

プロセス化学ラウンジ 2007

講演要旨集

2007年12月13日(木) - 14日(金)

於 シーパル須磨(神戸市立国民宿舎須磨荘)

日本プロセス化学会

「プロセス化学ラウンジ2007」開催の趣旨

日本プロセス化学会は2001年の発足以来、年2回のシンポジウム（サマー、ウィンター）を定期的で開催し、有機合成を中心としたプロセス化学の成果を持ち寄り、議論する場としてその責任を果たしてまいりました。この間、会員数、シンポジウムへの参加者も飛躍的に増加し、本年のサマーシンポジウムでは一般講演60演題、参加者800名を超える大規模な学会へと発展してきました。

シンポジウムの参加者が増大することは、学会にとっても演者にとっても喜ばしい事ではありますが、一方で本会発足当時の目的であった「ネガティブデータや失敗談も含めた本音の議論」がやり難くなった面があることも否めません。

この「プロセス化学ラウンジ」は参加者が文字通り議論に参加しやすいように参加者数を制限し、ざっくばらんな発表や意見交換を通して人的交流と情報交換を促すインフォーマルな場を提供するものです。また、講師の方には、失敗談、学会・論文発表などに現れない裏話、フォーマルな場では光の当たりにくいノウハウなどを、ご発表に加えていただければと考えております。さらに、参加者からも積極的に発言していただける場にしたいと思っております。

このような趣旨の下、昨年(2006年)12月1,2日(一泊二日)に、熱海にて第一回のプロセス化学ラウンジを開催することができました。この場では、「リゾート感あふれる会場」にてリラックスできる雰囲気の中、活発かつ「ざっくばらんな」議論がなされ、出席者の交流を深めることができました。本年も、プロセス化学ラウンジが産学のプロセス化学を研究領域とする会員皆様の交流の場として発展いたしますよう、ご協力をお願いする次第です。

日本プロセス化学会 会長 塩入孝之

追記：プロセス化学ラウンジ2007運営につきましては、下記の「プロセス化学会将来計画委員会」において進められております。

<プロセス化学会将来計画委員会(2007年度)> (敬称略)

家田成(アステラス)、伊藤伸浩(和光)、稲越直人(田辺三菱)、海野知宏(塩野義)、大西智之(味の素)、尾野村治(長崎大学)、加藤伸二(万有)、金井求(東京大学)、内藤俊彦(エーザイ)、奈良一誠(エーザイ)、林泰正(アステラス)、日景尚睦(第一三共)、細川誠二郎(早稲田大学)、松田浩二(日本たばこ)、水船秀哉(武田)、矢木信博(田辺三菱)、安田昌平(明治)

プロセス化学ラウンジ 2007 プログラム

2007年12月13日(木)

- 12:00-12:45 受付
12:50-13:00 事務連絡：施設の案内、部屋割り等諸連絡(事務局)

13:00-13:10 開会のあいさつ
13:10-13:55 武田薬品工業株式会社 池本 朋己 氏 座長：日景 尚睦(第一三共)
含窒素複素環化合物のプロセス化学 - とりあえずやってみる -
13:55-14:40 大阪大学大学院 寺尾 潤 氏 座長：金井 求(東京大学)
クロスカップリング反応の新方法論
14:40-15:00 休憩
15:00-15:45 株式会社カネカ 上田 恭義 氏 座長：内藤 俊彦(エーザイ)
L-リジン誘導体の合成過程における晶析分離プロセスの研究
15:45-15:55 パネルディスカッション準備
15:55-16:40 パネルディスカッション(翌日講演のご紹介を含む) 座長：水船 秀哉
(武田)
16:40- チェックイン、入浴
18:00-20:00 懇親会(情報交換会)
20:15- 情報交換会分科会(??)

