

## 2021年度実施方針

材料・ナノテクノロジー部

1. 件名：(大項目) 機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発

2. 根拠法

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

3. 背景及び目的・目標

3. 1 研究開発の背景・目的

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

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

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

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

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

### 3. 2 研究開発目標

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

#### 研究開発項目①「高効率反応技術の開発」

##### I. 反応・新触媒の開発

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

##### 【中間目標 (2021 年度末)】

- ・ 収率 80%以上の反応を 20 種以上開発する。

- ・ 70 時間以上連続運転可能な不均一系触媒を 10 種以上開発する。

【中間目標（2023 年度末）】

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

【最終目標（2025 年度）】

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

研究開発項目①「高効率反応技術の開発」

Ⅱ. 高効率反応器モジュールの開発

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

【中間目標（2021 年度末）】

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

【中間目標（2023 年度末）】

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

【最終目標（2025 年度末）】

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

研究開発項目②「連続分離精製技術の開発」

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

【中間目標（2021 年度末）】

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

#### 【中間目標（2023年度末）】

- ・ 少生産量市場向け各種分離精製モジュールを試作し、機能を確認する。

#### 【最終目標（2025年度末）】

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

#### 4. 実施内容及び進捗（達成）状況

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

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

##### 4. 1 2020年度事業内容

###### 研究開発項目①「高効率反応技術の開発」

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

###### （1）連続生産に適した反応の開発

多段階反応の後段反応に影響を及ぼさないようにするため、可能な限り共生成物が生じない（あるいは小分子のみが共生成物となる）連続精密生産に適した触媒反応の開発を目指し、基幹5反応の開発という指針のもと研究を行った。2019年度に引き続き、基幹5反応の中でも使用頻度の高い代表的な十数個の反応を取り上げ検討を行った。結果、フリーデル・クラフツ反応、ヘンリー反応、芳香族アルキル化反応、アルケンのエポキシ化反応、アルコールからカルボン酸への変換反応、ニトリルからアミドへの変換反応等において、収率80%以上で進行する触媒反応を代表的な基質で開発した。

###### （2）連続精密生産に適した不均一系触媒の開発

多段階反応の後段反応に影響を及ぼさないようにするため、共生成物が少なく、選択率及び転化率が高い連続精密生産に適した不均一系触媒の開発を行った。具体的には、フリーデル・クラフツ反応、アルコールからアルデヒドへの変換反応等において、72時間を超える連続運転を達成した。

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

(1) 一相系反応器モジュールの開発

2019年度に引き続き、反応器モジュールの設計に必要な基礎的なデータ取得を行った。炭素-炭素結合生成反応として1,4付加反応に続いてアルドール縮合反応について、反応・新触媒開発の結果を少生産量市場向け反応器モジュールに拡張することができた。また温度域が比較的高温条件(160℃)でエステル体からの直接アミド化においても、反応・新触媒開発の結果をスケールアップすることができた。また、温度を所定の幅に制御可能な反応器の簡易設計法の開発を行った。反応器直径と断熱最大上昇温度の関係式の導出を行い、上記のアルドール縮合反応への適用を検討した。その結果、実測値に合致する反応器内温度上昇の推定がなされ、開発した設計法の有効性が実証された。

(2) 二相系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において、二相系反応(気液、液液)による高効率合成に重要な効率混合機構の導入を目指し、反応器導入部に搭載する反応溶液の分散機構(①スプレー式、②分散板式、③マイクロミキサー式)の検討・試作を行った。①スプレー式は、気液反応において反応溶液を触媒上層の広範囲に分散することを可能としたが、溶液流量(噴霧圧)に強く依存することが分かった。②分散板式は、反応溶液のカラム内導入流路に下方にスタティックな分散板を配置する機構とした。流量適応範囲が広い方式として設計指針を得た。③マイクロミキサー式は、主に液液反応における効率混合を目的として、マイクロミキサーを反応器導入部へ搭載する試作を行った。さらに、マイクロミキサー式を気液反応のアップフロー運用へ適応する検討を行ったところ、気液反応においても、効率よく反応溶液を触媒層へ分散導入できることを見出した。

(3) 反応分離用モジュールの開発

反応分離用炭素膜の開発では、2019年度実施したバッチ型からフロー型の膜反応器開発に取り組み、膜面積や反応条件(触媒量、濃度等)が脱水性能および反応成績に与える影響について検討を行った。また、開発した高性能炭素膜を用いた膜反応器によるエステル化反応試験を行い、反応系から水を選択分離することで転化率を平衡転化率より7%程度向上できることを確認した。また、ゼオライト膜の開発では、少生産量市場向け反応器モジュール相当(3.2 g/h)のスケールで高温加圧系フロー膜反応器の構築を行った。併せて従来品と比較して、膜長さ3倍(有効膜面積4倍)の筒状モルデナイト膜を開発した。モルデナイト膜を用いたエステル化膜反応器において、フロー操作で反応系中から水を95%以上除去することに成功し、平衡転化率を20%以上超えて反応が進行することを確認した。

