

「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」
中間評価報告書

2022年1月

国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
研究評価委員会

2022年1月

国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
理事長 石塚 博昭 殿

国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
研究評価委員会 委員長 木野 邦器

NEDO技術委員・技術委員会等規程第34条の規定に基づき、別添のとおり評価結果について報告します。

「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」
中間評価報告書

2022年1月

国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
研究評価委員会

目 次

はじめに	1
審議経過	2
分科会委員名簿	3
評価概要	4
研究評価委員会委員名簿	6
研究評価委員会コメント	7
第1章 評価	
1. 総合評価	1-1
2. 各論	1-4
2. 1 事業の位置付け・必要性について	
2. 2 研究開発マネジメントについて	
2. 3 研究開発成果について	
2. 4 成果の実用化に向けた取組及び見通しについて	
3. 評点結果	1-16
第2章 評価対象事業に係る資料	
1. 事業原簿	2-1
2. 分科会公開資料	2-2
参考資料1 分科会議事録及び書面による質疑応答	参考資料 1-1
参考資料2 評価の実施方法	参考資料 2-1
参考資料3 評価結果の反映について	参考資料 3-1

はじめに

国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構においては、被評価プロジェクトごとに当該技術の外部専門家、有識者等によって構成される分科会を研究評価委員会によって設置し、同分科会にて被評価対象プロジェクトの研究評価を行い、評価報告書案を策定の上、研究評価委員会において確定している。

本書は、「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」の中間評価報告書であり、NEDO技術委員・技術委員会等規程第32条に基づき、研究評価委員会において設置された「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」（中間評価）分科会において評価報告書案を策定し、第67回研究評価委員会（2022年1月26日）に諮り、確定されたものである。

2022年1月
国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
研究評価委員会

審議経過

● 分科会（2021年9月14日）

公開セッション

1. 開会、資料の確認
2. 分科会の設置について
3. 分科会の公開について
4. 評価の実施方法について
5. プロジェクトの概要説明

非公開セッション

6. プロジェクトの詳細説明
7. 全体を通しての質疑

公開セッション

8. まとめ・講評
9. 今後の予定
10. 閉会

● 第67回研究評価委員会（2022年1月26日）

「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」

中間評価分科会委員名簿

(2021年9月現在)

	氏名	所属、役職
分科会長	なかむら まさはる 中村 正治	京都大学 化学研究所 教授
分科会長 代理	さいとう たかお 齊藤 隆夫	株式会社高砂ケミカル 会長
委員	そでおか みきこ 袖岡 幹子	理化学研究所 袖岡有機合成化学研究室 主任研究員
	のむら みきひろ 野村 幹弘	芝浦工業大学 工学部 応用化学科 教授
	はやし ゆうじろう 林 雄二郎	東北大学 大学院理学研究科 化学専攻 教授
	まつむら はるお 松村 晴雄	株式会社旭リサーチセンター 調査研究部門 シニア・フェロー
	や の たかひこ 矢野 孝彦	大正製薬株式会社 医薬渉外部 グループマネージャー

敬称略、五十音順

評価概要

1. 総合評価

本プロジェクトで取り組むフロー合成は、触媒や反応開発に加え、反応装置や分析技術、分離精製の開発までを含めたシステムとするもので、日本の技術的な強みも生かせ、SDGsの観点からも社会的に大きなインパクトがある技術といえる。また本プロジェクトで、ハイレベルに具体的な数値を設定した開発目標は、想定以上の成果が得られており、研究も計画以上に進んでいる。また、研究体制は優秀な研究開発者を集め、実行性の高い研究グループが組織され、集中研でアカデミアと複数の企業が協働する体制ができている点も評価できる。

今後は、対外的なアピールの為に、NEDO 内外のプロジェクトとの連携や情報の発信等の強化を図るとともに、反応・分離精製を組み合わせた一気通貫の技術デモンストレーション等にも工夫頂き、技術で勝ってビジネスで負けることのないよう、これまで以上に強固な産学官の連携体制を図っていくことを期待する。

2. 各論

2. 1 事業の位置付け・必要性について

フロー合成は、機能性化学品の生産プロセスの変革につながる技術であり、SDGsの観点からも期待度が高い。本プロジェクトは、有機化学、合成化学をコアに物理化学や無機化学、化学工学といった学術分野と装置産業、化学産業界の広範囲かつ緊密な総合連携が図られており評価できる。また、日本の強い「触媒化学」を核としてさらに強化し、圧倒的な優位性を築くためにも精鋭を集めたこのプロジェクトは極めて重要である。さらに、フロー合成は実用化の可能性は示されているが、触媒の開発、モジュールの作成、分離・精製方法の開発と多くの開発項目が存在し、民間企業のみでは対応することは難しく、日本の化学品競争力を強化するためにも、NEDO 事業として実施することは妥当である。

2. 2 研究開発マネジメントについて

開発目標は、市場の動向調査を行った上で、具体的な数値でハイレベルに設定され、研究計画は、これまでの実施者の知見・経験に基づき、綿密に計画されており、要素技術間の関係、順序も適切である。

また、研究体制も日本を代表する研究開発者を集め、実行性の高い研究グループが組織されており、集中研を設置してアカデミアと複数の企業が協働する体制ができている。さらに、プロジェクトリーダーの強いリーダーシップのもと、高い見地から研究方針が決定されている点も評価できる。

一方、将来の製造スケールの構想や、新規合成品検討にも関わるプロセスインフォマティクスの分野も将来の要素技術として重要になると考えられ、現プロジェクトとの融合をNEDO のリーダーシップで行うことをお願いしたい。

2. 3 研究開発成果について

設定された中間目標を大幅に上回る世界をリードする研究成果が挙げられており、中間目標を十分に達成したと評価できる。また、優れた固体触媒による効率の良いフロー反応を多数開発しており、分離精製についても、世界トップレベルと言える無機系分離膜、膜モジュールの開発に加え、独自の横型蒸留塔の開発も進んでいることから、進歩性、独自性の両面で評価できる。特に、不斉触媒反応を利用した光学活性体の合成が行われ、不斉触媒の固定化にも成功していることは、世界最高水準の研究成果と言える。

知財に関しては戦略的に出願され、学会や論文発表も多数行われていることは、評価できる。

すでに、現時点ですぐれた研究成果（触媒反応、分離）が得られているため、反応・分離精製を組み合わせた一気通貫の技術デモンストレーションがあれば、対外的な技術アピールになると期待される。

2. 4 成果の実用化に向けた取組及び見通しについて

各研究開発項目内の研究計画に基づき、実用化に向けてよく検討されている。また、新規触媒、反応条件、反応器モジュール、分離精製技術などの要素技術の実用化に向けて、コンソーシアムを形成し、企業とコミュニケーションをとりつつ、触媒反応を5つに絞り、標的化合物を設定するなど、実用化に向けた取り組みは着実に進んでいると判断できる。

さらに、新規固体触媒やフロー合成装置の市販化に向け、フロー合成の国内企業への普及のために、モデルケース設定などの実用化に向けた準備や、規制当局との話し合いなども想定されており、課題解決に向けた体制構築の推進は評価できる。

一方、製造装置の細かな条件検討がスケールアップした時の実用化に耐えうるものか明確になっていないところもあることから、これまで想定していない課題を早期に見出すことが望ましい。

研究評価委員会委員名簿

(2022年1月現在)

	氏 名	所属、役職
委員長	きのの くにき 木野 邦器	早稲田大学 理工学術院 教授
委員	あさの ひろし 浅野 浩志	一般財団法人電力中央研究所 エネルギーイノベーション創発センター 研究アドバイザー 東海国立大学機構 岐阜大学 特任教授
	あたか たつあき 安宅 龍明	先端素材高速開発技術研究組合 (ADMAT) 専務理事
	かわた たかお 河田 孝雄	技術ジャーナリスト
	ごないかわ ひろし 五内川 拓史	株式会社ユニファイ・リサーチ 代表取締役社長
	さくま いちろう 佐久間 一郎	東京大学大学院 工学系研究科 教授
	しみず ただあき 清水 忠明	新潟大学 工学部工学科 化学システム工学プログラム 教授
	ところ ちはる 所 千晴	早稲田大学 理工学術院 教授 東京大学大学院 工学系研究科 教授
	ひらお まさひこ 平尾 雅彦	東京大学大学院 工学系研究科 化学システム工学専攻 教授
	まつい としひろ 松井 俊浩	情報セキュリティ大学院大学 情報セキュリティ研究科 教授 国立研究開発法人産業技術総合研究所 名誉リサーチャー
	やまぐち しゅう 山口 周	独立行政法人大学改革支援・学位授与機構 研究開発部 特任教授
よしもと ようこ 吉本 陽子	三菱 UFJ リサーチ&コンサルティング株式会社 政策研究事業本部 経済政策部 主席研究員	

敬称略、五十音順

研究評価委員会コメント

第67回研究評価委員会（2022年1月26日開催）に諮り、本評価報告書は確定された。研究評価委員会からのコメントは特になし。

第1章 評価

この章では、分科会の総意である評価結果を枠内に掲載している。なお、枠の下の箇条書きは、評価委員の主な指摘事項を、参考として掲載したものである。

1. 総合評価

本プロジェクトで取り組むフロー合成は、触媒や反応開発に加え、反応装置や分析技術、分離精製の開発までを含めたシステムとするもので、日本の技術的な強みも生かせ、SDGsの観点からも社会的に大きなインパクトがある技術といえる。また本プロジェクトで、ハイレベルに具体的な数値を設定した開発目標は、想定以上の成果が得られており、研究も計画以上に進んでいる。また、研究体制は優秀な研究開発者を集め、実行性の高い研究グループが組織され、集中研でアカデミアと複数の企業が協働する体制ができている点も評価できる。

今後は、対外的なアピールの為に、NEDO 内外のプロジェクトとの連携や情報の発信等の強化を図るとともに、反応・分離精製を組み合わせた一気通貫の技術デモンストレーション等にも工夫頂き、技術で勝ってビジネスで負けることのないよう、これまで以上に強固な産学官の連携体制を図っていくことを期待する。

<肯定的意見>

- ・ 素晴らしい進捗具合である。
- ・ 世界的に見ても触媒そのものの開発にこれだけの勢力を投入し、成果を出している機関・PJは見当たりません。世界の最高水準線をこのPJが塗り替えし続けることを期待しています。予算に窮して目標を小さくすること避けて頂きたく、NEDOの持続的支援をお願いいたします。
- ・ 目的とする変換反応自体を廃棄物や溶媒の再利用までも考慮して設計し、数多くの新たな固体触媒反応を開発している。バッチでは出せない選択性をフロー系で達成できた例もあり、サイエンティフィックにたいへん優れた成果を挙げており、高く評価できる。また、触媒や反応開発に加え、反応装置や分析技術、分離精製法の開発までを含めてシステムとして連続フロー合成を達成しようとしている点がプロジェクトとして特に優れており、それぞれ順調に成果を挙げている。次のフェーズでは実際に有用ターゲット化合物の連続フロー合成に向けた取り組みの進展が期待できる。
- ・ バッチ反応であった化学品合成の連続化のために、フロー合成、分離精製等を組み合わせた開発は、社会的にも大きなインパクトがあり、日本の技術的な強みも生かせることもあり、意義深い。この様な大きな目標に向かって、基幹5反応に関して多くの反応系に関して目標を達成しており、研究開発のマネジメント、進捗に関しても申し分ない。モジュール化も含め、実用化に向けた開発も順調である。研究目標、進捗、両面とも素晴らしいと言える。
- ・ 想定以上の素晴らしい成果が得られており、研究が計画以上に進んでいて、素晴らしいと判断できる。各研究項目において、世界的な研究者が参画して、研究を推進しており、一流の成果が達成されている。特に研究項目①-Iの反応・新触媒の開発は、学術的にも重要な成果が上がっているのは、特筆すべきである。今後は、反応の連結、さらには、分離・精製過程との連結の挑戦的課題が残っているが、これまでの研究成果から判断して、課題を十分に克服できるものと期待している。

- ・ 炭素膜を含めて、フロー法の可能性が示されている。中間目標を概ね達成しており、一部では目標を上回る成果が出ている。
- ・ 本事業は基幹技術において日本が世界をリードするとの実施者からの強いメッセージが出され心強く感じる。日本のモノづくりの強みを生かしさらに拡大することが期待できる分野だけに、これまでの計画を更に加速できるような取り組みに発展してもらいたい。

<改善すべき点>

- ・ 電子材料分野への注力を。
- ・ 新たに開発された触媒が全くの新規であるのか、あるいは従来の触媒の性能を革新するものか、後者の場合、既存の触媒との比較対象を示されてはと考えます。格段に採用率・普及速度が加速されるのではと考えます。
- ・ 化学品の製造方法の一新という意味で、プロジェクト内で多くの反応系を取り扱う意義は理解できる。半面、プロジェクトの対外的なアピールという意味では、煩雑な印象を与えてしまっている感じがする。反応・分離を組み合わせたデモンストレーションなど、わかりやすいアピールポイントを検討しても良いかもしれない。
- ・ 研究項目①-1の反応・新触媒の開発の項目と、①-II モジュールの開発、②の分離・精製技術の開発の連携を強化すべき。
- ・ 一貫通貫で化学品ができることを早く示してほしい。
- ・ 反応器モジュールや精製分離のシステム化には早く実用化につながる企業の意見を取り入れることが望ましい。

