

## 令和 5 年度 学内研究助成金 研究報告書

研究種目	<input type="checkbox"/> 奨励研究助成金	<input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金
	<input checked="" type="checkbox"/> 21 世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	<input type="checkbox"/> 国際共同研究推進助成金
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
研究課題名	C2 炭素ユニットを活用する医薬品化合物の 低環境負荷型合成プロセスの開発	
研究者所属・氏名	研究代表者： 松本浩一 共同研究者： 前川智弘 (薬学部)、中村光 (薬学部)、川下理日人 (理工学部)、 小林政史 (関東電化工業 (株))	

### 1. 研究目的・内容

本書類では、特許出願済みの案件で、まだ特許明細が外部公開されていない都合、化合物 **B**, **C** のように、その構造や名称を隠して記載している。

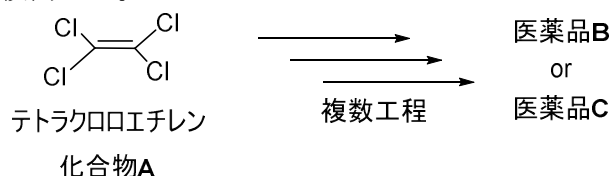
本研究では、テトラクロロエチレンを有機合成における合成素子として用いることで、医薬品や機能性分子の効率的な合成手法の開発を中心に研究を展開した。そして、3 年目においても素晴らしい成果を出すことができた。3 年間のプロジェクトを通じて、当初の想定以上に多くの研究成果を得ることに成功した。(3 年目分を以下に記載)

### 2. 研究経過及び成果

プロジェクト 3 年目の令和 5 年度において、主に以下の成果を得た。いくつかは特許出願をしており、また論文化にも成功している。

**(1) テトラクロロエチレン (化合物 A) を出発とする医薬品 B, 医薬品 C の合成** (松本研、研究補助者 総合理工学研究科 M2 鈴木ひよの)

2 年目の成果報告にも記載の通り、前年度に引き続き、次の流れで医薬品 **B** および医薬品 **C** の新規合成ルートの開発を検討した。

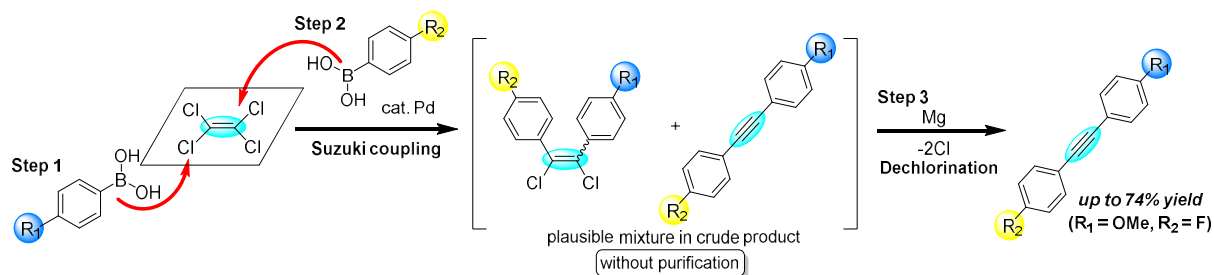


2 年目からの改良、改善を行い、医薬品 **B** はごく微量ではあるが、HRMS での存在確認までは達成した。一方、医薬品 **C** も 2 年目からの改良、改善を行い、短い工程数で効率的に合成できるプロセスの開発に成功した。今後、収率のさらなる改善が課題である。2024 年 1 月 11 日に医薬品 **B** と医薬品 **C** に関して、それぞれ 2 件の特許出願を同日に行った。詳細は特許明細が正式に公開された時期にご参照頂きたい。

