に約 50 社ある。2008 年度における精製リサイクル製品数量は約 23 万トンと報告されているが、精製リサイクル量は調査が始まった 1996 年以来ほとんど変わっていない。これは、リサイクル法の指定品目に挙げられていないこと、二酸化炭素が廃棄物であるという法的な制約がないためであり、使用済み溶剤や溶剤ガスを含む排気は、無害化のためと称して安易に燃やされることが多い。

溶剤を精製リサイクルするためには、蒸留法、抽出法、吸着法、吸収法、膜分離法、晶析法などの分離技術を組み合わせることが必要となる。本報ではこれらの要素技術、その技術をベースとしたビジネスモデルおよび海外展開について述べる。

1. 溶剤リサイクル技術とビジネスモデル

溶剤は使用された後、①排ガス、②排水および③使用済み溶剤の中に排出される。したがって、各々の中から溶剤だけを高収率で分離・回収することが、資源・環境の観点から重要である。

1.1. 排ガス中からの回収

溶剤リサイクルを今後推進する上で最も重要なことは、溶剤を含有する排ガス処理において焼却ではなく分離・回収することである。前述の通り、日本国内においても使用後に 40%以上が大気放散されており、非常に「もったいない」状態である。

当社においては特に排ガスからの溶剤回収技術の開発に力を入れている。親水性の高沸点溶剤を対象とした回収装置「エコトラップ」は、水による吸収法をベースとして排ガス中の溶剤濃度を検出限界付近まで低減し、同時に排ガスのエネルギーを利用することによって溶剤を回収・濃縮することが可能である。

1.2. 排水中からの回収

たとえば、排気中の溶剤を浄化するために水スクラバーなどで処理をすると、希薄な溶剤を含む排水が大量に発生してしまう。このような排水中の溶剤を回収するために開発されたのが「ソルピコ」である。水より低沸点、あるいは水と共沸する溶剤が対象である。活性汚泥処理の前段に本装置を設置することによって、処理に関わる負荷が格段に小さくなる。現在、処理装置全体をコンパクトにするために、多くの企業で本装置が採用されている。

1.3. 使用済み溶剤からの回収

一般に使用済み溶剤には樹脂などが混入しているので、精製工程の前段階で除去しておく必要がある。とくに液晶製造工程からの使用済み剥離液中には光硬化性あるいは熱硬化性樹脂が入っており、薄膜式蒸発装置など析出物を連続的に除去する特殊な構造を持った装置が使用される。

1.4. ビジネスモデル

溶剤リサイクルを効率的に推進するためには、前述のような回収装置や特殊な分離装置を含めたプロセスの全体最適化が重要である。リチウムイオン電池製造工程では電極材料を電極基板に塗布するための溶剤である NMP (N-メチルピロリドン) を大量に使用している。当社は、高効率に NMP を回収できる「エコトラップ」をリチウムイオン電池製造工程に設置し、オンサイトで排ガスを浄化するとともに NMP を濃縮・回収し、リサイクル原料として当社工場に輸送する。工場ではリチウムイオン電池グレードまで NMP を精製し、同じ工程で再利用できるようにしている。なお、本プロセスにおける再利用率は 99% を超える。リチウムイオン電池が EV 車に搭載されるようになると NMP の使用量は飛躍的に増大し、その需要は現在の数倍になる。前述のビジネスモデルは NMP の新液供給量の低減に大きく貢献するであろう。

医薬品メーカーにおいても、オンサイト型の装置を導入して溶剤リサイクルの全体最適化を目指した例があるのでここで紹介する。他の業界と比較しても使用済み溶剤の焼却が多い中で、この会社では希薄で大量な溶剤水溶液が発生している製薬プロセスにオンサイト型濃縮装置を導入している。濃縮された使用済み溶剤を当社の工場へ輸送して精製し、同じ工程で再利用している。現時点ではこのような医薬品製造プロセスにおける溶剤リサイクルの例は少ない。もちろん主工程である製造プロセスに大きな負荷がかかるような方法は良くないが、使用する溶剤の組み合わせに関して、プロセスを決定する以前から溶剤リサイクルを含めた検討を進め、たとえば、混合すると分離しにくい組み合わせではなく、分離精製しやすい組み合わせにするなど、今後、リサイクルが発展する可能性は大きい。

2. 海外におけるビジネス展開

2.1. 台湾

液晶パネル製造工程においては剥離液が大量に使用され、世界市場の大半を製造する台湾での年間使用量は 10 数万トンを超えると推測されている。剥離液の約 80% がオンサイト型再生装置によって精製・リサイクルされている。当社はオンサイト型の剥離液再生装置の 90% を納めている。

2.2. 中国

かつては環境問題に対して先進国から取り残された印象の中国であったが、ここ 1~2 年様相が一変してきている。たとえば、江蘇省の水瓶である太湖の汚染が問題となった 2007 年より対策を打ち始め、2009 年 3 月には「太湖と太湖に流れ込む川からの距離が 1km 未満の排水を出す工場をすべて閉鎖した」と環境保護庁から聞いている。また、蘇州工業園区においては 2008 年前半より VOC ガスを大量に焼却するプロセスの建設を認めず、リサイクルするよう指導中である。当社はこの管理委員会より 3 年連続模範企業として表彰され、多大な支援を受けている。現在、中国の VOC 放出量は 1,300 万トン/年であるが、この環境モデルが成功し、国家として横展開を図った瞬間に最強の環境先進国になるものと期待している。

一般講演要旨

第1日目 (7月16日)

プロセス短縮とグリーンケミストリーに貢献できるCPME

日本ゼオン（株）化学品事業部

○渡辺澄

CPME which can Contribute to Process Shortening & Green Chemistry

Kiyoshi Watanabe*

Specialty Chemicals Division, ZEON CORPORATION

1-6-2, Marunouchi, Chiyoda-ku, Tokyo, 100-8246, Japan

kw@zeon.co.jp

The conventional HCl in dioxane or ethyl acetate solution have many disadvantages; 1) use of toxic dioxane, 2) dangerous concentration process with ethers, and 3) instability of solvents under acidic conditions. On the other hand, in CPME system, reaction products can be obtained in high yield by filtration / washing because of the low solubility of salt, the high hydrophobicity of CPME and its stability to acidic media. Solvent unification by the single use of CPME makes a series of unit operations (reaction, work-up, isolation) simple and short, so CPME can contribute to Green Chemistry.

1. はじめに¹⁾

CPMEは、5員環構造を有するシンプルな脂肪族非対称エーテルであり、その構造に起因する低過酸化生成や高疎水性や耐酸性及び適度な極性など、多くの特長を有している。この特長を活かしたCPMEの新たなアプリケーションとして、塩化水素含有CPME溶液(以降、本溶液と呼ぶ)を用いた反応例を取り上げ、そのプロセス短縮とグリーンケミストリーへの貢献についても概説する。

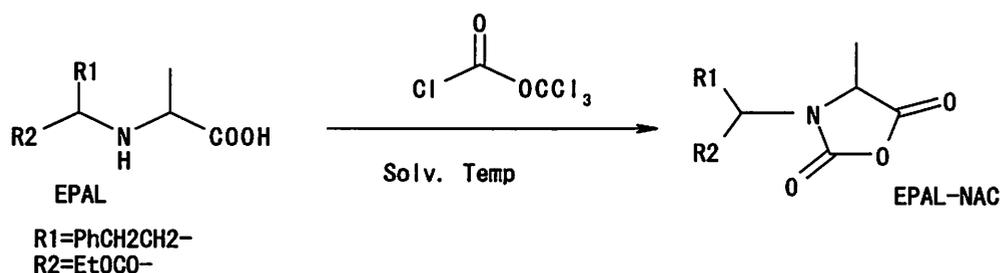
2. 本溶液を用いた反応例とプロセス短縮&グリーンケミストリー

①. 脱 Boc 反応：酸性条件下、Boc 基の脱保護²⁾

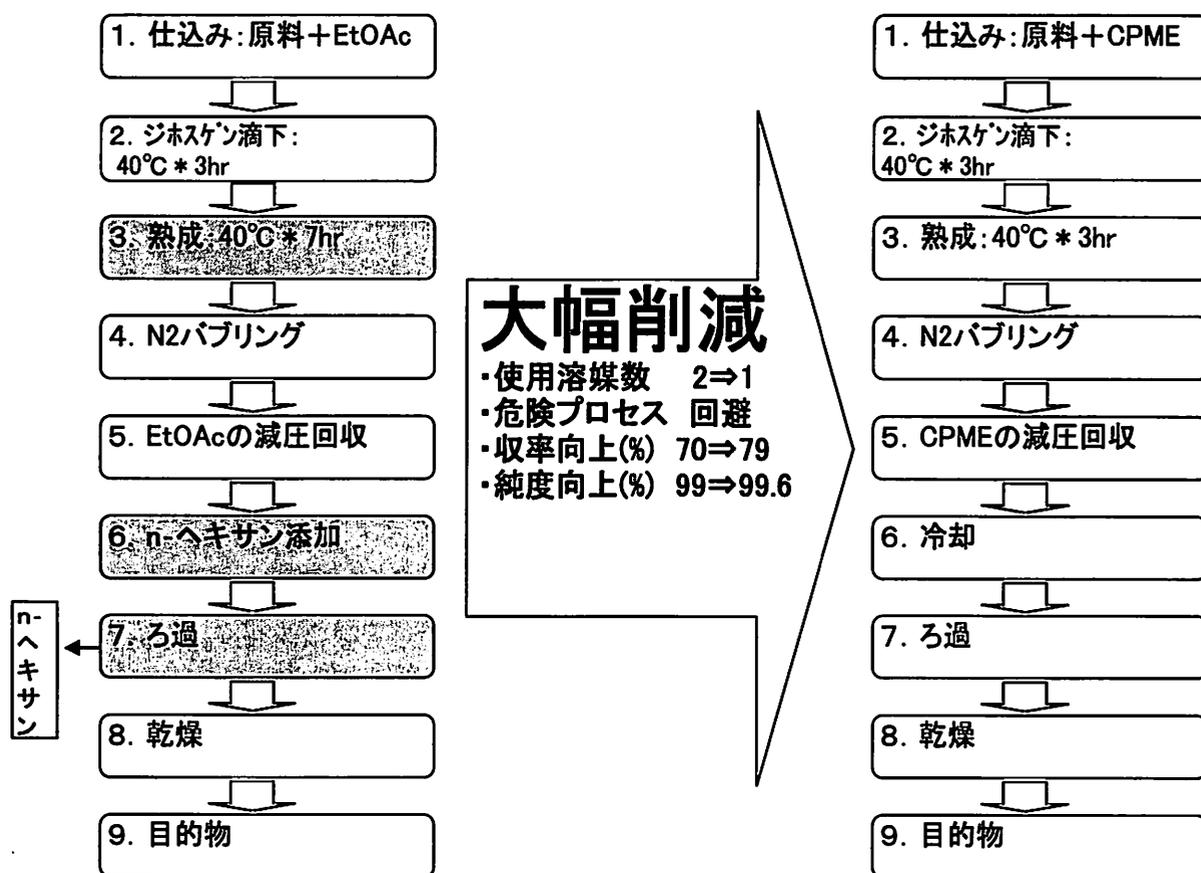
本溶液は、該当する酢酸エチルやジオキサン溶液に比して、反応終了後、生成物であるアミン塩酸塩のろ過性の良さ、溶媒の低残留性や難加水分解性の点で、優れている。

②. 酸無水物化：アミノ酸とジホスゲンとの反応³⁾

既存法(耐酸性が低い溶剤)の場合、危険な貧溶剤(n-ヘキサン)の添加が必須であるのに対し、本溶液法では、反応終了後、溶剤回収し、ろ過・洗浄するのみで、高収率かつ高純度で目的物が得られた。その上、反応時間の短縮も観察されている。



=プロセス比較=



この他に、本溶液を用いる、リサイクルが可能となった α -ブタンスルフィンアミドによる有用なアミン合成⁴⁾やピンナー反応についても、報告する。

3. まとめ

CPMEを使用することにより、プロセス短縮(工程短縮、溶剤数やその使用量の削減)が可能になった。更には、廃棄物削減や危険なプロセスを回避でき、グリーンケミストリーに貢献できると考えている。

4. 文献

- 1) Kiyoshi Watanabe, Noriyuki Yamagiwa and Yasuhiro Torisawa, *Org. Proc. Res. Dev.* 2007, 11, 251.
- 2) Kiyoshi Watanabe, Naoto Kogoshi, Hideaki Miki and Yasuhiro Torisawa, *Synth. Commu.*, in press.
- 3) 保土ヶ谷化学, 特開2007-63147 『N-カルボン酸無水物の製造方法』
- 4) Masakazu Wakayama and J.A.Ellman, *J.Org.Chem.*, 2009, 74, 2646

(-)-オセルタミビルの高収率、3ポット合成

東京理科大学工学部

○石川勇人・鈴木卓希・林雄二郎

High Yielding and Three “One-Pot” Synthesis of (-)-Oseltamivir

○Hayato Ishikawa, Takaki Suzuki, Yujiro Hayashi*

Department of Industrial Chemistry, Faculty of Engineering, Tokyo University of Science

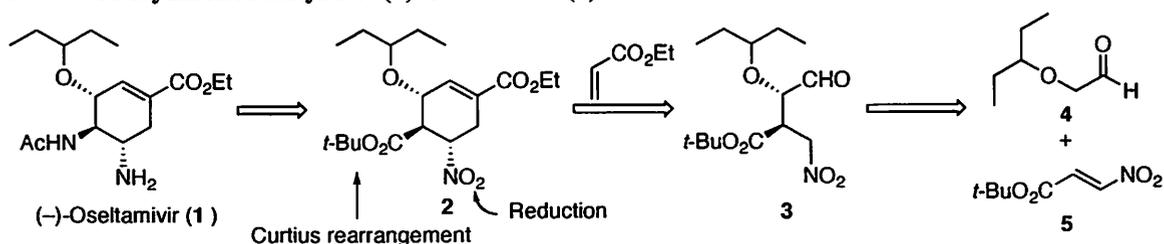
1-3 Kagurazaka, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8601, Japan

hayashi@ci.kagu.tus.ac.jp

An efficient, enantioselective total synthesis of (-)-oseltamivir has been accomplished, demonstrating the power of asymmetric reactions catalyzed by diphenylprolinol silyl ether. This synthesis requires a total of three separate one-pot operations, and one purification via column chromatography. The total yield is 58%. All the reagents are inexpensive. The metals employed in the present total synthesis are alkali metals (Na, K and Cs) and non-toxic Zn. No special care need be taken to exclude water or air. Thus, the present procedure is suitable for large-scale preparation.

オセルタミビルリン酸塩 (Roche 社、商品名 ; タミフル) はウイルス感染症として知られるインフルエンザの特効薬として現在臨床で用いられている。現在、Roche 社ではタミフルの合成原料に天然由来のシキミ酸を用いており、鳥インフルエンザを初めとした新型ウイルスの流行に備えて、より効率的な供給ルートの開発が望まれている。近年、Roche 社、柴崎、Corey らを初めとした数多くの研究グループにより (-)-オセルタミビル (1) の不斉全合成が報告されている¹⁾。一方、当研究室では独自に開発したジフェニルプロリノールシリルエーテル触媒を用いた不斉マイケル反応²⁾を報告している。今回、本反応を不斉炭素構築の鍵反応として利用した(-)-オセルタミビル(1)の全合成を達成したので報告する。

Scheme 1. Retrosynthetic Analysis of (-)-Oseltamivir (1)

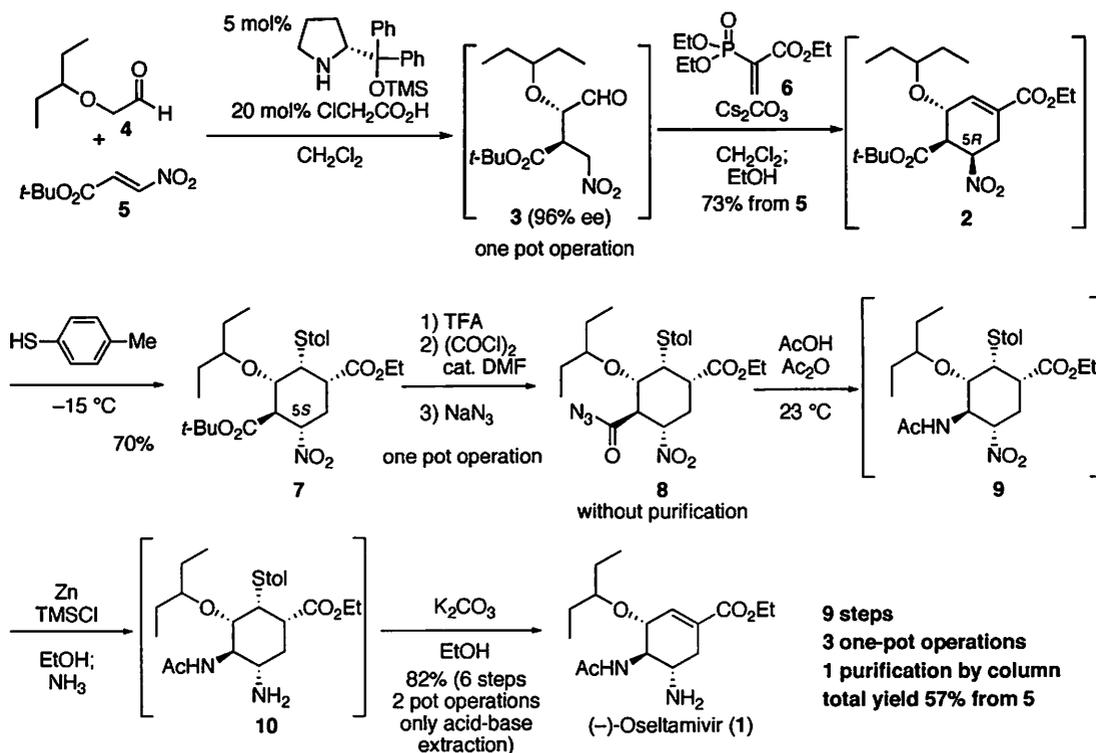


Scheme 1 に逆合成解析を示す。1 の全合成における鍵中間体を 3 つの連続した不斉点を有するシクロヘキセン 2 とし、2 から 1 へはカルボキシル基の Curtius 転位反応によるアセトアミド基の導入とニトロ基の還元により達成出来ると考えた。シクロヘキセン 2 はアルデヒド 4 とニトロアルケ

ン5の不斉マイケル反応に続く、アクリル酸エチルもしくはその等価体とのマイケル、アルドール反応及び脱水により導く事が出来ると考えた。

1の全合成に向けて、アルデヒド4とニトロアルケン5の不斉マイケル反応の最適化を行った結果、添加剤として20モル%のクロロ酢酸を加える事で、定量的かつ高エナンチオ選択的に目的とするアルデヒド3を与える事を見いだした(Scheme 2)。続く、シクロヘキサン骨格構築のための3に対する二炭素ユニットの導入及び環化反応は、リン酸エステル6を用いた場合にマイケル反応に続くホーナー・エモンス反応が連続的に進行し、目的とする環化体2を与えた。環化体2において、5位ニトロ基の立体が望まないR体として得られたため、続いて、炭酸セシウム存在下、トルエンチオールをマイケル付加させ、シクロヘキサン骨格へと変換した後、異性化反応を行った。その結果、目的とする7を単一の異性体として得ることに成功した。以上の知見から、最初の不斉マイケル反応から環化、異性化反応までワンポットへ展開した。本反応ではシクロヘキサン環上に5つの不斉点が導入された7をニトロアルケンから収率70%で得る事ができる。得られた7をカルボン酸、酸クロリドを経由してワンポットでアシルアジド8へと導いた。アセトアミド基の導入のためのCurtius転位反応は、無水酢酸中、酢酸を添加剤として用いた場合に、室温にて進行し、目的とするアセタミド体9が収率良く得られる事を見いだした。続いて、ニトロ基を還元した後、レトロマイケル反応を行い、(-)-オセルタミビル(1)の全合成を達成した。なお、アシルアジド8から1までワンポットで行い、1の精製は酸-塩基分配により行った。収率は7から6段階、2ポット、82%であった。本合成は9段階、3ポット、1回のカラムクロマトグラフィーによる精製、5から総収率57%にて1を供給することができる³⁾。

Scheme 2. Three "One-Pot" Synthesis of (-)-Oseltamivir



References: 1) Review: M. Shibasaki, M. Kanai, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1839; 2) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212; 3) H. Ishikawa, T. Suzuki, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1304.

単体ヨウ素及び DIH を用いたアルコール、アミン、及び
ハロゲン化物のニトリルへの直接変換反応の研究

(千葉大・院理) 飯田 慎平、大村亮祐、○東郷 秀雄

**Direct Oxidative Conversion of Alcohols, Amines, and Alkyl Halides into Nitriles with
Molecular Iodine and DIH in aq. NH₃**

Shinpei Iida, Ryosuke Ohmura, Hideo Togo*

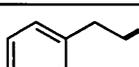
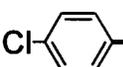
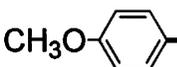
Graduate School of Science, Chiba University, Yayoi-cho 1-33, Inage-ku, Chiba 263-8522 Japan
togo@faculty.chiba-u.jp

Simple and high-yield procedure for direct oxidative conversion of various primary alcohols, and primary, secondary, tertiary amines into nitriles were successfully carried out with molecular iodine in aq. NH₃ and 1,3-diiodo-5,5-dimethylhydantoin (DIH) in aq. NH₃, respectively. Moreover, various benzylic halides were smoothly converted into aromatic nitriles in high yields using molecular iodine and DIH, respectively, in aq. NH₃. Similarly, primary alkyl halides were also converted into nitriles in moderate to good yields using molecular iodine and DIH, respectively, in aq. NH₃. These reactions are new methods for the preparation of aromatic nitriles and alkyl nitriles, with retention of the number of carbon atom.

単体ヨウ素は適度な酸化力を持つ低毒性で扱いやすい酸化剤である¹⁾。3-フェニルプロパノールを単体ヨウ素とアンモニア水(ca. 28%)を用いて、室温、50℃、及び60℃の各々において反応させたところ、対応するβ-フェニルプロピオニトリルを生成した。3-フェニルプロパノールの反応性は単体ヨウ素及びアンモニアの当量、反応温度に依存し、最適条件はアルコール1mmolに対して単体ヨウ素が3mmol、アンモニアは45mmol(およそ3mL)であることをが分かった。この条件において、様々な脂肪族アルコール、ベンジル系アルコール、脂肪族アミン、ベンジル系アミンのニトリルへの変換反応を行ったところ、高収率で対応するニトリルが得られた(Tables 1,2)^{2,3,5)}。

Table 1. Oxidative Conversion of Alcohols into Nitriles with Molecular Iodine in aq. NH₃

$$\text{R-CH}_2\text{OH} \xrightarrow[60^\circ\text{C}]{\text{I}_2 (3.0 \text{ eq.}), \text{aq. NH}_3 (3.0 \text{ mL})} \text{R-CN}$$

Entry	R-	Time	Yield (%) ^a	Entry	R-	Time	Yield (%)
1		2 h	86	6		24 h	91
2		2 h	95	7	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ -	8 h	91
3		2 h	99	8		8 h	68
4		3 h	77	9		6 h	90
5		3 h	67				

また、*N*-メチルドデシルアミン、*N,N*-ジメチルドデシルアミン、ジ(ドデシル)アミン、トリ(ドデシル)アミンに対して単体ヨウ素をそれぞれ 3.5 等量、3.5 等量、4.5 等量、6.5 等量用いることにより、高収率で対応するニトリルが得られた。^{4,5)}

塩化ベンジル(1 mmol)あるいは臭化ベンジル(1 mmol)にアンモニア水(ca. 28 %, 3 mL)と単体ヨウ素(2.1 mmol あるいは 2.4 mmol)を反応させたところ、ベンゾニトリルが高収率で得られた(Table 2)。一方、1-ハロドデカンに対しても同様の反応を行ったが、ニトリルは全く得られなかった。詳細の条件検討の結果、少量の DMF を添加したアンモニア水中で加温しながら攪拌した後にヨウ素を加えることにより、対応するニトリルが得られることが分かった。1, 10-ジハロドデカン、3-フェニルプロピルハライド、11-ハロウンデカン酸を基質として用いた場合、DMF を用いなくとも反応が進行し、対応するジニトリルまたはニトリルが良好な収率で得られた(Table 3)。^{6,7)}

Table 2. Oxidative Conversion of Benzylic Halides into Nitriles with Molecular Iodine in aq. NH₃

$$\text{R-CH}_2\text{X} \xrightarrow[60^\circ\text{C}]{\text{I}_2 (2.1 \text{ or } 2.4 \text{ eq.}), \text{aq. NH}_3 (3.0 \text{ mL})} \text{R-CN}$$

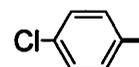
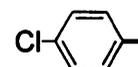
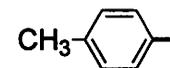
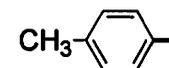
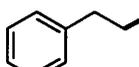
Entry	X	R-	Time	Yield (%) ^a	Entry	X	R-	Time	Yield (%)
1	Cl		4 h	73	1	Br		4 h	78
2	Cl		10 h	73	2	Br		8 h	80
3	Cl		2 h	82	3	Br		4 h	88

Table 3. Oxidative Conversion of Alkyl Halides into Nitriles with Molecular Iodine in aq. NH₃

$$\text{R-CH}_2\text{X} \xrightarrow[2. \text{I}_2 (3.0 \text{ eq.}), \text{aq. NH}_3, 60^\circ\text{C}]{1. \text{aq. NH}_3, \text{DMF}} \text{R-CN}$$

Entry	R-	X	First step				Second step		Yield (%)
			DMF (mL)	aq. NH ₃ (mL)	Temp. (°C)	Time (h)	aq. NH ₃ (mL)	Time (h)	
1 ^a	C ₁₁ H ₂₃ ⁿ⁻	I	0.01	1.0	60	72	6.0	4	75
2 ^a		Br	0.03	1.0	60	72	6.0	4	69
3 ^{a,c}	-(CH ₂) ₈ -	I	none	3.0	60	4	3.0	6	54
4 ^{a,c}		Br	none	3.0	60	24	3.0	6	58
5 ^d		I	none	3.0	60	12	3.0	4	70
6		Br	none	5.0	60	24	3.0	4	73
7	HO ₂ C(CH ₂) ₉ -	I	none	3.0	60	4	3.0	4	53
8		Br	none	3.0	60	4	3.0	12	56

^a A screw-capped reactor was used. ^b Yield of the starting material. ^c I₂ (6.0 equiv) was used.

^d First step was carried out under dark condition.

参考文献

- 1) Togo, H.; Iida, S. *Synlett* **2006**, 2159-2175. 2) Mori, N.; Togo, H. *Synlett* **2005**, 1456-1458. 3) Iida, S.; Togo, H. *Synlett* **2006**, 2633-2635. 4) Iida, S.; Togo, H. *Synlett* **2007**, 407-410. 5) Iida, S.; Togo, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8274-8281. 6) Iida, S.; Togo, H. *Synlett* **2008**, 1639. 7) Iida, S.; R. Ohmura, Togo, H. *Tetrahedron* **2009**, *65*, in press.

常温常圧の温和な条件下、一酸化炭素・硫黄を用いる

2級アミン類からの尿素誘導体合成

(地独) 大阪市立工業研究所 有機材料研究部

○水野卓巳・中井猛夫・三原正稔

Urea Derivative Synthesis from Secondary Amines Using Carbon Monoxide and Sulfur under Mild Conditions

Takumi Mizuno*, Takeo Nakai, Masatoshi Mihara

Organic Materials Research Division, Osaka Municipal Technical Research Institute

1-6-50, Morinomiya, Joto-ku, Osaka, 536-8553, Japan

tmizuno@omtri.city.osaka.jp

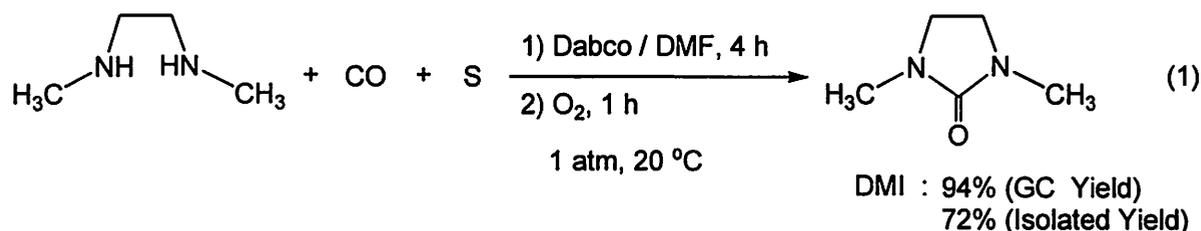
The first example of cyclic urea synthesis from secondary amines by the use of sulfur-assisted carbonylation and oxidation was established. By combined sulfur-assisted carbonylation of secondary α,ω -diamines under an ambient pressure of carbon monoxide at 20 °C with oxidation by molecular oxygen (0.1 MPa, 20 °C), a facile synthetic method for *N,N'*-dialkyl cyclic ureas including 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone (DMI) was developed. Also, with ambient pressure of carbon monoxide and oxygen at room temperature, *N,N'*-dialkyl-*N'*-arylureas were selectively accessible from secondary amines, aromatic amines, and sulfur in good to excellent yields. For example, *N*-butyl-*N*-methyl-*N'*-(3,4-dichlorophenyl)urea which is used as herbicide (neburon), was afforded successfully from butylmethylamine (2 equiv.), 3,4-dichloroaniline (1 equiv.) and sulfur (1 equiv.) in 79% (21.8 g) yield by using carbon monoxide (0.1 MPa) and oxygen (0.1 MPa) at 20 °C in DMF.

今回、2級アミン類を硫黄を利用する一酸化炭素によるカルボニル化反応と酸素などの酸化剤による酸化反応を組み合わせることによって、種々の有機合成や高分子合成において重要な DMI(1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン) や、除草剤などのファインケミカルズに利用される非対称型の尿素誘導体の新しい工業的な製造法を創出した。それらの製品は、主としてホスゲンを原料として製造されており、本カルボニル化反応は、一酸化炭素によるホスゲンの代替法として有効と考えられる。また、本製造法は、一酸化炭素・硫黄を利用した初めての2級アミンからの尿素誘導体の合成例でもある。

1) DMI 合成

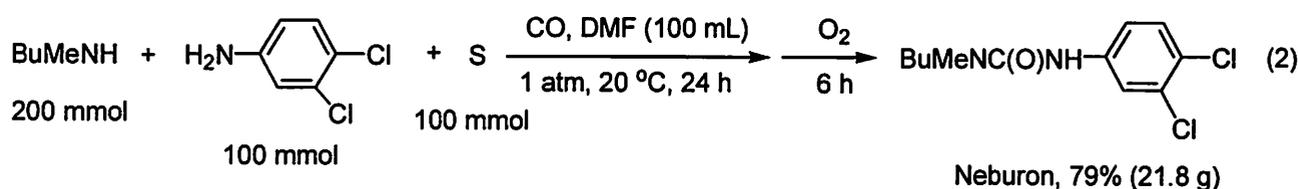
DMI 合成において、DMF を溶媒とし、溶媒によって促進されるカルボニル化反応を応用して、*N,N'*-ジメチルエチレンジアミンと 1.5 当量の硫黄を用いて、常圧の一酸化炭素雰囲気下、常温で 4 時間攪拌する

ことによってカルボニル化し、その後、酸素に置換して、常圧常温下、1 時間、酸素によって酸化することによって、DMI を合成した。この場合の GC 収率は 81%であり、まずまずの結果であった。さらなる収率の向上を目指して、塩基の添加を試みた。DABCO、DBU、1-メチルピロリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウムを 0.5 当量添加して効果を検討した。その結果、DABCO の添加が最も効果的であり、DMI が 94% (単離収率 72%) の高い収率で得られた。



2) 非対称尿素誘導体合成

2 級アミンと芳香族アミンを組み合わせることによって、非対称型尿素誘導体を温和な条件下、合成することを試みた。まず、2 当量の 2 級アミン、1 当量の芳香族アミンを DMF 溶媒中、常圧の一酸化炭素雰囲気下、常温で 16 時間攪拌することによってカルボニル化した。次に、酸素に置換して、常圧常温下、6 時間、酸素によって酸化することによって、非対称型尿素誘導体を選択的に合成した。*N,N*-ジプロピル-*N'*-フェニル尿素合成の場合の収率は 90%であった。また、1 当量の 2 級アミンを用いた場合は、1 当量の DBU を加えることによって、ほぼ同等の結果が得られた。さらに、この反応を汎用除草剤の合成に応用し、除草剤“Neburon”が 79%の高収率で得られた。



2 級アミン類の硫黄を利用する一酸化炭素によるカルボニル化反応によって、有機溶媒として重要な DMI (1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン) や、除草剤として利用される非対称型の尿素誘導体の新しい工業的な合成法を見出した。このように、大量かつ安価に供給されている一酸化炭素や硫黄を原料として利用し、温和な条件下でのカルボニル化反応を利用した合成法は、有用な一般法となりうるものと考えられる。

References

- 1) Novel synthesis of *N,N'*-dialkyl cyclic ureas using sulfur-assisted carbonylation and oxidation
Takumi Mizuno, Takeo Nakai, Masatoshi Mihara, *Heteroatom Chem.*, 2009, **20**, 64.
- 2) Synthesis of Unsymmetrical Ureas by Sulfur-Assisted Carbonylation with Carbon Monoxide and Oxidation with Molecular Oxygen under Mild Conditions
Takumi Mizuno, Takeo Nakai, Masatoshi Mihara, *Synthesis*, in press.

高活性酸化触媒 IBS および酸化反応のプロセス研究

日産化学工業（株）物質科学研究所合成研究部¹、化学品事業本部ファインテック事業室²
 名古屋大学 大学院工学研究科³
 ○長濱憲明¹・小沢征巳¹・中村繁生²・石原一彰³

Process R&D of 2-Iodoxybenzenesulfonic Acid (IBS)-catalyzed Oxidation of Alcohols to Aldehydes, Ketones and Carboxylic Acids

Noriaki Nagahama*¹, Masami Kozawa¹, Shigeo Nakamura², Kazuaki Ishihara³

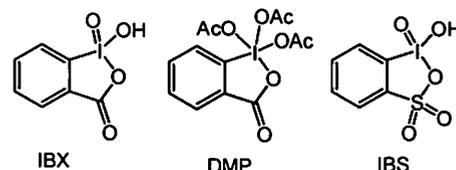
¹Chemical Research Laboratories, Synthesis Research Dept., Nissan Chemical Industries, Ltd.
 722-1, Tsuboi-cho, Funabashi-shi, Chiba 274-8507, Japan. kozawam@nissanchem.co.jp

²Custom Chemicals Dept. Chemicals Division, Nissan Chemical Industries, Ltd.
 7-1, Kanda-nishiki-cho, 3-Chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0054, Japan. nakamuras@nissanchem.co.jp

³Graduate School of Engineering, Nagoya University
 Furo-cho, Chikusa, Nagoya 464-8603, Japan. ishihara@cc.nagoya-u.ac.jp

Ishihara's group found that 2-iodoxybenzenesulfonic acid (IBS) was much more active than IBX as an oxidation catalyst, and established a highly efficient and selective method for the oxidation of primary and secondary alcohols to carbonyl compounds such as aldehydes, carboxylic acids, and ketones with Oxone[®] under non-aqueous conditions in the presence of ca. 1mol % of IBS, which was generated *in situ* from 2-iodobenzenesulfonic acid or its salt. Nissan Chemical Industries Ltd. prepared potassium 5-methyl-2-iodobenzenesulfonate as pre-catalyst and fine-grained Oxone[®] ground by wet type beads-mill, and studied the oxidation methods for industrial manufacturing. We show a large scale synthesis process of the oxidation catalyzed by IBS.

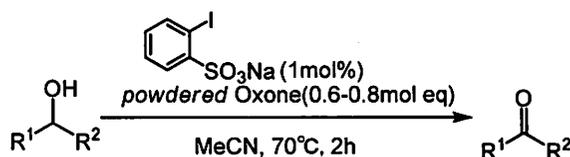
IBX や Dess-Martin periodinane (DMP) に代表される 5 価ヨウ素によるアルコール酸化反応は、官能基選択性もよく穏和な条件で進行するため、実験室レベルでは絶大な支持を得ている。しかし、爆発危険性があることや非常に高価であることなどから、工業的な使用は現実的ではなかった。近年になって、IBX の使用量を触媒量とした反応系が報告されており¹⁾、5 価ヨウ素反応の工業的実用化への期待が高まっている。そんな中、名古屋大学の石原教授らは新たに 2-ヨードキシベンゼンスルホン酸 (IBS) に IBX を上回るアルコール酸化能があることを見出し、共酸化剤として Oxone[®] (2KHSO₅・KHSO₄・K₂SO₄) を用いた効率的な触媒的アルコール酸化反応系を構築することに成功した²⁾。また、日産化学工業(株)では、この IBS 触媒酸化反応系の有用性に着目し工業的実用化研究を進めており、今回その進捗を報告する。



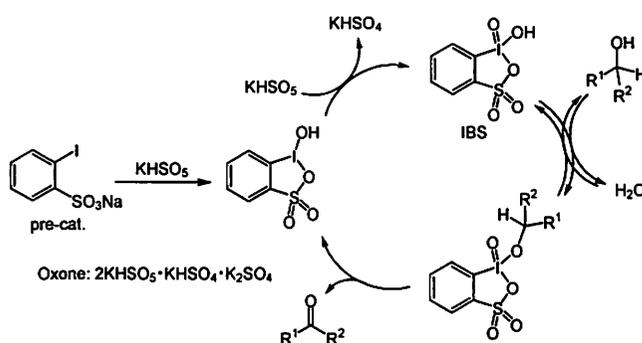
IBS 触媒酸化反応系²⁾

もっとも一般的な反応条件を Scheme 1 に示す。

触媒活性種である IBS は、2-ヨードベンゼンスルホン酸およびその塩を触媒前駆体とし、Oxone[®]によって系中で酸化され調製される(Scheme 2)。Oxone[®]は基質に対して 0.6-0.8mol 量使用するが、1 級アルコールをカルボン酸まで酸化する場合には 1.2-1.4mol 量使用する。この際、Oxone[®]は市販のままではなく、細粒化処理をした *powdered Oxone[®]* を用いた方が反応速度は速い。最適溶媒は MeCN および MeNO₂ であり、AcOEt も使用できる。基質適用範囲は広く、不飽和の有無に関わらず、また、立体的に高いアルコールでも酸化でき、1 級アルコール



Scheme 1. Standard reaction method



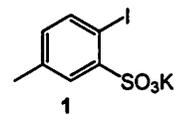
Scheme 2. *In situ* generation of IBS and catalytic cycle of alcohol oxidation

については、反応条件と Oxone[®]量を制御することでアルデヒドとカルボン酸の作り分けも可能である。触媒 1mol%、反応温度 70°C といった条件では、ほとんどの基質において 2h 程度で反応が完結する。なお *n*-Bu₄N⁺HSO₄⁻ といった相間移動触媒を添加すると更に反応は加速される。

IBS 酸化の実用化研究

日産化学では、IBS 触媒酸化反応の工業化を指向した検討を行っている。

触媒前駆体種: 触媒性能および製造コストの点から開発ターゲットを 5-メチル-2-ヨードベンゼンスルホン酸カリウム(1)と決定した。なお、1 は現在、純正化学(株)より入手可能である。



powdered Oxone[®]: 市販品の Oxone[®]は粒径が大きく反応効率が著しく低下してしまう。そこで大量スケールでも対応可能な方法として湿式ビーズミルでの粉碎を試みた。こうして得られた粉碎 Oxone[®]は *powdered Oxone[®]* と同等の性能を発揮した。

触媒量: 0.1mol%程度に低減することも可能だが、長時間の反応では Oxone[®]分解の影響が顕著となり反応が停止してしまう。ただし触媒そのものが失活しているわけではないので Oxone[®]を追加すれば反応は完結する。

反応最適化: 触媒前駆体量、Oxone[®]量、溶媒種、温度、水分量、添加剤などを検討し、製造を見据えた反応条件の検討を行った。その中で、反応速度は触媒量のみならず Oxone[®]量にも依存することがわかった。これは律速段階が触媒の再酸化であることを示唆している。

これら検討結果を踏まえ、大量製造に適した反応プロセスを提示する。

[References]

- 1) a) Arun P. Thottumkara, Michael S. Bowsher, and Thottumkara K. Vinod, *Org. Lett.*, **2005**, 7 (14), 2933-2936.
b) A. Schulze and A. Giannis, *Synthesis*, **2006**, 257-260. など
- 2) a) Muhammet Uyanik, Matsujiro Akakura, and Kazuaki Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131 (1), 251-262.
b) WO2009028676 A1

グリニャール反応剤を用いる高効率アルコール合成

名古屋大学 大学院工学研究科

○波多野 学・水野 智一・伊藤 織恵・鈴木 伸治・石原 一彰

Highly Efficient Catalytic Synthesis of Alcohols with Grignard Reagents

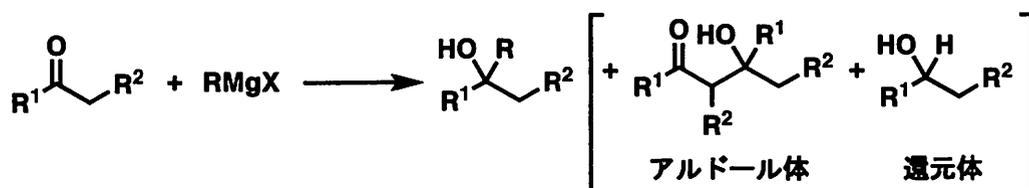
Manabu Hatano*, Tomokazu, Mizuno, Orié Ito, Shinji Suzuki, Kazuaki Ishihara

Graduate School of Engineering, Nagoya University, Furo-cho Chikusa, Nagoya 464-8603, Japan

hatano@nubio.nagoya-u.ac.jp; ishihara@cc.nagoya-u.ac.jp

One major strategy for synthesizing tertiary and secondary alcohols is a carbon-carbon bond-forming reaction between carbonyl compounds and organometallic reagents. In particular, in both laboratory and industry, Grignard reagents (RMgX) is important from the viewpoint of commercial availability and safety. Here we developed a highly efficient catalytic Grignard reaction of ketones and aldehydes by using RMgX (X = Cl, Br, I), ZnCl₂, Me₃SiCH₂MgCl, and LiCl. Moreover, we developed a highly efficient synthesis of optically active tertiary and secondary alcohols from ketones and aldehydes by using organozinc(II) reagents prepared in situ from Grignard reagents.

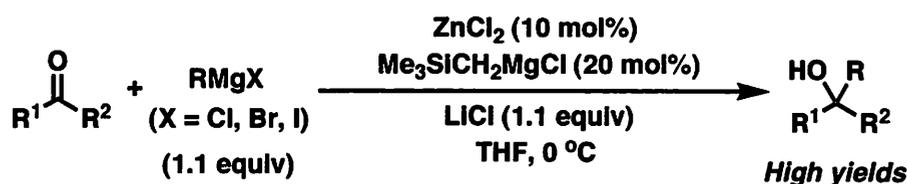
第2級及び第3級アルコールは、一般的にカルボニル化合物への有機金属反応剤の求核付加反応により合成される^{1,2}。なかでもグリニャール反応剤(RMgX)は、安価で入手が容易なうえ、安全性が高いため、工業的な利用にも適している。しかし、グリニャール反応剤は比較的強い塩基性を併せ持つため、望む求核付加反応以外の様々な副反応が併発し、反応制御が困難であることが多い。特に基質がα-水素を有するケトンの場合には、脱プロトン化に伴うエノール化や引き続くアルドール(縮合)反応が起きることが知られている。また、グリニャール反応剤のアルキル基にβ-水素が存在する場合には還元反応がしばしば併発する。加えて、基質による違いも顕著であり、立体的・電子的要因によって、ケトンはアルデヒドよりも高次選択的な反応開発が一段と困難である。



今回我々は、トリメチルシリルメチル基を含む新規亜鉛(II)アート錯体触媒を用いることで、ケトン、アルデヒド等に対する高効率グリニャール反応を達成した。さらに、キラルホスホルアミド-亜鉛(II)錯体触媒を用いて、グリニャール反応剤をアルキル源とするジアルキル亜鉛反応剤のアルキル付加反応による光学活性第3級及び第2級アルコールの合成に成功したので報告する。

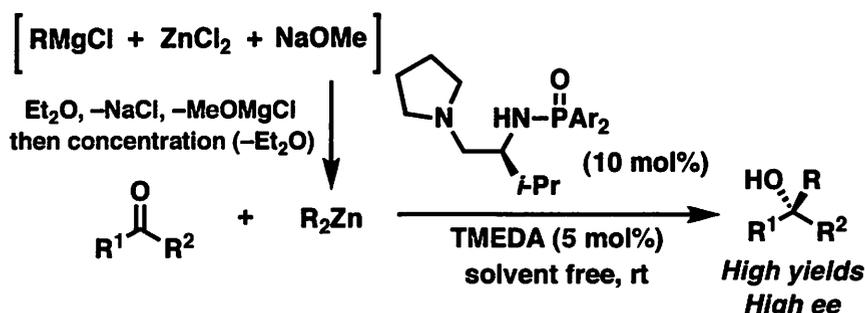
亜鉛(II)触媒とグリニャール反応剤(RMgX : X=Cl, Br, I)を用いるケトン及びアルデヒドへの高効率アルキル付加反応

我々は、グリニャール反応に触媒量(10 mol%)の塩化亜鉛を添加することで高活性亜鉛(II)アート錯体を形成させ、副反応を抑制して第3級アルコールを高収率で得ることに成功している³。しかし、使用できるグリニャール反応剤は塩化物(RMgCl)に限られていた。今回、亜鉛(II)アート錯体上にアルキル付加に関わらないトリメチルシリルメチル(Me₃SiCH₂)基を導入することで、ケトン及びアルデヒドに対する高効率なアルキル付加反応を達成した。反応は、塩化亜鉛(10 mol%)と Me₃SiCH₂MgCl(20 mol%)存在下、ケトンとグリニャール試薬(1.1 当量)を 0°C の THF 中で攪拌することにより行なった。その結果、本反応は種々のグリニャール反応剤 RMgX (X = Cl, Br, I) に適用可能となった。この際、塩化リチウム(1.1 当量)の添加が重要であった。副生成物を最少限に抑え、ケトン及びアルデヒドから、それぞれ目的とする第3級及び第2級アルコールの高効率合成に成功した。



グリニャール反応剤を用いる触媒的光学活性第3級アルコールの合成

我々は、有機亜鉛試薬を用いるケトンへのアルキル付加反応に有効な L-バリンに由来する高活性キラルホスホールアミド-亜鉛(II)錯体を開発している⁴。今回、高濃度または無溶媒条件でアルキル源をグリニャール反応剤(RMgCl)とするアルキル化反応による光学活性第3級及び第2級アルコールの合成に成功した。反応は、キラルホスホールアミド-亜鉛(II)触媒(10 mol%)存在下、Charette らの報告⁵を参考にして、グリニャール反応剤、ZnCl₂、NaOMe から系中で無溶媒のジアルキル亜鉛反応剤を調製し、反応に用いた。その結果、反応は無溶媒条件で円滑に進行し、ケトン及びアルデヒドから対応する光学活性アルコールを高収率・高エナンチオ選択的に得ることに成功した。この際、添加剤としてテトラメチルエチレンジアミン(TMEDA, 5 mol%)が副生成物の抑制に有効であった。



References

- (1) Hatano, M.; Miyamoto, T.; Ishihara, K. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 127.
- (2) Hatano, M.; Ishihara, K. *Synthesis* **2008**, 1647.
- (3) Hatano, M.; Suzuki, S.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9998.
- (4) Hatano, M.; Miyamoto, T.; Ishihara, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4535.
- (5) Côté, A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2771.

アミノ酸の優先富化現象

京都大学大学院人間・環境学研究科
岩間世界・○田村類・堀口雅弘・高橋弘樹・津江広人

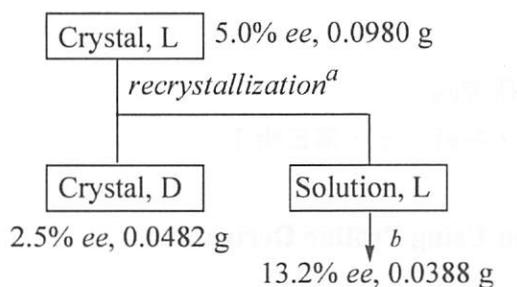
Preferential Enrichment of Amino Acids

Sekai Iwama, Rui Tamura*, Masahiro Horiguchi, Hiroki Takahashi, Hirohito Tsue
Graduate School of Human and Environmental Studies, Kyoto University
Kyoto 606-8501, Japan
tamura-r@mbox.kudpc.kyoto-u.ac.jp

We have investigated whether preferential enrichment is applicable to amino acids classified into a racemic compound crystal and have found that alanine (Ala) and leucine (Leu) show an enantiomeric resolution phenomenon quite similar to that of preferential enrichment, whenever D- or L-enriched Ala and Leu of more than 4% *ee* are recrystallized from the mixed solvent of water and ethanol. The mechanism of preferential enrichment of Leu is proposed on the basis of i) the observation of polymorphic transition during crystallization by *in situ* ATR-FTIR spectroscopy, ii) the characterization of deposited crystals by powder XRD measurement, and iii) the optical microscopic and AFM observation of the crystal shape and surface, respectively.

ラセミ体の光学分割現象である優先富化現象が発現するためには、(1) 溶液中でホモキラル一次元鎖が安定分子会合構造であること、(2) 結晶化の際にこのホモキラル一次元鎖を成分とする準安定混晶から、ヘテロキラルな二量体構造を成分とする安定結晶への多形転移が起こること、(3) 多形転移後に析出結晶から溶液中へ一方の鏡像体が選択的に再溶解すること、の三条件が必要であった¹⁾。このうち、(1)と(3)については、同じ事象を言い換えたに過ぎず、純鏡像体の溶解度がラセミ体より大きい場合には、ラセミ体の溶液中でもホモキラル一次元鎖が優先的に生成している可能性が高く、そのため優先富化現象が発現する可能性も高いと考えられる。そこで、まず必須アミノ酸の中から溶解度についてこの条件を満たすものを探し出し、それらの過飽和溶液からの結晶化を検討した。その結果、これまでにロイシンとアラニンが優先富化現象に類似の光学分割現象を示すことが明らかとなった²⁾。

例えば図1に示すように、L体過剰 (5% *ee*) のロイシンを水・エタノール (v/v=1/4) 混合溶媒に加熱溶解し、約2倍の過飽和溶液を調製する。その後、室温で2日間放置し、濾過により母液と結晶を分離した。その結果、母液中でL体の富化 (13.2% *ee*) と、析出結晶中でD体の富化 (2.5% *ee*) が見られた。この現象は、0% *ee* のロイシンを使ったときには見られなかったが、4% *ee* 以上のD体またはL体過剰の過飽和溶液を用いたときに再現性100%で見られた (図2)。



Conditions: ^aH₂O/ EtOH (v/v=1/4, 40 mL), 25°C, 2 days; ^bremoval of the solvent by evaporation.

Figure 1. Preferential enrichment of leucine.

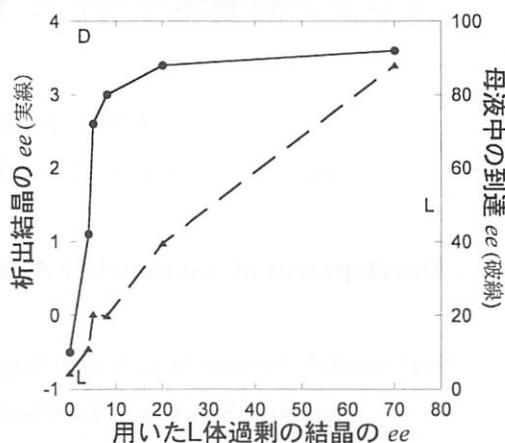


Figure 2. Relation between the *ee* value of leucine crystals used for recrystallization and the resulting *ee* values in solution and deposited crystals.

次に、図1に示す再結晶により得られた析出結晶の顕微鏡観察をしたところ、2種類の多形 (aとb) が同時に析出していた (図3)。両結晶のX線回折パターンが類似していることから、結晶構造も同形の可能性が高い。しかし、大量に生成した薄く細長い板状結晶 a の *ee* を測定したところ、D体過剰の混晶 (2.5% *ee* 前後) であることが判明した。一方、少量析出した分厚い平板状結晶 b は0% *ee* のラセミ化合物結晶であった。さらに、混晶 a とラセミ化合物 b のAFM観察を行い、aには結晶成長が阻害されてできた面があるのに対して、bの結晶成長には特に異方性は見られなかった。

ついで、図1の結晶化プロセスを全反射赤外分光法 (ReactIR法) により追跡したところ、過飽和溶液中と析出結晶のIRスペクトル (NH₃⁺の変角振動とCOO⁻の伸縮振動領域) が異なっており、結晶化の際に多形転移が起こったことが明らかとなった。

以上の事実およびラセミ化合物 b (既報の結晶構造と一致³⁾) の結晶構造から判断すると、ロイシンの優先富化現象を誘起する多形転移が起こった後に、析出した混晶 a からL体分子が溶液中に再溶解し、その結果、D体分子が過剰となって不規則に分子配列した面ができ、その面に垂直方向の結晶成長が阻害されたと考えられる。

文献

- (1) Tamura, R., Takahashi, H., Fujimoto, D., Ushio, T. *Top. Curr. Chem.* **2007**, *269*, 53-82.
- (2) 岩間世界, 田村類, 化学工業, **2009**, *60*, 187-193.
- (3) Di Blasio, B., Pedone, C., Sirigu, A. *Acta Cryst.* **1975**, *B31*, 601-602.

Form a



Form b



Figure 3. D-enriched mixed crystal (form a) and racemic compound crystal (form b) of leucine.

プロリン誘導体を用いた不斉アジリジン化反応の開発

千葉大学大学院薬学研究院

○佐々木ネリ・新井宏美・菅谷直未・牧野一石・濱田康正

Development of Asymmetric Aziridination Using Proline Derivatives

Neri Sasaki*, Hiromi Arai, Naomi Sugaya, Kazuishi Makino, Yasumasa Hamada

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

Yayoi-cho, Inage-ku, Chiba, 263-8522, Japan

hamada@p.chiba-u.ac.jp

Chiral aziridines are useful synthetic intermediates in organic synthesis. We developed an organocatalytic enantioselective aziridination reaction of α,β -unsaturated aldehydes using arenesulfonyloxycarbamates. This catalytic asymmetric reaction proceeded in the presence of chiral proline derivatives, providing a variety of aziridines in good yield with high diastereo and enantioselectivity.

アジリジン類は極めて有用な合成シントンであり、求核剤による開環により様々な含窒素化合物へと変換可能である。我々はプロリン誘導体を触媒とする不斉反応の開発に取り組んでおり、これまでに分子内アルドール反応を用いた 3-ヒドロキシ 3-メチルプロリンの効率的合成法の開発¹⁾や、Michael-aldol 連続反応を鍵段階とするマルチネリンの全合成²⁾に成功している。今回、プロリン型触媒を用いた不斉反応開発の一環として、汎用性の高いアジリジン化反応の開発に成功したので報告する³⁾。

まず、触媒量のプロリン誘導体 1 の存在下、トシル基を脱離基として有するカーバメート体 2 とアクロレインを基質として反応条件の検討を行った (Table 1)。塩基非存在下では反応の進行は見られなかったものの、酢酸ナトリウムを塩基として共存させた場合に目的とするアジリジン体の生成が確認され、ジクロロメタン中で反応を行うことにより収率 58%、72% ee にて目的物を得た (entry 1)。さらに、塩基の検討を行ったところ、炭酸ナトリウムを用いた場合にエナンチオ選択性が 93% ee まで向上した (entry 3)。また、アクロレインを 5.2 当量まで増加させると反応性が大幅に改善されることがわかり、収率、選択性を損なうことなく触媒量を 20 mol% まで低減することに成功した (entry 4)。

Table 1

entry	x (equiv.)	base	cat. (mol%)	conditions	yield (%)	ee (%)
1	2.2	NaOAc	30	4 °C, 2 h	58	72
2	2.2	K ₂ CO ₃	30	4 °C, 2 h	52	76
3	2.2	Na ₂ CO ₃	30	4 °C, 10.5 h	52	93
4	5.2	Na ₂ CO ₃	20	4 °C, 5 h	76	92

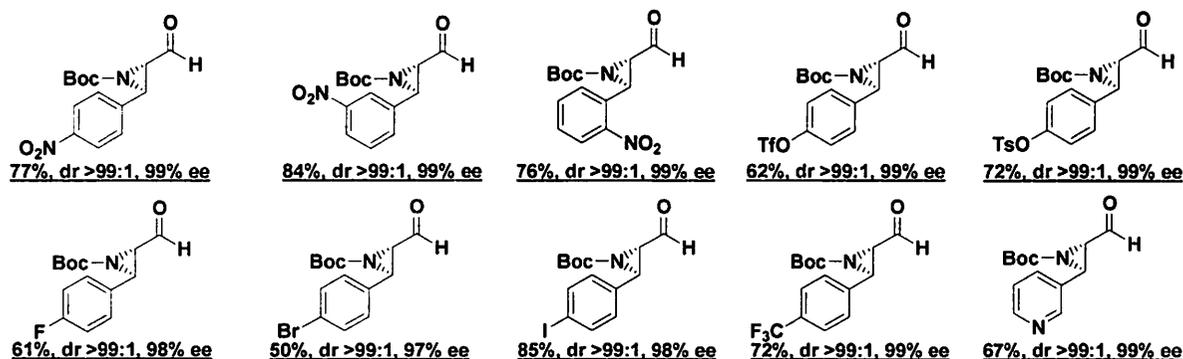
上記の検討をもとに塩基を炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウムに絞り、基質一般性の検討を行った (Table 2)。基質により反応性に差が見られ、最適の塩基が異なった。かさ高いシクロヘキシル基を有する基質においても酢酸ナトリウム存在下で良好に反応は進行した (entry 3)。電子吸引性基であるエステル基を有する基質においては高い反応性を示し、触媒量 10 mol%にて 98% ee と高いエナンチオ選択性で目的物を得た (entry 4)。さらに、本反応を、 β 位に芳香環を有する基質にも適用した。シナムアルデヒドを基質としたとき、酢酸ナトリウム存在下でアジリジンの生成が確認できたものの、シリカゲルカラムによる精製の段階で一部分解するために、単離収率がばらつくという問題点があった (entry 5)。そこで基質を芳香環のパラ位にニトロ基を有するアルデヒドに変更したところ、アジリジンを安定に単離することができた (entry 6)。さらに、触媒として当研究室で合成された触媒 **3** を用いたところ、99% ee までエナンチオ選択性が向上した (entry 7)。

Table 2

entry	R	x (equiv.)	base	cat. (mol%)	yield (%)	d.r	ee (%)
1	Pr	1.5	Na ₂ CO ₃	1 (20)	60	97:3	98
2	Me	5	NaOAc	1 (5)	73	90:10	97
3		1.5	NaOAc	1 (30)	51	98:2	92
4	COOMe	1	Na ₂ CO ₃	1 (10)	61	>99:1	98
5 ¹⁾	C ₆ H ₅	1	NaOAc	1 (10)	2 ²⁾	>99:1	97
6	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	1	NaOAc	1 (10)	82	>99:1	98
7	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	1	NaOAc	3 (10)	77	>99:1	99

¹⁾Mbs carbamate was used instead of 2. ²⁾low reproducibility.

3 の触媒を用い、さらなる基質検討を行ったところ、芳香環上に電子吸引性基を有するさまざまな基質において、高いジアステレオ、エナンチオ選択性にて目的物が得られた。



1)Yoshitomi, Y.; Makino, K.; Hamada, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2457-2460.

2)Yoshitomi, Y.; Arai, H.; Makino, K.; Hamada, Y. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 11568-11579.

3)Arai, H.; Sugaya, N.; Sasaki, N.; Makino, K.; Lectard, S.; Hamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3329-3332.

酸性物質分離用シリカゲル

富士シリシア化学(株)新種製品開発グループ

○信原一敬、上村光浩、梅延尚子

Silica Gel for the Separation of Acid Substances

Kazunori Nobuhara,* Mistuhiro Kamimura, Takako Umenobu

New Product Development Group, Fuji Silysia Chemical Ltd.

1846, 2-Chome, Kozoji-cho, Kasugai-shi, Aichi-ken, Japan, 487-0013

Two types of silica gel (COOH and SO₃H type) were synthesized as new HPLC media. Those types indicate acidic character and useful for the separation of acidic substances those have carboxylic groups for example, in normal. The applications are useful both analytical and preparative separation.

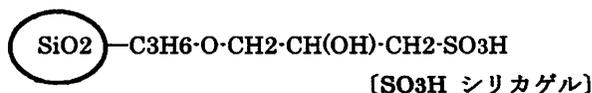
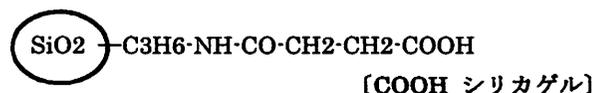
医薬品など有機化合物の試験合成後の精製操作は「クロマトグラフィー」と呼ばれる手法で行われることが多い。一般にシリカゲルのような極性を有する充填剤と非極性溶剤とを使用する「順相クロマトグラフィー」と呼ばれる方法が一般に用いられている。しかしながら対象物質がカルボキシ基のような酸性基を有する場合は、非水系溶剤中でもイオン解離を生じて良好な分離を行うことが出来なかった。本研究では充填剤シリカゲル表面にカルボキシ基およびスルホン基を導入して酸性物質のイオン解離を抑え良好な分離を行える充填剤の作成を試みた。

1-1 COOH シリカゲルの調製

球状シリカゲル(細孔径 10nm, 粒子径 5 ミクロン) をトルエンスラリー還流下で 3-アミノプロピルトリエトキシシランを加えアミノ化を行った。トルエンおよびメタノールで洗浄、乾燥を行った。得られたアミノ化シリカゲルを続いて無水コハク酸のアセトニトリル溶液に加え室温で反応させカルボキシ基を導入したシリカゲルを得た。作成した試料を内径 4.6mm 長さ 250mm のステンレスカラムに充填して HPLC 装置を用いて酸性物質の分離試験を行った。

1-2 SO₃H シリカゲルの調製

球状シリカゲル(細孔径 10nm, 粒子径 5 ミクロン) をトルエンスラリー還流下でγ-グリシドキシプロピルトリメトキシシランを加えエポキシシラン化を行った。得られたエポキシシラン化シリカゲルと亜硫酸ナトリウム水溶液を 80℃で 5 時間反応させ、その後吸引ろ過、次いで 0.5N 塩酸 60ml をゆっくり通液させてスルホン化シリカゲルを得た。炭素分析で C=4.0%、NaOH 滴定で SO₃H 量は 0.40mmol/g であった。作成した試料を内径 4.6mm 長さ 250mm のステンレスカラムに充填して HPLC 装置を用いて酸性物質の分離試験を行った。



3. 実験結果及び考察

COOH シリカゲルカラムの HPLC 試験は移動相にイソプロパノール/n-ヘキサン(5:95)を使用し、流速 1ml/min 検出 UV254 nm(0.32aufs)でおこなった。分離試料として 1.o-トルイル酸 2.安息香酸 3. trans-桂皮酸を使用した。結果は Fig1 のクロマトグラムに示されるように鋭いピーブが得られ良好な分離が行われた。また比較として表面処理を行っていないシリカゲルのクロマトグラム (Fig2)を示したがピークのテーリングが見られ良好な分離が行われなかった。また SO₃H シリカゲルカラムの HPLC 試験は移動相にイソプロパノール/n-ヘキサン(5:95)を使用し、流速 1ml/min 検出 UV254 nm(0.32aufs)でおこなった。分離試料として 1.o-トルイル酸 2.安息香酸 3. trans-桂皮酸 4.サリチル酸 5.フタル酸を使用した。結果は Fig 3 に示した。サリチル酸、フタル酸のような強い酸についても SO₃H カラムを使用することで良好なクロマトグラムが得られた。また応用例として 30 ミクロンの粒子径のシリカを同様に COOH 処理し、内径 28mm,長さ 100mm のポリプロピレンカラムに充填して八角抽出物からシキミ酸の分離試験を行ない良好な結果を得た。(Fig 4)

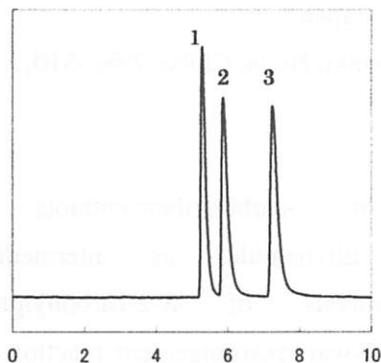


Fig. 1 Chromatogram of acid substances by COOH silica column (1. o-Toluic acid 2. Benzoic acid 3. trans-Cinnamic acid)

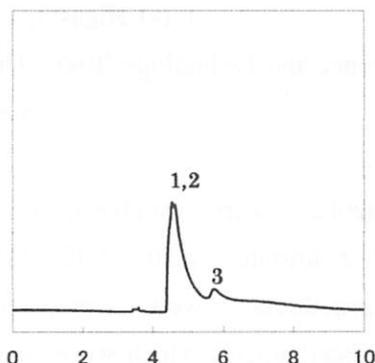


Fig. 2 Chromatogram of acid substances by silica column(1. o-Toluic acid 2. Benzoic acid 3. trans-Cinnamic acid)

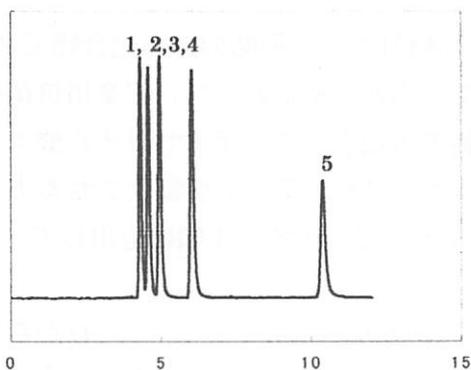


Fig. 3 Chromatogram of acid substances by SO₃H silica column 1.o-Toluic acid 2. Benzoic acid 3. trans-Cinnamic acid 4.Salicylic acid 5.Phthalic acid)

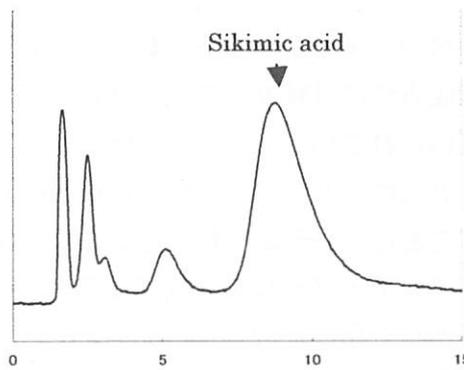


Fig. 4 Chromatogram of Star Anise extract by COOH column (28x100mm) Mobile phase : IPA/n-hexane (4:6)(w/w) Flow rate : 28ml/min

ヒドロキシルアミン-*O*-スルホン酸を用いた

1,2-ベンゾイソチアゾール類の合成

¹産業技術総合研究所環境化学技術研究部門, ²東京理科大学理工学部

○清水政男¹・鈴木秀輔²・安藤 亘¹・小中原猛雄²

Synthesis of 1,2-Benzisothiazoles with Hydroxylamine-*O*-sulfonic Acid

Masao Shimizu*¹, Shusuke Suzuki², Wataru Ando¹, Takeo Konakahara²

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

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

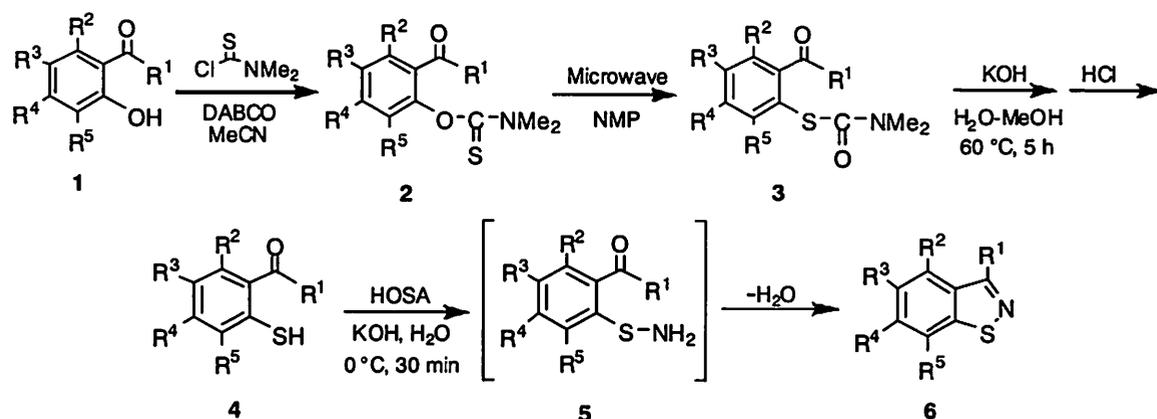
²Faculty of Science and Technology, Tokyo University of Science, Yamazaki, Noda, Chiba, 278-8510, Japan

m.shimizu@aist.go.jp

1,2-Benzisothiazoles were synthesized from the reaction of 2-carbonylbenzenethiols with hydroxylamine-*O*-sulfonic acid (HOSA) without affording sulfenamides as intermediates. 2-Carbonylbenzenethiols were prepared from the hydrolysis of *S*-2-carbonylphenyl *N,N*-dimethylthiocarbamates which were synthesized by the Newman-Kwart rearrangement reaction with microwave irradiation. Because 2-carbonylbenzenethiol derivatives were sometimes unstable, hydrolysis of *S*-2-carbonylphenyl dimethylthiocarbamates and the following reaction with HOSA could be carried out in one-pot to synthesize 1,2-benzisothiazoles.

