

「プロセス化学の進むべき道」

—現在何ができて何ができないのか、
今後どのような研究が必要か—

2006年 7月20日

(プロセス化学会サマーシンポジウム)

平岡 哲夫

講演内容

- (Ⅰ) はじめに
- (Ⅱ) 工業的合成法が可能か不可能かの境界線
(価格の問題)
- (Ⅲ) プロセス化学に於ける Rules of Thumb
(ガイドライン、経験則)の再考察
- (Ⅳ) プロセス化学の今後の進むべき道
(研究指針への私見)
- (Ⅴ) 終わりに

(I) はじめに

- 有機合成化学は成熟分野か？
- プロセス化学の立場からみれば道半ばである
(出来ないことが多い)
- 有機合成化学と醗酵生産法とは友好的競争
関係 (friendly battle) にある

(Ⅱ) 工業的合成法が可能か不可能かの境界線(価格の問題)

- 境界線の基準はない

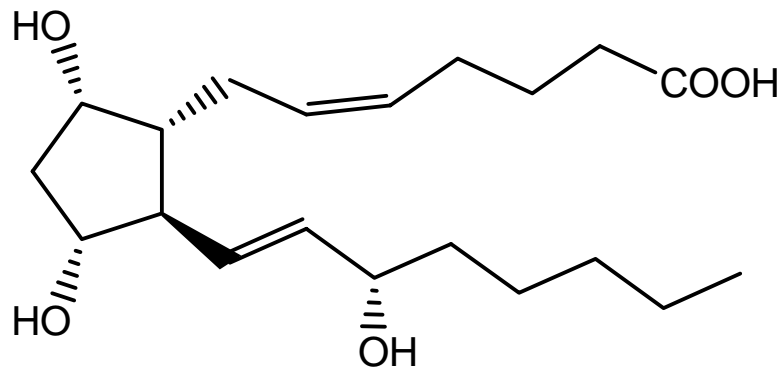


グリシン以外の19種の天然アミノ酸は全部醗酵法
(スレオニンとイソロイシン以外は不斉炭素1ヶ)

