

## 2020年度実施方針

材料・ナノテクノロジー部

1. 件名：(大項目) 機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発

2. 根拠法

国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第15条第1号ニ及び第9号

3. 背景及び目的・目標

3. 1 研究開発の背景・目的

2015年12月フランス・パリにて開催された国連気候変動枠組条約第21回締約国会議(COP21)において採択されたパリ協定では、世界共通の長期目標として気温上昇を産業革命前から2℃未満に抑えることが謳われているが、そのためには、世界全体で抜本的な排出削減を実現するイノベーションの創出が不可欠である。我が国においても、2016年4月、総合科学技術・イノベーション会議において、「エネルギー・環境イノベーション戦略(NESTI2050)」が策定され、温室効果ガスの抜本的削減を実現する革新技術の研究開発を強化する方向が打ち出されている。この戦略の省エネルギー分野においては、創エネルギー技術によって生み出されたエネルギーを社会の様々な局面に利用していく過程で、エネルギーロスを縮小する省エネルギー技術を開発するとし、その解決手段として「革新的生産プロセス」を重点的に開発すべき技術課題として挙げ、省エネ及びCO<sub>2</sub>排出削減を実現していくことが謳われている。

本プロジェクトは、今後成長が期待される機能性化学品(高付加価値、多品種少量生産)の分野において、これまで行われてきたエネルギー多消費で多くの共生成物を排出するバッチ法を、日本が強みを有する不均一系触媒の技術を用いて、省エネで効率的な連結フロー法に置き換えるための研究開発を国内トップレベルの実施主体による産学連携研究体制で進め、従来と異なる生産プロセス・イノベーションを創出するものである。これにより、生産プロセスの大幅な省エネルギー化、及びCO<sub>2</sub>排出量削減と経済性向上を実現でき、上記課題に資することが期待される。

論文発表件数(フロー合成技術)における国別のシェアでは、欧州が約半数を占め、次いで米国、中国、日本と続いている。一方、東京大学では機能性化学品の一つである医薬原体(ロリプラム)の合成において、連続合成を高収率で実現し、Nature誌にも掲載され、世界的にも注目される技術が開発されている。そのような状況下、我が国では、革新的生産プロセスの実現に向け産官学が一体となった動きが活発化している。

また世界の動きとしては、1990年代に、米国 Yale 大の P. T. Anastas 教授がグリーンケミストリーを提唱して以来、欧米を中心に、化学品製造における廃棄物削減や CO<sub>2</sub> 削減に関する研究が活発に行われるようになった。2000年には、国内でもグリーン・サステイナブル・ケミストリー (GSC) ネットワークが設立され、廃棄物が少なく、省エネルギーを実現する製品と製造プロセスの研究が行われるようになった。なかでも高性能な触媒や省エネルギーな分離精製法に関する研究が活発に行われるようになり、バッチ法を連結フロー法に置き換える革新的な研究開発が日・欧・米を中心に活発化してきた。また、国際学会組織 Flow Chemistry Society が2010年に発足し、以後、欧州、米国、インドで国際学会が毎年開催されている。

本プロジェクトでは、これまでエネルギーの多消費とともに、大量の廃棄物をともなって行われてきたバッチ法による機能性化学品の製造プロセスを、より省エネで廃棄物の排出が少ない触媒反応を鍵とした連結フロー法による革新的製造プロセス (=連続精密生産プロセス) へ、分離精製技術も含め置き換えることを主眼にする。また、プロセス開発を行う上では、分散型生産、少量多品種生産にも対応可能にするため、モジュールを組み替えることで「必要なものを、必要なときに、必要な場所で、必要な量だけ」生産することが可能なオンデマンド性を持たせる。それらにより、機能性化学品の製造に伴う消費エネルギーや廃棄物の削減、及び生産効率を飛躍的に向上させることが可能な基盤技術の開発を行ない、産業力強化に資することを目的とする。具体的には、単なる省エネ、廃棄物削減の効果による低コスト生産のみならず、海外に依存している機能性化学品生産の国内回帰や類似構造の機能性化学品類が同じ連続精密生産プロセスで生産可能となることによる更なる低コスト生産等が期待される。

