

環境調和型酸化反応の開発と
医薬品候補化合物のプロセス開発への適用

岡山大学 環境生命科学研究科 農生命科学専攻

福田 直弘

目次

| | | |
|--------|---|----|
| 第1章 | 総論 | 6 |
| 第1節 | 医薬品のプロセス化学 | 6 |
| 第2節 | 酸化反応 | 8 |
| 第3節 | 概論 | 10 |
| 第2章 | スルフィドの酸化を鍵反応とした医薬品候補化合物のプロセス研究 | 14 |
| 第1節 | 序論 | 14 |
| 第2節 | ベンゾチアジノン骨格を有する医薬品候補化合物の創薬段階での合成法 | 15 |
| 第3節 | 研究の方針 | 16 |
| 第4節 | プロセス研究結果 | 17 |
| 第1項 | クロロ基をシアノ化することによって鍵中間体を直接得る方法の検討 | 17 |
| 第2項 | スルフィドを酸化して鍵中間体を得る方法の検討 | 18 |
| 第3項 | ベンゾチアジノン骨格の構築と大量合成法の確立 | 21 |
| 第3章 | NaOCl を用いたスルフィドからスルホキシド、スルホンへのイミド触媒的酸化反応 ... | 24 |
| 第1節 | 序論 | 24 |
| 第2節 | 反応条件検討 | 26 |
| 第3節 | 基質の検討 | 28 |
| 第4章 | NaOCl を用いたベンジルアルコールの酸化反応 | 30 |
| 第1節 | 序論 | 30 |
| 第2節 | 反応溶媒の検討 | 31 |
| 第3節 | 反応基質の検討 | 32 |
| 第5章 | イミドとニトロキシラジカルを用いた Dual 触媒的アルコールからアルデヒド/ケトンへの NaOCl 酸化反応 | 36 |
| 第1節 | 序論 | 36 |
| 第2節 | 反応条件の検討 | 37 |
| 第3節 | 炭酸カリウム存在下におけるアルコール酸化反応 | 39 |
| 第4節 | 推定される反応メカニズム | 42 |
| 第5節 | 炭酸カリウム非存在下におけるアルコール酸化反応 | 43 |
| 第6章 | 新規アルコール酸化反応を利用した GPR52 アゴニストの大量製造法開発 | 45 |
| 第1節 | 序論 | 45 |
| 第2節 | 2-ベンジルベンゾチオフェン骨格を有する医薬品候補化合物の創薬段階での合成法 | 46 |
| 第3節 | 研究の方針 | 47 |
| 第4節 | プロセス研究の結果 | 49 |
| 第1項 | フェニルチオ酢酸誘導体の合成 | 49 |
| 第2項 | 2-ベンジルベンゾチオフェン骨格の構築と大量合成法の確立 | 49 |
| 実験の部 | | 52 |
| 第2章の実験 | | 53 |

| | |
|-------------|----|
| 第3章の実験..... | 56 |
| 第4章の実験..... | 61 |
| 第5章の実験..... | 63 |
| 第6章の実験..... | 67 |
| 参考文献 | 72 |
| 業績リスト | 82 |

略語および略語表

本論文に使用した略語を以下に示した。

| 略語 | 正式名 | |
|-------------|--|--------------------------------|
| Ac | acetyl | アセチル |
| <i>Anal</i> | elemental analysis | 元素分析 |
| APCI | atmospheric pressure chemical ionization | 大気圧化学イオン化法 |
| Ar | aryl | アリール基 |
| ATR | attenuated total reflectance | 全反射減衰法 |
| AZADO | 2-azaadamantane <i>N</i> -oxyl | 2-アザアダマンタン <i>N</i> -オキシル |
| cAMP | cyclic adenosine monophosphate | 環状アデノシンーリン酸 |
| BAIB | [bis(acetoxy)iodo]benzene | ビスアセトキシヨードベンゼン |
| Bu | butyl | ブチル基 |
| Bn | benzyl | ベンジル |
| brs | broad singlet | ブロード 1 重線 |
| CPME | cyclopentyl methyl ether | シクロペンチルメチルエーテル |
| d | doublet | 2 重線 |
| dd | double doublet | ダブル 2 重線 |
| diglyme | diethyleneglycol dimethyl ether | ジエチレングリコールジメチルエーテル |
| DME | 1,2-dimethoxyethane | 1,2-ジメトキシエタン |
| DMF | <i>N,N</i> -dimethylformamide | <i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド |
| DMAc | <i>N,N</i> -dimethylacetamide | <i>N,N</i> -ジメチルアセトアミド |
| DMSO | dimethyl sulfoxide | ジメチルスルホキシド |
| DSC | differential scanning calorimetry | 示差走査熱量計 |
| EDC | 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide | 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド |
| Et | ethyl | エチル基 |
| ESI | electrospray ionization | エレクトロスプレーイオン化法 |
| FT | Fourier transform | フーリエ変換 |
| GC | gas chromatography | ガスクロマトグラフィー |
| GMP | good manufacturing practice | 医薬品等の製造管理および品質管理に関する基準 |
| GPR | G-protein-coupled receptor | G タンパク質共役受容体 |
| HOBt | 1-hydroxybenzotriazole | 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール |
| HPLC | high performance liquid chromatography | 高速液体クロマトグラフィー |
| Hz | herz | ヘルツ |
| <i>i</i> | iso | イソ |

| | | |
|----------|---|----------------------------------|
| IPE | diisopropyl ether | ジイソプロピルエーテル |
| IR | infrared | 赤外線 |
| LC/MS | liquid chromatography/mass spectrometry | 液体クロマトグラフィー/質量分析 |
| LDA | lithium diisopropylamide | リチウムジイソプロピルアミド |
| m | multiplet | 多重線 |
| mCPBA | <i>m</i> -chloroperbenzoic acid | <i>m</i> -クロロ過安息香酸 |
| Me | methyl | メチル基 |
| mp | melting point | 融点 |
| MS | mass spectrometry | 質量分析 |
| NCS | <i>N</i> -chlorosuccinimide | <i>N</i> -クロロスクシンイミド |
| NMDA | <i>N</i> -methyl- <i>D</i> -aspartic acid | <i>N</i> -メチル- <i>D</i> -アスパラギン酸 |
| NMR | nuclear magnetic resonance | 核磁気共鳴 |
| <i>p</i> | para | パラ |
| Ph | phenyl | フェニル基 |
| Pr | propyl | プロピル基 |
| q | quartet | 4重線 |
| rt | room temperature | 室温 |
| s | singlet | 2重線 |
| t | triplet | 3重線 |
| TCCA | trichloroisocyanuric acid | トリクロロイソシアヌル酸 |
| TEMPO | 2,2,6,6-Tetramethylpiperidine 1-oxyl | 2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシ シル |
| TFA | trifluoroacetic acid | トリフルオロ酢酸 |
| THF | tetrahydrofuran | テトラヒドロフラン |
| TMEDA | tetramethylethylenediamine | テトラメチルエチレンジアミン |
| TMS | tetramethylsilane | テトラメチルシラン |
| TOF/MS | time of flight/mass spectrometry | 飛行時間型質量分析 |

第1章 総論

第1節 医薬品のプロセス化学

医薬品のプロセス化学は、メディシナルケミストリー(創薬化学)と極めて関係性が深いと言える。メディシナルケミスト(創薬化学者)は多くのターゲット分子や化合物ライブラリーから特定の疾患に有効な化合物を見出し、さらに最適化して医薬品候補化合物を作り出す。メディシナルケミストからバトンを受け取り、「候補化合物を医薬品の有効成分である原薬に関するあらゆる化学を通じて医薬品に育て上げ患者に届ける」のがプロセス化学と言える。すなわち、メディシナルケミストが構築した合成法の工程改良を進め、大量製造可能な生産性・堅牢性・コスト競争力のある新しい工業的製造法を確立することを意味する。また、工業的製造法の確立には安定的に効率良く大量に製造できる技術が必要であり、その中には反応、後処理、不純物除去、結晶化、ろ過、乾燥、粉碎操作等の全ての技術を高度に維持・結集する必要がある。反応や後処理は有機合成化学において検討される場合があるため、メディシナルケミストリーとしても理解は難しくない。

例えば、ろ過技術とは、大量製造を想定した場合のろ過性(結晶懸濁液の通液速度)、ろ過時間、適切なろ過設備の選定を含む。乾燥技術には、結晶の乾燥時間、減圧度、温度、溶媒の除去順序の最適化、適切な乾燥設備の選定がある。このろ過や乾燥の操作には、結晶析出時の結晶の形や大きさが関係している。細かな結晶が析出した場合には、ろ過性の悪化、ろ過時間の延長、結晶の洗浄不足そして湿結晶中の溶媒量の増加を招く場合があり、長時間の乾燥による生産効率の低下や不純物残留量の増加の原因となる。また粉碎では、乾燥により得られた結晶の粒子径を整える必要があり、最適粒子径、粒子径分布、粉碎条件、適切な粉碎設備の選定を行なう必要がある。これら様々な技術の中でも医薬品開発に特徴的なものとして結晶多形制御がある。原薬の多くは結晶として取得されるが、その中には分子構造は同じであるが結晶中の分子配列が異なるものが存在する。これらを結晶多形、その一つ一つを結晶形と呼び、粉末 X 線回折や DSC(示差走査熱量測定計)測定によって判別可能である。結晶多形はそれぞれに溶解度、溶解速度、融点、保存安定性等の物理特性を有しており、生体内への吸収度合い(Bioavailability)も異なるため、医薬品開発では同一

の結晶形を用いて非臨床および臨床試験を行なう必要がある。医薬品が発売された後に原薬製造工場にて新たな結晶形が観測されたことが報告されている¹⁾この場合は、新たな結晶形が最も安定な結晶形であったため、これまで取得していた結晶形が全く得られなくなった。また、安定であるがゆえに溶出性が極めて悪く、規格値以下まで低下した結果、臨床試験からやり直さざるを得ない事態を招き、患者や会社に極めて大きな損失を与えた。

上述のような反応から原薬製造までの各操作技術はプロセス化学の重要な部分ではあるが、一面に過ぎない。その他には、出発物質や合成中間体を含めた化合物の取り扱いに関する危険性の評価(例:毒性、爆発、燃焼)、発熱反応等の反応危険性に関する化学的評価と制御、そして化学物質に関する法規制遵守が挙げられる。また、製造及び品質の管理基準である GMP (Good Manufacturing Practice) に従い、各国当局への臨床試験(治験)申請や新規医薬品承認申請の準備を行なうために、高い品質の原薬を安定的に供給できることを実証していく必要がある。さらに環境負荷最小化への世界的な潮流に因應するためにも、毒性物質や廃棄物の少ない製造法を確立することも求められる。以上のように、有機合成化学や化学工学を中心とした多数の分野の科学技術と品質管理や申請対応、環境負荷低減等を組み合わせて検討を行い、安全な医薬品を患者へ届けるのが医薬品のプロセス化学と言える(Figure 1)²⁾。

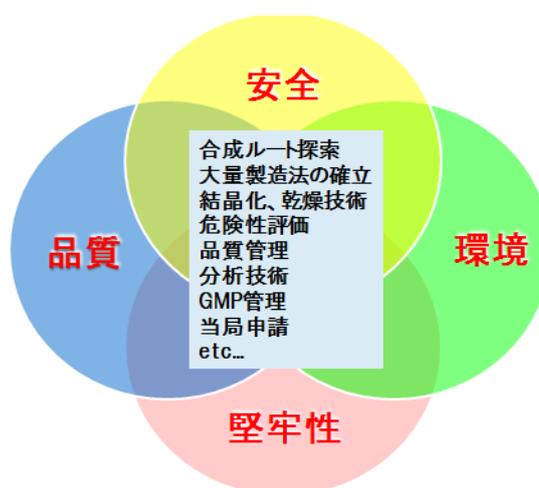


Figure 1. 医薬品のプロセス化学を取り巻く化学技術

第2節 酸化反応

酸化還元反応は、生体内において酵素によって触媒される生命機能維持に極めて重要な化学変換反応である。また、有機合成化学の分野においては、天然物、医薬品、電子材料の合成においては欠かすことのできない反応である。酸化反応は古くから研究が行なわれてきているが、近年もその報告数は増加の一途を辿っている (Figure 2)。これは、酸化反応にはまだ解決すべき問題点が残されていることと、より優れた酸化反応が開発され続けていることを意味している。

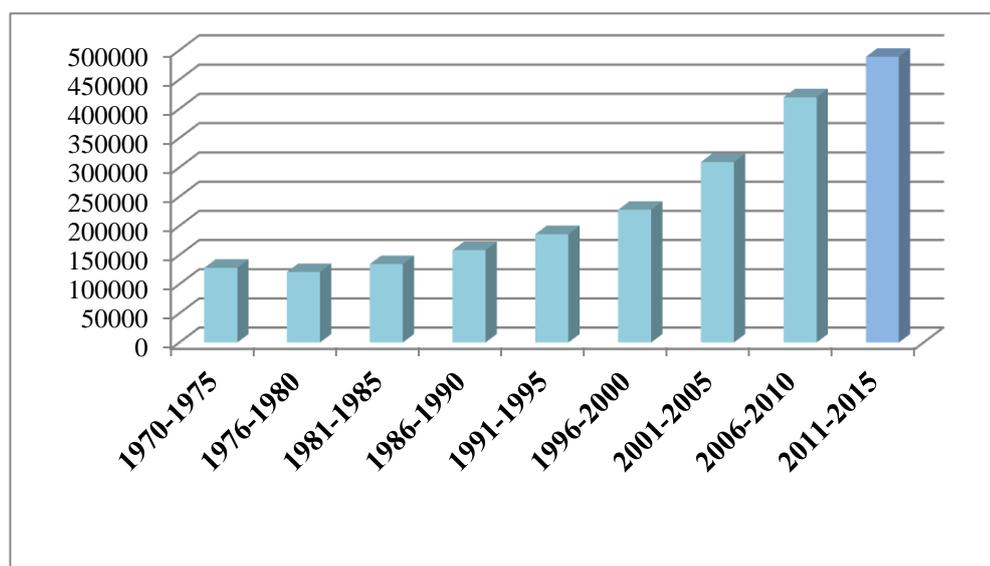


Figure 2. Oxidation の報告数推移 (2015年5月16日時点、SciFinder³⁾による検索)

一方、企業における医薬品開発への酸化反応の適用を考慮した場合には若干異なる結果となる。Dugger らの報告⁴⁾にあるように、複雑な構造を有する二つの医薬品の新規全合成法⁵⁾における酸化反応の割合は還元反応と合わせて 30%を超えるものとなっている (Figure 3)。しかしながら、Pfizer 社における医薬品の製造を見据えた臨床試験用候補化合物の合成法開発の中では、酸化還元反応は 15%に過ぎず、さらに酸化反応だけではわずか 2.5%となっている。以上の結果から、酸化反応が全合成としては優れた反応が多数あるが、大量合成を指向したプロセス化学の視点から見た場合には適用可能な酸化反応はいまだに限られていることが示唆された。その理由としては、スルフィドやアルコールの酸化反応では、毒性の高い重金属や爆発性を有する試薬を用いる点、多くの副生成物を伴う反応、そして過酷な反応条件を要する場合があるため、医薬品の大量製造法には適さない

と判断される場合が多いと推測される⁶⁾。

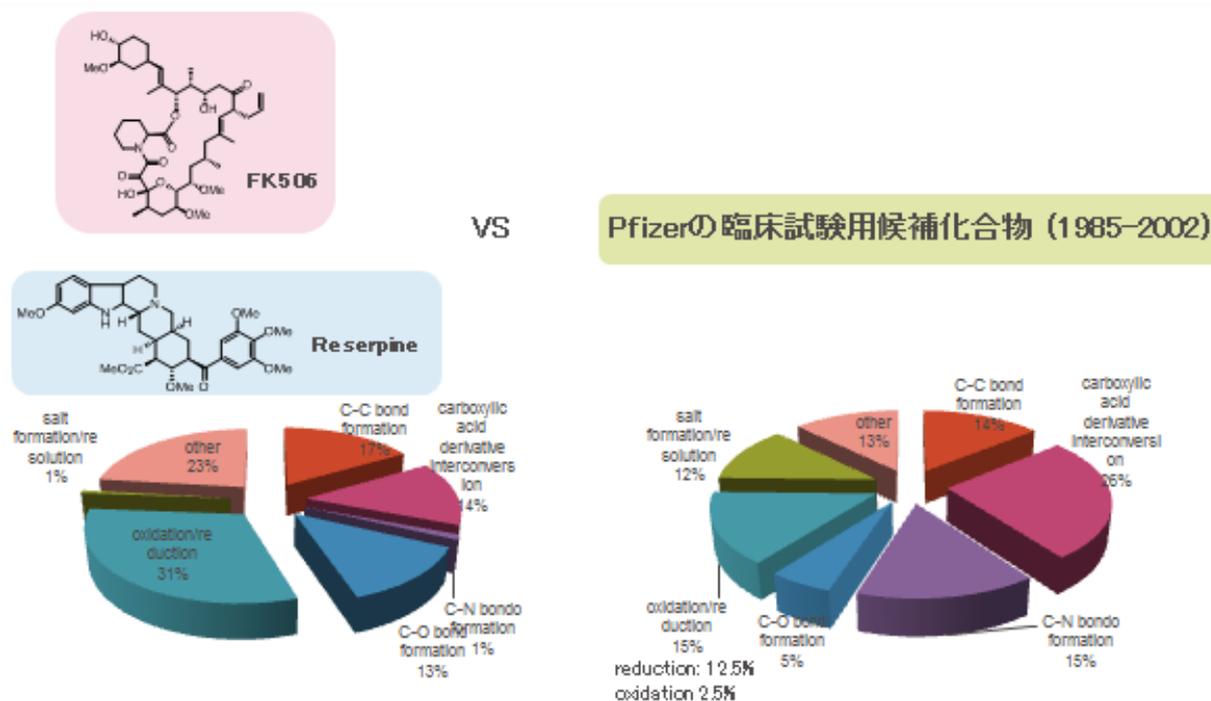
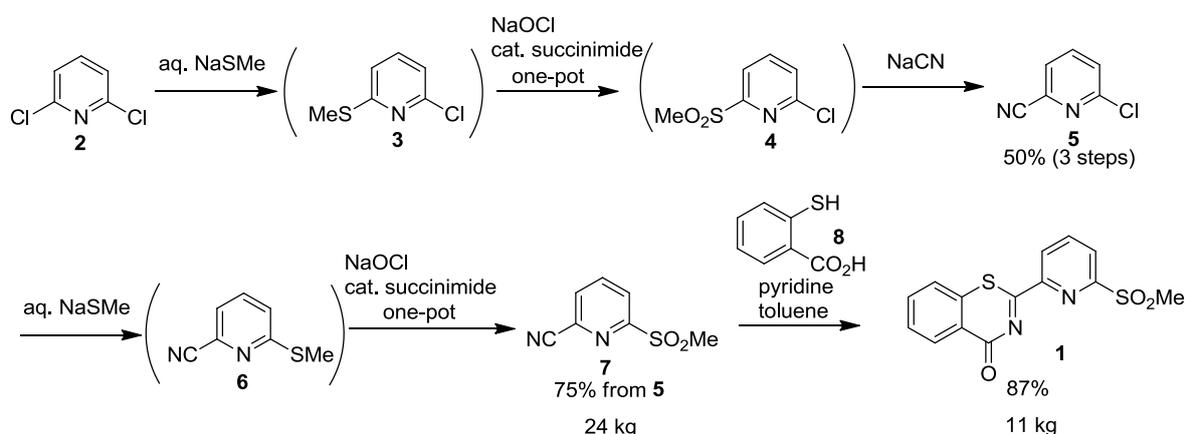


Figure 3. 医薬品合成法の反応の種類による分類と比較

次亜塩素酸ナトリウムは安価で大量入手が容易な酸化剤として多くの酸化反応に用いられている。また、マンガンやパラジウムのような重金属を含有していないことから、環境負荷の小さな酸化剤であると言える。しかしながら、その次亜塩素酸イオン(ClO^-)は有機溶媒への低い溶解性により反応性が低いことが問題であった⁷⁾。その反応性向上の方法として見出されているものの中では、緩衝液を用いて pH7-9 に保ち有機溶媒への溶解性がより高い次亜塩素酸(HOCl)の存在比率を高める方法⁸⁾や、より酸化力の高い次亜臭素酸イオン(BrO^-)を生成するための KBr の添加、そして相関移動触媒として四級アンモニウム塩を添加する等の操作⁹⁾が必要であった。今回筆者は、環境負荷が小さく、上記問題点を解決し大量製造に適した酸化反応の開発を目的に、酸化剤として次亜塩素酸ナトリウムを用いたスルフィドやアルコールの酸化反応について検討を行った。また、医薬品候補化合物のスケールアップ製造法を確立すべく検討を行った。

第3節 概論

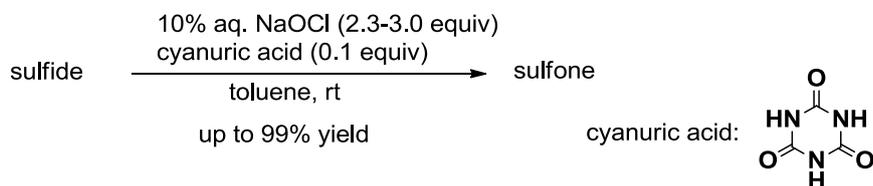
第2章では、心不全症候群などに対する予防治療用医薬品として開発されている化合物 **1** のプロセス研究について述べる。**1** の創薬段階での合成法では、NaSMe の悪臭、チオサリチル酸エステルの低い安定性に起因する **1** の品質低下、低い総収率、大量合成に不向きなクロマトグラムによる精製操作などのため、臨床及び非臨床試験用の大量合成と原薬供給に問題があった。そこで、環境負荷の小さな大量合成プロセス構築の検討を行った。その結果、各工程の順序や反応条件の最適化、イミド触媒と NaOCl を用いた新規スルフィド酸化反応の開発、チオエーテル化とスルフィドの酸化を one-pot 反応としたこと等により種々の問題点を解決し、総収率が 13% から 33% へと向上した合成プロセスを確立した。以上を用いて、**7** を 24 kg、**1** を 11 kg 製造し、合成プロセスの妥当性を示した(Scheme 1)。



Scheme 1. 心不全予防・治療薬 **1** の大量合成ルート

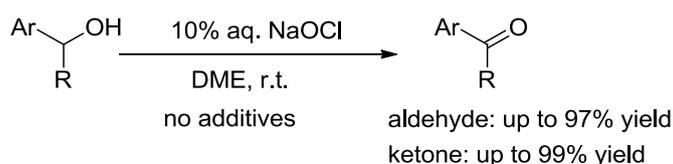
第3章では、第2章にて述べるイミド触媒を用いた新規スルフィド酸化反応について、さらに詳細な検討を行った。その結果、イミド触媒としてシアヌル酸と NaOCl を用いた二層系でのスルフィドの酸化反応を開発した。NaOCl を 2.3–3.0 当量用いることにより、トルエン中にてジアルキルスルフィド、アルキルベンジルスルフィド等が効率的にスルホンへ酸化されることを見出した (Scheme 2)。イミド触媒が NaOCl と反応し *N*-クロロイミドが生成され、それが酸化活性種や相間移動触媒の両者として作用していると推測さ

れた。安価で大量入手容易な試薬を用いている点、主な副生成物は水と NaCl となる点、重金属を用いていない点を特徴とする環境負荷の小さく、基質汎用性の高いスルフィド酸化反応であると言える。