- 丸岡触媒による合成

R型(D体)アミノ酸と非天然型アミノ酸には威力

- 不斉炭素原子が多くても(例えば5ヶ)
使用量が少なければ工業的に成り立つ

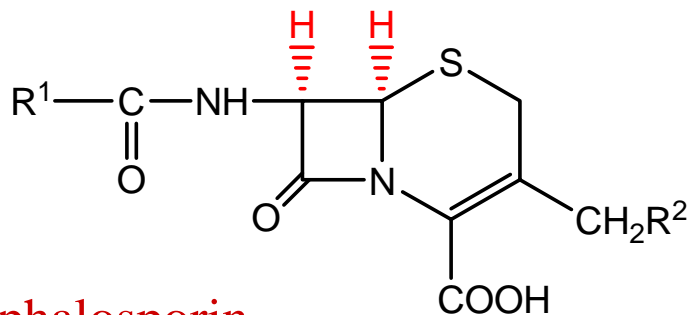


Prostaglandin F2 α

¥ 1,662 / 1mg 16.6億円 / kg

cf. 鉄 ¥ 60 ~ 80 / kg

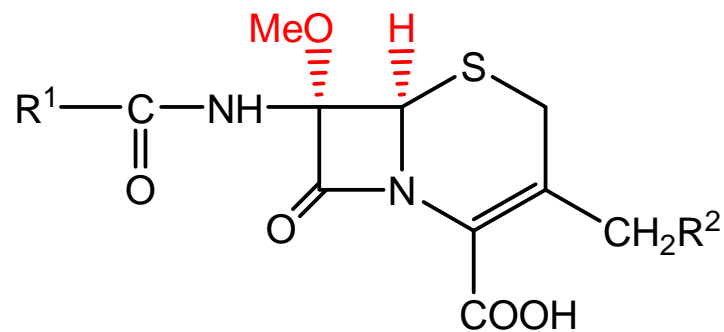
実例



Cephalosporin

半合成

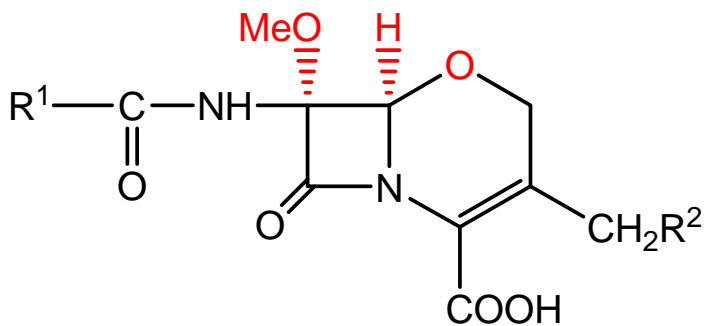
transであれば
全合成可能



Cephamycin

半合成

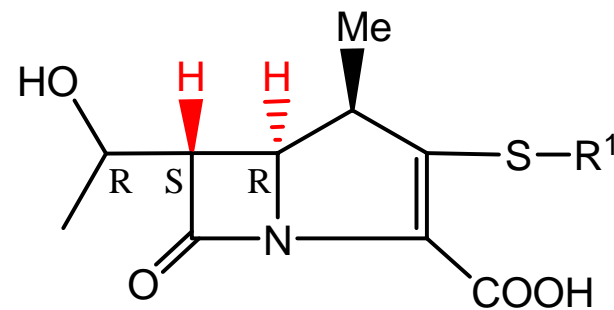
transであれば
半合成も不可能



Oxacephamycin

半合成

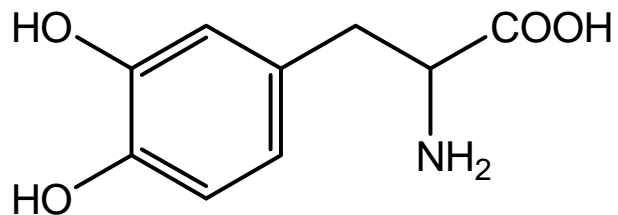
transであれば
半合成も不可能



Carbapenem

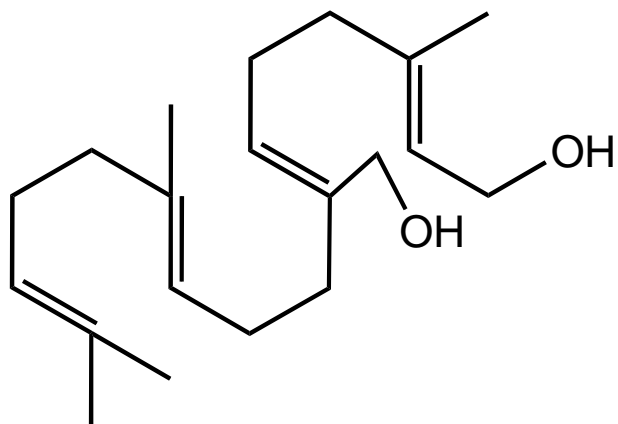
全合成

cisであれば工
業的全合成不
可能



L-DOPA

合成 & 醗酵法
抗パーキンソン病



Plaunotol

(三共ケルナック®)
植物, 抗胃潰瘍

アミノ酸 32ヶのペプチド

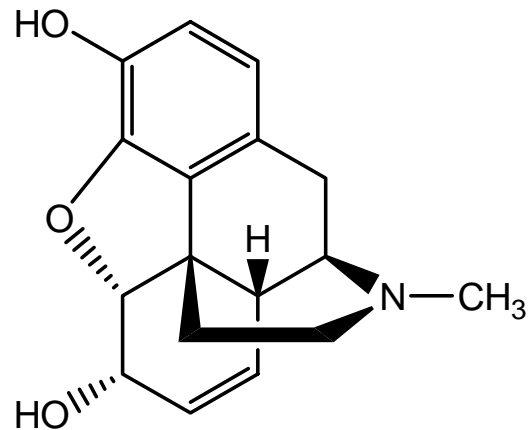
Calcitonin

(カルシウム調節ホルモン)

天然物、細胞培養、合成

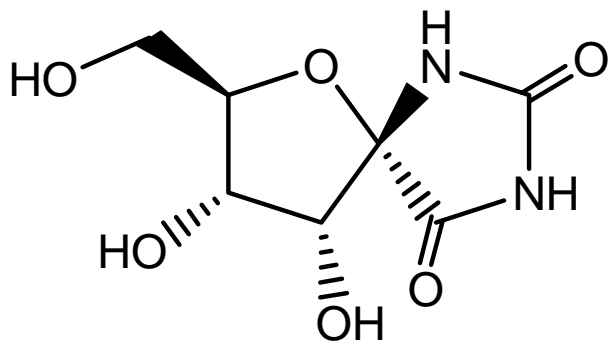
(サケ、ウナギ)

(human)