1,2-ベンゾイソチアゾール類は、抗菌作用などの生理活性物質として興味のある化合物であり、その合成方法には種々の方法が報告されている¹⁾。これまで、当研究室において、工業用抗菌剤として用いられている1,2-ベンゾイソチアゾリン-3-オンを得る方法として、チオサリチル酸エステルとヒドロキシルアミン-*O*-スルホン酸(HOSA)から得られるスルフェンアミドを環化させる方法を報告してきた²⁾。そこで本研究ではこの方法を2-カルボニルベンゼンチオール類に応用して、1,2-ベンゾイソチアゾールを合成することを行った。

原料として用いた2-カルボニルベンゼンチオール(4)は、2-カルボニルフェノール(1)から合成した。文献の方法を参考にして、サリチルアルデヒド(1a)をDABCO存在下アセトニトリル中で塩化ジメチルチオカルバメイトによりジメチルカルバメイト化を行った³⁾。この生成物をNMP溶媒中でマイクロ波照射によるNewman-Kwart転位反応を行うことにより、短時間の反応で*N,N*-ジメチルチオカルバミン酸*S*-フェニル(3a)を得ることができた。続いて水酸化カリウムによる加水分解で、原料とする2-メルカプトベンズアルデヒド(4a)を合成した。これを水酸化カリウム水溶液に溶解させ、氷浴上でHOSAの水酸化カリウム溶液を滴下することにより、得られた生成物は目的の1,2-



Scheme 1

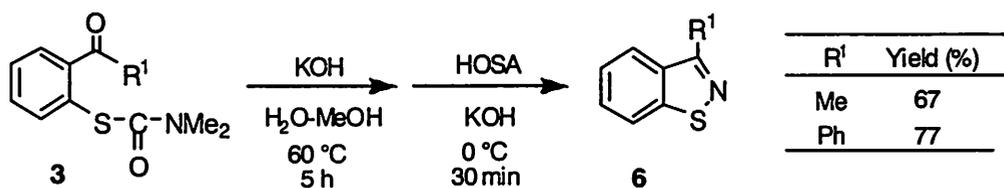
ベンゾイソチアゾール(6a)であった。反応中間体として考えられるスルフェンアミド(5a)は確認することができず、環化反応が一段階で進行した。同様な反応を種々の置換基を有する2-ヒドロキシベンズアルデヒドに対して行い、Table 1に示す収率で1,2-ベンゾイソチアゾール(6)を得ることができた。2-ヒドロキシアセトフェノン(1f)や2-ヒドロキシベンゾフェノン(1g)を用いると、3-位に置換基を有する生成物(6f, g)を合成することができた。

Table 1. Synthesis of 1,2-benzisothiazoles (6) from thiodis (4).

product	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Yield (%)
6a	H	H	H	H	H	69
6b	H	H	Me	H	H	49
6c	H	H	Br	H	H	54
6d	H	H	H	H	MeO	61
6e	H	-CH=CH-CH=CH-	H	H	H	76
6f	Me	H	H	H	H	98
6g	Ph	H	H	H	H	85

4: 1 mmol, HOSA: 4 mmol.

2-カルボニルベンゼンチオール(4)はあまり安定な化合物ではないので、*N,N*-ジメチルチオカルバミン酸 *S*-フェニルの加水分解を行った後、チオール4を単離することなくHOSAを加えることによりワンポットの反応で1,2-ベンゾイソチアゾールを合成することができた(Scheme 2)。



Scheme 2

[参考文献]

1) たとえば、M. Soledade, *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 714 (2006); Ciba-Geigy, 特開平 9-188668; BASF, 特開昭 54-36261. 2) M. Shimizu, *et al.*, *Heterocycles*, **51**, 3005 (1999). 3) S. J. Tremont, *et al.*, *J. Med. Chem.*, **48**, 5837 (2005).

カチオン性金触媒による複素環化合物の効率的かつ環境低負荷型合成

静岡県立大学薬学部

○江木正浩・畦地健司・赤井周司

An Efficient and Environmentally-benign Synthesis of Heterocyclic Compounds Using Cationic Gold Catalysts

Masahiro Egi*, Kenji Azechi, Shuji Akai

School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka,

52-1, Yada, Suruga-ku, Shizuoka, Shizuoka 422-8526, Japan

egi@u-shizuoka-ken.ac.jp

A combination of 0.1 mol % each of $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}$ and AgNTf_2 catalyzed the intramolecular cyclization of substituted 3-butyn-1,2-diols and 1-amino-3-butyn-2-ols at room temperature to afford the corresponding substituted furans and pyrroles in 85–97% yields. A polymer-supported cationic gold compound was also synthesized and similarly showed high catalytic activity. The immobilized catalyst could be recovered quantitatively from the reaction mixture by simple filtration and reused with its high reactivity for four runs.

フラン及びピロールなど複素環化合物は、医薬品、生物活性物質や香料などの合成中間体として重要な化合物である。その有用性からこれまで数多くの合成例が報告されており、近年ではさらに、アトムエコノミーの観点から、遷移金属触媒によるアセチレン化合物の分子内環化反応が精力的に開発されている。しかし、これらの従来法は使用する金属量、反応温度や時間、収率あるいは基質汎用性などに問題を抱えているため、効率的な合成法の開発が求められていた。

この様な背景下、我々はごく最近、 $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}$ と AgOTf の等量混合物より生じるカチオン性金触媒がヒドロキシ及びアミノプロパルギルアルコールの分子内環化反応において高い反応性を示し、緩和な条件下、高収率でフランやピロールが得られることを見出した。さらに、 AgOTf の代わりに AgNTf_2 を用いると触媒量を 0.1 mol %まで低減することが出来、幅広い基質汎用性を示した(式 1, Fig 1)。また、担体に固定化したカチオン性触媒 **3** を合成し、回収・再利用することに成功した(Scheme 1)。本シンポジウムではこれらの成果について発表する。

1. カチオン性金触媒によるフラン及びピロール合成

ヒドロキシケトンと2当量のリチウムアセチリドから収率良く得られるヒドロキシプロパルギルアルコール **1a** を用いて、トルエン中、室温で $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}$ と等モルの銀触媒の組み合わせによるフラン環形成反応を検討した。その結果、 AgOTf または AgNTf_2 が優れていることが分かった。触媒量が 0.5 mol %の場合、両銀化合物には反応性に大きな違いはなく、いずれも 20 分以内にフラン化

化合物 **2a** が高収率で得られた。一方、0.1 mol %まで触媒量を削減すると、反応時間に顕著な影響が見られ、銀触媒として AgNTf₂ が最も良いことが分かった(式 1)。また、見出した条件 0.1 mol % (Ph₃P)AuCl-AgNTf₂ は、幅広いフランやピロール合成に適応可能であった。Fig 1 に結果の一部を示す。

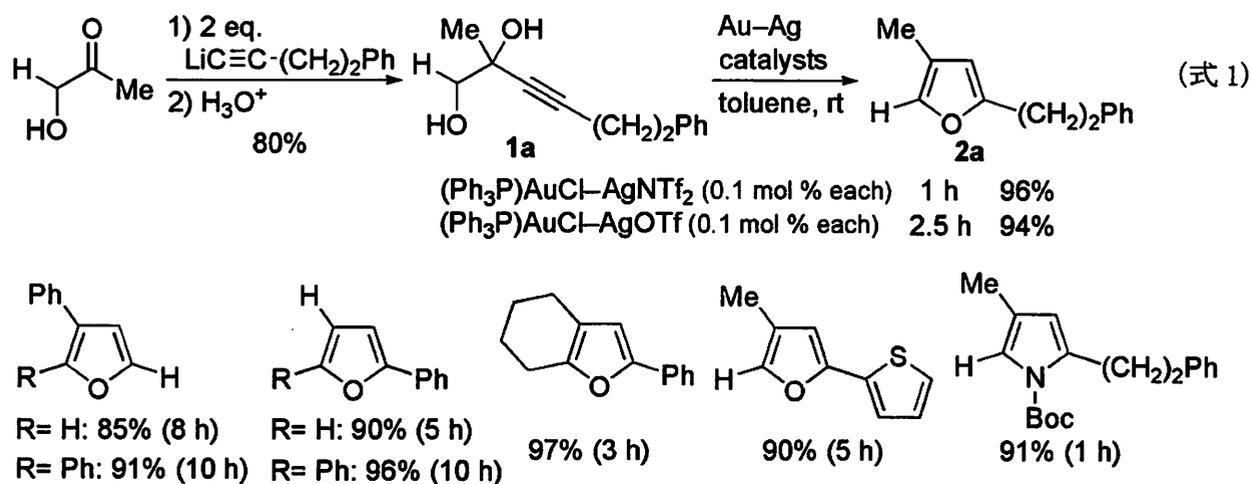
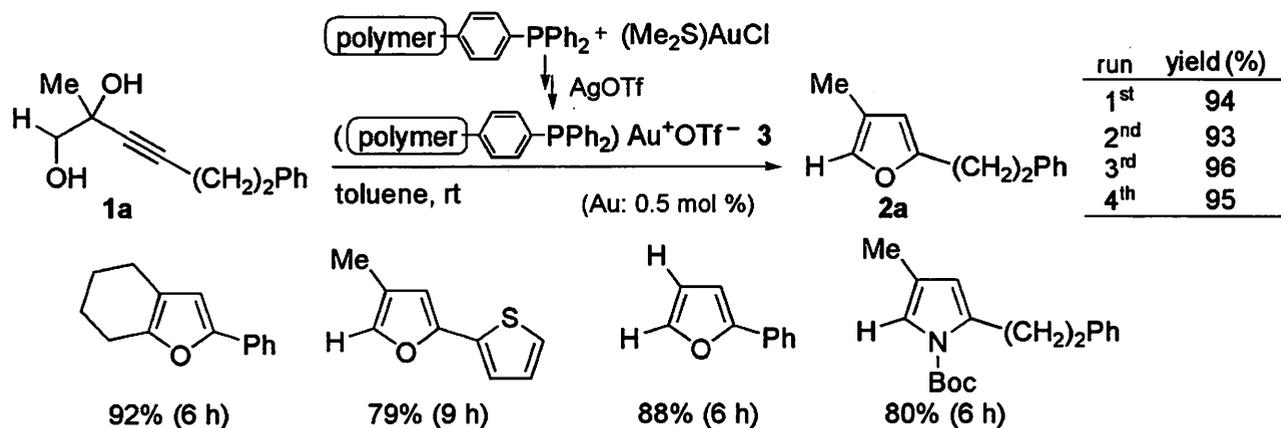


Fig 1. 0.1 mol % (Ph₃P)AuCl-AgNTf₂系で合成した複素環化合物

2. 固定化カチオン性金触媒の合成と繰り返し利用

本法における生成物単離の簡便化と環境への負荷低減を目指し、カチオン性金触媒の固定化と繰り返し利用を検討した。まずポリマー型トリフェニルホスフィンと(Me₂S)AuClを反応させ、ポリマーに固定化された金化合物を初めて合成することができた。本化合物をトルエン中、AgOTfと反応させてカチオン性金触媒 **3** を系中で発生させ、これを用いて分子内環化反応を行った。上述の均一系と比較して反応時間は若干長くなるが、同程度の収率で環化体を得られ、固定化触媒には十分な反応性が備わっていることが分かった(Scheme 1)。反応に使用した固定化触媒は濾過操作により容易かつ定量的に回収することができ、また、回収した触媒は4回目の再利用においても収率の低下は見られなかった。



Scheme 1

水中でのポリオールのエステル化反応 (Part II)

東邦大学 薬学部

○横山祐作・前田梨紗・氷川英正・奥野洋明・藤岡秀輔

Esterification of Polyols in Water (Part II)

Yuusaku Yokoyama*, Risa Maeda, Hidemasa Hikawa, Hiroaki Okuno, Shusuke Fujioka

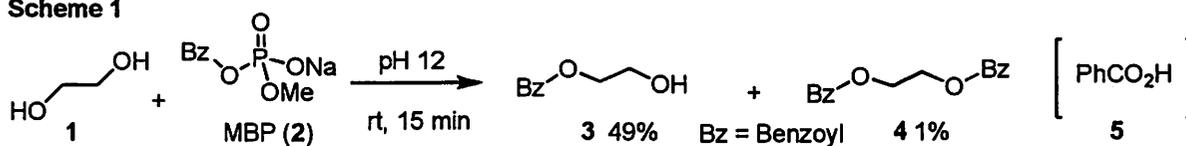
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University

2-2-1, Miyama, Funabashi, Chiba, 274-8510, Japan

Esterification of ethylene glycol with sodium methylbenzoylphosphate (MBP) in water was investigated using HPLC. This reaction proceeded smoothly under basic condition and was competed with hydrolysis. The mono-benzoyl ester was selectively obtained in more than 60% yield at pH 12 within 15 min. The reaction of (-)-2, 3-isopropylidene-D-threitol with MBP (molar ratio=1:1) was smoothly benzoylated to give mono-ester in 55 % yield.

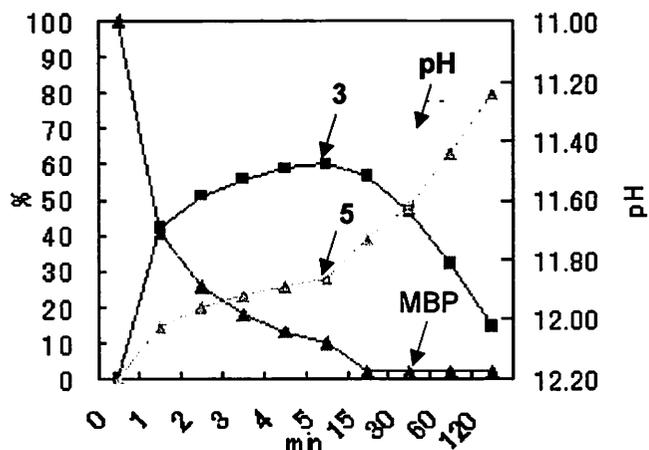
昨年の、国際プロセス学会で、Ethylene glycol (1) は、水溶性アシル化剤 MBP (2) によって均一水溶液中でエステル化が進行し、モノエステル体 (3) が選択的に得られることを報告した¹⁾。さらにこの反応は、Kluger らの報告²⁾とは異なり、La(OTf)₃ のような添加剤よりも、塩基性の強さが収率に大きな影響を与えることも明らかにした。今回我々は、この反応の HPLC による詳細な検討結果を基にした収率向上の試み、および他のポリオール類への応用について報告する。

Scheme 1



1. HPLC による検討結果

この反応を pH 12 のリン酸緩衝液中で行い、HPLC 反応を追跡したところ、15 分でモノエステル(3)の収率は最高となり(> 60%)、その後は加水分解されて、安息香酸(5) が生成することがわかった。この反応は、pH 12 以下では反応が遅く、pH 9 では、ほとんど反応が進行しないことがわかった。



2. 添加剤の影響について

Kluger らは、La(OTf)₃ 等の金属塩がエステル化を促進すると報告²⁾している。HPLC を用いて検討した結果、Kluger と同条件 [MBP に対して 2000 倍モルの Ethylene Glycol (1)] で行った場合には、La(OTf)₃ の効果がみられるが (runs 1 vs 2)、我々の条件である 10 倍モルの 1 を用いた場合には、La イオンの効果は全くなく (run 3)、むしろ pH の影響が大きいことを明らかにした (run 4)。

Table 1

run	1	catalysis	pH	time(min)	3	5
1	2000 eq.	La(OTf) ₃	8.0	60	72 %	18 %
2	2000 eq.	-	8.0	60	0 %	0 %
3	10 eq.	La(OTf) ₃	8.0	75	2 %	84 %
4 ^{a)}	10 eq.	-	12.0	5	28 %	53 %

a) MBP の濃度は、Scheme 1 における実験よりも、200 倍希釈されている。

3. 合成反応への応用

これまでの反応は、MBP (2) に対して Ethylene Glycol (1) を 10 倍モル用いて反応を行ってきた。しかし、合成反応として用いる場合は、できるだけ等モルの反応が好ましい。そこで、(-)-2,3-O-isopropylidene-d-threitol (6) を用いて、MBP に対するモル数の検討を行った。その結果、等モルの反応でも、10 倍モル用いた時と同様の収率でモノエステル体 (7) が選択的に得られた (Scheme 2, Table 2)。この反応を、ピリジン中 Benzoyl Chloride をアシル化剤として反応を行うと、7 と 8 それぞれ 39% と 24% の収率で生成し (Scheme 3)、水溶液中でのアシル化では、選択的にモノアシル体得られることが判明した。

Scheme 2

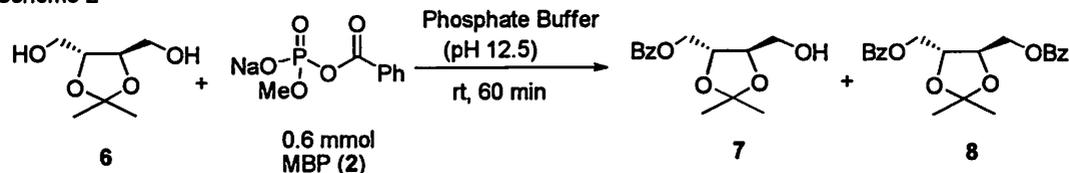
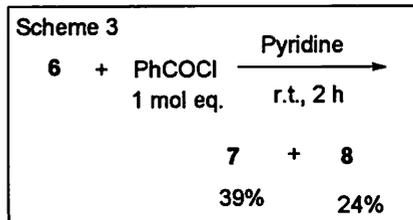


Table 2

Run	mol eq. 6	Phosphate Buffer (pH 12) (mL)	Time (min)	Yield (%)	
				7	8
1	10	5	15	56 (5.6)	-
2	1.0	2	60	55	3



今回著者らが行った研究は、塩基性水溶液では加水分解が起こるという常識をくつがえし、強いアルカリ条件下でポリオール類のエステル化が進行することを明らかにした。また、水溶性化合物の均一溶液中での反応は、これまでほとんど合成反応として検討されておらず、有機溶媒中とは異なった反応性や選択性が見出される可能性があることを示唆している。

- 1) Y. Yokoyama, et. al., *ISPC08*, (Kyoto) 1P-54, (2008.7). 2) R. Kluger, et. al., *Carbohydr. Res.* **342**, 1998–2002 (2007).

工業的に応用可能なユミコア社の最先端均一系貴金属触媒

ユミコアジャパン (株) 貴金属化成品
○堀口良昭

Industrial Scale Application of Umicore's Leading Edge Catalysts & Technologies

Yoshiaki Horiguchi*

Precious Metals Chemistry, Umicore Japan KK

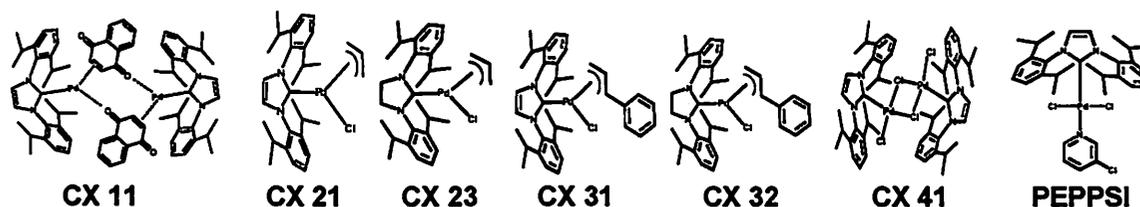
Aoyama Building 5th floor, 2-3 Kita-Aoyama 1-chome, Minato-ku, Tokyo, 107-0061, Japan

yoshiaki.horiguchi@ap.umicore.com

Umicore is an international group focusing on metals and materials sciences. Its Business Unit Precious Metals Chemistry manufactures and provides world-wide bulk scale precious metal chemicals and catalysts, along with customised metal separation and recovery technologies, allowing its customers to develop reliable and cost effective reaction processes. In this paper, we would like to show three classes of our homogeneous precious metal catalysts, 1) highly active NHC-Pd catalysts for various coupling reactions, 2) Ru-based metathesis catalysts, 3) precious metal-ligand complexes for highly effective asymmetric hydrogenations, which are dedicated to industrial applications in life science/fine chemical industries.

1) 種々のカップリン反応で高活性を示す含窒素ヘテロ環カルベン (NHC) - Pd 触媒

NHC-Pd 触媒は近年 Steve Nolan らによって精力的に研究が行われている新しい Pd 触媒である。ユミコア社では NHC-Pd 触媒の工業スケールでの開発を行い、Umicore CX シリーズとして製造・販売している。

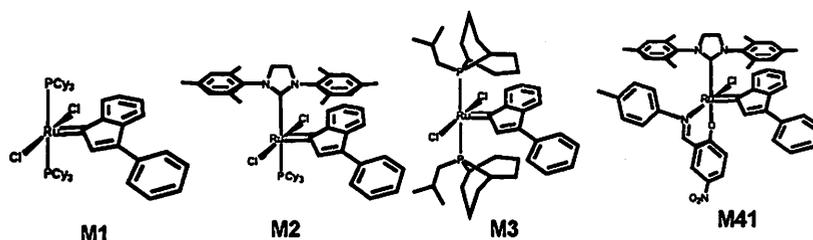


Pd 触媒を用いる種々のカップリング反応は現在工業的に汎用されている極めて重要なプロセスである。NHC-Pd 触媒は従来多用されている有機リン系 Pd 触媒と異なる性質を有し、以下に列挙するように、高い触媒性能とプロセスケミストにとって非常に魅力的な特性を示す：1. 酸素に対して安定であり、保存、取り扱い、反応中のいずれにおいて、必ずしも特段の脱気条件は不要、2. *in situ* での触媒調製が不要、3. 室温でも反応が速やかに進行し得る極めて高い触媒活性、4. 触媒量の低減が可能 (最少で 10 ppm)、5. 種々のカップリング反応が可能 (鈴木-宮浦カップリング、熊田カップリング、根岸カップリング、Heck 反応、カルボニル化、ケトン α 位アリール化、Buchwald-Hartwig アミノ化等)、6. 広範なハロゲン化アリール類 (Ar-Cl, Ar-Br, Ar-I、

Ar-OTf、Het-Cl 等) を使用可能、7. 堅牢で再現性の高いプロセスが実現可能、8. 残留 Pd の除去が容易になる可能性大。

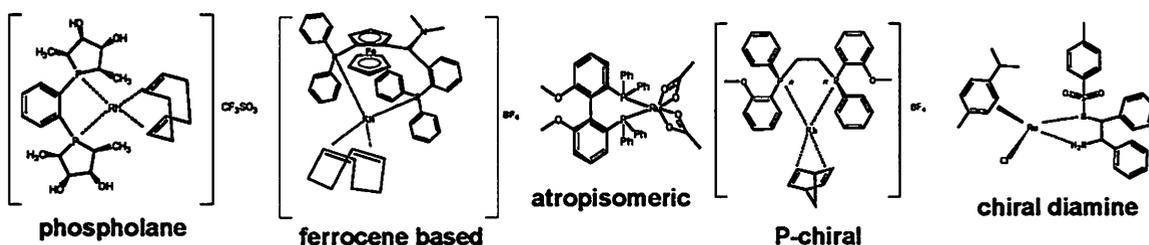
2) メタセシス用 Ru 触媒

Ru 触媒を用いるメタセシス反応は学術的な研究領域では盛んに用いられている極めて有用な変換反応である。それに対して、工業的な応用は立ち遅れているというのが現状と思われる。ユミコア社ではメタセシス用 Ru 触媒として第一、第二、第三世代触媒を Umicore M シリーズとして取り揃えている。これらの触媒群は対応する Grubbs 触媒とは同等の触媒活性を示す。ユミコア社では工業的な商用生産に際して障害とならないように、ロイヤルティーを請求しない、IP 料込みで触媒を販売するユーザーフレンドリーなビジネスモデルを提供している。



3) 高効率な不斉水添を可能とする貴金属-不斉配位子錯体

不斉水添は今日ではキラルテクノロジーの中心的なプロセスであると言っても過言ではない。ユミコア社は不斉水添用触媒として有用な貴金属-不斉配位子錯体の様々な誘導体の工業スケールでの開発の経験を有する。貴金属-不斉配位子錯体を用いることによりプロセスケミストは高効率な不斉水添を実現できる可能性がある。in situ システムと比較して、純粋な錯体を触媒とするために、以下のような潜在的な利点が挙げられる：1. 高い不斉収率、高い化学収率、高い s/c、副反応の抑制、2. 貴金属前駆体およびリン系の不斉配位子と比較して高い安定性、3. in situ での触媒調製を必要としないシンプルなプロセス、4. 堅牢で再現性の高いプロセス、5. より良いコストパフォーマンス。



ユミコア社では上述の三系統の最先端均一系貴金属触媒を提供することにより、日本における工業的触媒プロセスの発展に寄与出来るよう願っている。本発表では具体的な反応例も示しながらプロセスケミストにとって実用的な情報を提供したい。

ヘテロアリーンスルホニルプロリンアミド触媒を用いる コンボルタマイジン B 及び E の不斉合成

名工大院工

○原 範之・中村修一・柴田 哲男・融 健

First Enantioselective Synthesis of (*R*)-Convolutamydine B and E with *N*-(Heteroarenesulfonyl)prolinamides

Noriyuki Hara*, Shuichi Nakamura, Norio Shibata, Takeshi Toru

Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology

Gokiso, Showa-ku, Nagoya 466-8555 (Japan)

snakamur@nitech.ac.jp

Convolutamydine B and E are alkaloids that were isolated from the Floridian marine bryozoan *Amathia convoluta* by Kamano and co-workers in 1995. We herein report the first enantioselective synthesis of convolutamydine E through a catalytic enantioselective aldol reaction of acetaldehyde with isatins using *N*-(heteroarenesulfonyl)prolinamides. The reaction using *N*-(2-thiophensulfonyl)prolinamide afforded convolutamydine E derivatives with high enantioselectivity. To the best of our knowledge, this is the first highly enantioselective crossed-aldol reaction of acetaldehyde with ketones. (*R*)-Convolutamydine E (92% ee) was treated with TsCl (10 eq.) in pyridine to give (*R*)-convolutamydine B in high yield without loss of enantiopurity.

1995年に単離された(*R*)-コンボルタマイジン類はヒト急性骨髄性白血病細胞 HL-60 の分化誘導作用を有し抗がん剤として期待される生理活性物質である。コンボルタマイジン B、及び E はこれまでに有効な不斉合成手法は確立されていなかった。一方、我々は、これまでにヘテロアリーンスルホニル基を用いる不斉合成手法の開発を行っており、水素結合等によって反応性・立体選択性を制御できることを見出してきた^[1]。今回、この技術の不斉触媒への展開を目指し、L-プロリンアミドにヘテロアリーンスルホニル基を導入したスルホンイミド型不斉有機触媒の設計・合成を行い、それらの触媒群を用いる(*R*)-コンボルタマイジン E 類縁体の合成を行った (Figure 1)。アセトアルデヒドを用いた不斉アルドール

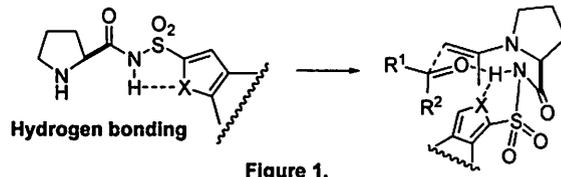


Figure 1.

反応は自己縮合や副反応などのため反応の制御が難しいとされているが、私は先に設計・合成した不斉有機触媒を用い、(ケトンに対するアセトアルデヒドのアルドール反応として)ジプロモイサチンへのアセトアルデヒドの不斉アルドール反応が効率的に進行することを見出した^[2]。反応は 10 mol% の触媒 **3**, **4**, **5a-h** を用い、アセトアルデヒド(5 当量)に 5 当量の水を添加し、室温下において行った (Table 1)。得られた生成物は系中でそのまま還元し、生理活性物質コンボルタマイジン E を得る事に成功

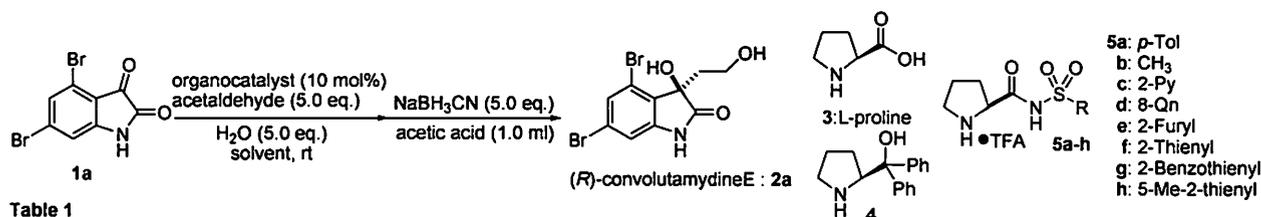


Table 1

run	catalyst (mol%)	solvent	Reaction Time (h)	Yield (%)	Ee ^[a] (%)	run	catalyst (mol%)	solvent	Reaction Time (h)	Yield (%)	Ee ^[a] (%)
1	3	THF	48	62	60	11	5f	1,4-dioxane	36	99	90
2	4	THF	60	67	3	12	5f	CH ₃ CN	36	89	89
3	5a	THF	40	84	90	13	5f	DMF	45	42	91
4	5b	THF	23	56	41	14	5f	DMSO	45	44	90
5	5c	THF	50	77	80	15	5f	CH ₂ Cl ₂	48	58	82
6	5d	THF	50	65	49	16	5f	neat	36	99	89
7	5e	THF	36	71	79	17	5f	THF	48	62	90
8	5f	THF	36	94	92	18 ^[b]	5f	THF	120	67	93
9	5g	THF	30	78	87	19 ^[c]	5f	THF	48	99	92
10	5h	THF	30	78	87	20 ^[d]	5f	THF	48	63	88

[a] Ee was determined by chiral HPLC analysis. [b] Reaction at -15 °C. [c] Without water. [d] Without TFA and water.

した。*p*-トルエンスルホンイミド **5a** を不斉有機触媒として用いた場合、反応は速やかに進行し良好な収率、90% ee で(*R*)-コンボルタマイジン E (**2a**)を与えた。一方、メチルスルホンイミド **5b** を不斉触媒として用いた場合、エナンチオ選択性は低い結果となった (run 1,2)。また、触媒にヘテロアリー

ル基を導入した *N*-(2-チエニルスルホニル)プロリンアミドが効果的な触媒であることが明らかとなり最高 92% ee で(*R*)-コンボルタマイジン E を与えた (run 8)。その他の溶媒も検討したところ、THF を用いたときが最も良好なエナンチオ選択性を与えた (run 11-16)。一方、4,6-ジクロロ、4,6-ジヨード、4-プロモイサチン **1b-g** のような置換基を有するイサチン類で反応を行ったところ、生成物 **2b-g** を良好なエナンチオ選択性で与えることが明らかとなった (Table 2)。開発した不斉有機触媒は、様々なイサチン類、その他のアルデヒド類に対しても高エナンチオ選択的に与えた。またコンボルタマイジン E はコンボルタマイジン B へと光学純度の低下を伴わず変換する

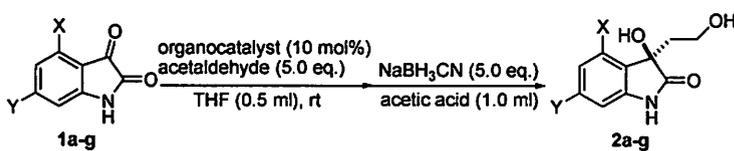
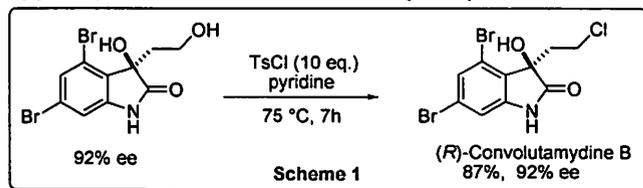


Table 2

run	isatin : X	Y	Reaction Time (h)	Yield (%)	Ee ^[a,b] (%)
1	1a	Br Br	36	94	92 (>99)
2	1b	H H	48	60	2
3	1c	Cl Cl	36	77	86
4	1d	I I	60	97	92 (98)
5	1e	Br H	48	99	92
6	1f	Cl H	60	80	89
7	1g	I H	60	73	92

[a] Ee was determined by chiral HPLC analysis.

[b] Ee in parentheses is that obtained after single recrystallization.



ことが可能であった (Scheme 1)。これらの反応は、初のケトン類へのアセトアルデヒドのアルドール反応であるとともに、コンボルタマイジン E および B の初の有機触媒的な不斉合成法である。

[1] S. Nakamura, N. Hara, H. Nakashima, K. Kubo, N. Shibata, T. Toru, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8079-8081.

[2] N. Hara, S. Nakamura, N. Shibata, T. Toru, *Chem. Eur. J.* **2009**, in press.

不斉有機触媒を用いたピロール類の *N*-ヘテロアリールスルホニルイミンへの
エナンチオ選択的アザ・フリーデル・クラフツ・アルキル化反応の開発

名工大院工

○櫻井雄基・中島弘樹・中村修一・柴田哲男・融健

**Organocatalytic Enantioselective Aza-Friedel-Crafts Alkylation of Pyrroles with
N-(Heteroarenesulfonyl)imines**

Yuki Sakurai*, Hiroki Nakashima, Shuichi Nakamura, Norio Shibata, Takeshi Toru

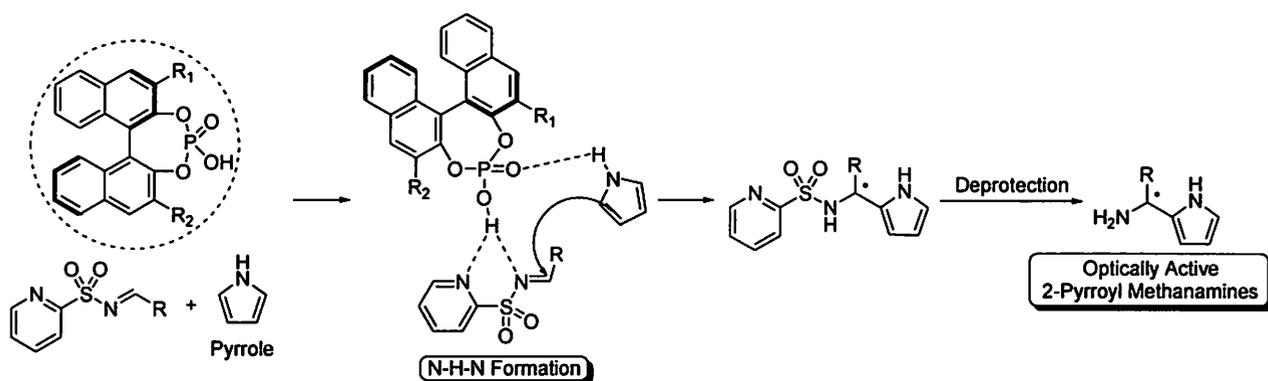
Department of Frontier Materials, Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology

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

snakamur@nitech.ac.jp

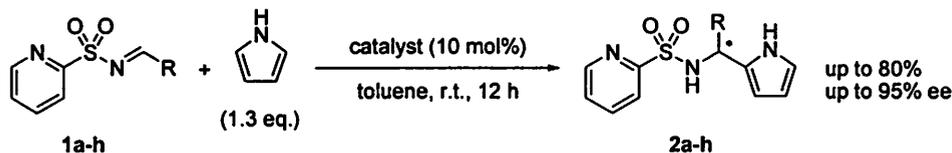
Optically active 2-pyrrolyl methanamines are very important compounds for syntheses of natural products and drug candidates. The stereoselective nucleophilic addition reaction of pyrroles to C=N bonds (aza-Friedel-Crafts alkylation) is one of the most efficient methods for the preparation of chiral 2-pyrrolyl methanamines. Recently, enantioselective additions of arene compounds to imines using chiral Lewis acid catalysts or a chiral Brønsted acid catalyst have been developed, but the asymmetric aza-Friedel-Crafts alkylation of non-*N*-protected pyrroles are very limited. We report the first organocatalytic aza-Friedel-Crafts alkylation of *N*-(heteroarenesulfonyl)imines with non-protected pyrroles activated by hydrogen bonding with organocatalysts. Organocatalytic enantioselective aza-Friedel-Crafts alkylation of pyrroles with imines having heteroarylsulfonyl groups catalyzed by binaphthol monoposphoric acids afforded products with high enantioselectivity (up to 95% ee).

光学活性な2-ピロールメタンアミン類は、天然物や医薬品候補化合物を合成するための重要な中間体である。近年、イミンへのアレーン化合物のエナンチオ選択的アザ・フリーデル・クラフツ・アルキル化反応は、キラルなルイス酸触媒やブレンステッド酸触媒の利用が検討されているものの、窒素原子を保護していないピロール類の不斉反応は、報告が非常に限られている。そこで我々は、水素結合により活性化できる有機触媒を用いた、無保護のピロール類の *N*-ヘテロアリールスルホニルイミンへの不斉アザ・フリーデル・クラフツ・アルキル化反応を報告する (Scheme 1)。



Scheme 1

様々な反応条件を検討したところ、基質に2-ピリジルスルホニルイミン、求核剤としてピロール、触媒としてトリフェニルシリル基を有するビナフチルリン酸を用い、室温条件下で反応させたときに最高収率 80%、エナンチオ選択性 95% ee で目的の生成物を得ることができた (**Scheme 2 and Table 1**)。得られた化合物を再結晶することにより、光学的に純粋な2-ピロールメタンアミン誘導体を得られた。さらに、スルホニル基を脱保護することにより、エナンチオ選択性を維持したまま、目的の2-ピロールメタンアミン類を合成することに成功した (**Scheme 3**)。



Scheme 2

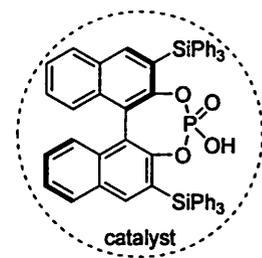
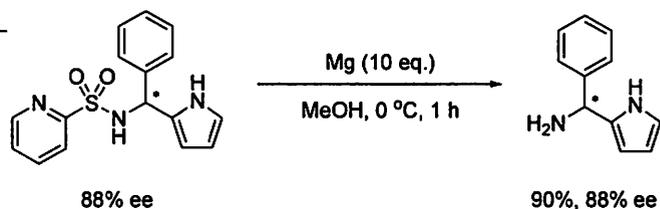


Table 1

Entry	Imine	R	Product	Yield (%)	Ee (%) ^a
1	1a	Ph	2a	70	88 (91) ^b
2	1b	<i>p</i> -tolyl	2b	52	95
3	1c	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	2c	53	95
4	1d	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	2d	80	91
5	1e	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	2e	71	86
6	1f	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄	2f	11	87
7	1g	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	2g	73	64
8	1h	2-naphthyl	2h	54	67

^a The ee was determined by the HPLC analysis using chiral columns.

^b The ee obtained after single recrystallization from Hexane-EtOAc is shown in parentheses.



Scheme 3

Nakamura, S.; Sakurai, Y.; Nakashima, H.; Shibata, N.; Toru, T. *Synlett*. 2009, in press.

亜鉛四核クラスター触媒を用いる化学選択的エステル交換反応とアミン添加による反応加速効果

大阪大学大学院基礎工学研究科

○前川雄亮・岩崎孝紀・林結希子・大嶋孝志・真島和志

Chemoselective Transesterification Reaction Catalyzed by a Tetranuclear Zinc Cluster and Amine Additive Effect

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

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

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

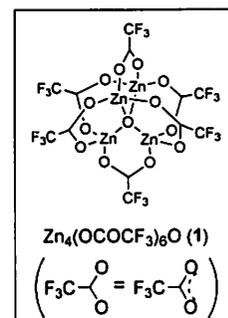
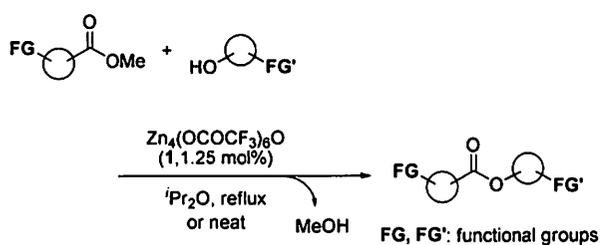
maegawa@organomet.chem.es.osaka-u.ac.jp

We developed a transesterification reaction catalyzed by μ -oxo-tetranuclear zinc cluster $Zn_4(OCOCF_3)_6O$ (1). In this catalysis, various methyl esters were converted to the product ester in high yield without decomposition of a variety of functional groups. In addition, the zinc cluster 1 catalyzed acylation of alcohols in highly chemoselective manner to afford the corresponding esters in the presence of alkyl amines, which are more reactive in conventional acylation reactions.

During our further study on this chemoselective acylation, we found that in the presence of a catalytic amount of amine, the transesterification reaction proceeded more efficiently. Under the optimized conditions, even sterically hindered substrates were smoothly converted to the corresponding ester in high yield without the formation of amide side product.

エステルは有機化学において最も一般的な官能基の一つであり、天然物、人工物を問わず広く有機化合物中に見られる。一般的なエステル化合物の合成法として縮合剤・添加剤を用いるカルボン酸とアルコールの縮合反応や酸塩化物・酸無水物を用いるアルコールのアシル化反応などが挙げられる。しかし、これらの方法では使用済みの縮合剤や塩が当モル量以上共生するという問題を残していた。一方、触媒的エステル交換反応は、メチルエステルやエチルエステルといった単純なエステル化合物とアルコールから、低級アルコールのみを共生成物として単段階で目的のエステル化合物を得ることが出来ることから、エステルの重要な合成プロセスと考えられる。

Scheme 1.



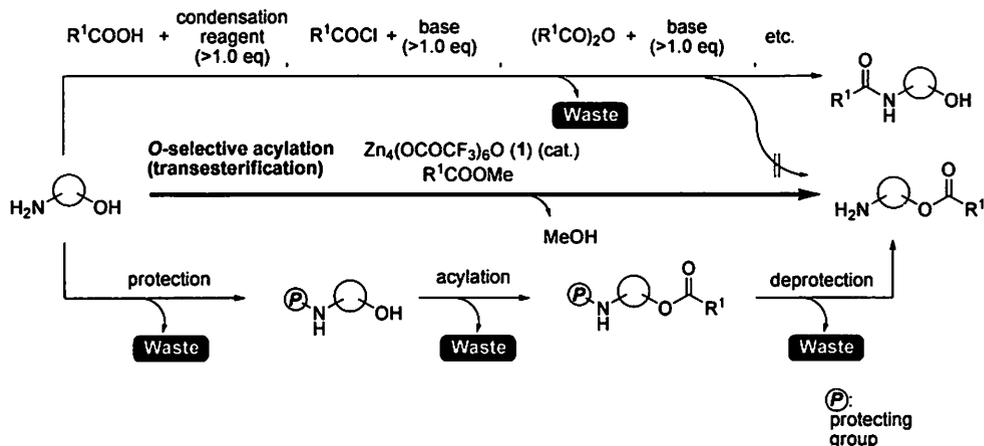
最近、我々のグループでは、トリフルオロ酢酸で架橋された亜鉛四核クラスター $\mathbf{1}$ がエステル交換反応に対して優れた触媒活性を有することを報告している (Scheme 1)¹。この反応は非常に穏和な条件で進行し、シリルエーテル、アセタール、カーバメート、オキサゾリンといった官能基を損なうことなく高収率でメチルエステルを目的のエステルへと変換することができる。

さらに、このエステル交換反応が水酸基とアミノ基の共存下においても、水酸基を選択的にアシル化する特異な化学選択性を有することを報告している (Scheme 2)²。一般的なアシル化反応条件においては、より求核性の高い

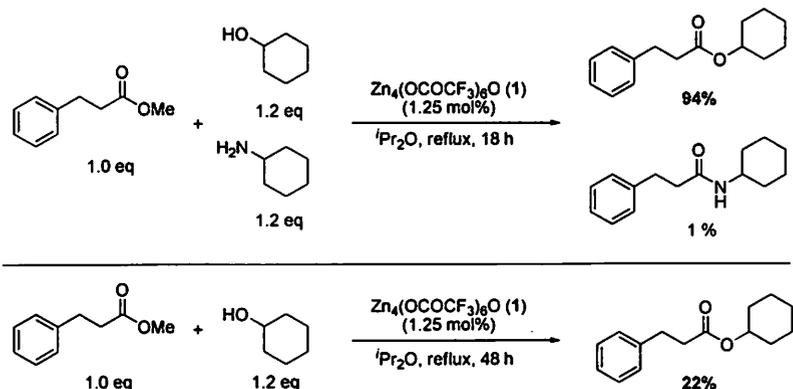
アミノ基がアシル化されアミドが優先的に形成されることが知られており、これまで水酸基のみがアシル化されたアミノエステルを合成するためにはアミノ基の保護、水酸基のアシル化、脱保護の三段階の合成が必要であった。

この化学選択性を研究する過程において、アミンが共存する条件では、アミンが共存しない条件に比べて著しくエステル交換反応の収率が向上することを見いだした (Scheme 3)。この点に着目し、触媒量のアミンを添加することによる効果について検討を行った結果、これまでの触媒系では収率が中程度にとどまっていた、立体的に嵩高いエステルあるいはアルコール基質を用いる反応において、より効率的に反応を進行させることに成功した (Scheme 4)。ポスター発表では添加剤の量や種類が反応に与える影響を詳細に述べる。

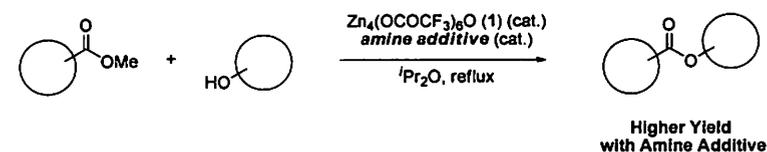
Scheme 2.



Scheme 3.



Scheme 4.



(1) Iwasaki, T.; Maegawa, Y.; Hayashi, Y.; Ohshima, T.; Mashima, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5147.

(2) Ohshima, T.; Iwasaki, T.; Maegawa, Y.; Yoshiyama, A.; Mashima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2944.

エリスロマイシン誘導体 GM-611 原薬のスケールアップ製造における 乾燥トラブルと乾燥条件最適化

中外製薬（株）合成技術研究部
○小山嘉一朗・清水 仁・海老原新一

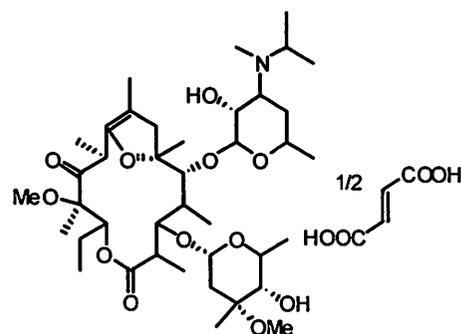
Optimization of drying process in scale-up manufacturing for Erythromycin A derivative

Kaichiro Koyama*, Hitoshi Shimizu, Shinichi Ebihara
Synthetic Technology Research Dept., Chugai Pharmaceutical & Co., Ltd.
5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku, Tokyo, 115-8543, Japan
koyamakic@Chugai-pharm.co.jp

We succeeded to optimize the drying condition of Erythromycin A derivative for the scale-up manufacturing. We found that the change in the crystal surface structure influenced on residual solvents in the product. Based on the investigation, the drying was conducted at the temperature which maintains the crystal surface structure. This condition enabled us to adopt the double corn vacuum dryer instead of the tray dryer and the drying was successfully achieved in the scale-up manufacturing

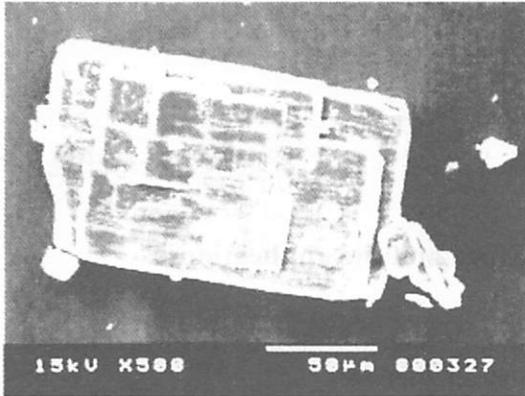
マクロライド系抗生物質「エリスロマイシン A」誘導体の GM-611 は、モチリン受容体アゴニストで、モチリン様の作用を有し胃麻痺などの消化管運動不全治療剤として開発中である (Figure 1)。本剤は、酸に分解されにくく、経口投与で高い胃排出促進作用を有するのが特徴である。スケールアップのため、原薬の乾燥方法を棚式通風乾燥機からコンカル真空乾燥機に変更した結果、残存溶媒が規格値に到達しない問題が発生した。

乾燥推移を製品温度変化の観点から確認した結果、コンカル真空乾燥機で乾燥した際に乾燥恒率期は認めず、乾燥減率期しか認められなかった。また、真空乾燥した原薬は乾燥中装置壁面に付着する現象が確認されたため、棚式通風乾燥で乾燥した原薬とコンカル真空乾燥で乾燥した原薬の結晶の外観を電子顕微鏡で確認した。その結果、コンカル真空乾燥で乾燥した原薬の結晶表面は凹凸や間隙がなく、結晶表面が溶けているような状況が結晶表面に観察された (Figure 2,3)。



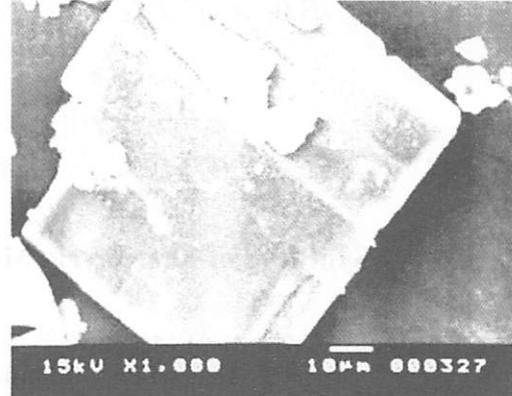
GM-611

Figure 1



通風乾燥機で乾燥した結晶の電顕写真

Figure 2

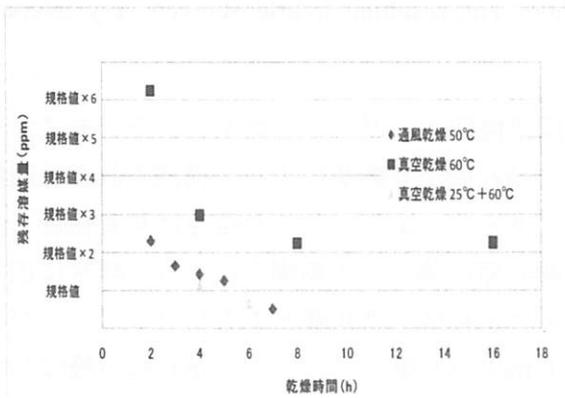


真空乾燥機で乾燥した結晶の電顕写真

Figure 3

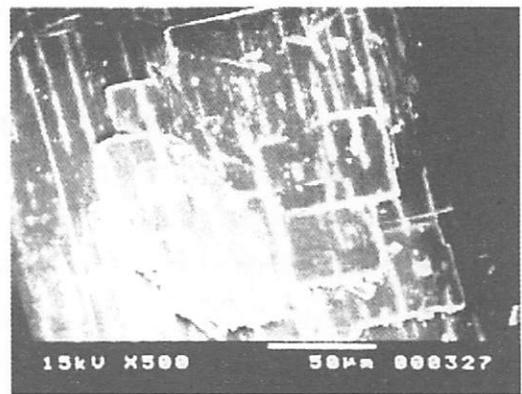
以上の状況からコニカル乾燥機における真空乾燥では結晶内面から結晶表面に移動した溶媒により装置壁面へ結晶が付着するとともに、装置壁面の熱により結晶表面が溶解し乾燥を阻害したと推定した。

この推定に基づき、結晶表面に影響を与えない温度で乾燥した結果、乾燥恒率期が認められ、残存溶媒量は棚式通風乾燥機と同レベルまで到達した (Figure 4)。また、原薬の結晶の外観を電子顕微鏡で確認した結果、棚式通風乾燥機で乾燥した結晶と同様に結晶表面の凹凸や間隙が維持されていた (Figure 5)。



乾燥条件の違いによる乾燥推移

Figure 4



新たに設定した条件で真空乾燥した結晶の電顕写真

Figure 5

結晶をコニカル真空乾燥機で良好に乾燥させるためには、乾燥中結晶表面の細孔等の構造を維持することが非常に重要であることが判明した。今回の問題解決により、スケールアップ製造にて良好な乾燥推移を達成した。

ポルフィリンメソポーラスシリカの合成と応用

奈良高専物化工^a・豊田中研先端研^b・CREST^c

○梅本明成^a・前川佳史^{b,c}・溝下倫大^{b,c}・北里慎悟^a・亀井稔之^{a,c}・谷孝夫^{b,c}・稲垣伸二^{b,c}・嶋田豊司^{a,c}

Synthesis of Phorphyrin Mesoporous-Silica and the application

Akinari Umemoto,^{*a} Yoshifumi Maegawa,^{b,c} Norihiro Mizashita,^{b,c} Shingo Kitazato,^a Toshiyuki Kamei,^{a,c}
Takao Tani,^{b,c} Shinji Inagaki,^{b,c} Toyoshi Shimada,^{a,c}

^aDepartment of Chemical Engineering, Nara National College of Technology, 22 Yata-cho, Yamatokoriyama, Nara 639-1080, Japan, ^bToyota Central R&D Laboratories, Inc., Nagakute, Aichi 480-1192, Japan, and ^cCore Research for Evolutional Science and Technology (CREST), JST Agency, 4-1-8 Honcho, Kawaguchi, Saitama 332-0012, Japan
shimada@chem.nara-k.ac.jp

Mesoporous porphyrin-silica hybrid was successfully prepared via polycondensation of porphyrin sol-gel precursor having allylsilyl groups. It is difficult to prepare sol-gel precursors in high yield owing to stability of alkoxysilyl groups in sol-gel precursors toward hydrolysis. Recently, we have reported sol-gel polymerizations starting from various arylallylsilanes acting as sol-gel precursors in place of arylalkoxysilanes. Herein we disclose the synthesis of porphyrin sol-gel precursor with allylsilane building block which is easily accessible for synthesis of sol-gel precursor and mesoporous porphyrin-silica hybrid using EISA (Evaporation-Induced Self-Assembly) method. The resulting hybrid showed very interesting optical properties.

【はじめに】メソポーラス有機シリカ(PMOs)材料は架橋型オルガノアルコキシシランモノマーと界面活性剤の協奏的な自己組織化によって合成され、細孔壁が有機基によって構成された、周期構造を有する多孔性の有機-無機ハイブリッド型材料である¹⁾。また、全ての結合は共有結合よりなるため熱的にも化学的にも安定であり、極限に近い細孔壁の薄さと周期構造により、非常に広大な表面積も持ち合わせている。ごく最近、我々はビフェニル骨格を細孔壁とするビフェニルメソポーラスシリカ²⁾の内部にゲスト分子としてクマリンを1 mol %充填することで、細孔壁が吸収した紫外光を効率的にクマリンにエネルギー移動することを報告し、メソポーラス有機シリカの有機的細孔壁に囲まれた特異的空間が光捕集アンテナとして利用可能なことを実証した³⁾。しかし、現段階では利用価値の高い可視光を捕集するメソポーラス有機シリカ材料の合成には至っていない。

本研究は植物が持つクロフィルの母骨格と類似した構造を有するポルフィリン分子を

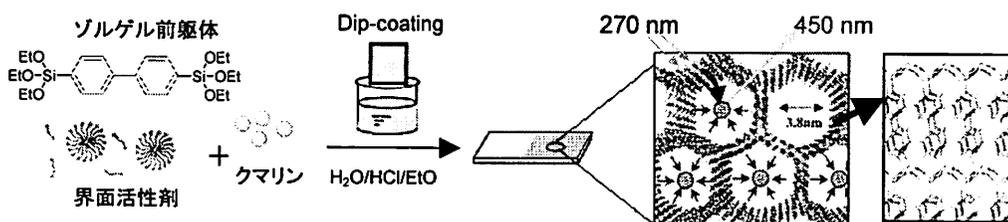


図1. ビフェニルメソポーラスシリカの合成と導入ゲスト分子へのエネルギー移動

可視光捕集アンテナとする、ポルフィリンメソポーラスシリカの合成を試みた。

一般的に、メソポーラス有機シリカ合成のためのオルガノアルコキシシランゾルゲル前駆体モノマーは、シリカゲルなどの精製が困難であるため、種々の有機基を有する前駆体合成が難しく、不純物が残るため実用性に乏しかった。しかし近年、我々は、シリカゲルでの精製が可能なアリルシリル基が、アルコキシシリル基と同様にゾルゲル反応可能であることを見出した^{4,5}。また、複雑な構造を有する前駆体合成を容易にアクセス可能とする種々のアリルシランビルディングブロック(MBAS)⁶の合成にも成功している。

本研究では、この MBAS の一つであるアルデヒド誘導体の応用として、ピロールとの反応によりポルフィリン骨格を有する有機シランモノマー meso-tetra[(4-diallylethoxysilyl)phenyl]porphyrin (TDAE-Porph)の合成に成功した。これを原料として、細孔壁が均一なポルフィリンから構成されるメソポーラス有機シリカの合成を試みた。

【実験方法】TDAE-Porph の THF 溶液に界面活性剤 Brij76 と塩酸を加え、60℃で 25 時間攪拌した。得られたゾル溶液からスピコート膜とキャスト膜を作製した。さらに、アンモニアガスでフレイム強化を行った後、60℃のエタノールで界面活性剤を除去

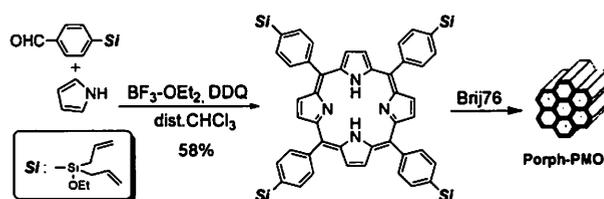


図 2. 前駆体合成と Porph-PMO の合成

し、メソポーラスポルフィリシリカ(Porph-PMO)を得た。得られた薄膜は XRD、および吸光度測定により評価を行った。

【結果と考察】XRD により、得られたポルフィリンメソポーラスシリカ薄膜は、界面活性剤除去前と後の両方で、Porph-PMO が Brij76 に由来する規則メソ構造を有することを確認した（それぞれの構造周期 5.9 nm, 6.2nm）。また、吸収スペクトルでは前駆体モノマーよりも 6 nm 長波長シフトし 424 nm に最大吸収波長が観測された。これは、ポルフィリンが J 会合的に、配列していることが予測される。本成果は、アルデヒド MBAS から一段階で、シリカゲルで精製可能なポルフィリンゾルゲル前駆体を得る有用性を示すと同時に、その縮重合により、容易にメソ細孔を有する薄膜を得たことである。

観測された。これは、ポルフィリンが J 会合的に、配列していることが予測される。本成果は、アルデヒド MBAS から一段階で、シリカゲルで精製可能なポルフィリンゾルゲル前駆体を得る有用性を示すと同時に、その縮重合により、容易にメソ細孔を有する薄膜を得たことである。

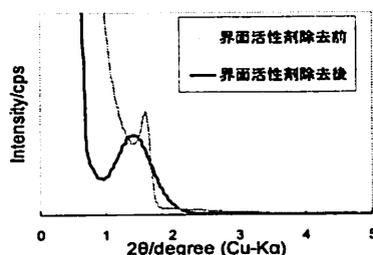


図 3. Porph-PMO の XRD

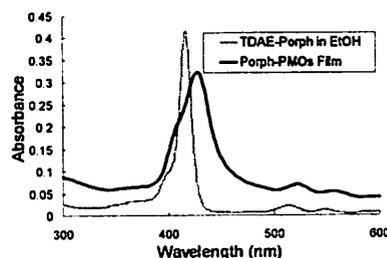


図 4. モノマー溶液(1.0×10⁻⁶ M in EtOH)と Porph-PMOs 薄膜の吸収スペクトル

【参考文献】

- (1) Inagaki, S.; Guan, S.; Fukushima, Y.; Ohsuna, T.; Terasaki, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9611. (2) Inagaki, S.; Guan, S.; Ohsuna, T.; Terasaki, O. *Nature* **2002**, *416*, 304. (3) Inagaki, S.; Ohtani, O.; Goto, Y.; Okamoto, K.; Ikai, M.; Yamanaka, K.; Tani, T.; Okada, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4042. (4) Shimada, T.; Aoki, K.; Shinoda, Y.; Nakamura, T.; Tokunaga, N.; Inagaki, S.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4688. (5) Kapoor, M. P.; Inagaki, S.; Ikeda, S.; Kakiuchi, K.; Suda, M.; Shimada, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8174. (6) Maegawa, Y.; Nagano, T.; Yabuno, T.; Nakagawa, H.; Shimada, T. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11467.

アントラキノンを用いるアルコールの可視光酸素酸化反応

岐阜薬科大学 合成薬品製造学研究室
○多田教浩・大久保裕章・三浦剛・伊藤彰近

Aerobic Visible Light-Oxidation of Alcohol with Anthraquinone

Norihiro Tada*, Hiroaki Ookubo, Tsuyoshi Miura, Akichika Itoh
Laboratory of Pharmaceutical Synthetic Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Science,
Gifu Pharmaceutical University
5-6-1 Mitahora-higashi, Gifu, 502-8585, Japan
itoha@gifu-pu.ac.jp

Oxidation is a most important transformation in organic synthesis; however, these reactions are not at all environmentally benign. Molecular oxygen has recently received much attention as an ultimate oxidant, since it produces theoretically only water with a certain suitable catalyst and is inexpensive and of large atom efficiency than that of other oxidants. In the course of our study of photo-oxidation, we have found that alcohols were oxidized to the corresponding carbonyl compounds in the presence of a catalytic amount of anthraquinone in an oxygen atmosphere under visible light irradiation by a general-purpose fluorescent lamp in good to high yield.

酸化反応は有機合成における大きな柱であり、古くから多くの検討がなされてきた。しかしながら、従来の酸化反応は重金属や複雑な有機試薬、或いは高温が必要、さらには後処理が面倒で廃棄物が大量に副生するなど“グリーンケミストリー”の概念に相反する問題点を有するものがほとんどであった。これに対して、近年分子状酸素をターミナルオキシダントとして用いる酸化反応が幾つか報告されている。しかしながら、その反応系は遷移金属や他の有機化合物等の組み合わせによる複雑なものが多く、大量スケールへの移行は必ずしも容易ではない。そのような背景において、我々はクリーンなエネルギーである光と分子状酸素を用いる光酸素酸化反応について検討を行っている。その過程の中で、触媒量の $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}^{1)}$ や $\text{CBr}_4\text{-PPh}_3^{2)}$ 存在下、汎用蛍光灯からの可視光を照射することにより、アルコール及び芳香環上メチル基をカルボン酸に酸化できることを見出し既に報告している。また、プロモソースに代えて触媒量のヨウ素を用いることで可視光照射によりベンジルアルコールやアリルアルコールを相当するアルデヒドに選択的に酸化できることも見出し、既に報告している。³⁾ 今回我々は、ハロゲンソースに代わる新しい触媒の探索を行う中で、人体に対する影響が少なく安価で取り扱いの容易な光増感剤であるアントラキノン存在下、酸素雰囲気中可視光照射により各種芳香族アルコール類を相当するカルボニル化合物へと酸化できることを見出した。

ベンジルアルコールを調査基質として反応溶媒や光増感剤等について検討を行ったところ、溶媒として酢酸エチル、光増感剤としてアントラキノン 0.1 当量を用い、酸素雰囲気中 10 時間汎用の蛍光灯 (22 W×4) から外部照射した場合に最も良い結果を与えた。この結果をもとに各種アルコール類に対して検討を行った (Table 1)。芳香族カルピノールではパラニトロベンジルアルコールを除き良好な収率で対応するカルボニル化合物が得られた。一方、脂肪族アルコールを用いたところ、第一級アルコールでは低収率であったが、第二級アルコールでは中程度の収率で目的のケトンを得ることが出来た。

詳細についてはまだ不明であるが、反応機構を Scheme 1 のように考えている。まず、光照射により励起されたアントラキノンと基質とが活性な錯体であるエキシプレックスを形成し、その後基質からアントラキノンへの一電子移動とそれに続くプロトン引き抜き反応によりベンジルラジカル種 **1** が生成する。次に **1** へ酸素が付加してパーオキシラジカル **2** へと変換される。**2** は溶媒あるいは基質から水素原子を引き抜きヒドロパーオキシド **3** となった後、アルデヒド **4** へと変換される。**4** は光と酸素による自動酸化で過カルボン酸 **5** を経てカルボン酸に至るものと考えている。

本反応はクリーンな可視光、分子状酸素、環境負荷の小さい溶媒、安価で取扱いの容易なアントラキノンを用いており、グリーンケミストリーの概念にかなった有用な酸化反応であるといえる。本会では本反応の詳細について報告させて頂く。

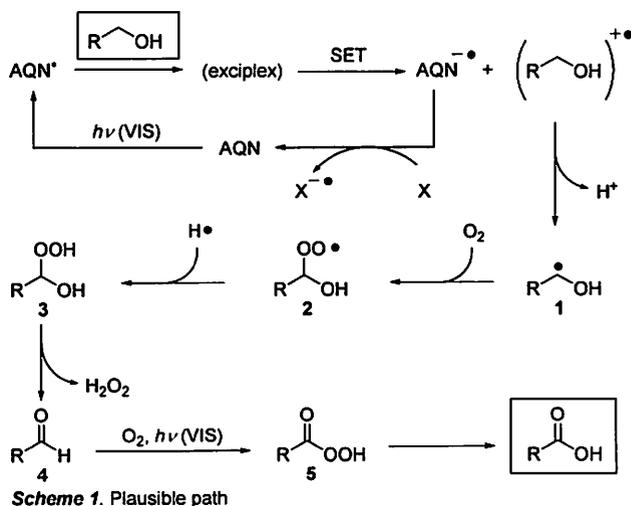
References

- 1) (a) S. Hirashima and A. Itoh, *Green Chem.*, **2007**, *9*, 318. (b) S. Hirashima and A. Itoh, *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2007**, *6*, 521. (c) S. Hirashima and A. Itoh, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **2008**, *66*, 748.
- 2) T. Sugai and A. Itoh, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 9096.
- 3) H. Nakayama and A. Itoh, *Chem. Pharm. Bull.*, **2006**, *54*, 1620.

