

# 機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発 中間成果報告会

## プログラム・講演資料集

日時：2023年2月24日（金） 11時00分～19時00分

会場：イイノホール&カンファレンスセンター

東京都千代田区内幸町 2-1-1 飯野ビルディング

共催：国立研究開発法人産業技術総合研究所（AIST）

国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）

協賛：日本化学会、日本プロセス化学会、

フロー精密合成コンソーシアム（FlowST）

## 中間成果報告会 プログラム

### 口頭発表

時間	題目等
11時00分 ～ 11時15分	<p>■開会挨拶</p> <p>国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 理事 西村 知泰</p> <p>■「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」概要</p> <p>中部大学 ペプチド研究センター長・先端研究センター長・教授 山本 尚</p>
11時15分 ～ 11時40分	<p>■発表番号O-01 「触媒的連続フロー合成法によるアルコールからアルデヒドとカルボン酸への高選択酸化技術の開発」</p> <p>今 喜裕、中島 拓哉、小野澤 俊也、小林 修、佐藤 一彦 (産業技術総合研究所)</p>
11時40分 ～ 12時05分	<p>■発表番号O-02 「金属担持触媒を用いた連続反応の開発」</p> <p>佐治木 弘尚、井川 貴詞、山田 強 (岐阜薬科大学)</p>
12時05分 ～ 13時40分	ポスター・展示
13時40分 ～ 14時05分	<p>■発表番号O-03 「高耐久な固体触媒を用いた連続フロー反応の開発」</p> <p>増田 光一郎、Md. Rashed Nurnobi、甲村 長利、小野澤 俊也、小林 修、佐藤 一彦 (産業技術総合研究所)</p>
14時05分 ～ 14時30分	<p>■発表番号O-04 「連続から連結へ。不均一系触媒フロー反応がつなぐ未来型化学品生産」</p> <p>石谷 暖郎 (東京大学)</p>
14時30分 ～ 14時55分	<p>■発表番号O-05 「触媒のリーチング評価のための微量金属分析技術の開発」</p> <p>槇納 好岐、松尾 浩喜、増田 光一郎、小野澤 俊也、中里 哲也 (産業技術総合研究所、クミアイ化学工業株式会社)</p>
14時55分 ～ 15時20分	<p>■発表番号O-06 「ラボの10倍以上の生産ができるフロー反応器モジュールの開発」</p> <p>森井 康晴、小林 靖和、小林 貴範、小野澤 俊也、川波 肇、甲村 長利、小澤 和弘 (東京理化学器械株式会社、産業技術総合研究所)</p>

15時20分 ～ 15時35分	休憩(15分)
15時35分 ～ 16時00分	<p>■発表番号O-07 「高圧二酸化炭素による高速連続抽出分離技術の開発」</p> <p>藤井 達也、川崎 慎一郎、市塚 知宏 (産業技術総合研究所)</p>
16時00分 ～ 16時25分	<p>■発表番号O-08 「小型連続蒸留装置の開発」</p> <p>外輪 健一郎、福田 貴史、山木 雄大、牧野 貴至 (京都大学、産業技術総合研究所)</p>
16時25分 ～ 16時50分	<p>■発表番号O-09 「ゼオライト分離膜を利用した溶媒回収技術の開発」</p> <p>長谷川 泰久 (産業技術総合研究所)</p>
16時50分 ～ 17時15分	<p>■発表番号O-10 「デジタル駆動化学を支える基盤要素技術の確立 —反応速度論シミュレータの開発—」</p> <p>山口 徹、松尾 勇二郎、坂田 亜矢子、藤原 崇幸、沼口 徹、松本 秀行、 船津 公人、堀 憲次 (株式会社 TS テクノロジー、東京工業大学、奈良先端科学技術大学院大学)</p>
17時15分 ～ 17時25分	<p>■講評</p> <p>経済産業省 製造産業局 素材産業課 革新素材室長 金井 伸輔</p> <p>■閉会挨拶</p> <p>国立研究開発法人産業技術総合研究所 執行役員 濱川 聡</p>

**ポスター・展示** (12:05~13:40 & 17:30~19:00、Room A)

**題 目 等**

■成果報告P-01

「ペンタフルオロフェニルエステルを利用したフロー式連続ペプチド伸長反応の開発」

服部 倫弘、山本 尚 (中部大学)

■成果報告P-02

「アミドの脱水反応を介したニトリル類の連続フロー合成法」

小林 貴範、馮 飛、Md. Rashed Nurnobi、増田 光一郎、甲村 長利 (産業技術総合研究所)

■成果報告P-03 **展示有**

「ラボの10倍以上の生産ができる一相系フロー反応器モジュール」

森井 康晴 (東京理化学器械株式会社)

■成果報告P-04 **展示有**

「温度変化による連続抽出・分離技術の開発」

石坂 孝之、宮沢 哲 (産業技術総合研究所)

■成果報告P-05 **展示有**

「スラグ流を利用した連続抽出分離デバイスの開発」

福田貴史、川崎慎一郎、石坂孝之、武藤明德 (産業技術総合研究所、大阪公立大学)

■成果報告P-06

「連続溶媒再生プロセスの設計と評価に基づく反応溶媒の選択」

山木 雄大、片岡 祥 (産業技術総合研究所)

■成果報告P-07

「固体配位子用新規メソポーラス有機シリカの開発」

林 暁濤、石坂 悠介、竹内 勝彦、松本 和弘、崔 準哲 (産業技術総合研究所)

■成果報告P-08

「自動化フロー装置とインライン分光を用いた反応速度解析」

竹林 良浩、陶 究、片岡 祥 (産業技術総合研究所)

■成果報告P-09

「ドロップレット法による固体酸触媒反応とIN LINE 分析」

兵藤 守、ピカール バプティスト、福山 高英、柳 日馨 (大阪公立大学)

「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」  
中間成果報告会

「機能性化学品の  
連続精密生産プロセス技術の開発」  
概要

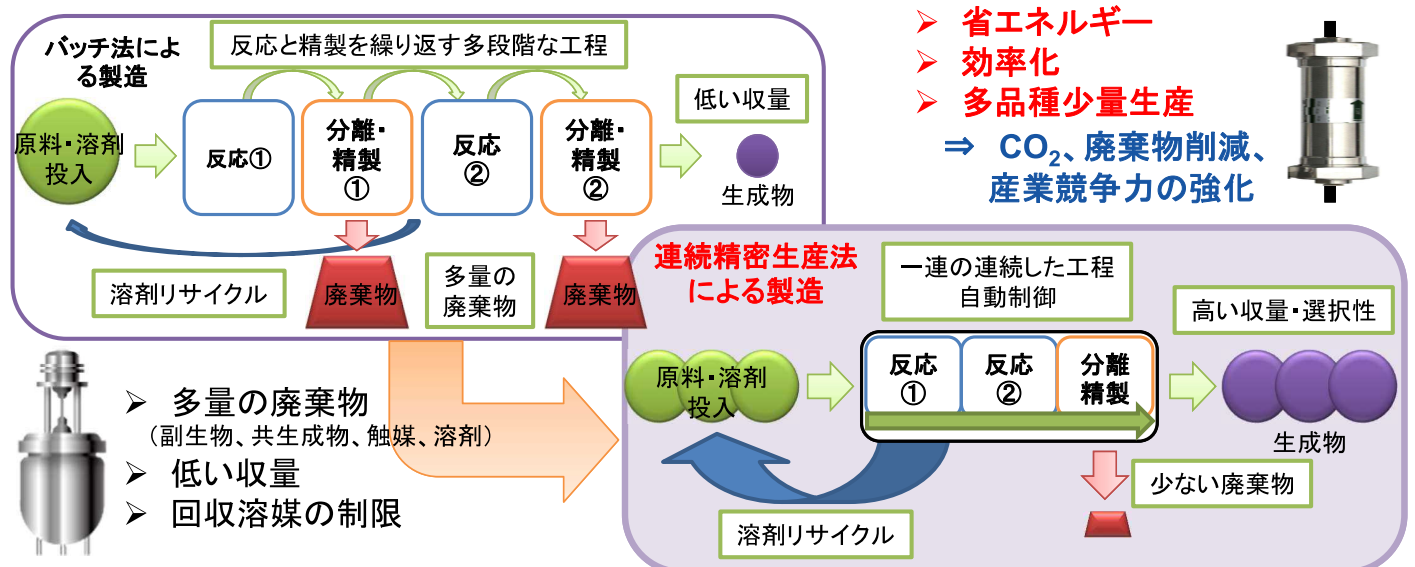
プロジェクトリーダー 山本 尚  
(中部大学)

1

研究開発の狙い(1/2)

● 本プロジェクトの目的

- 現行のバッチ法を触媒技術を鍵とする連結フロー法による連続精密生産に置き換える。これにより製造プロセスの“大幅な省エネルギー化・省廃棄物化・効率化”と“多品種少量生産”の両立を図る。
- 日本発の研究成果をもとに、機能性化学品(高付加価値、多品種少量生産)の分野において製造手法を革新すると共に“産業競争力強化”を図る。



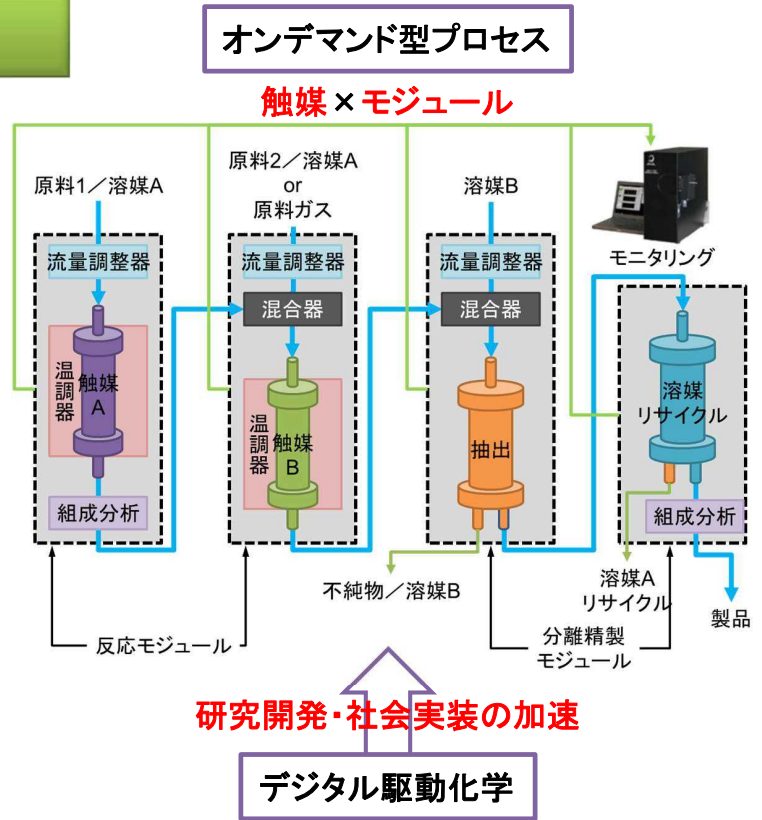
2

# 研究開発の狙い(2/2)

## 技術課題と解決手法

### 研究開発項目と主な技術課題

- ① 高効率反応技術の開発
  - I. 反応・新触媒技術の開発
    - ・フロー法に適した不均一系触媒
    - ・共生成物の少ない反応への転換
  - II. 高効率反応器・モニタリング技術の開発
    - ・反応モジュールの開発
    - ・リアルタイム分析技術の開発
- ② 高効率分離精製技術の開発
  - ・高速な分離精製モジュールの開発
- ③ 合成プロセス設計技術の開発(2022年度～)
  - ・AIと計算化学を用いた経路探索技術の開発
  - ・最適な運転条件を求めるPI技術の開発



- 必要に応じ不均一系触媒とモジュールを組替えることにより、機能性化学品の少量多品種生産に対応可能なオンデマンド型プロセス(「必要な時に、必要な場所で、必要な量だけ生産」)を構築
- 反応から分離精製まで連続操作を実現
- AI、計算化学とPI等を用いたデジタル駆動化学による研究開発・社会実装の加速 <sup>3</sup>

## 主な研究開発の内容(1/3)

成果報告O-01~04, P-01~02

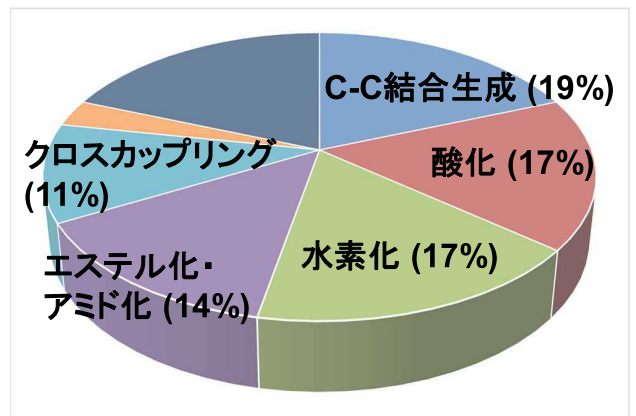
### ① - I. 反応・新触媒技術の開発

FlowSTなどを通じて、40社を超える化学系企業等に聞き取り調査を実施

医薬品、農薬、香料、機能性材料、電子材料など主たる製品群から、特に社会的インパクトの大きい約100品目を選定

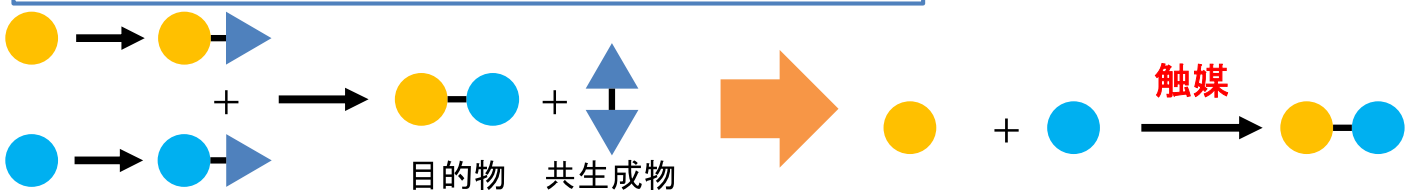
合成ルートを精査の結果、共通する反応を明確化

5種の反応で化学変換の8割弱が可能



5種の反応群を『基幹5反応』と定義し系統的に開発

『基幹5反応』のフロー用反応・触媒の開発が目標



付加反応等への反応の変換(廃棄物無し)  
脱水反応等への反応の変換(廃棄物は水のみ)

## 主な研究開発の内容(2/3)

「3種の反応器モジュールと  
2種のモニタリング技術の開発」  
が目標

### ①-Ⅱ. 高効率反応器・モニタリング技術の開発

#### 開発する反応器モジュール

成果報告〇-05, P-03

- ✓ 一相系反応用モジュール(液相一相系用の反応器) ← 基本となる反応器モジュール  
今春上市予定
- ✓ 二相系反応用モジュール(液-液、気-液等の二相系用反応器)
- ✓ 反応分離用モジュール  
(膜分離で水、メタノール等の小分子を除くことにより平衡を移動し、反応が促進される反応器)

#### リアルタイムなモニタリング技術

成果報告〇-06

- ✓ 反応関連物質の同定及び定量  
(原料、目的物、副生成物等をリアルタイムで定量)
- ✓ 微量不純物の同定及び定量  
(触媒劣化や反応の異常により生成する微量物質の定量)

5

## 主な研究開発の内容(3/3)

「3種の分離精製モジュールの開発」  
「デジタル駆動化学によるフロー合成の  
研究開発・社会実装の加速」  
が目標

### ②. 高効率分離精製技術の開発

#### 開発する分離精製モジュール

成果報告〇-07~09, P-04~06

- ✓ 抽出モジュール(反応混合物から目的物質を所望の溶媒に物質移動)
- ✓ 溶液濃縮モジュール(目的物質溶液の濃度調整および溶媒交換)
- ✓ 回収・リサイクルモジュール(反応に供した溶剤を再利用)

### ③. 合成プロセス設計技術の開発(2022年度開始)

#### 開発するデジタル駆動化学技術

成果報告〇-10, P-07~09

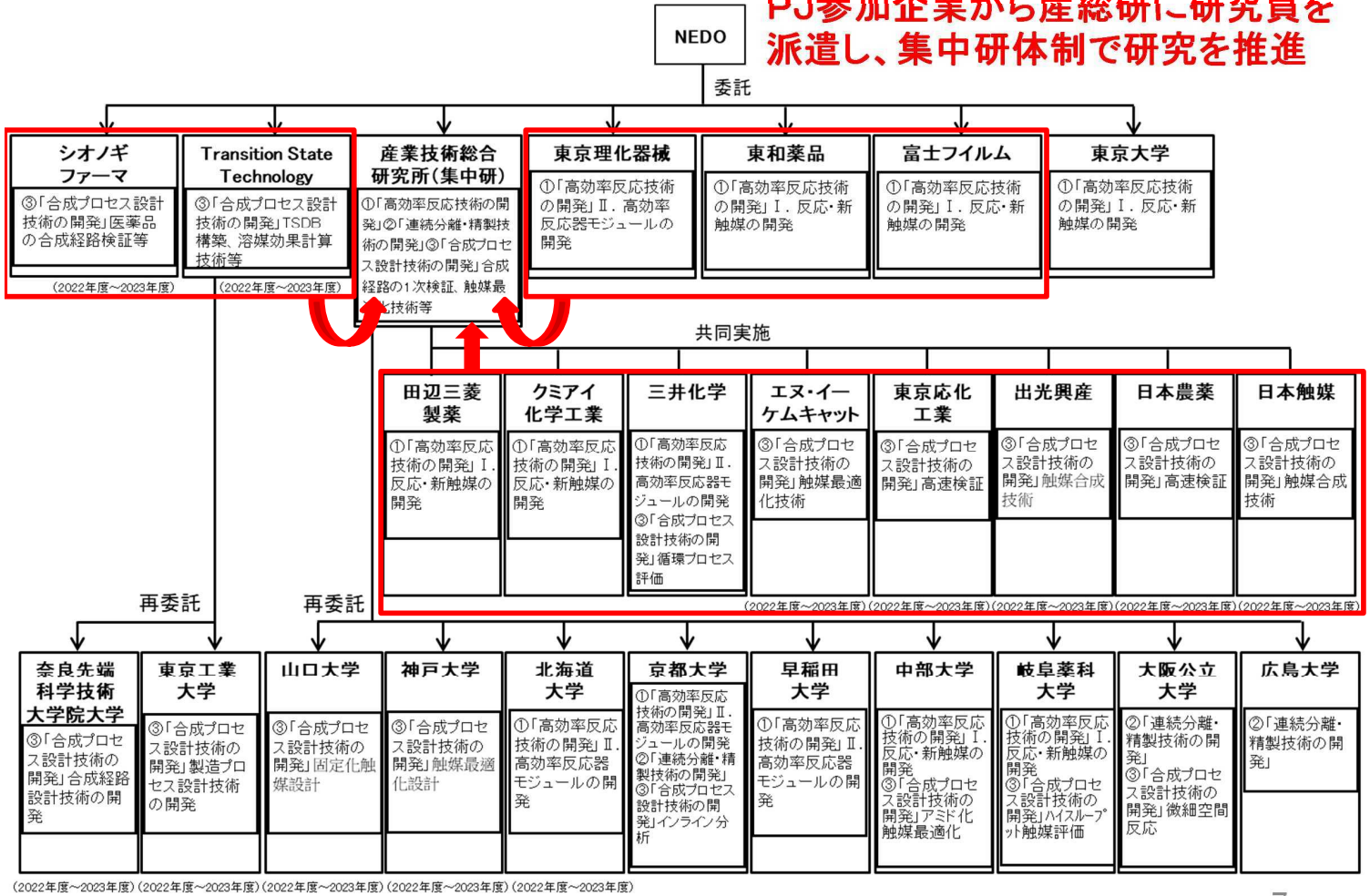
- ✓ 合成経路探索技術の開発(AIと計算化学を用い合成経路探索時間の短縮)
- ✓ 触媒最適化設計技術の開発(最適なフロー用触媒の設計及び合成技術開発)
- ✓ 合成経路候補の高速検証技術及び生産装置設計への適用技術の開発  
(計算化学と整合性の高く短時間で実験検証)
- ✓ プロセスシミュレーションと実験データの連携による生産装置設計技術の開発  
(反応条件パラメータの最適化と生産装置の概念設計)

6

# 実施体制

参画研究機関: 26機関

PJ参加企業から産総研に研究員を派遣し、集中研体制で研究を推進





「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」  
中間成果報告会

触媒的連続フロー合成法による  
アルコールからアルデヒドと  
カルボン酸への高選択酸化技術の開発  
(研究開発項目①-I)

○今 喜裕、中島拓哉、小野澤俊也、小林修、佐藤一彦  
(産業技術総合研究所)

1

## 研究目的

### PJ全体としての目的

連結フロー法による革新的製造プロセスの開発  
(廃棄物の削減)  
オンデマンド対応プロセス  
(分散型生産、少量多品種生産)

機能性化学品生産の  
国内競争力強化・基盤技術の醸成

### 発表者の担当項目

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

研究開発項目①-I-a 連続生産に適した反応の開発

研究開発項目①-I-b 連続精密生産に適した不均一系触媒の開発

主要5反応のひとつ、酸化反応に関する研究を推進

### 目標

- 150時間以上連続運転可能な不均一触媒反応で収率90%以上、4種類以上
- 複数のターゲットについて、2つ以上の反応連結により、連続精密生産を実証

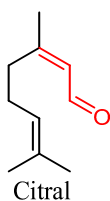
機能性化学品製造に資する、フロー連続酸化反応用の  
革新的な触媒反応を開発する

今回は、アルコール類の酸化による、  
アルデヒド類とカルボン酸類の製造について紹介

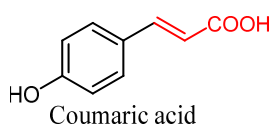
2

# アルデヒド類とカルボン酸類の有用性

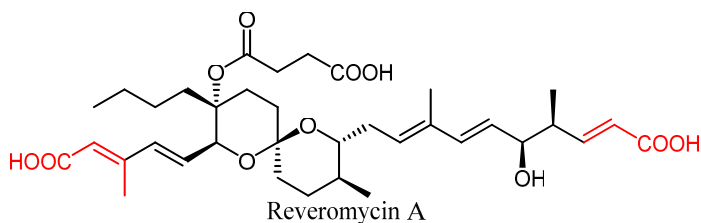
## アルデヒドやカルボン酸の構造を有する有用化学品



各種香料



酸化防止剤  
食品添加物

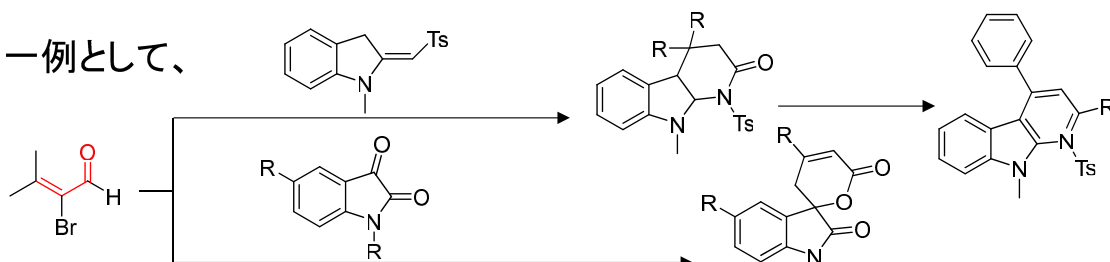


骨粗しょう症抑制薬  
各種医薬品

a) A. Corma, S. Iborra, A. Velty, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2411-2502; b) H. Osada, H. Koshino, K. Isono, H. Takahashi, G. Kawanishi, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 259-261; c) Z. Quinde-axtell, B.-kee Baik, *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 9978-9984; d) R. Naef, A. Jaquier, A. Velluz, B. Bachofen, *Chem. Biodivers.* **2004**, *1*, 1870-1879.

## アルデヒドから誘導される有用化学品

一例として、



NHC類と反応し、  
高収率で有用骨格  
へ誘導可能

a) L. Yi, Y. Zhang, Z.-F. Zhang, D. Sun, S. Ye, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2286-2289; b) Z. Xiao, C. Yu, T. Li, X.-S. Wang, C. Yao, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3632-3635; c) X. Bugaut, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511-3522; d) A. Grossmann, D. Enders, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 314-325.

3

# 研究開発の方針：酸化剤と触媒の選択

## クリーンな酸化剤の使用：過酸化水素 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

酸化剤	共生成物	有効酸素 (%)
O <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	50
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	47
O <sub>3</sub>	O <sub>2</sub>	33
NaClO	NaCl	22
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COOH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COH	18
M-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>3</sub> H	M-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H	9

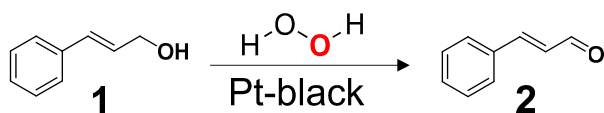
共生成物が水のみ。  
高い有効酸素率



H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>を  
酸化剤に用いる

## 連続使用可能かつ再活性化容易な固体触媒：白金黒 (Pt-black) の使用

バッチ反応



白金再使用の必要性

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>との混合による爆発危険性

生産性・汎用性

問題点

Y. Kon, Y. Usui, K. Sato, *Chem. Commun.* **2007**, 4399.

フロー合成の有意性を活かして、安全・クリーンな酸化反応を実施

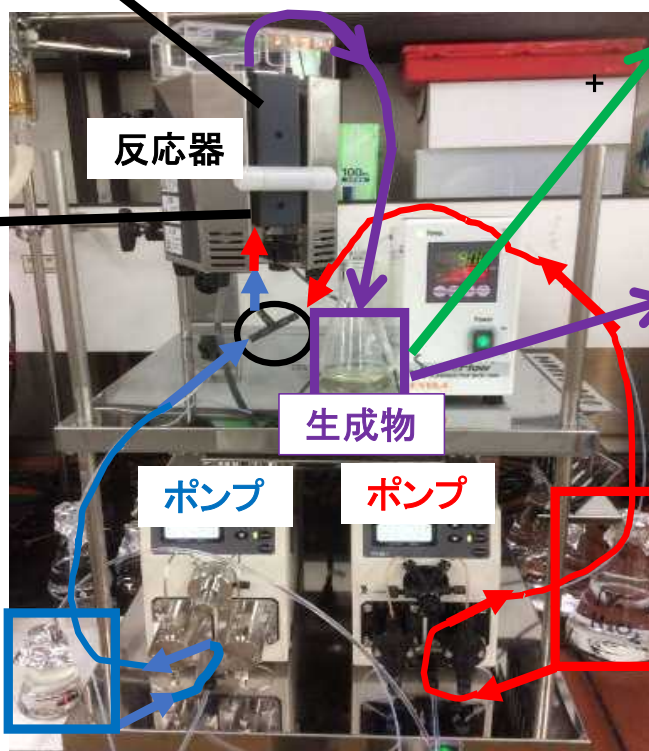
4

# 実験項

## 使用装置



触媒カラム  
ID = 5 mm,  
L = 100 mm



副生成物

水、溶媒

目的物

GCまたはカラム単離  
にて収率算出

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> aq.

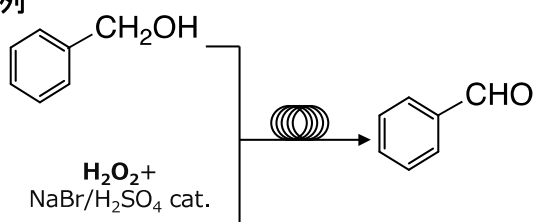
原料  
/ *t*-AmylOH

5

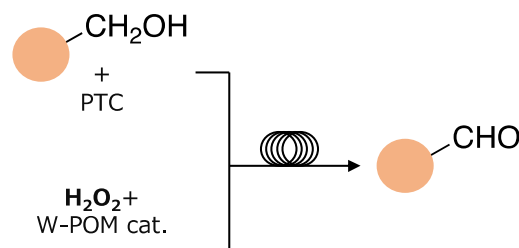
## 研究成果1：アルコールからアルデヒドへのフロー合成

・アルコール類からアルデヒドへのフロー酸化反応における過去事例

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>使用の例



C. Liu, Z. Fang, Z. Yang, Q. Li, S. Guo, K. Zhang, P. Ouyang and K. Guo, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 5973



M. Peer, N. Weeranoppanant, A. Adamo, Y. Zhang and K. F. Jensen, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, 20, 1677.

O<sub>2</sub>使用の場合はさらに多数の事例有

触媒として、 $\dots$  RuO<sub>2</sub>/Mn<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, Au-Pd/TiO<sub>2</sub>, Au-doped Fe<sub>n</sub>O<sub>m</sub> particles, Au-Pd nanoparticles, Ru(OH)<sub>x</sub>/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

アリルアルコール類の酸化に限定した例: (a) S. R. Chaudhuri, J. Hartwig, L. Kupracz, T. Kodanek, J. Wegner and A. Kirschning, *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, 356, 3530; (b) B. Sarmah, B. Satpati and R. Srivastava, *ACS Omega*, **2018**, 3, 7944; (c) G. Wu, G. L. Brett, A. Constantinou, P. Ellis, S. Kuhn, G. J. Hutchings, D. Bethell and A. Gavriilidis, *Catal. Sci. Technol.*, **2016**, 6, 4749; (d) M. Morad, M. Sankar, E. Cao, E. Nowicka, T. E. Davies, P. J. Miedziak, D. J. Morgan, D. W. Knight, D. Bethell, A. Gavriilidis and G. J. Hutchings, *Catal. Sci. Technol.*, **2014**, 4, 3120.

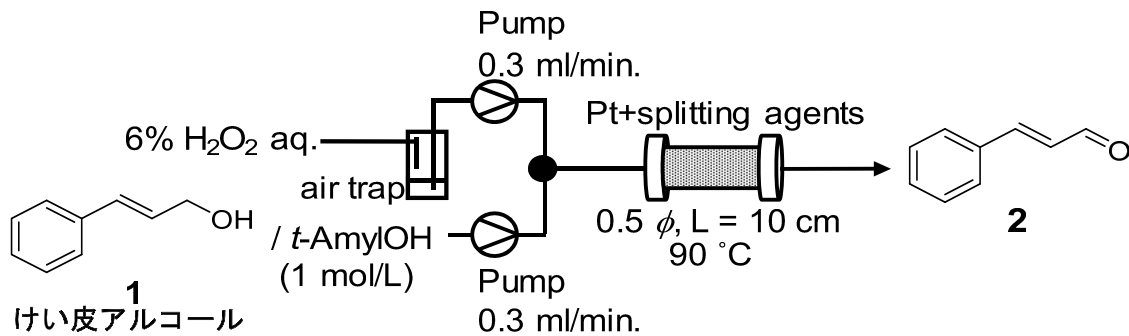
長時間の安定した連続生産は困難（触媒活性維持が困難）



当方で所有するバッチ反応の触媒経験をもとに、  
フロー合成に向けた有用な不均一触媒反応を開発開始

6

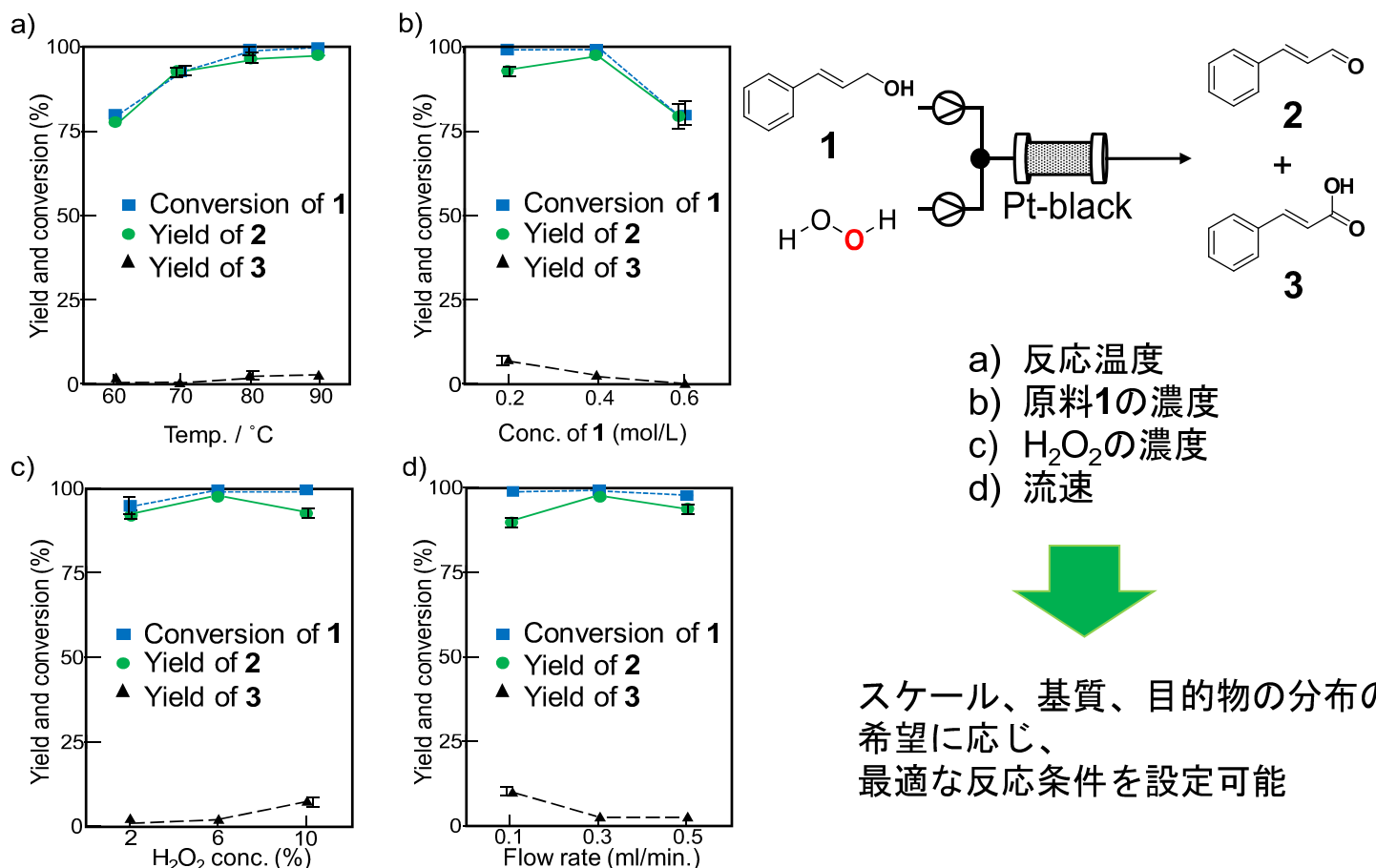
# 触媒の検討



Catalyst	Time (min.) <sup>b</sup>	Conv. of 1 (%) <sup>b</sup>	Yield of 2 (%) <sup>b</sup>
Pt + Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	15	13	13
Pt + Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	30	12	12
Pt + Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	60	12	12
Pt + MgO	15	7	7
Pt + MgO	30	6	6
Pt + MgO	60	5	5
Pt + SiO <sub>2</sub>	15	22	22
Pt + SiO <sub>2</sub>	30	19	19
Pt + SiO <sub>2</sub>	60	18	18

カラムに使用する比較的大粒子径シリカが最も高い活性を示した。 7

## 反応条件の検討：H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の分解抑制と反応活性化



スケール、基質、目的物の分布の希望に応じ、最適な反応条件を設定可能

# 過酸化水素水の送液方法に関する工夫

過酸化水素水を一度トラップに溜めてから再度ポンプで吸い上げる

(項目②参画の藤井主研(産総研)からの示唆)

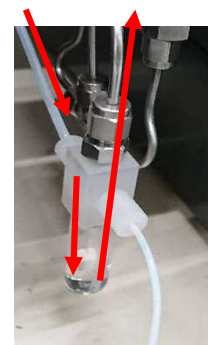
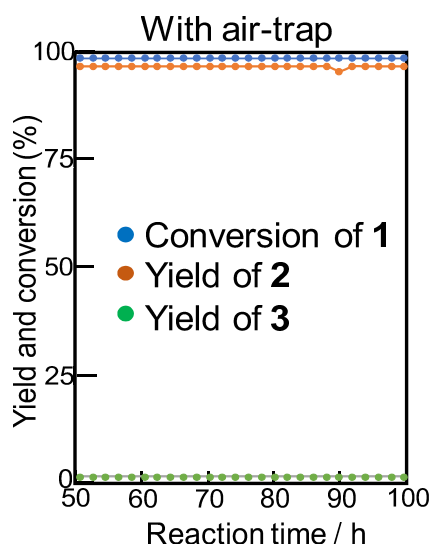
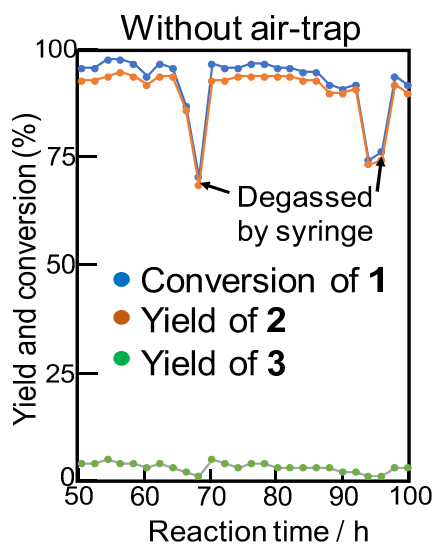
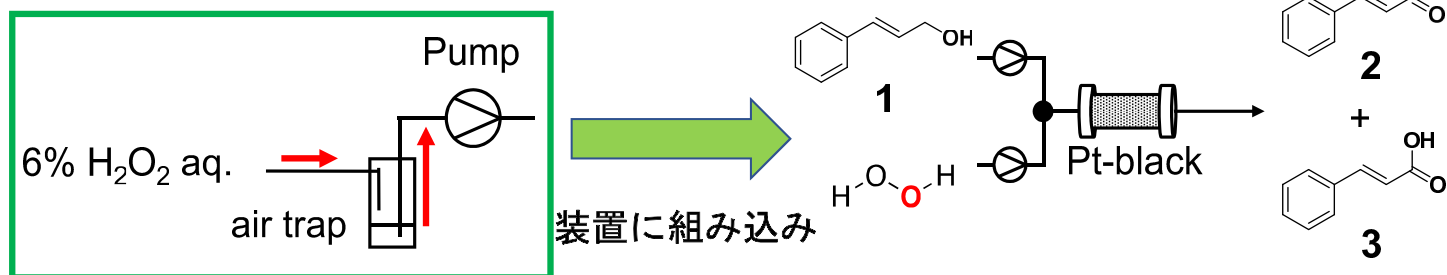
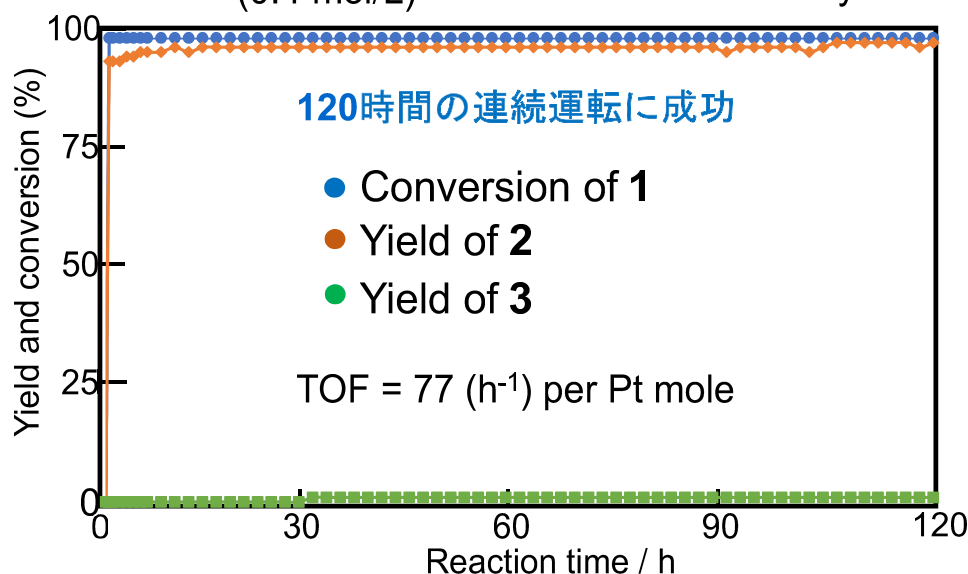
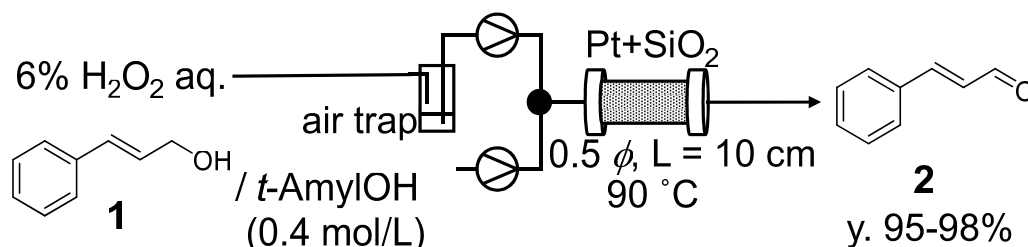


図. 装置の実際

9

# フロー酸化反応によるけい皮アルデヒドの合成

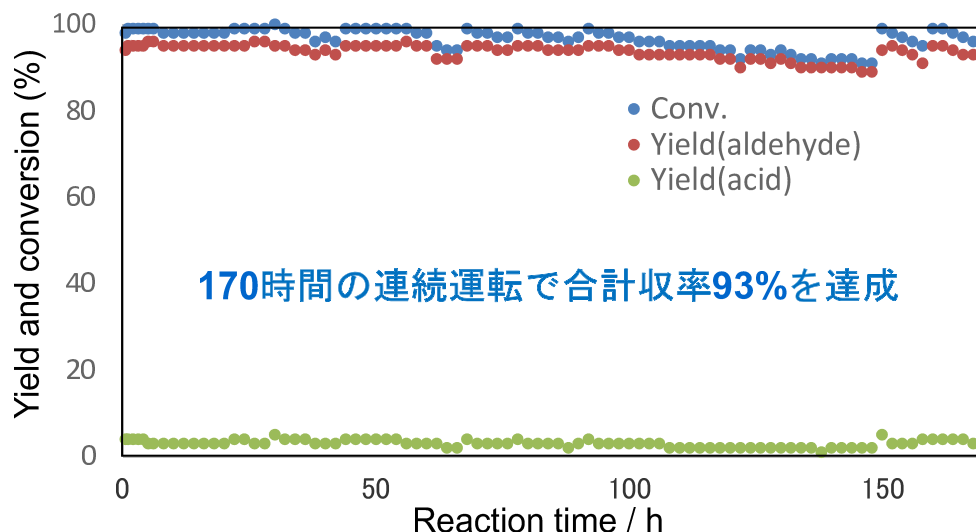
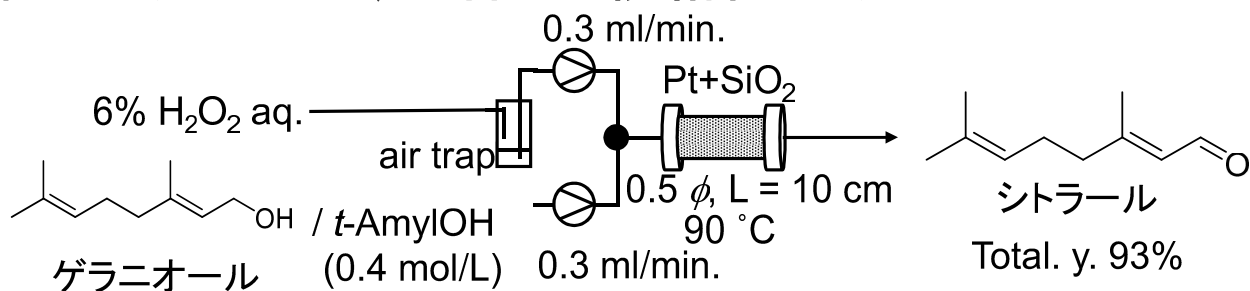


特開2019-199404

Yoshihiro Kon, Takuya Nakashima, Akira Yada, Tadahiro Fujitani, Shun-ya Onozawa, Shū Kobayashi, and Kazuhiko Sato, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 1115-1121.  
*Synfacts*, **2021**, *17*(04), 0476

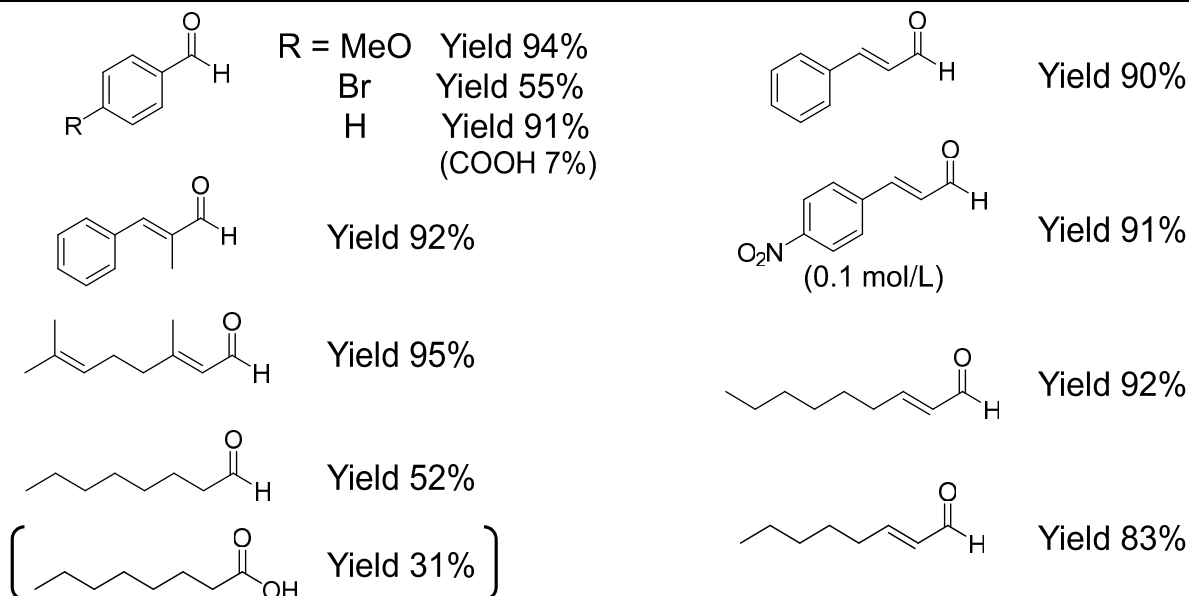
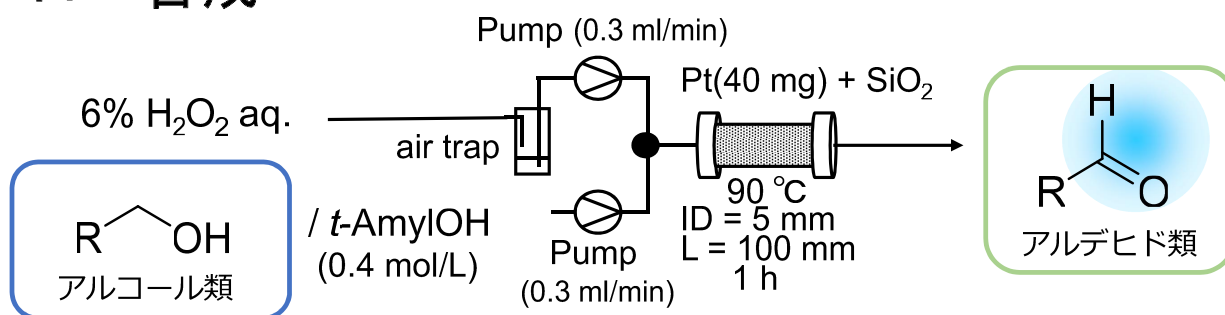
10

# 香料シトラルの長時間連続精密合成



11

# 種々アルコール類の酸化によるアルデヒド類のフロー合成

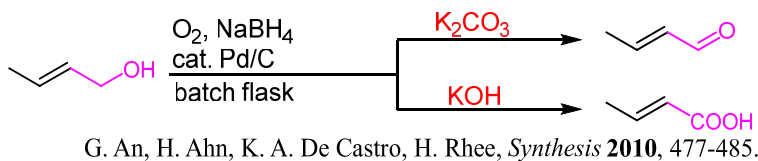


12

# 研究成果2：アルデヒドとカルボン酸のスイッチ合成

## ・スイッチ合成の過去事例

### 1) バッチ反応で塩基の添加による調整



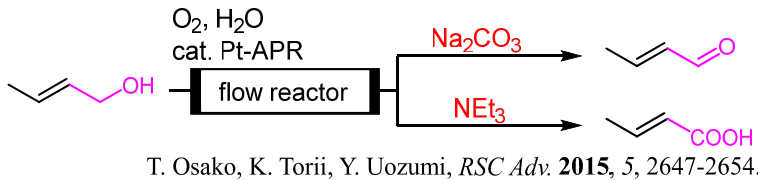
アルデヒドとカルボン酸を作り分けるには塩基の添加が必須



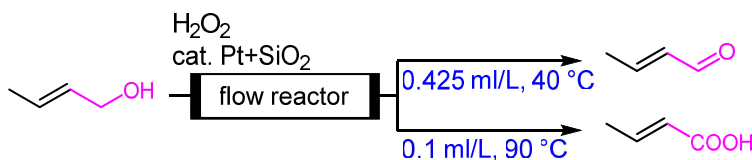
### 問題点

- ・ 添加する塩基の除去が必要
- ・ 連続合成への対応困難

### 2) フロー反応器で塩基による調整



## ・ 今回の開発技術



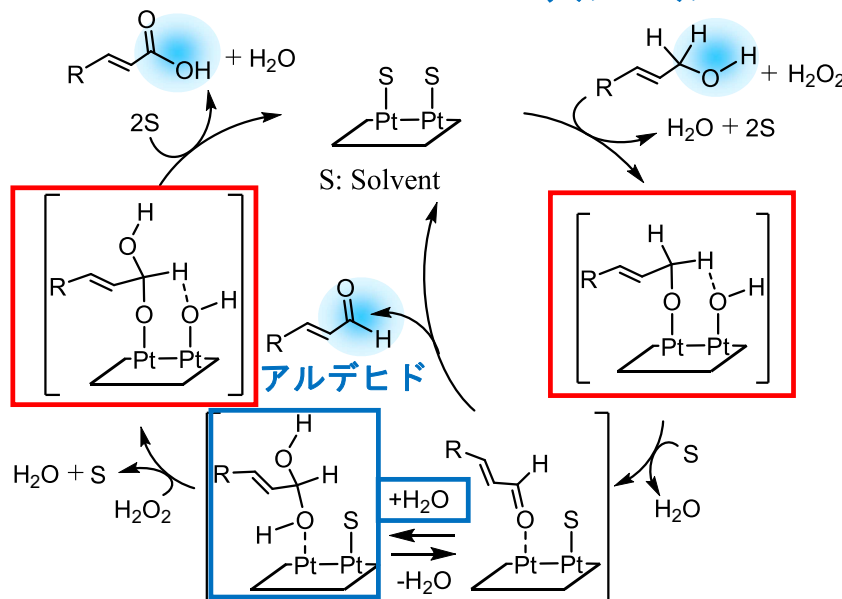
一つの反応器で、添加剤を用いず、**流速と温度**を変化させるだけでアルデヒドとカルボン酸をそれぞれ高選択的に合成する

13

## スイッチ合成開発のきっかけ

### カルボン酸

### アルコール



□にて示した想定中間体のおり、Pt上のアルデヒドとカルボン酸を生成する鍵中間体は、白金の環境において、ほぼ同一と仮定

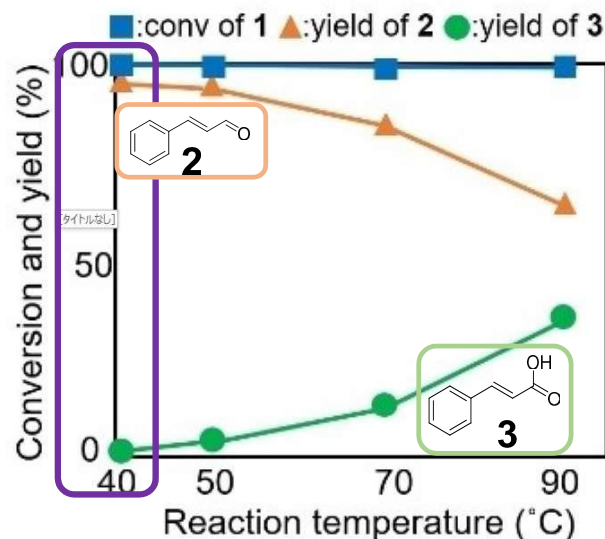
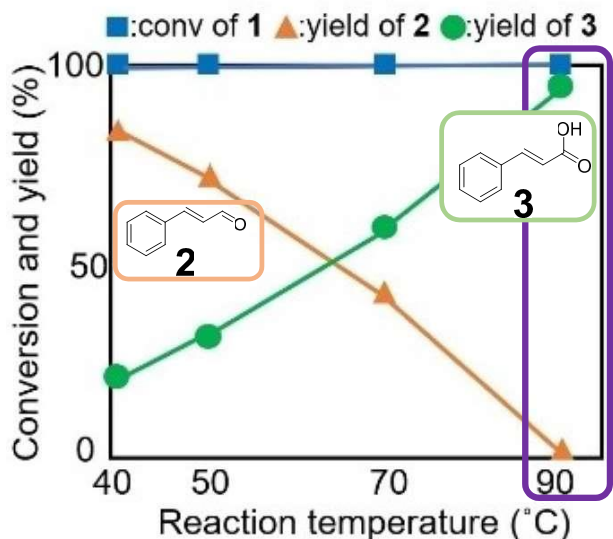
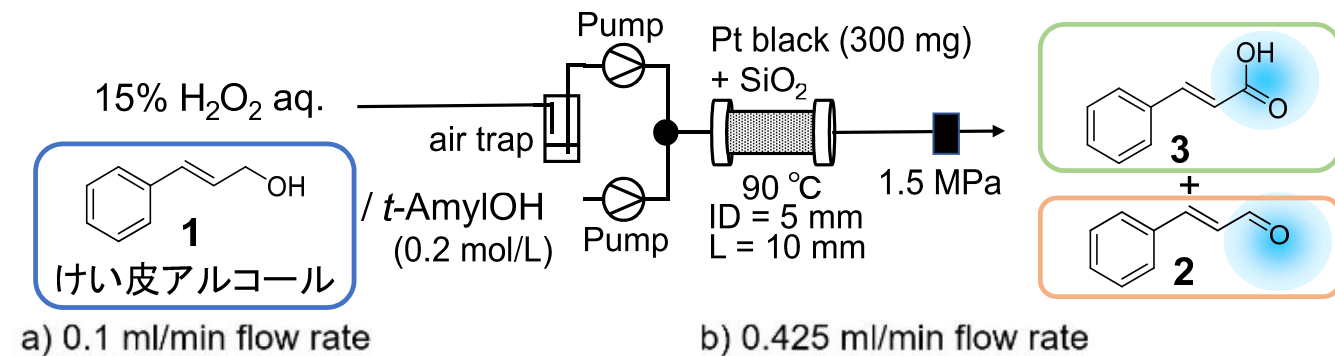
□にて示した水和の段階を速やかに進行させることがアルデヒドとカルボン酸のスイッチに影響すると仮定し実験実施

図. 想定反応機構

触媒は同じ=水和反応を制御すれば作り分け可能?