2007年12月14日(金)

- 09:15-10:00 エーザイ株式会社 千葉 博之 氏 座長：大西 智之(味の素)
カルバベネム系新規抗生剤 E1010 のプロセス研究
~反応・物性の制御によるカラムクロマトグラフィー精製を回避したプロセス開発~
10:00-10:45 東北大学大学院 根東 義則 氏 座長：尾野村 治(長崎大学)
有機超強塩基触媒を用いる選択的な分子変換反応の開発
10:45-11:30 大塚製薬株式会社 安芸 晋治 氏 座長：細川 誠二郎(早稲田大学)
プロセス化学：こだわりと意外な経験
11:30 閉会のあいさつ
11:45 情報交換会(昼食)、昼食終了後解散

注意事項

本セミナーの参加費には1泊3食分の費用(13日夕食・14日朝・昼食代)および情報交換会分科会補助費?が含まれています。

本セミナーの宿泊につきましては、参加者同士の相部屋となりますことをご了承ください。

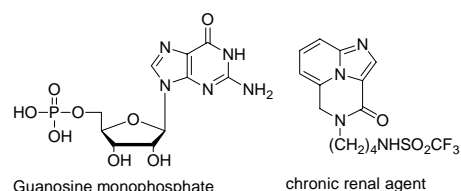
含窒素複素環化合物のプロセス研究 武田薬品工業㈱ CMC研究センター 製薬研究所 池本朋己

長年研究を続けていると、だれもが陥る落とし穴が存在する。“常識”という穴である。“著名な先生の業績”という事実も、隠れた穴である。これらの大きな穴に対して、「とりあえずやってみる」という積極的な気持ちがブレークスルーを生み、しばしば成功の鍵となる。本講演で紹介する2つのプロセス研究の事例は、私が入社して6年目(30歳)までの内容で、まだまだ上述の気持ちを十分有していた。本内容を皆さまとともに振り返ることにより、私も研究当初には有していた気持ちを取り戻したいと考えます。

【5'-グアノシン酸のプロセス研究】

アルコールのリン酸化は、低温状態でオキシ塩化リンと反応を行うことが一般的な操作法である。しかしながら、グアノシンのアルコール基(5'位)とオキシ塩化リンの反応において、オキシ塩化リンを加える前に溶媒であるリン酸トリエチルと加熱すると、ヌクレオシドとリン酸トリエチルのコンプレックスが生成し、本化合物が5'選択性を発現させる活性種であることを見だした。すなわち、アルコールのリン酸化に加熱が必要である事実を見だし、プロセス構築のブレークスルーとなった。

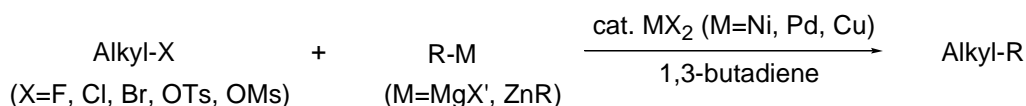
他1事例も紹介する。



クロスカップリング反応の新方法論

大阪大学大学院工学研究科 寺尾 潤

炭素-炭素結合を生成する反応は、有機化合物の炭素骨格を形成する手段として合成化学上重要な反応である。その一つの手法として、有機典型金属試薬と有機ハロゲン化物とのクロスカップリング反応が広く利用されており、その触媒として、多くの場合、PdやNiなどの後周期遷移金属錯体が用いられている。この反応に用いる有機典型金属試薬としては、様々な炭素官能基を有する化合物が利用できるものの、有機ハロゲン化物の適用範囲に大きな制約があり、ハロゲン化アルキル類を用いるクロスカップリング反応を効率よく進行させることは困難と考えられてきた。これは、炭素骨格の基本となるメチレン鎖の構築に応用できないことを示している。我々は、配位子として従来のクロスカップリング反応に用いられてきたホスフィンやアミン等のヘテロ元素化合物の代わりに、1,3-ブタジエンを添加剤として用いることにより、この問題を解決した^[1-4]。本講演ではハロゲン化アルキルによるクロスカップリング反応の最新の動向についても概説する。



- (1) Terao, J.; Watanabe, H.; Ikumi, A.; Kambe, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 4222.
- (2) Terao, J.; Ikumi, A.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 5646.
- (3) Terao, J.; Todo, H.; Watanabe, H.; Kambe, N. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 6180.
- (4) Terao, J.; Todo, H.; Shameem, B. A.; Kambe, N. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 2086.