Morphine

植物, 鎮痛

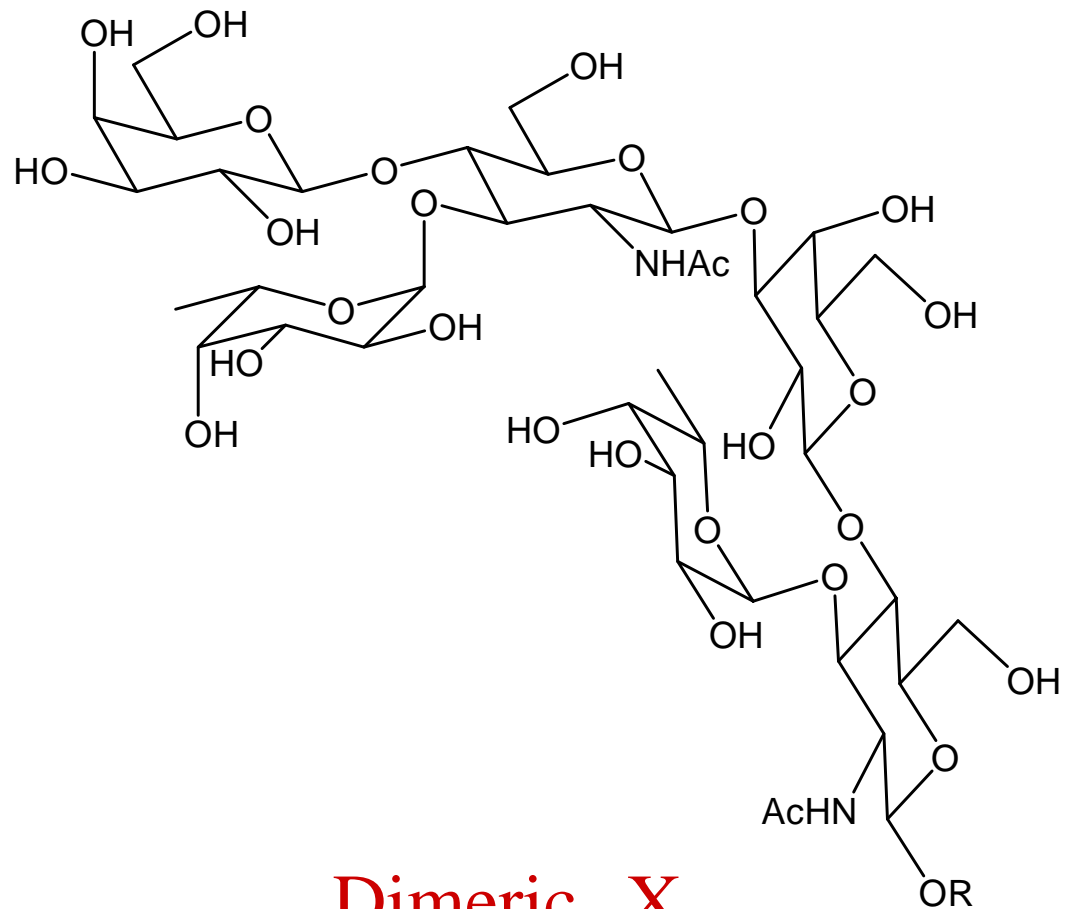


Hydantocidin

(三共, 除草剂)

微生物

三共での工業化は価格
の理由で不成功

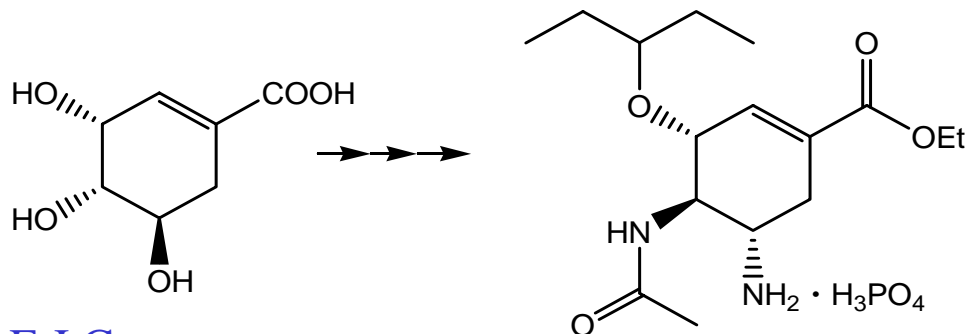


Dimeric X

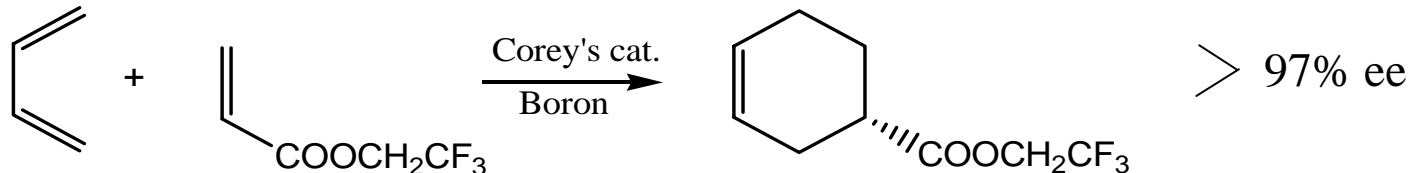
最近の話題から

Shikimic Acid

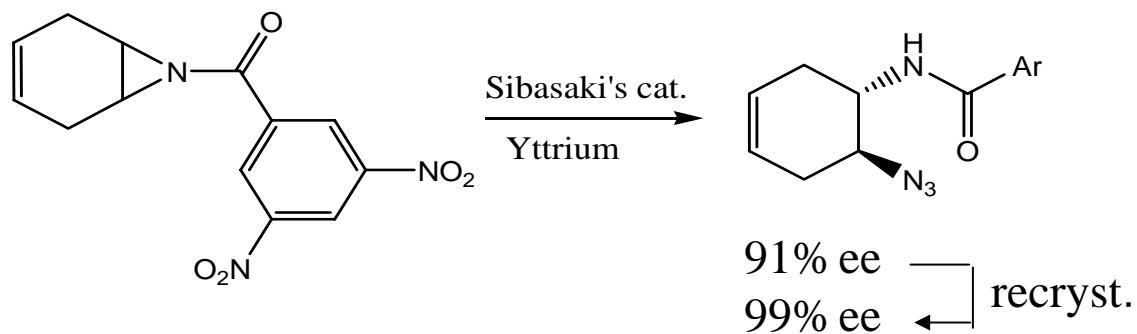
トウシキミ(果実:八角)



Prof. E.J.Corey



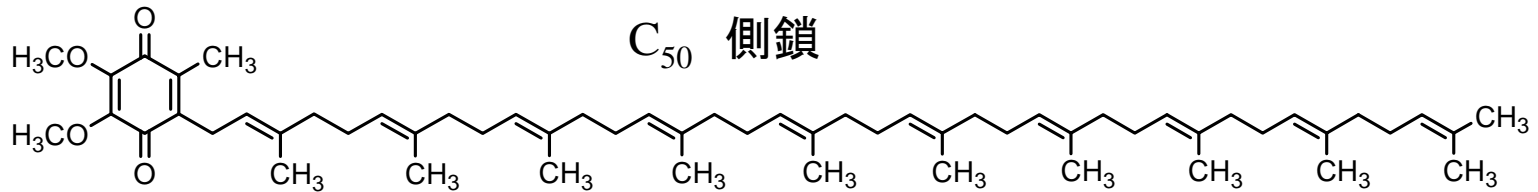
Prof. M.Shibasaki (2つの合成ルート)