#### (4) モニタリング技術の開発

本研究開発項目は、2021年度より検討を開始するため、2020年度は実施していない。

#### (5) スケールアップ検討

ナンバリングアップによるスケールアップ検討を行った。2種類以上の流体の混合を伴い、反応を連結した並列多段プロセスを対象とし、流体分配制御や運転状態監視を行う手法を開発した。前年度の成果に倣って本設計問題を定式化し、流体分配装置の入口圧力計測値および同装置内部に設置した圧力計2器の変化量比に基づいて、異常が生じた段と列を検出する手法を提案した。4並列3段系を対象としたシミュレーションケーススタディを行い、提案手法の有用性を確認した。以上により年度目標を達成した。

### 研究開発項目②「連続分離・精製技術の開発」

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

#### (1) 連続抽出技術の開発

「非相溶の液体間で短時間での連続的な物質移動を促進するための混合技術の開発」においては、昨年度試作した小型装置により、基幹5反応うち二つのモデル反応溶液を用いて抽出条件の影響を明らかにした。また、反応との連続化に成功した。「非相溶の液体間で短時間での連続的な物質移動を促進するための流動状態を制御する技術の開発」においては、連続抽出・分離可能な装置の試作、評価を行った。動的制御方式のデバイスにおいては、溶媒粘度が流動状態に及ぼす影響を明らかにした。「相制御による均一相と二相分離を利用することで物質移動と分離を連続的に可能とする技術の開発」においては、液-液分離デバイスを試作し、反応との連続化に成功した。

#### (2) 連続濃縮分離技術の開発

分離膜の組成、細孔径分布、溶媒との親和性等が、各種有機溶媒からのメタノールの分離性能に及ぼす影響を評価した。さらには昨年度試作したコンパクトな蒸留装置において、気液接触を効率化できる装置構造の最適化を検討するとともに、連続操作で必要となる付帯装置を導入して、連続操作実験を行い分離性能を評価した。

#### (3) 溶媒・ガス類の連続再生技術の開発

2019年度に引き続き、ゼオライト膜等を用いた高圧二酸化炭素の透過分離試験として、支持体のシール性の確認を行うとともに、膜の安定性や二酸化炭素の透過性についての評価を実施した。膜の細孔径等が透過分離性能に及ぼす影響を検討するために、膜作製の検討を行った。また、膜分離および蒸留分離による溶媒の連続再生のためのシミュレーションモデルを作成した。

#### (4) スケールアップ検討

中生産量市場向け装置を設計するために必要となるデバイス類を明確にした。

#### 4. 2 実績推移

	2019年度	2020年度
示達額		
需給会計（百万円）	289	436
特許出願件数（件）	1	2
論文発表数（件）	6	8
学会・フォーラム等（件）	17	13

実績は年度末見込み。

#### 5. 事業内容

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

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

##### 5. 1 2021年度事業内容

###### 研究開発項目①「高効率反応技術の開発」

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

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

###### (1) 連続生産に適した反応の開発

2020年度までの検討をもとに、多段階反応の後段反応に影響を及ぼさないようにするため、可能な限り共生成物が生じない（あるいは小分子のみが共生成物となる）連続精密生産に適した触媒反応の開発を2021年度も追加して行う。さらに2020年度までに開発した触媒反応の基質適応範囲を広げる。収率80%以上の反応を開発期間全体として20種以上開発する。

###### (2) 連続精密生産に適した不均一系触媒の開発

多段階反応の後段反応に影響を及ぼさないようにするため、2020年度までに研究開発項目

①－Ⅰ－（１）で開発した反応を中心に、共生成物が少なく、選択率及び転化率が高い連続精密生産に適した不均一系触媒の開発を行う。70 時間以上連続運転可能な不均一系触媒を開発期間全体として 10 種以上開発する。

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

#### （１）一相系反応器モジュールの開発

2020 年度に試作した水冷式ペルチェを有する冷却機構を搭載した反応器モジュールを用いて温度範囲がゼロ℃付近の反応を行い、流体の制御および熱制御等についての検討を行う。また、反応・新触媒開発の成果を土台にした少生産量市場向け反応器モジュールによる反応実施例を増やすことで、プロトタイプ少生産量市場向け反応器モジュールの有用性を実証する。さらに、実生産に近いモデルを構築するために、触媒活性の低下による生産量の減少を加味した反応モデルを考案する。