<今後に対する提言>

- ・ 生理活性化化合物、電子材料というのは、人間が産業的に勝手に付けたカテゴリーであり、化合物にとって、一番その存在意義を人間社会そして今後の未来世界に置いて発揮できるような、そんな大きな視野での研究開発をココロから望む。
- ・ 本プロジェクトは精密化学品合成分野における頂点に立つプロジェクトと認識しています。マイクロリアクターPJ、アルミ熱交換器PJ、超ろ過膜PJ、戦略省エネPGなど様々なNEDO事業の成果を集大成すべく牽引役をお願いしたい次第です。また、連続フローの実装化（自動化を踏まえて）に伴い、自動バルブの多用、モニタリングやセンシングにおける制御点数の激増が予測されます。省エネ型CPUの開発など現行枠組み以外とも連携を図り、2030年のCO₂排出46%削減に向けて総合的な取り組みをお願いいたします。
- ・ 実用化への取り組みを含め順調と感じる。今後もこのペースでの進展を期待している。
- ・ **iFacory** との連携
先にも記載したが、**iFacory** というNEDOのプロジェクトの成果に関して、調べたがきちんと記載しているものが見つからなかった。まずは、NEDOの行っている研究プロジェクトを国民が知ることのできるような、情報の発信が必要である。**iFacory** が今回の

project に密接に関わっていると思うので、その連携を強化して、本プロジェクトの開発を促進すべきである。フロー化学の重要性に関して、化学の community への啓蒙活動をもっと行ってほしい。触媒を研究している研究者は日本には多い。それらの研究者が、自分の持っている触媒を固定化するような機会・組織を作れば、また、固体触媒を研究している化学者が、その触媒をフロー化学に展開する機会・組織を作れば、優れた固定化触媒が、日本国内において、短時間で数多く開発できる可能性がある。例えば、固体触媒を有している研究者に触媒を提供してもらい、固定化とその性能評価を行う組織を作れば、固定化触媒の探索研究が加速化する。NEDO が中心になって、そのような組織を設けられないか？ Flow ST というコンソーシアムは、企業の動向を調査し、フロー化学を企業に広める意味で、重要な組織であり、それを運営しているのは素晴らしいことと考える。その一方で、企業に偏っており、アカデミックにフローの重要性が浸透していないのではないか？ アカデミックも巻き込んだ組織の構築を考えたらどうだろうか？

- ・ 一つ一つの技術を最適化しただけでは、事業として他を圧倒できるわけではない。技術で勝ってビジネスで負けることのないように、より強固な産学の連携だけでなく、官や規制当局も入った新たな産業を生み出す連携体制を早期に構築してほしい。

2. 各論

2. 1 事業の位置付け・必要性について

フロー合成は、機能性化学品の生産プロセスの変革につながる技術であり、SDGs の観点からも期待度が大きい。本プロジェクトは、有機化学、合成化学をコアに物理化学や無機化学、化学工学といった学術分野と装置産業、化学産業界の広範囲かつ緊密な総合連携が図られており評価できる。また、日本の強い「触媒化学」を核としてさらに強化し、圧倒的な優位性を築くためにも精鋭を集めたこのプロジェクトは極めて重要である。さらに、フロー合成は実用化の可能性は示されているが、触媒の開発、モジュールの作成、分離・精製方法の開発と多くの開発項目が存在し、民間企業のみでは対応することは難しく、日本の化学品競争力を強化するためにも、NEDO 事業として実施することは妥当である。

<肯定的意見>

- ・ 高付加価値の機能性化学品の合成は、我が国の国際的な産業競争力の基盤であり、これを高効率化、省エネルギー化、少量多品種オンデマンド化するために、本 PJ で取り組むフロー合成システムの構築は期待度が最も大きい化学技術である。有機化学、合成化学という分野をコアに、分離や精製の物理化学や無機化学、化学工学といった周辺学術分野とさらにそれを取り巻く装置産業、そして化学産業界と広範囲かつ緊密な総合連携が必要である。上位の産業施策・制度の目標達成の為にも、オールジャパン国策的に進めるべきものである。
- ・ 連続フロー化学分野で先行した欧米諸国が停滞する中、追いつき追い越す契機と見ます。日本の最も強い「触媒化学」を核としてさらに強化し、圧倒的な優位性を築くためにも精鋭を集めたこの PJ は極めて重要であると考えます。
- ・ 機能性化学品の生産プロセスの変革につながる基盤技術であり、SDGs の観点からも極めて重要な事業であると考えられる。アカデミアや企業単独では達成できない事業であり、NEDO 事業としての妥当性も認められる。

注) SDGs (Sustainable Development Goals)

- ・ フロー合成、分離精製、モジュール化をパッケージとした連続精密生産プロセスは、将来の革新的な化学品製造法として非常に期待できる。日本の技術力が優れている触媒と無機系分離膜等の組み合わせであり、世界的に技術的な優位性を得られやすいプロジェクトである。先進的な複数技術の組み合わせによる技術革新を目指しており、企業主導での開発は難しく、NEDO の事業としても妥当である。
- ・ 機能性化学品は、様々な製品の基盤となる物質であり、その優れた製造法の開発は、国の産業競争力を維持するためにも必須である。安価な原料より、付加価値の大きな高機能・高価格の化学品の製造は、資源のない日本にとって、大切な基盤技術である。連続フロー法による、機能性化学品製造は、従来のバッチ式にはない、多くの利点を有しており、積極的に研究・開発を行う分野である。当該事業を実施することによりもたらされる効果が二酸化炭素の削減、廃棄物削減、および獲得市場金額で見積もられており、この予想値が正しいのであれば、投資に対して、非常に多くのリターンが見込まれる、

重要なプロジェクトであると言える。触媒の開発、モジュールの作成、分離・精製方法の開発、と多くの開発項目があり、民間企業のみでは対応することは難しく、国家プロジェクトとして遂行することは妥当である。以上から、本事業を行うことは非常に重要である。

- ・ 汎用化学品については、原油の随伴ガスやシェールガスを原料とした製品が出てきており、ナフサを原料とした日本の化学品の競争力は低下している。一方、医薬や機能性化学品についても韓国などの追い上げが激しくなっている。本事業のフロー法は、実用化の可能性は示されているが、工業化に関してはまだ越えなければならない課題が残されている。日本の化学品の競争力を強化するためには、NEDO 事業として実施することが妥当である。
- ・ 本事業の国際競争力の点において基幹技術となるフロー合成反応のレベルは世界をリードする分野である。近年のカーボンニュートラルや、効率的な生産レベルの向上に向けた施策に合致することも追い風である。
- ・ 機能性化学品分野における生産プロセスの革新に繋がる本事業はモノづくり日本のさらなる成長に貢献することが期待される。
- ・ フロー合成反応の基盤構築においては民間での網羅的な取り組みにはつながりにくい。また、ノウハウ化する技術を各社で内製化してしまうと公共の利益に将来つながり難いことから NEDO として本事業に取り組む意義は大きい。

<改善すべき点>

- ・ 成果の波及についての実評価、難しい追跡調査とは考えますが、2030 年の 46%CO₂削減、2050 年の実質排出ゼロとの目標に向けて本 PJ の寄与度示す重要な点ですので、PJ 完了までには評価体制のご準備をお願いしたい。その評価体制作りこそが波及の増幅に繋がるものと考えます。
- ・ CO₂ 削減効果を示しているが、反応、分離精製共に複数のプロセスを開発しており、開発項目（反応・分離精製）との具体的な関連がわかりにくかった。
- ・ NEDO は類似のプロジェクトとして iFactory というプロジェクトを企画・運営したと聞いています。今回のプロジェクトに関係していると考え、WEB で検索をしましたが、iFactory の内容がきちんと記載されているホームページを見つけることができませんでした。今回の「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」については、評価委員を引き受けるまで、ほとんどその内容に関して知りませんでした。私が無知であったことによるのかもしれませんが、本プロジェクトに限らず、NEDO のプロジェクトは、国民に対する情報発信が不十分ではないでしょうか？NEDO に対して、国民に対する情報の発信について改善を求めたいと思います。
- ・ 数段階の反応を連続して製品を作ることは重要だが、あまりそこに固執せず、2 段階程度の反応プロセスでもよいので、精製を含めた実例を早く示すことが必要と考える。
- ・ 将来の様々な機能性化学品分野における基幹技術の構築が本事業の目的であるならば、その達成度について十分な検証ができているとは言えないため、一定の機能性化学品

群の合成ルートに対する本技術のカバー率を検証することがあってもよい。

- ・ 国際競争力の点で他国の技術的動向・特許状況・学会や論文発表などの調査を **NEDO** で逐次把握することが必要と感じる。中間評価では調査結果の報告がなかったため、次回以降の取り組み課題として考慮いただきたい。

2. 2 研究開発マネジメントについて

開発目標は、市場の動向調査を行った上で、具体的な数値でハイレベルに設定され、研究計画は、これまでの実施者の知見・経験に基づき、綿密に計画されており、要素技術間の関係、順序も適切である。

また、研究体制も日本を代表する研究開発者を集め、実行性の高い研究グループが組織されており、集中研を設置してアカデミアと複数の企業が協働する体制ができている。さらに、プロジェクトリーダーの強いリーダーシップのもと、高い見地から研究方針が決定されている点も評価できる。

一方、将来の製造スケールの構想や、新規合成品検討にも関わるプロセスインフォマティクスの分野も将来の要素技術として重要になると考えられ、現プロジェクトとの融合をNEDOのリーダーシップで行うことをお願いしたい。

<肯定的意見>

- ・ 革新有機合成技術の開発として、高難度の目標設定になっているが、それに対し適切な研究開発計画を策定しており、実行性の高い研究グループが組織されていると判断する。現時点では技術の基礎的情報と実効性の判断材料を積み上げている段階であるが、必要に応じて技術の取捨選択および計画の見直し変更を行うことが可能な、研究連携体制と目標の明確化・共有がなされている。
- ・ 新規触媒開発数の目標のみを考えても、極めて難易度の高いPJと思います。判定指標そのものが開発数となっており、客観的に一目瞭然の判断基準とされています。実施者には極めて厳しい評価軸を自らに課している点、公平性を十分に備えていると考えます。指揮命令系統はPLより、触媒系特定フェロー、設備系教授を配置した構成で、短時間軸での成果のレビュー、長時間軸における必要に応じての微修正（技術委員会等）がタイムリーに実勢されており、十分に発揮されていると考えます。
- ・ 機能性化学品の連続精密生産プロセスの実現にむけて、固体触媒を用いる反応の開発と高効率反応モジュールや分析技術の開発、ならびに連続分離精製技術の開発を目標として掲げ、新たなフロー合成システムを開発しようとしている点で、挑戦的かつ合理的な目標設定となっている。中でもフロー反応に適した固体触媒と反応の開発はチャレンジングなものであるが、一定の収率と連続運転時間を満たす反応の開発数という明確な目標を定めている。装置開発に関してもそれぞれ明確な開発目標が設定されている。また、集中研を設置してアカデミアと複数の企業が協働する実勢体制ができている。昨年から新型コロナウイルス感染症の拡大という想定外の事態に世界が直面しているが、適切に対応し、成果をあげている。
- ・ 研究の目標は、概ね具体的であり難易度も含め妥当である。研究開発計画に関しても、要素技術等は概ね網羅されており、妥当である。実施体制も、既に素晴らしい成果が出ていることからわかるように問題ない。知財に関して、一部技術をノウハウで管理する点に関しても、技術の内容から考えると妥当である。
- ・ ①研究開発目標の妥当性

たとえば、固体触媒の開発についていえば、開発目標は、学術的にも、困難なレベルに設定している。市場の動向調査を行った上で、目標をハイレベルに設定しており、また具体的な数値目標を設定して、プロジェクト研究に取り組んでいる。

②研究開発計画の妥当性

研究計画は、これまでの実施者の知見・経験に基づき、綿密に計画されており、妥当なものである。計画における要素技術間の関係、順序も適切である。

③研究開発の実施体制の妥当性

日本を代表する、あるいは世界を代表すると言っていい、タレント揃いの研究開発者の集団である。プロジェクトリーダーの強いリーダーシップのもと、高い見地から研究方針が決定されている。

④研究開発の進捗管理の妥当性

技術の取捨選択や技術の融合、必要な実施体制の見直し等を柔軟に図っているか。今回、これを判断するような事例は特になかったと判断する。

⑤知的財産等に関する戦略の妥当性

山本 PL が、「必ずしも、特許化するのが良いとは限らない」という、明確なビジョンを述べられた。優れた PL のリーダーシップのもとで、戦略的に、明確な特許戦略に基づき、特許化を行なっていることがわかった。

