

日本プロセス化学会
2018 ウィンターシンポジウム
講演要旨集

J. S. P. C.

The Japanese Society for Process Chemistry

2018年12月7日(金)

京都テルサ

主催：日本プロセス化学会

協賛：有機合成化学協会、分離技術会

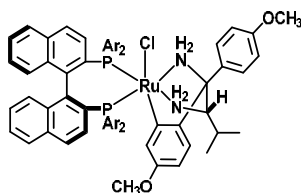
高砂触媒 が「効率的」「実用的」なプロセスの実現をサポート！

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

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

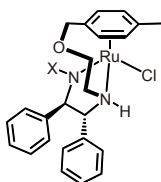
RUCY®

ケトン選択的不斉水素化



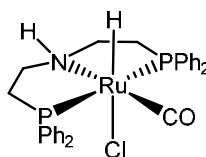
DENEB®

ケトン選択的不斉水素移動



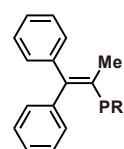
Ru-MACHO®

エステルの水素化還元



BRIDP®

触媒的カップリング



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

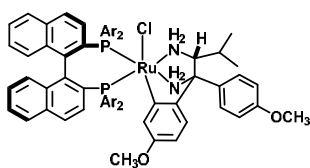
高砂触媒

検索

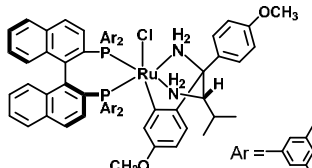
Highlight!

超高速不斉水素化触媒

RUCY®-XyIBINAP



(R)-RUCY®-XyIBINAP



(S)-RUCY®-XyIBINAP

・従来の常識を超える触媒回転数

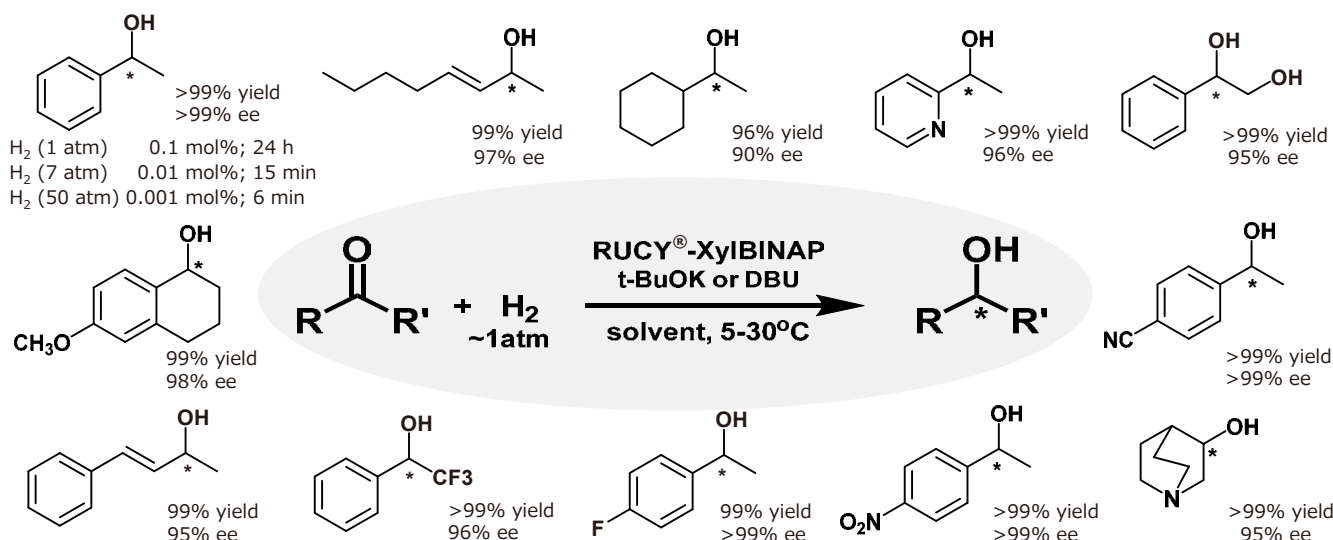
- ・1分当たり35,000回の触媒回転数

・高圧設備がなくても不斉水素化が可能

- ・常圧下での触媒使用量 0.1 mol%~
- ・1 MPa以下での触媒使用量 0.01 mol%~
- ・高圧下での触媒使用量 0.001 mol%~

・幅広いケトン基質で高収率、高光学収率

- ・環状芳香族ケトン、脂肪族ケトン、塩基に不安定なケトン



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

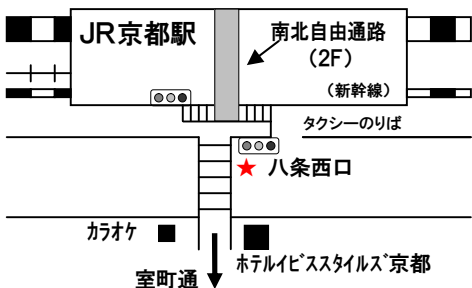
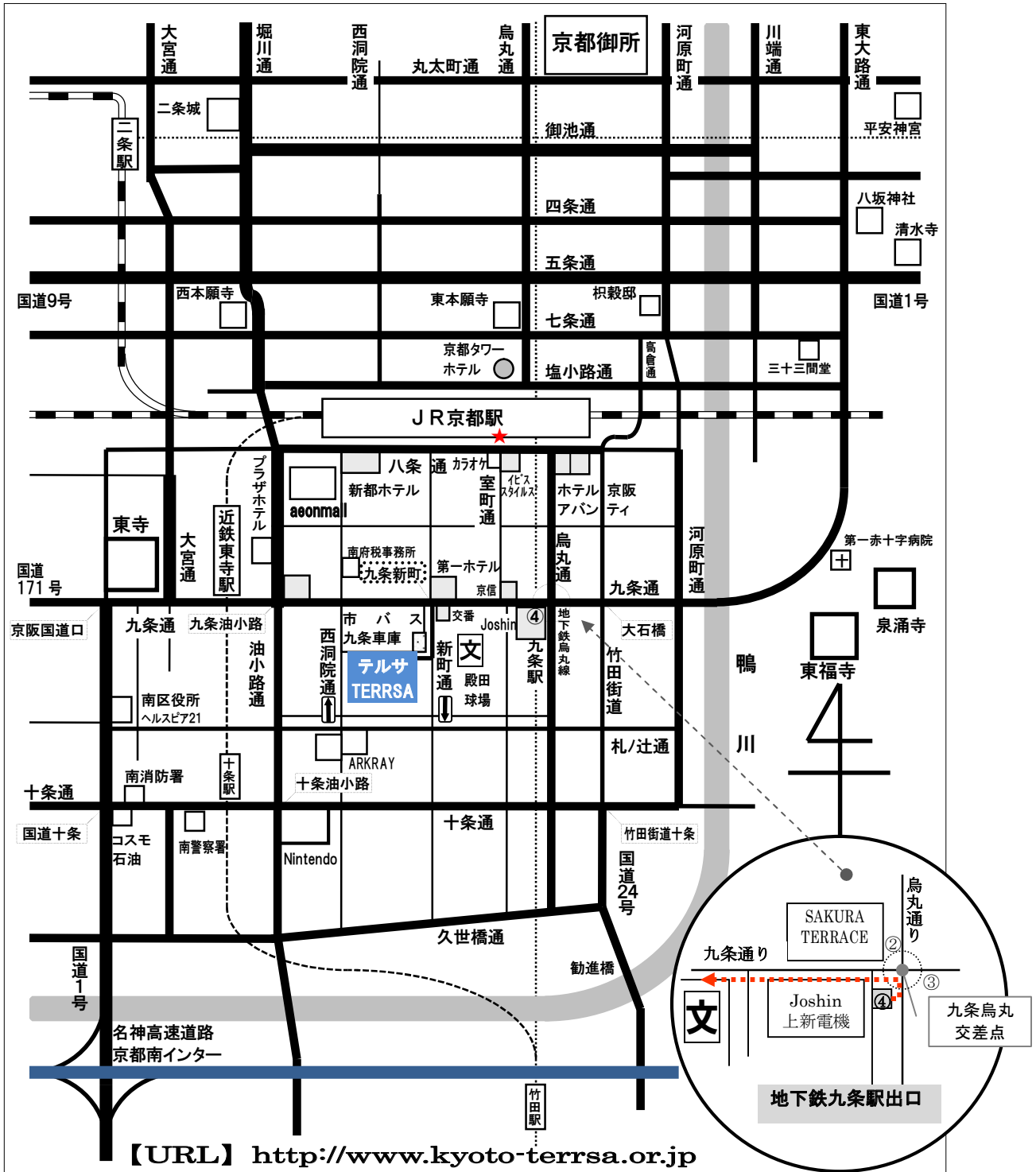
高砂香料工業株式会社

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

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

京都テルサまでのご案内

〒601-8047 京都市南区東九条下殿田町 70 番地 TEL:075-692-3400 FAX:075-692-3402



京都駅南側略図

大型バスが駐車可能な屋外有料駐車場がございます。(予約優先)

京都テルサ

京都市南区東九条下殿田町 70 番地(新町通り九条下ル)

京都府民総合交流プラザ内 地下駐車場180台(有料)

○JR京都駅(八条口西口)より南へ徒歩約15分

○近鉄東寺駅より東へ徒歩約5分

○地下鉄九条駅④番出口より西へ徒歩約5分

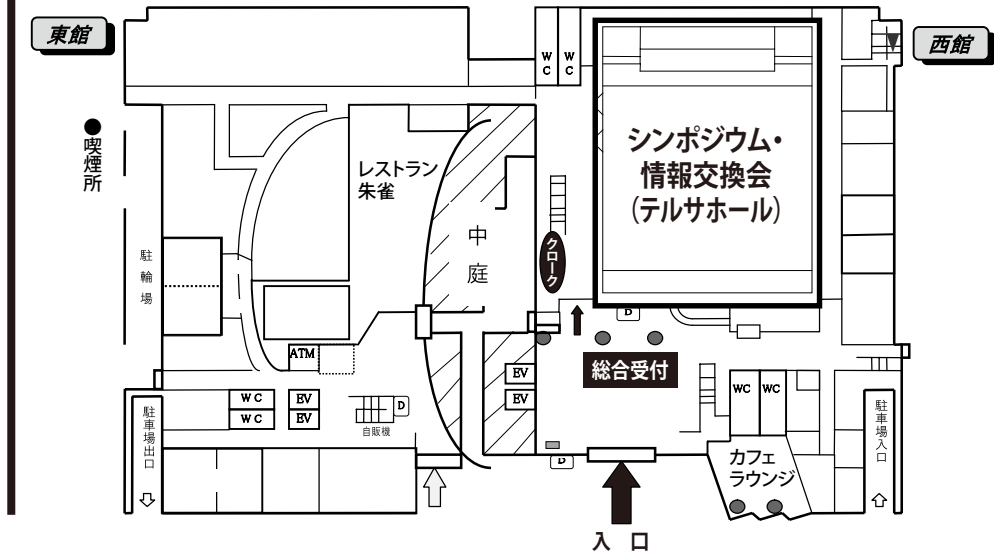
○市バス九条車庫南へすぐ

○名神京都南インターより国道1号北行き市内方面へ

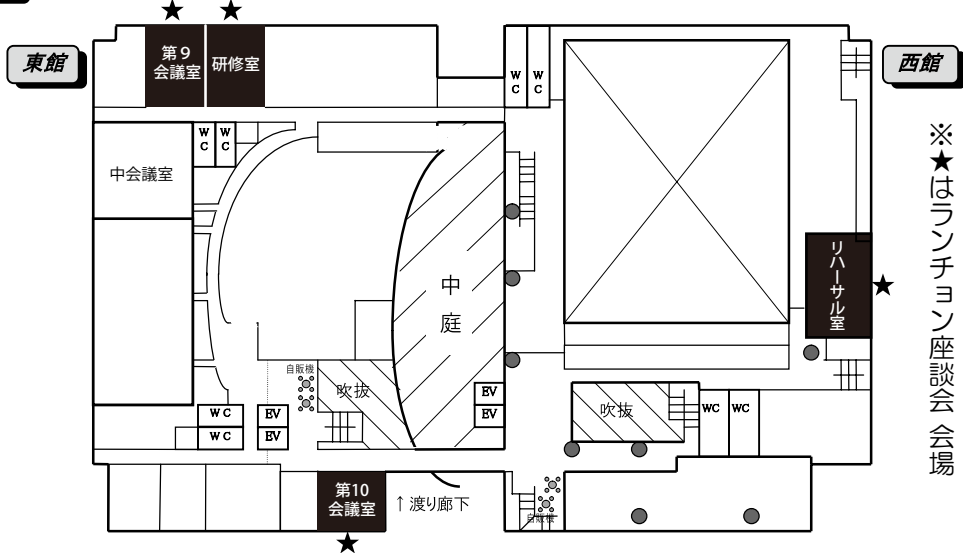
九条通を東へ、九条新町交差点を南へ

京都テルサ館内のご案内

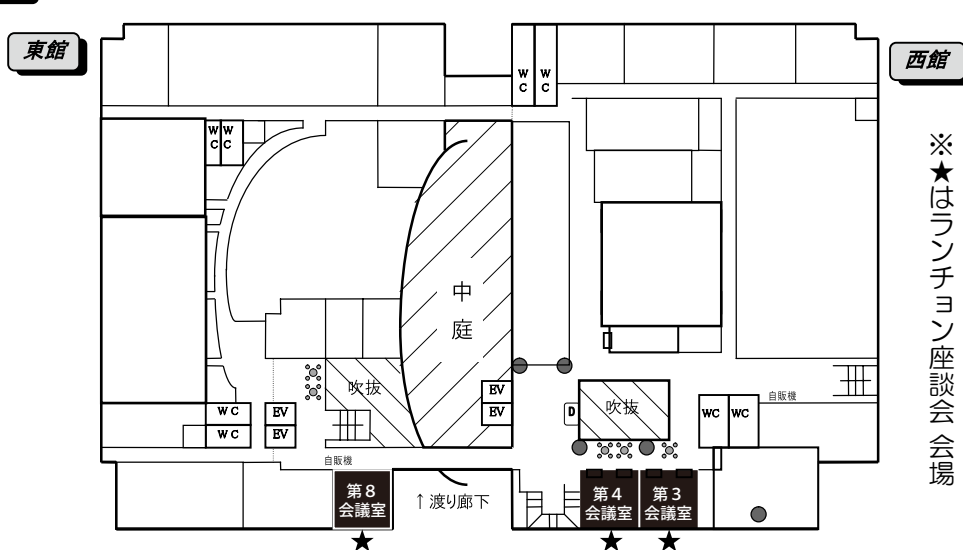
1F シンポジウム・懇親会場、総合受付



2F ランチョン座談会会場



3F ランチョン座談会会場



日本プロセス化学会

2018 ウィンターシンポジウム プログラム

12月7日(金)

第一部(10:00～12:40)

日本プロセス化学会特別企画『君に伝えたいプロセス化学の醍醐味』

- 10:00～10:05 開会の辞 佐治木 弘尚(日本プロセス化学会会長/岐阜薬科大学)
- 10:05～10:45 座長: 林 泰正(アステラス製薬)
(特別講演1) 21世紀の薬を創り、造る
鴻池 敏郎(日本プロセス化学会名誉顧問/元塩野義製薬株式会社生産技術
研究所長)
- 10:45～11:25
(特別講演2) プロセス化学は“Concurrent Science”。だから面白い!
左右田 茂(日本プロセス化学会名誉顧問/元エーザイ株式会社プロセスケ
ミストリー研究所長)
- 11:40～12:40 ランチョン座談会(昼食付)

第二部(13:00～17:20)

日本プロセス化学会 2018 ウィンターシンポジウム

- 13:00～13:05 開会の辞 赤井 周司(大阪大学)
- 13:05～13:40
(招待講演1) 有機合成におけるタイムエコノミーの重要性
林 雄二郎(東北大学) 座長: 大島 正裕(田辺三菱製薬)
- 13:40～14:15
(招待講演2) SGLT2 阻害剤トホグリフロジンの合成～効率的プロセスの開発～
村形 政利(中外製薬) 座長: 清都 太郎(富士フイルム富山化学)
- 14:15～14:50
(招待講演3) 合成しにくそうな分子骨格の簡便合成:ケミカルスペースの拡張にむけて
高須 清誠(京都大学) 座長: 青山 恭規(塩野義製薬)
- 14:50～15:05 休憩

- 15:05 ~ 15:20 2018 JSPC 優秀賞授賞式
- 15:20 ~ 15:35 2018 JSPC 優秀賞受賞講演 座長：田上 克也 (エーザイ)
(JSPC 優秀賞 1) 目的に応じた中分子ペプチド原薬 カラム精製工程の製法構築
○越智 俊輔, 村田 好徳 (塩野義製薬)
- 15:35 ~ 15:50 (JSPC 優秀賞 2) トリアジンを基盤とした単離可能なエポキシ化剤 Triadox の開発
○別役 樹¹, 五十嵐 佑貴¹, 山田 耕平¹, 北村 正典¹, 平田 紘基¹,
日置 和人², 国嶋 崇隆¹ (¹ 金沢大学, ² 神戸学院大学)
- 15:50 ~ 16:05 (JSPC 優秀賞 3) マロン酸ジアルキルをプロトン源とする水素化ホウ素ナトリウムを用いた
グルコース型酸素官能基配置シクロヘキセノンのダブル還元反応
村形 政利, ○木村 昌寛 (中外製薬)
- 16:05 ~ 16:40 (招待講演 4) フロー法を用いる受託製造の取組み
山川 一義 (富士フイルム) 座長：小野田 俊彦 (第一三共)
- 16:40 ~ 17:15 (招待講演 5) 多核金属錯体触媒によるエステルおよびアミドの変換反応
真島 和志 (大阪大学) 座長：武田 俊弘 (カネカ)
- 17:15 ~ 17:20 閉会の辞 大野 桂二 (富士フイルム和光純薬)
- 18:20 ~ 19:45 情報交換会
※会場設営準備の間 (17:30 ~ 18:20)、レストラン朱雀 (東館・1階)
にて飲み物をご用意しております。

講演者プロフィール

特別講演 1 鴻池 敏郎 (大阪合成有機化学研究所、ピオニエ)

特別講演 2 左右田 茂 (オフィス ウェル ソウダ)

招待講演 1 林 雄二郎 (東北大学)

招待講演 2 村形 政利 (中外製薬)

招待講演 3 高須 清誠 (京都大学)

招待講演 4 山川 一義 (富士フイルム)

招待講演 5 真島 和志 (大阪大学)

JSPC 優秀賞 1 越智 俊輔 (塩野義製薬)

JSPC 優秀賞 2 別役 樹 (金沢大学)

JSPC 優秀賞 3 木村 昌寛 (中外製薬)

鴻池 敏郎 Toshiro Konoike

(株) 大阪合成有機化学研究所 顧問、
(株) ピオニエ 取締役



【略歴】

- 1948年11月 大阪府吹田生まれ
- 1967年3月 大阪府立北野高校卒業
- 1967年4月 京都大学工学部合成化学科入学
- 1971年3月 京都大学工学部合成化学科卒業(松浦輝男教授)
- 1976年3月 京都大学工学研究科合成化学専攻修士・博士課程修了(三枝教授、伊藤助教授)
- 1976年4月 塩野義製薬(株)入社研究所勤務(抗生物質合成研究)
- 1976年9月 京都大学工学博士授与
- 1984年10月 米国ピッツバーグ大学留学(Professor Alan P. Kozikowski)
- 1989年4月 塩野義製薬(株)研究所主任研究員
- 1997年10月 塩野義製薬(株)製薬研究所所長
- 2000年4月 塩野義製薬(株)生産技術研究所所長
- 2008年11月 塩野義製薬(株)を定年退職、同社リサーチアドバイザー就任
- 2013年11月 塩野義製薬(株)を退職、(株)大阪合成有機化学研究所顧問就任
- 2015年7月 大阪商工会議所経済産業部ライフサイエンス振興担当コーディネーター就任
- 2015年7月 (株)ピオニエ 取締役就任

【受賞歴】

- 1987年 近畿化学協会科学技術賞
- 2008年 大阪府薬事功労者表彰(研究の部)
- 2009年 日本化学会フェロー
- 2013年 近畿化学協会合成部会フローマイクロ合成研究会特別賞

左右田 茂 Shigeru Soda

日本プロセス化学会 名誉顧問
オフィス ウェル ソウダ 主幹



【略歴】

- 1965年3月：都立中野工業高等学校卒。同年4月 エーザイ(株)入社 研究部有機室 配属
‘71年3月：東海大学 第二工学部 応用理学科修了
‘92年4月：エーザイ(株) 研究開発本部探索研究第三部 合成統括主任研究員
‘96年4月：エーザイ化学(株) 取締役研究部長
‘99年6月：エーザイ(株) 理事 プロセスケミストリー研究所長
2001年11月：日本プロセス化学会 理事 創設メンバー
‘06年6月：エーザイ(株) 生産物流本部 担当部長
‘07年3月：エーザイ(株)退職
‘07年7月～11年3月：エーザイ(株) 創薬研究本部 顧問 Academic Affairs
‘10年7月～17年8月：日本プロセス化学会・副会長
‘11年4月～14年3月：味の素(株) 東海事業所 アドバイザー
‘11年4月～15年3月：新学術領域「有機分子触媒による未来型分子変換」総括班, 評価者
‘14年 九州大学客員教授
‘15年8月～17年3月：日本天然ガス(株) アドバイザー
‘17年 京都大学非常勤講師
‘17年、日本プロセス化学会名誉顧問を拝受。現在に至る。

林 雄二郎 Yujiro Hayashi

東北大学大学院理学研究科化学専攻 教授



【略歴】

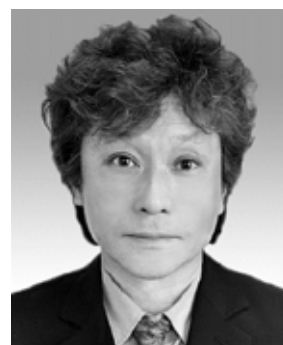
- 1984年 東京大学理学部化学科卒業
- 1986年 東京大学大学院理学系研究科化学専門課程修士課程修了
- 1987年 東京大学大学院理学系研究科化学専門課程博士課程中途退学
- 1987年 東京大学理学部化学科助手
- 1992年 東京大学より博士（理学）の学位取得
- 1994年から1996年まで米国ハーバード大学博士研究員（E. J. Corey 教授）
- 1998年 東京理科大学工学部工業化学科助教授
- 2006年 東京理科大学工学部工業化学科教授
- 2012年 東北大学大学院理学研究科化学専攻教授