### 3. 2 研究開発目標

モジュールを組み替えることで種々の機能性化学品の生産に対応可能なオンデマンド型連続生産プロセスを構築するため、少生産量市場向け装置 (生産性: 数 g/h 程度) を開発する。また、中生産量市場向け装置 (生産性: 数 kg/h) へのシームレスなスケールアップに必要な要素技術を抽出・整理する。なお、少生産量市場向け装置については、異なる用途の機能性化学品の中からいくつかをターゲット化合物として設定し、モジュールが連結された、それら連続精密生産プロセスを構築 (連続化) する。

#### 研究開発項目①「高効率反応技術の開発」

##### I. 反応・新触媒の開発

合理的な指針に基づき連続精密生産に適した触媒反応を開発する。具体的には、共生成物が少なく転化率及び選択率が高い不均一系触媒を開発し、その反応条件の最適化を行なう。

##### 【中間目標 (2021 年度末)】

- ・ 収率 80%以上の反応を 20 種以上開発する。

- ・ 70 時間以上連続運転可能な不均一系触媒を 10 種以上開発する。

【中間目標（2023 年度末）】

- ・ 150 時間以上連続運転可能な不均一系触媒を用いて、収率 90%以上となる反応を 10 種類以上開発する。
- ・ 70 時間以上連続運転可能な不均一系触媒を 20 種以上開発する。
- ・ 上記の条件を満たす反応を二つ連結して連結して連続合成が可能なことを複数種示す。

【最終目標（2025 年度）】

- ・ 150 時間以上連続運転可能な不均一系触媒を用いて、収率 90%以上となる反応を 20 種類以上開発する。
- ・ 複数のターゲット化合物について、ターゲット化合物の生成を確認して連続精密生産を実証する。

研究開発項目①「高効率反応技術の開発」

Ⅱ. 高効率反応器モジュールの開発

連続精密生産プロセスに適した各種反応器モジュールを開発する。また併せて、迅速に生成物の組成変化がモニタリング可能となる技術の開発を行う。

【中間目標（2021 年度末）】

- ・ 少生産量市場向け反応器モジュール（一相系反应用、二相系反应用、反応分離用）を設計する。

【中間目標（2023 年度末）】

- ・ 少生産量市場向け反応器モジュール（一相系反应用、二相系反应用、反応分離用）を試作し、機能を確認する。
- ・ 小型光学分析装置と質量分析装置による反応モニタリング技術を開発する。

【最終目標（2025 年度末）】

- ・ 少生産量市場向け反応器モジュールを開発する。
- ・ 1%程度の精度で迅速に測定可能な光学分析装置による分析技術を開発する。
- ・ 特定不純物の発生を早期に検出可能な質量分析装置による高感度分析技術を開発する。
- ・ 中生産量市場向け反応器モジュールを開発するのに必要な要素技術を抽出・整理する。

研究開発項目②「連続分離精製技術の開発」

ターゲット化合物の分離精製過程における使用に適合するよう技術（連続抽出技術、連続濃縮分離技術、溶剤・ガス類の連続再生技術）の開発を行い、これら技術を単独又は複合化した各種分離精製モジュールの開発を行う。

【中間目標（2021 年度末）】

- ・ 各種基盤技術検討を行い、ターゲット化合物の分離精製過程において使用する少生産量市場向け各種分離精製モジュールを設計する。

#### 【中間目標（2023年度末）】

- ・ 少生産量市場向け各種分離精製モジュールを試作し、機能を確認する。

#### 【最終目標（2025年度末）】

- ・ 反応器モジュールにて生成する目的物質の85%以上を抽出・分離可能な少生産量市場向け分離精製モジュールを開発する。
- ・ 反応及び抽出に使用した溶媒あるいはガス類を回収・再利用可能な少生産量市場向け分離精製モジュールを開発する。
- ・ 中生産量市場向け各種分離精製モジュールを開発するのに必要な要素技術を抽出・整理する。