- ・ フロー法は、可能性は示されているが、従来のバッチ法とは大きく異なっており、難易度の高いプロセス開発である。まずは単位操作を確立し、連続プロセスにつなげるという計画は妥当である。PL の強い統率力のもとで研究が進められており、進捗管理も適切になされている。知財も戦略的に出されており、適切に管理されている。
- ・ 高い目標であったにも拘らず、これまでのバッチ合成反応では達成できなかった反応収率が一定の持続時間で得られ、中間目標を順調に達成している。
- ・ プロジェクトリーダー並びに実施責任者のフロー合成技術に対する深い理解のもとで、目標達成に向けた要素技術の開発が順調に進められている。
- ・ 将来の実用化に向けた知的財産並びにノウハウを生み出す取り組みが推進されている。

<改善すべき点>

- ・ 参画企業におけるエンジニアリング部門の、より積極的な関与が望まれます。PJ の進捗度に応じて実用化との観点からの追加参画企業の再公募等の施策も必要ではと考えます。
- ・ 研究開発が多岐にわたっており、進捗も素晴らしい。しかし、その技術レベル、マーケットへの影響などが、若干不明瞭である。技術レベルを俯瞰できるような工夫があることが望ましい。
- ・ ②研究開発費（研究開発項目の配分を含む）
研究の総額が記載されているが、その内訳についての記述が不十分である。各研究開発項目の配分に関しては記載がないのではないのか？各研究項目、研究グループにおける開発費用とその成果を吟味するには、もう少し詳しい内訳が必要であろう。

③研究開発の実施体制の妥当性

指揮命令系統及び責任体制は明確であり、かつ機能しているか、について：今回の説明では、産総研は多くの大学に再委託を行なっているが、産総研の役割、および再委託に関して、産総研がどのようなリーダーシップを発揮しているかの説明が不十分であった。得られた研究成果に関して、とてもわかりやすく解説していただいた。ビデオでの説明も説得力があり、理解増進に役立った。説明者の実施した研究内容・成果は、よく理解できた。しかし、発表で言及されなかったグループの研究実施内容は、よくわからなかった。研究項目内での各グループの連携に関しては、説明が不十分であり、判断できない。例えば、①-1 の反応・新触媒の開発の項目における岐阜薬科大学と中部大学が東京大学、産総研の集中研とどのような連携が行われているのは、はっきりとしたことがわからなかった。同様のことは、①-II モジュールの開発、②の分離・精製技術の開発においても言える。再委託先の各大学の研究課題・目標とその成果が、今回の発表および事前資料ではわかりにくかった。発表の際は、限られた時間内で説明するため、重要なポイントの説明になるのは理解できる。各研究グループの研究成果、各研究項目内での連携がわかるように、事前資料の作成に工夫が必要と考える。

- ・ 知財については、戦略的に管理されていると思われるが、数が少ないように思われる。
- ・ 達成できた反応の重要度は理解できるものの、未達成な合成反応の重要度とそれに向けた研究開発マネジメントについて今後明確にすることが望ましい。
- ・ 特許化とノウハウ化をそれぞれの要素技術においてどのようなクライテリアをもって判断しているのかを示す場があってもよかったのではないか。
- ・ 医薬品での実用化を見据えた際に必須となる生成物・副反応物をモニタリングするモジュールの開発は加速化して進めたほうが良い。

<今後に対する提言>

- ・ 安全性を確保した上で、本事業の成果普及が十分となるよう、消防法、高圧ガス保安法、化審法等、の設備導入における規制緩和を考慮願いたい。
- ・ 一般論として、プロジェクトを数値目標で縛りすぎると真に難易度の高い反応や触媒の開発に挑戦しづらくなることも考えられるので、成功の可能性が低いことにもチャレンジできる余地を残す制度設計があっても良いように思われる。例えば既に小林フェローが 2015 年に Nature で報告した不斉触媒反応のように、極めて難易度が高くサイエンティフィックなインパクトが高い触媒反応の開発に成功したり、あるいは実際に企業が求める変換を極めて高効率で達成できるような反応が実現した場合には、単に 1 反応とカウントするのではなくより大きな成果と評価できるような、柔軟な制度運用があっても良いのではないか。
- ・ 反応・分離とも複数の技術を取り扱っている点は、現状では十分理解できる。プロジェクトとしては、いずれは技術の取舍選択が必要になると思われる。
- ・ Infomatics に関して：本プロジェクトを申請してから、格段に進歩した領域が情報科学に関する分野である。通常のバッチ式に比べて、フローでは data を集めやすいことが

説明者により、解説された。これまでの検討で、反応別に多くの data が集積していると思う。多くの反応を試されていたこともよく理解できた。これらの多くの data (negative data も含め) を統計的に処理することにより、プロジェクトの進展が加速されないだろうか？例えば、質疑応答で、バッチ式に比べ、フロー法では加速効果が多くの場合に観測されることが指摘されたが、どのようなときに、フロー法では加速効果が見られるか等の法則性等が見つからないだろうか？情報処理技術の活用を提言する。

③研究開発の実施体制の妥当性

研究項目①-1 の反応・新触媒の開発の項目と、①-II モジュールの開発、②の分離・精製技術の開発 の三つの研究項目がある。これまでは、それぞれが別個に研究開発を推し進めてきて問題はなかったかと思う。今後、反応から精製までを連続的に行うことを考えると、もう少し強い連携を行う方がいいと判断する。一般に、大学では、化学工学は工学部に所属し、反応開発は理学部に所属し、あまり交流がないのが一般的であるが、本プロジェクトでは相互に連携することにより、プロジェクトの目標が達成されると考える。

- ・ 海外への知財戦略を作り、積極的に進めてほしい。
- ・ 反応のスケールアップや反応器モジュールの開発が試作段階であるのは理解できるものの、装置の開発における試作から実用化までのステップが示されることや技術的な課題の洗い出しが早めに行えるような産学の取り組みを並行して行うことが望ましい。
- ・ 将来の製造スケールの構想や新規合成品の本技術への適用検討にも関わるプロセスインフォマティクス分野も将来の要素技術として重要になると考えられる。現プロジェクトを進める責任者との異分野との融合が必要であるが、本分野へのヒト・カネをかける取り組みを NEDO のリーダーシップで行うことも考えてほしい。

2. 3 研究開発成果について

設定された中間目標を大幅に上回る世界をリードする研究成果が挙げられており、中間目標を十分に達成したと評価できる。また、優れた固体触媒による効率の良いフロー反応を多数開発しており、分離精製についても、世界トップレベルと言える無機系分離膜、膜モジュールの開発に加え、独自の横型蒸留塔の開発も進んでいることから、進歩性、独自性の両面で評価できる。特に、不斉触媒反応を利用した光学活性体の合成が行われ、不斉触媒の固定化にも成功していることは、世界最高水準の研究成果と言える。

知財に関しては戦略的に出願され、学会や論文発表も多数行われていることは、評価できる。

すでに、現時点ですぐれた研究成果（触媒反応、分離）が得られているため、反応・分離精製を組み合わせた一気通貫の技術デモンストレーションがあれば、対外的な技術アピールになると期待される。

<肯定的意見>

- ・ 提出資料以外にも矚目すべき進捗があり、達成度は中間目標を遙かに凌駕している。競合技術が思い浮かばないほどの進捗であり、世界をリードする研究成果が得られていると言えよう。現在設定されている最終目標の達成は間違いなく、さらに高い達成目標を設定することを考慮した方が好いと考える。
- ・ 世界的に見ても触媒そのものの開発にこれだけの勢力を投入し、成果を出している機関・PJは見当たりません。世界の最高水準線をこのPJが塗り替えし続けることを期待しています。
- ・ 優れた固体触媒による効率の良いフロー反応をたくさん開発しており、数値目標は十分に達成されている。特にバッチ反応では困難な選択性をフロー合成によって初めて実現した例もあり、高い科学的水準にある。選択している反応や基質も将来の産業応用を見据えているものもあり、高く評価できる。また、分離膜を用いた高効率反応器モジュールの開発や連続分離精製技術にも独自性があり、実用化されれば有用な技術となると思われる。学会や論文発表も順調に行われており、フロー合成の普及にも力を入れている。また、企業の参画によりニーズの取り込みや実用化にむけた検討も進められている。
- ・ 反応・触媒、モジュール化、分離精製すべての面で素晴らしい進捗状況だと言える。目標にも到達し、予定以上の進捗を見せた技術もある。分離精製の面では、世界トップレベルと言える無機系分離膜、膜モジュールの開発に加え、独自の横型蒸留塔の開発も進んでおり、進歩性、独自性の両面で評価できる。事業化に関しても着実に進んでいると感じた。
- ・ 設定中間目標を大幅に上回る成果が挙げられており、中間目標を十分に達成したと評価できる。特に、本評価者の研究領域である、反応・新触媒の開発（項目①-1）では、多くの素晴らしい研究成果があげられている。①-II モジュールの開発、②の分離・精製技術の開発の研究項目に関しても、同様に中間目標を十分に達成している。設定

された目標を超える素晴らしい成果も公開された。例えば、すでに、医薬品のワンフロー合成にも成功している例が報告された。その例においては、不斉触媒反応を利用した光学活性体の合成であり、高度な絶対立体配置の制御が行われていた。中間目的では、絶対立体配置の制御については含まれていないが、不斉触媒の固定化にも成功しており、これらは世界最高水準の研究成果と言える。

②成果の最終目標の達成可能性

中間段階での研究の進展から判断して、最終目標の実現は十分可能であると判断する。また最終目標達成のために、行わなければいけない研究課題についても明らかになっており、解決のための取り組みについてすでに十分に吟味が行われている。

③成果の普及

学術的に新規性があることは、論文として発表しており、情報の公開を適切に行っている。またコンソーシアムを有効に活用しているようで、成果の普及に積極的に努めている。得られた成果の実用化・商業化についても、すでに検討が行われている。

- ・ 触媒開発、装置開発ともに中間目標を達成している。最終目標も達成できる可能性が高い。知財に関しても戦略的に確保している。
- ・ 現時点で要素技術の一つ一つは中間成果目標を十分に達成している。
- ・ 最終目標に向けた課題の抽出や取り組みの開始は検討されている。
- ・ 特許の出願、論文や学会発表等により本技術の成果は国内外へ発信されている。

<改善すべき点>

- ・ 一般に向けた情報発信に関しては、コロナ過の状況で、容易ではないことは理解できる。ただ、開発進捗状況が良いだけに、国民に向けた技術アピールがもっとあっても良かったと感じた。
- ・ ②成果の最終目標の達成可能性
先に記載してのように、研究項目間での連携が今まで以上に重要になると考える。分離・精製を含めた連続フロー合成は、複数の技術革新が実現して初めて可能となる。触媒化学、化学工学等の研究グループ間の連携が重要な鍵を握る。
- ・ ③成果の普及
本プロジェクトは社会にはそれほど認知されていない、化学者間での本プロジェクトの認知度が低いと判断する。これはNEDOの広報の問題であると思う。NEDOが社会、化学者集団（大学、企業）にこのプロジェクトの成果を積極的に広め、発信していくことが必要である。
- ・ 成果の普及に関しては、取り組みが弱いと思う。成果が出てきていることがわかるように普及に努めるべきと考える。特に製薬会社や機能性化学品メーカーが逸早い成果を期待できるような成果の普及を図るべきと思う。
- ・ 企業とのコンソーシアム形成などの連携体制はできているものの、実際の取り組みとして連携体制をどのように活用するかなどの実用化に向けた施策を提案、議論することが望ましい。

- ・ 知財戦略についての取り組み状況の目標設定と中間評価報告についても行うことが望ましい。

<今後に対する提言>

- ・ 現時点ですぐれた研究成果（触媒反応、単離）が得られているので、応用可能なモノからすぐさまドンドンと権利化、実用化を進め、広く国民、そして、産業界・学会に発信すべきである。
- ・ 事業化に向けてはより公平性・公益性を規するためにも事業カタライザー等の第三者を加え、客観的に目標到達への道筋を模索されてはいかがでしょうか。知的財産権の取り決めは、プロジェクト開始時点で決定されている点大いに評価できる点と思います。可能であれば連携外企業へのロイヤリティーを明示されればより使いやすさを判断できると思います。
- ・ 研究進捗が素晴らしいので、対外的なアピールという意味では、反応・分離精製を組み合わせ、一気通貫の技術デモンストレーションがあっても良いと思う。
- ・ ②成果の最終目標の達成可能性
反応・新触媒の開発（項目①-1）では、中間評価までに、多くの触媒・反応の開発に成功した。次の段階は、反応の連結である。触媒反応の連結では、説明されていたように、連続する反応の溶媒が異なる時の対処の問題が生じる。また、1段階目の反応の副生成物あるいは残存原料が、2段階目の反応に悪影響を及ぼすこともありうる。単独で最適化した条件で、同じように連続反応が良好に進行するとは限らない。連続反応は挑戦的な課題である。実施者の力量からして、この挑戦的な課題を解決し、重要化合物の連続フロー合成を完成させてほしい。
- ・ 光触媒による水素発生プロジェクトのように、デモ装置をつくって、見学会を行うなど、成果の見える化を行ってほしい。
- ・ 現時点では要素技術の開発段階であるため、最終成果物に向けたプロジェクトの達成度と課題については不明であった。今後、達成したことによって新たに抽出された課題とその解決策をどのように推進してきたかについても報告されることが望ましい。