L - リジン誘導体の合成過程における晶析分離プロセスの研究

(株)カネカ ライフサイエンス研究所 上田恭義

本技術は、メルク社 / アストラゼネカ社 (旧 ICI 社) が開発・上市した血圧降下剤リジノプリルの新規製法に関し、N - トリフルオロアセチル - L - リジンと - ベンゾイルアクリル酸エチルとの不斉マイケル付加反応を鍵反応とする自社製法における各晶析分離プロセスの問題点に焦点を当て、その解決に取り組んだものである。リジノプリルは、L - リジンや L - プロリンといったアミノ酸を原料として、多段階の有機合成反応を用いて得られる光学活性な水溶性ペプチド化合物である。本製法における一連の化合物 (バルク・中間体) は、必ずしも取り扱いやすい性質のものではなく、工業製法を確立する上では、以下のような課題を克服しなければならなかった。すなわち、第一工程では、従来の反応晶析プロセスで見られた反応液のホイップ化を克服するための、反応と晶析に分離して操作するプロセスの確立、第二工程では、収率・品質を高めるための、pH 制御による結晶多形コントロールと振動・超音波照射による晶癖コントロール、第三工程では、難結晶性 (融解・油状化) を克服するための、結晶化溶媒それ自身がゲストである 2 成分系のアダクト晶析の解明、そして、第四工程では、イオン交換処理による脱塩操作を回避するための、プロトン化 / 脱プロトン化を利用した (中和晶析を駆使した) 脱塩晶析プロセスの確立を行った。

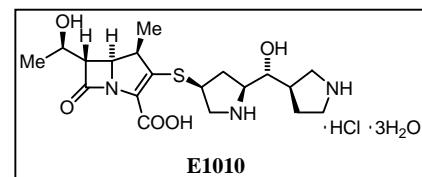
エーザイ株式会社 原薬研究所プロセス化学鹿島研究室 千葉 博之 カルバペネム系新規抗生剤 E1010 のプロセス研究

~ 反応・物性の制御によるカラムクロマトグラフィー精製を回避したプロセス開発 ~

近年、医薬品を中心に光学活性化合物の有用性が高まっており、これに伴い光学異性体を含む微量不純物をコントロールし、高品質な医薬品原薬を製造する技術が求められている。このような潮流の中で、カラムクロマトグラフィーによる単離精製法は品質向上の観点からは有用であるが、作業および環境負荷が大きく、商業生産規模での利用は依然として避けるべき方法である。

商業生産に向けたプロセス研究において、立体選択的な不斉合成反応を含む優れた合成ルートを構築することは、収率向上の観点だけでなく、連続反応の可能性や精製への負荷を軽減できるなどの利点が多い。一方、優れた精製方法を開発することは、幅広いルート探索を可能とする。このように合成技術と精製技術は相補的な関係にあり、これら技術の融合は高品質な医薬品の安定供給につながる。

我々は、カルバペネム系新規抗生剤 E1010 の製造において、アミノアルコール系不斉補助剤を用いたアルドール反応による側鎖の立体選択的三連続不斉中心構造の構築法、さらにシウ酸カルシウムの物性を利用した直接塩交換法や連続反応確立することで、カラムクロマトグラフィー精製を排除した工業的製造法を確立した。以上の体験例をもとに、工業的製造法開発に向けてどのような点に工夫ができるか、着想から実現に至るまでのプロセスを紹介する。