#### 4. 実施内容及び進捗（達成）状況

プロジェクトマネージャーにNEDO材料・ナノテクノロジー部 伊藤 真治主査を任命して、プロジェクトの進行全体を企画・管理を担当させ、そのプロジェクトに求められる技術的成果及び政策的効果を最大化させた。

学校法人中部大学 分子性触媒研究センター長 山本 尚教授をプロジェクトリーダーとし、以下の研究開発を実施した。

##### 4. 1 実施状況

##### 研究開発項目①「高効率反応技術の開発」

I. 反応・新触媒の開発（実施体制：産業技術総合研究所、東和薬品株式会社、富士フィルム株式会社、東京大学、クミアイ化学工業株式会社（共同実施）、田辺三菱製薬株式会社（共同実施）、岐阜薬科大学（再委託）、中部大学（再委託））

##### （1）連続生産に適した反応の開発

多段階反応の後段反応に影響を及ぼさないようにするため、可能な限り共生成物が生じない（あるいは小分子のみが共生成物となる）連続精密生産に適した触媒反応の開発を目指し、基幹5反応の開発という指針のもと研究を行った。基幹5反応の中でも使用頻度の高い代表的な13個の反応を取り上げ検討を行った結果、アルコールからアルデヒドへの変換反応、イミンからアミンへの変換反応、ニトロからアミンへの変換反応、ニトリルからアミンへの変換反応、ピアリールへの変換反応、アリールアミンへの変換反応等において、いくつかの反応基質に対して収率80%以上を達成する触媒反応を開発した。

##### （2）連続精密生産に適した不均一系触媒の開発

多段階反応の後段反応に影響を及ぼさないようにするため、共生成物が少なく、選択率及び転化率が高い連続精密生産に適した不均一系触媒の開発を行った。具体的には、イミンからアミンへの変換反応、アリールアミンへの変換反応等について、触媒の長寿命化の検討を開始した。

Ⅱ. 高効率反応器モジュールの開発(実施体制:産業技術総合研究所、東京理化学器械株式会社、三井化学株式会社(共同実施)、京都大学(再委託)、早稲田大学(再委託))

(1) 一相系反応器モジュールの開発

機能性化学品の骨格構築において重要な役割を果たす反応を選び、反応器モジュールの設計に必要なデータ取得を行った。特に陰イオン交換樹脂を触媒として用いた1,4付加反応において、反応速度論をバッチ反応との比較を含め詳細に検討し、反応をフロー化することにより生産性が增大していることを見出した。併せて反応熱収支の取得を可能とする、予備加熱機構を有するモジュールの設計・試作を行った。また、触媒を充填した際の流動様式についてシミュレーションを用いた検討により、触媒の不均一充填により流れに対して垂直方向に流れが生じ、押し出し流れ性の向上に寄与することを見出した。

(2) 二相系反応器モジュールの開発

機能性化学品の構築に重要であり、かつ多量の発熱を伴う反応への適用可能な反応器モジュールの設計に必要なデータ取得を行った。特に希釈剤の材質に着目し、多孔体アルミナを触媒のモデル物質として、希釈剤の熱伝導率と反応器の外温制御による反応器内部の温度の追従との関連を検討し、熱良導体を希釈剤に用いることにより反応の等温性が著しく向上することを見出した。併せて気液混相反応について固定床内に均一に気液を流通させるための装置設計や、触媒の導入および排出を円滑に行うための装置設計を行った。