2. 4 成果の実用化に向けた取組及び見通しについて

各研究開発項目内の研究計画に基づき、実用化に向けてよく検討されている。

また、新規触媒、反応条件、反応器モジュール、分離精製技術などの要素技術の実用化に向けて、コンソーシアムを形成し、企業とコミュニケーションをとりつつ、触媒反応を5つに絞り、標的化合物を設定するなど、実用化に向けた取り組みは着実に進んでいると判断できる。

さらに、新規固体触媒やフロー合成装置の市販化に向け、フロー合成の国内企業への普及のために、モデルケース設定などの実用化に向けた準備や、規制当局との話し合いなども想定されており、課題解決に向けた体制構築の推進は評価できる。

一方、製造装置の細かな条件検討がスケールアップした時の実用化に耐えうるものか明確になっていないところもあることから、これまで想定していない課題を早期に見出すことが望ましい。

<肯定的意見>

- ・ 素晴らしい成果が上がっており、期待は高まるばかりである。特に、生理活性化合物の分野での進捗が著しい。早々に実用化例をあげて欲しい。
- ・ 開発前よりライセンスを拒否しないとの方針合意は、企業連携 PJ として前進していると思います。先駆者優位を生かした公知化も一つの戦略となるかと考えます
- ・ 企業とのコミュニケーションをとり標的化合物を設定して研究を進めており、実際に有用物質の実用的生産手法となると期待できる。また、新規固体触媒やフロー合成装置の市販化は、フロー合成の国内企業への普及に寄与すると期待される。
- ・ モジュール化に関しても順調に進んでおり、実用化に向けた取り組み、進捗は十分であると言える。さらに、将来的に、国内での機能性化学品製造の強化についてもコメントされており、二酸化炭素排出削減だけでなく、化学品供給の安全保障的な意味合いや国内雇用の改善など社会改善に関しても期待できる。
- ・ 実用化に向けての研究項目の設定は妥当である。また、各研究項目内における研究計画も実用化に向けてよく検討されている。コンソーシアムを形成し、参加企業との情報交換の基盤はすでに構築されている。企業との連携が進んでおり、最終生成物の候補化合物はすでにいくつか設定されているようであり、実用化に向けた取り組みは着実に進んでいると判断できる。最終的な実用化においての課題も明らかになっており、その対応策についても検討が開始されている。なお、化学品の連続フローでの合成という、最終的な実用化目標に対して、各研究項目で達成された技術に関して、現段階で製品化が検討されているものがある。例えば、研究項目①-I で見出された固定化触媒のいくつか、および、研究項目①-II モジュールの開発における1層系モジュールである。
- ・ 7つの触媒反応に絞って成果の実用化の戦略が立てられており、明確である。マイルストーンを設けて取り組みがなされている。技術動向、市場動向も把握されている。
- ・ 新規触媒、反応条件、反応器モジュール、分離精製技術などの要素技術の獲得による

実用化に向けた基盤構築は順調に進んでいる。

- ・ モデルケースの設定などの実用化に向けた準備や規制当局との話し合いも想定され、課題解決に向けた体制構築が進められている。

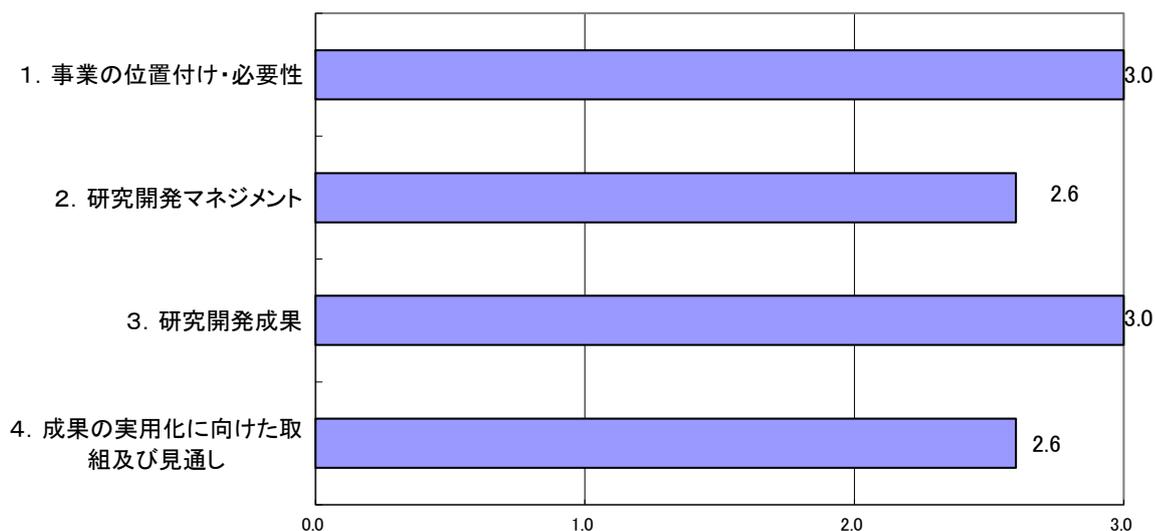
<改善すべき点>

- ・ 電子材料分野への展開に方向性と発展性が不明瞭である。
- ・ 先にも書いたが、各研究項目内において、素晴らしい進展が見られているが、今後は、いかにそれらを連携させて、反応（合成）から分離・精製までの連続工程を実現させるかに、研究の中心が移る。連携の強化が、実用化の成功には必要である。
- ・ 現在は、単一反応の開発が進められているが、既存の医薬でもよいので、フロー法でできたという実績を早く示してほしい。
- ・ 製造装置の細かな条件検討がスケールアップした時の実用化に耐えうるものか、実用化の最小サイズのモデルケース、最大サイズのモデルケースを設定した産学の取り組みを加速することでこれまで想定していない課題を早期に見出すことが望ましい。

<今後に対する提言>

- ・ 生理活性化合物およびその中間体のみでなく、有機電子材料分野に於ける重要化合物、重要中間体のフロー生産への道筋をつけると好い。
- ・ 実用化を考えた場合、精製プロセスまでを含めて全てを連続フローで行う必要は必ずしもないかもしれない。確立されたバッチ技術との組み合わせも実用化への近道となる可能性がある。
- ・ 進捗は素晴らしいと思う。このペースで頑張ってください。
- ・ これまで開発に成功した技術を、社会に知らせることにより、必要する企業との連携が加速される。Flow ST というコンソーシアムを作成して、そこで情報交換等をしているのは、優れた試みである。さらに、社会に知らしめるために、NEDO が中心になって、情報発信をしていくことが必要である。
- ・ 要素技術の開発から実用化につなげるためには、技術の成熟化だけでなく、技術をさらに応用するための人材育成や、機能性化学品を活用する様々な分野へのニーズ掘り起こしによる具体的なゴールを想定した取り組みなど、ビジネス面での水平展開に向けた連携の強化があってもよいと感じる。

3. 評点結果



評価項目	平均値	素点 (注)							
1. 事業の位置付け・必要性について	3.0	A	A	A	A	A	A	A	A
2. 研究開発マネジメントについて	2.6	A	A	A	B	B	A	B	
3. 研究開発成果について	3.0	A	A	A	A	A	A	A	A
4. 成果の実用化に向けた取組及び見通しについて	2.6	A	B	A	A	A	B	B	

(注) 素点：各委員の評価。平均値は A=3、B=2、C=1、D=0 として事務局が数値に換算し算出。

〈判定基準〉

- | | |
|--------------------|--------------------------|
| 1. 事業の位置付け・必要性について | 3. 研究開発成果について |
| ・非常に重要 →A | ・非常によい →A |
| ・重要 →B | ・よい →B |
| ・概ね妥当 →C | ・概ね妥当 →C |
| ・妥当性がない、又は失われた →D | ・妥当とはいえない →D |
| 2. 研究開発マネジメントについて | 4. 成果の実用化に向けた取組及び見通しについて |
| ・非常によい →A | ・明確 →A |
| ・よい →B | ・妥当 →B |
| ・概ね適切 →C | ・概ね妥当 →C |
| ・適切とはいえない →D | ・見通しが不明 →D |

第2章 評価対象事業に係る資料

1. 事業原簿

次ページより、当該事業の事業原簿を示す。

「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術 の開発」

事業原簿【公開】

担当部

国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
材料・ナノテクノロジー部

目次

・概要	A-1
・プロジェクト用語説明集（五十音順）	用語説明集-1
1. 事業の位置付け・必要性について	
1.1 事業の背景・目的・位置づけ	
1.1.1 事業の背景	1.1-1
1.1.2 事業の目的	1.1-2
1.1.3 事業の位置づけ	1.1-3
1.2 NEDOの関与の必要性・制度への適合性	
1.2.1 NEDOが関与することの意義	1.2-1
1.2.2 実施の効果（費用対効果）	1.2-1
2. 研究開発マネジメントについて	
2.1 事業の目標	2.1-1
2.2 事業の内容	
2.2.1 研究開発の内容	2.2-1
2.2.2 研究開発の実施体制	2.2-2
2.2.3 研究開発の進捗管理	2.2-3
2.2.4 研究開発成果の実用化に向けたマネジメントの妥当性	2.2-4
2.3 情勢変化への対応	2.3-1
3. 研究開発成果について	
3.1 事業全体の成果及び達成度	3.1-1
3.2 研究開発項目毎の達成度と成果の意義	
3.2.1 高効率反応技術の開発	3.2-1
3.2.1.1 反応・新触媒の開発	3.2-1
3.2.1.1 (1) 連続生産に適した反応の開発	3.2-3
3.2.1.1 (2) 連続精密生産に適した不均一系触媒の開発	3.2-3
3.2.1.2 高効率反応器モジュールの開発	3.2-37
3.2.1.2 (1) 一相系反応器モジュールの開発	3.2-38
3.2.1.2 (2) 二相系反応器モジュールの開発	3.2-54
3.2.1.2 (3) 反応分離用モジュールの開発	3.2-57
3.2.1.2 (4) モニタリング技術の開発	3.2-62
3.2.1.2 (5) スケールアップ検討	3.2-62
3.2.2.1 連続分離精製技術の開発	3.2-66
3.2.2.1 (1) 連続抽出技術の開発	3.2-69
3.2.2.1 (2) 連続濃縮分離技術の開発	3.2-77
3.2.2.1 (3) 溶媒・ガス類の連続再生技術の開発	3.2-86
3.2.2.1 (4) スケールアップ	3.2-92
3.3 知的財産権の取得と成果の普及	3.3-1
4. 成果の実用化に向けた取り組み及び見通しについて	
4.1 成果の実用化の見通し	4.1-1
4.2 実用化に向けた具体的取り組み	4.2-1
4.3 波及効果	4.3-1

(添付資料)

- ① プロジェクト基本計画
 - ・NEDO「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」基本計画
2019年2月制定、2021年2月改訂
- ② プロジェクト開始時関連資料（事前評価結果）
 - ・NEDO 平成 30 年度（2018 年度）事前評価結果
案件名「省エネ型化学品製造プロセス技術の開発事業」
- ③ 特許、論文、発表リスト
 1. 成果資料総括表
 2. 研究発表・特許等成果
 - (1) 研究発表・講演（口頭発表含む）
 - (2) 論文
 - (3) 特許等
 3. その他特記事項

概要

		最終更新日	2021年 8月 11日
プロジェクト名	機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発		プロジェクト番号 P19004
担当推進部/ PMまたは 担当者	材料・ナノテクノロジー部 PM 氏名 伊藤 真治 2019年6月-2020年4月 PM 氏名 関野 雅史 2020年5月-現在 (2019年4月-2020年4月はサブPM) サブPM氏名 久保 公弘 2020年4月-現在		
0. 事業の概要	<p>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°C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CO2排出削減を実現していくことが謳われている。</p> <p>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CO2排出量削減と経済性向上を実現する。</p>		
1. 事業の位置 付け・必要性 について	<p>本事業は、2020年1月21日に内閣府の統合イノベーション戦略推進会議により決定された「革新的環境イノベーション戦略」のイノベーション・アクションプラン「Ⅲ. 産業 8. カーボンリサイクル技術によるCO2の原燃料化など」の「⑩ 製造技術革新・炭素再資源化による機能性化学品製造の実現」において「【目標】 2025年までに、機能性化学品の製造法の主流であるバッチ法*1を革新し、フロー法による連続精密生産技術*2を確立することで、機能性化学品の製造方法の大幅な省エネルギー化とコスト低減の実現を目指す。(*1 バッチ法: 1つの反応ごとに原料を入れて、その都度加熱・冷却して反応物を得る工程を独立して行う合成法、*2 フロー法による連続精密生産技術: 原料を連続して供給し、複数の反応を連続させ一連の工程で行う)」として位置づけられている。また、この中で「【技術開発】 連続精密生産に必要な、副生物のできない新規触媒の開発、省エネ型の膜分離プロセス、溶媒リサイクル等の要素技術開発を進め、省エネルギーで廃棄物発生量の少ないプロセス技術確立する。」「(実施体制) フロー法による連続精密生産技術に用いられる触媒開発は、大学、研究機関、化学メーカーが連携するナショナルプロジェクトで引き続き実施する。」と記載されている。</p> <p>現在、機能性化学品の生産の主流はバッチ法であり、1反応工程毎に分離・精製を行うなど効率が悪く、製造に多大なエネルギーを要し、大量の廃棄物を排出するなどの課題がある。これに対し、連続フロー法による機能性化学品の製造では、1反応工程毎の分離・精製を必要としないなど、エネルギー、廃棄物量の大幅削減が可能な高効率プロセスである。</p> <p>バッチ法の課題を解決するために連続フロー法の技術開発が進められている。海外の開発状況は、欧米を中心に連続フロー法を機能性化学品製造における革新的製造技術の一つとして研究開発が進められている。しかしながら、触媒、反応器、制御機器等の開発は行われているものの、不均一系触媒による連続フロー法(連続フロー法モジュールの組合せによる合成法)の開発には至っていない。日本では、東京大学の小林修教授を中心に連続フロー法に関連する触媒技術が蓄積され、論文引用数がトップクラス(不均一触媒による有機合成)であり、医薬原体(ロリプラム)を連続フロー法により連続精密合成することに成功し、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。本事業は、我が国の省エネルギー化、産業競争力強化を実現する社会的な必要性が高い事業である。</p>		
2. 研究開発マネジメントについて			
事業の目標	<p>本事業のアウトプット目標は以下の通りである。</p> <p>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、それらの連続精密生産プロセスを構築(連続化)する。</p> <p>また、本事業の各研究開発項目における中間目標及び最終目標を以下に記載する。</p>		