14

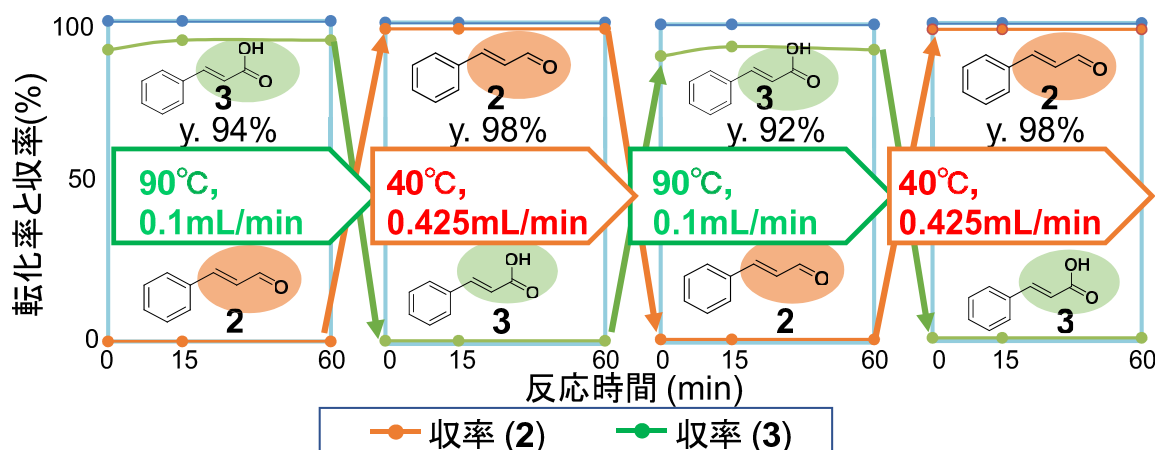
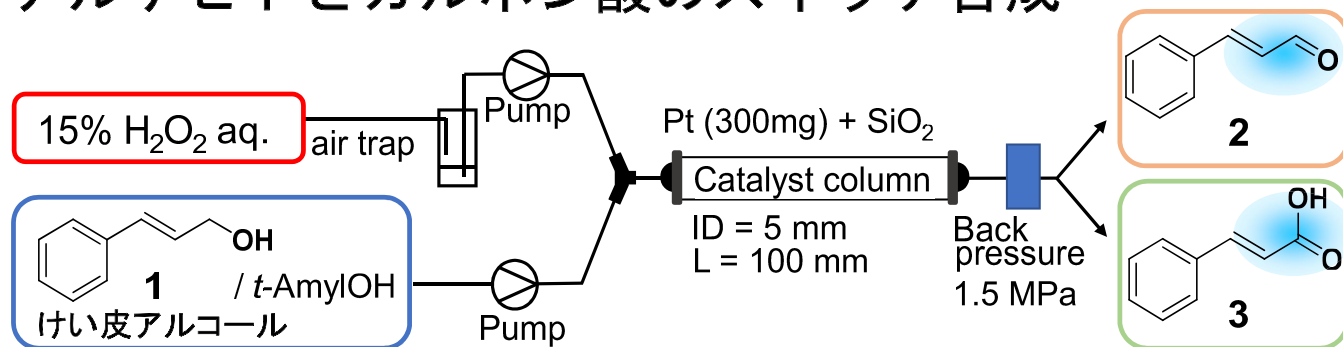
# 流速と反応温度のスクリーニング



それぞれの最適な合成条件を見出した

15

# アルデヒドとカルボン酸のスイッチ合成

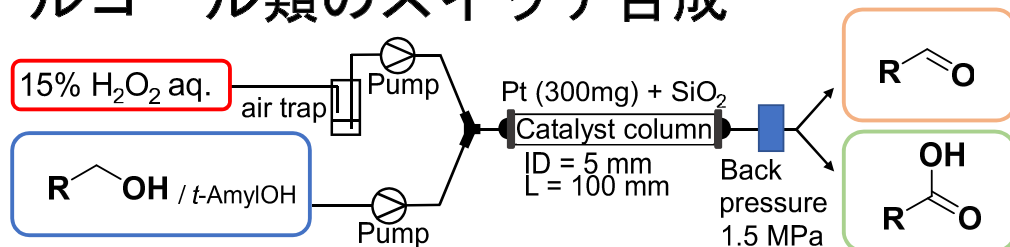


同じ触媒のまま、温度と流速を変化させるだけで、完全な作り分けに成功

16



# 各種アルコール類のスイッチ合成



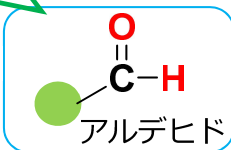
アルコール類	反応条件 a)	アルデヒドの収率(%)	カルボン酸の収率(%)
 1	0.1 ml/min, 90 °C	0	94 (88)
	0.425 ml/min, 40 °C	98 (96)	0
	0.1 ml/min, 90 °C	0	92 (85)
	0.425 ml/min, 40 °C	98 (96)	0
	0.1 ml/min, 90 °C	0	96 (92)
	0.4 ml/min, 50 °C	93 (73)	0
	0.1 ml/min, 90 °C	0	99 (94)
	0.4 ml/min, 50 °C	91 (71)	0
	0.1 ml/min, 90 °C	0	95 (90)
	0.45 ml/min, 50 °C	91 (90)	0
	0.1 ml/min, 90 °C	0	96 (94)
	0.45 ml/min, 50 °C	92 (92)	0
	0.1 ml/min, 90 °C	0	99 (91)
	0.425 ml/min, 40 °C	91 (88)	0
	0.1 ml/min, 90 °C	0	99 (94)
	0.425 ml/min, 40 °C	90 (85)	0
	0.1 ml/min, 90 °C	0	64 (59)
	0.4 ml/min, 40 °C	96 (74)	0
	0.1 ml/min, 90 °C	0	62 (60)
	0.4 ml/min, 40 °C	98 (70)	0
 4	0.2 ml/min, 90 °C	0	98 (89)
	0.65 ml/min, 40 °C	11 (9)	0
	0.2 ml/min, 90 °C	0	98 (88)
	0.65 ml/min, 40 °C	11 (9)	0

17

## まとめ

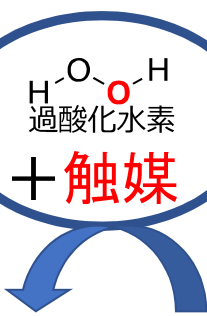
フロー連続合成に成功  
(収率93%、170時間)

医薬品中間体  
香料

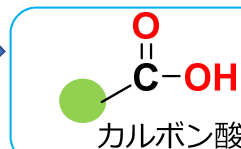


アルコール

アルコールから  
アルデヒドとカルボン酸を  
作り分けることに成功  
(収率90%以上)

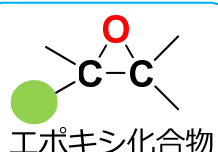


アルコール



電子材料、  
医薬品、香料

医薬品中間体  
電子材料



アルケン

24時間のフロー  
連続合成に成功  
(収率90%以上)

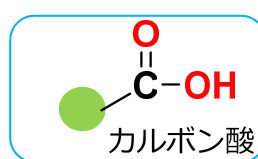
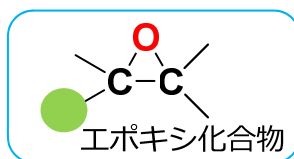
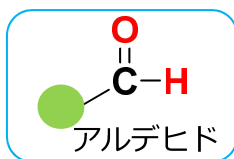
フロー連続合成に成功  
(収率92-96%、150時間)  
2種類の反応連結を開始

18

# 今後の研究開発計画

## 1. 連続精密生産技術に資する酸化技術の確立

- ・長時間反応の実施(150時間以上かつ収率90%以上、を目標とする)
- ・4種類の酸化反応



など、

## 2. 連続精密生産技術のための反応連結、技術の融合

- ・項目②との融合:劣化解析と長時間安定駆動方法の構築
- ・項目③との融合:データ共有による未開拓反応ルート的设计
- ・まずは2種類の反応連結による有用機能性化学品製造の実証
- ・有用ターゲットの調査と具体的製造法の検討

## 謝辞

この成果は、国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)の助成事業(JPNP19004)の結果得られたものである

「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」  
中間成果報告会

## 金属担持触媒を用いた連続反応の開発

- 研究開発項目①-a: 連続生産に適した反応の開発  
研究開発項目①-b: 連続生産に適した不均一系触媒の開発  
研究開発項目③-b: 触媒最適化設計技術の開発

○佐治木弘尚、井川貴詞、山田強  
(岐阜薬科大学)

1

### 研究目的

- ・ 150時間以上連続運転可能な触媒や反応、90%以上の収率で進行
- ・ 2種類以上の反応の連結を達成するための反応系を開発する

#### 1. 官能基選択的接触還元触媒の開発 (①-b:連続生産に適した不均一系触媒の開発)

1-1. Pd/SiCの開発 *Catalysts* 2022, 12, 1253

アルキンの部分水素化反応への適用

「Pd/Cordieriteの開発」(今回の報告には含めません)

#### 2. C-C/C-N結合形成反応の開発 (①-a:連続生産に適した反応の開発)

2-1. MWを利用した分子内C-H/C-Hカップリング反応

Under the editorial office after the 1st revision

2-2. ニトリルからアミンへの変換反応

2-3. アリアルケンへの変換反応(触媒の構造を伏せています)

他に「ビリアルへの変換反応」「接触水素化反応」「アミンのアルキル化反応」「ニトロからヒドロキシルアミンへの変換反応」「アミノ酸の連続フロー式重水素化反応」(今回の報告には含めません)

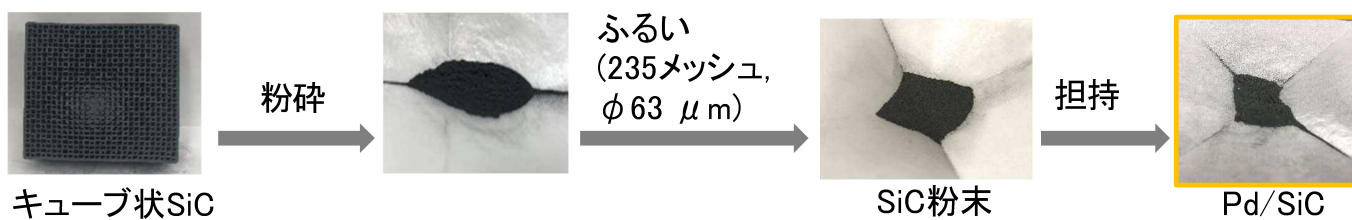
#### 3. 触媒最適化設計技術の開発

(③-b. ハイスループット触媒スクリーニングシステムの構築) 概略のみ

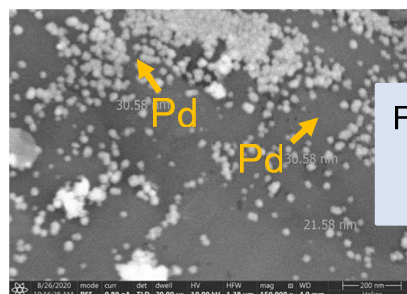
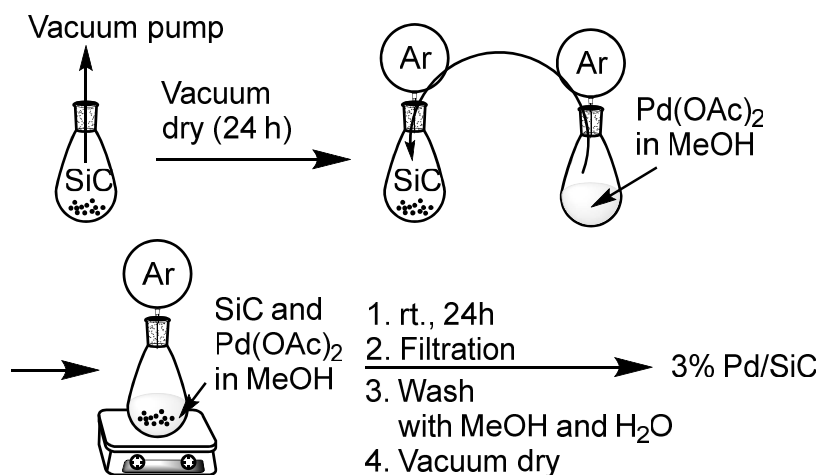
2

# ①-a. Pd/SiCの開発

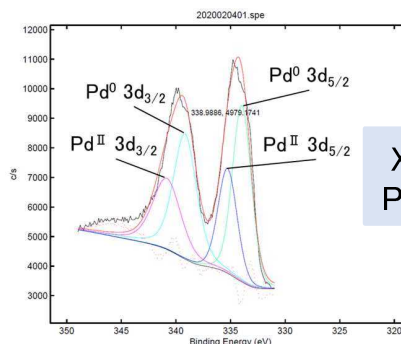
## パラジウムシリコンカーバイド (Pd/SiC) 触媒の調製



担持方法 参考: Chem. Eur. J. 2008, 14, 5109.



Fe-SEM画像  
Pd粒子径  
30-50 nm

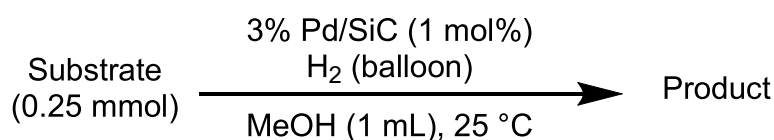


XPSスペクトル  
Pd<sup>II</sup>: Pd<sup>0</sup> = 2 : 3

3

# ①-a. Pd/SiCの開発

## 触媒活性の確認 (バッチ条件)



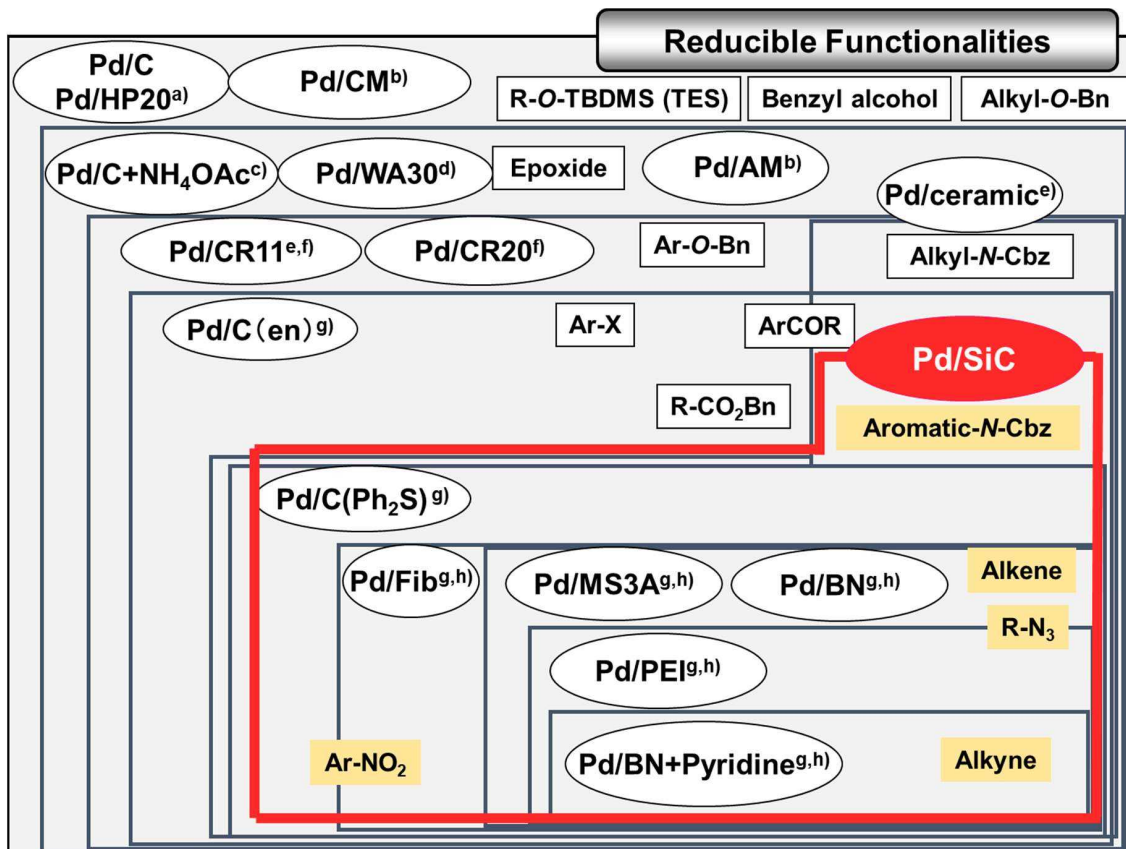
Substrate	Product	Yield (%)	Substrate	Product	Yield (%)
		100 (3 h)		No reaction	- (24 h)
		100 (4 h)		No reaction	-(24 h) <sup>b)</sup>
		100 (6 h)		No reaction	- (24 h)
		100 (4 h) <sup>a)</sup>		No reaction	- (24 h)
	No reaction	-(24 h) <sup>b)</sup>			100 (1 h)
	No reaction	-(24 h) <sup>b)</sup>			77 (2 h)

a) 50 °C. b) AcOEt was used as a solvent instead of MeOH

4

# ①-a. Pd/SiCの開発

## 3% Pd/SiCの官能基選択性

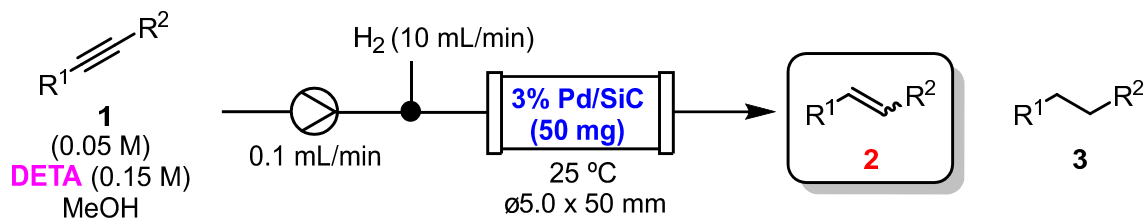


a) *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 834. b) *RSC. Adv.* **2017**, 7, 1833. c) *Tetrahedron* **1998**, 54, 13981. d) *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 2269. e) *Chem. Pharm. Bull. (Current Topics)* **2017**, 65, 2. f) *Tetrahedron* **2015**, 71, 6499. g) *有機合成化学協会誌 (総合論文)* **2014**, 72, 39. h) *Catal. Sci. Technol.* **2014**, 4, 260.

5

# ①-a. Pd/SiCの開発

## 3% Pd/SiCの官能基選択性 (フロー条件)



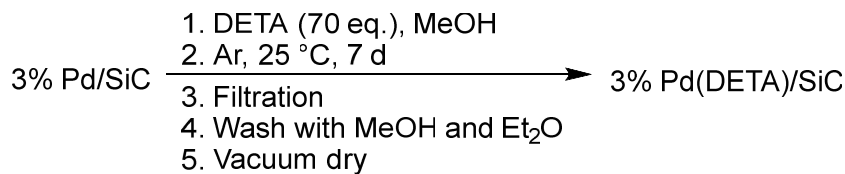
entry	Product	yield of 1 : 2 : 3 (cis/trans)	entry	Product	yield of 1 : 2 : 3
1		3 : <b>92</b> : 5 ( <b>98/2</b> )	5		0 : <b>74</b> : 24
2		2 : <b>91</b> : 0 ( <b>98/2</b> )	6		0 : <b>82</b> : 12
3		22 : <b>73</b> : 2 ( <b>99/1</b> )	7		0 : <b>80</b> : 17
4		4 : <b>90</b> : 2			

DETA: ジエチレントリアミン

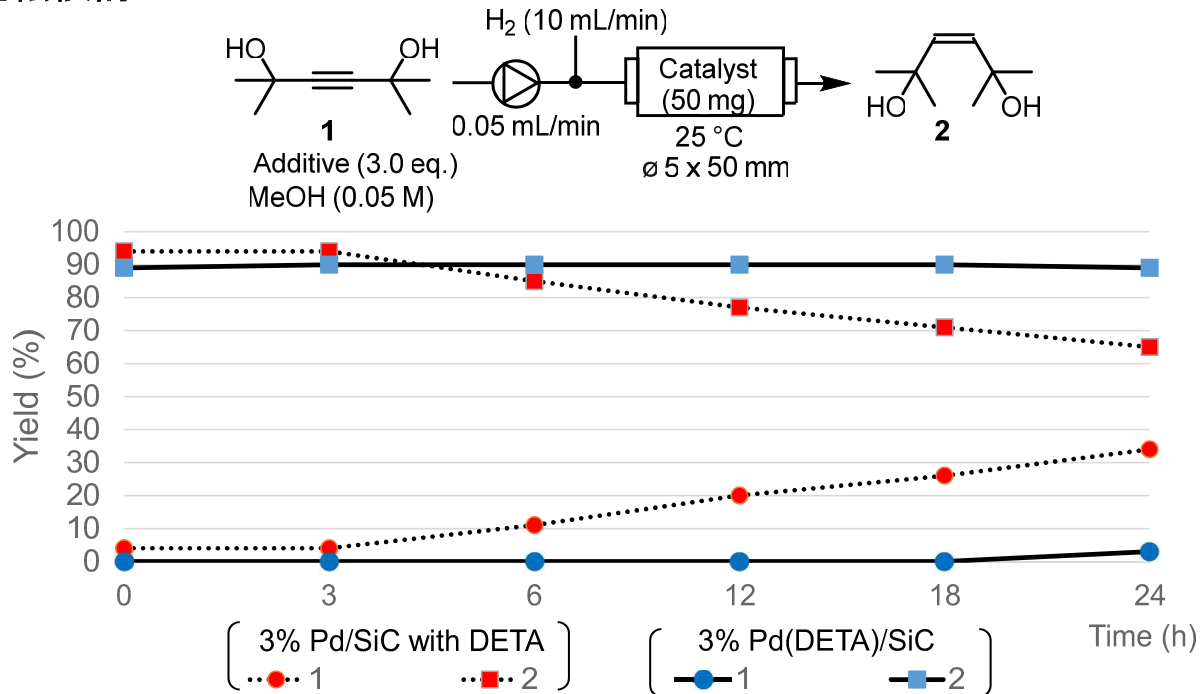
6

# ①-a. Pd/SiCの開発

## Pd(DETA)/SiC触媒の調製



## 連続運転検討



7

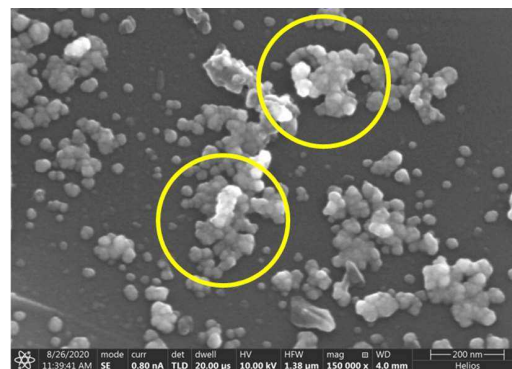
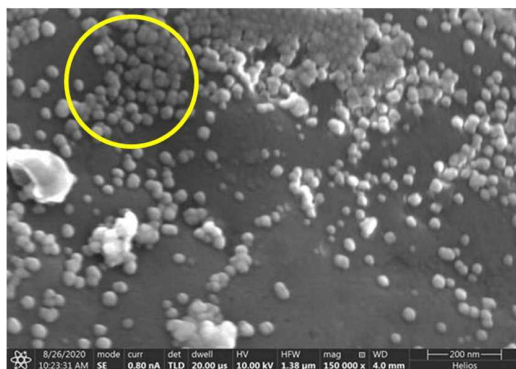
# ①-a. Pd/SiCの開発

## 反応前後のPd/SiCの変化

反応前

反応後

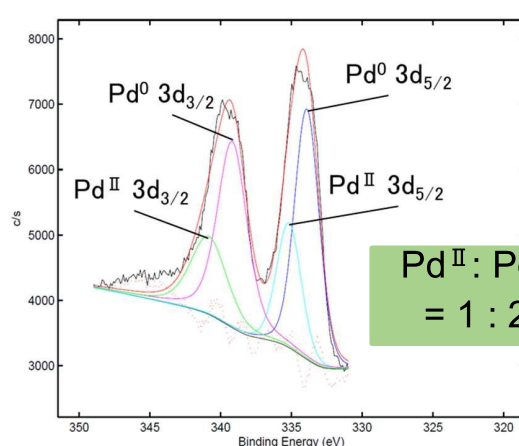
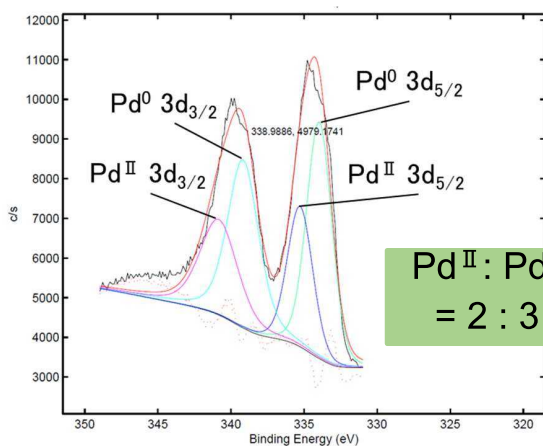
Fe-SEM



反応前Pd密集部分

反応後Pd密集部分

SPX



8

# 研究目的

- 150時間以上連続運転可能な触媒や反応、90%以上の収率で進行
- 2種類以上の反応の連結を達成するための反応系を開発する

## 1. 官能基選択的接触還元触媒の開発 (①-b:連続生産に適した不均一系触媒の開発)

1-1. Pd/SiCの開発 *Catalysts* 2022, 12, 1253

アルキンの部分水素化反応への適用

「Pd/Cordieriteの開発」(今回の報告には含めません)

## 2. C-C/C-N結合形成反応の開発 (①-a:連続生産に適した反応の開発)

2-1. MWを利用した分子内C-H/C-Hカップリング反応

Under the editorial office after the 1st revision

2-2. ニトリルからアミンへの変換反応

2-3. アリアルルケンへの変換反応(触媒の構造を伏せています)

他に「ビアリアルへの変換反応」「接触水素化反応」「アミンのアルキル化反応」「ニトロからヒドロキシルアミンへの変換反応」「アミノ酸の連続フロー式重水素化反応」(今回の報告には含めません)

## 3. 触媒最適化設計技術の開発

(③-b. ハイスループット触媒スクリーニングシステムの構築) 概略のみ

9

## ①-b-1. MWを利用した分子内C-H/C-Hカップリング反応

### 多環芳香族化合物の特性

…電気伝導性、酸化還元特性、発光特性

利用…有機半導体材料

ex) 有機電界効果トランジスタ

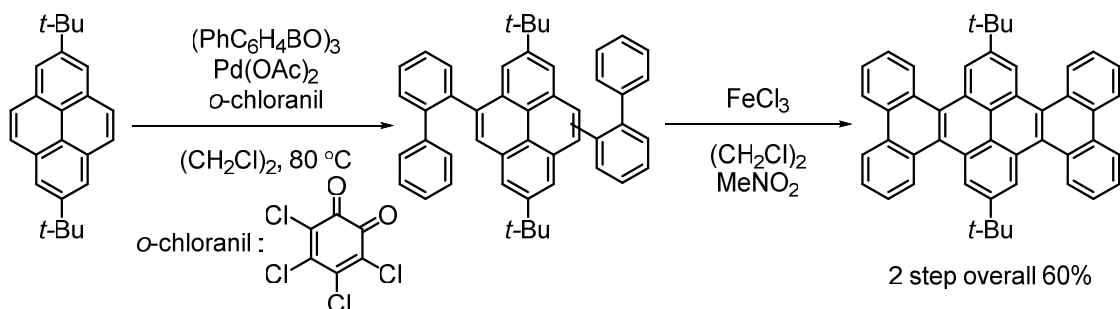
有機発光ダイオード

有機太陽電池

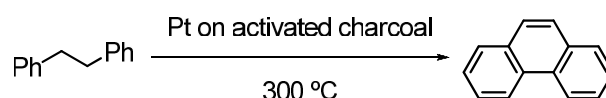


引用: [https://www.regza.com/regza/lineup/x9400s/quality\\_02.html#quality0302](https://www.regza.com/regza/lineup/x9400s/quality_02.html#quality0302)  
東芝 REGZA X9400Sシリーズ

### 既存の合成法



K. Itami et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 10716.



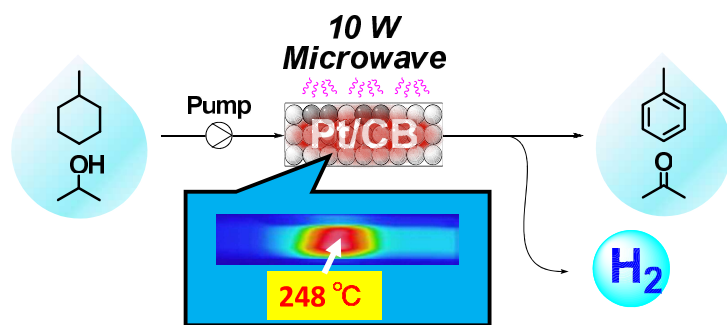
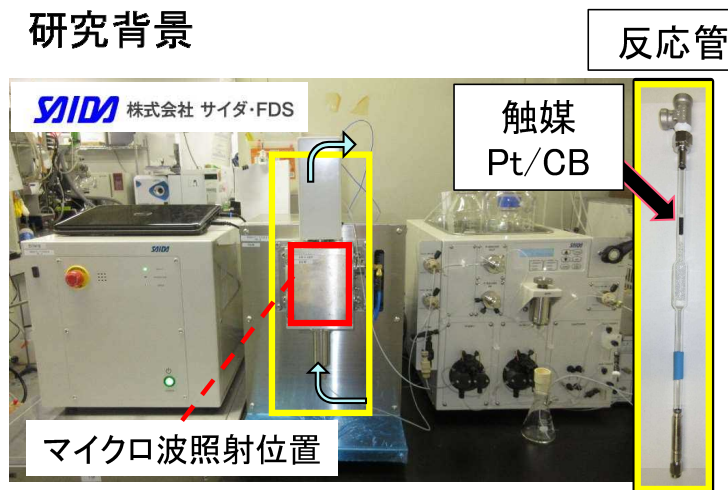
N. D. Zelinsky, I. Titz, M. Gaverdowskaja, *Chem. Ber.* 1926, 59, 2591.

課題: 当量以上の酸化剤の使用、選択性や収率が低い

10

# ①-b-1. MWを利用した分子内C-H/C-Hカップリング反応

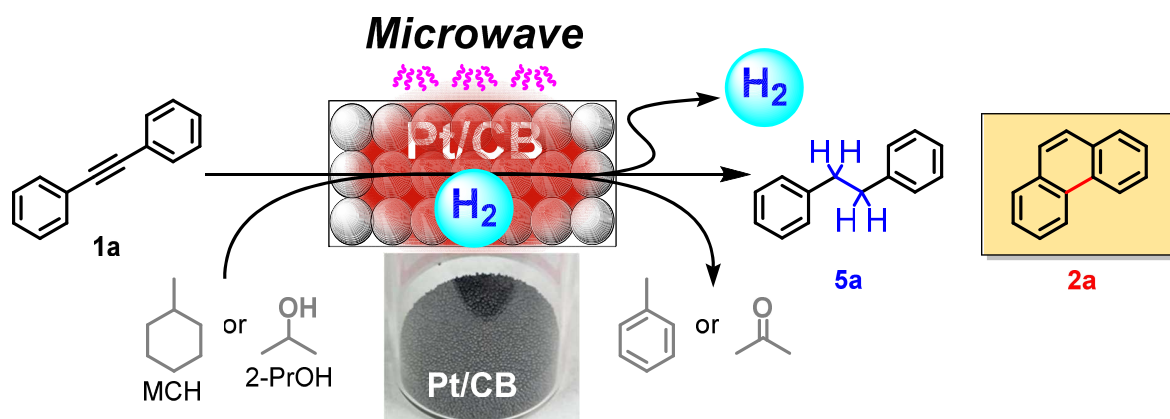
## 研究背景



ACS Sustainable Chem. Eng. 2019, 7, 3052.  
Catalysts 2019, 9, 655.

## 連続フロー式脱水素酸化反応

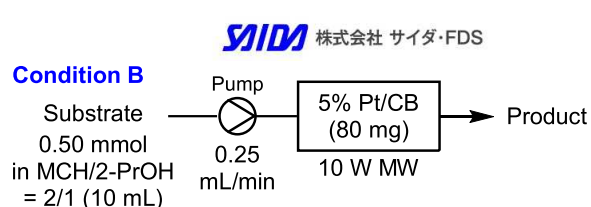
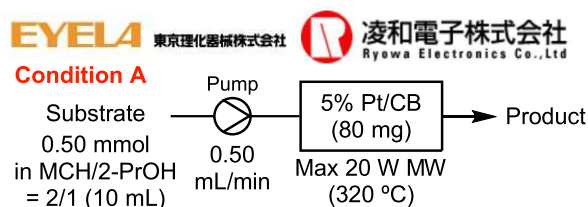
## 応用研究での発見



11

# ①-b-1. MWを利用した分子内C-H/C-Hカップリング反応

## 基質適用検討



Substrate	Product	Yield	Substrate	Product	Yield
		66% <sup>a), c)</sup>			49% <sup>a)</sup>
		50% <sup>b)</sup> (63% <sup>d)</sup>			43% <sup>a)</sup>
		85% <sup>a)</sup>			27% <sup>b)</sup> (35% <sup>d)</sup>
		26% <sup>a)</sup> (53% <sup>d)</sup>			24% <sup>b)</sup> (47% <sup>d)</sup>

a) Condition A. b) Condition B. c) 0.25 mmol of substrate. d) The yield based on the consumed starting material is in parentheses.

12



# ①-b-1. MWを利用した分子内C-H/C-Hカップリング反応

## 基質適用検討

**EYELA** 東京理化学工業株式会社

**凌和電子株式会社**  
Ryowa Electronics Co., Ltd

### Condition A

Substrate  
0.50 mmol  
in MCH/2-PrOH  
= 2/1 (10 mL)

Pump  
0.50  
mL/min

5% Pt/CB  
(80 mg)

Max 20 W MW  
(320 °C)

Product

**SIDA** 株式会社 サイダ・FDS

### Condition B

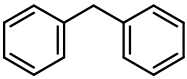
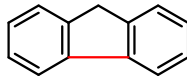
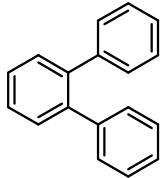
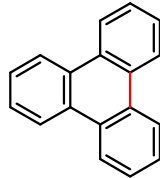
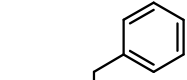
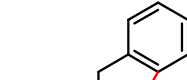
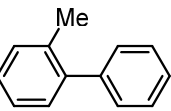
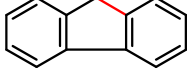
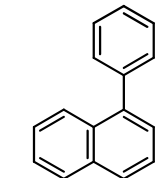
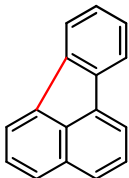
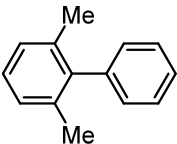
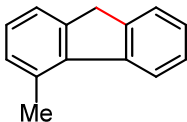
Substrate  
0.50 mmol  
in MCH/2-PrOH  
= 2/1 (10 mL)

Pump  
0.25  
mL/min

5% Pt/CB  
(80 mg)

10 W MW

Product

Substrate	Product	Yield	Substrate	Product	Yield
		77% <sup>b,c)</sup> (97%) <sup>d)</sup>			19% <sup>b)</sup> (49%) <sup>d)</sup>
		23% <sup>a)</sup> (72%) <sup>d)</sup>			55% <sup>b)</sup> (99%) <sup>d)</sup>
		42% <sup>a)</sup> (84%) <sup>d)</sup>			57% <sup>b)</sup> (85%) <sup>d)</sup>

a) Condition A. b) Condition B. c) 0.25 mL/min.

d) The yield based on the consumed starting material is in parentheses.

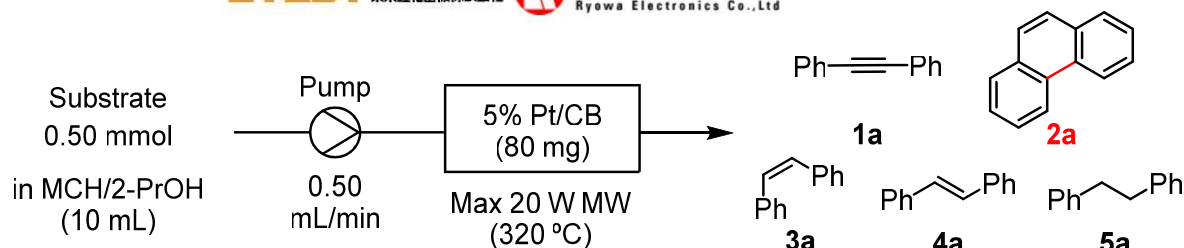
13


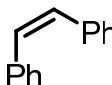
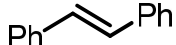
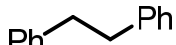
# ①-b-1. MWを利用した分子内C-H/C-Hカップリング反応

## メカニズム解明検討検討

**EYELA** 東京理化学工業株式会社

**凌和電子株式会社**  
Ryowa Electronics Co., Ltd

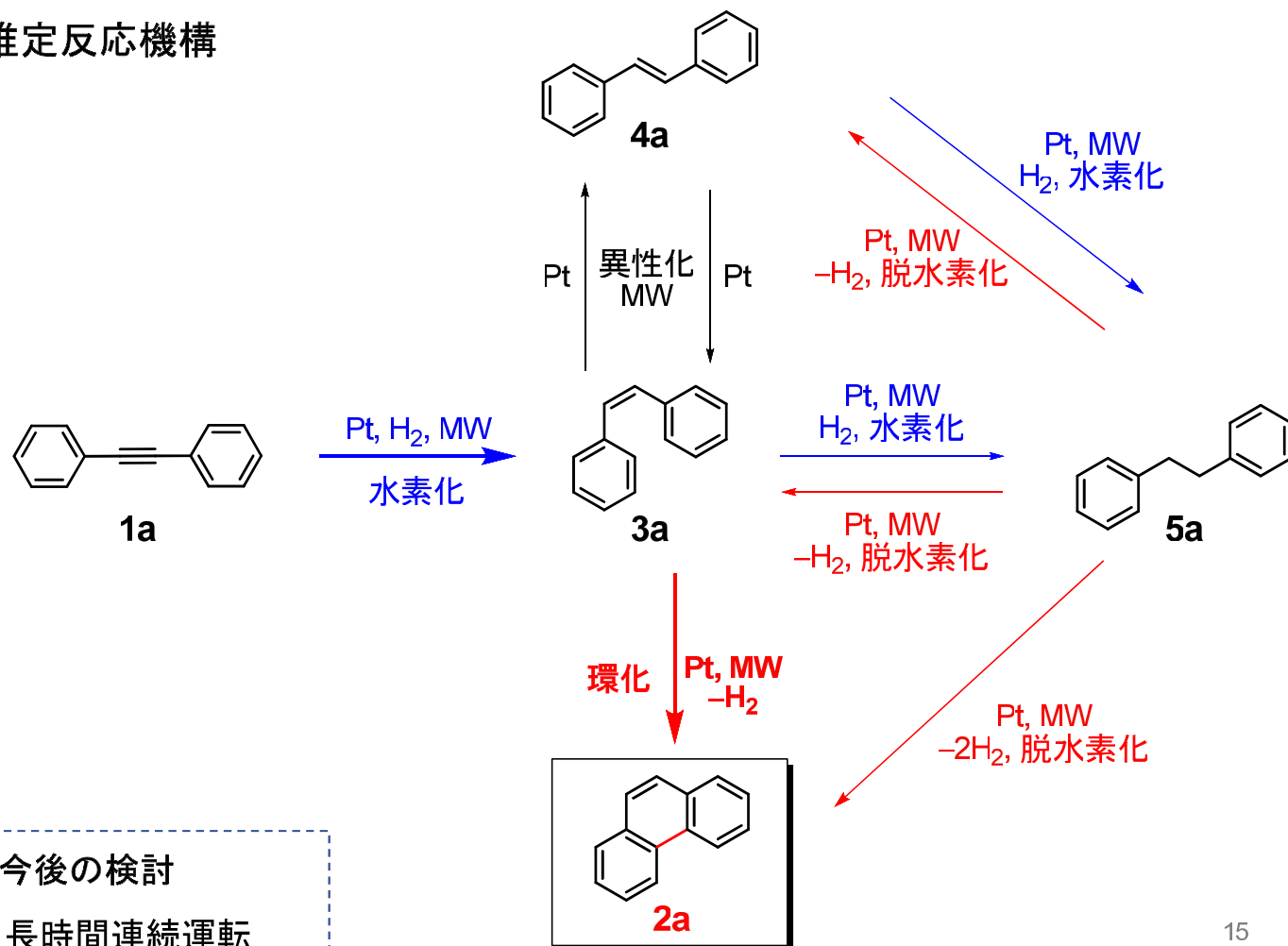


Substrate	<sup>1</sup> H NMR yield (%)				
	1a	2a	3a	4a	5a
	0	82	0	0	6
	0	82	< 1	1	7
	0	71	0	0	8
	0	82	0	0	7

14

# ①-b-1. MWを利用した分子内C-H/C-Hカップリング反応

推定反応機構

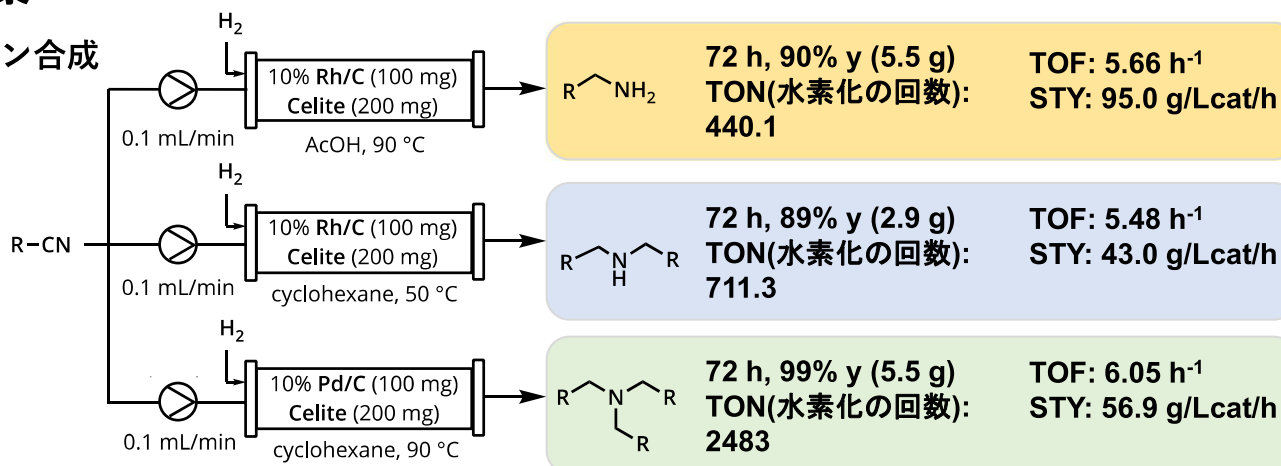


15

# ①-b-2. ニトリルをアルキル化剤としたアミン類のアルキル化反応

研究背景

対称アミン合成

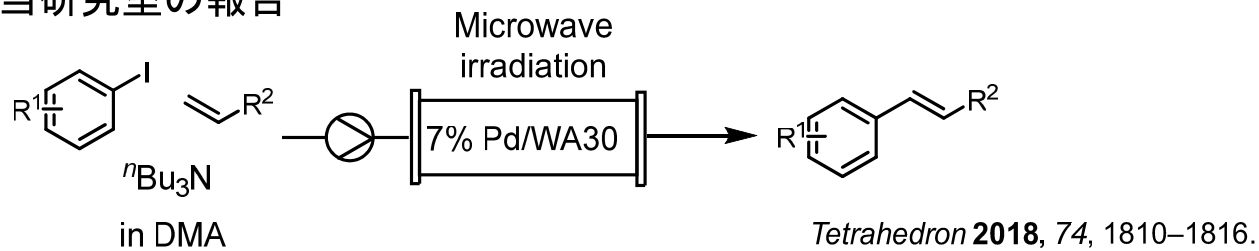


ChemSusChem 2022, 15, e202102138.