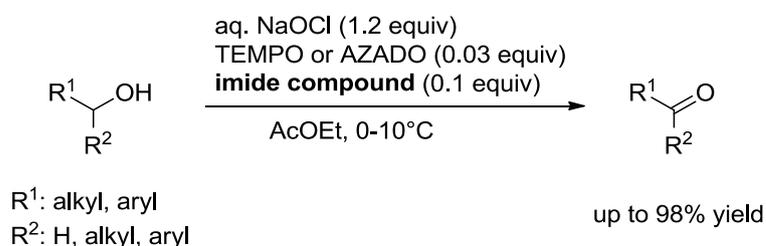
Scheme 2. イミド触媒を用いたスルフィドの NaOCl 酸化反応

第4章では、添加物無しに DME 中にて NaOCl を作用させることでベンジルアルコールから対応するアルデヒドやケトンへ速やかに酸化される反応の開発について述べる。反応溶媒を検討した結果、溶媒として DME を用いた場合にのみ NaOCl によるアルコールの酸化反応の大幅な加速効果が見られた。アルデヒドからカルボン酸への過反応は認められなかったため、選択的な酸化反応であると言える。芳香環上に電子供与基や電子求引基を有するベンジルアルコールであっても酸化は進行し、芳香環へのクロロ化等は観測されなかった。二級アルコールの酸化を行う場合は α 位に二つの芳香環を有する基質のみケトンへの酸化反応が進行した(Scheme 3)。



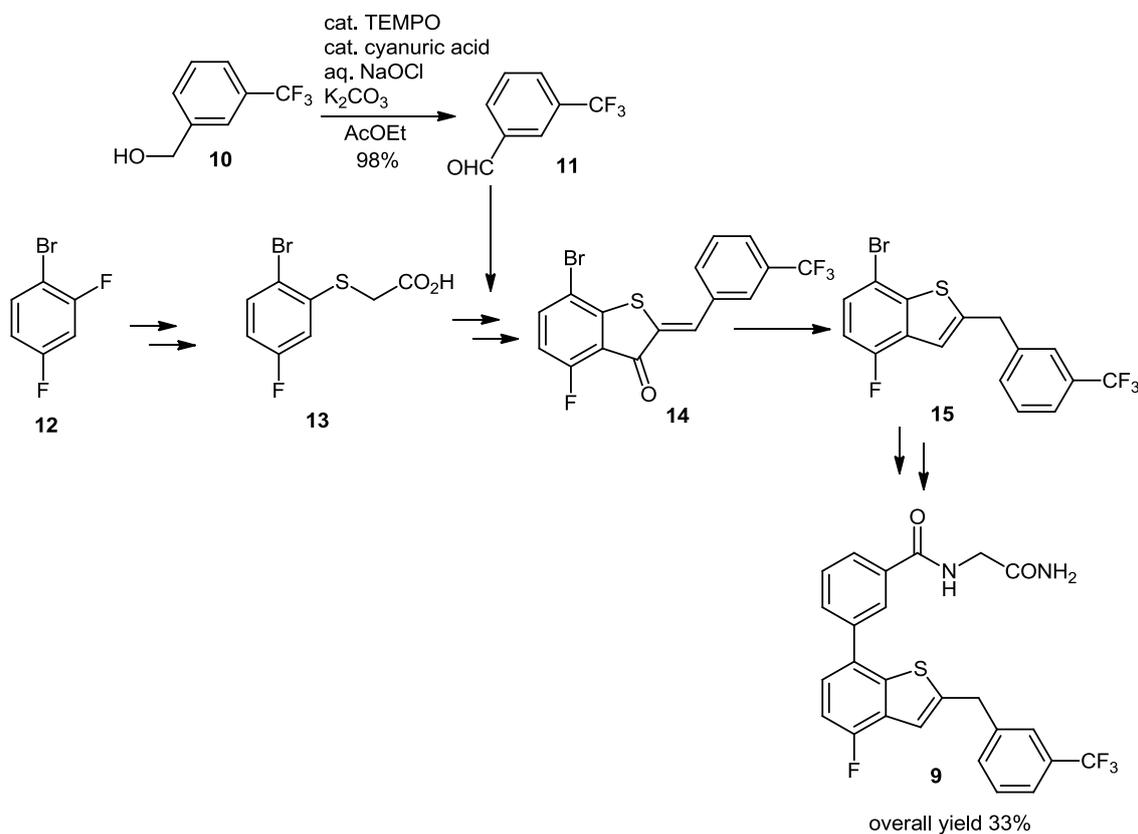
Scheme 3. NaOCl を用いたベンジルアルコールの酸化反応

第5章では、触媒量のイミド触媒、ニトロキシラジカルの存在下にて NaOCl を用いたアルコールの新規酸化反応について述べる。本反応条件では、塩基性条件下にて種々の一級及び二級アルコールの酸化が速やかに進行し、対応するアルデヒドやケトンが得られた。有機合成分野で広く利用されている TEMPO 酸化の反応条件では芳香環や二重結合へのクロロ化が問題となることがあるが、そのようなクロロ化は全く観測されなかった。また、炭酸カリウム非存在下であっても、aq. NaOCl を滴下することによって発熱を制御して安全に酸化反応が進行した。さらに、リン酸緩衝液等を用いた pH 調整が不要であるため反応液量を減量することが可能であったことから、生産性のより高いアルコール酸化反応であると言える。



Scheme 4. 触媒量のニトロキシラジカル/イミドを用いたアルコールの NaOCl 酸化反応

第6章では、第4章、第5章にて述べたアルコールの酸化反応によって得られたベンズアルデヒド **11** を用いた統合失調症等の予防治療薬として開発されている GPR52 アゴニスト **9** の大量合成法開発について述べる。創薬段階での合成法では大量合成に適していない低温反応や多工程でのカラムクロマトグラム精製があり、総収率が 2%と低いものであった。そこで、新たな効率的な大量合成ルートを構築した。すなわち、2,4-ジフルオロプロモベンゼン **12** の位置選択的チオエーテル化とヘミチオインディゴ **14** の水素化ホウ素ナトリウム還元続く硫酸処理による 2-ベンジルベンゾチオフエン **15** の構築法を開発した。また、中間体を非単離で次反応へ導く操作を導入することにより製造期間を要する結晶乾燥を省略することができた。以上の結果により、**12** からの総収率は 33%へと劇的に向上し、創薬段階での合成法の問題点を解決した合成法を確立した(Scheme 5)。



Scheme 5. GPR52 アゴニスト **9** の大量合成ルート

第2節 ベンゾチアジノン骨格を有する医薬品候補化合物の創薬段階での合成法

1 は武田薬品工業株式会社において見出され、心不全症候群などに対する予防治療用医薬品として開発されている化合物である(Figure 5)。筆者は **1** の前臨床及び臨床試験に用いる原薬を kg オーダーで供給可能な製造法とするべく、検討を行った。

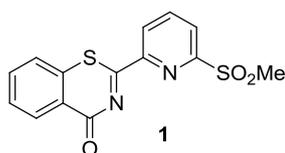
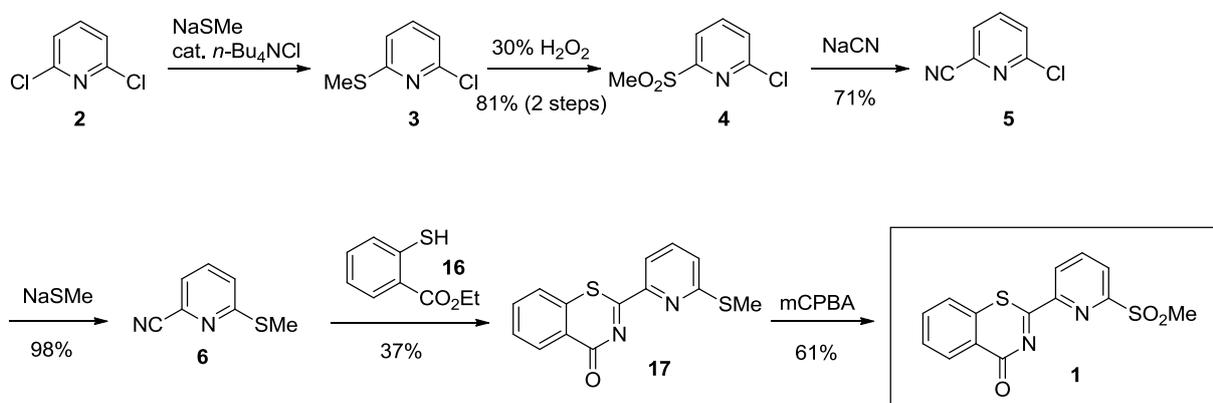


Figure 5. 心不全症候群予防治療のための医薬品候補化合物

1 の創薬段階での合成法を Scheme 6 に示す。2,6-ジクロロピリジン **2** から出発し、NaSMe を用いたチオメチル化と酢酸中で過酸化水素を用いたスルフィドの酸化によって、スルホン体 **4** を得る。続いてシアノ化により **5** を得た後に再度チオメチル化を行い **6** に変換する。次にチオサリチル酸のエステル化により得られるチオサリチル酸エチル **16** と閉環反応を行なうことによって、ベンゾチアジノン環を構築し、最後にスルフィドの酸化を行うことにより **1** を得ている。



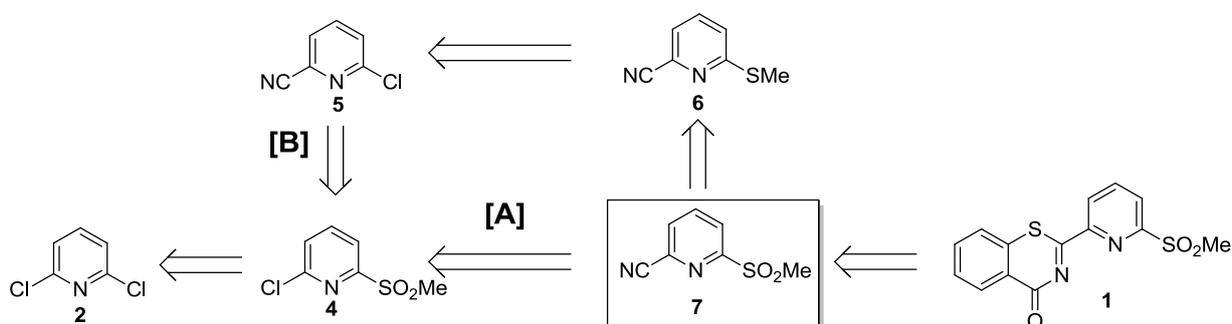
Scheme 6. **1** の創薬段階の合成ルート

創薬段階の合成ルートによって **1** を合成することは可能ではあるが、kg オーダーの大量合成法とするには以下に挙げる問題点が残されていた。すなわち、1) NaSMe が悪臭を有する試薬である、2) チオサリチル酸エチルは空气中で酸化されジスルフィド体へと変換され、**1** の品質低下の原因となる、3) ベンゾチアジノン骨格形成反応の収率が低い、4) 一部中間体を大量合成に不向きなシリカゲル

カラムクロマトグラムにより精製している、5)直線的な合成ルートであるため製造効率が悪い、等である。

第3節 研究の方針

創薬段階の合成ルートでの問題点を解決し、大量合成法を確立するために、Scheme 7 のような合成ルートを考案した。鍵中間体として2-シアノ-6-メチルスルホニルピリジン **7** を設定し、合成の最終段階にベンゾチアジノン骨格を形成する方法である。本方法では最終段階にて化合物の構造が大きく変化するため、基質や反応副生成物と極性や溶解度等の物性が大きく異なると考えられる。つまり、物性の違いを利用した選択的な結晶化等によって、**1** 中の不純物となり得る化合物を効率的に除去できることと考えた。**7** の合成法としては二つのルートを検討した。一つはメディシナル合成ルートと同じ中間体 **4** のクロロ基をシアノ化することによって **7** を直接得る方法 (Scheme 2, A) であり、より短工程で **1** が得られる合成ルートである。もう一つの方法は **6** のスルフィドを酸化して **7** を得る方法 (Scheme 2, B) である。



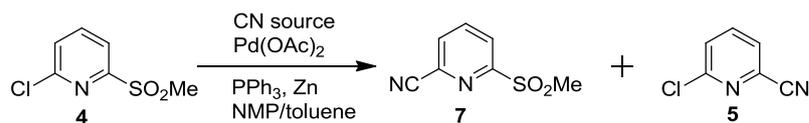
Scheme 7. **1** の逆合成ルート解析

第4節 プロセス研究結果

第1項 クロロ基をシアノ化することによって鍵中間体を直接得る方法の検討

アリールクロライドの直接的シアノ化は遷移金属触媒を用いて行なうことがすでに報告されているため、それら既報に従って検討を行った¹²⁾。Pd 触媒存在下、Zn(CN)₂をシアノ源として用いてシアノ化反応を行なった。その結果、メチルスルホニル基を脱離基とした置換反応は全く起こらず、期待されたクロスカップリングが進行し、成績体 **7** が 90%の収率で得られた(Table 1, entries 1,2)。続いて目的化合物 **1** 中への Pd の残留リスク低減のために Pd 触媒の使用量を 3 mol%から 1mol%へと削減した結果、反応速度が低下し、反応が完結しなかった(entry 3)。完結しなかった理由として、シアノ源として使用している Zn(CN)₂の CN⁻イオンが Pd 触媒を失活させていると推測した¹³⁾。触媒の失活を回避するために、系中での CN⁻イオンの存在量を低下させることを目的とし、滴下可能なシアノ源としてアセトンシアノヒドリンを用いた¹⁴⁾。しかしながら、Pd 触媒 3mol%で進行した反応が、同様に 1mol%に減量するとほとんど進行しなかった(entries 4,5)。以上のように Pd 触媒を 3mol%使用した場合には良好に反応が進行する結果となったが、Pd 触媒が高価であり製造コスト増加に繋がることから、クロロ基をシアノ化することによって鍵中間体を直接得る方法は断念した。

Table 1. **4** の位置選択的シアノ化反応



| entry | CN source (eq.) | Pd(OAc) ₂ (mol%) | PPh ₃ (mol%) | conditions | 反応 HPLC (254 nm) | | | 7 isolated yield (%) |
|-----------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------|------------------|----------|----------|-----------------------------|
| | | | | | 4 | 7 | 5 | |
| 1 ^{a)} | NaCN (1.6) | — | — | 65 °C, 14 h | 10 | — | 70 | — |
| 2 | Zn(CN) ₂ (0.55) | 3 | 12 | 100°C, 3 h | — | 91 | — | 90 |
| 3 | Zn(CN) ₂ (0.55) | 1 | 4 | 100°C, 6 h | 37 | 54 | — | — |
| 4 ^{b)} | Acetone cyanohydrin (1.1) | 3 | 12 | 80°C, 3 h | — | 91 | — | 87 |
| 5 ^{b)} | Acetone cyanohydrin (1.1) | 1 | 4 | 80°C, 3 h | 93 | 5 | — | — |

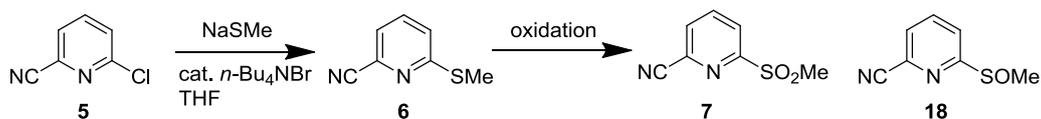
^{a)} 反応溶媒に DMF を使用、^{b)} Acetone cyanohydrin を最後に滴下した。

第2項 スルフィドを酸化して鍵中間体を得る方法の検討

スルフィドを酸化して鍵中間体を得る方法について、検討を行った。この方法による **6** から **7** へのスルフィドの酸化反応において、メディシナル合成法では mCPBA を用いて 93% の収率で **7** を得ている (Table 2, entry 1)。そこで大量での取り扱いが困難な mCPBA の使用を回避すべく、様々な酸化の方法について検討を行った。

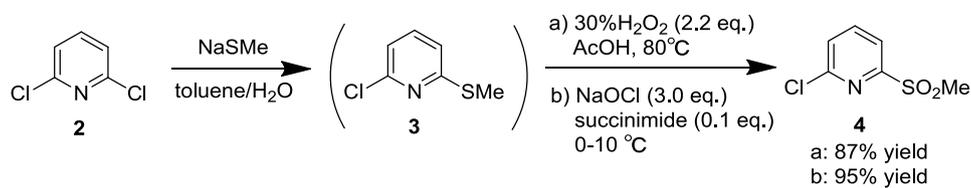
まず、酢酸中に過酸化水素を作用させる酸化法について検討した。この方法は、一般的にスルフィドの酸化によく用いられる方法であり、系中で過酢酸を生成させて酸化を行う方法である。結果は複雑な混合物を与え、目的とする **7** は得られなかった (entry 2)。これは過酢酸がシアノ基を分解したためであると推測している。次に、含水アセトニトリル中に酸化剤として NCS を作用させた結果、良好に反応が進行したが、副生する等量のコハク酸イミドが **7** の結晶中に残留することにより、**7** の純度が大幅に低下することがわかった (entry 3)。そこで筆者は、NCS により生じるコハク酸イミドを減らす方法として、コハク酸イミドと安価で大量入手が容易な NaOCl を組み合わせ、系中にて触媒的に NCS を生成させて酸化を進行させる方法を考えた。触媒量のコハク酸イミドの存在下、NaOCl 水溶液を 2.2 当量用いて反応を行なった結果、反応が良好に進行し、また純度が低下すること無く、目的とする **7** を 95% の収率で生成することを見出した。イミド誘導体の最適化を行うために、コハク酸イミドの代わりにピロリジンや 2-ピロリドン、アセトアミドを添加して検討を行ったが、いずれの場合でも効果は不十分であった (entry 4-7)。次に entry 4 の条件を用いて、**5** のチオメチル化から one-pot で酸化を行うことを試みた結果、過剰分の NaSMe の酸化にも NaOCl が必要なため、3.0 当量の NaOCl を必要としたものの問題無く反応が進行し、通算収率 90% で **7** を結晶として得た (entry 8)。これまでの酢酸中に過酸化水素を作用させる酸化法では、酢酸の中和に大量の水酸化ナトリウムが必要であった。しかしながら、コハク酸イミドと NaOCl を組み合わせた方法は、**3** から **4** への酸化にも適用が可能であり、大量の水酸化ナトリウムを必要としなくなった (Scheme 8)。このように one-pot 反応が可能となったことにより、NaOCl によってチオメチル化の後処理の廃液や濃縮操作時の悪臭成分の分解が可能となり、より環境負荷の小さな合成プロセスとなった (Figure 6)。

Table 2. **6** の酸化による **7** の合成検討



| entry | oxidant (eq.) | additive (eq.) | solvent | conditions | yield | | note |
|-------|-------------------------------|---------------------|-------------------------------------|------------|-------------------|-----------|-----------------|
| | | | | | 7 | 18 | |
| 1 | mCPBA | — | AcOEt | rt, 4 h | 93 | — | |
| 2 | H ₂ O ₂ | — | AcOH | 70°C, 1 h | — | — | complex mixture |
| 3 | NCS (2.2) | — | CH ₃ CN/H ₂ O | rt, 1.5 h | 56 | — | ca. 60% purity |
| 4 | NaOCl (2.2) | succinimide (0.1) | THF/H ₂ O | rt, 1 h | 95 ^a) | — | |
| 5 | NaOCl (2.2) | pyrrolidine (0.1) | THF/H ₂ O | rt, 3 h | 64 ^a) | 19 | |
| 6 | NaOCl (2.2) | 2-pyrrolidone (0.1) | THF/H ₂ O | rt, 1 h | — | 50 | |
| 7 | NaOCl (2.2) | acetamide (0.1) | THF/H ₂ O | rt, 1 h | 24 ^a) | 57 | |
| 8 | NaOCl (3.0) | succinimide (0.1) | THF/H ₂ O | rt, 0.5 h | 90 ^b) | — | one-pot |

^a determined by NMR, ^b including material loss in mother liquor



Scheme 8. **2** から **4** への one-pot 反応

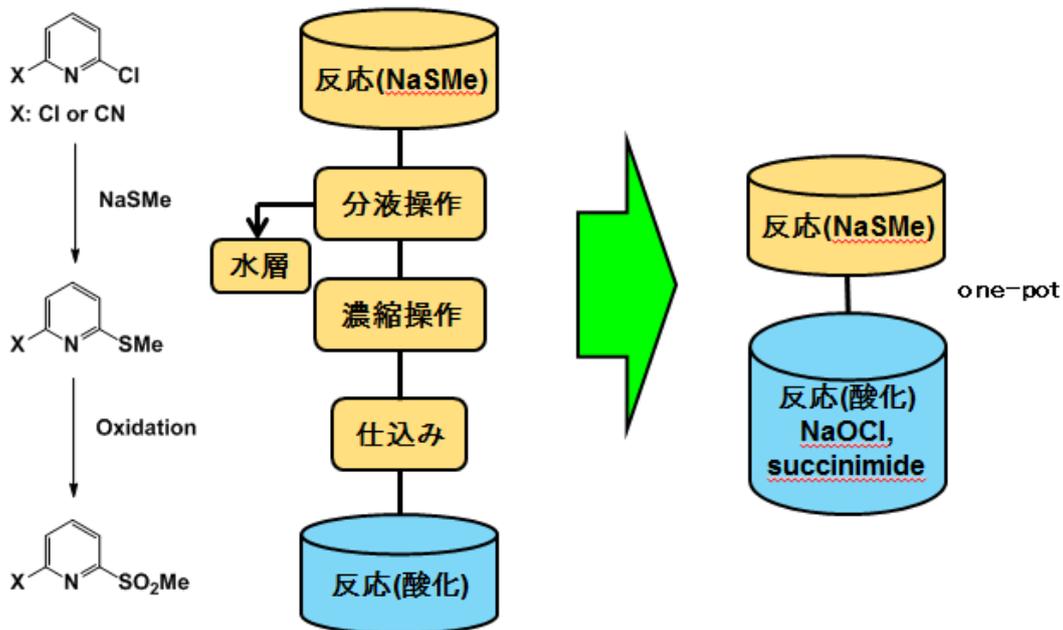
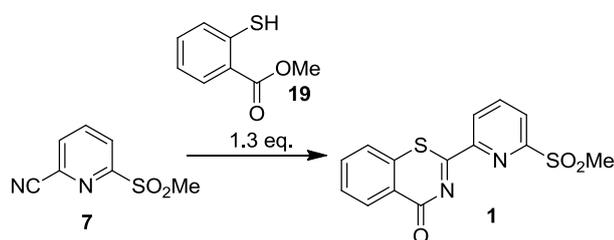


Figure 6. スルフィドの one-pot 酸化反応操作

第3項 ベンゾチアジノン骨格の構築と大量合成法の確立

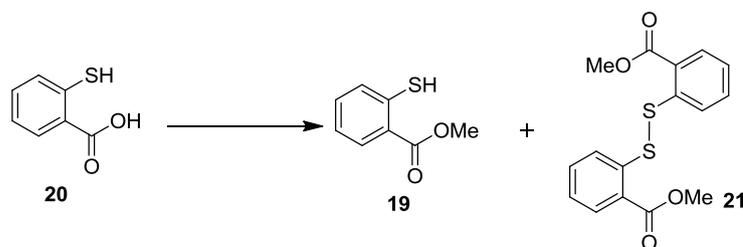
創薬段階の合成法と同様に、**7** とチオサリチル酸メチル **19** との反応を、トルエン中で塩基として Et_3N を用いて加熱して行った。その結果、76%の収率で目的とする **1** が得られた (Table 3, entry 1)。収率向上のために塩基を検討した結果、 N,N,N',N' -テトラメチルエチレンジアミンを用いた場合は複雑な混合物を与えるのみであった (entry 2)。 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ を用いた場合には反応が良好に進行し、91%の収率で **1** が得られた (entry 3)。