【受賞歴】

- 1998年 有機合成化学協会 奨励賞
- 2008年 東京理科大学優秀研究者特別賞（東京理科大学）
- 2008年 有機合成化学協会 第一三共・創薬有機化学賞
- 2010年 日本化学会学術賞
- 2011年 Oppolzer Lectures (University of Geneva)
- 2011年 Novartis Chemistry Lectureship Award
- 2011年 JSPC 2011 Award for Excellence, 日本プロセス化学会
- 2012年 井上学術賞 井上科学振興財団

村形 政利 Masatoshi Murakata

中外製薬株式会社
製薬研究部 合成技術
主幹研究員



【略歴】

1984年 東京理科大学修士課程修了
1984年～1987年 日本曹達（株）
1988年 東京大学大学院博士課程（古賀憲司教授）
1991年 薬学博士
1991年～2002年 東京理科大学 助手、講師
2002年～ 中外製薬（株）

【受賞歴】

2015年 平成27年度有機合成化学協会賞

高須 清誠 Kiyosei TAKASU

京都大学大学院薬学研究科 教授



【略歴】

- 1993年 京都大学薬学部卒業
- 1995年 同 大学院薬学研究科修士課程修了
- 1996年 カンザス州立大学化学科 客員研究員（博士課程在学中に1年間）
- 1998年 京都大学大学院薬学研究科博士後期課程修了 [指導教授：富士薫教授]
- 1998年 東北大学大学院薬学研究科 助手 [主宰：井原正隆教授]
- 2005年 同 講師 [主宰：井原正隆教授、徳山英利教授]
- 2007年 京都大学大学院薬学研究科 准教授 [主宰：竹本佳司教授]
- 2011年 同 教授

【受賞歴】

- 2000年 日本薬学会東北支部奨励賞（日本薬学会東北支部）
- 2001年 有機合成化学協会 藤沢薬品工業研究企画賞（有機合成化学協会）
- 2003年 天然物化学談話会奨励賞（天然物化学談話会）
- 2005年 有機合成化学奨励賞（有機合成化学協会）
- 2006年 インテリジェント・コスモス奨励賞（インテリジェントコスモス財団）
- 2007年 日本薬学会奨励賞（日本薬学会）
- 2007年 日本化学会第 87 春季年会 若い世代の特別講演賞（日本化学会）
- 2008年 Thieme Journal Award 2008（Thieme-Verlag）

山川 一義 Katsuyoshi Yamakawa

富士フイルム株式会社 シニアエキスパート



【略歴】

- 1981年 東北大学理学部化学科卒業
1983年 東北大学理学研究科化学専攻修士課程修了
1983年 富士写真フイルム株式会社入社
同社 足柄研究所にて写真感光材料用素材開発、有機合成法開発研究
1996年 主任研究員
2002年 同社 化成品生産部技術課 主任技師 有機素材製造プロセス開発
2005年 同社 化成品事業部 技術担当部長 化成品（ファインケミカル）開発
2009年 同社 有機合成化学研究所 研究部長 印刷材料/半導体材料用素材開発
2013年 同社 R&D 統括本部技術戦略部 統括マネージャー（部長） 産官学連携
2017年 同社 ファインケミカル事業部 兼 R&D 統括本部 シニアエキスパート

【学会活動】

- （公）有機合成化学協会 2017～2018年 副会長
（公）新化学技術推進協会 2012年戦略提言部会長、2013～2014年 プロジェクト部会長

【受賞歴】

- 1997年 有機合成化学協会協会賞
（技術的なもの）
「写真用高活性シアンカプラー合成法の開発」
（アミド基の隣接基関与を用いる銅触媒芳香族求核置換反応の開発）

真島 和志 Mashima Kazushi

大阪大学大学院基礎工学研究科 教授



【略歴】

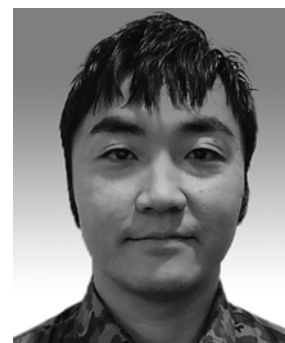
昭和 50 年 4 月 大阪大学 理学部 高分子学科 入学
昭和 54 年 3 月 大阪大学 理学部 高分子学科 卒業
昭和 54 年 4 月 大阪大学 理学部 高分子学専攻 修士課程入学
昭和 56 年 3 月 大阪大学 理学部 高分子学専攻 修士課程修了
昭和 56 年 4 月 大阪大学 理学部 高分子学専攻 博士課程進学
昭和 57 年 10 月 大阪大学 理学部 高分子学専攻 博士課程中退
昭和 57 年 11 月 分子科学研究所 助手
昭和 61 年 3 月 理学博士 (大阪大学)
昭和 63 年 6 月 京都大学 工学部 工業化学教室 助手
平成 3 年 3 月 大阪大学 理学部 高分子学科 助手
平成 4 年 博士研究員 オーストラリア国立大学、M. A. Bennett 教授
平成 5 年 フンボルト財団 博士研究員 ミュンヘン工科大学、W. A. Herrmann 教授
平成 6 年 7 月 大阪大学 基礎工学部 合成化学科 助教授
(平成 9 年度より大学院基礎工学研究科合成化学分野)
平成 15 年 1 月 大阪大学 大学院基礎工学研究科 教授

【受賞歴】

平成 6 年 2 月 有機合成化学奨励賞 (有機合成化学協会)
平成 12 年 8 月 BCSJ 賞 (欧文誌論文賞) (日本化学会)
平成 21 年 3 月 学術賞 [無機化学・分析化学系] (日本化学会)
平成 22 年 3 月 第 9 回グリーン・サステイナブルケミストリー賞・文部科学大臣賞
平成 22 年 5 月 平成 21 年度 高分子学会賞 (高分子学会)
平成 30 年 3 月 平成 29 年度 日本化学会賞 (日本化学会)
平成 30 年 4 月 平成 30 年度科学技術分野の文部科学大臣表彰 科学技術賞 (研究部門)

越智 俊輔 Shunsue Ochi

塩野義製薬株式会社 製薬研究センター



【略歴】

2007年 京都薬科大学卒業

2009年 京都薬科大学大学院 修士課程 修了

2009年 塩野義製薬株式会社 製薬研究センター 入社

【受賞歴】

2018年 JSPC（日本プロセス化学会）優秀賞 受賞

別役 樹 Tatsuki Betsuyaku

金沢大学医薬保健学総合研究科 博士課程 3年



【略歴】

2016年 神戸学院大学薬学部薬学科卒業 薬剤師免許取得

2016年 金沢大学医薬保健学総合研究科薬学専攻博士課程入学

【趣味】

ラグビー(高校3年間、大学3年間)

テニス(大学5年間)

プロレス観戦

木村 昌寛 Masahiro Kimura

中外製薬株式会社

製薬研究部 合成技術



【略歴】

2003年 北海道大学理学部化学科 卒業

2005年 北海道大学理学研究科化学専攻 修士課程 修了

2005年 中外製薬株式会社 入社

講演要旨

(特別講演 1)

プロセスケミストへの道 パート 2

鴻池 敏郎

元) 塩野義製薬 (株) 生産技術研究所長 ; 現) (株) 大阪合成有機化学研究所顧問

日本プロセス化学会は化学同人社から「プロセス化学の現場：事例に学ぶ製法開発のヒント」を 2009 年に出版し、この本の冒頭に私は「プロセスケミストへの道」のタイトルで学生・院生時代の新反応開発と天然物全合成から、2008 年のシオノギ製薬退社までの創薬、プロセス開発、化学、新反応の開発、天然物の全合成やプロセス化学の研究の体験を紹介した。

本誌では、1961 年のシオノギ研究所の大阪市福島区鷺洲での創設から、2011 年の豊中市への新研究所 SPRC4 への移転の時代を振り返り、塩野義製薬のベテランケミストの合成研究の努力と成果、また新薬候補品の開発の失敗と成功など、新反応や製法開発を紹介する。

1. 鷺洲新研究所の創立記念講演会

シオノギ研究所の 1961 年の創立を記念して 1961 年 9 月 2 日から 1962 年 4 月 9 日にかけて、16 回の研究発表会が開催され、世界中から各界の精鋭研究者を招待し、塩野義の研究者も研究発表を行った。

これらの研究発表の要旨は一冊の本”Collection of Lectures Commemorating the Inauguration of the New Shionogi Research Laboratory Building”にまとめられた。また、この要旨集の一冊が、旧鷺洲研究所の人員の新研究所 SPRC4 への移動に伴った旧鷺洲研究所の解体準備中にキロボから見つかった。

2. 旧シオノギ研究所の創立記念講演会の主な講演者と講演題目

Carl Djerassi, “Recent Studies of Aspidosperma Alkaloid”

D. H. R., Barton, “On some new photochemical reactions by a distinguished pioneer in this new and interesting field”

Arthur. J. Birch, “Reduction by metal-ammonia solutions”

E. van Tamelen, “Biogenetic-type synthesis of complex natural products”

Koji Nakanishi, “Structure of pristimerin”

Carl Djerassi, “Recent Studies of Aspidosperma Alkaloid”

Wataru Nagata, “An improved method for hydrocyanation at angular position”

Saburo Nagakura, “Intramolecular and Intermolecular charge transfer theories and their applications to chemistry”

Frederick Sanger, “The chemistry of insulin”

Rolf Huisgen, “1,3-Dipolar addition”

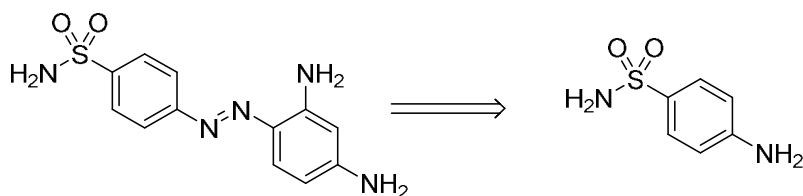
Yuichi Yamamura, “Immunochemical studies of insulin”

Teruo Matsuura, “Chemical structure of enmein, a bitter principle of *Isodon trikokarpus*, KUDO”

Toshio Goto, “Mechanism of the Serini reaction”

3. イソキサゾールの合成研究とサルファ剤抗菌薬 Sulfamethoxazole シノミンの発明

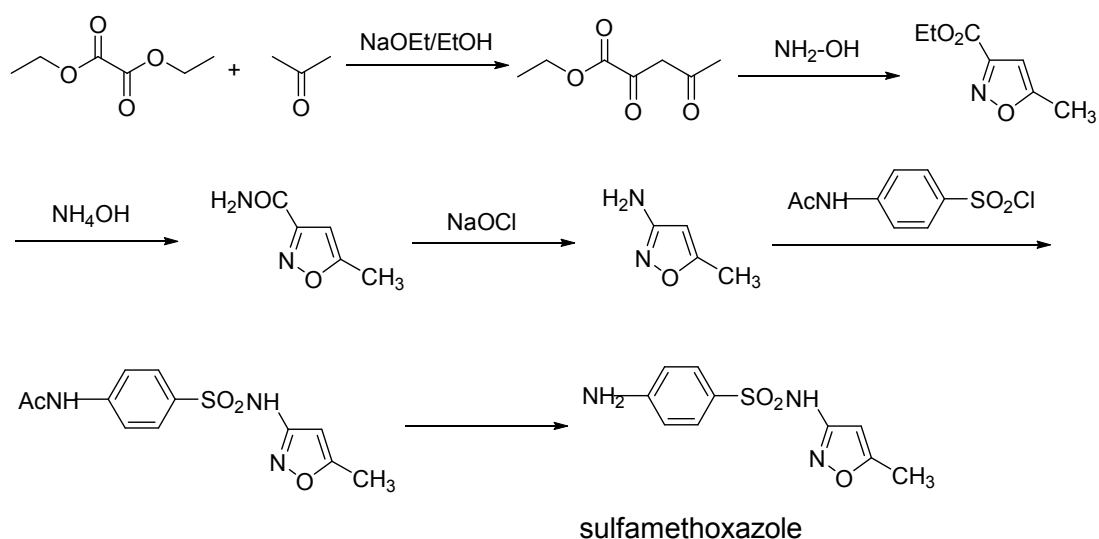
抗菌薬はまず、エールリッヒによりサルバルサンが発明され（1910年）、次いでフレミングによりペニシリンが発見され（1928年）、続いて化学療法剤プロントジル（1932年）の活性本体が p-アミノベンゼンスルホンアミドであることが解明された。



プロントジル

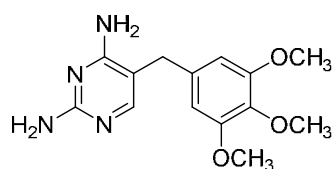
p-アミノベンゼンスルホンアミド

その後ドマークらにより多くのサルファ剤抗菌薬が発明された。塩野義製薬は 1951 年にロッシュ社よりサルファジンを導入し販売を始めた。塩野義では翌年より新規サルファ剤の研究を開始し、1955 年にはサルファメトキサゾール（商品名シノミン）を合成し、1958 年にはロッシュ社に導出し、1959 年より販売された。



sulfamethoxazole

ウェルカム社のエリオンは尿路感染症に有効な合成抗菌薬トリメトプリムを発明した。



trimethoprim

更に、シノミンとトリメトプリムの合剤バクタがロッシュ社により開発され、1976 年から発売された。

(特別講演 2)

プロセス化学は“Concurrent Science” ^{1/4}
だから面白い!

*「プロセス化学」は どんなんことをする化学?
 *「Concurrent」って どういう意味合い?
 *仕事の「面白さ」を探る旅に出よう

今日は知識を学んで頂きたいというよりも、
 考え方やもの見方に、「こんな側面もあるんだなあ」
 という観点で聞いて頂ければと思っています。

日本プロセス化学会 左右田 茂
 2018.12.07 JSPC ウィンターシンポジウム 特別講演

Process 事業化の科学 Chemistry ^{2/4}

社会的使命を果たすため、自然科学の成果を企業の営み
 (理念実現のための違法・創造性・経済性の確保向上)
 として成り立たせる

医薬(中間体)候補化合物⇒医薬品(中間体)として安定供給

GxP^{*} レギュラトリーサイエンス^{*}

高品質医薬品の 科学技術の成果を、人と社会に役立たせるた
 堅牢な製法を作る めに、最も望ましい形に調整する

より良い医薬品を一日でも早く⇄原資となる適正な利益を上げる

基礎研究⇄応用・実用化研究⇄事業化研究

(出典:企業研究者たちの感動の瞬間(化学同人)P13)

Concurrent を辞書で引けば ^{3/4}

- * 同時(発生)の、伴う
- * 共同に作用する、協力の
- * (複数の事柄が) 同時に起こる などとあ

る。

世の中の仕組みや事柄の多くは 同時進行的に動いている。
 私たちはこのことを、「当たり前(当然)」として知っている。
 だけど、当然として認識してる現象をどのように結び付け、
 新たな因果関係や解決策を見出すかを忘れがちだ。
 「コンカレント」を洞察した **Activity** は
Innovation の要素になるのではないか。

Innovation とは単に技術革新を意味するものでなく、
 シュンペーターが提唱した **New Combination**
 (新たな結びつき) という概念。

面白さの発見 ^{4/4}

能力の高低もいけれど

能力の形への関心

研究

専門の活かし方は多様で無限

生産

物事をなし得る力は多方面で発揮される

管理

営業

大学、企業、部門を問わず、どこにも無限大の可能性あり

興味関心は、やってみたい仕事を知る入り

有機合成におけるタイムエコノミーの重要性

東北大学大学院理学研究科

林 雄二郎

Importance of Time-Economy in the Organic Synthesis

Yujiro Hayashi

Department of Chemistry, Graduate School of Science, Tohoku University

6-3 Aramaki-Aza Aoba, Aoba-ku, Sendai 980-8578, Japan

yhayashi@m.tohoku.ac.jp

One-pot operations are an effective method for both carrying out several transformations and forming several bonds in a single-pot, while at the same time cutting out several purifications, minimizing chemical waste generation, and saving time. Thus, a one-pot reaction can be not only efficient, but also green and environmentally friendly, and “pot-economy” should be considered in planning a synthesis. We have been investigating the synthesis of natural products and drugs based on this concept of “pot-economy”. Recently we have synthesized estradiol methyl ether via five pots. We have also accomplished 60 minutes total synthesis of (-)-oseltamivir for “time-economy”, and the multistep one continuous-flow synthesis of the same molecule.

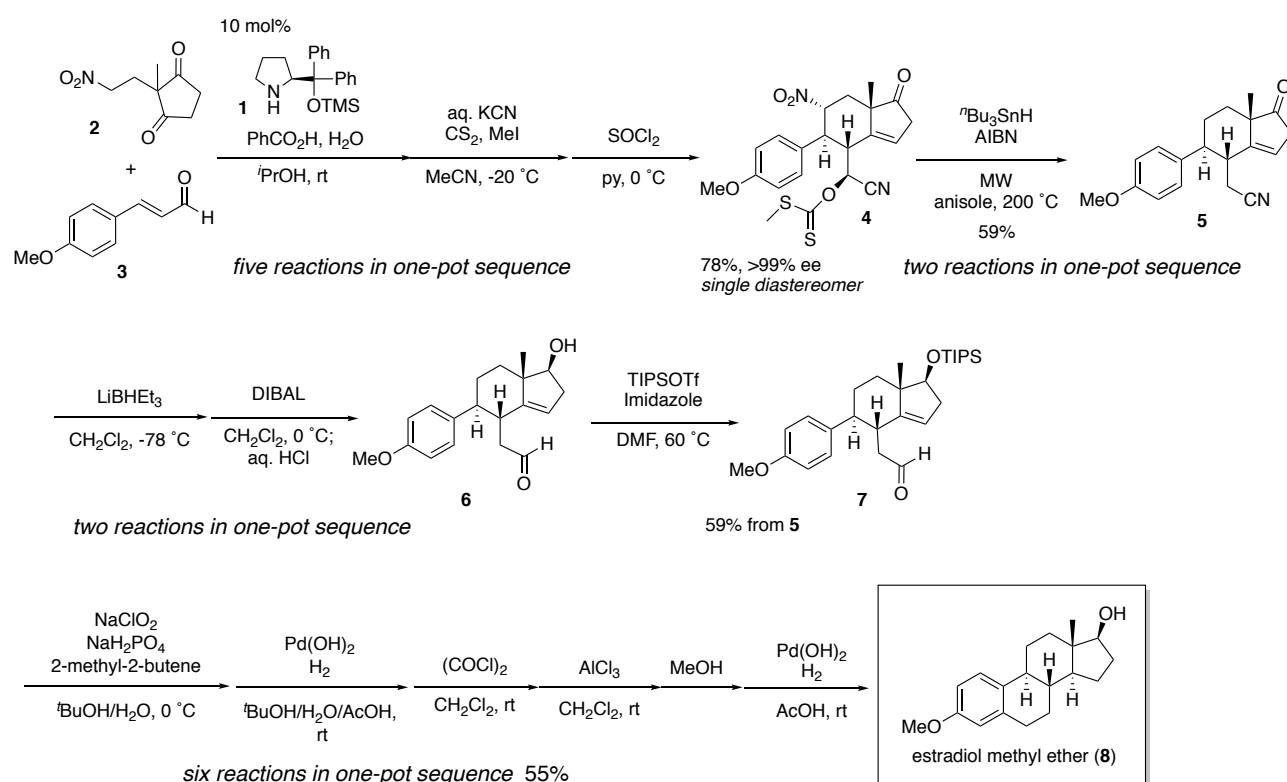
1. 序

有機合成において、目的とする化合物を効率的に合成することは重要である。ポット反応はいくつかの反応を、同一容器内で連続的に行う反応であり、それぞれの反応の精製を省略する。そのため、途中の精製で用いる溶媒、カラム等が必要なく廃棄物量が低減でき、環境に優しい、さらに時間も節約することができる、等のメリットがある合成手法である。我々は、ポットエコノミーという概念を提唱し¹⁾、全合成研究を展開している。今回、ポットエコノミーを指向したエストラジオールメチルエーテルとタミフルの合成に関して紹介する。

2. エストラジオールメチルエーテルの5ポット合成^{2, 3)}

ステロイドは天然に広く存在し、多様かつ強力な生物活性を有する化合物群の一つである。その構造的特徴として、A, B, C, D 環と呼ばれる剛直な四環性骨格と、それに付随する多数の不斉点、ならびに橋頭位の不斉4級炭素があげられる。これらを如何に構築するかがステロイド合成の鍵であり、これまで多くの合成法が報告されてきた。一方、エストラジオールは女性ホルモンであるエストロゲンの一種であり、多くの誘導体が医薬品として用いられている重要な化合物である。今回、エストラジオールメチルエーテルの合成を行った。

鍵となる反応は、我々の開発した diphenylprolinol silyl ether 触媒 **1**⁴⁾を用いた、ニトロ化合物 **2** と α,β -不飽和アルデヒド **3** とのドミノ・マイケル/アルドール反応である。種々条件を検討した結果、望みの立体を有する **9** (Figure 1)を、高い収率でほぼ光学的に純粋な形で合成することに成功した。得られた化合物を単離することなく、同一の容器に KCN, CS₂, MeI を作用させ、さらに SOCl₂を加え、脱水反応を進行させると、一挙に化合物 **4** が得られた。Bu₃SnH を用いてニトロ基とキサンタート還元をそれぞれ LiBHET₃, DIBAL を連続的に作用させることにより行い **6** を得た。水酸基の保護を行い **7** とした。ここから以下の6ステップを1つの反応容器で行った。すなわち、アルデヒドのカルボン酸への酸化、オレフィンのジアステレオ選択的還元、酸塩化物の生成、フリーデル・クラフツアシル化反応、シリル基の脱保護、ベンジル位のケトンの還元である。最終的に、5つの反応容器を用いるエストラジオールメチルエーテル (**8**)の合成を達成することができた。本反応では、ポット反応を用いることにより、総収率は向上し、かつ短時間で全合成を行うことができた。



Scheme 1. 5 pot synthesis of estradiol methyl ether

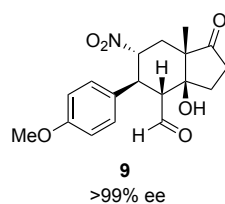
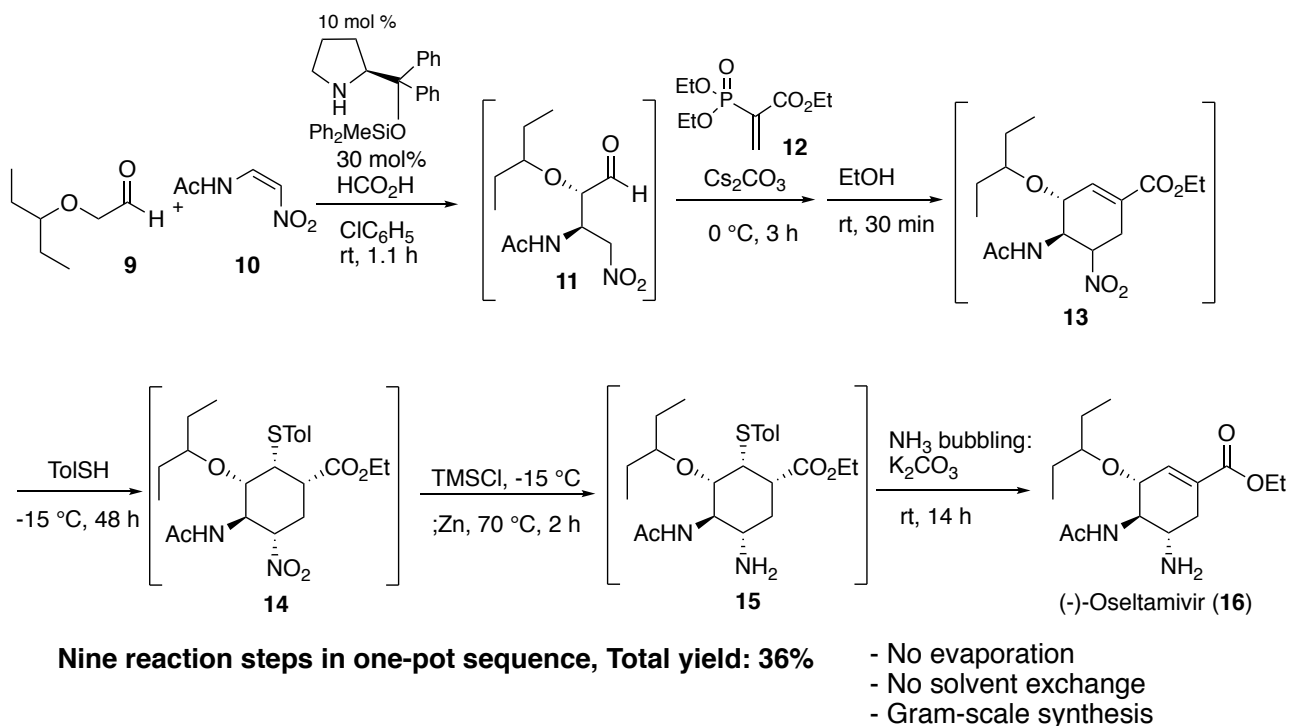


Figure 1.