(3) 反応分離用モジュールの開発

反応分離用炭素膜の開発では、反応分離膜が適用可能な平衡反応の種類を検討するため、各種アルコール、カルボン酸、アミン等の反応基質に対して脱水性能の評価を実施し、優れた分離性能と耐久性を有する高性能炭素膜の開発に成功した。また、この炭素膜を用いた膜反応器によるエステル化反応試験を行い、反応系から水を選択分離することで転化率を平衡転化率より10%程度向上できることを確認した。また、ゼオライト膜の開発では、膜を調製し、エステル反応条件下、有機酸の存在する酸性条件において安定した高い脱水選択性を有することを確認した。また、エタノールおよび酢酸を原料としてエステル化を行ったところ、膜反応器によって平衡転化率が20%弱向上することを確認した。さらにゼオライト膜反応器のシミュレーション構築をし、実験結果とよく一致することも確認した。

(4) モニタリング技術の開発

本研究開発項目は、2021年度より検討を開始するため、今年度は実施していない。

(5) スケールアップ検討

4器以上の均相流れのモジュールを並列化したプロセスを対象とし、装置モデルにおいて

流体分配制御や運転状態監視を行う手法を開発した。モジュールの並列数、流体分配構造、処理量、利用可能なセンサの種類と数が与えられたとき、正常時に等流量分配を達成し、異常時に異常検出性能を最大化するように、流体分配／収集装置の流路抵抗およびセンサ位置を導出する課題を組合せ最適化問題として定式化した。

## 研究開発項目②「連続分離・精製技術の開発」

(実施体制：産業技術総合研究所、公立大学法人大阪（再委託）、京都大学（再委託）、広島大学（再委託）)

### (1) 連続抽出技術の開発

「非相溶の液体間で短時間での連続的な物質移動を促進するための混合技術の開発」においては、連続抽出・分離のための小型装置を設計・試作し、基幹5反応のうち一つのモデル反応溶液を用いて抽出条件の影響を明らかにした。「非相溶の液体間で短時間での連続的な物質移動を促進するための流動状態を制御する技術の開発」においては、流動状態を自在に制御し得るシステムの試作を行った。動的制御方式のデバイスにおいては、制御パラメータが流動状態に及ぼす影響を明らかにした。加えて、液-液分離デバイスを試作し、モデル反応溶液を用いた抽出・分離実験を行い、性能評価を実施した。「相制御による均一相と二相分離を利用することで物質移動と分離を連続的に可能とする技術の開発」においては、モデル反応溶液を用い、溶媒組成が抽出率に与える影響を評価した。また、反応実液を用いた試験においても連続抽出分離が可能であることを確認した。

### (2) 連続濃縮分離技術の開発

種々の Si/Al 骨格組成比のチャバザイト膜の調製技術を確立し、これらの膜が水選択透過性を示すことを確認した。加えて、アルコールの脱水に対して高い分離性を示す組成を明らかにした。シリカ膜の出発物質として、有機ケイ素化合物を用いて、シリカ膜の細孔径分布および親和性の制御技術を確立し、各種有機溶媒からメタノールを選択的に除去することに成功した。さらにはコンパクトな蒸留装置を試作し、全還流操作による分離評価を実施し、運転条件が分離性能と圧力損失に及ぼす影響を明らかにした。また、装置内を模擬した、気液界面の挙動を可視化するシミュレーションモデルを作成した。

### (3) 溶媒・ガス類の連続再生技術の開発

高圧二酸化炭素の透過分離試験設備を整備し、ゼオライト膜を用いた高圧二酸化炭素の透過分離試験として、支持体のシール性の確認を行うとともに、膜の安定性や二酸化炭素の透過性についての評価を実施した。また、膜分離および攪拌型蒸留分離の設計のためのベースとなる計算プログラムを作成した。さらに、分離膜細孔径分布評価装置を導入し、分離膜の細孔径分布を評価した。

