

日本プロセス化学会

第5回プロセス化学ラウンジ

講演要旨集

2011年2月3日(木) - 4日(金)

於 琵琶レイクオーツカ

「第5回プロセス化学ラウンジ」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）を定期的に開催し、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、今年のプロセス化学サマーシンポジウムでは1000名に迫る参加者があり、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。今回で5回目となりました。

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もご発表に加えていただくようお願いしたいと思います。また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「ラウンジ」が産学のプロセス化学を研究領域とする会員の皆様の新しい交流の場となりますよう、ご協力をお願いする次第です。

2010年12月吉日 日本プロセス化学会 会長 富岡 清

追記：第5回プロセス化学ラウンジ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（2010年度）>（敬称略）

荒木美貴（塩野義）、伊藤伸浩（和光純薬）、稲越直人（田辺三菱）、尾野村治（長崎大学）、加藤伸二（万有）、金井求（東京大学）、丹波誠司（味の素）、千葉博之（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）、安田昌平（明治製菓）

プログラム

第 1 日目 (2/3)

- 12:00- 受付
- 13:00- 開会のあいさつ
- 13:10- 事務連絡：施設の案内，部屋割り等諸連絡
- 13:20- 「デザイン型アミン有機触媒を用いた高選択的合成手法の開発」
加納 太一 氏（京都大学大学院 理学研究科） 座長：荒木 美貴（塩野義）
- 14:10- 「ライゲーシオン法による長鎖ペプチド合成：N-Sアシル基転位反応を基盤とするペプチドチオエステル合成ブロックの合成法を中心に」
川上 徹 氏（大阪大学蛋白質研究所） 座長：日景 尚睦（第一三共）
- 15:00- 休憩
- 15:20- 「安全を考える ～危険性の把握から始まる安全対策～」
大里 浩 氏（塩野義製薬株式会社 CMC 技術研究所） 座長：日景 尚睦（第一三共）
- 16:10- パネルディスカッション準備
- 16:15- パネルディスカッション（講師の先生方と会場との双方向ディスカッション）
- ・グローバルに活躍する研究員とは
 - ・共同研究を成功させるための秘訣とは
 - ・研究者（プロセス化学者）として普段から意識していること
 - ・その他
- 17:00- チェックイン 夕食まで温泉などでお寛ぎください
- 18:00- 夕食，その後 懇親会へ

第 2 日目 (2/4)

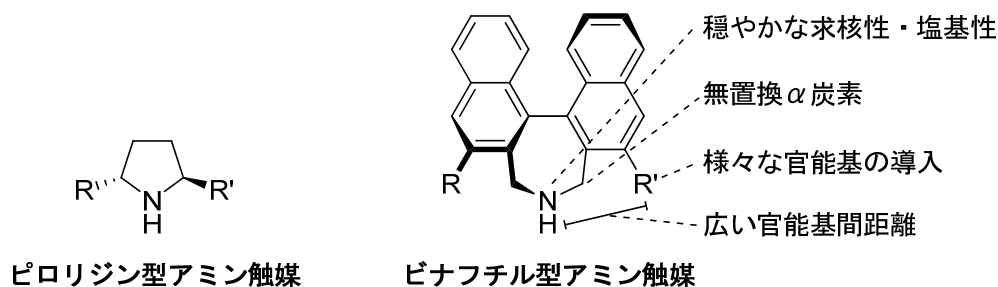
- 08:00- 朝食
- 09:30- 事務連絡等
- 09:40- 「AZADO 開発よもやま話 ～産学連携から開発品適用まで～」
小沢 征巳 氏（日産化学工業株式会社 物質科学研究所） 座長：荒木美貴（塩野義）
- 10:30- 「バイオ技術～化学融合モノ造り：知恵と苦闘をアドバンテージにする技術者とは？」
須貝 威 氏（慶應義塾大学薬学部） 座長：荒木美貴（塩野義）
- 11:20 閉会のあいさつ
- 11:30 昼食，その後 解散

