

**日本プロセス化学会**

**第6回プロセス化学ラウンジ**

**講演要旨集**

2011年12月1日(木)~2日(金)

於 和光純薬工業(株) 湯河原研修所

## 「第6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国際シンポジウムでは900名を超える参加者があり、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嬉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6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。

2011年11月 プロセス化学会将来計画委員会

<プロセス化学会将来計画委員会(2011年度)>(敬省略)

青山恭規(塩野義製薬)、伊藤伸浩(和光純薬工業)、稲越直人(東和薬品)、尾野村治(長崎大学)、金井求(東京大学)、千葉博之(エーザイ)、丹羽誠治(味の素製薬)、林泰正(アステラス製薬)、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(武田薬品工業)、安田昌平(明治製菓)

## プログラム

### 第1日目(12月1日)

- 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 ~ 「化学工学分野のプロセス開発とプロセス化学への貢献 - 相互発展への期待 -」  
外輪 健一郎 氏 (徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部)  
座長：伊藤 伸浩 (和光純薬)
- 14:05 ~ 「リガンド固定化有機シリカ複合材料の開発と触媒への応用」  
水崎 智照 氏 (エヌ・イー ケムキャット株式会社 触媒開発センター)  
座長：林 泰正 (アステラス)
- 14:50 ~ 休憩
- 15:10 ~ 「プロセスケミストとしての自己実現のために … 出会いから大切な事が始まる…」  
笹岡 三千雄 氏 (大塚化学株式会社)  
座長：日景 尚睦 (第一三共)
- 15:55 ~ 翌日講演の御紹介、及び参加者全員の自己紹介
- 16:40 ~ 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(12月2日)

- 08:00 ~ 朝食
- 09:20 ~ 事務連絡等
- 09:30 ~ 「合成吸着剤を担体とした機能性白金族触媒の開発研究」  
門口 泰也 氏 (岐阜薬科大学 薬品化学研究室)  
座長：原 敦治 (和光純薬)
- 10:15 ~ 「広がる重水素の可能性  
新たな用途開発と重水素交換反応を中心とした合成法の進展について」  
佐藤 睦 氏 (和光純薬工業株式会社 試薬研究所)  
座長：日景 尚睦 (第一三共)
- 11:00 ~ 休憩
- 11:10 ~ 「窮すれば通ず ~最後の最後に光明を得たプロセス技術ストーリー」  
佐藤 幸蔵 氏 (富士フイルム株式会社 R&D 統括本部)  
座長：伊藤 伸浩 (和光純薬)
- 11:55 ~ 閉会のあいさつ
- 12:05 ~ 昼食、その後解散

# 化学工学分野のプロセス開発とプロセス化学への貢献 - 相互発展への期待 -

徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部

外輪健一郎

Email : sotowa@chem.tokushima-u.ac.jp

化学工学はその誕生以来、石油化学を中心とする化学工業の発展に大きく貢献してきた。化学工学の定義には様々な意見があるが、混合、加熱、分離、反応といった化学物質に対する各種の操作をよりうまく行うための方法論及び、化学プロセス全体のバランスを考えた設計・運転方法の集大成と捉えることが出来よう。生産の現場においては化学工学技術者は、プラントの設置計画から、プロセス設計、詳細機器設計、運転管理、制御に至るまでを担当する。化学工学では化学ではなくどちらかといえば物理的な視点で、化学プロセスを定量的に捉えることが重要となる。化学工学を学んだ学生が、生産プロセス全体を見渡し、原料の混合から反応、分離精製に至る物質やエネルギーのバランスを捉えるためのトレーニングを受けている点は化学における諸分野の中でも特徴的といえる。最近の技術開発のトピックスとしては、超臨界を利用した反応技術の開発や、マイクロリアクタといった新規高性能化学装置の開発が挙げられる。

化学工学は石油化学で広く活用されているが、化学プロセスを開発するニーズを有する他のセクターでももちろん活用されている。実際にファインケミカルや、各種無機工業プロセス、食品産業などの多様な分野で化学工学の技術者がプラントの設計や運転に携わっている。