#### (4) スケールアップ検討

少生産量市場向けスケールにおいて、混合デバイス、各種分離デバイス等の安定可動操作条件を明確にし、中生産量市場向け装置の設計に必要な要素技術を抽出・整理した。

#### 4. 2 実績推移

	2019年度
示達額	
需給会計（百万円）	289
特許出願件数（件）	1
論文発表数（件）	6
学会・フォーラム等（件）	17

実績は年度末見込み。

#### 5. 事業内容

プロジェクトマネージャーに NEDO 材料・ナノテクノロジー部 伊藤 真治主査を任命して、プロジェクトの進行全体を企画・管理や、そのプロジェクトに求められる技術的成果及び政策的効果を最大化させる。

また、学校法人中部大学 分子性触媒研究センター長 山本 尚教授をプロジェクトリーダーとして、以下の研究開発を実施する。

##### 5. 1 実施内容

##### 研究開発項目①「高効率反応技術の開発」

本研究開発項目では、機能性化学品の連続生産に必要な反応を行うための反応・触媒開発と反応器モジュールの開発を行う。

I. 反応・新触媒の開発（実施体制：産業技術総合研究所、東和薬品株式会社、富士フィルム株式会社、東京大学、クミアイ化学工業株式会社（共同実施）、田辺三菱製薬株式会社（共同実施）、岐阜薬科大学（再委託）、中部大学（再委託））

##### (1) 連続生産に適した反応の開発

前年度策定した開発指針のもと、多段階反応の後段反応に影響を及ぼさないようにするため、可能な限り共生成物が生じない（あるいは小分子のみが共生成物となる）連続精密生産に適した触媒反応の開発を前年度に追加して行う。さらに前年度開発した触媒反応の基質適応範囲を広げる。

##### (2) 連続精密生産に適した不均一系触媒の開発

多段階反応の後段反応に影響を及ぼさないようにするため、前年度に研究開発項目①-I

ー（１）で開発した反応を中心に、共生成物が少なく、選択率及び転化率が高い連続精密生産に適した不均一系触媒の開発を行う。

Ⅱ．高効率反応器モジュールの開発（実施体制：産業技術総合研究所、東京理化学株式会社、三井化学株式会社（共同実施）、京都大学（再委託）、早稲田大学（再委託））

（１）一相系反応器モジュールの開発

前年度試作した予備加熱機構を有する少生産量市場向け一相系反応器モジュールを使用して、流体および熱の制御等についての検討を行う。また収率、生産性およびそれにとりまなう反応熱収支を鑑み、カラム反応器サイズや形状の最適化を行う。炭素-炭素結合生成反応等の実験結果とシミュレーション結果から、さらに高性能な一相系反応器モジュールの試作を行う。

（２）二相系反応器モジュールの開発

前年度開発した気-液二相系反応に用いる気液導入機構を有する反応器モジュールを使用して、気-液反応のモデルとして水素化反応の検討を行う。また、（１）の一相系反応器モジュールの開発における熱制御機構を兼ね備えた少生産量市場向け二相系反応器モジュールの試作を行う。

（３）反応分離用モジュールの開発

反応分離用炭素膜の開発においては、開発した高性能炭素膜を用いたフロー型の膜反応器開発に取り組む。脱水試験条件（温度、濃度、pH 等）や反応条件（触媒量、濃度等）などが脱水性能および反応成績に与える影響について基礎データの蓄積を行う。ゼオライト膜の開発においては、モルデナイト膜を用いたエステル化膜反応器開発に取り組む。反応速度および透過速度の向上を目指して反応の高温化を考慮しつつ、フロー反応プロセスに用いる加圧系のゼオライト膜反応器の開発に取り組むとともに、前年度開発した筒状膜の３倍程度の長さの膜を開発し反応に用いる。

（４）モニタリング技術の開発

本研究開発項目は、2021 年度より検討を開始するため、当年度は実施しない。

（５）スケールアップ検討

２種類以上の流体の混合を伴う反応を連結した並列多段プロセスを対象とし、前年度に得られた結果に基づいた設計を行う。また、流れ方向の異常が生じた位置（段）の検出を可能とする手法を開発する。