Table 3. **19** を用いた **1** の合成検討



| entry | base (eq.) | solvent | conditions | yield | note |
|-------|---------------------------------|---------|------------|-------|-----------------|
| 1 | Et_3N (2.0) | toluene | 106°C, 8 h | 76% | 創薬合成法 |
| 2 | TMEDA (2.0) | toluene | 106°C, 8 h | – | complex mixture |
| 3 | $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (2.0) | toluene | 106°C, 8 h | 85% | – |

19 は、チオサリチル酸 **20** のエステル化により得られる油状物化合物であり、空気中にて容易に酸化されてジスルフィド体 **21** を与える (Scheme 9)¹⁵⁾。

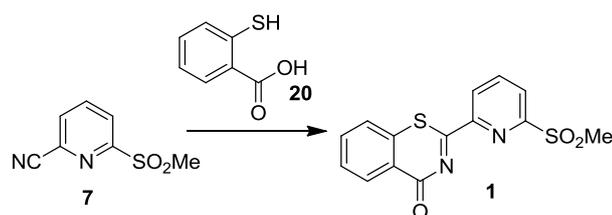


Scheme 9. ジスルフィド **21** の生成

ジスルフィド体はその除去が後の操作でも困難であることが明らかになっていたため、**1** を安定的

に高品質に得ることが困難となるリスクが増大すると考えた。そこで筆者は、チオサリチル酸 **20** が安定な結晶である点に着目し、**20** から直接ベンゾチアジノン骨格を構築する検討を行った(Table 4)。まず、**19**を用いた場合に収率が高かった *i*-Pr₂NEt やモルホリンなどの塩基を用いてトルエン中で加熱したが、わずかしか **1** は得られなかった(entries 1,2)。次に塩基ではなく塩酸/酢酸エチル溶液を添加して反応を行なった結果、43%の収率で得られたが、大幅に **7** が残存した(entries 3,4)。次に添加物無しに Dean-Stark 装置を用いて加熱共沸脱水条件にて反応を行なった結果、63%の収率で **1** が得られた(entry 5)。最も収率が高かったのは *i*-Pr₂NEt と同様に有機塩基としてピリジンを用いた場合であり、85%で **1** が得られた(entry 6)。ピリジンを用いた場合は *i*-Pr₂NEt やモルホリンを用いた場合とは異なり、チオサリチル酸がトルエンに溶解することが観測された。このことから、チオサリチル酸はピリジンと塩を形成しトルエンに溶解したために反応が良好に進行したと推測される。

Table 4. **20** を用いた **1** の合成検討

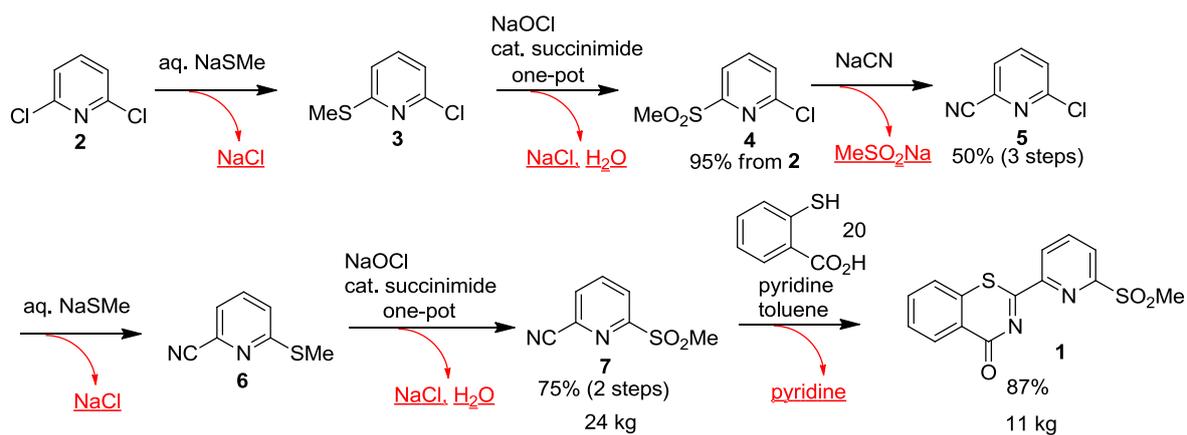


| entry | 20 (eq.) | acid/base (eq.) | solvent | conditions | yield |
|----------------|--------------------|-------------------------------------|--------------|------------|-------|
| 1 | 1.0 | <i>i</i> -Pr ₂ NEt (2.0) | toluene | 100°C, 3 h | trace |
| 2 | 1.0 | morpholine (2.0) | toluene/EtOH | 78°C, 1 h | trace |
| 3 | 2.0 | HCl/AcOEt (7.0) | AcOEt/THF | 60°C, 8 h | 43% |
| 4 | 1.0 | AcOH (32) | AcOH | 115°C, 4 h | trace |
| 5 ^a | 1.0 | none | toluene | 105°C, 4 h | 63% |
| 6 | 1.0 | pyridine (1.0) | toluene | 80°C, 6 h | 85% |

^a azeotropic dehydration with Dean-Stark apparatus

以上のように、**7**を経由した効率的な合成ルートについて種々の検討を行い、そのスケールアップ

製造法を確立した結果、メディシナル合成ルートの総収率が約 13%から 33%へと向上した(Scheme 10)。また、本合成法は、シリカゲルカラムによる精製を全く必要としないだけでなく、安全で安価、さらには多くの工程において副生成物が水と NaCl のみという廃棄物の少ない合成法である。本合成法を **7** および **1** の大量合成に適用した結果、**7** を 24 kg、**1** を 11 kg 製造することができ、筆者らが見出した方法の有用性を示すことができた。



Scheme 10. 確立した **1** の大量合成ルート

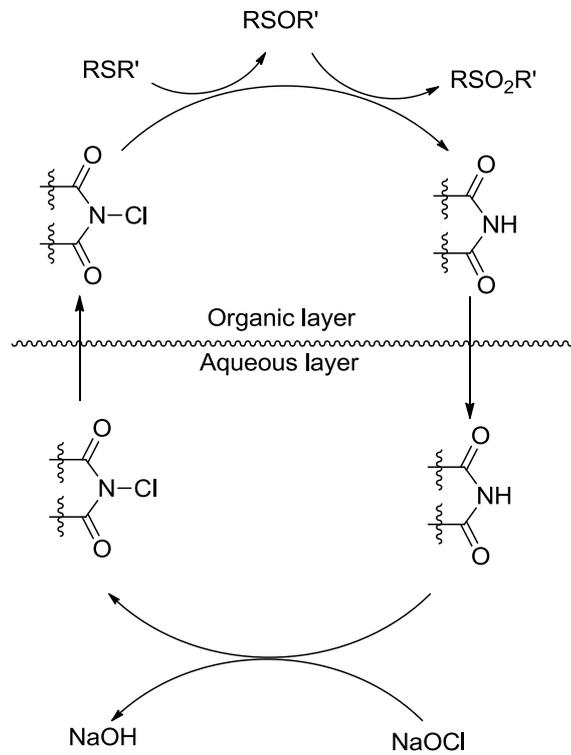
第3章 NaOCl を用いたスルフィドからスルホキシド、スルホンへのイミド触媒的酸化反応

第1節 序論

スルホキシドやスルホンは、多くの生物活性を有する天然物、医薬品そして農薬の有機構造中のコア構造に見られる¹⁶⁾。それゆえ、スルフィド化合物から対応するスルホキシドやスルホンへの酸化反応は、有機合成化学の中で重要な化学変換反応の一つである。これまでに、金属と共酸化剤^{6a)-6j)}、金属酸化物^{6k)-6n)}、過酸化物¹⁷⁾など、様々なタイプのスルフィド酸化反応が開発されてきているが、大量合成や環境負荷低減を指向した場合、これらの反応は、安全性、用いる試薬の毒性、反応の操作性そして重金属の使用をできるかぎり削減するといった面で改善の余地がある。そのため、簡便で環境負荷の小さなスルフィドの酸化方法はその開発が未だに望まれている反応であると言える。

NaOCl 水溶液は安全で安価であり、スルフィドの酸化試薬として古くから用いられている。しかしながら、次亜塩素酸イオン (OCI⁻) の有機溶媒への低い溶解性のため、反応に用いることが出来る基質には制限がある⁷⁾。相間移動触媒を用いた場合、OCI⁻ の有機溶媒中の濃度を向上させることが可能であり、二相系反応条件であってもスルフィドからスルホキシドへの酸化反応を進行させるが、スルホンは全く生成しないことが報告されている¹⁸⁾。また、希塩酸や酢酸中での NaOCl 水溶液によるスルフィドの酸化反応では、対応するスルホンが得られることが報告されているが、これら酸性条件下での反応では、有毒な塩素ガスが発生する危険がある¹⁹⁾。N-クロロコハク酸イミド (NCS) やトリクロロイソシアヌル酸 (TCCA) のような N-クロロイミドは含水有機溶媒中にてスルフィドをスルホキシドやスルホンへと変換することができる。ただし、これらの反応では等量のイミド化合物が副生成物として生成し、時にその除去のために煩雑な処理操作が必要となる場合がある²⁰⁾。一方、イミド化合物は次亜塩素酸ナトリウムと反応することにより、N-クロロイミドが生成されることが報告されている^{21), 22)}。これらの報告から、筆者は次のような新たな触媒的酸化反応の構築を計画した (Scheme 11)。すなわち、1) 水層にて NaOCl が触媒量のイミド化合物と反応して N-クロロイミドが生成し、それが有機層へ移行する。2) N-クロロイミドはスルフィドを酸化しスルホ

キシドやスルホンが生成すると同時にイミドが再生する。3) イミドが水層に移行し、再び NaOCl と反応することで触媒サイクルが繰り返される、となる触媒サイクルである。



Scheme 11. イミド触媒と NaOCl を利用した触媒的スルフィド酸化反応

第2節 反応条件検討

一般的に酸化されにくいとされているジフェニルスルフィド **22**²³⁾をモデル化合物として用いて、スルフィドの酸化の検討を行った(Table 5)。室温下、トルエンを溶媒として **22** と 3 当量の NaOCl 水溶液を 4 時間反応させた結果、ジフェニルスルホン **23** が 1%と酸化中間体であるジフェニルスルホキシド **24** が 31% 得られるのみで、**22** は 67%回収された(entry 1)。次に既報¹⁸⁾に従い、相間移動触媒としてメチル *n*-トリオクチルアンモニウムクロリド(Alliquat 336)を 0.1 当量添加した結果、反応はやや加速され、**23** が 13%の収率で得られたが、残念ながら **22** は残存したままであった。そこで、イミド化合物として 0.1 当量のシアヌル酸を添加して 2 時間反応を行なったところ、期待された通りに酸化反応は完結し **23** が 98%の収率で得られた(entry 3)。同様に、イミド化合物としてコハク酸イミドを触媒量用いたところ、反応がやや遅くなり、2 時間後の収率は、**23** が 74%、**24** が 23%と低下した (entry 4)。反応溶媒の影響を考え、トルエンの代わりに 1,2-ジメトキシエタン (DME)を用いたところ、反応が速やかに進行し、0.5 時間にて 95%の収率で **23** が得られた(entry 5)。シアヌル酸の有効性を確認するために、シアヌル酸の窒素原子が全てクロロ化されているトリクロロイシアヌル酸(TCCA)を触媒量添加した結果、entry 3と同様に反応は速やかに進行した(entry 6)。本結果は、反応の活性種が *N*-クロロイミドであるという Scheme 11 に示した推定触媒サイクルを支持するものであると言える。シアヌル酸とコハク酸イミドを用いた時の結果の相違は、シアヌル酸の *N*-クロロイミド体の有機溶媒への溶解度が *N*-クロロコハク酸イミドよりも高いために、有機溶媒中に存在している **22** との反応がより早かったためであると考えられる²⁴⁾。次に NaOCl を 1.2 当量用いた場合には、**24** が 94%の収率で選択的に得られた(entry 7)。他の添加剤としてアセトアミドやトシルアミドを触媒量用いた場合には反応の加速効果は見られたが、シアヌル酸には及ばず、満足できる結果ではなかった(entry 8, 9)。ピペリジンを用いた際には、反応を阻害する作用が見られ、ほとんど **22** の回収となった(entry 10)。

Table 5. NaOCl を用いたジフェニルスルフィドの酸化条件検討

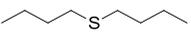
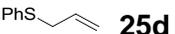
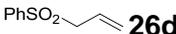
| | | 10% aq. NaOCl (3 equiv), additive (0.1 equiv) | | | | |
|--------------------|-------------------|--|-------------|-----------------------------------|-----------------------|-----------|
| PhSPh 22 | | solvent, rt | | PhSO ₂ Ph 23 | + PhSOPh 24 | |
| entry | additive | solvent | time (h) | yield (%) ^a | | |
| | | | | 23 | 24 | 22 |
| 1 | – | toluene | 4 | 1 | 31 | 67 |
| 2 | alliquat 336 | toluene | 2 | 13 | 2 | 84 |
| 3 | cyanuric acid | toluene | 3 | 98 ^b | – | – |
| 4 | succinimide | toluene | 2 | 74 | 23 | <1 |
| 5 | succinimide | DME | 0.5 | 95 | – | – |
| 6 | TCCA | toluene | 3 | 94 ^b | – | – |
| 7 ^c | cyanuric acid | toluene | 4 | 4 | 94 | – |
| 8 | acetamide | toluene | 4 | 86 | 12 | – |
| 9 | TsNH ₂ | toluene | 4 | 5 | 94 | 1 |
| 10 | piperidine | toluene | 4 | – | 3 | 96 |

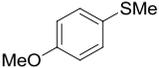
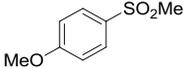
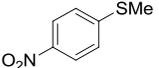
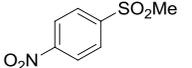
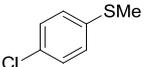
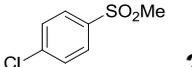
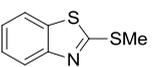
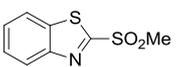
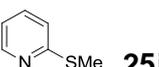
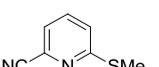
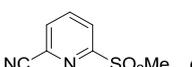
^a assay yield by HPLC, ^b isolated yield, ^c 1.2 eq. of NaOCl was used.

第3節 基質の検討

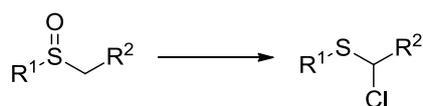
シアヌル酸と NaOCl を組み合わせた触媒的スルフィド酸化反応の汎用性をトルエン中で検討した (Table 6)。その結果、ジアルキルスルフィドである **25a** と **25b** の酸化は、対応するスルホン **26a**, **26b** をどちらも 96%の収率で与えた(entry 1, 2)。ベンジルフェニルスルフィド **25c** を用いた場合は、スルホキシド体 **27** のベンジル位がクロロ化されたスルホキシド体 **28** が主に得られた(entry 3)。アリルフェニルスルフィド **25d** の反応では、**26d** が中程度の収率で得られた。芳香環上にエーテル基、ニトロ基やハロゲンを有する種々のメチルフェニルスルフィド体を用いた場合でも良好に酸化反応が進行し、高収率で対応するスルホン体が得られた(entries 5-8)。ベンゾチアゾール骨格を有する **25i** では環内の S 原子は酸化されず、選択的に 2'位の酸化されたスルホン体 **26i** がほぼ定量的に得られた(entry 9)。メチルピリジルスルフィド **25j** の酸化を行った際には、期待するスルホン体 **26j** の他にメチル基が全てクロロ化されたトリクロロメチルスルホン体 **29** との混合物として得られた。一方、6 位にシアノ基を有するメチルピリジルスルフィド **6** を用いた場合は選択的に酸化反応が進行し、スルホン体 **7** が 95%の収率で得られた。電子求引性基の置換によって S 原子上の電子密度が低下した結果、Pummerer転位のようなメチル基へのクロロ原子の転移反応が抑制されたものと考えられる (Scheme 12)²⁵⁾。

Table 6. シアヌル酸触媒を用いたスルフィドからスルホンへの NaOCl 酸化

| | | 10% aq. NaOCl (2.3 eq.) cyanuric acid (0.1 eq.) | | | |
|-------------------|--|--|----------|---|--|
| Sulfide 25 | | Toluene, rt | | Sulfone 26 | |
| entry | substrate | NaOCl (eq.) | time (h) | product | yield ^a (%) |
| 1 |  25a | 2.3 | 1 |  26a | 96 |
| 2 |  25b | 2.3 | 1 |  26b | 96 |
| 3 | PhSBn 25c | 3.0 | 3 | PhSO ₂ Bn 26c PhSOBn 27 PhSOCHClPh 28 | 13 ^b 2 ^b 73 ^b |
| 4 |  25d | 2.8 | 2 |  26d | 48 |
| 5 | PhSMe 25e | 2.3 | 1 | PhSO ₂ Me 26e | 96 |

| | | | | | | | |
|----|---|------------|-----|-----|--|------------|----|
| 6 |  | 25f | 2.3 | 1 |  | 26f | 96 |
| 7 |  | 25g | 2.3 | 1 |  | 26g | 95 |
| 8 |  | 25h | 2.3 | 1 |  | 26h | 98 |
| 9 |  | 25i | 3.3 | 2.5 |  | 26i | 99 |
| 10 |  | 25j | 2.3 | 3 |  | 26j | 49 |
| | | | | |  | 29 | 11 |
| 11 |  | 6 | 2.3 | 2 |  | 9 | 95 |

^a Isolated yield. ^b Yield by ¹H NMR.



Scheme 12. Pummerer 転位によるクロロ化

以上のように、スルフィドからスルホンやスルホキシドへの酸化反応において、新規で有用なイミド触媒的 NaOCl 酸化反応を開発した。本反応は様々な置換基を有するスルフィドにも適用が可能と考えられ、安価な試薬を用いて安全かつ環境負荷の小さな反応条件で行なえる酸化反応であると言える。また、金属試薬を用いておらず、得られてくる生成物への金属の残留の懸念も無いため、医薬品の合成に用いる酸化反応としても有用であると考えられる。

第4章 NaOCl を用いたベンジルアルコールの酸化反応

第1節 序論

アルコールからカルボニル化合物への選択的な酸化反応は、有機合成分野において極めて重要であると共に広く用いられている方法の一つである。それゆえ、古くから現在に至るまで多数の酸化反応が開発されてきている。例えば、等量以上の Cr(VI)⁶⁾、二酸化マンガン²⁶⁾、Swern酸化に代表される活性DMSO²⁷⁾そして超原子価ヨウ素²⁸⁾のような金属や有機酸化物が、酸化剤として用いられている。これらのアルコール酸化反応は有用な反応ではあるが、大量合成への適用を考慮した場合には、解決すべき問題点がいくつか存在している。すなわち、重金属を等量用いた酸化反応では有害な金属含有廃棄物を副生する。また、DMSO と塩化オキサリルを用いる Swern 酸化は反応中間体であるクロロジメチルスルホニウムクロライドが不安定であるために -70°C 程度の低温で反応を行なう必要がある^{27g), 27h)}。Dess-Martin 試薬や IBX のような超原子価ヨウ素試薬はその爆発危険性が知られているため、大量使用には不向きである²⁹⁾。

共酸化剤として酸素ガス³⁰⁾、過酸化水素³¹⁾、アセトン³²⁾や NaOCl³³⁾を用いた高効率なアルコールの金属触媒酸化システムは、最近の環境負荷の小さな反応開発の機運の高まりを受けて開発が進められている。さらに、ルテニウム³⁴⁾やイリジウム³⁵⁾を用いたアルコールの脱水素的酸化反応もいくつかのグループによって報告されている³⁶⁾。これらの反応は金属含有廃棄物が少なくなるという点では実用的であるが、生成物中への微量金属残留は特に医薬品への利用を考慮すると煩雑な金属除去操作が必要となる。他に金属触媒を用いないアルコールの酸化反応も開発されている^{37), 38)}。触媒量の 2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシル (TEMPO)と NaOCl を用いる反応は、温和な条件下にて様々な 1 級、2 級アルコールを対応するアルデヒドやケトンへと酸化する有用な方法としてよく知られている³⁷⁾。NaOCl 水溶液は安全で安価な試薬であるため、アルコールの酸化に良く用いられている^{9), 37), 39), 40)}。一般的に NaOCl 自身の酸化能力は高くはないため、高い変換率で酸化反応を進行させるにはいくつかの添加物を加えることが必要である⁴¹⁾。その例として、ベンジルアルコールや 2 級アルコールを選択的に酸化するために次亜塩素酸をアルミナに固定化する方法⁴⁰⁾や、二相系反応にて添加剤として相間移動触媒を加える方法

⁹⁾がある。酢酸などの酸性溶媒中にて NaOCl を用いて酸化反応を行なう方法もあるが、有毒な塩素ガスが発生する懸念があるため危険である³⁹⁾。

以上のように、現在までに開発されているアルコールの酸化反応条件は安全面、毒性面、操作性そして重金属の除去の点からスケールアップ合成上の問題点を有している。よって現在でも、さらに簡便で環境負荷の小さなアルコールの酸化反応開発の要望が強い。今回筆者らは添加剤を全く用いない NaOCl のみでのベンジルアルコールからアルデヒドへの酸化反応を見出した。

第2節 反応溶媒の検討

NaOCl 水溶液と種々の溶媒の効果について検討を行うために、モデル化合物としてビフェニル-4-メチルアルコール **30a** を反応の基質として用いて検討を行なった(Table 7)。**30a** を既報の反応条件⁴²⁾にてメタノール中で4時間反応させた結果、アルデヒド体 **31a** が14%の収率で得られた(entry 1)。メタノールではなく酢酸エチルやアセトニトリルを溶媒として用いた時には、収率はやや向上しそれぞれ32%、40%の収率で **31a** が得られた(entries 2, 3)。アセトン、トルエン、THF やジイソプロピルエーテル中での反応では **31a** はわずしか得られなかった(entries 4-7)。上記のように NaOCl の酸化能力が低いために反応が進行しにくいことが裏付けられたが、1,2-ジメトキシエタン (DME) を用いた場合には93%の収率で **31a** が得られ、さらには2%のカルボン酸体 **32a** が生成した(entry 8)。エーテル系溶媒の中では DME が最も高い収率で **31a** が得られたので、エーテル結合の酸素原子への配位能力の影響を調査するためにさらに二つもしくは三つのエーテル結合を有する溶媒を用いて反応を行なった。その結果、1,4-ジオキサンに酸化反応の加速効果が見られ、66%の収率で **31a** が得られたが、ビス(2-メトキシエチル)エーテル (diglyme) を用いた場合は DME や 1,4-ジオキサンの場合よりは反応加速効果は見られなかった(entry 9, 10)。DME を用いた場合は二相系反応であったのに対し、1,4-ジオキサンや diglyme では均一系であったことから、DME の二つのエーテル結合は反応系の差に関わらず NaOCl を用いた酸化反応の反応性に影響を与えていると考えられる。効果の詳細は明らかではないが、DME や 1,4-ジオキサンが NaOCl のナトリウムカチオンにキレートすることによって、反応性が向上したと推測している。

Table 7. 種々の溶媒を用いた **30a** の NaOCl 酸化検討

| $4\text{-PhC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OH} \xrightarrow[\text{solvent (20 v/w), rt, 4 h}]{10\% \text{ aq. NaOCl (1.8 eq.)}} 4\text{-PhC}_6\text{H}_4\text{CHO} + 4\text{-PhC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$ | | | | |
|--|--------------------------|------------------------|------------|------------|
| | | yield (%) ^a | | |
| entry | solvent | 30a | 31a | 32a |
| 1 | MeOH | 82 | 14 | <1 |
| 2 | AcOEt | 59 | 32 | 5 |
| 3 | MeCN | 56 | 40 | 2 |
| 4 | acetone | 98 | <1 | <1 |
| 5 | toluene | 97 | <1 | 1 |
| 6 | THF | 98 | 2 | <1 |
| 7 | diisopropyl ether | 96 | 3 | <1 |
| 8 | DME | 5 | 93 | 2 |
| 9 | 1, 4-dioxane | 31 | 66 | 2 |
| 10 | bis(2-methoxyethyl)ether | 52 | 41 | 1 |

^a The yields were determined by HPLC using authentic samples as reference.