⇒150時間以上連続・連結運転に向けて検討中

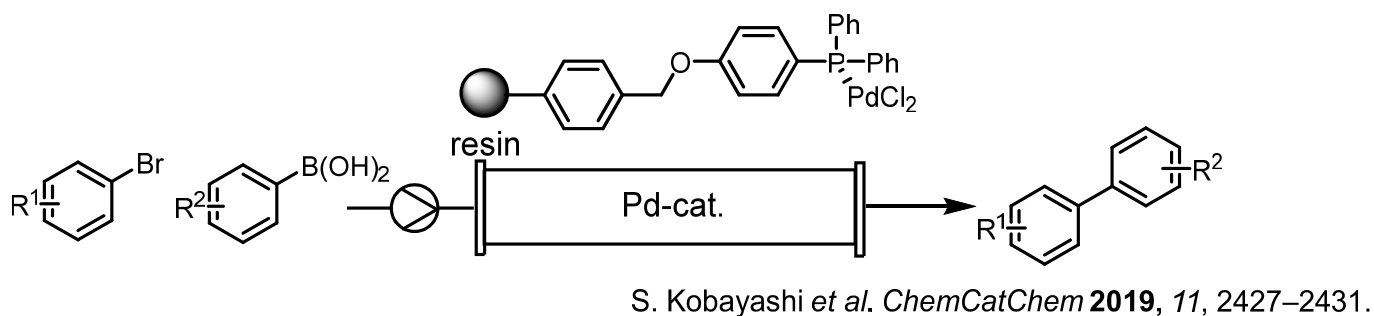
# ①-b-3. アリールアルケンへの変換反応

研究背景: 当研究室の報告



- 【課題】
- ・専用の反応装置(MW発生装置)が必要
  - ・長時間連続運転は未検討

小林先生らの報告: ホスフィン導入ポリマー触媒

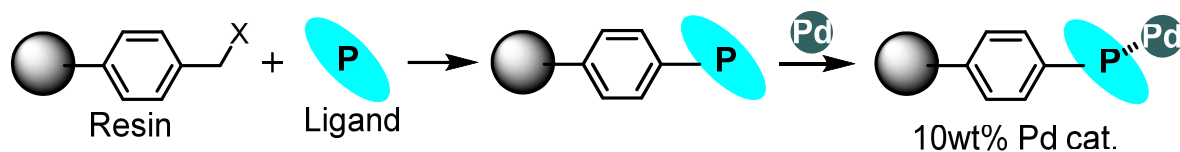


新規不均一系Pd触媒を開発し、  
長時間運転が可能な連続フロー式溝呂木ヘック反応への適用を目指した

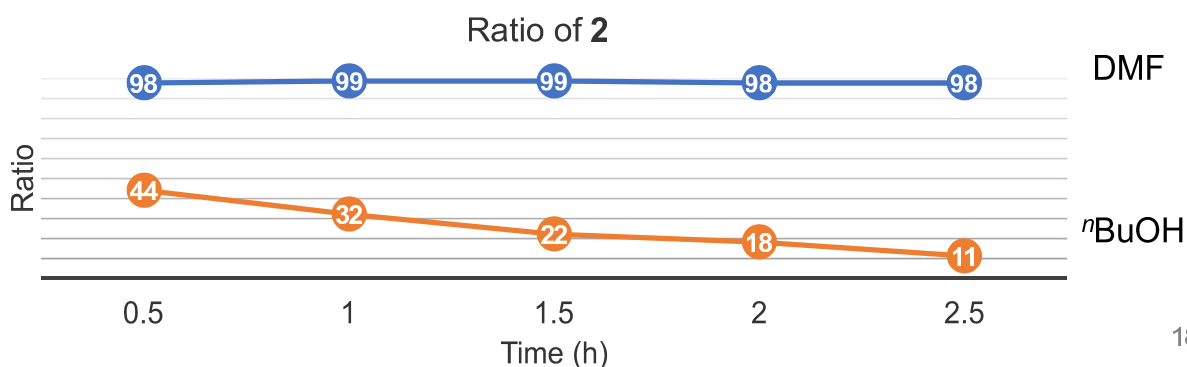
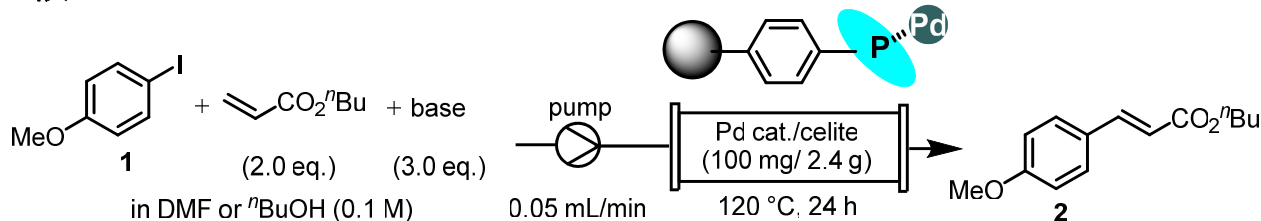
17

# ①-b-3. アリールアルケンへの変換反応

触媒調製 (イメージ)



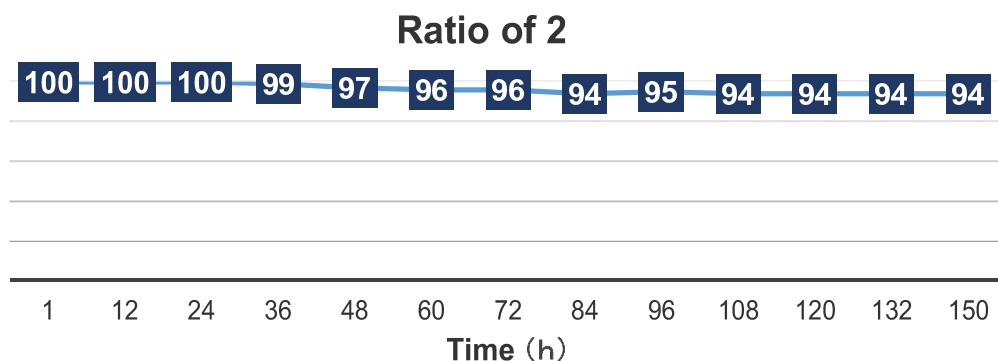
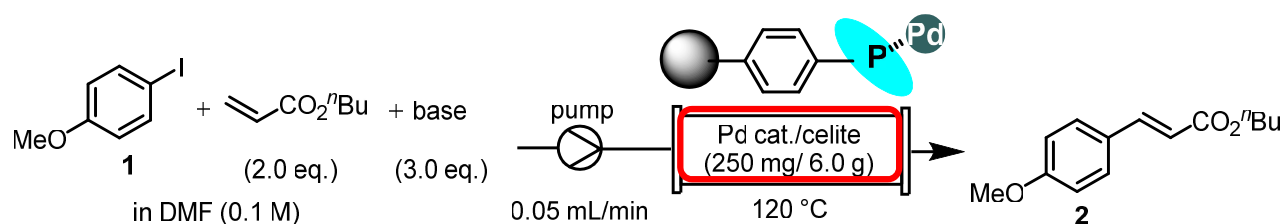
溶媒比較



18

# ①-b-3. アリアルアルケンへの変換反応

## 長時間運転



150時間の連続フロー運転を達成

反応後の単離収率:90% (39.7 mmol) TON:176 TOF:1.17 h<sup>-1</sup>

今後の検討 ・基質適用例拡大 ・連結反応の開発

19

## 研究目的

- 150時間以上連続運転可能な触媒や反応、90%以上の収率で進行
- 2種類以上の反応の連結を達成するための反応系を開発する

### 1. 官能基選択的接触還元触媒の開発 (①-b:連続生産に適した不均一系触媒の開発)

1-1. Pd/SiCの開発 *Catalysts* 2022, 12, 1253

アルキンの部分水素化反応への適用

「Pd/Cordieriteの開発」(今回の報告には含めません)

### 2. C-C/C-N結合形成反応の開発 (①-a:連続生産に適した反応の開発)

2-1. MWを利用した分子内C-H/C-Hカップリング反応

Under the editorial office after the 1st revision

2-2. ニトリルからアミンへの変換反応

2-3. アリアルアルケンへの変換反応 (触媒の構造を伏せています)

他に「ビリアルへの変換反応」「接触水素化反応」「アミンのアルキル化反応」「ニトロからヒドロキシルアミンへの変換反応」「アミノ酸の連続フロー式重水素化反応」(今回の報告には含めません)

### 3. 触媒最適化設計技術の開発

(③-b. ハイスループット触媒スクリーニングシステムの構築) 概略のみ

20

### ③-b. ハイスループット触媒スクリーニングシステムの構築

#### 1. 触媒のマニュアルスクリーニングとフロー合成への応用

リガンドフリーおよび銅フリーPd/C触媒によるアルキニル化反応

リガンドフリーCu/C触媒を用いたイミダゾールのN-アリアル化反応

#### 2. 触媒スラリー高速分注システムの開発（基本概念） (2023年度の計画を前倒しで検討開始)

21

## 謝 辞

この成果は、国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)の委託業務の結果得られたものです。

22

「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」  
中間成果報告会

# 高耐久な固体触媒を用いた連続フロー 反応の開発 (研究開発項目①-I-a, b)

○増田 光一郎、Md. Rashed Nurnobi、甲村 長利、  
小野澤 俊也、小林 修、佐藤 一彦  
(産業技術総合研究所)

## 固体触媒を用いた連続フロー反応

### フロー反応の分類

◆ No catalyst



◆ Homogeneous catalyst



◆ Supported reagent



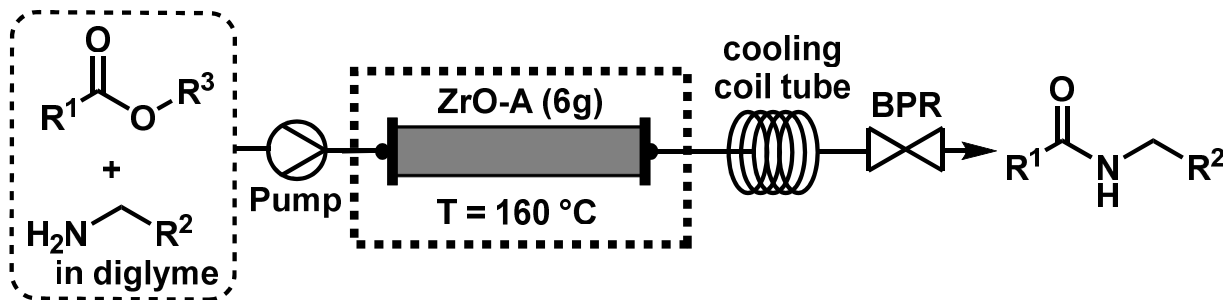
◆ Heterogeneous catalyst



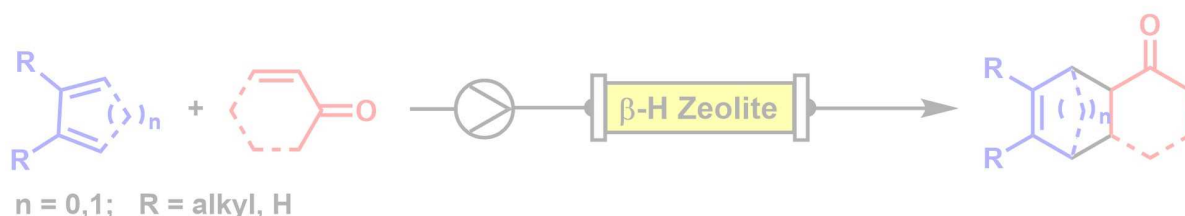
Nature 2015, 520, 329.

- 不要な副生物がなく反応連結に向いている
- 触媒はカートリッジのため生成物の分離が不要、触媒のみを取り出し再生することが可能
- 長時間の連続運転には触媒の耐久性が鍵

## 1. 酸化ジルコニウム触媒を用いた エステル連続フローアミド化反応の開発



## 2. ゼオライト触媒を用いた 連続フローDiels-Alder反応の開発

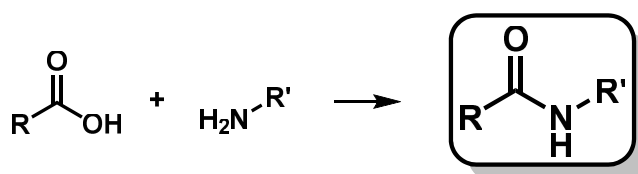


3

## アミド化反応

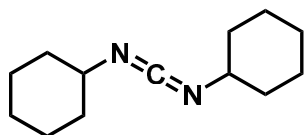
### • アミド結合

生体分子(ペプチド等)  
医薬品・生理活性物質  
合成高分子(ナイロン等)

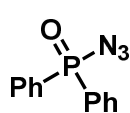


### • カルボン酸の適切な活性化が必要

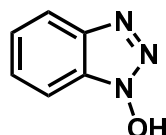
アミド化の歴史は縮合剤の歴史  
SOCl<sub>2</sub>, DCC/DMAP, DPPA, HOBT, BOP, HATU, ...



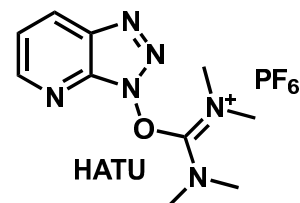
DCC



DPPA



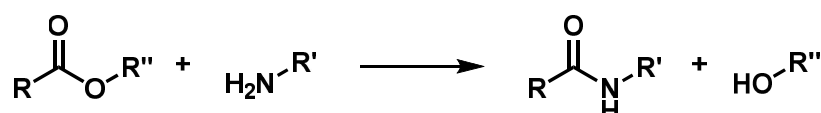
HOBT



HATU

### • エステルのアミド化：副生物(脱離基)を最小化

固体触媒による例は未だ少ない (Nb<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: ChemCatChem 2015, 7, 2705-2710.)  
効率的な生産には連続フロー法だが、基質の溶解性も重要

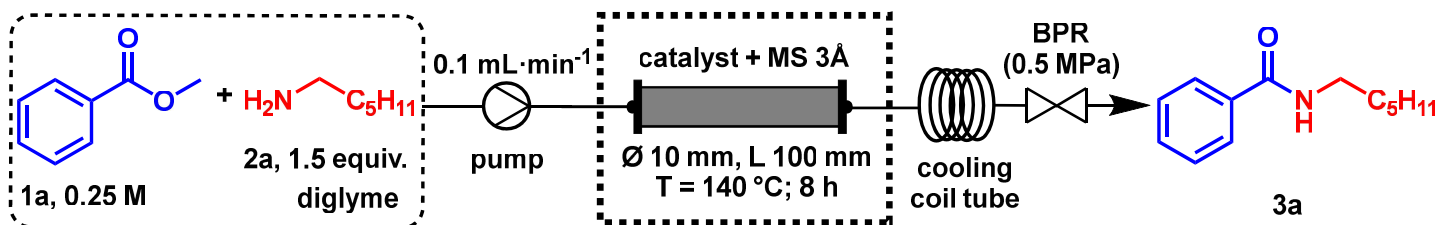


最も単純なエステル: R'' = Me  
メタノールは膜分離などで容易にオンライン除去が可能

4







Entry	Catalyst	Catalyst / MS 3Å	Temp. (°C)	Conv. (%) <sup>a</sup>	3a (%) <sup>a</sup>
1	-	- / 6 g	140	<1%	0
2	ZRO-9 (非晶質)	4 g / 2 g	140	86	80
3	ZRO-7 (低温焼成、正方晶残存)	4 g / 2 g	140	51	45
4	ZRO-9, 200 °Cで焼成	4 g / 2 g	140	47	38
-----					
5 <sup>b</sup>	ZRO-9	4 g / 8 g	140	85	81
6	ZRO-9	6 g / -	140	85	80
7	ZRO-9	6 g / -	150	93	91
8	ZRO-9	6 g / -	160	99	98
9 <sup>c</sup>	ZRO-9	6 g / -	160	99	98
10 <sup>c, d</sup>	ZRO-9	6 g / -	160	99	98

<sup>a</sup> GC収率。フロー開始から8時間経過し、反応が安定したときの値を採用

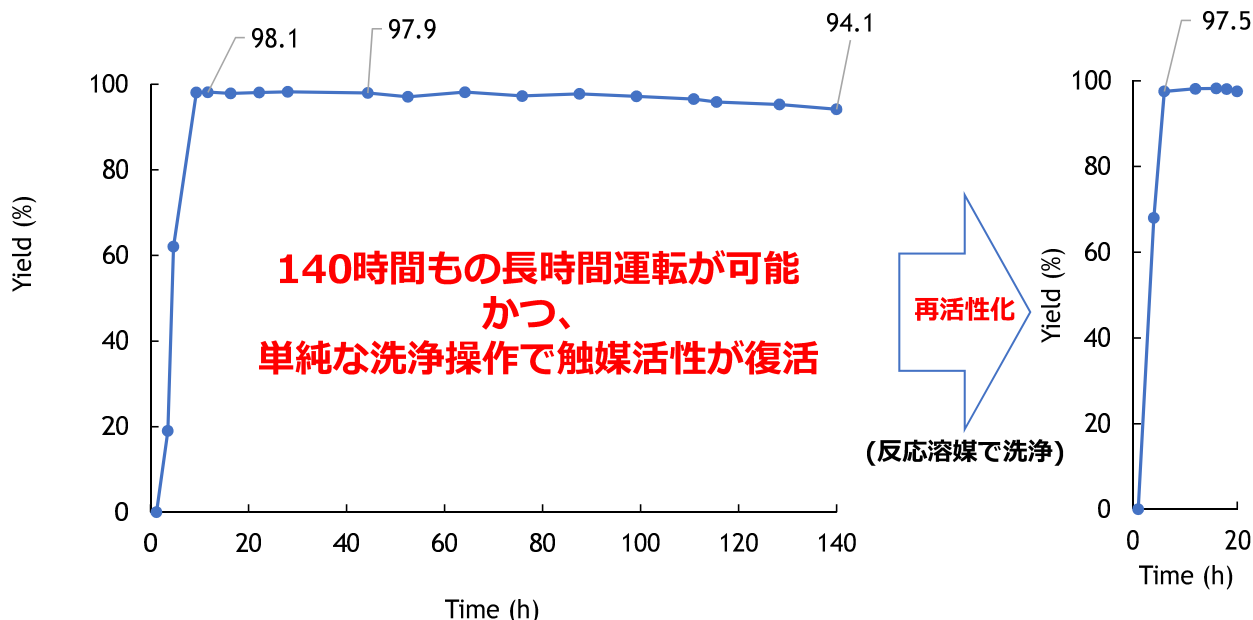
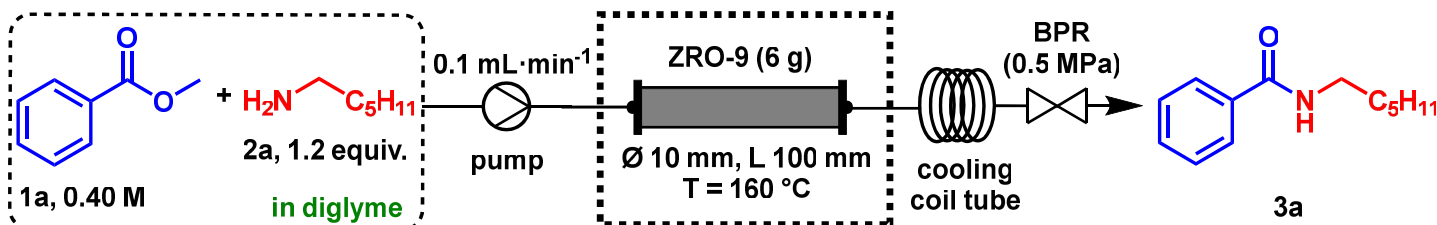
<sup>b</sup> φ10, L 200 (mm)カラムを使用 (Entry 5以降はLCR-1300型フロー装置で実施)

<sup>c</sup> [1a] = 0.40 M <sup>d</sup> 1.2 equiv. of 2a

非晶質のジルコニアが良好な触媒 / 反応温度上昇で生成物側へ平衡がシフト

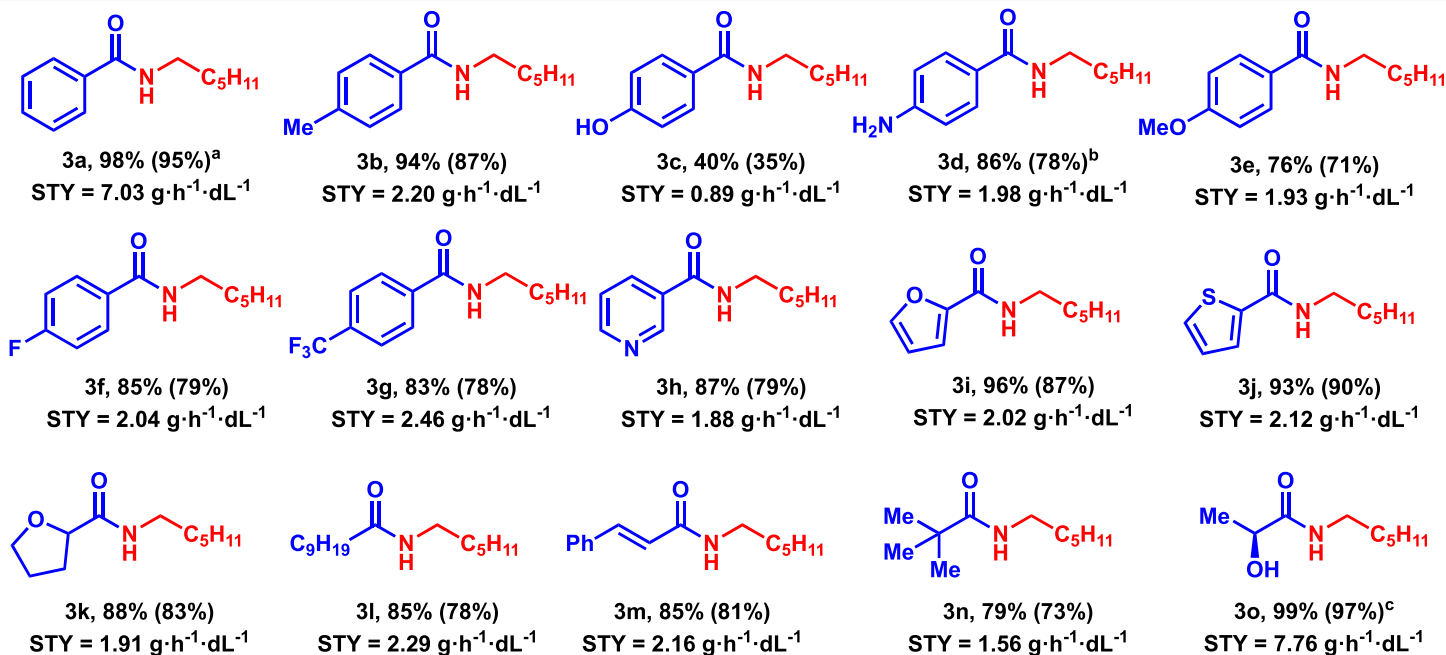
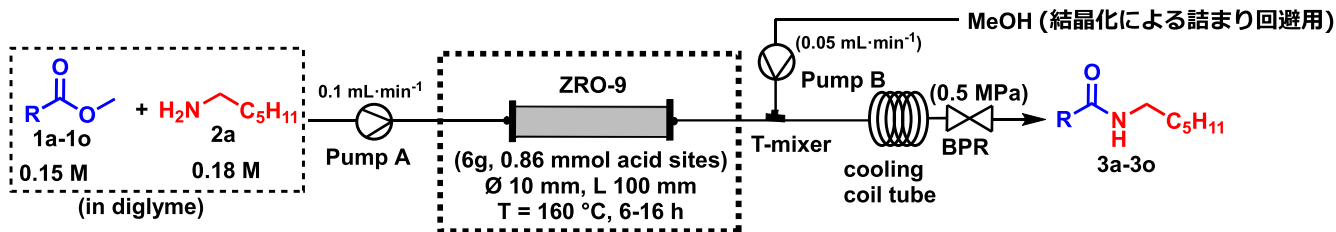
7

## フロー反応 長時間運転



8

# 基質一般性 (1)

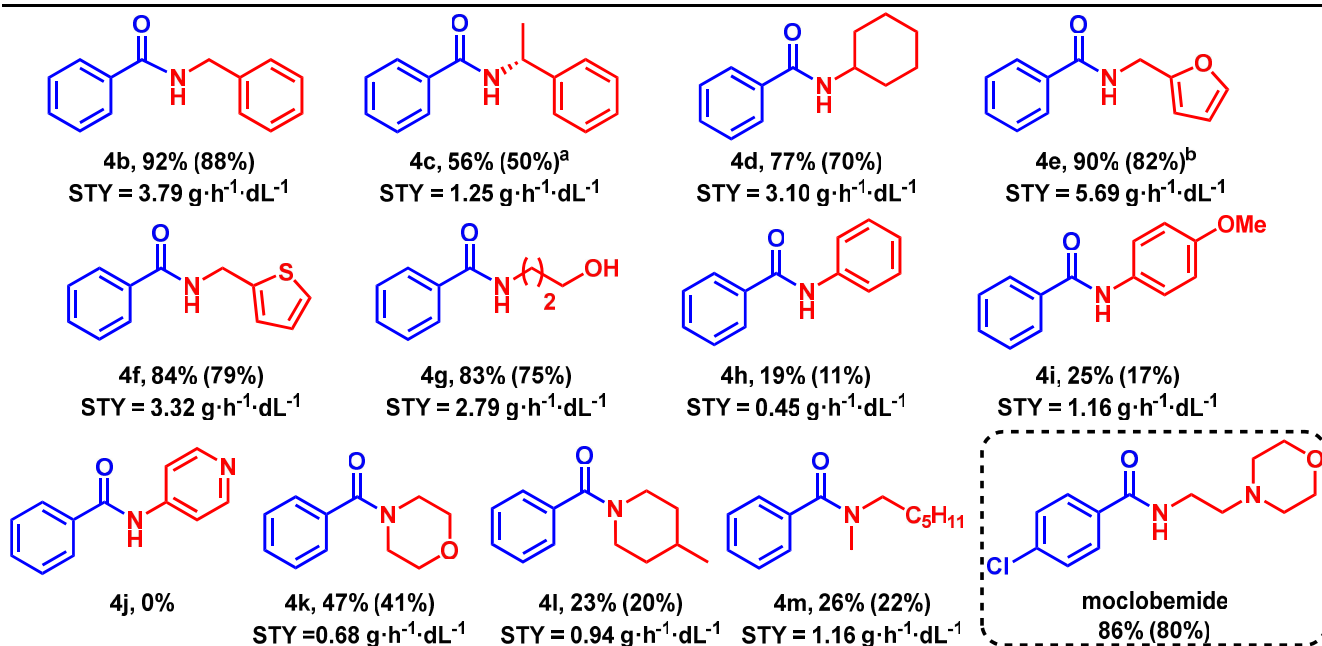
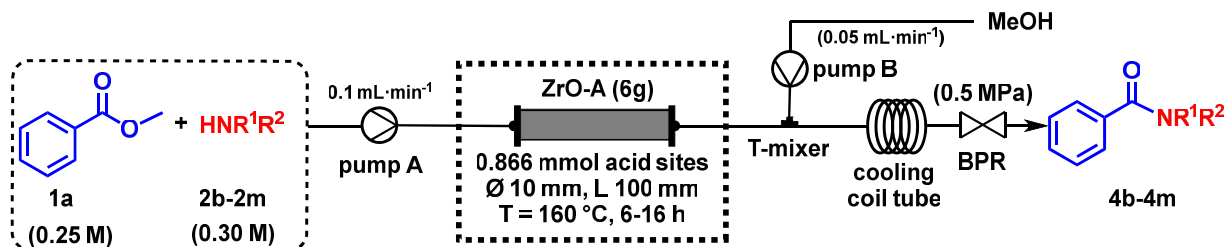


<sup>a</sup> [1a] = 0.4 M, [2a] = 0.5 Mで反応を実施。詰まり防止用のメタノールは使用せず <sup>c</sup> エチルエステルを使用

<sup>d</sup> 原料1oは0.6 M、エナンチオマー純度>99% eeのものを使用。生成物のエナンチオマー純度は97% ee

9

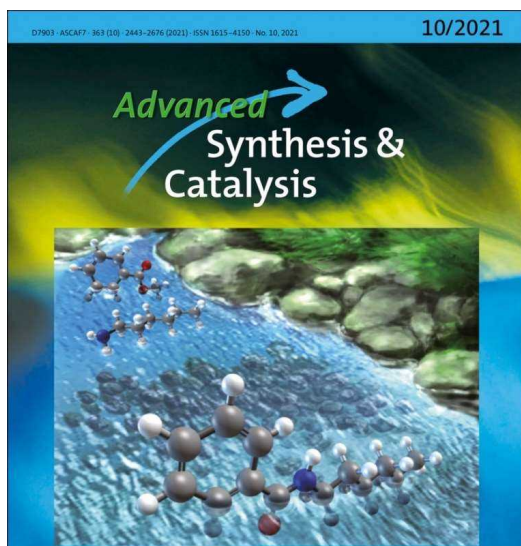
# 基質一般性 (2)



<sup>a</sup> エナンチオマー純度>99% eeのものを使用。生成物のエナンチオマー純度は>99% ee <sup>b</sup> [1a] = 0.4 M, [2e] = 0.48 M.

医薬品 (Moclobemide: MAO阻害薬(抗うつ作用等)) の連続合成を達成

- 非晶質のジルコニアが良好なアミド化反応の触媒
- 連続フロー形式で反応を実現、140時間もの連続運転に成功
- 良好な基質一般性を確認、医薬品合成にも応用可能



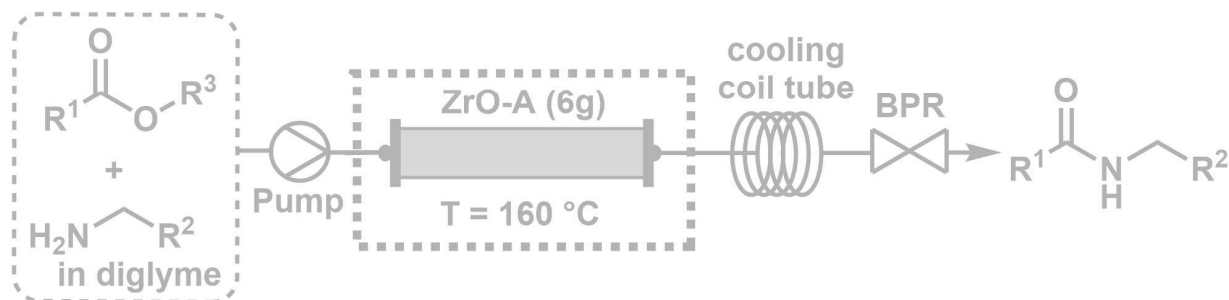
Rashed, M. N.; Masuda, K.; Ichitsuka, T.; Koumura, N.; Sato, K.; Kobayashi, S. Zirconium Oxide-Catalyzed Direct Amidation of Unactivated Esters under Continuous-Flow Conditions. *Adv. Synth. Catal.* 2021, 363 (10), 2529-2535.

<https://doi.org/10.1002/adsc.202001496>.

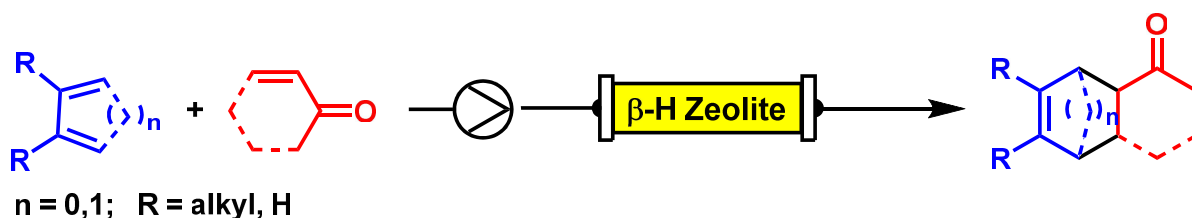
- *Front cover*
- *Highlighted by Synfacts*

11

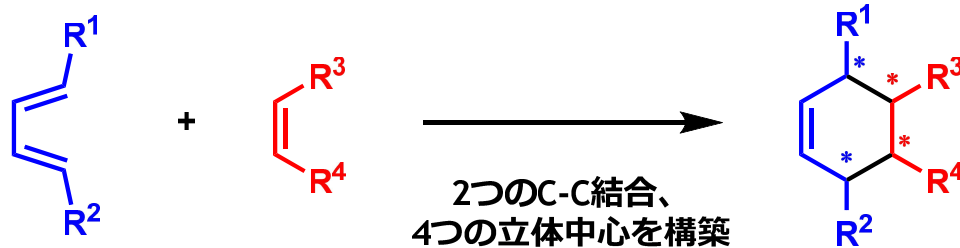
## 1. 酸化ジルコニウム触媒を用いた エステルの連続フローアミド化反応の開発



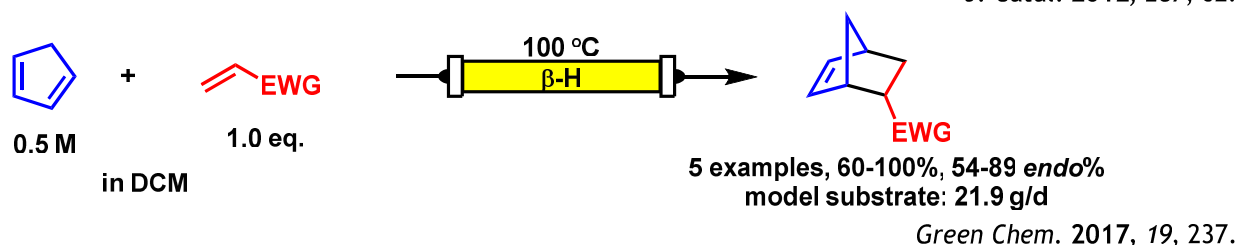
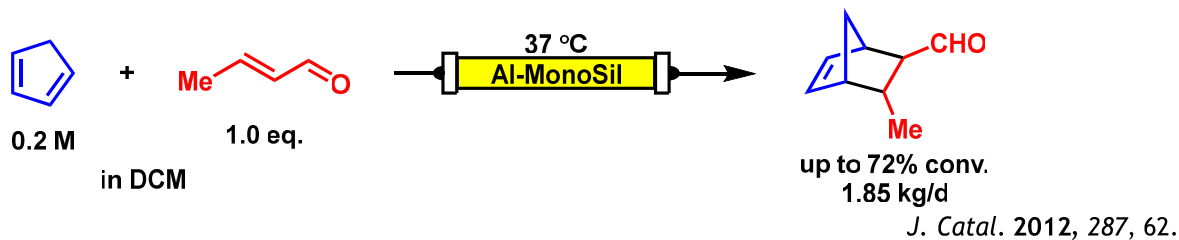
## 2. ゼオライト触媒を用いた 連続フローDiels-Alder反応の開発



12

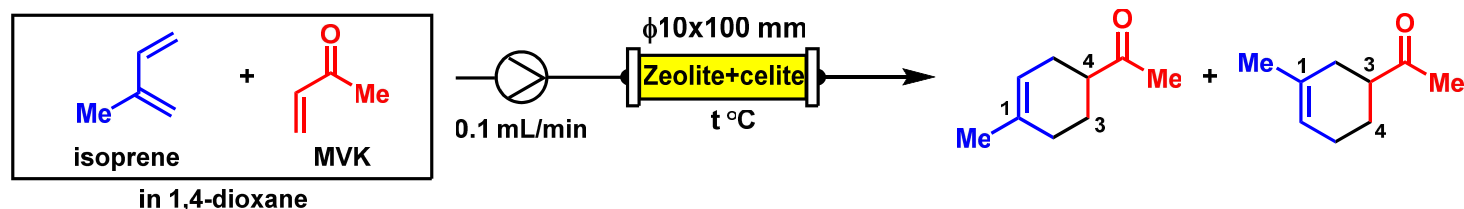


## Type IV 形式におけるDiels-Alder反応の例



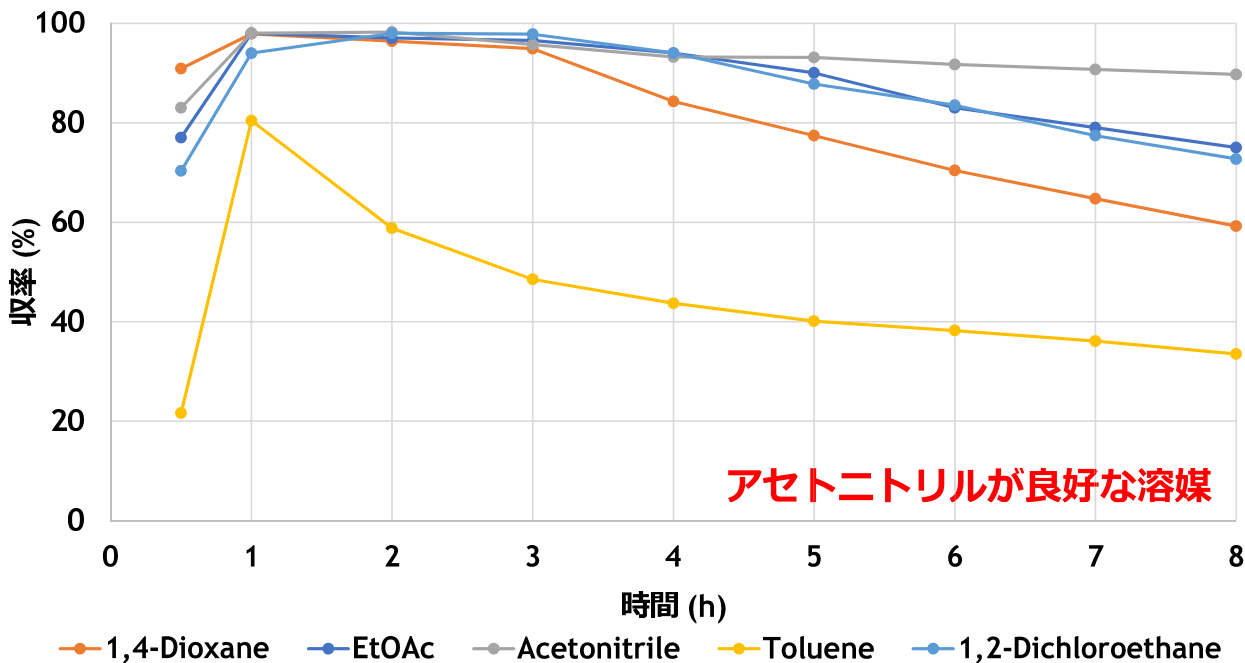
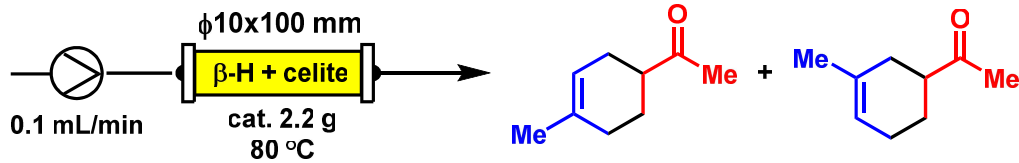
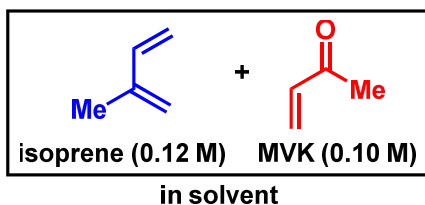
## 活性化されていないジエン類への適用が課題

## 触媒検討

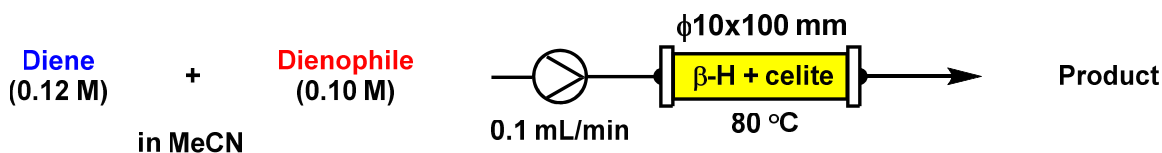


Entry	ゼオライト <sup>a</sup>	Si/Al	触媒量 <sup>b</sup> (mmol)	Isoprene (M)	MVK (M)	温度 (t °C)	収率 <sup>c</sup> (%)	選択性 (1,4-/1,3-)
1	-	-	-	0.12	0.1	70	-	-
2						70	61-72	95:5
3				0.12	0.1	80	70-72	95:5
4	350HUA (Y-1)	10	3.3			100	68-71	95:5
5				0.22	0.2	80	64-92	95:5
6				0.42	0.4	80	64-73	95:5
7	320HUA (Y-2)	5.5	2.4	0.22	0.2	80	74-64	93:7
8	341NHA (Y-3)	7	5.6	0.22	0.2	80	52-63	95:5
9	931HOA (b-H)	28	2.6	0.22	0.2	80	70-98	95:5

<sup>a</sup>ゼオライトとセライトを混合して使用; <sup>b</sup>酸点はNH<sub>3</sub>-TPD分析によって決定; <sup>c</sup>4-16 hにおけるGC収率。メシレンを内部標準として決定

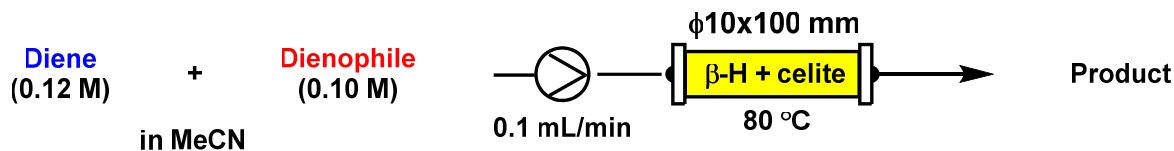


# 基質一般性検討(1)



Entry	Diene	Dienophile	Main Product	Entry	Diene	Dienophile	Main Product
1 <sup>a</sup>			 96%, 3.8 g/day 1,3-/1,4- = 95:5	6			 71%, 1.6 g/day
2			 70%, 2.3 g/day	7			 73%, 2.5 g/day
3			 77%, 2.0 g/day	8			 72%, 2.0 g/day
4			 89%, 2.3 g/day	9			 82%, 2.1 g/day
5			 76%, 1.8 g/day				

Catalyst : beta-H zeolite (2.2 g, 2.4 mmol of acid site) + celite  
 Isolated yield of 4-16 hours' fractions.  
<sup>a</sup>Use MVK (0.20M) and isoprene (0.22 M).

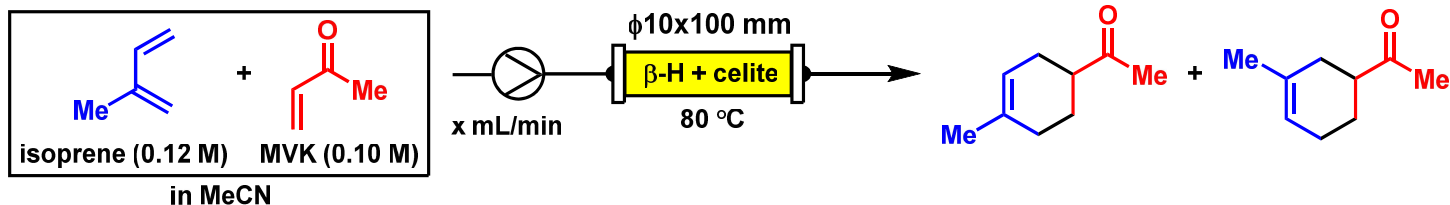


Entry	Diene	Dienophile	Main Product	Entry	Diene	Dienophile	Main Product
1			 68%, 2.0 g/day	4			 78%, 1.5 g/day endo/exo = 98/2
2			 84%, 3.0 g/day	5 <sup>a,b</sup>			 81%, 2.6 g/day endo/exo = >99/1
3 <sup>b</sup>			 62%, 2.1 g/day	6 <sup>a</sup>			 85%, 2.2 g/day endo/exo = >99/1
				7 <sup>a</sup>			 88%, 2.1 g/day endo/exo = >99/1

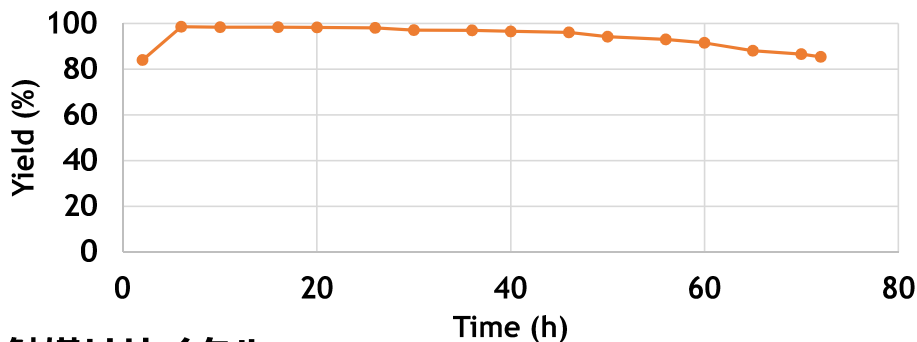
Catalyst: β-H zeolite (2.2 g, 2.4 mmol of acid site) + celite; isolated yield of 4-16 hours' fractions.

<sup>a</sup>Diene and dienophile were pumped separately. <sup>b</sup>Room temperature.

## 長時間運転と触媒の再使用検討



### 長時間運転



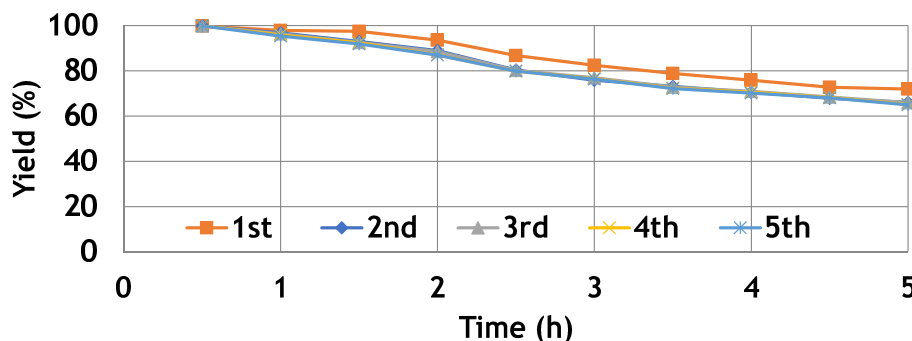
流速: 0.5 mL/min

運転時間: >72 h

STY = 1.93 Kg/dm<sup>3</sup>·day

TON<sup>a</sup> = 116

### 触媒リサイクル



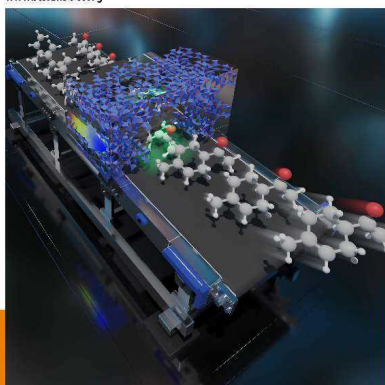
流速: 2.0 mL/min

単純な再焼成プロセスにより少なくとも5回の繰り返し使用が可能

- ゼオライト触媒により非活性化ジエンのDiels-Alder反応を実現
- 連続フロー形式にて72時間以上の連続運転に成功
- 簡便な焼成プロセスにより触媒の再利用が可能

## ASIAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY

www.AsianJOC.org



1/12  
2023

Masuda, K.; Agalave, S. G.; Chen, W.; Onozawa, S.; Shimada, S.; Sato, K.; Kobayashi, S. Continuous-flow Diels-Alder Reactions of Unactivated Dienes over Zeolitic Catalysts. *Asian J. Org. Chem.* **2023**, *12* (1), e202200382. <https://doi.org/10.1002/ajoc.202200382>.