3. タミフルの 60 分合成⁵⁾

タミフルはインフルエンザ治療薬として臨床で使用されている医薬品である。ロシュ社では合成原料に八角として知られるイリシウム属植物、及び遺伝子組み換え大腸菌から抽出されるシキミ酸から、タミフルを合成しているが、より効率的な供給ルートが開発が望まれている。現在までに数多くの研究グループによりその全合成が報告されている⁶⁾。我々もタミフルの合成に興味を持ち、研究を行っている。2009年に3ポットでの合成⁷⁾を、2010年には2ポットでの合成⁸⁾を報告した。さらに2013年にワンポットでの合成を達成した⁹⁾。Scheme 2には2013年の合成を示す。

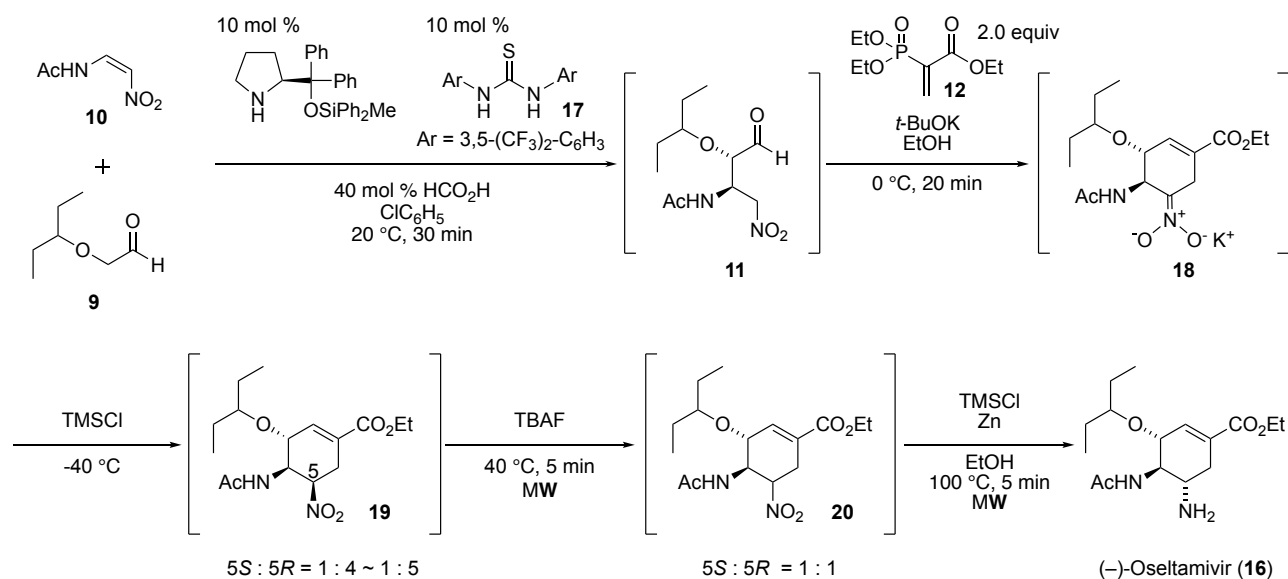


Scheme 2. One-pot synthesis of (-)-oseltamivir

一方、フロー合成は再現性があり、バッチ合成とは異なり、スケールによる反応収率の違いがなく、最近注目を集めている合成手法である。我々のタミフルのワンポット合成は途中で溶媒の置換、留去を行っておらず、順次反応試剤を反応容器に加える手法であり、ワンフローに適用できると考え、タミフルのワンフロー合成を目指して研究を開始した。しかし、以下の問題があることがわかった。①原料のニトロアルケンが最適溶媒であるクロロベンゼンに難溶である。バッチ反応では反応試剤が難溶であっても、徐々に溶けながら反応が進行すればいいが、フローでは最初から反応試剤は溶解していなくてはいけない。②Cs₂CO₃を反応に用いるが、この塩基も溶媒に難溶である。③ニトロ基のアミンへの還元で亜鉛粉末を用いるが、これも溶媒に溶けない。④チオールのマイケル付加反応において、反応時間が36時間と非常に長く、フローには適用できない。⑤チオールのレトロマイケル反応も、反応時間が14時間と長く、フローに適用するには問題がある。

このようにいくつか問題があるが、一番大きな問題は長時間の反応時間を要する反応が含まれることである。チオールマイケル反応は C5 位の立体を (*R*) 体から (*S*) 体に完全に異性化させるために行っていた。そこで、このステップを削除することにした。すると最後の長時間を要するチオールのレトロマイケル反応も削除できることになる。その代わりに、(*R*) 体から (*S*) 体の異性化反応を加えることを考えた。

この基本的な考えのもと、時間という観点で、バッチ方式で反応を再度最適化した (Scheme 3)。種々検討を行った結果、最初の diphenylprolinol silyl ether を用いるマイケル反応は、Schreiner が開発したチオウレアを共存させることで、反応が促進され、さらにニトロアルケンが完全に溶解する濃度でも反応が速やかに進行することを見出した。難溶性の Cs₂CO₃ は *t*-BuOK に置き換えることができた。(*R*) 体から (*S*) 体の異性化反応は *n*-Bu₄NF を用いることで、完全な異性化は実現できなかったが、(*R*) 体 : (*S*) 体 = 1 : 1 の異性化を達成することができた。なお、計算科学を利用して配座エネルギーを見積もったところ、望まない (*R*) 体が (*S*) 体よりも安定であり、完全異性化が困難なことがわかった。ニトロ基の亜鉛による還元はマイクロ波 (MW) を用いると 5 分で完結する。時間という観点で最適化を行った結果、マイクロ波を用いると総反応時間が 1 時間で、全ての反応が完結することを見出した。なお、マイクロ波を用いない場合でも、170 分で全ての反応を同一容器内で終了させることができた。



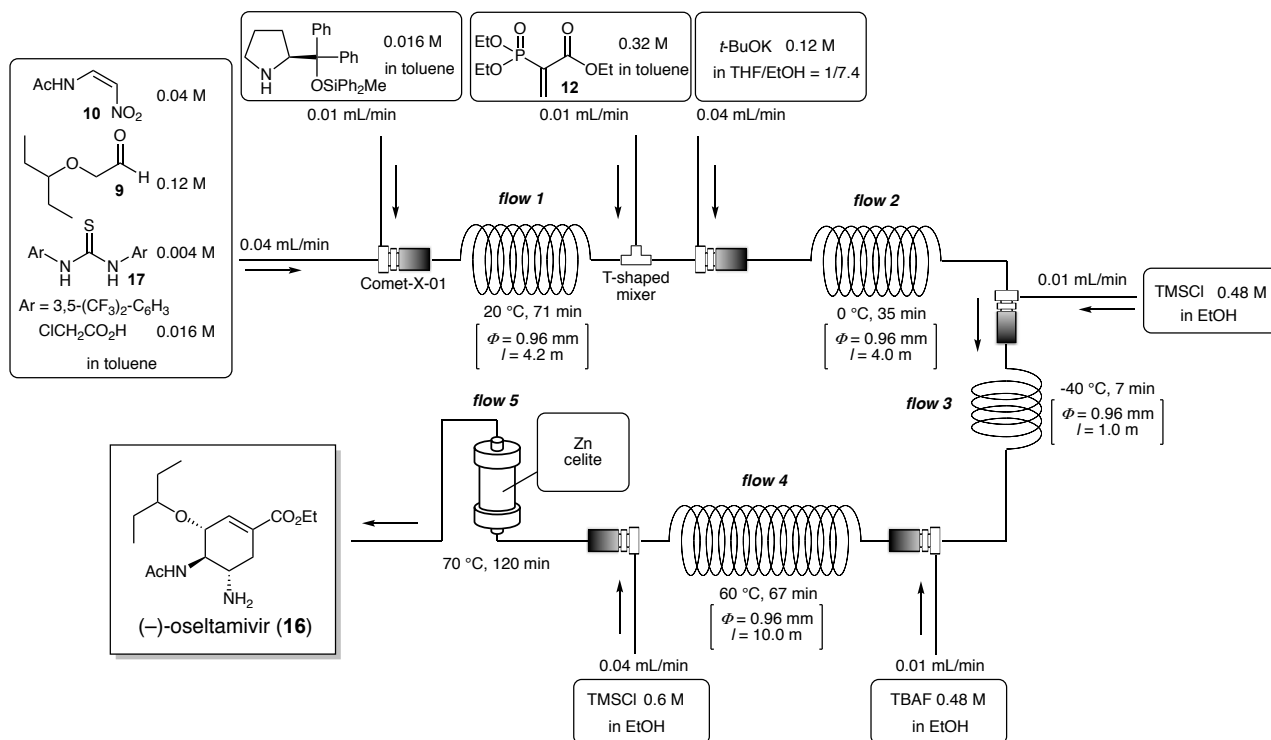
Five reaction steps in one-pot sequence, Total yield 15%, Total time 60 minutes

Scheme 3. 60 minutes total synthesis of (-)-oseltamivir

4. タミフルのワンフロー合成¹⁰⁾

短時間での、ワンポットでのタミフル合成法を確立することができたので、次にワンフロー化を検討した。フローという観点からそれぞれの反応を再度最適化を行い、すべてのステップをワンフローで繋げることに成功した (Scheme 4)。亜鉛粉末を用いるニトロ基の還元は、亜鉛粉末をセライトと混合し、カートリッジに詰め、そこに溶液を下から上に流すことにより、フローでの粉末亜鉛

を用いる還元を収率よく進行させることに成功した。ただし、この場合、約5時間毎に、カートリッジを交換する必要がある。総反応時間310分でワンフロー合成ができた。



Scheme 4. One flow synthesis of (-)-oseltamivir

タミフルのワンフローでの合成が実現できたが、亜鉛のカートリッジは大量合成には不向きであり、プロセスとしてはまだまだ改良の余地があると考えている。ただ、タミフルのような3つの不斉点を有する化合物がワンフロー（5時間）で合成可能であることを示すことができた。また、マイクロ波を使用するが、バッチ式では総反応時間が1時間で合成することが可能である。タミフルのプロジェクトを開始した当初は、これらのことは夢想だにしていなかった¹¹⁾。

文献

- 1) Y. Hayashi, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 866.
- 2) Y. Hayashi, S. Koshino, K. Ojima, E. Kwon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11812.
- 3) S. Koshino, Y. Hayashi, E. Kwon, *Eur. J. Org. Chem.* DOI: 10.1002/ejoc.201800910
- 4) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212.
- 5) Y. Hayashi, S. Ogasawara, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3426.
- 6) Reviews, see (a) V. Farina, J. D. Brown, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7330. (b) M. Shibasaki, M. Kanai, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1839. (c) J. Magano, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4398. (d) J. Andraos, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 161. (e) J. Magano, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7875. (f) M. Shibasaki, M. Kanai,

- K. Yamatsugu, *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 316. (g) N.-G. Li, Z.-H. Shi, Y.-P. Tang, Q.-P. Shi, W. Zhang, P.-X. Zhang, Z.-X. Dong, W. Li, J.-A. Duan, *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 2125.
- 7) H. Ishikawa, T. Suzuki, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1304.
- 8) H. Ishikawa, T. Suzuki, H. Orita, T. Uchimaru, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12616.
- 9) T. Mukaiyama, H. Ishikawa H. Koshino, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **2013**, *52*, 17789.
- 10) S. Ogasawara, Y. Hayashi, *Synthesis* **2017**, *49*, 424.
- 11) 林 雄二郎, 有機合成化学協会誌, 2018年12月号巻頭言.

(招待講演 2)

SGLT2 阻害剤トホグリフロジンの合成 ～効率的プロセスの開発～

中外製薬（株） 製薬研究部合成
村形政利

The synthesis of tofogliflozin as a SGLT2 inhibitor for the treatment of diabetes ～ study on an efficient process development ～

Masatoshi Murakata

API Process Development Dept., Chemical Technology, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.
5-1, Ukima 5-Chome, Kita-ku, Tokyo, 115-8543 Japan
murakatamst@chugai-pharm.co.jp

Efficient synthesis of tofogliflozin (**1**) was described. The bromine-lithium exchange reaction of 2,4-dibromo-1-(1-methoxy-1-methylethoxymethyl)benzene **2** was achieved by use of butyl lithium alone in a highly regioselective manner. Interestingly, dibromide as a starting material was a mediator that increased the regioselectivity of lithiation. Considering a cost-effective lithiation process for practical production, the split addition of butyl lithium was developed. Thus, the selective lithiation of **2**, followed by three-component coupling was accomplished, which ultimately led to the synthesis of tofogliflozin (**1**).

トホグリフロジン(**1**)は、スピロケタール骨格を有する構造的に特徴のある SGLT2 阻害薬剤であり、選択的 SGLT2 阻害を追求して創製された 2 型糖尿病治療薬である¹⁾。本剤は、インスリンを介さない新しい作用機序を有しており、腎尿細管におけるグルコースの再吸収を阻害することで血液中の過剰なグルコースを尿中へ排出させて血糖を低下させる。低血糖になるリスクが低く、空腹時および食後の高血糖の是正、また体重減少作用も有している。

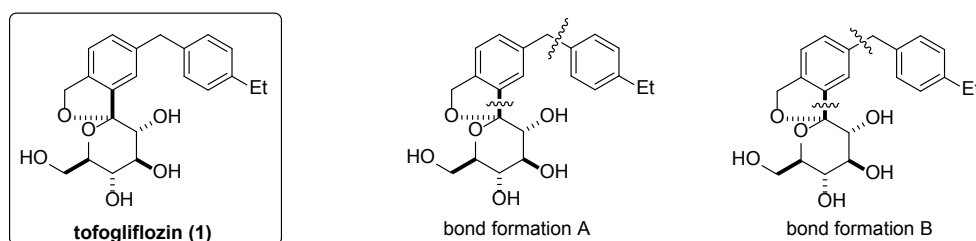


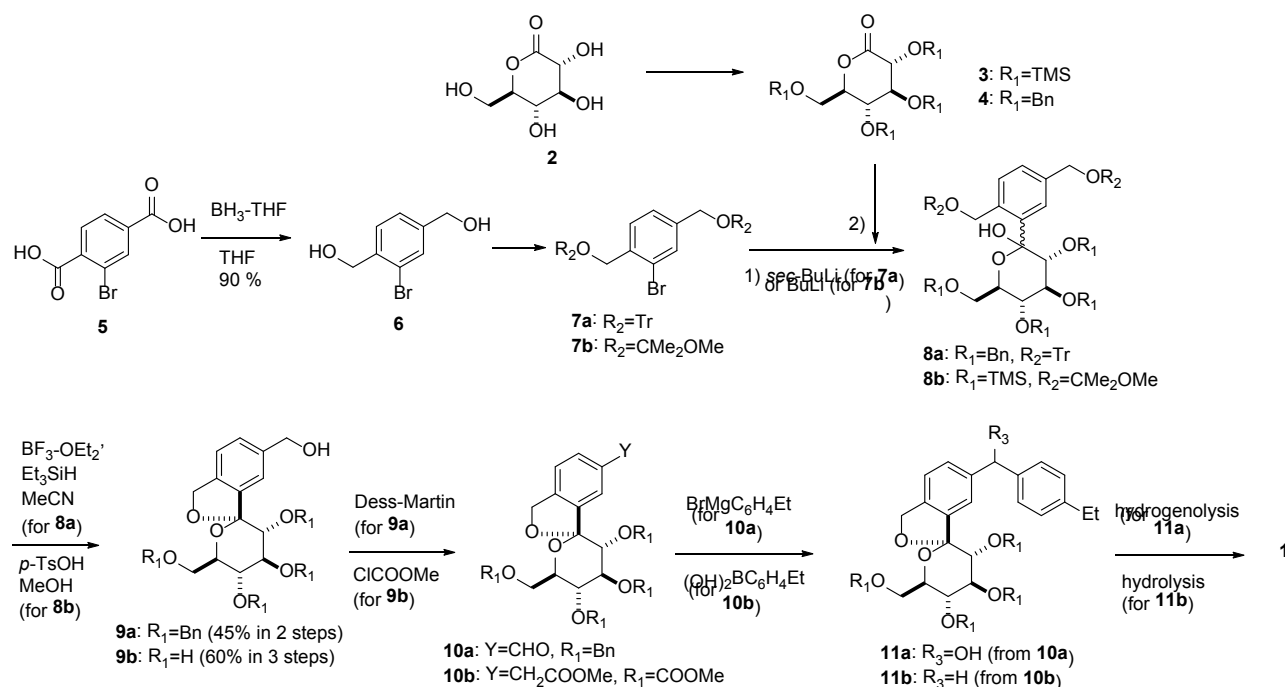
Figure 1

本化合物を合成する際のプロセス化学上の極めて重要な課題は、如何に不純物を減らし、望

む生成物を高選択的に且つ簡便操作で収率よく得ることが出来るかである。効率的な合成法を追及して、炭素-炭素結合形成を Figure 1 に示すように考えた。すなわち、**1** の分子中央に位置する芳香環とテトラヒドロピラン環との結合、及びその芳香環を含むジフェニルメタン部の構築における二種の炭素-炭素結合形成として、(1) 分子中央に位置する芳香環上の炭素置換基にもう一つの芳香環をつなげる破線部での結合形成法 (bond formation A)と、(2) 分子中央に位置する芳香環の所望の位置に異なるフラグメントを導入する手法 (bond formation B) である。

(1) 芳香環上の炭素置換基にもう一つの芳香環を結合するトログリフロジンの合成法

芳香環上のハロゲン原子と官能基化された炭素原子の反応性は区別が可能と考えて、二種の炭素-炭素結合形成を逐次形成する検討を行った (Scheme 1)。



Scheme 1

すなわち、プロモテレフタル酸 **5** から誘導されるヒドロキシメチルプロモベンゼン **6** の水酸基を保護した **7** は、芳香環上に反応性の異なる原子 (ハロゲン原子と炭素原子) を有している。そこで、**7** をリチオ化し、水酸基保護されたグルコノラクトンに付加反応を行うことで、テトラヒドロピラン環を導入することで **8** が得られた。続いて、ベンゼン環上の水酸基保護基の除去とスピロ環形成を行って得られた中間体 **9** のヒドロキシメチル基を官能基変換し、Grignard 試薬またはボロン酸との炭素-炭素結合反応に付すことでジフェニルメタン部を構築し、トログリフロジン (**1**) の合成が達成された^{2,3,4)}。

(2) 連続ハロゲン金属交換反応によるトログリフロジンの合成法

上述した、芳香環の炭素置換基を足掛かりとしてジフェニルメタン部を構築する手法では、芳香環とテトラヒドロピラン環を結合させた後に、エチルベンゼン部を導入する反応のための中間体を数工程かけて合成する必要がある。また、エチルベンゼン部を収率良く導入するには、それまでの工程段階で生じた副生成物および試薬由来の残存物の除去工程も必要である。

そこで、より効率的な合成法を目指して、異なる二つのフラグメントをベンゼン環に位置選択的に、ワンポット反応として導入する3成分連続連結法を考えた(Figure 2)。すなわち、ジハロベンゼン誘導体のハロゲン金属交換反応と続く1,2-付加反応が、位置選択的に連続して2回行えれば、目的とする化合物1の炭素骨格が一挙に構築できると考えた。そこで、合成容易性と1の合成におけるスピロ環形成が考慮された2,4-ジブロモベンジルアルコールの保護体を位置選択的なハロゲン-金属交換反応の基質として選んだ。ハロゲン-金属交換反応においては、種々多様な試薬が知られているが、操作上の簡便さを考慮してブチルリチウムを単独で用いることにした。

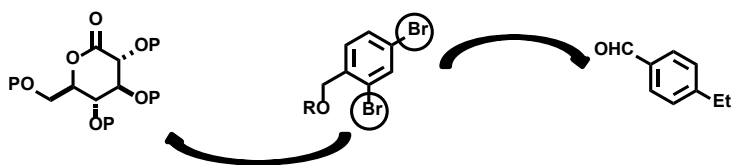
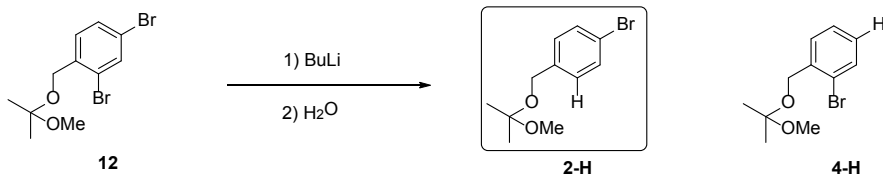


Figure 2



Scheme 2

ハロゲン-金属交換反応の位置選択性を実現するために、基質の酸素原子がリチウムに二座配位することにより、まずオルト位が優先して反応することを期待して、ジブロモベンジルエーテル12の位置選択的リチオ化反応を検討した(Scheme 2)。基質12は、ジブロモベンジルアルコールを触媒量のPPTS存在下に2-メトキシプロペンと処理することで、99%以上の変換率で合成できた。また、ベンジルアルコールへの変換も容易であり、且つその際の副生成物は、アセトンとメタノールなので、それらの除去も容易となるはずである。

まず、ジブロモベンジルエーテル12をブチルリチウムで処理した後、水でquenchして、その位置選択性を調べた。結果をTable 1に示した。THFを溶媒として反応を行ったところ、期待に反して、望むオルト体(2-H)の選択性は、わずかに3:1程度であり、反応の完結にも至らなかった。選択性が低く、不要なパラ体が多く生成すると、収率の低下だけでなく精製も困難になる。品質にも影響を与えるので、選択性向上は、工業的製法としては極めて重要な問題で

ある。

Table 1

entry	solvent ^a	temperature (°C) of BuLi dropping	dropping time of BuLi (min)	mixing time (min)	compound (%) ^b			ratio
					12	2-H	4-H	2-H / 4-H
1	THF	-78	3	1	3.3	63.8	22.4	3 / 1
2	THF	-80	2	60	4.1	62.7	18.3	3 / 1

a Volume of THF was 8 v/w. b The compound ratio was calculated by NMR with internal standard (durene).

