

# 統合的化学プロセス

## Consolidated Chemical Process

(研究プロジェクト番号：JSPS-RFTF 96P00303)

プロジェクトリーダー

大寺 純蔵 岡山理科大学工学部・教授

コアメンバー

櫻井 英樹 東京理科大学理工学部・教授

大平 進 岡山理科大学工学部・教授

折田 明浩 岡山理科大学工学部・講師

三治 敬信 東京理科大学理工学部・助手



### 1. 研究目的

本研究プロジェクトでは、従来の有機合成プロセスの限界を克服した環境調和型合成プロセスの創出を目指し、多段階合成プロセス簡略化のための新コンセプトの創出とその実践という観点から研究を推進した。

- (1) 有機合成化学プロセスの簡略化  
(大寺純蔵、大平 進、折田明浩)  
ワンポットプロセスのコンピュータによる設計  
多段階合成プロセスの自動化
- (2) ケイ素系化合物の新規合成プロセスの開拓  
(櫻井英樹、三治敬信)  
高配位有機ケイ素化学を基盤とする新規シリコン合成プロセスの開拓  
ポリシラン合成プロセスの高度化

### 2. 研究成果概要

#### 2-1. 直列型統合的プロセス

環境調和型合成プロセスとしてワンポット反応が古くから知られている。ワンポット反応とは必要とされる反応剤を反応器に次々と添加することによって、中間体を一切系外に取り出すことなく、出発物質から生成物までの複数の工程を連続して行う極めて直裁的かつ環境低負荷型合成プロセスである。我々は、反応条件さえ一致すれば基本的には、あらゆる種類の変換反応を組み込むことを可能にする化学プロセスのワンポット化に関する全く新しい概念を創出した。

まずはじめに、従来通り合成ルートを設定する。続いて、それぞれの素反応を最適化する前に、すべての反応に適用可能と思われる共通の反応条件を設定する。そして最後に、この共通の条件下で個々の反応を最適化する。こうして最適化された素反応は必然的にワンポット反応として連続して行うことが可能なのである。我々は、こうして設計したワンポット反応を Integrated Chemical Process と名付けた(Fig. 1)。Integrated Chemical Process は、そこに含まれる中間体の単離精製をいっさい行わないため、その操作が簡便であるばかりでなく、物質損失が最小限に抑えられるため

全収率の向上も期待できる。このコンセプトに基づき、様々な有用化合物のワンポット合成に成功した。

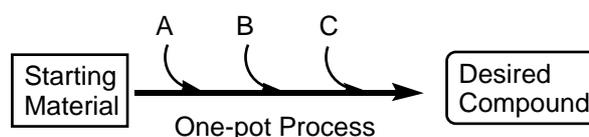


Fig.1

#### 2-1-1. アルキル置換ベンゼンの合成

スルホンより調製した  $\cdot$ アニオンを環状エノンと反応させ、続いて塩化ベンゾイル、ブトシカリウムと反応させたところ、アルキル置換芳香族化合物が得られ、塩基性条件での Integrated Chemical Process が実現した(Fig. 2)<sup>1)</sup>。

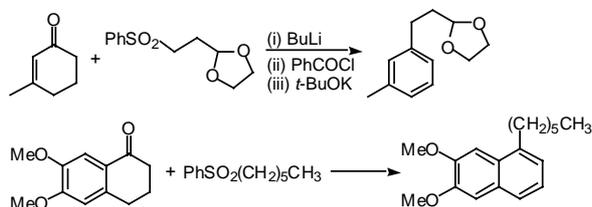


Fig.2

このプロセスでは素反応をワンポットで連続して行うことにより、中間体を単離精製する際の物質損失を最小限に抑え、高い収率で目的生成物を得ることに成功した。我々が開発した方法は従来のアルキル置換ベンゼン合成法の欠点をすべて克服しており、これまでは調製が困難であった芳香族化合物の合成にも成功した。

#### 2-1-2. アセチレン合成

スルホンのアニオンとアルデヒドとのアルドール型反応生成物を求電子剤でトラップし塩基を加えることによりアセチレンの簡便なワンポット合成に成功した(Fig. 3)<sup>2)</sup>。

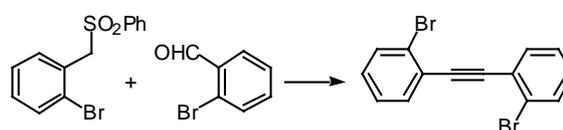
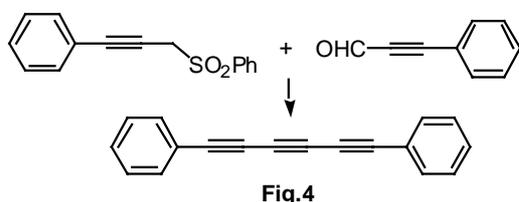