C&EN., May 1, 2006, page5
Nature, 4 May, 2006, Page4
J.A.C.S., 128, 6310 (2006)
J.A.C.S., 128, 6312 (2006)

最近の話題(続)

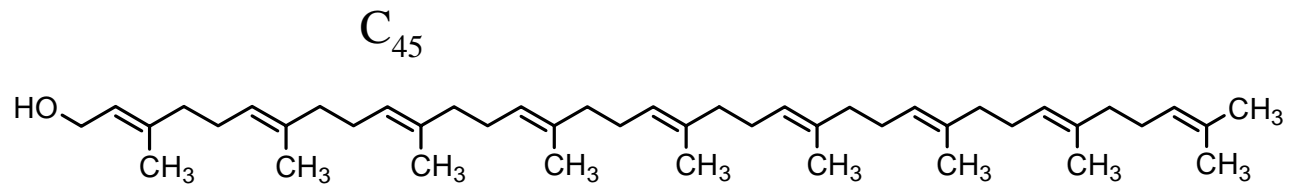
サプリメントのCoQ₁₀



CoQ₁₀(Ubiquinone₅₀)

微生物で生産
半合成法も存在

↑
↑ (i) isoprenoid をone unit (C₅)連結
↑
↑ (ii) キノン部と結合



Solanesol
(tobacco leaf)

まとめ

- (1) 工業化の可否は不斉炭素の数ではない
- (2) リボースの如き簡単な分子で天然に多量に存在する化合物でも工業的生産は困難な場合がある
- (3) 微生物による生産(醗酵法)は目的物の単離方法がKey Point
- (4) 微生物による生産と細胞培養による生産を比較した場合後者は突出して高価
- (5) 年間生産量の増減は合成法が一番容易
(植物による生産は農業として考慮する必要)

(Ⅲ) プロセス化学に於ける Rules of Thumb (ガイドライン, 経験則) の再考察

(1) 効率 (Specificity, Quality etc.)

(2) スケールアップ

(3) グリーンケミストリー (Environmental impact)

(4) 安全性

(5) 規制 (c-GMP, FDA, ICH, DMF etc.)

品質保証体制、品質管理体制

(1) 効率 (Specificity, Quality etc.)

- 高収率、高選択性が要求される
- 医薬品の場合99% eeはほしい
- 三置換二重結合でも99%以上の*E*, *Z* 選択性がほしい
- Convergent Synthesis
(Building Blockからの組み立て)
- One-pot Reaction

- 高収率、高選択性の検討には基本に帰り
 ΔH 、 ΔG 、エントロピー
Thermodynamically controlled reaction か
Kinetically controlled reaction かの再解析も重要
[「エントロピーがかわいそう」井上佳久教授「化学と工業」2月号152頁(2006)]

- 経営上の効率
 - 新設備、旧設備の転用,
Multi purpose 設備の利用か
 - 減価償却(定額法、定率法)
設備投資へのリスク管理が必要

(2) スケールアップ

- **Characterizing** process chemistry as the **scale-up** of a synthetic route does a **grave disservice** to the organic chemists in this field

(C&EN, May 27, 2002, page 55)

- **開発初期** (lead-optimization phase) に process chemist が **druggable** か否か判断し suggest すべき
- **私見**: **ほんとうにそうか??**

(3) Green Chemistry

Prof. Roger A. Sheldon

(Delft Univ. of Technology)

$$\text{E factor} = \frac{\text{Kg of waste}}{\text{Kg of product}}$$

bulk chemicals : 1 ~ 5以下

fine chemicals : 5 ~ 50以下

pharmaceuticals : 25 ~ 100以上

E factor に年間生産量
(Kg or Volume/year)を乗じた
EW or EV で議論する必要

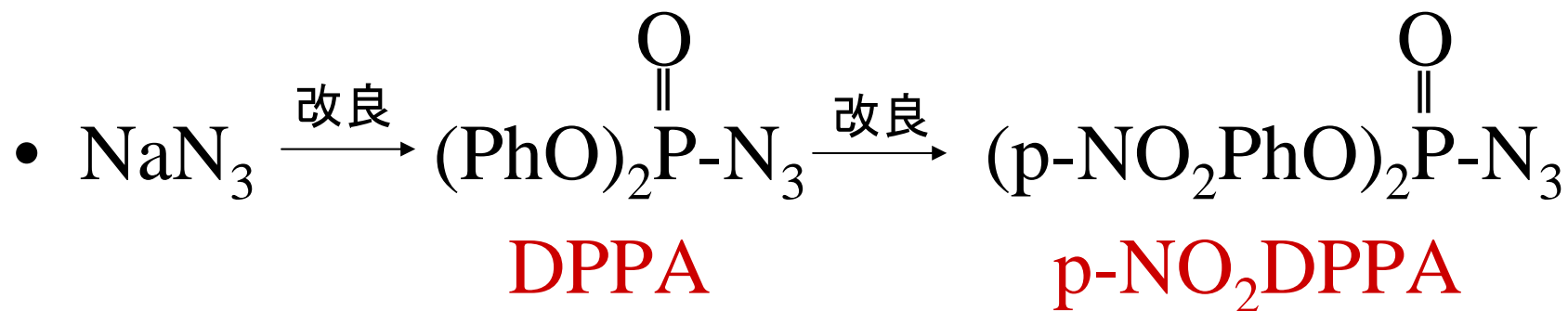
Plastics vs. Prostaglandins

EQ (environmental Quotient)
(Q : Unfriendliness Quotient)