- *Front cover*

## 今後の研究計画

- アミド化・Diels-Alder反応ともに、②と連携し触媒の劣化要因を突き止めた上で、より長時間の連続運転を実現する。また、得られた各種パラメーターをもとに反応の大スケール化を実施する。
- ③と連携し、アミド化反応・Diels-Alder反応の各種合成パラメーターを反応経路設計に応用する。またこれらの反応を鍵として含む多段階フロー反応による有用化合物合成を実現する。

## 謝辞

触媒の一部は、触媒学会、第一稀元素化学工業(株)、東ソー(株)よりサンプルとしてご提供いただきました。  
本研究は、NEDOプロジェクト「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」の一環として遂行されました。

「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」  
中間成果報告会

# 連続から連結へ — 不均一系触媒フロー反応がつなぐ 未来型化学品生産

石谷 暖郎

東京大学大学院理学系研究科



2

## プロジェクトにおける東京大学グループの取組み

### ■ 研究目的

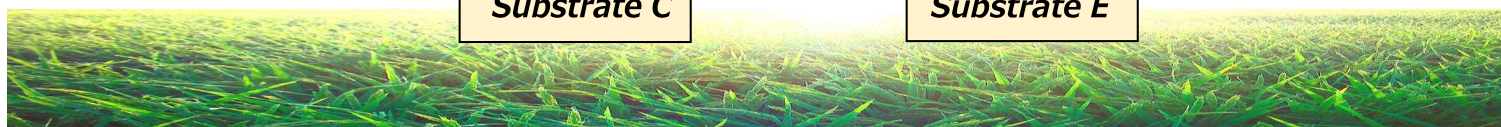
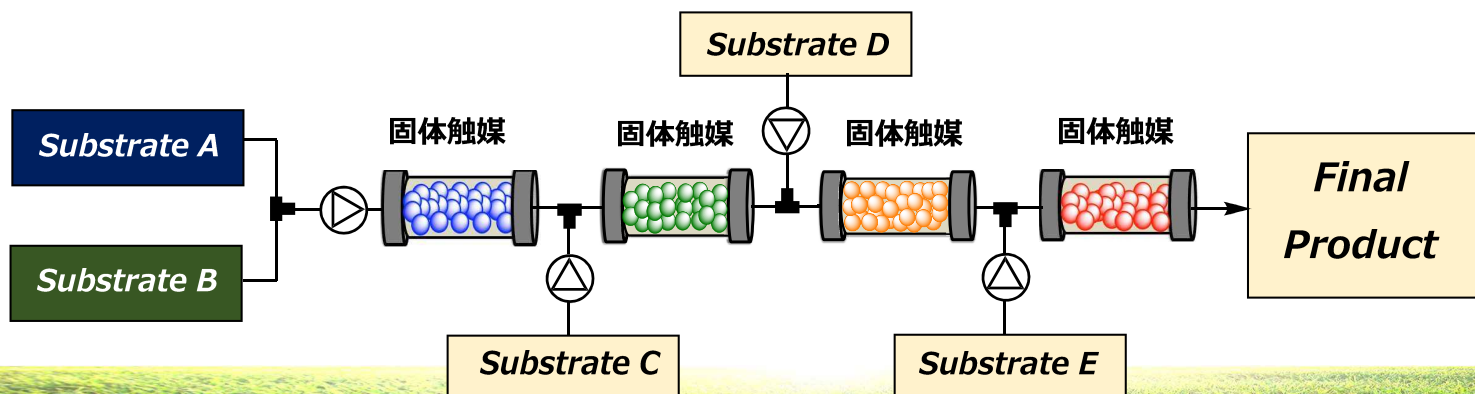
- 付加・縮合を基軸とした基幹5反応中心の触媒フロー反応の開発



- 高い性能を発揮する高機能不均一系触媒の開発・評価



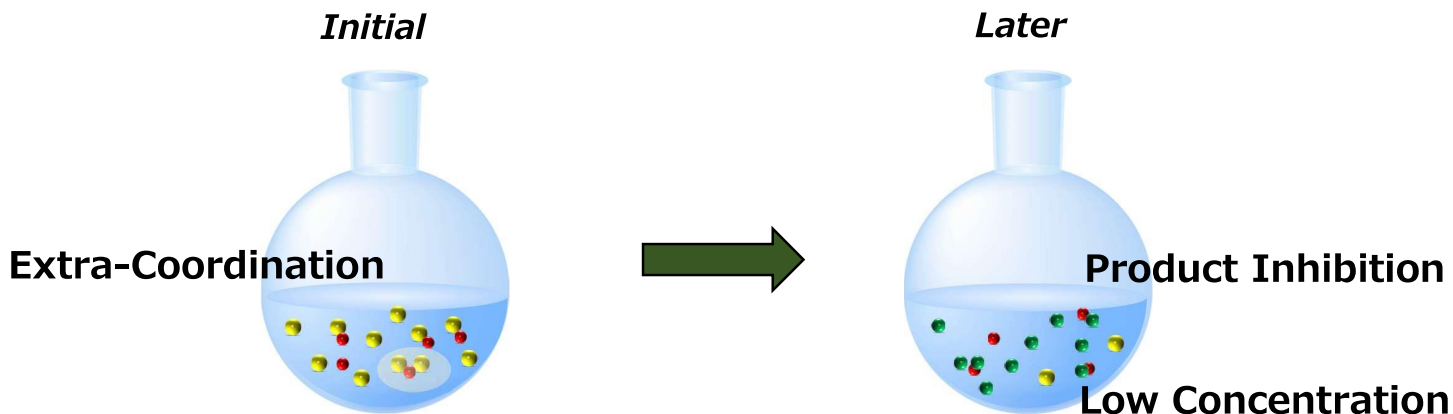
- 不均一系触媒フロー反応の連結 (*Sequential Flow*)



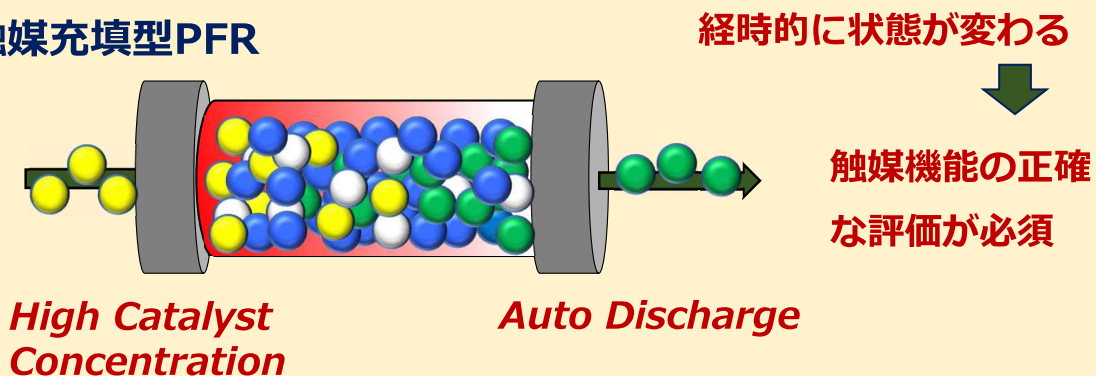


# 不均一系触媒を用いるフロー反応

## ■ 一般的な触媒反応（均一系・不均一系）バッチでの使用

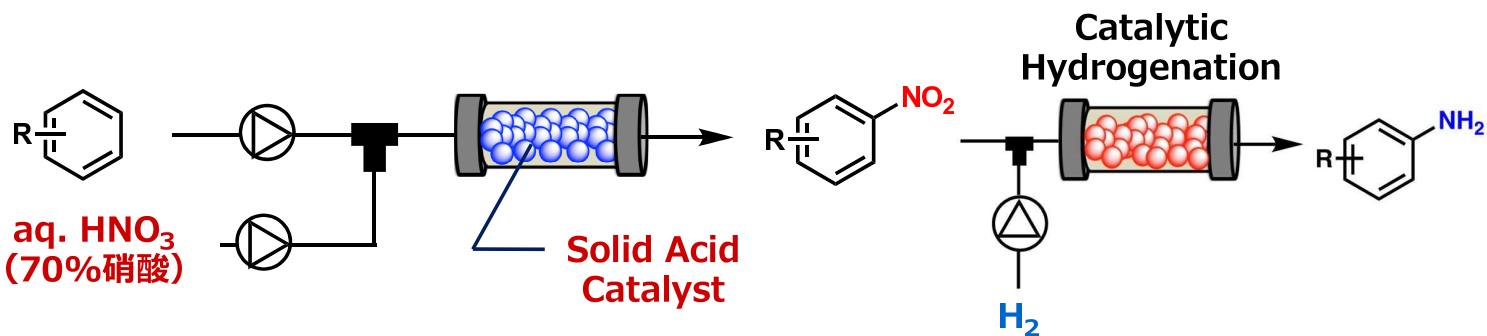


## ■ 不均一系触媒充填型PFR



研究成果

# フロー芳香族ニトロ化反応と触媒評価



## ■ 連続フローニトロ化：安全面でアドバンテージ.

NO<sub>2</sub>水素化と組み合わせ様々な含窒素化合物へ誘導可能  
依然として混酸の使用に依存



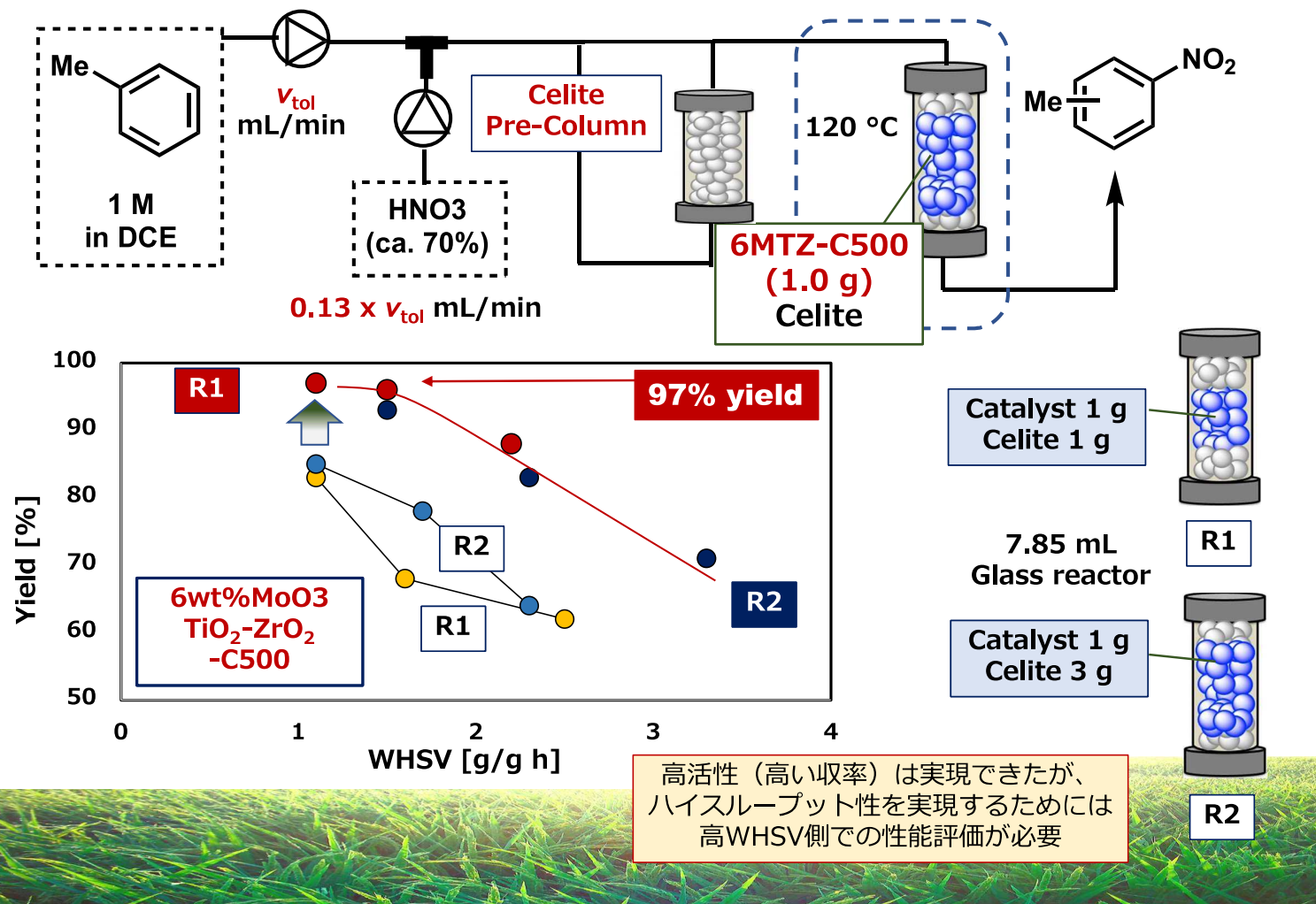
最適な固体酸触媒の活用による硝酸水溶液（70%硝酸）を用いたフローニトロ化

✓ 高活性 ✓ 高耐久性 ✓ ハイスループット性

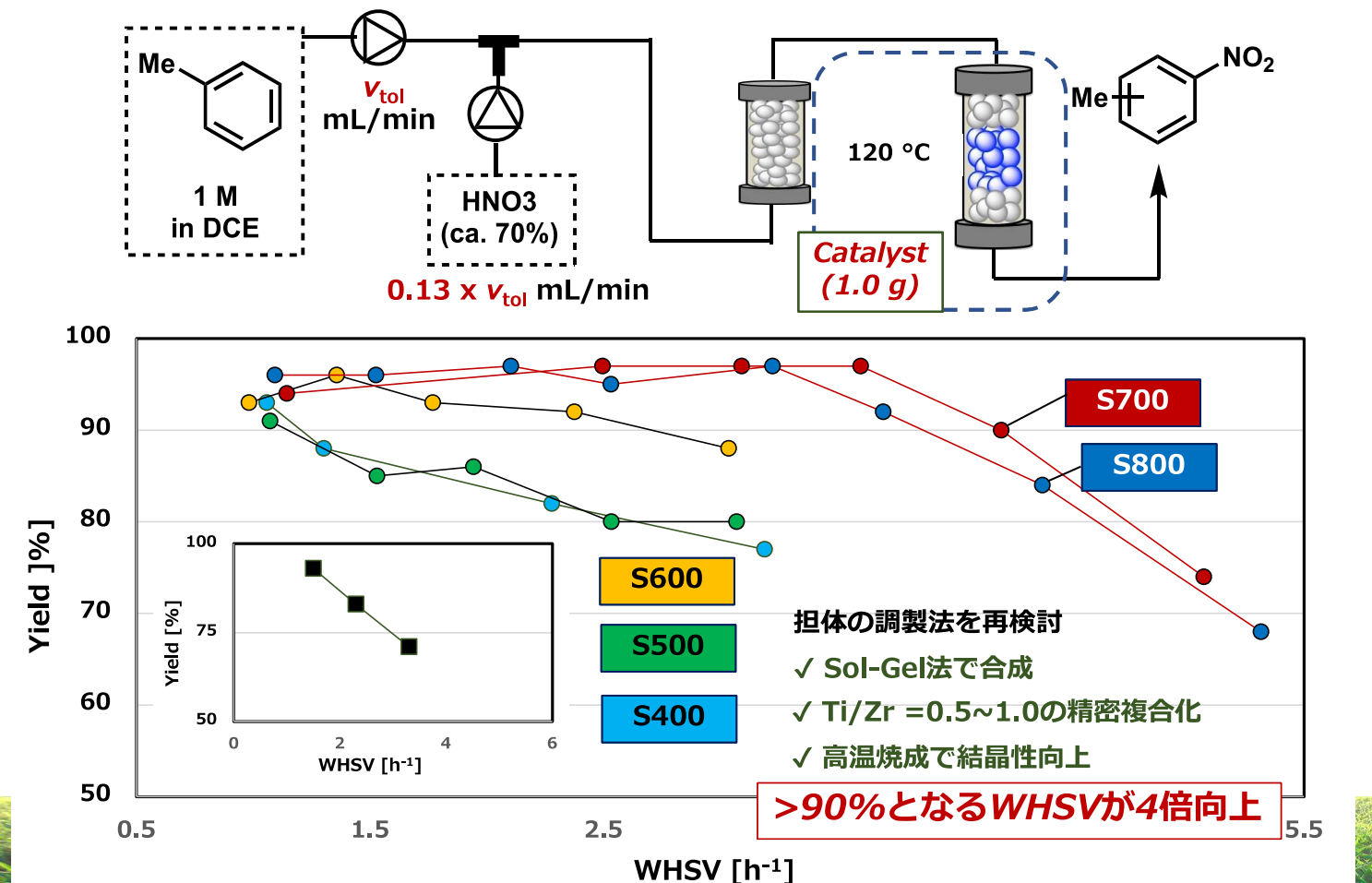
触媒の評価が重要



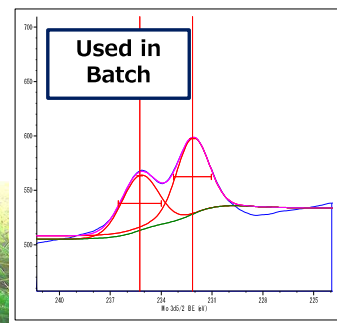
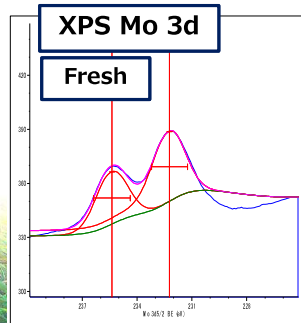
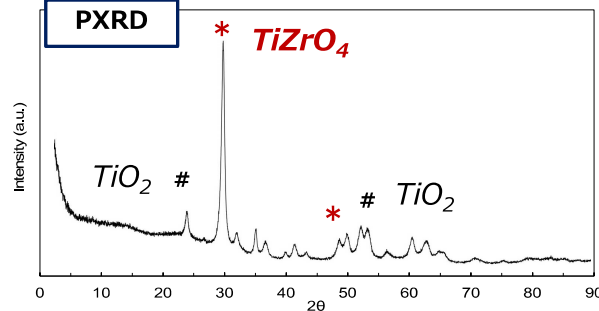
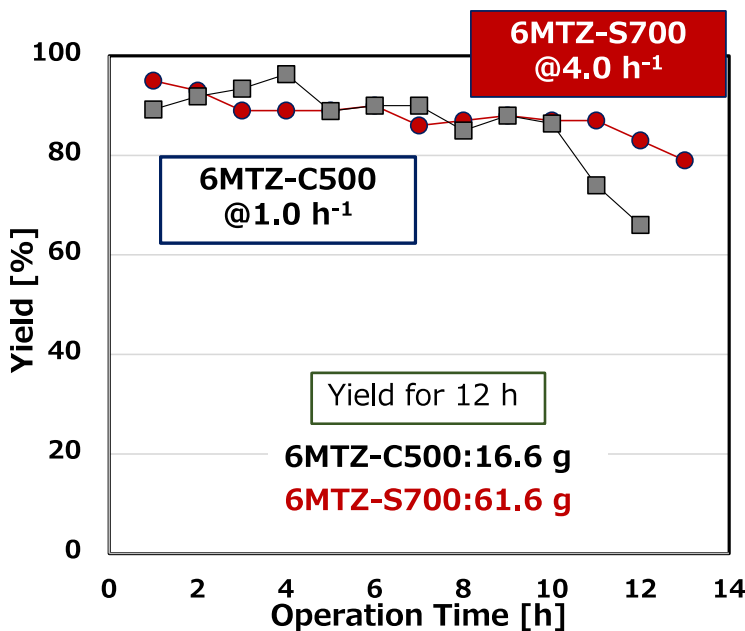
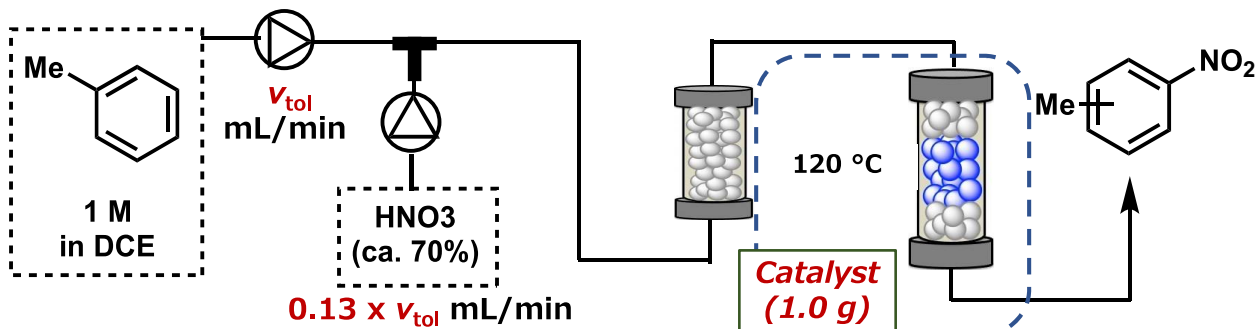
# フロー芳香族ニトロ化反応



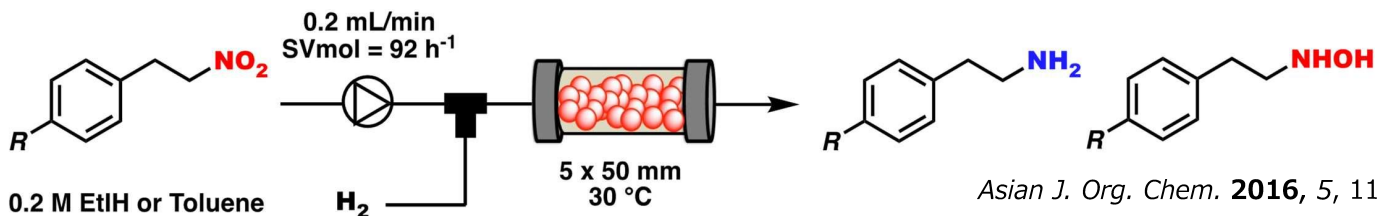
# ハイスループットニトロ化触媒の開発



# 触媒ターンオーバーの検証

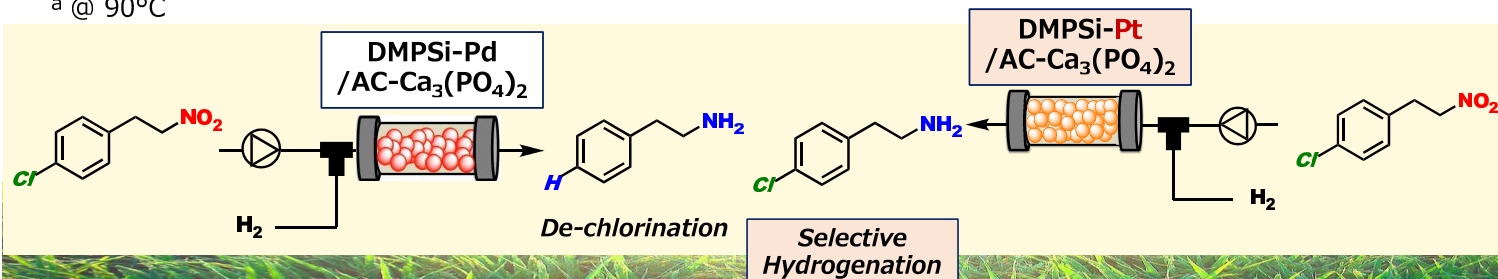


# フローニトロ基水素化触媒の開発



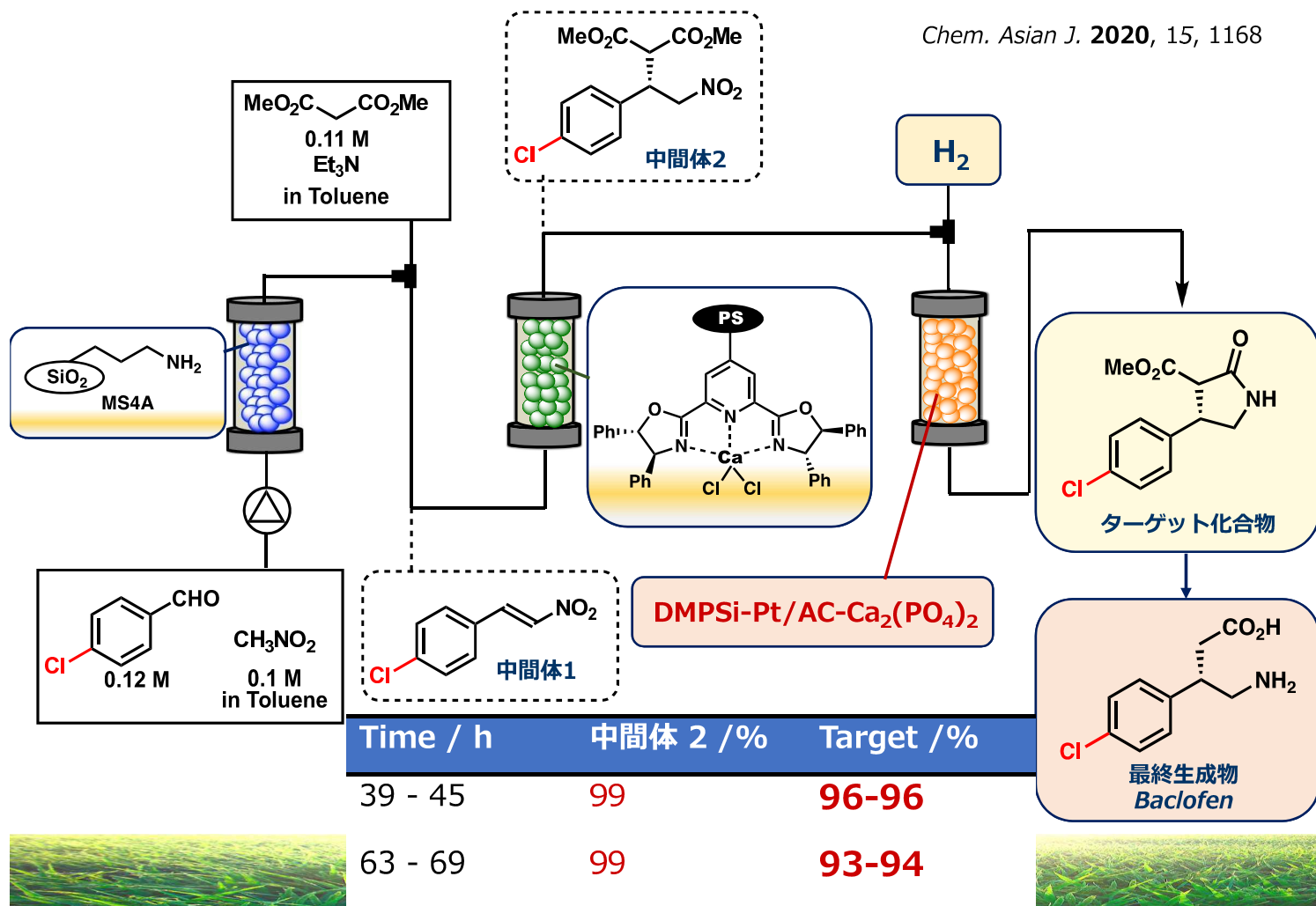
Catalysts	R	Conv. /%	Amine /%	-NHOH /%
Pd/C	H	>99	66	35
DMPSi-Pd/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	H	91	7	82
DMPSi-Pd/SiO <sub>2</sub>	H	80	22	54
DMPSi-Pd/Bone Charcoal	H	>99	quant.	<1
DMPSi-Pd/Bone Charcoal <sup>a</sup>	OMe	74	60	<1
DMPSi-Pd/AC-Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> <sup>a</sup>	OMe	>99	91	<1

<sup>a</sup> @ 90 °C

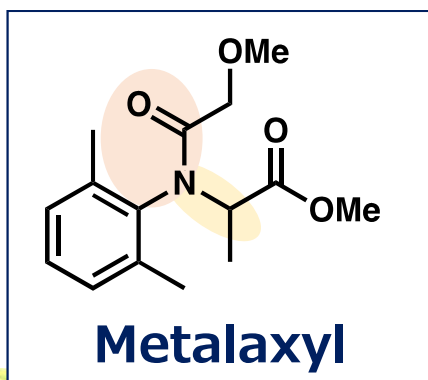
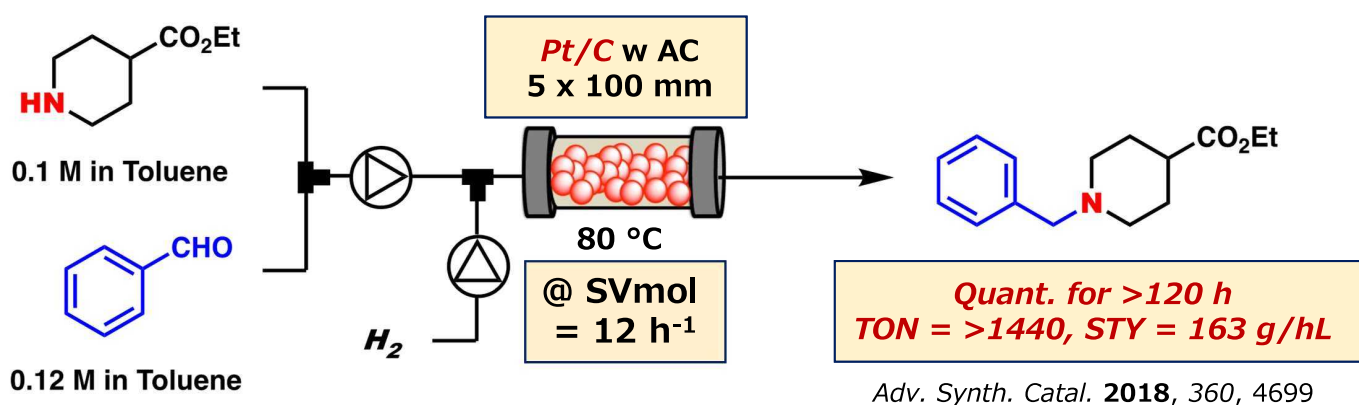


# フローニトロ基水素化を利用するAPIの連結合成

Chem. Asian J. 2020, 15, 1168

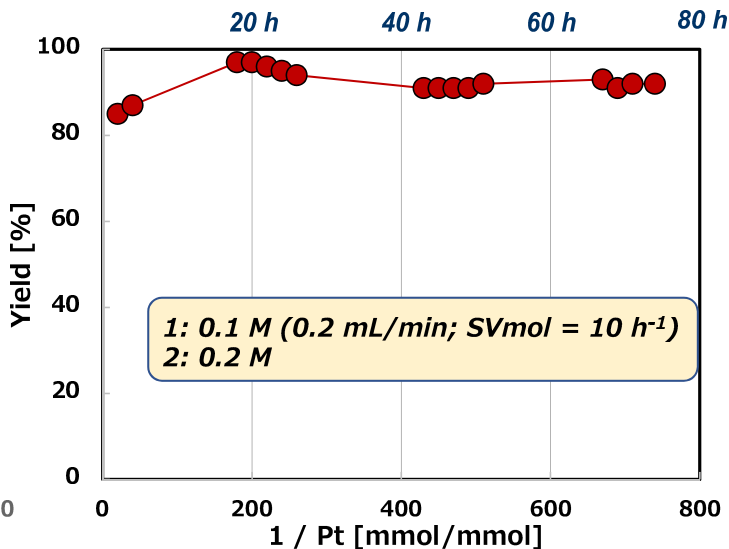
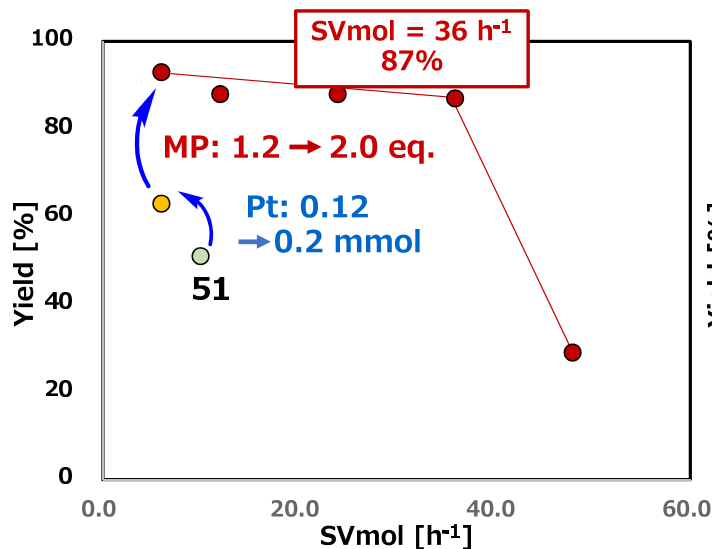
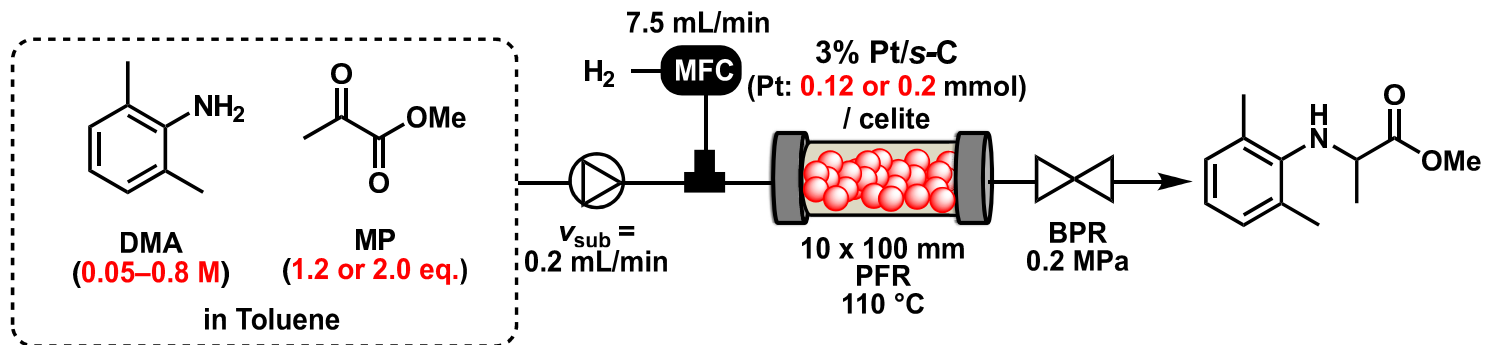


# フロー還元的アルキル化を利用する連結合成

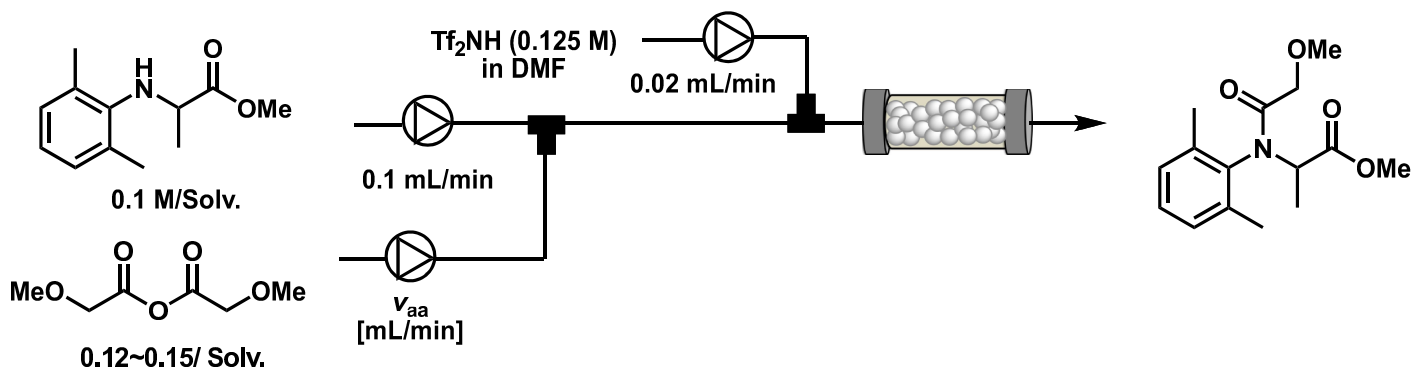


- A popular and important commercial **acyl alanine-type fungicide** widely used on controlling pythium in several crops.
- Several derivatives, Benalaxyl, Furalaxyl, and Ofurace, are also important pesticides in all over the world.

# フロー還元的アルキル化の最適化



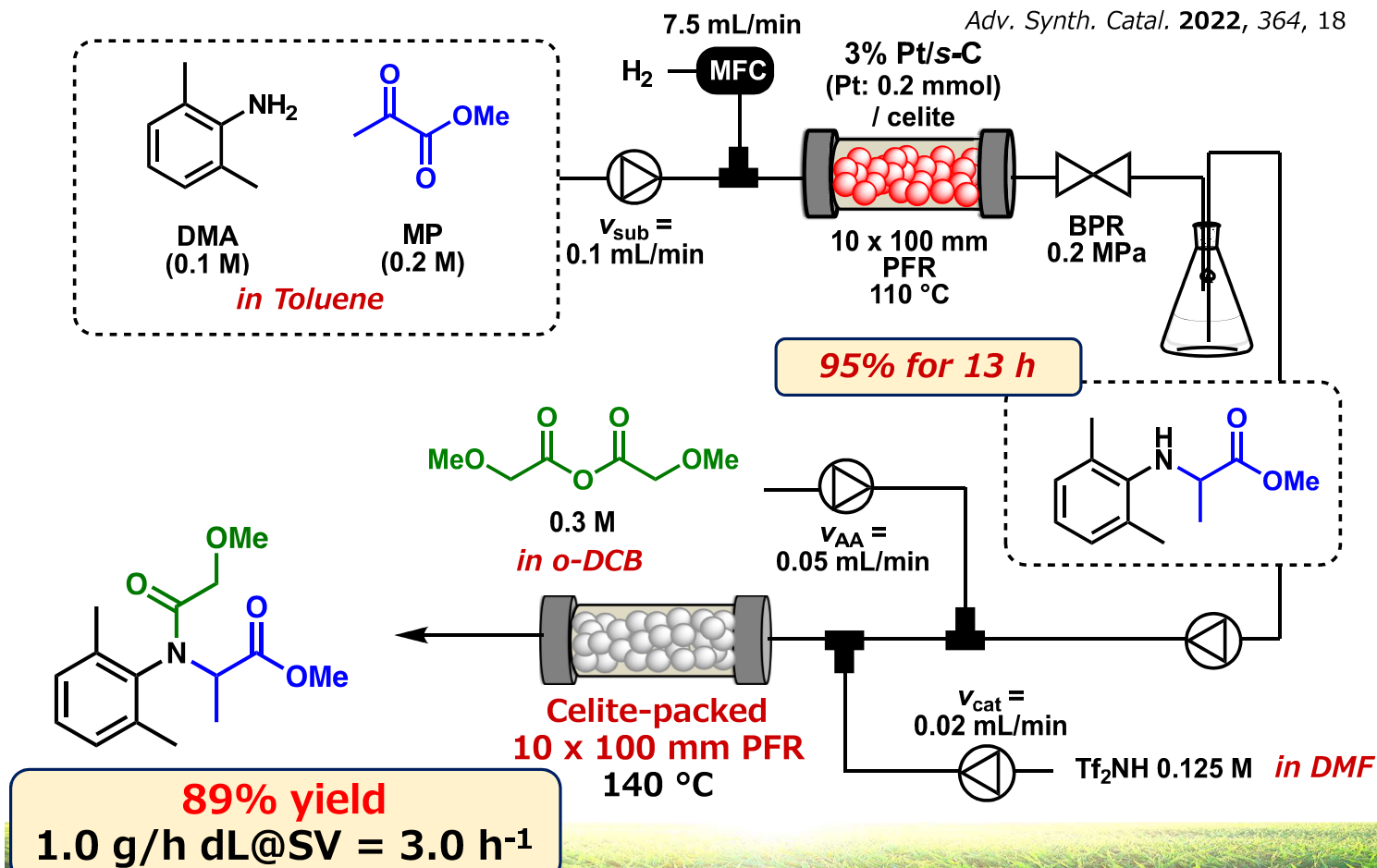
# フローアミド化 (均一系) の最適化



Solvent for Amine	Acid Anhydride			Temp. [°C]	Yield [%]
	eq.	Solvent	v <sub>aa</sub> [mL/min]		
xylene	1.2	xylene	0.08	140	40
toluene	1.2	o-DCB	0.05	140	80
toluene	1.2	o-DCB	0.05	150	74
<b>toluene</b>	<b>1.5</b>	<b>o-DCB</b>	<b>0.05</b>	<b>140</b>	<b>97</b>

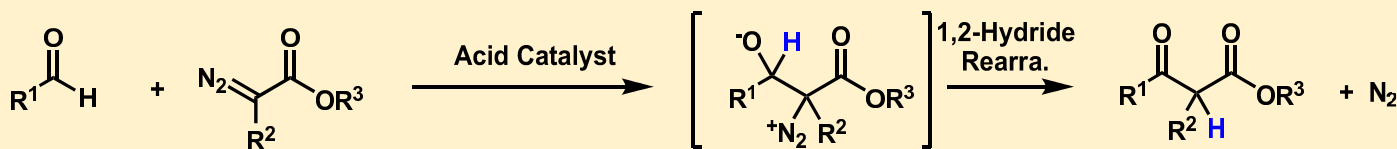
## アルキル化-アミド化連結反応

Adv. Synth. Catal. 2022, 364, 18

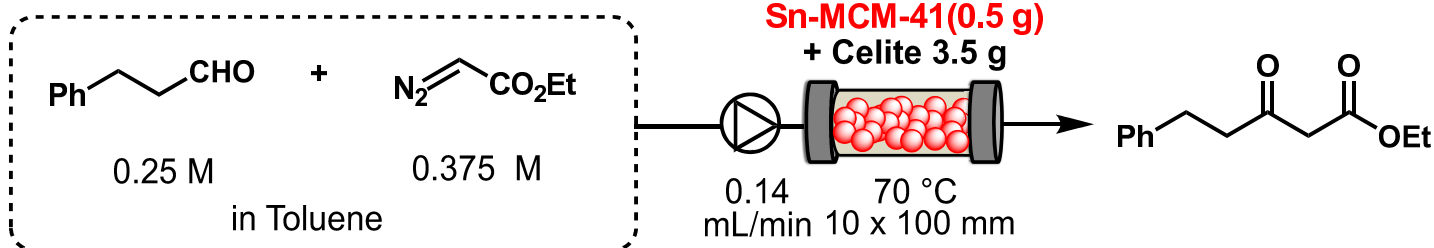


## β-ケトエステルの連続フロー合成

Roskamp反応 : Claisen縮合同等反応



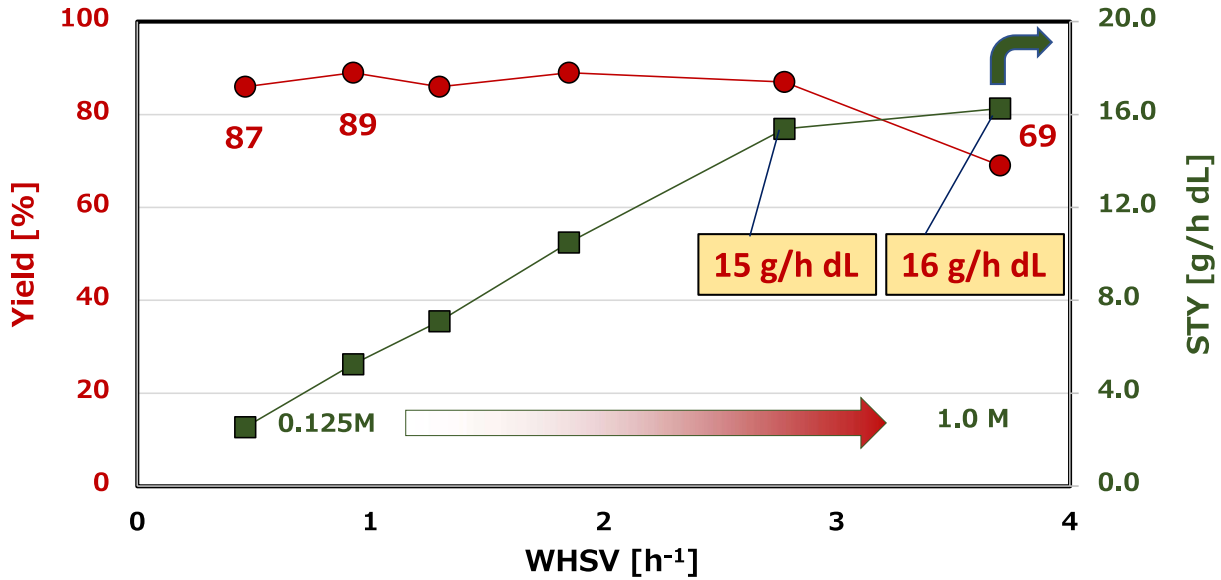
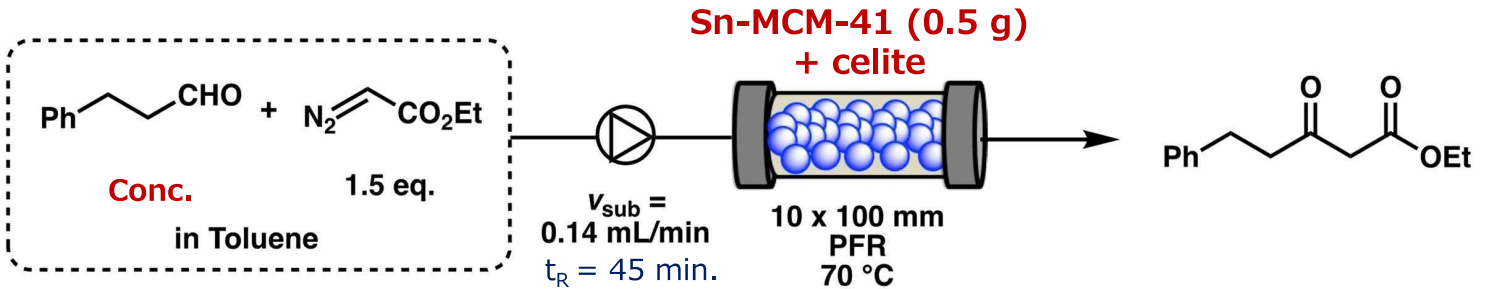
固体酸触媒C-C結合生成、脱窒素プロセスであり、高フロー適合性



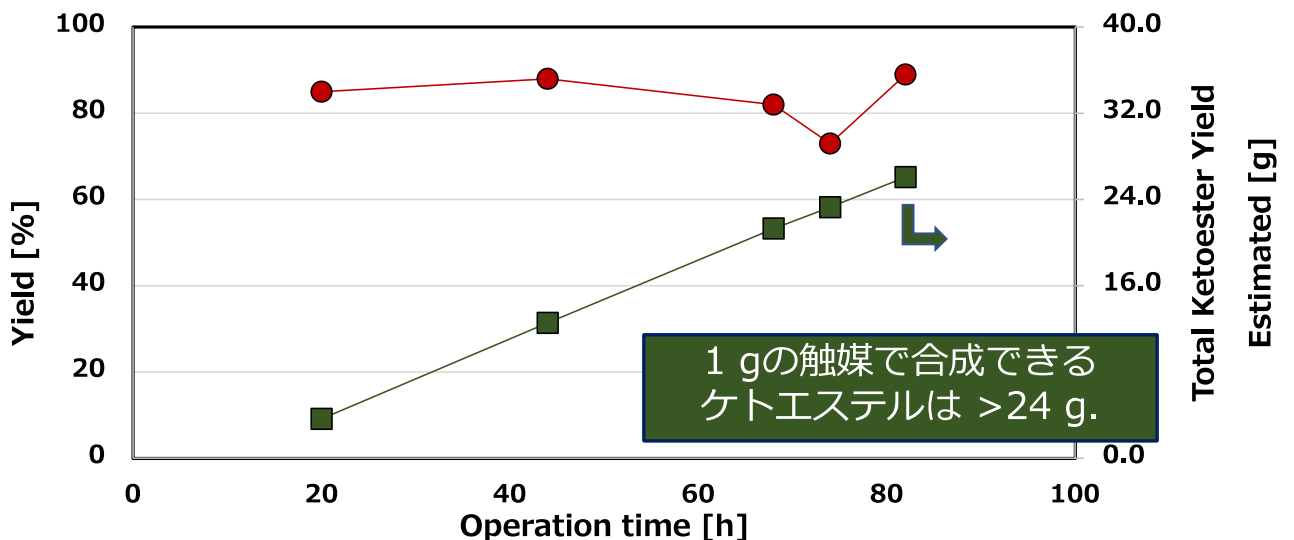
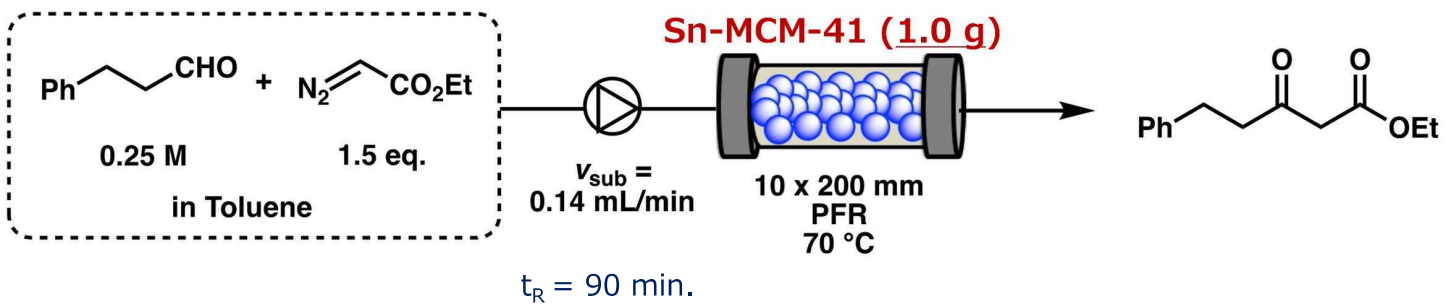
Si/Sn <sup>a</sup>	Yield [%] <sup>b</sup>	Si/Sn <sup>a</sup>	Yield [%] <sup>b</sup>
200	81	50	89
100	86	50 @90 °C	83
25	84	50 @110 °C	88

<sup>a</sup> Sn/Si ratio in preparation step. <sup>b</sup> Isolated yield from eluent collected at 0.25–0.75 h.