そこで、所望のオルト体を高い選択性で得るべく、以下のように考えた。上記の THF 溶媒での結果は、THF がブチルリチウムと錯体を形成することで反応性が向上し、 $-80\sim-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ でもパラ位ブロム原子との早い交換反応が起こったため、選択性が中程度であったと推定した。したがって、配位性のない溶媒で行えば、ブチルリチウムは aggregation の高い状態にあるので、基質の酸素原子の配位があってはじめて活性化されて、近傍のオルト位ブロム原子と優先的に反応するのではないかと考えて、Toluene 系溶媒で検討を行った (Table 2)。

Table 2

entry	solvent ^a	temperature (°C) of BuLi dropping	dropping time of BuLi (min)	mixing time (min)	product ratio
					2-H / 4-H
1	Toluene-MTBE	-80	3	30	9 / 1
2	Toluene-MTBE	-80	2	60	9 / 1
3	Toluene-MTBE	-30	3	30	9 / 1
4	Toluene-MTBE	0	3	1	16 / 1
5	Toluene-MTBE	0	3	30	16 / 1
6	Toluene-MTBE	0	30	0	40 / 1

a Volume of Toluene-MTBE was 8 v/w (7.3 : 0.7).

生成したリチオ体の溶解性の為に、*tert*-ブチルメチルエーテルを 10%程度添加して、ブチルリチウム交換反応の位置選択性を調べた。期待したとおり、オルトリチオ体の選択性は、THF 溶媒のときよりも向上し、9:1 の比率を与えた。反応温度 $-80\sim-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ までは、選択性が変わらなかったが、ブチルリチウムの滴下温度を $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて行うと、16:1 まで選択性が向上した。ブチルリチウムの滴下終了後、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて攪拌時間を延ばしても選択性は変わらなかったが、興味深いことに、ブチルリチウム滴下をゆっくり行うと、選択性は大幅に向上し、40:1 の比率を与

えることが判った。この現象は、ブチルリチウムの滴下をゆっくり行ったことにより、反応系内に、基質ジブロモベンジルエーテル **12** の存在する時間が長くなったため、生成したリチオ体は、0 °C 付近で **12** とさらにプロモ-リチウム交換を起こして、リチオ体は原料へ変換されるとともに、パラ位リチオ体がより優先するオルト体へと変換されて選択性が向上したものと推定した (Figure 3)。

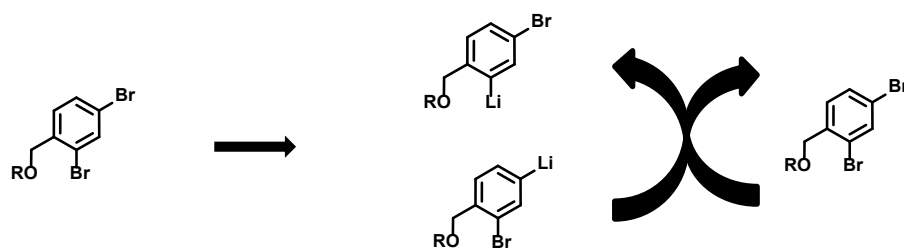
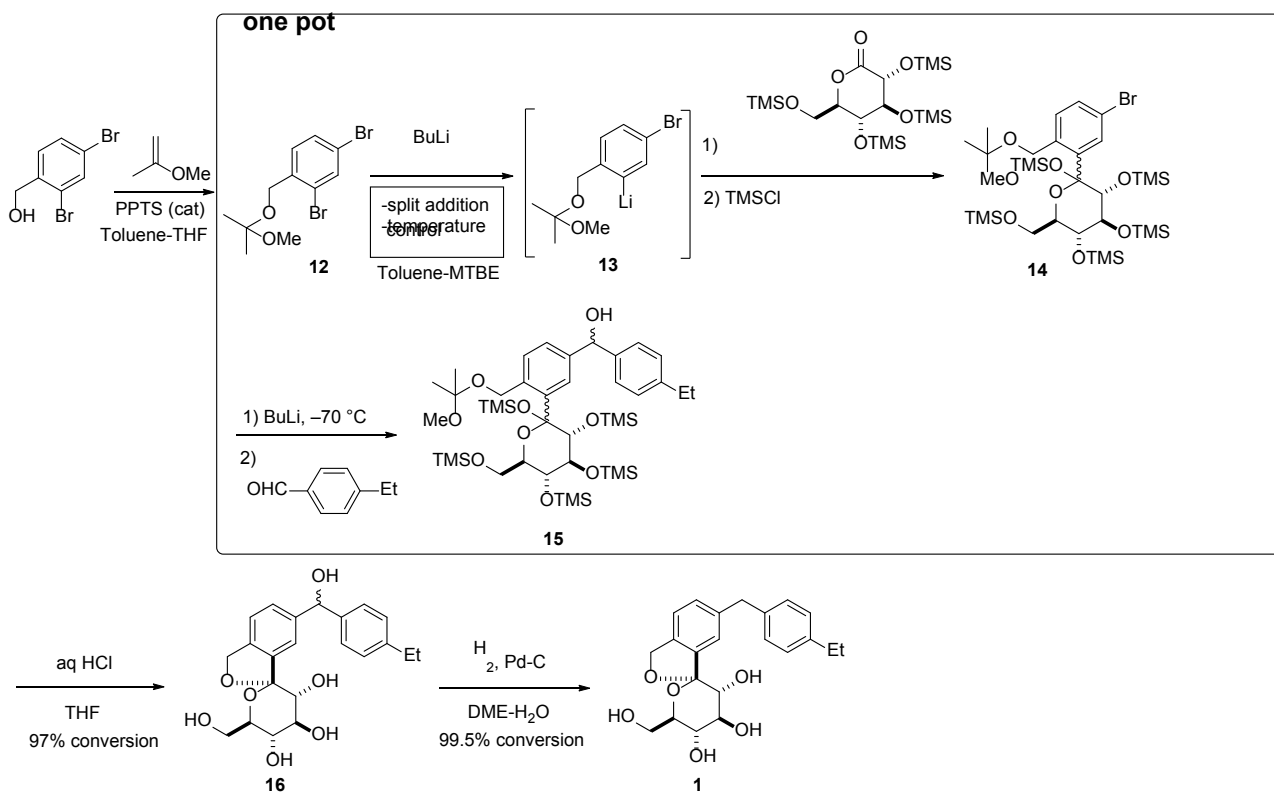


Figure 3

そこで、上記考察を確かめる為に、ジブロモベンジルエーテル **12** にブチルリチウムを加えて攪拌した後、さらに **12** を 0.3 当量追加した後に水で quench して、反応の選択性を確認した。−80~−30°C では、選択性はほとんど変わらなかったが、0°C で反応を行うと、220:1 の選択性を与えた。



Scheme 3

本手法を適用したトホグリフロジン(1)の合成法を Scheme 3 に示した。ジブロモベンジルアルコールから誘導されたジブロモベンジルエーテル 12 に、0.8 等量のブチルリチウムを-10 °C付近の温度で 12 に加えることで、基質過剰の状態を維持してブromo-リチウム交換反応を行って 12 のオルト位を優先的にリチオ化した。そしてその後、ブチルリチウムを追加して原料を完全に消費させた。続いて、トリメチルシリル基で保護したグルコノラクトンと 1,2-付加反応を行なった後に、さらにブチルリチウムで、パラ位のブromo-リチウム交換を行った。続いて、エチルベンズアルデヒドを反応させて、位置選択的に連続付加体 15 を得た。ジブロモベンジルエーテル 12 から 13 への変換率は 99%以上、位置選択性は 53:1 であり、過剰の原料を添加することなく、連続するブromo-リチウム交換反応を高い選択性で達成することに成功した。

得られた連続付加体 15 を塩酸で処理して、脱保護と同時に、スピロ環形成を一挙に行うことで、高い変換率でスピロ体 16 に誘導した。続いて、加水素分解反応に付して、トホグリフロジン(1)を合成した。これを、結晶性カーボネート誘導体に変換して晶析精製し、最後に加水分解反応に付して高品質のトホグリフロジン(1)を 47%の通算収率で合成した⁵⁾。

本法では、位置選択的なブromo-リチウム交換反応を高選択的に達成したことによって、2 工程、5つの反応を one pot 反応で行うことが可能となった。また、出発原料からトホグリフロジン(1)の合成までを telescoping で行い、その後単離精製するという効率的な合成法となっている。

これからも、化合物を効率良く高品質に合成することが出来る有機合成化学を常に追求して、人々の健康と世界の医療に貢献し、革新的な医薬品を世の中に提供していきたいと考えている。

謝辞

本発表で紹介した研究は、中外製薬株式会社の製薬研究部と創薬化学研究部の多くの研究者によって成し遂げられたものである。ここに深く感謝いたします。

参考文献

1. T. Nagata, T. Fukuzawa, M. Takeda, M. Fukazawa, T. Mori, T. Nihei, K. Honda, Y. Suzuki, Y. Kawabe, *Br. J. Pharmacol.*, **2013**, *170* (3), 519; K. Yamaguchi, M. Kato, M. Suzuki, H. Hagita, M. Takada, M. Ayabe, Y. Aso, M. Ishigai, S. Ikeda, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2013**, *345* (1), 52; M. Suzuki, M. Takeda, A. Kito, M. Fukazawa, T. Yata, M. Yamamoto, T. Nagata, T. Fukuzawa, M. Yamane, K. Honda, Y. Suzuki, Y. Kawabe, *Nutrition & Diabetes*, **2014**, *4* (7), e125; M. Suzuki, M. Hiramatsu, M. Fukazawa, M. Matsumoto, K. Honda, Y. Suzuki, Y. Kawabe, *Diabetes Obes. Metab.*, **2014**, *16* (7), 622; M. Yamane, K. Kawashima, K. Yamaguchi, S. Nagao, M. Sato, M. Suzuki, K. Honda, H. Hagita, O. Kuhlmann, A. Poirier, S. Fowler, C. Funk, S. Simon, Y. Aso, S. Ikeda, M. Ishigai, *Xenobiotica*, **2015**, *45* (3), 230.
2. Y. Ohtake, T. Sato, T. Kobayashi, M. Nishimoto, N. Taka, K. Takano, K. Yamamoto, M. Ohmori, M. Yamaguchi, K. Takami, S.-Y. Yeu, K.-H. Ahn, H. Matsuoka, K. Morikawa, M. Suzuki, H. Hagita, K. Ozawa, K. Yamaguchi, M. Kato, S. Ikeda, *J. Med. Chem.*, **2012**, *55* (17), 7828.
3. Y. Ohtake, T. Emura, M. Nishimoto, K. Takano, K. Yamamoto, S. Tsuchiya, S.-Y. Yeu, Y. Kito, N. Kimura, S. Takeda, M. Tsukazaki, M. Murakata, T. Sato, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 2148.
4. M. Murakata, T. Ikeda, A. Kawase, M. Nagase, N. Kimura, S. Takeda, K. Yamamoto, K. Takano, M. Nishimoto, Y. Ohtake, T. Emura, Y. Kito, *PCT Int. Appl.*, WO 2011074675, **2011**; *Chem. Abstr.* **2011**, *155*, 785683.
5. M. Murakata, T. Ikeda, N. Kimura, A. Kawase, M. Nagase, M. Kimura, K. Maeda, A. Honma, H. Shimizu, *Tetrahedron*, **2017**, *73*, 655.

(招待講演 3)

合成しにくそうな分子骨格の簡便合成：ケミカルスペースの拡張にむけて

京大院薬 高須清誠

Development of the New Synthetic Methods toward the Unique Chemical Space for Drug Discovery

Kiyosei TAKASU

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

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

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

Strained ring molecules sometimes exhibit high reactivity and also offer unique conformation compared with usual five to seven membered ring molecules. Therefore, these compounds can be utilized as synthetic intermediates and/or drug scaffolds. Despite of their high utility, only a limited number of practical and efficient methods exist for their synthesis. In this symposium, the development of some reactions to give strained cyclic molecules, such as highly substituted cyclobutanes and cyclobutenes, and medium-sized *trans*-cycloalkenes.

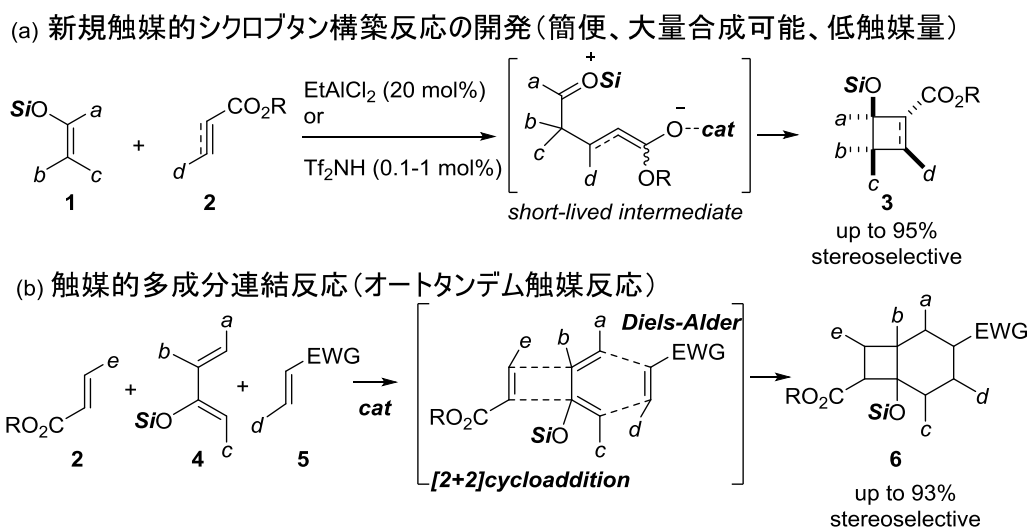
合成しにくそうな有機化合物と聞いて、どのようなことを思い浮かべるだろうか。「そんな化合物合成せんとこ」と思う人もいれば、「合成しにくいんやったら、僕が作ってみよ」と思う人もいるだろう。ちなみに僕は天邪鬼なので後者である。では、合成しにくそうな化合物とは、どんな分子だろうか。これは、いろんな要素があると思う。複数の不斉炭素や第四級炭素が密集した化合物、多種の官能基がバラバラの位置に置換した化合物、精製しにくそうな分子、不安定そうな化合物、対称要素の少ない大きな化合物、縮環システムが複雑な多環状分子など、思いつくだけでもたくさんある。今回の講演では、合成しにくそうな分子として、ひずみのある環状化合物をとりあげる。できるだけ簡便に、(ラボスケールではあるが) できる範囲で大量に、できるだけ新規な方法で合成するということを念頭に置いた我々の成果を紹介したいと思う。

1. シクロブタン、シクロブテン

小員環は環ひずみに由来する独特な反応性を示すことから¹、有機合成において特徴的な合成原料として注目されている。また、環ひずみに伴って結合角や二面角などの構造パラメーターも特徴的であり、小員環分子は独特なコンホメーションを提供する分子骨格としても期待できる²。エノラートと α,β -不飽和カルボニル化合物の間で連続的にマイケル付加と分子内アルドール反応を起こすことができれば、シクロブタン環を構築できるだろうという極めて単純なアイデアのもと研究を開始した。検討の結果、触媒として EtAlCl_2 のようなハードなルイス酸を用いた場合、シリルエノ

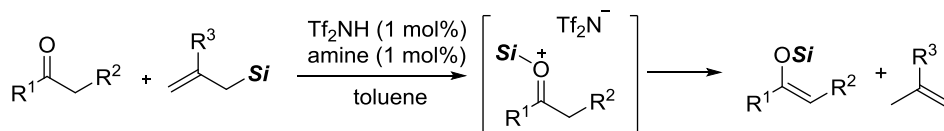
ールエーテル **1** と α,β -不飽和エステル **2** を基質とすることで目的の[2+2]環化付加反応が進行し、目的のシクロブタン **3** を高収率、高立体選択的に与えることを見出した³⁻⁵。しかし、大量合成や種々の物質合成への展開には課題が残った。さらなる検討の結果、有機酸であるトリフリックイミド (Tf_2NH) が極めて有効な触媒として働くことを見出した。本系では 0.1 モル%の触媒量でも進行し、幅広い環状及び非環状のシリルエノールエーテルと α,β -不飽和エステルに適用でき、種々のシクロブタン及びシクロブテン化合物を効率的に与えた⁶⁻⁹。また、酢酸エチルを溶媒にした場合、収率を損なうことなく反応は進行し、グラムスケールの反応でも高収率かつ高選択的に目的物を与えた (Scheme 1a)。本反応は非常に早く進行することからフロー合成にも容易に展開でき、バッチ反応では扱えなかったアルデヒド由来のシリルエノールエーテルを基質としてシクロブタンを合成することができた¹⁰。また、シリルエノールエーテルは 2-シロキシジエンと α,β -不飽和カルボニル化合物の Diels-Alder 反応から生じうることに発想を得、触媒存在下で **2,4,5** の 3 成分から一挙に多置換ビスクロ[4.2.0]オクタンを立体選択的に合成できる反応も達成した^{11,12} (Scheme 1b)。この場合、触媒は同一フラスコ内で Diels-Alder 反応と[2+2]環化付加の 2 つの反応を活性化している (オート・タンデム触媒反応)¹³。

上述の[2+2]環化付加では、取り扱いが比較的面倒なシリルエノールエーテルを原料として用いる必要がある。我々はアリルシランをシリル化剤とするケトンの触媒的シリルエノールエーテル化

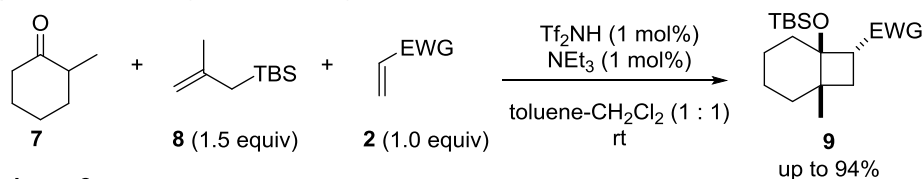


Scheme 1. Catalytic [2+2] cycloaddition and multicomponent reaction

a) Catalytic Enol Silylation using Allylsilane as a Silylating Agent



b) Domino Enol Silylation-[2+2] Cycloaddition Reaction



Scheme 2.