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

基幹5反応『酸・塩基触媒を用いる炭素-炭素結合生成反応』、『酸化反応』、『水素化反応』、『エステル化・アミド化反応』、『クロスカップリング反応』の反応ごとに、反応・触媒開発を系統的に行う。

【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。

II. 高効率反応器モジュールの開発

I. で開発された反応・触媒に対応することができ、かつ、小型で組み換え可能な汎用性のある反応器モジュールを開発する。

【中間目標（2021年度末）】

- ・ 少生産量市場向け反応器モジュール（一相系反応用、二相系反応用、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（一相系反応用、二相系反応用、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」

反応試剤、反応溶媒、共生成物と目的物質からなる複雑な混合物から、目的物質を高効率、高速かつ連続的に分離精製を行う各種分離精製モジュールを開発する。

【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。
- ・ 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。

情勢変化への対応	<p>新型コロナ感染拡大に伴い、以下の対応を行った。</p> <p>(1) 輸入品の納入遅れを、予算執行の繰り越しで対応。</p> <p>(2) 技術推進委員会をフルオンラインで開催。</p> <p>(3) 各種検査において、必要に応じて対面から書面検査に変更。</p> <p>(4) 実施者とのコミュニケーションでのオンライン活用。</p> <p>(5) 毎月の新型コロナによる影響を実施者から NEDO に報告するように予算執行管理表の様式を変更。実施者は、計画通りに研究開発を進めるため、以下の対応をしている（対応例）。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実験者を優先した出勤体制により、計画的に実験が進むようにしている。 ・研究開発に関する詳細なディスカッションをオンラインで、遅れずに行っている。 ・プロジェクトに係る荷受け、組み立て作業等の業務は感染対策を行いながら遅れの無いように出社を調整し対応。装置運用は集中研へ遅れの無い最低限の期間、出向し対応。 <p>結果として遅れを少なくしながら、当初の計画通り進むように対応している。</p>	
	事前評価	<p>・平成 30 年度（2018 年度）事前評価結果 案件名「省エネ型化学品製造プロセス技術の開発事業」（添付資料②）</p>
	中間評価	<p>・2021 年度 中間評価実施（2021 年 9 月 14 日） ・2023 年度 中間評価実施</p>
	事後評価	<p>・2026 年度 事後評価実施</p>
3. 研究開発成果について	<p>本事業で研究開発を進める 2 つの研究開発項目について、現時点では以下の成果を得た。</p> <p>研究開発項目①「高効率反応技術の開発」</p> <ul style="list-style-type: none"> ・基幹 5 反応『酸・塩基触媒を用いる炭素-炭素結合生成反応』、『酸化反応』、『水素化反応』、『エステル化・アミド化反応』、『クロスカップリング反応』の反応ごとに、反応・触媒開発を系統的に行い、収率 80%以上の反応を 21 種、うち 70 時間以上の連続運転が可能な不均一系触媒を 16 種開発した。 ・連続精密生産プロセスに適した各種反応器モジュールの開発に取り組み、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）3 種の設計を当初の計画通りに実施し、さらに一相系反応器の試作も行った。 <p>研究開発項目②「連続分離精製技術の開発」</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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）の開発と、これら技術を単独または複合化した各種分離精製モジュールの開発に取り組み、少生産量市場向け各種分離精製モジュールの設計を当初の計画通りに実施し、さらに一部の分離器の試作も行った。 	
	研究発表・講演	60 件
	論文	35 件
	特許（国内）	9 件
4. 成果の実用化に向けた取組及び見通しについて	<p>産業技術総合研究所の中に集中研（東京理化学工業株式会社、東和薬品株式会社、富士フィルム株式会社、クミアイ化学工業株式会社、田辺三菱製薬株式会社、三井化学株式会社が参画）を設置し、連続精密生産にかかわる技術やノウハウの蓄積を図る。プロジェクト終了後、集中研のプラットフォーム化及びプラットフォームを拠点とした技術の普及を行う。</p> <p>また、本プロジェクトで開発された技術の一部を導入した少生産量市場向け反応器モジュールの試作品等を可能な限り早期に提供開始し、多段階にわたる機能性化学品の生産のうち、フロー化が容易な部分から実生産へ移行を促進する。</p>	
5. 基本計画に関する事項	作成時期	2019 年 2 月制定
	変更履歴	2021 年 2 月、プロジェクトマネージャー変更及び西暦表記に統一する変更に伴う改訂。

プロジェクト用語説明集（五十音順）

用語	英文表記	用語説明
圧縮成形	compression molding	シリンダーの中に粉末状の触媒を充填し、ピストンで圧縮して成形体を得る方法。
アップフロー	upflow	鉛直方向に出入り口を持つ反応器に対して、下方から上方に向かって送液する方式のこと。逆の場合はダウンフローという。
アルミノシリケート	aluminosilicate	ケイ酸塩の一種で、酸化アルミニウム、二酸化ケイ素が様々な割合で結合した組成物の総称。ケイ酸アルミニウム、アルミノケイ酸塩ともいう。
アレニウスプロット	Arrhenius plot	縦軸と横軸をそれぞれ速度定数の対数($\ln K$)と反応温度の逆数($1/T$)で表したグラフであり、プロットの傾きから活性化エネルギーを算出できる。
一相系反応	single-phase flow	原料流体が液体のみで均一な状態で流通される反応系。
HETP	HETP	Hight Equivalent to a Theoretical Plate の略。相当理論段数高さ（ここでは幅）。気-液相間など異相間の物質移動を蒸留塔などで行う場合に、理想的な段塔(理想塔)の一段と同一の効果をもつ実際の高さ（幅）。
液-液分離	liquid-liquid separation	二相分離した溶液を各相ごとに分離する操作。
NTP	NTP	理論段数。
Fファクター	f-factor	蒸留分野での蒸気流量の指標。
Fmoc	9-fluorenylmethyloxycarbonyl group	アミンの保護基として良く用いられる。9-fluorenylmethyloxycarbonyl group の略。
MFM	MFM	mass flow meter の略。流量計。
オルガノシリカ	organosilica	シリカネットワーク中に有機分子が結合されている化合物。

回収溶媒	collection solvent	高圧 CO ₂ で目的化合物を抽出した後、常圧にして CO ₂ を気体にした際に目的化合物が固体として析出するのを防ぐために添加する溶媒。
活性化エネルギー	activation energy	反応の出発物質の基底状態から遷移状態に励起するのに必要なエネルギーである。
還流比	reflux ratio	蒸留塔の塔頂において、流出する蒸気を凝縮させて得られた液の一部を塔頂に戻す操作を還流といい、その還流量と留出量との比。
気液比界面積	specific gas-liquid interfacial area	単位体積当たりの気-液間の接触界面積。
共生成物	coproduct	反応によって目的化合物と同時に生成する化合物。
共沸	azeotrope	混合液体を蒸留するとき、ある一定の温度で溶液の組成と蒸気の組成とが一致し、留出物と残留物の組成が同じものとなる現象のこと。
クヌーセン拡散試験	knudsen diffusion	クヌーセン拡散は、細孔が小さな場合などで、ガス分子が細孔壁と衝突を繰り返しながら移動する拡散。ガス分子が細孔を透過する速度は、分子量に依存するため、この依存性が見られない場合は、大きな穴が開いていることがわかる。
組合せ最適化	combinatorial optimization	対立する複数の制約を満たす有限個の解から最良の解を探し出すこと
クロスカップリング反応	cross coupling reaction	2つの異なる化合物を選択的に結合させる反応。
K-lab	K-lab	中生産量市場向けの連続精密生産装置の総称。～10 kg / h 程度の生産量を想定。
高圧分離デバイス	high-pressure liquid-liquid separator	液-液二相分離溶液を高圧下で分離可能なデバイス。
恒温槽	Reactor chamber	反応器を設置し温度管理を行う装置機構のこと。触媒反応を種々の適切な温度条件で実施することができる。

固体塩基触媒	solid base catalyst	固体表面の塩基性点にもとづく触媒作用を示す固体触媒。アルカリ土類金属酸化物、アルカリ金属イオンで交換したゼオライトなど。
固体酸触媒	solid acid catalyst	固体表面の酸性点にもとづく触媒作用を示す固体触媒。ゼオライト、ヘテロポリ酸など。
コンデンサ	condenser	凝縮器。
三角線図	ternary diagram	3成分の比率を表すときに使用される。正三角形内部の任意の点から各辺への垂線の和が一定値になることを利用しており、この一定値が三項目の比率の和である 100%に相当する。
酸化反応	oxidation reaction	対象とする物質が電子を失う化学反応のこと。具体的には、物質に酸素が結合する反応、あるいは、物質から水素をとる反応など。
CFD シミュレーション	computational fluid dynamic simulation	流体の運動に関する方程式をコンピュータで解くことによって流れを観察する数値解析・シミュレーション手法。
CMNA	3-chloro-N-(4-methoxyphenyl)-2-nitroaniline	3-chloro-N-(4-methoxyphenyl)-2-nitroaniline の略称
CMDA	3-chloro-N-(4-methoxyphenyl)benzene-1,2-diamine	3-chloro-N-(4-methoxyphenyl)benzene-1,2-diamine の略称
G-lab	G-lab	少生産量市場向けの連続精密生産装置の総称。～10 g / h 程度の生産量を想定。
浸透気化法	pervaporation method	膜の供給側に分離対象液を供給し、透過側を減圧、気化して、透過成分に分圧差を与えて上記の状態を得た透過成分を冷却捕集する方法。
水素化反応	Hydrogenation reaction	水素ガス等低分子量の化合物を還元剤として化合物に水素原子を付加する還元反応。

スラグ流	slug flow	気体／液体、親水性液体／疎水性液体などの親和性のない流体が交互に流れるもの。それぞれの相の塊をスラグと呼ぶ。
ゼオライト	zeolite	アルミノシリケート（アルミノケイ酸塩）の一種で、結晶構造に由来した規則的な細孔（0.3～1 nm 程度）を有している。アルミノシリケートをイオン交換により金属ドーピングしたものも含む。
接触角	contact angle	静止液体の自由表面が固体壁に接する場所で、液面と固体面とのなす角。
セトラー	settler	液-液抽出などで生じる微細な液滴を含む懸濁液を軽液相と重液相に分離する静置槽。
速度定数	reaction rate constant	反応速度論において反応速度と基質の濃度を次数を使って関連付けるのに用いられる。
ターゲット化合物	target compound	合成から分離精製まで連続性生産が可能であることを検証するために本プロジェクトで設定した化合物。
ターシャリーアミルアルコール	tert-Amyl Alcohol	分子式 $C_5H_{12}O$ で表される有機溶媒。
炭素膜	carbon membrane	分離活性層が炭素あるいは炭化物により形成される分離膜で、特に分子ふるい炭素膜は優れたガス分離性能を示す。
抽出率	extraction rate	抽出前の溶液中の目的物質の量に対する抽出溶媒中の目的物質の量。
DEMO	Diethyl Mesoxalate	Diethyl Mesoxalate の略称
TON	turnover number	turnover number の略称。触媒回転数とよばれる。触媒 1 mol（もしくは触媒サイト 1 mol）あたり原料から生成物に変換できた物質のモル数。
D2EHPA	D2EHPA	(2-ethylhexyl)phosphoric acid の略。