医薬品製造プロセスも化学プロセスの一種である。しかし、その開発は化学工学が想定しているプロセス開発とは大きく異なる様相を示している。伝統的な化学工学は、合成化学者がラボで明らかにした最適な反応条件データをもとに、大量処理のための装置をスケールアップによって設計・開発することを主要な目的としていた。一方で、医薬品製造プロセスの開発においては、まずは出発原料や合成ルート最適化から検討を始めねばならない。これは化学工学ではあまり想定されていない問題である。現状でいわゆる化学工学がその守備範囲において、医薬品製造プロセス開発に直接貢献できるのは、プロセス設計や装置設計、運転管理などの知見を活かした研究開発活動であろう。

しかしこのような貢献のみであっては、合成化学者からデータをもらってスケールアップをするという旧来のプロセス開発手法から進歩が見られない。筆者は、プロセス化学が探究しているプロセス開発はこのようなレベルにとどまらぬと考える。例えばマイクロリアクタのような装置を使うことで、初めて実現可能になる合成ルートが存在することは十分に予想される。これは装置という要素をルート探索において考えておかねば、最良のプロセスを開発できない事例があることを示している。そのようなルートは合成分野の技術者と化学工学の技術者が別々に活動しては見いだすことができない。旧来の枠を越えた発展を目差すには、反応、分離およびそのための装置を含めた製造技術全体を一体として開発できる技術、人材の創出が必要である。

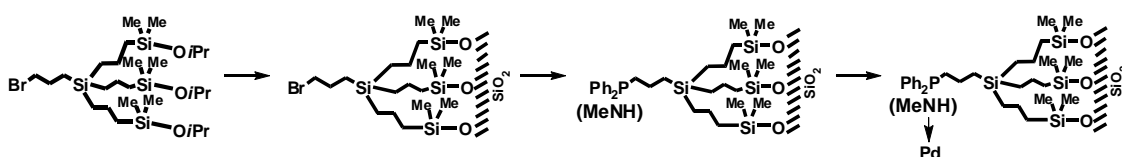
プロセス化学の登場によって、合成分野の技術者は装置というファクターに目を向け始めているようである。一方で、化学工学分野では、残念ながらプロセス化学への認知度が低いのが現状である。反応と装置を一体としたプロセス開発は化学工学の極めて興味深い問題であり、間違いなく今後の化学工学の発展の1つの方向である。より多くの化学工学技術者がプロセス化学に参入してそのようなプロセス開発の技術を育て、それによって化学工学そのものも一層発展することが望まれる。

## リガンド固定化有機シリカ複合材料の開発と触媒への応用

エヌ・イー ケムキャット（株） 触媒開発センター

水崎 智照、宮治 孝行、高木 由紀夫

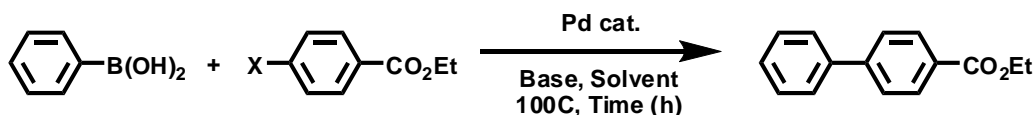
最近我々は（独）産業技術総合研究所との共同研究（NEDO：「革新的マイクロ反応場利用部材技術開発」プロジェクト）において、多点結合型リンカーを介する配位子の固定化法を確立し、Br基を有する有機リンカーユニットをシリカ担体に固定化した有機シリカ複合体<sup>a)</sup>を調製した。得られた有機シリカ複合体にPd錯体を担持することで触媒化に成功し、Pd固定化分子触媒を開発した(図1)。



【図1】多点結合型リンカーを利用したリガンド固定化有機シリカ複合体及びPd固定化分子触媒の調製

本触媒の性能を調査した結果、有機合成化学において強力なピアリール合成ツールである“鈴木カップリング反応”に対して錯体触媒並の高活性を示すことが判明した<sup>b) c)</sup>。加えて反応後のPdリーチングが極めて少ないことから、環境負荷低減型触媒として今後医薬・農薬・ファインケミカル分野における工業的適用が期待できる(表1)。