**(2) ドナー・アクセプター型アセチレンの合成法の開発** (松本研、研究補助者 総合理工学研究科 M2 鈴木ひよの)

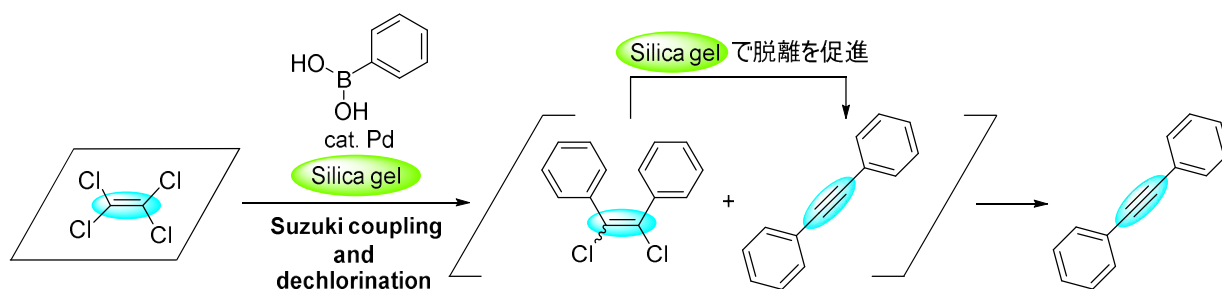
テトラクロロエチレンを C2 炭素の基盤として、ドナー・アクセプター型の非対称アセチレン

を効率よく合成できる系を開発した。脱塩素過程を、従来の *n*-BuLi の使用から、取り扱い容易な金属 Mg に改良できた点も大きな成果である（学会発表済み、また論文 *Chem. Lett.* 誌アクセプト済み）。



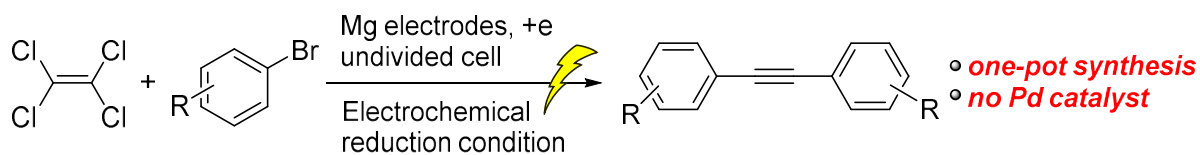
(3) シリカゲル添加条件下での 1 段階アセチレン合成法の開発（松本研、研究補助者 総合理工学研究科 M2 鈴木ひよの）

上記の(2)の反応において、反応溶液にシリカゲルを添加すると、ジクロロジフェニルエチレン中間体からジフェニルアセチレンへの脱離が促進されることを見出した（学会発表済み）。今後、論文投稿を行う。ジフェニルアセチレンは医薬品や機能性材料の合成素子となるため、本研究は重要な成果である。



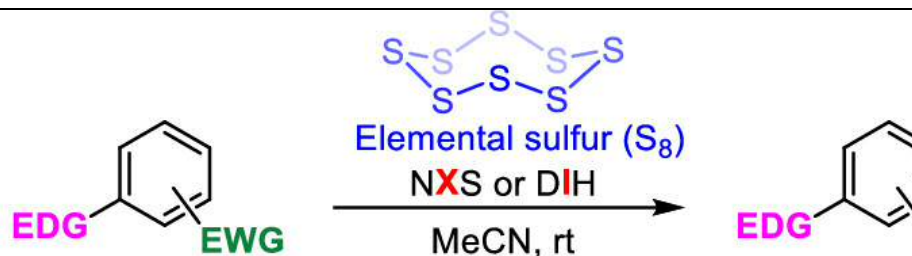
(4) Mg 棒に Cu 線を巻いた電極を用いるテトラクロロエチレンと臭化アリールからのジアリールアセチレン合成法の開発（松本研、研究補助者 総合理工学研究科 M2 濱崎健吾）

テトラクロロエチレンと臭化アリールに対して、Cu 線を巻いた Mg 電極にて還元反応を行うと、ジアリールアセチレンが得られることを見出した。Pd 触媒を使用しない合成法として価値がある。本研究成果は特許出願済みである（学会発表済み）。今後、論文投稿を行う。



(5) 反応性の低い芳香族化合物へのハロゲン化における S8 の促進効果の発見（前川・中村研、研究補助者 薬学部 B4 矢野結菜）

医薬品合成で重要な中間体であるハロゲン化された芳香族化合物を提供する新規な手法を見出した。反応性の低い芳香族化合物に対して、NBS や NCS の試薬以外に、S8 を添加すると、ハロゲン化が効率よく進行する現象を見出した。