Table 1. Aerobic Photo-oxidation of Alcohols

entry	substrate (0.3 mmol)		product	yield (%) ^a
	$h\nu$ (fluorescent lamp), O ₂ Anthraquinone (0.1 equiv.) EtOAc (5 mL), 10 h			
1		R = H		80
2		R = OMe		92
3		R = <i>t</i> -Bu		91
4		R = Cl		75
5		R = NO ₂		trace
6				61
7				65
8				83
9				23
10				47
11				51
12				42

^a Isolated yields.



光酸素酸化による芳香族カルボン酸エステルの直接一段階合成法

岐阜薬大

○伊藤彰近・平島真一・多田教浩・三浦剛

Aerobic Photo-oxidative Synthesis of Methyl Esters Directly from Methyl Aromatics

Akichika Itoh*, Shin-ichi Hirashima, Norihiro Tada, Tsuyoshi Miura

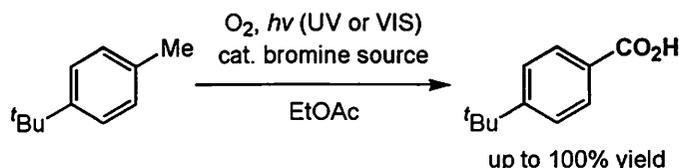
Gifu Pharmaceutical University

5-6-1, Mitahora-higashi, Gifu, Japan

itoha@gifu-pu.ac.jp

We examined a new oxidation method with the catalysis of a bromine source and molecular oxygen, and, in the course of our study of photo-oxidation, we have found that methyl aromatics were oxidized directly to the corresponding carboxylic acids with bromine sources (LiBr, aq. HBr, Br₂, MgBr₂·OEt₂) in oxygen atmosphere under UV or visible (VIS) irradiation in good to high yield. In this symposium, we will report aerobic photo-oxidative synthesis of methyl esters directly from methyl aromatics in the presence of a catalytic amount of CBr₄.

芳香族カルボン酸エステル類は通常、芳香族アルキル側鎖から芳香族カルボン酸を合成し、次いでアルコールとエステル化するという多段階反応で行うのが一般的である。芳香環上メチル基から直接一段階で合成することができれば、より簡便かつ効率的で有用な反応となる。しかしながら、芳香族アルキル側鎖から効率良く芳香族カルボン酸エステルを与える反応は我々の知る限り一例しかないが、触媒に調製が煩雑な Au-Pd/Ti/SiO₂ を用いなければならない、適用されている基質が少ないなどの問題点が挙げられる。¹⁾ 一方、我々は環境負荷低減型酸化プロセスについて研究を行っており、安価、安全で原子効率の高い酸化剤である“分子状酸素”と残渣を排出しない“光”を用いた酸化反応の開発を行っており、これまでに芳香環上メチル基を芳香族カルボン酸に収率良く酸化できることを見出し、既に報告している。²⁾



この光酸素酸化反応を連続するエステル化反応へ展開することができれば、芳香環上メチル基から芳香族カルボン酸エステルの効率的な直接一段階合成法を確立することができると考えられる。そこで、今回、その開発に成功したので、報告させていただく。

まず、本反応に効果的な臭素源の探索を行った。基質として 4-*tert*-butyltoluene を用い、各種触媒

量の臭素源存在下、酸素雰囲気中、22W 蛍光灯 4 個で可視光照射して検討を行った (Table 1)。調査した臭素源の中では、四臭化炭素を用いた場合に最も良い結果を与えた (entries 1-7)。さらに、条件を精査することで、四臭化炭素の当量を 0.1 当量、反応時間を 24 時間、溶媒量を 1 mL が最適条件であることがわかった (entry 9)。

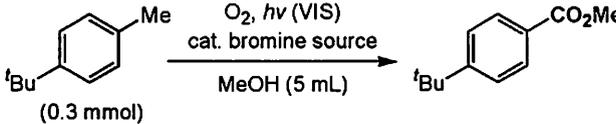
これらの結果を基に、本反応の一般化の検討を行ったところ、良好もしくは高収率で目的の芳香族カルボン酸エステルに変換されることがわかった (Table 2, entries 1-4)。芳香環上にハロゲンなど電子求引性を有する基質に関しては、可視光照射下では反応が遅いため、500W Xenon ランプを用いたところ、良好な収率で対応するカルボン酸エステルが得られることがわかった (entries 5 and 6)。しかしながら、より強い電子求引基であるシアノ基やニトロ基では中程度もしくは低収率にとどまった (entries 7 and 8)。また、ナフタレン環を有する基質に関しても中程度から良好な収率となった (entries 9 and 10)。さらに、酸化箇所が二つ存在する *p*-Xylene でも酸化反応が進行し (entry 11)、4,4'-dimethylbiphenyl では高収率でジメチルエステル体が高収率で得られることがわかった (entry 12)。

以上のように、本反応はアルキルベンゼン類から芳香族カルボン酸エステルをメタルフリーで直接一段階で合成する初の例である点、安全、安価で原子効率の高い分子状酸素を用いている点、廃棄物が少ない点などの特長を有しており、有機合成上有用である新規酸化法と考えられる。

References

- Hayashi, T. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 2004346004 (2004).
- (a) Itoh, A.; Hashimoto, S.; Kodama, T.; Masaki, Y. *Synlett*, 2107-2109 (2005). (b) Hirashima, S.; Itoh, A. *Synthesis*, **11**, 1757-1759 (2006). (c) Hirashima, S.; Itoh, A. *Photochem. Photobiol. Sci.*, **6**, 521-524 (2007).

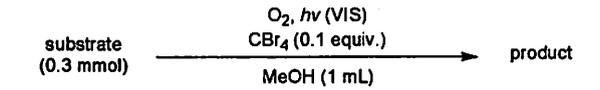
Table 1. Study of Reaction Conditions



entry	bromine source (equiv.)	time (h)	yield (%) ^a
1	CBr ₄ (0.3)	10	90
2	Br ₂ (0.3)	10	19
3	aq. HBr (0.3)	10	2
4	AlBr ₃ (0.3)	10	16
5	TiBr ₄ (0.3)	10	14
6	ZrBr ₄ (0.3)	10	59
7	YbBr ₃ (0.3)	10	60
8	CBr ₄ (0.3)	24	100
9	CBr ₄ (0.1)	24	100 ^b

^a Yields were determined by ¹H NMR. ^b The reaction was carried out in MeOH (1 mL).

Table 2. Aerobic Photo-oxidative Synthesis of Methyl Esters Directly from Methyl Aromatics



entry	substrate	time (h)	product	yield (%) ^a
1	R = -H	24		71
2	-tBu	24		92
3	-Ph	24	CO ₂ Me	89
4	-Bz	24	CO ₂ Me	70
5	-Br	24	CO ₂ Me	80 ^b
6	-Cl	24	CO ₂ Me	78 ^b
7	-CN	48	CO ₂ Me	53 ^b
8	-NO ₂	48	CO ₂ Me	24 ^b
9	R = 1-Me	48	CO ₂ Me	53 ^b
10	2-Me	48	CO ₂ Me	78 ^b
11	<i>p</i> -Xylene	48	MeO ₂ C-CO ₂ Me	62 ^c
12	4,4'-dimethylbiphenyl	48	MeO ₂ C-CO ₂ Me	93 ^{b,c}

^a All yields are for pure, isolated products. ^b The reaction was carried out under irradiation of 500W Xenon lamp. ^c The reaction was carried out with CBr₄ (0.2 equiv.) in MeOH (2 mL).

抗血小板剤 ASP1645 の工業的製造法研究

アステラス製薬（株）合成技術研究所技術開発研究室
 ○杉森俊之・笠井良・橋本典夫

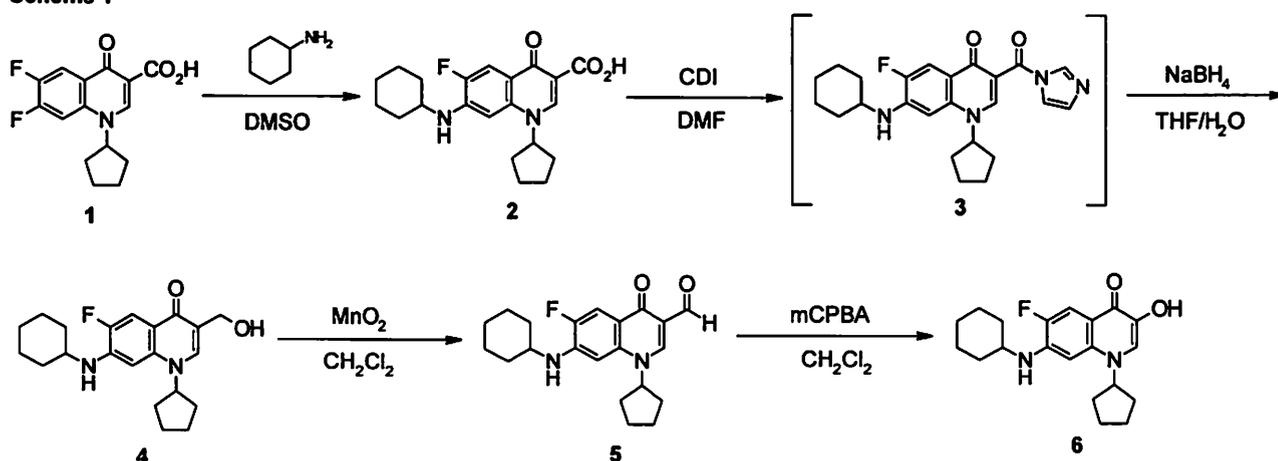
Process Research of an Antiplatelet Agent ASP1645 for Large Scale Production

Toshiyuki Sugimori,* Makoto Kasai, Norio Hashimoto
 Process Chemistry Labs., Astellas Pharma Inc.
 160-2, akahama, Takahagi, Ibaraki, 318-0001, Japan
 toshi-yuki.sugimori@jp.astellas.com

In this symposium, we present a process research of an antiplatelet drug candidate ASP1645. In the medicinal route, a large amount of MnO_2 and column purification were troublingly required to prepare a key intermediate 3-hydroxyquinolone (6). As a result of investigation, 3-acetylquinolone (8), which is readily prepared by methylation of weinreb amide (7), became a precursor of Baeyer-Villiger oxidation. It enabled us to produce the drug substance with high quality in large scale production.

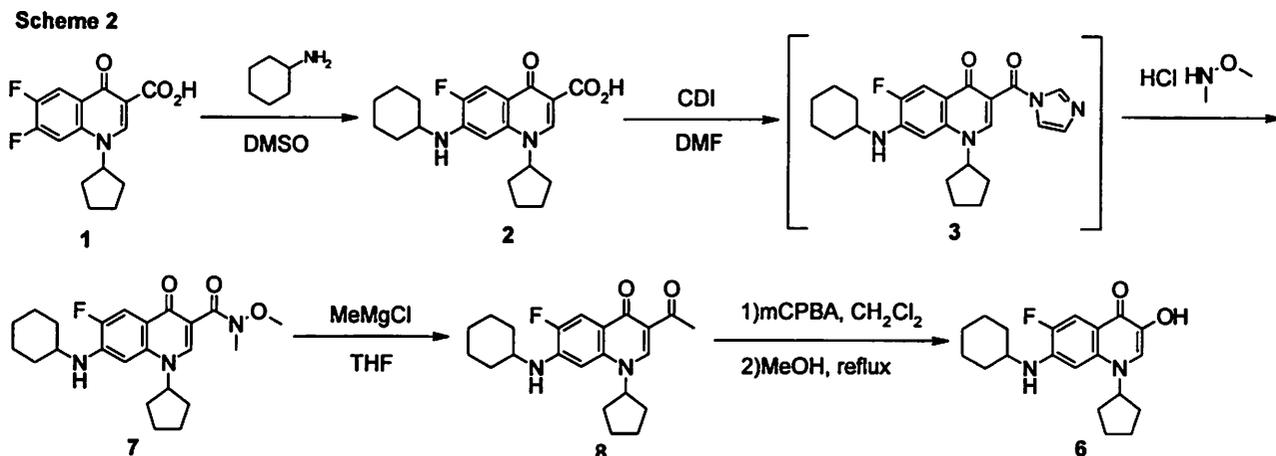
P2Y₁₂ 阻害活性を有し、抗血小板剤として期待される開発候補化合物 ASP1645 のプロセス研究結果を発表する。創薬段階におけるメディシナルルート (Scheme 1) では、鍵中間体 6 の前駆体であるアルデヒド 5 をカルボン酸 2 の $NaBH_4$ 還元および、 MnO_2 による酸化の 2 段階で合成していた。この合成法では、大過剰 (18 倍モル) 使用している MnO_2 のハンドリングや 6 のカラム精製実施等の、大量合成には不向きな問題点を含んでいた。

Scheme 1



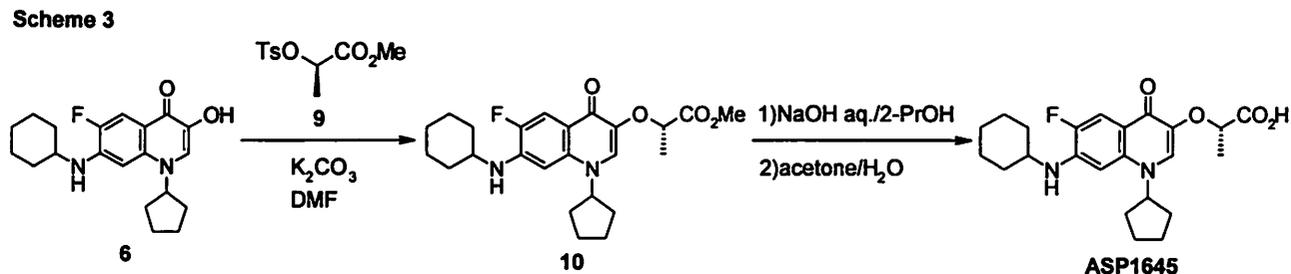
また MnO_2 の代替酸化剤として TEMPO (10 mol%) / H_5IO_6 (1 eq.)¹⁾ を検討したが、2 が 10% 以上生成し効率的にアルデヒド 5 を得ることはできなかった。

そこで我々はメチルケトン 8 を経由する以下の別途合成ルートの検討を行った (Scheme 2)。



Scheme 1 と同一中間体であるカルボン酸 2 を Weinreb amide 7 とし、メチルマグネシウムクロリドを用いたメチル化により、高収率 (87% for 3 steps)、高品質 (HPLC 面百値 99.5%) で 8 を合成した。続く Baeyer-Villiger 酸化²⁾ およびメタノール還流下の脱 Ac 化によって、収率 83%・HPLC 面百値 99.6% にて鍵中間体 6 を得た。さらに本合成法では、すべての工程においてカラム精製を実施せず、晶析操作によって化合物を単離しているため、数十 kg スケールでの合成が可能になった。

一方後半工程においては、D-(-)-乳酸由来の化合物 9 による鍵中間体 6 の α -アルキル化によりメチルエステル 10 を誘導し、続く加水分解反応および再結晶工程を経て ASP1645 を合成した (Scheme 3)。各工程の反応および晶析の各条件を最適化することにより、収率 81% (for 3 steps)、HPLC 面百値 99.9% で最終原薬が得られた。また化合物 9 を調製した Ts 化条件 (TsCl, TEA, TMA·HCl, toluene, 0°C)³⁾、および α -アルキル化反応・加水分解反応の各塩基性条件下においてもラセミ化は殆ど起こらず、最終体の光学純度は 99.6% ee であった。



本改良プロセスを用いてパイロットスケール製造を実施した結果、再現性良く高品質の ASP1645 (23kg) が得られ、臨床用原薬として供給することに成功した。

References

- 1) Sung S. K.; Kasi N. *Synlett* **2002**, 4, 616-618.
- 2) Rádl S.; Janichova, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1992**, 57, 188-193.
- 3) Yoshinori Y.; Yoshiko S.; Naoya A.; Shin O.; Yoo T. *Tetrahedron* **1999**, 55, 2183-2192.

キラル銅触媒を用いた DL- α -ヒドロキシリン酸類の不斉ベンゾイル化

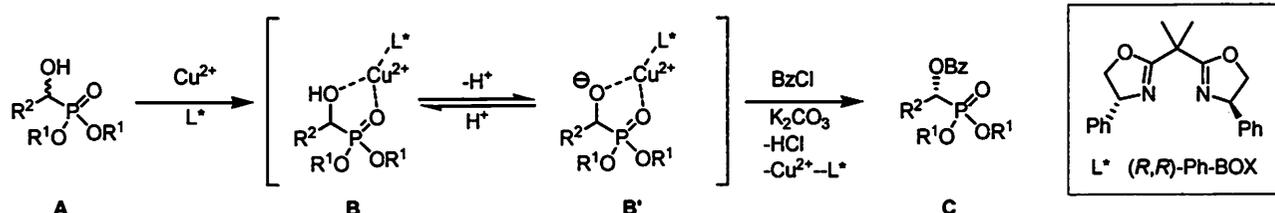
長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科
 ○森山敦・出水庸介・栗山正巳・尾野村治

Asymmetric benzylation of DL- α -hydroxyphosphonates with chiral copper catalyst

Atsushi Moriyama*, Yosuke Demizu, Masami Kuriyama, Osamu Onomura
 Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University
 1-14, Bunkyo-machi, Nagasaki, 852-8521, Japan
 onomura@nagasaki-u.ac.jp

The first efficient method for non-enzymatic kinetic resolution of DL- α -hydroxyalkanephosphonates which is based on recognition by copper(II) ion associated with (*R,R*)-Ph-BOX complex was accomplished to afford (*R*)- α -benzyloxyalkanephosphonates and (*S*)- α -hydroxyalkanephosphonates with moderate to high *s* values under mild conditions.

光学活性 α -ヒドロキシリン酸は、HIV プロテアーゼ阻害作用や抗菌作用のような生理活性を有する化合物の重要な前駆体となる。その合成法として、これまでにアルデヒドと亜リン酸エステルの不斉ヒドロキシリン酸化や、酵素を用いた速度論的光学分割法が報告されている。しかしながら、従来の方法では基質の適用範囲が狭いという問題点があり、ヘテロ原子を含む光学活性 α -ヒドロキシリン酸を合成する方法は報告されていなかった。ところで、当研究室ではこれまでに、キラル銅触媒を用いた 1,2-ジオール類¹⁾、及び 2-ヒドロキシアルカンアミド類²⁾ の速度論的光学分割に成功している。今回、本手法を用いて DL- α -ヒドロキシリン酸エステル A の非酵素的速度論的光学分割が高效率に進行することを見出したので報告する(Scheme 1)。



Scheme 1. Kinetic resolution of α -hydroxyalkanephosphonates with chiral copper catalyst.

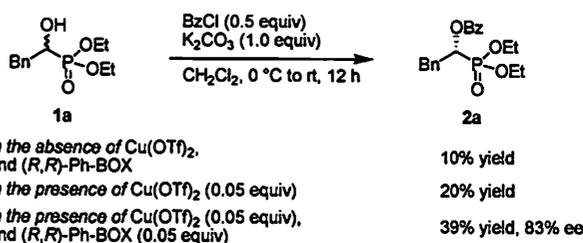
光学分割は塩基存在下、出発原料である DL- α -ヒドロキシリン酸エステルに触媒量のトリフルオロメタンスルホン酸銅(II) [Cu(OTf)₂]と(*R,R*)-(-)-2,2'-イソプロピリデンビス(4-フェニル-2-オキサゾリン) [(*R,R*)-Ph-BOX]を加え、0.5 当量の塩化ベンゾイルを用いて行った。

まず初めに、モデル化合物として 1-ヒドロキシ-2-フェニルエチルリン酸ジエチル(DL-1a)を用いて、キラル銅触媒による反応の加速効果を調べた(Scheme 2)。触媒の非存在下では、ベンゾイル化

の進行は非常に遅いが、Cu(OTf)₂、さらに (R,R)-Ph-BOX を加えるに従い生成物の収率が改善された。このことは、Cu(II)-(R,R)-Ph-BOX 複合体が基質を認識して、活性化していることを示している。

本反応の収率、選択性は塩基や溶媒の種類により大きく影響を受けることが分かった (Table 1)。塩基としてジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)を用いたところ全く生成物を与えなかった。炭酸塩は比較的良好な収率と選択性を与え、その中でも炭酸バリウムが最も良い結果を示した。さらに炭酸バリウムを用いて溶媒の検討を行ったところ、ハロゲン系と芳香族系の溶媒が良い結果を示し、特にクロロベンゼンが最高の選択性を与えた。

得られた最適条件下、様々な基質を用いて光学分割を行った (Table 2)。直鎖置換基をもつ基質 **1b-e** が素晴らしい選択性を与えたのに対し、三重結合を含む基質 **1f** は低い *s* 値を示した (entries 1-5)。また、分岐鎖置換基を含む基質 **1g-i** は良い選択性を与えたが、フェニル基をもつ基質 **1j** は全く反応が進行せず、ベンゾイル体 **2j** は得られなかった (entries 6-9)。特筆すべきことに、本手法はこれまで達成されていなかったヘテロ原子を含む基質 **1k-o** にも適用でき、良好な選択性で光学分割することに成功した (entries 10-14)。これら詳細について報告する。



Scheme 2. Benzoylation of DL-1a with or without catalyst

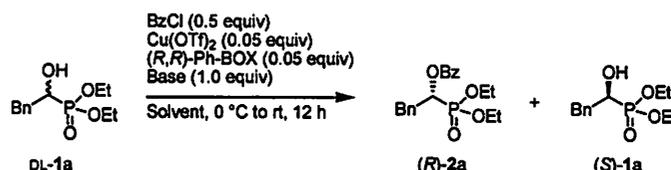


Table 1. Kinetic resolution of **1a**^{a)}

Entry	Solvent	Base	Product (R)-2a		Recovered (S)-1a		Selectivity <i>s</i>
			Yield (%)	ee (%) ^{b)}	Yield (%)	ee (%) ^{b)}	
1	CH ₂ Cl ₂	DIPEA	0	-	>99	-	-
2	CH ₂ Cl ₂	BaCO ₃	40	84	51	71	24
3	benzene	BaCO ₃	30	92	65	48	39
4	chlorobenzene	BaCO ₃	38	90	55	79	46

^{a)} DL-1a (0.5 mmol), Cu(OTf)₂ (0.025 mmol), (R,R)-Ph-BOX (0.025 mmol), BzCl (0.25 mmol), Base (0.5 mmol) in Solvent (3.0 mL) at 0 °C to rt for 12 h.

^{b)} Determined by HPLC.

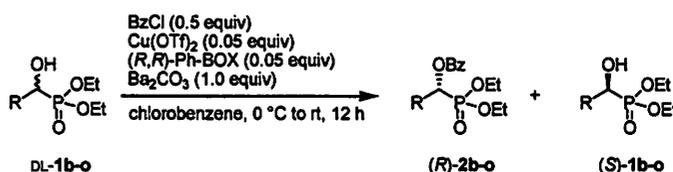


Table 2. Kinetic resolution of DL-a-diethylphosphite (DL-1a-n)^{a)}

Entry	R	Product (R)-2b-o		Recovered (S)-1b-o		Selectivity <i>s</i>
		Yield (%)	ee (%) ^{b)}	Yield (%)	ee (%) ^{b)}	
1	1b Me	2b 37	80	47	65	18
2	1c Et	2c 26	88	56	47	25
3	1d <i>n</i> Pr	2d 28	>99	68	37	286
4	1e (E)-CH ₃ CH=CH	2e 18	>99	73	27	259
5	1f Ph-C≡C	2f 45	42	47	41	4
6	1g <i>i</i> Pr	2g 40	84	60	50	19
7	1h <i>i</i> Bu	2h 20	94	64	32	44
8	1i Cyclohexyl	2i 32	88	67	42	24
9	1j Ph	2j 0	-	>99	-	-
10	1k ClCH ₂	2k 35	92	63	55	42
11	1l BnO(CH ₂) ₂	2l 30	95	65	39	57
12	1m CbzNH(CH ₂) ₂	2m 13	81	71	7	10
13	1n BocNH(CH ₂) ₂	2n 29	94	55	40	48
14	1o 2-furyl	2o 38	66	56	24	6

^{a)} DL-1b-o (0.5 mmol), Cu(OTf)₂ (0.025 mmol), (R,R)-Ph-BOX (0.025 mmol), BzCl (0.25 mmol), BaCO₃ (0.5 mmol) in chlorobenzene (3.0 mL) at 0 °C to rt for 12 h.

^{b)} Determined by HPLC.

1) Matsumura Y.; Onomura, O. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2052-2053.

2) Matsumura Y.; Onomura, O. *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 9080-9084.

安全な合成プロセス構築を可能にする最適触媒・反応条件探索法の開発

静岡大・工，スクリプス研究所

間瀬暢之・○柴垣文哉・田中富士枝・高部固彦

Efficient Search Method for Catalyst from Libraries
toward Establishing Synthetic Process with Safety

Nobuyuki Mase, Fumiya Shibagaki,* Fujie Tanaka, Kunihiko Takabe

Department of Molecular Science, Faculty of Engineering, Shizuoka University,

3-5-1 Johoku, Naka-ku, Hamamatsu 432-8561, Japan

tnmase@ipc.shizuoka.ac.jp

There is a strong demand on development and search method for a superior catalyst to create environmentally friendly industrial process based on green chemistry. Comprehensive experimental screenings require a lot of time, energy, and cost, whereas micro scale combinatorial screenings easily identify the best reaction condition. Here we report that we have developed OFF-ON fluorogenic aldehydes and imines that can be used for monitoring the progress of chemical bond formations and enabled a rapid assessment of catalytic activity.

有機化合物の工業的合成において、安全にかつ効率的に合成することはもっとも重要である。これを達成するために、触媒、添加剤、溶媒、温度、時間などの各種パラメータの組み合わせを検討し、さらにその仕込み、分離、精製、解析作業を繰り返さなければならず、多大な時間、労力、エネルギー、コストが必要であった。もしリアルタイムに反応をモニタリングでき、その反応性も同時に評価可能であれば、研究者の合成能力に依存した従来の手法を改善できる。今回炭素-炭素結合形成後に蛍光強度が増加する OFF-ON 型蛍光分子を新たにデザインし、効率的触媒・反応条件探索法の開発を行ったので報告する。

これまで炭素-炭素結合形成により蛍光強度の増加するイミド型蛍光分子を用いて 1,000 種類以上の反応条件のスクリーニングを行った結果、エナミン中間体を經由した四置換炭素形成にお

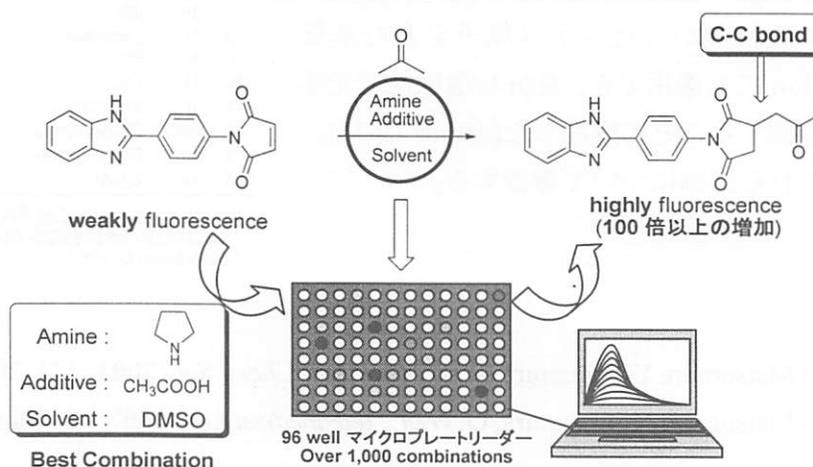


Figure 1. イミド型蛍光分子を用いた最適条件探索

ける最適条件を見出している (Figure 1)¹⁾。しかし、その適応範囲は狭く広範な有機素反応に対応できるものではなかった。

新たなデザインとして、三重項励起により消光基として働くホルミル基に着目した。まず 9-アントラアルデヒドを用いてアルドール反応を行ったところ、炭素-炭素結合の導入により強い蛍光の増大 (219 倍) が確認された (Figure 2)。しかし、アントラセン骨格の立体障害により反応速度が遅く、迅速なモニタリングに適さなかった。

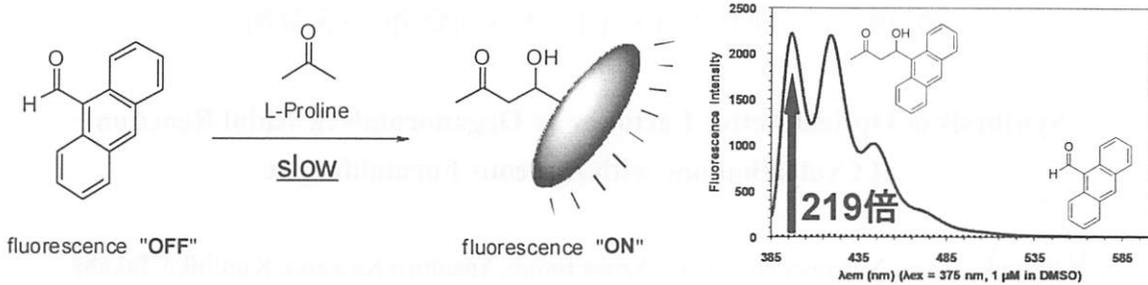


Figure 2. 9-アントラアルデヒドを用いたアルドール反応による蛍光強度差

ホルミル基と蛍光基団との間にベンゼン環と三重結合を導入することによりこの問題を解決した (Figure 3)。石英セル内にて反応の経時変化を測定したところ、単位時間あたり 39 倍に向上した。また、プレートリーダーを用いて多検体でのモニタリングを行ったところ、短時間 (15 分)、マイクロスケール (200 μL) にて明確な反応の差を確認した。この結果から、改良したアルデヒド型蛍光分子はプレートリーダーによる多検体でのモニタリングへも利用可能である。また本手法はアルドール反応以外のカルボニル基に対する反応 (還元反応、エポキシ化、メチル化、アリル化等) にも適用可能である。

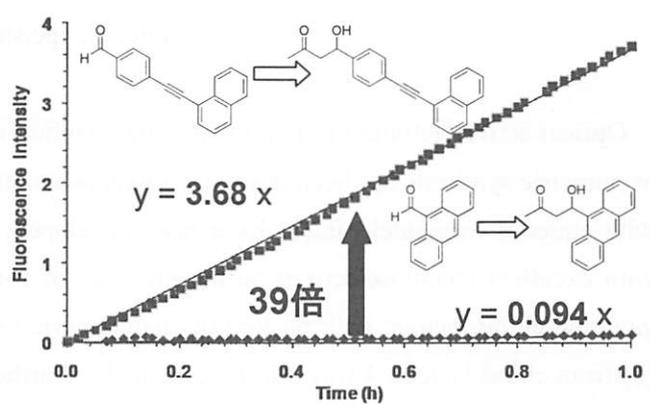


Figure 3. アルドール反応における経時変化

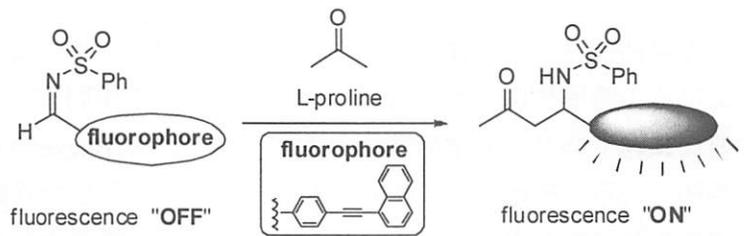


Figure 4. イミン型 OFF-ON 蛍光分子

さらに、アルデヒド型蛍光分子の応用として、イミン型 OFF-ON 蛍光分子を

合成した (Figure 4)。この結果、イミノ基に対する有機素反応 (マンニッヒ反応、還元反応、アザ Friedel-Crafts 反応、アザ Diels-Alder 反応等) にも対応可能となった。

OFF-ON 型蛍光分子を用いる多検体でのモニタリングにより、何らかの反応が進行し蛍光が観測された場合、新規な現象 (反応・触媒機能) の発見につながる可能性がある。このことが「偶然を必然にする化学への挑戦」へと発展することを期待する。

(1) Mase, N.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43* (18), 2420-2423.

ホルムアルデヒド水溶液とシクロアルカノンの有機分子触媒的

アルドール反応を利用した光学活性ラクトン類の合成

静岡大・工

間瀬暢之・○野代尚靖・井上 梓・河野靖弘・高部罔彦

**Synthesis of Optical Active Lactones by Organocatalytic Aldol Reaction
of Cycloalkanone with Aqueous Formaldehyde**

Nobuyuki Mase, Naoyasu Noshiro,* Azusa Inoue, Yasuhiro Kawano, Kunihiko Takabe

Department of Molecular Science, Faculty of Engineering, Shizuoka University,

3-5-1 Johoku, Naka-ku, Hamamatsu432-8561, Japan

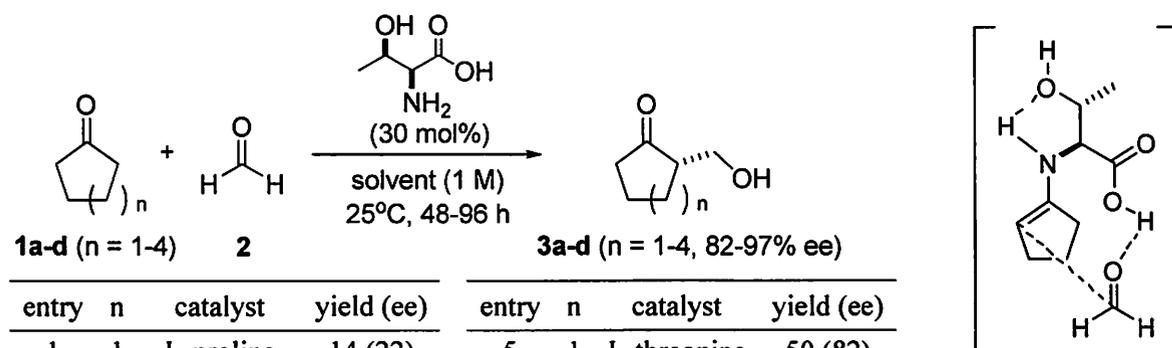
tnmase@ipc.shizuoka.ac.jp

Optical active lactones are important chiral synthon in aroma chemicals, and the development of efficient asymmetric synthesis has been desired. Organocatalytic direct asymmetric aldol reaction of cycloalkanones with aqueous formaldehyde (**2**) have been developed, which furnished the corresponding aldol product **3** with excellent enantioselectivity in the presence of L-threonine. Baeyer-Villiger oxidation of the aldol **3** gave the chiral lactone with no loss of enantiomeric excess. The formal synthesis of (*R*)-Jasmine lactone (**6**) from chiral lactone **4** was also investigated. Further chemical transformations of the lactone **7** gave the ϵ -decalactone (**9**).

光学活性ラクトン類はフレーバーやフレグランスとして需要の高い化合物群であり、ラクトンおよびその誘導体は天然物合成において鍵となる中間体である。その効率的な不斉合成法の開発は重要な課題であり、光学活性シクロアルカノンの Baeyer-Villiger 酸化によるラクトン合成は直截的な手法である。最近、シクロアルカノンにドナーとした直截的有機分子触媒的不斉アルドール反応が報告されており¹⁾、光学活性シクロアルカノン誘導体の合成が可能になってきた。しかし、シクロヘキサノン以外の報告例は少なく²⁾、光学活性ラクトン類合成上有用なシクロペンタノン (**1a**)についての報告例はこれまでにない。

本研究ではシクロペンタノン (**1a**)とホルムアルデヒド (**2**)の有機分子触媒的不斉アルドール反応を検討した (Table 1)³⁾。L-Threonine 存在下で最も効率的に反応が進行し (y. 42%, 82% ee)、これは分子内水素結合によりエナミンが安定化されたためと考えられる。さらに 1,4-dioxane 中で高収率、高エナンチオ選択的に α -ヒドロキシメチルケトン **3a** が得られた (y. 50%, 82% ee)。また、6員環だけでなく、これまでに報告例のない 7、8 員環ケトンにおいても同反応条件下で高エナンチオ選択的に反応が進行し、 α -ヒドロキシメチルケトン **3** が得られた (93-97% ee)。

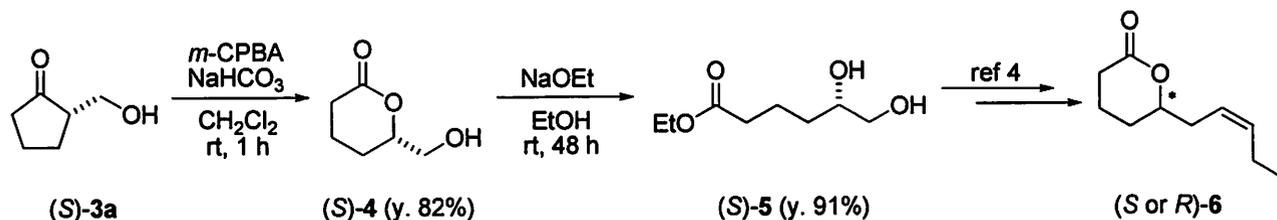
Table 1. Organocatalytic aldol reaction of cycloalkanone **1** with aqueous formaldehyde (**2**)



entry	n	catalyst	yield (ee)	entry	n	catalyst	yield (ee)
1	1	L-proline	14 (22)	5	1	L-threonine	50 (82)
2	1	L-cysteine	37 (57)	6	2	L-threonine	63 (93)
3	1	L-serine	6 (58)	7	3	L-threonine	31 (97)
4	1	L-threonine	42 (75)	8	4	L-threonine	47 (93)

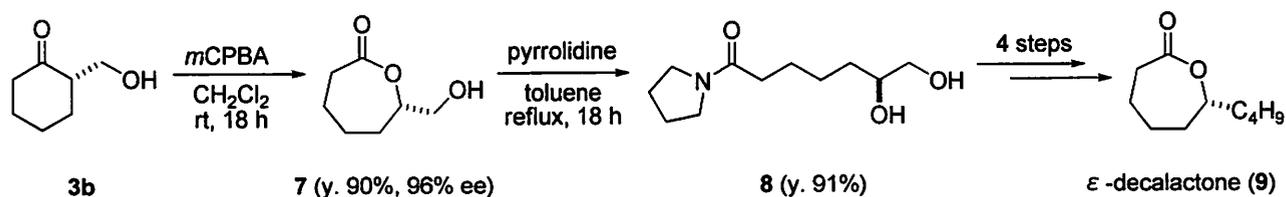
Solvent: CH₂Cl₂ (entries 1-4), 1,4-dioxane (entries 5-8)

得られたキラル α -ヒドロキシメチルケトン **3a** の Baeyer-Villiger 酸化により、光学純度を保持したままラクトン **4** を合成した。さらに、ラクトン **4** の開環反応を行い、ジヒドロキシエステル **5** を合成し、Jasmine lactone (**6**) の形式的合成を達成した (Scheme 1)⁴⁾。



Scheme 1. Formal synthesis of Jasmine lactone.

また、 α -ヒドロキシメチルケトン **3b** の Baeyer-Villiger 酸化により、光学純度を保持したままラクトン **7** を合成し、官能基変換することにより ϵ -decalactone (**9**) の合成も達成した (Scheme 2)。



Scheme 2. Synthesis of ϵ -decalactone.

- List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- (a) Córdova, A. *et al. Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6117. (b) Saito, S.; Yamamoto, H. *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1983. (c) Hayashi, Y. *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 958.
- Mase, N.; Inoue, A.; Nishio, M.; Takabe, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, in Press.
- Blaser, F.; Deschenaux, P. F.; Kallimopoulos, T.; Jacot-Guillarmod, A. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 787.

アンチ選択的動的不斉速度論分割を用いた天然型セラミドの化学合成

株式会社カネカ フロンティアバイオ・メディカル研究所

○田中辰佳・本田達也・大黒一美・満田勝

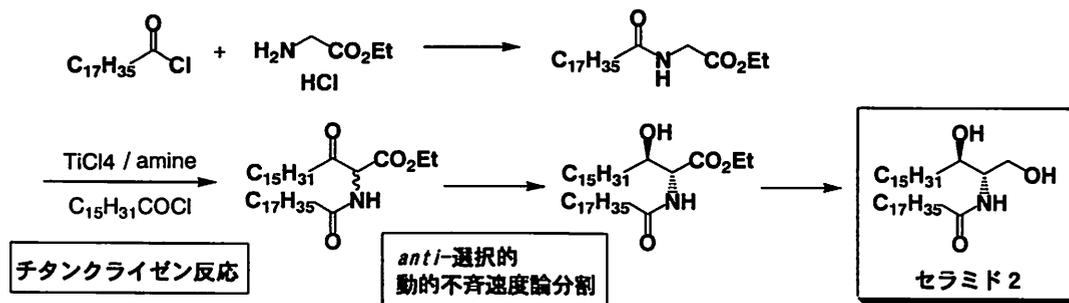
Novel Synthetic Process of Natural Ceramide
via *anti*-Selective Asymmetric Dynamic Kinetic ResolutionTatsuyoshi Tanaka*, Tatsuya Honda, Kazumi Okuro, Masaru Mitsuda
Frontier Biochemical and Medical Research Laboratories, Kaneka Corporation
1-8, Miyamae-machi, Takasago-cho, Takasago, Hyogo 676-8688, Japan

An efficient synthetic route to ceramide 2, an important natural compound with a barrier function in human skin, was developed. An asymmetric hydrogen transfer type reduction gave a successful result in a construction of the *anti*-stereogenic centers accompanied by dynamic kinetic resolution.

セラミド類は、皮膚の恒常性を維持するためのバリア膜を構成する生体成分である。近年、保湿効果および皮膚バリア機能の改善を期待したセラミド配合化粧品が広く市販されており、サプリメントとしての用途も広がっている。従来は牛皮脂から単離されたセラミドが様々な用途に使われていたが、BSE問題がクローズアップされて以来、動物由来のセラミドはほとんど使用されなくなった。植物由来のセラミドは、含有量が乏しく高純度品の取得が困難であり、また高価であることから、化学合成によるセラミド製造および安価大量供給が期待されている。しかし、天然型セラミドの主骨格部位は構築困難なアンチ型2点連続不斉中心を有し、効率的化学合成を難しくしている。

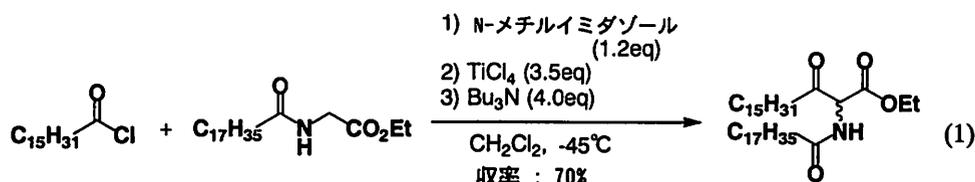
一方、 α -アミノ- β -ケトエステルの Ru-BINAP 触媒による不斉水素化反応を用いた動的速度論分割を経て、天然型セラミドを合成する方法が報告されているが¹⁾、この方法では不斉水素化がシン選択的に進行するため、水酸基の立体化学を反転してアンチ体に誘導する必要があった。

我々は Ru-TsDPEN 触媒を用いた不斉水素移動型還元反応により、従来困難とされてきた α -アミノ- β -ケトエステルのアンチ選択的な動的速度論分割が高エナンチオおよびジアステレオ選択的に進行することをみだし、これを用いた天然型セラミドの短段階プロセス開発に成功した。



1. チタンクライゼン反応による α -アミノ- β -ケトエステルの合成

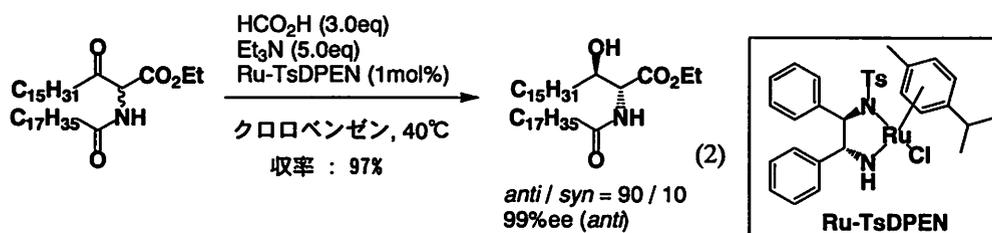
交差クライゼン反応を用いてセラミドの基本炭素骨格となる α -アミノ- β -ケトエステルを合成することとした。田辺らのチタンクライゼン反応条件下²⁾、グリシン誘導体と酸塩化物の反応を行ったところ、収率70%で目的とする交差クライゼン生成物が得られた(式1)。



さらに工業生産に向け、実用性を高めるべく極低温条件(-45°C)の回避や収率向上等の検討を重ねた結果、 -10°C の反応条件下、収率80%で効率よく目的生成物を得るに至っている。

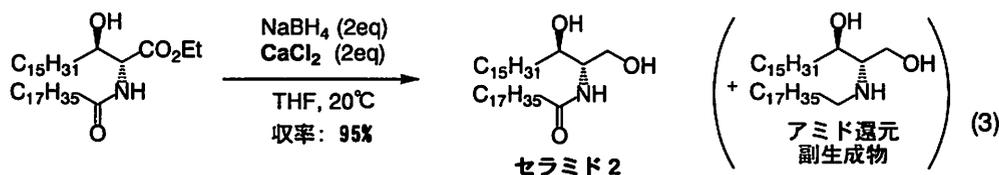
2. α -アミノ- β -ケトエステルのアンチ選択的還元反応

上記の方法で取得した α -アミノ- β -ケトエステルの不斉還元を検討した結果、Ru-TsDPEN触媒を用いる水素移動型の還元反応条件下³⁾、動的不斉速度論分割が進行し、目的とするアンチ還元体が高エナンチオかつジアステレオ選択的に得られることを見出した(式2)。 α 位に置換基を有する β -ケトエステルの不斉還元反応において、シン選択的に反応が進行する例は数多く報告されているが、アンチ選択的の反応例は極めて少ない。また、水素移動型反応は、耐圧缶などの特殊な反応設備を必要とせず、安全かつ簡便に工業生産を実施できる点で優れた方法である。



3. α -アミノ- β -ヒドロキシエステルのエステル還元反応

セラミド合成の最終段階であるエステル還元反応において、当初は α 位立体配置の顕著な異性化や約30%におよぶアミド還元体の副生成が問題となった。しかし、水素化ホウ素ナトリウムの還元条件に塩化カルシウム共存させることにより、これら2つの問題を解決した(式3)。



以上のようにして、汎用原料よりわずか4段階の反応からなるセラミド2の高効率的プロセス開発に成功した。本法で取得したセラミド2は、晶析を一度実施するだけで、光学純度、化学純度共に99.5%以上にすることができる。尚、本法はセラミドだけでなくスフィンゴシン類縁構造を有する様々な生理活性物質の合成に応用できるものと期待している。

1) 松田 洋幸、山本 健、佐藤 敏弥、特許第2976214号

2) Misaki, Nagase, Matsumoto, Tanabe *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 2854.

3) Hashiguchi, Fujii, Takehara, Ikariya, Noyori *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 7562.

パラジウム炭素を触媒とする不均一系ラロック-インドール合成

岐阜薬科大学 創薬化学大講座 薬品化学研究室

○筒井梓・青柳聡夏・森重樹・前川智弘・門口泰也・佐治木弘尚

Heterogeneous Larock indole synthesis catalyzed by palladium on carbon

Azusa Tsutsui*, Satoka Aoyagi, Shigeki Mori, Tomohiro Maegawa, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki

Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University

5-6-1 Mitahora-higashi, Gifu, 502-8585, Japan

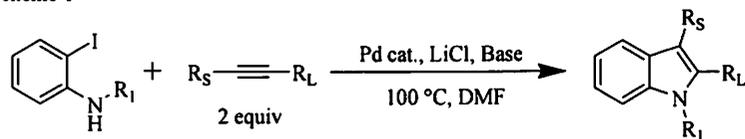
yakuhin@gifu-pu.ac.jp

The indole nucleus is an important partial substructure of numerous natural products and biological active compounds. Larock indole synthesis is a palladium-catalyzed heteroannulation of 2-iodoanilines with disubstituted-alkynes to afford corresponding 2,3-disubstituted indoles as one-pot reaction. Previous protocols use homogeneous catalysts, which are difficult to remove from reaction mixtures, together with LiCl. Although heterogeneous catalysts have a lot of advantages such as recoverability, reusability, and non-metal residual property, they have never been applied for the Larock indole synthesis. In this presentation, we report a LiCl-free Pd/C-catalyzed Larock indole synthesis.

【研究背景】

インドール骨格は天然物や医薬品をはじめとする多くの物質の基本骨格であり、簡便なインドール環構築法の開発は重要な研究課題である。Fisher インドール合成法が置換インドールの調製に汎用されているが、原料となるアリアルヒドラジンは毒性が高く比較的不安定であるとともに、二段階の反応を必要とするなどいくつかの問題点がある。最近 Larock らは均一系 Pd 触媒、塩基及び塩化リチウム存在下、

Scheme 1

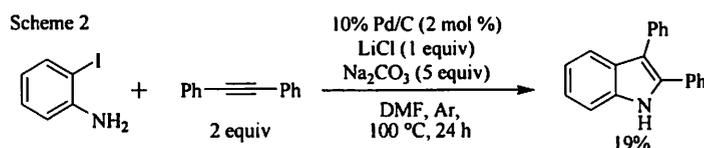


2-ヨードアニリン誘導体とジ置換アセチレンから 2,3-二置換インドール誘導体を一段階で合成する手法を開発した(Scheme 1)。しかし、均一系 Pd 触媒の反応系からの除去が困難であ

るとともに、吸湿性が高く取り扱いが困難な塩化リチウムの添加が必須であった。近年、回収・再利用が可能で生成物中に金属が残留しない不均一系触媒による合成法の開発が望まれている。不均一系触媒による Larock インドール合成はこれまでに報告例がないことから、Pd/C を触媒とした手法の開発に着手した。

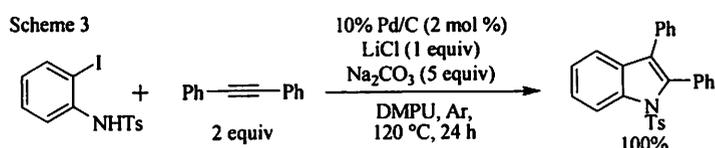
【実験結果】

DMF 中 2-ヨードアニリンをジフェニルアセチレン、10% Pd/C、塩化リチウム及び炭酸ナトリウムとともに 100 °C で攪拌したところ、低収率ながら目的とするインドール誘導体を得ることができた(Scheme 2)。



収率が低い理由として、DMF の熱分解により生成するジメチルアミンや基質である 2-ヨードアニリン由来窒素原子の Pd への配位に基づく触媒毒作用が考えられる。そこで、アニリンのアミノ基をトシル保護した後、

DMPU 中 120 °C で加熱したところ反応は定量的に進行した(Scheme 3)。ところが、6-ドデシンを基質とした場合には、目的物との分離が困難な副生成物が認められたため、塩基と溶媒について再度最適化し、Pd/C を 5 mol % に増量した結果、NMP 中酢酸ナトリウムを塩基とした場合に目的物が定量的に得られた(Entry 1, Table 1)。



また、LiCl の添加なしに反応が定量的に進行することが明らかとなった(entry 2)。次に、様々なアセチレン誘導体を基質として適用性を検討した。ジアルキルアセチレンやジフェニルアセチレンを基質とした場合には、いずれも収率良く目的とするインドール誘導体を得ることができた(entries 2-4)。

Table 1

Entry	R ₁	R ₂	Time (h)	Yields (%)
1	Pent	Pent	24	100 ^a
2	Pent	Pent	3	100
3	Pr	Pr	6	90
4	Ph	Ph	8	94 ^b
5	Ph	H	12	70 (100:0)
6	Bu	H	2	92 (89:11)

^a The reaction was performed in the presence of LiCl (1 equiv).

^b The usage of the alkyne was reduced (2 equiv).

モノフェニルアセチレンの反応では 2-フェニルインドール誘導体が位置選択的に生成した(entry 5)。一方、1-ヘキシシンからは 2-ブチルインドールと 3-ブチルインドールの

混合物が得られた(entry 6)。一置換アセチレンを用いたラッキーインドール合成では、菌頭反応により生成したアリールアルキン中間体が分子内環化して 2-置換インドールが選択的に合成されることが示されている¹。今回 3-置換インドールの副生が認められたことから、菌頭反応を経由しない段階環化ルートの存在が示唆された。

以上、Pd/C を触媒とする不均一系ラッキーインドール合成法の開発に成功した。本反応は一置換及び二置換アセチレンを原料としたインドール合成法として適用可能である。また、吸湿性が高く取り扱いが困難な塩化リチウムの添加が不要であり、不均一系の Pd/C を触媒としているため工業的な応用が期待される。

【Reference】¹ L. Xu. et al., *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 5159

パラジウム炭素を触媒とする不均一系 Stille カップリング反応

岐阜薬大・薬品化学研究室

○矢部雄貴・藤田有希・前川智弘・門口泰也・佐治木弘尚

A Heterogenous Stille Coupling Using Palladium on Charcoal

Yuki Yabe*, Yuki Fujita, Tomohiro Maegawa, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki

Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University.

5-6-1 Mitahorahigashi, Gifu 502-8585, Japan

yakuhin@gifu-pu.ac.jp

Stille reaction, a palladium catalyzed cross-coupling between organotin reagents and organohalides, has been widely used for the synthesis of functional and bioactive materials. Palladium on charcoal (Pd/C) is a widely applicable and environmentally- and ecologically-friendly heterogenous catalyst due to accessible, air stable, reusable, and residual metal-free properties. When Pd/C was employed for the coupling reaction of ethyl 4-bromobenzoate with tetraphenyltin (1.0 equiv) in hot NMP at 90 °C, ethyl 4-phenylbenzoate could be obtained. Interestingly, the Pd/C catalyzed Stille cross-coupling reaction was effectively promoted by an additive such as LiCl, TBAF or LiF.

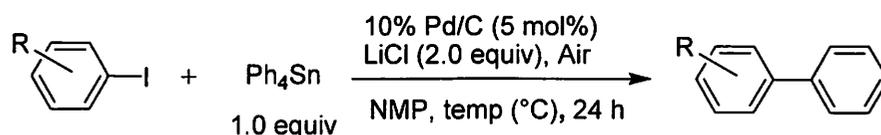
Stille カップリングは、有機スズ化合物と有機求電子化合物とのパラジウム(Pd)触媒による炭素-炭素結合形成反応であり、医薬品をはじめとする生物活性物質や機能性材料の合成に幅広く利用されている。



$\text{R}^1 = \text{alkenyl, aryl, acyl}$ $\text{R}^2 = \text{allyl, alkenyl, aryl}$ $\text{X} = \text{Cl, Br, I, OTf, OPO(OR)}_2$

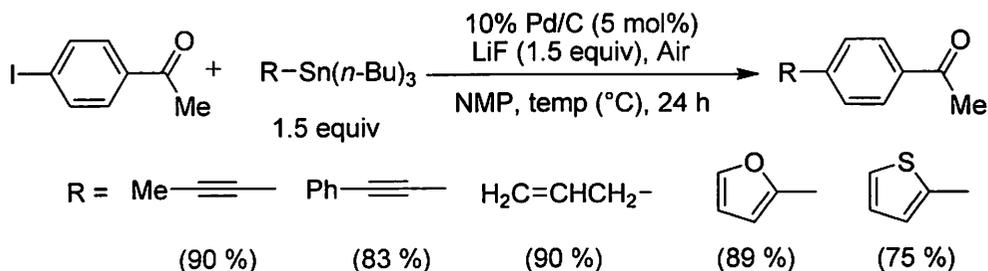
Stille カップリングでは、溶媒に溶解する均一系 Pd 触媒が使用されてきたが、「触媒の空気中での安定性」や「生成物中への Pd 金属の残留」が問題となる。一方、金属が担体に担持された不均一系 Pd 触媒は反応後の単純な濾過のみで回収・再利用可能であり、生成物中に Pd がほとんど残留しないことから、コストのみならず環境的にも優れている。不均一系 Pd/C を用いた Stille カップリングに関する報告例は既にあるが(Roth *et al. Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2191)、反応系に毒性の高いトリフェニルヒ素やヨウ化銅を添加する必要がある、プロセス化学的観点から工業的大量合成法としての適用は困難である。かかる背景から、有毒な添加物を必要としない不均一系 Pd/C 触媒による環境負荷低減型 Stille カップリング反応を開発すべく研究に着手した。

まず、4-ブロモ安息香酸エチルと2当量のテトラフェニルスズによるカップリングをモデルとして、溶媒や反応温度等を最適化したところ、10% Pd/C 存在下、*N*-メチル-2-ピロリドン(NMP)中 90 °C で24時間攪拌することで、目的とするカップリング成績体が 87%の収率で得られることが明らかとなった。またこの反応に TBAF あるいは LiCl を添加したところ、反応効率が著しく向上し、2当量使用していたスズ化合物も1当量まで減量することができた。続いてハロゲン化アリールとして4-ヨードアセトフェノンを用いたところ、添加剤無しでは90 °C で65%であった収率が、LiCl の添加により50 °C で88%まで向上した。そこで LiCl 存在下、様々なヨウ化アリールとテトラフェニルスズとのカップリングを検討した結果、反応温度を調整することで芳香環上の官能基の種類(電子求引性・供与性)や置換位置に関わらず、対応するビフェニル誘導体が高収率で生成した。



R = 4-COMe, 4-CN, 4-OMe, 3-NO₂, 3-OMe, 2-OMe
(88 %) (88 %) (79 %) (90 %) (92 %) (86 %)

更に本反応では、トリブチルビニルスズやトリブチルフェニルスズなどのトリブチルスズ誘導体とのカップリングも可能であり、例えば4-ヨードアセトフェノンとトリブチルビニルスズとの反応は、反応系に LiF を添加することで極めて効率的に進行した(85%)。なお、この反応は様々なトリブチルスズ誘導体のカップリングに適用することができ、ビニル基およびアルキニル基が置換したいずれのスズ試薬を使用した場合でも目的とするカップリング体が得られた。更にフラン環やチオフェン環など、Pd に対する触媒毒性が懸念される複素環スズ化合物のカップリングも高収率で進行し、対応する複素環ビアリールを得ることに成功した。



現在、更なる基質適用性の拡大を目的として研究を継続している。本法では、単純な濾過のみで回収、再利用できる不均一系 Pd/C を使用しており、更にリガンドフリーで反応が進行することから、操作性や経済性に優れ、医薬品、生物活性物質あるいは機能性材料の工業的大量合成法としての応用が期待される。

パラジウム炭素を触媒とするアルキンからジケトンへの酸化反応

岐阜薬科大学創薬化学大講座 薬品化学研究室

○ 田久保優人・森重樹・柳瀬考由・前川智弘・門口泰也・佐治木弘尚

Diketone syntheses from alkynes using Pd/C catalyst

Masato Takubo,* Sigeki Mori, Takayoshi Yanase, Tomohiro Maegawa, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki

Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University

5-6-1 Mitahora-higashi, Gifu, 502-8585, Japan

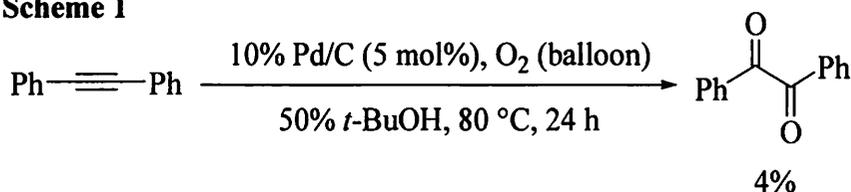
yakuhin@gifu-pu.ac.jp

Benzil (1,2-ethanedione), which has been used as a photosensitive agent, has drawn the great interest for the expectation of clinical use, since it selectively inhibits carboxylesterase isoforms. Although several synthetic methods for the preparation of benzil by the oxidation of 1,2-diarylalkynes were reported, the development of a safe and reliable method without homogeneous catalysts is demanded. Palladium on carbon (Pd/C), which is widely used for the hydrogenation, is recognized as an environmentally-benign catalyst because of its recoverability, reusability, and non-metal residual property. We found the use of a catalytic amount of Pd/C with dimethyl sulfoxide (DMSO) at 120 °C under O₂ atmosphere led to the smooth formation of benzil derivatives from diarylalkyne derivatives.

ベンジル誘導体はイミダゾールやトリアゾールなどのヘテロ環化合物の合成中間体、軟鋼材の酸腐食防止剤あるいは光増感剤など様々な用途で使用されている。また、エステル部位を有する医薬品(タミフルなど)の代謝に関わる加水分解酵素を選択的に阻害することが明らかとなり、医薬品開発への適用が期待されている。¹ ベンジル誘導体はベンゾインやヒドロキシベンゾインの酸化反応で合成される。最近では、菌頭反応で容易に合成されるアルキン誘導体を均一系遷移金属触媒 (FeBr₃²あるいはPdCl₂³)存在下 DMSO で酸化する手法が検討されている。しかし、均一系触媒は反応後の分離・回収・再利用が困難で、生成物中に残留しやすいため工業的適用は困難である。一方、不均一系触媒の使用によりこれらの欠点を排することができるが、パラジウム炭素触媒下、塩化銅(II)あるいは臭化銅(II)と DMSO を用いる方法が報告されている。⁴ 今回我々はジアリールアルキンを基質とした銅試薬を必要としない、DMSO 中酸素雰囲気下での Pd/C 触媒的ベンジル合成法を報告する。

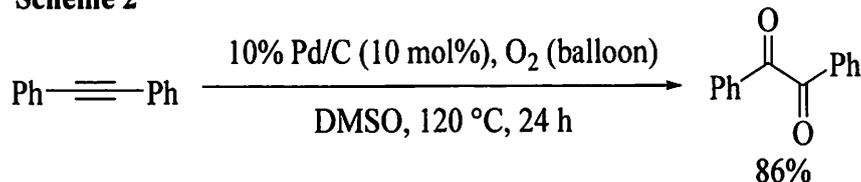
50% *t*-BuOH 中、ジフェニルアセチレンを 5 mol% の 10% Pd/C とともに酸素雰囲気下 80 °C で加熱攪拌した

Scheme 1



ところ、低収率(4%)ではあるがベンジルが生成することを見出した (Scheme 1)。そこで反応条件の最適化(溶媒及び活性炭担持型遷移金属触媒の種類や反応温度)を詳細に検討した結果、10 mol%

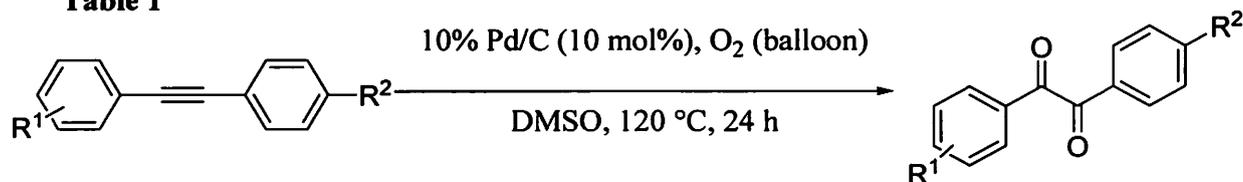
Scheme 2



のPd/Cを触媒としてDMSO中120 °Cで反応することで最も効率的にベンジルが得られることが明らかになった。(Scheme 2)。この反応条件はメチル基やメトキシ基に代表さ

れる電子供与性基あるいはニトロ基やアセチル基などの電子求引性基を芳香環上に有する様々なジアリールアルキンの酸化反応に適用可能であり、対応するベンジル誘導体を良好な収率で得ることができる(Table 1)。

Table 1



Entry	Substrate		Yield (%) ^a	Entry	Substrate		Yield (%) ^a
	R ¹	R ²			R ¹	R ²	
1	H	H	86	7	4-CN	H	49
2	4-Me	H	74	8	4-NO ₂	H	41
3	4-MeO	H	85	9	4-MeO	NO ₂	62
4	3-MeO	H	77	10	4-MeO	Ac	74
5	2-MeO	H	61	11	4-MeO	MeO	83
6	4-Cl	H	76				

^a Isolated yield.

以上 10% Pd/C を触媒とするジアリールアルキンからベンジル誘導体を合成する一般的手法の開発に成功した。現在検討中である大気雰囲気下での反応と反応機構の考察を合わせて報告する。

[References]

- 1) Harada, T.; Nakagawa, Y.; Wadkins, R. M.; Potter, P. M.; Wheelock, C. *Bioorg Med Chem.* **2009**, *17*, 149.
- 2) Calarke, H. T.; Dreger, E. E. *Org. Synth.* **1941**, *1*, 87.
- 3) Giraud, A.; Provot, O.; Peyrat, J.-F.; Alami, M.; Brion, J.-D. *Tetrahedron.* **2006**, *62*, 7667.
- 4) Yubusov, M. S.; Filimonov, V. D. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2119.
- 5) Yubusov, M. S.; Krasnokutskaya, E. A.; Vasilyeva, V. P.; Filimonov, V. D.; Chi, K.-W. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1995**, *16*, 86.

アジリジニウムイオン中間体を利用する

trans-3,4-二置換ピロリジンの実用的合成法

アステラス製薬 (株) 合成技術研究所

○大東篤・菊地孝

A Practical and Efficient Synthesis of *trans*-3,4-Disubstituted Pyrrolidine
via an Aziridinium Ion Intermediate

Atsushi Ohigashi*, Takashi Kikuchi

Process Chemistry Labs, Astellas Pharma Inc.