Atom Utilization

(Atom Economy , Atom Efficiency)

(4) 安全性



- マイクロ化学(マイクロリアクター)の利用

(5) (法)規制

品質保証部: 独立した

監視・指導機関

「権力は必ず腐敗する」

「小さな権力も時々暴走する」

実例: 大腸菌を利用した遺伝子工学
による蛋白質の製造

β -lactam の cross-contamination

法律、規制は時代と共に変わる

c-GMP (current)

FDA : 抗体、蛋白製剤の
generic品に関しては
現在態度を変化中

ICH : 発展途上国と同じ

21CFR Part 11 : コンピューターは便利で
(Code of Federal Regulations) あるがソフトが大変

(IV) プロセス化学の今後の進むべき道 (研究指針への私見)

(1) *Asymmetric Synthesis*

不斉合成として99% ee以上が必要

(特殊な例外を除いて99% eeがなければ
工業的に使えない)

(2) *Intelligent catalysts*の開発

- Prof. Steven Ley (Cambridge)

自己再生機能

Intelligent catalyst \neq Intelligent Design(ID)

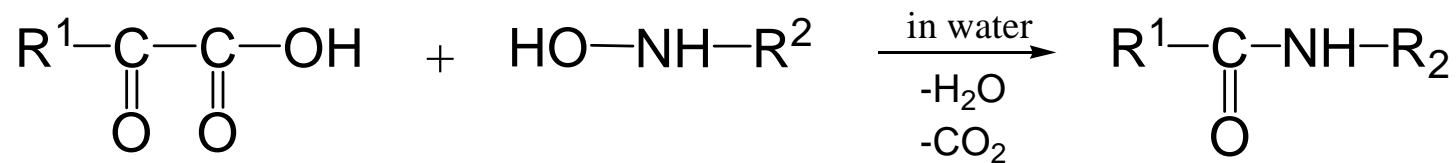
(宗教、Anti-Darwinism)

- **Asymmetric Two-center Catalyst**
Prof. Shibasaki (東大)
- **Tandem Catalyst**
M.L.Snapper *et al.*, *J.A.C.S.*, 127, 16329
(2005)
- **触媒の分類と使用範囲の予測**

(3) 保護基が不必要な新合成法の開発

(グリーンケミストリーにも通じる)

ペプチド化学、糖化学は50%以上
が保護基の化学である



[J.W.Bode, *J.A.C.S.*, 128, 1452(2006)]

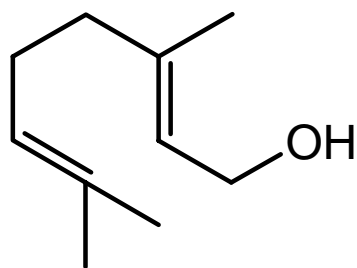
(4) 三置換、四置換 二重結合のE,Zの

高選択的合成法の開発

Corey – Yamamoto法

天然物の重要物質には

三置換二重結合を有するものが多い



Geranyol

Farnesol

CoQ₁₀

etc.

(5) One-Pot Reactionの開発

(Successive Reaction without Isolation)

(Green Chemistryにも通じる)

- Tandem Reaction
- Cascade Reaction
- Domino Reaction
- Multicomponent Reactions(MCRs)