デザイン型アミン有機触媒を用いた高選択的合成手法の開発

京都大学大学院 理学研究科 加納 太一

要旨

有機触媒は現在多くの研究グループで精力的に研究されており、その中でもエナミン形成を反応促進の機軸とする光学活性二級アミン触媒としてプロリン及びその誘導体などのピロリジン型アミン触媒が多数報告されている。¹⁾ しかし、これらの有機触媒はいずれも5員環の2級アミンという基本構造のため、触媒設計における自由度に限界があった。またピロリジン型アミン触媒は種々の反応において高い反応性を示す反面、その高い求核性や塩基性に起因する様々な副反応も起こしやすい。一方、我々の研究グループによって開発されたビナフチル型アミン触媒は、ピロリジン型アミン触媒に比べて求核性や塩基性が適度に抑えられており、また様々な置換基の導入が容易で自由かつ精密な触媒設計が可能で、従来のピロリジン型アミン触媒では困難な様々な不斉反応の実現に成功している。²⁾ 本講演では、アミン有機触媒によるアルデヒドやケトンといったカルボニル化合物の α 位への立体選択的な官能基導入反応を中心に紹介する。



参考文献

- 1) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471.
- 2) Kano, T.; Maruoka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 1421.

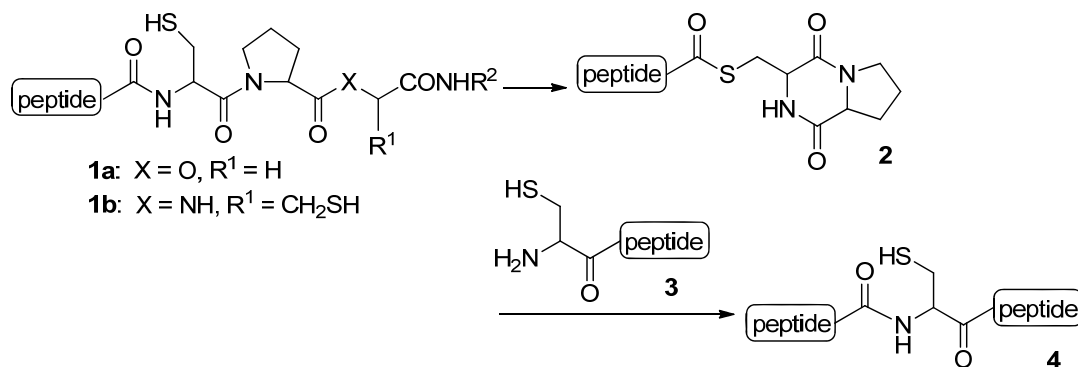
ライゲーション法による長鎖ペプチド合成：N-S アシル基転位反応を基盤とする
ペプチドチオエステル合成ブロックの合成法を中心に
大阪大学蛋白質研究所 川上 徹

要旨

長鎖ペプチドの化学合成法の確立を目的としてペプチド鎖同士のライゲーション（縮合）法の開発を進めている。このライゲーション法はペプチドチオエステルを合成ブロックとして用いることで飛躍的に進展してきた。ここでは特に、最近着目している N-S アシル基転位反応を基盤とするペプチドチオエステル合成法を中心に報告し、ライゲーション法について概説する。

ペプチドの化学合成には主として、 α アミノ基の保護基に *t*-ブトキシカルボニル (Boc) 基を用いる Boc 法と 9-フルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc) 基を用いる Fmoc 法がある。Boc 法では合成ブロックとなるペプチドチオエステルを効率良く調製できる。一方で近年、装置や反応操作が簡便であること、またリン酸化ペプチドなどの修飾ペプチドの合成に適していることなどから、通常のペプチド合成は Fmoc 法での合成が主流となっている。しかし、チオエステルは、Fmoc 基除去に用いるピペリジンにより分解するため直接合成することができなかった。そのため現在、多くのグループが Fmoc 法によるペプチドチオエステル合成法の開発に取り組んでいる。