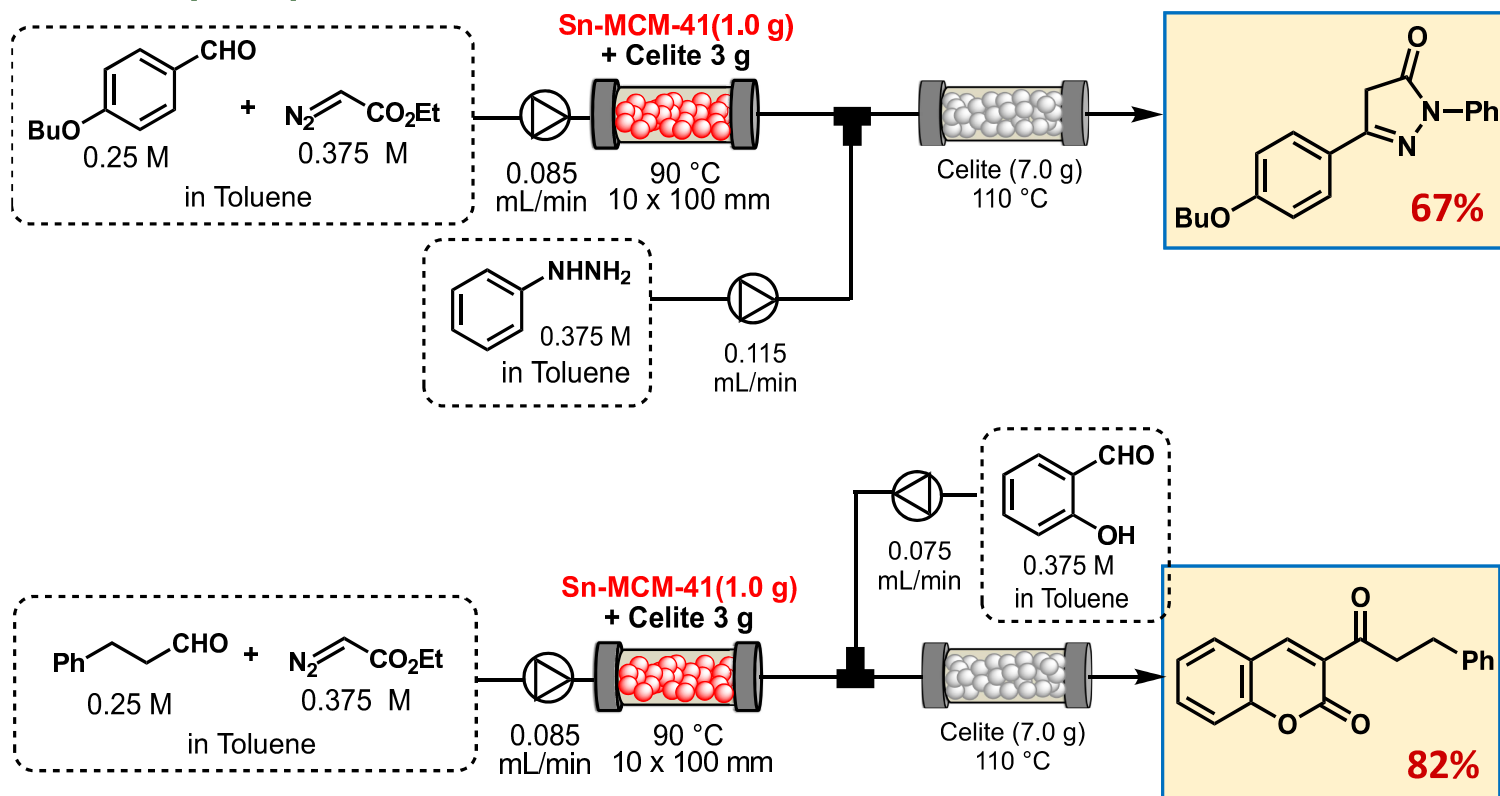
# フローRoskamp反応：ハイスループット性の検証



# フローRoskamp反応：触媒ターンオーバーの検証

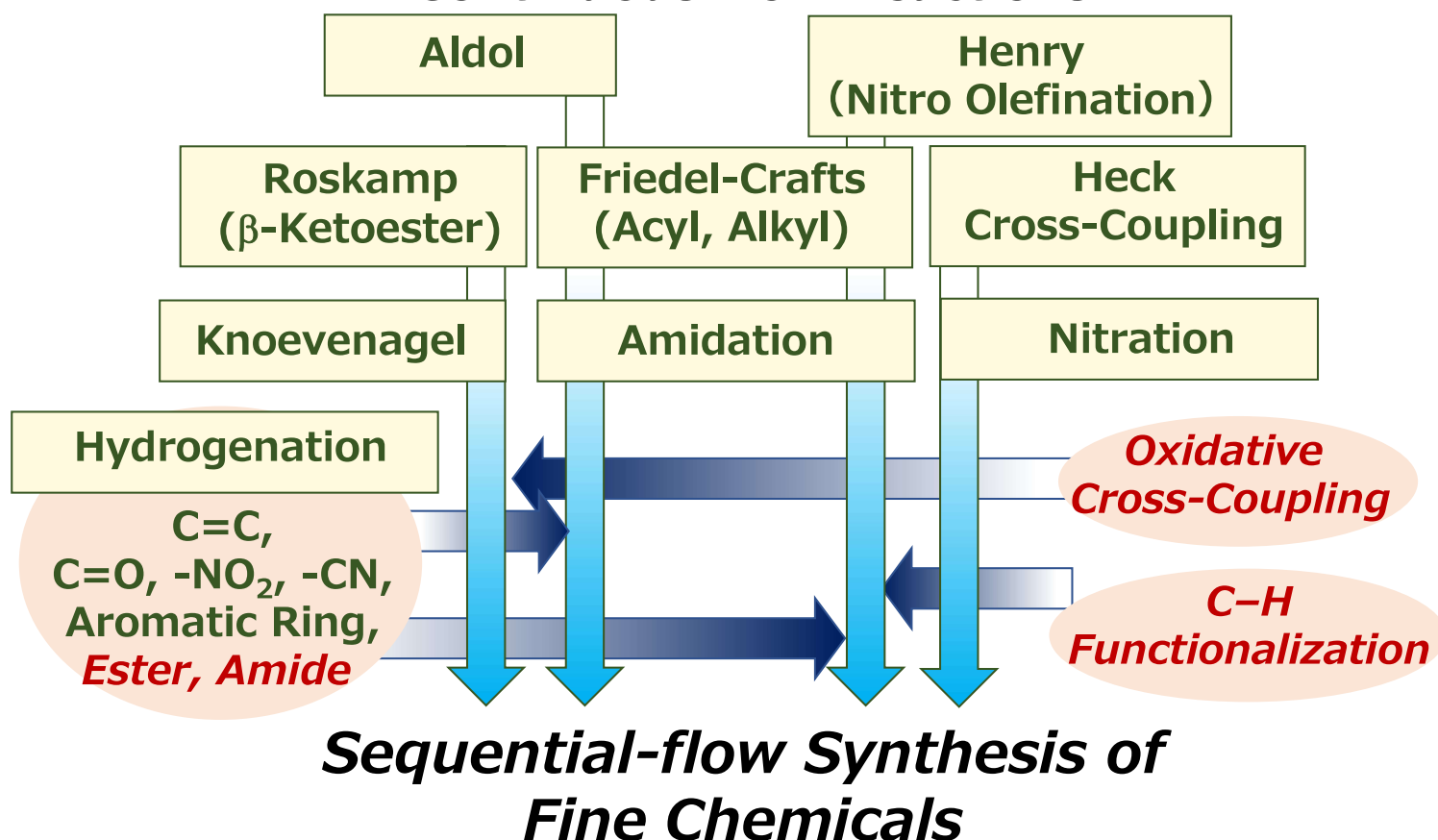


## Two-step Sequential-flow Reactions



## 今後の研究開発計画

## Continuous-flow Reactions



Acknowledgement :

本研究はNEDO「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」委託事業として実施しました。



「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」  
中間成果報告会

触媒のリーチング評価のための  
微量金属分析技術の開発  
(研究開発項目①-II-d.)

○榎納好岐<sup>1</sup>、松尾浩喜<sup>2</sup>、増田光一郎<sup>1</sup>、小野澤俊也<sup>1</sup>、  
中里哲也<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>産業技術総合研究所、<sup>2</sup>クミアイ化学工業株式会社)

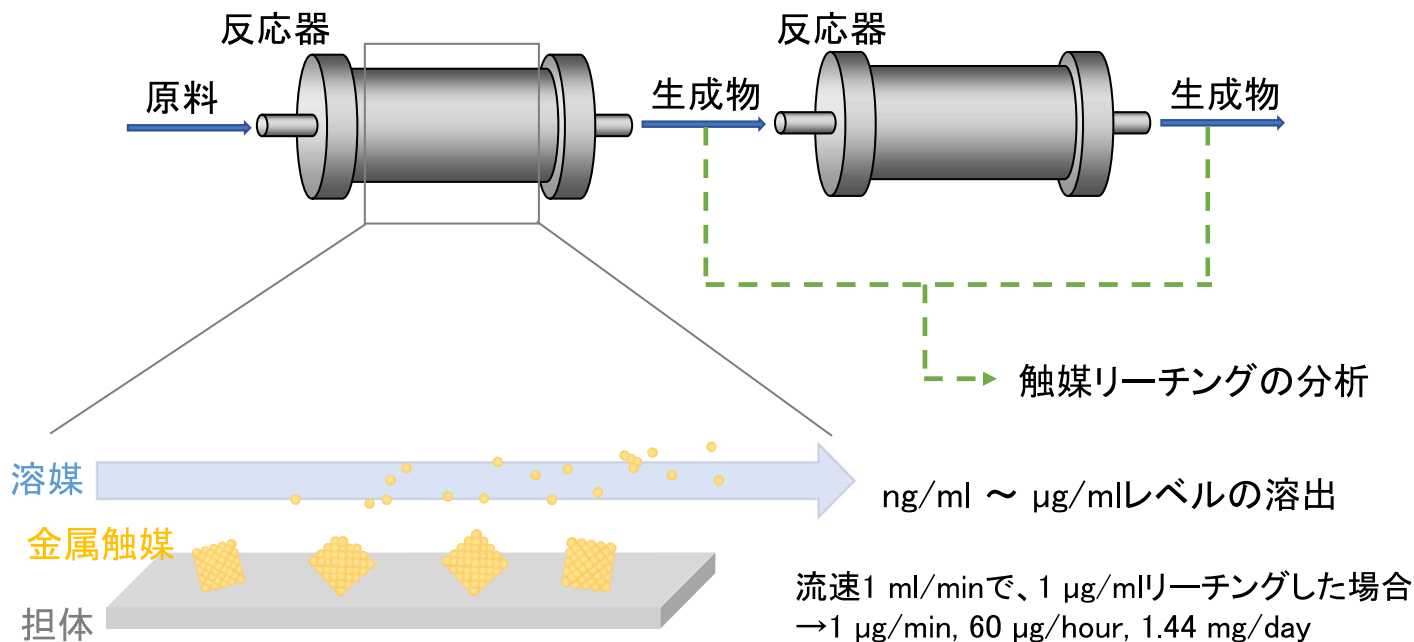
PJ内での研究の位置づけと研究内容

	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
①高効率反応技術の開発 I 反応・新触媒の開発		不均一系触媒の開発		反応連続化の検討				
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		反応器モジュールの開発		モニタリング技術の開発		スケールアップ検討		
②連続分離精製技術の開発		分離精製モジュールの開発				スケールアップ検討		
③合成プロセス設計技術の開発				合成経路探索技術の開発	触媒最適化設計技術の開発	合成経路候補の高速検証技術及び生産装置設計への適用技術の開発	プロセスシミュレーションと実験データの連携による生産装置設計技術の開発	
評価時期			中間評価		中間評価			事後評価

成分分析に有力な分析手法(光学分析、質量分析等)の組合せで、操作性と同時性を兼ね備えた迅速かつ高感度な分析技術を開発する。

1. 反応物・生成物等のモニタリング技術
2. 触媒など残留金属不純物のモニタリング技術

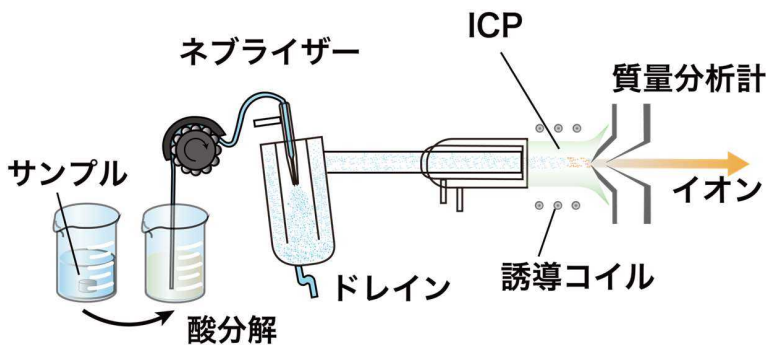
# 研究背景



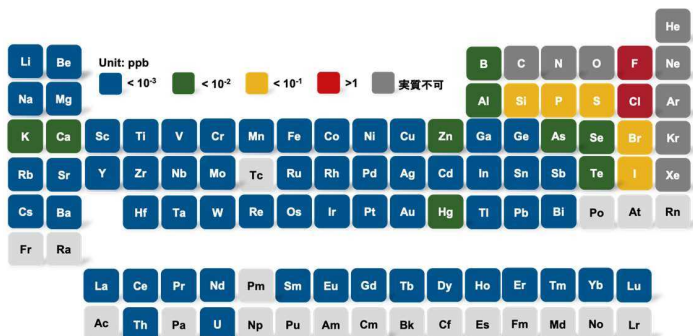
- ✓ 触媒の耐久性評価
- ✓ 生成物への混入監視

# 微量な金属の分析法

## 誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS)



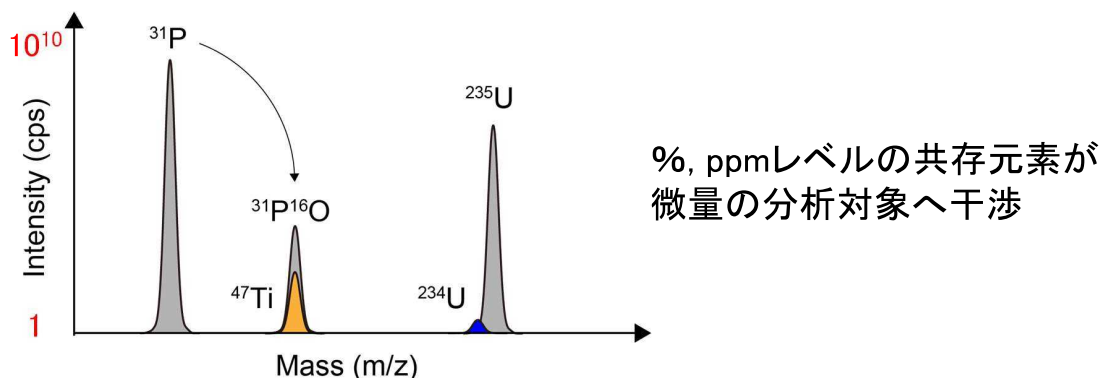
## ICP-MSによる水溶液分析の検出下限



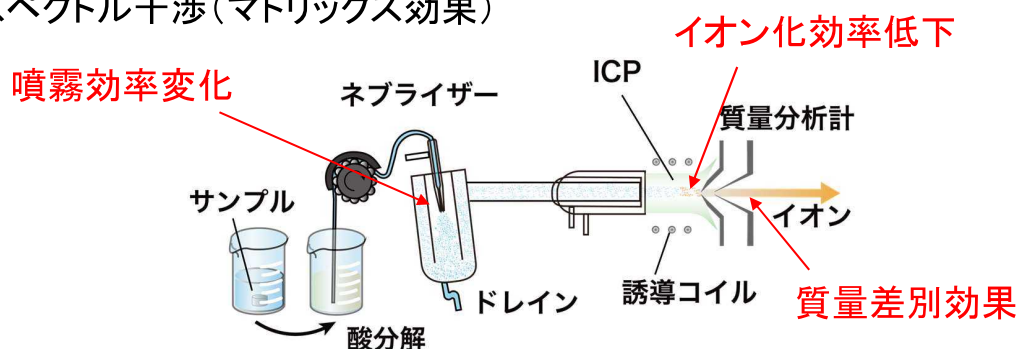
多元素をng/ml (ppb) レベルで分析可能

# ICP-MS分析における誤差要因

## スペクトル干渉



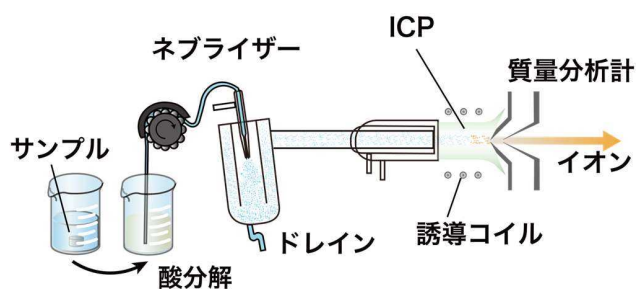
## 非スペクトル干渉(マトリックス効果)



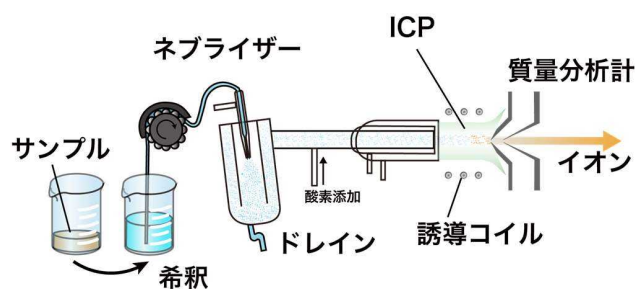
共存物質の除去、標準溶液との液性・マトリックス一致が重要

# 従来法の利点と欠点

## 従来法① 酸分解/ICP-MS



## 従来法② 有機溶媒希釈/ICP-MS



酸分解(有機物の除去)→希釈or濃縮→測定

- 高精度、高感度
- × 多元素分析、長時間(>2時間)、条件検討

溶媒希釈(マトリックスの希釈)→測定

- 迅速、オンライン化可能
- × 低感度、溶存状態が不安定、溶媒限定\*

\*Miyazaki et al., Anal. Chim. Acta, 1982

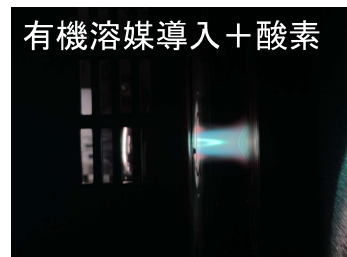
# ICP-MSへの有機溶媒導入

Compound	B.P. (°C)	Ease of introduction	Compound	B.P. (°C)	Ease of introduction
Methanol	64.7	×	Hexane	68.8	×
Ethanol	78.3	△	2-butoxyethanol	171.2	◎
Propanol	97.5	○	Dimethyl sulfoxide	189	◎
Isopropanol	82.4	○	Dioxan	101.4	×
Butanol	117.5	○	Chloroform	61.2	△
Hexanol	157.9	○	Carbon tetrachloride	76.7	◎
Ethyl acetate	76	×	Benzene	80.1	×
Butyl acetate	126.3	○	Toluence	110.8	△
Isobutyl acetate	118	○	Xylene	140.6	◎
Amyl acetate	148.8	○	Nitrobenzene	210.9	◎
Isoamyl acetate	142	○	Aniline	184.6	◎
Acetone	56.3	×	Pyridine	115.5	◎
MIBK	115.8	○	Benzyl alcohol	205.4	◎
Diisopropyl ketone	125	◎	Cyclohexane	80.8	×
Diisobutyl ketone	168	◎	Tributyl phosphate	180	◎
Acetylacetone	137	○	Water	100	◎
Acetic acid	117.8	◎			

Miyazaki *et al.*, *Anal. Chim. Acta*, 1982



水溶液導入



有機溶媒導入+酸素

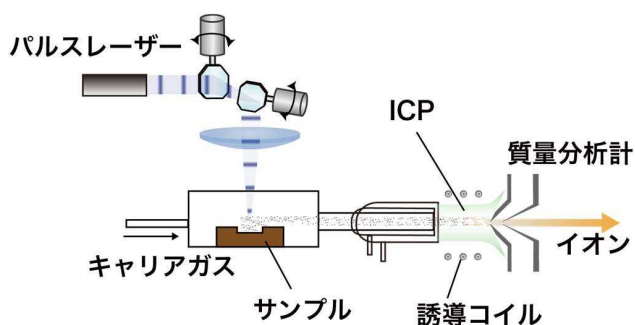


carbon deposit on sampler cone

Leclercq *et al.*, *Anal. Chim. Acta*, 2015

溶媒の制約及び導入条件の困難さから汎用的に使うことは困難

# 高速多点レーザーアブレーション-ICP-MS法



Makino *et al.*, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2019



<https://www.youtube.com/watch?v=ho2wnSuidgg>

反応液試料を乾燥・固体化→測定

- 高感度、迅速、多元素同時分析、有機物の除去
- × 現状ではオンライン化が困難

# 新規分析法の開発と性能評価

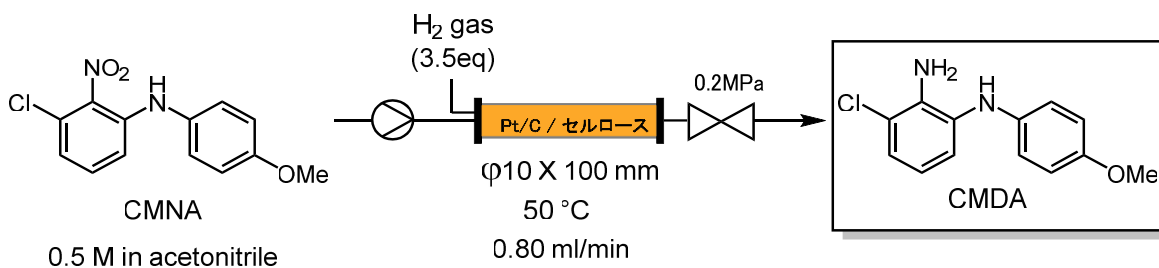
- 原理開発
- 分析性能の評価
- 定量性の実証(モデル試料を原理の異なる複数手法で分析しクロスチェック)

## 本発表

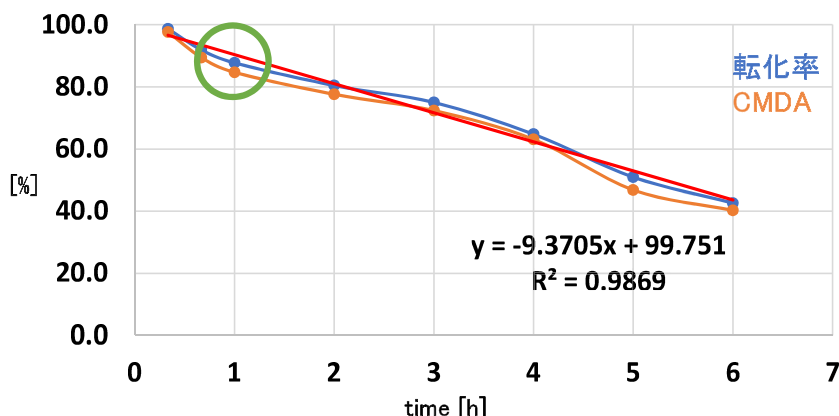
1. モデル試料について
2. 従来法① 酸分解/ICP-MS の検討
3. 従来法② 有機溶媒希釈/ICP-MS の検討
4. 開発法(LA-ICP-MS) について

## 分析を検討した合成系

Pt触媒を利用したフロー反応のモデル試料(クマイイ化学工業 松尾さん提供)



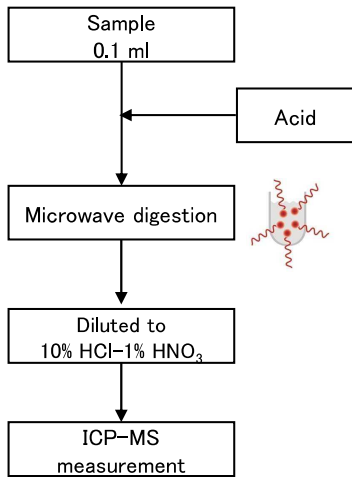
CMNA STAF-1M 5\*50mm \*5 転化率



1時間時に採取したものを  
モデル試料として利用

# 従来法① 酸分解/誘導結合プラズマ質量分析法の検討

## 分析フロー一例



## 酸分解の条件検討例

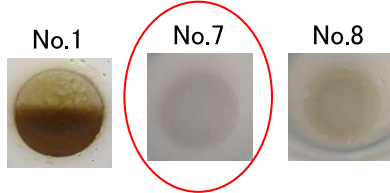
Ex.	サンプル量	HNO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	HCl	液量	分解*	Ptの添加回収率 @10 ppb
1	0.1 ml	23%	19%	0%	4 ml	×	-
2	0.1 ml	23%	4%	0%	4 ml	×	-
3	0.1 ml	15%	4%	0%	4 ml	×	-
4	0.1 ml	8%	4%	0%	4 ml	×	-
5	0.1 ml	6%	3%	6%	4 ml	○	-
6	0.1 ml	9%	0%	9%	4 ml	△	-
7	0.1 ml	8%	4%	0%	4 ml	○	-
8	0.1 ml	8%	4%	8%	4 ml	△	-
9	0 ml (添加回収試験)	8%	4%	0%	4 ml	○	101.0%

\*分解後 ○:透明 △:着色 ×:懸濁・固形物残留

分解前



分解後

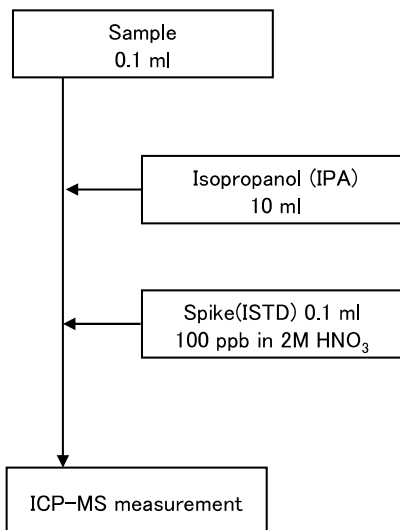


モデル試料  
定量値

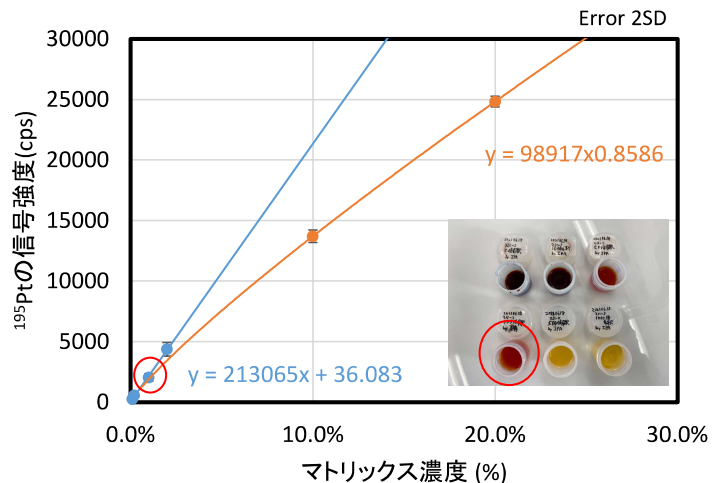
44.7 ng/ml (ppb)

# 従来法② 有機溶媒希釈/ICP-MSの検討

## 分析フロー一例



## 溶媒希釈倍率の検討



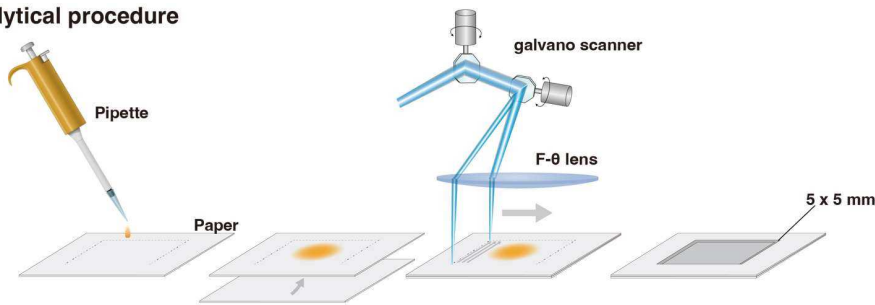
マトリックス濃度1%以下まで希釈することで  
共存物質の影響低減

モデル試料  
定量値

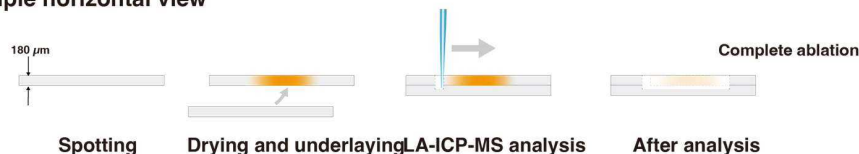
44.9 ng/ml (ppb)

# 開発法の概略図

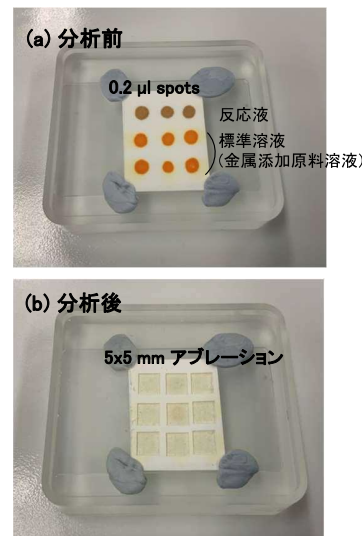
(a) Analytical procedure



(b) Sample horizontal view



Makino *et al.*, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2022

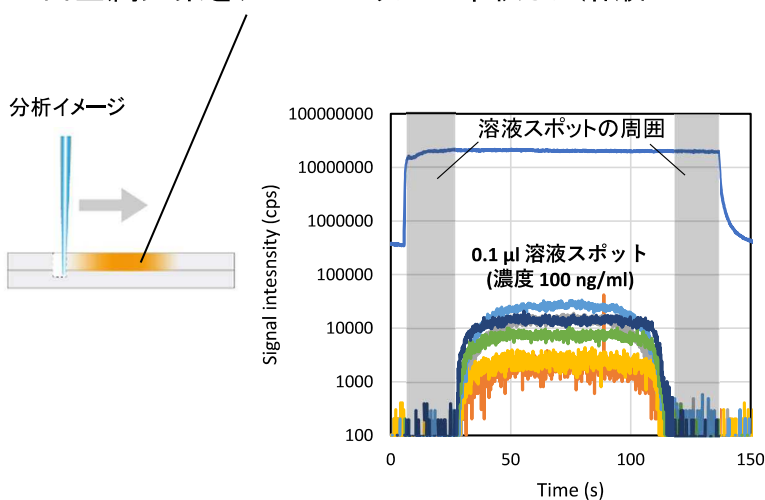


滴下した溶液を全量を分析計へ導入

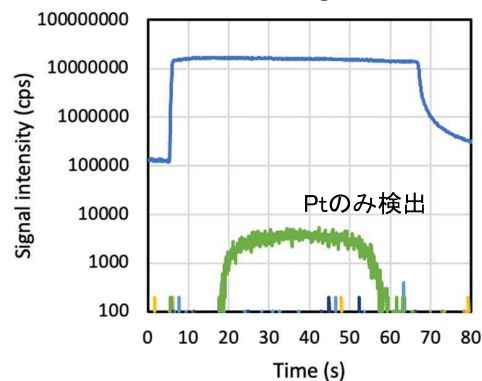
固体化した試料をLA-ICP-MSにより全量分析へ供与

# 測定により得られるシグナルプロファイル

白金元素をアセトニトリルで希釈した溶液

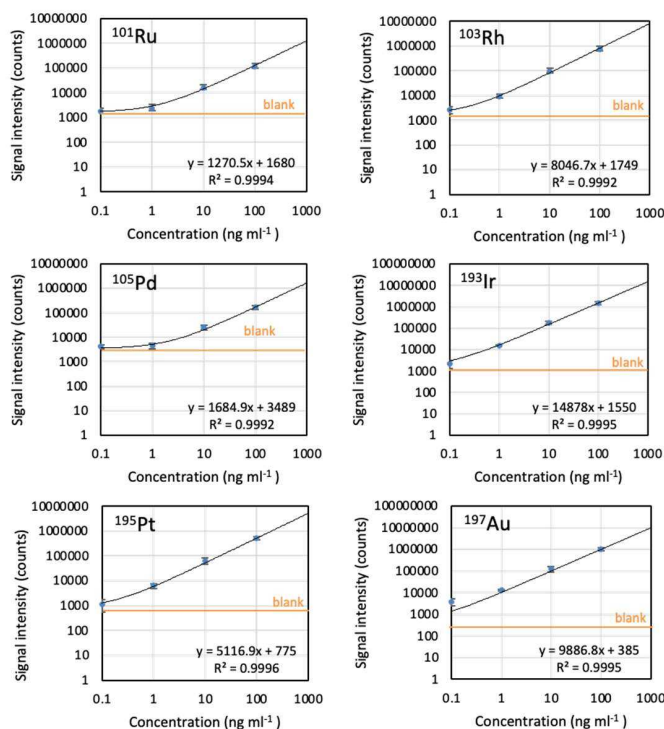


モデル試料のシグナル  
(約 44 ng/ml)



- ✓ Ru, Rh, Pd, Ir, Pt, Auの多元素同時分析
- ✓ 測定時間 約2~3分(試料調製込みで5分以内)
- ✓ サンプル消費量 ~0.1 μL

# 白金族元素分析の検量線と分析感度



- ✓ ng/ml (ppb)レベルの分析感度
- ✓ 原子検出効率  $\sim 10^{-5}$  (気化した原子のうち1万個に1個を検出)

## 開発法と従来法との比較及びクロスチェック

	開発法	従来法① 酸分解法	従来法② 直接導入法
測定値 (ng ml <sup>-1</sup> )	43.0 ± 4.9	44.85 ± 0.72	44.9 ± 1.6
RSD (N=3)	11%	1.6%	3.6%
サンプル消費量 (μl)	0.1	100	100
希釈倍率	-	290	130
メソッド検出限界 (ng ml <sup>-1</sup> )	0.047	0.081	0.073
サンプル前処理時間	< 2 分	2~3 時間	2~3 分
測定時間	2~3 分	2~3 分	2~3 分
前処理での汚染、損失	なし	あり	あり

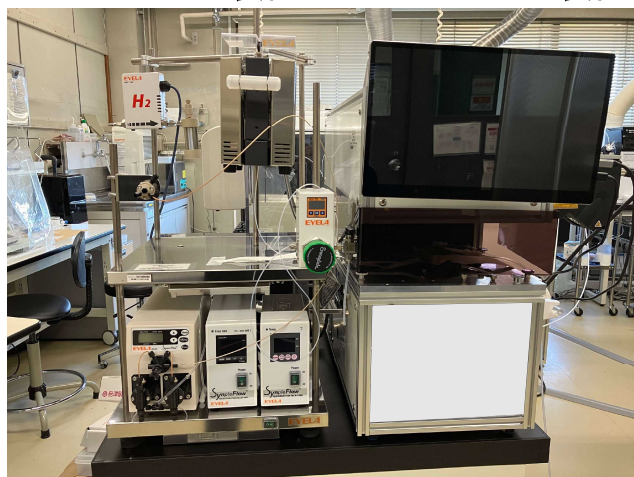
従来法よりも高感度で簡便、迅速な測定手法を確立



# 今後の研究開発計画

- フロー合成反応器との連結・オンライン化
- データの自動解析
- 反応開発グループとの連携で、触媒迅速評価と反応モニタリングへ展開

フロー合成装置 小型レーザー装置



ICP-MS

+



## 謝辞

本研究はNEDO「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」  
によって行われました。

ご清聴ありがとうございました。

「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」  
中間成果報告会

ラボの10倍以上の生産ができる  
フロー反応器モジュールの開発  
(研究開発項目①-II)

○森井康晴<sup>1</sup>、小林靖和<sup>2</sup>、小林貴範<sup>2</sup>、  
小野澤俊也<sup>2</sup>、川波肇<sup>2</sup>、甲村長利<sup>2</sup>、小澤和弘<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>東京理化器械株式会社、<sup>2</sup>産総研)

1

研究目的 ①-II 高効率反応器モジュールの開発

EYELA

研究開発項目①-II 高効率反応器モジュールの開発

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。【2023年度までの開発目標】

①-II-a. 一相系反応器Mの開発

生産量増加に応じたシームレスなスケールアップが可能で、**反応器の温度を一定にする恒温槽機構**

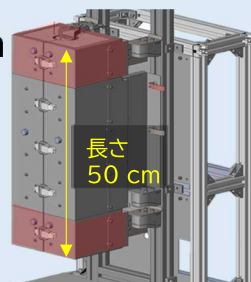
反応器モジュール G-lab想定 SPEC

目標反応スケール 10 g/h ~

反応器サイズ  
内径 5 cm × 長さ 50 cm

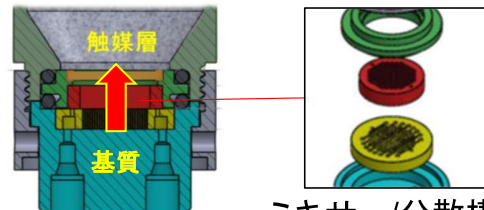
温度調節範囲  
-30°C ~ 200°C

運用圧力 ~1.0 MPa



①-II-b. 二相系反応器Mの開発

液-液/気-液の効率混合が可能で、**反応器内の流れの偏りを緩和する機構**



ミキサー/分散構造

①-II-b. 分離膜反応器Mの開発

分離膜により、**平衡反応系から水等を選択的に連続除去することで、反応を促進させる**反応器モジュール



【2010年代～ 東大との共同研究】 ラボ用 カラム型フロー合成装置の開発



科学研究機器の専門メーカー

主要製品 ローリーエバポレーター/合成装置ケミステーション

【ラボ向け フロー反応装置】

反応系 **不均一系触媒反応**

反応スケール ～ 1 g/h (基質流量 ～10 mL/min)

水素化フロー装置  
(2012年)

シンプルフローシリーズ  
(2016年)

**本PJの成果**  
連結反応用  
スケールアップ  
装置  
10 g/h ~

GSCプロセス基盤技術(2011年)

水素化反応  
フロー反応  
不均一系触媒

ロリプラム合成(2015年)

ファインケミカル  
フロー精密合成  
多段階連結反応

中間成果報告会 2023/2/24(金)

3

研究の背景 ～スケールアップの検討～

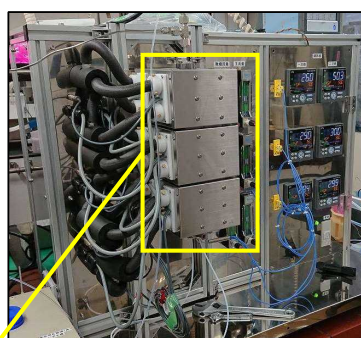
【2016~2018年度 先導研究】 ファインケミカルズ製造のためのフロー精密合成の開発

【成果】 スケールアップ要素検討 6 g/h・dLスケール反応器の基礎構造を構築

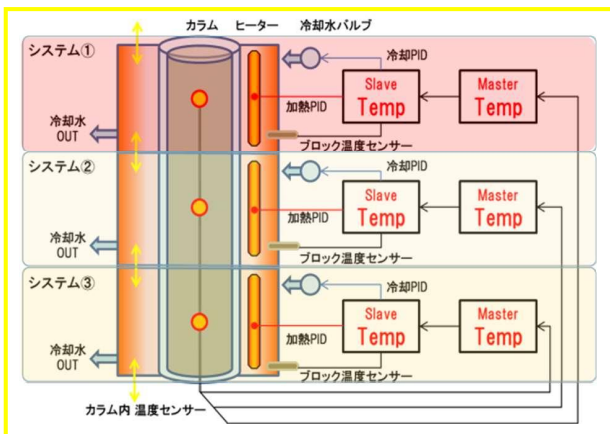
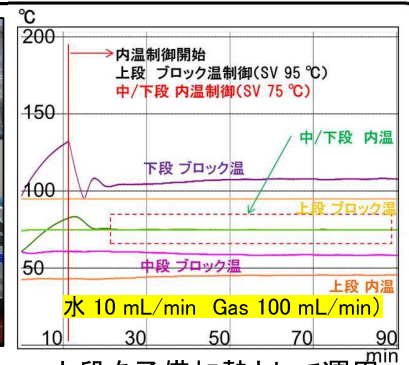
① 温調機構の基本構造を構築

反応器サイズ  $\Phi 37 \times 300$  mm

- ・ 恒温槽 … アルミブロックジャケット式
- ・ 温調方式 … ヒーター加熱/冷却水複合式
- ・ 制御方式 … カラム内温 カスケード制御
- ・ 機構構造 … 縦方向 3分割 独立温調 予備加熱の有用性

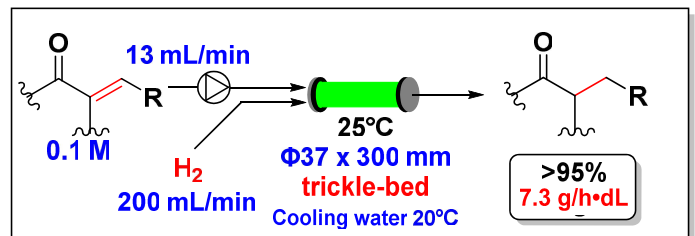


試作した  
カスケード制御検討機



② 反応スケール

【7.3 g/h・dL】 を達成 (4 hr)



運転データ提供：東和薬品様

中間成果報告会 2023/2/24(金)

4

# ①- II -a. 一相系反応器Mの開発

【目的】 全てのG-lab反応モジュールのベースとなる反応器恒温槽を設計する  
**触媒層温度管理 反応器内・外温の制御 / 連結フローに対応**

【設計方針】 ~ 先導研究で得た基礎設計をもとに

目標値：生産スケール **10 g/h ~**

**-30°C ~ 200°C**の温度領域に対応できる**等温機構**

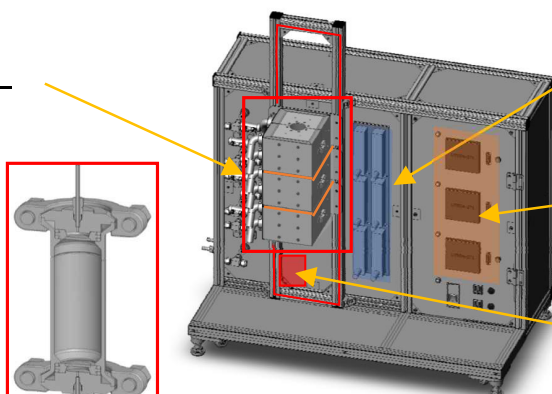
- ・ 反応器内の温度精度：**±10°C**

- ・ 流れ方向に対する温度分布むら：**5°C以内**

小型で組み換え可能、**連結フロー**に対応出来るレイアウト

ブロック恒温槽  
アルミブロック式ヒーター  
反応器を設置

反応器  
最大 5cm × 50cm 程度



温調機構  
冷却水の循環システム  
電子冷却システム

温度調節器  
上中下 3分割温調

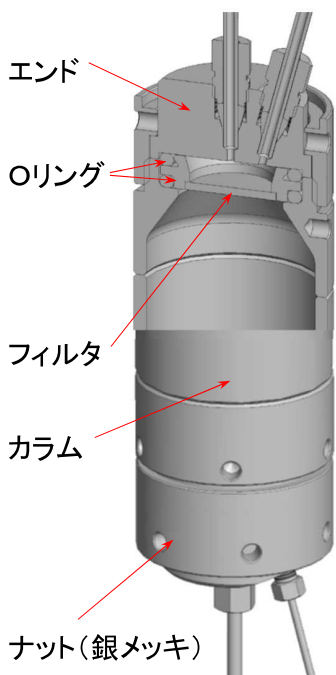
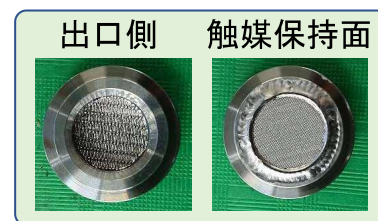
予備加熱機構  
基質溶液を昇温

試作イメージ(先導機)

# ①- II -a. 一相系反応器Mの開発

反応器構造と特長  
(基本の反応器)

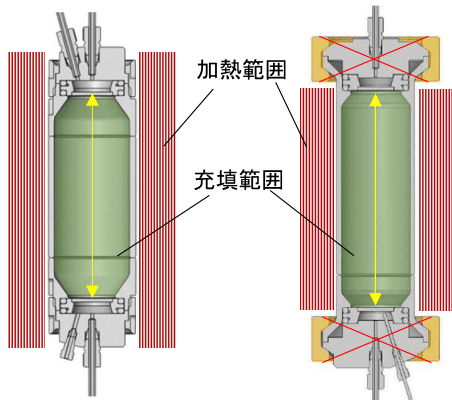
- ・ クランプを用いないナットネジ締め構造
- ・ 外径を揃えた円柱形状
- ・ 放熱の軽減、高い内部保温性能
- ・ 積層フィルターによる目詰まりの軽減



開発した反応器

本検討

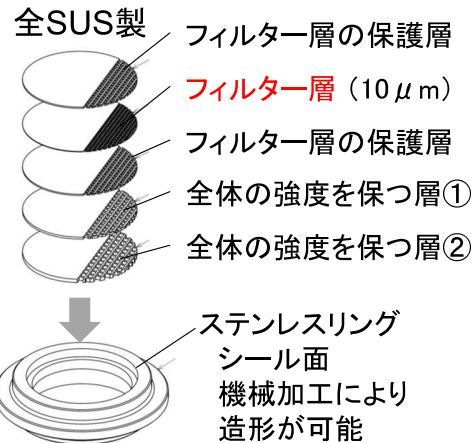
従来型



容器全体を温調ブロック内に配置

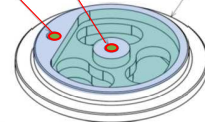
**エンドの保温、放熱面を最小化  
⇒触媒層末端の温度低下を軽減**

触媒フィルターの構造



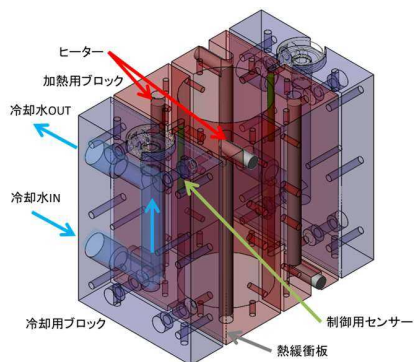
複雑造形可  
構造強度 ◎  
温度変化 ◎

センサ貫通孔



## 温調ブロック設計

- ・ 反応器を中心に外側(アルミブロック側)方向へ熱移動を促すブロック配置  
前後2面の温調ブロックで反応器を挟む構造 / 加熱ブロックの背後に冷却ブロックを配置



### 加熱用ブロック

ブロックにつきヒーター2本 計4本  
前後合わさると、反応器を中心に軸対称

### 冷却用ブロック

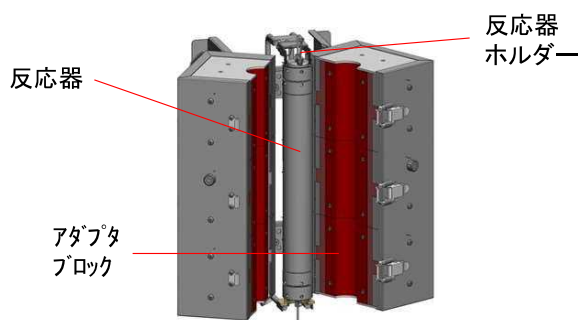
加熱用ブロックとの間に、**熱緩衝板**を設置  
**昇温能力と温度調節範囲**を改善。

### 温度制御点

加熱ブロックに設置された制御用センサー  
前後をそれぞれ制御可能

## 恒温槽レイアウト設計

- ・ 作業性と連結運用を考慮  
**両開き式**、配線ケーブル類を後方へ配置  
ケーブルに因る作業ストレスを改善  
正面に**広い作業スペース**を確保  
反応器ホルダーでカラムを**ハンズフリー**で保持  
カラム径の変更はアダプタブロックの交換で対応