転化率	conversion	反応が進行したとき、特定の成分（多くの場合原料）の反応したモル量／元のモル量の百分率。反応率、変換率ともいう。
ナンバリングアップ	numbering-up	モジュールを二次元方向や三次元方向に並列化して生産量を増加させるスケールアップ方法
二相系反応	two-phase flow	原料流体が気体と液体、水性液体と油性液体などの親和性のない流体同士で流通される反応系。
粘性係数	viscosity coefficient	粘度、粘性率ともいう。
バニリン	vanillin	バニラの香りの主要な成分となっている物質。本プロジェクトのターゲット化合物の一つ。
Pd/C	palladium on carbon	活性炭を担体として、パラジウムを分散、担持させたもの。
反応器	Column reactor	触媒を封入し原料を流通させる円筒型の反応容器。反応形式やスケールに応じて、大きさ、構造が異なる。フィルターや混合・計測等の機能を備えている。
反応器モジュール	Reactor module	フロー反応を実施するために必要な、反応器、恒温槽、送液機構、計装類などの構成を備えた反応装置システム全般のことをいう。
ビアリール	biaryl	芳香環同志を結合させた化合物。
PCV	PCV	pressure control valve の略。圧力調節弁。
PTFE	PTFE	ポリテトラフルオロエチレンの略
ピエゾ素子	piezoelectric element	圧電素子ともいう。圧電体に加えられた力と電圧を相互に変換できる素子。
4-CBP	4-CBP	4-シアノビフェニルの略。
物質移動容量係数	mass transfer capacity coefficient	物質移動の有効接触面積が不明な場合には、装置の単位容積当たりが存在する平均有効面積を a で表し、これと物質移動係数との積で表される係数。

プラチナブラック	platinum black	微小な黒色白金粉末であり、強力な酸化還元あるいは水素化などの触媒として利用される。
プロセスシミュレータ	process simulator	物性データと現象の数学モデルを利用して、対象プロセスをシミュレーションすることにより、その設計や運転方法についての検討を効果的に実施するためシミュレータ。
フロリナート TM	fluorinert	フッ素化された炭化水素系液体
分離率	separation rate	相分離した溶液を液-液分離した際の上層（下層）排出口から排出された全溶液量に対する上層（下層）溶液量。
ベーマイト	boehmite	AlOOH の組成で示されるアルミナ 1 水和物。加熱により γ アルミナへ転移する。
ペプチド	peptide	2 個以上のアミノ酸がアミド結合（ペプチド結合）により縮合してできた化合物の総称。結合したアミノ酸の数によって、2 個ならジペプチド、3 個ならトリペプチド、2~10 個程度の少数ならオリゴペプチドという。
マイクロ混合	micro-mixing	微小空間で混合
マイクロ熱交換器	micro-heat-exchanger	微小流路が持つ体積あたりの表面積が大きいという特性によって、迅速に加熱や冷却が可能な熱交換器
膜分離	membrane separation	物質によって透過性が異なる膜を用いて混合溶液や混合気体中の成分を分離すること。
McCabe-Thiele の作図	McCabe-Thiele method	蒸留塔の理論段数を作図で求める方法。
無次元数	non-dimensional number	値が単位系に依存しない物理量。無次元数を用いることで、現象を単位系やスケールなどに依存しない一般化された尺度で整理できる。

メソポーラスシリカ	mesoporous silica	二酸化ケイ素（シリカ）を材質として、均一で規則的なメソ孔（直径2-50 nm）を持つ物質。MCM-41、SBA-15 など。
面積平均流動速度	mean flow velocity	面内の異なる場所ごとに異なる流動速度を持つときの面全体における平均流動速度。
毛管圧	capillary pressure	毛細管現象により液面上昇、もしくは液面下降をもたらす圧力。
誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS)	Inductively Coupled Plasma – Mass Spectrometry	高温のプラズマを利用して試料中の元素をイオン化し、質量分析を行う高感度元素分析法。
リボイラ	reboiler	加熱蒸発装置。
留出液	distillate	蒸留塔の塔頂において、流出する蒸気を凝縮させて得られた液の一部を取出した液（製品）
理論段数	the number of theoretical plates	多数の棚段からできている塔型の蒸留塔において、棚段上に滞留している液体と蒸気が平衡状態にあり、その段の蒸気と上段の滞留液組成が等しいと仮定した場合、ある原料から目的とする純度の物質を得るために、理論的に必要な段数。
励起・蛍光マトリックス(EEM)	Excitation-Emission Matrix	波長可変の励起光の照射により得られる測定対象物質の蛍光を励起波長・蛍光波長・蛍光強度の3次元データで図示したもの
レイノルズ数	Reynolds number	Reとも表記され、 $Re = \rho \cdot u \cdot d / \mu$ 、 ρ ：溶液密度、 u ：線流速、 d ：管内径、 μ ：粘度で表される無次元数。レイノルズ数が小さい時は層流、大きくなると乱流となる。
Re	Re	レイノルズ数。
ローデッドボリュームティー	low dead volume tee	ティー内の流路体積が小さく、流路幅が狭いティー。

1. 事業の位置付け・必要性について

1.1 事業の背景・目的・位置づけ

1.1.1 事業の背景

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CO2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CO2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。

機能性化学品は、電子材料、医薬品・農薬中間体などの製品に適用され、その世界市場規模は、2030年には35.9兆円に成長すると予想されている。機能性化学品を原料として作られた機能性材料は、付加価値が高く、衣食住に係る様々な製品のキー材料となっている。

表 1.1.1-1 機能性化学品関連の市場

機能性化学品 (有機合成品のみ)	関連する完成品市場		
	2015年	2030年予測	
電子材料	0.5兆円	1.2兆円	EV、電化製品、エレクトロニクス
染料・顔料	0.4兆円	1.0兆円	塗料・インク、アパレル
食品添加剤	0.5兆円	1.2兆円	食品
医薬品原体	11.5兆円	25.7兆円	医療用医薬品、ジェネリック医薬品
香料	0.9兆円	1.9兆円	化粧品、日用雑貨
農薬原料	1.7兆円	3.5兆円	農業
その他	0.7兆円	1.3兆円	日用品等
合計	16.2兆円	35.9兆円	

出典：TSC Foresight Vol.31; <https://www.nedo.go.jp/content/100888375.pdf>

現在、機能性化学品の生産の主流はバッチ法であり、1 反応工程毎に分離・精製を行うなど効率が悪く、製造に多大なエネルギーを要し、大量の廃棄物を排出するなどの課題がある。これに対し、連続フロー法による機能性化学品の製造では、1 反応工程毎の分離・精製を必要としないなど、エネルギー、廃棄物量の大幅削減が可能な高効率プロセスである。

バッチ法の課題を解決するために連続フロー法の技術開発が進められている。海外の開発状況は、欧米を中心に連続フロー法を機能性化学品製造における革新的製造技術の一つとして研究開発が進められている。しかしながら、触媒、反応器、制御機器等の開発は行われているものの、不均一系触媒による連結フロー法（連続フロー法モジュールの組合せによる合成法）の開発には至っていない。日本では、東京大学の小林修教授を中心に連続フロー法に関連する触媒技術が蓄積され、論文引用数がトップクラス（不均一触媒による有機合成）であり、医薬原体（ロリプラム）を連結フロー法により連続精密合成することに成功し、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。

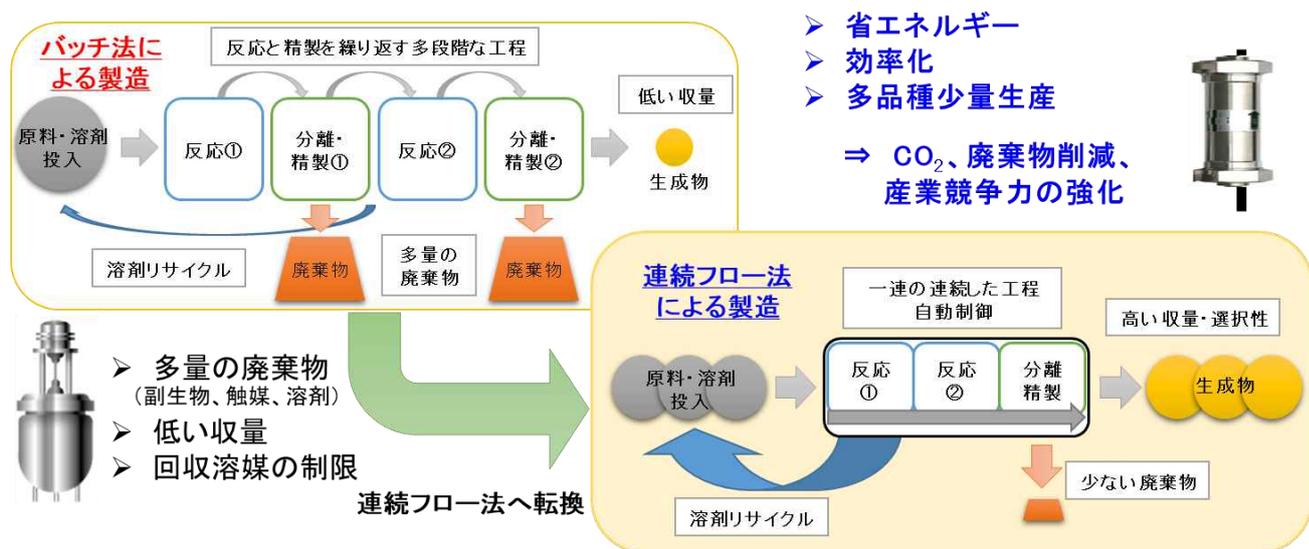


図 1.1.1-1 バッチ法と連続フロー法の比較

1.1.2 事業の目的

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うて行われてきたバッチ法による機能性化学品の製造プロセスを、より省エネで廃棄物の排出が少ない触媒反応を鍵とした連結フロー法による革新的製造プロセス（＝連続精密生産プロセス）へ、分離精製技術も含め置き換えることを主眼にする。また、プロセス開発を行う上では、分散型生産、少量多品種生産にも対応可能にするため、モジュールを組み替えることで「必要なものを、必要なときに、必要な場所で、必要な量だけ」生産することが可能なオンデマンド性を持たせる。それらにより、機能性化学品の製造に伴う消費エネルギーや廃棄物の削減、及び生産効率を飛躍的に向上させることが可能な基盤技術の開発を行ない、産業競争力強化に資することを目的とする。

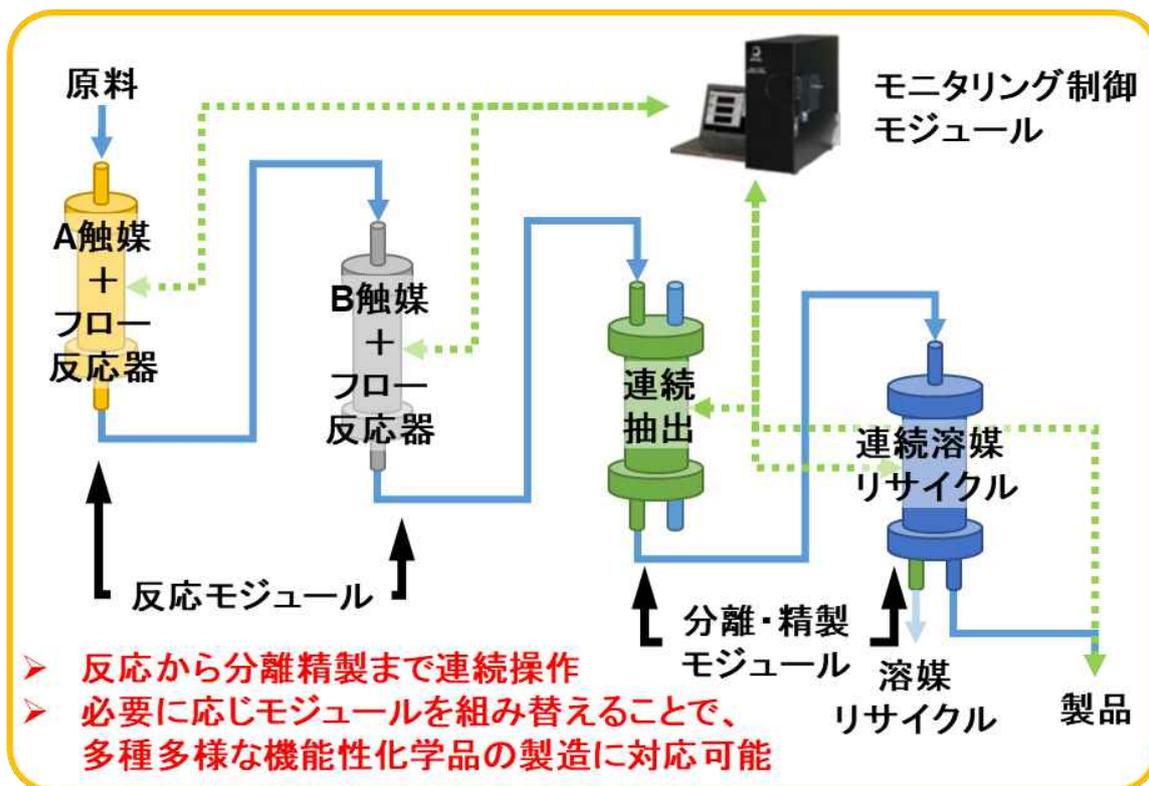


図 1.1.2-1 連続精密生産プロセス（連続フロー法）のイメージ

1.1.3 事業の位置づけ

1.1.3-1 経済産業政策上の位置づけ

本事業は、2020年1月21日に内閣府の統合イノベーション戦略推進会議により決定された「革新的環境イノベーション戦略」のイノベーション・アクションプラン「Ⅲ．産業8.カーボンリサイクル技術によるCO₂の原燃料化など」の「⑩ 製造技術革新・炭素再資源化による機能性化学品製造の実現」の中で「【目標】 2025年までに、機能性化学品の製造法の主流であるバッチ法^{*1}を革新し、フロー法による連続精密生産技術^{*2}を確立することで、機能性化学品の製造方法の大幅な省エネルギー化とコスト低減の実現を目指す。（^{*1}バッチ法：1つの反応ごとに原料を入れて、その都度加熱・冷却して反応物を得る工程を独立して行う合成法。 ^{*2}フロー法による連続精密生産技術：原料を連続して供給し、複数の反応を連続させ一連の工程で行う）」として位置づけられた事業である。また、この中で「【技術開発】 連続精密生産に必要となる、副生物のできない新規触媒の開発、省エネ型の膜分離プロセス、溶媒リサイクル等の要素技術開発を進め、省エネルギーで廃棄物発生量の少ないプロセス技術を確立する。」「（実施体制） フロー法による連続精密生産技術に用いられる触媒開発は、大学、研究機関、化学メーカーが連携するナショナルプロジェクトで引き続き実施する。」と記載されている。