## 研究開発項目②「連続分離・精製技術の開発」

(実施体制：産業技術総合研究所、公立大学法人大阪(再委託)、京都大学(再委託)、広島大学(再委託))

本研究開発項目においては、「連続抽出技術」、「連続濃縮分離技術」、「溶媒・ガス類の連続再生技術」の各種基盤技術および「スケールアップ技術」の開発を行う。

### (1) 連続抽出技術の開発

「非相溶の液体間で短時間での連続的な物質移動を促進するための混合技術の開発」、「非相溶の液体間で短時間での連続的な物質移動を促進するための流動状態を制御する技術の開発」においては、装置を設計・試作し、抽出・分離についての評価を実施する。また、システムの最適化を行い、連続抽出・分離プロトタイプモジュールを試作する。「相制御による均一相と二相分離を利用することで物質移動と分離を連続的に可能とする技術の開発」においては、反応モジュールと連結して連続抽出・分離を評価・確認する。

### (2) 連続濃縮分離技術の開発

溶媒からアルコール類等を分離するため、分離膜の組成、細孔径分布、溶媒との親和性等が分離性能に及ぼす影響を評価し、性能向上を目指す。また、コンパクトな蒸留装置の連続操作で必要となる付帯装置を開発、気液接触を効率化できる装置構造の最適化を行う。さらに、連続操作実験を行って分離性能を評価する。

### (3) 溶媒・ガス類の連続再生技術の開発

前年度に引き続き、高圧二酸化炭素の透過分離試験を実施する。具体的には、ゼオライト膜およびシリカ膜の細孔径、組成等が、透過分離性能に及ぼす影響を評価する。また、溶媒・ガス類の連続再生のためのシミュレーションモデルを作成する。

### (4) スケールアップ検討

中生産量市場向け装置を設計するために必要となるデバイス類を明確にする。

## 5. 2 本年度事業規模

### 委託事業

需給勘定

390 百万円 (継続)

※事業規模については、変動があり得る。

## 6. その他重要事項

### (1) 評価の方法

NEDO は、技術的及び産業技術政策的観点から、研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義及び将来への波及効果等について、技術評価実施規程に基づき、プロジェクト評価を

実施する。外部有識者による中間評価を 2021 年度及び 2023 年度、事後評価を 2026 年度に実施し、当該研究開発に係る技術動向、政策動向や当該研究開発の進捗状況等に応じて、前倒しするなど、適宜見直すものとする。また、中間評価結果を踏まえ必要に応じて研究開発の加速・縮小・中止等の見直しを迅速に行う。

#### (2) 運営・管理

NEDOは、主としてプロジェクトリーダーを通して研究開発実施者と緊密に連携し、研究開発の進捗状況を把握する。具体的には、プロジェクトリーダー、委託先機関等からのヒアリングにより、開発目標に対する成果状況などの報告を受け、運営管理に反映する。また、優れた研究成果を上げるために、研究加速についても弾力的に対処するなど予算の効率的配分に努める。さらに、外部有識者で構成する技術推進委員会を組織し、定期的に技術評価を受け、目標達成の見通しを常に把握することに努める。

#### (3) 複数年度契約の実施

2019 年度から 2021 年度の複数年度契約を行う。

#### (4) 知財マネジメントに係る運用

本プロジェクトは、「NEDOプロジェクトにおける知財マネジメント基本方針」を適用する。

#### (5) データマネジメントに係る運用

本プロジェクトは、「NEDOプロジェクトにおけるデータマネジメント基本方針（委託者指定データを指定しない場合）」を適用する。

#### (6) 標準化施策等との連携

本研究開発で得られた成果については、標準化等との連携を図るため、標準案の提案等を必要に応じて実施する。

### 7. スケジュール

#### 7. 1 本年度のスケジュール

2020 年 12 月・・・技術推進委員会（予定）

### 8. 実施方針の改定履歴

2020 年 2 月、制定。

(別紙) 2020年度「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」実施体制図

機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発 実施体制図