# ①- II -a. 一相系反応器Mの開発

## 温調性能 反応内部温度差 (上下方向の温度分布)

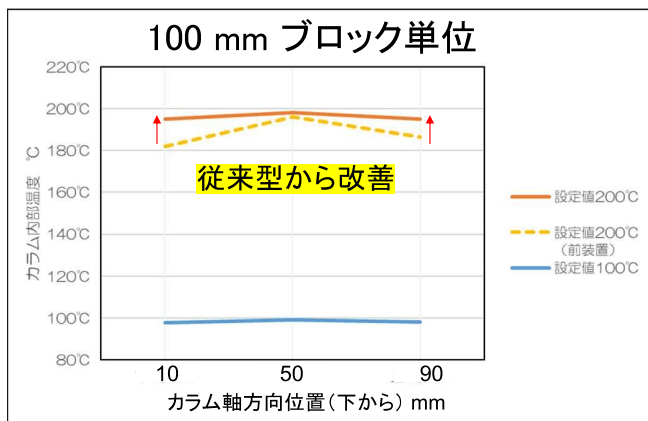
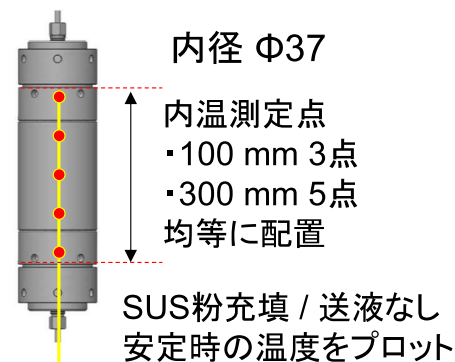
**反応器内の温度調節精度 :  $\pm 10^{\circ}\text{C}$ 以内**

### 100mmブロック単位

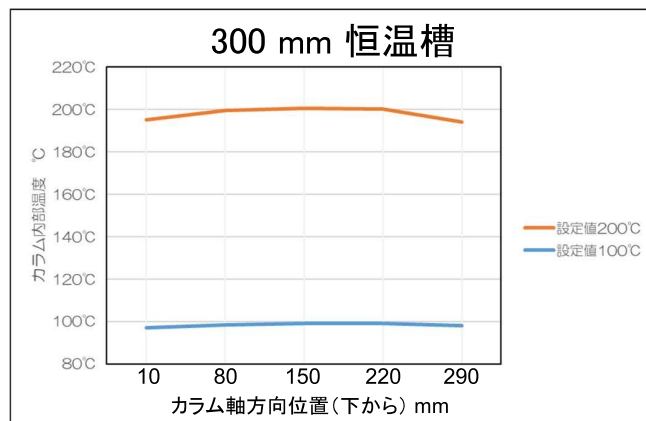
200°C温調時 従来型 20°C  $\Rightarrow$  本検討 3°C を達成

### 300mm恒温槽において

200°C温調時 ほぼ均一 (上下端部 最大差 7°C) に制御  
上/下ブロック温度を個別に調整すれば、さらに改善可能



**200°C時 上下の温度分布 3°C**



**200°C時 上下の温度分布 7°C**

# ①- II -a. 一相系反応器Mの開発

予備加熱機構 超小型熱交換器 EH-1001A型

トルエン 50 mL/min を 80°C程度 まで昇温可

- 標準は気体用だが、接液SUS製で、液相でも対応可能。
- 非常に高い温度上昇性能を有している。追従性もよし。
- トルエン 45mL/min送液も、ほぼ圧損無し。(0.03 MPa)

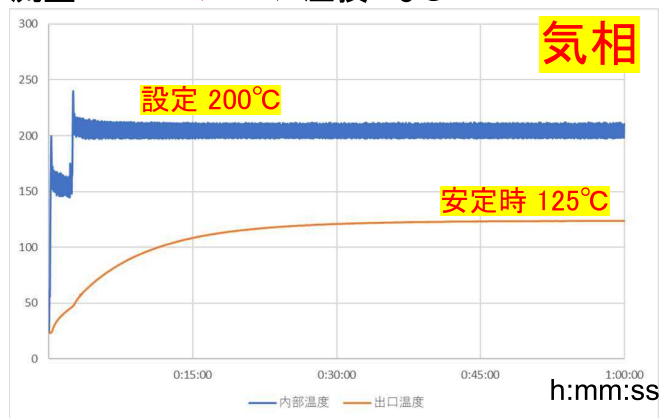


小型コンパクト 50mm × 34mm  
接液材質 SUS316

気体 水素

予熱器設定 200°C

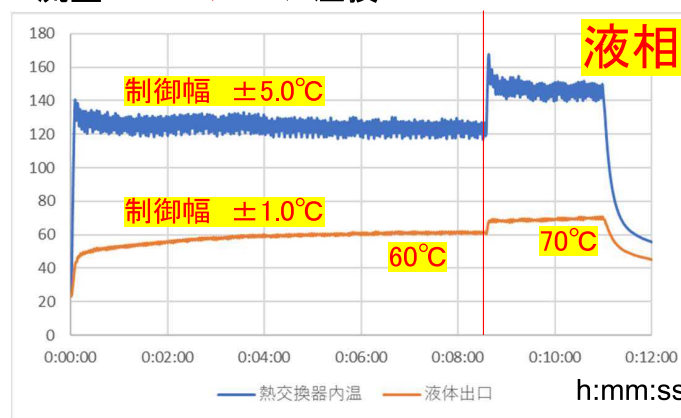
流量 100 mL/min / 圧損 なし



液体 トルエン

予熱器設定 100°C ⇒ 120°C

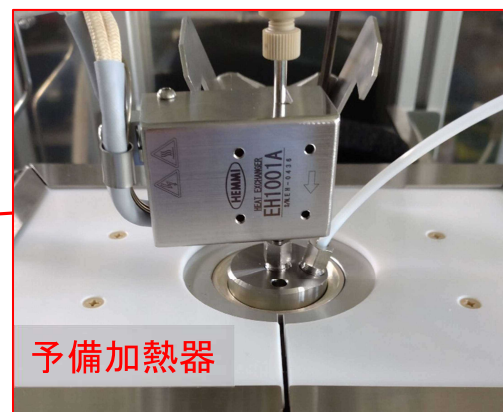
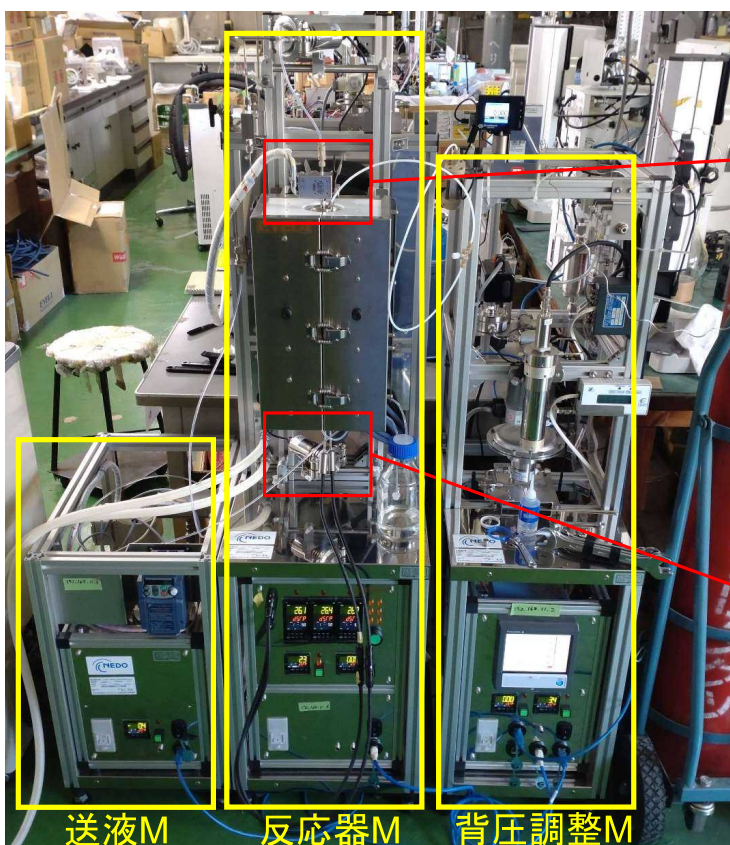
流量 45 mL/min / 圧損 0.03 MPa



中間成果報告会 2023/2/24(金)

# ①- II -a. 一相系反応器Mの開発

G-labシステムの写真



中間成果報告会 2023/2/24(金)

ラボの40倍スケールアップ 10 g/h ~達成 カラム内温度差 5°C以内

ラボ機 Φ10 mm x 100 mm

ベンチ機 Φ37 mm x 300 mm



Scale-up  
x 40

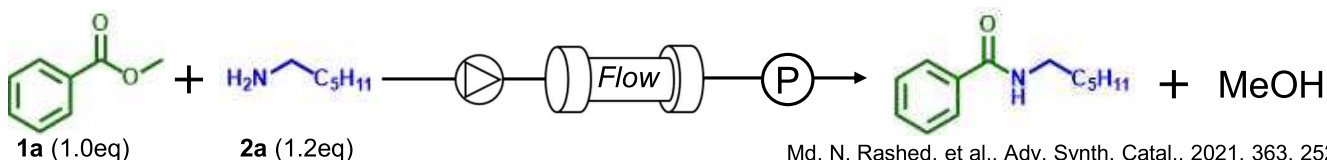


Reaction	Scale	触媒 [g]	流速 [mL/min]	触媒 / 流速 [g min/mL]	収率 [%]	生産量 [g/h]	STY [g/h/g-cat]
Aldol condensation @60°C	Lab	5	0.15	33	79	0.2	0.033
	Bench	223	6.7	33	84	8	0.035
Amidation @160°C	Lab	6	0.1	60	91	0.3	0.047
	Bench	245	4.1	60	91	11	0.047
1,4 addition @27°C	Lab	5	0.2	25	95	0.6	0.12
	Bench	223	8.8	25	95	26	0.12

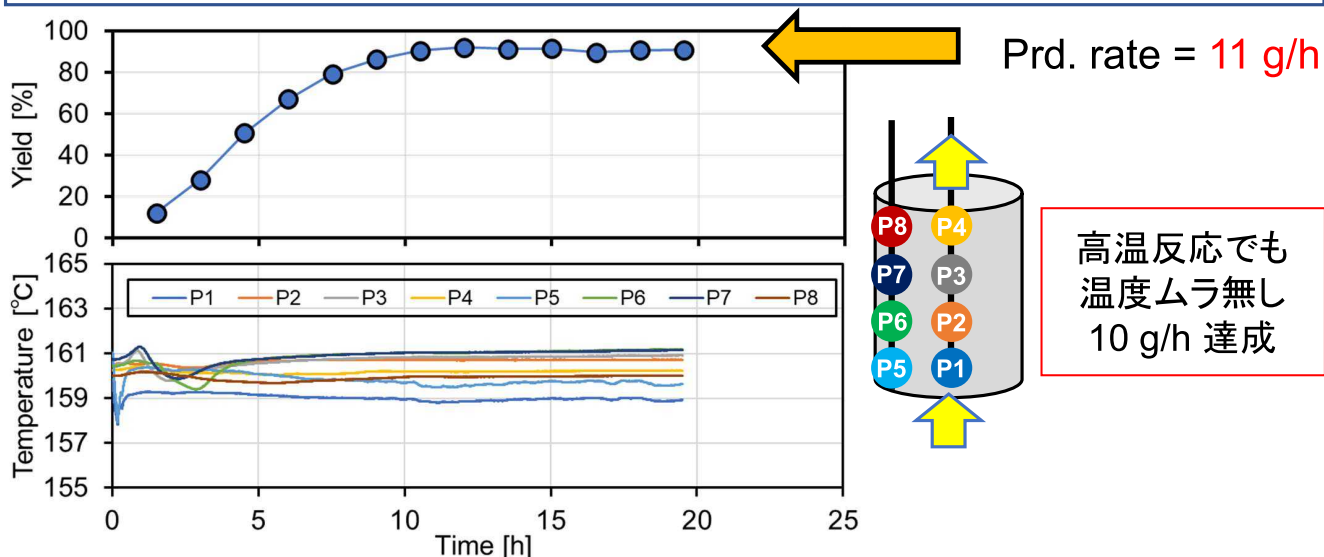
中間成果報告会 2023/2/24(金)

11

反応データ アミド化



Reaction conditions: 0.25 M, 4.1 mL/min, 160°C, P = 0.5 MPa, Cat = ZrO<sub>2</sub> (245 g), Solvent = Diglyme, Internal standard = Dodecane (0.2eq)



Yield = 91% (19 h), カラム内温度差 = ±2°C

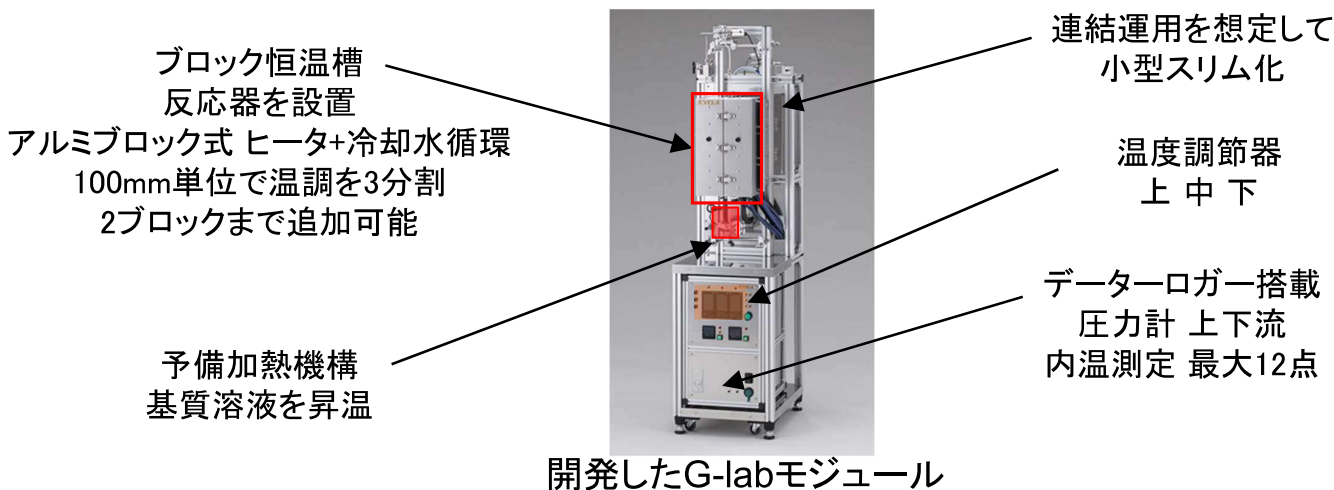
中間成果報告会 2023/2/24(金)

12

【成果】 全てのG-lab反応モジュールのベースとなる反応器恒温槽を開発  
 触媒層温度管理 反応器内・外温の測定と制御 / 連結フロー

【基本仕様】

- ・ 反応器カラムは、内径 23 mm、37 mm、55 mm を設定
- ・ 温度領域  $-30^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$  (内温カスケード制御は不採用)  
 低温用、除熱用、高温用の温度帯別に3種設計
- ・ 分割温度調節を採用 100 mm 単位 / 最大 500 mm まで 対応可能
- ・ 予備加熱機構を搭載 トルエン 50 mL/min を  $80^{\circ}\text{C}$ 程度 まで昇温可



## 研究目的 ① - II 高効率反応器モジュールの開発

### 研究開発項目①- II 高効率反応器モジュールの開発

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。【2023年度までの開発目標】

#### ① - II - a. 一相系反応器Mの開発

生産量増加に応じたシームレスなスケールアップが可能で、反応器の温度を一定にする恒温槽機構

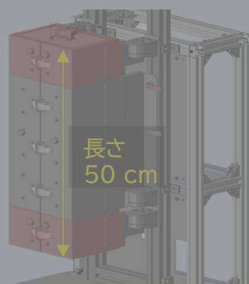
反応器モジュール G-lab想定 SPEC

目標反応スケール 10 g/h ~

反応器サイズ  
内径 5 cm × 長さ 50 cm

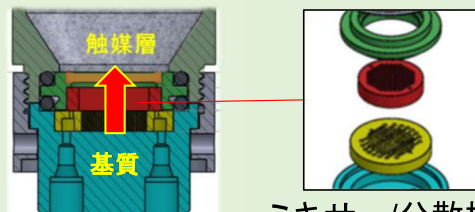
温度調節範囲  
 $-30^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$

運用圧力  $\sim 1.0 \text{ MPa}$



#### ① - II - b. 二相系反応器Mの開発

液-液/気-液の効率混合が可能で、反応器内の流れの偏りを緩和する機構



ミキサー/分散構造

#### ① - II - b. 分離膜反応器Mの開発

分離膜により、平衡反応系から水等を選択的に連続除去することで、反応を促進させる反応器モジュール

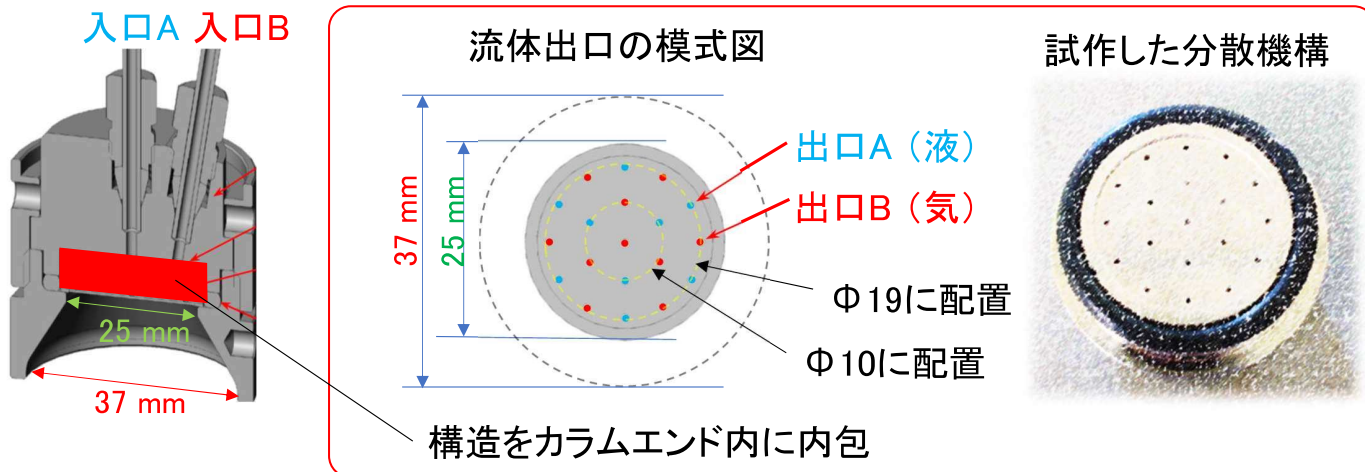




【目的】 液-液／気-液の効率混合が可能で、内部の液流れの偏りを緩和する  
水素化反応等 発熱反応時の 反応器内温の安定化  
触媒使用効率の向上

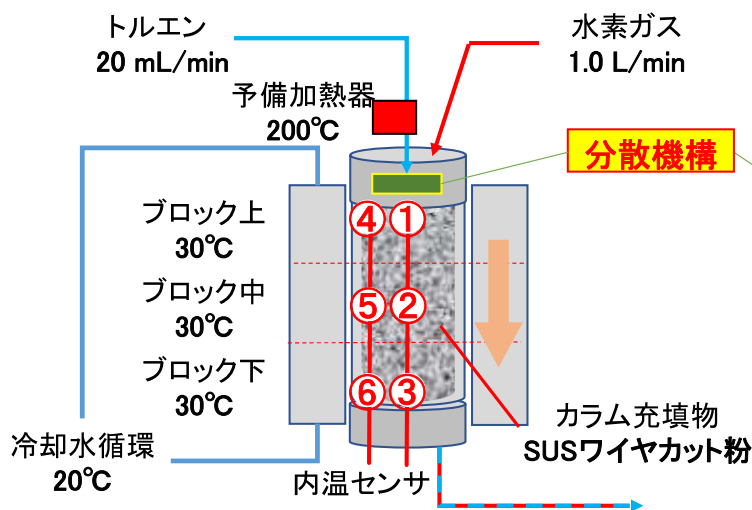
【設計方針】

- ・ 一相系反応器をベースに、アタッチメント(専用カラムエンド)で追加する。
- ・ 液-液／気-液を共用できる構造
- ・ 簡略化 / 最適化 / 低コスト
- ・ 導入時に反応器径全体に二相の流体を分散できる構造

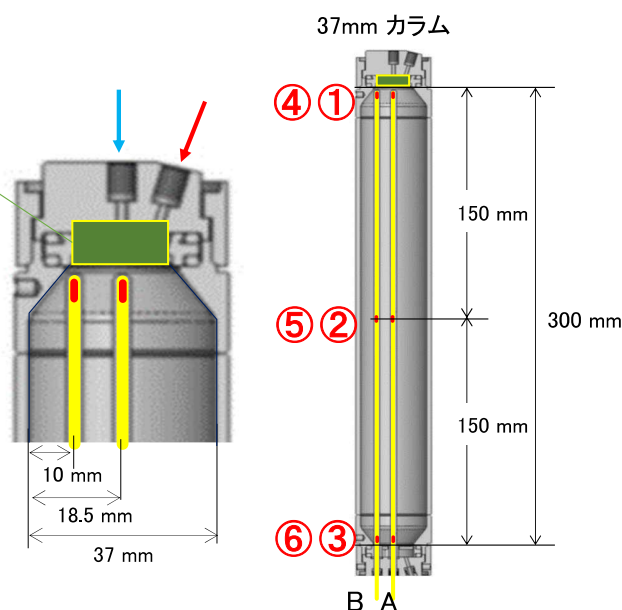


評価検証 分散機構を搭載したカラムに、送液・送ガスし、内温の分布をみる。

■ 条件 ダウンフロー



■ 内温センサ測定位置



手順

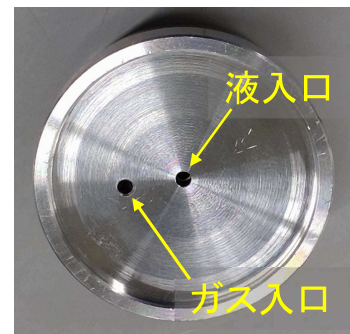
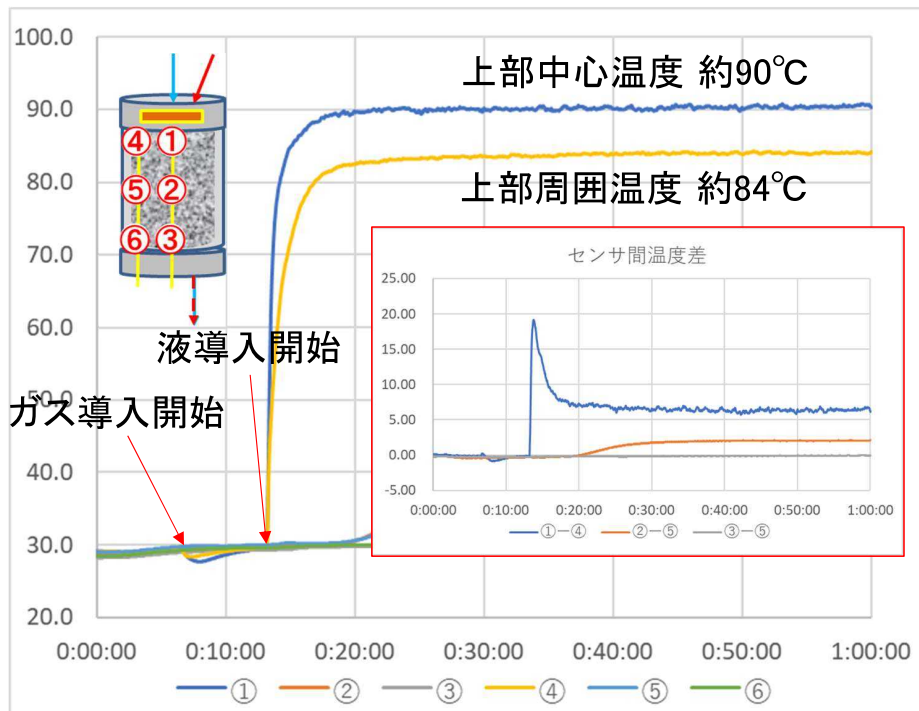
- ① 恒温槽、カラムを30°Cに温調
- ② 水素ガスを流す
- ③ 予熱器を通したトルエン(90°C程度)を流す
- ④ 内部温度の変化を見る

全体に均等に試料が導入されると、A(中心)とB(外側)の温度差は小さい

# ①- II -b. 二相系反応器Mの開発

温度分布評価 対照条件 分散機構なし

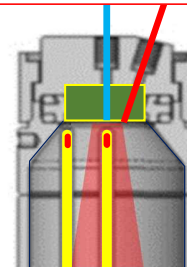
入口直下 中心部90°Cまで上昇。端部との差 最大20°C



導入面

センサー間温度差  
瞬間 20°C 安定 7°C

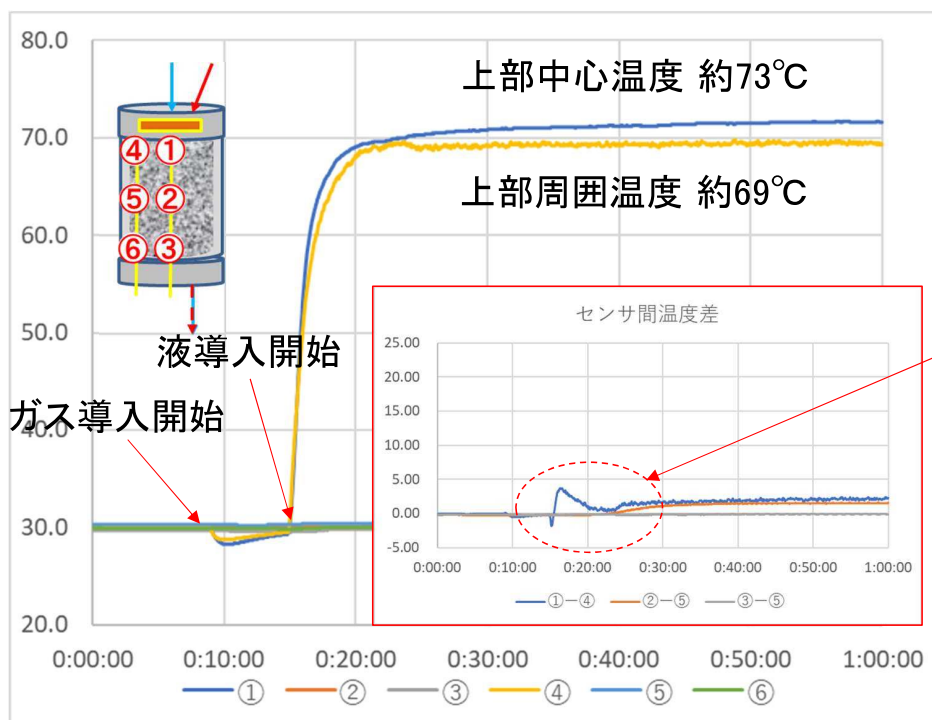
導入が中心部1箇所のため  
中心部が高温になる



# ①- II -b. 二相系反応器Mの開発

温度分布評価 分散機構あり

導入時の温度上昇の偏りが小さい。効率良く分散導入可能。



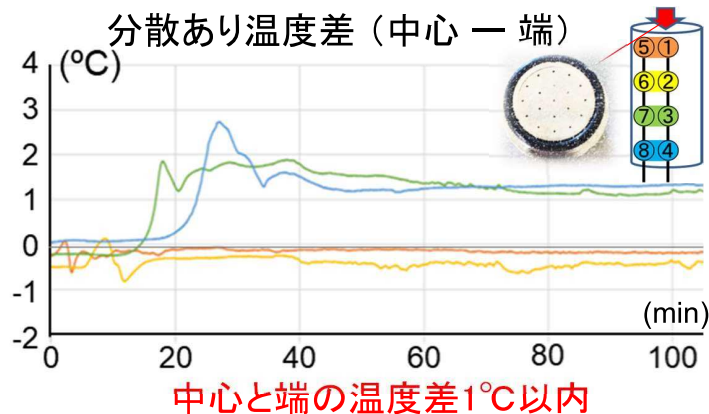
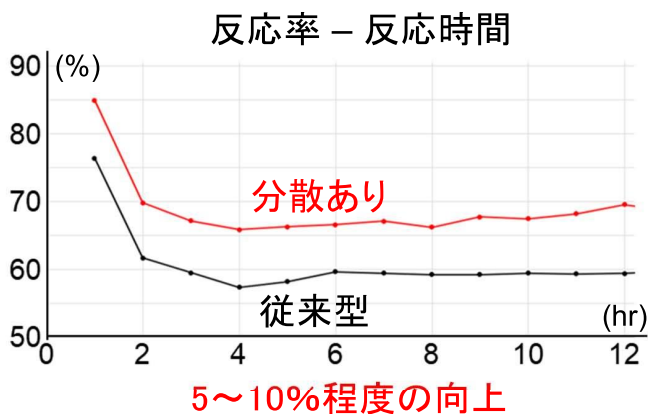
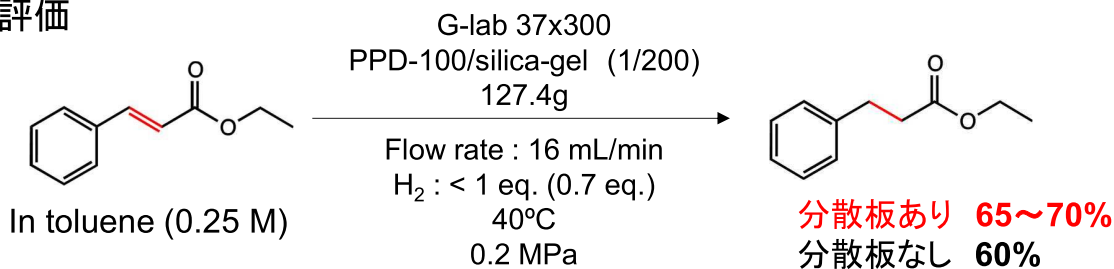
導入面

センサー間温度差

導入時 最大 4°C  
安定時 2°C以内

熱の偏りが小さい  
全面に液導入されている

## 反応成績評価



分散機構ありは導入した全ての水素ガスが消失。従来型では導入ガスが出口に残存。

分散機構の導入により 温度ムラの軽減、反応成績の向上が認められた。

## 成果まとめ ① - II 高効率反応器モジュールの開発

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。【2023年度までの開発目標】

### ① - II - a. 一相系反応器Mの開発

上下方向の温度分布に優れた  
アルミブロック式恒温槽システムを開発

反応スケール 10 g/h を達成

反応器サイズ

内径 23, 37, 55mm  
長さ 300-500mm

温度制御範囲

低温 -30°C~80°C  
除熱 室温~150°C  
高温 50°C~200°C

流れ方向の温度分布

5°C以内

内部温度調節精度

±10°C



### ① - II - b. 二相系反応器Mの開発

内部温度の偏りを緩和する分散構造

反応器内の送液の偏りを軽減し、反応熱に因る温度ムラを軽減する分散板機構を試作。



入口付近の温度ムラを軽減すると共に水素化反応において、反応成績の向上が認められた。

### 事業化・上市

恒温槽と一相系反応器(触媒カラム)は、サンプル出荷に向けて事業化進行中

2023年度より

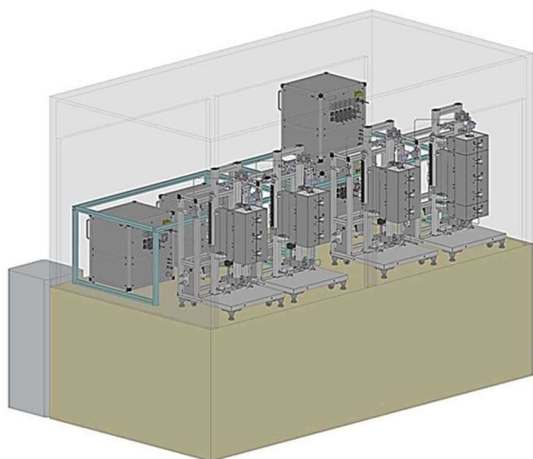
パンチスケールカラム型フロー反応装置

HCR-1000型 **FlowFactory Pro** 提供予定

FLOWREACTOR HCR

## 2023年度 以降

試作したG-labモジュールを連結し、スケールアップの実施検討を行い、連結運転による課題の抽出と運転システムの設計を行う。



4モジュール連結 卓上レイアウト

### レイアウト構成検討

- ・ユーティリティの配置  
冷却水チラー/エアー/水素ガス/電源
- ・恒温槽ケーブル(ヒーター/温度センサー)
- ・カラムケーブル(温度センサー)
- ・予備加熱ケーブル(温度センサー)
- ・その他ケーブル(圧力計、流量計、MFC、ポンプ等)

### 制御システム検討

- ・PLC統合制御化
- ・分離抽出工程との連結(研究項目②との連携)
- ・自動運転(研究項目③との連携)

## 謝辞 (敬称略)

この成果は、国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)の委託業務(JPNP19004)の結果得られたものです。

### 東京理化器械(株)

井坂 正弘  
長岡 裕一郎  
鈴木 英男  
平野 剛  
川田 理恵  
柴田 貴史

### 産総研

井上 朋也  
田中 輝彦

### 東京大学

石谷 暖郎

### 東和薬品

市川 拓哉



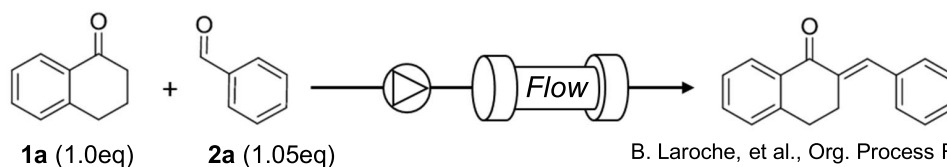
ポスター / 展示 P-03にて  
実機展示中

## 参考資料

23

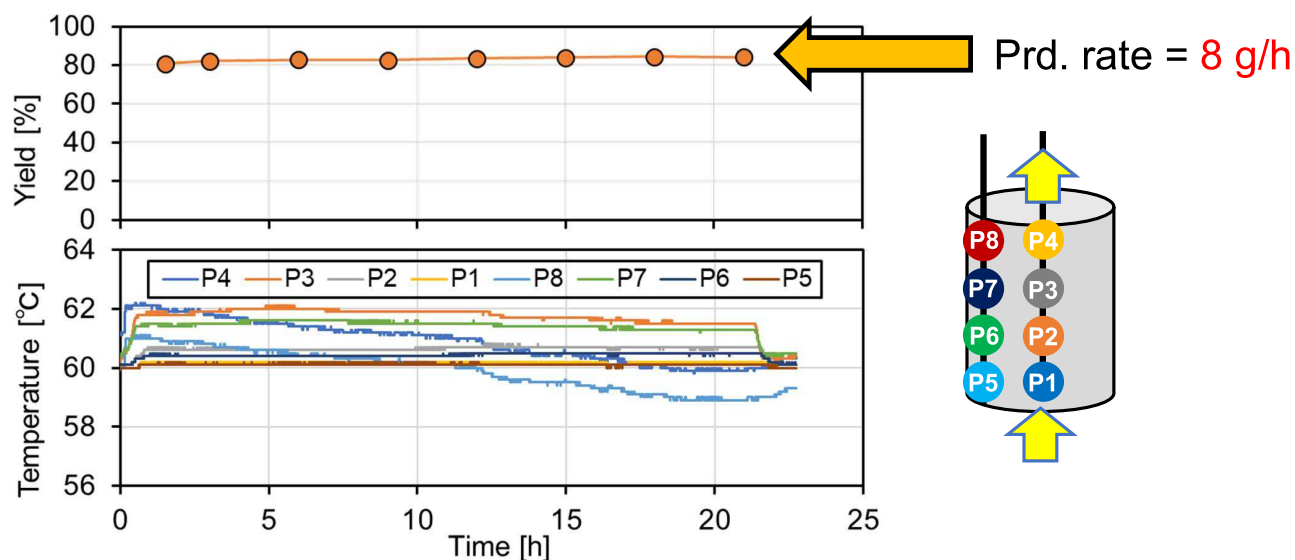
## 反応データ アルドール縮合

EYELA

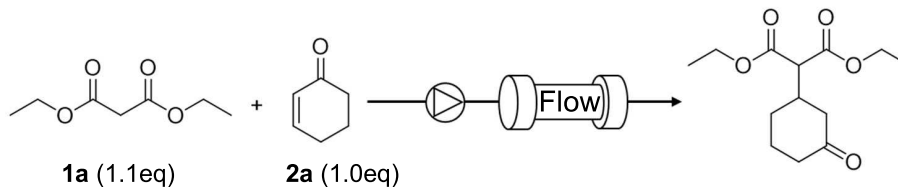


B. Laroche, et al., Org. Process Res. Dev., 2019, 23(5), 961.

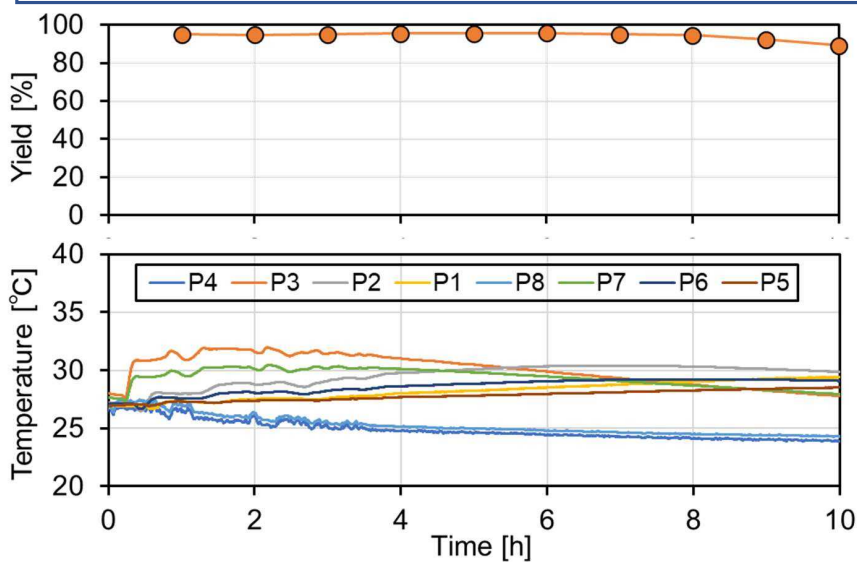
**Reaction conditions:** 0.1 M, 6.7 mL/min, 60°C, Cat = Amberlyst A26(223 g), Solvent = Toluene/EtOH(=9/1), Internal standard = Dodecane (0.1eq)



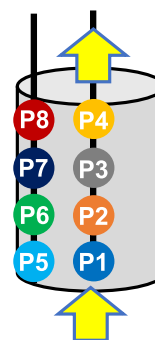
Yield = 84% (21 h), カラム内温度差 = ±2°C



**Reaction conditions:** 0.2 M, 8.8 mL/min, 27°C, Cat = Amberlyst A21(223 g), Solvent = Toluene, Internal standard = Dodecane (0.1eq)



← Prd. rate = 26 g/h



Yield = 96% (<7 h), カラム内温度差 = ±3°C

「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」  
中間成果報告会高圧二酸化炭素による  
高速連続抽出分離技術の開発

(研究開発項目②)

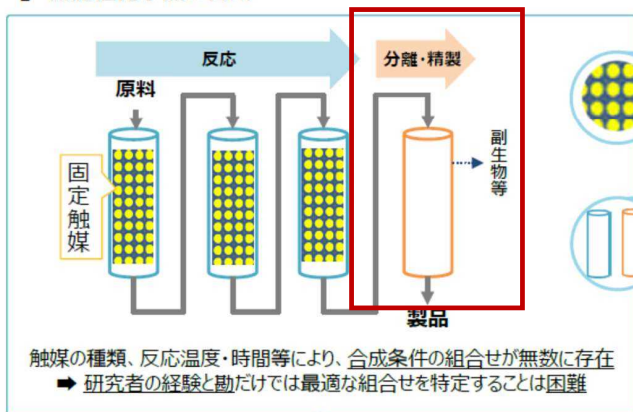
○ 藤井達也、川崎慎一郎、市塚知宏  
(産業技術総合研究所・化学プロセス研究部門)

## (1) 機能性化学品の連続精密生産プロセスPJの概要

- 機能性化学品の合成には多段階の反応と分離精製の組合せが必要。
- ただし、その組合せにあたっては、触媒、反応器モジュール、分離精製モジュールの要素技術開発に加え、無数の合成経路が考えられるその設計(組合せ、条件等)を最短で探索することが求められる。
- このため、従来のバッチ式と比較して、多品種少量生産でも高効率で合成可能なフロー式連続精密生産プロセスと、この開発を加速させるデジタル駆動による合成経路探索等のPI技術確立し、開発期間の大幅短縮、生産工程の低コスト化を実現する。

## ■ 機能性化学品の合成

## 分離・精製もフローにする技術開発



## 触媒の開発

- 高効率かつ高耐久性の触媒を開発するとともに対応可能な反応数を拡充

## モジュール等の開発

- 反応器モジュール等の開発やスケールアップ開発
- 生成物の組成変化などを迅速にモニタリングする技術の開発
- 目的物質を高効率、高速かつ連続的に分離精製を行う分離精製モジュールの開発

## 合成プロセス設計技術の開発

- 合成経路探索技術等の開発
- 合成経路候補の高速検証技術や生産装置設計への適用技術等の開発



実験データ、シミュレーションによる計算データをもとに、最適設計提案

→ データ駆動で最適な組合せをすばやく導出



フロー合成された反応溶液から目的物質を連続的に分離・精製する要素技術および連結技術を開発。中でも**反応溶液から目的物質を高純度取得する「抽出」にフォーカスし、CO<sub>2</sub>を溶媒とした新規連続プロセスを開発**

① 抽出：反応溶液から目的物質取得、副生成物除去

- 高圧CO<sub>2</sub>抽出、スラグ流抽出

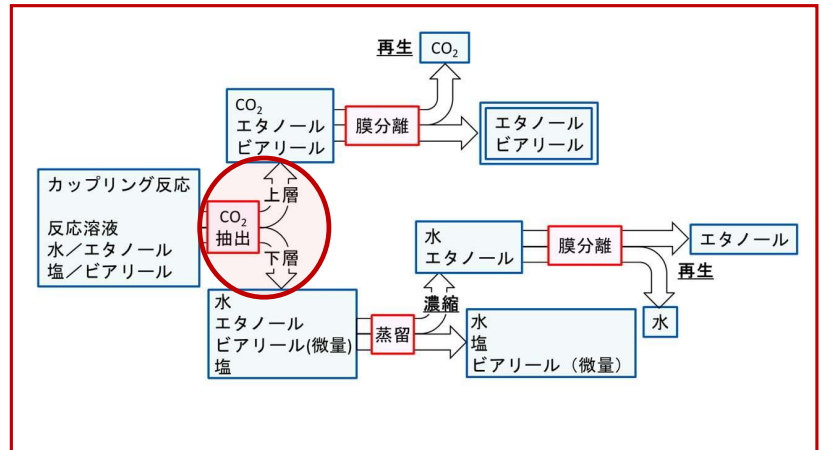
② 濃縮：濃度制御

- 膜分離、水平型蒸留

③ 回収・リサイクル：溶媒の再利用

- 膜分離、蒸留

分離・精製工程の一例



## 研究目的（高圧CO<sub>2</sub>を用いた連続抽出技術開発）

基幹5反応を用いてフロー合成された反応溶液から目的物質の85%以上を連続抽出・分離可能な高圧CO<sub>2</sub>連続抽出分離技術の開発

- 最終目標（NEDO基本計画より）
  - 反応器モジュールで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
  - 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。
- 2023年度中間目標（実施方針より）
  - 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



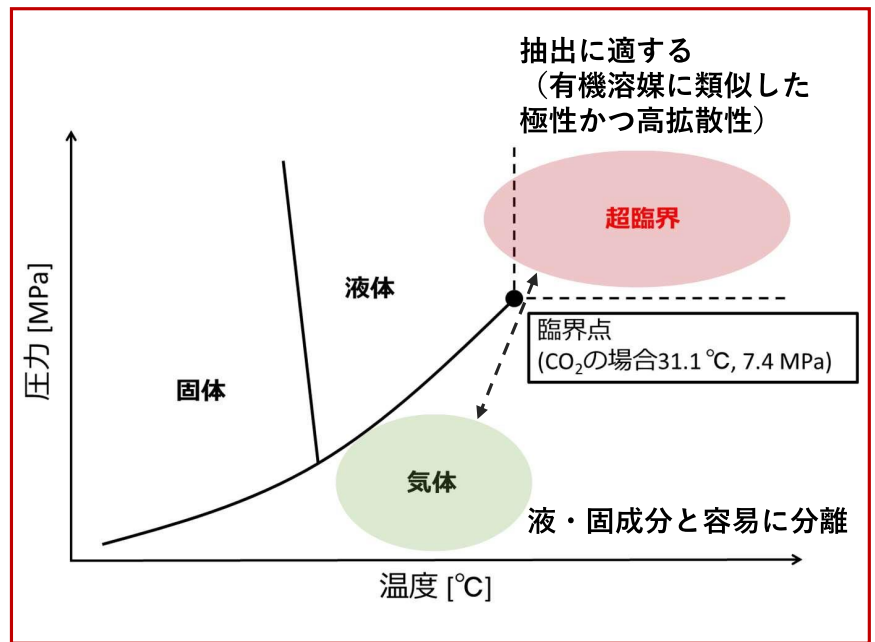
# 背景：なぜCO<sub>2</sub>を抽出溶媒に用いるか？

- CO<sub>2</sub>は常温で気体、  
高压で超臨界（または液体）

- ✓ 高压時は有機溶媒に似た性質で目的物質を抽出
- ✓ 低压時は気体なので液体や固体と容易に分離

⇒ 高速抽出・分離に好適

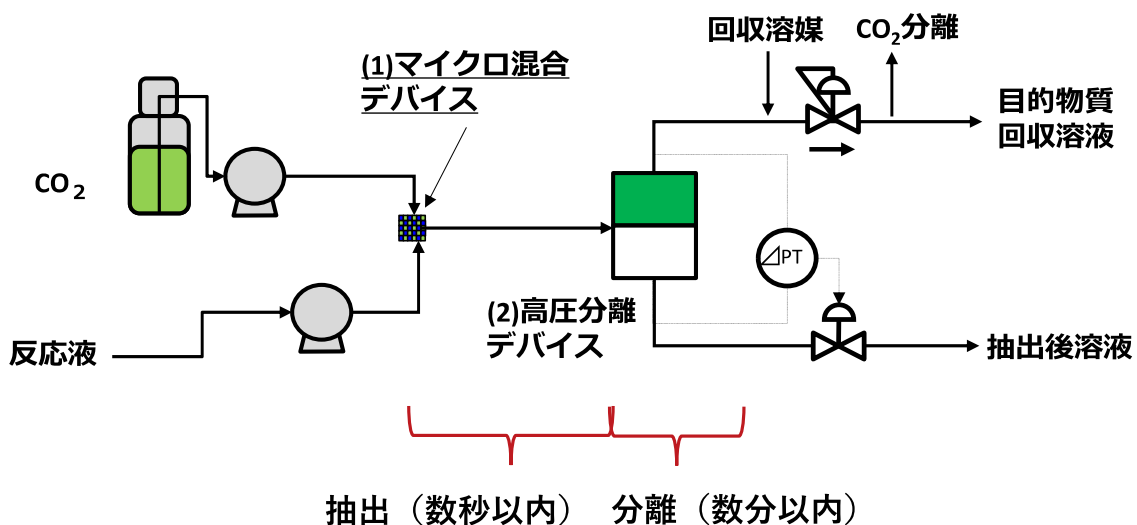
- CO<sub>2</sub>は有害性が低く、  
従来から抽出溶媒として利用



- 主に**バッチ（半回分式を含む）プロセス**として研究開発  
実用例も（デカフェコーヒー、ノンコレステロールマヨネーズ etc.）複数
- ✓ これまで産総研では、製紙廃液（黒液）からの有用成分抽出をターゲットに連続プロセスを開発。本PJで**フロー合成反応液へと展開**

## 技術的ポイント（概要）

マイクロ混合・高压分離デバイスの開発により、抽出溶媒として高压CO<sub>2</sub>を用いて液体中の目的物質を高速連続抽出・分離することに成功。抽出・分離あわせて**数分以内の高速プロセス**を実現