我々は最近、アミドからチオエステルへの分子内 N-S アシル基転位反応に着目し、新規ペプチドチオエステル合成法の開発に取り組んでいる。システイン残基を含むペプチドはアシル基転位反応により、アミドとチオエステルの平衡にある。このことからシステニルプロリンエステル (CPE) 基をデザインした (図) [1]。CPE ペプチド **1a** は中性緩衝液中においてペプチドジケトピペラジンチオエステル **2** へ変換される。アミノ末端にシステイン残基を含むペプチド **3** を共存させておけばネイティブケミカルライゲーション反応によりペプチド鎖同士が結合する。この CPE ペプチドはペプチドチオエステルと同等の反応に利用できるが、自身はチオエステル結合を含んでいないため、Fmoc 固相合成法により容易に調製できる。従って、CPE ペプチドはペプチドチオエステルにかわる合成ブロックの候補である。また、システニルプロリルシステイン (CPC) 配列を有する CPC ペプチド **1b** は酸性条件下でチオエステル **2** へ変換されることを見出した [2]。



1. a) Kawakami, T.; Aimoto, S. *Chem. Lett.* **2007**, 36, 76-7; b) Kawakami, T.; Aimoto, S. *Tetrahedron* **2009**, 65, 3871-7.
2. Kawakami, T.; Shimizu, S.; Aimoto, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, 83, 570-4.

安全を考える ～危険性の把握から始まる安全対策～ 塩野義製薬株式会社 CMC 技術研究所 大里 浩

要旨

医薬品の製造は、①化合物が複雑な構造を有する、②特殊な試薬・反応条件、③多段階での合成、④不安定な化合物の取り扱い、⑤汎用設備の使用が多い、⑥反応系内が常に変化、などの特徴があり、スケールアップ時の事故を未然に防ぐにはラボ検討段階での化学物質・反応の「危険性の把握」が非常に重要になってくる。近年、塩野義製薬CMC技術研究所では適切、かつ効率的に安全性評価を実施するために専門研究員「安全担当者」を置き、製造法設定者(ケミスト)と共にスケールアップ時の安全性評価を行なうシステムを導入している。また、治験原薬製造段階であっても危険性の高い反応を扱う場合には先に述べた安全担当者を中心にHAZOP(Hazard and Operability Study, 化学プロセスの安全性評価手法の一つ)によるリスクアセスメントを実施している。本講演では(1)NaBH₄によるエステル還元のスケーラップ事例¹⁾、(2)Vilsmeier Haack 反応²⁾によるHaloformylationの安全性評価を例に具体的な取り組みについて紹介する。各社で「安全を考える」一助になれば幸いである。

1) *Org. Process. Res. Dev.* **2010**, *14* (6), 1518.

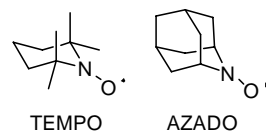
2) *Org. Lett.* **2003**, *19* (5), 3387.

AZADO 開発よもやま話 ～産学連携から開発品適用まで～

日産化学工業株式会社 物質科学研究所合成研究部 小沢 征巳

要旨

アルコール酸化は有機合成における基礎的な反応であり、中でもTEMPOを触媒とした酸化法は工業的に有用とされている。東北大学の岩淵教授らは、TEMPOと同類の安定ニトロキシルラジカルであるAZADO類にTEMPOよりも遥かに優れたアルコール酸化触媒能があることを見出した¹⁾。日産化学工業では、このAZADOを、岩淵教授らと共に開発し市場供給を行っている。



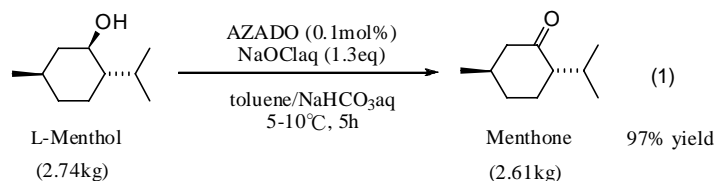
本発表では、産学連携での AZADO 開発経緯や、工業的に有用と思われる AZADO の使い方、ならびに最近の開発状況などを紹介する。