本講演では有機リンカーユニットの固定化法、及び触媒化後の鈴木カップリング活性に関する詳細をご説明したい。



Pd cat. (mol%-Pd)	X	Base	Solvent	Time (h)	Yield (%)	Leaching (ppm-Pd)
Pd(Ph <sub>3</sub> P) <sub>4</sub> (0.10)	Br	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Toluene	5	94	70
P系 (0.10)	Br	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Toluene	5	96	<0.20
N系 (0.05)	Br	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Toluene	2	98	<0.20
P系 (0.30)	Cl	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	1,4-dioxane	5	95	<0.20
N系 (0.10)	Cl	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	1,4-dioxane	6	0	-

【表1】鈴木カップリング反応に対する触媒活性スクリーニング

### 【参考文献】

a) N. Fukaya *et al.* *Chem. Lett.* 39 (2010) 402-403. b) T. Miyaji *et al.* *J. Organomet. Chem.* 696 (2011) 1565-1569. c) N. Fukaya *et al.* *J. Mol. Catal. A: Chem.* 342-343 (2011) 58-66. d) N. Fukaya *et al.* *Chem. Lett.* 40 (2011) 212-214.

## 「プロセスケミストとしての自己実現のために

・・・出会いから大切な事が始まる・・・」

大塚化学(株) 笹岡三千雄

日米4つの大学・研究室を経験し、大塚化学では主に研究開発に従事し、4つの製品のプロセス開発とその事業化を担当、4つのプラント建設に関わって来た経験から、人との出会いが全ての大切な事の始まりであると今は自信を持って言える。その経験から来る私見を皆さんにお伝えする事で、今後の皆さんの自己実現のためのヒントに少しでもお役に立てばと思い、下記の順番でお話をさせて頂く。

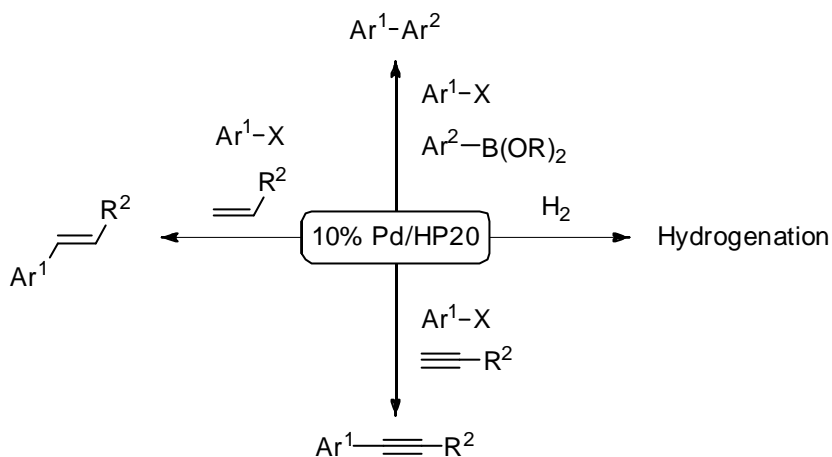
- (1) 自信と劣等感の繰り返し・・・どんな小さな成功体験でもバネに
- (2) 一流・本物の人を身近に知り、その仕事のやり方から学ぶ
- (3) 問題の本質を見極める
- (4) 寝ても覚めても課題が頭の中に
- (5) Serendipity を見逃さないためには
- (6) いつでもすぐに電話で相談できる3人以上の人脈を
- (7) 常に上位からの広い視点を持つ・・・専門に固執しない広い見識を
- (8) プロセス化学とプロセス開発