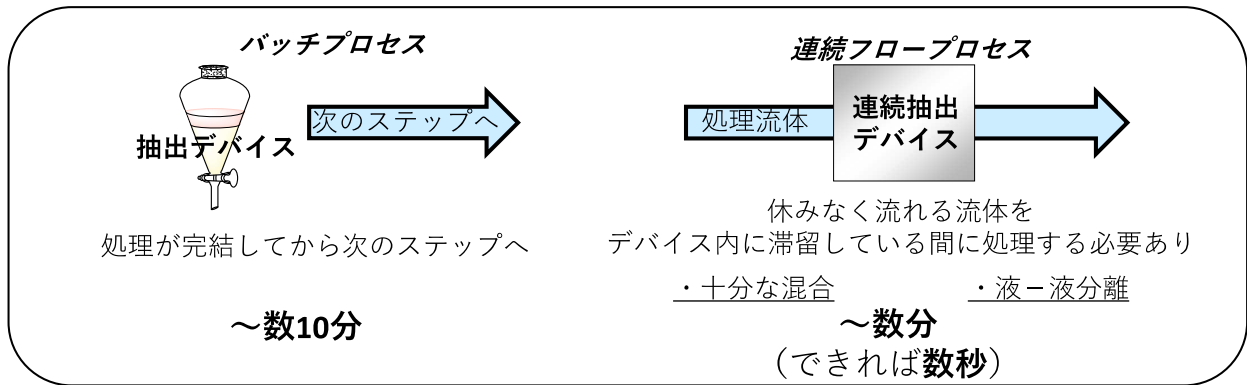
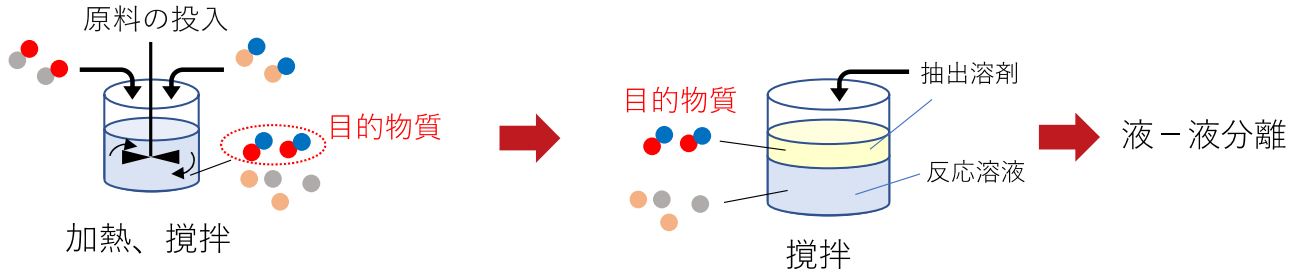


- (1) マイクロ混合デバイスにより高速抽出を達成、
- (2) 高压分離デバイスにより液面を安定化し、連続分離を達成

連続フロー法では、一つの単位操作にかけられる時間が制限される。  
 ⇒ **流れの中で速く処理（抽出）することが必要**

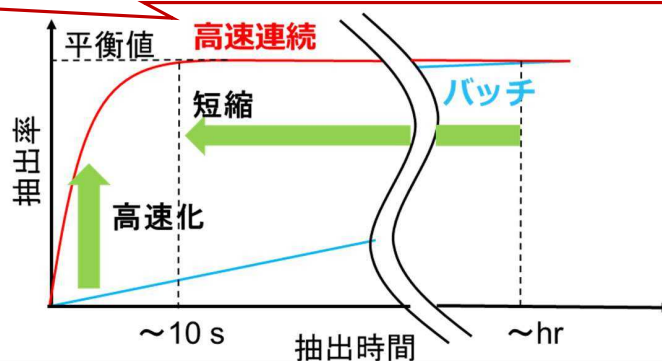
○目的物質の合成・分離の流れ  
 反応工程

分離・精製工程（抽出の例）



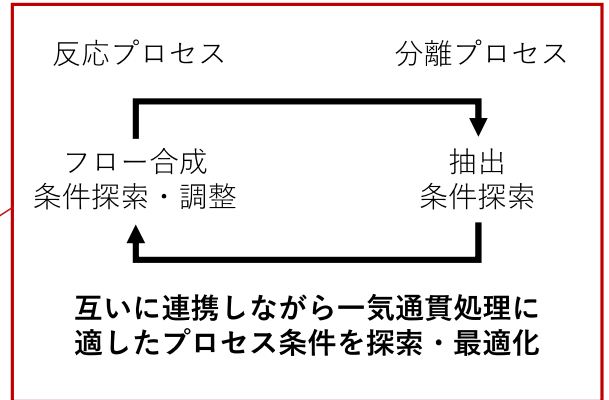
## マイクロ混合デバイスの効果（コンセプト実証）

**マイクロ混合デバイスにより流体力でCO<sub>2</sub>と反応溶液を混合し、微細液滴を作ることで表面積を増やして高速抽出するコンセプト。実際に微細液滴が形成し、高速抽出されていることを世界で初めて可視化して確認。**



## 抽出・分離モジュールの開発を進めながら、フロー合成反応との連結実証、スケールアップに向けた重要因子検討を実施

- 抽出・分離モジュールの開発
  - 抽出・分離モジュール試作・実証
- 基幹5反応で合成される反応溶液における抽出・分離実証
  - モデル反応溶液を用いた原理確認
  - 実液を用いた原理確認
  - フロー合成反応プロセスとの連結実証
  - 抽出率予測手法の確立（適用範囲拡大）
- スケールアップに向けて重要な因子の抽出・整理



## 試作モジュールの概要（産業技術総合研究所 東北センター）

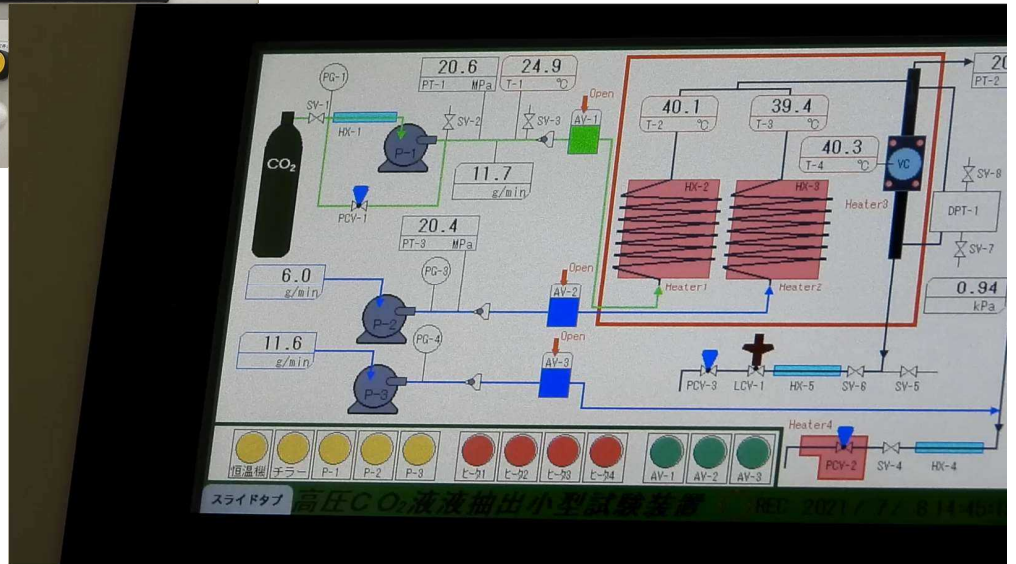


抽出・分離  
ユニット

操作ユニット

排出ユニット

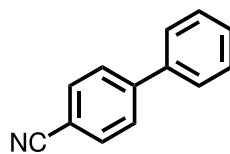
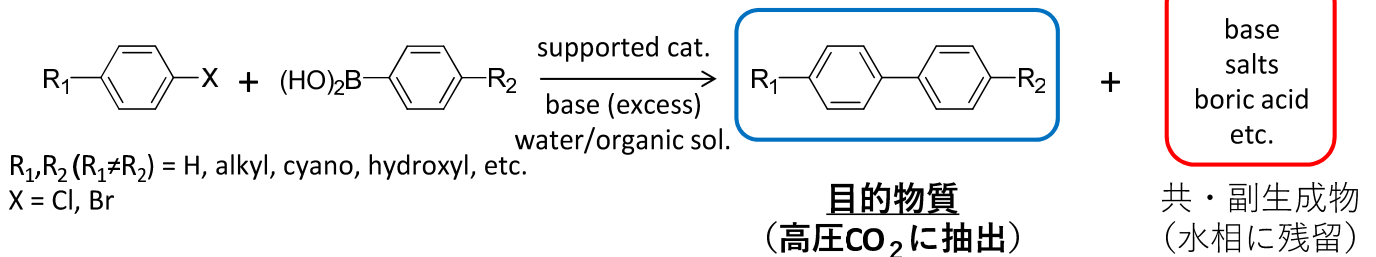
送液ユニット



## クロスカップリング反応溶液における実証

基幹5反応のひとつであるクロスカップリング反応の事例として、鈴木-宮浦カップリング反応を選び、連続反応・抽出分離を検討

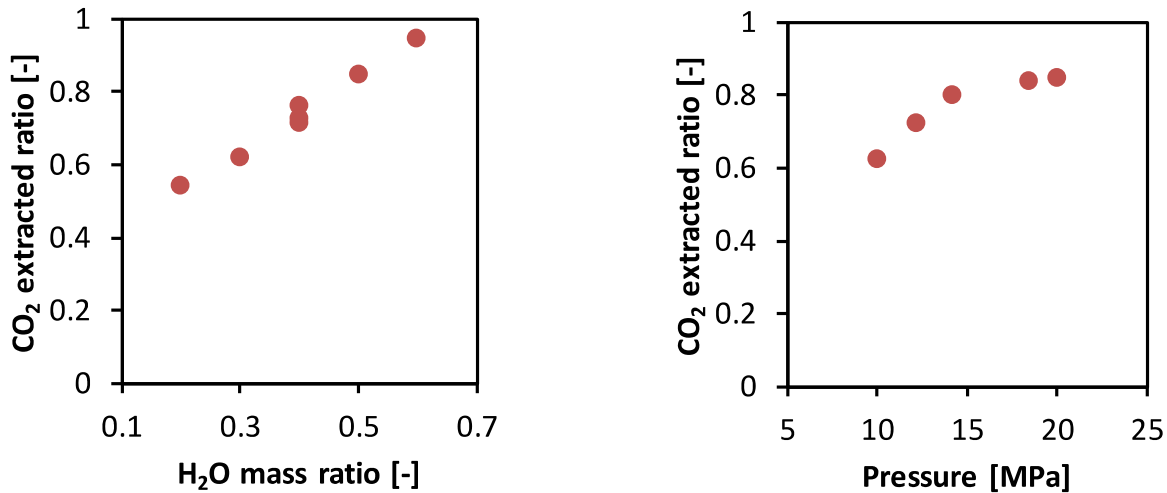
○提案書に記載のモデル反応：鈴木-宮浦カップリング反応



本PJでは4-cyanobiphenylについて検討

各種パラメータ依存性を検討し、最適化を進めた結果抽出率80%を超える条件を見出した。この条件を参考に、連結実験へと展開。

## 4-cyanobiphenyl抽出率（塩なしの場合）に及ぼすH<sub>2</sub>O/EtOH、圧力の影響<sup>[1]</sup> （基本条件40°C, 20 MPa, 水比率0.5, 濃度0.01 M）

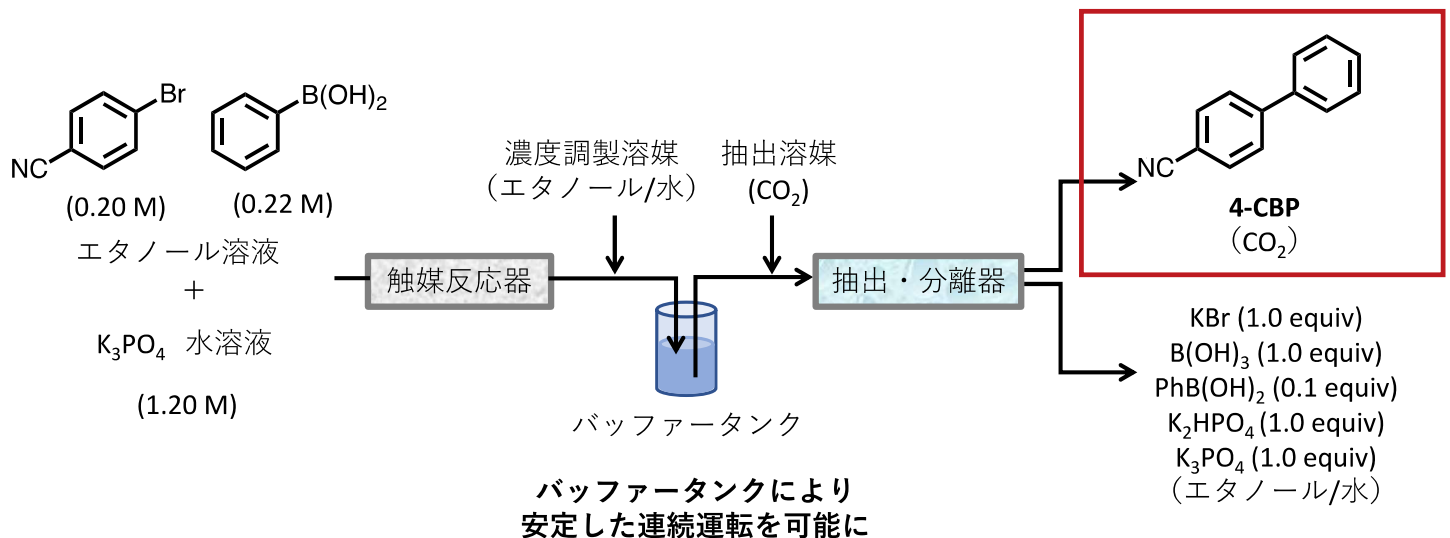


[1] Fujii and Kawasaki, *J. Chem. Eng. Jpn.*, **53**, 246 (2020)

## 連結反応の実証

連続反応-抽出・分離において、4-シアノビフェニルを連続的に抽出・分離することに成功（例：抽出率約85%、純度約95%、収量0.9 g/h超）。長時間運転にはバッファータンク内の溶液量制御が課題

### 4-CBPにおける連続反応・抽出分離の実証例<sup>[2]</sup>



[2] Ichitsuka, Fujii, Kawasaki et al., *React. Chem. Eng.*, **6**, 2248 (2021)

講演当日に投影します

## 高圧CO<sub>2</sub>抽出の適用範囲把握へ向けた検討

- ターゲットになり得る有機化合物の候補は無数
- 抽出率につながる物性（特に高圧条件）はそろっていない  
⇒ 機械学習を用いて抽出率を算出するために必要な物性（分配係数）を予測する手法を開発

### ○機械学習を用いた抽出率予測のアプローチ

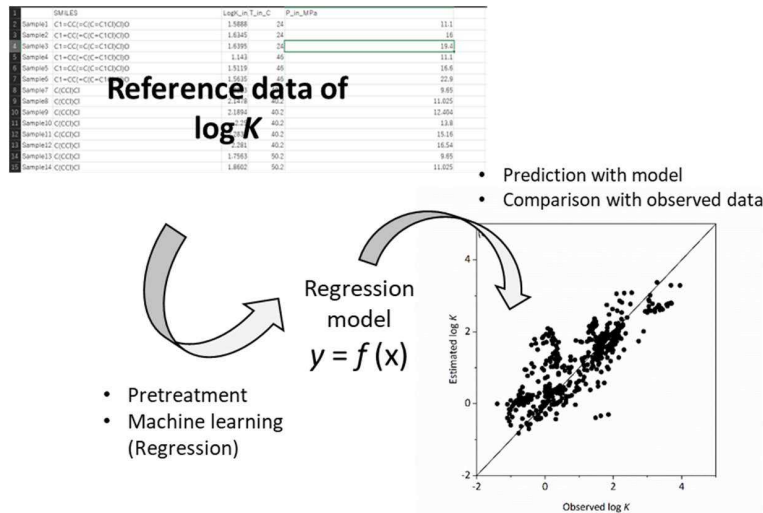
#### ①論文等文献からのデータセット作成

#### ②予測モデルの構築と論文内データにおける検証

#### ③未検討化合物の予測と実験的検証

ここまでを実施

- これまでの文献データを集約しデータセット化
- 有機物を数十の「記述子（パラメータ）」で表現（種々の前処理を検討）
- 種々の回帰手法で回帰を検討し、予測したい有機物を含まないデータで学習したモデルで予測精度を検討し、汎化性能（新規物質の予測性能）を評価

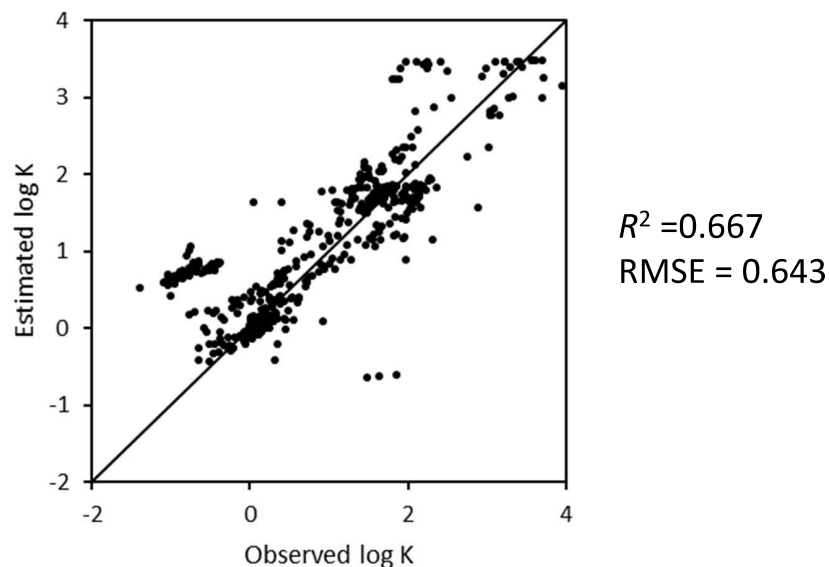


[3] Fujii and Kobune, *J. Supercritical Fluids*, **179**, 105421 (2022)

## 予測モデル確立と予測性能の検証

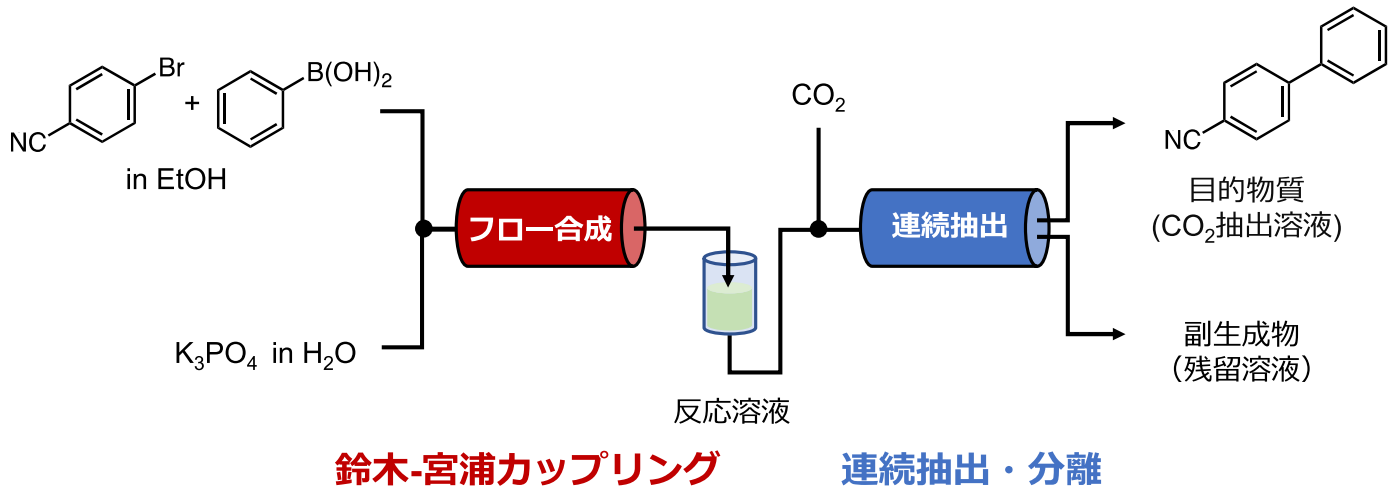
- 学習データに含まれない物質の予測においても良好な予測結果を得た
- 一部外れ値があるため、改善策として記述子の拡充等が必要
- 本モデルにより新規物質の予測が可能であり、今後検証

学習データに同じ物質を含まない方法で構築したモデルによる各物質の分配係数予測値と実測値の比較（回帰モデル：ランダムフォレスト回帰）



[3] Fujii and Kobune, *J. Supercritical Fluids*, **179**, 105421 (2022)

- ✓ クロスカップリング反応を例に初めてフロー反応～抽出までを実証
- スケールアップに必要なエンジニアリングデータの取得を進めながら、反応-抽出だけでなく連結数を拡張し、プロセス間の融合を進める



- ・ 連結数拡張（反応-反応-抽出等の組み合わせ数や反応の種類等）
- ・ スケールアップに必要なエンジニアリングデータ取得（抽出速度等）

## 謝辞

- ・ この成果は、国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）の委託業務の結果得られたものです。
- ・ 研究実施にあたり、小船茉理奈さん、松尾康輝さん、櫻井優子さん、中川 洋祐さんにサポートいただきました。

ここに謝意を表します。





発表番号O-08

## 研究開発項目②ーb 連続濃縮分離技術の開発（連続蒸留）

○外輪健一郎<sup>1)</sup>, 福田貴史<sup>2)</sup>, 山木雄大<sup>2)</sup>, 牧野貴至<sup>2)</sup>

1) 京都大学 2) 産業技術総合研究所  
○Email: sotowa@cheme.kyoto-u.ac.jp

中間成果報告会 イイノホール 2023年2月24日



## 連続生産における蒸留

- 連続合成技術による品質安定化や省力化への期待
- 小型で連続操作可能な分離精製技術は発展途上

### 蒸留

溶媒回収や溶媒置換で重要な分離操作

加熱・冷却だけでよい

多くの系に適用可能

大型のものが多く、Small-volumeプロセスに不適

新しいアイデアに基づく小型連続蒸留装置の開発を目指す



# 連続蒸留装置はなぜ大きい？

平衡に至る時間はいくらでも短くできるはずだが..



- 気液接触がいわば成り行きに近い
  - 攪拌すれば平衡に達する時間を短縮できる
- 気液分離のための容積が必要
  - バブリングを使わずに済めば飛沫同伴も少ない

気液接触を強化すれば小型化が可能



## 開発の方針

### 装置の配置

#### 従来の縦型装置

- 段数に応じて装置高さが必要
- 1段あたりの塔高さが大きい
- メンテナンス時のアクセスが悪い

#### 横型装置への期待

- コンパクト化(高さの抑制)
- 圧力損失を抑制できる可能性
- 液ホールドアップの制御が容易

### 攪拌の方法

#### 攪拌翼等

- 塔内部で気液接触を強化できる
- 一方、飛沫同伴を助長する恐れ  
軸方向の拡散が大きくなる恐れ

#### 円盤

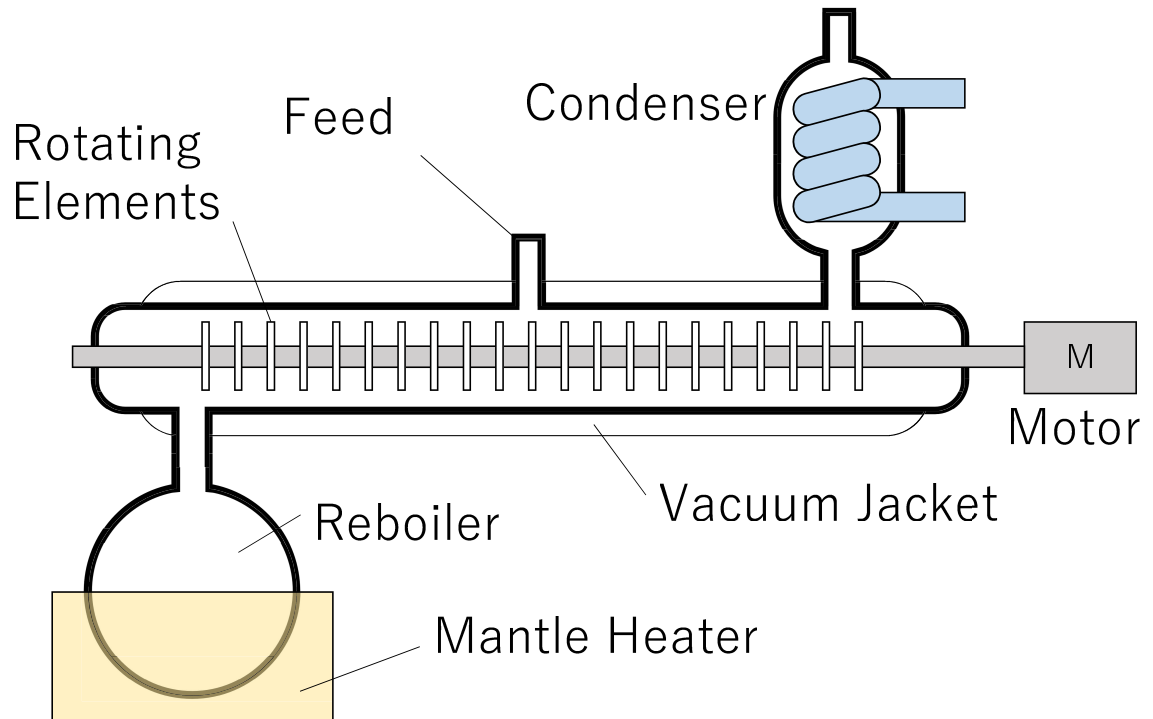
- 形状がシンプル、安価
- 軸方向の攪拌を最小化
- 断面方向のみの攪拌を強化

Diameter=  
23.8 mm(left), 20 mm(right)

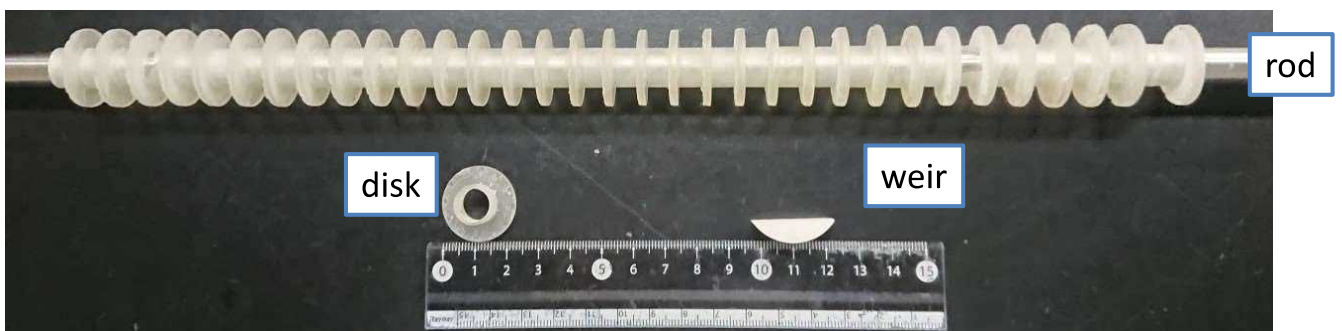




# 開発した蒸留装置の概要



## 実験装置

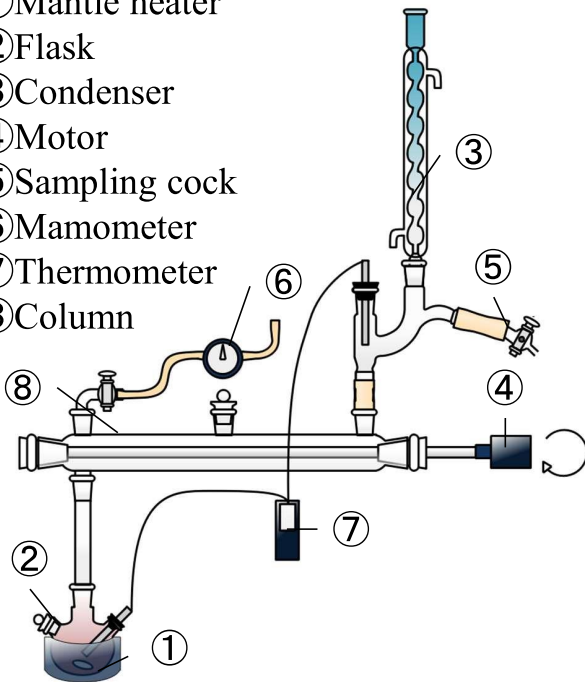


カラム内径=30mm, カラム長さ=400mm



# 実験装置・条件・評価法

- ①Mantle heater
- ②Flask
- ③Condenser
- ④Motor
- ⑤Sampling cock
- ⑥Mamometer
- ⑦Thermometer
- ⑧Column



- シクロヘキサン／ヘプタン二成分系
- 回転数 ~2000 rpm
- カラム内径 : 3.0 cm
- カラム長さ : 40 cm
- 回転軸直径 : 1.0 cm

分離性能指標

$$HETP = \frac{\text{充填層の高さ}}{\text{理論段数}} \text{ (m)}$$

1段分の気液平衡達成に必要な長さ

蒸気流量

蒸留分野の慣例にならってF-factorで表現

$$f = (\rho u^2)^{1/2} = \sqrt{\rho u}$$

$\rho$ : 蒸気密度、 $u$ : 蒸気線速度



## F-factor

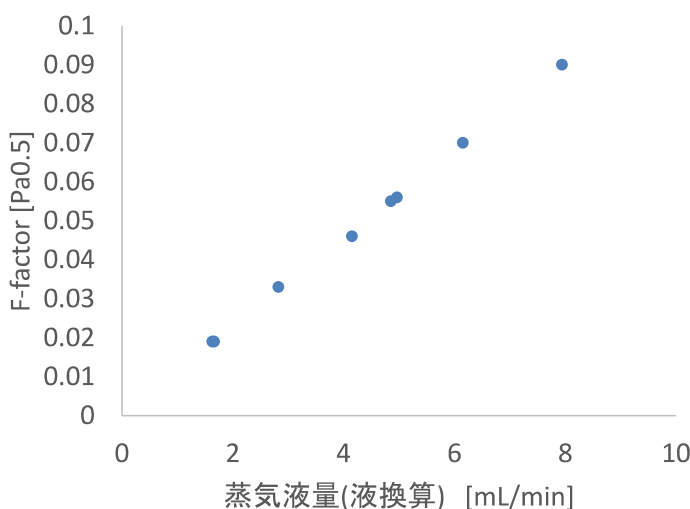
塔内蒸気流量の指標 F-factor  
還流液量をもとに算出

蒸気流量と製品流量(流出流量)の関係

$$f = \sqrt{\rho u}$$

$$D = \frac{V}{1+R}$$

V: 蒸気流量  
D: 留出流量  
R: 還流比

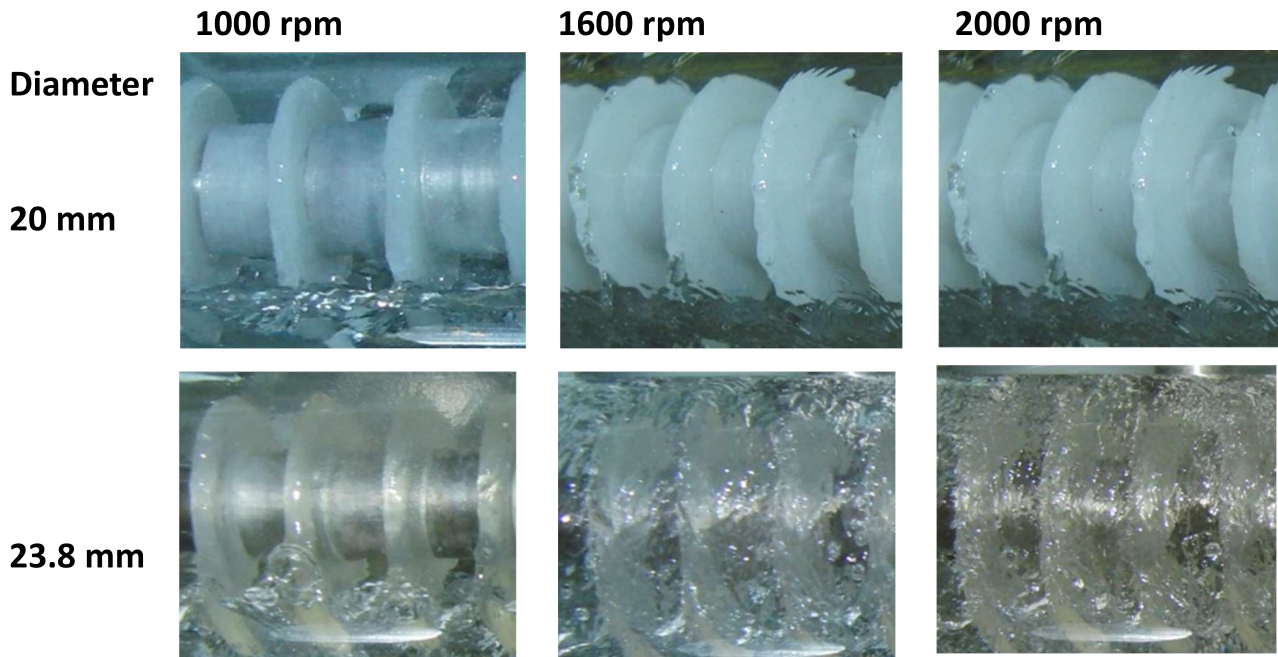


- 例えばR=1のとき、1~5mL/minの留出液が得られる。
- 2mL/min=120mL/hなのでG-labクラスには対応可能

本研究の実験範囲における流量とF-factorの関係



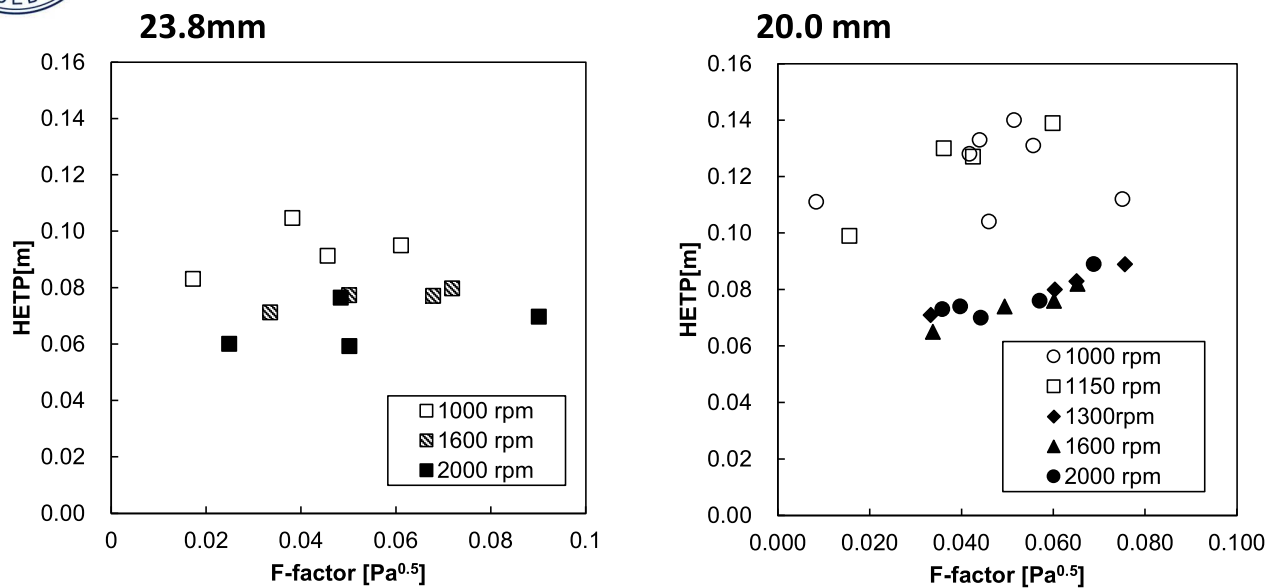
# 気液接触状態



回転数増大とともに円盤表面に液が持ち上げられていることを確認  
気液接触の強化へ期待



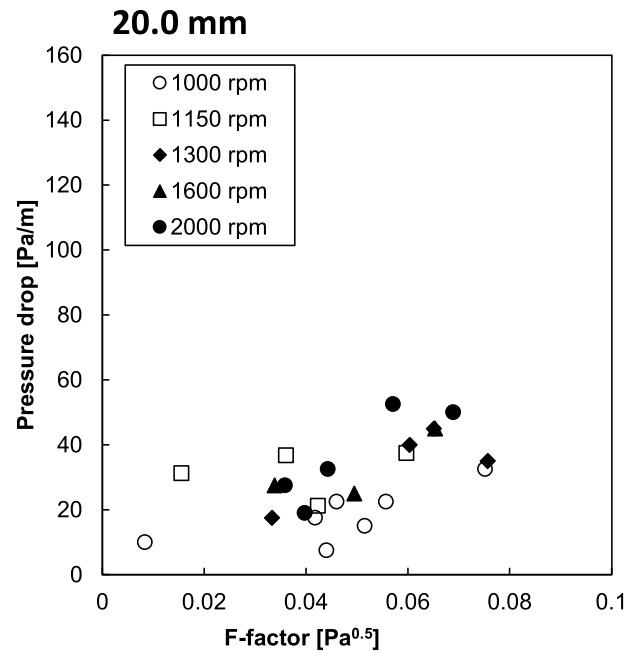
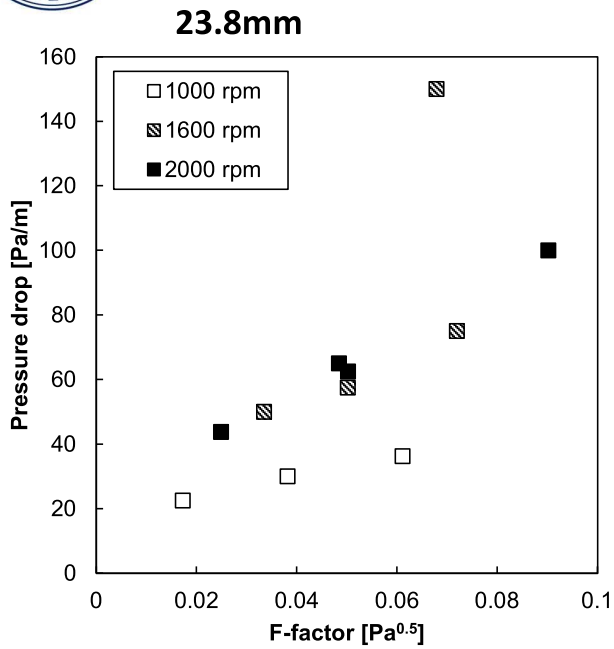
# HETP (全還流実験)



- 回転速度増大とともにHETPが改善
- 回転速度が1300rpm以上で6cmに達した
- 円盤直径が大きいとデータがばらつく  
→クリアランスが狭いことが原因と考えられる



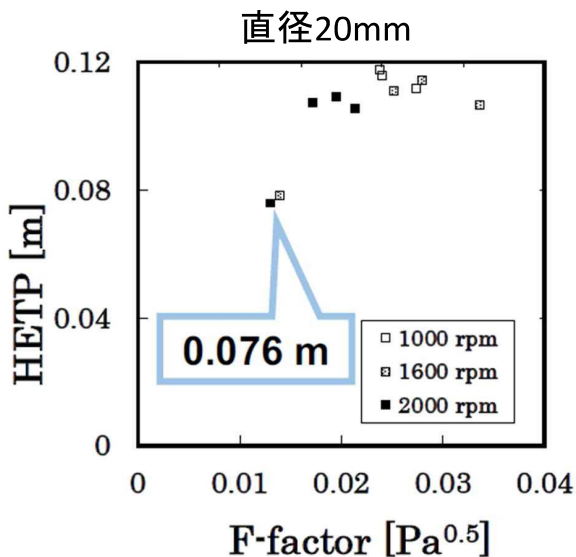
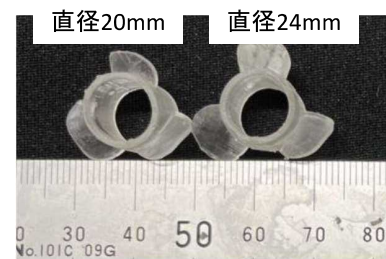
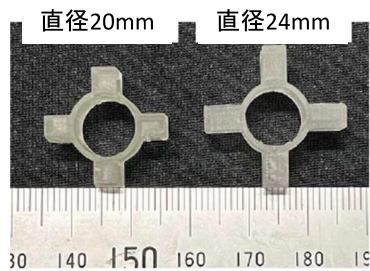
# 圧力損失



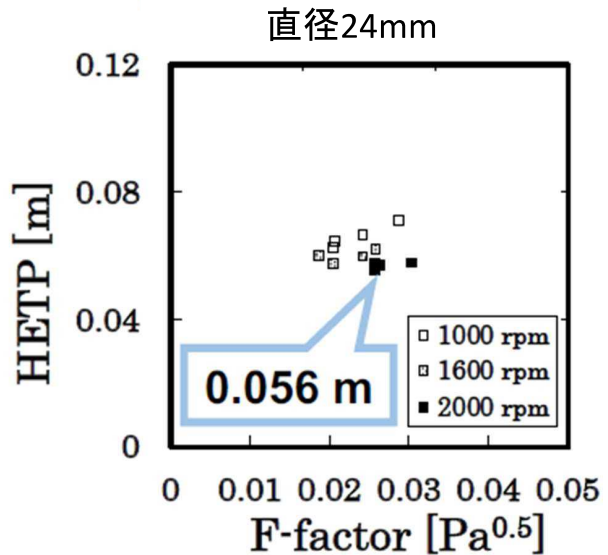
- 円盤直径は圧力損失に大きく影響する
- 蒸気流量が大きくなると圧力損失は大きい
- 円盤が大きいと蒸気流量が圧力損失により大きく影響する



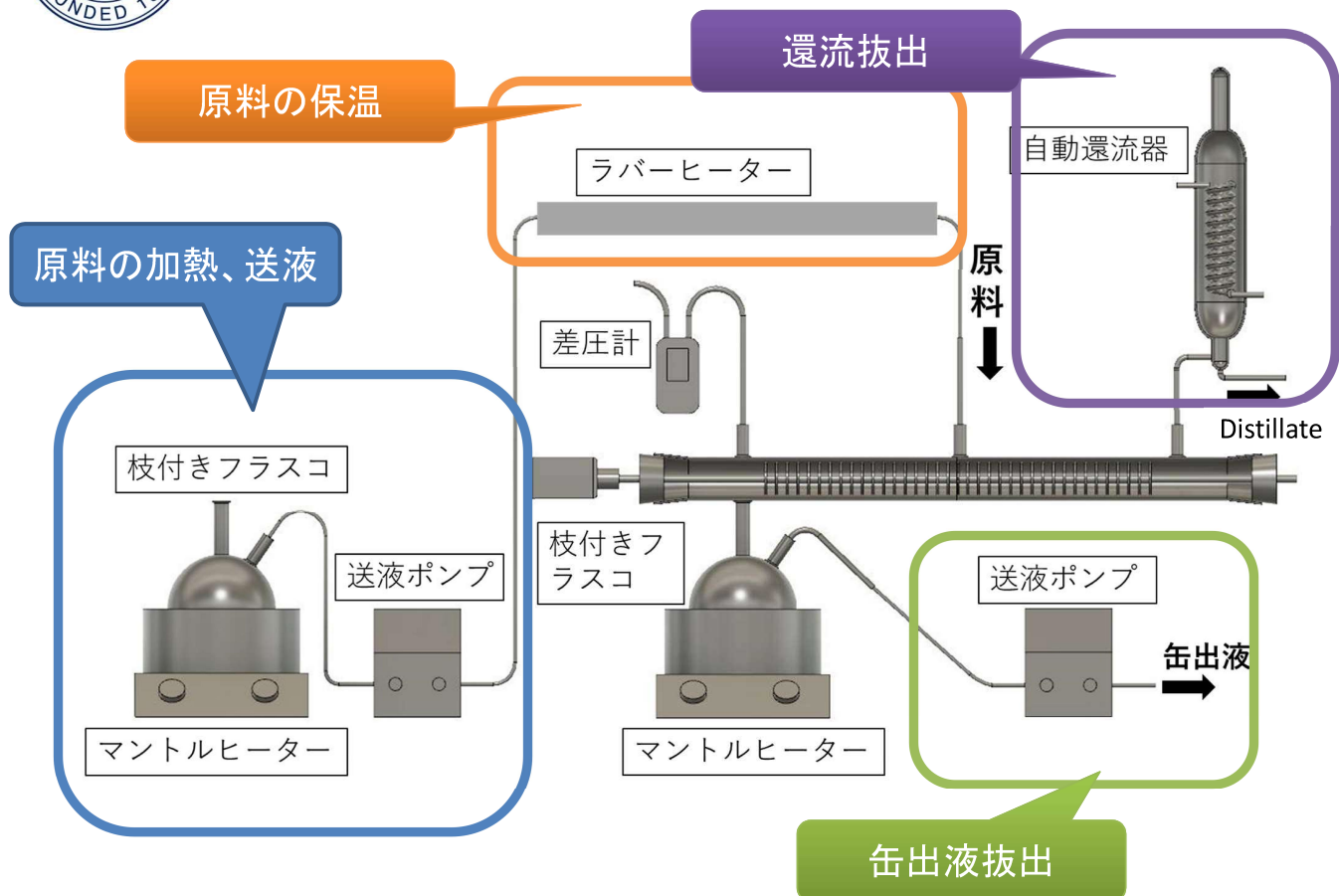
# 円盤以外の回転体



分離性能が悪い



フラッシングの恐れ



## 結言

- 省スペースで連続運転可能な蒸留装置を開発した
- 開発した装置は横型であり、塔高を抑えられる
- 気液接触を強化するため円盤型回転体を用いて塔内の攪拌を行った
- HETPは6cm程度を達成したが現在も性能改善のための検討を進めている
- 連続運転にも成功した
- 連続運転でも全還流実験で見られた性能が発揮できる



# 今後の研究開発計画

---

- さらなる分離性能の改善に取り組み、HETPを5cm以下に短縮することを目指す
- 連続運転に必要な要素技術を高度化し、長時間の安定運転を実現する
- 処理量の増大方法について検討する
- モジュール化を行い、各種リアクタや抽出装置などとの接続を可能な体制を構築する
- 開発する蒸留モジュールを他の装置と接続した運転を行う



## 謝辞

---

新エネルギー・産業技術総合機構(NEDO)

「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」(2019～)



「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」  
中間成果報告会

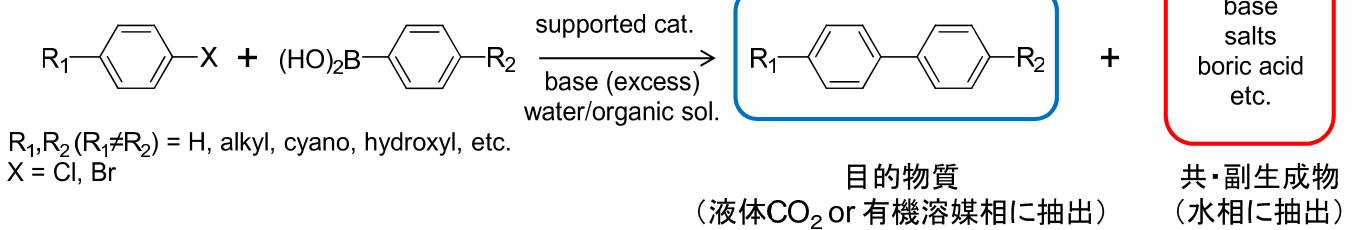
ゼオライト分離膜を利用した  
溶媒回収技術の開発  
(研究開発項目②-b)

○長谷川泰久  
(産業技術総合研究所)