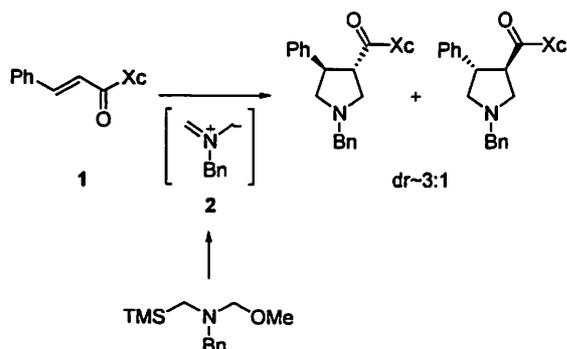
160-2, Akahama, Takahagi, Ibaraki, 318-0001, Japan

atsushi.oohigashi@jp.astellas.com

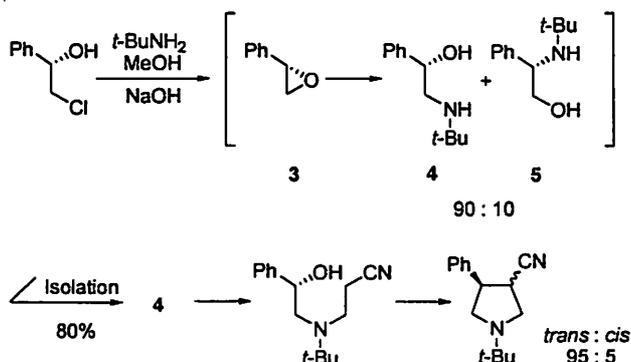
A practical and efficient synthesis of *N*-benzyl-*trans*-3,4-disubstituted pyrrolidine **14**, a key chiral building block for the synthesis of biologically active compounds has been developed. The five steps chromatography-free synthesis of optically pure pyrrolidine **14** achieved a 80% overall yield from commercially available (*R*)-styrene oxide via an aziridinium ion intermediate **10**. This highly efficient process could be successfully demonstrated at pilot scale with 8.5 kg input of (*R*)-styrene oxide (**6**) per batch.

trans-3,4-二置換ピロリジンは凝固第 X 因子阻害剤や CCR5 受容体拮抗剤など数多くの生理活性物質のキラルビルディングブロックとして利用されている。*trans*-3,4-二置換ピロリジンの合成例は数多く報告されているが、その大部分はアゾメチンイリド **2** とキラル補助基を導入したオレフィン **1** との不斉 1,3-双極子付加環化反応である¹⁾。本反応はジアステレオ選択性が低く、カラムクロマトグラフィーによるジアステレオマーの分離が必要等、プロセス化学上の多くの課題がある。

1,3-Dipolar Cycloaddition



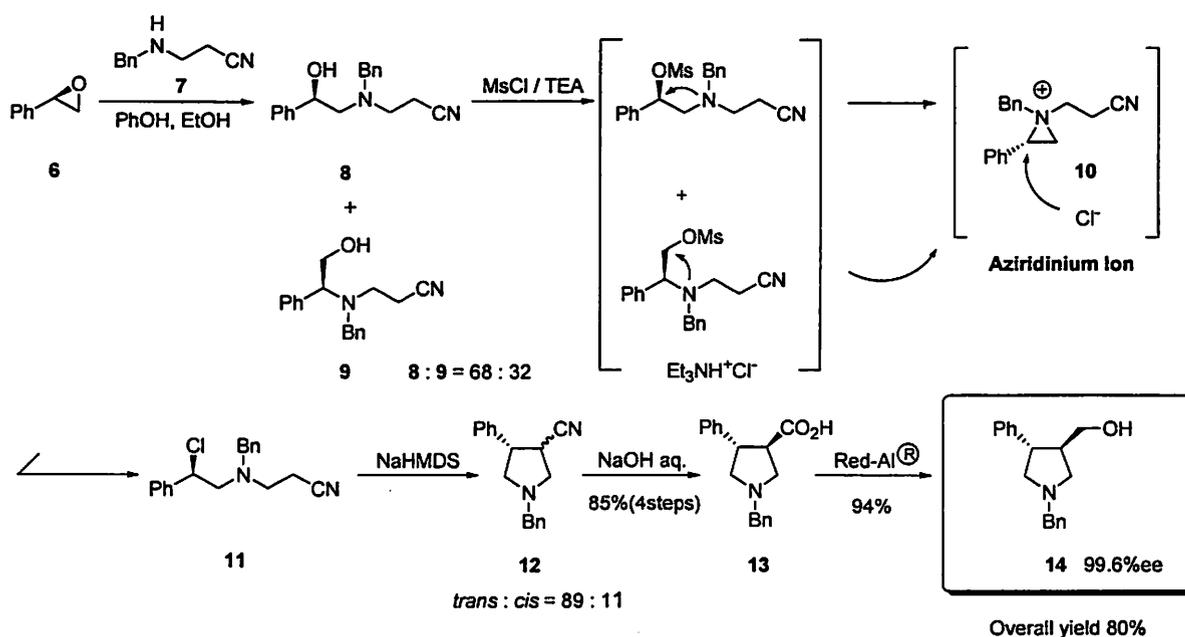
Nitrile Anion Cyclization



一方、ニトリルアニオンによる分子内環化反応が報告されたが²⁾、*tert*-ブチルアミンの嵩高さにより中間体(5)-スチレンオキシド 3 の開環反応における位置選択性を制御していることや、位置異性体 5 を簡便に除去するためにはアミノアルコール 4 は結晶性化合物であることが重要な点で適用範囲が限定されていた。

これに対し我々は、大量に入手可能な(*R*)-スチレンオキシド 6 を出発原料とし、アジリジニウムイオン中間体 10 を経由することによって、*N*-ベンジル-3,4-*trans*-二置換ピロリジン 14 の実用的合成法を開発することに成功した。すなわち、3-(ベンジルアミノ)プロピオニトリル 7 による 6 の開環反応は油状のアミノアルコール 8 と 9 の混合物を与え、これらは MsCl/TEA の存在下、共通のアジリジニウムイオン中間体 10 を形成し³⁾、続く位置および立体選択的クロル化反応によりクロル化合物 11 へと収束できた。クロル化合物 11 は NaHMDS の存在下、分子内環化反応によりピロリジニトリル 12 (*trans*:*cis* = 89:11)を与えた。ピロリジニトリル 12 は NaOH 水溶液条件下、エピメリ化を伴いながら加水分解し、所望の *trans* 立体配置を有するピロリジンカルボン酸 13 へと収束できた。次いで Red-Al[®] による還元反応により、総収率 80%で光学的に純粋なピロリジン 14 へ導くことに成功した。さらに、本法はパイロットプラントスケールにおいても高い再現性を示した。

今回開発したピロリジン 14 の合成法は従来法と比較し、1)入手容易なキラルソースを出発原料とする、2)カラムクロマトグラフィーによる精製が不要、3)再現性良く高収率で目的物が得られる点で優れた製法である。



1) Karlsson, S.; Han, F.; Högberg, H.; Caldirola, P. *Tetrahedron:Asymmetry* **1999**, *10*, 2605.

2) Chung, J. L.; Cvetovich, R.; Amato, J.; McWilliams, J. C.; Reamer, R.; DiMichele, L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3592.

3) Chuang, T.-H.; Sharpless, K. B. *Helv. Chim. Acta.* **2000**, *83*, 1734.

マロン酸ジエステルとその誘導体の実用的モノ加水分解反応

Department of Chemistry and Biochemistry

Texas Tech University

○庭山聡美、Hanjoung Cho

Practical Selective Monohydrolysis of Dialkyl Malonates and Their Derivatives

Satomi Niwayama,* Hanjoung Cho

Department of Chemistry and Biochemistry,

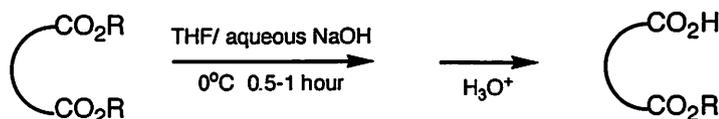
Texas Tech University, Lubbock, TX 70409-1061, U. S. A.

E-mail: satomi.niwayama@ttu.edu

Half-esters are very versatile building blocks in organic synthesis. In particular, half-esters of malonic acids and their derivatives are frequently applied to synthesis of a variety of significant compounds, but they are still difficult to obtain because of potential decarboxylation. Here we applied the selective monohydrolysis reaction we reported earlier to production of a series of half-esters of malonic acids and their derivatives. Several half-esters were obtained even on a mole scale. The conditions of this selective monohydrolysis reaction are environmentally benign and practical, requiring only inexpensive reagents, and therefore the synthetic utility of this reaction is expected.

対称ジエステルの片方のエステル基のみを選択的に加水分解される事によって得られるハーフエステルは有機合成化学にはきわめて重要なシントンである。特にマロン酸やその誘導体のハーフエステルは種々の医薬品、天然物その他の重要な化合物の合成に頻繁に用いられているが、その合成にあたっては脱炭酸などのような副反応が予測されるため、その合成はそれほど簡単ではない。酵素反応は結果の予測が困難であり、また従来の鹼化反応ではハーフエステルとジカルボン酸、原料ジエステルの複雑な混合物が得られる事が多く、高収率でハーフエステルが得られる例は限られていた。¹ しかし我々は以下の反応を用いることによって、様々な対称ジエステルが高収率で選択的にモノ加水分解することを報告している(図1)。²⁻⁷

Scheme 1



この反応は従来の鹼化反応に比べ、反応溶媒をアルコールから水に変え、共溶媒としてTHFなどの比較的高極性の非プロトン性溶媒を用いて0°Cという低温で行うという非常に簡単なものであるが、種々の対称ジエステルにおいて、高収率で対応するハーフエステルを得ることに成功している。本反応は有機化合物の水への馴染みにくさを利用して、水溶媒中で、有機溶媒中では起こりえなかった高選択性、高収率を示す実用的なデシメトリゼーション反応を展開させた最初の例である。

我々はこの反応を種々のマロン酸のハーフエステルの合成に応用した(表1)。⁶ いくつかのハーフエステルについてはmolスケールでの大量合成にも成功している。⁷ 本発表ではこの反応の詳細について報告する。本反応は環境にも優しく低コストでありプロセス化学への有用性が期待される。

Table 1 Selective monohydrolysis dialkyl malonate derivatives

1) THF or CH₃CN/H₂O
aqueous base, 0°C

2) H₃O⁺

R=Me, Et, Pr
R'=H, Me, Ph
1-7

1a-7a

entry	diester	base	eq.	time	half-ester (%) ^a	entry	diester	base	eq.	time	half-ester (%) ^a
1		KOH	0.8	1 h	84	11		KOH	1.2	1.75 h	97 (3)
2		NaOH	1.2	1 h	83 (5)	12		NaOH	1.2	1.75 h	98 (2)
3		KOH	0.8	1 h	90	6					
4		NaOH	1.0	1 h	86 (3)	13		KOH	1.2	1 h	95 (5)
5		KOH	0.8	1 h	91 (8)	14		NaOH	1.2	1 h	95 (5)
6		NaOH	1.0	0.5 h	92 (8)	7					
7		KOH	1.2	1.5 h	94 (2)	15		KOH	1.2	5 h	94 (4)
8		NaOH	1.2	1.5 h	93 (6)	16		NaOH	1.2	5 h	86 (13)
9		KOH	1.2	1.5 h	96 (2)	8					
10		NaOH	1.2	1.5 h	96 (4)	17 ^b		KOH	0.8	33 h	77 (22)
						18 ^b		NaOH	0.8	33 h	68 (32)
						9					

^aIsolated yield of the half-ester. The recovered diester is shown in the parentheses (%).

^bAcetonitrile was used instead of THF as a co-solvent.

<参考文献>

- マロン酸のハーフエステルの合成法として例えば以下の例が報告されている。(a) Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5897-5905. (b) Vecchi, A.; Melone, G. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 109-110. (c) Strube, R. E. *Org. Synth.* **1963**, Col. Vol. IV, 417-419. (d) Hutchinson, C. R.; Nakane, M.; Gollman, H.; Knutson, P. L. *Org. Synth.* **1990**, Col. Vol. VII, 323-326.
- (a) Niwayama, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5834-5836.
(b) *Chemical and Engineering News*, January 22nd issue, 2001, 92-94.
- Niwayama, S. WO 2008/150487, December 11, 2008
- 庭山聡美、有機合成化学協会誌, **2008**, *66*, 983-994.
- Niwayama, S.; Wang, H.; Hiraga, Y.; Clayton, J. C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8508-8510.
- Niwayama, S.; Cho, H.; Lin, C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4434-4436.
- Niwayama, S.; Cho, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 508-510.

硝酸銀触媒を用いた *o*-アルキニルアニリンの 分子内環化反応によるインドールの合成

学習院大学理学部

Mohamed Soliman Mohamed Ahmed · ○野口 英孝 · 森 啓二 · 秋山 隆彦

Preparation of Indoles by Intramolecular Cyclization of *o*-Alkynylanilines Catalyzed by Silver Nitrate

Mohamed Soliman Mohamed Ahmed, Hideyuki Noguchi*, Keiji Mori, Takahiko Akiyama

Department of Chemistry, Faculty of Science, Gakushuin University,

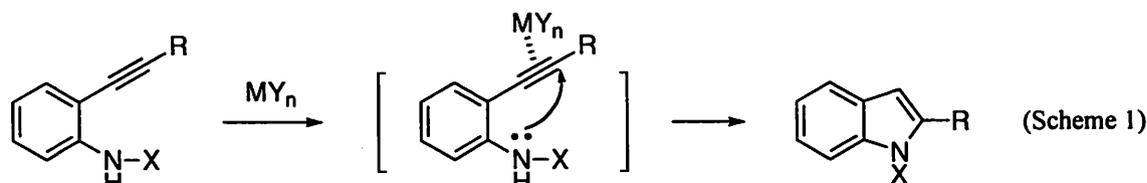
1-5-1 Mejiro, Toshima-ku, Tokyo, 171-8588, Japan

takahiko.akiyama@gakushuin.ac.jp

o-Alkynylanilines underwent intramolecular cyclization by means of 2 mol% silver nitrate in THF to give 2-substituted indoles in high yields. In the presence of nitroalkene, the in-situ generated indole underwent Friedel-Crafts alkylation with nitroalkenes smoothly to give the corresponding adducts in high yields.

[序論]

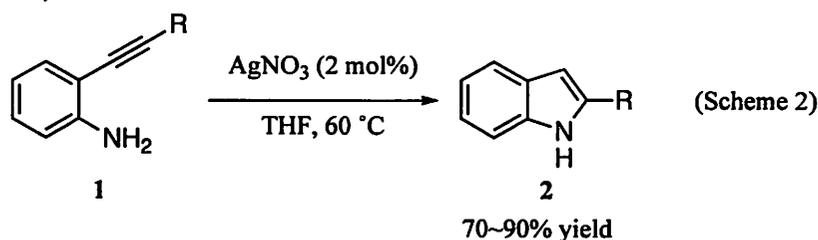
インドール骨格は抗ウイルス作用を示す(-)Eudistomin C や強い制癌作用を示す(+)Vinblastine 等、数多くの生理活性化合物に含まれている。そのため、優れたインドールの合成手法の開発が望まれている。インドールの合成法としては、Fischer インドール合成を始めとして数多くの合成法が開発されてきたが、近年、*o*-アルキニルアニリン誘導体に銅(II)、金(III)、パラジウム(II)触媒などの金属錯体を作用させることにより、アルキンを活性化し、窒素原子の分子内環化反応を基盤とするインドールの合成反応が報告され、簡便なインドールの合成法として注目を集めている(Scheme 1)^{1,2}。



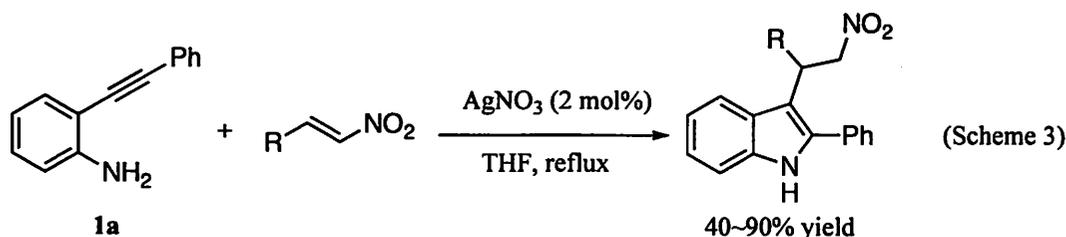
しかし、多くの場合、窒素原子上に電子求引性置換基 (X=Ts, etc) が必要であり、窒素無置換の基質を用いたアルキニルアニリンの分子内環化反応によるインドールの合成反応の報告例は未だ限られている。従って、安価な金属触媒を触媒的に用いて、窒素原子上に置換基の無い *o*-アルキニルアニリン誘導体からインドールを合成することができれば、より有用な合成手法になると考えられる。今回我々は、安価な硝酸銀触媒によるインドールの合成反応を見出したので報告する。

[結果]

我々は金属触媒の中でも銀(I)に着目し検討を行った。*o*-アルキニルアニリン **1a** (R=Ph)に酢酸銀やトリフルオロ酢酸銀等、種々の銀(I)塩を用いて検討した結果、安価な硝酸銀を用いると対応する2-フェニルインドール **2a** (R=Ph)が最も良好な収率で得られた。また、溶媒量を減らし、系中の濃度を濃くすることで、少ない触媒量でも反応が効率的に進行することも見出した。すなわち、*o*-アルキニルアニリン誘導体を硝酸銀 2 mol%存在下、THF 溶媒中加熱還流することで2位置換インドールを高収率で得ることができた。この反応において、様々な置換基を有する *o*-アルキニルアニリン誘導体を用いて検討を行ったところ、電子供与性基や電子求引性基が置換した *o*-アルキニルアニリン誘導体を用いても対応する2位置換インドールが高収率で得られた。また、多環芳香族や脂肪族が置換した *o*-アルキニルアニリン誘導体を用いても対応する2位置換インドールを高収率で得ることができた(Scheme 2)。



さらに、**1a** とニトスチレンを硝酸銀 2 mol%存在下、THF 溶媒中加熱還流することで分子内環化反応に続く Friedel-Crafts アルキル化反応がワンポットで進行し、2,3位置換インドールを高収率で得られることを見出した。



この反応において、**1a** と様々な置換基を有するニトロアルケンとのワンポット環化付加反応についての検討を行った。電子供与性基や電子求引性基が置換したニトロアルケンを用いても、対応する 2,3位置換インドールを高収率で得ることができた(Scheme 3)。また、多環芳香族や複素環が置換したニトロアルケンを用いた場合でも対応する 2,3位置換インドールを高~中程度の収率で得ることができた。

References

- 1) For a review, see: Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873-2920.
- 2) Hiroya, K.; Itoh, S.; Sakamoto, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1126. Arcadi, A.; Bianchi, G.; Marinelli, F. *Synthesis* **2004**, 610-618. Sakai, N.; Annaka, K.; Fujita, A.; Sato, A.; Konakahara, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4160-4165.

修飾 AZADO 類を用いたアルコール類の触媒的空気酸化反応

東北大院薬

○笹野裕介・澁谷正俊・長田祐二・富澤正樹・岩渕好治

Aerobic Oxidation of Alcohols using AZADOs

Yusuke Sasano*, Masatoshi Shibuya, Yuji Osada, Masaki Tomizawa, Yoshiharu Iwabuchi

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University

6-3, Aoba-yama, Aoba-ku, Sendai, 980-8578, Japan

iwabuchi@mail.pharm.tohoku.ac.jp

A catalytic aerobic oxidation system consisting of 5-fluoro-2-azaadamantane *N*-oxyl (5-F-AZADO), NaNO₂ and AcOH has been developed. The metal- and halogen- free oxidation system readily oxidized both simple and complex alcohols (including sugars and nucleic acid derivatives) at ambient temperature and pressure to give their respective products in high yields. Interestingly, after alcohol oxidation completed, oxoammonium salt precipitated in the reaction flask. The isolated oxoammonium salt successfully catalyzed aerobic alcohol oxidation.

空気中の酸素を利用する酸化反応は、その優れた経済性や環境調和性のために最も注目を集めている反応の1つである。その中でも近年、TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidine *N*-oxyl, 1)を代表とする有機ニトロキシラジカルを触媒として用いるアルコールの空気酸化反応は活発に研究されており、室温、常圧酸素といった温和な条件下進行する反応も報告されるようになってきた¹⁾。しかしながら、酸化できる基質がベンジルアルコールや簡単な脂肪族アルコールに限られるなど、実用性及び基質適用性という点において改善の余地を残している。

当研究室では、有機ニトロキシラジカル、及びその活性種であるオキソアンモニウムイオンに潜在する機能性に着目し、その新たな活用性を開発してきた (Figure 1)。具体的には、アザアダマンタン型ニトロキシラジカルである AZADO (2-azaadamantane *N*-oxyl, 2)、及び 1-Me-AZADO (3)が TEMPO と比較して広い反応場を発現することから、TEMPO では問題を残していた嵩高い2級アルコールの酸化も可能とすることを明らかにしてきた (Figure 2)²⁾。最近発表者ら

Figure 1: A nitroxyl radical and an oxoammonium ion

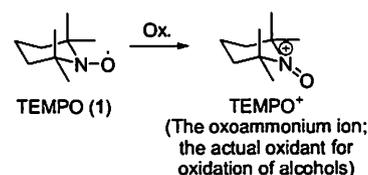
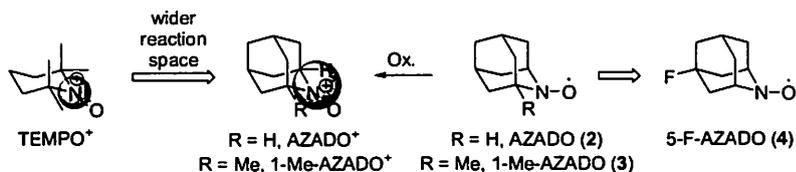


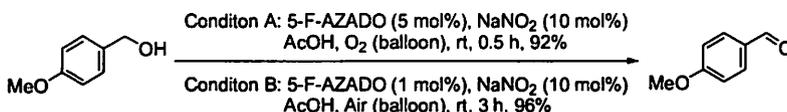
Figure 2: AZADOs: newly designed nitroxyl radicals



は、AZADO を触媒とするアルコールの空気酸化反応についても検討し、AZADO の修飾に基づく

高活性化を試みた結果、5位にフッ素基を導入した 5-F-AZADO (4) が特に高い活性を示し、[5-F-AZADO (5 mol%) / NaNO₂ (10 mol%) / AcOH / O₂ (balloon) / rt] という条件において様々なアルコールが効率的に酸化されることを見出した (Figure 2)³⁾。本反応は、ニトロキシルラジカルを触媒として用いるアルコールの空気酸化反応の中で、温和な条件下進行し、幅広い基質適用性を有する、初めての例である。

Scheme 1



本反応をより経済性、環境調和性に優れた反応とするべく、触媒量の低減と空気雰囲気条件への転換を検討した。その結果、常圧の空気雰囲気下 5-F-AZADO を 1 mol% まで低減した条件においても、収率良く酸化反応が進行した (Scheme 1)。さらに、同条件下基質適用性の検討を行ったところ、糖アルコールを含む種々のアルコールが効率的に酸化されることを確認した (Table 1, Entries 1 – 4)。また、核酸誘導体など一部のアルコールにおいて 5-F-AZADO 1 mol% では反応が途中で停止してしまっていたが、5-F-AZADO を 3 mol% 用いたところ原料消失まで反応が進行し、高収率で酸化成績体を与えた (Entries 5, 6)。

Table 1: Substrate applicability

R ₁ CH(OH) R ₂		5-F-AZADO (x mol%), NaNO ₂ (10 mol%)		R ₁ C(=O) R ₂	
		AcOH, Air (balloon), rt			
Entry	Substrate	Product	x	Time (h)	Yield (%)
1			1	2.5	91
2			1	3.5	98
3			1	9	90
4			1	2	98
5			3	3	93
6			3	1	93

続いて、本反応の反応機構の解明を目的として種々の検討を行った。その検討中、本反応の活性種と思われるオキソアンモニウム塩の単離に成功した。さらに、このオキソアンモニウム塩のみを触媒として用いるアルコールの空気酸化反応を検討したところ、5-F-AZADO と NaNO₂ を用いた場合と同様に速やかに反応が進行することを見出した。本反応は、単一の有機触媒のみを用いる初のアルコールの空気酸化反応と位置づけられる。

本シンポジウムでは、単離したオキソアンモニウム塩の詳細な分析結果と、このものを触媒として用いるアルコールの空気酸化反応の詳細の他、反応機構の考察についても併せて紹介する。

[References]

- 1) (a) Wang, N.; Liu, R.; Chen, J.; Liang, X. *Chem. Commun.* **2005**, 5322. (b) Wang, X.; Liang, X. *Cuihua Xuebao (Chin. J. Catal.)* **2008**, *29*, 935. (c) Wang, X.; Liu, R.; Jin, Y.; Liang, X. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2679.
- 2) Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Suzuki, I.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8412.
- 3) Osada, Y.; Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Sasano, Y.; Iwabuchi, Y. *Abstracts of ISPC 08 The First International Symposium on Process Chemistry* **2008**, 358.

AZADO を用いたアルコールの酸素酸化反応の実用化

日産化学工業（株）物質科学研究所 合成研究部

○中澤太一・小沢征巳

Aerobic Oxidation of Alcohols using AZADO for Industrial manufacturing

Taichi Nakazawa*, Masami Kozawa

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

722-1, Tsuboi-cho, Funabashi-shi, Chiba, 274-8507, Japan

kozawam@nissanchem.co.jp

Alcohol oxidation is a fundamental transformation in synthetic organic chemistry. Above all, aerobic oxidation of alcohols is much-needed process from industrial and environmental point of view. To establish industrial oxidation process using **AZADO** (2-Azaadamantane *N*-oxyl), we need to reduce the amount of **AZADO**. Investigating reaction conditions, we found that there is the correlation between the TON and solvent (AcOH, Propionic acid). As a result of detailed study, **AZADO** exhibited its highly catalytic activity for aerobic oxidation of alcohols with sodium nitrite, oxygen and acetic acid. In addition, the reaction also proceeded in aqueous medium. This indicates the potential for the practical use of aerobic oxidation.

アルコールからカルボニル化合物への酸化反応は有機合成上最も基本的な反応の一つであるが、医薬品製造における工業的酸化手法に視点を移すと、未だ様々な問題を抱えており、環境調和且つプロセスフレンドリーな酸化プロセスの開発が切望されている。現在、日産化学工業（株）では、超高活性な有機分子酸化触媒である **AZADO** を使用するアルコール酸化反応¹⁾の工業化に向け東北大学岩淵研究室と共同開発中であり、本年 **AZADO** の本格的な市場供給体制を整えるに至った。この触媒系においては、アルコールを酸化した後に生じるとされる **AZADOH** を再酸化する必要がある事から、共酸化剤が必須である (Figure 1)。次亜塩素酸ナトリウム水溶液を共酸化剤とする系は既に報告されているが²⁾、ハロゲンが発生する反応条件である事から基質適用範囲が限定される。一方、岩淵らが開発した『酸素-亜硝酸ナトリウム』から成る共酸化剤の使用³⁾は、ハロゲンフリーとなる事から、次亜塩素酸ナトリウム系と相補的に用いる事で、基質適用範囲の拡大が期待される。以上の事から、**AZADO** による酸素酸化の工業化、特に、触媒量の低減に重点を置き、その検討を開始した。

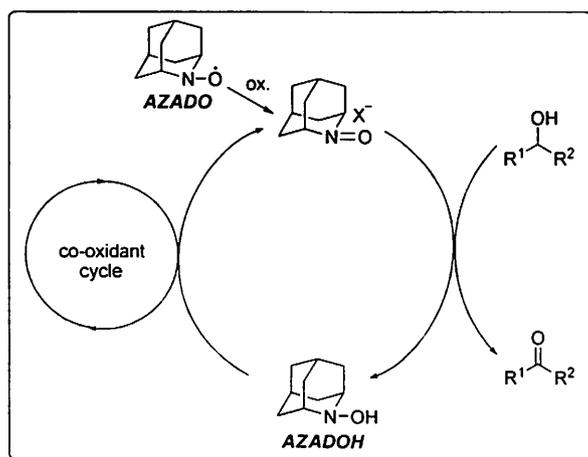


Figure 1. Proposed catalytic cycle.

まず、本触媒系における **AZADO** の触媒活性を評価する為に、各反応パラメーターの影響について調査した。触媒量削減の指標となる触媒回転数（以下 **TON** と略記）は、使用溶媒との間に大きな相関がみられ、アセトニトリル、塩化メチレン等では反応が進行せず、酢酸或いはプロピオン酸使用時に反応が進行する事が明らかとなった（Table 1, entry 1~6）。更に、酸素圧と反応速度の間にも相関がみられ、酸素圧 0.4MPa 条件下では大幅な反応速度の向上が確認された（Table 1, entry 1, 7~9）。通常の有機溶媒中では反応が進行せず、酢酸或いはプロピオン酸使用時に反応が進行した事実から我々は、**AZADOH** の再酸化に必要な共酸化剤の触媒サイクルは、『酸素-亜硝酸ナトリウム』に加えて『プロトン酸』の存在が必要であるとの仮説を導き出し、溶媒として使用していた酢酸を試剤として捉え、更に詳細な反応条件の検討を実施した。

まず、添加剤として酢酸を加え、種々の溶媒を検討した結果、アセトニトリル使用時に反応速度及び **TON** 両面において良好な結果が得られた（4h 時転化率 91%）。水溶媒も使用可能であり、工業的観点から非常に興味深い結果と考える（5h 時転化率 82%）。

更に、**AZADO** の触媒活性を向上すべく、アセトニトリル溶媒系における酢酸添加量の影響を検討した結果 100~200mol% の範囲において **TON** が最大となる事を確認した（Figure 2）。

以上の検討から最適化された反応条件を、ベンジルアルコールの酸化に適用した所、**AZADO** 使用量 0.1mol% の条件下においても、反応は円滑に進行し（1.5h 時転化率 100%）、本反応系が **AZADO** の持つ触媒能を活かした条件である事が示唆された（Scheme 1）。

ポスターでは、上述の検討結果を更に詳細に説明すると共に、よりプロセスフレンドリーな条件である水溶媒系の結果についても発表する。

References

- 1) Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Suzuki, I.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8412-8413.
- 2) 第1回プロセス化学国際シンポジウム, 2P-55

Table 1. Initial Investigation of Aerobic Oxidation Condition by Using AZADO.

entry	NaNO ₂	solv.	O ₂	time	conv.
1	10mol%	AcOH	0.02MPa	8hr	100%
2	10mol%	CH ₃ CH ₂ CO ₂ H	0.02MPa	9hr	83%
3	10mol%	MeCN	0.02MPa	3hr	0%
4	10mol%	CH ₂ Cl ₂	0.02MPa	3hr	0%
5	10mol%	AcOEt	0.02MPa	3hr	0%
6	10mol%	<i>n</i> -Heptane	0.02MPa	3hr	0%
7	20mol%	AcOH	0.1MPa	2hr	100%
8	20mol%	AcOH	0.2MPa	1hr	100%
9	20mol%	AcOH	0.4MPa	0.5hr	100%

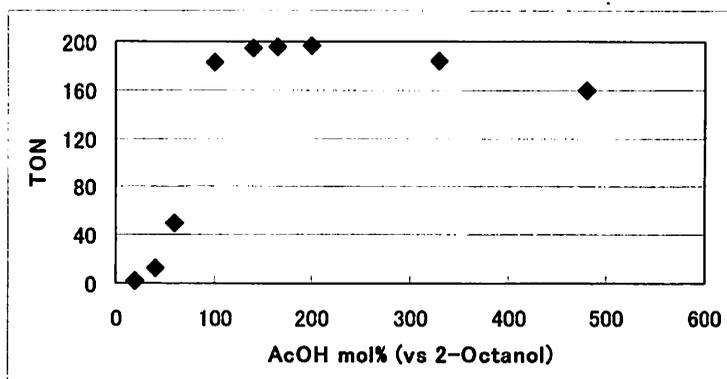
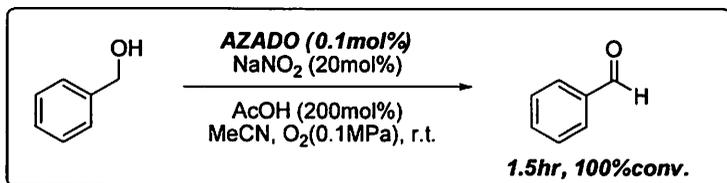


Figure 2. Effect of AcOH (TON is calculated at reaction time 6hrs)



Scheme 1. Oxidation of Benzylalcohol (at AZADO 0.1mol%).

イミンのアミドへの Pinnick 酸化反応

京大院薬

○山田健一・Magdi A. Mohamed・富岡 清

Oxidation of Imine to Amide by the Pinnick Conditions

Ken-ichi Yamada, Magdi A. Mohamed, Kiyoshi Tomioka*

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

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

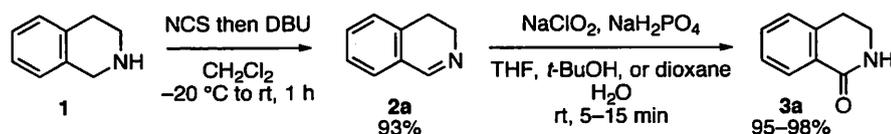
yamak@pharm.kyoto-u.ac.jp

Oxidation of imines using sodium chlorite under buffered conditions gave the corresponding amides in good to high yield. The reaction was generally fast and was completed within 5 to 40 min. As has been established in the corresponding oxidation of aldehyde, so-called Pinnick oxidation, the good functional group tolerance and the use of inexpensive reagents are the advantages of this protocol.¹⁾

アミドは医薬品、天然有機化合物、高分子等の重要な基本官能基の1つである。最も一般的なアミド合成法は、酸クロリド等の活性化されたカルボン酸誘導体とアミンとの縮合反応であるが、第2級アミンやイミンの酸化反応、アルコールとアミンからの直接アミド化等、高い求電子性を有する酸クロリド等を避ける別法も開発されてきた²⁾。1973年 Lindgren らによって見いだされた亜塩素酸塩を用いるアルデヒドの酸化反応は、後に一般性を示した Pinnick の名を冠して Pinnick 酸化と呼ばれている³⁾。我々は、アルカロイドの合成研究の過程で第2級アミンをアミドに変換する必要に迫られた。様々な検討の結果、アミンの酸化によって得られたイミンを、Pinnick 酸化の条件下、収率良くアミドへと変換することに成功した。

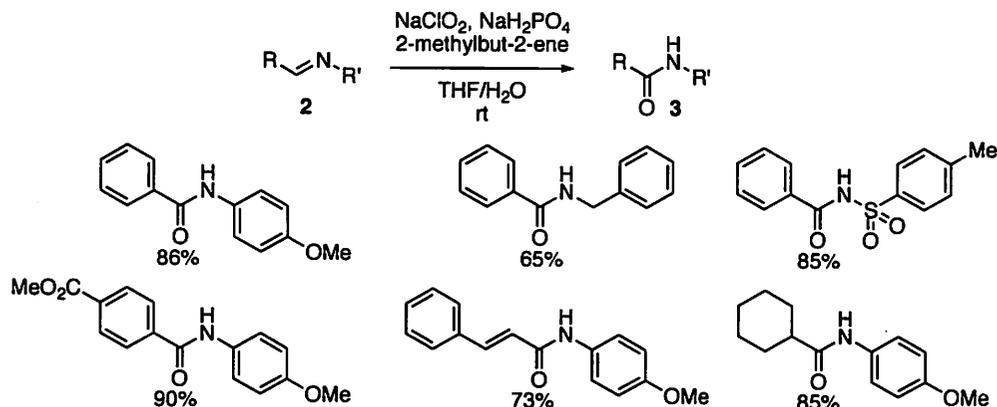
1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (1) を NCS と DBU を用いて酸化して⁴⁾、3,4-dihydroisoquinoline (2a) を 98% 収率で得た。次に、2a を THF/H₂O 溶液中、NaH₂PO₄ の存在下、NaClO₂ を用いて室温で酸化したところ、原料の 2a は 5 分で消失した。酢酸エチルで希釈した有機層を 10% Na₂S₂O₃ 水溶液で還元的に洗浄し、カラムクロマトグラフィーで精製するとラクタム 3a が 98% 収率で得られた (Scheme 1)。溶媒として *tert*-ブタノールや 1,4-ジオキサンを用いても反応は速やかに進行し、それぞれ 98% 収率、95% 収率で 3a が得られた。

Scheme 1. Oxidation of Tetrahydroisoquinoline 1 to Lactam 3a via Dihydroisoquinoline 2a.



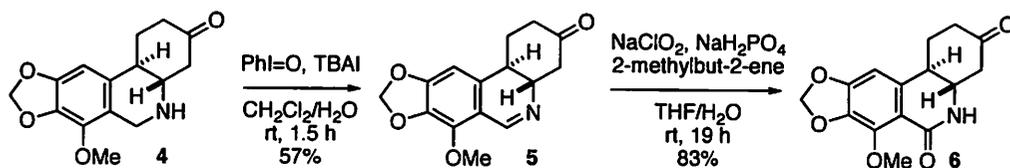
本酸化法は環状イミン **2a** だけでなく、直鎖状のイミン **2** にも適用可能である (Scheme 2)。N-PMP イミン (PMP = 4-methoxyphenyl)、N-ベンジルイミン、N-トシルイミンのいずれも収率良くアミド **3** を与えた。エステル基の共存下や、 α, β -不飽和イミン、脂肪族アルデヒド由来のイミンでも収率良くアミド **3** が得られ一般性が高い。N-PMP イミンを用いる反応では、PMP 基のクロロ化を防ぐために 2-methylbut-2-ene の添加が必須である。

Scheme 2. Amides **3** Produced from the Corresponding Imines **2** by the Pinnick-type Oxidation.



本酸化法をより複雑な構造を持つ第 2 級アミン **4** に適用した (Scheme 3)。アミン **4** の酸化によって直接ラクタム **6** を得るべく、種々の酸化反応を試みたが複雑な混合物が得られるのみであった。ヨードソベンゼンを用いると比較的良好な収率で部分酸化が進行し、イミン **5** が得られた。Pinnick 条件を用いて **5** の酸化を行なったところ、目的の **6** を 83% 収率で得ることに成功した。

Scheme 3. Two-step Oxidation of **4** to **6**.



以上のように我々はアルデヒドの酸化法として広く用いられている Pinnick 酸化がイミンのアミドへの酸化に適用可能であることを見いだした。イミンはアルデヒドとアミンの縮合や第 2 級アミンの酸化によって容易に調製可能であり、本酸化法と組み合わせればアミンから 2 段階でアミドを合成できる。

References

- 1) Mohamed, M. A.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3436–3438.
- 2) Gunanathan, C.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Science* **2007**, *317*, 790–792.
- 3) a) Lindgren, B. O.; Nilsson, T. *Acta Chemica Scandinavia* **1973**, *27*, 888–890. b) Bal, B. S.; Childers, W. E., Jr.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.
- 4) a) Poisel, V. H.; Schmidt, U. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 294–295. b) Calcagni, A.; Luisi, G.; Pinnen, F.; Rossi, D. *Gazz. Chim. Ital.* **1994**, *124*, 103–107. c) Chapman, T. M.; Courtney, S.; Hay, P.; Davis, B. G. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3397–3414. d) Sakai, T.; Kawamoto, Y.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4706–4709.

マイクロリアクターを用いた水素＝酸素反応開発

産総研・KAST*・東大工**

○井上 朋也・大瀧 憲一郎・菊谷 善国*・佐藤 剛一・濱川 聡
馬渡 和真*・水上 富士夫・北森 武彦**

Development of Hydrogen-Oxygen Reaction by Microreactor

Tomoya Inoue*, Kenichiro Ohtaki, Yoshikuni Kikutani[†], Koichi Sato, Satoshi Hamakawa,
Kazuma Mawatari[†], Fujio Mizukami, Takehiko Kitamori^{†,††}
AIST, KAST[†], The University of Tokyo^{††}
4-2-1, Nigatake Miyagino-Ku, Sendai, Miyagi, 983-8551
inoue-tomoya@aist.go.jp

Microfabricated reactor technology has been successfully applied to multiphase hydrogen - oxygen reaction with aqueous solution. Optimized glass-made microreactor we designed validated proper gas-liquid multiphase flow over catalyst packed bed, which enabled efficient multiphase hydrogen - oxygen reaction. The reaction was conducted safely even handling explosive mixture of hydrogen and oxygen. 3 to 5 wt % of hydrogen peroxide was produced by supported palladium catalyst.

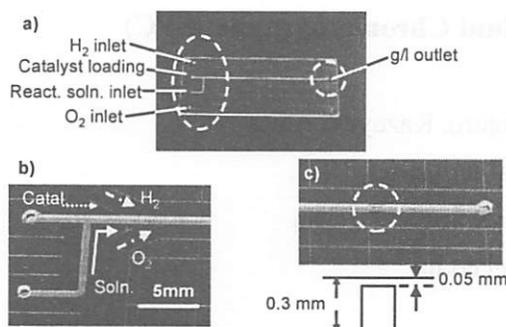
この 10 年来、微細加工技術によりサブミリメートルオーダーの流路からなる流通系を構築し、微細構造のもつメリットを高感度分析や、反応の高度制御に応用する取り組みが目覚ましい成果を挙げている。反応の高度制御というメリットについて、従来技術では安全にプロセスを運転できない領域をカバーできる（"Expanding process window"）観点から、とくに暴走のリスクのある反応へのマイクロリアクターの適用研究が進んでいる^{1,2)}。

水素＝酸素反応は暴走リスクのある反応の一つであり、これまでもマイクロリアクターが反応の制御に有効であることが示されてきた^{3, 4)}。さらに演者らをはじめとしたいくつかの研究グループにより、本反応を過酸化水素製造プロセスに応用する研究が進められている⁵⁾。水素＝酸素反応が酸素酸化反応では実現困難なユニークな酸化反応を遂行しうることを鑑みて、過酸化水素製造プロセスへの応用研究は、広く酸化反応のプロセス強化に貢献できるものと考えられる。

水素＝酸素反応を用いた過酸化水素製造プロセスは、水素および酸素を触媒（担持 Pd 触媒がもっぱら用いられる）で接触させ、同時に流通している反応溶液内に回収する気（水素および酸素）＝液（反応溶液）＝固（触媒）の 3 相反応である。マイクロリアクターの設計においても、3 相反応に適した設計が必要となる。

図 1 に、本反応に用いたマイクロリアクターのデザインを示す。本リアクターは、ガラスの表面

に化学エッチング法にて幅 50 μm 、深さ 20 μm のチャンネルでリアクターデザイン全体を加工したのち、機械加工にて触媒充填チャンネルを追加加工し、合わせて気液導入口を加工している。水素及び酸素はそれぞれ別個の導入口より導入し、触媒を充填したマイクロチャンネル内で混合を行う仕組みとしている。本リアクターの特長は、反応溶液を触媒層に導入するチャンネルに対し、水素および酸素の導入チャンネルの断面積を格段に小さくすることでおのおのの圧力損失のバランスを調整したところにある。また、固定床チャンネルサイズを幅 1000 μm とすることにより、爆発



組成内の水素及び酸素の反応を安全裡に遂行する構造となっている。

図 1：水素＝酸素反応用多相流対応マイクロリアクター

本リアクターにより、担持パラジウム触媒を固定床部分に充填し、反応溶液に微量の酸を含有した水溶液をして反応を行ったところ、室温、10 気圧以下の穏和な条件にかかわらず 3-5 wt% の過酸化水素水溶液を効率よく製造することができた。(表 1) 反応条件によるが、このときの水素収率は 10% 前後であり、従来技術に比して十分高いレベルにある。図 1 のようなリアクターデザインにおいて、反応に理想的な気液混相流を実現できたためと考えている。

表 1：水素＝酸素反応による過酸化水素製造成績 (室温、10 気圧)

Catalyst	Channel depth (mm)	H ₂ O ₂ (wt%)	S _{H₂O₂} (%)	Y _{H₂O₂} (%)
Pd/C	0.3	0.6	86.4	1.3
	0.3*	1.1	70.3	2.5
Pd/Al ₂ O ₃	0.3	1.8	63.5	5.1
	0.9	3.2	29.1	9.3
Pd/Al ₂ O ₃	0.9**	5.1	38.8	9.5

マイクロリアクターによる製造において、実用化に向けた主要課題のひとつがマイクロリアクターの並列化によるナンバリングアップであるが、それに向けた検討については当日紹介したい。

本研究は、(独) 新エネルギー・産業技術開発機構 (NEDO) 産業技術助成 (プロジェクト ID: 07A31002a) により行われた。

- 1) 井上朋也, 佐藤剛一, 濱川聡, PETROTECH, 31 947 (2008).
- 2) 井上朋也, 触媒, 50 675 (2008).
- 3) M. T. Janicke, et al., Journal of Catalysis, 191 282 (2000).
- 4) G. Veser, Chemical Engineering Science, 56 1265 (2001).
- 5) T. Inoue, M. A. Schmidt and K. F. Jensen, Ind. Eng. Chem. Res., 46 1153 (2007).

超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)によるキラル化合物の光学分割

ダイセル化学工業(株) CPIカンパニー

○宮澤賢一郎・秋田和之・石黒武

Chiral separation using Supercritical Fluid Chromatography (SFC)

Kenichiro Miyazawa*, Takeshi Ishiguro, Kazuyuki Akita

CPI Company, Daicel Chemical Industries, LTD.

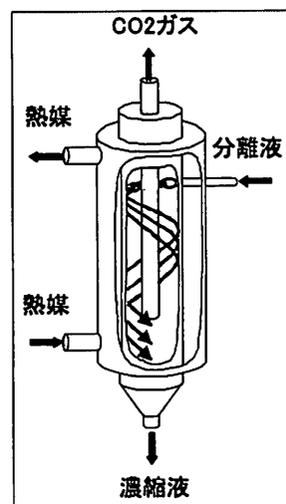
1-1 Shinko-cho, Myoko, Niigata 944-8550, Japan

kn_miyazawa@daicel.co.jp

Chiral chromatography has been recognized as the fastest method for separation of chiral compounds. In recent years, Supercritical Fluid Chromatography (SFC) has become popular in Europe and the United States to establish more effective and environmentally-friendly chiral separation process.

We have studied SFC preparative separation of some pharmaceutical compounds using polysaccharide-type chiral stationary phases (CSP). As a result, we found that many pharmaceutical compounds could be sufficiently separated in a very short period of time. In some cases, extremely efficient separation was achieved compared to the conventional HPLC method.

光学活性をもつ化合物が新規合成医薬の対象となるケースは増え続けており、その開発期間も短縮されていく傾向にある。迅速に高純度の光学活性体を得るため、クロマトグラフィーによる光学分割を選択する研究者は少なくない。特に欧米では、超臨界流体クロマトグラフィー(Supercritical Fluid Chromatography、以下SFC)が高速・高効率かつ環境負荷の少ない優れた手法とみなされ、特に医薬開発部門で積極的に用いられるようになった。当社ではキラル化合物の受託分離事業を通じて、多糖誘導体系キラルカラムとSFC法を用いた光学分割の技術開発を行っている。本発表ではこれまでに得られた知見について報告する。SFCの特長について：SFCは高拡散性・低粘性である超臨界流体を移動相に用いることでカラム効率を向上させ、高速分離を行うことができる。また、移動相成分の大部分がCO₂となるため、有機溶媒の消費量はHPLCと比較して1/2～1/5に抑えられる。CO₂の回収は右図のようなサイクロン式の気液分離装置により容易に回収することができる。



気液分離装置の構造

Table 1 Expected productivity of Guaiifenesin

	Productivity [kg-en/kgCSP/day]	Production rate using 2cmID column [g/day]	Solvent consumption rate [L/g-en]
HPLC	0.3	25	0.34
SFC	4.0	400	0.11

保持と分離に関する検討：多糖誘導体系キラル固定相において、保持と分離の詳細機構は未解明であり分離条件の最適化は実験的に行われることが多い。種々の化合物について SFC 移動相組成を変化させ、保持と分離度を測定した。その結果、CO₂ に添加する有機溶媒(モディファイア)のモル濃度-保持係数の対数プロットに線形性が認められた。また、アセトニトリルとアルコールなどを混合した溶媒をモディファイアに用いた場合、分離が向上するなどの特異な現象がみられた。

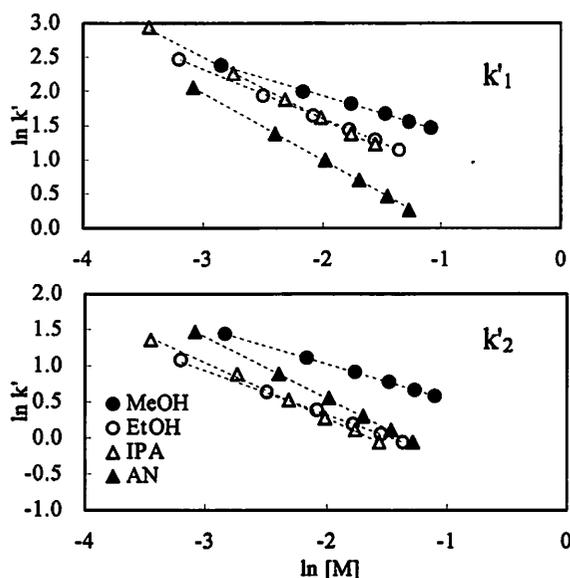


Fig.1 t-SO retention analysis as $\ln k'$ and $\ln [M]$.
[M] is molar fraction of organic modifier.

Table 2
Regression coefficients for polysaccharide column with subcritical mobile phase

Sample	Modifier	$\ln k' = b + a \ln [M]$					
		k'_1			k'_2		
		a	b	r	a	b	r
t-SO	Methanol	-0.486	0.060	1.000	-0.509	0.925	1.000
	Ethanol	-0.611	-0.886	1.000	-0.711	0.184	1.000
	2-Propanol	-0.752	-1.215	0.998	-0.904	-0.200	1.000
	Acetonitrile	-0.844	-1.129	1.000	-0.978	-0.960	0.999
Guafenesin	Methanol	-1.397	-1.932	1.000	-1.448	-1.577	1.000
	Ethanol	-1.427	-2.351	1.000	-1.481	-1.885	1.000
	2-Propanol	-1.473	-2.450	1.000	-1.560	-1.912	1.000
	Acetonitrile	-1.506	-0.817	0.996	-1.530	-0.321	0.996
Flavanone	Methanol	-0.695	0.376	0.993	-0.713	1.343	0.993
	Ethanol	-1.078	-1.831	0.995	-1.105	-1.775	0.995
	2-Propanol	-0.876	-0.900	1.000	-0.927	-0.515	0.999
	Acetonitrile	-1.079	-0.727	0.999	-1.174	-0.138	0.998
Flurbiprofen	Methanol	-1.285	-1.703	1.000	-1.280	-0.950	1.000
	Ethanol	-1.393	-2.439	0.997	-1.419	-2.136	0.998
	2-Propanol	-1.510	-2.822	1.000	-1.413	-2.318	0.999
	Acetonitrile	-2.044	-1.467	0.998	-1.964	-1.190	1.000
Warfarin	Methanol	-1.865	-2.208	1.000	-1.939	-1.360	1.000
	Ethanol	-1.981	-2.693	0.999	-2.045	-1.685	1.000
	2-Propanol	-1.865	-2.208	1.000	-2.029	-1.236	1.000
	Acetonitrile	-2.224	-2.502	1.000	-2.414	-1.322	1.000

*r is regression correlation coefficient.

分取生産性向上のための検討：

クロマト分取条件では吸着挙動が非線形となり、ピークテーリングが顕著になることが多い。テーリング発生は分離間隔に影響し、分取効率を低下させる。この対策として、移動相中の有機溶媒比率を瞬間かつ一時的に増加させ、テーリングを消失させる操作方法を考案した。下図はベンゾインエチルエーテルの分取を想定した連続注入のクロマトである。通常の入注法では特に第2ピークのテーリングが顕著であったが(上)、第2ピーク溶出直後に溶媒を再注入することで比率を瞬時に増加させた結果、テーリングが消失し、注入間隔を40%短縮することができた(下)。

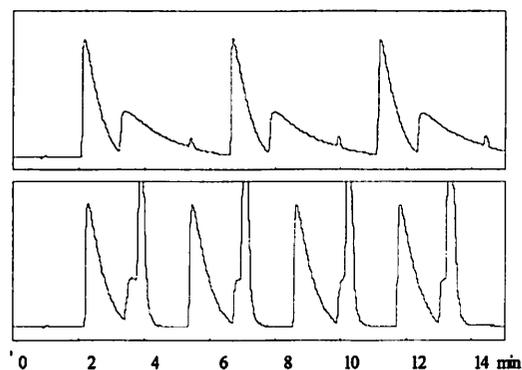


Fig.2 Damping effect of peak tailing using instantaneous change of modifier ratio

参考文献

- 1) R. W. Stringham, B. R. Krueger, J. Marshall, J. Chromatogr. A, 1175 (2007) 112
- 2) J. A. Blackwell, R. W. Stringham, D. Xiang, R. E. Waltermire, J. Chromatogr. A, 852 (1996) 383
- 3) M. Vitha, P. W. Carr, J. Chromatogr. A, 1126 (2006) 143
- 4) K. H. Gahm, H. Tan, J. Liu, W. Barnhart, J. Eschelbach, S. Notari, S. Thomas, D. Semin, J. Cheetham, J. Pharm. Biomed. Anal. 46 (2008) 831

一般講演要旨

第2日目 (7月17日)

中赤外分光光度計を用いた有機合成反応機構のインサイチュ反応解析

メトラー・トレド株式会社
○ ジェフリー W. シャーマン

in situ Reaction Analysis of Synthetic Organic Reaction Systems Using Mid-IR Spectroscopy

Jeffrey W. Sherman, Ph.D*
Head – Asia-Pacific Business Development and Advanced Technology Development
METTLER TOLEDO AutoChem, Inc.

There is significant interest and value in techniques that provide instantaneous response for analyzing and monitoring chemical reactions to decrease time required for understanding and characterizing new chemistries. Molecular spectroscopic techniques such as Fourier Transform Infrared (FTIR) spectroscopy are rapidly becoming a standard in the pharmaceutical and chemical industries as well as academia because they provide information both in real time and in situ. **Mid-IR** spectroscopy is of particular interest because of its inherent **speed, specificity, and sensitivity**.

The ability of the technique to analyze reactions with pressures up to 100 Bar and temperatures from -80 to 200C makes it ideal as a technique for understanding **reaction mechanisms and kinetics**. **Reactants, products, side products, and reactive intermediates** can be observed, identified and tracked as a function of time. Low temperature chemical reactions can be monitored without the difficulty associated with grab sampling for off-line analysis.

This presentation will focus on these topics and provide an overview of the application of mid IR spectroscopy for real-time analysis of **homogenous and heterogeneous catalysis, grignard and cross coupling reactions, low temperature organometallic chemistry** and a variety of other chemical systems.

Examples will also be presented of an **advanced algorithm** (ConcIRT™) that has been developed to **automatically** determine the number of components in a reaction matrix. The isolated pure component spectra of the reactants, transient intermediates and products are provided and their respective changes in concentration are deconvolved from the reaction. These calculations are performed in real-time and the pure component spectra and **concentrations** are tracked on the screen in **real time** without the need to pull samples or to build a calibration.

枯草菌エポキシドヒドロラーゼの基質特異性と合成への応用

慶應義塾大学薬学部

○坂本真希・清水 賢一・濱田 学・東 利則・庄司 満・須貝 威

Substrate Specificity and Synthetic Application of *Bacillus* epoxide hydrolase

Maki Sakamoto*, Ken-ichi Shimizu, Manabu Hamada, Toshinori Higashi, Mitsuru Shoji, Takeshi Sugai

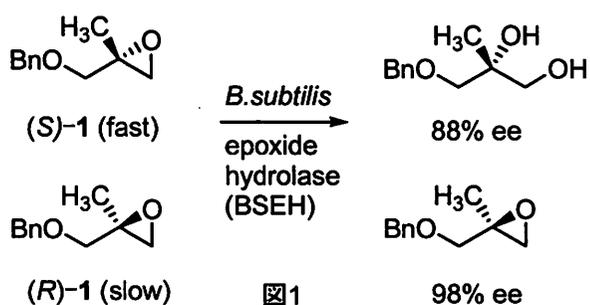
Faculty of Pharmacy, Keio University

1-5-30, Shibakoen, Minato-ku, Tokyo 105-8512, Japan

sugai-tk@pha.keio.ac.jp

An engineered *Bacillus subtilis* epoxide hydrolase (BSEH) works highly enantioselective manner on a tertiary epoxide, 1-benzyloxymethyl-1-methyloxirane (E = 73). We became interested in the substrate specificity, and eight related substrates were submitted to BSEH, including enantiomers. The replacement of planer aromatic ring with bulky TBDMS group retarded the hydrolysis. In contrast, only small change of the position of methyl group greatly affected the reactivity, especially, the enantioselectivity. The enantiomerically pure form of the above-mentioned *tert*-epoxide was applied as the starting material for the synthesis of taurospongins A.

我々はこれまでに、第三級エポキシド **1** に対する *B. subtilis* エポキシドヒドロラーゼを用いた速度論的光学分割(E = 73)に成功している¹⁾。(S)-**1** に対し優先的に、末端へ水分子を求核攻撃、立体保持でジオールに変換する(図 1)。また、slow isomer である(R)-**1** は競争阻害剤として作用することもわかった。



第三級エポキシド **1** のメチル基を水素原子で置換した基質 **2**~**4** で反応を試みたところ、反応性、選択性に大幅な変化が見出された。基質 **1**~**4** の加水分解に対する反応性を次ページ表 1 にまとめた。優先する鏡像体は変わらなかったが、slow isomer も基質として機能するようになり、両鏡像異性体の k_{cat} の差はかなり小さくなった(2; E < 3)。ここで両鏡像異性体の K_m も差が小さいのか、あるいは第三級エポキシドと比べ、どちらか一方の鏡像体が大幅に変化しているか明らかにするため、基質濃度を大幅に変え、加水分解を試みたところ、3 mol/L で行った際、最も高い選択性(E = 4.1)が観察された。現在第三級エポキシド **1** のメチル基に酸素官能基を導入した基質を合成し、反応を検討中である。

表1 末端エポキシドを基質としたBSEHの加水分解

反応性順位	基質	反応性順位	基質		
1		(S)-1	5		
2		(S)-2	6		
3		(R)-2	7		
4		(S)-3	...	5	

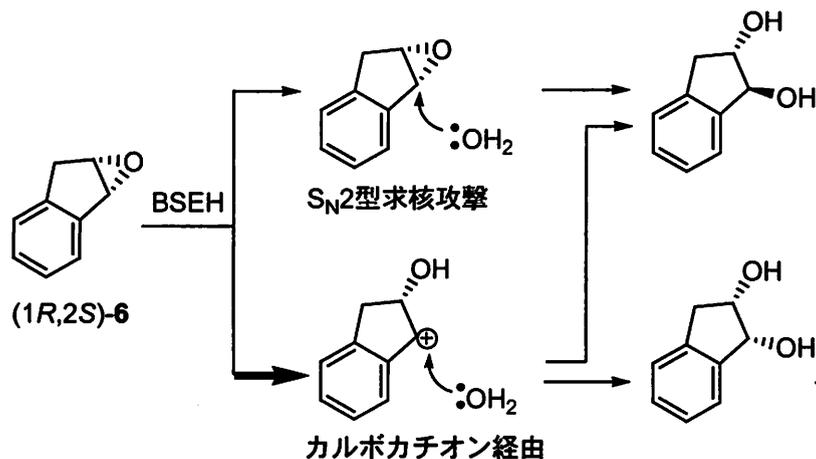


図2

本反応の応用例を図 3 に示す。β-位に第三級アルコール、末端オレフィンをもつヒドロキシ酸エステル **7** の光学活性体は、各種生物活性物質のよい合成原料として期待される。ビニル基を導入後、一炭素増炭して β-ヒドロキシニトリルとし、温和な条件下で加水分解が進行する放線菌ニトリルヒドラーゼ、アミダーゼを作用させ、光学純度を損なうことなく前述のヒドロキシエステル **7** とした。さらに、酵素触媒を用いて別途調製した *syn*-ジオールセグメント **8** をクロスカップリングによって組みこみ、タウロスポンジン A 中間体 **9** へと誘導した²⁾。

1) *Tetrahedron Lett.*, 2008, 48, 979.; 2) *Adv. Synth. Catal.*, 2008, 350, 1712.

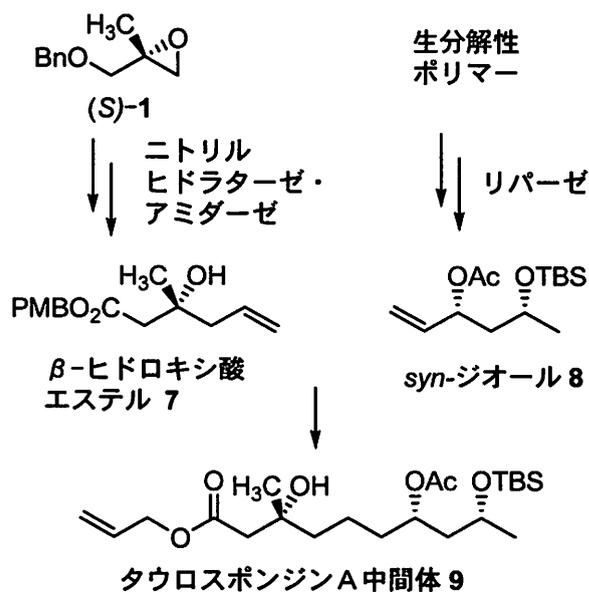


図3

Fluorous Mixture Synthesis による簡易ペプチド合成： フルオラス Fmoc 試薬合成とジペプチド保護体の分離検討

名城大・農 ○杉山祐也・竹田匡輝・塩入孝之・松儀真人

Concise Synthesis of Various Peptides with Fluorous Mixture Synthesis: Synthesis of Fluorous Fmoc Reagents and Separation of Protected Dipeptides

Yuya Sugiyama*, Masaki Takeda, Takayuki Shioiri, Masato Matsugi

Faculty of Agriculture, Meijo University

Fluorous Fmoc reagents bearing C_3F_7 , C_4F_9 or C_6F_{13} chains in the molecule were effectively prepared and the f-Fmoc protection for amino acid was conducted. Following peptide coupling, the resulting fluorous dipeptides were separated from the non-fluorous by-products by using fluorous solid phase extraction. The fluorous HPLC analysis of each of the fluorous peptides and the non-fluorous peptide showed the remarkable difference in retention time. Therefore, the protection strategy using fluorous Fmoc reagents in fluorous mixture synthesis to obtain various peptides should be applicable.

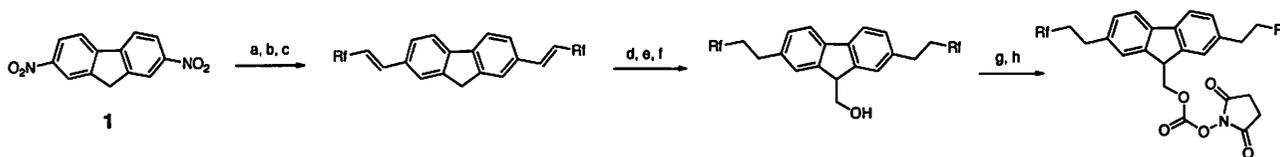
はじめに

含フッ素化合物はフッ素含量に基づき Fluorous Solid Phase Extraction (FSPE)¹⁾ により簡便に分離可能である。この分離技術を利用すれば、エンコード化されたペプチド類の液相コンビナトリアル合成 (Fluorous Mixture Synthesis)²⁾ が可能と考えられる。すなわち、フッ素含量の異なるフルオラストグを有する Fmoc 試薬を用いて、それぞれ異なるアミノ酸の *N* 末端を保護した後、これらを混合しスプリット型のミクスチャー合成を行うことで、一挙に立体配置の異なる多様なペプチド合成が可能と想定される。そこで、Fmoc 試薬に 3 種類のライトフルオラストグを導入したフルオラス Fmoc 試薬 (f-Fmoc) を合成し、予備的実験としてジペプチド保護体の分離能をフルオラス HPLC を用いて調べた。

f-Fmoc の合成

Fmoc 試薬に 3 種類のフルオラストグ (C_3F_7 , C_4F_9 , C_6F_{13}) を導入した f-Fmoc 試薬を、以下のルートで合成した (Scheme 1)。カギ反応となるフルオラストグの導入段階では、種々検討した結果、ジアゾニウム塩を用いる Heck 反応が最も収率よく目的物を与えた。フルオレン骨格の 9 位へのヒドロキシメチレン基導入段階を除き、各反応は効率よく進行し、目的の f-Fmoc 試薬を合成することができた。

Scheme 1



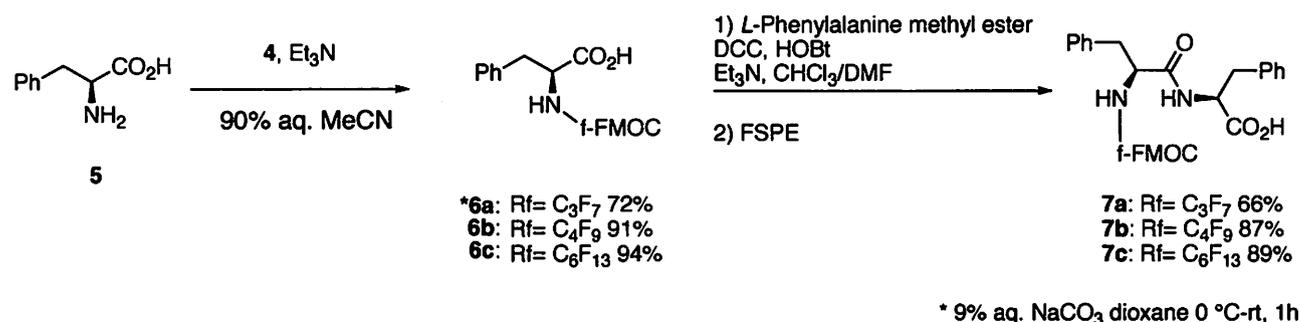
Reagents and conditions:

- (a) H_2 , 5 mol% of Pd/C, MeOH/THF, 99%; (b) $NaNO_2$, 48% aq. HBF_4 , MeOH, quant
 (c) $RfCH=CH_2$, Pd(OAc)₂, MeOH, 40 °C, C_3 : 63%, C_4 : 83%, C_6 : 86%; (d) 5 mol% of Pd/C, MeOH/THF, quant
 (e) NaH, HCO_2Et , dry- Et_2O , reflux; (f) $NaBH_4$, MeOH/THF, 0°C-rt, C_3 : 49%, C_4 : 69%, C_6 : 60% (2 steps)
 (g) triphosgene, *N,N*-dimethylaniline, CH_2Cl_2 , rt; (h) NaOSu, CH_2Cl_2 , rt, C_3 : 60%, C_4 : 64%, C_6 : 83% (2 steps)

アミノ酸の保護とジペプチド合成

f-FMOC 試薬が、通常の FMOC 試薬と同様の反応性を示すか確認するため、f-FMOC 試薬を用いてアミノ酸 (*L*-Phenylalanine) **5** の保護およびジペプチドの合成を試みた (Scheme 2)。その結果、3 種類の f-FMOC 試薬を用いた保護および縮合反応は首尾よく進行することがわかり、分子内のフルオラストグは反応性に影響を及ぼさないことが確認できた。

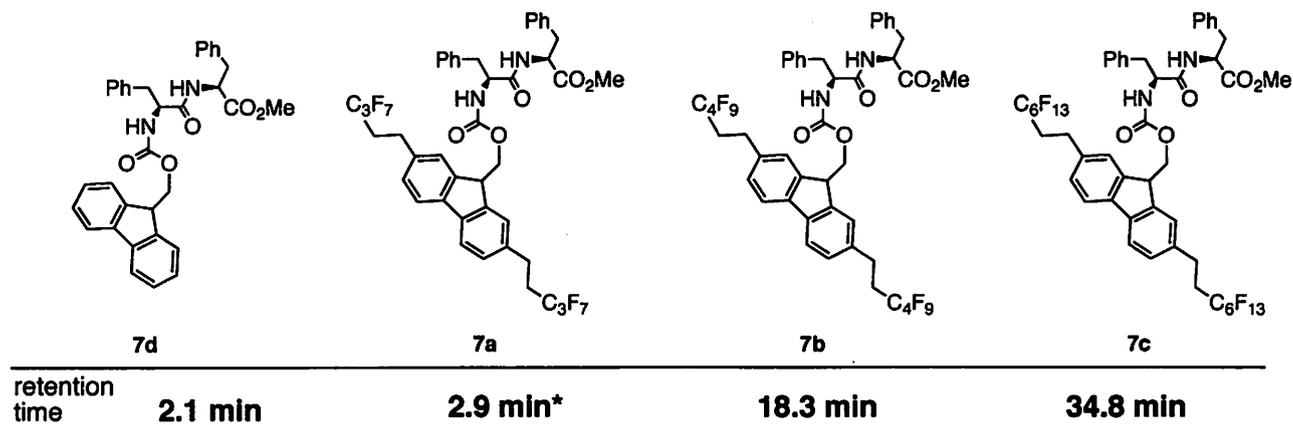
Scheme 2



フルオラス HPLC を用いた保持時間測定

C₃F₇, C₄F₉, C₆F₁₃ タグを有する f-FMOC 試薬で保護したジペプチド保護体 (**7a-c**) と、通常の FMOC 試薬で保護したジペプチド保護体 (**7d**) を用いて フルオラス HPLC による保持時間の測定を行った (Figure 1)。その結果、フッ素含量の違いにより保持時間に顕著な差が観測され、FSPE により、フッ素含量の少ないものから順番に分離できることがわかった。

Figure 1



Condition: FluoroFlash™ column, 1 ml/min; 0 to 30 min: 80% MeCN to 100% MeCN; 30 to 60 min: 100% MeCN; 254 nm

* **7a** の測定には、**7b**, **7c**, **7d** に比べ半分の長さのカラムを用いた。同様の長さのカラムを用いた場合、その retention time は約 5.8 分と考えられる。

おわりに

今回、3 種の f-FMOC 試薬の合成に成功し、これらの試薬を用いたアミノ酸の保護、縮合反応が首尾よく進行することを確認した。また、フルオラス HPLC を用いたジペプチド保護体の保持時間測定において、顕著な差が認められたことから、様々なフッ素含量の FMOC 試薬をアミノ酸保護基として用いれば、多様なペプチド類の液相ミクスチャー合成が可能であると考えている。

References

- 1) For example: Matsugi, M.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1636-1642.
- 2) Luo, Z.; Zhang, Q.; Oderaotshi, Y.; Curran, D. P. *Science* **2001**, *291*, 1766-1769.