東北大学大学院薬学研究科 根東 義則
有機超強塩基触媒を用いる選択的な分子変換反応の開発

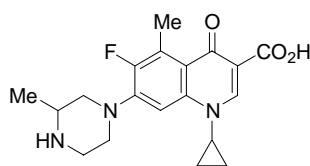
有機塩基は有機合成化学において様々な分子変換反応に用いられ欠かすことのできない重要な反応剤です。従来用いられてきた有機塩基の強さにはある一定の限界がありましたが、近年この常識を破る有機超強塩基が開発されています。特に Schwesinger らにより合成されたフォスファゼン塩基は極めて強いブレンステッド塩基性を示すことが知られています。中でも *t*-Bu-P4 塩基は有機リチウム化合物に匹敵する強塩基性を示すことが知られており、その有機合成における活用が期待されています。しかし合成化学における高いその潜在能力にも関わらず、有機超強塩基を結合活性化に用いる炭素アニオンの制御化学は、その特性を十分に生かした展開はなされておりました。そこでフォスファゼン塩基について、炭素アニオン制御に関する基礎的な検討を行い、その触媒としての機能を明らかにするとともに、さらに新しいフォスファゼン塩基をデザインして高機能触媒を創製すべく検討を進めています。有機金属化合物の新規な触媒的活性化も含め、最近得られた選択的な分子変換反応に関する知見を紹介させていただきます。プロセス化学の観点からご興味を持っていただければ幸いです。

プロセス化学： こだわりと意外な経験
大塚製薬（株）徳島第二工場 医薬生産部合成研究室 安芸晋治

医薬品製造の工業化研究において、品質・安全・環境・コスト・法遵守が重要であると言われて久しい。製薬企業の工業化部門においては、これらを達成し、より良いプロセスの確立、原薬の安定供給により、人々の健康に貢献するという使命を果たすことになる。

では良いプロセスとは何であろうか。いろいろな成書で論じられているが、一般論として述べることはできても、個々の事例を絶対的評価することは難しいように思える。例えば天然物合成研究のように、同じテーマを複数の人が取り組むといくつかの合成法ができあがり、それぞれに一長一短がある。仮にどれかを一番良いと決めることができたとしても、その数年後には新たな技術によって、さらに洗練された合成法が報告されることも珍しくない。だからこそ常により良いものがないかと探求する姿勢も大切であると感じている。

本講演では、上述のようにいくつかの困難を解決して合成ルートを確立したものの、より良い合成法が後年見出された例として、グレパフロキサシンの工業化研究を紹介する。



シーパル須磨周辺案内図

電話 078-731-6815
 神戸市須磨区須磨浦通1-1-1

阪神高速道路

大阪・三宮から
 阪神高速「若宮IC」
 より国道2号線を
 西へ2分、浜側
 水族園のトンがり屋根の向こう

加古川・姫路から
 須磨ICより南へ6分
 (矢印に従って)



シーパル須磨まで、海を眺めながら遊歩道を歩いて12分
 須磨海水浴場
 シーパル須磨は緑の屋根で11階建てです

須磨観光ガイドマップ

SUMA GUIDE MAP

須磨観光遊園
스마 관광안내 지도



【須磨離宮公園への交通】
 ●JR「須磨」駅より、市バス(70)系統「離宮公園前」下車。
 ●山陽電鉄「月見山」駅または「須磨寺」駅から徒歩10分。

【須磨海水浴園への交通】
 ●JR・山陽電鉄「須磨」駅より、市バス(31)系統「須磨海水浴園」下車。
 ●JR・地下鉄「新長田」駅より、市バス(31)系統「須磨海水浴園」下車。
 ●山陽電鉄「月見山」駅から、徒歩15分。

凡例 LEGEND 凡例

- 駐車場 PARKING
- 案内板 GUIDE MAP
- 市民トイレ PUBLIC TOILET
- 宿泊施設 ACCOMMODATION
- 神戸市バス乗場 KOBE CITY BUS STATION
- 警察署 POLICE STATION
- 郵便局 POST OFFICE
- 銀行 BANK
- 学校 SCHOOL
- 警察署 交番 POLICE STATION POLICE BOX
- 郵便局 POST OFFICE
- 銀行 BANK
- 学校 SCHOOL