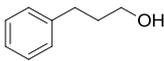
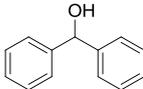
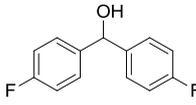
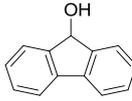
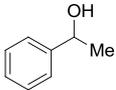
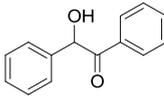
第3節 反応基質の検討

次に DME 中で NaOCl 水溶液を用いたアルコールの酸化反応について種々の基質を用いて調査した (Table 8)。DME 中 4-メチルベンジルアルコール **30b** を 2.4 当量の NaOCl と 4 時間反応させたところ、対応するベンズアルデヒド **31b** が 73%、**30b** が 24%、カルボン酸体 **32b** が 2% 得られた (entry 1)。本反応を行なった際に、反応 20 分にて反応温度が急激に上昇し、30°C に達した。このような現象は、特にスケールアップにおける反応においては潜在的な危険性の問題とされるため、反応温度が 30°C を超えないように NaOCl を反応液へゆっくりと滴下して温度の上昇を防ぐこととした。その結果、反応は良好に進行し、**31b** が 97% の収率で得られた。**30c** の時も同様に、一気に NaOCl を添加した場合は **31c** が 48% でしか得られなかったのに対し、滴下した場合は **31c** が 94% で得られた (entries 3,4)。滴下により収率が向上した理由として、大きな発熱によって NaOCl が分解することを防いだことが考えられる。2-メトキシベンジルアルコール **30d** は **30b** の酸化と比較して収率が低下し **31d** は 80% で得られた (entry 5)。以上の

結果から、置換基の位置が本酸化反応に影響を与えることが明らかとなった。芳香環上に電子求引基を有するベンジルアルコールは電子供与基を有するものよりも反応性が高く、4-クロロベンジルアルコール **30e** から **31e** が 90%の収率で得られ、**10** から **11** が 81%の収率で得られた(entries 6, 7)。4-ニトロベンジルアルコール **30f** や 4-メトキシカルボニルベンジルアルコール **30g** の場合はアルコールからアルデヒドへの酸化とアルデヒドからカルボン酸への酸化が競争する反応性を示した(entries 8-11)。**30f** の場合は、0°Cにて1当量のNaOClを用いた場合でさえ**31f**が37%とカルボン酸**32f**が43%の収率で得られた。また、2.4当量のNaOClを用いた時には直接**32g**へ変換され、99%の収率で得られた。**30g**の酸化では用いるNaOClの量により酸化の進行度合いを制御可能であった。すなわち室温にて1.4当量のNaOClと反応させた時には1.5時間で**31g**が90%の収率で得られたのに対し、2.8当量用いた場合は終夜反応にて77%の収率でカルボン酸**32g**が得られた。アルコールからカルボン酸への酸化にはアルデヒドへの酸化と続くカルボン酸への酸化の2工程を要することが一般的であるため、本反応系は1級アルコールからカルボン酸へ直接酸化する方法の一つとなり得ることが明らかとなった。ヘテロ環を有するアルコールにおいても同様の反応性を示した。すなわち、2-ピリジルメタノール **30h** と1.8当量のNaOClとの反応では**31h**と**32h**の混合物を与えたのに対し、2.8当量に増加させた場合は99%で**32h**が得られた(entries 12, 13)。2-フリルメタノール **30i**の酸化では反応の進行が遅く、**31i**が31%で得られ、68%の**30i**が回収された(entry 14)。チオフェニルメタノール **30j** やシナミルアルコール **30k**の酸化では複雑な混合物を与えた(entry 15, 16)。また、アルキルアルコールとして3-フェニル-1-プロパノール **30l**の酸化は全く反応が進行しなかった(entry 17)。次に2級アルコールとの酸化反応について調査した。**30m**、**30n**そして**30o**の酸化を行った場合には、対応するケトン体が92%、98%そして99%と高収率で得られたが、**30p**は反応が進行しなかったことから、2級水酸基の酸化を行う場合は α 位に二つのフェニル基を有する必要があることが示唆された(entry 18-21)。ベンゾイン **30q**の酸化では対応するケトンは得られず、強い電子求引性基の関与がある炭素-炭素結合が開裂した結果、安息香酸が94%の収率で得られた。

Table 8. DME 中での種々アルコールの NaOCl 酸化^a

| entry | substrate | NaOCl (eq.) | conditions | yield (%) ^c | | |
|-------|------------|------------------|------------------|------------------------|-----------------------|------------------------------|
| | | | | alcohol 30 | aldehyde 31 | carboxylic acid 32 |
| 1 | 30b | 2.4 | rt, 4 h | 24 | 73 | 2 |
| 2 | 30b | 2.3 ^b | rt, 4 h | 3 | 97 | <1 |
| 3 | 30c | 2.4 | rt, 4 h | 44 | 48 | <1 |
| 4 | 30c | 2.3 ^b | rt, 4 h | 4 | 94 | <1 |
| 5 | 30d | 2.8 ^b | rt, 4 h | 2 | 80 | <1 |
| 6 | 30e | 2.4 | rt, 4 h | 8 | 90 | 2 |
| 7 | 10 | 2.0 | rt, 4 h | <1 | 81 | <1 |
| 8 | 30f | 1.0 | 0 °C, 4 h | 18 | 37 | 43 |
| 9 | 30f | 2.4 | rt, 4 h | <1 | <1 | 99 (93 ^d) |
| 10 | 30g | 1.4 | rt, 1.5 h | 2 | 90 | 8 |
| 11 | 30g | 2.8 | rt, overnight | <1 | <1 | 77 |
| 12 | 30h | 1.8 | rt, 4 h | <1 | 52 | 43 |
| 13 | 30h | 2.8 | rt, overnight | <1 | <1 | 99 |
| 14 | 30i | 2.4 | rt, 4 h | 68 | 31 | <1 |
| 15 | 30j | 2.4 | rt, 4 h | 46 | many products | |
| 16 | 30k | 2.4 | rt, 4 h | 16 | many products | |

| | | | | | | |
|----|---|-----|---------|-----------------|-----------------------|--------------------|
| 17 |  | 2.4 | rt, 4 h | NR ^e | | |
| 18 |  | 2.4 | rt, 4 h | 7 | 92 (90 ^d) | – |
| 19 |  | 2.4 | rt, 4 h | <1 | 98 | – |
| 20 |  | 2.4 | rt, 4 h | <1 | 99 ^d | – |
| 21 |  | 2.4 | rt, 4 h | NR ^e | | |
| 22 |  | 2.4 | rt, 4 h | <1 | <1 | 94 benzoic acid |

^a NaOCl was added to the solution of substrate in DME at the same time. ^b NaOCl was slowly added to the solution of substrate in DME. ^c The yields were determined by HPLC analysis using authentic samples as reference. ^d Isolated yields. ^e Reaction did not proceed at all.

筆者らは、DME 中にて安全で入手容易な試薬である NaOCl を用い、ベンジルアルコールからベンズアルデヒドや対応するケトンへの簡便な酸化反応を見出した。芳香環上に電子求引基を有する基質の酸化では、直接対応するカルボン酸が高収率で得られた。更なる添加剤は必要とせず、NaOCl のみでアルコールの酸化反応を行なうことが可能であるため、副生成物はNaClのみであることから、環境負荷が小さく実用的なカルボニル化合物生成法であると考えられる。

第5章 イミドとニトロキシラジカルを用いた Dual 触媒的アルコールからアルデヒド/ケトンへの NaOCl 酸化反応

第1節 序論

アルコールからカルボニル化合物への選択的な酸化反応は、有機合成化学において重要で広く用いられている化学変換反応であるため、多くの有用な手法が開発されている⁴³⁾。昨今の環境調和の意識の高まりを受け、酸素³⁰⁾、過酸化水素³¹⁾、アセトン³²⁾や NaOCl³³⁾のような共酸化剤を用いた金属触媒反応システムが最近大きな注目を浴びている。一方、オキソアンモニウム塩を用いたアルコールの酸化反応は非金属系酸化システムとして広く利用されている⁴⁴⁾。その中で一般的なものは、触媒量の TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl) やその類縁体を用い、等量の共酸化剤として次亜塩素酸塩^{37c)}、^{37d)}、mCPBA⁴⁴⁾、Oxone^{®45)}、BAIB [bis(acetoxy)iodo]benzene^{6v)-6x)}、I₂⁴⁶⁾、NCS^{37h)}、TCCA^{37k)}、共触媒/O₂、そして pyridine・HBr₃⁴⁷⁾等によって反応系中で一電子酸化しオキソアンモニウムカチオンを生成させアルコールを酸化させる方法である。これらの方法は温和な反応条件であるため有用であると言えるが、安全、基質汎用性そして廃棄物の観点からはまだ解決する点が残されている。共酸化剤を用いる酸化反応は副生成物として等量の廃棄物を生み出す。例えば、ヨードベンゼン、*m*-クロロ安息香酸、イミド等であり、これらを目的化合物から分離するためには、スケールアップ製造では好ましくないカラムクロマトグラム精製を必要とする場合がある。TEMPO と Oxone[®]との組み合わせではベンジルアルコールを対応するアルデヒドへと酸化することが報告されているが、脂肪族アルコールのような不活性アルコールでは収率は中程度である⁴⁵⁾。ハロゲン源との反応では時に酸化の進行と共にハロゲン化体が副生する場合がある。また、酸素ガスを用いる反応はスケールアップ製造では酸素ガスと有機溶媒や試薬との混合による爆発の危険性に対して、十分に考慮する必要がある。

Anelliらは TEMPO を触媒として用いた NaOCl によるアルコールの酸化を 1987 年に初めて報告し、標準酸化法として広く認識されている^{37c)}。NaOCl は一般的に酸化剤としての活性は強くないため、炭酸水素ナトリウムやリン酸緩衝液を用いて反応液を pH7~9 に調整する必要があり、さらに反応を完結させる

ためには、KBr や相間移動触媒をハロゲン系溶媒中用いる必要もある。緩衝液を加えることにより NaOCl より酸化活性の高い HOCl の存在量が増加し反応は進行するが、本操作は反応液のボリュームを増加させ、その結果生産性の低下に繋がることとなる。また、この種の酸化反応では、HOCl の関与が強すぎる結果、しばしば芳香環や二重結合のハロゲン化やカルボン酸への過剰酸化が起こることがある^{37c), 37d)}。加えて、酸性条件下では毒性の高い塩素ガスが発生する恐れがあるため、危険性の懸念や注意深い操作が必要となる⁴⁸⁾。筆者はこれらの問題点を解決し、pH の調整を必要としないイミド触媒を用いた安全で簡便なアルコールの NaOCl 酸化反応を見出した。

第2節 反応条件の検討

様々な添加剤の効果について検討を行うために、基質として 1-オクタノール **33a** を、溶媒として酢酸エチルを、0-10°Cにて TEMPO 3mol%と NaOCl 1.2 当量を用いた条件で検討を行った(Table 9)。なお、NaOCl を安全に取り扱うことができる塩基性条件となるように、炭酸カリウムを 2 当量添加した。その結果、添加剤を加えない場合や *n*-テトラブチルアンモニウムクロリドを用いた場合には、**33a** の酸化はわずかしか進行しなかった(entries 1,2)。KBr を添加した場合には酸化反応は進行したが、収率はわずか 12%であった(entry 3)。*n*-テトラブチルアンモニウムクロリドと KBr の共存下での反応では、さらに収率が低下した(entry 4)。ところが、触媒量のイミド化合物を添加した場合には、第3章で述べた時と同様に、酸化反応が加速されることが明らかとなった。コハク酸イミドとの反応では、1-オクタノール **34a** が 86%の収率で得られ、同時にカルボン酸 **35a** が 7%で得られた(entry 5)。5,5-ジメチルヒダントインの場合は 74%で **34a** が得られた。最も収率が高かったのは添加剤としてシアヌル酸を用いた場合であり、**34a** が 91%で得られた(entry 8)。イミド触媒の有効性の確認のため、スルホンアミドとしてトシルアミドを用いたところ、わずかに反応加速効果が見られたが、収率は満足するものではなかった。トルエンや CPME を反応溶媒として用いた場合は、反応速度は低下する結果となった(entries 9-11)。

Table 9. 炭酸カリウム存在下での TEMPO/NaOCl 酸化の添加剤の効果^a

| | | 12% aq. NaOCl TEMPO | | | | |
|--|---------|--|------------------------|---|---|--|
| CH ₃ (CH ₂) ₇ OH 33a | | additive K ₂ CO ₃ | | CH ₃ (CH ₂) ₆ CHO 34a | CH ₃ (CH ₂) ₆ CO ₂ H 35a | |
| entry | solvent | additive | yield ^b (%) | | | |
| | | | 33a | 34a | 35a | |
| 1 | AcOEt | none | 99 | 1 | 0 | |
| 2 | AcOEt | <i>n</i> -Bu ₄ NCl | 88 | 1 | 0 | |
| 3 | AcOEt | KBr | 87 | 12 | 0 | |
| 4 | AcOEt | <i>n</i> -Bu ₄ NCl, KBr | 71 | 1 | 0 | |
| 5 | AcOEt | succinimide | 5 | 86 | 7 | |
| 6 | AcOEt | 5,5-dimethylhydantoin | 23 | 74 | 0 | |
| 7 ^c | AcOEt | cyanuric acid | 4 | 91 | 0 | |
| 8 | AcOEt | TsNH ₂ | 71 | 29 | 0 | |
| 9 | toluene | succinimide | 70 | 30 | 0 | |
| 10 | toluene | cyanuric acid | 86 | 11 | 0 | |
| 11 | CPME | succinimide | 65 | 34 | 0 | |

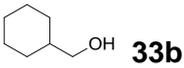
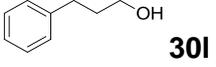
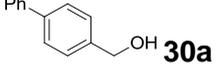
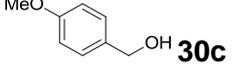
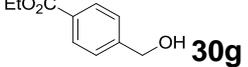
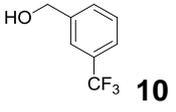
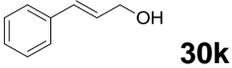
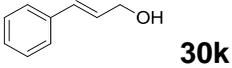
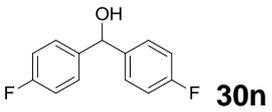
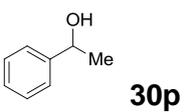
^a Unless stated otherwise, the reaction was carried out with 1-octanol **33a** (0.39 mmol), 12% aq. NaOCl (0.47 mmol), nitroxyl radical (3 mol%), K₂CO₃ (0.78 mmol), additive (10 mol%) at 0–10° C for 2 h. ^b The assay yields were calculated by GC using an internal reference standard. ^c The reaction time was prolonged to 3 hours

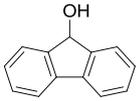
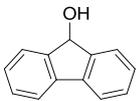
第3節 炭酸カリウム存在下におけるアルコール酸化反応

次に筆者らは、酢酸エチル中 0-10°Cにて、3mol%の TEMPO と 10mol%のシアヌル酸存在下に 1.2当量の NaOClを作用させ、種々の1級アルコールや2級アルコールの酸化反応を行なった(Table 10)。1級脂肪族アルコール **33b**、**33c**、**30l** では良好に酸化反応が進行し、対応するカルボン酸体が観測されることなく高収率でアルデヒド体 **34b**、**34c**、**31l** が得られた(entries 1-3)。ベンジルアルコール **30a**、**30c**、**30g**、**10** でも同様に速やかに酸化反応が進行し、ベンズアルデヒド体 **31a**、**31c**、**31g**、**11** が高収率で得られた(entries 4-7)。4-メトキシベンジルアルコール **30c** の酸化反応では、Anelli の反応条件^{37c)}を用いた場合には芳香環のクロロ化が副反応として進行するが、本反応条件では全くクロロ化は観測されず、89%の収率で対応するアルデヒド **31c** が得られた。また、シナミルアルコール **30k** はよく二重結合のクロロ化が進行することで知られているが、本反応条件では反応時間 7 時間にてクロロ化体が全く観測されずアルデヒド **31k** が 88%の収率で得られた(entry 8)。TEMPO の代わりに、立体障害が小さく高触媒活性として岩渕らが開発した安定 *N*-オキシラジカルである AZADO を用いた場合には、反応は加速され 2 時間で完結し、**30k** が 90%の収率で得られた(entry 9)^{37l-37n)}。2級アルコールを基質として用いた場合は、1級アルコールと比較して反応速度が遅かったが、反応時間を延長することにより高収率で対応するベンズアルデヒド体得られた。4,4'-ジフルオロベンゾヒドロール **30n** や 1-フェニルエタノール **30p** の酸化では対応するケトンそれぞれ 95%、93%の収率で与えた(entries 10, 11)。フルオレ-9-ノール **30o**、4-メチル-2-ペンタノール **33d** や 4-フェニル-2-ブタノール **33e** の酸化では TEMPO 触媒を用いた場合には十分な収率でケトン体は得られず原料が回収されたが、AZADO を用いた場合には反応が完結し、ケトン体が高収率で得られた(entries 12-17)。

Table 10. 炭酸カリウム存在下での種々のアルコールのニトロキシラジカル/イミド/NaOCl 酸化反応^a

$$\text{alcohol} \xrightarrow[\text{cyanuric acid, K}_2\text{CO}_3]{\text{12\% aq. NaOCl, TEMPO or AZADO}} \text{aldehyde / ketone}$$

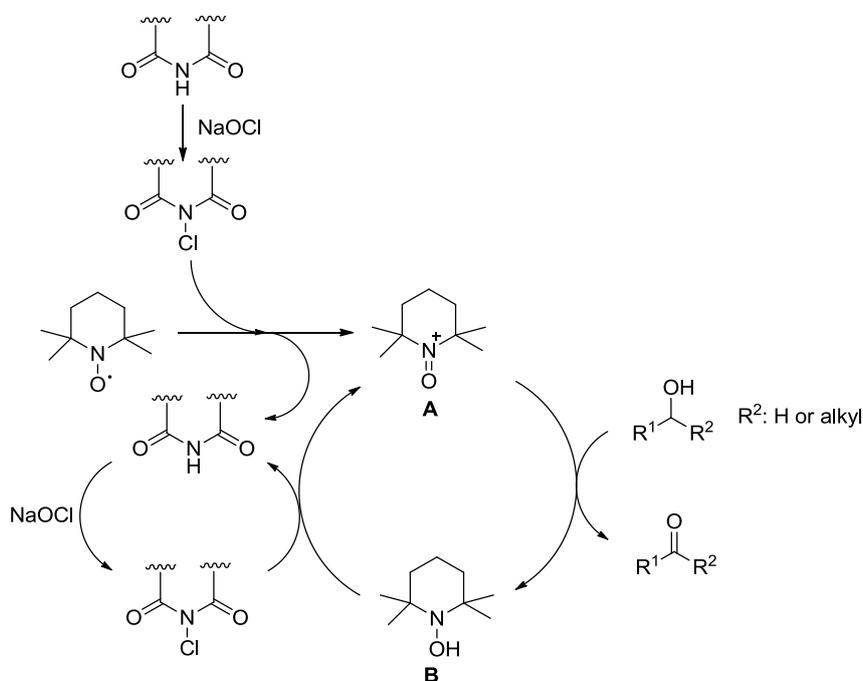
| entry | substrate | catalyst | time | yield ^b |
|-------|--|----------|------|--------------------|
| | | | (h) | (%) |
| 1 |  33b | TEMPO | 8 | 90 ^{c,d} |
| 2 |  33c | TEMPO | 4 | 90 ^c |
| 3 |  30l | TEMPO | 6 | 90 |
| 4 |  30a | TEMPO | 8 | 97 |
| 5 |  30c | TEMPO | 3 | 89 |
| 6 |  30g | TEMPO | 3 | 86 |
| 7 |  10 | TEMPO | 5 | 98 ^e |
| 8 |  30k | TEMPO | 7 | 88 |
| 9 |  30k | AZADO | 2 | 90 |
| 10 |  30n | TEMPO | 6 | 93 |
| 11 |  30p | TEMPO | 6 | 95 |

| | | | | |
|----|--|-------|---|-----------------|
| 12 |  30o | TEMPO | 6 | 39 |
| 13 |  30o | AZADO | 3 | 96 |
| 14 |  33d | TEMPO | 3 | 3 ^d |
| 15 |  33d | AZADO | 3 | 99 ^d |
| 16 |  33e | TEMPO | 6 | 56 |
| 17 |  33e | AZADO | 3 | 96 |

^a Unless stated otherwise, the reaction was carried out with alcohol (0.39 mmol), 12% aq. NaOCl (0.47 mmol), nitroxyl radical (3 mol%), K₂CO₃ (0.78 mmol), and cyanuric acid (10 mol%) at 0–10° C. ^b Isolated yield. ^c 1.05 eq. of NaOCl was used. ^d Yield was determined by GC analysis by using an internal standard. ^e Yield was determined by HPLC analysis by using an authentic standard.

第4節 推定される反応メカニズム

イミドと TEMPO の二つの触媒を用いた時の推定反応メカニズムを Scheme 13 に示した。まず水層にて NaOCl がイミド触媒と反応して *N*-クロロイミド体が生成し、有機層へ移行する。その後、有機層の *N*-クロロイミド体が TEMPO と反応しオキソアンモニウム塩 **A** が得られる。**A** はアルコールと反応して対応するカルボニル化合物を与えた後にヒドロキシルアミン **B** が生成する。続いて **B** が *N*-クロロイミド体によって酸化されることにより **A** が再生されるという触媒サイクルである。このような触媒サイクルであるため、効率的に酸化反応が進行すると考えた。

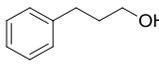
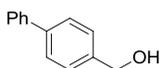
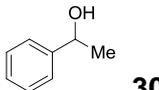
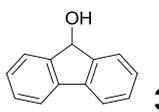
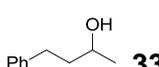


Scheme 13. 触媒量の TEMPO/イミドを用いたアルコール酸化反応の推定メカニズム

第5節 炭酸カリウム非存在下におけるアルコール酸化反応

次に、炭酸カリウムを添加しない場合について検討を行った。その場合、pH を 7 以上に維持しながら NaOCl を滴下することにより反応が完結することを見出した (Table 11)。酢酸エチル溶媒中、アルコール、触媒量のシアヌル酸、そしてニトริกシルラジカルの存在下に NaOCl を滴下すると一時的に pH が上昇するが、その後、徐々に pH が低下するとともに反応が進行した。また、NaOCl の滴下には 3 時間程度の時間を要したが、滴下終了直後には既に 1 級や 2 級アルコールの酸化反応はほぼ完結しており、対応するカルボニル化合物を高収率で得た。本反応システムは NaOCl が反応系中に貯留しないので、クロロ化のような副反応や塩素ガスの発生を回避することが可能と考えられる。

Table 11. 炭酸カリウム非存在下での NaOCl 滴下によるアルコール酸化^a

| | | 12% aq. NaOCl TEMPO or AZADO cyanuric acid | |
|---------|--|--|------------------------|
| alcohol | | → aldehyde / ketone | |
| entry | substrate | catalyst | yield ^b (%) |
| 1 | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{OH}$ 33a | TEMPO | 90 |
| 2 |  30l | TEMPO | 93 |
| 3 |  30a | TEMPO | 98 |
| 4 |  30p | TEMPO | 93 |
| 5 |  30o | AZADO | 99 |
| 6 |  33e | AZADO | 92 |

^a The reaction was performed by a slow addition of 12% aq. NaOCl (0.47 mmol) into a mixture of alcohol (0.39 mmol), nitroxyl radical (3 mol%), and cyanuric acid (10 mol%) in AcOEt at 0–10° C, then the mixture was stirred for 1 h. ^b Isolated yield.