AZADO 酸化反応

プロセス化学の見地から有用であると思われる AZADO の使用法を、最近の我々の研究成果を含めて以下に列記する。

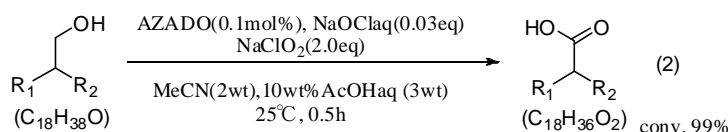
1. NaOCl 酸化

もともと標準的な方法。AZADO は高活性なため TEMPO と異なり Br 源の添加がなくとも 0.1mol% で十分反応が進行する。当社小野田工場にてキログラムスケールの実証試験製造を行った(式 1)。



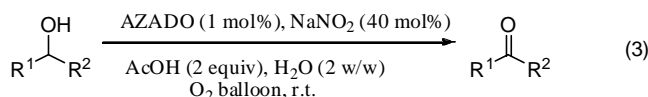
2. Pinnick 複合系酸化²⁾

NaOCl 酸化と Pinnick 酸化を組み合わせ、1 級アルコールをワンポットでカルボンまで酸化する方法(式 2)。塩素化されやすい基質に対しては中性付近に pH 調整する。



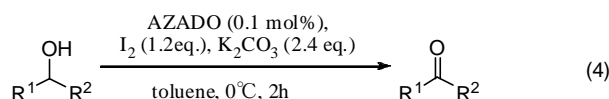
3. 酸素酸化³⁾

TEMPO と異なり、AZADO の場合は金属およびハロゲンフリーな条件で酸素酸化が可能である。溶媒を水とすることで酸素を扱いやすくした(式 3)。



4. ヨウ素酸化

ヨウ素を共酸化剤とすることで NaOCl の使用で問題となることの多いハロゲン化不純物の生成を抑制できる。TEMPO で従来知られていた方法⁴⁾を改良し、より実用的な条件を見出すことができた(式 4)。



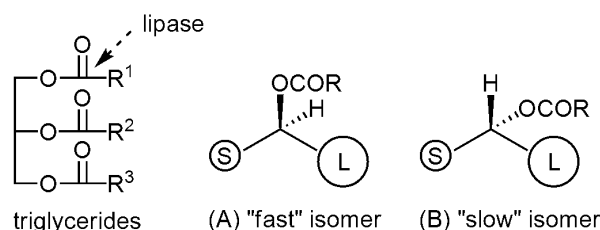
参考文献

- 1) Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Suzuki, I.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**(26), 8412 (2006).
- 2) Shibuya, M.; Sato, T.; Tomizawa, M.; Iwabuchi, Y. *Chem. Commun.*, 1739 (2009).
- 3) a) 長田祐二, 澁谷正俊, 富澤正樹, 笹野裕介, 岩淵好治, 第一回プロセス化学会国際シンポジウム講演要旨集 358 (2008), b) 中澤太一, 小沢征巳, 日本プロセス化学会2009サマーシンポジウム講演要旨集110 (2009).
- 4) Miller, R. A.; Hoerrner, R. S. *Org. Lett.*, **5**(3), 285 (2003).