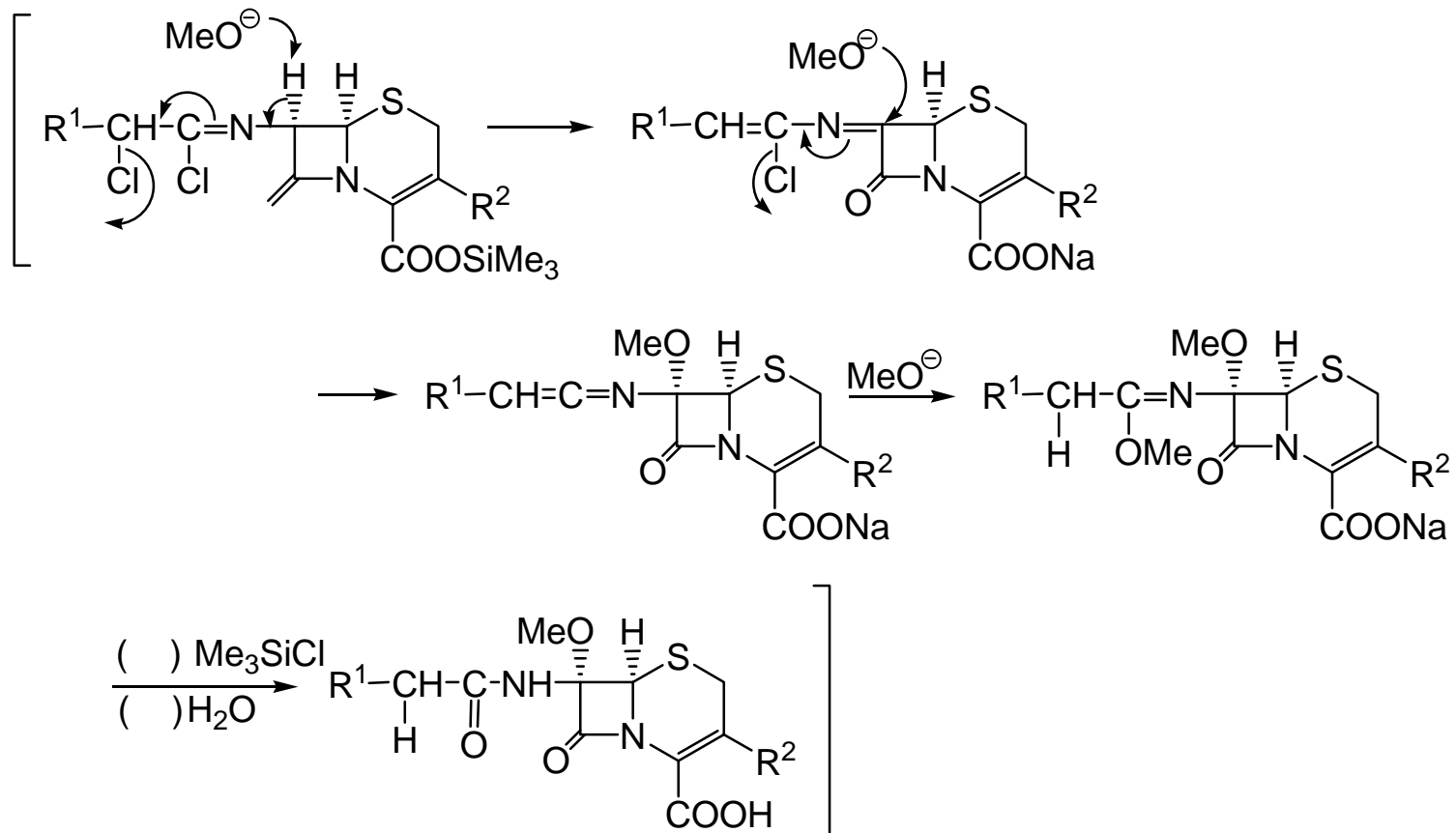
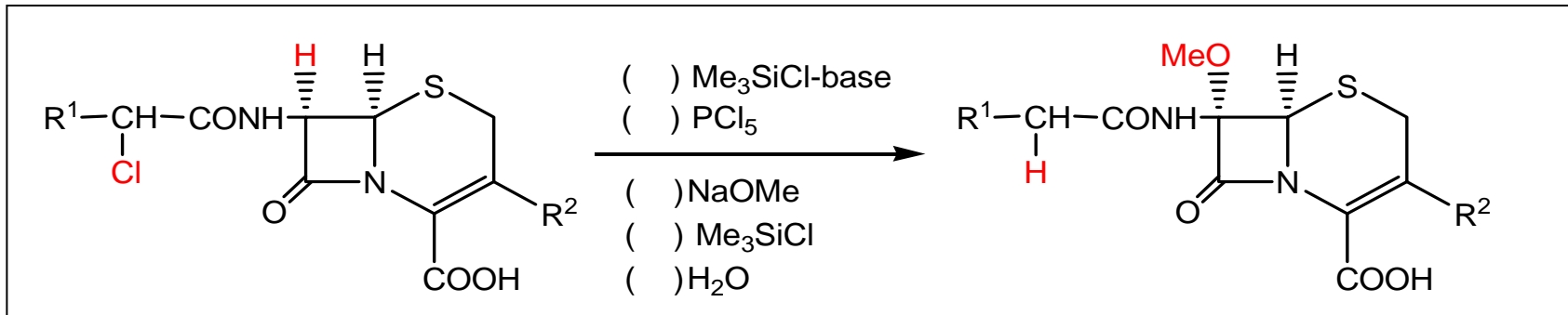
現在の逆合成分析法 (Retro Synthesis)

からはすぐにはでてこない

Modified Type

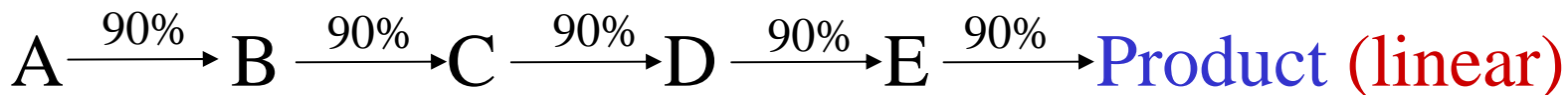
- Asymmetric Multicomponent Reactions (AMCRs)
- Multicomponent Domino Reaction
- Sequential Polycyclization
- Anion Relay Chemistry
- Triple Cascade Organocatalytic Reaction
(*Nature*, 15 June, 2006, Page 861) (de, ee : >99%)

An example of one-pot reaction (5 steps) (三共)

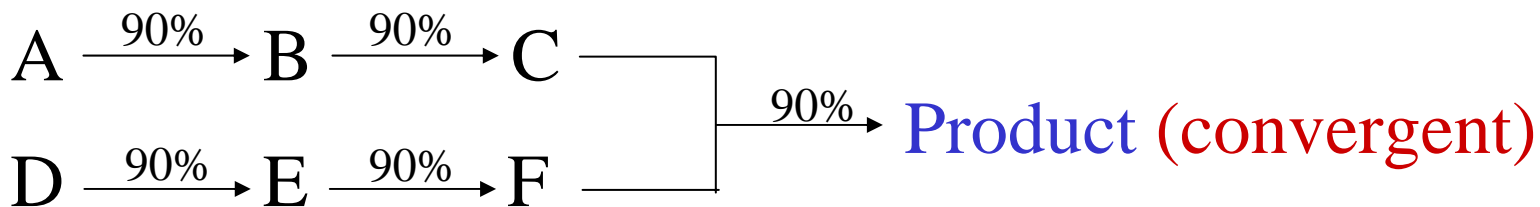


(6) Elaborately Designed Convergent Synthesis(EDCS)