筆者は、イミド化合物、ニトロキシラジカル、NaOCl を組み合わせた簡便かつ効率的で、さらには pH 調整を必要としない触媒的アルコール酸化反応を見出した。1 級脂肪族アルコールや芳香環上に置換基を有するベンジルアルコール、2 級アルコールは高収率で対応するアルデヒドやケトンへと変換された。本反応の注目できる点は、イミド触媒と炭酸カリウム存在下にて pH12 以上の塩基性条件下でも反応が進行するため、副反応を抑制し安全に操作を行なうことができる点である。また、炭酸カリウムを添加しない場合でも NaOCl の滴下によってアルコールの酸化が完結した。また、リン酸緩衝液等を用いた pH 調整が不要であるため、反応液量を一般的な TEMPO 酸化よりも減量することが可能であり、大量合成を指向した場合にその生産性を高めることが可能であると言える。

第6章 新規アルコール酸化反応を利用した GPR52 アゴニストの大量製造法開発

第1節 序論

統合失調症は特徴的な思考障害、自我の障害およびそれに関連する行動異常を示す疾患である。その症状の発症確率は 1%程度と言われているおり、患者の自発性や対人交流の低下を招きその社会生活に支障をきたす慢性疾患である。統合失調症の症状は大きく分けて、1) 妄想や幻覚等の陽性症状、2) 感覚麻痺、社会的引きこもり、集中力低下等の陰性症状、3) 認知機能障害、の三つがある。これらの症状の発現には、ドーパミン神経系の過剰亢進やグルタミン酸神経系等の機能低下が深く関わっていると言われている。妄想や幻覚等の症状に対しては、ドーパミン D2 受容体に対して拮抗作用を有するクロルプロマジン等が治療に用いられている。一方、集中力低下や認知機能障害に対してはクロザピンやオランザピン等の複数の受容体に作用する薬剤が一定の効果をもっている。しかしながら、多くの患者がこれらの薬剤の効果不十分であるという問題も抱えている。また、副作用としても典型的な抗精神病薬であるクロルプロマジン等はパーキンソン様運動障害が見られる場合があり、クロザピンは顆粒球減少症、オランザピン等では体重増加、脂質代謝異常等が問題となっている。

ヒト GPR52⁴⁹⁾ は G たんぱく質共役受容体の一つとして知られており、GPR52 に対するアゴニストやアンタゴニストのいずれにおいても神経細胞内 cAMP 濃度を上昇させる。そのため、中脳辺縁系ドーパミン経路の活性化と D2 受容体シグナル伝達を同時に抑制する結果、統合失調症の陽性症状を改善すると考えられている。さらに、大脳皮質の NMDA 型受容体の機能低下を改善するため、陰性症状や認知障害を改善させることが明らかとなってきた⁵⁰⁾。9 は GPR52 アゴニストとして統合失調症等の精神疾患の予防及び治療薬として期待される医薬品候補化合物である(Figure 7)⁵¹⁾。その化学構造は 2-ベンジル-7-アリールベンゾチオフェンを中心骨格とすることを特徴としている。ベンゾチオフェンは多くの生体産生化合物や医薬品化合物の中心骨格に見られる構造であり、その電子的特徴から材料化学の分野でも広く用いられている^{52, 53)}。

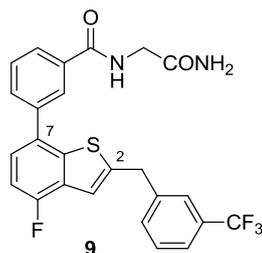


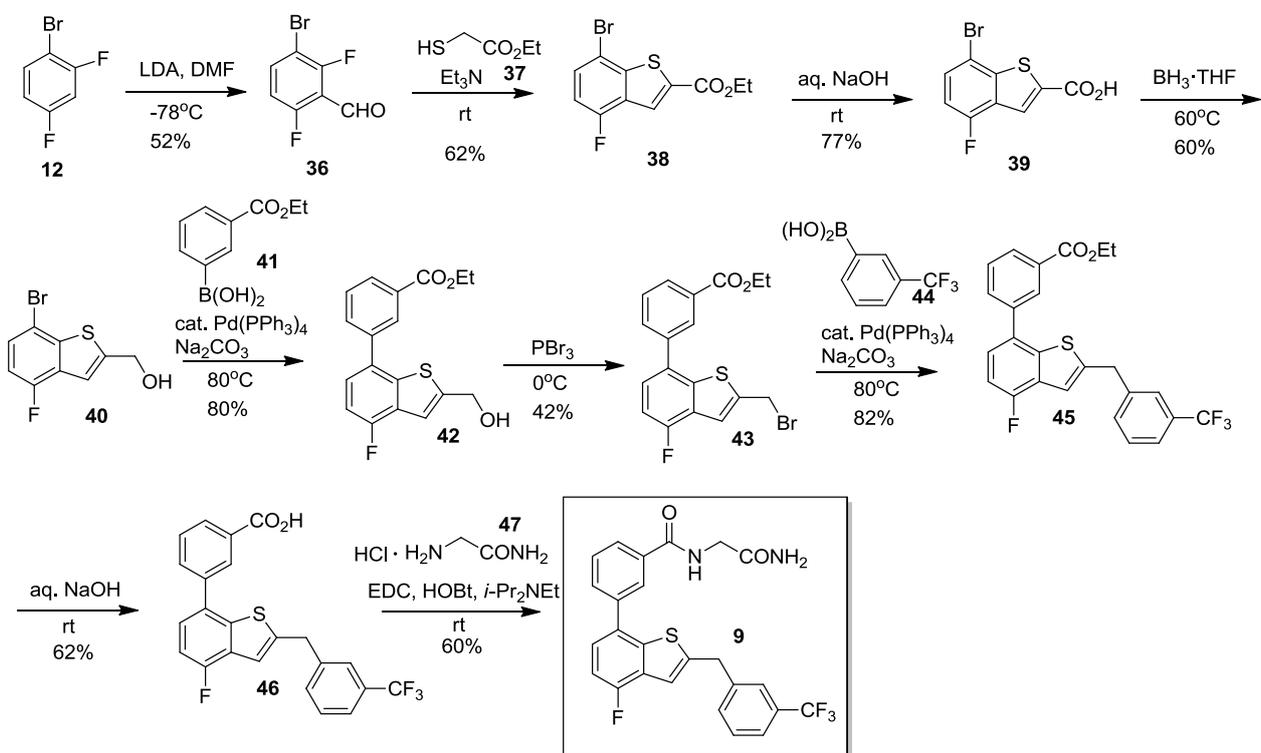
Figure 7. 統合失調症等の予防治療のための医薬品候補化合物

ベンゾチオフェン骨格の構築法としては、アリルチオケトンの Bischler 型環化を行い 2 位置換ベンゾチオフェンを得る方法⁵⁴⁾や *o*-ハロエチニルベンゼンの硫化ナトリウムによる環化付加反応⁵⁵⁾等多く知られている⁵⁶⁾。また、*o*-アルキニルチオエーテルとヨウ素⁵⁷⁾や Pd、Cu、Mn、Au のような遷移金属触媒を用いた分子内環化付加反応も最近報告されている⁵⁸⁻⁶¹⁾。しかしながら、ベンゾチオフェン骨格構築法はベンゾフランやインドールの構築法と比較して適用範囲が狭い。その理由の一つとしては、ベンゾチオフェン前駆体の硫黄原子による触媒の不活性化にあると考えられる^{62), 63)}。また、2-メチルベンゾチオフェンのアリール化やベンゾチオフェンの直接的ベンジル化のような 2-ベンジルベンゾチオフェンの合成法も報告されているが、これらは低温もしくは高温反応や煩雑な後処理操作が必要であり、大量合成の観点からは適した方法とは言えない場合が多い⁶⁴⁾。

第2節 2-ベンジルベンゾチオフェン骨格を有する医薬品候補化合物の創薬段階での合成法

9 の創薬段階の合成法でもまた、2-ブロモメチルベンゾチオフェン **43** とアリールボロン酸 **44** とのクロスカップリングを行なうという戦略により 2-ベンジルベンゾチオフェンを構築している(Scheme 14)⁵¹⁾。詳細には、1-ブロモ-2,4-ジフルオロベンゼン **12** を出発物質とし、LDA 及び DMF を用いたホルミル化によってベンズアルデヒド **36** を得た。Et₃N の存在下による **36** とチオグリコール酸エチル **37** とのチオエーテル化反応は同時に閉環反応も進行し、ベンゾチオフェン **38** が得られた。続いてエステルの加水分解と BH₃・THF を用いたカルボン酸 **39** の還元によりアルコール **40** を得た。**40** は 3-エトキシカルボニルフェニルボロン酸 **41** との Suzuki-Miyaura 反応により **42** へ変換された。PBr₃ を用いた **42** のブロモ化に続く 3-トリフルオロメチルフェニルボロン酸 **44** とのカップリングにより **45** が得られ、それを加水分解することに

より **46** が得られた。**46** はグリシンアミド塩酸塩 **47** と縮合し目的の **9** が得られた。本合成ルートは保護、脱保護工程を含まずに達成されており、合成手法の面では優れたものであると言える。しかしながら、医薬品原薬の大量合成を指向した場合、生産性や安全性に問題点が残されていた。特に総収率が約 2% と極めて低い点が挙げられる。これでは出発物質の使用量が増加し、その結果反応の操作時間の延長等の生産性の低下と製造コスト増加を招く結果となる。さらに、**42** のブロモ化に用いられているジエチルエーテルのような発火性のために大量使用が制限される溶媒を用いている点や、多くの工程で中間体の精製にカラムクロマトグラフを要する点が挙げられる。

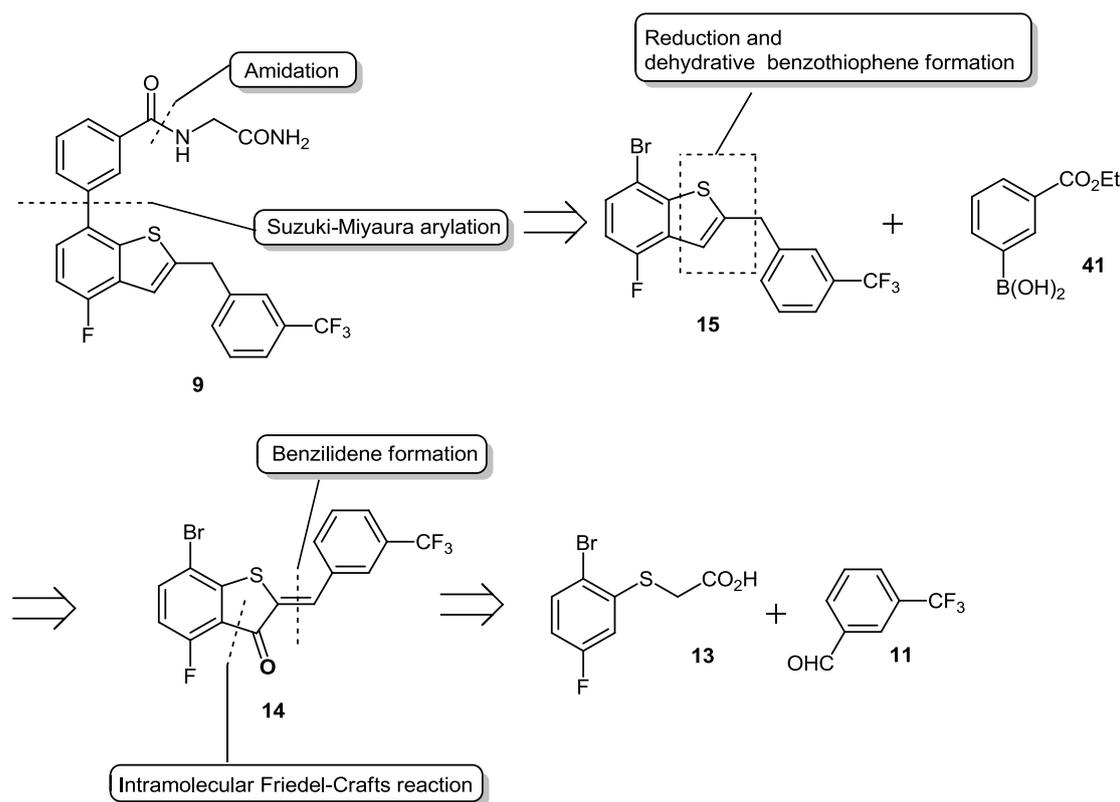


Scheme 14. 創薬段階での **9** の合成ルート

第3節 研究の方針

以上のような状況により、メディシナルケミスト(創薬化学者)だけでなくプロセス化学者にとっても 2-ベンジルベンゾチオフェンの効率的な合成法の開発は望まれていると言える。筆者らは GPR52 アゴニスト **9** の大量製造法検討を通して 2-ベンジルベンゾチオフェンの合成法を開発したので以下に詳細を述べる。

9の逆合成解析では、15が目的化合物9を得るための最適な前駆体であると考え、15と3-エトキシカルボニルフェニルボロン酸41とのSuzuki-Miyaura反応に続く加水分解、アミド化により9が得られると考えた(Scheme 15)。また、15中のベンゾチオフェン骨格はヘミチオインディゴ(hemithioindigo) 14の二重結合とケトンの還元と続く脱水反応により直接得られると考えた。しかしながらこのようなタイプの還元反応の報告数は、同様の骨格であるベンゾフランやインドールを構築するためのオーロン(aurones)やヘミインディゴ(hemiindigo)の還元反応と比較して、ごくわずかである⁶⁵⁻⁶⁷。報告されているヘミチオインディゴの還元反応では、TFA中Et₃SiHを作用させてベンゾチオフェン骨格を構築しているが、目的物は低収率であり転移成績体であるチオフラボノールや構造不明の副生物が観測されている⁶⁵。それゆえ、ベンゾチオフェンを構築する効率的な別途合成法が必要であった。また、鍵中間体である14は、カルボン酸体13の分子内Friedel-Crafts環化反応と、第2章、第3章の方法にて得られたベンズアルデヒド11とのKnoevenagel型縮合によるベンジリデン形成により得られると考えた。

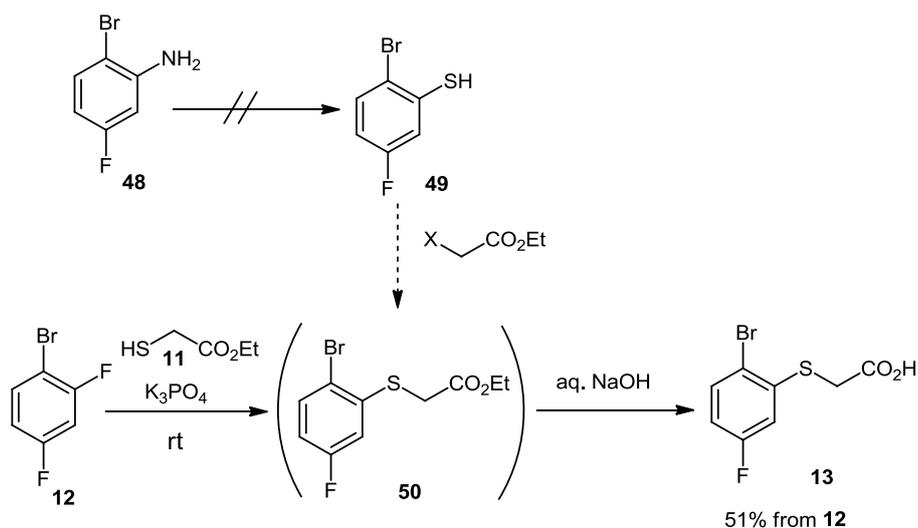


Scheme 15. 1の逆合成解析

第4節 プロセス研究の結果

第1項 フェニルチオ酢酸誘導体の合成

上記の戦略に従い、最初に **13** の合成を試みた。2-ブロモ-5-フルオロアニリン **48** を出発物質として Sandmeyer 反応にてアニリンをチオフェノール **49** へと変換することを試みたが、**48** のジアゾニウム塩とエチルキサンテン酸カリウムとの反応ではゲル状の生成物が観測され、目的化合物は得られなかった。次に、**12** を用いたフェノールのエーテル化反応では所望の2位選択的にエーテル化反応が進行することが既に報告されているため、同様に2位チオエーテル化することを試みた⁶⁸⁾。DMAc 中リン酸カリウム存在下に **12** とチオグリコール酸エチル **37** を作用させた結果、2位選択的にチオエーテル化が進行し(10:1 by NMR)⁶⁹⁾、続く加水分解と再結晶を経て **13** が通算 51%の収率で白色結晶として得られた(Scheme 16)。



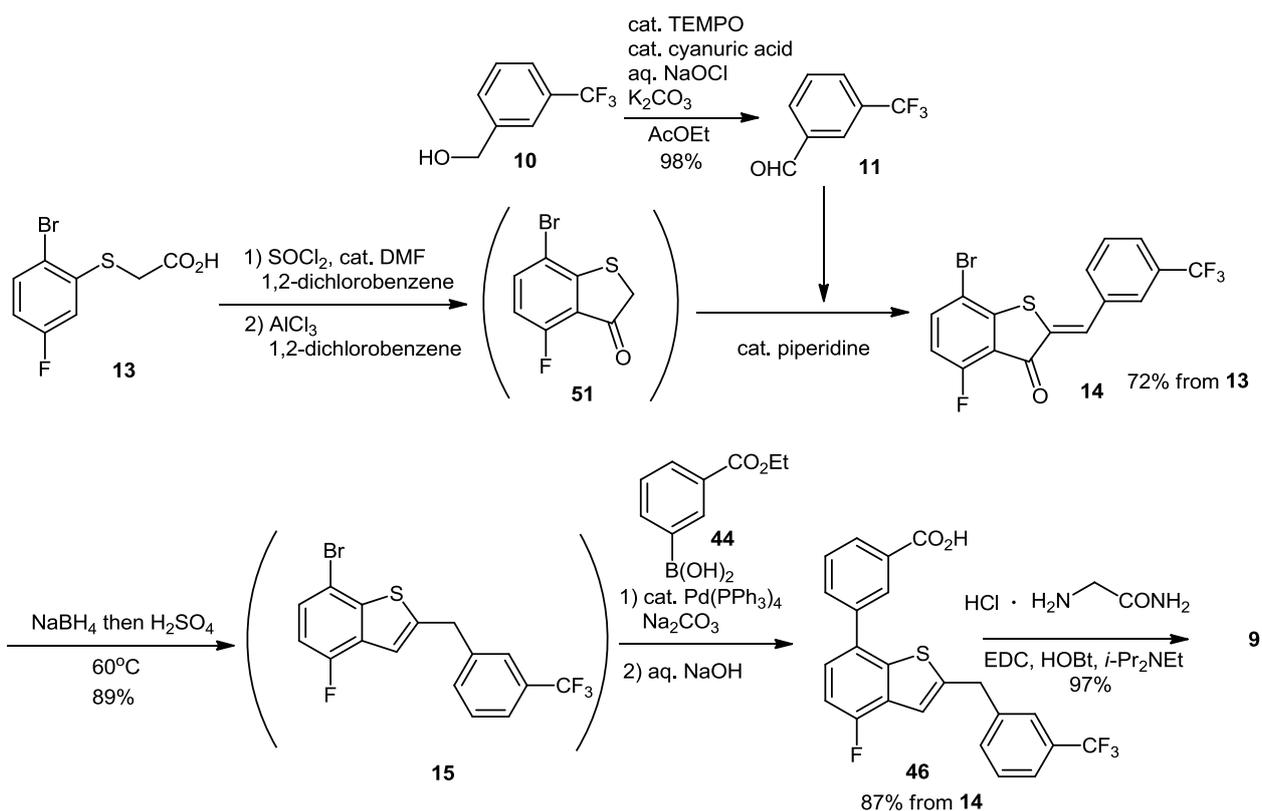
Scheme 16 **13** の合成

第2項 2-ベンジルベンゾチオフェン骨格の構築と大量合成法の確立

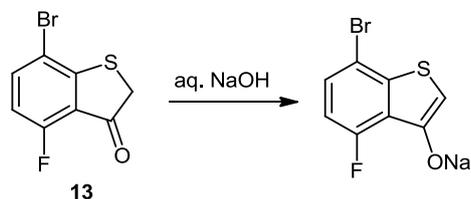
Friedel-Crafts 反応にて一般的に用いられるジクロロメタンのようなハロゲン系溶媒は、環境負荷が大きいため大量製造への適用を避けるべきである。そのため、不活性芳香族溶媒であるクロロベンゼンを反応溶媒として用いて、**13** から $SOCl_2$ と触媒量の DMF を用いて得られる酸クロリド体に塩化アルミニウムや塩化ジルコニウムを作用させ分子内 Friedel-Crafts 反応を行なった。その結果、多くの副生成物が

観測された。原因としては、芳香環に結合する二つのハロゲン原子により芳香環の電子密度とともに反応性も低下し、溶媒として大量に存在するクロロベンゼンと反応したと考えられる。これらを解決するためにより不活性な溶媒である 1,2-ジクロロベンゼンを用いて反応を行なった結果、副生成物は全く観測されず目的のチオインドキシル **51** が得られた(Scheme 17)。しかしながら、1,2-ジクロロベンゼンは大量合成時では減圧留去が困難な溶媒であるため(沸点 180.5°C)、留去を行なう必要の無い後処理方法を検討した。その結果、水酸化ナトリウム水溶液を用いることで **51** のナトリウム塩が形成され、それを水層へ抽出し 1,2-ジクロロベンゼンを有機層として除去可能であることを見出した(Scheme 18)。水層を中和して有機層に抽出することで **51** が得られたが、一般的にチオインドキシル類縁体は空气中で酸化されチオインディゴに変換されることが知られているため、**51** の合成後速やかに次工程へ使用した⁷⁰⁾。ヘミチオインディゴ **14** は、触媒量のピペリジン存在下に **51** と 3-トリフルオロメチルベンズアルデヒド **11** を反応させることにより 72%の収率で得られた。**11** は第 2 章、第 3 章で報告したアルコールの酸化方法により 3-トリフルオロメチルベンジルアルコール **10** からそれぞれ 81%、98%の収率で得られた。

2-ベンジルベンゾチオフェンの構築に関して、メタンスルホン酸中にて Et_3SiH を作用させることで **14** から **15** が 87%の収率で得られることを確認したが、副生成物としてヘキサエチルジシロキサンの除去のために大量製造には不適なシリカゲルカラムクロマトグラフによる精製が必要であった。そこでさらに検討を重ねた結果、**14** をメタノール中にて水素化ホウ素ナトリウムにより還元した後に、硫酸による脱水処理を行うことにより **15** が 89%の収率で得られ、精製無しに次工程に用いることが可能であることを見出した。続く **44** との Suzuki-Miyaura 反応は DME 中にて 4mol%の $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ と 16 mol%の $\text{P}(\text{o-tolyl})$ 、塩基として Na_2CO_3 を用いることにより反応は良好に進行し、続いて水酸化ナトリウム水溶液による加水分解を行なうことにより最終中間体 **46** が 3 工程通算収率 87%で得られた。最後にグリシンアミドとのアミド化反応を行なうことにより、目的化合物 **9** を 97%で得た。