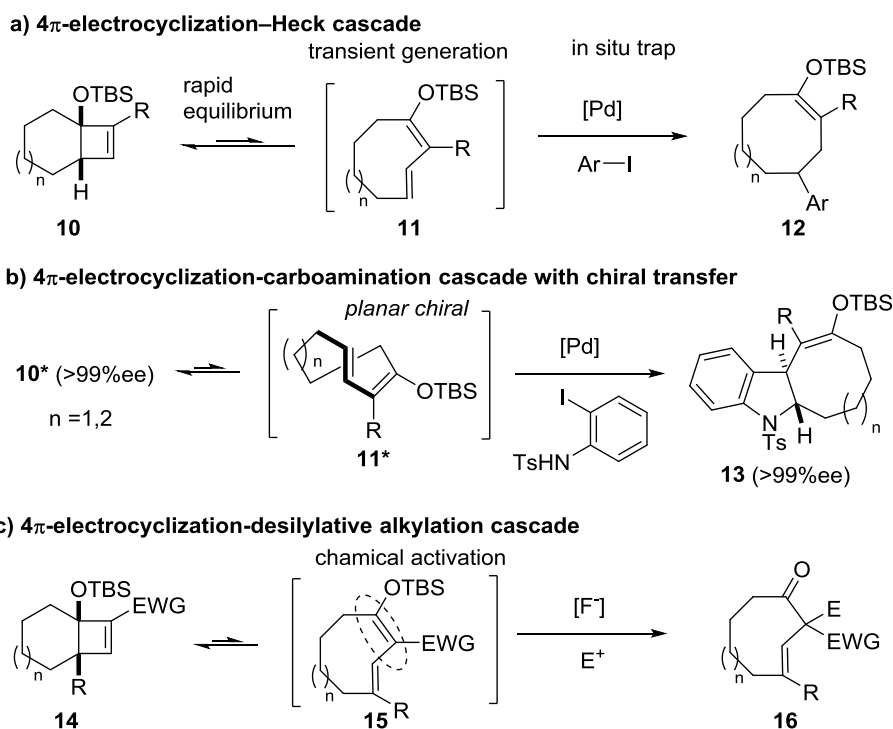
法を見出した (Scheme 2a)。この反応では、従来のケトンのシリルエノールエーテル化で問題となる大量の廃棄物を大幅に削減できる特長がある。このシリルエノールエーテル化では[2+2]環化付加を触媒する Tf_2NH を触媒として用いるため、連続反応化、すなわちケトン **7** を原料として多置換シクロブタン **9** を与える合成反応に展開できた (Scheme 2b) ¹⁴。

上記で得られるシクロブタンやシクロブテン骨格は生物活性天然物や類縁体合成に活用できるだけでなく、シクロブタン特有の反応性を利用して様々な分子骨格に変換することが可能なことも実証した。たとえば、環縮小転位を用いるとスピロシクロプロパンなど合成しにくそうな構造にも変換できる。

2. 中員環 *trans* シクロアルケン

中員環 (8~10 員環) 化合物はエントロピー的な要因で合成しにくい場合がある。しかし、中員環は固有の静的および動的コンホメーションを提供しうることから、従来にないケミカルスペースを成す分子構造と期待できるため、新たな合成法の開拓は重要である。また、*trans* 二重結合を含む中員環は面性不斉を示すことが知られ、構造化学的にも極めて興味深い環状分子である。

シクロブテンからブタジエンへの熱的 4π 電子環状反応は同旋的回転で進行する (Woodward-Hoffmann 則)。上記[2+2]環化付加で得られる *cis* 縮環シクロブテン **10** の同旋的開環では中員環 *cis,trans* シクロアルカジエン **11** が生じうるが、**11** は大きいねじれひずみを持つため開環は進行しないと過去に報告されていた。申請者は、高温条件では極めて短寿命ながらも *trans* 中員環 **11** が可逆的に生じると考え、中間体 **11** を何らかの方法で捕捉できれば中員環化合物が得られると考えた。第一に、Heck 反応条件で **10** とヨウ化アリールを高温で処理したところ、予想通り中員環 **12** が高収率で生じることを明らかにした (Scheme 3a)。Heck 反応はひずんだ *trans* 二重結合上で選択的に進行



Scheme 3. Synthesis of medium-sized *trans*-cycloalkenes

する。第二に、*ortho*-ヨードアニリドを用いて同様の反応をしたところ、Heck 型アリール化の後に分子内アミノ化が進行しインドリンが縮環した三環性中員環 **13** が収率よく得られた。反応中間体 **11** が面性不斉を持ちうることを利用して、不斉転写の検討も行った。光学的純粋な **10***から不斉収率をほとんど損なうことなく **13** に変換できることを明確にした (Scheme 3b)¹⁵。第三に、電子環状反応で生じる中間体 **15** のシリルエノールエーテル部を脱シリル化剤等で化学的に活性化することで、ひずんだ *trans* シクロアルケン **16** を単離することにも成功した (Scheme 3c)¹⁶。本反応では、他法では合成が困難な三置換 *trans* 二重結合を含む中員環の合成も容易であった。**16** のようなひずんだアルケンは、アルキンと同様にクリック反応剤としての利用が期待され、ある種のジエンとほぼ自発的に Diels-Alder 反応が進行する。これらの中員環合成の原料となる縮環シクロブテンは容易に合成できるため、上記中員環合成も 10 g 程度のラボスケールでは容易に合成可能である。

以上、あまりなじみのないひずんだ環状化合物の合成法を紹介した。合成しにくそうな分子骨格もちょっとした工夫で合成できるのかもしれない。これらのひずみ分子が、いつかは創薬化学やプロセス化学の研究者に「ちょっと合成してみよかな」と思われるようになって使われればいいなあ願っている。

Reference

- 1) N. Shindoh, K. Kitaura, Y. Takemoto, K. Takasu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8470.
- 2) N. Arichi, S. Fujiwara, M. Ishizawa, M. Makishima, D. H. Hua, K. Yamada, Y. Yamaoka, K. Takasu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 3048.
- 3) K. Takasu, M. Ueno, K. Inanaga, M. Ihara, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 517.
- 4) K. Hata, N. Arichi, Y. Yamaoka, K. Yamada, K. Takemoto, K. Takasu, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 706.
- 5) Y. Yamaoka, M. Ueda, T. Yamashita, K. Shimoda, K. Yamada, K. Takasu, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2944.
- 6) K. Inanaga, K. Takasu, M. Ihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3668.
- 7) K. Takasu, T. Ishii, K. Inanaga, M. Ihara, *Org. Synth.* **2006**, *83*, 193.
- 8) K. Takasu, N. Hosokawa, K. Inanaga, M. Ihara, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6053.
- 9) (review) K. Takasu, *Israel J. Chem.* **2016**, *56*, 488-498.
- 10) K. Kurahashi, Y. Takemoto, K. Takasu, *ChemSusChem* **2012**, *5*, 270.
- 11) K. Inanaga, K. Takasu, M. Ihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1352.
- 12) K. Takasu, K. Inanaga, M. Ihara, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4220.
- 13) N. Shindoh, Y. Takemoto, K. Takasu, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12168.
- 14) K. Kurahashi, Y. Yamaoka, Y. Takemoto, K. Takasu, *React. Chem. Eng.* **2018**, *3*, 626.
- 15) N. Arichi, K. Yamada, Y. Yamaoka, K. Takasu, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9579.
- 16) T. Itoh, M. Tsutsumi, K. Yamada, H. Takikawa, Y. Yamaoka, K. Takasu, manuscript in preparation.

(招待講演 4)

フロー法を用いる受託製造の取組み

富士フイルム (株) ファインケミカル事業部
○山川一義

Contract Manufacturing by Using Flow Synthesis

Katsuyoshi Yamakawa*

Fine Chemical Business Div., FUJIFILM Corporation
7-3, Akasaka 9-chome, Minato-ku, Tokyo, 107-0052, Japan
katsuyoshi.yamakawa@fujifilm.com

Flow synthesis is promising methodology at the point of environmental friendly process chemical view. Moreover, because it does not require any large-size equipment, suppression of capital investment is expected.

In this method, various functionalized chemicals such as aromatic boric acid derivatives, imidazolium salts, pyridinium salts, benzaldehyde derivatives are commercially prepared.

1. はじめに

香料、電子材料、医薬品中間体などに代表されるファインケミカルは、フラスコ相似形の反応釜を用いて 99% バッチ法で製造されている。用いられる反応は 1 世紀以上にわたり有機合成化学者が発見、改良が進められてきた反応であり、多くの官能基を有する複雑な構造を有するファインケミカルの探索研究から製造化に至るまで、高選択的、高効率な反応が用いられている。

化学量論量の反応剤を用いる反応から、触媒反応に替わり、廃棄物の少ない、環境に優しいプロセスに代わりつつあるが、旧来の化学量論量の反応剤を用いる反応も多用されているのが現状である。また、Bronsted 酸/塩基、Lewis 酸/塩基として定義される酸/塩基の中和反応が多用されるため、副生する塩の除去のために、溶媒抽出、水洗、濃縮、乾燥などの後処理工程が必要であり、目的物を 1 kg 得るのに生成する廃棄物が 10 倍～100 倍副生するようなプロセス化学的な観点からは問題がある場合が多い。

一方、石油化学においては、固体触媒を用いるプロセスが通常用いられ、廃棄物も大幅に削減されている。しかし、高温、高圧条件下の反応が多く、多くの官能基を有するファインケミカルの場合、選択的に官能基変換できない場合が多く、新たに固体触媒を開発、ファインチューニングする必要がある。固体触媒を用いるプロセスをファインケミカル製造に適用するためには、アカデミアによる基礎研究と企業による応用研究を積み重ねていく必要があり、東大、産総研を中心に産官学連携が進められている。新たな固体触媒、ファインチューニングした固体触媒を用いるファインケミカル製造は、基礎研究の期間を経て、数年先には、本格的に実用化が進められるものと思われる。

現在研究が進む固体触媒を用いるファインケミカル製造化研究に先駆けて、21世紀初頭から京都大学吉田教授を中心とするグループで検討された「フラッシュケミストリー」は、二期に渡る NEDO プロジェクトに参画した企業を中心に実用化検討が進められている。富士フイルムグループもその一つであり、NEDO プロジェクトの初期立ち上げから積極的に参画し、実用化を進めてきた。

2. 富士フイルムグループの「フロー合成法」による化成品製造サービス

富士フイルムは、写真フイルム製造、液晶用 TAC フイルム製造など、ロール to ロール連続製膜、塗布で培った連続生産に関する化学工学的な強みと化学品の精密有機合成技術を保有するが、特に、「フラッシュケミストリー」に関しては、精密特殊リアクタ設計、熱交換、システム設計などのエンジニアリング技術を保有しており、リアクタ、ミキサーなどの基幹部品はすべて内製する。

和光純薬（現在、富士フイルム和光純薬）は、特に「フラッシュケミストリー」として光反応に取り組むとともに、フェニルホウ酸誘導体の試薬販売、受託製造の実績があり、試薬スケールからマルチパーパス製造まで幅広くカバーする。

旧三協化学（現在、富士フイルム和光純薬）は、「フラッシュケミストリー」として、超低温反応を回避してフェニルホウ酸誘導体を製造した実績を有しており、マルチパーパス製造、大スケールでのコストダウンに強みを有する。

富士フイルムグループとして連携し、合成処方設計～精密反応制御～生産プロセス開発を一貫して行える開発体制と生産設備（設計）を組合せ、多品種少量生産から 100 t / 年レベルの大量生産まで対応している。

製品受託～製造までの流れは、【開発ステージ】①プロセス開発受託、②反応原理確認（少量 g オーダー装置）、③スケールアップ（中量 kg オーダー装置）、【製造化ステージ】④生産装置設計、設備化、⑤生産スタート、であるが、バッチ法とフロー法を比較検討し、最適な方法を提案する。生産は、製品ごとの最適設計を行い、専用装置での製造/汎用設備化いずれにも対応する。

3. バッチ法とフロー法

99%のファインケミカル製品製造で用いられるバッチ法は、反応釜（フラスコ相似形）に大量の原料を順次投入、反応終了後、生成物を取り出す方法で、一度に大量生産できる。

一方、フロー法は、生産量にあわせて原料を「流しながら」連続的に投入。反応を精密に制御し、反応終了と同時に生成物が排出される。多品種少量生産ニーズに対応が可能であり、より高純度な化成品を生産が可能である。

フロー法は、大きく二つに大別される。

一つは、21世紀初頭から京都大学吉田潤一教授を中心に検討されている「フラッシュケミストリー」であり、ミキサーとループ（リアクタ）が組み合わせられる。当社が今回受託製造を進めているのは、この「フラッシュケミストリー」の技術構築に基づくものである。

もう一つは、2010年代に入って東京大学小林修教授、産総研を中心に検討されている「連続精密合成」であり、固体触媒を用いること、廃棄物低減効果の大きい付加反応を多用すること（中和反応による塩生成を抑制）が特徴である。廃棄物削減などに有効な夢のプロセスであり、NEDO 先導研

究など、産官学連携プログラムが進行中である。当社も参画し、基盤研究を進めている。受託製造に用いられるレベルにはないが、NEDO プロジェクトなどの研究成果をもとに「フラッシュケミストリー」同様、プロセス研究を重ね、数年後に実用化できることを期待している。

4. フラッシュケミストリー

京都大学吉田潤一教授により提唱され進められた「フラッシュケミストリー」は、フローリアクタの精密反応制御で、短寿命活性種を活用する高速合成化学（ミリ秒～秒）である。その特徴は、①瞬時混合（0.1 秒以下）、②反応温度（ $\pm 120^{\circ}\text{C}/\text{秒}$ ）、③反応時間（ミリ秒～秒）、④界面の高速物質移動、⑤反応当量制御、⑥多段階反応の逐次化、が容易な点にある。

NEDO マイクロ分析・生産システムプロジェクト（2002-2006）、NEDO 革新的マイクロ反応場利用部材技術開発プロジェクト（2006-2011）において、富士フイルムは、顔料のナノ分散、旧和光純薬は、無水マレイン酸の光二量化、旧三協化学は、BuLi を用いるフェニルリチウム合成（リチオ化）の超低温回避技術などに取り組んだ。富士フイルムグループは、各社が独自に NEDO プロジェクトを通して習得した技術を集約し、今回の受託製造提案に至った。

5. 弊社事例

事例①リチオ化、ボロン酸エステル化

自社生産 数 10t/年スケール、5 年間の実績

事例②アクティブボロン酸

アクティブボロン酸の試薬販売、クロスカップリング反応への適用

事例③イオン性化合物

ピリジニウム塩、イミダゾリウム塩の高温連続製造

事例④光反応

無水マレイン酸の光二量化

事例⑤Swern 酸化

50t/年スケールのプロセス、脱臭工程を確立

事例⑥DIBALH 還元

ベンジルアミン、ベンジルアルコールの副生がないベンズアルデヒドの合成について紹介する。

6. 反応モニタリング・精製技術

React IR を用いるモニタリング、反応速度解析、反応熱量測定、温度シミュレーションなどについて事例に基づいて紹介する。さらにフロー法の精製技術として期待される連続式薄膜蒸留、液-液分離（コアレッサー分離）、固-液分離などについて紹介する。

7. 連続精密合成研究開発支援

固体触媒を用いる連続精密合成に関しては、研究開発支援として試薬類を提供している。

東京大学小林修教授の論文(*Nature* 520, 329(2015))では、医薬品ロリプラムを4種類の固体触媒を連結し、光学活性医薬品の連続合成、8段階の化学反応を中間体の単離不要、のプロセスを達成している。固定化触媒と送液技術が鍵である。

富士フイルム和光純薬の試薬として、①固定化触媒、②フロー用脱酸素・脱水溶媒、③フロー合成システム・機器を販売し、研究開発の支援体制を整えている。

① 固定化触媒

カートリッジ化し、反応実験装置への装着が容易な製品を提供する。

還元用触媒として、白金固定化触媒（ニトロ基をヒドロキシルアミノ基に選択的に還元する触媒）、パラジウム炭素エチレンジアミン複合体（佐治木先生）、酸化触媒として、白金触媒（魚住先生）などを提供。

② 脱酸素・脱水溶媒

100ml から 18L まで各種溶媒を取りそろえ、製造用に 1t コンテナで対応。

③ フロー合成システム・機器

KeyChem-L (YMC)、スムーズフローポンプ（タクミナ製）防爆対応などを提供。

8. 終わりに

従来のバッチ法では、探索研究を行う研究所が開発した「とりあえず目的物が作れる」完成度の低い実験室処方プロセス研究所にてブラッシュアップし、スケールアップしていくのが、多くの企業のプロセス研究者の務めであり、合成の腕の見せ所でもある。弊社だけでなく、多くの製薬企業でみられる構図である。

筆者も大学で合成研究を始め、会社に入社してから一貫してバッチ法で探索研究、プロセス研究を行ってきた。自分が開発した完成度の低い実験室処方を社内、社外のプロセス研究者にブラッシュアップしていただき、適正なコストで製造化していただいた経験が多い。

しかし、フロー法の普及が進むと探索研究、プロセス研究、製造が、大きく変貌することが予想される。フロー法では、製品ごとにカスタマイズして装置を組み立てていくことが多いため、工場内に設備、反応釜を固定して製造するという従来のバッチ法と大きく変わり、反応ユニットの組合せ、IoT活用、AIによる最適化がバッチ法よりも進むことが予想され、ファインケミカル製造現場の風景が変わる。当面、バッチ法とフロー法を組み合わせたハイブリッド型の製造現場になると思うが、早晩、フロー法の比率が高い製造現場になる。

さらに、新規化合物の探索を行う研究所で、新規機能性化合物を探索するステージから簡便なフロー合成装置を用いて、新規化合物を探索する時代になり、そのままスケールアップ、フロー製造装置で製造することを想定すると、プロセス研究者の役割も変貌する。

爆発性、毒性などの危険物質を安全に取り扱うフロー合成法は、環境にやさしく、安全・安心なプロセスとして、化学産業が積極的に取り組み、実用化を推進すべきプロセスであり、コスト面でも中国、インドなどと伍していけるものと期待している。

以上

多核金属錯体触媒によるエステルおよびアミドの変換反応

大阪大学基礎工学研究科

○真島和志

Chemical Understanding of Metalloenzymes: Metal Cluster Catalysts for Chemical Transformations of Esters and Amides

Kazushi Mashima

Graduate School of Engineering Science, Osaka University

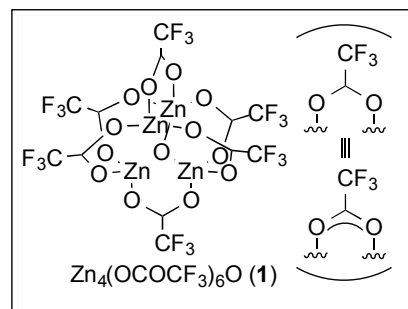
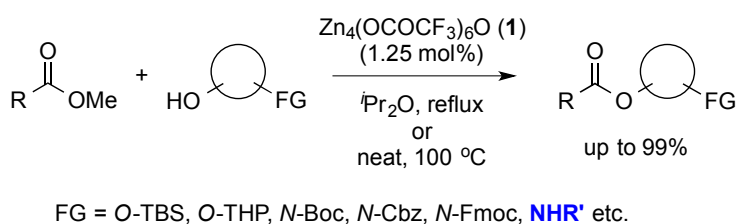
1-3, Machikaneyama, Toyonaka, Osaka, 560-8531, Japan

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

The catalytic transformation of ester moiety provides both key intermediate and protecting group in organic chemistry. μ -Oxo-tetranuclear zinc cluster $Zn_4(OCOCF_3)_6O$ served as an unique and efficient catalyst for chemoselective acylation of hydroxy group in the presence of amino group. Such the chemoselective acylation was achieved using not only zinc carboxylates but also various carboxylates of first-row late transition metals such as Mn, Fe, Co, and Cu. In this contribution, dinuclear complexes of cobalt and manganese worked as well-established catalysts for not only transesterification but also esterification of amides, providing a chemical insight into the reason why various esterase, peptidase and so on favourably contain Mn, Co, and Zn as their dinuclear active sites.

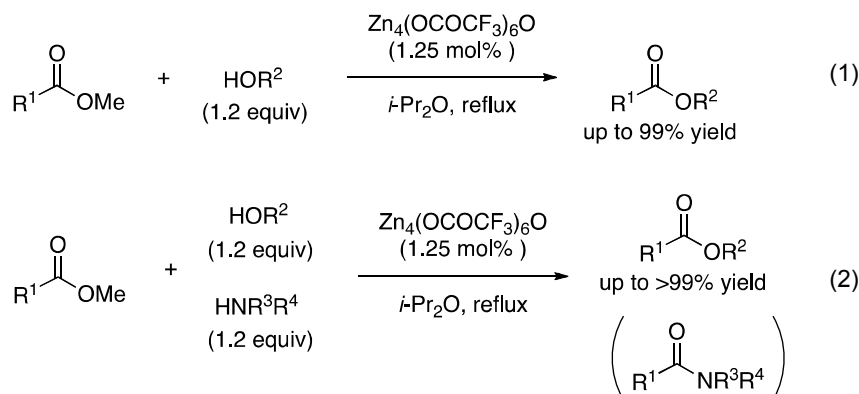
エステルおよびアミドは、医薬品や機能性材料などに多く見られる重要な官能基である。これらは、酸ハロゲン化物あるいは酸無水物を用いたアルコールまたはアミンのアシル化反応により合成されるが、化学量論量以上の塩が廃棄物として副生する。また、カルボン酸とアルコールまたはアミンの縮合反応では化学量論量の縮合剤が必要であり、縮合剤由来の廃棄物が生成する。そのため、有機スズなどを触媒とすることによりエステルのカルボニル基を活性化することで、エステルとアルコールのエステル交換反応が研究されてきた。われわれは、トリフルオロアセテート架橋亜鉛四核クラスター錯体 **1** を触媒として用いることによりメチルエステルのエステル交換反応が温和な触媒反応条件で進行するだけでなく、アミノ基の共存条件において、求核性に劣る水酸基を選択的にアシル化することに成功していた (スキーム 1)。このような特異な選択性が、亜鉛以外の金属カルボキシレートによっても進行し、2核コバルト触媒種による触媒-アルコール-エステルの三重複合体を経由したミカエリスメンテン機構反応機構で進行することを見いだした。さらに、ごく最近、マンガン錯体触媒を用いることにより3級アミドのC-N結合のアルコールによる切断反応が進行し、エステルが合成できることを見いだした。反応機構を含めて紹介する。

Scheme 1. Transesterification of Methylsters with Various Functional Groups

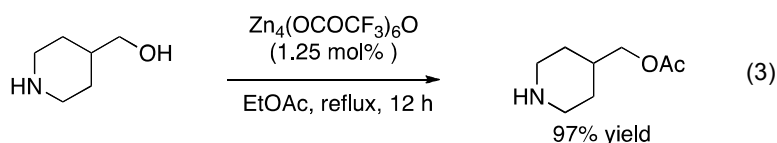


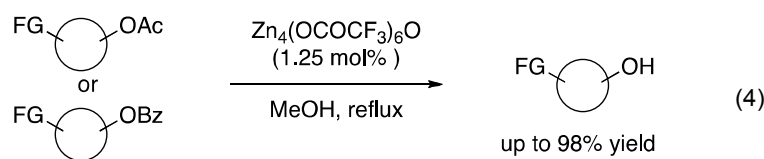
亜鉛四核クラスター錯体 1 のよる触媒的エステル交換反応

亜鉛四核クラスター錯体 **1** 存在下、ジイソプロピルエーテル加熱還流条件において種々のメチルエステルとアルコールとのエステル交換反応が効率的に進行することを明らかにした (式1)。本反応条件は、中性かつ温和であることから種々の官能基を損なうことなく対応するエステルが得られた。さらに、無溶媒条件下 1 mol スケールにおいてもエステル交換反応は円滑に進行した。さらに、求核性に優るアミン存在下においても水酸基が選択的にアシル化されることを見いだした (式2)。

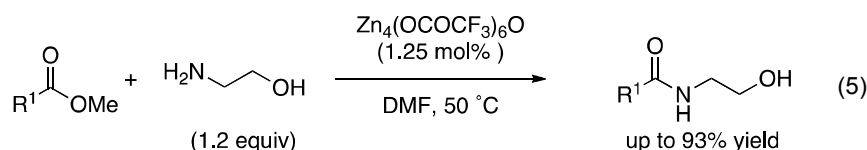


触媒 **1** 存在下、種々のアルコールを酢酸エチル中で加熱還流するのみで反応は円滑に進行し、高い官能基共存性を有してアセチル化反応が進行することを見いだした。酢酸エチルとの反応の特徴として、(1) 脂肪族水酸基とフェノール性水酸基の両方を有する基質に適用したところ脂肪族水酸基のアセチル化が選択的に進行することや(2) 過剰量の酢酸エチル存在下でもアミノアルコールの水酸基を選択的にアシル化することを見いだした (式3)。逆に、触媒 **1** 存在下、メタノール中で加熱還流することでエステル結合の開裂が中性条件で進行し、*o*-アセチル基や *o*-ベンゾイル基の脱保護が進行した (式4)。