本事業は、国家的な課題解決に貢献するもので、日本の省エネルギー化、産業競争力強化を実現する社会的な必要性が高い研究開発である。

1.1.3-2 技術戦略上の位置付け

本事業に関連しては、市場状況、政策上の位置付け、内外の技術動向に鑑み、バッチ法に依存しない機能性化学品の連続精密生産プロセスについての戦略を2017年度にNEDOにおいて策定している（ファインケミカルズ製造プロセスの技術戦略 ver1.0）。その後もバージョンアップを行っている。（図1.1.3-1参照）

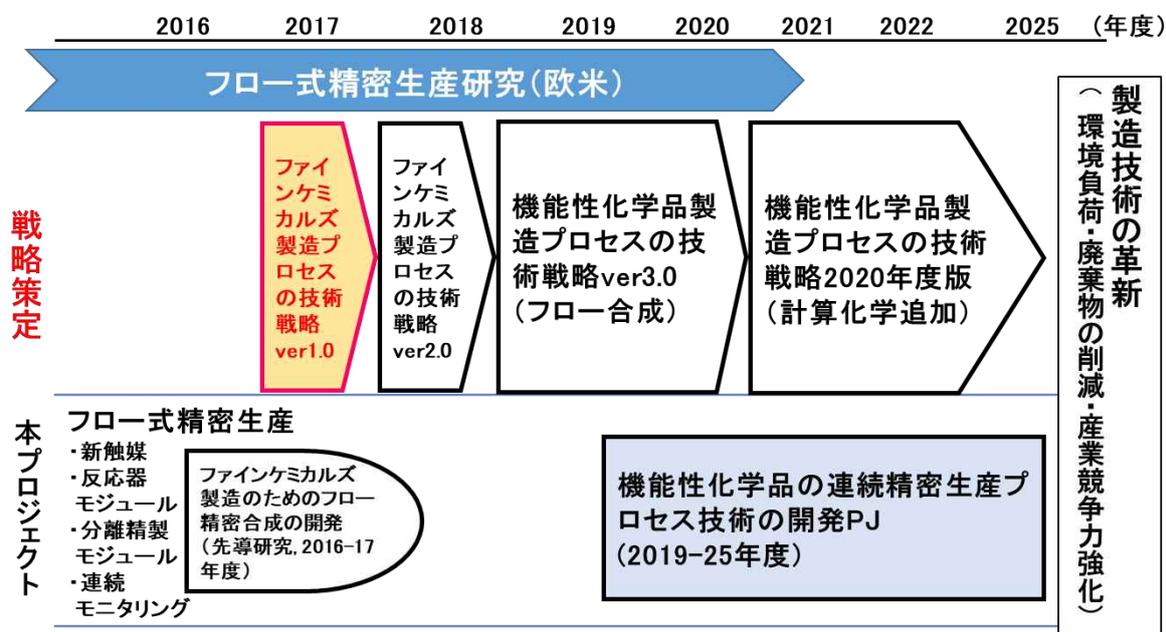


図 1.1.3-1 技術戦略上の位置付け

1.1.3-3 他事業との比較

連続フロー法に関する内外の状況は、「1.1.1 事業の背景」で述べたが、他の方法（バッチ法を含む）による有機合成に関連する事業としては、NEDO 省エネルギー部で実施している事業である「再構成可能なモジュール型単位操作の相互接続に基づいた医薬品製造用 iFactory の開発」が挙げられる。その比較を表 1.1.3-1 に示す。

上記事業とは、対象、及び手法が異なる。

表 1.1.3-1 他事業との比較

	iFactory	本プロジェクト
テーマ名	再構成可能なモジュール型単位操作の相互接続に基づいた医薬品製造用 iFactory の開発	機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発
目的	医薬品製造における省エネルギー化・生産と資源の効率化に貢献する生産設備の構築と実用化	機能性化学品の製造に伴う消費エネルギー、廃棄物の削減、及び生産効率の向上
事業期間	2018年度～2022年度	2019年度～2025年度
対象	医薬品	機能性化学品
手法	連続合成法*とバッチ式製造法を組み合わせたバッチ連続生産方式	不均一系触媒による連結フロー法

* 出発原料を連続的に投入し、生成物を他端から連続的に得る生産手法

1.2 NEDO の関与の必要性・制度への適合性

1.2.1 NEDO が関与することの意義

機能性化学品は、幅広い産業で用いられる。国内の機能性化学品メーカーは、国際的にも一定の競争力を有しており、その競争力をさらに高めることにより、それをを用いる幅広い下流産業にも影響を与え、日本の産業競争力強化に大きな貢献をすることが期待される。本事業は、このような課題の解決に貢献するもので、日本の産業競争力強化と省エネルギー化を実現する社会的な必要性が高い研究開発である。また、基礎から実用化へつなげる広範囲（「有機化学」、「物理化学」、「触媒化学」、「化学工学」等）の横断的な取り組みが必須で、かつ長期の技術開発であり開発リスクが大きいいため産学官の技術を総合する取り組みが必要となる。さらに、研究開発の難易度が高く、市場原理に任せた場合、民間企業単独での開発は進みにくいことから、国の資金により、NEDO のマネジメント経験を活かして、産学官連携による早期の連携を実施する必要がある。

このような研究開発の要素が多いプロジェクトマネジメントは難易度が高く、経験が少ない場合、その成功確率は大きく減少する。以上より、本事業は、プロジェクトマネジメント経験の豊富な NEDO が、プロジェクトリーダーと指示・協議を繰り返し行いながら、国家プロジェクトとして効率的に推進すべきものである。

1.2.2 実施の効果（費用対効果）

1.2.2-1 事業費

本事業の事業費の推移を表 1.2.2-1 に示す。事業期間 7 年間で、総額約 41 億円の規模の事業費を予定している。

表 1.2.2-1 事業費の推移

(億円)

会計・勘定	2019 年度	2020 年度	2021 年度	2022 年度	2023 年度	2024 年度	2025 年度	合計
特別会計 (需給)	2.00	2.80	4.85					
開発成果促進 財源	0.89	1.57	1.37					
繰り越し		-0.10	+0.10					
総 NEDO 負担額	2.89	4.25*	(6.32)	(7.00)	(7.00)	(7.00)	(7.00)	(41.46)

*確定減 0.02 を含む

カッコ表示は予定額

1.2.2-2 実施の効果

機能性化学品の製造において連続精密生産プロセスが確立した際の CO2 削減効果、廃棄物削減効果、及び獲得市場規模は以下のとおりである。

【CO2 削減効果】 491 万トン/年（2030 年） 1,170 万トン/年（2050 年）

（技術適用なしの場合の CO2 排出量）

2,275 万トン/年（2030 年） 2,696 万トン/年（2050 年）

【廃棄物削減効果】

144 万トン/年（2030 年）、289 万トン/年（2050 年）

* 化学工業における産業廃棄物の排出量 1,190 万トン/年（2014 年）「平成 28 年度
事業産業廃棄物排出・処理状況調査報告書平成 26 年度実績（概要版）」

【獲得市場規模】

1.6 兆円（2015 年）⇒3.6 兆円（2030 年）

* 機能性化学品分野、国内メーカーシェア 10%想定

2. 研究開発マネジメントについて

2.1 事業の目標

本事業のアウトプット目標は以下の通りである。

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、それらの連続精密生産プロセスを構築（連続化）する。

また、本事業の各研究開発項目における中間目標及び最終目標を以下に記載する。

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

基幹5反応『酸・塩基触媒を用いる炭素-炭素結合生成反応』、『酸化反応』、『水素化反応』、『エステル化・アミド化反応』、『クロスカップリング反応』の反応ごとに、反応・触媒開発を系統的に行う。

【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。

II. 高効率反応器モジュールの開発

I. で開発された反応・触媒に対応することができ、かつ、小型で組み換え可能な汎用性のある反応器モジュールを開発する。

【中間目標（2021年度末）】

- ・ 少生産量市場向け反応器モジュール（一相系反応用、二相系反応用、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（一相系反応用、二相系反応用、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」

反応試剤、反応溶媒、共生成物と目的物質からなる複雑な混合物から、目的物質を高効率、高速かつ連続的に分離精製を行う各種分離精製モジュールを開発する。

【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。
- ・ 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。

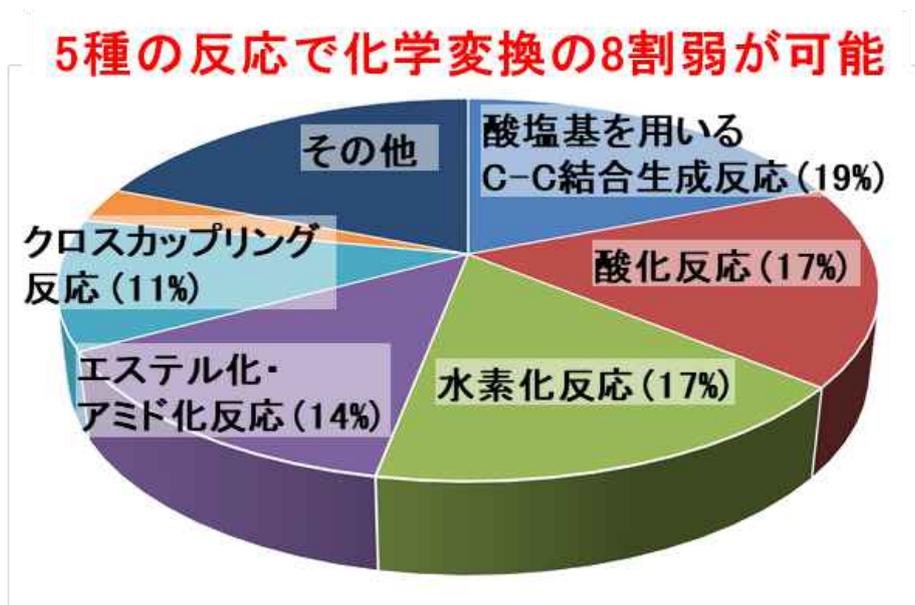
目標の設定の考え方は以下の通りである。

- ・ 機能性化学品における基本的な反応の 8 割弱を占める、基幹 5 反応を取り上げ、これらについて反応・触媒開発を系統的に行う（研究開発項目①－Ⅰ．）。また、これに基づいて高効率反応器モジュールの開発（研究開発項目①－Ⅱ．）、連続分離精製技術の開発（研究開発項目②）を行う。
- ・ 最終目標の「150 時間以上連続運転可能」は、機能性化学品の生産現場ヒアリングでバッチ法の 1 バッチ運転期間（7 日間=168 時間）程度以上を参考に設定した。「収率 90%以上」は、参画企業へのヒアリングで協調領域としての必要レベルを参考にし、「20 種類以上開発」は、開発期間を考慮した難易度から設定した。
- ・ 各年度の中間目標・最終目標は、開発期間と実施内容の難易度を考慮してそれぞれ設定した。

なお、注目する基幹 5 反応は、以下のように設定された。コンソーシアム「FlowST」*を通じて、40 社を超える化学系企業等に対して、ターゲット化合物の聞き取り調査を実施した。この中では、医薬品、農薬、香料、機能性材料、その他の製品群から、特に社会的インパクトの大きい 100 品目を選定して、合成ルートを精査の結果、5 種の反応で化学変換の 8 割弱が可能なが分かった。

*FlowST：フロー合成にかかわる技術を、いち早く実生産に結びつけるため、産学官の連携の場を提供、共同研究を推進し、日本の「ものづくり」の新たな力へと発展させることを目的とするコンソーシアム。フロー合成に関連した技術の情報交換・提供等を行っている。法人会員 100 社以上。

(<https://flowst.cons.aist.go.jp/>)