#### （２）二相系反応器モジュールの開発

2020 年度に設計した効率混合機構を搭載し、（１）の一相系反応器モジュールの開発における熱制御機構を兼ね備えた少生産量市場向け二相系反応器モジュールの試作を行う。溶液濃度や流量、流れ方向（アップフロー/ダウンフロー）に係る混合効率の評価を行い、反応溶液の性状に応じた最適な混合機構の選定指針を見出す。また、モデル反応としては、気液二相系反応では水素化を、液液二相系反応では過酸化水素を用いた酸化のスケールアップ検討を行い、少生産量市場向け二相系反応器モジュールの有用性を実証する。また、2020 年度までに提案した詳細モデルによる効率的な触媒粒子配置法と簡易モデルによる温度変化推定法に基づき、大きな発熱の可能性のある二相系反応において温度を精密に制御するための触媒充填方法および反応器内フィンの設置方法を提案する。

#### （３）反応分離用モジュールの開発

反応分離用炭素膜の開発においては、エステル化反応について、炭素膜の特性、脱水試験条件、反応条件などが脱水性能および反応成績に与える影響を明らかにし、フロー型膜反応器用の炭素膜の脱水性能向上、反応効率の向上を図る。ゼオライト膜を使用した膜型反応器の開発においては、ゼオライトの耐酸性・耐アルカリ性を評価するとともに、ゼオライトの構造（種類）、反応基質の物性、反応条件が脱水性能に及ぼす影響を検討し、膜反応器の性能向上に取り組む。また、エステル交換用膜反応器のためのゼオライト膜開発と反応器構築に着手し、反応系内よりアルコールが選択的に除去可能であることを示す。

#### （４）モニタリング技術の開発

反応制御を適切に行うために、高精度かつ迅速に反応状況を把握するモニタリング技術と



して、有機溶媒反応液中の蛍光活性を有する反応関与物質の励起・蛍光特性を解析し、その知見を基に反応関与物質を高精度・迅速にオンライン分析できる技術を確立する。また、有機溶媒反応液を ICP-MS 装置へオンライン導入し、反応液中の反応制御に関与する金属不純物を高感度に検出できる技術を確立する。

#### (5) スケールアップ検討

並列モジュールの下流部に、圧力計を備えた流体収集装置を用いる新たな手法を開発し、2020 年度までに開発した手法が有する問題点の解決を図る。さらに、均相系の流体分配から混相系の流体分配に系を拡張し、装置入口圧力などの間接的な計測データを利用し、統計的性質を示す諸量に基づいて状態推定・監視する方法を開発する。

### 研究開発項目②「連続分離・精製技術の開発」

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

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

#### (1) 連続抽出技術の開発

2020 年度までに作製した装置を用いた連続抽出・分離の検討、デバイス等の改良を進め、基幹 5 反応のうち 2 反応において、目的化合物を抽出媒体に連続抽出・分離する少生産量市場向けモジュールを設計する。

#### (2) 連続濃縮分離技術の開発

極性有機溶剤を他の有機溶剤と分離可能なゼオライト膜の開発を検討する。また、膜分離デバイスを設計する。シリカ膜の細孔径分布が溶剤分離に及ぼす影響を明らかにするとともに、細孔径制御技術を確立する。さらに、試作したコンパクトな蒸留装置によるモデル溶液を用いた濃縮分離を検討するとともに、引き続き連続蒸留実験を行い、少生産量市場向けスケールに対応可能な操作条件を明確にする。

#### (3) 溶媒・ガス類の連続再生技術の開発

膜分離およびコンパクトな蒸留装置の特徴を最大限に活かすことができ、小生産量市場向けスケールに対応する溶媒の分離回収プロセスをシミュレーションにより明らかにし、設計条件、運転条件等の仕様を提示する。また、二酸化炭素分離デバイスを設計する。

#### (4) スケールアップ検討

2020 年度までに明確にした、必要となるデバイス類に基づき、中生産量市場向けモジュールの設計を行う。

## 5. 2 本年度事業規模

### 委託事業

需給勘定

485 百万円（継続）

※事業規模については、変動があり得る。

## 6. その他重要事項

### (1) 評価の方法

NEDOは、技術的及び産業技術政策的観点から、研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義及び将来への波及効果等について、技術評価実施規程に基づき、プロジェクト評価を実施する。外部有識者による中間評価を2021年度及び2023年度、事後評価を2026年度に実施し、当該研究開発に係る技術動向、政策動向や当該研究開発の進捗状況等に応じて、前倒しするなど、適宜見直すものとする。また、中間評価結果を踏まえ必要に応じて研究開発の加速・縮小・中止等の見直しを迅速に行う。

### (2) 運営・管理

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

### (3) 複数年度契約の実施

2019年度から2021年度の複数年度契約を行う。

### (4) 知財マネジメントに係る運用

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

### (5) データマネジメントに係る運用

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

### (6) 標準化施策等との連携

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

## 7. スケジュール

### 7. 1 本年度のスケジュール

2021年4月～2022年3月 中間評価（予定）

2021年7～12月 技術推進委員会（予定）

8. 実施方針の改定履歴

2021年2月、制定。