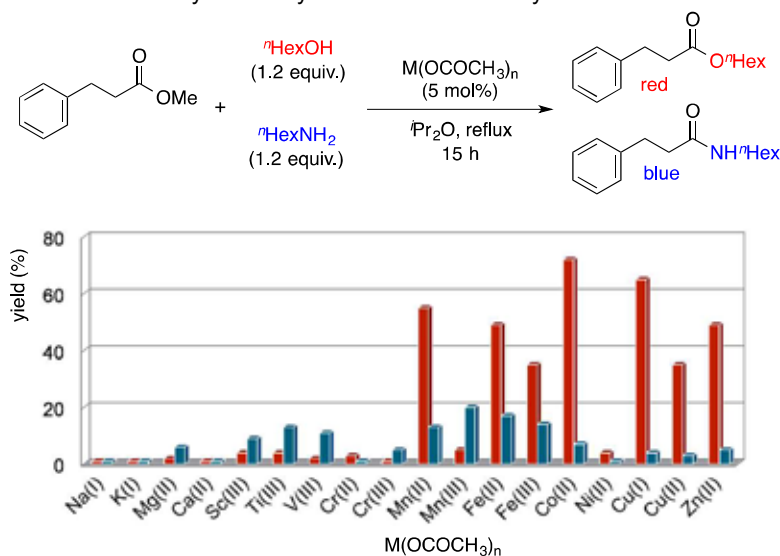
β -アミノエステルは、分子内に求核性の高いアミノ基を有することから容易に分子内アシル転移が進行し、 β -ヒドロキシアミドとなる。このことを利用しエステルと β -アミノアルコールの触媒的エステル交換反応を行うことで続く分子内アシル転移によりアミド結合が形成されることを見いだした (式5)。



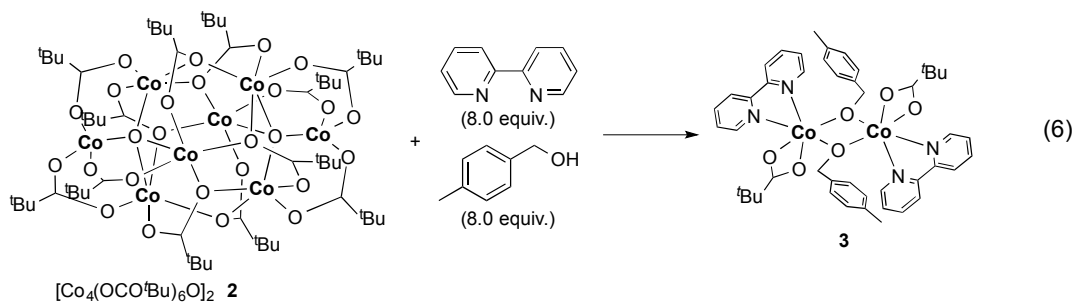
コバルト 8 核クラスター錯体 2 による触媒的エステル交換反応

様々な第一周期遷移金属のカルボキシレート化合物を触媒とし、水酸基とアミノ基の共存系におけるアシル化反応の化学選択性を調べたところ、亜鉛だけでなく後周期遷移金属塩を用いたときに水酸基選択性が発現することが明らかとなった (スキーム 2)。

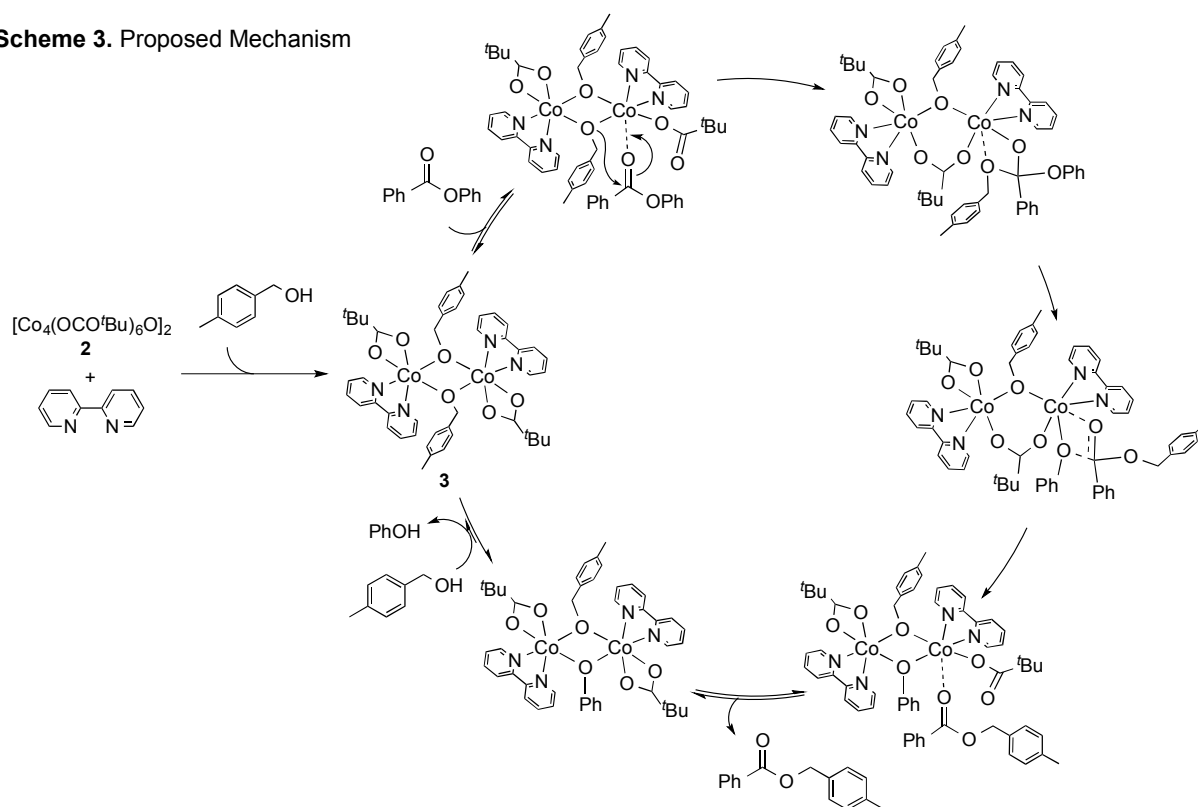
Scheme 2. Catalytic Activity and Chemoselectivity of Various Acetates



最も優れた触媒活性および水酸基選択性を示したコバルト 8 核クラスター錯体 2 に対して、2,2'-ビピリジンおよび基質であるアルコールを添加したところ、アルコキシド架橋コバルト二核錯体 3 を鍵中間体として単離することに成功した (式 6)。8 核クラスター錯体 2 の架橋酸素配位子がアルコールの水素を引き抜き、触媒活性なアルコキシド錯体 3 が生じたと考えられる。速度論解析により錯体 3 は触媒-アルコール-エステルの三重複合体を経由したミカエリスメンテン機構でエステル交換反応を触媒しており、アミノペプチダーゼやホスファターゼなどの金属酵素と極めて似通った基質活性化機能を有することが判明した (スキーム 3)。



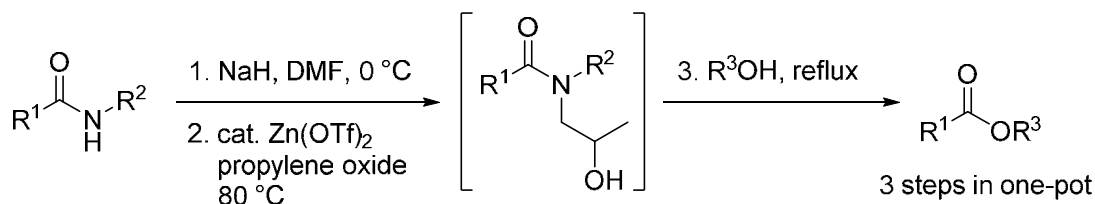
Scheme 3. Proposed Mechanism



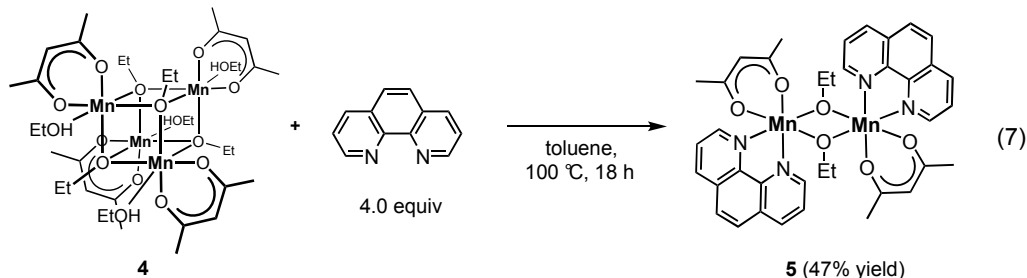
亜鉛およびマンガン錯体触媒を用いることにより 3 級アミドの C-N 結合切断反応

アミド化合物は、強固な炭素-窒素結合からなる非常に安定な化合物であり、その結合切断を伴う変換反応は、**Scheme 4. One-pot Esterification of Secondary Amides** 原子上にβ-ヒドロキシエチル基を持つアミド化合物は、式 5 の逆反応として、*N,O*-アシル転移が起こることから、亜鉛トリフラート触媒により、温和な条件下でエステル化される。2 級アミドとエポキシドとの反応によってアミド窒素上にヒドロキシエチル基を導入し、引き続き加アルコール分解反応によりアミド結合切断反応を行うことに成功した。本手法を利用することで、C-H 結合官能基化反応の優れた配向基として知られる 8-キノリニルアミド等の 2 級アミドのヒドロキシエチル化を経由するエステル化反応を、one-pot 反応条件で達成できることを見いだした (スキーム 4)。

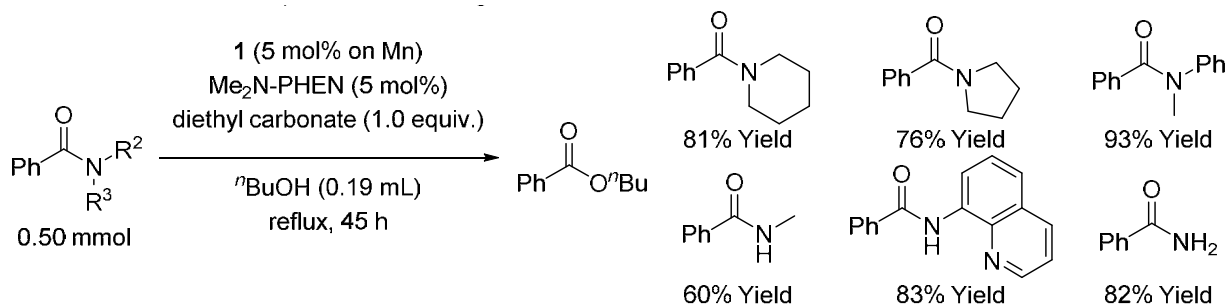
Scheme 4. One-pot Esterification of Secondary Amides



さらに、我々は、ごく最近、アルコキシ架橋マンガン 4 核キュバン型錯体 $[\text{Mn}(\text{acac})(\text{OEt})(\text{EtOH})]_4$ (**4**) と窒素二座配位子を組み合わせた触媒系が、種々の単純な第 3 級アミドの触媒的エステル化反応に高い活性を示すことを見出した。また、錯体 **4** と 1,10-フェナントロリンの当量反応により、本触媒的エステル化反応の鍵中間体の一つであるアルコキシ架橋マンガン 2 核錯体 $[\text{Mn}(\text{acac})(\mu\text{-OEt})(\text{phen})]_2$ (**5**) を単離、同定した (式 7)。求核剤として用いるアルコールも種々の第 1 級、および第 2 級アルコールに対して適用可能であった。加えて、ピペリジンやピロリジン由来のアミドのように、脱離するアミンの沸点がより高い基質に対しても、アミン捕捉剤として基質に対して 1 当量のジエチルカーボネートを添加することで、効率的にエステル化が進行することを見出した。また本手法は種々の第 2 級アミド、および第 1 級アミドにも適用が可能であった (Scheme 5)。加えて、錯体 **5** を用いた速度論解析により、本触媒的エステル化反応の反応機構に関する知見も得たので、合わせて発表する。



Scheme 5. Esterification of Various Amides



亜鉛クラスター錯体 **1** の高い触媒活性とユニークな化学選択性を見いだすとともに、**1** の構造類縁体であるピバレート架橋コバルト 8 核クラスター錯体 **2** を用いて水酸基選択的アシル化反応の反応機構を解明することができた。また、アルコキシ架橋マンガン 4 核キュバン型錯体

[Mn(acac)(OEt)(EtOH)]₄ (**4**)とフェナントロリン配位子を組み合わせた触媒系を用いることにより、従来難しいと考えられてきた3級アミドのC-N結合の切断反応を達成することができた。これらの研究結果は、金属酵素によく見られる2核構造が鍵中間体であり、また、関連した反応を生体ないで担っている金属酵素の活性部位にマンガン、コバルト、亜鉛が存在することに関連して興味深い成果と考えている。

本研究は、大嶋孝志教授（現九州大学大学院薬学研究院）、岩崎孝紀博士（現東京大学大学院工学系研究科）、前川雄亮博士（現塩野義製薬）、林結希子博士（現ノリタケカンパニー）、安倉和志博士（現塩野義製薬）、西井祐二（現大阪大学大学院工学研究科）、長江春樹（現大阪大学大学院基礎工学研究科）が中心となって得た成果であり、文献記載の共同研究者を含め記して深謝します。

本発表内容の関連文献

1. H. Nagae, T. Hirai, D. Kato, S. Soma, S. Akebi, and K. Mashima, unpublished results.
2. Y. Nishii, T. Hirai, S. Fernandez, P. Knochel, and K. Mashima, *Eur. J. Org. Chem.*, **34**, 5010-5014 (2017).
3. Y. Nishii, S. Akiyama, Y. Kita, and K. Mashima, *Synlett*, **26**, 1831-1834 (2015).
4. Y. Kita, Y. Nishii, A. Onoue, and K. Mashima, *Adv. Synth. Catal.*, **355**, 3391-3395 (2013).
5. Y. Hayashi, S. Santoro, Y. Azuma, F. Himo, T. Ohshima, and K. Mashima, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 6192-6199 (2013).
6. Y. Kita, Y. Nishii, T. Higuchi, and K. Mashima, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **51**, 5723-5726 (2012).
7. T. Ohshima, Y. Hayashi, K. Agura, Y. Fujii, A. Yoshiyama, and K. Mashima, *Chem. Commun.*, **48**, 5434-5436 (2012).
8. Y. Maegawa, K. Agura, Y. Hayashi, T. Ohshima, and K. Mashima, *Synlett*, **23**, 137-141 (2012).
9. Y. Maegawa, Y. Hayashi, T. Iwasaki, T. Ohshima, and K. Mashima, *ACS Catalysis*, **1**, 1178-1182 (2011).
10. Y. Hayashi, T. Ohshima, Y. Fujii, Y. Matsushima, and K. Mashima, *Catal. Sci. Technol.*, **1**, 230-233 (2011).
11. T. Iwasaki, K. Agura, Y. Maegawa, Y. Hayashi, T. Ohshima, and K. Mashima, *Chem. Eur. J.*, **16**, 11567-11571 (2010).
12. T. Iwasaki, Y. Maegawa, Y. Hayashi, T. Ohshima, and K. Mashima, *Synlett*, **10**, 1659-1663 (2009).
13. T. Ohshima, T. Iwasaki, Y. Maegawa, A. Yoshiyama, and K. Mashima, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 2944-2945 (2008); Highlighted in *Nature*, 452, 415-416 (2008); *Science*, 319, 1163 (2008).
14. T. Iwasaki, Y. Maegawa, Y. Hayashi, T. Ohshima, and K. Mashima, *J. Org. Chem.*, **73**, 5147-5150 (2008).
15. A. Sniady, A. Durham, M. S. Morreale, A. Marcinek, S. Szafert, T. Lis, K. R. Brzezinska, T. Iwasaki, T. Ohshima, K. Mashima, and R. Dembinski, *J. Org. Chem.*, **73**, 5881-5889 (2008).
16. T. Ohshima, T. Iwasaki, and K. Mashima, *Chem. Commun.*, 2711-2713 (2006).

(JSPC 優秀賞 1)

目的に応じた中分子ペプチド原薬 カラム精製工程の製法構築

塩野義製薬（株）CMC 研究本部 製薬研究センター
○越智俊輔, 村田好徳

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

Shunsuke Ochi*, Yoshinori Murata
API R&D Center, CMC R&D Division, Shionogi & Co., Ltd.
1-3, Kuise Terajima 2-chome, Amagasaki, Hyogo, 660-0813, Japan
shunsuke.ochi@shionogi.co.jp

The quality control of API (Active Pharmaceutical Ingredients) is one of the most important points in pharmaceutical manufacturing. In general, the quality of API for clinical use is higher than that for non-clinical use. In the peptide API manufacturing, the key step of quality control is the column purification. Therefore, in order to supply a stable and high-quality peptide API, it is important to establish a manufacturing method of peptide API that not only constructs a robust column purification process with high productivity, but also designs the quality suited to each development stage. This time, we will introduce the detailed construction method of column purification process as a case-study.

原薬製造において品質制御が非常に重要である事は言うまでもない。中分子ペプチド原薬の品質制御において最も重要な工程はカラム精製工程である。そのため高品質な中分子ペプチド原薬を安定供給するためには堅牢で生産性の高いカラム精製条件の構築が必要である。加えて、開発段階の原薬製造においては非臨床試験用や臨床試験用など原薬の使用用途に応じた品質設計も重要である。

今回我々は中分子ペプチド原薬の品質設計をどのように実施しているのか、通常の低分子原薬製造では実施しない、カラム精製工程をどのように製法設定しているのか、について実例を用いて紹介する。

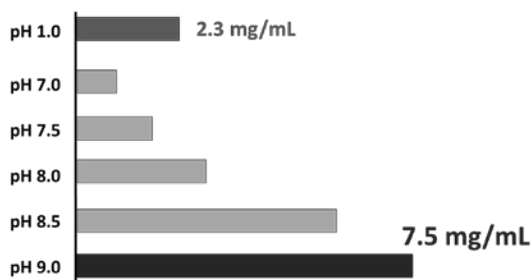
カラム精製工程を製法設定する上で高品質なペプチドを得るためには精製に用いる充填剤と移動相の組み合わせが重要となる。しかし、堅牢で生産性の高い製造法を構築するためには不純物と目的物の分離能が高いだけでは不十分である。そこで我々は以下に示す4項目を考慮しながらカラム精製工程の製法設定を行う事で、堅牢で生産性の高い高品質なペプチドを安定供給可能な製造法へと効率よく導く事ができると考えた。

1. カラム注入液や精製液中のペプチドの溶解性や安定性
2. 1回あたりのカラム精製で注入可能なペプチド量
3. 不純物分離能が高いカラム充填剤と移動相の組み合わせ
4. カラム耐久性と溶出挙動の再現性

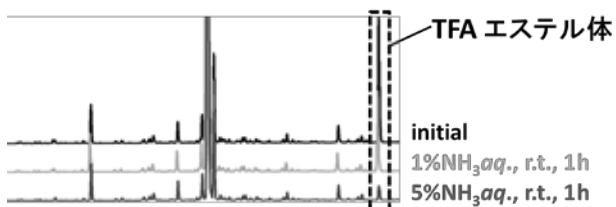
カラム注入液や精製液は実製造では長期間保管する場合も考えられ、これらの溶液が不安定である場合品質制御が困難になる。また1回のカラム精製で注入できるペプチドの量が多い程カラム精製の回数が減少し生産性の向上につながる。カラム耐久性や溶出挙動の再現性等についても安定した品質のペプチドを安定供給するためには必須である。以下に各項目について実例を用いて詳細を説明する。

1. カラム注入液や精製液中のペプチドの溶解性や安定性

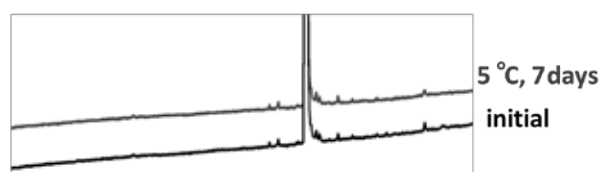
カラム注入液や精製液中の溶解性が悪いとカラム内でのペプチドのつまりやペプチドの析出、ゲル化などを引き起こす可能性がある。そのため溶解性を確認する事である程度移動相の種類等の目星を付ける事ができる。あるペプチドの各 pH における溶解度を測定した結果を以下に示す。



このペプチドの場合、0.1%TFA 水等の pH 1 程度の酸性条件と比較して pH 9 の塩基性条件の方が溶解性の良い事がわかる。この結果を基にカラム注入液やカラム移動相の種類を検討し、各溶液の安定性を確認した。



カラム注入液



精製液

カラム注入液の安定性を確認したところ、目的物の分解は認められなかった。しかし目的物上の水酸基と樹脂からの切り出し操作時に使用した TFA がエステル化した不純物である TFA エステル体が塩基性溶液中で分解し目的物へ誘導される事がわかった。この結果から目的物が分解せず、TFA エステル体が比較的早く加水分解される 5%NH₃ 水をカラム注入液として用いる事とした。

精製液は実製造では長期間保管する場合も考えられるため1週間保管した安定性を確認した。その結果、非常に安定であり長期保管中に固体化やゲル化等も起こらない事が確認できた。

2. 1回あたりのカラム精製で注入可能なペプチド量

実製造に用いるカラムの大きさにもよるが、弊社で製造する場合、精製は複数回に分けて実施する事が多い。そのため、一度にカラムに注入可能な量が増えるほどカラム精製回数が減り生産性向上につながる。

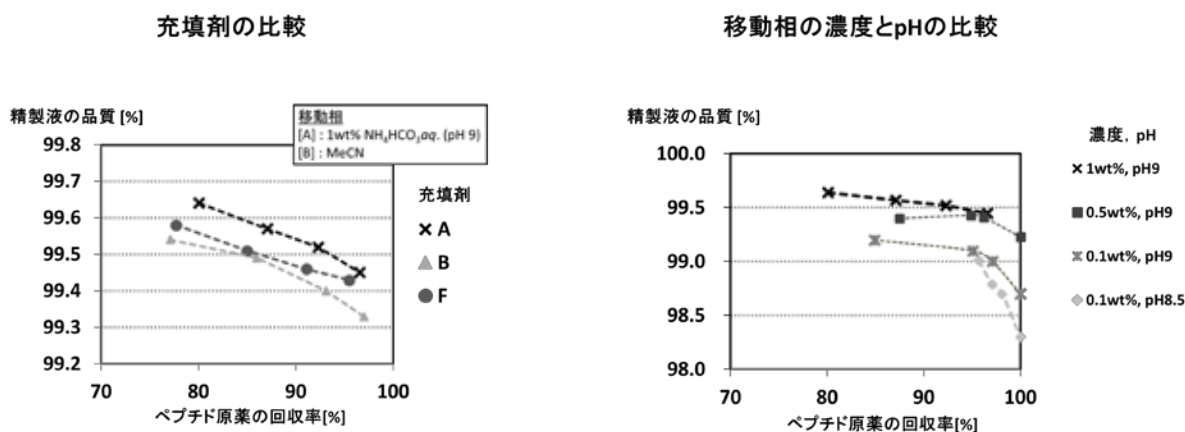
上述の通り本ペプチドは酸性条件と比較し塩基性条件下で良好な溶解性を示しており、実際に酸性条件の移動相を用いてカラム精製した場合には50mg/20mLCV*以上ペプチドを注入するとカラム内でペプチドがつまり精製不可である事がわかった。それに対しpH 9の移動相を用いてカラム精製を行ったところ250mg/20mLCV*でも精製可能である事がわかった。すなわち酸性条件と比較し塩基性条件下で精製すると生産性が5倍になる事がわかった。