Linear vs. Convergent Synthesis

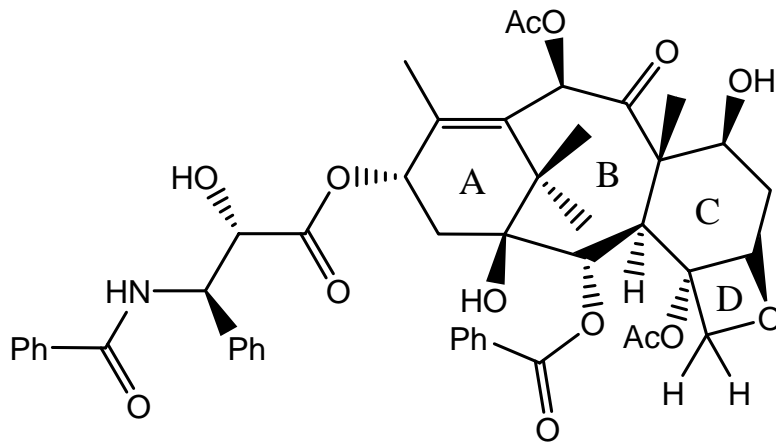


5 – steps , total yield : 59%



5 – steps , total yield : 73%

有機合成化学, 64, No.4 (2006)
巻頭言 柴崎正勝 教授(東大薬)



Taxol(Paclitaxol)

「タキソール様の分子を地球環境に
負の効果をもたらすことなく
トンスケールで合成することができれば、
有機合成は人類にとってほぼ100%の
成熟度に達したと言えるのではないか」

例としてDanishefskyによるTaxolの全合成(51工程)を工業化すると仮定する〔*J.A.C.S.*, 118, 2843(1996)〕

- | | | |
|-------------------------------|---------|-----------|
| (1) D ring の合成 | : 11 工程 | → A社 担当 |
| (2) C ring の合成 | : 9 工程 | → B社 担当 |
| (3) A ring の合成 | : 8 工程 | → C社 担当 |
| (4) B ring の合成
(A+CD ring) | : 9 工程 | → D社 担当 |
| (5) 各ring の置換基ととのえ | : 10 工程 | → E社 担当 |
| (6) Tail addition | : 4 工程 | → 製薬大企業担当 |

この方法を改良進化させればTaxolの工業的製法も可能
(勿論、植物抽出、植物細胞培養との値段の競争となる)
それ故今後はElaborately Designed Convergent Synthesis
(EDCS)が重要となる

(7) マイクロ化学(マイクロリアクター)の更なる進展 (マイクロ化学プロセス技術)

- ロボット・マイクロ合成研究会 (近畿化学協会合成部 1998～)
- マイクロ化学プロセス研究会 (化学工学会 2001～)
- 触媒学会・マイクロリアクター研究会 (触媒学会 2002～)
- マイクロ化学プロセス技術研究組合 (NEDO 2002～)

(3プロジェクト、29企業、11大学 再委託先、

2003年改名, 2006年3月終了)

- マイクロケミカル・イニシアティブ (MCI 2004～)

(オムロン、オリンパス等 6社)

マイクロ反応技術の特徴

- 反応収率が高い
- 副生生物や廃棄量が少ない
- 反応時間が短い
- Green Chemistry
- 数トン～数百トン／年 生産可能

(マイクロリアクターを多数個積層)

(物理、物理化学的理論省略)

学問 → 実用的技術

(京大工・吉田潤一 教授
東大薬・小林 修 教授)

今後の発展

従来技術(バッチ反応など)のできる反応を
マイクロリアクターで少々「高効率」化しても
費用対効果の点であまり意味がない

(1) 新規な効率化反応

直接フッ素化反応、不斉合成反応など
(液相-液相二相系、気相-液相-固相等
多相系反応等)

(2) 爆発性反応

(元来 気-液、液-液、固-液反応に効率的)

(3) 毒性反応

[岡本 秀穂、化学装置 9月号 74(2004)]

(8) Click Chemistry (Prof. Sharpless)に分類される

新反応の開発

{ *Angew.Chem.Int.Ed.*, 40, 2005 (2001)
{ C&EN, Feb.16, 2004, page 63

- Reagents fuse easily, irreversibly
- Wide in scope, very high yields
generate only inoffensive byproducts
that can be removed by non-chromatographic methods,
stereospecific
- All highly exergonic with thermodynamic driving forces
from 20 to 50 kcal per mole

Click chemistry (contin.)

Epoxide, Aziridine の ring opening reactions

Diels – Alder, 1,3 – dipolar cycloadditions

Oxidative Addition of Heteroatoms to Olefins

(OH, NTs etc.)