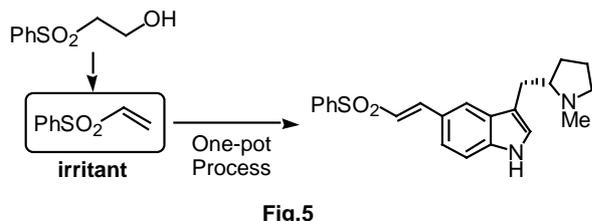
Fig.3

ここで開発したアセチレン合成法を利用し、これまでその実用的な合成法は知られていなかったトリインの合成にも成功した(Fig. 4)。いずれの反応においても、中間体の単離精製をいっさい行っていないため物質損失が抑えられ、我々が期待したように、ステップワイズに反応を行った場合と比較して収率の向上が観測された。



### 2・1・3．系中発生ビニルスルホンを用いるベータースチリルスルホンの合成

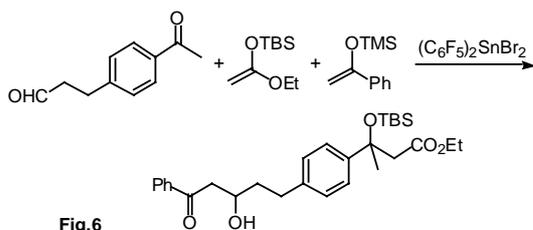
我々は Integrated Chemical Process のコンセプトに基づいて、刺激性中間体にまったく触れることなく目的化合物を合成することに成功した。このプロセスによって偏頭痛治療薬中間体の簡便かつ安全な合成法を実現できた(Fig. 5)<sup>3)</sup>。



## 2・2．並列型統合的プロセス

### 2・2・1．Parallel Recognition

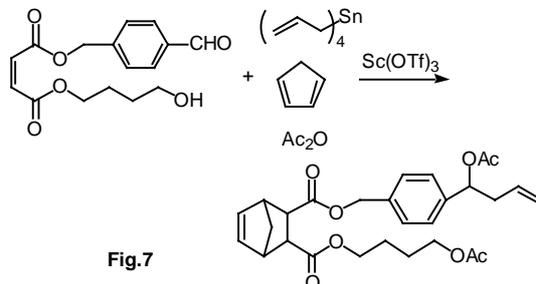
有機合成では複数の反応点を持つ基質を化学変換する場合、「保護・脱保護」という方法論が古くから利用されてきた。もし複数の反応を同時に進行させることができればプロセスはより一層簡略化される。我々は、新たに開発したスズ触媒を利用することで、同時に並行して別種の反応を行うことに成功した(Fig. 6)<sup>4)</sup>。この反応では通常識別の困難なケトンとアルデヒド(またはアセタール)が完璧に区別されておりしかも別個の求核剤が同時に導入されている。このような反応はこれまでに全く報告されていない。



### 2・2・2．Shotgun Process

アルデヒド、アルファ、ベータ不飽和エステル、ヒドロキシルの3つの反応点を持つ基質に対して、Sc(OTf)<sub>3</sub> 触媒存在下、アリル

化、Diels-Alder 反応、アセチル化を同時に行ったところ、3種類の反応がスムーズに進行し、単一生成物を得ることに成功した(Fig. 7)<sup>5)</sup>。一方、3種の反応を単独で実施した場合には収率は大きく低下した。複数の反応を同時に行うことでプロセス全体がスムーズに進行するという全く新しい現象を見いだした。



### 2・3．自動合成装置(MEDLEY)の開発

我々は「Integrated Chemical Process」を再現可能な自動合成装置の設計・開発を行い、ワンポットプロセスの自動化に成功した<sup>6)</sup>。

我々が設計した自動合成装置は、コントロール部(ARS およびセンサー)、反応器、反応剤リザーバーおよび冷却部から構成され、不活性ガス雰囲気下で反応を行うことができる。ポンプの精度は±1%以内、反応は設定値から±0.1%の誤差範囲に制御される。また、反応時間を短縮するための新たなアルゴリズムの開発や正確な温度管理のための反応容器も新たに開発した。

- (1) A. Orita, J. Yaruva, and J. Otera. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, 38, 2267.
- (2) A. Orita, N. Yoshioka, P. Struwe, A. Braier, A. Beckmann, and J. Otera. *Chem. Eur. J.*, **1999**, 5, 1355.
- (3) A. Orita, M. Katakami, Y. Yasui, A. Kurihara, and J. Otera. *Green Chem.*, **2001**, 13.
- (4) J. Chen and J. Otera. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 1767.
- (5) A. Orita, Y. Nagano, K. Nakazawa, and J. Otera. *Synlett*, **2000**, 599.
- (6) A. Orita, Y. Yasui, and J. Otera. *Org. Process Res. Dev.*, **2000**, 4, 333 and 337.