# 合成吸着剤を担体とした機能性白金族触媒の開発研究

岐阜薬科大学 薬品化学研究室 門口泰也

パラジウム炭素(Pd/C)や白金炭素(Pt/C)などの活性炭担持型不均一系白金族触媒は接触還元  
に汎用される不均一系触媒である。この活性炭担持型白金族触媒は空气中安定で入手が容易  
であり、単純なる過により回収・再利用できることから、環境に優しい化学、すなわちグリー  
ンケミストリーの観点から様々な反応への適用が検討されている。我々の研究室では鈴木  
- 宮浦反応や Buchwald-Hartwig 反応などのクロスカップリング<sup>1-8)</sup>に加え、重水素標識化反  
応<sup>9-11)</sup>を含む多様な反応<sup>12-15)</sup>に活性炭担持型白金族触媒が適用可能であることを見出し、そ  
れら既存の触媒が本来持っている未知の新規機能性を開拓してきた。しかし、担体の活性炭  
は泥炭やおが粉などの天然資源由来であるため、産地やメーカーあるいは製品により触媒活  
性が異なり、ばらつきが生じる。一方、脱水剤や脱臭剤として使用されるゼオライトや合成  
吸着剤は厳密なレギュレーションの下で生産される工業製品である。したがって、一定の品  
質が保証されるとともに安定に供給される素材である。

我々はゼオライトや合成吸着剤がもつ多孔性に着目し、白金族触媒の担体としての利用を  
検討し、新しい官能基選択的接触還元触媒を開発した。特にモレキュラーシーブス 3A を担体  
としたパラジウム触媒は、ニトロ基を全く還元することなくアルケン、アルキンおよびアジ  
ドを選択的に還元することができる。<sup>16)</sup>また、三菱化学社製合成吸着剤ダイヤイオン HP20 (以  
下 HP20)にパラジウムを担持した Pd/HP20 触媒の調製にも成功した。Pd/HP20 の場合、約 4 nm  
のパラジウム粒子が HP20 上に均一に分散しており、Pd/C とほぼ同等の接触還元活性を示す  
とともに再利用も可能である。<sup>17)</sup>さらに、鈴木 - 宮浦反応、溝呂木 - ヘック反応および菌頭  
反応などのクロスカップリング反応の触媒としても十分な活性を示し、それぞれを一般性あ  
る反応として確立した。接触還元とクロスカップリング双方に強い活性を示す不均一系パラ  
ジウム触媒の開発例はほ  
とんどないことから、本ラ  
ウンジではPd/HP20の調製、  
性質および触媒としての  
適用性に関する研究成果  
を中心に詳しく説明する。  
さらに、HP20 に他の金属  
を担持した触媒や<sup>18)</sup>他の  
有機系ポリマーを担体と  
する触媒の開発について  
も簡単に紹介する。



- 1) *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5937; 2) *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10596; 3) *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 718; 4) *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6994; 5) *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2767; 6) *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8654; 7) *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 910; 8) *RSC Advances* in press; 9) *有機合成化学協会誌* **2007**, *65*, 1179; 10) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5394; 11) *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4977; 12) *Synlett* **2008**, 2811; 13) *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3338; 14) *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1630; 15) *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3361; 16) *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2091; 17) *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 834; 18) *Heterocycles* **2009**, *77*, 521.

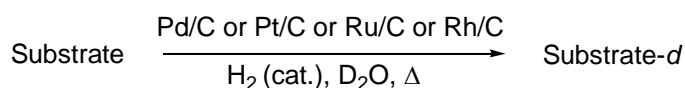
# 広がる重水素の可能性

## 新たな用途開発と重水素交換反応を中心とした合成方法の進展について

和光純薬工業・試薬研究所・佐藤 睦

安定同位体である重水素で標識された化合物は、NMR、質量分析(GC-MS、LC-MS)で検知することが容易であることから、反応機構、生合成経路、代謝経路などの追跡手段として利用できるため、様々な研究分野における有用性が期待されている。また、近年では化学的性質は軽水素と同じだが、やや反応速度が遅くなる「重水素効果」を創薬に応用したヘビードラック(重薬)が出現し、Nature誌でトピックとして取り上げられるなど話題を呼んでいる<sup>1,2)</sup>。医薬品は体内に入ると代謝を受け、不活性な化合物や体外に排泄されやすい形に変換されて効果を失うことが多い。そこで代謝を受ける位置の水素原子を重水素に置き換える方法が考案された。重水素は分子全体の性質にほとんど影響を与えず、代謝反応の速度だけを低下させるので、薬効を持続させることが可能になり、困難な新薬開発の時間短縮が期待されている。