Scheme 17. **9** の大量合成法



Scheme 18. **13** の Na 塩の水層への抽出

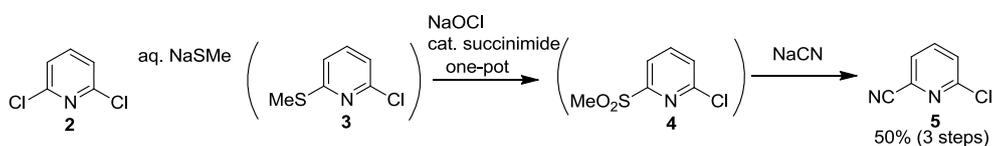
以上のようにして、**12**から出発してGPR52 アゴニストである**9**を得る大量合成可能で効率的な合成法を開発した。本合成では 10 段階の化学変換工程に対して、効果的に非単離と次工程利用を組み込むことにより 4 つの中間体を結晶単離するのみである。鍵工程としては、位置選択的な **12** と **37** のチオエーテル化とヘミチオインディゴ **14** に水素化ホウ素ナトリウムに続く硫酸処理によるベンゾチオフェン構築反応が挙げられる。通算収率はメディシナルルートの 2%から 33%へと劇的に向上した。

実験の部

融点は Büchi 社製の Melting Point B-540 と Stanford Research Systems OptiMelt MPA 100 で測定を行い未補正である。IR スペクトルは Thermo Electron FT-IR Nicolet 4700 (ATR)で測定した。¹H and ¹³C NMR スペクトルは 300 MHz、500 MHz 及び 600 MHz で測定し、内部標準としてテトラメチルシランを用いた。ケミカルシフト値は ppm で表示し、カップリング定数は Hz で表示した。質量分析は LC/MS TOF にて測定し ESI 及び APCI モードで測定した。元素分析は Elementar vario MiCRO にて測定した。反応は Merck60 F254 もしくは逆相 HPLC column (Inertsil ODS-3, 150 x 4.6 mm, particle size 5 µm)を用いて 25 °C で移動相として 0.05 M KH₂PO₄ water / CH₃CN = 1: 1 を用いた。TLC の確認には UV ライトを用いた。生成物の精製には Merck シリカゲル (100-200 mesh)のカラムクロマトグラフィーで行なった。ガスクロマトグラフィーはキャピラリーカラム DB-WAXetr (Agilent J&W)を用いて、キャリアガスとしてヘリウム (25.1 kPa column-head pressure)を用いた (昇温プログラム: start temperature = 70 °C; ramp 35 °C/min; final temperature = 200 °C)。

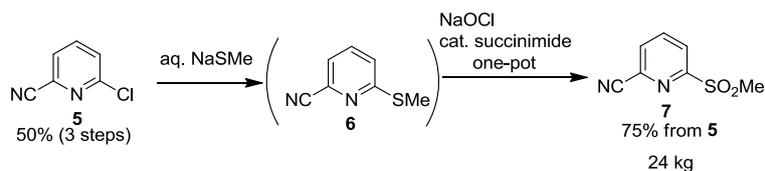
第2章の実験

6-Chloropyridine-2-carbonitrile (**5**)



2 (20.0 g, 135.1 mmol)とテトラ-*n*-ブチルアンモニウムブロミド (1.31 g, 4.05 mmol)のトルエン溶液 (40 mL)中に 15%メチルメルカプタンナトリウム水溶液 (69.7 mL, 162.2 mmol)を加えた。内温 83~86°Cで 2 時間加熱還流した。室温まで冷却し、濃塩酸で pH8.8 に調整した。コハク酸イミド (1.34 g, 13.5 mmol)を加え、氷冷した。0~10°Cにて 5%(有効塩素濃度)次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (302 g, 405.3 mmol)を滴下し、同温にて 1 時間核はした。室温にて酢酸エチル (200 mL)を加え、攪拌分液した。水層を酢酸エチル (60 mL)で抽出した。有機層を合わせて、15~30°Cで 5%(w/v)亜硫酸ナトリウム水溶液 (60 mL)を加え、同温度で 15 分間攪拌後、分液した(ヨウ化カリウムでんぷん紙で陰性を確認)。室温にて有機層を水 (60 mL)で 2 回洗浄した。有機層を減圧濃縮し、DMF (160 mL)を加え溶解した。残留した酢酸エチルを減圧留去した後、室温に戻した。窒素気流下、シアン化ナトリウム (10.6 g, 216 mmol)を加え、内温 64~69°Cで 14 時間攪拌した。室温に戻し、市水 (160 mL)を加え、1 時間攪拌した。10°C以下で 1 時間攪拌した。結晶をろ取り、市水 (400 mL)で洗浄し、黄土色湿結晶 **5** (21.7 g, 純度換算値; 9.4 g, 50%)を得た。 **3**: mp 106.4~107.0°C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.55 (3H, s), 6.98 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.05~7.08 (1H, m), 7.42 (1H, t, J = 7.8 Hz). **4**: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.26 (3H, s), 7.56~7.60 (1H, m), 7.91~7.96 (1H, m), 8.00~8.05 (1H, m); $^{13}\text{C HMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 39.9, 119.6, 128.7, 140.7, 152.1, 158.1; Anal. Calcd for $\text{C}_6\text{H}_6\text{NO}_2\text{S}$: C,37.6; H,3.16; N,7.31; S,16.73. Found: C,37.58; H,3.12; N,7.36. **5**: Mp 86.1~86.3°C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.55~7.58 (1H, m), 7.62~7.67 (1H, m), 7.78~7.85 (1H, m); $^{13}\text{C HMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 116.0, 127.2, 128.5, 133.6, 139.7, 152.9; Anal. Calcd for $\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_2\text{Cl}$: C,52.01; H,2.18; N,20.22. Found: C,52.03; H,2.28; N,20.26.

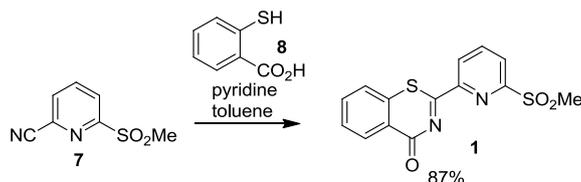
6-(Methylsulfonyl)pyridine-2-carbonitrile (**7**)



先の工程で得られた湿結晶 **5** (23.0 g, 純度換算値 10.0 g, 72.2 mmol)、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムブロミド(0.70 g, 2.20 mmol)、THF (100 mL)を仕込み、15%メチルメルカプタンナトリウム水溶液 (34.1 mL, 79.4 mmol)を 20~30°Cで加えた。45~50°Cに昇温し、同温度にて 3 時間攪拌した。20~30°Cまで冷却し、分液した。水層に酢酸エチル (50 mL)を加え抽出した。有機層を合わせて、20%(w/w)塩化ナトリウム水溶液 (50 mL)で洗浄し、分液した。有機層を市水 (50 mL)で洗浄し、分液した。有機層を 40°C以下で減圧濃縮した。濃縮残さに酢酸エチル (100 mL)、市水 (10 mL)を加えた。15~30°Cで、1N 塩酸を滴下し、pH を 6.5~8 に調整した。15~30°Cで、コハク酸イミド (715 mg, 7.2 mmol)を加えた。15~30°Cで 5% (有効塩素濃度)次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (121 g, 162.7 mmol)を滴下し、同温度で 1 時間攪拌した。15~30°Cで亜硫酸ナトリウム (9.1 g, 72.2 mmol)を加え、同温度で 30 分間攪拌後、分液した。有機層に水 (30 mL)を加え、攪拌、分液した。15~30°Cで有機層に活性炭 (日本エンバイロケミカルズ株式会社製白鷺 A, 0.5 g)を加え、同温度で 1 時間攪拌した。活性炭をろ別し、酢酸エチル (30 mL)で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、エタノール (30 mL)を加え懸濁し、濃縮した。エタノール (30 mL)を加え懸濁し、濃縮する操作を 2 回繰り返した。濃縮残さに 30%含水エタノール (50 mL, 市水 15 mL/エタノール 35 mL)を加え 70~80°Cに昇温し、溶解した。徐冷し、55~60°Cで種晶 (10 mg)を添加した。50~55°Cで 1 時間攪拌した。20~30°Cで 1 時間攪拌し、0~5°Cで 1 時間攪拌した。晶出した結晶をろ取り、0~5°Cに冷却した 30%含水エタノール (20 mL)で結晶を洗浄した。50°Cで減圧乾燥し、**7** (9.6 g, 73%)を白色結晶として得た。**6**: mp 32.0-32.9°C; IR (ATR) 419, 568, 622, 670, 726, 800, 855, 907, 978, 1003, 1076, 1141, 1157, 1277, 1291, 1322, 1356, 1388, 1418, 1544, 1575, 2233, 2932, 3056 cm⁻¹; ¹H NMR: δ 2.57 (3H, s), 7.30-7.45 (2H, m), 7.52-7.65 (1H, m); ¹³C NMR: δ 13.1, 117.3, 124.0, 125.3, 133.4, 136.0, 162.7; HRMS (APCI) [M + H]⁺ calcd for C₇H₇N₂S: 151.0325. Found: 151.0321. **7**: mp 119.5-120.5°C; IR (ATR) 440, 496, 537, 671, 733, 768, 822, 851, 943, 972, 988, 1077, 1114, 1151, 1171, 1221, 1304, 1438, 1551, 1579, 2929, 3015, 3081 cm⁻¹; ¹H NMR: δ 3.32 (3H, s), 7.92-8.00 (1H,

m), 8.14–8.23 (1H, m), 8.27–8.33 (1H, m); ^{13}C HMR: δ 39.7, 115.7, 123.8, 131.6, 133.8, 140.0, 159.8; MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 283; Anal. Calcd for $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 46.14; H, 3.32; N, 15.38. Found: C, 46.09; H, 3.25; N, 15.45.

2-[6-(Methylsulfonyl)pyridin-2-yl]-4H-1,3-benzothiazin-4-one (**1**)



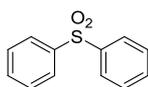
室温にて **7** (1.50 kg, 8.23 mol)、**8** (1.27 kg, 8.24 mol) そしてトルエン (7.5 L) の混合液にピリジン (0.65 kg, 8.22 mol) を滴下した。混合液を 80 にて 6 時間攪拌した。70°C に冷却後、エタノール (7.5 L) を滴下した。室温にて 12 時間攪拌後、0–10°C にて 2 時間攪拌した。結晶をろ取し、エタノール (3.0 L) で洗浄した。湿結晶を 60°C で減圧乾燥して微薄黄色結晶の **1** の粗体 (2.29 kg, 87.4%) を得た。**1** の粗体 (1.80 kg, 5.65 mmol) と DMSO (18.0 L) の混合液を 80°C に加熱し溶解した。58°C で種晶として **1** (1.80 g) を加えた。室温にてエタノール (18.0 L) を滴下した。0–10°C にて 2 時間攪拌した。結晶をろ取し、エタノール (3.6 L) で洗浄した。湿結晶を 60°C で減圧乾燥して微薄黄色結晶の **1** (1.68 kg, 93.5%) を得た。mp 229.1–229.4°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.47 (3H, s), 7.75–8.03 (3H, m), 8.34–8.50 (3H, m), 8.61–8.66 (1H, m); ^{13}C HMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 40.1, 121.8, 124.7, 125.0, 127.8, 129.9, 130.6, 133.7, 135.7, 141.8, 152.4, 157.7, 168.4, 172.3; Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$: C, 52.82; H, 3.17; N, 8.8; S, 20.14. Found: C, 52.81; H, 3.09; N, 8.94.

第3章の実験

イミド触媒的スルフィド酸化反応の一般的操作法

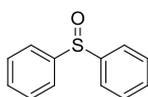
スルフィド (10.00 g, 53.69 mmol)とシアヌル酸 (0.69 g, 5.37 mmol)のトルエン (100 mL)溶液に 10% (w/w) NaOCl 水溶液 (119.90 g, 161.07 mmol)を加え室温にて 3 時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチル (200 mL)と亜硫酸ナトリウム (6.77 g, 53.69 mmol)を反応液に加え室温にて 0.5 時間攪拌した。静置、分液後に有機層を水酸化ナトリウム水溶液 (0.3 M, 100 mL)で洗浄し、減圧下にて濃縮した。得られた残渣をエタノール中で結晶化することによりスルホン (11.35 g, 98%)を白色結晶として得た。

Diphenylsulfone (23)



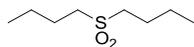
mp 123.4–124.1°C; IR (ATR) 427, 559, 583, 681, 688, 698, 725, 759, 999, 1067, 1104, 1152, 1295, 1308, 1317, 1447 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ 7.42–7.65 (6H, m), 7.90–7.99 (4H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 127.7, 129.3, 133.2, 141.7; Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$: C, 66.03; H, 4.62. Found: C, 65.95; H, 4.63.

Diphenylsulfoxide (24)



^1H NMR: δ 7.35–7.54 (6H, m), 7.59–7.71 (4H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 124.8, 129.4, 131.1, 145.7.

Dibutylsulfone (26a)



^1H NMR: δ 0.97 (6H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.43–1.55 (4H, m), 1.76–1.88 (4H, m), 2.91–2.98 (4H, m); ^{13}C

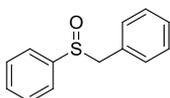
NMR: δ 13.6, 21.8, 24.0, 52.5.

Tetrahydrothiophene 1, 1-dioxide (26b)



^1H NMR: δ 2.13–2.30 (4H, m), 2.95–3.07 (4H, m); ^{13}C NMR: δ 22.6, 51.0.

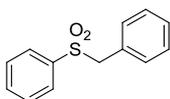
(Benzylsulfinyl)benzene (27)



^1H NMR: δ 3.95–4.13 (2H, m), 6.95–7.01 (2H, m), 7.22–7.50 (8H, m); ^{13}C NMR: δ 63.6, 124.5, 128.2,

128.5, 128.8, 129.2, 130.4, 131.1, 142.9.

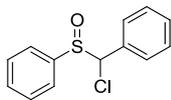
(Benzylsulfonyl)benzene (26c)



^1H NMR: δ 4.31 (2H, s), 7.03–7.12 (2H, m), 7.20–7.35 (3H, m), 7.40–7.48 (2H, m), 7.55–7.68 (3H, m);

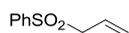
^{13}C NMR: δ 62.9, 128.2, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 130.8, 133.7, 137.9.

{[Chloro(phenyl)methyl]sulfinyl}benzene (**28**)



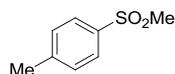
mp 123.8–124.5°C; IR (ATR) 455, 495, 515, 596, 611, 640, 685, 745, 841, 997, 1021, 1031, 1052, 1072, 1087, 1443, 1452, 1475, 1489, 2944, 3053 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ 5.48 (1H, s), 7.01–7.06 (2H, m), 7.18–7.50 (8H, m); ^{13}C NMR: 78.7, 125.9, 128.2, 128.5, 128.7, 129.9, 130.9, 132.1, 139.3; HRMS (APCI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{OClS}$: 251.0292. Found: 251.0297.

Allylphenylsulfone (**26d**)



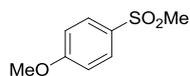
^1H NMR: δ 3.81 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 5.10–5.19 (1H, m), 5.30–5.36 (1H, m), 5.71–5.85 (1H, m), 7.50–7.69 (3H, m), 7.84–7.95 (2H, m); ^{13}C NMR: δ 60.9, 124.7, 124.7, 128.5, 129.1, 133.8, 138.4.

(Methylsulfonyl)benzene (**26e**)



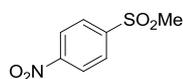
^1H NMR: δ 3.06 (3H, s), 7.50–7.75 (3H, m), 7.92–8.03 (2H, m); ^{13}C NMR: δ 44.4, 127.3, 129.3, 133.7, 140.6.

1-Methoxy-4-(methylsulfonyl)benzene (**26f**)



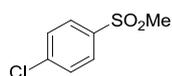
$^1\text{H NMR}$: δ 3.03 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.00–7.05 (2H, m), 7.84–7.90 (2H, m); $^{13}\text{C NMR}$: δ 44.8, 55.7, 114.5, 129.5, 132.3, 163.7.

1-(Methylsulfonyl)-4-nitrobenzene (**26g**)



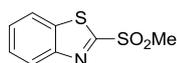
$^1\text{H NMR}$: δ 3.13 (3H, s), 8.15–8.20 (2H, m), 8.41–8.47 (2H, m); $^{13}\text{C NMR}$: δ 44.3, 124.7, 129.0, 146.0, 150.9.

1-Chloro-4-(methylsulfonyl)benzene (**26h**)



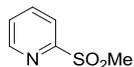
$^1\text{H NMR}$: δ 3.06 (3H, s), 7.54–7.58 (2H, m), 7.86–7.93 (2H, m); $^{13}\text{C NMR}$: δ 44.6, 128.9, 129.7, 139.1, 140.5.

2-(Methylsulfonyl)-1,3-benzothiazole (**26i**)



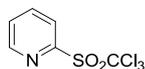
$^1\text{H NMR}$: δ 3.42 (3H, s), 7.57–7.68 (2H, m), 7.99–8.05 (1H, m), 8.19–8.24 (1H, m); $^{13}\text{C NMR}$: δ 42.4, 122.4, 125.4, 127.7, 128.1, 136.6, 152.5, 166.5.

2-(Methylsulfonyl)pyridine (**26j**)



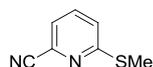
^1H NMR: δ 3.24 (3H, s), 7.53–7.60 (1H, m), 7.94–8.03 (1H, m), 8.10 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.72–8.76 (1H, m); ^{13}C NMR: δ 40.0, 121.1, 127.4, 138.3, 150.1, 158.2.

2-[(Trichloromethyl)sulfonyl]pyridine (**29**)



mp 103.7–104.3°C; IR (ATR) 408, 419, 432, 451, 551, 573, 614, 724, 767, 810, 909, 989, 1005, 1043, 1081, 1101, 1156, 1171, 1263, 1349, 1426, 1454, 1577 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ 7.67–7.74 (1H, m), 8.02–8.09 (1H, m), 8.33 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.80–8.94 (1H, m); ^{13}C NMR: δ 103.8, 128.7, 129.2, 138.2, 150.5, 151.0; MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 260; Anal. Calcd for $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{SCl}_3$: C, 27.66; H, 1.55; N, 5.38; S, 12.31. Found: C, 27.91; H, 1.65; N, 5.47; S, 12.4.

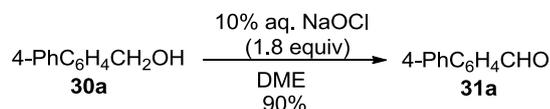
6-(Methylsulfonyl)pyridine-2-carbonitrile (**6**)



6-chloropyridine-2-carbonitrile(**5**) (5.00 g, 36.10 mmol)と tetra-*n*-butylammonium bromide (0.35 g, 1.08 mmol)の THF (50 mL)溶液に 15% (w/w) NaSMe 水溶液 (18.50 g, 39.70 mmol)を加えた。反応液を 50°C にて 3 時間攪拌した。室温に冷却後、水層を酢酸エチル (25 mL)で抽出した。有機層を合わせて 20%(w/v)食塩水 (25 mL)で洗浄し減圧下にて濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル=5:1)にて精製し、**6** (4.57 g, 84% yield)を得た。

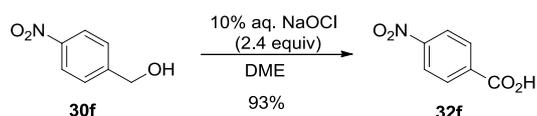
第4章の実験

- DME 中におけるベンジルアルコールからアルデヒドへの NaOCl 酸化の一般的操作法



30a (10 g, 54.3 mmol)の DME (100 mL)溶液に 10% (w/w) NaOCl 水溶液 (72.7 g, 97.7 mmol) を室温にて徐々に加えた。反応液を室温にて 4 時間攪拌した。反応終了後、5% (w/v) チオ硫酸ナトリウム水溶液 (50 mL) とトルエン (50 mL) を添加した。20 分攪拌後に有機層を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) で洗浄し、続いて水 (50 mL) で洗浄した。有機層を減圧下にて濃縮後、イソプロピルアルコール (50 mL) を添加して 35-45°C にて水 (25 mL) と種結晶として **31a** (10 mg) を添加した。さらに水 (125 mL) を滴下し 1 時間攪拌した。次に 35-45°C, 20-25°C そして 0-10°C でそれぞれ 1 時間攪拌した。結晶をろ取り、水 (50 mL) で洗浄した。湿結晶を 50°C 減圧乾燥し **31a** (8.93 g, 90.3%) を白色結晶として得た。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.52 (m, 3H), 7.56-7.66 (m, 2H), 7.68-7.79 (m, 2H), 7.89-7.98 (m, 2H), 10.05 (s, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 127.4, 127.7, 128.5, 129.0, 130.3, 135.3, 139.8, 147.2, 191.9.

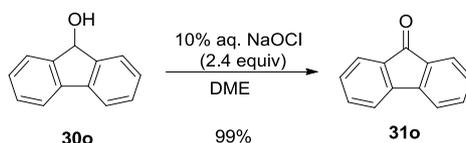
- DME 中におけるベンジルアルコールからカルボン酸への NaOCl 酸化の一般的操作法



30f (1.00 g, 6.53 mmol)の DME (20 mL)溶液に 10% (w/w) NaOCl 水溶液 (11.67 g, 15.67 mmol) を室温にて加えた。反応液を室温にて 4 時間攪拌した。反応終了後、10% (w/v) 亜硫酸ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えた。その後、6 M 塩酸を用いて pH3.5 に調整し酢酸エチル (20 mL) で抽出した。水層を酢酸エチル (10 mL) で抽出し、有機層を合わせて水 (10 mL) で洗浄した。その後、有機層を減圧下にて濃縮した。濃縮残渣に酢酸エチル (4 mL) とヘプタン (4 mL) を加えた後に結晶をろ取りヘプタン (3 mL) で洗浄した。湿結晶を 50°C にて減圧乾燥し **32f** (1.01 g, 93%) を白色結晶とし

て得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 13.68 (brs, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 123.6, 130.6, 136.4, 150.0, 165.7.

・**30o** の酸化



1o (500 mg, 2.74 mmol)の DME (10 mL)溶液に 10% (w/w)NaOCl 水溶液(4.90 g, 6.59 mmol)を室温にて徐々に加えた。反応液を室温にて 4 時間攪拌した。反応終了後、10% (w/v)亜硫酸ナトリウム水溶液(5 mL)を加えて 5 分攪拌した。酢酸エチル(20 mL)と水(10 mL)を加えた後に有機層を減圧下にて濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル =10: 1)にて精製し、**2o** (492 mg, 99%)を白色結晶として得た。NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.19–7.27 (m, 2H), 7.38–7.45 (m, 4H), 7.54–7.63 (m, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 120.3, 124.2, 129.0, 134.1, 134.6, 144.4, 193.7.

第5章の実験

・炭酸カリウム存在下におけるニトロキシルラジカル/イミド/NaOCl を用いたアルコールの酸化の一般的 操作法

アルコール(3.839 mmol), 炭酸カリウム(2.0 eq., 7.678 mmol)そしてシアヌル酸(0.1 eq., 0.384 mmol)と酢酸エチル (20 mL)の混合液に TEMPO もしくは AZADO (3 mol%, 0.115 mmol)と 12% (w/w) NaOCl (1.2 eq., 4.607 mmol)を 0-10°Cにて加えた。混合液を反応終了まで攪拌した後に酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下にて濃縮し、濃縮残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、対応する酸化成績体を得た。

・炭酸カリウム非存在下におけるニトロキシルラジカル/イミド/NaOCl を用いたアルコールの酸化の一般 的操作法

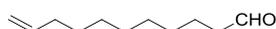
アルコール(7.679 mmol)とシアヌル酸(0.1 eq., 0.384 mmol)と酢酸エチル (40 mL)の混合液に TEMPO もしくは AZADO (3 mol%, 0.230 mmol)を 0-10°Cにて加えた。12% (w/w) NaOCl (1.2 eq., 9.215 mmol)を pH7 以上を維持しながら 0-10°Cにて滴下した。反応液を 1 時間攪拌した後に酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下にて濃縮し、濃縮残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、対応する酸化成績体を得た。

Octanal (**34a**)



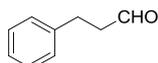
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 0.85–0.92 (m, 3H), 1.23–1.36 (m, 8H), 1.57–1.69 (m, 2H), 2.42 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 9.76 (t, $J=1.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 22.2, 22.6, 29.0, 29.2, 31.7, 44.0, 202.8.