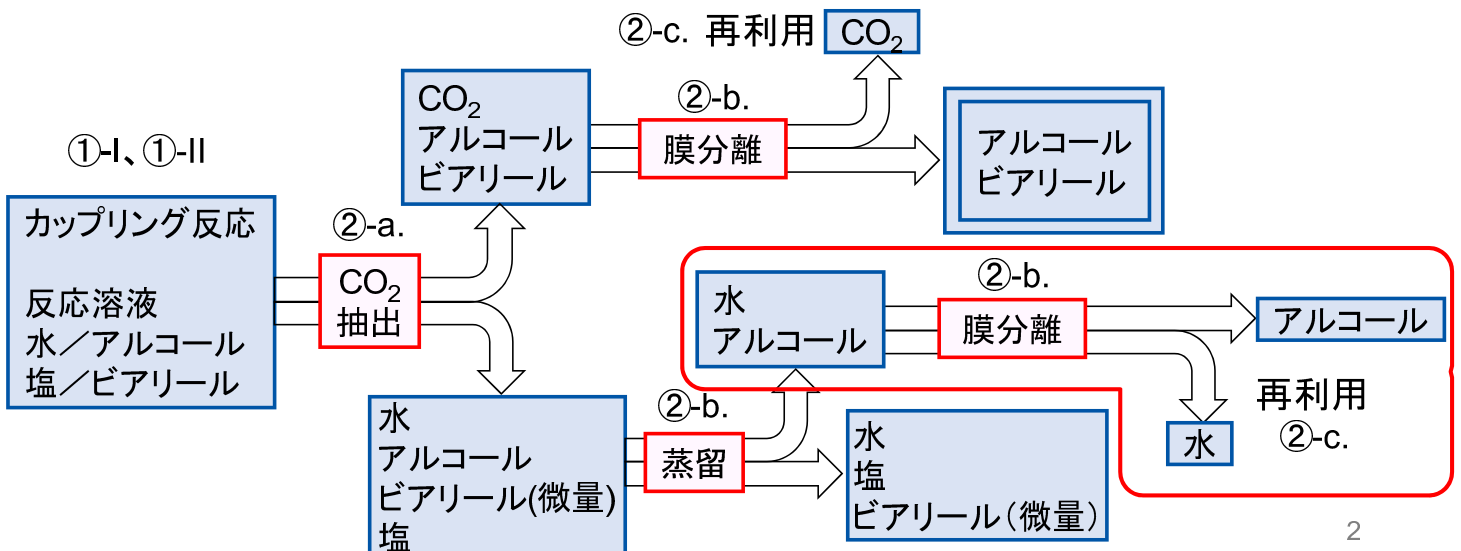
1

膜分離技術の役割：溶媒の省エネルギーサイクル

(例) モデル反応：鈴木－宮浦カップリング反応



例 CO<sub>2</sub>抽出を使用した場合の想定されるプロセスフローのイメージ



2

# 分離対象とする分離系

表 分離対象として選定した混合溶液

共存物質 透過物質		極性溶剤 (プロトン性)	極性溶剤 (非プロトン性)	炭化水素系
水		メタノール、エタノール、IPA、 <i>t</i> -アミルアルコール、1,2-プロパンジオール	アセトニトリル、ジクロロメタン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、アセトン、MEK、DMSO、DMF、NMP、THF、ジクロロエタン	トルエン、キシレン、シクロヘキサン、ヘプタン
溶媒	メタノール	IPA	酢酸エチル、酢酸イソプロピル、MEK、	トルエン、2-メチルペンタン
	アセトニトリル	IPA		生成物(トルエン)
	ジクロロメタン			生成物(トルエン)
	IPA		酢酸イソプロピル	トルエン
	イソブタノール			トルエン

(出典: プロセス化学第二版及びR. Gani et al., Chem. Eng. Res. Des., 115 (2016) 443-461)

3

## 研究目的

1. 各種有機溶媒から水、メタノール、エタノールを選択的に分離できる分離膜の開発
2. Gラボに対応した膜製造技術の開発
3. 膜分離デバイスの設計・試作、運転条件の影響
4. 膜分離モジュールの設計・試作、溶媒リサイクル条件の検討

4

# 分離膜材料の選択

(産総研) ゼオライト: 分子サイズの細孔を持つナノ多孔体

(広島大) オルガノシリカ:  $\text{Si}-(\text{CH}_m)_n-\text{Si}$ を用いた細孔径制御

## 構造・組成の多様性をもつ無機ナノ多孔体

- $\text{SiO}_4$ 四面体の連結により高次構造を形成
- 一部のSiはAl等で置換可能 (カチオンの含有を伴う)

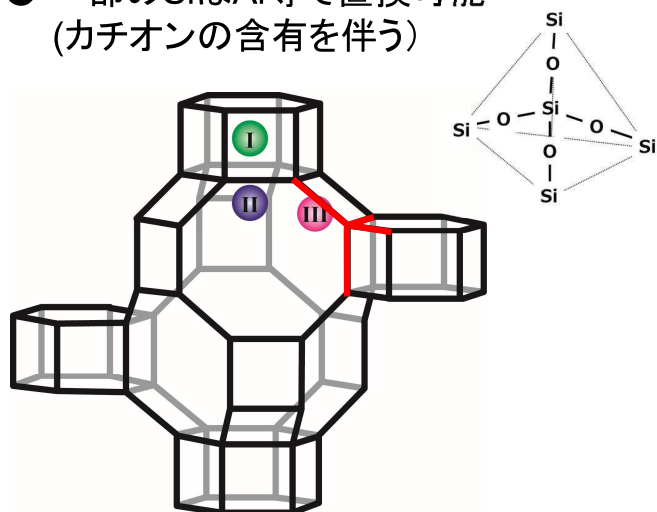


図 CHA型ゼオライトの骨格構造

255種類の構造 (2022年5月30日現在)

Database of Zeolite Structures

IZA-SC	All Codes	Intergrowths	Advanced Search	Tools	Other Links
ABW	ACO	AEI	AEL	AEN	AET
AFY	AHT	ANA	ANO	APC	APD
AWO	AWW	BCT	BEC	BIK	BOF
CGF	CGS	CHA	-CHI	-CLO	CON
EDI	EEL	EMT	EON	EPI	ERI
FAR	FAU	FER	FRA	GIS	GIU
IFY	IHW	IME	IRN	IRR	JRY
IWS	IWW	IWW	JBW	JNT	JOZ
-LIT	LOS	LOV	LTA	LTF	LTJ
MFS	MON	MOR	MOZ	MRT	MSE
NAT	NES	NON	NPO	NPT	NSI
PHI	PON	POR	POS	PSI	PTO
RSN	RTE	RTH	RUT	RWR	RWY
SEW	SFE	SFF	SFG	SFH	SFN
SOV	SSF	-SSO	SSY	STF	STI
TOL	TON	TSC	TUN	UEI	UFI
VSV	WEI	-WEN	YFI	YUG	ZON

図 ゼオライトの骨格構造の種類 (IZAのHPより)

# ゼオライト分離膜の特徴

## 分子ふるいを利用した省エネ分離

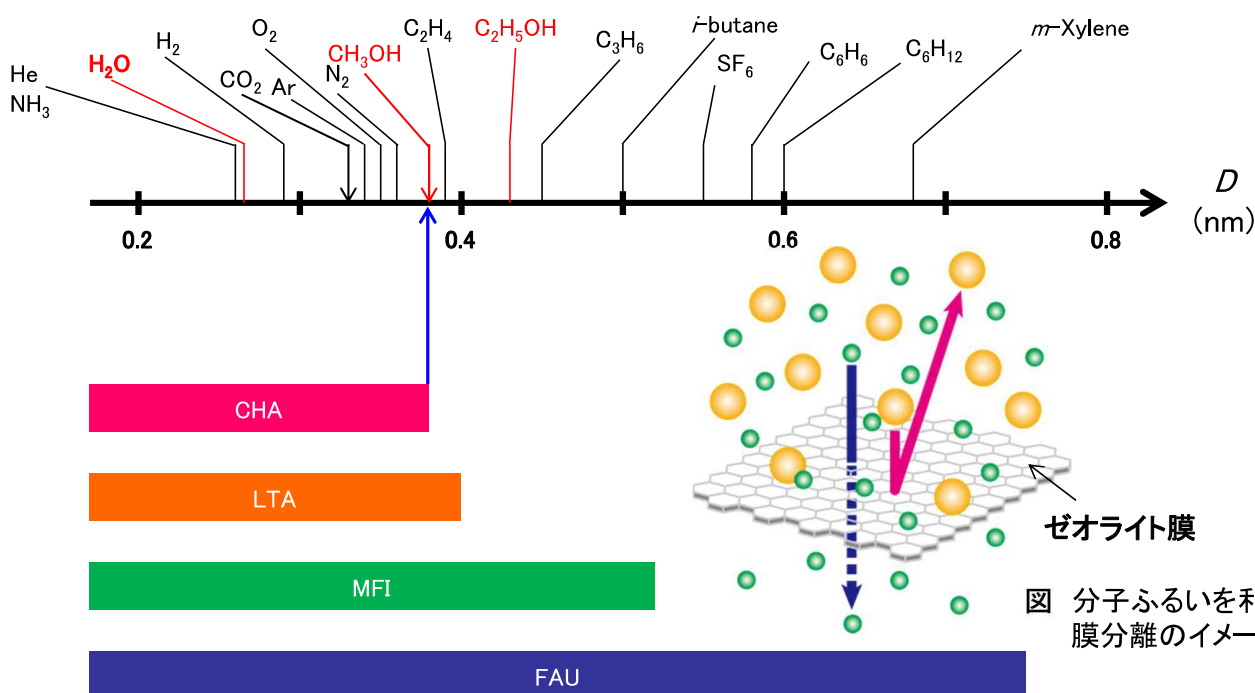
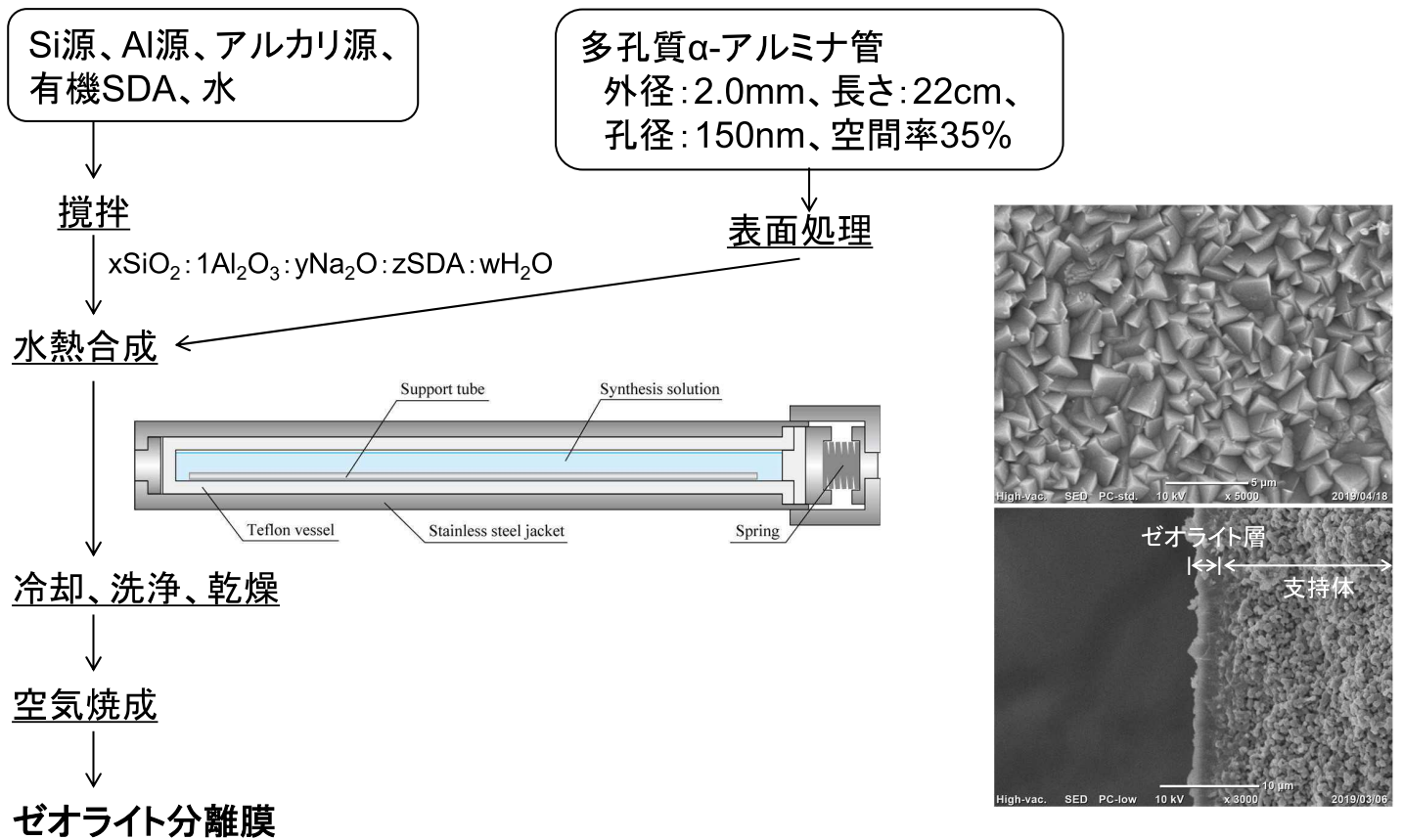


図 分子ふるいを利用した膜分離のイメージ

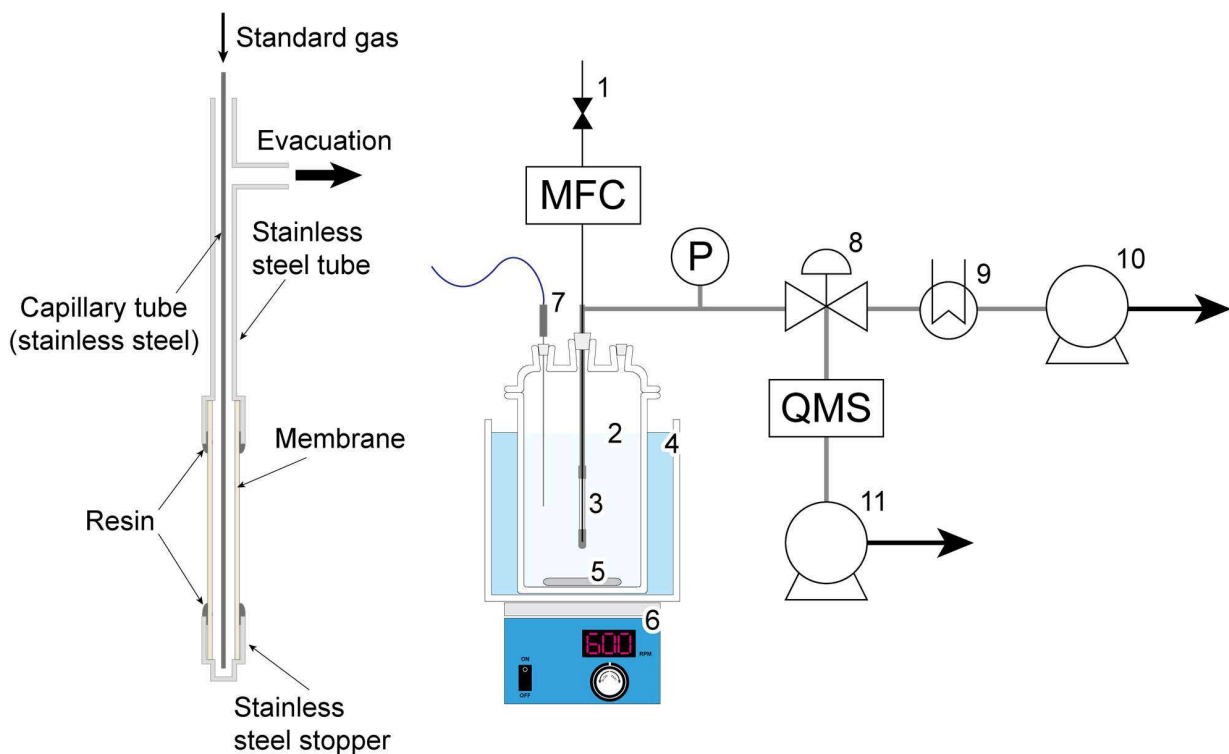
図 各種小分子とゼオライト細孔のサイズ

# ゼオライト膜の合成法



7

# 分離性能の評価



1: ストップバルブ、2: 試験溶液、3: ゼオライト膜、4: 水浴、5: スターラーチップ、6: 攪拌機、7: 熱電対、8: 導入バルブ、9: 濃縮器、10: ローターポンプ、11: ターボ分子ポンプ、QMS: 質量分析計

8

# 有機溶媒に対する脱水性能（1）アルコール類

表 アルコール・水混合溶液に対するゼオライト膜の脱水性能

有機溶媒	濃度 (wt%)	温度 (°C)	ゼオライト	Si/Al (-)	透過性 (kg/(m <sup>2</sup> h))	分離性 (wt%)
メタノール	90	60	LTA	1	2.4	0.24
			CHA	3	2.0	13.0
				6	0.6	50.0
				17	1.3	60.0
				35	1.9	60.0
エタノール	90	75	LTA	1	6.7	< 0.05
			CHA	3	7.3	< 0.05
				6	1.2	0.86
				17	1.0	0.18
				35	1.4	0.32
2-プロパノール	90	75	LTA	1	8.4	< 0.05
			CHA	3	9.2	< 0.05
				6	8.5	0.20
				17	6.1	< 0.05
				35	9.6	< 0.05

9

# 有機溶媒に対する脱水性能（2）低沸点溶媒

表 含水溶液に対するゼオライト膜の脱水性能

有機溶媒	濃度 (wt%)	温度 (°C)	ゼオライト	Si/Al (-)	透過性 (kg/(m <sup>2</sup> h))	分離性 (wt%)
アセトニトリル	90	75	LTA	1	8.5	0.10
			CHA	3	7.5	0.28
				6	0.4	32.1
				17	0.8	36.0
				35	2.0	27.5
アセトン	90	50	LTA	1	3.3	0.12
			CHA	3	3.8	< 0.05
				6	4.0	0.85
				17	5.2	0.76
				35	5.7	< 0.05
THF	90	65	LTA	1	2.7	< 0.05
			CHA	3	6.8	< 0.05
				6	6.2	0.20
				17	8.2	< 0.05
				35	8.9	< 0.05

10

# 有機溶媒に対する脱水性能 (3) 高沸点溶媒

表 含水溶液に対するゼオライト膜の脱水性能

有機溶媒	濃度 (wt%)	温度 (°C)	ゼオライト	Si/Al (-)	透過性 (kg/(m <sup>2</sup> h))	分離性 (wt%)
DMF	90	75	LTA	1	2.1	0.63
			CHA	3	4.4	0.51
				6	2.1	0.54
				17	2.8	0.54
				35	2.6	0.45
DMSO	90	75	LTA	1	2.0	0.32
			CHA	3	2.4	0.55
				6	1.4	0.84
				17	1.7	0.39
				35	1.6	0.45
NMP	90	75	LTA	1	2.6	0.56
			CHA	3	4.8	0.81
				6	2.7	26.0
				17	3.6	0.83
				35	4.0	1.57

## メタノール分離

表 ゼオライト膜によるメタノール除去性能

ゼオライト	Si/Al (-)	有機溶媒	濃度 (wt%)	温度 (°C)	透過性 (kg/(m <sup>2</sup> h))	分離性 (wt%)
LTA	1	トルエン	90	70	< 0.1	23.7
CHA	3				< 0.1	40.9
	35				0.2	< 0.05
MFI	∞				< 0.1	22.0
FAU	1.5				1.0	< 0.05
	2.2	3.9	1.72			
	2.0	2.1	< 0.05			
		2-プロパノール	90	75	0.8	42.9
		酢酸エチル	90	65	0.5	0.74
	MEK	90	70	0.6	15.3	

## 今後の計画

1. 各種有機溶媒から水、メタノール、エタノールを選択的に分離できる分離膜の開発
2. Gラボに対応した膜製造技術の開発
3. 膜分離デバイスの設計・試作、運転条件の影響
4. 膜分離モジュールの設計・試作、抽出・蒸留後の溶媒リサイクル条件の検討

13

## 謝辞

この成果は、国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）の助成事業の結果得られたものです。

14

「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」  
中間成果報告会

**デジタル駆動化学を支える基盤要素技術の確立**  
**—反応速度論シミュレータの開発—**  
(研究開発項目③-d-イ)

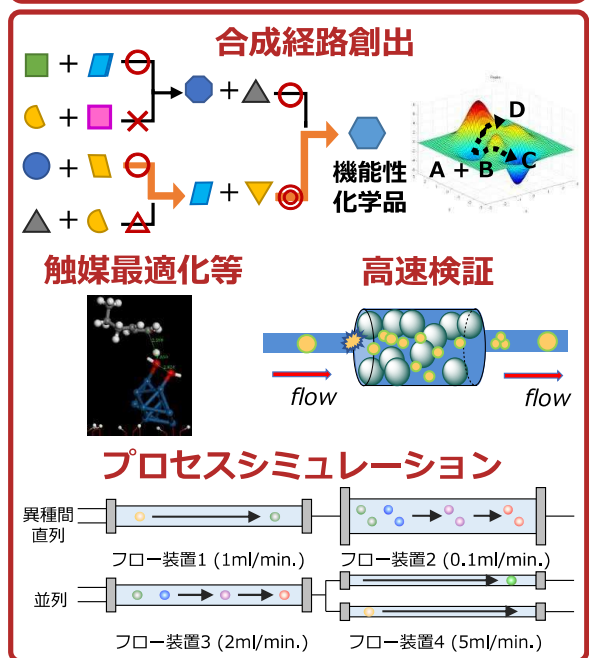
○山口徹<sup>1</sup>、松尾勇二郎<sup>1</sup>、坂田亜矢子<sup>1</sup>、藤原崇幸<sup>1</sup>、  
沼口徹<sup>1</sup>、松本秀行<sup>2</sup>、船津公人<sup>3</sup>、堀憲次<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>(株)TSテクノロジー、<sup>2</sup>東京工業大学、  
<sup>3</sup>奈良先端科学技術大学院大学)

1

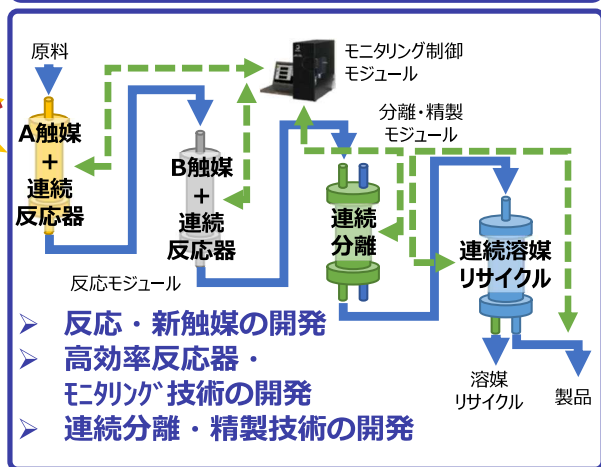
研究目的

- **デジタル駆動化学**と**フロー法**の**2つの技術**による『製造プロセス設計期間短縮』の実現
- バッチ法のフロー法への置き換え、フロー法と**好相性**なデジタル駆動化学によるプロセス設計

**拡充研究開発項目③：  
合成プロセス設計技術の開発**



**既存PJ①②：機能性化学品の  
精密連続生産プロセス技術の開発**



製造プロセス設計期間短縮



有効活用

材料設計  
マテリアルズ・インフォマティクス

バッチ法から連続生産へ

- バッチ法**
- ・ 製造に多大なエネルギー
  - ・ 効率が悪く大量の廃棄物



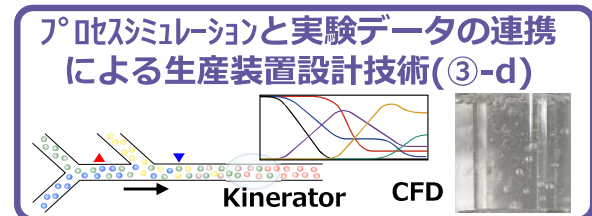
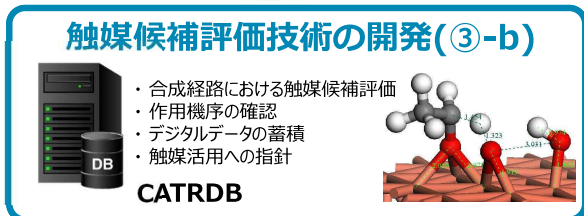
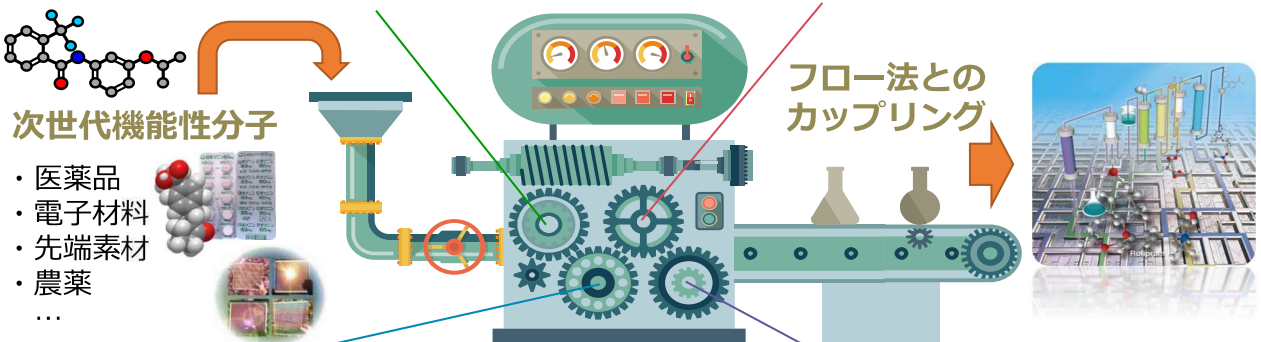
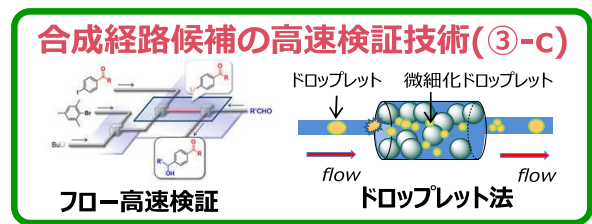
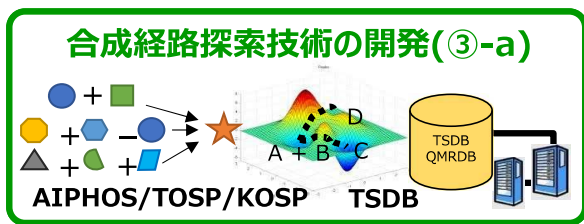
- 「デジタル駆動化学」による、理想系 → 微細系から、フロー法への歩み寄り
- 「フロー法」による、バッチ法から、理想系への歩み寄り



デジタル駆動化学のメリット	フロー法 (連続精密生産) のメリット
理想状態でのシミュレーション	物質拡散の影響を最小限にした高速混合
詳細な反応メカニズムとエネルギーの解明	精密かつ均一な温度制御
時間・温度・濃度に沿った最適化条件の算出	試薬混合比 (化学量論) と流速の制御

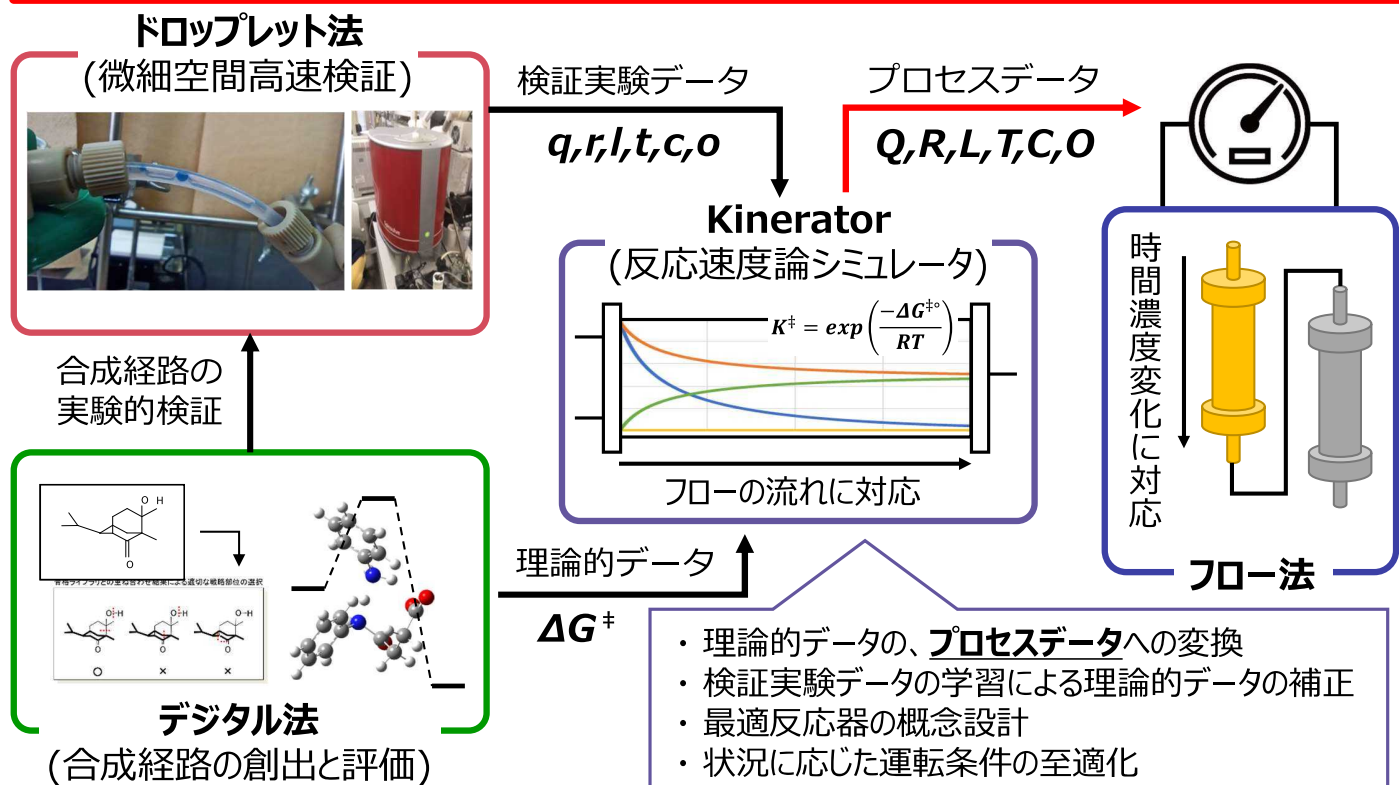
## 「デジタル駆動化学」と基盤要素技術

- 「デジタル駆動化学」は、4つの基盤要素技術をから構成される
- 理想状態での合成経路創出と評価、微細系での高速検証が一気通貫で可能なことが特徴



# Kinerator(反応速度論シミュレータ)の役割

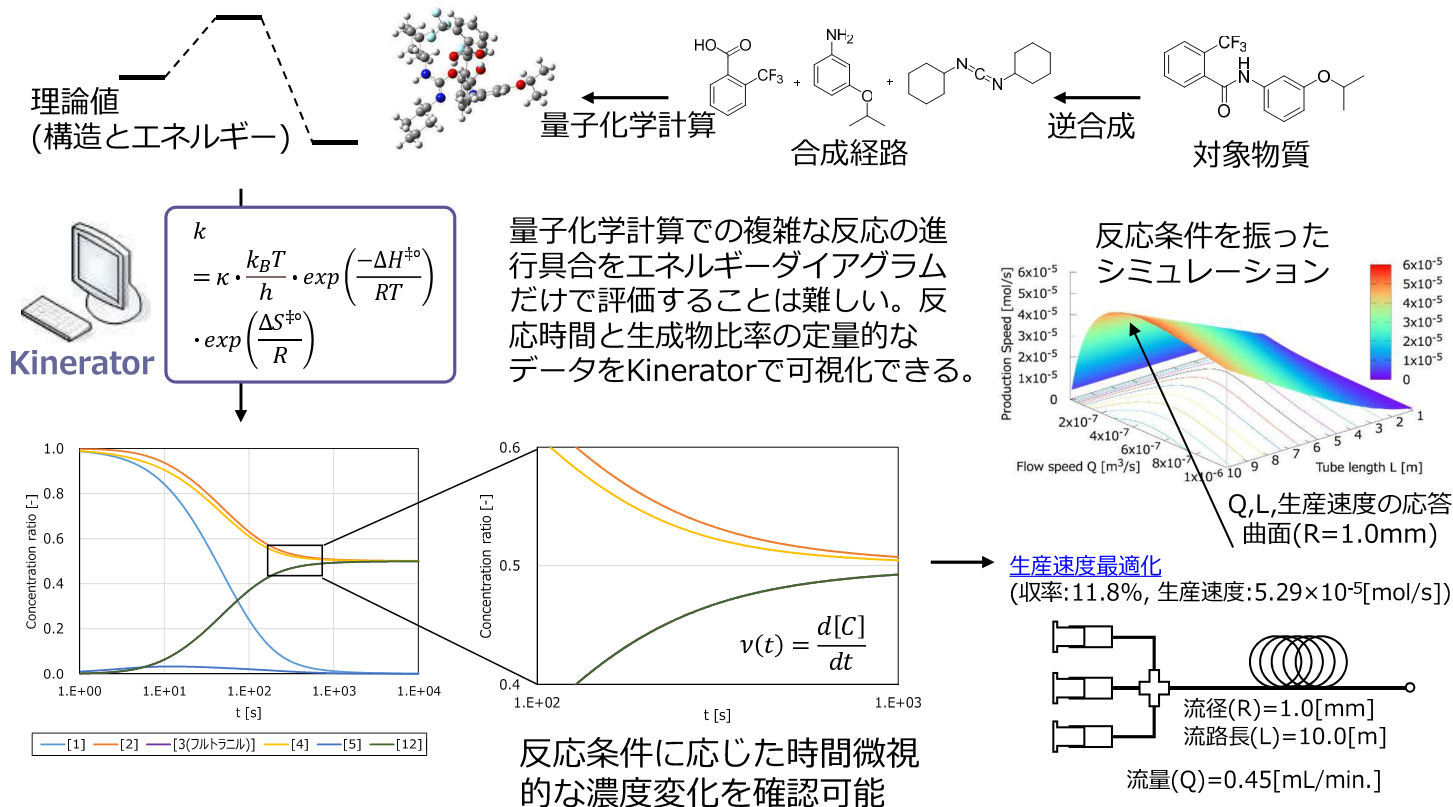
- Kineratorは、デジタル法・ドロップレット法と、フロー法の橋渡しを担う
- 理論的データ・検証実験データにより、反応器の概念設計・運転条件の至適化を実現



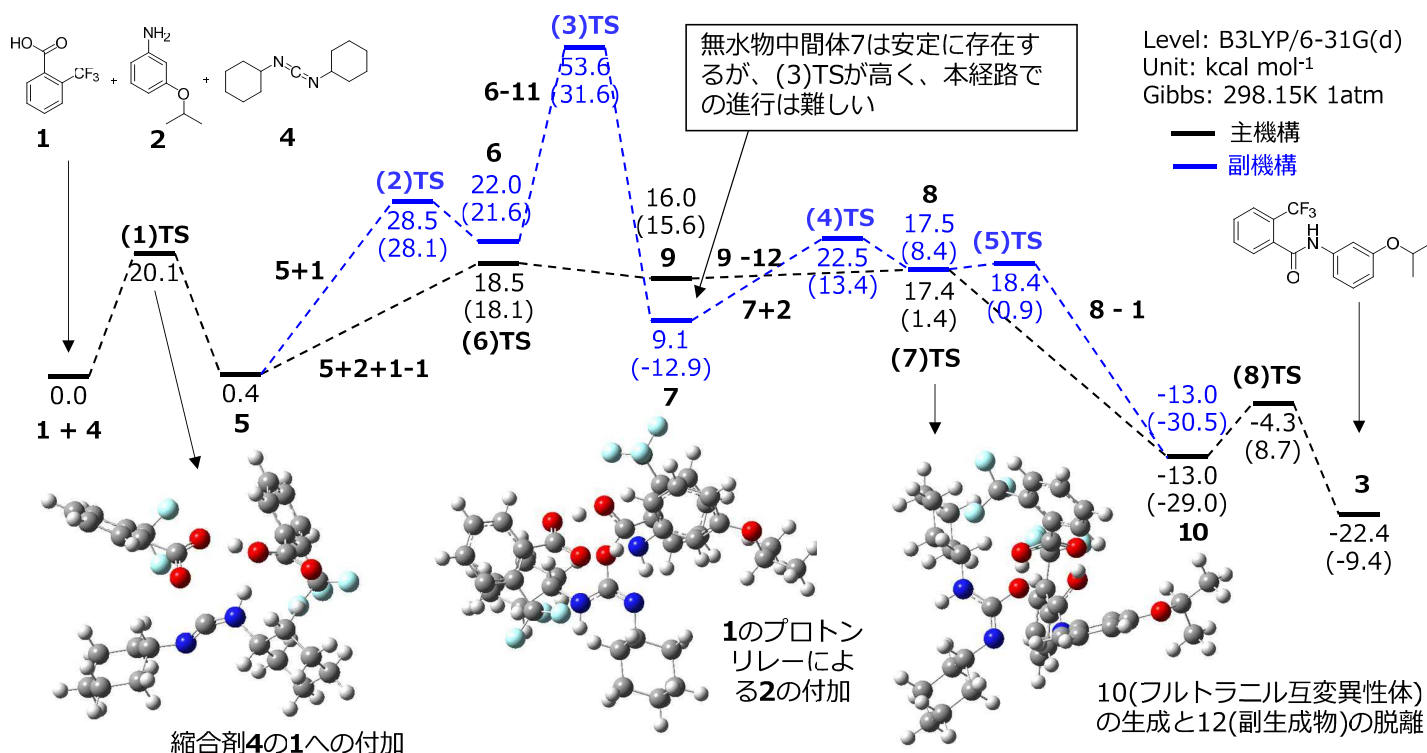
※ Q:流量, R:流経, L:流路長, T:温度, C:初濃度比, O:操作(混合タイミング等)

## 研究成果 反応速度論シミュレータの開発 (研究開発項目③-d-イ)

■ 合成経路設計と遷移状態解析より得られた理論的値を基に、Eyring式による反応速度と濃度変化の算出と、反応条件の最適化を実施し、概念設計へ落とし込む。



### 縮合反応(DCC)によるフルトラニル合成反応解析結果

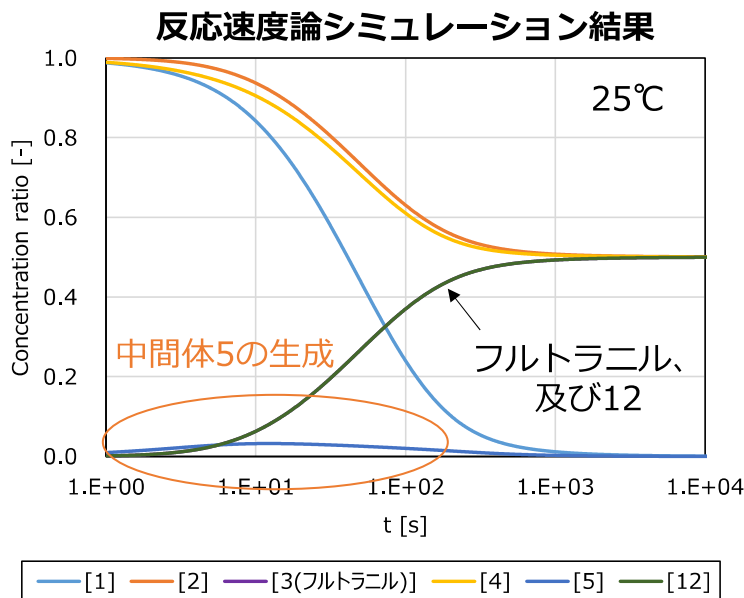


- 中間体5は、主機構・副機構双方の中間体となるが出発物質となり、安定に存在する。5生成の $\Delta G^{\ddagger} = 20.1$  kcal mol<sup>-1</sup>
- 5生成後、主機構の $\Delta G^{\ddagger} = 18.1$  kcal mol<sup>-1</sup> (経路中での律速段階は、(1)TS)
- 副機構は、(2)TSが高く、進行は困難。

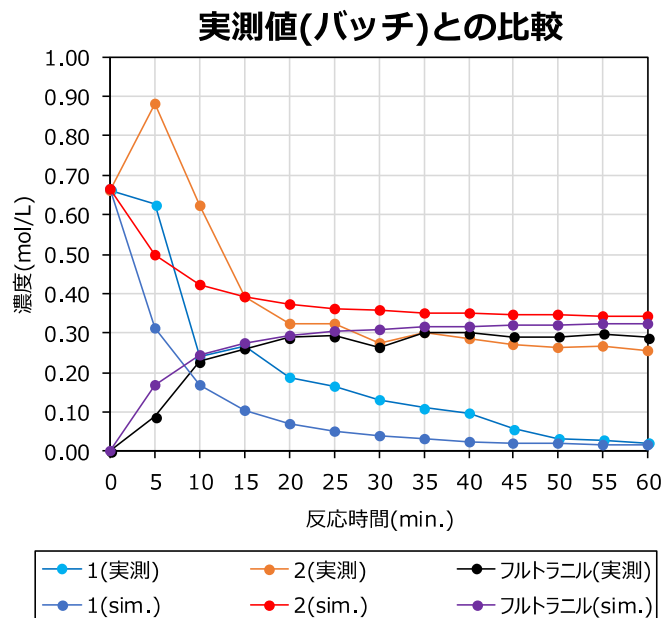
全段階のエネルギーを用いて、反応速度論シミュレーションを実施 ©(株)TSテクノロジー

# Kineratorシミュレーション結果

- シミュレーションでは、 $T=25^{\circ}\text{C}$ の場合、 $t=1000\sim 3000(\text{s})$ で反応が終息し、0.5当量のフルトラニルが生成すると計算された。
- $t=10\sim 100(\text{s})$ 前後で、中間体5の存在が確認できた。
- バッチ実験による実測値との比較では、実測値 $5^{\circ}\text{C}$ とシミュレーション $25^{\circ}\text{C}$ を比較している(実際の反応は、今回の計算より10倍ほど速い)。初濃度は0.68とした。
- 反応時間に応じた、瞬間的な基質濃度変化速度を確認できた。

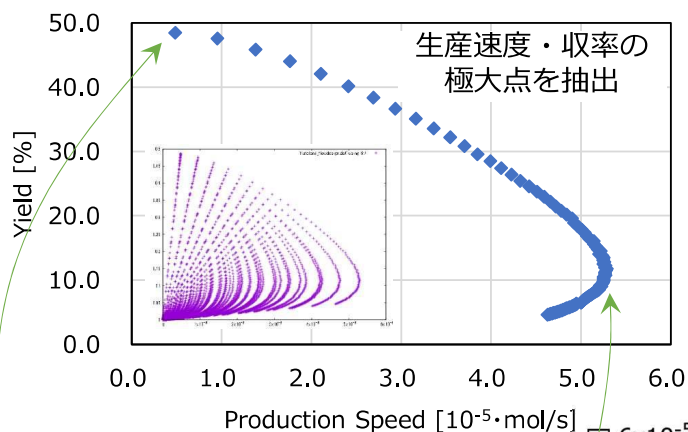


反応時間tは対数表示



©(株)TSテクノロジー

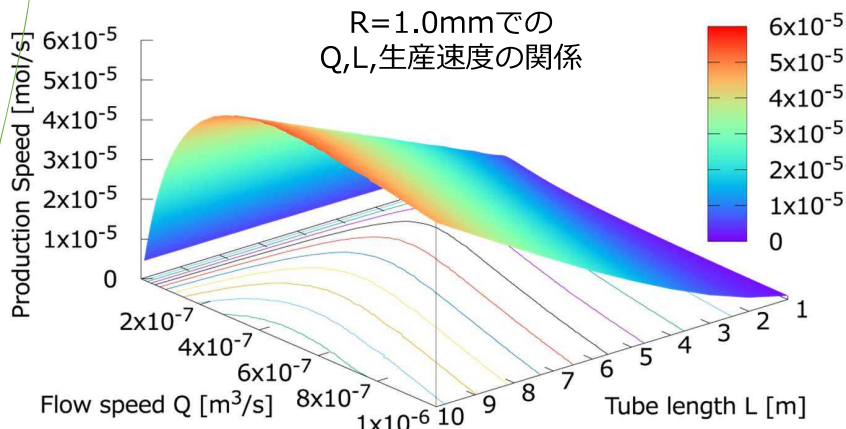
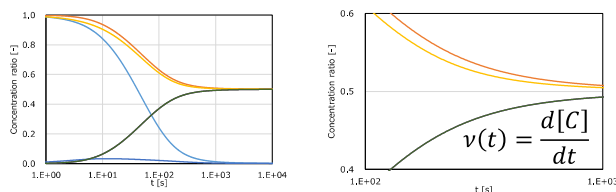
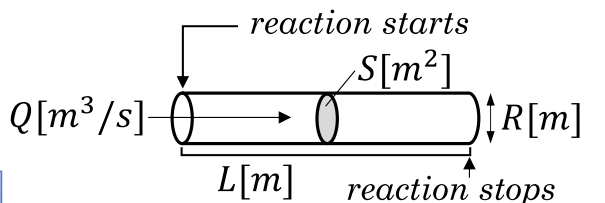
# Kineratorを用いた反応条件最適化結果



流速Q: 0.01~1[mL/s]、0.01刻み  
管径R: 0.1~1.0[mm]、0.1刻み  
管長L: 1.0~10.0[m]、1.0刻み  
でスクリーニング

最大収率点: 48.5%  
**Q=0.01, R=0.9, L=9.0**  
生産速度:  $0.485 \times 10^{-5} [\text{mol/s}]$

最も速い生産速度点:  $5.29 \times 10^{-5} [\text{mol/s}]$   
**Q=0.45, R=1.0, L=10.0**  
収率: 11.75%



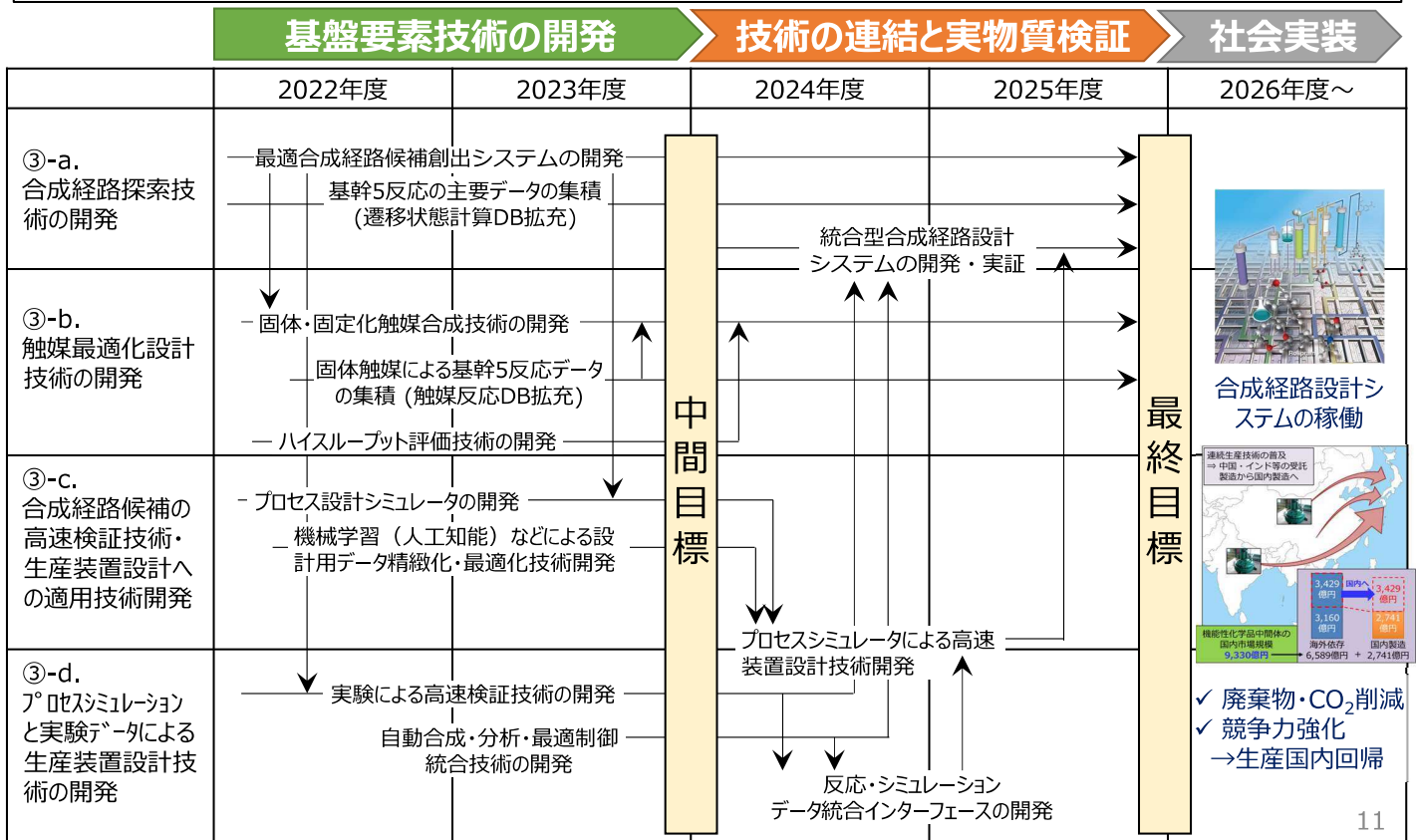
**Q,R,L,T,C,O**

Q:流量, R:流経, L:流路長, T:温度,  
C:初濃度比, O:操作(混合タイミング等)

©(株)TSテクノロジー

# 今後の開発計画

- 2022～2023年度：基盤要素技術の開発を行う。
- 2024～2025年度：基盤要素技術の連結と、実物質での検証を実施する。



## まとめ

- 「デジタル駆動」と「フロー法」の連結・融合を目指す。これにより、**製造プロセス設計期間短縮を実現**する。
- 「デジタル駆動」の基盤要素技術の1つである、反応速度論シミュレータ「Kinerator」を報告し、フロー反応器の最適反応条件の探索が可能であることを示した。

## 謝辞

- 本成果は、国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)の委託業務(JPNP14004, JPNP19004)の結果得られたものです。



**機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発 中間成果報告会**

**プログラム・講演資料集**

**2023年2月24日**

**フロー合成 PJ 報告会 事務局**

**E-mail : [m-flow-pj-jim-ml@aist.go.jp](mailto:m-flow-pj-jim-ml@aist.go.jp)**