ピコリンボランを用いるアミノ酸およびヒドラジン誘導体の 還元的アルキル化反応

東京薬大薬¹、横浜薬大²、純正化学³、東京理大理⁴

○川瀬靖¹・山岸丈洋¹・久津間輝男¹・片岡貞²・上田仁生³・菅野英奇³・岩隈建男³・中田忠⁴・横松力¹

Reductive alkylation of α -amino acid and hydrazine derivatives with picoline boranes

Yasushi Kawase^{1*}, Takehiro Yamagishi¹, Teruo Kutsuma¹, Tadashi Kataoka², Kimio Ueda³, Hideki Kanno³,
Takeo Iwakuma³, Tadashi Nakata⁴, Tsutomu Yokomatsu¹

¹School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy & Life Sciences, 1432-1 Horinouchi, Hachioji, Tokyo 192-0392, Japan (e-mail:yokomatsu@toyaku.ac.jp). ²Yokohama College of Pharmacy, 601 Matano-cho, Totsuka-ku, Yokohama, Kanagawa 245-0066, Japan. ³Development Laboratory, Junsei Chemical Co., LTD, 1-6 Ohmano-cho, Koshigaya, Saitama 343-0844, Japan. ⁴Department of Chemistry, Faculty of Science, Tokyo University of Science, 1-3 Kagurazaka, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8601 Japan.

Reductive alkylation of α -amino acid and hydrazine derivatives with picoline boranes, which are thermally stable crystalline powder and can be used in water or protic solvents, was examined. The reaction of α -amino acid/ hydrazine derivatives and carbonyl compounds with picoline boranes in MeOH-AcOH 10:1 afforded *N*-alkylated α -amino acid and hydrazine derivatives in good yields. In this method, various kind of *N,N*-dibenzylamino acid and *N*-alkyl acylhydrazine derivatives can be synthesized.

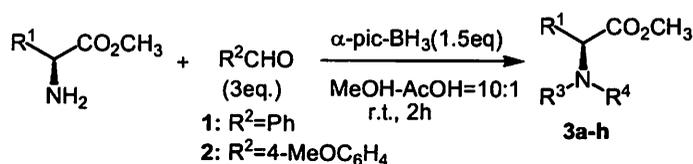
アミン化合物の還元的アルキル化反応は、緩和な反応条件でアミノ基に様々なアルキル基を導入することができ、アミン化合物の修飾法として最も有用な反応のひとつである。還元的アルキル化反応において、従来から NaBH_3CN 、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、ピリジンボラン (pyr-BH_3) 等が還元剤として用いられているが、これらの還元剤は毒性、使用溶媒、安定性、安全性等の問題から必ずしもスケールアップ合成には向いていない。一方、ピコリンボラン (pic-BH_3) は、 pyr-BH_3 と比較し優れた熱安定性を有する結晶性の緩和な還元剤で、プロトン性溶媒または水中で反応を行うことができるため、新しい還元的アルキル化試薬として注目されている¹⁾。我々は、本還元剤を用いたアルコキシアミノ化反応によるアルコキシアミン誘導体のワンポット合成法を既に報告している²⁾。

今回、医薬化学において重要な合成素子であるアミノ酸誘導体およびヒドラジン誘導体に着目し、これら化合物のスケールアップに耐えうる修飾法は医薬品製造プロセス上有用であると考え、ピコリンボランを用いるアミノ酸誘導体およびヒドラジン誘導体の還元的アルキル化反応を検討した。

アミノ酸誘導体の還元的ベンジル化反応

N,N-ジベンジルアミノ酸誘導体は、 β -アミノアルコール類のジアステレオ選択的合成の重要なキラル合成素子である。しかし、側鎖官能基を有するアミノ酸誘導体の従来法による *N,N*-ジベンジル化は困難な場合が多い。そこで、 α -ピコリンボラン ($\alpha\text{-pic-BH}_3$) を用いる還元的アルキル化法に

よるアミノ酸誘導体の *N,N*-ジベンジル化について検討した。まず、*L*-フェニルアラニンメチルエステルの還元的アルキル化反応について、ベンズアルデヒド (1) と α -pic-BH₃ を反応剤に用いて反応条件を検討した。その結果、1.5 当量の α -pic-BH₃ および 3 当量の 1 を用いて反応させることにより目的のジベンジル体 3a が良好な収率で得られることがわかった (entry 1)。数種のアミノ酸エステルの *N,N*-ジベンジル化を検討したところ、本反応条件は、立体的に嵩高い *L*-バリンエステルを用いると、モノベンジル体が副生し収率が低下したが、アルキル側鎖を有するアミノ酸エステルのジベンジル化法として有効であることが判明した (entry 3, 4)。本法は、従来法では合成することのできない *N,N*-ジベンジルメチオニン誘導体 3g の合成も可能であり、側鎖に官能基を有するアミノ酸エステルの *N,N*-ジベンジル化に有効であった (entry 5, 6)、また、反応剤として *p*-メトキシベンズアルデヒド (2) を用いることにより、*N,N*-ジ(4-メトキシ)ベンジル体を得ることが出来た (entry 2)。

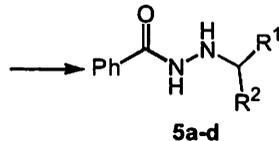
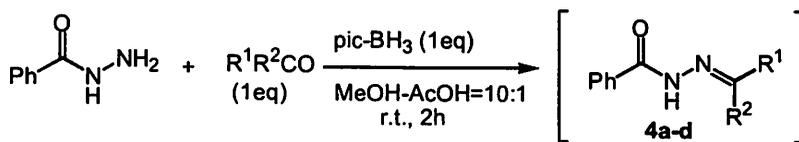


entry	R ¹	aldehyde	R ³	R ⁴	3(%)
1	Bn	1	Bn	Bn	3a(78)
2	Bn	2	PMB	PMB	3b(77)
3	<i>i</i> -Bu	1	Bn	Bn	3c(79)
4	<i>i</i> -Pr	1	Bn	Bn	3d(60)
			Bn	H	3e(37)
5	HOCH ₂	1	Bn	Bn	3f(91)
6	MeS(CH ₂) ₂	1	Bn	Bn	3g(77)
			Bn	H	3h(11)

ヒドラジン誘導体の還元的アルキル化反応

N-アルキルヒドラジン誘導体は HIV プロテアーゼ阻害薬等の中間体として重要であることから、ヒドラジン誘導体の効率的な窒素アルキル化法は医薬製造プロセスで有用と考えられる。今回、ベンゾヒドラジンをモデル基質として選択し、還元的アルキル化を検討した。ベンゾヒドラジドに対し MeOH-AcOH=10:1 中 1 当量の α -pic-BH₃ およびベンズアルデヒドを反応させると、還元的アルキル化反応は進行するものの、未還元中間体 (4a) が主生成物として得られた (entry 1)。しかし、 γ -ピコリンボラン (γ -pic-BH₃) を還元剤とすると、高収率でアルキル体 (5a) が得られた (entry 2)。

α -pic-BH₃ を用いる脂肪族アルデヒドの反応では、中程度の収率でアルキル体 (5b,c) が得られた (entry 3, 4)。これらについても γ -pic-BH₃ による反応を現在検討中である。脂肪族ケトンを用いた場合には、アルキル体 (5d) が高収率で得られた (entry 5)。



entry	R ¹	R ²	pic-BH ₃	4(%)	5(%)
1	Ph	H	α	4a(43)	5a(35)
2	Ph	H	γ	4a(-)	5a(88)
3	<i>c</i> -Hex	H	α	4b(-)	5b(64)
4	<i>n</i> -Pentyl	H	α	4c(-)	5c(49)
5	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	α	4d(-)	5d(99)

引用文献

- 1) Sato, S.; Sakamoto, T.; Miyazawa, E.; Kikugawa, Y. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7899.
- 2) Kawase, Y.; Yamagishi, T.; Kutsuma, T.; Ueda, K.; Iwakuma, T.; Nakata, T.; Yokomatsu, T. *Heterocycles* **2009**, *78*, 463.

キノロン系合成抗菌剤のキラル中間体の新規製造法開発

第一三共(株) プロセス技術研究所

○北川 豊、久保田和夫

Process Development of a Chiral Intermediate for Quinolones as Antibiotics

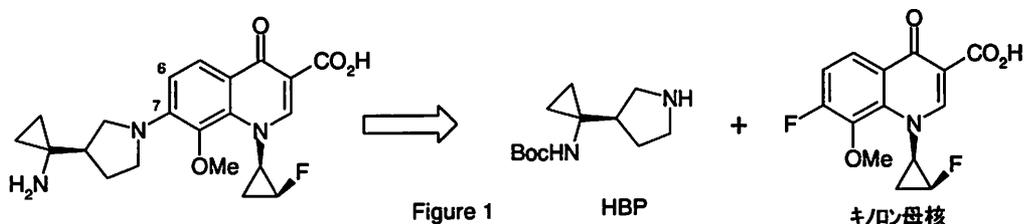
Yutaka Kitagawa*¹, Kazuo Kubota²

Process Technology Research Laboratories, Daiichisankyo Co., Ltd.

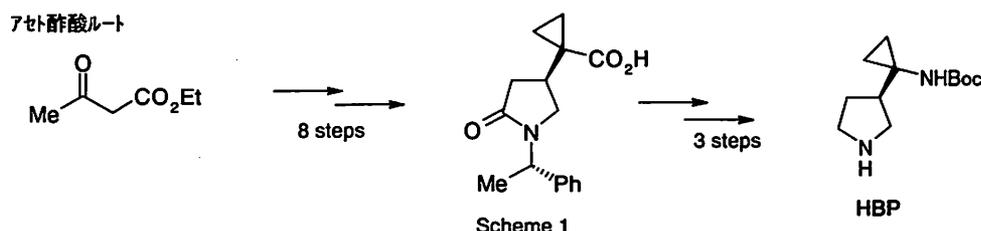
¹1-12-1, Shinomiya, Hiratsuka, Kanagawa 254-0014, Japan²16-13, kitakasai 1-Chome, Edogawa-ku, Tokyo, 133-8630 Japankitagawa.yutaka.e5@daiichisankyo.co.jp

We have developed a short process route of a chiral intermediate for Quinolones as Antibiotics candidate. Compared with a conventional route, total steps are reduced from 11 steps to 6 steps. The aminocyclopropanation as a key reaction was achieved under the improved Kulinkovich reaction.

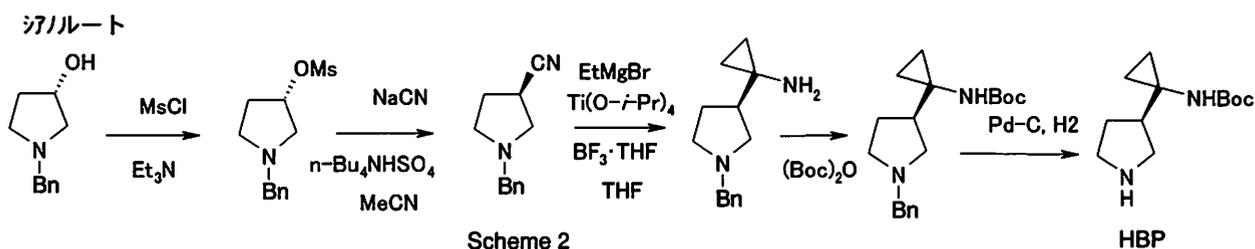
キノロン系合成抗菌剤は優れた抗菌活性を有し、感染症の治療薬の中で大きな役割を担っている。近年、従来の抗菌剤では有効でないメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)を始めとする難治性感染症治療の重要性が指摘されて久しいが、その治療満足度は決して高くない。第一三共(株)では難治性感染症治療薬として強い抗菌活性と低い耐性獲得性を有するニュータイプの6-デスフルオロ系キノロンが難治性感染症(MRSA 感染症)に対し高い有効性を示す事を見出している(Figure 1)。



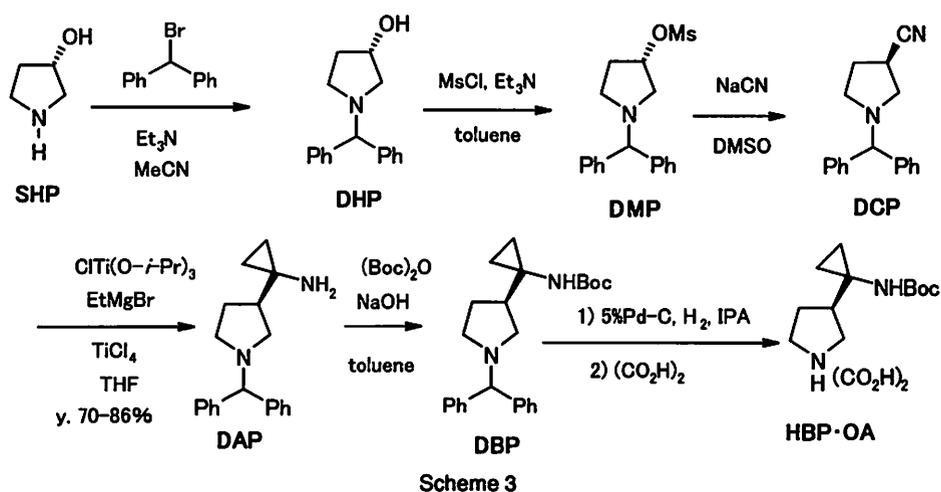
本化合物は光学活性なアミノシクロプロピル基を有する7位置換基部(HBP)とキノロン母核部からなるが、特に7位置換基部は通算収率7%(工程数11工程)と低く製造上課題があった(Scheme 1)。



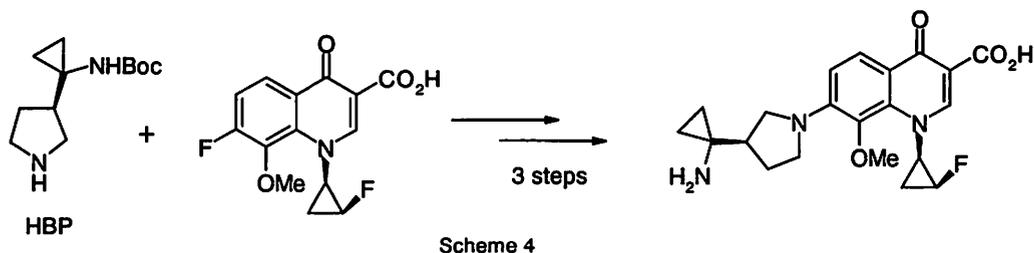
そこで、7位置換基部の新規製法を網羅的に検討し、大幅短縮(11工程→5工程)が可能なシアノルートを発見する事に成功した(Scheme 2)。



本ルートは通算収率 12.6%と Scheme 1 のアセト酢酸法と比較して収率面の向上はあるもののみだ満足すべくものではなく反応操作面も課題があった。特に鍵となるアミノシクロプロピル化工程 (Kulinkovich 反応) は当初収率が 25-48%と再現性に懸念があった。本ルートのプロセス改良検討を実施した結果、通算収率 35%にまで向上し本ルートの実用化の見通しを得た (Scheme 3)。



得られた HBP·OA をフリー化した後、キノロン母核とカップリングさせる事で 6-デスフルオロ系キノロンへと導いた (Scheme 4)。



詳しくは当日ポスターセッションで報告する。

参考文献

- a) P. Bertus, J. Symoniak, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3968. b) S. Wiedemann, D. Frank, H. Winsel, A. Meijere, *Org. Letter*, **2003**, *5*, 753. c) P. Bertus, J. Symoniak, *Synlett*, **2002**, 265. d) O. G. Kulinkovich, A. Meijere. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2789.

Ru/C を触媒としたアミン類の α 位選択的 H-D 交換反応

岐阜薬科大学創薬化学大講座 薬品化学研究室
 ○藤原佑太・安藤隆幸・前川智弘・門口泰也・佐治木弘尚

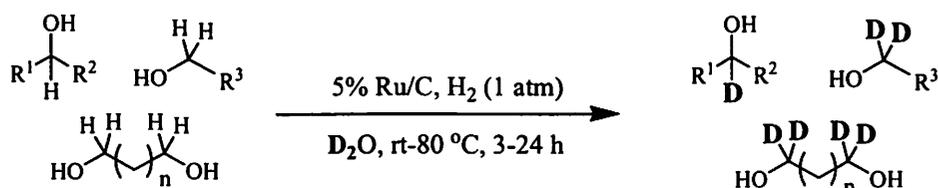
Ru/C-catalyzed α -position selective H-D exchange of amines

Yuta Fujiwara,* Takayuki Ando, Tomohiro Maegawa, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki
 Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University
 5-6-1 Mitahora-higashi, Gifu 502-8585, Japan
 yakuhin@gifu-pu.ac.jp

Regioselectively deuterium-labeled compounds are useful for the elucidation of chemical reaction mechanism and drug metabolism and the conformational analysis of biomacromolecules. We have recently established a selective H-D exchange reaction at the α -position of aliphatic alcohols using Ru/C-H₂-D₂O combination. During the course of the investigation, we found that a variety of aliphatic amines were deuterated only at the α -position with high efficiency at rt-80 °C in D₂O under H₂ atmosphere. The Ru/C-H₂-D₂O combination was, furthermore, applicable to the regioselective deuteration of aliphatic amino acids, such as 4-aminobutyric acid and tranexamic acid.

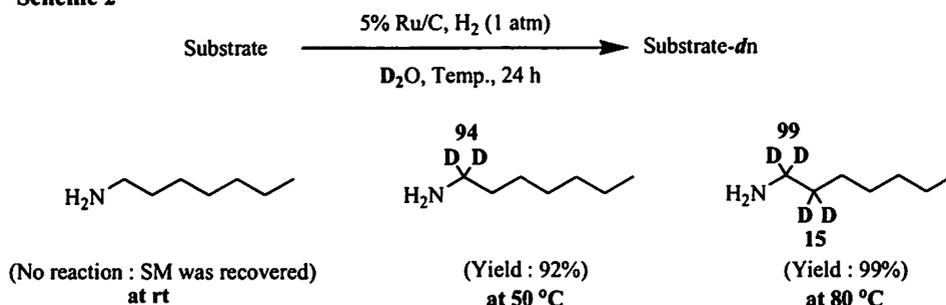
【研究背景】特定の位置が重水素で標識された化合物は、化学反応機構の解明やタンパク質の高次構造解析など様々な分野での利用が期待される。従って、望んだ部位に重水素を簡便かつ効率的に導入する手法の開発が強く望まれている。当研究室では、Pd/C 触媒及び少量の水素存在下、D₂O を重水素源とした水素-重水素 (H-D) 交換反応を確立し、芳香族化合物、複素環化合物及び官能基を全く持たない単純なアルカン類の多重重水素標識化として確立・展開している¹⁾。また、Ru/C を触媒として水素雰囲気下、重水中加熱攪拌することで多様な脂肪族アルコールの水酸基隣接位(α 位)が位置選択的に重水素標識されることを明らかとしている(Scheme 1)²⁾。今回は、本反応の適用拡大を目的として、脂肪族アミン類の α 位選択的重水素標識化を検討した。

Scheme 1



【実験・結果】アルコール類の α 位選択的 H-D 交換反応では、反応温度が重水素の導入効率及び位置選択性に大きく影響することが判っている。そこで、5% Ru/C 触媒による *n*-heptylamine の重水素化反応における反応温度の影響を詳細に検討した(Scheme 2)。

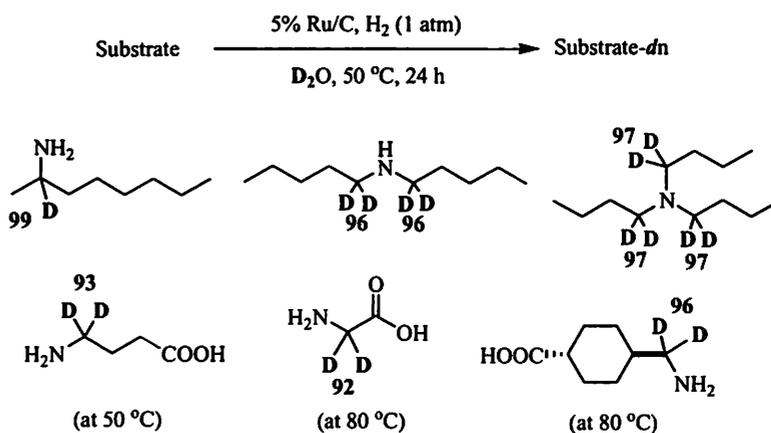
Scheme 2



その結果、室温では重水素が全く導入されなかったが、50 °Cに加熱することで反応効率が大幅に向上し、24 時間で α 位選択的かつ定量的に重水素が導入されることが明らかとなった。また、50 °C以上では α 位以外の炭素にも重水素が導入される傾向が認められた。

Scheme 3

次に 5% Ru/C を触媒として様々な脂肪族第 1 級、第 2 級及び第 3 級アミンの α 位選択的重水素化反応を検討したところ、いずれも効率的に重水素を導入することができた(Scheme 3)。さらに、生物活性物質の位置選択的重水素標識化反応として応用すべく、脂肪族アミノ酸の α 位重水素化



法としての適用性を検討した。その結果、反応温度の適切なコントロールにより位置選択的に重水素を導入することができた(Scheme 3)。

本反応は、ほぼ常圧の H_2 ガス存在下、触媒と基質を重水中加熱攪拌するのみで効率的に進行する。さらに、回収・再利用が期待される不均一系触媒を用いるとともに、重水素標識化合物の中で最も安価な重水を重水素源としており、低コスト・環境負荷低減型の簡便重水素標識化法として多方面での適用が期待される。

References

- 1) *Bull. Chem. Soc., Jpn.* **2008**, *81*, 278; *Synthesis* **2008**, 1467; *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4052; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2143; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5394; *有機合成化学協会誌*, **2007**, *65*, 1179 and references therein.
- 2) *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2215.

ルテニウム炭素を触媒としたアルコールの酸化

岐阜薬科大学 薬品化学研究室

○柳瀬考由・森重樹・田久保優人・牧田和也・青柳聡夏・前川智弘・門口泰也・佐治木弘尚

Efficient Oxidation of Alcohols Using Ruthenium on Carbon

Takayoshi Yanase*, Shigeki Mori, Masato Takubo, Kazuya Makida, Satoka Aoyagi, Tomohiro Maegawa, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki

Laboratory of Organic Chemistry, Department of Organic and Medicinal Chemistry,

Gifu Pharmaceutical University,

5-6-1 Mitahora-higashi, Gifu 502-8585, Japan

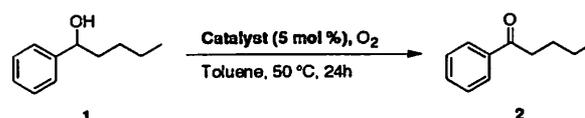
yakuhin@gifu-pu.ac.jp

Oxidation of alcohols to corresponding aldehydes or ketones is one of the most pivotal reactions in organic chemistry. Although oxidants such as chromium and manganese reagents have been employed in such transformations, the toxicity of the reagents and production of a huge amount of heavy metal wastes make the industrial application difficult from an environmental point of view. In this symposium, we present a simple, efficient, and environmentally-friendly method for the oxidation of a variety of aliphatic, allylic, and benzylic alcohols to the corresponding aldehydes or ketones using a heterogeneous Ru/C without metal-based wastes.

アルコール類の酸化反応は、有機合成中間体として有用なケトンやアルデヒドを合成する手法の一つであり、クロム酸やマンガン酸などの金属試薬酸化剤を使用する場が多い。¹しかし、化学量論量以上の有毒な酸化剤を使用する必要がある上、多量の金属スラッジが産出するため工業的適用には問題がある。従って、反応系からの分離・回収・再利用が可能であり、生成物中への金属残留がほとんどない不均一系遷移金属触媒と酸素ガスを酸化剤とする手法の開発が強く望まれている。これまでにRu/Al₂O₃²やPI-Ru³の触媒としての適用が報告されているが、価格や調製法に問題がある。今回我々は市販の活性炭担持型遷移金属触媒を用いた、アルコール類の簡便酸化反応を開発したので報告する。

まず、1-phenyl-1-pentanol (1)を基質として

Table 1



Entry	Catalyst	1 : 2 ^a
1	10% Pd/C	95 : 5
2	10% Rh/C	94 : 6
3	10% Au/C	97 : 3
4	10% Ir/C	79 : 21
5	10% Ru/C	7 : 93
6	Norit	82 : 18
7 ^b	10% Ru/C	0 : 100

^aThe ratio was determined by ¹H NMR analysis. ^bThe reaction temperature was performed at 70 °C.

トルエン中、酸素雰囲気下、50 °Cで種々の活性炭担持型遷移金属触媒の活性を比較した (Table 1)。その結果、5 mol % Ru/Cを触媒とすることで反応は効率良く進行し対応する butylphenylketone (**2**)が得られた (Table 1, Entry 5)。また、反応温度を70 °Cに昇温したところ原料が完全に消失し、**2**を単一の生成物として得ることができた (Table 1, Entry 7)。この反応条件下、様々な第二級ベンジルアルコール誘導体をケトン誘導体に酸化することができ

きた (Table 2)。さらに、第一級ベンジルアルコール類の酸化反応では、カルボン酸への過剰酸化は全く認められず、対応するアルデヒドが選択的に生成した (Table 3)。さらに、第一級アリルアルコール及び脂肪族第二級アルコール類も容易に酸化を受け、それぞれ対応するアルデヒドあるいはケトンが高収率で得られた (Table 4)。

以上、我々は不均一系 Ru/Cを触媒とする簡便で効率的なアルコールの酸化反応を確立した。本法は塩基等の添加物を必要とせず、様々なベンジルアルコール誘導体を対応するアルデヒド及びケトンへと酸化することができる。加えて、アリルアルコールや脂肪族アルコール類の酸化にも適用可能であり、毒性が高く、廃金属を産出する重金属系酸化剤を使用しないため、コスト及び環境面で優れた工業的適用性の高い手法である。

Table 2

substrate	Time (h)	Yield (%) ^a
R ¹ = Ph, R ² = Me	5	99
R ¹ = 2-MePh, R ² = Me	24	86
R ¹ = Ph, R ² = <i>t</i> -Bu	2	89
R ¹ = 4-ClPh, R ² = Ph	1	96
R ¹ = 4-NO ₂ Ph, R ² = Me	24	95
R ¹ = 4-MeOPh, R ² = Me	24	58
R ¹ = 2-thienyl, R ² = Me	24	86

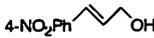
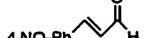
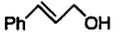
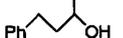
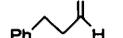
^a Isolated yield.

Table 3

Substrate	Time (h)	Yield (%) ^a
R = 4-ClPh	6	82
R = 4-NO ₂ Ph	24	86
R = 4-BnOPh	24	89
R = 2-OHPh	24	79
R = 1-naphthyl	24	91
R = 2-thienyl	24	87
R = 3-pyridyl ^b	24	quant.

^a Isolated yield. ^b The reaction temperature was performed at 90 °C.

Table 4

Substrate	Product	Temperature (°C)	Yield (%) ^a
		50	85
		70	79
		90	66
		90	61

^a Isolated yield.

¹ Sheldon, R. A.; Kochi, J. K. *Metal-catalyzed Oxidation of Organic Compounds*, Academic Press, New York, 1981

² Yamaguchi, Y.; Mizuno, N. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, 41, 4538-4542.

³ Miyaura, H.; Matsubara, R.; Miyazaki, Y.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, 46, 4151-4154.

PPAR α アゴニスト NS-220 の合成研究¹日本新薬（株）創薬研究所製薬技術研究部・²日本新薬（株）千歳合成工場³東北大学多元物質科学研究所・⁴名城大学農学部○田中将¹・原部哲治¹・青木富義²・松本高利³・塩入孝之⁴Synthetic studies on PPAR α agonist, NS-220Masaru Tanaka,*¹ Tetsuji harabe,¹ Tomiyoshi Aoki,² Takatoshi Matsumoto,³ Takayuki Shioiri⁴¹Process Research and Development Dept., Discovery Research Lab., Nippon Shinyaku Co., Ltd.

14, Nishinoshō-monguchi-cho, Kisshoin, Minamiku, Kyoto, 601-8550, Japan

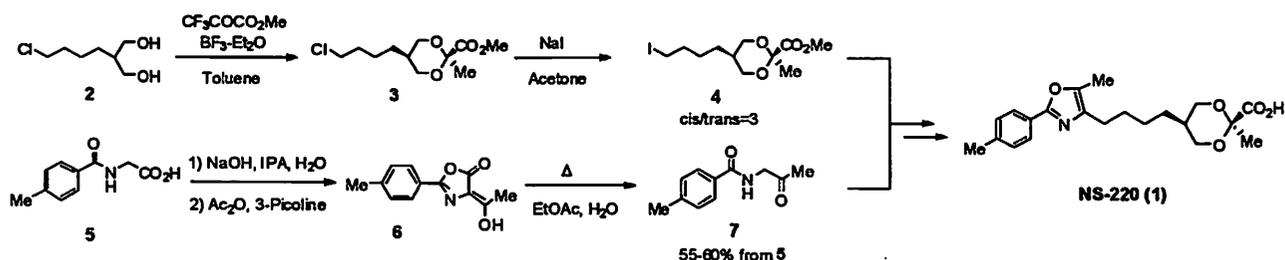
²Chitose factory, Nippon Shinyaku Co., Ltd.³Institute of Multidisciplinary Research of Advanced Materials, Tohoku University⁴Faculty of Agriculture, Meijo University

masa.tanaka@po.nippon-shinyaku.co.jp

The early synthetic process of PPAR α agonist, NS-220 1, have several disadvantages, such as contamination of considerable amounts of undesired *trans*-isomer in the key intermediate 4 and the low yield of the key intermediate 7. To overcome these drawbacks, detailed investigations for further development were conducted. A selective hydrolysis of *cis* and *trans* mixture was employed to obtain highly pure *cis* 3 which provide highly pure 4. Meanwhile, it was thought that a oxidation of 10 was a better method to provide intermediate 7. Although many oxidations were not successful, the oxidation using TEMPO gave satisfactory results.

NS-220 (1) はペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α (PPAR α) 作用を有する化合物である¹。1 を合成する際の重要中間体である 4 と 7 の製法を Scheme 1 に示す。この方法は初期段階の原薬製造で採用していたが、4 に不要なトランス異性体が多く含まれる、7 の製法では収率が低い、など更なるスケールアップ製造に向けての問題点があり、これらの改良を検討した。

Scheme 1



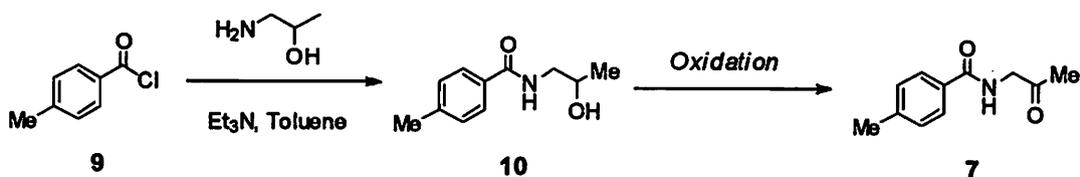
その結果、4に関しては、その前駆体3においてシス体とトランス体の加水分解速度が大きく異なることを見出した。ジオール

体2から得られる3は、熱力学的な影響により *cis/trans*=3 程度でしか得られないが、3を選択的に加水分解することにより、高純度のシス体3を65%程度の収率で得る

ことができた。ここで生成するトランスリッチなカルボン酸8は、2→3と同様の条件で反応させることにより、*cis/trans*=3の3として回収再利用することができる (Scheme 2)。

7に関しては、出発物質およびルートの変更を検討した。いくつか考えられた方法の中で、Scheme 3に示すように、9と1-アミノ-2-プロパノールを縮合させて得られる10を酸化するルートが最も有用であろうと思われたが、10の酸化反応において良い結果を与える方法をなかなか見出せずにいた。例えば、タングステン触媒やセリウム触媒酸化では反応が途中で停止してしまった。ルテニウム触媒酸化では反応が進行し、7の単離収率および純度は満足できるものであったが、触媒および試薬が高価なこと、ならびに7の単離結晶にルテニウムが残存しているようであり、原薬の残留金属の問題が懸念された。また、DMSO酸化で良い反応率を示した条件もあったが、7の単離が困難であった。そのような中、10のTEMPO酸化を検討したところ (TEMPO=2, 2, 6, 6-Tetramethylpiperidine 1-oxyl)、酸化剤として次亜塩素酸ナトリウムを用いると、不純物の生成が少なく反応が完結し、高収率、高純度で7を得ることに成功した。

Scheme 3



Entry	Oxidation Conditions	Reaction Yield	Isolated Yield	Purity by HPLC
		(%)	(%)	(%)
1	Na ₂ WO ₄ , H ₂ O ₂ , Aliquat 336	44	-	-
2	(NH ₄) ₂ Ce(NO ₃) ₆ , NaBrO ₃	75	-	-
3	RuO ₂ , NaIO ₄	94	65	99
4	RuCl ₃ , NaBrO ₃	87	71	99
5	DMSO, Me ₃ N-SO ₃ , Et ₃ N	91	-	-
6	TEMPO, NaOCl, NaBr, NaHCO ₃	97	81	99

Reference

[1] Asaki, T., Aoki, T., Hamamoto, T., Sugiyama, Y., Ohmachi, S., Kuwabara, K., Murakami, K., Toda, M., *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, 16, 981-994.

選択的加水分解可能な 1,3-ジオキサン誘導体の *in silico* スクリーニング

東北大多元研¹・日本新薬²・名城大(農)³

○松本高利¹・原部哲治²・塩入孝之³

In silico screening of 1,3-dioxane derivatives for the selective hydrolysis

Takatoshi Matsumoto,*¹ Tetsuji Harabe,² Takayuki Shioiri³

¹IMRAM, Tohoku Univ., 2-1-1, Katahira, Aoba, Sendai 980-8577, Japan

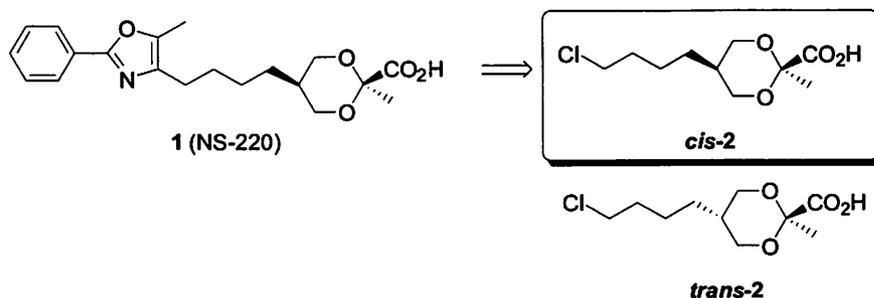
²Process Research & Development Department, Nippon Shinyaku Co., Ltd.,
14 Nishinosho-Motoguchi-Cho, Minami-Ku, Kyoto 6011-8550, Japan

³Faculty of Agriculture, Meijo Univ., Shiogamaguchi, Tempaku, Nagoya
468-8502, Japan

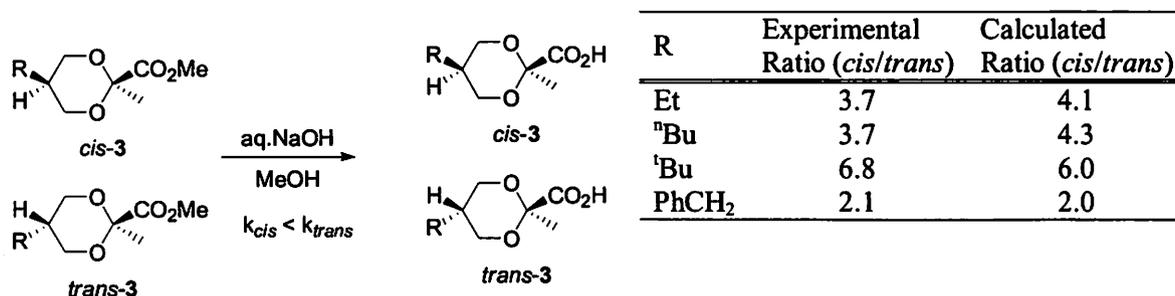
matsu@tagen.tohoku.ac.jp

Recently the selective hydrolysis of 2,5-disubstituted-2-carbomethoxy-1,3-dioxane derivatives is reported. The essentials of the reported selective hydrolysis are thermodynamic stability of constructed 1,3-dioxane derivatives and the difference of hydrolysis rate between both isomers. Considering the application to 1,3-dioxane derivatives with some functional groups except for carboxylic acid esters, we have investigated characters of 1,3-dioxanes using full conformational search and *ab initio* calculation in detail. The calculated result showed that selective hydrolysis could be applied to some 1,3-dioxane derivatives with functional groups.

1,3-ジオキサン誘導体の中には、有用な生理活性を持つ化合物が幾つか知られている。特にフェニル-1,3-オキサゾールを含む 1,3-ジオキサン誘導体(NS-220, 1)[1]は、II型糖尿病における代謝異常や高脂血症の改善に効果的に作用する能力を持っている。化合物 1 は *cis* 体であるが、その異性体である *trans* 体よりも薬理活性が強い。この化合物 1 の原料となる *cis* 体(*cis*-2)を大量供給するための良好な合成方法は、ほとんど知られていない。



最近、我々は3置換1,3-ジオキサン誘導体のメチルエステルにおいて *trans* 体(*trans*-3)を選択的に加水分解することにより、望みの *cis* 体(*cis*-3)を供給する方法を見出した[2,3]. この方法において示された選択的加水分解の本質は2点ある. 第1点目は、1,3-ジオキサンの熱力学的安定性にある. 第2点目は、*trans* 体(*trans*-3)と *cis* 体(*cis*-3)の間に加水分解速度に差異がある. その加水分解速度の差異が生じる原因は、2位にあるカルボン酸エステルのカルボニル基の炭素原子が持つ電荷が、*cis* 体と *trans* 体では大きく異なる点である.



しかしながら、前報で報告した3置換1,3-ジオキサン誘導体の5位は、上表に示すように全て炭化水素系であることから、目的とする化合物1のように置換可能な官能基を含む化合物に対して直接適用するのは難しい. 何故なら、5位における置換可能な官能基では十分に検討されていないからである. そこで、1,3-ジオキサンの熱力学的安定性とカルボニル基の炭素原子が持つ電荷を指標にして、30種類に及ぶ官能基を持つ3置換1,3-ジオキサン誘導体について *in silico* スクリーニングによって選択的加水分解適用可能な官能基を調査した. この *in silico* スクリーニングを行なうために、対象とした化合物は CONFLEX 5 による全配座空間探索とその得られた全配座について Gaussian 98 Rev. A.11.1 RHF/STO-3G による構造最適化によって詳細な解析を行なった. その結果、3置換1,3-ジオキサン誘導体のメチルエステルにおける選択的加水分解に適用できる官能基、その適用限界の存在について新たな知見が得られた. また化合物1の重要中間体である *cis* 体(*cis*-2)について、2位にあるカルボン酸エステルのカルボニル基の炭素原子が持つ電荷は、*cis* 体(0.831)と *trans* 体(0.950)の間に明確な違いがあった. 同時に *cis/trans* のエネルギー差が 0.69 kcal/mol になり、その *cis/trans* 比率が 3.20 であることが示された. このことから、*cis*-2/*trans*-2 に対して選択的加水分解が適用可能であることが明らかとなった. *In silico* スクリーニングで調べられた他の官能基に関する詳細については、発表当日に報告する.

Reference

- [1] Asaki, T., Aoki, T., Hamamoto, T., Sugiyama, Y., Ohmachi, S., Kuwabara, K., Murakami, K., Toda, M., *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 981-994.
- [2] Harabe, T., Matsumoto, T., Shioiri, T., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 1443-1446.
- [3] Harabe, T., Matsumoto, T., Shioiri, T., *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4044-4052.

リサイクル可能な四核バナジウム錯体触媒による

環境調和型酸素酸化反応の開発

大阪府立大学大学院 工学研究科 物質・化学系専攻 応用化学分野

○小玉晋太郎・野元昭宏・植島陸男・小川昭弥

**Development of Green Oxidation Reactions Catalyzed by
Recyclable Tetranuclear Vanadium Complex**

Shintaro Kodama*, Akihiro Nomoto, Michio Ueshima, Akiya Ogawa

Department of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering, Osaka Prefecture University,

1-1, Gakuen-cho, Naka-ku, Sakai, Osaka, 599-8531, Japan

ogawa@chem.osakafu-u.ac.jp

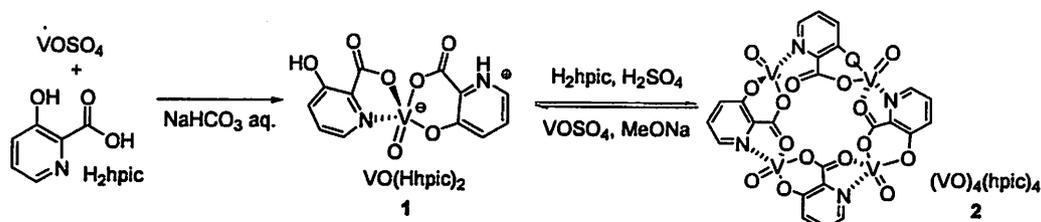
In the presence of a catalytic amount of vanadium complexes bearing 3-hydroxypicolinic acid (H_2hpic) as ligands, e.g., $VO(Hhpic)_2$ (**1**) and $(VO)_4(hpic)_4$ (**2**), a variety of primary and secondary benzylic alcohols are oxidized with molecular oxygen in protic solvent such as EtOH and water, affording the corresponding aldehydes and ketones, respectively, in good yields. Construction of multi-nuclear complexes by the selection of ligands attains higher turnover numbers and recycling of the catalyst.

酸化プロセスは、有機合成において重要な基幹技術である。しかしながら、その多くのプロセスがクロム(6価)や過酸化剤などの毒性や爆発性を有する酸化剤を過剰に用いたり、反応制御が困難であるなどの問題点を有している。特に近年では環境への配慮が重要視されており、環境にやさしくかつ効率的な酸化プロセスの開発が強く望まれている。当研究室では、以下の3点を重視した環境にやさしい酸化触媒系の構築を目的として研究を進めてきた。(1) 安全で、かつ無尽蔵に存在する空気(または酸素)を共酸化剤に用いる。(2) 環境にやさしい溶媒であるエタノールや水を反応場として取り上げる。(3) 人体への害が無く、容易にリサイクル可能な前周期遷移金属錯体を酸化触媒に用いる。

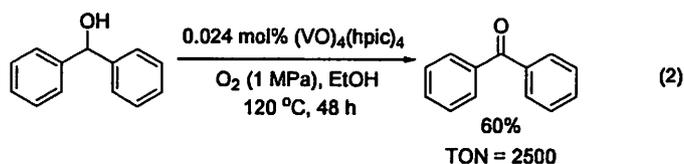
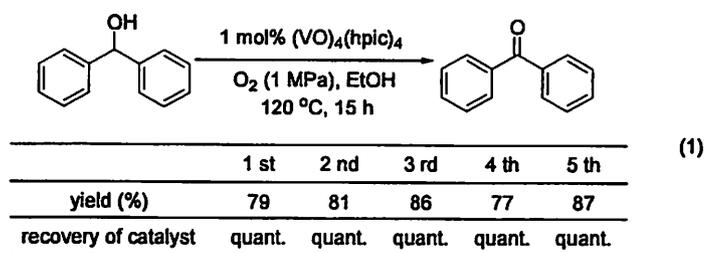
酸素は、空気中に無尽蔵に存在し、安価で安全な理想の酸化剤である。しかし、酸素を用いた効率的な酸化反応の報告例は未だ限定されており、発展段階の研究分野といえる。現在までに、パラジウムやルテニウムのような遷移金属錯体を酸化触媒とした、酸素を用いる酸化反応が多く報告されてきた。しかし、汎用的な酸化反応を目的とした場合、このような高価な金属を使用することは合理的ではない。前周期遷移金属であるバナジウムは、パラジウムやルテニウムといった金属よりも安価であり、形式的に+5価から-3価までの多様な酸化状態をとり、特に+5価のバナジウムは一電子酸化剤として作用する。さらに、バナジウムは、多様な配位形態をとることが可能で、様々な

錯体が報告されている。従って、配位子によってバナジウムの酸化活性や反応溶媒に対する親和性を適切にコントロールすることで、より安価で有用な酸化触媒の開発が可能であると期待できる。

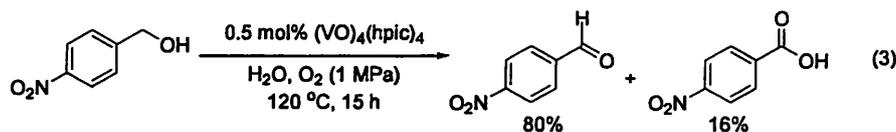
バナジウム単核錯体 (1)、環状四核錯体 (2) は、親水性である 3-ヒドロキシピコリン酸と市販の硫酸バナジルを水中で錯化させることで、それぞれ容易に調製できる¹⁾。これらバナジウム錯体は、親水性配位子を有していることから、エタノールや水のような環境にやさしい溶媒と親和性が高く、これらの溶媒中で酸化触媒として機能すると期待できる。さらに、環状四核錯体 (2) は、単核錯体 (1) よりも剛直な構造をしており、高い耐久性を有するリサイクル可能な酸化触媒として機能するのではないかと考えた。そこで本研究では、これらのバナジウム錯体を酸化触媒とし、酸素を共酸化剤に用いるアルコールの酸化反応を詳細に検討した。



分子状酸素共存下、バナジウム錯体 (1) または (2) を酸化触媒とするベンズヒドロールの酸化反応をエタノール溶媒中で行ったところ、これらバナジウム錯体触媒は高い酸化活性を示すことが明らかとなった。特に、環状四核バナジウム錯体 (2) を酸化触媒とした反応では、反応後の触媒の回収・再利用が可能であり (式 1)、触媒効率 (TON) は 2500 回に及ぶことを見出した (式 2)。さらに、本触媒は水中でも活性を



有し、例えば、環状四核バナジウム錯体 (2) を触媒とする、*p*-ニトロベンジルアルコールの酸素酸化が効率良く進行し、対応するアルデヒドとカルボン酸が生成することが明らかとなった (式 3)。



以上のように、アルコールを反応基質とする酸素酸化反応に対して、バナジウム錯体 (1) または (2) が高い酸化活性を有することを見出した。このとき、環状四核バナジウム錯体 (2) が、高い耐久性を有し、エタノール溶媒中でリサイクル可能な酸化触媒として機能し、さらに水中で酸化活性を示すことが明らかとなった。このことは、環境にやさしい溶媒に対する親和性が高い多座配位子と、安価で多様な酸化状態と配位形態を有するバナジウムとから調製される複核錯体が、環境調和型酸化反応を目指した酸化触媒として有用であることを示している²⁾。

[1] Yano, S.; Nakai, M.; Sekiguchi, F.; Obata, M.; Kato, M.; Shiro, M.; Kinoshita, I.; Mikuriya, M.; Sakurai, H.; Orvig, C. *Chem. Lett.*, 2002, 916–917.

[2] Kodama, S.; Ueta, Y.; Yoshida, J.; Nomoto, A. Yano, S. Ueshima, M.; Ogawa, A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, in contribution.

マイクロリアクタシステムによる連続的ハロゲン-リチウム交換反応

(株) ワイエムシィ

○小林昌秀・大西宏昇・栗山尚浩

The continuous lithium-halogen exchange reaction using a microreactor system

Masahide Kobayashi*, Hironori Onishi, Naohiro Kuriyama

YMC Co., Ltd.

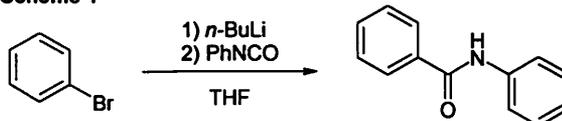
69-1, Shin-arami, Tai, Kumiyama-cho, Kuse-gun, Kyoto, 613-0036, Japan

kobayashi@ymc.co.jp

A microreactor is chemical reaction device which used a phenomenon in micro space from several 10 μm to several hundred μm width. A microreactor avails excellent mixing, high thermal efficiency and control of precise reaction time as the general character. We developed the microreactor system which can use easily in a laboratory. We demonstrated several 10 gram scale synthesis of halogen-lithium exchange reaction with this system in good yields.

マイクロリアクタとは幅数十 μm から数百 μm のマイクロ空間内の現象を利用した化学反応・物質生産のための装置であり、必要な物質を必要な量だけ必要に応じて生産できるため環境への負担が少ない生産システムとして期待されている。一般的にマイクロリアクタの特徴として、効率的な混合、高い熱効率、正確な反応時間の制御などがあげられる。当社ではこれらマイクロリアクタを容易に実験室で利用できるシステムを開発している。今回我々は本システムを用いプロモベンゼンをリチオ化し、イソシアン酸フェニルを反応させる2段反応で数十グラムオーダーの合成を行ったので報告する(Scheme 1)。

Scheme 1

**実験装置**

実験には当社製マイクロリアクタシステム KeyChem-L (図1) 及び CYTOS-200 (図2) を使用した。これらのシステムはシリンジポンプユニットと反応ユニットで構成され、シリンジポンプは隣り合う2つのシリンジユニットを交互運転することで連続送液が可能であり、このシリンジポンプ6ユニット(2組×3)を用いることで3液をマイクロリアクタへ連続的に送液した。また反応部は

KeyChem-L 用 Helix 型ミキサ及び CYTOS-200 ミキサの 2 種類を用いた。KeyChem-L の反応ユニットはペルチェ素子により簡便に温度コントロールが出来る。また CYTOS-200 システムは外部熱媒循環により温度調節しており -20°C から 180°C の幅広い温度で精密な温度制御が可能である。

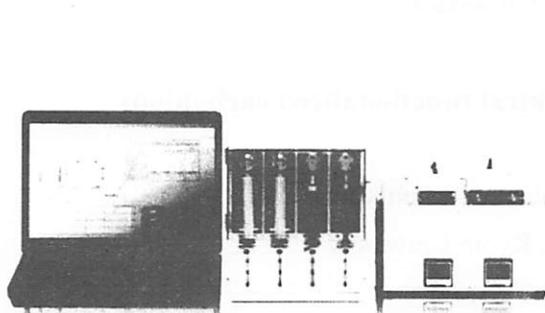


図 1 KeyChem-L

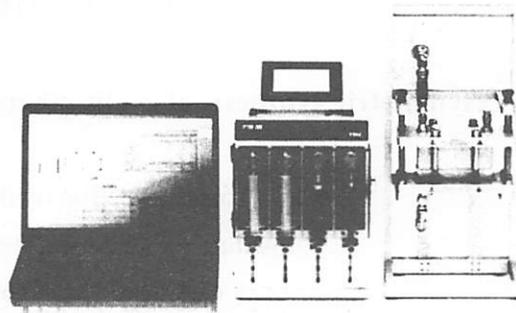
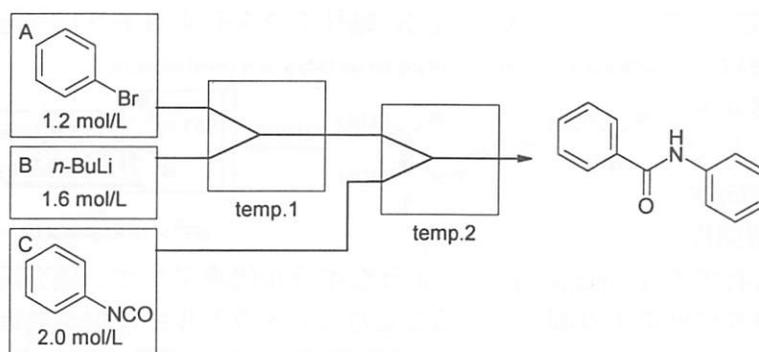


図 2 CYTOS-200

実験

1.2 mol/L のブロモベンゼンの THF 溶液、1.6 mol/L *n*-ブチルリチウム溶液及び 2.0 mol/L のイソシアナ酸フェニル THF 溶液をそれぞれ送液し、反応を行ったところ KeyChem-L 及び CYTOS-200 にて 82~85% と高収率で目的物が得られた (Scheme 2. entry 1, 2)。また CYTOS-200 は KeyChem-L と比べ 背圧が低いため流速をそれぞれ 1.5 倍に上げ反応を行ったところ送液時間 40 分で 54.5 g (単離収率 83%) と合成時間を短縮することが出来た。

Scheme 2



entry	reactor type	flow A /mLmin ¹	flow B /mLmin ¹	flow C /mLmin ¹	temp. 1	temp. 2	back pressure	running time	yield
1	KeyChem-L Helix	4.60	3.80	3.60	30°C	30°C	0.06 MPa	55 min	50.2 g (85%)
2	CYTOS-200	4.60	3.80	3.60	30°C	30°C	0.03 MPa	60 min	52.5 g (82%)
3	CYTOS-200	6.90	5.70	5.40	30°C	30°C	0.05 MPa	40 min	54.5 g (83%)

キラルな官能基炭素アニオン種を利用する環状エーテル類の不斉合成

京都大学 化学研究所
 ○友原啓介・吉村智之・川端猛夫

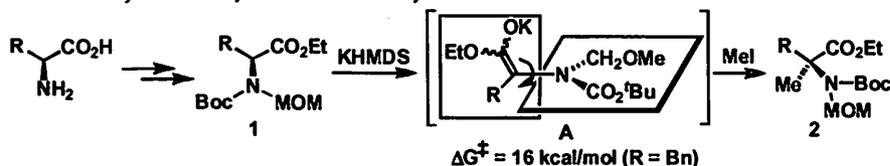
Asymmetric synthesis of cyclic ethers *via* chiral functionalized carbanions

Keisuke Tomohara*, Tomoyuki Yoshimura, Takeo Kawabata
 Institute for Chemical Research, Kyoto University.
 Gokasho, Uji, Kyoto, 611-0011, Japan
 tomohara@fos.kuicr.kyoto-u.ac.jp

We have developed a new method for asymmetric synthesis of cyclic ethers with tetrasubstituted carbon *via* memory of chirality. Asymmetric induction is assumed to occur *via* chiral enolates with a C-O axis generated from readily available L-lactic acid. This method enables to obtain desired cyclic ethers with optical purity in up to 99% ee. In this molecular transformation, L-Lactic acid is used as a chiral source for asymmetric induction as well as a functionalized carbon resource, so that a new asymmetric synthesis with high atomic economy has been developed.

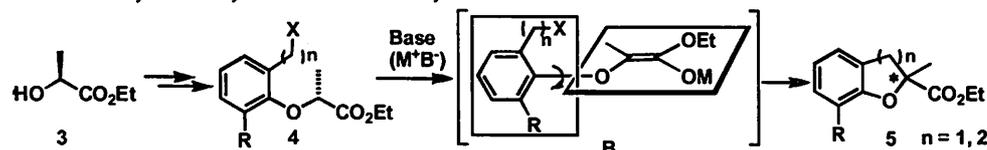
当研究室では、動的不斉を利用した不斉反応の開発に取り組んでいる (不斉記憶)。例えば、不斉源として安価で入手容易なアミノ酸より誘導できる基質 **1** と塩基カリウムヘキサメチルジシラジド (KHMDs) から生成するエノラート **A** は、C-N 軸性不斉を有するキラル官能基アニオン種である。そのラセミ化障壁は、窒素上に 3 つの置換基を有するため、単結合としては比較的高く 16 kcal/mol で、-78 °C では 20 時間程

Scheme 1. Asymmetric alkylation via C-N axially chiral enolates



度のラセミ化半減期を有する (Scheme 1)。このようなキラル炭素アニオン種を活性中間体とすると、不斉補助基や不斉触媒等の外部不斉源を用いることなく、不斉アルキル化が進行し四置換炭素含有アミノ酸誘導体 **2** を最も直接的な分子変換により高収率、高立体選択的に合成できる。¹⁾ 一方で、C-O 軸性不斉を有するキラル官能基アニオン種を中間体とする不斉反応はこれまで知られていない。これは酸素の原子価が 2 であるため、C-O 結合の回転障壁が小さくラセミ化半減期が極端に短いことに起因する。この様な背景のもと、安価で入手容易な L-乳酸エチル (**3**) より合成した **4** の塩基処理により

Scheme 2. Asymmetric cyclization via C-O axially chiral enolates



生成する C-O 軸性不斉を有するキラルアニオン種 **B** (以下、C-O 軸性不斉エ

ノラート) を経由する新規不斉反応の開発を行うこととした (Scheme 2)。寿命の短い C-O 軸性不斉エノラート **B** を経由する不斉反応を実現すべく、ラセミ化半減期に影響を与えると考えられる塩基、溶媒、脱離基及び芳香環上の 6 位置換基 R の効果について検討を行った (Table 1)。初めに、5 員環環化について反応条件を精査した。その結果、塩基として NaHMDS を用い、THF 溶媒下、-78 °C で反応を行ったところ、嵩高い置換基 (R = *i*-Pr) を有する基質 **10** を用いた場合に、目的とする環化体 **11** を収率 82%、99% ee で合成できた (entry 3)。この結果は、R の嵩高さが増すと **B** の C-O 軸の回転障壁が高まりラセミ化半減期が長くなり、不斉誘導が可能になったと考えられる。また、環化体の絶対配置は *S* で、5 員環環化は立体保持で進行することがわかった。次に、6 員環環化について同様に研究を進めた (Table 2)。14 を用いた反応では、予想に反して 6 位置換基の嵩高さに関係なく **15** はラセミ体であった (entry 1)。そこで、基質の 3 位にメチル基 (R² = Me) を導入し、環化を検討した。塩基として LDA を用い、THF 中 -78 °C で反応を行うと、環化体 **17** および **19** がそれぞれ 77%、43% ee、88%、74% ee で得られた (entries 2, 3)。さらに、塩基 TMS(*t*-Bu)NLi を用いると、環化体 **19** の不斉収率は 84% ee まで向上した (entry 4)。得られた環化体の絶対配置は *R* であったことから、5 員環環化とは異なり、6 員環環化は立体反転で進行していることがわかった。また、**B** のシリルエノールエーテル誘導体の温度可変 NMR 実験により C-O 軸性不斉エノラート **B** のラセミ化障壁は 11.5 kcal/mol 程度と推定した。-78 °C でのラセミ化半減期で 1 秒以下に対応する。

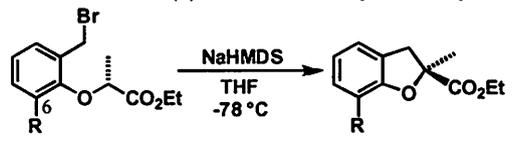
次に、本反応を用いた分子内共役付加反応の開発を行った (Scheme 4)。分子内共役付加反応では、四置換炭素とそれに隣接する三置換炭素を一挙に構築することが可能となる。そこで、エナンチオ選択性とジアステレオ選択性の同時制御を目指して反応条件を精査した。その結果、分子内アルキル化とは異なり、反応を行うことで 6 位置換基が水素の場合にも環化体 **21** がラセミ体ではなく 41% ee の光学純度で得られた。さらに 6 位置換基としてメチル基を導入すると、環化体 **23** は収率 50%、95% ee の光学純度まで向上した。この結果は、分子内アルキル化に比べて、分子内共役付加反応は環化速度が速いことを示唆している。

以上のように、極めて短寿命の C-O 軸性不斉エノラートを中間体とする不斉反応の開発に初めて成功した。

本反応で得られる四置換炭素含有環状エーテル類は、キラル 2 級アルコールを出発物質とし、不斉炭素-炭素結合形成反応を経て得られるという他の方法にはない合成化学的特徴を有している。

References 1) (a) Kawabata, T. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2155. (b) Kawabata, T. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4153.

Table 1. Effects of C(6)-substituents on Asymmetric Cyclization

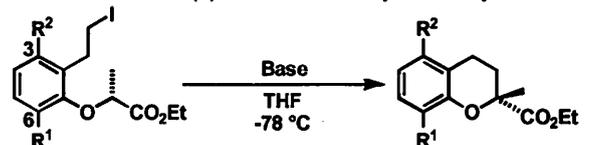


entry	substrate	R	product	yield (%)	ee (%) ^a
1	6	H	7	62	0
2	8	Me	9	66	84 (<i>S</i>)
3	10	<i>i</i> -Pr	11	82	99 (<i>S</i>)
4	12	TMS	13	70	97 (<i>S</i>)

^a The letter in parentheses indicates the absolute configuration.

また、環化体の絶対配置は *S* で、5 員環環化は立体保持で進行することがわかった。次に、6 員環環化について同様に研究を進めた (Table 2)。14 を用いた反応では、予想に反して 6 位置換基の嵩高さに関係なく **15** はラセミ体であった (entry 1)。そこで、基質の 3 位にメチル基 (R² = Me) を導入し、環化を検討した。塩基として LDA を用い、THF 中 -78 °C で反応を行うと、環化体 **17** および **19** がそれぞれ 77%、43% ee、88%、74% ee で得られた (entries 2, 3)。さらに、塩基 TMS(*t*-Bu)NLi を用いると、環化体 **19** の不斉収率は 84% ee まで向上した (entry 4)。得られた環化体の絶対配置は *R* であったことから、5 員環環化とは異なり、6 員環環化は立体反転で進行していることがわかった。また、**B** のシリルエノールエーテル誘導体の温度可変 NMR 実験により C-O 軸性不斉エノラート **B** のラセミ化障壁は 11.5 kcal/mol 程度と推定した。-78 °C でのラセミ化半減期で 1 秒以下に対応する。

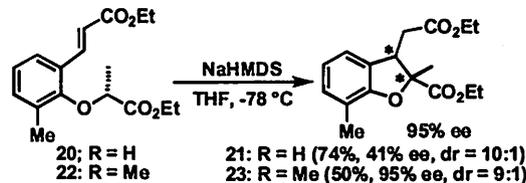
Table 2. Effects of C(3)-substituents on Asymmetric Cyclization



entry	substrate	Base	product	yield (%)	ee (%) ^a
1	14	NaHMDS	15	27	0
2	16	LDA	17	77	43
3	18	LDA	19	88	74 (<i>R</i>)
4	18	TMS(<i>t</i> -Bu)NLi	19	66	84 (<i>R</i>)

^a The letter in parentheses indicates the absolute configuration.

Scheme 4. Intramolecular Michael Addition Reaction



ポリスチレン系ポリマー担体型高活性不均一系パラジウム触媒の開発

岐阜薬科大学 薬品化学研究室¹, エヌ・イー ケムキャット株式会社²

○門口泰也¹・遠藤功一¹・藤田有希¹・酒井啓太¹・鷹尾忍²・吉村昌寿²・高木由起夫²
安藤隆幸¹・前川智弘¹・佐治木弘尚¹

Highly Active Heterogeneous Palladium Catalyst Supported on a Polystyrene-type Polymer

Yasunari Monguchi^{1*}, Koichi Endo¹, Yuki Fujita¹, Keita Sakai¹, Shinobu Takao², Masatoshi Yoshimura²,
Yukio Takagi², Takayuki Ando¹, Tomohiro Maegawa¹, Hironao Sajiki¹

¹Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University
5-6-1 Mitahora-higashi, Gifu 502-8585, Japan

²Technical Center of Chemical Catalysts, N.E. Chemcat Corporation
678 Ipponmatsu, Numazu, Shizuoka 410-0314, Japan

monguchi@gifu-pu.ac.jp

Palladium on charcoal (Pd/C), which has been commonly used as a hydrogenation catalyst, is finding wide application in various types of reactions including cross-couplings. However, the catalyst activity is usually affected by the suppliers or even manufacturing lot numbers of the same product number (brand), since the charcoal is obtained from natural resources such as peat or sawdust and contaminated with ultratrace amounts of impurities as typified by metals derived from the soil, air, and/or water as the natural environment. In this symposium, we present the preparation of the highly dispersed 10% Pd/HP20 from Pd(OAc)₂ and a commercial synthetic adsorbent, DIAION[®] HP20, and its application to the hydrogenation and cross-coupling reactions, indicating the comparable catalyst activity to typical Pd/Cs.