バイオ技術～化学融合モノ造り：知恵と苦闘をアドバンテージにする技術者とは？

慶應義塾大学薬学部 須貝 威

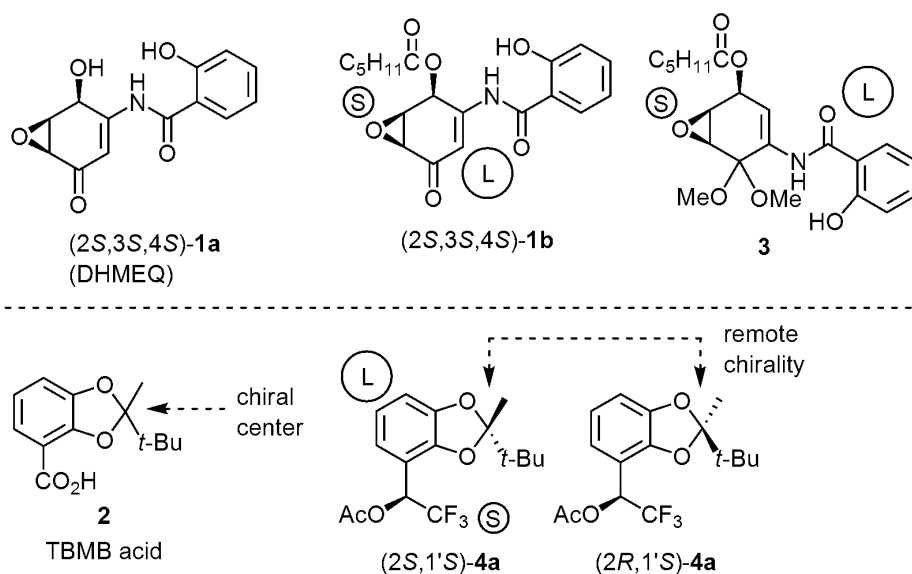
プロセス化学技術者は、収率 1% 上昇にこだわる合成プロパーでは決してなく、例えば製薬企業と比較すると、創薬研究者よりもワイドで柔軟な知恵と技がアドバンテージになる。本ラウンジは多彩な分野の演者が話題を提供するので、この講演はトピックを官能基変換、立体異性体分離、酵素反応に特化する。ぜひ、頭を休める雰囲気セッションに参加していただきたい。



トリグリセリドの消化酵素であるリパーゼは人工分子を含む幅広い基質を受け入れ、プロセス化学でも活躍している。リパーゼは鏡像異性体を識別し、経験則として(A)のタイプの立体配置を持つ分子は、(B)に比べ加水分解に対する反応性が高い。Lの立体的にかさ高い置換基は、長鎖アルキル基に留まらず、ステロイド骨格や多環性芳香族など、幅広い種類でしかもサイズの大きいものがリパーゼの活性中心近傍に収容される。このことから鍵穴（基底状態）には両鏡像体の分子ともに入るが、鍵を回して E-S complex の遷移状態を超えようとする際、両鏡像体間でエネルギーの高さに差が生じるという機構が提唱されている。

演者らは、梅澤によりNFκ-B阻害剤として創製されたDHMEQ (**1a**)のラセミ体、また、大類・西田によりキラル誘導分析試薬として開発された、TBMBカルボン酸 (**2**)の鏡像異性体を分離することに成功した。前者では第二級エステル(**1b**)分子の、側鎖を含む右半分がL置換基、左半分のエポキシ環部分がS置換基として*Burkholderia cepacia*のリパーゼによって認識される。図示の(2*S*,3*S*,4*S*)-体が鏡像関係にある(2*R*,3*R*,4*R*)-体と比較して速やかに加水分解され、ジオールとモノエステルという物性の違いによって分離可能である(速度論的光学分割)¹⁾。一方、上下をひっくり返した構造のエステル(**3**)を設計し、この分割から別の新しい合成ルートを展開した。

TBMBカルボン酸の合成では、図示のラセミ体基質(**4a**)を用いたが、反応が本来早いはずの1*S'*立体異性体であっても、*Candida antarctica* リパーゼを用いたエステル交換反応の速度は、遠隔位の立体化学の影響を受けるというユニークな現象を見出し、前駆体の微生物不斉還元と組み合わせることで両鏡像体の効率良い合成を達成した²⁾。



1) *Tetrahedron*, **66**, 7083 (2010).; 2) *Adv. Synth. Catal.*, **352**, 2549 (2010).