10-Undecenal (**34c**)



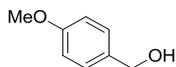
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 1.27–1.40 (m, 10H), 1.63 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.00–2.08 (m, 2H), 2.42 (td, $J=7.4, 1.9$ Hz, 2H), 4.90–5.03 (m, 2H), 5.81 (dd, $J=17.0, 10.6$ Hz, 1H), 9.76 (t, $J=1.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 22.1, 28.9, 29.0, 29.2, 29.3, 29.3, 33.8, 43.9, 114.2, 139.2, 202.9.

3-Phenylpropanal (**31I**)



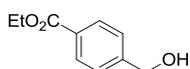
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 2.72–2.81 (m, 2H), 2.91–3.00 (m, 2H), 7.14–7.23 (m, 3H), 7.25–7.32 (m, 2H), 9.81 (t, $J=1.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 28.2, 45.3, 126.3, 128.3, 128.6, 140.4, 201.5.

4-Methoxybenzaldehyde (**31c**)



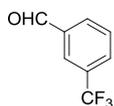
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 3.89 (s, 3H), 6.88–7.08 (m, 2H), 7.74–7.96 (m, 2H), 9.89 (s, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ 55.6, 114.3, 130.0, 131.9, 164.6, 190.7.

4-Methoxycarbonylbenzaldehyde (**31g**)



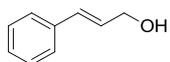
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 3.97 (s, 3H), 7.91–8.06 (m, 2H), 8.11–8.26 (m, 2H), 10.11 (s, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ 52.5, 129.5, 130.2, 135.1, 139.2, 166.0, 191.6.

3-Trifluoromethylbenzaldehyde (**11**)



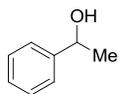
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 7.70 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 10.09 (s, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ 123.6 (q, $J=272.5$ Hz), 126.5 (q, $J=3.8$ Hz), 129.8, 130.8 (q, $J=3.3$ Hz), 131.9 (q, $J=33.2$ Hz), 132.7, 136.9, 190.7.

Cinnamyl aldehyde (**31k**)



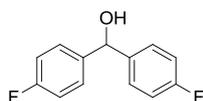
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 6.70–6.76 (m, 1H), 7.40–7.50 (m, 4H), 7.54–7.60 (m, 2H), 9.71 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ 128.5, 128.7, 129.1, 131.3, 134.1, 152.7, 193.6.

Acetophenone (**31p**)



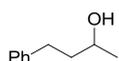
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 2.61 (s, 3H), 7.46 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=7.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ 26.6, 128.3, 128.6, 133.1, 137.2, 198.1.

4,4'-Difluorobenzophenone (**31n**)



^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 7.17 (t, $J=8.4$ Hz, 4H), 7.77–7.86 (m, 4H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ 115.6 (d, $J=22.3$ Hz), 132.5 (d, $J=9.3$ Hz), 133.9, 165.5 (d, $J=254.5$ Hz), 193.7.

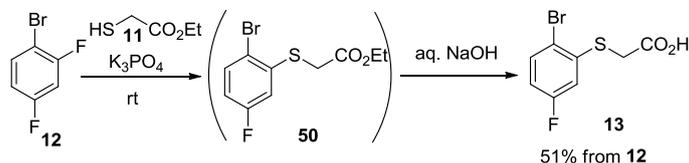
4-Phenyl-2-butanone (**34e**)



^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 2.13 (s, 3H), 2.76 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.14–7.22 (m, 3H), 7.24–7.30 (m, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ 29.8, 30.0, 45.2, 126.1, 128.3, 128.5, 141.0, 207.7.

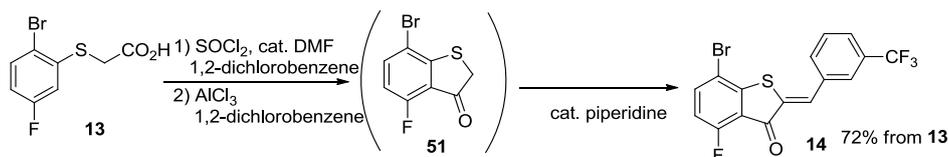
第6章の実験

[(2-Bromo-5-fluorophenyl)sulfanyl]acetic acid (**13**)



1-Bromo-2,4-difluorobenzene **12** (66.90 g, 346.44 mmol)と ethyl thioglycolate **11** (50.00 g, 415.73 mmol, 1.2 eq.)の DMAc (335 mL)溶液にリン酸三カリウム K_3PO_4 (88.20 g, 415.73 mmol, 1.2 eq.)を室温にて加えた。混合物を 18 時間攪拌した後に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (693 mL, 693 mmol, 2.0 eq.)を加えた。混合液を 1.5 時間攪拌し、6M 塩酸 (310 mL)を加えて pH 2.5–3.0 に調整した。その後、トルエン(669 mL)で抽出し、水層をトルエン(200 mL)で 2 回抽出した。有機層を合わせて 1M 水酸化ナトリウム水溶液 (669 mL)で抽出した。水層に 6 M 塩酸 (110 mL)を加えて pH 3.5 に調整した。種結晶として **13** (33 mg, 0.05wt%)を加えた後に室温にて 1 時間攪拌した。結晶をろ取り得られた湿結晶を酢酸エチル (100 mL)に懸濁し、50 °Cで攪拌した。室温に冷却後、ヘプタン (300 mL)を滴下した。1 時間攪拌した後に結晶をろ取り、酢酸エチル/ヘプタン=1/4 (134 mL)で洗浄した。湿結晶を 50 °Cにて減圧乾燥し **13** (46.7 g, 2 工程収率 51%)を白色結晶として得た。mp 132.6–133.5 °C; IR (ATR): 433, 458, 485, 566, 578, 597, 679, 693, 803, 844, 881, 900, 932, 1021, 1093, 1142, 1213, 1259, 1293, 1388, 1417, 1352, 1571, 1591, 1697 cm^{-1} ; 1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 3.99 (s, 2H), 6.98 (td, J = 3.0, 8.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 2.8, 10.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 5.7, 8.7 Hz, 1H), 13.03 (br s, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 34.1, 113.5 (d, J = 22.9 Hz), 113.7 (d, J = 26.7 Hz), 115.0, 134.0 (d, J = 8.7 Hz), 140.0 (d, J = 8.7 Hz), 161.7 (d, J = 245.8 Hz), 169.8; HRMS–ESI: m/z [$M - H$] $^-$ calcd for $C_8H_5BrFO_2S$: 262.9183; found: 262.9180.

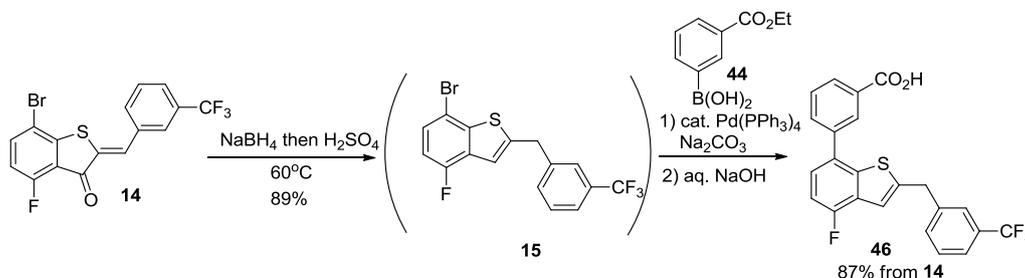
7-Bromo-4-fluoro-2-[3-(trifluoromethyl)benzylidene]-1-benzothiophen-3(2H)-one (**14**)



13 (5.00 g, 18.85 mmol)とDMF (69 mg, 0.94 mmol, 0.05 eq.)の1,2-ジクロロベンゼン (15 mL)溶液にSOCl₂ (2.47 g, 20.74 mmol, 1.1 eq.)を室温にて加えた。混合物を60 °Cにて1時間攪拌した。室温に冷却後、反応液を0-10 °CにてAlCl₃ (5.03 g, 37.70 mmol, 1.5 eq.)の1,2-ジクロロベンゼン (10 mL) 混合物に滴下した。反応液を0-10 °Cにて1.5時間攪拌し、0-30 °Cにて水(50 mL)中に滴下した。混合液をトルエン (65 mL)で抽出した。有機層を、食塩 (2.5 g)を加えた1 M 塩酸 (25 mL)、飽和食塩水 (15 mL)で順次洗浄した。有機層を2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (25 mL)と1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL)で抽出した。水にトルエン (25 mL)を加え、6 M 塩酸 (4.5 mL)にてpH 4.5-5.0に調整した。酢酸エチル (25 mL)と活性炭 (500 mg)を加え室温にて1時間攪拌した。不要物をろ去し、酢酸エチル (15 mL)で洗浄した。ろ洗液の有機層を減圧下にて濃縮し、**51**の粗体 (4.08 g)を得た。**51**の粗体 (4.08 g)と**11**のトルエン溶液中にピペリジン (71 mg, 0.83 mmol, 0.05 eq.)を加えた。混合液を100 °Cにて3時間攪拌した。80 °Cにてエタノール (29 mL)を加えた。室温に冷却し1時間攪拌し、0-10 °Cで1時間攪拌した。結晶をろ取し、氷冷したエタノール/水=7/1 (20 mL)で洗浄した。湿結晶を50 °Cにて減圧乾燥し**14** (5.44 g, 2工程収率 72%)を黄色結晶として得た。**51**: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 3.86 (s, 2H), 6.78 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.61-7.69 (m, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 40.5, 113.0 (d, *J* = 4.4 Hz), 113.7 (d, *J* = 21.3 Hz), 120.9 (d, *J* = 14.2 Hz), 139.4 (d, *J* = 8.7 Hz), 157.0 (d, *J* = 3.4 Hz), 160.2 (d, *J* = 267.6 Hz), 196.0. **14**: mp 153.9-154.8 °C; IR (ATR): 456, 482, 506, 525, 578, 631, 653, 675, 684, 731, 767, 806, 814, 871, 907, 925, 946, 1000, 1056, 1075, 1100, 1165, 1189, 1199, 1232, 1261, 1276, 1288, 1299, 1327, 1427, 1459, 1571, 1597, 1693 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.20 (t, *J* = 9.06 Hz, 1 H) 7.78 - 7.90 (m, 2 H) 7.95 - 8.07 (m, 3 H) 8.11 (s, 1 H); ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 112.2 (d, *J* = 2.7 Hz), 115.7 (d, *J* = 21.3 Hz), 119.6 (d, *J* = 6.1 Hz), 123.8 (q, *J* = 272.5 Hz) 127.0 (q, *J* = 3.3 Hz), 127.6 (q, *J* = 4.4 Hz), 130.1 (q, *J* = 32.2 Hz), 130.6, 130.8 132.5, 133.6, 134.3, 140.0 (d, *J* = 9.3 Hz),

147.6 (d, $J = 3.3$ Hz), 159.9 (d, $J = 264.9$ Hz), 184.2; HRMS-ESI: m/z $[M + H]^+$ calcd for $C_{16}H_8BrF_4OS$: 402.9415; found: 402.9418.

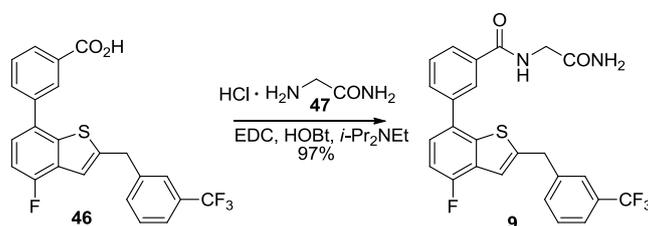
3-{4-Fluoro-2-[3-(trifluoromethyl)benzyl]-1-benzothiophen-7-yl}benzoic acid (**46**)



14 (1.50 g, 3.72 mmol)の THF (7.5 mL)溶液を $NaBH_4$ (211 mg, 5.58 mmol, 1.5 eq.)の THF (1.5 mL)混合液中に $60^\circ C$ にて滴下した。混合物を同温で 0.5 時間攪拌した後にメタノール (1.5 mL)を滴下し 1 時間攪拌した。室温にて 1 M 塩酸 (15 mL)を加え、トルエン (15 mL)で抽出した。有機層に硫酸(3 mL)を加え $60^\circ C$ で 1 時間攪拌した。室温にて水 (15 mL, 7.5 mL)で洗浄した。有機層を減圧下にて濃縮して **15** の粗体を得た。DME (15 mL)中にて **15** の粗体と 3-エトキシカルボニルフェニルボロン酸 **44** (1.08 g, 5.58 mmol, 1.5 eq.), $P(o\text{-tolyl})_3$ (181 mg, 0.60 mmol, 0.16 eq.), 2M 炭酸ナトリウム (7.4 mL, 14.88 mmol, 4.0 eq.)の混合液中に $Pd(OAc)_2$ (33 mg, 0.15 mmol, 0.04 eq.)を加えた。混合物を $80^\circ C$ で 2 時間攪拌した。室温にて水 (15 mL)を加え、トルエン (15 mL)で抽出した。有機層に活性炭 (150 mg)を加え室温にて 0.5 時間攪拌した。不要物をろ去し、ろ液を減圧下にて濃縮し **45** の粗体を得た。**45** の粗体のエタノール (15 mL)溶液中に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3.7 mL, 7.44 mmol, 2.0 eq.)を室温にて加えた。混合物を $60^\circ C$ で 1.5 時間攪拌した。6 M 塩酸 (1.3 mL)を $60^\circ C$ にて滴下後、6 M HCl (0.2 mL)を室温で加えた。1 時間攪拌後に結晶をろ取し、70% エタノール水溶液 (6 mL)と水 (7.5 mL, 4.5 mL)で順次洗浄した。湿結晶を $50^\circ C$ で減圧乾燥して **46** (1.39 g, 3 工程収率 87%)を白色結晶として得た。**15**: 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.29$ (s, 2H), 6.91 (dd, $J = 9.4, 8.3$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 7.44–7.51 (m, 2H), 7.51–7.59 (m, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 36.8, 109.7$ (d, $J = 3.8$ Hz), 111.3 (d, $J = 20.7$ Hz), 118.1, 124.1 (q, $J = 272.5$ Hz), 124.1 (q, $J = 3.6$ Hz), 125.5 (q, $J = 3.8$ Hz), 127.4 (d, $J = 7.6$ Hz), 129.3, 129.5 (d, $J = 20.2$ Hz), 131.3 (q, $J = 32.2$ Hz), 132.1, 139.7, 143.6 (d,

$J=6.5$ Hz), 145.4, 156.5 (d, $J=251.2$ Hz). **45**: $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.39$ (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 4.27 (s, 2H), 4.40 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.10 (dd, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.19–7.31 (m, 2H), 7.38–7.49 (m, 2H), 7.49–7.58 (m, 3H), 7.81 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.29 (t, $J=1.7$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.3, 36.7, 61.2, 110.4$ (d, $J=19.6$ Hz), 117.6, 123.9 (q, $J=3.8$ Hz), 124.1 (q, $J=272.3$ Hz), 125.1 (d, $J=7.6$ Hz), 125.5 (q, $J=3.8$ Hz), 128.9, 129.0, 129.3, 129.3, 129.5, 131.2 (q, $J=32.2$ Hz), 131.3, 131.7 (d, $J=3.8$ Hz), 132.1, 132.3, 140.0, 140.1, 141.3 (d, $J=6.5$ Hz), 144.7, 157.0 (d, $J=251.8$ Hz). 166.3. **14**: mp 177.6–178.3 °C; IR (ATR): 488, 552, 576, 659, 670, 692, 700, 723, 737, 758, 805, 875, 909, 928, 970, 1069, 1097, 1109, 1149, 1166, 1202, 1231, 1254, 1316, 1417, 1449, 1474, 1578, 1674 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 4.44$ (s, 2H), 7.33 (dd, $J=10.0, 8.1$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=7.9, 4.9$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.56–7.70 (m, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.88 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.23 (t, $J=1.5$ Hz, 1H), 13.20 (br. s., 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 35.2, 110.6$ (d, $J=19.6$ Hz), 117.2, 123.5 (q, $J=3.8$ Hz), 124.1 (q, $J=272.3$ Hz), 125.1 (q, $J=3.8$ Hz), 125.2, 128.4, 128.7 (d, $J=19.6$ Hz), 128.9, 129.4 (q, $J=31.6$ Hz), 129.4, 129.6, 131.2 (d, $J=3.8$ Hz), 131.6, 132.1, 132.8, 139.2, 140.2 (d, $J=6.5$ Hz), 140.8, 145.8, 156.1 (d, $J=250.1$ Hz), 166.9; Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{SF}_4$: C, 64.18; H, 3.28. Found: C, 64.20; H, 3.31.

N-(2-Amino-2-oxoethyl)-3-{4-fluoro-2-[3-(trifluoromethyl)benzyl]-1-benzothiophen-7-yl}benzamide (**9**)



46 (860 mg, 2.00 mmol), グリシンアミド塩酸塩 **47** (265 mg, 2.40 mmol, 1.2 eq.), $\text{HOBT}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (306 mg, 2.00 mmol, 1.0 eq.)そして $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$ (460 mg, 2.40 mmol, 1.2 eq.)の DMAc (8.6 mL)混合液中に $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (310 mg, 2.40 mmol, 1.2 eq.)を 0–10 °Cにて加えた。室温にて1時間攪拌後に水 (17.2 mL)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5.2 mL)を反応液に滴下した。室温にて1時間攪拌後に結晶をろ取し、水 (14.6 mL)と IPE (10 mL)で順次洗浄した。湿結晶を 50 °Cにて減圧乾燥し **9** の粗体を得た。**9** の粗体の 95%エ

タノール水溶液 (8 mL)溶液を 60°Cに加熱し、水 (3.3 mL)を滴下した。室温にて水 (1.2 mL)を滴下した。1時間攪拌後、結晶をろ取し 60% エタノール水溶液 (2.5 mL)で洗浄した。湿結晶を 50 °Cにて減圧乾燥し **9** (480 mg, 97%)を白色結晶として得た。mp 157.2–157.9 °C; IR (ATR): 409, 432, 461, 486, 509, 531, 573, 659, 671, 698, 751, 804, 817, 910, 1069, 1111, 1165, 1230, 1257, 1326, 1415, 1471, 1578, 1602, 1620, 1678 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.87 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.39–7.51 (m, 3H), 7.54–7.71 (m, 4H), 7.76 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.83 (s, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 35.2, 42.5, 110.5 (d, *J* = 19.1 Hz), 117.2, 123.5 (q, *J* = 3.8 Hz), 124.2 (q, *J* = 272.5 Hz), 125.1 (q, *J* = 3.8 Hz), 125.2, 127.0, 127.0, 128.6 (d, *J* = 19.6 Hz), 128.9, 129.3 (q, *J* = 31.6 Hz), 129.7, 130.3, 131.6 (d, *J* = 3.8 Hz), 132.8, 134.9, 139.0, 140.3 (d, *J* = 6.5 Hz), 140.9, 145.8, 156.1 (d, *J* = 250.1 Hz), 166.0, 170.9; HRMS-ESI: *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₂₅H₁₉F₄N₂O₂S: 487.1103; found: 487.1094.

参照文献

1. Bauer, J.; Spanton, s.; Henry, R.; Quick, J.; Dziki, W.; Porter, W.; Morris, J. *Pharm. Res.*, **2001**, *18*, 859.
2. (a) Anderson, N. G. *Practical Process Research and Development – A Guide for Organic Chemists*, 2nd ed.; Academic Press: New York, **2012**. (b) Repič, O. *Principles of Process Research and Chemical Development in the Pharmaceutical Industry*; John Wiley & Sons: New York, **1998**. 富岡清. 医薬品のプロセス化学. 第2版, 化学同人, 2012. 間瀬俊明. 実践プロセス化学. 化学同人, 2013.
3. CAS(Cheical Abstracts Service)が提供する化学情報データベース検索システム
4. Dugger, R. W.; Ragan, J. A.; Ripin, D. H. B. *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, *9*, 253–258
5. FK506 に関する論文: (a) Jones, T. K.; Reamer, R. A.; Desmond, R.; Mills, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2998. (b) Nakatsuka, M.; Ragan, J. A.; Sammakia, T.; Smith, D. B.; Uehling, D. E.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5583. (c) Ireland, R. E.; Gleason, J. L.; Gegnas, L. D.; Highsmith, T. K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6856. (d) Jones, A. G.; Villalobos, A.; Linde, R. G., II; Danishefsky, S. J. *J. Org.Chem.* **1990**, *55*, 2786. (e) Gu, R.; Sih, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3287. (f) Smith, A. B., III; Chen, K.; Robinson, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4271. Reserpine に関する論文: (7) (g) Pearlman, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6404. (h) Wender, P. A.; Schaus, J. M.; White, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6157.(8) (i) Woodward, R. B.; Bader, F. E.; Bickel, H.; Frey, A. J.; Kierstead, R.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2023. (j) Martin, S. F.; Ru'ger, H.; Williamson, S. A.; Grzejszczak, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6124. (k) Hanessian, S. H.; Pan, J.; Carnell, A.; Bouchard, H.; Lesage, L. *J. Org.Chem.* **1997**, *62*, 465.
6. (a) Kirihara, M.; Yamamoto, J.; Noguchi, T.; Hirai, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1180. (b) Jeyakumar, K.; Chand, D. K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4573. (c) Ogata, Y.; Tanaka, K. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 848. (d) Watanabe, Y.; Numata, T.; Oae, S. *Synthesis* **1981**, 204. (e) Hosseinpoor, F.; Golchoubian, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5195. (f) Hirano, M.; Yakabe, S.; Clark, J. H.; Kudo, H.; Morimoto, T. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 1875. (g) Zaburdaeva, E. A.; Dodonov, V. A.; Stepovik, L. P.