*CV : Column Volume

3. 不純物分離能が高いカラム充填剤と移動相の組み合わせ

カラム精製による不純物除去において最も重要なのが充填剤と移動相の組み合わせであるが、その組み合わせは数多く存在する。しかし、安定性や溶解性、カラム注入量から塩基性条件での精製が理想である事がわかったため、塩基性条件の移動相およびpH 9に耐性のあるカラムのみに絞り精製条件の検討を行った。

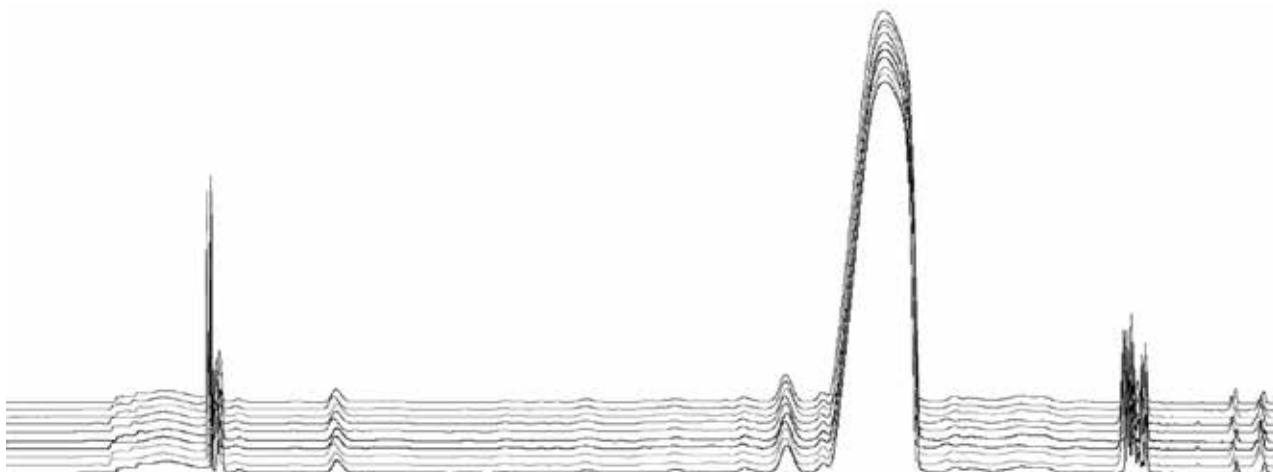
充填剤、移動相の精製効果に関する評価は以下のグラフを用いて行った。



上記のグラフは横軸にペプチド原薬の回収率（精製液中のペプチド量 / 注入したペプチド量）、縦軸に精製液の品質を表している。すなわちグラフの右上に行くほど回収率が高く精製液の品質も良く、精製効果の高いカラムや移動相という事になる。これらの結果から充填剤 A を用い 1wt% NH₄HCO₃ 水 (pH 9) / アセトニトリルを移動相として用いた場合に最も品質、生産性の良い条件であるとわかった。

4. カラム耐久性と溶出挙動の再現性

カラム耐久性や溶出挙動の再現性等についても安定した品質のペプチドを安定供給するためには必須である。これらを確認するためには同じ条件で繰り返しカラム精製を実施しその溶出挙動に再現性があるかを確認する必要がある。

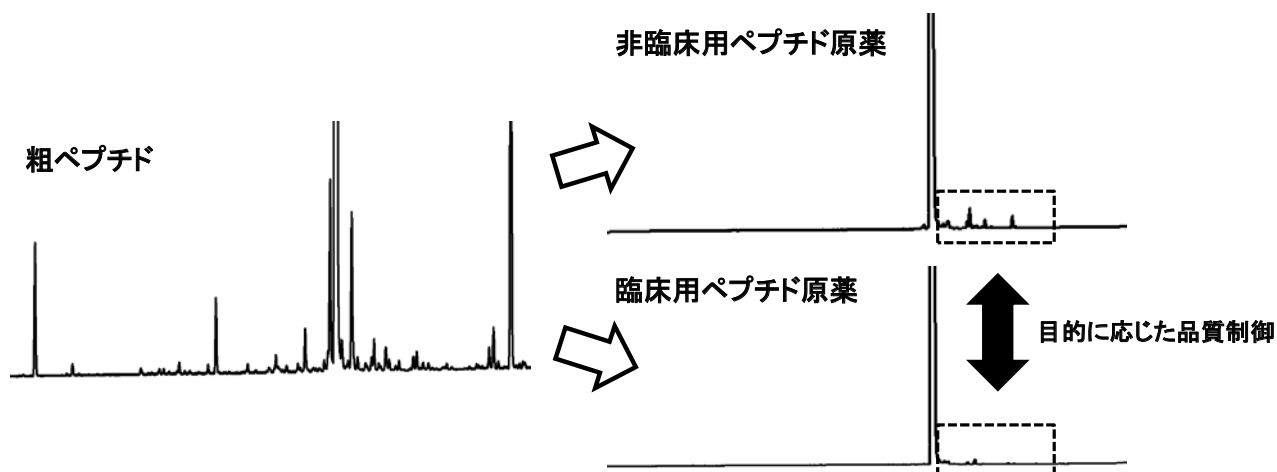


本ペプチドにおいても同じ条件で十数回繰り返し精製を行ったが上図の通り溶出挙動に変化はなく安定している事が確認できた。

まとめ

以上の項目を検討する事で無駄なく効率的にカラム精製工程の製法設定を行う事が可能である。

また、開発段階の原薬製造においては堅牢な製造法設定に加えて、使用用途に応じた品質設計も重要である。すなわち毒性試験等の非臨床用試験で用いる原薬については、ある程度不純物を含んだ品質設計にする事で不純物を含めた毒性を確認する事が出来る。一方、臨床試験で用いる原薬は高品質で安定した品質の原薬である事が望ましい。本発表ではこれらを達成するための品質制御方法についても併せて報告する。



トリアジンを基盤とした単離可能なエポキシ化剤 Triazox の開発

¹金沢大院医薬保, ²神戸学院大学薬

○別役樹¹・五十嵐佑貴¹・山田耕平¹・北村正典¹・平田紘基¹・日置和人²・国嶋崇隆¹

Development of an isolable epoxidizing reagent based on triazine: Triazox

Tatsuki Betsuyaku^{1*}, Yuki Igarashi¹, Kohei Yamada¹, Masanori Kitamura¹, Koki Hirata¹, Kazuhito Hioki²,
Munetaka Kunishima¹

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Institute of Medical, Pharmaceutical, and Health Sciences,
Kanazawa University, Kakuma-machi, Kanazawa 920-1192, Japan.

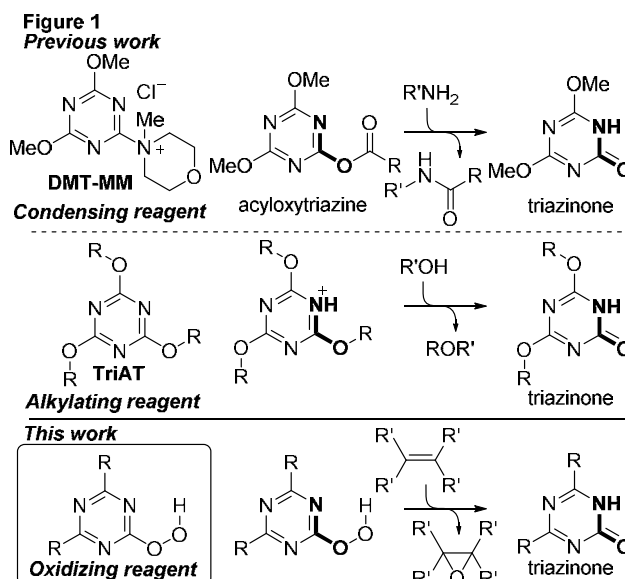
²Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobe Gakuin University, 1-1-3 Minatojima, Chuo-ku, Kobe 655-8586,
Japan

kunisima@p.kanazawa-u.ac.jp

We have developed a novel triazine-based oxidizing reagent, Triazox. The reagent can be synthesized from inexpensive starting materials and is a bench-stable solid that is isolable in pure form. Epoxidation of alkenes possessing acid-sensitive functionalities using Triazox proceeded to give the corresponding epoxides in good yields. These features indicate that Triazox is a practically useful oxidizing reagent.

【背景・目的】メタクロロ過安息香酸 (*m*CPBA)¹⁾やジメチルジオキシラン (DMDO)²⁾は、汎用される有用な酸化剤であるが、それぞれに実用面で長所と短所がある。*m*CPBA は長期保存が可能であるが、反応と共に生ずる 3-クロロ安息香酸が比較的強い酸であるため、基質によっては適用が困難な場合がある。DMDO は中性条件で進行する温和な酸化剤であるが、合成が煩雑で用時調製が必要である。他にも、多くの過酸化物が開発されているが、いずれも基質の存在下 *in situ* で発生・使用するものであり、安価に合成可能・長期保存が可能な純粋な結晶で、温和な条件で進行する理想的なエポキシ化剤の開発が求められる。

当研究室ではトリアジンを基盤とした種々の反応剤を開発しており、いずれも安価に合成可能で安定に取り扱うることができる実用的な反応剤である (Figure 1)^{3,4)}。これらの反応剤の進行は、トリアジニルオキシ構造と、より安定なトリアジノン構造の互変異性体間のエネルギー差に基づいている。我々は、トリアジニルヒドロペルオキシドも同様に、優れた物性、反応性を



有する酸化剤になると考え、研究を行った。

【結果・考察】《トリアジン型酸化剤の合成》2-クロロ-4,6-ジフェニル-1,3,5-トリアジン (CDPT) に対して過酸化水素アニオンを作用させることで、目的の 2-ヒドロペロキシ-4,6-ジフェニル-1,3,5-トリアジン (Triazox) を収率 78% で得ることができた (Scheme 1)。Triazox は空気中で取り扱うことができる単離可能な針状結晶であり、冷凍保存可能である。また、反応共生物であるトリアジンの pK_a (>6.59) は比較的高いことから、*m*CPBA よりも中性に近い条件で反応が進行すると考えられる。以上より、Triazox は *m*CPBA や DMDO と比較して、実用的な酸化剤と言える (Table 1)。

《溶媒検討》三置換アルケン **1a** に対して塩化メチレン中、Triazox を 1.1 当量作用させたところ、速やかに反応は進行し、目的のエポキシド **2a** を収率 95% で得ることができた (entry 1, Table 1)。更に、多くの汎用溶媒中においても高収率でエポキシドが得られることが明らかとなった (entries 2-4)。

《様々なアルケンのエポキシ化》*cis*-,*trans*-スチルベン **1b,1c** のエポキシ化は立体特異的に進行した (Table 3, entries 1,2)。一置換アルケン **1d** でも収率よく目的物が得られたが、より電子不足な桂皮酸エステル **1e** のエポキシ化は中程度の収率であった (entries 3,4)。PMB 基で保護したシナミルアルコール **1f** のエポキシ化は脱保護を伴うことなく目的物を与えた (entry 5)。シクロヘキサノール **1g** に対しては隣接基関与により *cis*:*trans*=81:19 の立体選択性でエポキシ化が進行し、更に LiClO₄ 存在下、0°C で反応させることで、選択性は 94:6 に向上した (entries 6,7)。グリコール **1h** 及び目的物であるエポキシド **2h** は酸性条件で容易に分解するため、**1h** のエポキシ化は一般的に DMDO を用いて行われるが、Triazox を用いても 74% の収率で **2h** を得ることができた (entry 8)。

【結論】我々は、トリアジン型酸化剤 Triazox を開発し、安定性・操作性・反応性に優れた実用的酸化剤であることを明らかにした⁵⁾。本発表では DSC 測定による安定性の議論、Baeyer-Villiger 酸化への応用、推定反応機構の考察についても述べる予定である。

【参考文献】(1) H. Hussain *et al.*, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 12882. (2) R. W. Murray, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1187. (3) M. Kunishima *et al.*, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13159. (4) K. Yamada *et al.*, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5026. (5) K. Yamada, Y. Igarashi, T. Betsuyaku, M. Kitamura, K. Hirata, K. Hioki, M. Kunishima *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2015.

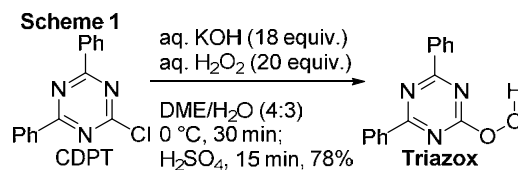
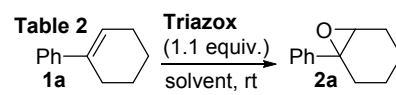
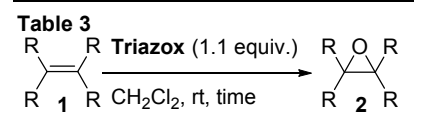


Table 1 従来の酸化剤とTriazoxの比較

	<i>m</i> CPBA	DMDO	Triazox
入手	購入可	用時調製	安価に合成可能
保存	冷凍保存可	不可	冷凍保存可
性状	含水の固体 (純度: 約80%)	アセトン溶液 (約10 mM)	結晶
共生物	3-クロロ安息香酸 (pK_a : 3.83)	アセトン (中性)	トリアジン (pK_a : >6.59)



entry	solvent	time (h)	yield (%)
1	CH ₂ Cl ₂	1	95
2	toluene	1	96
3	AcOEt	1	94
4	MeCN	3	94



entry	product	time, yield
1		2b 8 h, 93%
2		2c 8 h, 92%
3		2d 8 h, 92%
4		2e 72 h, 64%
5		2f 6 h, 97%
6		2g 1 h, 97%
7 ^a		<i>cis</i> : <i>trans</i> =81:19
7 ^a		24 h, 94%
7 ^a		<i>cis</i> : <i>trans</i> =94:6
8 ^b		2h 1 h, 74%

^a LiClO₄ (1.0 equiv) was added.
^b Toluene was used as a solvent.

(JSPC 優秀賞 3)

マロン酸ジアルキルをプロトン源とする水素化ホウ素ナトリウムを用いた
グルコース型酸素官能基配置シクロヘキセノンのダブル還元反応

中外製薬(株) 製薬研究部合成
村形政利・○木村昌寛

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

Masatoshi Murakata, Masahiro Kimura*

API Process Development Dept., Chemical Technology, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

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

kimuramsh@chugai-pharm.co.jp

Carbasugars have been well known as stable sugar mimics. Considering practical production, we developed the stereoselective double reduction of 3-benzylloxymethyl-4,5,6-tribenzyloxy-2-cyclohexenone **2** to afford tetra-O-benzyl-5a-carba- α -D-glucopyranose **1**. We found that the reduction of **2** in the presence of diethyl malonate in NaBH₄-pyridine system afforded **1** effectively. The effects of diethyl malonate were found to be remarkable. The reaction without diethyl malonate gave tri-substituted phenol **4** as a side product predominantly. The method presented here is a simple, and does not require toxic reagents, expensive reagents and drastic conditions.

グルコース型酸素官能基配置シクロヘキセノールは、有機合成化学上有用な pseudo-sugar の一つである。本化合物はグルコースと同様の甘さを示すことが知られており¹⁾、生体内でグルコース類縁体としてふるまうことが期待されている²⁾。また、グルコースに比べて修飾がより容易であることから、生体内グルコース誘導体の機能研究や、糖構造を有する活性化合物の炭素類縁体合成等に幅広く使用されている。たとえば、糖鎖構造を有するスフィンゴ脂質の体内機構の解明³⁾、細菌感染由来の毒素物質研究における化合物群の合成に活用されている⁴⁾ (Figure 1)。

また、近年、ナトリウム・グルコース共輸送体 2 (SGLT2) 阻害剤が、腎尿細管におけるグルコースの再吸収を阻害して、血液中の過剰なグルコースを尿中へ排出させ、血糖を低下させることから、選択的な SGLT2 阻害作用を有するさまざまな化合物の研究がなされている。グルコース型酸素官能基配置シクロヘキセノール **1** は、このような SGLT2 阻害作用を指向した 5a-carba- β -D-glucopyranose 誘導体、および、C-aryl 5a-carba- β -D-glucopyranoside 誘導体を合成する際の重要な中間体にも成りえる⁵⁾ (Figure 1)。

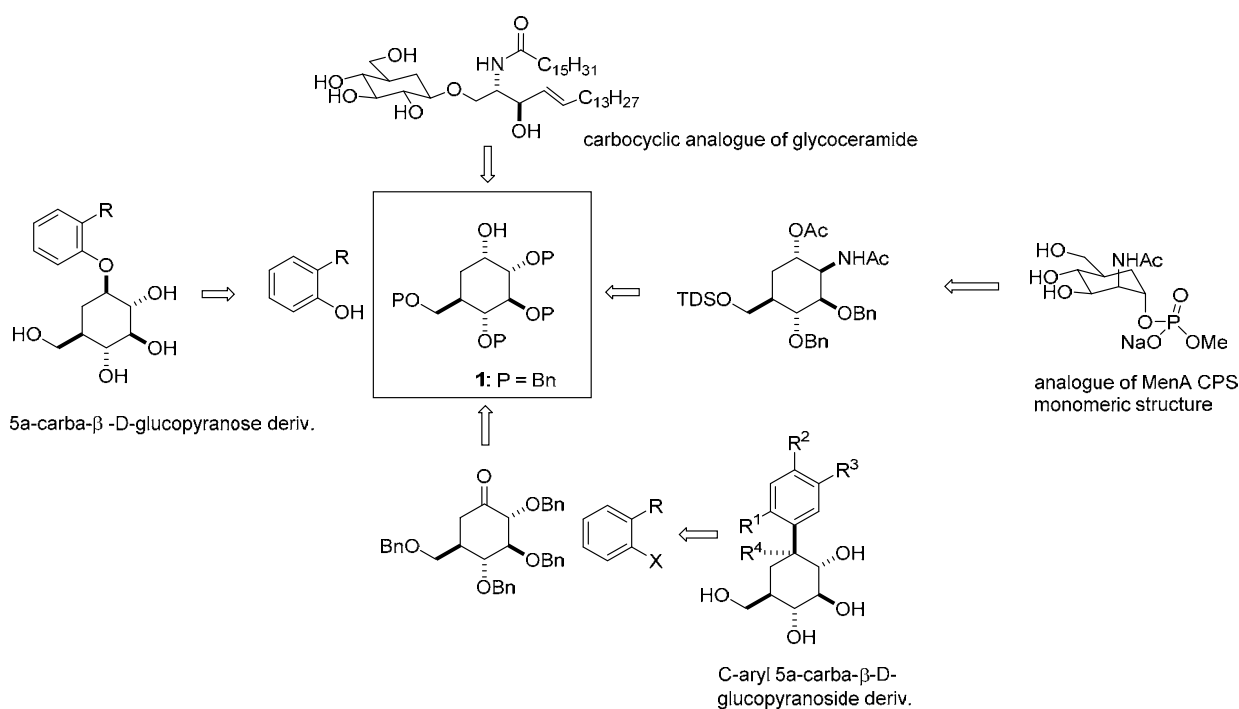
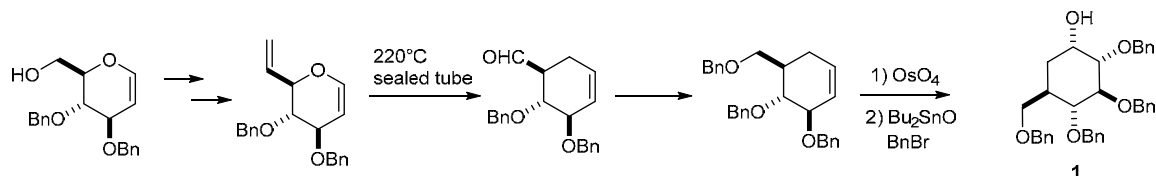


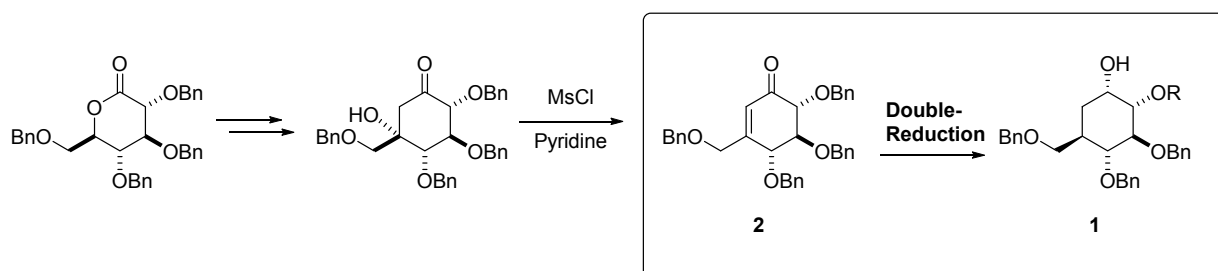
Figure 1

これまでに、**1**の合成法が幾つか報告されているが^{3,6}、それらの多くは、工程数が長く、過酷な反応条件が必要とされたり、用いる試薬の安全性に欠ける場合があった。代表的な合成例を Scheme 1 に示した。



Scheme 1

そこで今回、**1**は、3-benzyloxymethyl-4,5,6-tribenzyloxy-2-cyclohexenone (**2**)の二重結合とカルボニル基のダブル還元により得るのが簡便で効率的であると考えて、その検討を行った (Scheme 2)。エノン**2**は、グルコノラクトンから容易に誘導可能なアルコール⁷から合成可能である。