(掲載されている論文 web サイトより図は引用)

### 3. 本研究と関連した今後の研究計画

3年間の研究コア、および外部連携企業を含めた本共同研究で多くの研究成果を得ることに成功した。今後は、この研究チームを基軸としながら、JSTの「可能性検証」や「さきがけ」などの大きい予算の獲得を目指して、鋭意継続して研究を行っていききたい。

### 4. 成果の発表等

学会発表は多数に上るため、特許出願と学术论文の成果を以下にまとめる。

発表機関名	種類(著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)
(1) 特願 2024-18296 「タイトル非公開」 松本浩一、他	特願	出願日 2024年2月9日
(2) 特願 2024-002858 「タイトル非公開」 松本浩一、他	特願	出願日 2024年1月11日
(3) 特願 2024-002873 「タイトル非公開」 松本浩一、他	特願	出願日 2024年1月11日
(4) 特願 2023-197997 「タイトル非公開」 松本浩一、他	特願	出願日 2023年11月22日
(5) "Short steps synthesis of unsymmetrical acetylenes from tetrachloroethylene and arylboronic acids using Suzuki coupling reaction and improvement of mild dechlorinations" H. Suzuki.; A. Togo.; J. Kikuzawa.; K. Miyamoto.; S. Marumoto.; A. Kuwabara.; M. Kobayashi.; K. Matsumoto,	論文	2024年3月に アクセプト済み

<i>Chem. Lett.</i> , Accepted		
<p>(6) "Concise Synthetic Routes for Diphenylacetylene from Tetrachloroethylene Using Suzuki Coupling Reaction Followed by Treatment with <i>n</i>-Butyllithium"</p> <p>Y. Fujiki.; H. Suzuki.; J. Kikuzawa.; K. Nishiwaki.; <u>N. Kawashita.</u>; J. Matsuoka.; <u>A. Nakamura.</u>; <u>T. Maegawa.</u>; A. Kuwabara.; <u>M. Kobayashi.</u>; <u>K. Matsumoto.</u>  <i>Chem. Lett.</i>, <b>2024</b>, 53, upae043.</p>	論文	2024年6月
<p>(7) "Electrochemical Transformations of Carbohydrates"</p> <p><u>K. Matsumoto.</u>; T. Nokami,  <i>Current Opinion in Electrochemistry</i>, <b>2024</b>, 44, 101457.</p>	論文 (総説)	2024年4月
<p>(8) "Electro-Generated Base from Amide Derivative Enables Cyclopropanation of Alkyl 2-Chloroacetate without Formation of Trialkyl Propane-1,2,3-carboxylate"</p> <p><u>K. Matsumoto.</u>; M. Matsuse.; K. Hamasaki.; H. Suzuki.; S. Okubo.; A. Togo.; Y. Okayama.; <u>N. Kawashita.</u>  <i>Chem. Lett.</i>, <b>2024</b>, 53, upad035.</p>	論文	2024年3月
<p>(9) "Primary Amine Discrimination Using a <sup>19</sup>F NMR Reporter Bearing two Different Fluorine-Containing Moieties"</p> <p>N. Hamaguchi.; R. Nishizawa.; M. Ikeda.; M. Yokoyama.; H. Suzuki.; <u>K. Matsumoto.</u>; T. Ohta.; Y. Oe,  <i>ChemistrySelect</i>, <b>2024</b>, 9, e202303190.</p>	論文	2024年1月
<p>(10) "<i>n</i>-Bu<sub>4</sub>Ni/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-catalyzed mild conversion of hydroxamic acids to carboxylic acids"</p> <p><u>A. Nakamura.</u>; J. Morimoto.; M. Taniguchi.; H. Aoyama.; J. He.; <u>T. Maegawa.</u>  <i>Tetrahedron Lett.</i>, <b>2023</b>, 126, 154656.</p>	論文	2023年8月
<p>(11) "Elemental Sulfur-Mediated Aromatic Halogenation"</p> <p>J. Matsuoka.; Y. Yano.; Y. Hirose.; K. Mashiba.; N. Sawada.; <u>A. Nakamura.</u>; <u>T. Maegawa.</u>  <i>J. Org. Chem.</i>, <b>2023</b>, 89, 770.</p>	論文	2024年1月