パラジウム炭素 (Pd/C) は接触還元やカップリング反応など様々な反応に使用される不均一系触媒であり、空気中で安定なため取り扱いやすく、反応後のろ過のみで回収・再利用が可能であるなど多くの利点を有している。しかし、担体である活性炭が泥炭やおが粉などの天然資源由来であるために、産地やメーカーあるいはロットごとに微量金属など不純物の構成比が異なる場合があり、触媒活性にばらつきが生じる。これまでに Pd/C と同等の触媒活性を有する均質な不均一系パラジウム触媒の開発が検討されてきたが、Pd/C に匹敵する高活性触媒は開発されていない。

三菱化学製合成吸着剤ダイヤイオン HP20 (以下 HP20) は一定の品質が保証されたポリスチレン-ポリビニルベンゼン系ポリマーであり、比較的大きな表面積 (約 590 m²/g) を有する。HP20 を担体とすることでパラジウム粒子が高分散化された高活性触媒を再現性よく調製することができるものと考え、既に報告している Pd/Fib の調製法に準じて触媒を調製した¹⁾。すなわち、酢酸パラジウムメタノール溶液中に HP20 を懸濁室温下 4 日間攪拌後、得られた灰色固体 (Pd/HP20) を吸引ろ

取・減圧乾燥した。Pd/HP20 の走査透過電子顕微鏡 (STEM) 測定及び電子プローブマイクロアナリシス (EPMA) から、平均粒子径 3.1 nm のパラジウム粒子が HP20 上に均一に分散していることが明らかとなった。

Pd/HP20 を触媒として様々な還元性官能基を有する基質の接触還元反応を検討した。その結果、アルキン、アルケン及びニトロ基の接触水素化反応やベンジルエステル及び *N*-Cbz 保護基の水素化分解反応に対して、Pd/HP20 は、Pd/C に匹敵する高い接触還元触媒活性を示した (Table 1) ²⁾。

続いて 10% Pd/HP20 の新たな適用性を開拓すべく、鈴木-宮浦反応用の触媒としての適用を検討した。当研究室では、Pd/C を触媒とするリガンドフリー鈴木-宮浦反応を一般的な手法として既に確立している ³⁾。今回 50% イソプロパノール中リン酸ナトリウム存在下 10% Pd/HP20 を触媒として反応したところ、脂環式臭化アリールと脂環式アリールボロン酸とのクロスカップリングは、芳香環上置換基の性質 (電子求引性あるいは電子供与性) に関わらず、効率よく進行することが明らかとなった (Table 2) ²⁾。また、本触媒は複素環同士のカップリングにも適用可能であり、3-ブロモキノリンとジベンゾフランボロン酸から 90% の収率で対応するヘテロビアリールを合成することができた (Scheme 1) ^{2, 4)}。

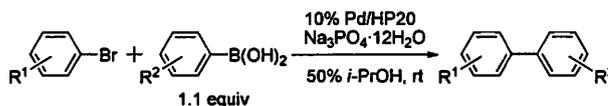
今回、我々は不均一系新規パラジウム触媒 Pd/HP20 を開発し、接触還元及び鈴木-宮浦反応に対して高活性を示すことを明らかとした。本触媒は調製が容易なことに加え、合成ポリマーを担体としているため一定の品質を保証できることから、Pd/C の代替触媒として幅広い適用が期待される。

Table 1. 10% Pd/HP20-catalyzed hydrogenation

Substrate	Product	catalyst (10 wt % of the substrate) H ₂ (balloon) MeOH, rt			
		10% Pd/HP20		10% Pd/C	
		Time [h]	Yield ^[a] [%]	Time [h]	Yield ^[a] [%]
		2	85	2	94
		4	97	5	94
		3.5	100	3.5	95
		2	100	1	93

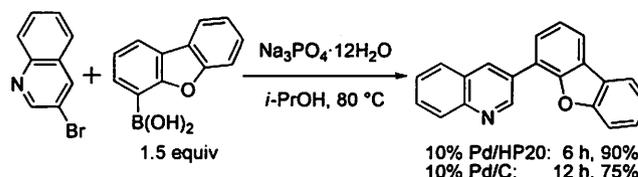
[a] Isolated yield. Cbz = benzyloxycarbonyl. Bn = benzyl.

Table 2. Ligand-free 10% Pd/HP20-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling reaction^[a]



Entry	R ¹	R ²	Time [h] ^[b]	Yield [%] ^[b]
1	4-NO ₂	H	4 (3.5)	97 (93)
2	4-CHO	H	2.5 (3)	100 (91)
3	2-Me	H	3 (4)	90 (90)
4	4-OMe	2-OMe	7 (6)	100 (90)
5	4-OMe	3-OMe	24 (10)	96 (96)

[a] 0.5 mol % of 10% Pd/HP20 and 3.5 equiv of Na₃PO₄·12H₂O were used. [b] Results using the 10% Pd/C are indicated in the parentheses.



Scheme 1. Ligand-free 10% Pd/HP20 or 10% Pd/C-catalyzed hetero-Suzuki-Miyaura coupling.

引用文献: 1) *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2217; 2) *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 834; 3) *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5937; 4) *Chem. Commun.* **2007**, 5069.

合成ゼオライトを担体としたパラジウム触媒の調製と
新規官能基選択的接触還元反応

岐阜薬科大学 創薬化学大講座 薬品化学研究室
○高橋徹・前川智弘・門口泰也・佐治木弘尚

**Chemoselective hydrogenation using heterogeneous palladium catalysts
supported on the synthetic zeolite**

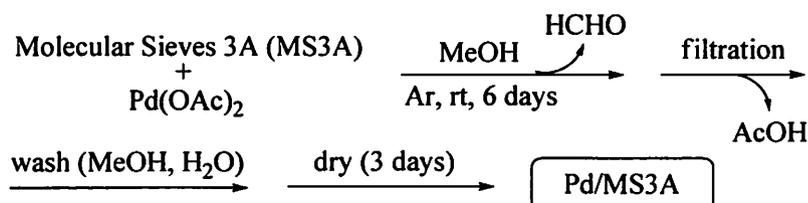
Tohru Takahashi*, Tomohiro Maegawa, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki
Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University
5-6-1 Mitahora-higashi, Gifu 502-8585, Japan
yakuhin@gifu-pu.ac.jp

Chemoselective hydrogenation is one of the most important reactions in organic synthesis bearing a lot of reducible functional groups within the molecule. It is however difficult to achieve the Pd/C-catalyzed selective hydrogenation of unsaturated bond with nitro group intact. We expected that a zeolite-supported heterogeneous palladium catalyst would produce a unique character on the basis of wide variety properties of zeolite derivatives, such as surface area, pore size, polarity of the inside cavity, and so on. Herein, we report a facile preparation of a heterogeneous palladium catalyst supported on a synthetic zeolite (molecular sieves 3A) and its application to the chemoselective hydrogenation of olefin, acetylene and azide functionalities in the presence of a nitro group.

代表的な不均一系遷移金属触媒であるパラジウム炭素(Pd/C)は触媒活性が高く、後処理の際にろ過のみで除去できることから、回収・再利用が容易であるなど多くの利点を有するため、接触還元やカップリング反応に幅広く利用されている。しかし、その高い触媒活性が逆に災いし、官能基選択的接触還元への適用は困難である。すでに我々は、絹の構成タンパクであるフィブロインにパラジウムを担持した Pd/Fib を開発し、担体の物性に由来する官能基選択的接触還元反応の確立に成功している。表面積、細孔径、極性等の物性が異なる様々なタイプのモレキュラーシーブス (MS) を担体とすることで、官能基選択的接触還元能を有する新規パラジウム触媒 (Pd/MS) を開発すべく研究に着手した。今回は Pd/MS3A について報告する。

MS3A に対してパラジウムが 0.5 重量%となるように秤量した酢酸パラジウムのメタノール溶液に MS3A を添加し、アルゴン雰囲気下室温で 6 日間攪拌したところ、酢酸パラジウムが MS3A に吸着されるとともに還元が進行し、黒色粉末 0.5%Pd/MS3A が得られた(Scheme 1)。

Scheme 1. Preparation of Pd/MS catalyst

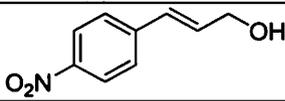
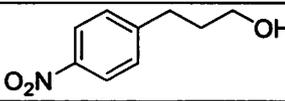
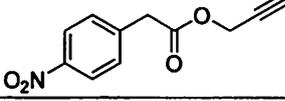
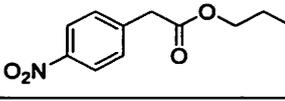
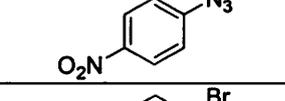
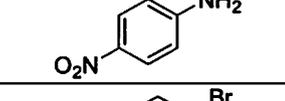
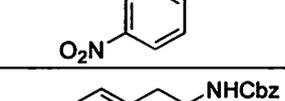
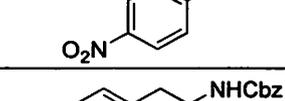
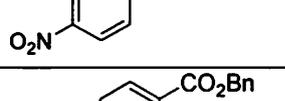
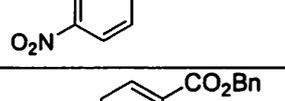
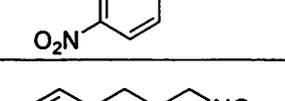
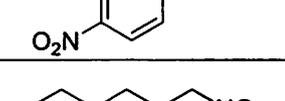


本触媒を用いて同一分子内に複数の還元性官能基を有する様々な基質を接触還元したところ、ベンジルエステル、ベンジルエーテル、芳香族ハロゲン、脂肪族ニトリル、芳香族ニトリル、芳香族ケトン及び *N*-Cbz 基の還元は全く進行せず、共存するアルケン、アルキン及びアジド基のみが選択的に還元されることが明らかとなった。

続いて Pd/C を触媒とした接触還元で容易にアミノ基に変換されるニトロ基に対する接触還元活性を検討した。メタノール中水素雰囲気下 4-ニトロ桂皮アルコールを 0.5%Pd/MS3A とともに室温で攪拌したところ、ニトロ基を還元することなくアルケンのみが選択的に水素化された(Entry 1, Table 1)。同様にニトロ基を含む様々な基質の接触還元を検討した結果、ニトロ基共存下アルケン、アルキン及びアジド基を選択的に接触水素化する一般法として確立することができた。

0.5%Pd/MS3A が示すこのような官能基選択性は前例が全くないことから、学術的にも貴重であり、今後有機合成法の一つとして幅広い適用が期待される。

Table 1. Chemoselective hydrogenation of nitro compounds

Entry	Substrate	Product	Yield
1			90
2			95
3			94
4			96
5			94
6			98
7			68

エステルの触媒的水素還元による光学活性アルコールの合成

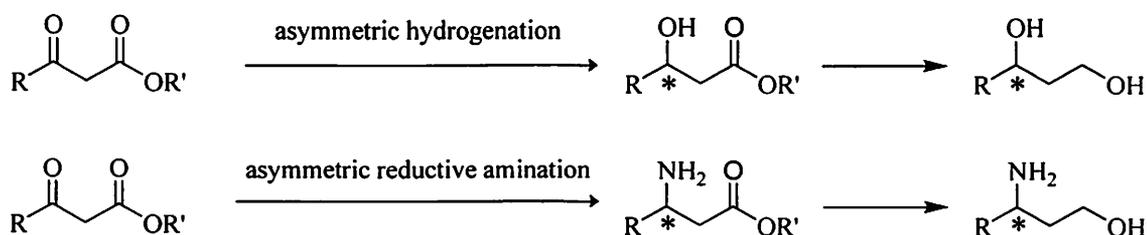
高砂香料(株) 研究開発本部
○小形理・猪野恭規・栗山亙・松本崇司

An Efficient Synthesis of Chiral Alcohols via Catalytic Hydrogen Reduction of Esters

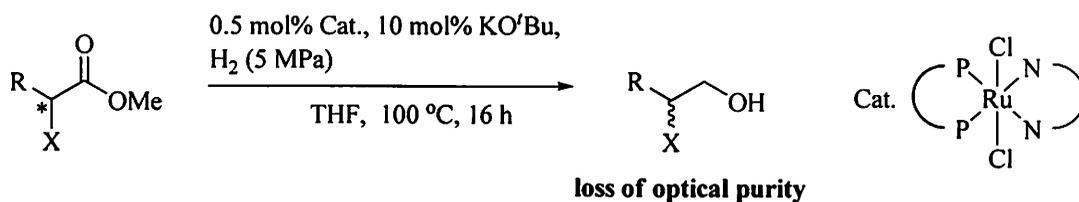
Osamu Ogata*, Yasunori Ino, Wataru Kuriyama, Takaji Matsumoto
Corporate Research & Development Division, Takasago International Corporation
4-11,1-Chome,Nishi-Yawata,Hiratsuka City,Kanagawa,254-0073,Japan
e-mail: osamu_ogata@takasago.com

A ruthenium complex was found to catalyze hydrogen reduction of esters under mild and neutral conditions. A variety of optically active esters possessing protected alcohols and amines at α -or β -position can be reduced to the corresponding alcohols in excellent yield without loss of their optical purity or causing undesirable side reactions. Hydrogen reduction can omit the violent quench step and extraction step, which are necessary in conventional sodium borohydride or lithium aluminum hydride reduction.

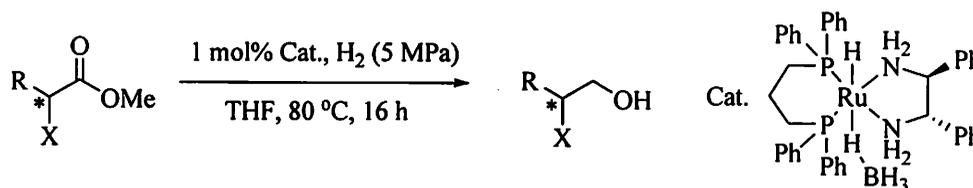
我々はコア技術である不斉水素化を利用して、様々な光学活性エステルの合成に成功してきました¹⁾。これらは医薬中間体のキラルパーツとして導入されているが、エステル部分を還元して得られるキラルアルコールもまた需要が大きいキラルパーツの一つである。通常エステルの還元には NaBH_4 や LiAlH_4 を用いた化学量論量の金属ヒドリド還元が一般的だが、これらの反応を大量スケールで行うと様々な副反応や、後処理の危険性などの問題点があり、工業的に使用するのが難しいのが現状である。近年、グリーンケミストリーの考えを取り入れた化学変換プロセスの開発が望まれており、触媒反応でエステル還元が達成できれば、廃棄物を軽減できる環境にやさしい製造プロセスを提供できる。そこで、我々はこれらのアルコール類を安全、容易、大量、安価に合成することを目標とし、エステルの触媒的水素化法を用いた還元反応の検討を開始した。



まず、野依錯体がケトン類の水素化反応において非常に高活性であること²⁾から、エステルの水素化へと応用できないか検討を行った。その結果、還元反応は進行したが、 α 位に不斉点がある基質に対して光学純度が低下してしまった。



光学純度の低下は、反応系が塩基性のためラセミ化が起こったことが原因と考え、中性条件で反応が進行するボラン錯体³⁾に着目し検討を行った。その結果、保護基を導入した基質に関しては収率良く光学純度も維持したまま目的のアルコールへと変換できた(entry 1,2)。現在のところ無保護のアミノ基、水酸基を有するエステルでは収率が悪く、若干のラセミ化が観測されたため、ラセミ化を伴わない反応系、触媒系の検討を継続中である。



entry	Substrate	Product	Yield	$\Delta ee^a)$
1			94	<1
2			95	<1
3			N.R.	-
4			30	6

^{a)} $\Delta ee = (ee \text{ of substrate}) - (ee \text{ of product})$

References

- 1) H. Shimizu, I. Nagasaki, T. Saito, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 5405.
- 2) M. Yamakawa, H. Ito, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1466.
- 3) T. Ohkuma, M. Koizumi, K. Muñiz, G. Hilt, C. Kabuto R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6508.

デンドリマー固定型酸化オスミウム触媒を用いた

オレフィンのジヒドロキシ化反応

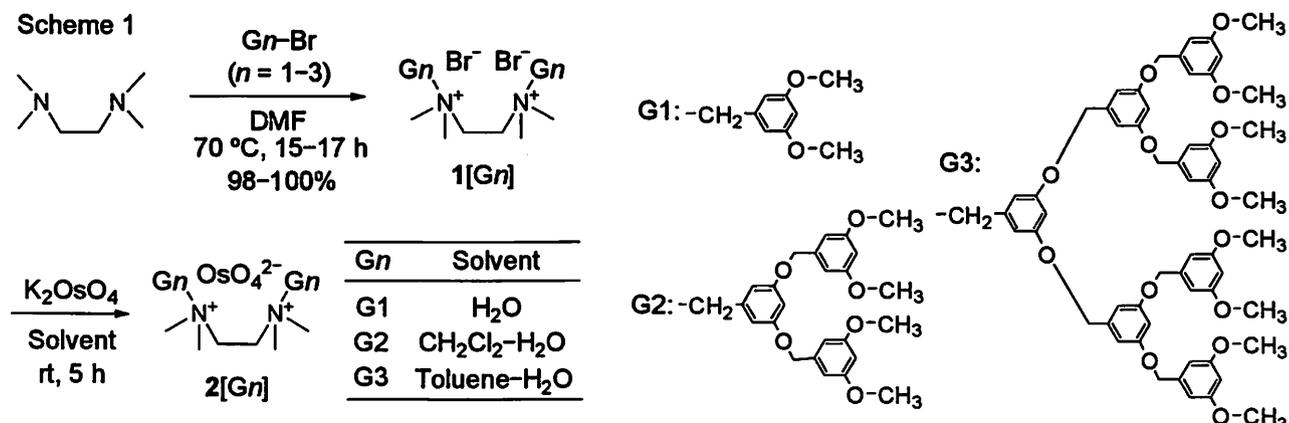
産業技術総合研究所¹・明治大学理工学部²
藤田 賢一¹・○相野谷卓²・土本晃久²・安田弘之¹

Dihydroxylation of Olefins Using Dendritic Osmium Catalyst

Ken-ichi Fujita, Taku Ainoya,* Teruhisa Tsuchimoto, Hiroyuki Yasuda
National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)
AIST Tsukuba Central 5, 1-1-1, Higashi, Tsukuba, Ibaraki, 305-8565, Japan
School of Science and Technology, Meiji University
Higashimita, Tama-ku, Kawasaki, 214-8571, Japan
k.fujita@aist.go.jp

A series of bis(ammonium bromide) core dendrimers was synthesized through the coupling of *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine with poly(aryl ether) dendritic bromides in fair yields. The corresponding dendritic osmium catalysts were applied to the catalytic dihydroxylation of olefins, which proceeded smoothly. These dendritic osmium catalysts could be recycled without deactivation by reprecipitation.

近年、固相固定型オスミウム触媒の開発により、オレフィンのジヒドロキシ化反応においてオスミウムの溶出は抑制され、触媒の回収、再利用も可能となったが、これらは不均一系であるが故に触媒活性が低い。一方我々は、遷移金属錯体触媒をデンドリマーのコア部に固定化することにより、デンドリマーは可溶なため触媒活性は低下せず、さらにデンドリマーの世代伸長に伴い触媒の分解、失活が抑制されることを最近明らかにした¹。そこで今回我々は、酸化オスミウム触媒の新規支持体としてデンドリマーに着目し、触媒活性の維持や再沈殿による触媒のリサイクルも可能な



新規 dendroliマー固定型オスミウム触媒を開発し、これを用いてオレフィンのジヒドロキシル化反応を行ったので以下に報告する。

新規 dendroliマー固定型オスミウム触媒 **2[Gn]** は Scheme 1 に従い合成した。まず DMF 中で *NNN,N'*-テトラメチルエチレンジアミンと *Gn*-Br (*n* = 1-3) を反応させ、ほぼ定量的に対応するアンモニウム塩コア dendroliマー **1[Gn]** を新規に合成した。次に **1[Gn]** とオスミウム酸カリウムを反応させることにより、コア部でイオン交換により固定化した dendroliマー固定型オスミウム触媒 **2[Gn]** を調製した。なお用いた溶媒が異なるのは、**1[Gn]** の有機溶媒に対する溶解性が世代ごとに異なるためである。

次に新規 dendroliマー固定型オスミウム触媒 **2[Gn]** の各世代における触媒活性を比較検証した。Table 1 に示したように、アセトニトリル-水混合溶媒中で共酸化剤として *N*-メチルモルホリン *N*-オキシド (NMO)、**2[Gn]** を 1 mol% 用い *trans*- β -メチルスチレンのジヒドロキシル化反応を行ったところ、何れの世代も良好な触媒活性を示し、円滑にジヒドロキシル化反応が進行した。さらに反応終了後の反応液を濃縮して水に滴下し、再沈殿による触媒の回収と再利用 (リサイクル) を検討したところ、**2[G1]** は分子量が小さいためか回収率は低かったが、**2[G3]** は触媒のリサイクルに伴う反応時間の増加は小さく、dendroliマーの世代伸長に伴い円滑な触媒のリサイクルが達成された。

Table 1

<i>Gn</i>	Yield / % (Time / h)		
	1st	2nd	3rd
G1	90 (0.5)	97 (2)	43 (14)
G2	97 (0.5)	97 (1)	93 (2)
G3	93 (0.5)	97 (0.5)	96 (0.7)

Table 2

Olefin	Yield / %	Olefin	Yield / %
	94		93 (97 ^a 96 ^b)
	91		98 (92 ^a 91 ^b)
	90		89 (89 ^a 88 ^b)
	89		87 (90 ^a 94 ^b)

^a 2nd use. ^b 3rd use.

そこで触媒として **2[G3]** を用いて Table 2 に示したような種々のオレフィンのジヒドロキシル化反応を行ったところ、脂肪族内部オレフィンである *trans*-5-デセンを用いた場合は反応終了までに 3 時間を要したが、それ以外のオレフィンでは 0.5-1 h で反応が進行し、何れの場合も収率良くジヒドロキシル体が得られることが分かった。さらに Table 1 と同様に再沈殿により触媒のリサイクルを試みたところ、Table 2 の () 内に示したように円滑にオスミウム触媒がリサイクルされ、本触媒設計の有効性が示された。

Reference

- 1) H. Hattori, K. Fujita, T. Muraki, A. Sakaba, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 6817-6820 (2007).

光学活性ビス THF 骨格構築法の開発と生理活性天然物合成への展開

¹⁾ 阪大院薬、²⁾ 立命館大薬

藤岡弘道¹⁾、○沖 友博¹⁾、中原健二¹⁾、林 達也¹⁾、北 泰行²⁾

Development of the methodology for the stereoselective construction of bis-THF unit and its application to synthesis of the bioactive natural product

Hiromichi Fujioka¹⁾, Tomohiro Oki^{1)*}, Kenji Nakahara¹⁾, Tatsuya Hayashi¹⁾, Yasuyuki Kita²⁾

¹⁾Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

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

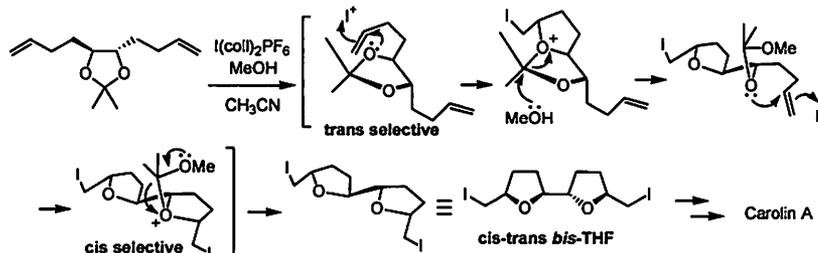
²⁾College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University

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

fujioka@phs.osaka-u.ac.jp

A variety of bioactive natural products contain optically active bis-THF units. Therefore, several synthetic methods were reported. However, most of them require many steps. In this study, we developed a synthetic method to construct a *cis/threo/trans* bis-THF unit by double haloetherification reaction of diene acetonide. This obtained *cis/threo/trans* bis-THF unit played as a chiral synthon for the concise asymmetric total synthesis of carolin A.

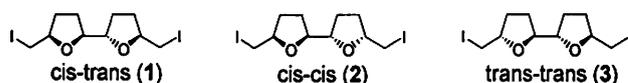
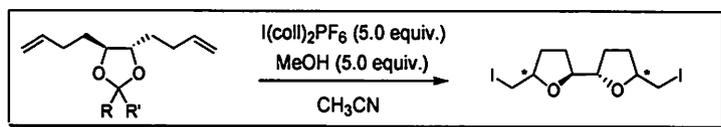
生理活性物質に多く存在する骨格を効率的に構築する手法の開発は、工業化研究において生産コストの低減や供給の迅速化のみならず廃棄物の削減にも繋がる重要なテーマの一つである。また、生理活性物質の多くは複数の不斉中心を有した光学活性体である事から、これら不斉中心を一挙に構築する手法を開発する事で、工程数の大幅な短縮が可能となる。このような背景下、当研究室ではこれまでに、大量に安価で入手容易な光学活性C₂対称ヒドロベンゾインを不斉源として用いた、立体特異的な分子内ハロエーテル化反応を報告している¹⁾。今回我々は、抗腫瘍活性天然物であるアセトゲニン類に特徴的な骨格であるビス THF 骨格の効率的な構築法の開発を目指し種々検討を行った。その結果、ジエンアセトナイドにアルコール存在下ハロゲン陽イオン種を作用させると、2度の分子内ハロエーテル化反応がドミノ型で進行し、新たな2つの不斉中心を有した *cis/threo/trans* タイプのビス THF 骨格が高収率かつ高立体選択的にワンポットで得られる事を見出した。また、本法を鍵反応として抗腫瘍活性天然物 Carolin A の不斉全合成研究へと展開したので紹介する。



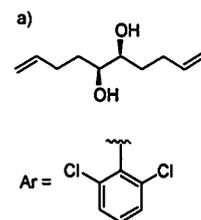
【ビス THF 骨格構築法の開発】

市販品から 2 工程を経て光学活性な種々のジエンアセトナイド型の基質を合成し、様々な反応条件で検討を行った。その結果、右に示す entry 5 のアセトン由来の基質に対して MeOH 存在下 $I(\text{coll})_2\text{PF}_6$ を作用させると、高収率かつ高立体選択的に *cis/threo/trans* タイプのビス THF 骨格が得られる事を見出した。

従来法では不斉中心を順次構築する為、その合成に多段階を要するが、本法は 3 工程で本骨格が構築可能であり、大幅な工程数の短縮に成功した。



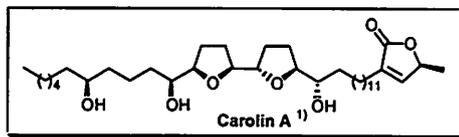
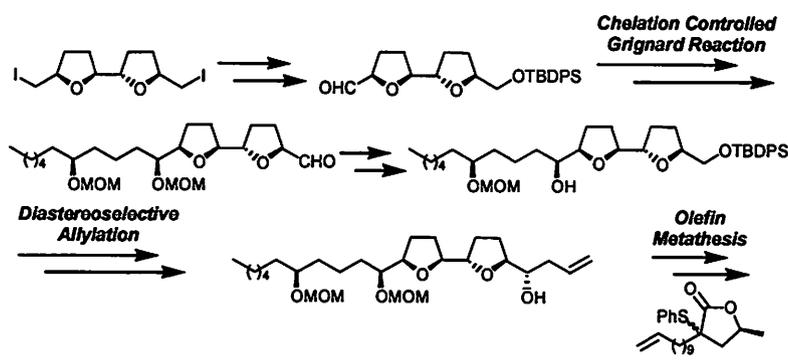
Entry	R	R'	Yield (%)	d.r. (1 : 2 : 3)
1	diol a)		71	5 : 0 : 7
2	Me	H	95	6 : 5 : 2
3	Ar	H	74	1 : 4 : 0
4	Ph	Me	69	6 : 1 : 1
5	Me	Me	90	10 : 1 : 1
6	Cy	Cy	54	10 : 1 : 1
7	Ph	Ph	Complex Mixture	-



【Carolin A 不斉全合成】

本法を鍵反応とした抗腫瘍活性天然物である Carolin A の全合成研究に展開した。

Carolin A はブラジルの東海岸に広く生息する *Annona spinescens* から単離・構造決定されたアセトゲニン類の化合物であり強い抗腫瘍活性を示す事が知られている (KBcell $\text{ED}_{50} = 10^{-7} \mu\text{g/mL}$)²⁾。また、*trans/threo/trans* タイプのビス THF 骨格を有した異性体である



KB ^{a)} (ED_{50} , $\mu\text{g/mL}$)	VERO ^{b)} (ED_{50} , $\mu\text{g/mL}$)
10^{-7}	2×10^{-3}

a) Human nasopharyngeal carcinoma cells.
b) Monkey epithelioid renal cells.

Squamocin (KBcell $\text{ED}_{50} = 4 \times 10^{-4} \mu\text{g/mL}$) と比較して 4000 倍の抗腫瘍活性を有している事から、その活性の強さだけでなく構造活性相関の観点からも興味深い化合物である。本化合物の全合成については未だ報告されていない。

THF 骨格の立体環境の違いを利用した選択的な変換、THF 酸素原子とのキレーションを利用した立体選択的な側鎖の導入、不斉アリル化に次ぐオレフィンメタセシスによる側鎖の導入という合成戦略の基、検討を行った。その結果、総 16 工程で Carolin A の不斉全合成を達成した。

【引用文献】

- 1) (a) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 734. (b) *Tetrahedron*. **2008**, *64*, 4233.
2) A. Cave *et al.*, *J. Nat. Prod.*, **1998**, *61*, 34.

中赤外-ATR ファイバークローブ分光法による
医薬品原薬製造プロセスの監視に関する検討

ブルカー・オプティクス (株)
○笹倉大督 上田守厚

The study of chemical reaction monitoring for active ingredient by MIR-ATR fiber probe

Daisuke Sasakura*, Moriatsu Ueda
Bruker Optics K.K..
6-4, Taito 1-chome, Taito-ku, Tokyo, 110-0016, Japan
daisuke.sasakura@bruker-optics.jp

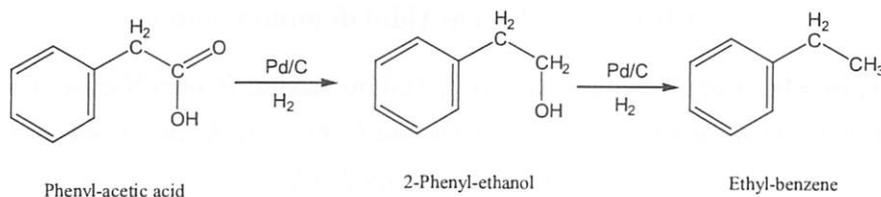
The mid Infrared spectrometry (MIR) is well known to use for organic structural study. Because, MIR region is indicated to specific absorption indicated to organic substance. However, MIR was limited to application to in the laboratory, but, process monitoring is need to the fiber probe measurement. In previous, chalcogenide was fiber using at probe application, but, it was difficult to use for real process monitoring by MIR. Because, chalcogenide is weak material. In recently, silver halide fiber was developed for this probe application. And so, ATR (attenuated total refecton) is available at such kind of probe application. This study will be discussed to reaction monitoring under the using by MIR-ATR fiber probe.

近年、医薬品原薬製造プロセスは、より高度な反応系の構築や、種々のリスクヘッジのため、従来のようなサンプリングによる監視ではなく、オンラインモニターが要求されつつある。一方、赤外・ラマン分光法をはじめとする振動分光分析法は、有機化合物の官能基情報を種々反映し、測定には各種光線領域の電磁波を照射するだけでよいため、非破壊・*in-situ* 分析が可能であり、また、各種光ファイバークローブによる遠隔測定も可能であるため、各種官能基に関する情報を直接得ることが可能である。

振動分光法のなかでも、中赤外分光法 (MIR; 4000cm^{-1} - 400cm^{-1}) は有機化合物の骨格振動を直接反映し、その振動に基づくスペクトルは、物質特有のパターンを示すため、特異性が担保しやすい。その一方、MIR は、有機化合物の吸収が強く測定手法に制限があり、特に、有機溶媒系での非希釈測定は困難だった。また、ファイバー材料の制限などもあり、現実的なオンライン測定の構築は困難とされていた。しかし、近年、ATR 法(attenuated total refecton)と、MIR に対する広帯域透過特性をもつ、銀ハライド材料とを組み合わせたファイバーが開発され、オンライン測定が可能になった。特に ATR 法はサンプルを高屈折の IRE(Internal refecton element)結晶に接触させ、その結晶表面に接触したサンプルの情報のみ測定するため、懸濁した液や、炭素担持の不均一系触媒などの存在下で

も容易に測定可能である。特に近年注目を集めているグリーンケミストリーという観点から、不均一系触媒の需要はますます増えることを鑑みると、透過測定ではこの様な系は測定困難であるため、ATR法の利点は大きい。

本研究では、モデル系にPd/Cを触媒とし、MeOHを溶媒として用いたPhenyl-acetic acidの水素還元反応(Scheme.1)を選択し、そのモニターの可能性と反応速度論的検討を行ったので報告する。



Scheme.1 Phenyl-acetic acidの水素還元反応

機器は、Bruker Optics社製プロセス用MIR分光器MATRIX-MFを用いた。ファイバーの長さは1mで、市販の反応容器にプローブを直接挿入した。測定は分解能 4cm^{-1} 、積算回数16回/1spectrumで実施した。はじめに、各種原料・中間体のMeOH溶液を測定し、その特異吸収を検討した。その結果、下記Fig.1の様に関種領域において、特異的な吸収が溶液の状態でも観察できた。

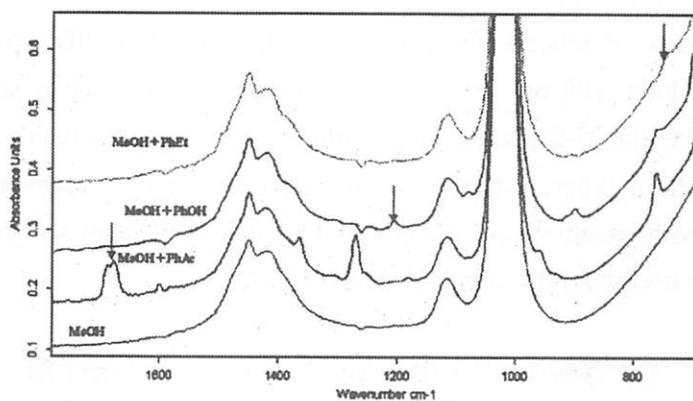


Fig.1 特異吸収帯

以上の事実から、特異吸収を追跡することで、反応の追跡が可能であることが示された。それをもとに、全反応を追跡した。

時間系列 - 変化吸光度 - 波数の三次元スペクトルをFig.2に示した。図中に矢印で示した部位に、時間経過に伴う変化が観察でき、反応を追跡できることが示された。

各々の吸収を時間軸に対してプロットし、変化量をプロットし、それをもとに反応速度論的解析を行った。

詳細は当日議論する。

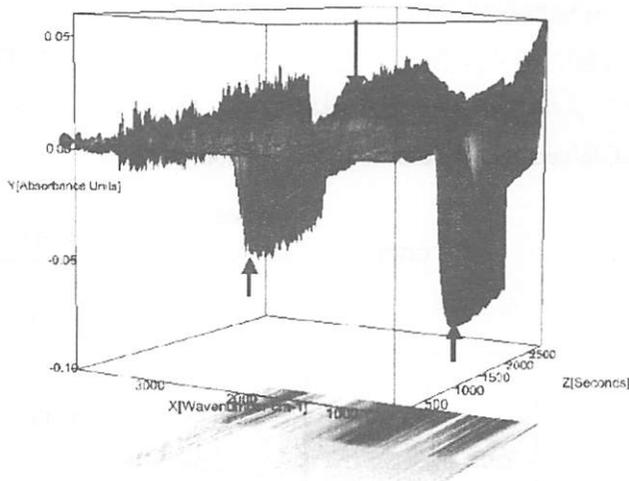


Fig.2 時間系列 - 変化吸光度 - 波数
三次元スペクトル

不斉 Ti-Claisen-Aldol domino 反応を用いる三連続不斉中心形成

(関学大理工)

○増山義和, 中澤省吾, 田中章裕, 永瀬良平, 田辺 陽

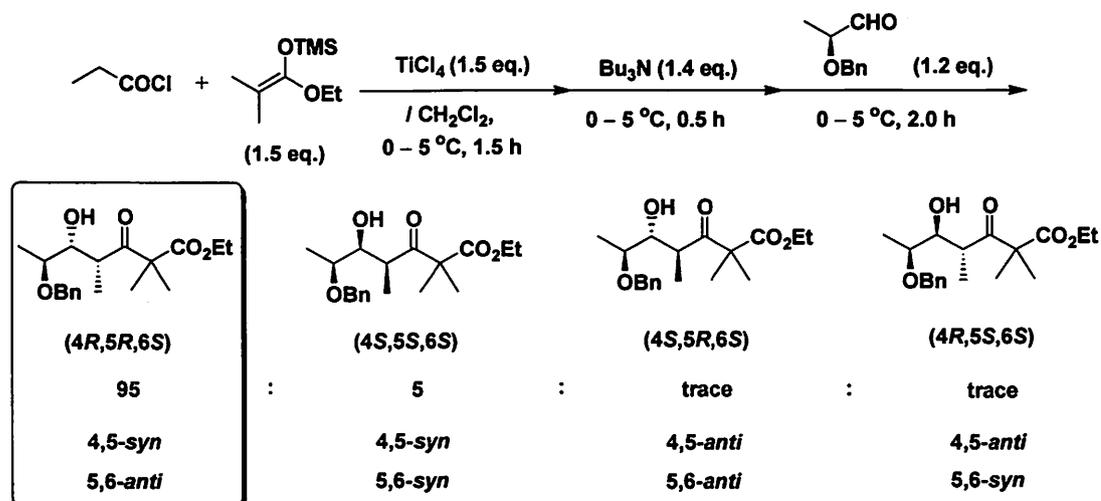
Construction of three consecutive asymmetric centers
utilizing Ti-Claisen-Aldol domino reaction

Yoshikazu Masuyama*, Syogo Nakazawa, Akihiro Tanaka, Ryohei Nagase, Yoo Tanabe
 Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansai Gakuin University
 2-1 Gakuen Sanda 669-1337, Japan
tanabe@kwansai.ac.jp

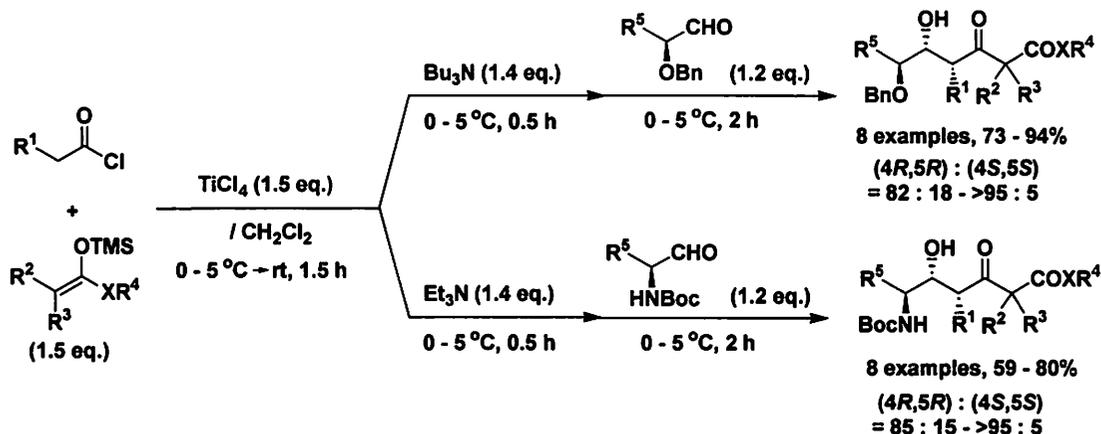
Acyclic chiral synthons with consecutive asymmetric centers are one of the important synthetic targets. In view of process chemistry, the utilization of readily available chiral sources is ideal for this objective. Along with our long standing studies on Ti-Claisen condensations, we developed an efficient asymmetric one-pot Ti-Claisen–Aldol domino reaction using acid chlorides, ketene silyl acetals, and chiral aldehydes to afford β -keto esters possessing three consecutive asymmetric centers. The present method is performed without any special use of chiral auxiliary and catalyst, therefore, will provide a new candidate for preparing a useful acyclic chiral synthon.

入手容易なキラル源を用い、多不斉中心を有す鎖状キラルシントンを一気に合成することは、プロセス化学的に有用である。当研究室では、エステル間やエステル-酸クロリド間での Ti-Claisen 縮合¹⁾の展開として、ケテンシリルアセタール (KSA) を用いる Ti-Claisen 縮合²⁾を NaOH 触媒³⁾、有機酸触媒⁴⁾の三種の方法を報告している。

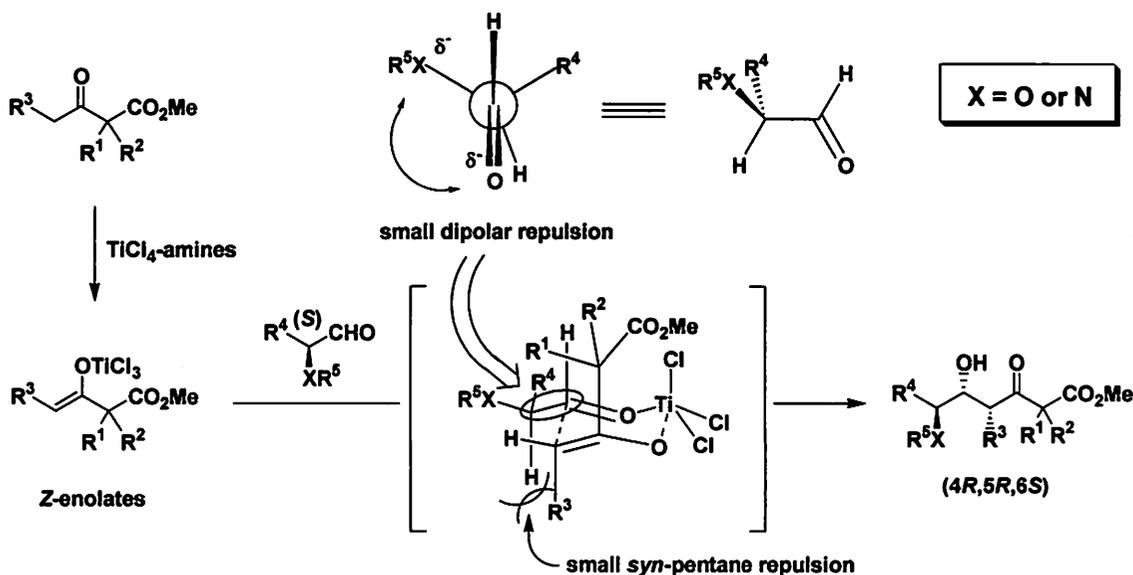
今回、その展開として、KSA と酸クロリドの Ti-Claisen 縮合後、中間体である β -ケトエステルのシリルエノラートを単離すること無く、光学活性アルデヒドを作用させるワンポットの不斉 Ti-Claisen-Aldol domino 反応を開発した。



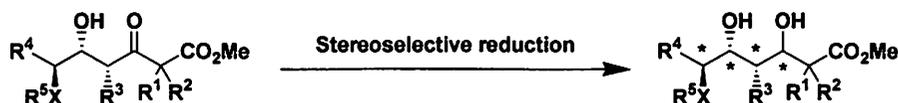
すなわち, (*S*)-乳酸由来または (*S*)-アラニン由来アルデヒドを用い, 可能な四つの立体異性体のうち, 4,5-*syn*-5,6-*anti*-体のみが高立体選択的に不斉誘導することによって得られる.



立体発現に関する推定反応機構は以下の通りである.



この方法は入手容易な光学活性アルデヒドを用い, 3連続不斉中心を有す β-ケトエステルを高収率・高立体選択的に得られる点が最大の特徴であり, 新規な鎖状キラルシントンのプロセス化学的合成法として期待される. 現在, 得られたキラル β-ケトエステルの不斉還元による4連続不斉中心を有す高度官能基化エステル合成への展開を検討中である.



1) Misaki, T.; Nagase, R.; Matsumoto, K.; Tanabe, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2854. 2) Iida, A.; Nakazawa, S.; Okabayashi, T.; Horii, A.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5215. 3) Iida, A.; Takai, K.; Okabayashi, T.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Chem. Commun.* **2005**, 3171. 4) Iida, A.; Osada, J.; Nagase, R.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1859.

Ti-Claisen 縮合によるホルミル化, エノールトシル化,

鈴木-宮浦カップリングによる立体補完的三置換 α,β -不飽和エステル合成法

(関学大理工)

○西角 浩, 仲辻秀文, 上野可菜子, 田辺 陽

Stereocomplementary preparation for α,β -trisubstituted (*E*)- and (*Z*)- α,β -unsaturated esters utilizing highly stereoselective enol tosylations of α -formylesters followed by cross couplings

Hiroshi Nishikado,* Hidefumi Nakatsuji, Kanako Ueno, Yoo Tanabe

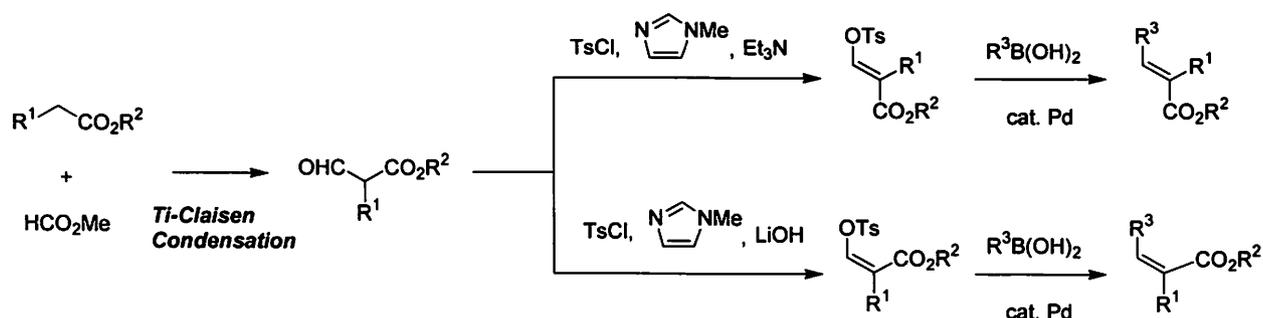
Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University

2-1 Gakuen Sanda 669-1337, Japan

tanabe@kwansei.ac.jp

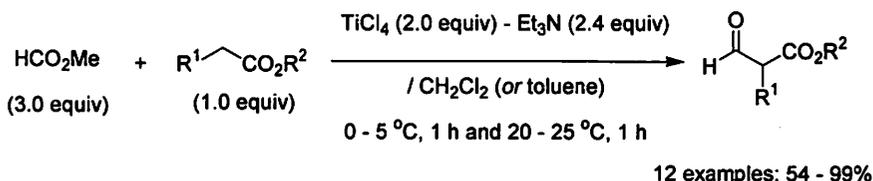
(*E*)- and (*Z*)-stereocomplementary preparative method for α,β -disubstituted α,β -unsaturated esters is performed via three general and robust reaction sequences: (i) Ti-Claisen condensation (formylation) of esters to give α -formylesters (12 examples, 60-99%), (ii) (*E*)- and (*Z*)-stereocomplementary enol tosylation using TsCl-*N*-methylimidazole (NMI)-Et₃N and LiOH (24 examples, 82-99%), and stereo retentive Suzuki-Miyaura cross coupling (16 examples, 64-96%).

(*E*)- および (*Z*)- 多置換 α,β -不飽和エステルは有機合成上, 医薬や生理活性天然物に多く含まれる重要な合成素子である. 当研究室では既に, β -ケトエステルの堅牢で効率的な (*E*)- および (*Z*)- 高補完選択的エノールトシル化, 続く根岸・菌頭立体保持カップリング反応による β,β -置換 α,β -不飽和エステルを合成を報告している¹⁾. 今回, α -ホルミルエステルを基質とする, 高立体補完的エノールトシル化, 続く鈴木-宮浦立体保持カップリング反応を行なう α,β -置換 (*E*)- および (*Z*)- α,β -不飽和エステルの合成を開発した. 本方法はプロセス化学的に有用な方法であり, 医農薬・天然物合成への応用が期待される.



1. Ti-Claisen 縮合による単純エステルとギ酸メチルを用いる α -ホルミルエステルの合成

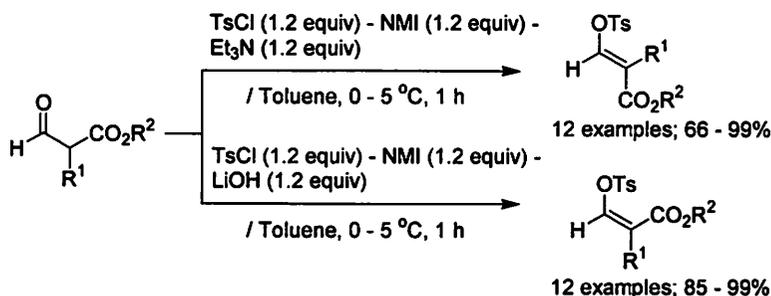
α -ホルミルエステルは有機合成上、基本的な合成素子である。従来、NaOEt や NaH 塩基を用いる方法があるが、反応性が乏しく、基質一般性・再現性に欠ける。当研究室では、交差型 Ti-Claisen 型縮合を開発中である²⁾。この展開として、今回、HCO₂Me と単純エステル間の α -ホルミルエステルの合成を見出した³⁾。本方法は、基質一般性に富み、芳香族や脂肪族でも短時間で、中程度から高収率で反応が進行する。



不斉アルキル化 (例えば、丸岡法、寺田法) やヘテロ環合成の前駆体としても期待できる。

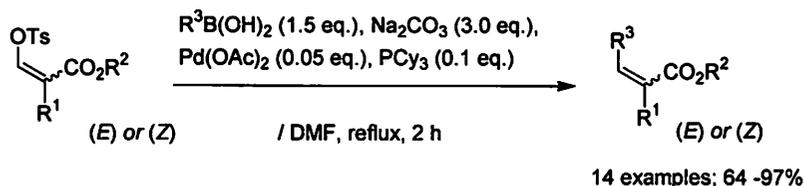
2. α -ホルミルエステルの高立体補完的エノールトシル化

当研究室では既に効率的 β -ケトエステルの (*E*)-, (*Z*)-立体補完的エノールトシル化を報告している¹⁾。本方法を α -ホルミルエステルに適用することにより、 α -位に置換基を有するエノールトシラートの合成を行なった。 α -ホルミルエステルに TsCl-N-メチルイミダゾール (NMI)-Et₃N を作用させると、高 (*E*)-選択的に、TsCl-NMI-LiOH を作用させると高 (*Z*)-選択的に、エノールトシル化が進行する。



3. (*E*)-, (*Z*)-エノールトシラートの鈴木-宮浦立体保持カップリング

得られたエノールトシレートに対して鈴木-宮浦カップリングを行ったところ、立体を保持したまま、高収率で反応が進行した。すなわち、多様な α,β -置換 (*E*)- および (*Z*)- α,β -不飽和エステルを高立体選択的に合成することができる。別のクロスカップリングも期待される。



謝辞: Ti- α -ホルミル化に関し、有益な情報と議論をいただいた (株) カネカの満田勝氏に感謝いたします。

- 1) Nakatsuji, H.; Ueno, K.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2131. Selected as SYNFACTS
- 2) (a) Misaki, T.; Nagase, R.; Matsumoto, K.; Tanabe, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2854. (b) Iida, A.; Nakazawa, S.; Okabayashi, T.; Horii, A.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5215..
- 3) (a) Tanabe, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 1917. (b) Yoshida, Y.; Hayashi, R.; Sumihara, H.; Tanabe, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8727. この方法は Ti- α -ホルミル化に関し一例のみ記載している [PhCH₂CH₂CO₂Me (~50%)]. これに比べ、本方法は、格段に反応性・収率・操作性とも格段に改善した。

炭素ナノ繊維担持ロジウムナノ粒子触媒による効率的芳香環水素化反応

九大・先導研・大学院総理工
○本山幸弘・高崎幹大・永島英夫

**Carbon Nanofiber-Supported Rhodium Nanoparticles
as Efficient Catalyst for Arene Hydrogenation**

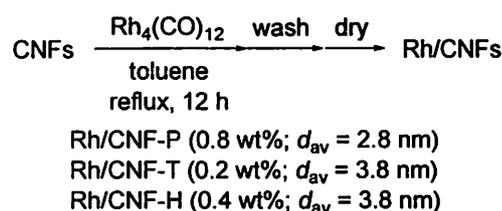
Yukihiro Motoyama*, Mikihiro Takasaki, Hideo Nagashima
Institute for Materials Chemistry and Engineering,
Graduate School of Engineering Sciences, Kyushu University
Kasuga, Fukuoka 816-8580, Japan
motoyama@cm.kyushu-u.ac.jp

Rhodium nanoparticles supported on three types of carbon nanofibers (platelet: CNF-P, tubular: CNF-T, herringbone: CNF-H) are synthesized by pyrolysis of $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$ in the presence of CNFs, and used as hydrogenation catalysts. Nano-sized rhodium particles dispersed on platelet- and tubular-type CNFs (Rh/CNF-P and Rh/CNF-T) showed high catalytic activity towards arene hydrogenation, and Rh/CNF-T efficiently catalyzed the selective reduction of aromatic groups in the hydrogenation of aromatic compounds containing epoxy to the corresponding aliphatic cyclic compounds with epoxy group remaining intact.

芳香族化合物の環水素化反応は、医薬品や機能性材料の合成中間体であるシクロヘキサン誘導体を直接的に合成できることから、実験室のみならず工業的スケールにおいても重要な反応である。一般に芳香族化合物の環水素化は、高表面積を有する固体担体に貴金属粒子、特に安価な Ru、Pd、Ni 粒子を分散させた不均一系触媒が用いられるが、高温・高圧あるいは酸性・塩基性条件を必要とすることが多い。また、金属種の溶出や凝集に伴う触媒劣化や生成物の汚染、さらにはヘテロ官能基を有する芳香族化合物の反応では、水素化分解による副生成物の低減が問題点として挙げられる。

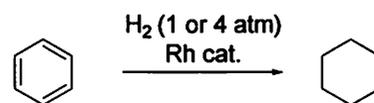
既に我々は、0 価の有機金属錯体を金属粒子前駆体とし、表面微細構造の制御された炭素ナノ繊維 (CNF) を担体に用いることで、高活性かつ高耐久性を有する水素化用ルテニウム、パラジウムならびに白金ナノ粒子触媒の開発に成功している¹⁾。今回、我々は新規に CNF 担持ロジウムナノ粒子触媒 (Rh/CNF) の合成に成功すると共に、これらがエポキシ基を有する芳香族化合物の芳香環選択的水素化触媒となることを見出したので報告する。

ロジウム担持 CNF (Rh/CNF) は、筒状 (CNF-T)、かご積層 (CNF-H)、平板積層 (CNF-P) の 3 種類の異なる構造を有する CNF のトルエン懸濁液に $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$ を加えて 12 時間加熱還流した後、トルエンならびにエーテルで洗浄し、減圧下乾燥



して合成した。得られた Rh ナノ粒子の担持量ならびに粒子径分布は用いた CNF の構造で異なるものの、いずれの場合も CNF 表面に高分散に担持されていることが ICP-MS ならびに TEM 解析で明らかとなった。

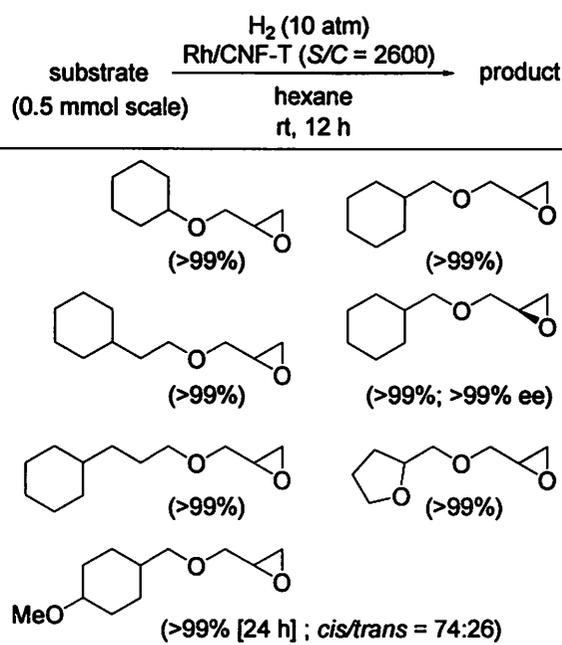
まず、得られた 3 種の Rh/CNF の芳香環水素化反応における触媒能について、ベンゼンを基質に用いて検証した。その結果、CNF 構造による活性の顕著な差が観測された。すなわち、Rh/CNF-H は活性が低く反応がほとんど進行せず、Rh/CNF-P では TOF が 120 程度であったのに対し、Rh/CNF-T は TOF が 1000 を超える高い触媒活性を示した。これらの結果から、Rh/CNF-T は Park らによりこれまでに最高の活性として報告されている Rh/AIO(OH)²⁾ を凌ぐ活性を示していることが明らかとなった。さらに Rh/CNF-P ならびに Rh/CNF-T は耐久性が高く、5 回の繰り返し再使用においても活性の低下、ならびにロジウムの生成物中へのリーチングは観測されない。



catalyst	conditions	TOF ^a
Rh/CNF-H	hexane, rt, 1 atm	-
Rh/CNF-P	hexane, rt, 1 atm	120
Rh/CNF-T	hexane, rt, 1 atm	1060
Rh/CNF-T	neat, 75 °C, 4 atm	7750
Rh/AIO(OH) ^b	hexane, rt, 1 atm	200
Rh/AIO(OH) ^b	neat, 75 °C, 4 atm	1250

^a mol(benzene)/mol(Rh)·h. ^b Ref. 2

今回合成した Rh/CNF-T は様々なエポキシ基を有する芳香族化合物の水素化反応において、高い芳香環選択性を示すことを見出した。右表に示すように、いずれの基質を用いた場合でもエポキシ基の開環反応は確認されず、芳香環の水素化が選択的に進行する。特にベンジルグリシジルエーテルの水素化では水素化分解による副生成物が生じることなく、しかも光学活性体を用いた場合でも不斉中心のラセミ化を起こさず、光学純品としてシクロヘキシルメチルグリシジルエーテルが定量的に得られる。また、本触媒系は窒素官能基を有する基質には触媒活性を示さないものの、フラン環を有するフルフリルグリシジルエーテルの複素環水素化反応にも適用可能であり、副生成物を生じることなく定量的に目的とする水素化体が得られる。詳細は講演時に述べる。



References:

- (1) a) Motoyama, Y.; Takasaki, M.; Higashi, K.; Yoon, S.-H.; Mochida, I.; Nagashima, H. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 876. (b) Takasaki, M.; Motoyama, Y.; Higashi, K.; Yoon, S.-H.; Mochida, I.; Nagashima, H. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1524. (c) Takasaki, M.; Motoyama, Y.; Yoon, S.-H.; Mochida, I.; Nagashima, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10291. (d) Takasaki, M.; Motoyama, Y.; Higashi, K.; Yoon, S.-H.; Mochida, I.; Nagashima, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1601.
- (2) Park, I. S.; Kwon, M. S.; Kang, K. Y.; Lee, J. S.; Park, J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2037.

DPP-4 阻害活性を有する新規ピリジン誘導体の効率的製造法の開発

(武田薬品工業(株) CMC 研究センター 製薬研究所)

○松村論・水船秀哉・小西隆博・瀬良美佐代・

(現 日本たばこ産業(株) 医薬総合研究所) 多和田紘之

Process Development of Novel Pyridine Derivatives for DPP-4 Inhibitors

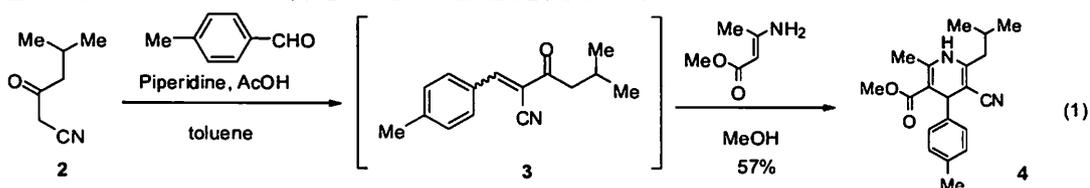
Satoshi Matsumura,* Hideya Mizufune, Takahiro Konishi, Misayo Sera, Hiroyuki Tawada
 Chemical Development Laboratories, CMC Center, Takeda Pharmaceutical Company Limited,
 2-17-85, Juso-honmachi, Yodogawa-ku, Osaka, 532-8686, Japan
 Matsumura_Satoshi@takeda.co.jp

An efficient and environmentally friendly process to DPP-4 inhibitor **8** has been achieved, employing multi-component reaction (MCR) for the dihydropyridine intermediate and effective isolation of the hydrophilic API. Furthermore, extensive studies on the MCR have provided various unsymmetrical 3-cyanodihydropyridines bearing bulky substituents at their 2-positions.

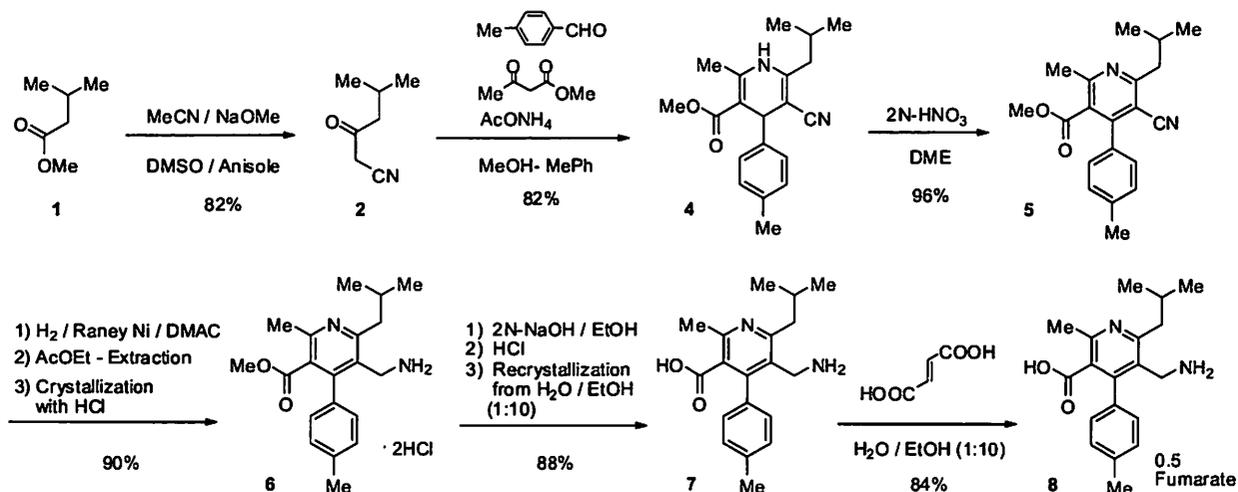
今回我々は、当社において開発候補化合物として選択された DPP-4 阻害薬 **8** の製造プロセス研究において、4 成分反応によるジヒドロピリジン環構築法と、アミノ基の保護、脱保護工程を回避した原薬最終工程を特徴とする、効率かつ環境調和的な製造法の設定に成功した。また、本ジヒドロピリジン環構築反応について詳細に検討し、2 位に嵩高い置換基を有する非対称 3-シアノジヒドロピリジン化合物を、高選択的かつ簡便に合成可能な、新規 MCR 系の開発に成功したので報告する。

1. 原薬製造プロセスの確立

化合物 **8** は親水性のアミノ基とカルボキシル基を併せ持つ非対称 5 置換ピリジンであり、効率良く必要な置換基を有するピリジン環を構築することが重要となる。鍵中間体であるジヒドロピリジン **4** の創薬段階での合成法は、ケトニトリル **2** と p-トルアルデヒドから一旦 **3** へ導いた後、3-アミノクロトン酸メチルを反応させる 2 段階合成法であった(式 1)。より簡便な合成法を目指し検討した結果、2、アセト酢酸メチル、p-トルアルデヒド、酢酸アンモニウムの 4 成分を、メタノール/トルエン混合溶媒中で反応させるだけで、目的とする **4** が選択的かつ高収率で得られることを見出した。

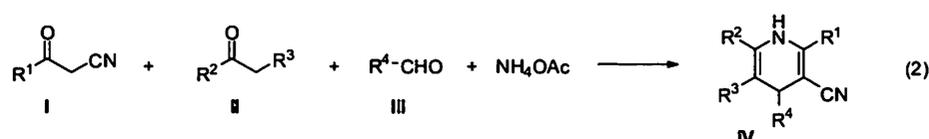


両性イオン構造を有する原薬フリー体 7 の創薬段階での合成法では、親水性の高い 7 を単離するために、中間体 6 のアミノ基を Boc 基で保護して精製後、加水分解・脱保護しており、多工程を必要とした。プロセス研究の結果、シアノピリジン 5 の還元成績体 6 (塩酸塩) を塩基性条件下で加水分解し、その反応混合物から 7 を直接晶出させることに成功し、工程数の短縮ならびに簡便な精製が可能となった。

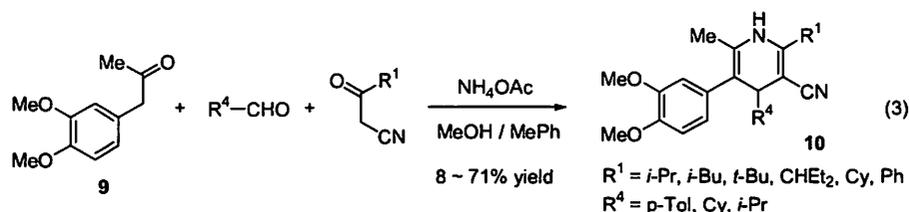


2.4 成分反応による非対称 3-シアノジヒドロピリジン化合物の新規合成法の開発

多成分反応 (MCR) は極めて収束性の高い合成法であるので、コンビナトリアルケミストリーやグリーンケミストリーの分野からも注目を浴びている。今回我々は、前述の 4 成分反応によるジヒドロピリジン環構築反応について、2 位の置換基 (R^1) と 6, 5, 4 位の置換基 (R^2 , R^3 , R^4) の関係に着目して詳細に検討し、嵩高い置換基 R^1 を有する非対称 3-シアノジヒドロピリジン (IV) を高選択的かつ簡便に合成可能な、新規 MCR 系の開発に成功した (式 2)。



置換基 R^1 については、分枝状アルキル基や環状アルキル基、さらにはフェニル基やピフェニル基、2-チエニル基も適応可能であった。置換基 R^1 は嵩高く、 R^2 は小さい方が、IV の選択性が向上した。また、アルデヒド (III) については、芳香族、ヘテロ環芳香族、脂肪族アルデヒドが適応可能であった。ケトン誘導体 (II) としては、ケトエステル他、化合物 9 のようなフェニルアセトン類も I および III と反応し、高選択的かつ高収率で化合物 10 を与えた (式 3)。なお、本 MCR 系は無溶媒の反応条件下でも室温で速やかに進行することを見出している。



**(RO)₂POCl-N-メチルイミダゾールを用いる高立体補完的
β-ケトエステルのホスホリル化反応と立体保持クロスカップリングによる
(E)-, (Z)-α, β-不飽和エステル合成**

(関学大理工)

○堀 寛, 森本真実, 仲辻秀文, 田辺 陽

General, robust, and stereocomplementary preparation of β-ketoester enol phosphates using (RO)₂POCl-N-methylimidazole agents and its application to the stereoretentive synthesis of (E)- or (Z)- α,β-unsaturated esters

Hiroshi Hori,* Mami Morimoto, Hidefumi Nakatsuji, Yoo Tanabe

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

2-1 Gakuen Sanda 669-1337, Japan

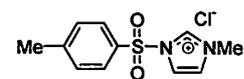
tanabe@kwansai.ac.jp

We have developed a general, robust, and stereocomplementary preparation of β-ketoester enol phosphates promoted by *N*-methylimidazole (NMI), which effectively activated phosphoryl chlorides. The present reaction proceeded through a key reactive phosphonium ammonium intermediate, which was formed between NMI and phosphoryl chlorides. Enol phosphates has several advantages over the related enol sulfonates with regard to the stability and easy handling. We now investigate the preparation of (*E*)- and (*Z*)-α,β-unsaturated esters using stereoretentive cross-couplings utilizing (*E*)- and (*Z*)- stereofixed these α,β-unsaturated esters.