Scheme 2

はじめに、金属ヒドリドによるエノン **2** の還元反応を検討した。結果を Table 1 に示した。メタノール中、水素化ホウ素ナトリウム (NaBH₄) を用いた反応では、カルボニル基の還元体 **3/epi-3** (1,2-還元体)を与えたのみで、目的としたダブル還元生成物は得られなかった (entry 1)。また、1,2-還元
の立体選択性も低い結果となった。

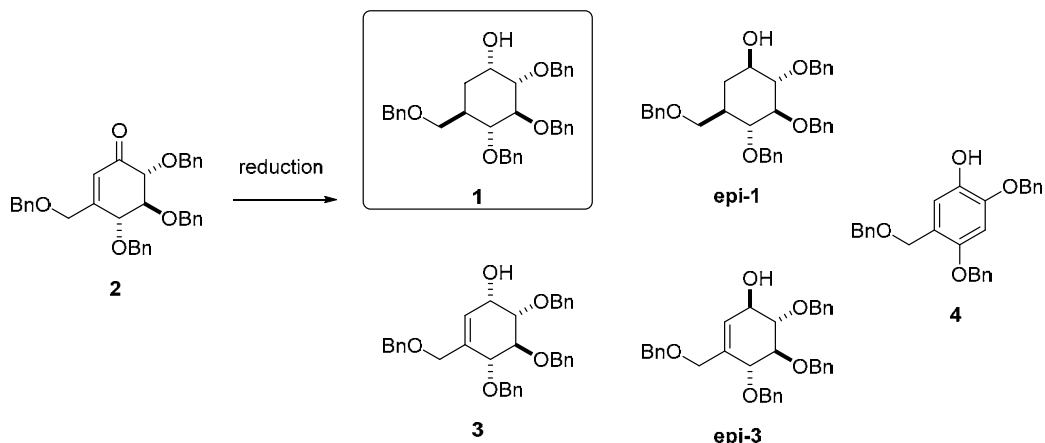


Table 1

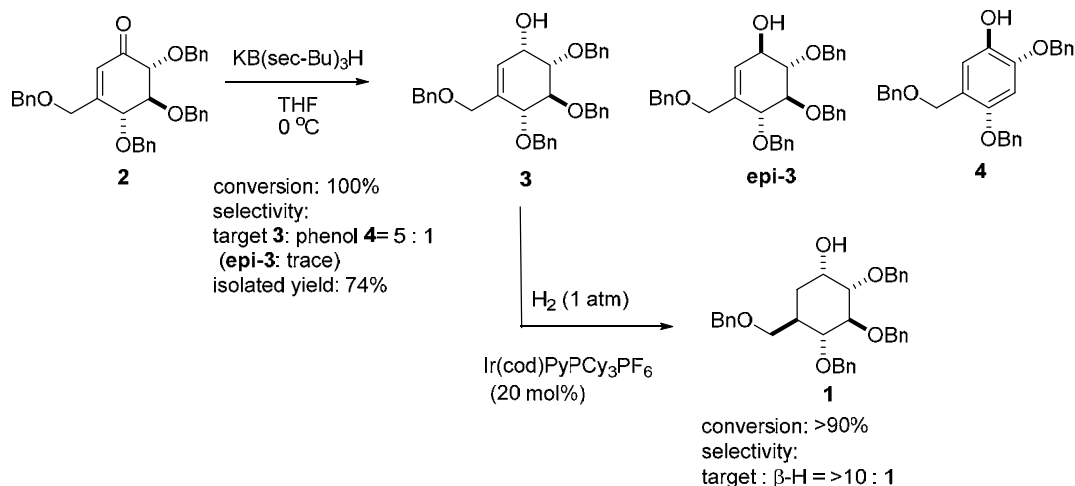
entry	reagent	solvent	products
1	NaBH ₄	MeOH	3 / epi-3 (2:1)
2	NaBH ₄	EtOH-DME	1 / 3 / epi-3 (1:10:10)
3	NaBH ₄	DME	1 / epi-1 / 3 / epi-3 / 4 (2:2:4:6:1)
4	NaBH ₄	pyridine	1 / 4 (1:2), trace epi-1
5	BH ₃	THF	3 / epi-3 (4:3)
6	Ph ₃ CuH	THF	4
7	LiB(<i>s</i> -Bu) ₃ H	THF	3 / 4 (5:1), trace epi-3
8	KB(<i>s</i> -Bu) ₃ H	THF	3 / 4 (5:1), trace epi-3

The reactions were carried out by use of 2 equivalent of NaBH₄ at 0 °C.

溶媒を DME に変更したところ、望むダブル還元体 **1** は得られたものの、1,2-還元体 **3** の生成と、芳香化したフェノール **4** も生成した (entry 3)。ピリジン溶媒として用いた場合にも、ダブル還元体 **1** とフェノール **4** が生成した(entry 4)。BH₃還元では、フェノール **4** は生成しなかったが(entry 5)、Ph₃CuH を用いると **4** の生成が顕著となった(entry 6)。Selectride を用いると **4** が生成したものの、1,2-還元体 **3** が優勢となった(entries 7 and 8)。

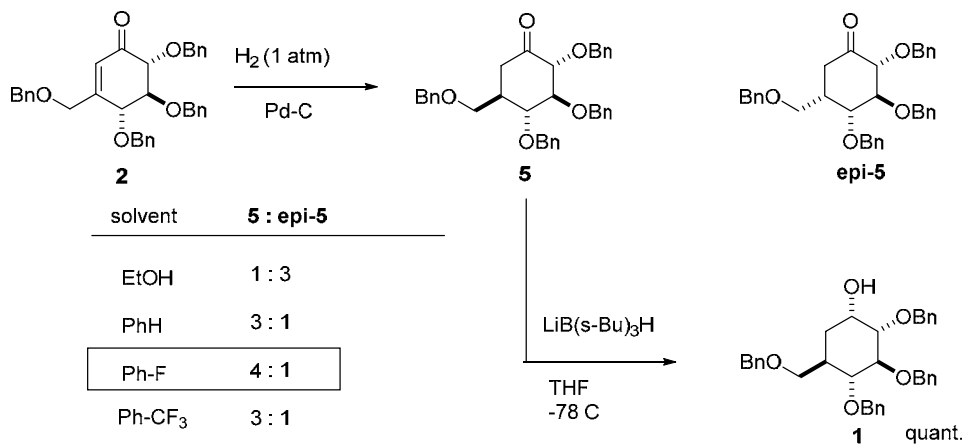
Selectride を用いた場合には **4** の生成量が少なかったため、得られた **3** を接触還元にて、目的

物 **1** を得ることを考えた (Scheme 3)。そこで、**3** の二重結合を立体選択的に水素添加すべく触媒検討を種々行ったところ、Crabtree 触媒 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{PyPCy}_3\text{PF}_6]$ を用いたときにのみ望む立体化学を有する還元体が得られた。しかし、触媒が高価であることに加えて、反応完結には 20 mol% の触媒を使用しなければならなかった。



Scheme 3

Selectride のカルボニル基還元を選択性が良かったので、次の手段として、エノン **2** の二重結合を先に水素添加して生成する飽和ケトンを選択ride還元を付すことを考えた (Scheme 4)。しかし、エノン **2** の二重結合の還元反応は、望む立体化学を有するケトン **5** の他にそのエピマー体をかなりの量で生成した。溶媒効果を期待して検討したが、フルオロベンゼンを溶媒としたときに、ケトン **5** と **epi-5** が最高で 4:1 の比を与えたにとどまった。



Scheme 4

既に上述したように、エノン **2** のピリジン溶媒中での NaBH_4 の反応 (entry 4 in Table 1) は、副生成物であるフェノール体 **4** が生成したものの、1,2-還元体 **3** を与えずにダブル還元体 **1** が得られた。このことは、**4** の生成を抑制することができれば、目的とするダブル還元体 **1** が効率良く得られる

ことを示唆していると考えて、ピリジン溶媒中での NaBH_4 の反応に再度着目した。そこでまず、フェノール体 **4** の生成機構を以下のように推定した (Figure 2)。フェノール体 **4** の生成は、1,4-還元の後には生じたエノレートが、未反応のエノン **2** の α 位脱プロトンを経由してプロトン交換を起こした後に、脱離を伴って芳香化したものと考えた。そこで、エノレートと未反応の **2** とのプロトン交換を抑制する為に、還元剤とは反応せず、且つ、エノン **2** より酸性度が大きくプロトン供給体となりえる活性メチレン化合物を添加することを考えた。結果を Table 2 に示した。

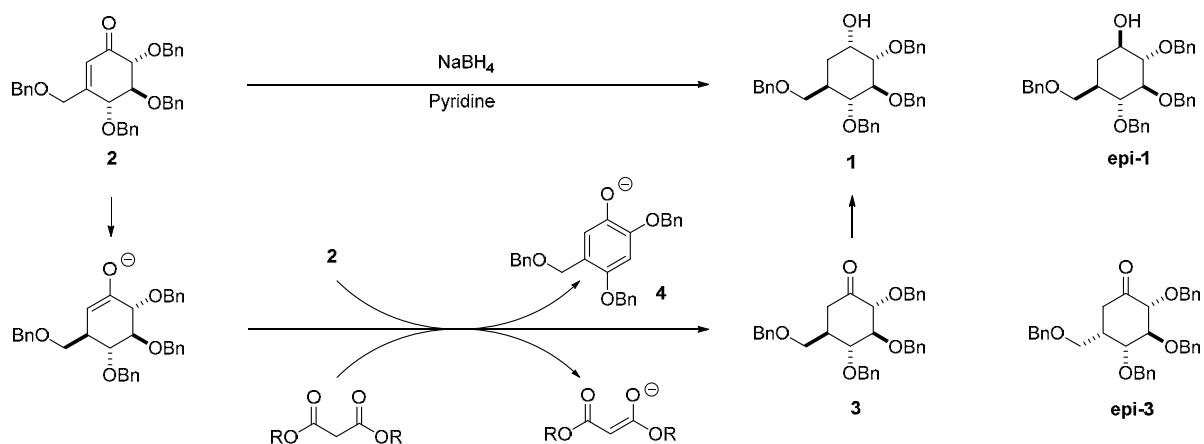
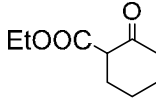


Figure 2

Table 2. Reduction of enone **2** with NaBH_4

entry	solvent	additive	products
1	pyridine	none	1 / 4 (1:2), trace epi-1
2	DME	pyridine (3 eq)	1 / epi-1 / 4 (5:1:10)
3	pyridine	$\text{CH}_2(\text{COOEt})_2$ (5 eq)	1 / epi-1 (9:1)
4	DME	$\text{CH}_2(\text{COOEt})_2$ pyridine (each 3 eq)	1 / epi-1 (6:1) 1 : 86% isolate yield
5	DME	$\text{CH}_2(\text{COOEt})_2$ (3 eq)	1 / epi-1 / 3 / epi-3 (1:2:2:2)
6*	DME	 (3 eq) Pyridine (7.5 eq)	1 / epi-1 / 4 (7:1:5)
7	DME	$\text{CH}_2(\text{CN})_2$ (3 eq) Pyridine (3 eq)	1 / epi-1 (2:1) low yield
8	DME	$\text{CH}_2(\text{COOtBu})_2$ (3 eq) pyridine (3 eq)	1 / epi-1 / 4 (4:1:1)

The reaction was carried out by use of 2 equivalent of NaBH_4 at 0 °C unless otherwise noted.

*5eq. of NaBH_4 was used

ピリジン溶媒中で、5 当量のマロン酸ジエチル共存下に NaBH_4 反応に付したところ、期待した通り、フェノール **4** は生成せず、**1** / *epi-1* (9:1)の比率で得ることに成功した (entry 3)。スケールアップと後処理の簡便さを考慮して、溶媒を DME とし、3 当量のピリジンとマロン酸ジエチル共存下に NaBH_4 で処理したところ、望む化合物 **1** が単離収率 86%で得られた (entry 4)。ピリジンを添加せずに DME 溶媒で反応させたところ、**4** の生成は抑えられたが、1,2-還元も生成した (entry 5)。以上の結果より、1,4-還元を選択性向上にピリジンが関与し、中間体アニオンに起因する不純物抑制にマロン酸エステルが寄与していると考えている。

使用するプロトン供与体として、ケトエステル型を用いたが、マロン酸ジエチルに比べ、**4** の生成を十分に抑制することができなかつた (entry 6)。この際、反応を完結させるには 5 当量の NaBH_4 が必要であったことから、添加したケトエステルが還元されたものと推定している。また、マロニトリルを用いた場合には、複雑な副生成物を伴った (entry 7)。マロン酸誘導体を用いた場合においても、立体的に嵩高い試薬を用いると、フェノール誘導体が副生することがわかつた (entry 8)。これは、立体障害によりプロトン供与が効率的におこなわれず、**2** からの脱プロトンと競合してしまうためと考えている。

本手法で添加しているマロン酸ジエチルは加水分解することで、容易に除去可能である (Figure 3)。2 種の還元反応を一工程ワンポットで行い、且つ、後処理の簡便さも考慮されている本手法は、有用なプロセス化学の手法と考えている。

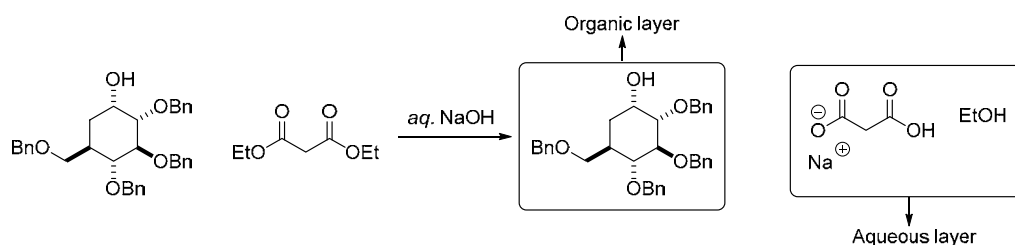


Figure 3

References

- (1) T. Suami, S. Ogawa, T. Toyokuni, *Chem. Lett.*, **1983**, 611.
- (2) J. Okuda, T. Taguchi, T. Suami, S. Ogawa, *Anal. Biochem.*, **1987**, 162, 378.
- (3) H. Tsunoda, S. Ogawa, *Liebigs Ann*, **1995**, 267.
- (4) L. Toma, L. Legnani, A. Rencurosi, L. Poletti, L. Lay, G. Russo, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 3734.
- (5) Y. Ohtake *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 5334; Y. Ohtake *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 4117.
- (6) A. V. R. L. Sudha, M. Nagarajan, *Chem. Commun.* **1998**, 925.
- (7) H. Ohtake, X.-L. Li, M. Shiro, S. Ikegami, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 7109.

次回のお知らせ

**The 4th International Symposium
on Process Chemistry [ISPC 2019]**

Kyoto International Conference Center

July 24th (Wed) – 26th (Fri), 2019

Chairperson of ISPC 2019,

Takahiko Akiyama (Gakushuin University)

■ 広告掲載企業

高砂香料工業株式会社	表 2 広告
積水メディカル株式会社	表 3 広告
メトラー・トレド株式会社	表 4 広告
株式会社 朝日ラボ交易	後付広告 1
東京化成工業株式会社	後付広告 2



日本プロセス化学会2018ウインターシンポジウム（京都）

世話人

赤井 周司
大阪大学大学院薬学研究科

〒565-0871
大阪府吹田市山田丘1-6
TEL : 06-6879-8210
FAX : 06-6879-8210
E-mail : akai@phs.osaka-u.ac.jp

大野 桂二
富士フイルム和光純薬株式会社

〒103-0023
東京都中央区日本橋本町 2-4-1
TEL : 03-3270-9130
FAX : 03-5201-7544
E-mail : keiji.a.ono@fujifilm.com



Photo Flow System T-1



光フローリアクターは一人一台の時代！
MiChSlは5種の光源とコンパクトなPyrexガラス製
フローリアクターから成る廉価システムT-1を
提案します。365nm/465nmLED光源発売(オプション)。

- 用途に応じて容量 (3mL, 6mL, 12mL) が選べます。
- 冷却ゾーンで温度管理が行えます。
- 5種の光源と電源が付属しています。
- LED(365nm/465nm)独立駆動電源(オプション)。
- 気液二相系フローシステムLX-1(600W)発売開始！

システム 内容	光フローリアクター, 接続キット, 5種の蛍光 ランプ, 電源, 鏡面カバー	
オプション	シリンジポンプ, マイクロミキサー, 背圧弁 石英ガラスリアクター, LED(365nm/465nm)	
希望価格	¥228,000 (3 mL, 6 mL)	¥258,000 (12 mL)



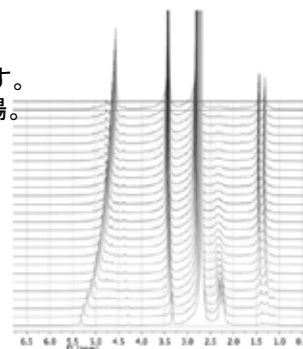
卓上型NMR Spinsolve

On-line NMR reaction monitoring

合成反応の制御・最適化



- Spinsolve 高分解能卓上型NMR Spinsolveは
ドラフトチャンバー内に設置できオンラインで化
学反応をリアルタイムモニタリングもできます。
反応物はPTFE・ガラスチューブを通して
検出器に連続的に送られます。
- 軽溶媒使用。
- 通常5mmガラス管で測定します。
- 精密な温度制御・安定した磁場。
- 核種: H, F, C, P, Li, Si, B他。
- 50%半値幅: <0.5Hz。



He等冷媒ガス不要、AC電源のみ要

輸入発売元



株式会社朝日ラボ交易

〒650-0046 神戸市中央区港島中町4-1-1
TEL 078-335-8613
FAX 078-335-8614
URL: <http://www.asahilab.co.jp>
e-mail: info@asahilab.co.jp

東京化成工業の

受託製造サービス



お客様の研究・開発・生産の
どの段階においても、また全ステージを通して、
広くサポートしています



試薬メーカーとしての4つの強み

4つの融合で、お客様のご要望にお応えします

- 1 確かなソーシング**
- 2 蓄積された合成技術**
- 3 多彩な製造設備**
- 4 充実の品質管理**

保有設備

各種製造関連装置



- 多目的反応装置
- 高圧反応設備
- 発酵設備
- 濾過機
- 蒸留設備
- 濃縮機
- 乾燥機
- 昇華精製装置



GMP 治験用原薬・中間体・原薬新工場



- 製造エリア × 2系列 + 将来系列
- 反応釜
200 ~ 800L × 4
- 最新釜
500 ~ 1,000L × 2
- コニカルドライヤー × 2
- 精製水装置
生産能力 800L / h



化合物でお困りの際は、ご相談ください

受託製造の
ご相談は

東京化成工業株式会社

化成品部

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

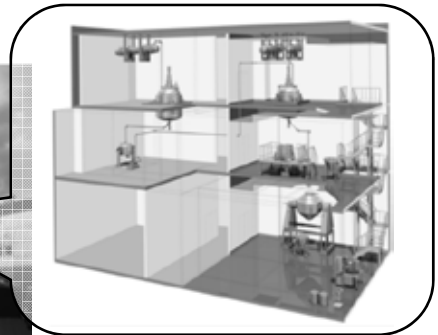


岩手工場の40年に及ぶ豊富な実績

- 数々の査察経験に基づく最新GMP体制の構築
- 開発初期から商用生産まで、各段階での製造に対応（グラム～トン）
- シアン化反応、接触還元、不斉合成の基礎技術

製造、精製、粉碎 一貫対応

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



【建屋規模】鉄筋3階建て 延べ床面積1,230㎡

医薬品原薬生産能力 増強を図るため、 新製造棟を増設

(2018年7月竣工)

cGMP に準拠

クリーンルーム清浄度
ISO 8 (クラス 100,000)

交叉汚染防止
単位操作毎に作業室を独立

	種類	材質	サイズ	
増設設備 (クリーンルーム、ISO 8)	反応缶	導電性GL	3,000L	
	晶析缶	導電性GL	3,000L	
	遠心分離機	導電性ETFE	36inch	
	コニカル乾燥機	導電性GL	2,000L	
一般エリア	反応・濃縮・晶析缶	SUS	100 ~ 8,000L	
		GL	100 ~ 9,000L	
	耐圧反応缶	SUS	100 ~ 8,000L	
	遠心分離機		SUS	30 ~ 55inch
			ETFE	24 ~ 55inch
			RL	36 ~ 55inch
	乾燥機	混合乾燥機	SUS	100 ~ 3,000L
コニカル乾燥機		SUS	870 ~ 3,000L	
		GL	870 ~ 3,000L	
クリーンルーム (ISO 8)	濃縮・晶析缶	GL	500 ~ 3,000L	
		SUS	500 ~ 3,000L	
	遠心分離機	ETFE	36B	
		RL	48B	
		GL	300 ~ 1,500L	
	乾燥機	振動流動乾燥機	ETFE	65L
			SUS	240L
		ろ過乾燥機	SUS	2,100L
粉碎機	ジェットミル、ピンミル、他	SUS	5 ~ 150kg/h	

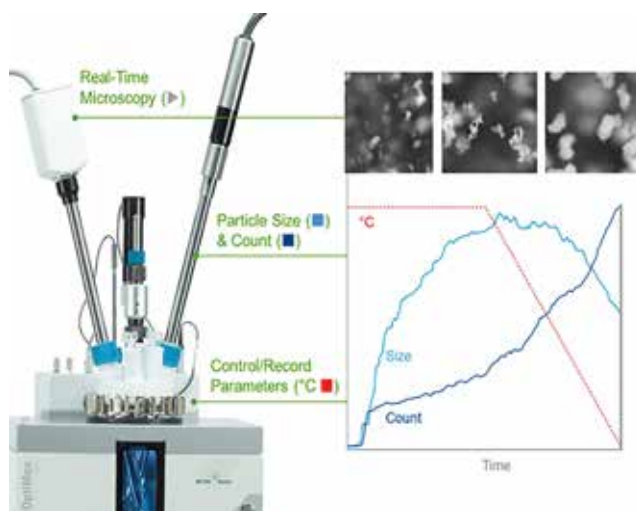
【特殊設備】電気透析機、RO膜装置、酵素反応缶 etc.

in situ 有機合成・晶析モニタリングツール メトラー・トレド

in situ Raman ReactRaman

- サンプルング不要、リアルタイム反応追跡
- 触媒反応、結晶多形の条件検討の効率化
- 不安定中間体をモニタリング
- 最適な終点の決定
- キネティクス解析
- フローケミストリーの制御

詳細はこちら ▶ www.mt.com/ReactRaman



in situ 晶析モニタリングツール

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

詳細はこちら ▶ www.mt.com/JP-accp

メトラー・トレド株式会社 オートケム事業部
TEL:03-5815-5515 FAX:03-5815-5525
お問い合わせ先: www.mt.com/contacts