(9) Ionic Liquid の更なる研究と合成反応への
応用

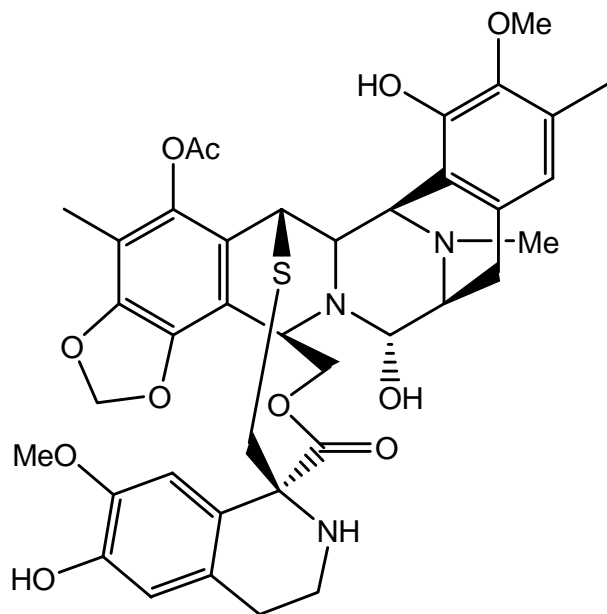
(10) 海洋生理活性天然物の工業的合成法の開発

現在、約3千弱の海洋生物から約1万の化合物が単離・構造決定されている(テルペン、ステロイド、アルカロイド、ペプチドが多い)

抗腫瘍、抗カビ、抗ウィルス

入手ソース：海綿、珊瑚、軟体動物、
ホヤ、棘皮動物

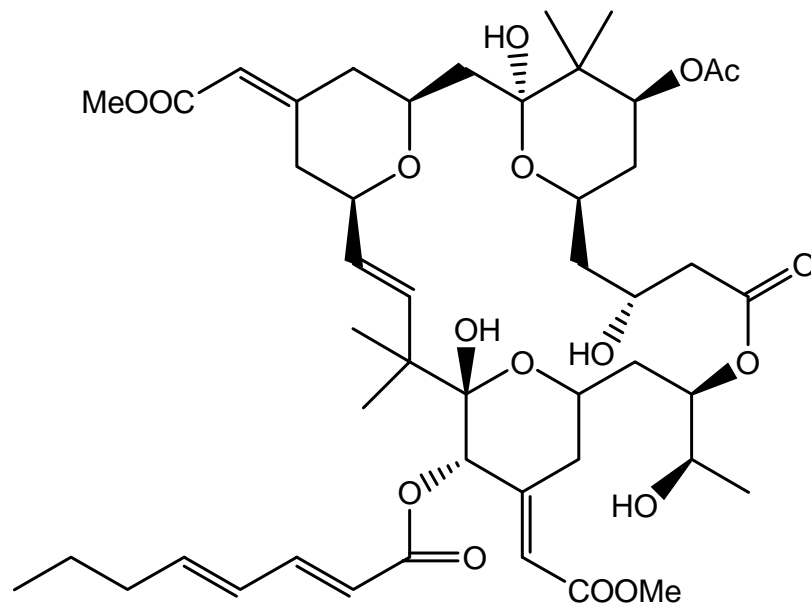
大量採取は環境破壊につながる為、許されない
合成するより方法はない



Ecteinascidin 743

カリブ海のホヤから単離
抗腫瘍

スペインのPharma Mar社が
開発を進めている
全合成 : Corey



Bryostatin 1

コケムシより単離

NCI phase II, Protein
Kinase C Inhibitor

〔調査研究「海洋天然物資源に関する調査」
ヒューマンサイエンス振興財団(平成16年3月)〕

- 複雑な構造を有する海洋生理活性天然物でその合成に於て仮に40工程を要するとしても精密なデザインによるBuilding Blockを数社が合成し、これを大企業がConvergent Synthesisに移行させれば工業的大量合成が可能になる

[Elaborately Designed Convergent Synthesis(EDCS)]

- ほんとうによくきき、人の命をすくう化合物(薬)であれば値段などは問題にならない
- 従って大学での全合成研究は基礎研究であってもconvergentな方法は価値が高い

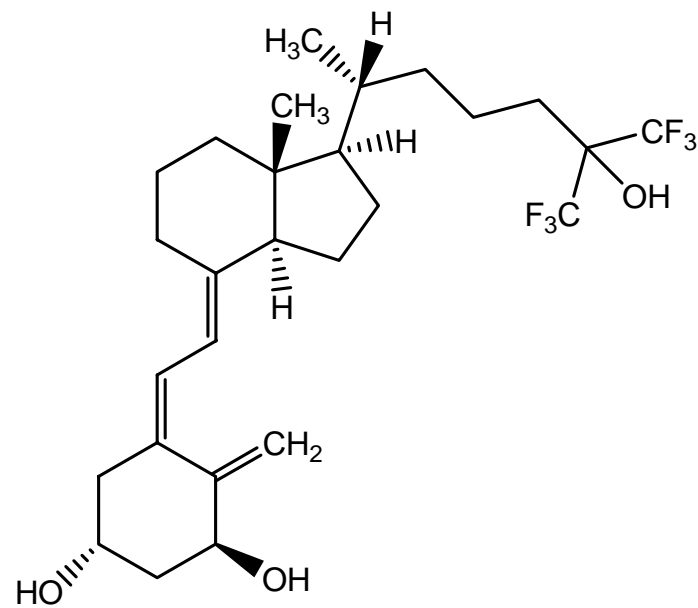
(V) 終わりに

- プロセス化学では未だ不可能なことが多くある
- 純学問的研究 \longleftrightarrow 企業が価値を見出す
- 企業化を頭に描いた学問的研究 } \longrightarrow 企業が導入
- 企業のプロセス化学研究者はneedsを、大学の研究者に常に伝えなければならない
- 変化への挑戦が不可能を可能にする
(最初から不可能としてあきらめない)



ストラディヴァリ・バイオリン

約4億円



Falecalcitriol

(合成品, 住友一キッセイ)

活性型ビタミンD₃

375.3円 / 0.15 μg

2兆5千億円 / kg