一方、重水素化合物の合成方法に着目してみると、あらかじめ重水素化された入手容易なシントンを出発原料として、多段階を経て合成する方法が一般的であるが、この場合、全合成に匹敵する、あるいはそれ以上の時間、労力、コストが必要になっていた。一方、水素-重水素(H-D)交換反応による目的化合物への重水素の直接導入に関してはこれまでに様々な手法が報告されているものの、過酷な条件や高価な重水素ガス、特殊な装置を必要とするとともに、D化効率が低いといった問題点を有していた。これに対し、岐阜薬科大学・佐治木弘尚先生らによって開発された重水素交換反応は、パラジウム炭素など金属炭素を触媒とし、少量の水素ガス存在下で調達が簡単な重水中で加熱することで、目的とする最終化合物を安価かつ安全に得られるため、簡便な新規ラベル化法として有用である(Scheme 1)<sup>3)</sup>。



Scheme 1.

セミナーでは、重水素化合物の新たな用途と重水素交換反応の進展及びスケールアップの事例について講演する。

### 参考文献

1. K. Sanderson *Nature* 2009, DOI: 10.1038/458269a
2. 総説 和光純薬工業 *Organic Square*, 33, 2 (2010)
3. 総説 有機合成化学協会誌 65, 1179 (2007)



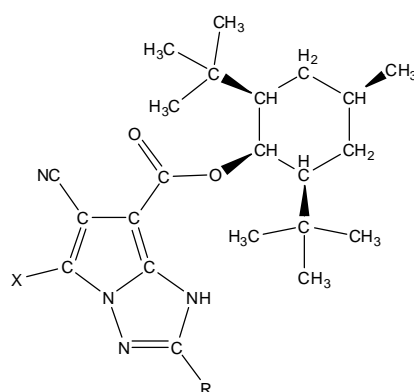
## 「窮すれば通ず～最後の最後に光明を得たプロセス技術ストーリー」

富士フイルム(株)R&D 統括本部 佐藤幸蔵

今日、カラープリントは銀塩写真以外にインクジェットプリンターによっても手軽に作れるようになったが、大切な記念写真や報道写真、証明用写真等は今でも専ら銀塩写真が使用されている。カラープリントはイエロー、マゼンタおよびシアン色の3原色ですべての色を再現しているが、現像時に色相が良好で堅牢なシアン色素を形成させることは当業界における永年の課題であった。

講演者らは10年に及ぶ研究の結果、画期的なシアン色素形成剤を開発することに成功した。このシアン色素形成剤は生成する色素が美麗で堅牢だけでなく、従来のシアン色素形成剤に比して40モル%の使用量で済む（これはハロゲン化銀の使用量も40%で済むことを意味する）という画期的なものだったが、同時に構造も革新的で極めてユニークであり（下記構造参照）新規な合成法をゼロから構築する必要があった。

我々は富士フイルム合成陣の総力を挙げてこれに取り組んだが、開発には多くの難題が待ち構えていた。結果的に、基本骨格の探索に約5年、その後、製造処方確立するまでにさらに5年の歳月がかかってしまった。しかし見方を変えると、このテーマは我々の合成技術を高める絶好の題材だったと言えよう。本講演では、課題解決の過程で取り組んだいくつかの事例をご紹介します。その中には、強い環張力が働く5,5-縮環ヘテロ環の骨格構築法、ヒンダードアルコールのエステル化法および該ヒンダードアルコールの立体選択的合成法等が含まれる。生々しい苦労話をお聞かせしたいと思います。



新世代シアン色素形成剤