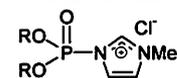
N-メチルイミダゾール (NMI) をリン酸クロリドの活性化剤として用いる β-ケトエステルの高立体補完的エノールホスホリル化反応を開発した。この方法の特徴は、NMI とリン酸クロリドが高活性ホスホニウムアンモニウム中間体を形成し、別の塩基を共存させ反応が (*E*)- および (*Z*)-高立体選択的に進行することである。得られたエノールホスフェートは安定で取り扱い容易であり、各種クロスカップリングを利用する (*E*)-, (*Z*)-α, β-不飽和エステルの合成へ展開できる。

1. (RO)₂POCl-NMI 反応剤を用いる β-ケトエステルの高立体補完的ホスホリル化反応

当研究室では既に TsCl-NMI 反応剤を用いる (*E*)-, (*Z*)-立体補完的エノールトシル化と根岸および菌頭カップリングへの利用を報告している¹⁾。これは、TsCl に NMI が作用し、スルホニウムアンモニウム活性鍵中間体を形成後、反応が進行する。今回、同様に (RO)₂POCl に NMI が作用し、高活性ホスホニウムアンモニウム中間体を形成することを見出し、これを利用する β-ケトエステルの高立体補完的エノールホスホリル化反応を開発した。その結果、塩基として、NMI-Et₃N *or* ^tPr₂NH を用いると高 (*E*)- 選択的 (*Method A*) に、NMI-Et₃N に LiCl を添加する

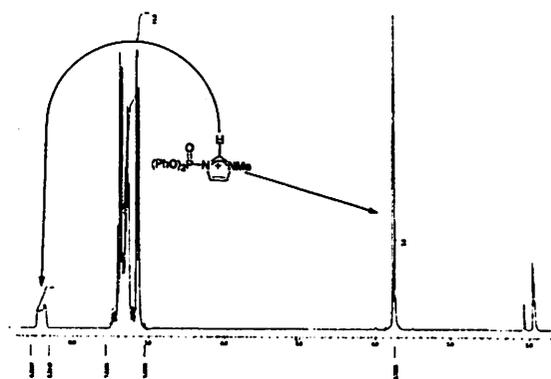
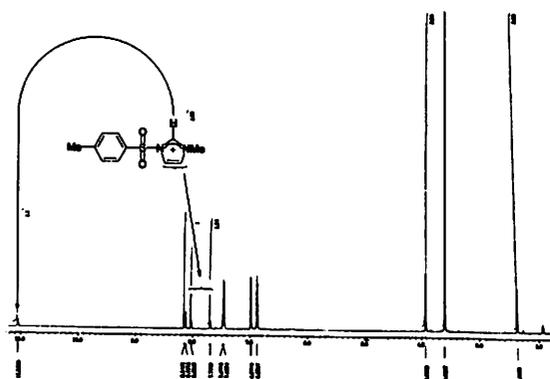
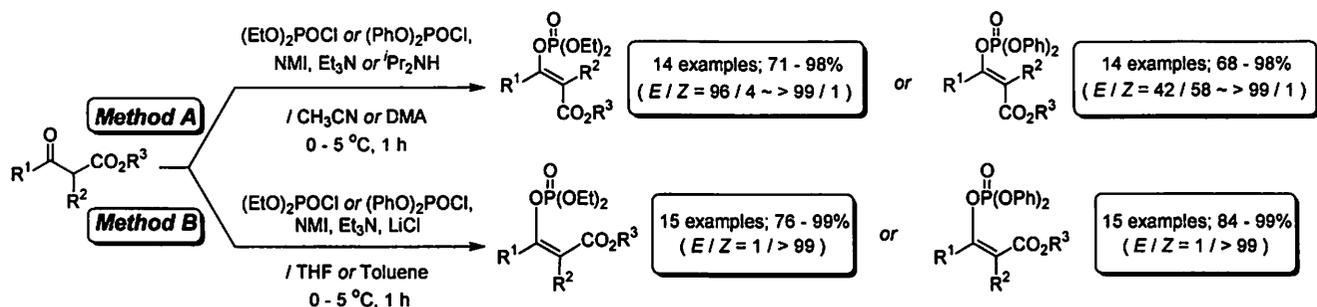


sulfonium ammonium intermediate



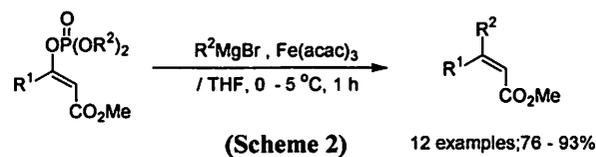
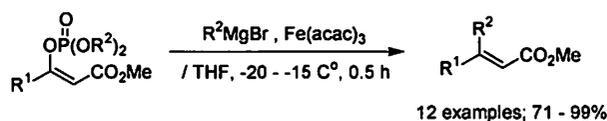
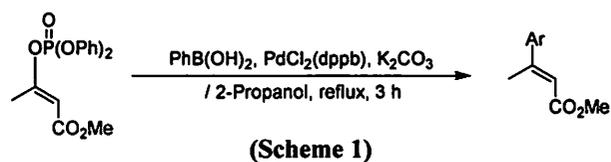
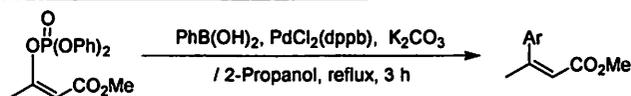
phosphonium ammonium intermediate

と高 (*Z*)- 選択的 (**Method B**) に反応が進行する。TsCl-NMI 法では、困難であった α -位に置換基を有する基質や γ -位に Ph 基や Cl 原子を有する基質にも適用できる点が大きな特徴である。なお、スルホニウムアンモニウムやホスホニウムアンモニウム中間体形成は、 $-45\text{ }^\circ\text{C}$ の $^1\text{H NMR}$ 測定から支持される。



2. 立体保持クロスカップリングを用いる (*E*)-, (*Z*)- α , β -不飽和エステル合成

得られた (*E*)- および (*Z*)-エノールホスファートは、立体保持クロスカップリングパートナーとして、種々の β , β -二置換 (*E*)-, (*Z*)- α , β -不飽和エステルへ変換可能である。例えば、鈴木 - 宮浦カップリング (**Scheme 1**) は、現在のところ、反応条件および基質制限はあるが、アリール基を導入できる。さらに近年、注目されている Fe 触媒カップリング (**Scheme 2**) は基質一般性良くアルキル基が導入できる。この方法は、実用的で堅牢な、多置換 (*E*)- および (*Z*)- α , β -不飽和エステル類のプロセス化学的合成として期待できる。



References

- (1) Nakatsuji, H.; Ueno K.; Misaki T.; Tanabe Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2131. Selected as SYNFACTS.

メチレンアセタールの非常に緩和で高選択的な脱保護法の開発

阪大院薬

藤岡弘道、○瀬波賢人、久保大空、南辻裕、前川智弘

Development of very mild and highly selective deprotection method of methylene acetals

Hiromichi Fujioka, Kento Senami*, Ozora Kubo, Yutaka Minamitsuji, Tomohiro Maegawa

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

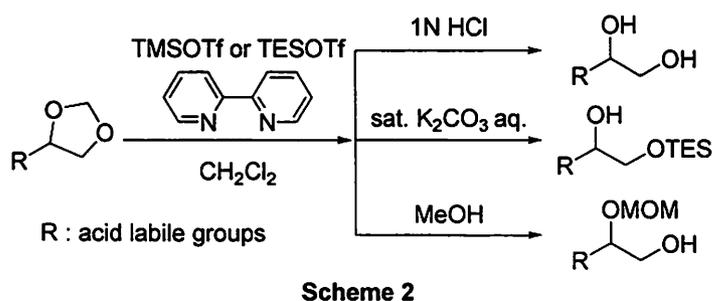
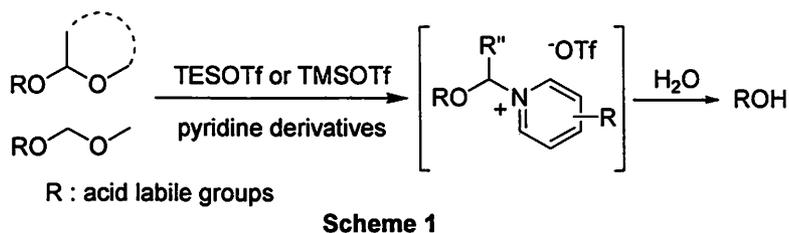
1-6, Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan

fujioka@phs.osaka-u.ac.jp

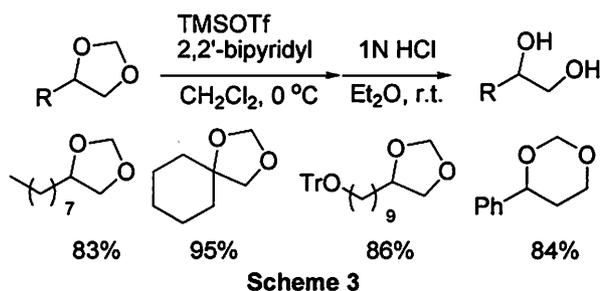
Methylene acetal is known as a stable protective group of 1,2- or 1,3-diols. Then, its deprotection requires strong acid conditions. We have developed a new deprotection method of methylene acetals in combination with TMSOTf and 2,2'-bipyridyl, which proceeds under mild conditions. Moreover, the present method can convert methylene acetals to various protected 1,2-diols by using different work-up conditions.

メチレンアセタールは 1,2-や 1,3-ジオールの非常に安定な保護基として知られているが、その脱保護には BCl_3 などの強い酸性条件¹⁾を必要とするため利用できる基質に制限があり、合成化学における積極的な利用はあまりなされていない。そこで我々はメチレンアセタールを緩和な条件下で脱保護することができれば、より有用な保護基として利用できると考え、新規脱保護法の開発に着手した。

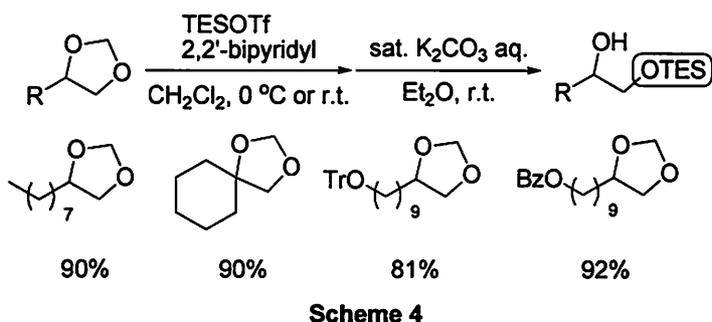
我々は以前に水酸基のアセタール型保護基である THP エーテルや MOM エーテルにシリルトリフラートとピリジン誘導体を反応させるとピリジニウム塩中間体を形成し、続く水での加水分解により緩和な条件下で脱保護が進行することを見出している (Scheme 1)。²⁾そこでこの知見を応用し、今回我々はメチレンアセタールを非常に緩和な条件下で脱保護することに成功した。さらに、後処理条件を変えるだけでメチレンアセタールの脱保護とジオールの選択的な官能基化を同時に進行させ、様々な保護体を作り分ける新手法を開発したので報告する (Scheme 2)。



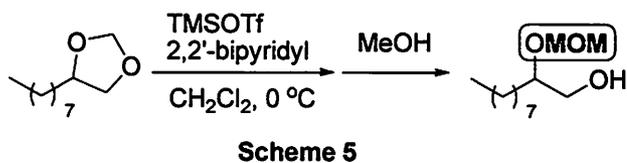
【ジオールへの脱保護】 これまでの知見をもとにメチレンアセタールの脱保護に適したシリルトリフラートとピリジン誘導体の組み合わせを種々検討したところ TESOTf と 2,2'-bipyridyl を組み合わせることで効率的にピリジニウム塩中間体を生成することができたが、続いて水を用いて加水分解を行ったところ脱保護体であるジオールと一方の水酸基が TES 基で保護されたモノシリル体の混合物が得られた。そこで、シリルトリフラートを TMSOTf に変え、弱酸性条件下で処理することで収率良くジオールを選択的に得た (Scheme 3)。本反応条件は酸に不安定な triphenylmethyl (Tr) 基を有する基質においてもメチレンアセタールのみを選択的に脱保護可能である。



【モノシリルエーテルへの変換】 水を用いた加水分解の際にジオールとモノシリル体の混合物が得られたことから、上記とは別にモノシリル体のみを選択的に得る方法を検討した結果、シリルトリフラートに TESOTf を用いて中間体塩を形成した後、塩基性条件下で加水分解を行うことで一方の水酸基のみが TES 保護されたモノシリル体を高収率、高選択的に得ることに成功した (Scheme 4)。1級水酸基のみが位置選択的にシリル化された化合物が得られ、2級水酸基がシリル化された生成物は全く得られなかった。また、本反応でも Tr や Bz 基を損なうことなく反応が進行した。



【MOM エーテルへの変換】 ピリジニウム塩中間体に MeOH を作用させると末端ジオールの 2級水酸基のみが位置選択的に MOM 基で保護された生成物を得ることができた (Scheme 5)。本手法は先のシリル化と反対の位置選択性を示し、1級水酸基存在下において2級水酸基を選択的に保護することができた。このようにわずかに反応条件を変えることで1級及び2級水酸基の保護のかけ分けができる例は少なく、反応条件も緩和であることから、本法は有用な新規合成ツールとして期待される。



References :

- 1) T. W. Green, P. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed.
- 2) a) H. Fujioka, T. Okitsu, T. Ohnaka, Y. Sawama, O. Kubo, K. Okamoto, Y. Kita, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 636.
- b) H. Fujioka, O. Kubo, K. Senami, Y. Minamitsuji, T. Maegawa, *Chem. Commun.* in press.

遷移金属触媒クロスカップリング反応による

二環性 DPP-4 阻害薬の効率的合成法の開発

(武田薬品工業(株) CMC 研究センター 製薬研究所) ○瀬良美佐代、山下誠、小野祐二郎、田畑隆志、
武藤英吾、大内卓、塚村和夫、(現 日本たばこ産業(株) 医薬総合研究所)多和田紘之

Process Research on Synthesis of Two-Ring Heterocyclic DPP-4 Inhibitors using Transition Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reaction

Misayo Sera*, Makoto Yamashita, Yujiro Ono, Takashi Tabata, Eigo Muto, Takashi Ohuchi,
Kazuo Tsukamura, Hiroyuki Tawada

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

The process research on DPP-4 inhibitors **1** and **2** has been conducted. After extensive studies on hetero atoms introducing reactions, we have achieved the convenient synthetic method using palladium-catalyzed cross-coupling reaction of bromoisquinolone derivative **7** with *tert*-BuONa and copper-catalyzed cross-coupling reaction of bromoquinoline derivative **13** with diketopiperazine derivative **14**. The optimized reaction conditions have been successfully applied to their large scale syntheses.

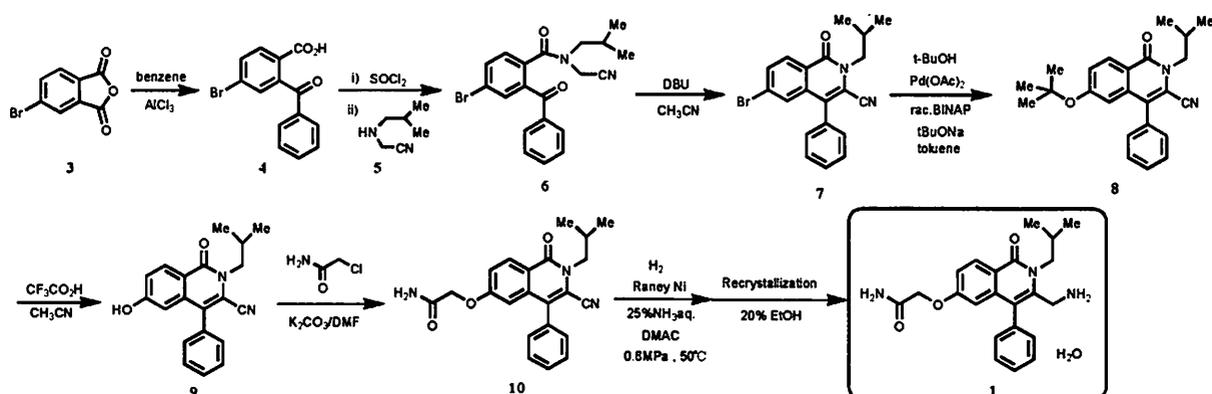
今回我々は、当社で開発候補化合物として選択された DPP-4 阻害薬 **1**^{1a)}および **2**^{1b)}の製造プロセス研究において、イソキノロンやキノリンのような含窒素縮合環 6 位への、遷移金属触媒クロスカップリング反応を用いた酸素原子あるいはジケトピペラジン環の導入を特徴とする、工業的製造法の設定に成功した。本発表では、クロスカップリング反応のスケールアップおよび原薬 **1**、**2** の製造法設定について詳細に検討したので報告する。

1. Pd 触媒クロスカップリング反応を鍵とするイソキノロン化合物 **1** の工業的製造法の設定

創薬段階での合成法では、1) 出発原料が高価で大量入手が困難であること、2) カラムクロマト精製を必要とすること、3) 保護基の脱着など多工程であること、などの問題点を抱えていた。そこで、工業的製造法の設定にあたっては、2 位にはアミノメチル基への変換が容易と考えられるシアノ基を有し、6 位にはアルコキシ基に変換可能な置換基を有するイソキノロン中間体の効率的な合成法の確立と酸素原子導入方法が重要であると考えた。

4-ブロモフタル酸無水物 **3** の Friedel-Crafts 反応によって得られる 4-ブロモ-2-ベンゾイル安息香酸誘導体 **4** を経由し、**6** の分子内閉環反応によって 2 位にシアノ基、6 位にブロモ基を有するイソ

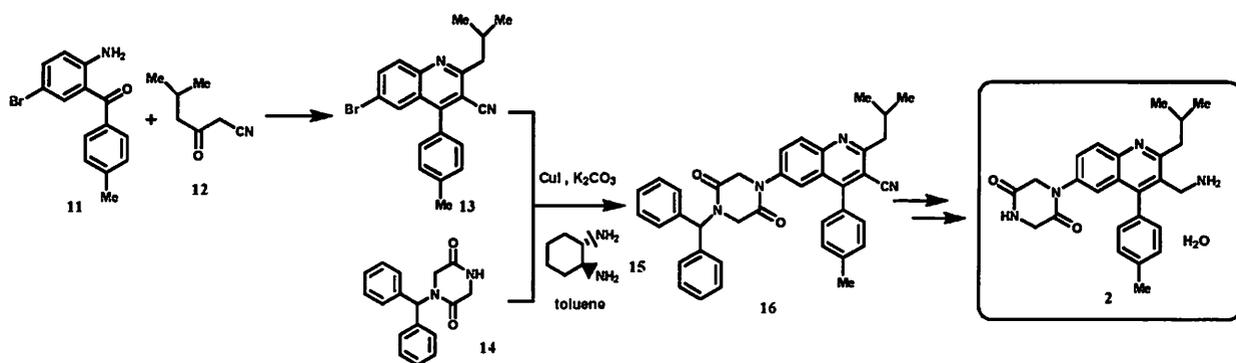
キノロン骨格 **7** を構築した。**7** について、Buchwald、Hartwig らにより報告されているアリールハライドとアルコキシドとの Pd 触媒クロスカップリング反応²⁾を種々検討した結果、*tert*-ブトキシナトリウムと酢酸パラジウム、BINAP を使用することで、効率よく *tert*-ブトキシ基が導入された **8** を合成できることを見出した。**10** のシアノ基をラネーニッケルによる接触水素還元によりアミノメチル基へと変換し、原薬 **1** を製造するルートを確認し、本製造法で kg スケールの製造に成功した (Scheme 1)。



Scheme 1

2. Cu 触媒クロスカップリング反応を鍵とするキノリン系化合物 **2** の工業的製造法の設定

化合物 **2** の創薬段階での合成法は、保護・脱保護を含む多段階でかつ直線的な合成法であったため、より効率的な工業的製造法の設定が望まれた。この問題点を解決する収束的な合成法を指向して、我々はキノリン誘導体 **13** とジケトピペラジン誘導体 **14** の Cu 触媒を用いたクロスカップリング反応³⁾を鍵工程とする効率的な製造法を確認し、kg スケールの製造を達成した (Scheme 2)。



Scheme 2

References ; 1) (a) Oi, S.; Ikedou, K.; Takeuchi, K.; Ogino, M.; Banno, Y.; Tawada, H.; Yamane, T. WO02062764. (b) Oi, S.; Maezaki, H.; Ikedou, K. WO2004014860. 2) (a) Palucki, M.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10333. (b) Kataoka, N.; Shelby, Q.; Stambuli, J. P.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5553. 3) Klapars, A.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421.

LIPozyme 固定化膜モジュールの開発

1 大阪大学大学院 基礎工学研究科, 2 (株) 東レ
○馬越大¹・菅谷博之²・島内寿徳¹・久保井亮一¹

Design and Development of Immobilized-LIPozyme Membrane Module

Hiroshi Umakoshi^{1*}, Hiroyuki Sugaya², Toshinori Shimanouchi¹, Ryoichi Kuboi¹

1 Grad. Sch. Eng. Sci., Osaka University, 1-3 Machikaneyama-cho, Toyonaka, Osaka, 560-8531, Japan

2 Speciality Materials Research Laboratories, TORAY Industries Inc., Otsu. Shiga, Japan

msb@cheng.es.osaka-u.ac.jp

The medical devices combined with the liposome have been developed in order to improve its bio-compatibility or to repair the damaged proteins in blood streams. In this study, the immobilization technique of liposome was applied to the dialysis device made in TORAY Industries Inc. The liposomes were immobilized within the asymmetric pore structure of the membrane module. To improve the immobilization efficiency of liposomes, the liposomes were packed in the gel matrix, followed by their immobilization of membrane module. The stability of liposome immobilized in a module was evaluated by calcein leakage from the immobilized liposomes and found to be kept for more than 2 weeks. Furthermore, the LIPozyme function such as the antioxidative activity could be induced.

生命現象のダイナミクスの解明を目指して、Genome/Proteome 以外のもう一つの要素として『Membranome』の重要性が提案されている¹⁾。タンパク質レベルでは、モデル生体膜(リポソーム)は、ストレスを負荷する事により、タンパク質の構造を巻戻す分子シャペロン様機能、あるいは、ナノ要素物質の自己集合による金属酵素(SOD/Oxidase)様機能など、各種の潜在機能(LIPozyme(Liposome + Enzyme)活性)を発現する事も報告されている²⁻⁷⁾。上記のリポソームの機能を、化学プロセス設計あるいは医療用モジュールの開発に利用するためには、リポソーム固定化担体⁸⁻⁹⁾の開発が必要である。本研究では、操作性に秀でた中空糸膜モジュールにリポソームを固定化する手法、ならびに、LIPozyme リアクターとして利用する手法について検討した結果について報告する。

リン脂質 1-palmitoyl-2-oleoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine(POPC) は日本油脂社製, 1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamine-*N*-(CapBiotinyl) (Biotinyl-PE) は Avanti 社製, および, Rhodamine-phosphatidylethanol amine (Rh-PE) は Molecular Probes 社製のものを用いた。リン脂質薄膜(POPC:Biotinyl-PE: Rh-PE= 98:1:1)を Calcein 溶液で水和・凍結/融解してリポソームを調製し, Extrusion 法によりリポソームの粒径を 100nm に調整した。東レ社製ダイアライザー(トレスルホン TS 1.6UL)由来の中空糸膜(100 本)を充填してミニモジュールを作製した。膜モジュールに固定化さ

れているリポソーム量は, Triton X-100 溶液処理後の封入カルセインの漏出量から解析した.

リポソームをマトリックスゲルで内包させることを考案し(Fig.1(a)), 天然型の高分子によるゲル調製について検討した. 各種マトリックスゲルの特性を解析した結果, 天然高分子である Xanthan Gum (XG)を用いることにより, 非常に高い含水状態のゲルを作製する事が可能である事がわかった. XG を Polyethyleneimine (PEI)と架橋剤を用いて架橋させたゲルであれば膨潤倍率が 50 倍(含水率 98%)程度の高含水率化が可能であることがわかった. また, このゲルでリポソームを膜表面の空隙に内包できることも確認した(Fig.1(b)). さらに, 人工腎臓用中空糸膜モジュール内部に固定化することにも成功し, このモジュールに内包固定化されたリポソームは最小限 2 週間程度, 安定に存在することを確認した. 抗酸化リアクターをケーススタディとして, 上記リポソーム固定化膜モジュールを用いて, 潜在活性ペプチドを分離認識し, 同時に LIPOzyme 活性を誘導できる事を示した.

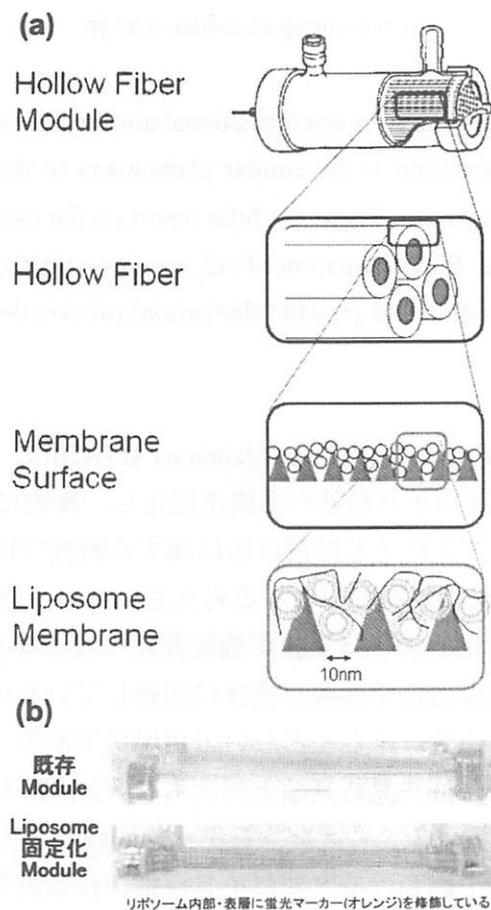


Fig.1 (a) リポソーム固定化膜モジュールの概念図, および(b)調製したモジュール

【引用文献】

- 1) 久保井ら, 膜, **33**, 300 (2008), 2) H. Nagami *et al.*, *Biochem. Eng. J.*, **21**, 221 (2004), 3) N. Yoshimoto *et al.*, *J. Biosci. Bioeng.*, **100**, 455 (2005), 4) L. Q. Tuan *et al.*, *Langmuir*, **24**, 350 (2008), 5) H. Umakoshi *et al.*, *Membrane*, **32**, 287 (2007), 6) H. Umakoshi *et al.*, *Langmuir*, **24**, 4451 (2008), 7) B. T. Huong *et al.*, **24**, 10537 (2008), 8) R. Kuboi *et al.*, *J. Chromatogr. B*, **743**, 93 (2000), 9)菅谷ら, 表面科学, **30**, in press (2009)

脂質膜界面におけるアミロイド性タンパク質の晶析現象

大阪大学大学院 基礎工学研究科

○島内寿徳・嶋内直哉・大西諒・馬越大・久保井亮一

Crystallization Phenomena of Amyloidogenic Proteins on Lipid Membranes

Toshinori Shimanouchi*, Naoya Shimauchi, Ryo Ohnishi, Hiroshi Umakoshi, Ryoichi Kuboi

Grad. Sch. Eng. Sci., Osaka University.

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

msb@cheng.es.osaka-u.ac.jp

Alzheimer's disease is a disease caused by the conformational abnormality of amyloid β protein ($A\beta$) and its fibril formation. Amyloid fibril formation is the similar phenomena to the crystallization in terms of both nucleation and crystal growth (elongation). There is a little report on the mechanism of fibril formation of $A\beta$ on biomembranes. In this study, the fibril formation of $A\beta$ was investigated in the presence of liposomes as model biomembranes. Both a nucleation and growth (elongation) process depended on the membrane surface of liposomes used here.

構造異常性疾患(conformational disease)である Alzheimer 症(AD)は、アミロイド性タンパク質である Amyloid- β ($A\beta$)が高毒性なアミロイド線維へと構造変化し、細胞に蓄積することが原因と考えられている。従来の試験管内でのアミロイド形成反応に関する研究では、アミロイド形成が核形成過程と成長(伸長)過程からなり、晶析現象と類似する考えられる¹⁾。脂質膜界面において誘導されるペプチドやタンパク質の構造変化により脂質膜が機能発現の場となる現象²⁻⁵⁾なども報告されており、生体内では、アミロイド形成反応に生体膜が密接に関連している可能性が示唆されている⁶⁾。しかしながら、この点に言及した研究はほとんどないのが現状である。

本研究では、 $A\beta$ のアミロイド形成を晶析理論と対比させ、生体膜上で起きるアミロイド形成反応を脂質膜界面における $A\beta$ の晶析現象と考えた。モデル細胞膜として、リン脂質二重層から成るリポソームを用い、リポソーム膜上におけるアミロイド線維伸長挙動を検討した。

$A\beta$ を 37°C でインキュベーションすると、15 時間程度の lag-time が見られ、十分時間が経過すると ThT 蛍光強度は飽和し、線維性凝集物が観察された(Fig.1(a))。初期に見られる lag-time は、核形成時間と考えられ、 $A\beta$ が α -helix から β -sheet 構造に転移し、核を形成する時間に相当する。その後の ThT 蛍光の増大は、形成された核への $A\beta$ 単量体の結合に伴う線維伸長過程と考えられる。 $A\beta$ 濃度を増加させると、核形成時間が短縮されるが、濃度で基準化した伸長速度はほとんど変化しないことが分かった。以上の知見から、バルク系におけるアミロイド形成反応は(i)核形成と(ii)伸長過程から成ると考えられ、晶析と類似の現象とみなせる。

次に、中性リン脂質 DMPC から成るリポソーム(粒径 100nm)を共存させた場合、**Fig.1(b)**のように、リポソームがアミロイド線維に沿って観察された。脂質組成を変えても同様の結果(**Fig.1(c),(d)**)であるので、線維伸長過程が脂質膜上で起こっていることが示唆される。そこで、線維量指標である ThT 蛍光強度の時間変化から核形成時間と伸長速度を見積もり、リポソーム共存効果について検討した(**Fig.2**)。ラフト系やモデル細胞膜系では、核形成時間の大きな変化が見られなかった。一方、酸化劣化脂質組成の場合、顕著な核形成時間の短縮が認められた。したがって、脂質膜界面が核形成場として作用することが示唆される。また、線維伸長速度が脂質膜組成に依存した。したがって、晶析現象に特徴的な核形成と成長(伸長)過程が脂質膜により制御される可能性が示唆された。

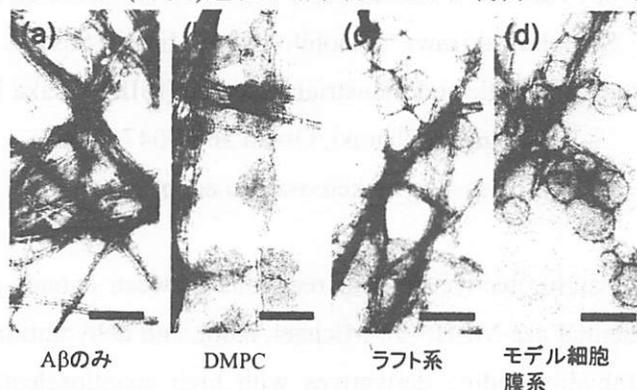


Fig.1 アミロイド線維の TEM 写真. (a)Aβのみ, (b)DMPC, (c)ラフト系 POPC/SM/Chol(33/33/33), (d) モデル細胞膜系リポソーム POPC/SM/Chol/other(23/13.3/33/30.7)共存条件. 全て 37°C で伸長させた. 棒線は 200nm, リポソーム粒径は 100nm.

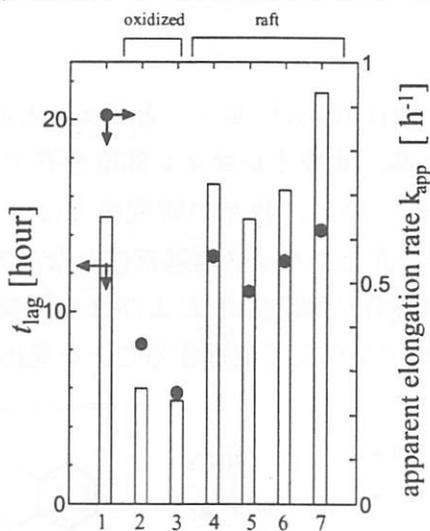


Fig.2 各種リポソーム共存下における形成時間(t_{lag}) と伸長速度係数 k_{app} . 1 (-)liposome, 2 (+)DMPC/SAPCox(8/2), 3 (+)DMPC/SAPCox(7/3), 4 (+)POPC, 5 (+)POPC/SM(1/1), 6 (+)POPC/SM/Chol(1/1/1), 7 (+)POPC/SM/Chol(2/2/1). Abbreviations used are: PC:phosphatidylcholine; SM:sphingomyeline; Chol: cholesterol; PO:1-palmitoyl-2-oleyl; SA:1-stearoyl-2-arachidonyl; DM: 1,2-dimirystoyl. リポソーム粒径は 100nm. (-)A や(+)A はリポソーム A の(非)添加系を意味する.

【引用文献】

1) 島内寿徳ら, 分離技術, 35, 391-396 (2005), 2) L.Q. Tuan, H. Umakoshi *et al.*, *Langmuir*, 24, 350 (2008), 3) H. Umakoshi *et al.*, *Langmuir*, 24, 4451 (2008), 4) H. T. Bui, H. Umakoshi *et al.*, *Langmuir*, 24, 10537-10542 (2008), 5) T. Shimanouchi *et al.*, *Bioshim.Biophys.Acta*, 1768, 2726-2736 (2007), 6) R.Kuboi *et al.*, *Maku(Membrane)*, 32, 32-39 (2007)

有機分子触媒を用いるエナンチオ選択的ドミノ型反応の開発

阪大産研

○滝澤忍・井上直人・笹井宏明

Development of Enantioselective Domino Reactions Using Organocatalyst

Shinobu Takizawa*, Naohito Inoue, Hiroaki Sasai

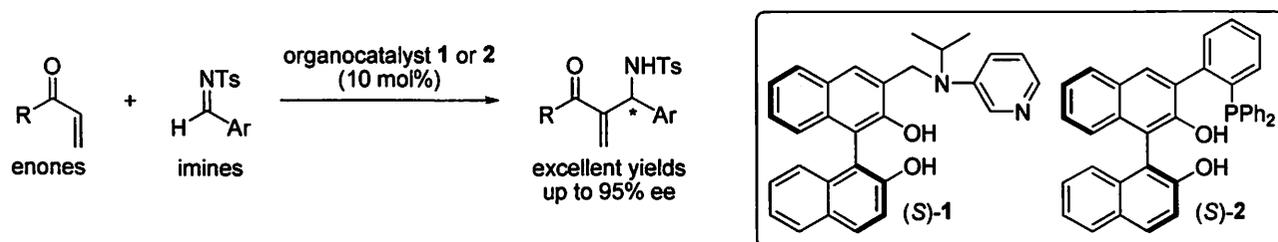
The Institute of Scientific and Industrial Research (ISIR), Osaka University

8-1 Mihogaoka, Ibaraki, Osaka 567-0047, Japan

sasai@sanken.osaka-u.ac.jp

Acid-base organocatalyzed enantioselective domino reactions between enones and imines are developed. Catalyst (*S*)-1 promotes sequential aza-MBH, aza-Michael, aldol, and dehydration reactions of acrolein with *N*-tosylimines to afford tetrahydropyridine derivatives with high enantioselectivity. The enantioselective domino aza-MBH, intramolecular aza-Michael reactions provide an efficient method to synthesize isoindoline derivatives.

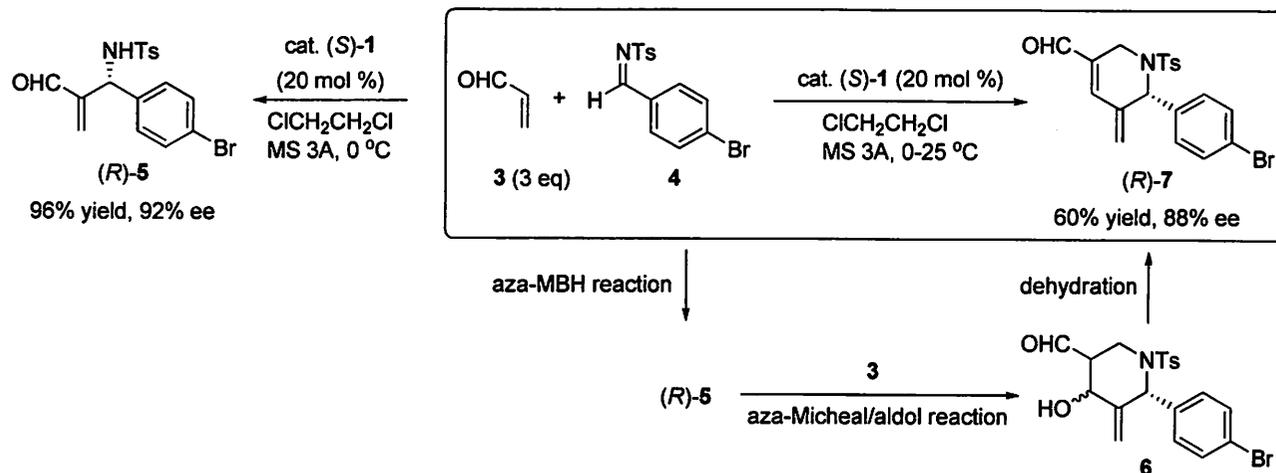
aza-Morita-Baylis-Hillman (aza-MBH) 反応は、エノンとイミンとの炭素-炭素結合形成反応である。本反応は、カルボニル基、アミノ基、共役オレフィン部位を有する多官能性化合物を与え、近年、不斉反応への展開が活発に行われている。我々の研究室では、プレンステッド酸部位を有する (*S*)-BINOL の 3 位に、スペーサーを介してルイス塩基部位となるアミノピリジル基もしくはホスフィノ基を導入した酸塩基型不斉有機分子触媒 (*S*)-1 および 2 を開発し、本触媒がエノンと *N*-トシルイミンとの aza-MBH 反応をきわめて効率よく促進することを見出している (Scheme 1)¹⁻⁴⁾。



Scheme 1. Acid-base organocatalysts (*S*)-1 and 2 for aza-MBH reaction.

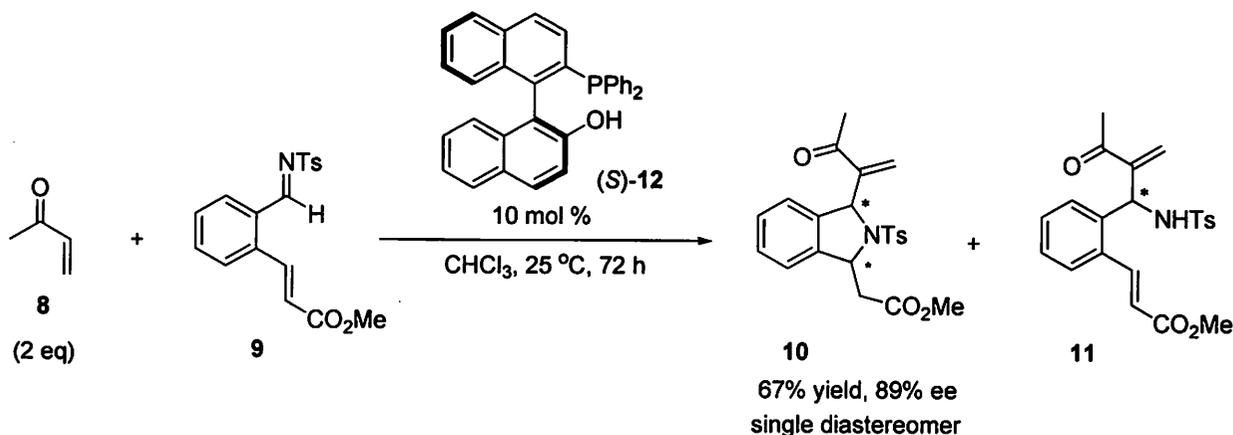
今回、アクロレイン (3) と *N*-トシルイミン 4 との aza-MBH 反応を検討したところ、0 °C では、触媒 1 は、3 と 4 との aza-MBH 反応生成物 5 を収率 96%, 92% ee で与えるのに対し、5 の生成後、反応温度を 25 °C まで昇温すると、5 と 3 とのドミノ型 aza-Michael/aldol 反応が進行して、環化体 6 の脱水体であるテトラヒドロピリジン誘導体 7³⁾ が収率 60%, 88% ee で得られることを見いだした

(Scheme 2).



Scheme 2. Organocatalyst (*S*)-1 mediated domino aza-MBH/aza-Michael/aldol/dehydration reaction.

そこで酸塩基型有機分子触媒が促進する連続反応として、aza-MBH 反応に続く分子内 aza-Michael 反応からなる新規不斉ドミノ環化反応を検討した (Scheme 3)。触媒(*S*)-1 および 2 をメチルビニルケトン (**8**) とオルト位に α,β -不飽和エステルを有する *N*-トシルイミン **9** との反応に適用したところ、目的とするイソインドリン誘導体 **10** は得られず、aza-MBH 付加体 **11** のみが得られた。触媒 (*S*)-12⁵⁾を用いた場合にはドミノ反応が進行し、25 °Cにおいてイソインドリン **10** を単一のジアステレオマーとして収率 67%、89% ee で得ることができた。



Scheme 3. Domino aza-MBH/aza-Michael reaction promoted by organocatalyst (*S*)-12.

References

- 1) K. Matsui, S. Takizawa, H. Sasai, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3680-3681.
- 2) K. Matsui, K. Tanaka, A. Horii, S. Takizawa, H. Sasai, *Tetrahedron:Asymmetry* **2006**, *17*, 578-583.
- 3) K. Matsui, S. Takizawa, H. Sasai, *Synlett* **2006**, 761-765.
- 4) S. Takizawa, K. Matsui, H. Sasai, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2007**, *65*, 1089-1098.
- 5) X. Meng, Y. Huang, R. Chen, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6852-6856.
- 6) M. Shi, L. H. Chen, *Chem. Commun.* **2003**, 1310-1311.

チアゾールリガンド BAT-192 を固定化した
抗体医薬精製用トヨパールクロマトグラフ特性

東ソー（株）東京研究所・相模中央化学研究所
○豊嶋俊薫・柿谷均・沖崎章夫・家亀晴宇・大野竜太

**Chromatographic Property of TOYOPEARL Immobilized with Novel Thiazole Ligand
BAT-192 for Therapeutic Antibodies**

Toshinobu Toyoshima*, Hitoshi Kakidani, Fumio Okisaki, Harutaka Yagame, Ryuta Ohno
Tokyo Research Center, Tosoh Corp. / Sagami Chemical Research Center
2743-1, Hayakawa, Ayase-shi, Kanagawa, 252-1123, Japan
toyoshima@sagami.or.jp

Antibodies are industrially very important proteins as therapeutic and diagnostic agents. Nowadays, as antibody productivity improves remarkably, new technique for its purification has been demanded. To find out an ideal chromatographic ligand for therapeutic antibodies, as an alternative of Protein A, based on the findings that compounds with a sulfur atom and an aromatic ring specifically interact with antibodies, and designed novel 2-(benzoylamino)thiazole (BAT) derivatives. We immobilized various kinds of BAT derivatives on TOYOPERAL gel and then tested the capacity of antibody capturing. TOYOPERAL BAT-192 was thus selected as the most suitable gel for the antibody purification. Some chromatographic properties of TOYOPERAL BAT-192 are presented.

抗体は、医薬品や診断薬として利用される産業的に非常に重要なタンパク質である。とりわけ抗体医薬品については大規模な生産設備 (>100kg/y) が世界各地で稼動しており、抗体の製造技術はプロセス化学的にも重要な課題として認識されるようになった。抗体の製造は一般に、培養による生産工程とその後の分離精製工程に大別される。近年培養による抗体の生産性が著しく向上したことから、分離精製に関する新しい手法が要望されている。従来、抗体の精製には、抗体に特異的に結合するタンパクであるプロテイン A が使われてきた。しかしながらプロテイン A は高価であるため抗体製造の低コスト化にとって制限要因となっており、さらにエンドトキシンの混入、繰り返し使用における不活性化、カラムからの漏出といったリスクがある。また、プロテイン A に結合した抗体を溶出させる工程においては、低 pH 処理によって生じる抗体の凝集・変性がしばしば問題となっている。

我々は、ヒト抗体に特異的に結合する安価な合成低分子リガンドを用いることによって、特異的でかつ低コストの抗体精製用分離材（ゲル）を作製することとした。このような抗体特異的な低分子化合物を創出することは非常に困難と考えられるが、我々は、硫黄原子と芳香環を含む低分子化合物が抗体と選択的に結合するという特性に注目し¹⁾、計算化学的手法を駆使して2-(ベンゾイルアミノ)チアゾール誘導体（BAT リガンド）を分子設計し、種々の誘導体の合成を行なった。合成された BAT リガンドを、アフィニティー精製のトヨパールに担持し、スクリーニング試験をすることによって、好適な BAT-192 担持トヨパールゲルを見出すに至った。

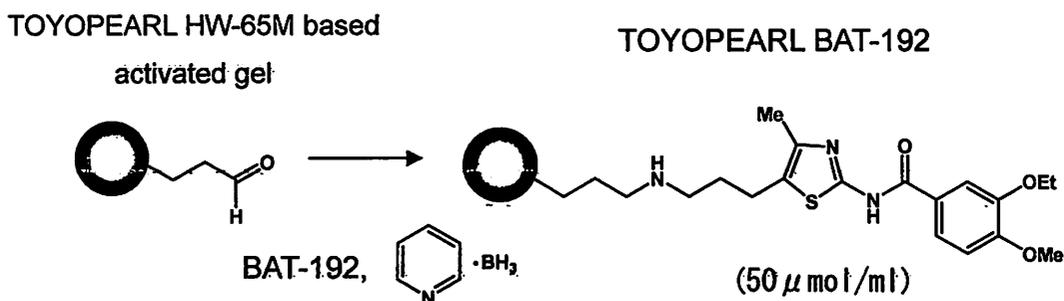
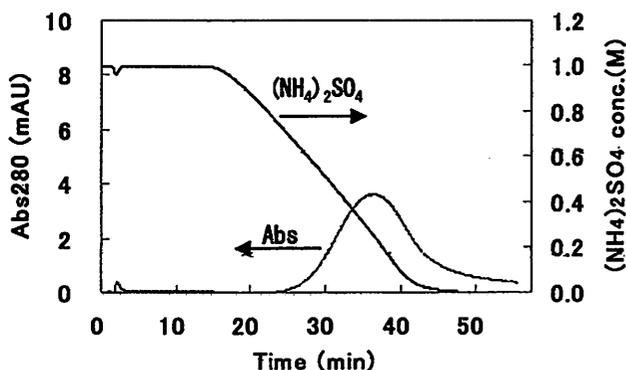


Figure 1 Immobilization of BAT-192 on TOYOPEARL

新たに見出された新規トヨパールゲルは、その分離性能を比較しても抗体の精製において従来使用されてきたプロテイン A などの代用と成り得ると考えられた。また非常に優れたアルカリ耐性を有するが故、繰り返し使用することができることも分かった。現在、弊社では今回紹介した BAT-192 担持 TOYOPEARL ゲルの工業的生産の検討も行なっている。

a) hplgG



c) HIC standard

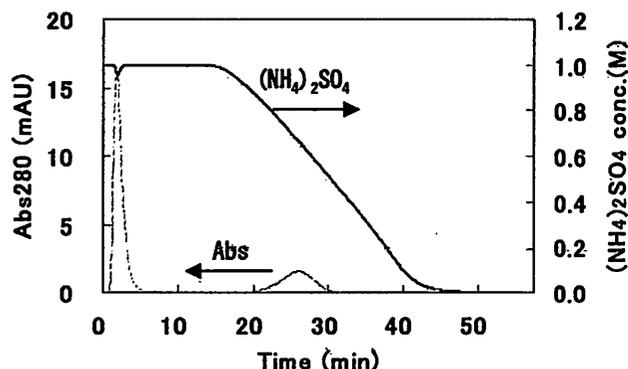


Figure 2 Performance of TOYOPEARL BAT-192. Chromatographic conditions: Flow rate 1ml/min, 75cm/h, Gel volume 1ml, Salt gradient 1.0M to 0M (NH₄)₂SO₄ in 50mM Na-Pi (pH 7.0). Sample a) hplgG 0.5mg, b) HIC standard; ribonuclease A 0.15mg+ lysozyme 0.03mg+α-chymotrypsinogen A 0.04mg

1) J. Chromatogr. B, 1995, 664, 83-88; FEBS Lett. 1985, 185, 306-310.

マルチステップ酵素法によるデオキシリボヌクレオシド合成

¹京都大学大学院農学研究科、²京都大学微生物科学寄附研究部門

○ ¹堀之内伸行、²小川順、¹横関健三、¹清水昌

Enzymatic production of deoxyribonucleoside by multi-step process

¹Nobuyuki Horinouchi*, ²Jun Ogawa, ¹Kenzo Yokozeki, ¹Sakayu Shimizu

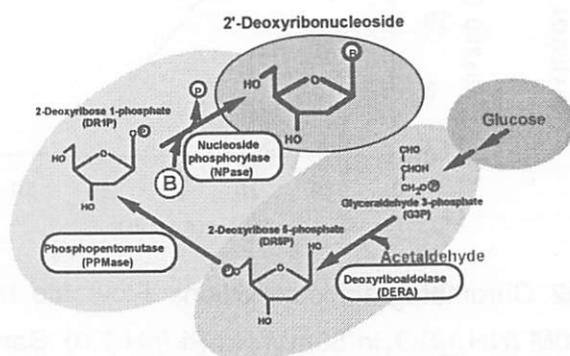
¹Grad. Sch. of Agric., Kyoto Univ. ²Res. Div. Microb. Sci., Kyoto Univ.

Kitashirakawa-oiwakecho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8502, Japan

horinobu@kais.kyoto-u.ac.jp

Expanding demand for dNS is expected with spread of PCR technique and development of new therapy using antiviral agents of nucleoside. But current major 2'-deoxyribonucleoside/2'-deoxyribonucleoside 5-phosphate sources are hydrolyzed herring and salmon sperm DNA. These sources may not allow us to meet future demands for DNA due to low productivity and limitation of production cost down. Microbial process could possibly remove this bottleneck of raw material supply. The cheap large-scale microbial production has already proven to serve as ton-scale productivity for many structurally complex compounds.

We focused on the enzymatic synthesis of dNS through the reversible degradation pathway using deoxyriboaldolase (DERA), phosphopentomutase (PPMase), and nucleoside phosphorylase (PNPase) by microbial process.



In this session, we described the one-pot synthesis using DERA-PPMase co-expressing *E. coli*, baker's yeast, and PNPase as microbial catalysts for establishment of a practical process.

図1 微生物のヌクレオシド分解反応の逆反応を利用したグルコース、アセトアルデヒド、および核酸塩基からの dNS 合成経路

(研究背景)

2'-デオキシリボヌクレオチドや 2'-デオキシリボヌクレオシド (dNS) そのものは、活発に展開されている遺伝子研究の実験材料として、ならびに核酸系抗ウイルス剤の合成原料として、その需要拡大が予想される。さらにアンチセンス DNA や RNAi を応用した遺伝子治療のツールとして合成 DNA が医薬として脚光を浴び始めている。そのような背景から DNA ならびに dNS を「ものづくり」の対象として捉える研究開発が行なわれている。現在、DNA、dNS の主な供給源はサケの白子やホタテ貝のウロなどの水産廃棄物である。これらには約 10% の DNA が含まれており、溶媒抽出法または酵素法による分離精製を経て製品化されている。しかし、魚類からの抽出生産法では生産コストの軽減に限界があること、需要増大への対応が困難と予想されることから、我々は微生物機能を利用して効率よく dNS を生産するプロセスの開発を試みた。

(製法)

本プロセスは平衡反応である微生物ヌクレオシド分解代謝の逆反応を dNS 合成反応として利用するものであり、3つの主要反応、すなわち、i) デオキシリボアルドラーゼ (DERA) が触媒する解糖系の中間体 D-グリセルアルデヒド 3-リン酸 (G3P) とアセトアルデヒドからの 2-デオキシリボース 5-リン酸 (DR5P) 合成、ii) ホスホペントムターゼ (PPMase) が触媒する DR5P から 2-デオキシリボース 1-リン酸 (DR1P) への分子内リン酸基転移、iii) ヌクレオシドホスホリラーゼ (PNPase) が触媒する DR1P への核酸塩基付加、により dNS が合成できる。また、DERA 反応の基質である G3P はグルコースからパン酵母解糖系を経て供給する (図 1)。

(プロセスの実際)

初発リン酸添加濃度を 40 mM に制御し、酵素源をパン酵母乾燥菌体、DERA-PPMase 共発現大腸菌、精製 PNPase として、600 mM グルコース、250 mM アセトアルデヒドおよび 130 mM アデニンから約 60 mM の dl (15 g/L、対塩基収率 50%) を生産することができた。さらにアデニン、パン酵母乾燥菌体を逐次添加する生産方式にて加えた総塩基骨格に対する収率が大幅に向上し、約 75 mM の dl (18.0 g/L、対塩基収率 83%) の生産が可能となった。また、このプロセスにて合成した

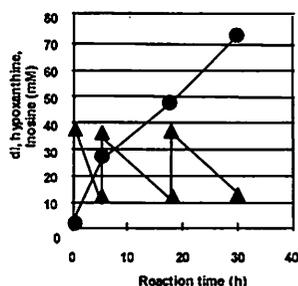
< Reaction conditions >

Acetone dried yeast (source of glycolytic enzymes)	4% (w/v)
Wet cells of BL21/pACDR-pTS17 (source of DERA and PPMase)	15% (w/v)
Commercial PNPase	30 U/ml
Glucose	600 mM
Acet aldehyde	250 mM
Adenine	30 mM
KPB (pH 7.0)	40 mM
MgSO ₄ ·7H ₂ O	25 mM
Glu 1,8-P ₆	0.1 mM
MnCl ₂ ·7H ₂ O	1.0 mM
Polyoxyethyl ylenaur ylanine	0.4% (v/v)
Xylene	1.0% (v/v)
Adenosine	10 mM

20°C, initial reaction pH 7.4

feeding 20 mM adenine + 5 mM adenosine + 0.8% acetone dried yeast (5, 18 h)

75 mM dl yield to base : 83%



dl は *Lactobacillus helveticus* JCM 1008 株のデオキシリボシルトランスフェラーゼにより種々の dNS へと誘導可能であることも確認した。

図 2 核酸塩基、パン酵母、アセトアルデヒドの逐次添加によるワンポット反応系での dNS 生産 (●) ; dl 蓄積量 ; ▲ ; ヒポキサンチンとイノシンの残量合計)

Ferrier 反応を利用した効率的 3,4-不飽和シアル酸誘導体の合成研究

広島国際大・薬 ○池田 潔
静岡県大・薬 大場 舞、佐藤 雅之

Efficient Synthesis of 3,4-Unsaturated Sialic Acid Derivatives using Ferrier Reaction

Kiyoshi Ikeda,^{*,a} Mai Ohba,^b Masayuki Sato^b

^aDepartment of Pharmaceutical Sciences, Hiroshima International University

5-1-1, Hirokoshingai, Kure, Hiroshima, 737-0112, Japan

^bSchool of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

52-1, Yada, Suruga-ku, Shizuoka, 422-8526, Japan

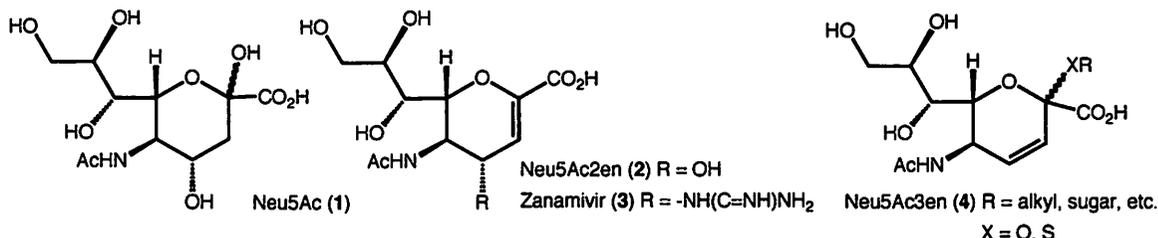
ikeda@ps.hirokoku-u.ac.jp

Various 2-deoxy-2,3-didehydro-*N*-acetylneuraminic acid (Neu5Ac2en) analogs have been synthesized as competitive influenza sialidase inhibitors. In order to design new hPIV-1 sialidase inhibitors, 3,4-unsaturated sialic acid derivatives are promising candidates as transition-state analogs for the enzyme reaction. We present our results on the use of Pd catalyst as an efficient catalyst for the synthesis of 3,4-unsaturated sialic acid derivatives via the Ferrier glycosylation reaction starting from sialic acid 4,5-oxazoline derivative. We believe that this synthesis method provides a practical route to establish novel 3,4-unsaturated sialic acid analogs.

1. はじめに

ヒトパラインフルエンザ (hPIV-1) は幼児にしばしば気管支疾患を引き起こす病原性ウイルスの一つであるが現在有効な治療薬はない。我々は抗 hPIV-1 薬の開発を目的にシアル酸 (Neu5Ac) 誘導体 **2** の合成研究を行ってきた¹⁾。Zanamivir **3** は 2,3-不飽和シアル酸誘導体であることから、3,4-不飽和シアル酸誘導体 **4** の抗ウイルス活性に興味を持たれる。これまでシアル酸に Ferrier グリコシル化反応を適用した例はなく、その反応動向および生成物の生物活性も興味深い。hPIV-1 シアリダーゼ阻害剤の開発研究の一環として、Ferrier グリコシル化反応を利用した新規 3,4-不飽和シアル酸誘導体 **4** の合成を行ったので報告する (Scheme 1)。

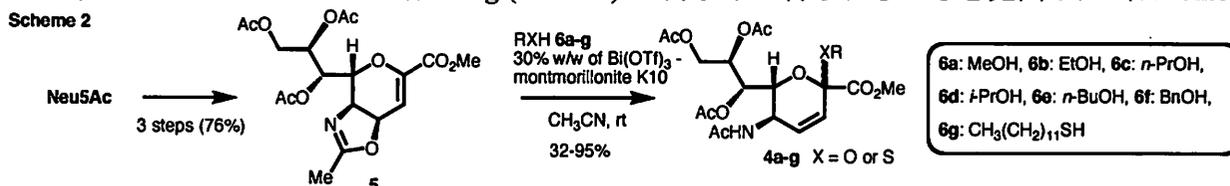
Scheme 1



2. 方法と実験

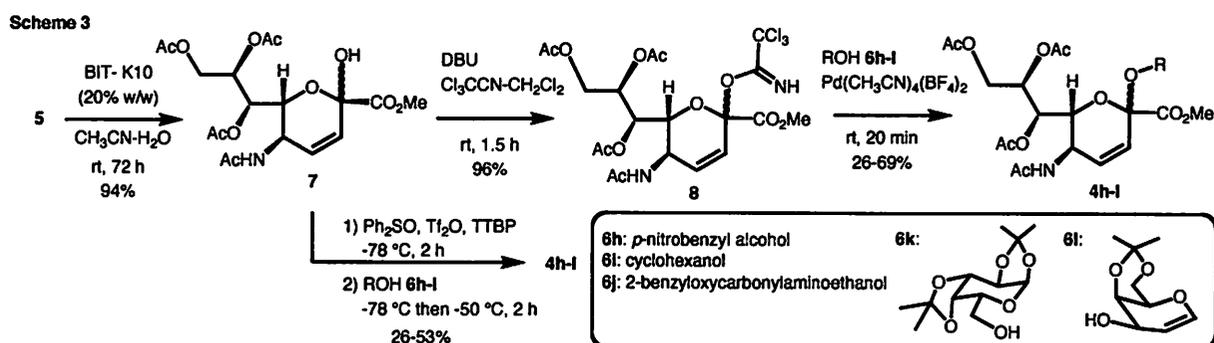
2. 1 4,5-オキサゾリン誘導体 **5** を用いた 3,4-不飽和シアル酸誘導体の合成²⁾

3,4-不飽和シアル酸誘導体としては 2-メトキシ体 **4a** の合成例³⁾ しかない。我々は BIT-K10 触媒存在下、Neu5Ac から 3 段階 (76%) で合成したオキサゾリン誘導体 **5** とアルコール体 **6a-g** との Ferrier 反応により 2-アルコキシ体 **4a-g** (32-95%) が好収率で得られることを見出した (Scheme 2)。



2. 2 イミダート誘導体 **8** を用いた 3,4-不飽和シアル酸誘導体の合成

次に Ferrier グリコシル化反応の適用範囲を拡大するために、イミダートを脱離基として用いる Schmidt 法を検討した。**5** から BIT-K10 を用いた Ferrier 反応により **7** とし、さらに **7** からイミダート体 **8** を高収率 (96%) で得た (Scheme 3)。**8** と **6h-i** との反応はルイス酸として AgOTf および Pd 触媒 (5-20 mol%)⁴⁾ を用いて比較検討した。その結果、Pd 触媒では AgOTf に比べて反応が短時間 (20 min) で完了し **4h-i** (26-69%) を与えた。また **8** を TTBP 存在下、Ph₂SO/Tf₂O⁵⁾ との Crich 法により 2-シアリルオキシスルホニウム体とし、続けて系内にアルコール体 **6h-i** を加えることで one-pot で簡便に **4h-i** (26-53%) を得ることができた (Scheme 3)。



今回、Pd 触媒を用いる Schmidt 法では反応時間が大幅に短縮され、 α 体の比率が増大した。また Schmidt 法は求核性が低く、立体障害が大きなアルコールにも有効であった。さらに **7** を用いる Crich 法により one-pot で簡便にグリコシド体得られることも見出した。

3. まとめ

以上、我々は Ferrier グリコシル化反応を用いることにより、シアリダーゼ阻害活性が期待される 3,4-不飽和シアル酸誘導体の合成に成功した。今後、本反応の適用範囲の拡大と抗 hPIV-1 活性の検討を行う予定である。

参考文献

- 1) Sato, K. *et al. Tetrahedron* 2007, 63, 7571. 2) Ikeda, K. *et al. Synlett* 2008, 1027. 3) Jeanne, M. *et al. Bull. Soc. Chim. Fr.* 1994, 131, 400. 4) Jaemoon, Y. *et al. J. Org. Chem.* 2008, 73, 794. 5) Crich, D. *et al. Org. Lett.* 2006, 8, 959.

カラムスイッチングを利用した不純物の効率的な構造解析

エーザイ(株) 原薬研究所原薬分析研究室、分析研究所構造解析室、製薬技術担当
○大江浩志・浅井由美・梶間隆・浅川直樹

Efficient structure analysis for unknown impurities using column switching techniques

Hiroshi Ohe^{1*}, ²Yumi Asai, Takashi Kajima¹, ³Naoki Asakawa

¹Analytical Development Research, API Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.

²Structural Analysis Section, Analytical Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.

³Director, Drug Development Technology, Discovery & Development Research
Headquarter of Japan, Eisai Co., Ltd.

¹22-Sunayama, Kamisu-shi, Ibaraki, 314-0255, Japan

h-oe@hhc.eisai.co.jp

The impurity analysis plays very important role in the process research of the drug substance. LC/NMR and LC/MS are very powerful tool for that analysis. But these techniques had the disadvantage that the optimum conditions could not be selected.

For the purpose of the problems solution, HPLC system using the column switching techniques was developed. This instrument is composed of three components, and prepares the analytical sample online. It can provide optimum conditions of the sample separation and the structural analysis concerning the target compounds. This system can greatly reduce the time required for structure analysis.