- J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 1265. (h) Xu, L.; Cheng, J.; Trudell, M. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5388. (i) Bahrami, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2009. (j) Al-Hashimi, M.; Roy, G.; Sullivan, A. C.; Wilison, J. R. H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4365. (k) Shaabani, A.; Tavasoli-Rad, F.; Lee, D. G. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 571. (l) Mohammadpoor-Baltork, I.; Memarian, H. R.; Bahrami, K. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 115. (m) Ali, M. H.; Leach, D. R.; Schmitz, C. E. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 2969. (n) Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Zolfigol, V. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 1179. (o) Bowden, K.; Heilbron, I. M.; Jones, E. R. H.; Weedon, B. C. L. *J. Chem. Soc.* **1946**, 39. (p) Bowers, A.; Halsall, T. G.; Jones, E. R. H.; Lemin, A. J. *J. Chem. Soc.* **1953**, 2548. (q) Collins, J. C.; Hess, W. W.; Frank, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 3363. (r) Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647. (s) Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 399. (t) Piancatelli, G.; Scettri, A.; D'Auria, M. *Synthesis* **1982**, 245. (u) Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Stevens, C. L.; Vijayakumaran, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1699. (v) De Mico, A.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974. (w) Peng, W.; Ashida, K.; Hirabaru, T.; Ma, L.-J.; Inokuchi, T. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 9714. (x) Epp, J. B.; Widlanski, T. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 293.
7. (a) Galvin, J. M.; Jacobsen, E. N. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Vol. 7; Paquette, L. A., Ed.; John Wiley and Sons: Chichester, **1995**, 4580. (b) Banfi, S.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1850. (c) Kowalski, P.; Mitka, K.; Ossowska, K.; Kolarska, Z. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1933. (d) Banfi, S.; Montanari, F.; Quichi, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1850.
8. (a) Anelli, P. L.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559. (c) Siedlecka, R.; Skarzewski, J.; Młochowski, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2177.
9. Lee, G. A.; Freedman, H. H.; *Tetrahedron Lett.* **1976**, *20*, 1641. Mirafzal, G. A.; Lozeva, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7263.
10. 最新医学 **1990**, *54*, 825.
11. Kajino, M.; Kawada, A.; Nakayama, Y.; Kimura, H.; Tawaraishi, T. PCT Int. Appl. WO2003 020719 A1 20030313, 2003.
12. (a) Bonnet, V.; Mongin, F.; Trecourt, F.; Queguiner, G.; Knochel, P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4429. (b)

- Chidambaram, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1441. (c) Sundermeier, M.; Zapf, A.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1661.
13. Schareina, T.; Zapf, A.; Cott, A.; Gotta, M.; Bellera, M. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 777.
14. (a) Sundermeier, M.; Zapf, A.; Sateesh, M.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1828. (b) Marcantonio, K. M.; Frey, L. F.; Liu, Y.; Chen, Y.; Strine, J.; Phenix, B.; Wallace, D. J.; Chen, C. Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3723. (c) Dobbs, K. D.; Marshall, W. J.; Grushin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 30. (d) Erhardt, S.; Grushin, V. V.; Kilpatrick, A. H.; Macgregor, S. A.; Marshall, W. J.; Roe, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4828. (e) Sundermeier, M.; Zapf, A.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1661.
15. Wentrup, C.; Bender, H.; Gross, G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3838.
16. (a) Imamura, S.; Nishikawa, Y.; Ichikawa, T.; Hattori, T.; Matsushita, Y.; Hashiguchi, S.; Kanzaki, N.; Iizawa, Y.; Baba, M.; Sugihara, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 397. (b) Cumming, J.G.; Cooper, A. E.; Grime, K.; Logan, C. J.; McLaughlin, S.; Oldfield, J.; Shaw, J. S.; Tucker, H.; Winter, J.; Whittaker, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5012. (c) Sammond, D. M.; Nailor, K. E.; Veal, J. M.; Nolte, R. T.; Wang, L.; Knick, V. B.; Rudolph, S. K.; Truesdale, A. T.; Nartey, E. N.; Stafford, J. A.; Kumar, R.; Cheung, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3519. (d) Shankar, B. B.; Lavey, B. J.; Zhou, G.; Spitler, J. A.; Tong, L.; Rizvi, R.; Yang, D.-Y.; Wolin, R.; Kozlowski, J. A.; Shih, N.-Y.; Wu, J.; Hipkin, R. W.; Gonsiorek, W.; Lunn, C. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4417. (e) Lavey, B. J.; Kozlowski, J. A.; Hipkin, R. W.; Gonsiorek, W.; Lundell, D. J.; Piwinski, J. J.; Narula, S.; Lunn, C. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 783. (f) Churcher, I.; Beher, D.; Best, J. D.; Castro, J. L.; Clarke, E. E.; Gentry, A.; Harrison, T.; Hitzel, L.; Kay, E.; Kerrad, S.; Lewis, H. D.; Morentin-Gutierrez, P.; Mortishire-Smith, R.; Oakley, P. J.; Reilly, M.; Shaw, D. E.; Shearman, M. S.; Teall, M. R.; Williams, S.; Wrigley, J. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *15*, 280. (g) Christensen, J. G.; Schreck, R.; Burrows, J.; Kuruganti, P.; Chan, E.; Le, P.; Chen, J.; Wang, X.; Ruslim, L.; Blake, R.; Lipson, K. E.; Ramphal, J.; Do, S.; Cui, J. J.; Cherrington, J. M.; Mendel, D. B. *Cancer Res.* **2003**, *63*, 7345.

17. (a) Nicolau, K. C.; Maligres, P.; Suzuki, T.; Wendeborn, S. V.; Dai, W.-M.; Chadha, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8890. (b) Imamura, S.; Ichikawa, T.; Nishikawa, Y.; Kanzaki, N.; Takashima, K.; Niwa, S.; Iizawa, Y.; Baba, M.; Sugihara, Y. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2784. (c) Cheng, H.; DeMello, K. M. L.; Li, J.; Sakya, S. M.; Ando, K.; Kawamura, K.; Kato, T.; Rafka, R. J.; Jaynes, B. H.; Ziegler, C. B.; Stevens, R.; Lund, L. A.; Mann, D. W.; Kilroy, C.; Haven, M. L.; Nimz, E. L.; Dutra, J. K.; Li, C.; Minich, M. L.; Kolosko, N. L.; Petras, C.; Silvia, A. M.; Seibel, S. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2076. (d) Trost, B. M.; Salzmann, T. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4887. (e) Block, E.; Putman, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4072. (f) Freeman, F.; Angeletakis, C. N. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 793. (g) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Colombo, L.; Bisaha, J. J.; Clardy, J.; Cherry, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5977.
18. Ramsden, J. H.; Drago, R. S.; Riley, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3958.
19. (a) Klemm, L. H.; Merrill, R. E. *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, 293. (b) Weijlard, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1031.
20. Xiong, Z.-X.; Huang, N.-P.; Zhong, P. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 245.
21. Hosay, Th.; Christiaens, L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 873.
22. Cattaway, F. D.; Wadmore, J. M. *J. Chem. Soc.* **1902**, *81*, 191.
23. (a) Horner, L.; Gerhard, J. *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **1985**, *22*, 5. (b) Wood, A. E.; Travis, E. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, *50*, 1226.
24. Tilstam, U.; Weinmann, H. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 384.
25. Kosugi, H.; Watanabe, Y.; Uda, H. *Chem. Lett.* **1989**, 1865.
26. Fatiadi, A. J. *Synthesis* **1976**, 133.
27. (a) Pitzner, K. E.; Moffatt, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5661. (b) Pitzner, K. E.; Moffatt, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4214. (c) Albright, J. D.; Goldman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5671. (d) Parikh, J. R.; Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505. (e) Omura, K.; Sharma, A. K.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 957. (f) Epstein, W. W.; Sweat, F. W. *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 247. (g) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651. (h) Mancuso, A. J.; Swern, D. *Chem. Rev.*

- 1981**, 81, 165.
28. (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155. (b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277. (c) Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7549. (d) Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1944**, 35, 8019. (e) Corey, E. J.; Palani, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3485. (f) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7272. (g) De Munari, S.; Frigerio, M.; Santagostino, M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9272.
29. Plumb, J. B.; Harper, D. J. *Chem. Eng. News* **1990**, 3.
30. (a) Blackburn, T. F.; Schwartz, J. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 157. (b) Nishimura, T.; Onoue, T.; Ohe, K.; Uemura, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6011. (c) Nishimura, T.; Onoue, T.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6750. (d) ten Brink, G.-J.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 355. (e) Schultz, M. J.; Park, C. C.; Sigman, M. S. *Chem. Commun.* **2002**, 3034. (f) ten Brink, G.-J.; Arends, I. W. C. E.; Hoogenraad, M.; Verspui, G.; Sheldon, R. A. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 497. (g) Bailie, D. S.; Clendenning, G. M. A.; Muldoon, M. J. *Chem. Commun.* **2010**, 7238. (h) Csajernyik, G.; Éll, A. H.; Fadini, L.; Pugin, B.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1657. (i) Jiang, B.; Feng, Y.; Ison, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14462. (j) Wang, L.-Y.; Li, J.; Lv, Y.; Zhang, H.-Y.; Gao, S. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 3257.
31. (a) Barak, G.; Dakka, J.; Sasson, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3553. (b) Sato, K.; Aoki, M.; Takagi, J.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12386. (c) Noyori, R.; Aoki, M.; Sato, K. *Chem. Commun.* **2003**, 1977.
32. (a) Fujita, K.; Furukawa, S.; Yamaguchi, R. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 649, 289. (b) Hanasaka, F.; Fujita, K.; Yamaguchi, R. *Organometallics* **2005**, 24, 3422. (c) Moyer, S. A.; Funk, T. W. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5430.
33. (a) Wolfe, S.; Hasan, S. K.; Campbell, J. R. *Chem. Commun.* **1970**, 1420. (b) Grill, J. M.; Ogle, J. W.; Miller, S. A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9291.
34. (a) Morton, D.; Cole-Hamilton, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1154. (b) Ligthart, G. B. W. L.; Meijer, R. H.; Donners, M. P. J.; Meuldijk, J.; Vekemans, J. A. J. M.; Hulshof, L. A.

- Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1507. (c) Zhang, J.; Gandelman, M.; Shimon, L. J. W.; Rozenberg, H.; Milstein, D. *Organometallics* **2004**, *23*, 4026. (d) Junge, H.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1031. (e) Adair, G. R. A.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8233. (f) van Buijtenen, J.; Meuldijk, J.; Vekemans, J. A. J. M.; Hulshof, L. A.; Kooijman, H.; Spek, A. L. *Organometallics* **2006**, *25*, 873. (g) Junge, H.; Loges, B.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2007**, 522.
35. (a) Fujita, K.; Tanino, N.; Yamaguchi, R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 109. (b) Royer, A. M.; Rauchfuss, T. B.; Gray, D. L. *Organometallics* **2010**, *29*, 6763. (c) Fujita, K.; Yoshida, T.; Imori, Y.; Yamaguchi, R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2278.
36. Morton, D.; Cole-Hamilton, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 248.
37. (a) Cella, J. A.; Kelley, J. A.; Kenehan, E. F. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1860. (b) Semmelhack, M. F.; Schmid, C. R.; Cortés, D. A.; Chou, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3374. (c) Anelli, P. L.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559. (d) Anelli, P. L.; Banfi, S.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2970. (e) Siedlecka, R.; Skarżewski, J.; Młochowski, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2177. (f) Leanna, M. R.; Sowin, T. J.; Morton, H. E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5029. (g) de Nooy, A. E. J.; Besemer, A. C.; van Bekkum, H. *Synthesis* **1996**, 1153. (h) Einhorn, J.; Einhorn, C.; Ratajczak, F.; Pierre, J.-L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7452. (i) Mico, A. D.; Margarita, R.; Parianti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974. (j) Rychnovsky, S. D.; Vaidyanathan, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 310. (k) Luca, L. D.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3041. (l) Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Suzuki, I.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8412. (m) Shibuya, M.; Sato, T.; Tomizawa, M.; Iwabuchi, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 1739. (n) Shibuya, M.; Osada, Y.; Sasano, Y.; Tomizawa, M.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6497.
38. (a) Shimizu, M.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2801. (b) Shimizu, M.; Urabe, H.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2183. (c) Kuwajima, I.; Shimizu, M.; Urabe, H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 837.
39. Stevens, R. V.; Chapman, K. T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4647.
40. Ando, T.; Cork, D. G.; Fujita, M.; Kimura, T. *Chem. Express* **1987**, *2*, 297.

41. (a) Galvin, J. M.; Jacobsen, E. N. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Vol. 7; Paquette, L. A., Ed.; John Wiley and Sons: Chichester, **1995**, 4580. (b) Banfi, S.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1850.
42. Meyers, C. Y. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1046.
43. (a) Sheldon, R. A.; Kochi, J. K. *Metal-Catalysed Oxidations of Organic Compounds*, Academic Press, New York, **1981**. (b) Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E.; Dijkstra, A. *Catal. Today* **2000**, *57*, 157. (c) Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 107.
44. (a) Cella, J. A.; Kelley, J. A.; Kenehan, E. F.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 943. (b) Cella, J. A.; Kelley, J. A.; Kenehan, E. F. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1860. (c) Ganem, B. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1998. (d) Cella, J. A.; McGrath, J. P.; Kelley, J. A.; ElSoukkary, O.; Hilpert, L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2077. (e) Rychnovsky, S. D.; Vaidyanathan, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 310.
45. (a) Bolm, C.; Magnus, A. S.; Hildebrand, J. P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1173. (b) Moriyama, K.; Takemura, M.; Togo, H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6094.
46. Miller, R. A.; Hoerrner, R. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 285.
47. Mei, Z-W.; Omote, T.; Mansour, M.; Kawafuchi, H.; Takaguchi, Y.; Jutand, A.; Tsuboi, S.; Inokuchi, T. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 10761.
48. (a) Stevens, R. V.; Chapman, K. T.; Weller, H. N. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2030. (b) Mirafzal, G. A.; Lozeva, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7263. (c) Nwaukwa, S. O.; Keehn, P. M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 35.
49. Sawzdargo, M.; Nguyen, T.; Lee, D. K.; Lynch, K. R.; Cheng, R.; Heng, H. H. Q.; George, S. R.; O'Dowd, B. F. *Mol. Brain Res.* **1999**, *64*, 193.
50. Komatsu, H.; Itoh, Y. WO 2006/098520, 2006.
51. (a) Setoh, M.; Ishii, N.; Kono, M.; Miyanoana, Y.; Shiraishi, E.; Harasawa, T.; Ota, H.; Odani, T. Kanzaki, N.; Aoyama, K.; Hamada, T.; Kori, M. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5226. (b) Komatsu, H.; Maruyama, M.; Yao, S.; Shinohara, T.; Sakuma, K.; Imaichi, S.; Chikatsu, T.; Kuniyeda, K.; Foo, K. S.; Lam, S. P.; Zhuo, K.; Lay, S. M.; Tan, M.; Matsumoto, Y.; Hashimoto, T.; Miyajima, N.; Ito, Y.;

- Ogi, K.; Habata, Y.; Mori, M. *PLoS One* **2014**, *9*, e90134. (c) Setoh, M.; Kobayashi, T.; Tanaka, T.; Baba, A. WO 2009/107391, 2009.
52. (a) Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893. (b) Berrade, L.; Aisa, B.; Ramirez, M. J.; Galiano, S.; Guccione, S.; Moltzau, L. R.; Levy, F. O.; Nicoletti, F.; Battaglia, G.; Molinaro, G.; Aldana, I.; Monge, A.; Perez-Silanes, S. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3086. (c) Qin, Z.; Kastrati, I.; Chandrasena, R. E. P.; Liu, H.; Yao, P.; Petukhov, P. A.; Bolton, J. L.; Thatcher, G. R. J. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2682. (d) Flynn, B. L.; Hamel, E.; Jung, M. K. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2670. (e) Hsiao, C.-N.; Kolasa, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2629.
53. (a) Fouad, I.; Mechbal, Z.; Chane-Ching, K. I.; Adenier, A.; Maurel, F.; Aaron, J.-J.; Vodicka, P.; Cernovska, K.; Kozmik, V.; Svoboda, J. *J. Mater. Chem.* **2004**, *14*, 1711. (b) Jung, K. H.; Kim, K. H.; Lee, D. H.; Jung, D. S.; Park, C. E.; Choi, D. H. *Org. Electron.* **2010**, *11*, 1584. (c) Pu, S.; Li, M.; Fan, C.; Liu, G.; Shen, L. *J. Mol. Struct.* **2009**, *919*, 100. (d) Um, M.-C.; Kwak, J.; Hong, J.-P.; Kang, J.; Yoon, D. Y.; Lee, S. H.; Lee, C.; Hong, J.-I. *J. Mater. Chem.* **2008**, *18*, 4698.
54. (a) Capozzi, G.; Melloni, G.; Modena, G. *J. Chem. Soc. C* **1970**, 2621. (b) Jones, C. D.; Jevnikar, M. G.; Pike, A. J.; Peters, M. K.; Black, L. J.; Thompson, A. R.; Falcone, J. F.; Clemens, J. A. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1057. (c) Pinney, K. G.; Bounds, A. D.; Dingeman, K. M.; Mocharla, V. P.; Pettit, G. R.; Bai, R.; Hamel, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1081.
55. (a) Sun, L.-L.; Deng, C.-L.; Tang, R.-Y.; Zhang, X.-G. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7546. (b) Kashiki, T.; Shinamura, S.; Kohara, M.; Miyazaki, E.; Takimiya, K.; Ikeda, M.; Kuwabara, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2473.
56. (a) Gabriele, B.; Mancuso, R.; Lupinacci, E.; Veltri, L.; Salerno, G.; Carfagna, C. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8277. (b) Duan, Z.; Ranjit, S.; Liu, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2430. (c) Wang, Z.; Geng, W.; Wang, H.; Zhang, S.; Zhang, W.-X.; Xi, Z. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6997. (d) Benati, L.; Montevecchi, P. C.; Spagnolo, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 1659. (e) Hari, D. P.; Hering, T.; König, B. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5334. (f) Clark, P. D.; Kirk, A.; Yee, J. G. K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1936. (g) Lin, C.-H.; Chen, C.-C.; Wu, M.-J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2578.

57. (a) Ebata, H.; Miyazaki, E.; Yamamoto, T.; Takimiya, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4499. (b) Zhou, Y.; Liu, W.-J.; Ma, Y.; Wang, H.; Qi, L.; Cao, Y.; Wang, J.; Pei, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12386. (c) Hessian, K. O.; Flynn, B. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4377. (d) Larock, R. C.; Yue, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6011. (e) Flynn, B. L.; Verdier-Pinard, P.; Hamel, E. *Org. Lett.* **2001**, *5*, 651.
58. (a) Kuhn, M.; Falk, F. C.; Paradies, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4100. (b) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147. (c) Bryan, C. S.; Braunger, J. A.; Lautens, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7064.
59. (a) Yu, H.; Zhang, M.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8898. (b) Newman, S. G.; Aureggi, V.; Bryan, C. S.; Lautens, M. *Chem. Commun.* **2009**, 5236. (c) Lu, W.-D.; Wu, M.-J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 356. (d) Kunz, T.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1958.
60. Liu, K.; Jia, F.; Xi, H.; Li, Y.; Zheng, X.; Guo, Q.; Shen, B.; Li, Z. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2026.
61. Nakamura, I.; Sato, T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4473.
62. Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937.
63. Inamoto, K.; Arai, Y.; Hiroya, K.; Doi, T. *Chem. Commun.* **2008**, 5529.
64. (a) Duez, S.; Steib, A. K.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1951. (b) Shrestha, S.; Hwang, S. Y.; Lee, K.-H.; Cho, H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 1138. (c) Lapointe, D.; Fagnou, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4160. (d) Imamura, M.; Nakanishi, K.; Suzuki, T.; Ikegai, K.; Shiraki, R.; Ogiyama, T.; Murakami, T.; Kurosaki, E.; Noda, A.; Kobayashi, Y.; Yokota, M.; Koide, T.; Kosakai, K.; Ohkura, Y.; Takeuchi, M.; Tomiyama, H.; Ohta, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3263. (e) Robbins, D. W.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 933.
65. Varedian, M.; Langer, V.; Bergquist, J.; Gogoll, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6033.
66. Kurosawa, K.; Morita, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 635.
67. (a) Burger, U.; Bringhen, A. O. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 93. (b) Sainsbury, M.; Webb, B.; Schinazi, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 289.
68. Dirr, D.; Anthaume, C.; Désaubry, L. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4588-4590

69. 位置選択性は¹H NMRにより測定した。 **50**: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 3.68 (s, 2 H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 6.79 (t, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.09 (dd, *J* = 9.3, 2.8 Hz, 1 H), 7.49 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 35.4, 61.9, 114.4 (d, *J* = 22.3 Hz), 115.6 (d, *J* = 25.6 Hz), 117.4 (d, *J* = 3.3 Hz), 134.0 (d, *J* = 8.2 Hz), 139.0 (d, *J* = 8.2 Hz), 162.1 (d, *J* = 249.0 Hz), 168.6. Ethyl [(4-bromo-3-fluorophenyl)sulfanyl]acetate (regioisomer of **50**): ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 3.64 (s, 2 H), 4.19 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 7.05 (ddd, *J* = 8.4, 2.2, 0.8 Hz, 1 H), 7.17 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1 H), 7.46 (dd, *J* = 8.2, 7.3 Hz, 1 H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 36.3, 61.8, 107.3 (d, *J* = 21.3 Hz).
70. Eggers, K.; Fyles, T. M.; Montoya-Pelaez, P. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2966.

業績リスト

参考論文

1. Imide-Catalyzed Oxidation System: Sulfides to Sulfoxides and Sulfones
Fukuda, N.; Ikemoto, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4629.
2. Convenient and eco-friendly method for the conversion of alcohols to aldehydes, ketones, and carboxylic acids using NaOCl without any additives in 1, 2-dimethoxyethane
Fukuda, N.; Kajiwara, T.; Katou, T.; Majima, K.; Ikemoto, T. *Synlett* **2013**, *24*, 1438.
3. Safe and convenient nitroxyl radical and imide dual catalyzed NaOCl oxidation of alcohols to aldehydes/ketones
Fukuda, N.; Izumi, M.; Ikemoto, T. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3905.
4. Scalable and Straightforward Synthesis of a 2-Alkyl-7-Arylbenzothiophene as a GPR52 Agonist via a Hemithioindigo Derivative
Fukuda, N.; Ikemoto, T. *Synthesis*, submitted.

学会発表

1. Imide-catalyzed oxidation of sulfides with NaOCl and the application to a drug candidate
Naohiro Fukuda, Yasuhiro Sawai, Takeshi Yamasaki, Yukio Minato, Takashi Sagawa, Atsushi Inagaki, Shinichi Urayama, Tomomi Ikemoto
248th ACS National Meeting & Exposition (2014).
2. スルフィドの新規イミド触媒的 NaOCl 酸化反応の開発と医薬品候補化合物への応用
福田直弘, 澤井泰宏, 山崎健, 湊幸雄, 佐川隆司, 稲垣敦士, 浦山真一, 池本朋己
2015年日本農芸化学会中四国支部第41回講演会。
3. Nitroxyl Radical and Imide Dual Catalyzed NaOCl Oxidation of Alcohols and the Application to a Drug Candidate
Naohiro Fukuda, Tomomi Ikemoto
The 3rd International Symposium on Process Chemistry (2015).

その他

1. スルフィドの新規イミド触媒的 NaOCl 酸化反応の開発と医薬品候補化合物への応用
福田直弘, 澤井泰宏, 山崎健, 湊幸雄, 佐川隆司, 稲垣敦士, 浦山真一, 池本朋己
日本プロセス化学会2013サマーシンポジウム JSPC賞受賞。

謝辞

本研究に関し、ご指導、ご高配を賜りました岡山大学大学院環境生命科学研究科准教授 泉 実先生に謹んでお礼申し上げます。

本論文の審査にあたり、有益なご助言とご指導を賜りました岡山大学大学院環境生命科学研究科教授 清田 洋正 教授ならびに仁戸田 照彦 准教授に深く感謝致します。

本研究の機会を与えて下さいました武田薬品工業株式会社 CMC 研究センター長 James Morley 博士、CMC 研究センター 製薬研究所長 橋本 秀雄氏に深く感謝致します。

また、有益なご助言とご指導を賜りました武田薬品工業株式会社 元製薬研究所長 梶野 正博 博士、元製薬研究所 リサーチマネージャー(現在、CMC 戦略部 主席部員) 残華 淳彦博士、製薬研究所 リサーチマネージャー 藤谷 敏彦氏、製薬研究所 リサーチマネージャー 水船 秀哉博士、製薬研究所 主席研究員 池本 朋己博士に深謝いたします。

さらに本研究に際し、種々のご協力を頂きました製薬研究所の諸氏に深く感謝致します。また、マススペクトルの測定を行なって下さいました製薬研究所 岡 顕一氏に御礼申し上げます。

最後に、本研究を進めるにあたり激励してくれました父 栄、母 正子、また、妻 里枝の理解と支えに心から感謝致します。