原薬の商業生産をターゲットに製造法の最適化を目指す原薬研究にとって、原薬中の不純物の構造情報は原薬の品質確保、開発スピード、コストおよび特許面からの戦略情報の一つである。一般に原薬中の不純物の構造解析には煩雑さが伴うため、簡便な構造解析手法によるタイムリーで、かつ確度の高い構造解析情報の獲得は極めて意義深い。そこで、原薬中の不純物の新たな精製手段として HPLC システムを開発した。

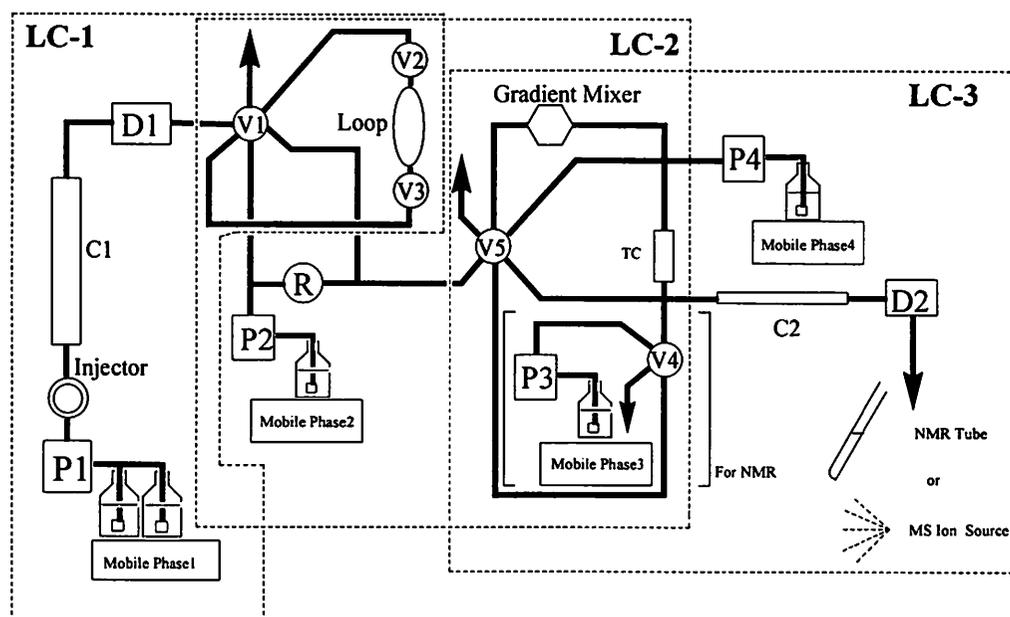
近年、原薬中の不純物の構造解析手法として LC/NMR や LC/MS が汎用されているが、目的成分の分離条件 (HPLC) とそれぞれの構造解析の最適条件 (MS、NMR) をオンラインで適用することは困難であり、それぞれ最適な分離および構造解析条件への変更を必要としている。しかし、合成ルート構築段階での不純物の構造解析は、多検体であり、しかもスピードを必要とするため、HPLC 分離条件そのもので直接構造解析を可能とすることは極めて魅力的である。

演者らは図に示したカラムスイッチングによる HPLC システムを構築した。本システムは HPLC の最適分離条件で原薬中の不純物を単離、濃縮、脱塩、(重水素化溶媒置換)、溶出 (単離精製) をオンラインで実行し、構造解析に試料を供するシステムである。

LC/NMR 用システムは、LC-1 での移動相（軽溶媒）から重水への置換操作(LC-2)を経て、最終の重溶媒で不純物を溶出(LC-3)させるため、軽溶媒 (LC-1 移動相) の影響を最小化し、少ない重溶媒で NMR 構造解析に相応した試料調製が可能であり、省エネ、省コストシステムとなっている。さらに、LC-1 ではセミ分取カラムを、LC-3 ではセミマイクロカラムを使用しているため、高濃度の測定試料の調製が可能とし、結果として効率的な NMR 解析を可能とする。

また、本システムは LC/MS としても適用可能なシステムである。一般的に LC/MS では移動相に不揮発性緩衝液を使用できないが、LC-1 にて不揮発性移動相を用いても、LC-2 にて脱塩を行い、LC-3 の溶出条件において MS 分析に適したギ酸や酢酸アンモニウムなどを選択できるため LC-1 にて不揮発性緩衝液を使用可能である。本システムの特長は、規格試験等（インプロ試験）の HPLC 不純物試験の条件下で MS での構造解析が可能なことであり、新たに MS の構造解析に必要な移動相に変換する必要がないため、効率性の高い構造解析を可能とする。さらに LC-1 と LC-3 に分離モードの異なるカラムをそれぞれ選択することにより、多様な分離による構造解析も期待できる。

また、本システムは、全ての操作をオンラインで実施するために不安定な不純物（分解物）等へも適用可能である。今後、不純物のみならず多成分中の目的成分の構造解析に有用なシステムであることを確認した。本システムでの LC/MS、LC/NMR それぞれについて、いくつかの応用例について報告する。



Schematic diagram of Co-Sense

- Mobile Phase 1 : 分離に適した移動相を選択
- Mobile Phase 2 : 脱塩・濃縮に適した水の割合の高い移動相を選択
- Mobile Phase 3 : NMR のみで使用。D₂O を選択
- Mobile Phase 4 : 構造解析に適した移動相を選択

N. Asakawa, H. Ohe, M. Tsuno, Y. Nezu, Y. Yoshida, T. Sato, *J. Chromatogr.*, 541(1991)231

Y. Yokoyama, N. Kishi, M. Tanaka, N. Asakawa, *Analytical Science*, 16(2000)1183

芳香族第一級アルコール類の不斉炭素の遠隔認識と絶対配置の決定

滋賀県大工・東北大多元研¹・東北薬科大²
 松本明久・松本高利¹・竹下光弘²・渡辺政隆・○井上吉教・熊谷勉

The Remote Recognition of Asymmetric Carbon and Determination of Absolute Configuration of Aromatic Primary Alcohols

Akihisa Matsumoto, Takatoshi Matsumoto¹, Mitsuhiro Takeshita², Masataka Watanabe, Yoshinori Inoue*,
 Tsutomu Kumagai

Department of Materials Science, School of Engineering, The University of Shiga Prefecture
 2500, Hassaka-cho Hikone Shiga, 522-8533, Japan

inoue@mat.usp.ac.jp

Institute of Multidisciplinary Research for Advanced Materials, Tohoku University¹

2-1-1, Katahira, Aoba-ku Sendai Miyagi, 980-0812, Japann

Tohoku Pharmaceutical University²

4-4-1, Kamatsushima, Aoba-ku Sendai Miyagi, 981-0905, Japann

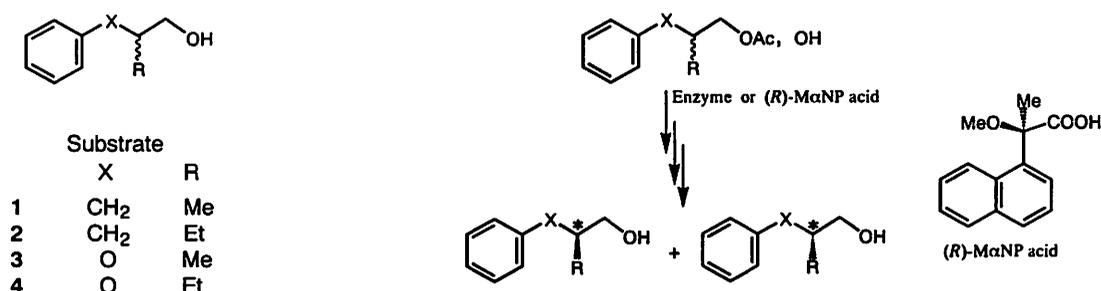
Lipase-mediated kinetic resolution of aromatic primary Alcohols (1-4) corresponding acetate based and diastereoisomeric resolution of them using 2-Methoxy-2-(1-naphtyl)propionic acid (M α NP acid) afforded each enantiomers in good yields, respectively. The absolute configurations of 1-4 were determined by an Advanced Mosher's method using phenylglycine methyl ester (PGME), and additionally the absolute configuration of 4 was confirmed by a x-ray crystallography as an internal standard of the stereogenic center of the PGME.

芳香族第一級アルコール類 (1-4) の酵素による速度論的光学分割と、キラル補助試薬である 2-Methoxy-2-(1-naphtyl)propionic acid (M α NP acid) を用いたジアステレオマー法による光学分割を試みたところ、いずれのアルコールについてもそれぞれ良好な収率でエナンチオマーが得られた。得られたエナンチオマーの絶対配置は Advanced Mosher's 法でそれぞれ決定した。さらに 4 についてはフェニルグリシンメチルエステル (PGME) の不斉中心を標準とした X-線結晶構造解析により確認した。以上の結果について報告する。

キラルな有機化合物の生理活性は、通常その分子の立体構造によって異なる。天然物では、有用な生理活性は一方のエナンチオマー (鏡像体)、あるいは 1 つの立体構造だけに存在し、他方はそのような活性を持っていないどころか、毒である場合もある。従って、医薬品原料をはじめ農薬や香料などのファインケミカルにおいて、キラルな化合物の単一の鏡像体の取得は極めて重要である。

その入手法としては、不斉合成法、キラルビルディングブロックや光学分割を利用する方法などが挙げられる。

本研究では、対象基質として一般的には光学分割が困難とされている第一級アルコールを選び、また光学分割を利用する法として、酵素法とジアステレオマー法の2つを試みた(下図左と右)。



酵素法: アルコールの酵素による速度論的光学分割は、各々のラセミ体を酢酸エステルとしたのち、それらに対する酵素リパーゼの加水分解能の違いを利用して行った。

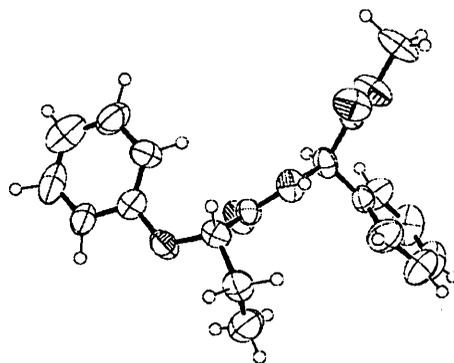
第二級アルコールエステルのリパーゼによる加水分解では、立体選択性が高く、殆ど例外なく *R*-isomer が優先基質である。これに対し、第一級アルコールでは立体選択性が低く、且つ優先基質が不明である。本研究では 1, 2 に対して *Burkholderia cepacia* lipase (BCL)、3, 4 に対しては *Chromobacterium viscosum* lipase (CVL) を用い、良好な収率で各エナンチオマーを得た。

ジアステレオマー法: 今回、第二級アルコールのジアステレオマー法に我々が開発したキラル補助化合物、MαNP acid の第一級アルコールへの応用を試みた結果、酵素法と同様に良好な収率でそれぞれのエナンチオマーが得られることが判明した。

絶対配置の決定: Advanced Mosher's 法でそれぞれ決定した。すなわち、酵素法で得られた絶対配置未知のそれぞれのエナンチオマーを酸化してカルボン酸としたのち、*R*-PGME との反応によりアミド誘導体とし、それらの ¹H-NMR スペクトルの比較により絶対配置を決定した。その結果、BCL を用いた 1, 2 では *S*-isomer、CVL を用いた 3, 4 では *R*-isomer が優先基質であると判明した。さらに 4 の *R*-PGME アミド誘導体について X-線結晶構造解析を試みた結果、上記の Advanced Mosher's 法による決定と一致しており、この方法は極めて有効な絶対配置決定法であることが確かめられた (右図)。

Substrate	Enzyme	yield (%)	
		(<i>R</i>)-体	(<i>S</i>)-体
1	BCL	35	21
2	BCL	35	29
3	CVL	40	32
4	CVL	28	34

Substrate	yield (%)		
	1st. Fr.	2nd. Fr.	α
1	38	34	1.15
2	48	48	1.17
3	43	45	1.15
4	40	40	1.08



イオン性高分子を用いる新しい固相触媒の設計と

その特性を活かした酸化反応システムの開発

近畿大学 薬学部

○濱本博三・阪口直子・中嶋梨乃・三木康義

**Development of Recyclable Solid-Phase Catalysts for Green Oxidation
Utilizing Ionic Polyacrylamide Based Polymer Gel**

Hiromi Hamamoto*, Naoko Sakaguchi, Rino Nakajima, Yasuyoshi Miki

School of Pharmaceutical Sciences, Kinki University

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

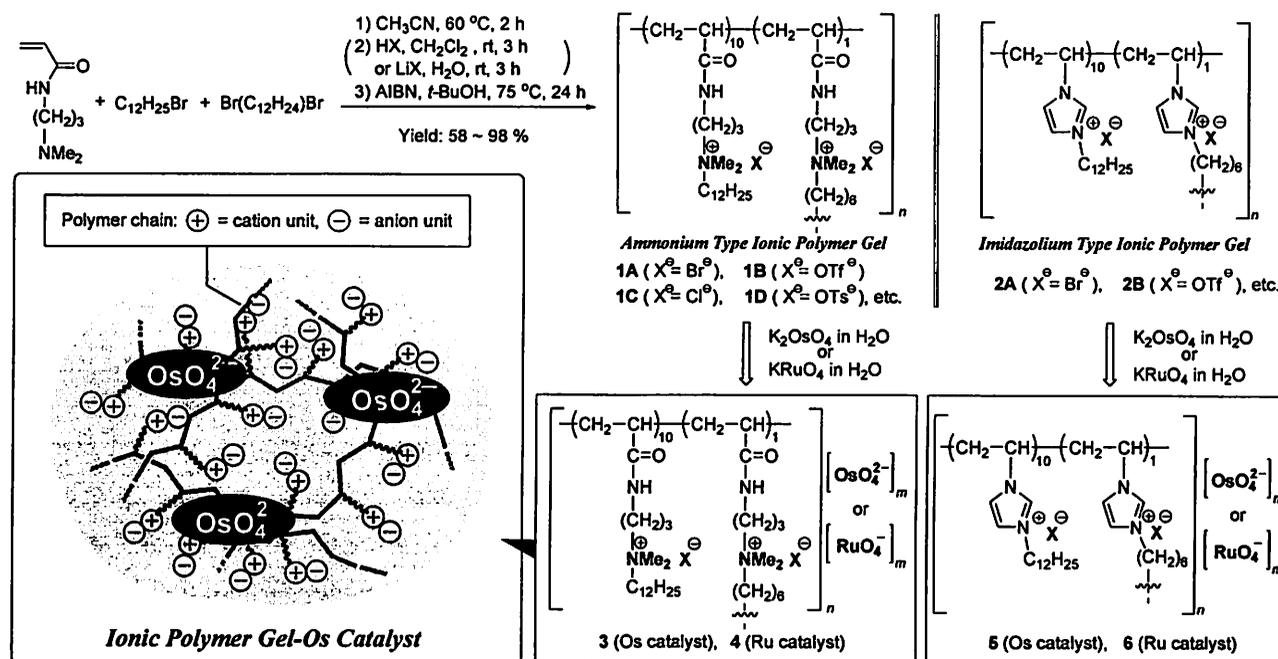
hamamoto@phar.kindai.ac.jp

The use of a novel reaction medium provided by functionalized polymers could often bring a new strategy in the design of reagent or catalyst recycling systems. We have developed heterogeneous catalytic oxidation systems utilizing ionic polyacrylamide based polymer gel. These systems are effective for a osmium-catalyzed dihydroxylation of olefins and a ruthenium-catalyzed aerobic oxidation of alcohols. In addition, the recovered catalyst could also be used for consecutive reactions.

回収・再利用が可能な固相触媒の開発は有機合成における重要な研究課題の1つである。特に最近の研究では、固相の特性に着目した触媒開発が注目を集めており、種々の無機材料や機能性高分子などを活用する試みが盛んに行われ、既存の均一触媒反応と同等以上の活性を示す優れた固相反応システムを開発するうえで有効な手段となることが明らかにされている。¹⁾ 一方、近年、イオン液体を反応媒体として用いる有機反応の開発が多く研究され、イオン性環境を有機反応場として利用することにより種々の遷移金属触媒を用いる反応が効率よく進行することが報告されている。すでに、種々のイオン液体が容易に入手することが可能であり、触媒的酸化反応における有用性が高いことが知られているが、溶媒として用いるには高価である点や操作性が悪い点が問題となることがある。本研究では、イオン性高分子中のイオン性環境を有機反応場として活用することを鍵とする固相反応システムの開発を目的とし、オスmium種やルテニウム種等の酸化触媒を導入したイオン性高分子ゲルの調製と触媒的酸化反応システムへの適用について検討を行ったので報告する。

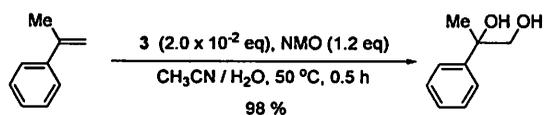
N,N-ジメチルアミノプロピルアクリルアミドと臭化アルキル、ジブロモドデカンをアセトニトリル中で過熱攪拌し、塩の交換反応を行い、種々の4級アンモニウム塩を有するイオン性モノマーを合成した。続いて、得られたモノマーを用いて、AIBN存在下、重合反応を行い、イオン性高分子ゲル(1)を合成した。また、同様の方法により、ビニルイミダゾールよりイミダゾリウム塩タイ

ブのイオン性高分子ゲル (2) を合成した。そこで、得られたイオン性高分子に対し、オスミウム酸カリウム水溶液や過ルテニウム酸カリウム水溶液を加えて攪拌した。その結果、オスミウム種やルテニウム種等の金属種が速やかに高分子内に吸収されることを見出した。なお、ICP-AES 分析より、溶液中の約 99% の金属種が高分子ゲル中に吸収されていることが明らかとなった。また、実体顕微鏡による高分子ゲル表面観察より、イミダゾリウム塩を有する 5 よりアンモニウム塩を有する 3 のほうがより均一に金属種が高分子ゲルに吸収されていることが示唆された。

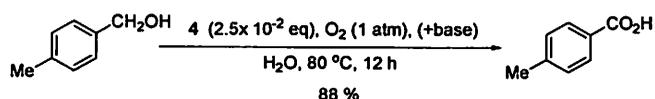


Scheme 1

新たに調製した金属種導入型イオン性高分子ゲルの固相触媒反応システムへの適用について検討するため、3 によるオレフィン類の酸化的ジヒドロキシ化反応を行った。その結果、NMO 存在下、反応は良好に進行し、収率良くジヒドロキシ体生成物を得ることに成功した (Scheme 2)。さらに、反応終了後、3 は容易に回収することができ、再利用も可能であった。また、反応中におけるイオン性高分子ゲルからのオスミウム種の浸出はほとんど見受けられなかった (0.01% 以下: ICP-AES 分析)。一方、イミダゾリウム塩タイプの触媒 5 のこの反応に対する触媒活性は低かった。続いて、ルテニウム種を導入した 4 の固相酸化触媒としての利用についても検討を加えた。その結果、4 は分子状酸素によるアルコール類の触媒的酸化反応において有用であり、かつ、回収・再利用可能な触媒として働くことを見出した (Scheme 3)。



Scheme 2



Scheme 3

1) (a) 濱本博三, 池上四郎, 有機合成化学協会誌, 66, 205-214 (2008). (b) S. Ikegami, H. Hamamoto, Chem. Rev., 109, 583-593 (2009).

無機膜（ゼオライト膜）を用いた脱水プロセスの検討

産総研・日大工*

清住 嘉道・○井上 朋也・長谷川 泰久・長瀬 多加子・根本 雄太*
西出 利一*・濱川 聡・水上 富士夫

Dehydration process by hydrophilic zeolite membrane

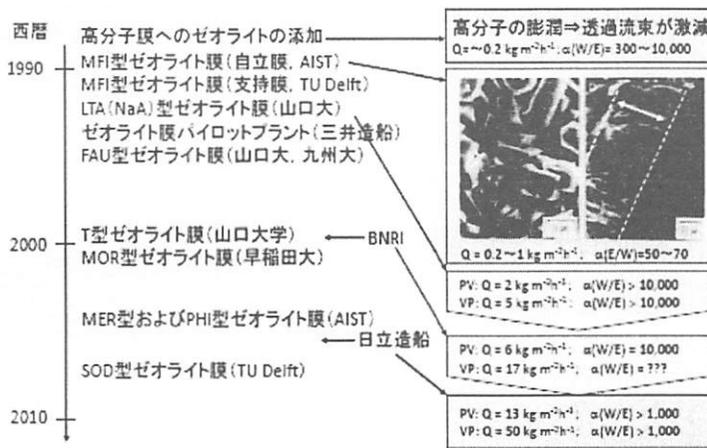
Yoshimichi Kiyozumi, Tomoya Inoue*, Yasuhisa Hasegawa, Takako Nagase, Yuta Nemoto[†],
Toshikazu Nishide[†], Satoshi Hamakawa, Fujio Mizukami
AIST, Nihon University[†]
4-2-1, Nigateke Miyagino-Ku, Sendai, Miyagi, 983-8551
inoue-tomoya@aist.go.jp

Over the past decades, there is a worldwide interest in zeolite membranes because of their high thermal stability, high chemical resistance, high mechanical strength and molecular sieving properties. Pervaporation (PV) has advantages in separating azeotropes, close-boiling mixtures, and thermal sensitive compounds, and removing species present in low concentrations. Zeolite membranes are thus well suited for separating liquid-phase mixtures by PV. In order to more widely use of zeolite membrane, for example, a search of membrane materials with higher acid-stability is still important. Here, unique micropore system property of some kind of zeolite which is one of the candidates for new zeolite membrane materials are discussed.

ゼオライトは、結晶性アルミノケイ酸塩の総称であり、その特異な構造からサブナノメートルの規則的な細孔を有している。このゼオライトの分離膜素材としての利点は、①無機素材であるがゆえの耐熱性・耐薬品性、②天然および合成ゼオライトを併せて180種類以上あり、細孔径や親和性の多様性に富む。③親和性を分離用途によって選択可能、④規則的な細孔を有するため、分子ふるい的な分離が期待できる、⑤固体酸を有するため、触媒膜（反応と分離を同時に行なえる）としての応用が期待できるなど、魅力ある分離素材である。

図1に、ゼオライト膜の歴史的背景を示す。1980年代に、高分子膜にゼオライトを添加した複合膜1)が合成され、透過流束 $Q \sim 0.2 \text{ kg m}^{-2} \text{ h}^{-1}$ 、分離係数 α （水/エタノール）=300~10,000と優秀な成績が報告された。しかしながら、高分子の膨潤が原因で、透過流束が激減する、ゼオライト担持量に限界があるなどの問題があった¹⁾。その後90年代初頭にかけて、ゼオライト担持量の増加と機械的安定性の向上を目的とした、各種多孔質支持体上にゼオライトだけから構成されるゼオライト膜が報告されるようになった。これらの中では、疎水性を示すシリカライト膜のアルコ

ール選択透過に着目した研究例²⁾や、その優れた脱水性能と透過流束に着目したLTA型³⁾の研究例などがきっかけとなって、現在では10種類以上のゼオライト膜の合成手法やその分離性能が報告されている。



脱水膜としては水(0.32nm)とエタノール(0.45nm)の細孔径から8員環のNa-LTA型を代表として、MOR型⁴⁾、T型⁵⁾(エリオナイトとオフタイトの混晶)、MER型⁶⁾、PHI型⁷⁾が報告されている。また、6員環を有したSOD型⁸⁾の報告もごく最近報告され、その分離係数は100万を超える。(図1)

図1:ゼオライト膜の開発動向

ゼオライト膜のより広範な利用促進のためには、より過酷な分離操作条件(酸性側やより水リッチな系)でも適用可能なゼオライト膜が要求される。そのためには、①ゼオライト膜素材からの特性評価、②支持体の選定、③膜製造方法の最適化、④分離性能の評価法の最適化を行っていく必要がある。これらの検討を当日紹介する。

ゼオライト膜の中でも、その高い水選択性と透過流束を誇るNa-LTA型膜は、世界的なバイオエタノール利用の拡大に伴って商品化されている。これは、蒸気透過(VP)による蒸留支援型であり、蒸留と膜を組み合わせたハイブリッドプロセスである。このハイブリッドプロセスは、還流比を低く抑制することにより還流凝縮エネルギーを1/10以下に削減するところにメリットがある。省エネルギーの観点から、今後のゼオライト膜の化学プロセスへのさらなる導入に期待したい。

- 1) H. J. C. te Hennepe, D. Bargeman, M. H. V. Mulder, C. A. Smolders, J. Membr. Sci., 35, 39(1987).
- 2) T. Sano, H. Yanagishita, Y. Kiyozumi, D. Kitamoto, F. Mizukami, Chemistry Letters, 2413 (1992).
- 3) M. Kondo, M. Komori, H. Kita, K-i. Okamoto, J. Membr. Sci., 133, 133 (1997).
- 4) G. Li, E. Kikuchi, M. Matsukata, Sep. Puri. Tech. 32, 199 (2003).
- 5) Y. Cui, H. Kita, K-i. Okamoto, J. Membr. Sci., 236, 17 (2004).
- 6) T. Nagase, Y. Kiyozumi, Y. Hasegawa, F. Mizukami, Clay Sci., 12, 100 (2006).
- 7) Y. Kiyozumi, Y. Nemoto, T. Nishide, T. Nagase, Y. Hasegawa, F. Mizukami, Micropor. Mesopor. Mater., 116, 485 (2008).
- 8) S. Khajavi, J. C. Jansen, F. Kapteijn, J. Membr. Sci., 326, 153 (2009).

著 者 索 引

著者索引 (○は演者を示す)

【あ】		
○	相野谷 卓	2P-16
	青木 富義	2P-08
	青柳 聡夏	1P-26
	青柳 聡夏	2P-07
	赤井 周司	1P-11
	秋田 和之	1P-36
	秋山 隆彦	1P-31
	浅井 由美	2P-32
	浅川 直樹	2P-32
	畦地 健司	1P-11
	新井 宏美	1P-08
	安藤 隆幸	2P-06
	安藤 隆幸	2P-13
	安藤 亘	1P-10
【い】		
	飯田 慎平	1P-03
○	五十嵐 喜雄	I -7
○	池上 四郎	I -5
○	池田 潔	2P-31
○	石川 勇人	1P-02
	石黒 武	1P-36
	石原 一彰	1P-05
	石原 一彰	1P-06
	伊藤 彰近	1P-19
○	伊藤 彰近	1P-20
	伊藤 織恵	1P-06
	稲垣 伸二	1P-18
	井上 梓	1P-24
○	井上 朋也	1P-35
○	井上 朋也	2P-35
	井上 直人	2P-28
○	井上 吉教	2P-33
	猪野 恭規	2P-15
	岩隈 建男	2P-04
	岩崎 孝紀	1P-16
	岩渕 好治	1P-32
	岩間 世界	1P-07
【う】		
	植嵐 陸男	2P-10
	上田 仁生	2P-04
	上田 守厚	2P-18
	上野 可菜子	2P-20
○	馬越 大	2P-26
	馬越 大	2P-27
	梅延 尚子	1P-09
○	梅本 明成	1P-18
【え】		
○	江木 正浩	1P-11
	海老原 新一	1P-17
	遠藤 功一	2P-13
【お】		
	大内 卓	2P-25
○	大江 浩志	2P-32
	大久保 裕章	1P-19
	大黒 一美	1P-25
	大嶋 孝志	1P-16
○	大嶋 寛	I -10
	大瀧 憲一郎	1P-35
	大西 宏昇	2P-11

	大西 諒	2P-27
	大野 竜太	2P-29
	大場 舞	2P-31
○	大東 篤	1P-29
	大村 亮祐	1P-03
○	小形 理	2P-15
	小川 昭弥	2P-10
	小川 順	2P-30
	沖崎 章夫	2P-29
○	沖 友博	2P-17
	奥野 洋明	1P-12
	長田 祐二	1P-32
	尾野村 治	1P-22
	小野 祐二郎	2P-25
【か】		
	柿谷 均	2P-29
	笠井 良	1P-21
	梶間 隆	2P-32
	片岡 貞	2P-04
	上村 光浩	1P-09
	亀井 稔之	1P-18
○	川瀬 靖	2P-04
○	川瀬 泰人	I -11
	河野 靖弘	1P-24
	川端 猛夫	2P-12
	菅野 英奇	2P-04
【き】		
	菊谷 善国	1P-35
	菊地 孝	1P-29
○	北川 豊	2P-05
	北里 慎悟	1P-18
	北森 武彦	1P-35
	北 泰行	2P-17
	清住 嘉道	2P-35
【く】		
	久津間 輝男	2P-04
	久保井 亮一	2P-26
	久保井 亮一	2P-27
	久保 大空	2P-24
	久保田 和夫	2P-05
	熊谷 勉	2P-33
	栗山 尚浩	2P-11
	栗山 正巳	1P-22
	栗山 互	2P-15
【こ】		
○	小池 晴夫	I -6
	小沢 征巳	1P-05
	小沢 征巳	1P-33
○	小玉 晋太郎	2P-10
	小中原 猛雄	1P-10
	小西 隆博	2P-22
○	小林 昌秀	2P-11
○	小山 嘉一朗	1P-17
【さ】		
	酒井 啓太	2P-13
	阪口 直子	2P-34
○	坂本 真希	2P-02
○	櫻井 雄基	1P-15
	笹井 宏明	2P-28
○	佐々木 ネリ	1P-08

○	笹倉 大督	2P-18
○	笹野 裕介	1P-32
	佐治木 弘尚	1P-26
	佐治木 弘尚	1P-27
	佐治木 弘尚	1P-28
	佐治木 弘尚	2P-06
	佐治木 弘尚	2P-07
	佐治木 弘尚	2P-13
	佐治木 弘尚	2P-14
	佐藤 剛一	1P-35
	佐藤 雅之	2P-31
【L】		
	塩入 孝之	2P-03
	塩入 孝之	2P-08
	塩入 孝之	2P-09
○	柴垣 文哉	1P-23
	柴田 哲男	1P-14
	柴田 哲男	1P-15
	澁谷 正俊	1P-32
	嶋内 直哉	2P-27
	嶋田 豊司	1P-18
	島内 寿徳	2P-26
○	島内 寿徳	2P-27
	清水 賢一	2P-02
	清水 昌	2P-30
	清水 仁	1P-17
○	清水 仁	I -8
○	清水 政男	1P-10
	庄司 満	2P-02
【す】		
	須貝 威	2P-02
	菅谷 直未	1P-08
	菅谷 博之	2P-26
○	杉森 俊之	1P-21
○	杉山 祐也	2P-03
	鈴木 秀輔	1P-10
	鈴木 伸治	1P-06
	鈴木 卓希	1P-02
【せ】		
○	瀬波 賢人	2P-24
	瀬良 美佐代	2P-22
○	瀬良 美佐代	2P-25
【た】		
	鷹尾 忍	2P-13
	高木 由起夫	2P-13
	高崎 幹大	2P-21
○	高橋 徹	2P-14
	高橋 弘樹	1P-07
	高部 圀彦	1P-23
	高部 圀彦	1P-24
○	田上 克也	I -9
○	滝澤 忍	2P-28
○	田久保 優人	1P-28
	田久保 優人	2P-07
	竹下 光弘	2P-33
	竹田 匡輝	2P-03
○	多田 教浩	1P-19
	多田 教浩	1P-20
	田中 章裕	2P-19
○	田中 辰佳	1P-25

	田中 富士枝	1P-23
○	田中 将	2P-08
	田辺 陽	2P-19
	田辺 陽	2P-20
	田辺 陽	2P-23
○	田辺 陽	I -1
	谷 孝夫	1P-18
	田畑 隆志	2P-25
○	田村 類	1P-07
	多和田 紘之	2P-22
	多和田 紘之	2P-25
【つ】		
	津江 広人	1P-07
	塚村 和夫	2P-25
	土本 晃久	2P-16
○	筒井 梓	1P-26
【て】		
	出水 庸介	1P-22
【と】		
○	東郷 秀雄	1P-03
	融 健	1P-14
	融 健	1P-15
	富岡 清	1P-34
	富澤 正樹	1P-32
○	友原 啓介	2P-12
○	豊嶋 俊薫	2P-29
【な】		
	中井 猛夫	1P-04
	中澤 省吾	2P-19
○	中澤 太一	1P-33
	永島 英夫	2P-21
	中島 弘樹	1P-15
	中嶋 梨乃	2P-34
	長瀬 多加子	2P-35
	永瀬 良平	2P-19
	中田 忠	2P-04
	仲辻 秀文	2P-20
	仲辻 秀文	2P-23
○	長濱 憲明	1P-05
	中原 健二	2P-17
	中村 繁生	1P-05
	中村 修一	1P-14
	中村 修一	1P-15
○	中山 敬司	I -2
○	中村 正治	I -3
【に】		
○	西角 浩	2P-20
	西出 利一	2P-35
○	庭山 聡美	1P-30
【ね】		
	根本 雄太	2P-35
【の】		
○	野口 英孝	1P-31
○	野代 尚靖	1P-24
○	信原 一敬	1P-09
	野元 昭宏	2P-10
【は】		
	橋本 典夫	1P-21
	長谷川 泰久	2P-35
○	波多野 学	1P-06

	濱川 聡	1P-35
	濱川 聡	2P-35
	濱田 学	2P-02
	濱田 康正	1P-08
○	濱本 博三	2P-34
	林 達也	2P-17
	林 雄二郎	1P-02
	林 結希子	1P-16
○	原 範之	1P-14
	原部 哲治	2P-08
	原部 哲治	2P-09
【ひ】		
	東 利則	2P-02
	氷川 英正	1P-12
	平島 真一	1P-20
【ふ】		
	藤岡 秀輔	1P-12
	藤岡 弘道	2P-17
	藤岡 弘道	2P-24
	藤田 賢一	2P-16
	藤田 有希	1P-27
	藤田 有希	2P-13
○	藤原 佑太	2P-06
【ほ】		
	堀口 雅弘	1P-07
○	堀口 良昭	1P-13
○	堀之内 伸行	2P-30
○	堀 寛	2P-23
	本田 達也	1P-25
【ま】		
	前川 智弘	1P-26
	前川 智弘	1P-27
	前川 智弘	1P-28
	前川 智弘	2P-06
	前川 智弘	2P-07
	前川 智弘	2P-13
	前川 智弘	2P-14
	前川 智弘	2P-24
○	前川 雄亮	1P-16
	前川 佳史	1P-18
	前田 梨紗	1P-12
	牧田 和也	2P-07
	牧野 一石	1P-08
	真島 和志	1P-16
○	増山 義和	2P-19
	間瀬 暢之	1P-23
	間瀬 暢之	1P-24
	松儀 真人	2P-03
○	松村 諭	2P-22
	松本 明久	2P-33
	松本 崇司	2P-15
	松本 高利	2P-08
○	松本 高利	2P-09
	松本 高利	2P-33
	馬渡 和真	1P-35
【み】		
	三浦 剛	1P-19
	三浦 剛	1P-20
	三木 康義	2P-34
	水上 富士夫	1P-35

	水上 富士夫	2P-35
○	水野 卓巳	1P-04
	水野 智一	1P-06
	水船 秀哉	2P-22
	溝下 倫大	1P-18
	満田 勝	1P-25
	南辻 裕	2P-24
	三原 正稔	1P-04
○	宮澤 賢一郎	1P-36
【む】		
	武藤 英吾	2P-25
【も】		
○	本山 幸弘	2P-21
	森 啓二	1P-31
	森 重樹	1P-26
	森 重樹	1P-28
	森 重樹	2P-07
	森本 真実	2P-23
○	森山 敦	1P-22
	門口 泰也	1P-26
	門口 泰也	1P-27
	門口 泰也	1P-28
	門口 泰也	2P-06
	門口 泰也	2P-07
○	門口 泰也	2P-13
	門口 泰也	2P-14
【や】		
	家亀 晴宇	2P-29
	安田 弘之	2P-16
	柳瀬 考由	1P-28
○	柳瀬 考由	2P-07
○	矢部 雄貴	1P-27
	山岸 文洋	2P-04
	山下 誠	2P-25
○	山田 健一	1P-34
○	山田 徹	I -4
【よ】		
	横関 健三	2P-30
	横松 力	2P-04
○	横山 祐作	1P-12
	吉村 智之	2P-12
	吉村 昌寿	2P-13
【わ】		
○	渡辺 澄	1P-01
	渡辺 政隆	2P-33
	Hanjoung Cho	1P-30
○	Jeffrey W. Sherman	2P-01
	Magdi A. Mohamed	1P-34
	Mohamed Soliman Mohamed Ahmed	1P-31

企業展示会

展示時間：両日とも 10：00～17：00

企業展示会出展社一覧

会 社 名	ホームページアドレス
旭硝子 (株)	http://www.agc.co.jp/
アルプス薬品工業 (株)	http://www.alps-pharm.co.jp/
イハラケミカル工業 (株)	http://www.iharachem.co.jp/
インタクト (株)	http://www.imtakt.com/
米国法人 Wavefunction, Inc.	http://www.wavefun.com/japan/
宇部興産 (株)	http://www.ube-ind.co.jp/
エア・ウォーター (株) ケミカル事業部	http://www.awi.co.jp/
(株) エス・ティ・ジャパン	http://www.stjapan.co.jp/
エヌ・イー ケムキャット (株)	http://www.ne-chemcat.co.jp/
エボニック デグサ ジャパン (株)	http://www.evonik.com/catalysts
エルゼビア・ジャパン (株)	http://japan.elsevier.com
(株) 大阪合成有機化学研究所	http://www.tec-osc.co.jp/
(株) オプティマ	http://www.optimajp.com/
(株) 化学工業日報社	http://www.chemicaldaily.co.jp/books/
(有) 化学品イー・データ開発	http://www.chem-edata.com
関東化学 (株)	http://www.kanto.co.jp/
関東電化工業 (株)	http://www.kantodenka.co.jp/
(有) 桐山製作所	http://www.kiriyama.co.jp/
(株) ケムジェネシス	http://www.chemgenesis.com/
ケメタルジャパン (株)	http://www.chemetall.co.jp/
広栄化学工業 (株)	http://www.koeichem.com/
神戸天然物化学 (株)	http://www.kncweb.co.jp/
コンフレックス (株)	http://www.conflex.co.jp/
ザック・システム・ジャパン	http://www.zachsystem.com/
讃岐化学工業 (株)	http://www.sanukikagaku.co.jp/
サルティゴ (ランクセス (株))	http://www.saltigo.com
シグマアルドリッチジャパン (株)	http://www.sigmaaldrich.com/japan.html
柴田科学 (株)	http://www.sibata.co.jp/
(株) 上海ケムパートナー	http://www.chempartner.cn/
純正化学 (株)	http://www.junsei.co.jp/
シリスジャパン (株)	http://silis.p-kit.com/
(株) スクラム	http://www.scrum-net.co.jp/
住友精化 (株)	http://www.sumitomoseika.co.jp/
生化学バイオビジネス (株)	http://www.seikagakubb.co.jp/
積水メディカル (株)	http://www.sekisui-medical.jp/
(株) セントラル科学貿易	http://www.cscjp.co.jp/
セントラル硝子 (株)	http://www.cgco.co.jp/
相互薬工 (株)	http://www.sogo-pharma.co.jp/
ダイセル化学工業 (株)	http://www.daicelchiral.com/
大陽日酸 (株)	http://www.tn-sanso.co.jp/

会 社 名	ホームページアドレス
高砂香料工業 (株)	http://www.takasago-i.co.jp/
立山化成 (株)	http://www.tateyamakasei.com/
Thieme Chemistry	http://www.thieme.de/connect/en/
中間物商事 (株)	http://www.chukan.co.jp/
D K S H ジャパン (株)	http://www4.dksh.com/applications/dksh/jp/jap/home.nsf/
(株) テクニス	http://www.technis.jp/
東京化成工業 (株)	http://www.tokyokasei.co.jp/
東ソー・エフテック (株)	http://www.f-techinc.co.jp/
東ソー・ファインケム (株)	http://www.tosoh-finechem.com/jp/
東ソー有機化学 (株)	http://www.tosoh-organic.co.jp/
東洋化成工業 (株)	http://www.toyokasei.jp/
(株) ナードケミカルズ	http://www.nard.co.jp/chemicals_profile/
ナミキ商事 (株)	http://www.namiki-s.co.jp/
日亜化学工業 (株)	http://www.nichia.co.jp/
日亜薬品工業 (株)	http://nichia-yakuhin.com/
日産化学工業 (株)	http://www.nissanchem.co.jp/
日本曹達 (株)	http://www.nippon-soda.co.jp/
日本電子 (株)	http://www.jeol.co.jp/
バイオタージ・ジャパン (株)	http://www.biotage.co.jp/
ハイカル・リミテッド	http://hikal.com/
浜理薬品工業 (株)	http://www.hamarichemicals.com/
B A S F ジャパン (株)	http://www.basf-japan.co.jp/
(株) ヒューリンクス	http://www.hulinks.co.jp/
富士シリシア化学 (株)	http://www.fuji-silysia.co.jp/
(株) 伏見製薬所	http://www.fushimi.co.jp/
保土谷化学工業 (株) / 保土谷コントラクトラボ (株)	http://www.hodogaya.co.jp/
マナック (株)	http://www.manac-inc.co.jp/
(有) 緑書房 / ワイリー・ジャパン	http://www.midori-book.co.jp/ http://www.wiley.com
メトラー・トレド (株)	http://japan.mt.com/jp/
メルク (株)	http://www.merck.co.jp/
(株) モリテックス	http://www.moritex.co.jp/
有機合成薬品工業 (株)	http://www.yuki-gosei.co.jp/
ユミコアジャパン (株)	http://umicore.jp/ja/
ユラボジャパン (株)	http://www.julabo-japan.co.jp/
(株) ライトストーン	http://www.lightstone.co.jp/
(株) ワイエムシィ	http://www.ymc.co.jp/
和研薬 (株)	http://www.wakenyaku.co.jp/
和光純薬工業 (株)	http://www.wako-chem.co.jp/
渡辺化学工業 (株)	http://www.watanabechem.co.jp/

▼次回のお知らせ▼

日本プロセス化学会
2009ウィンターシンポジウム

日 時：2009年12月4日(金)

会 場：京都テルサ (京都市)

日本プロセス化学会
2010サマーシンポジウム

日 時：2010年7月15日(木)・16日(金)

会 場：タワーホール船堀 (東京都)

日本プロセス化学会 2009 サマーシンポジウム (東京)

世話人

秋山 隆彦

学習院大学 理学部

〒 171-8588 東京都豊島区目白 1-5-1

Tel : 03-3986-0221

FAX : 03-5992-1029

E-mail : takahiko.akiyama@gakushuin.ac.jp

宮寺 彰彦

第一三共株式会社

〒 254-0014 神奈川県平塚市四之宮 1-12-1

Tel : 0463-31-6250

FAX : 0463-31-6525

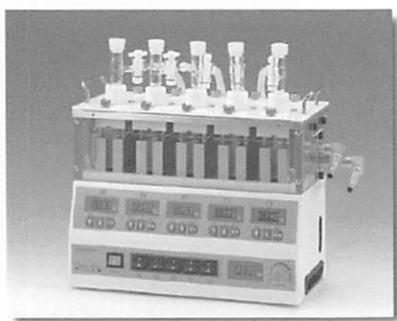
E-mail : miyadera.akhiko.bw@daiichisankyo.co.jp

発行日 2009年6月29日

有機合成装置ケミストプラザ
CP-100シリーズ

5検体を個別に加熱・還流・攪拌可能

- 設置面積はA4サイズのコンパクトボディ
- 温度設定範囲：-20～160℃
- 50～2000rpmの強力攪拌
- ガラス製反応容器は試験管の他にSPC試験管、バイエルびん、容量別に計7種類用意
- 5つの加熱ブロックは個別に温度設定可能
- 形状の異なる反応容器を同時にセット可能



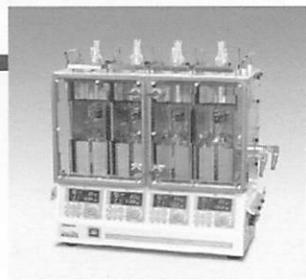
有機合成装置ケミストプラザ
CP-200シリーズ

大容量の反応条件実験には…

CPG-2000シリーズ

CPG-2110 CPG-2120

- 4ブロックの個別温調・個別攪拌が可能
- 昇温・攪拌・時間の個別プログラムが可能

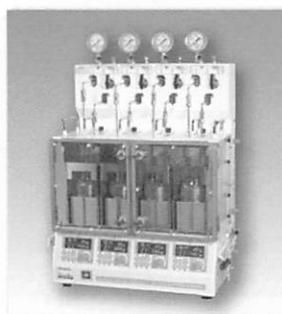


水素添加反応などのガス加圧反応実験には…

CPP-2000シリーズ

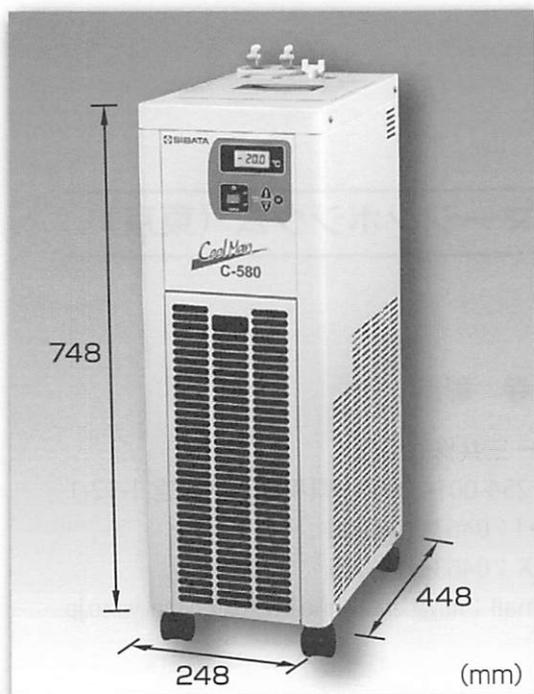
CPP-2210 CPP-2220

- 大容量タイプと同じ特徴
- 加圧ユニットによるガス加圧反応
- 圧力計標準装備（4カ所）



室温以下に温調する場合は別途、低温循環水槽が必要です

低温循環水槽クールマン キャンペーン実施中



冷却祭2009

期間：～8月31日まで

対象：クールマンC-580型

特徴

- 幅248mmのスリムタイム
- コンパクトながら冷却能力1400Wを確保
- 外部循環流量調節バルブ付き
- 漏電ブレーカー、循環ポンプサーマルプロテクタ等、本体保護装置付

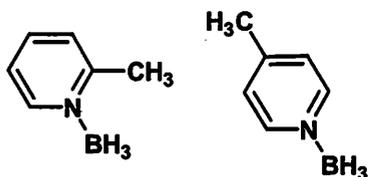
通常価格 ¥350,000 → キャンペーン価格 ¥298,000

新製品も多数展示しております。ぜひ当社ブースへお立ち寄りください。

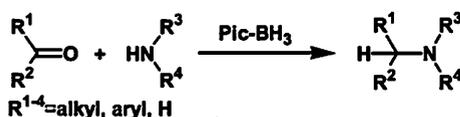
純正化学のユニークな試薬

還元剤

2- / 4-ピコリンボラン



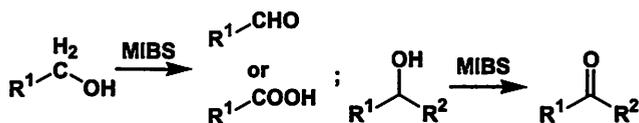
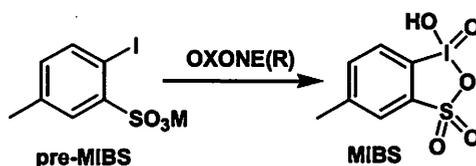
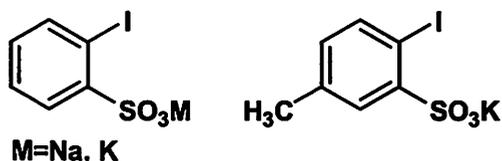
還元アミノ化反応



酸化剤

2-ヨードベンゼンスルホン酸塩(IBS-Na,K)

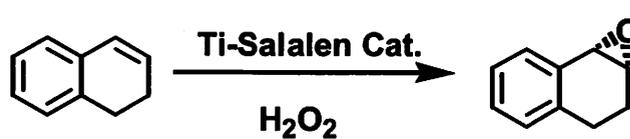
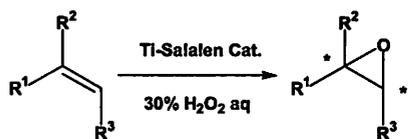
2-ヨード-5-メチルベンゼンスルホン酸塩(MIBS-K)



不斉エポキシ化触媒

(チタンサラレン触媒)

(反応例)

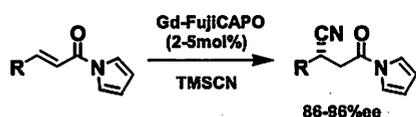


不斉合成触媒

(キラルリガンド)

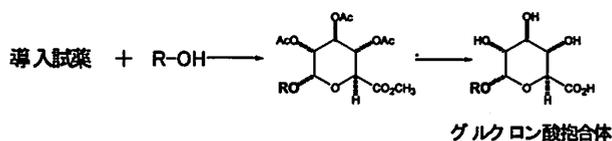
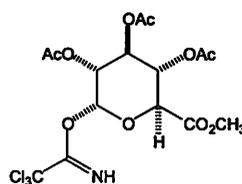


・触媒的不斉共役付加反応



医薬品の代謝研究用試薬

(グルクロン酸導入試薬)

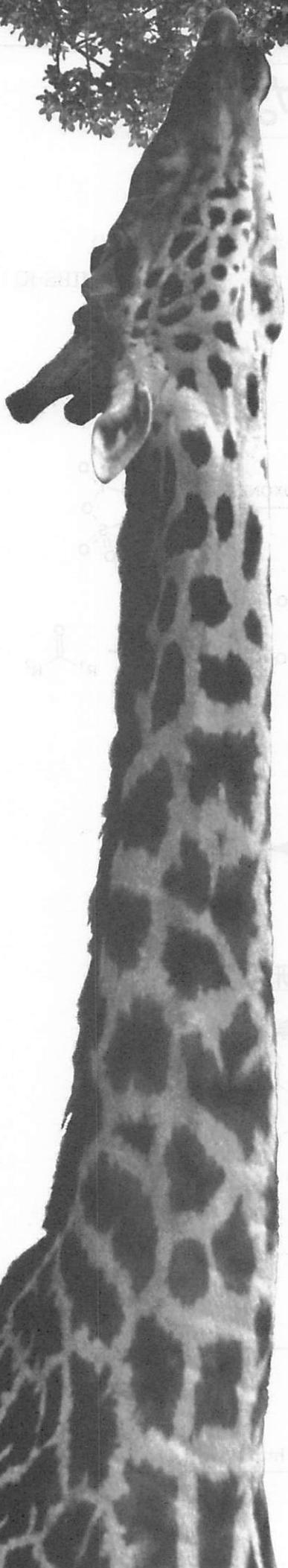


JUNSEI 純正化学株式会社

埼玉事業所 営業本部 越谷市大間野町1-6

TEL:048-988-3621

http://www.junsei.co.jp



AIMING HIGHER, REACHING FURTHER.

Hikal partners with global pharmaceutical companies in contract research, custom synthesis and contract manufacturing of Intermediates and APIs.

We provide end-to-end solutions at our advanced Synthetic Labs, Kilo Labs, Pilot Plants and Commercial Scale Plants that are managed by world-class professionals. Our global customers continuously engage us for customized solutions. For the right chemistry, contact Hikal.

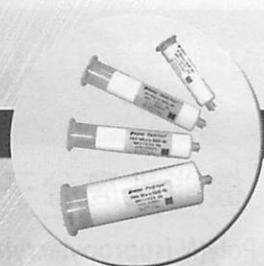


JUST THE RIGHT CHEMISTRY

E-mail: customsolutions@hikal.com

Website: www.hikal.com / www.hikal.jp

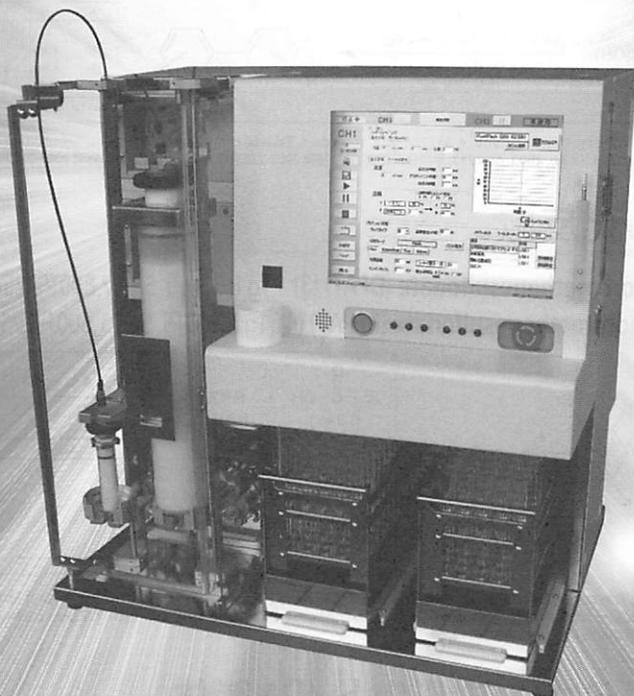
2chパラレル精製システム



Purif-espoir[®]2

プリフ-エスポアール2

High Performance Liquid Chromatographyにも近づく
高い分取・精製能力を持ち、2ch独立制御可能なこの1台!



特長

- タッチパネルによる直感的な操作
(12.1インチ大型タッチパネル採用)
- 最新型送液ポンプ導入により全流量域において安定した送液を実現
- 各チャンネルに最大4波長切替可能なUV検出器を搭載
- 大容量分取にも対応したフラクションコレクタ
(300mLボトル対応)
- カラムのサンプルロードも非常に楽に行えるカラムスタンド機構
- 研究室内ドラフトに収納可能

◎ さらに機能を大幅にアップしたソフトウェア

- 分取モードの切替/選択が可能 Peak ↔ Volume Peak
- リアルタイムの圧力値をモニタリング
- ユーザー設定などログイン機能搭載
- 使用予定溶媒量の表示
- ドレインタイムの任意設定
- TLCデータから最適分取条件を自動計算



espoirは、フランス語で「希望」と言う意味です。



株式会社モリテックス 理化学機器事業部

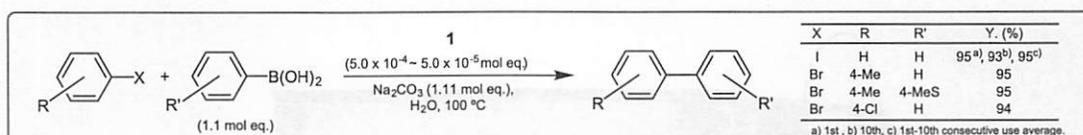
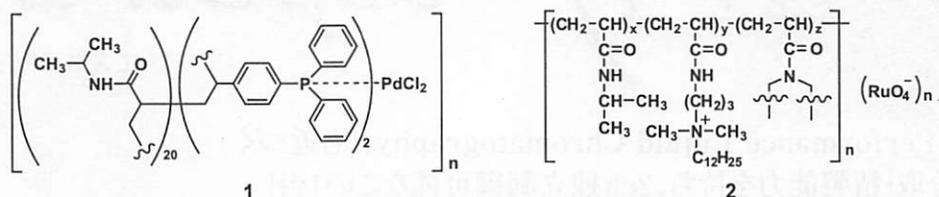
〒225-0012 横浜市青葉区あざみ野南1-3-3
TEL.045-913-5808 FAX.045-913-5802 E-mail bio@moritex.co.jp

つくば分室 〒305-0033 茨城県つくば市東新井16-2 エイブルつくば113号室 TEL.045-913-5808 FAX.045-913-5802
大阪営業グループ 〒532-0011 大阪市淀川区西中島7-5-25 新大阪ビル TEL.06-6838-8426 FAX.06-6838-8433

URL <http://www.moritex.co.jp>

機能性高分子担持触媒

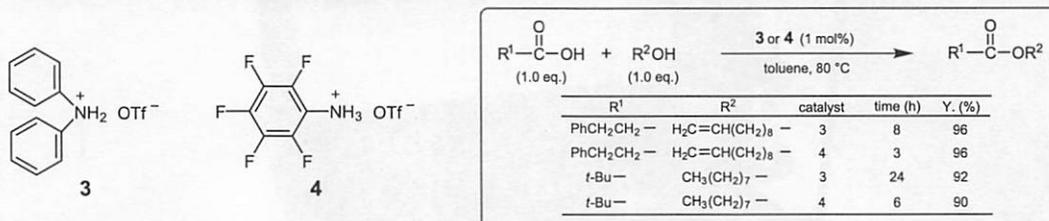
Poly[*N*-isopropylacrylamide-*co*-4-(diphenylphosphino)styrene] Palladium(II) Dichloride
(ratio, acrylamide:phosphine = 20:2) (1) 100mg 14,000円 1g 95,200円 [P1425]
Poly[[*N*-isopropylacrylamide-*co*-[*N*-[3-(dodecyldimethylammonio)propyl]acrylamide]-*co*-(1,3,5-triacryloylhexahydro-1,3,5-triazine)]perruthenate] (2) 200mg 10,500円 1g 31,800円 [P1698]



Y. M. A. Yamada, K. Takeda, H. Takahashi, S. Ikegami, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3371; Y. M. A. Yamada, K. Takeda, H. Takahashi, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2379; Y. M. A. Yamada, K. Takeda, H. Takahashi, S. Ikegami, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7733; 東京化成工業(株), 特開2003-236388; 東京化成工業(株), 特開2007-224256.

接触的エステル化反応

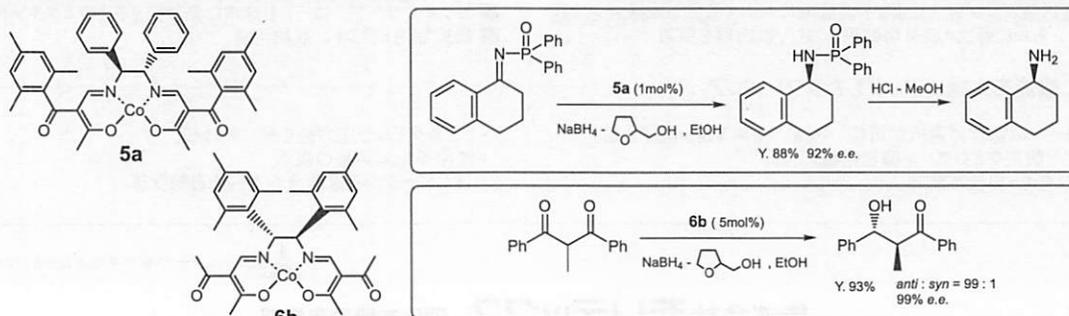
Diphenylammonium Trifluoromethanesulfonate (DPAT) (3) 1g 8,900円 5g 17,800円 25g 48,300円 [D3683]
Pentafluoroanilinium Trifluoromethanesulfonate (PFPAT) (4) 1g 7,200円 5g 21,600円 25g 64,700円 [P1626]



K. Wakasugi, T. Misaki, K. Yamada, Y. Tanabe, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5249; 田辺陽, 御前智則, 飯田聖, 西井良典, 有機合成化学協会誌 **2004**, 62, 1249; T. Funatomi, K. Wakasugi, T. Misaki, Y. Tanabe, *Green Chemistry* **2006**, 8, 1022; B. Gacem, G. Jenner, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1391; Z. L. Shen, X. Z. Jiang, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, 213, 193; A. Iida, J. Osada, R. Nagase, T. Misaki, Y. Tanabe, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1859.

光学活性ケトイミナトコバルト(II) 錯体

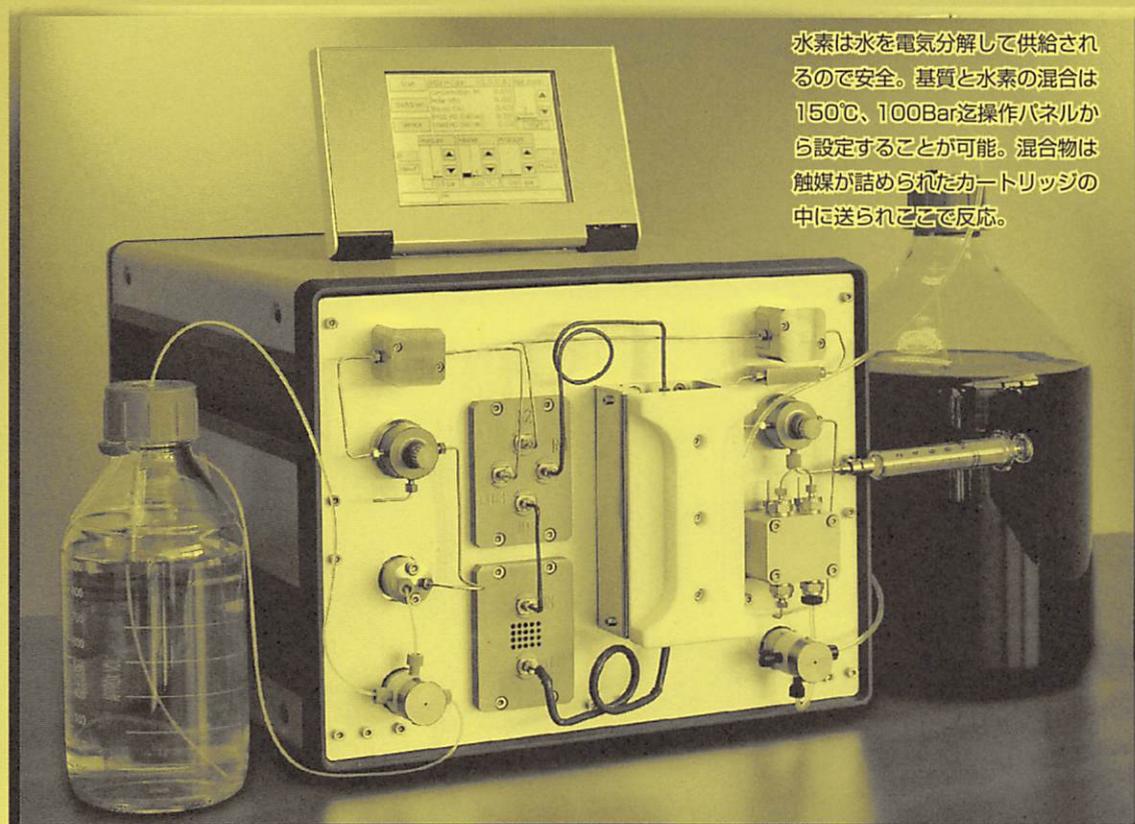
(*S*)-MPAC (5a) 100mg 16,500円 [B1845] (*S*)-AMAC (6a) 100mg 30,000円 [B2315]
(*R*)-MPAC (5b) 100mg 14,900円 [B1844] (*R*)-AMAC (6b) 100mg 31,000円 [B2314]



K. D. Sugi, T. Nagata, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1997**, 493; S. Sezuka, T. Mita, N. Ohtsuki, T. Ikeno, T. Yamada, *Chem. Lett.* **2000**, 824; T. Mukaiyama, K. D. Sugi, T. Nagata, T. Yamada, WO 98039276 (Mitsui Chemicals Inc.); Y. Ohtsuka, K. Koyasu, T. Ikeno, T. Yamada, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2543; Y. Ohtsuka, K. Koyasu, D. Miyazaki, T. Ikeno, T. Yamada, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3421; M. Sato, Y. Gunji, T. Ikeno, T. Yamada, *Synthesis* **2004**, 1434; T. Nagata, T. Yamada, WO 02038535.

H-Cube MidiTM Scale-up hydrogenation reactions

フロー式水素化リアクター H-Cube スケールアップモデル



水素は水を電気分解して供給されるので安全。基質と水素の混合は150℃、100Bar迄操作パネルから設定することが可能。混合物は触媒が詰められたカートリッジの中に送られそこで反応。

特長

- スターティングマテリアルからプロダクツの生成まで数分。
- 1日あたり4モルの化合物を処理可能。
- 様々な官能基の水素化が可能。(ニトロ基の還元、アルケン・アルキンの飽和化、脱ベンジル化、ニトリル還元、ヘテロ環の飽和化、イミン還元、脱硫、脱ハロゲン化)。
- ガスボンベ等の外部水素源不要。
- コンパクトサイズで、ドラフト内での使用可能。
- 最高流速25ml/分。
- 触媒のカートリッジ化により、ろ過不要で交換も簡単。
- タッチスクリーンで簡単操作。

日本代理店  株式会社 **セントラル** 科学貿易

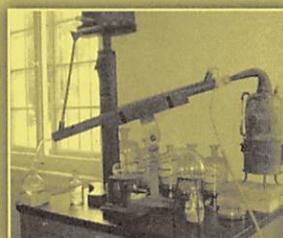
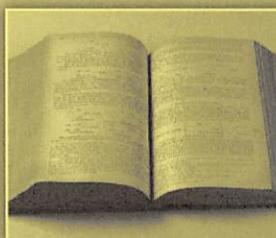
本社 〒111-0052 東京都台東区柳橋1-8-1 TEL.03-5820-1500(代)
<http://www.cscjp.co.jp/> E-mail: tokyo@cscjp.co.jp

大阪支店 TEL. 06-6325-3171(代) E-mail: osaka@cscjp.co.jp
 福岡営業所 TEL. 092-482-4000(代) E-mail: fukuoka@cscjp.co.jp
 札幌営業所 TEL. 011-764-3611(代) E-mail: csc-matsuda@cscjp.co.jp

製造元 Thales Nano Inc.
<http://thalesnano.com/>

100
YEARS
1909 – 2009

Houben–Weyl and Science of Synthesis



Since 100 years your standard
reference work in synthetic
organic chemistry.

http://www.science-of-synthesis.com/prod/curr/index.html?app=ssos

Science of Synthesis 3.6

Help Website Abbreviations Houben–Weyl Logout

Table of Contents

- [-] Aryl Tellurium Compounds
- [-] Nitroarenes
- [-] Synthesis of Product Class 21
 - [-] Substitution of Hydrogen Using Nitric Acid Alone
 - Substitution of Hydrogen Using Nitric and Sulfuric Acids
 - Substitution of Hydrogen Using Nitric and Acetic Acids
 - Substitution of Hydrogen Using Nitric and Acetic Acids with Ac
 - Substitution of Hydrogen Using Nitric Acid and Acetic Anhydri
 - Substitution of Hydrogen Using Nitric Acid and Acetic Anhydri
 - Substitution of Hydrogen Using Nitric and Trifluoroacetic Acid
 - Substitution of Hydrogen Using Nitric Acid and Trifluoroacetic
 - [-] Substitution of Hydrogen Using Nitric Acid and Other Acids
 - [-] Substitution of Hydrogen Using Alkali Metal Nitrates and Brar
 - [-] Substitution of Hydrogen Using Nitric Acid or Its Salts and Le
 - [-] Substitution of Hydrogen Using Nitric Acid or Its Sodium Salt
 - Substitution of Hydrogen Using Nitric Acid and Mercury(II), Th
 - Substitution of Hydrogen Using Nitric Acid and Ammonium M
 - Substitution of Hydrogen Using Vanadyl Nitrate
 - [-] Substitution of Hydrogen Using Transition Metal Nitrates
 - Substitution of Hydrogen Using Yttrium or Lanthanide Nitrate
 - [-] Substitution of Hydrogen Using Clay-Supported Metal Nitrates
 - Substitution of Hydrogen Using Bismuth Subnitrate and Phospho
 - Substitution of Hydrogen Using Sodium Nitrate and Phospho
 - [-] Substitution of Hydrogen Using Boron Tri
 - [-] Substitution of Hydrogen Using Silver Nitrate and Benzenet
 - [-] Substitution of Hydrogen Using Silver Nitrate and Tetra
 - [-] Substitution of Hydrogen Using Copper(II) Nitrate and Acetic
 - [-] Substitution of Hydrogen Using Copper(II) Nitrate and Tetra

Query Hitlist Full Text

31.21.1.30.2 Variation 2:
Using Hydrogen Peroxide

Aitken, K. M.; Aitken, R. A., in *Science of Synthesis*, 31 (2007), p.1228

Information on Science of Synthesis Volume 31
Feedback

Coumarin (2H-1-benzopyran-2-one) reacts with ammonium cerium(IV) nitrate in acetic acid to give 6-nitrocoumarin in 82% yield. Changing the solvent to water and the addition of aqueous hydrogen peroxide allows substituted coumarins to be nitrated, with good selectivity at the 6-position, e.g. to give 87 (Scheme 59).^[181]

Scheme 59 Nitration of Coumarins Using Ammonium Cerium(IV) Nitrate–Hydrogen Peroxide^[181]

R1c1ccc2c(c1)oc(=O)c2R2
 $\xrightarrow[\text{45–120 min}]{\text{CAN, aq. H}_2\text{O}_2, \text{H}_2\text{O}, 20–60^\circ\text{C}}$
R1c1ccc2c(c1)oc(=O)c2R2[N+](=O)[O-] + R1c1ccc2c(c1)oc(=O)c2R2

87 68–76% 0–6%

R¹ = OH, OMe, R² = H, Me

7-Hydroxy-4-methyl-6-nitro-2H-1-benzopyran-2-one (87, R¹ = OH; R² = Me)^[181]

To a soln of CAN (548 mg, 1 mmol) in H₂O (5 mL), followed by 7-hydroxy-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-one (176 mg, 1 mmol). The mixture was stirred at 50°C for 1 h, cooled, diluted with H₂O (20 mL), and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 30 mL). The organic phase was dried (MgSO₄) and concentrated. The residue was purified by column chromatography (silica, CH₂Cl₂/Et₂O, 3:1) to give 87 (138 mg, 76%), mp 135°C, ¹H NMR (CDCl₃, δ) 2.35 (s, 3H, Me), 6.8–7.2 (m, 4H, Ar-H), 8.1 (d, 1H, Ar-H).

Thieme

Contact us for a free trial!

Thieme Representation Japan:
Bureau Hosoya
E-mail: brhosoya@poplar.ocn.ne.jp
Phone: 03-3358-0692
www.thieme-connect.com