出所:FlowST 提供資料

図 2.1-1 基幹 5 反応

2.2 事業の内容

2.2.1 研究開発の内容

研究開発項目①と②の内容を以下に示す。

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

(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、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）付加反応や脱水反応など連続精密生産に適した触媒反応の開発を合理的な指針を設け検討する。

(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、共生成物が少なく、選択率及び転化率が高い連続精密生産に適した不均一系触媒の開発を行う。

II. 高効率反応器モジュールの開発

(1) 一相系反応器モジュールの開発

生産量増加に対するシームレスなスケールアップが可能であり、反応器の温度を一定にする反応器モジュールの開発を行う。

(2) 二相系反応器モジュールの開発

流体の制御に関して、有機相と水相、有機相と気相の効率的混合が可能であり、それら混合系について流体の動きの制御が可能な反応器モジュールの開発を行う。

(3) 反応分離用モジュールの開発

反応系に含まれる化学物質や温度範囲で耐性のある、連続生産に適した素材から構成され、平衡反応系から水等の共生成物を選択的に連続除去する分離技術を併用することで、平衡を移動させることにより反応を促進させる「反応と分離が一体化した」反応器モジュールの開発を行う。

(4) モニタリング技術の開発

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。

(5) スケールアップ検討

中生産量市場向け装置の設計に必要な要素技術を抽出・整理する。

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以下の技術開発を行い、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。

(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や流動状態を制御する技術、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を行うとともに、関連モジュールの開発を行う。

(2) 連続濃縮分離技術の開発

分子ふるいの機能や表面・界面の親和性を利用して目的物質や溶媒・ガス類の高濃度濃縮、分離が可能であり、反応で使用する原料、生成物、溶媒及び触媒等への耐久性を有する膜濃縮分離技術や連続精密生産プロセスに適用可能となる連続かつコンパクトな蒸留による濃縮分離技術の開発を行うとともに、関連モジュールの開発を行う。

(3) 溶媒・ガス類の連続再生技術の開発

機能性化学品生産時の廃棄物を削減するため、反応及び抽出に使用した溶媒あるいはガス類を連続的に回収・再利用を可能とする溶媒・ガス類の連続再生技術を上記 a. と b. の技術も活用しつつ開発するとともに、関連モジュールの開発を行う。

(4) スケールアップ検討

中生産量市場向け装置の設計に必要な要素技術を抽出・整理する。

2.2.2 研究開発の実施体制

研究開発の実施体制を図 2.2.2-1 に示す。

委託先は、産業技術総合研究所、東京理化学器械株式会社、東和薬品株式会社、富士フィルム株式会社、国立大学法人東京大学の5機関とした。産業技術総合研究所の中に集中研（東京理化学器械株式会社、東和薬品株式会社、富士フィルム株式会社、クミアイ化学工業株式会社、田辺三菱製薬株式会社、三井化学株式会社が参画）を設置し、人的交流や、学術、市場の情報収集などの連携を強化している。

製造企業3社（クミアイ化学工業株式会社、田辺三菱製薬株式会社、三井化学株式会社）を産総研の共同実施先とする体制としている。また、岐阜薬科大学、学校法人中部大学、国立大学法人京都大学、学校法人早稲田大学、公立大学法人大阪、国立大学法人広島大学を産総研の再委託先として要素技術の開発を推進している。

プロジェクトリーダーは中部大学の山本尚教授に委嘱している。山本尚教授は、NEDO エネルギー・環境新技術先導プログラム（2017-2018 年）「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」において、リーダーとして成果を収めており、本プロジェクトでもプロジェクトリーダーとして効率的かつ効果的に研究開発を推進している。

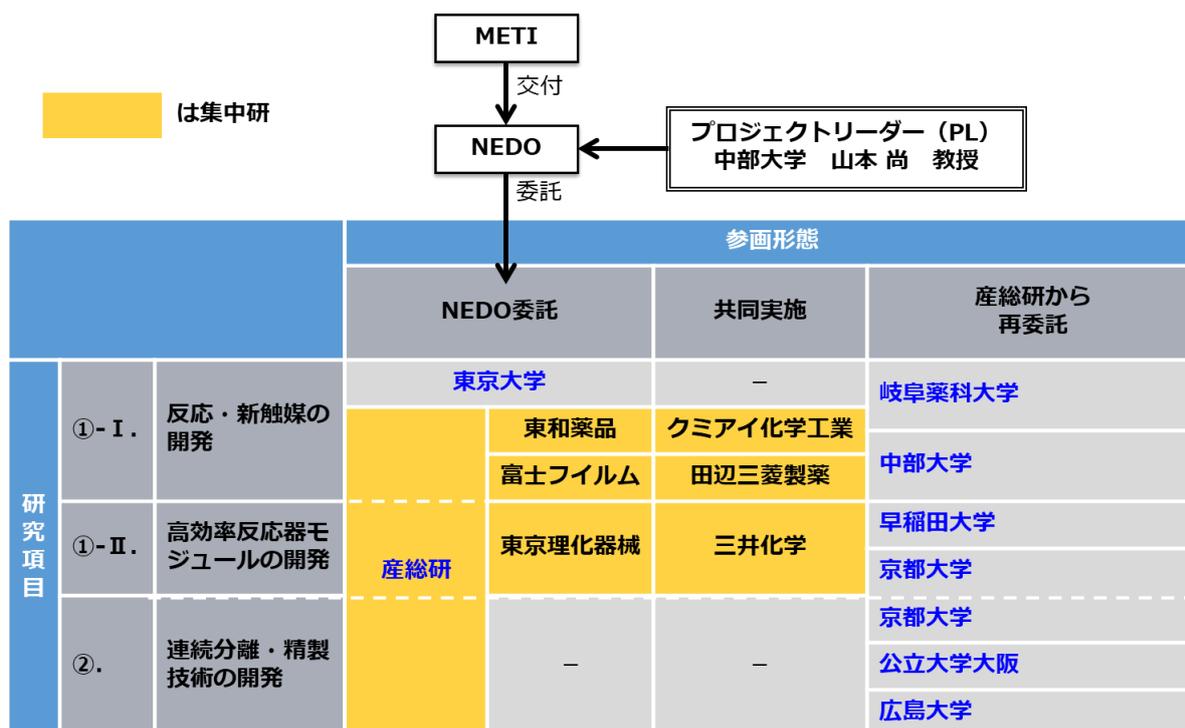


図 2.2.2-1 本事業における研究開発の実施体制

2.2.3 研究開発の進捗管理

研究開発の進捗管理として以下を実施している。

- 1) NEDO 主催による「技術推進委員会」(1回/年)の開催
進捗把握とプロジェクトの方向性や個別の研究開発の内容に関する、外部委員の意見を事業に反映させている。
※例えば、2019年度は以下の意見があり、それぞれ2020年度以降に反映させる予定である。
 - ・触媒開発とモジュール開発の連携が見える形にして欲しい。
 - ・ターゲット化合物を早めに設定して欲しい。
 - ・フロー法でなければできない物を作って欲しい。
- 2) NEDO 部内会議(毎週)、四半期報告会
NEDO 部長、理事への定期的な報告を行っている。
- 3) NEDO 開発促進財源投入
事業の進捗に応じNEDOの加速費を導入。(2019年度、2020年度、2021年度)
- 4) 実施者の業務及び予算の執行状況管理
予算執行管理表、月報、従事日誌の確認、委託先へのヒアリングおよび、契約検査Gと連携した検査の実施(中間検査、年度末中間検査、フォローアップ検査)により、成果の達成状況や課題の把握、予算執行状況や資産の管理を適宜行っている。
- 5) 実施者の対外発表、特許出願、ミーティング内容の把握
 - ・学会発表(口頭発表43件、論文20件)、特許出願(2件)の内容把握。(2020

年度実績)

- ・「集中研ミーティング」(2回/月)、「プロジェクト全体会」(数回/年)に NEDO がオブザーバー参加し内容を把握している。

2.2.4 研究開発成果の実用化に向けたマネジメントの妥当性

2.2.4.1 実用化につなげる戦略

本事業は、基礎的・基盤的な研究開発であるが、実用化を進める上では民間企業の関与が必須であることから、NEDO 直接の民間委託先 3 社(東京理化学工業株式会社、東和薬品株式会社、富士フイルム株式会社)に加えて、産総研の共同実施先として民間企業 3 社(クマイ化学工業株式会社、田辺三菱製薬株式会社、三井化学株式会社)の研究者を産総研(集中研)に派遣することで、初期段階から企業視点を入れた研究開発を進めている。企業と産総研の研究者が日常的に議論を深耕できることにより、シナジー効果も発揮されて実用化を指向した成果が効率的に創出される事を企図している。

プロジェクト終了後は、フロー精密合成コンソーシアム(FlowST、参画企業 100 社以上)の協力を得つつ、フロー合成技術のプラットフォームに技術情報を集約し、計算化学・AI などの新技術との融合により技術の高度化を図るとともに、化学・創薬メーカー、受託合成メーカー等から派遣された人材を育成し技術の普及を促進する予定である。

本プロジェクトの実用化に関しては、2030 年度までに G-lab システムの開発及び実証研究、K-lab システムの開発を行い、2030 年度以降で G-lab システムの実装を開始し、機能性化学品のフロー法による製造プロセスの普及促進を行う予定である。

2.2.4.2 知財マネジメント

本事業の知的財産に関する戦略として、プロジェクト成果のオープン/クローズ戦略を図 2.2.4-1 に示す。特に、競争領域の公開部分である新規触媒技術、新規製造方法については、積極的に権利化を行うこととしている。

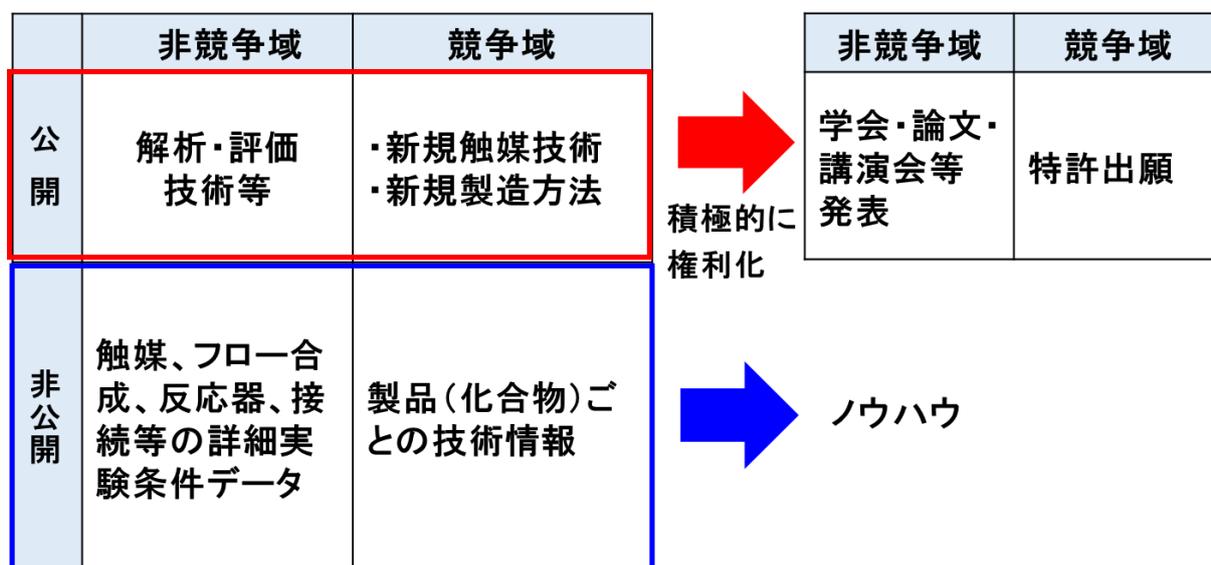


図 2.2.4-1 プロジェクト成果のオープン/クローズ戦略

また、経済産業省と NEDO の委託事業では、日本の技術競争力の強化や世界的な市場の獲得を目指して、研究開発の成果である知財を創生する知財マネジメントを、各々の事業の特徴を考慮しながら実施している。

本事業では、経済産業省の「委託研究開発における知的財産マネジメントに関する運用ガイドライン」に基づいて、NEDO の定める「NEDO プロジェクトにおける知財マネジメント基本方針」にて知財マネジメントを実施している。具体的には、「知的財産及び研究開発データの取り扱いについての合意書」を実施者間で取り交わした上で、これに基づいた知財管理を行っている。なお、この合意書の概要は以下の通りである。

- ・知財運営委員会を設置
 - 知的財産及び研究開発データの取扱いについて審議決定
 - 出願により権利化し又は秘匿する必要があるか否か、審議決定
- ・技術情報の第三者に対しての開示、漏洩禁止
- ・知財権は事業参加者の出願者に帰属。
- ・知財権実施等に対する障害の排除。
- ・プロジェクト参加者は、非参加者よりも有利な条件で知財権を使用。

以上のように、本事業では、「知財マネジメント」体制が整備されており、その効率的な運用も図られている。

2.3 情勢変化への対応

本事業は2019年度にNEDO事業として開始したが、その事業開始後の大きな情勢変化としては新型コロナウイルスの感染拡大が挙げられる。この情勢変化に伴い、以下の対応を行った。

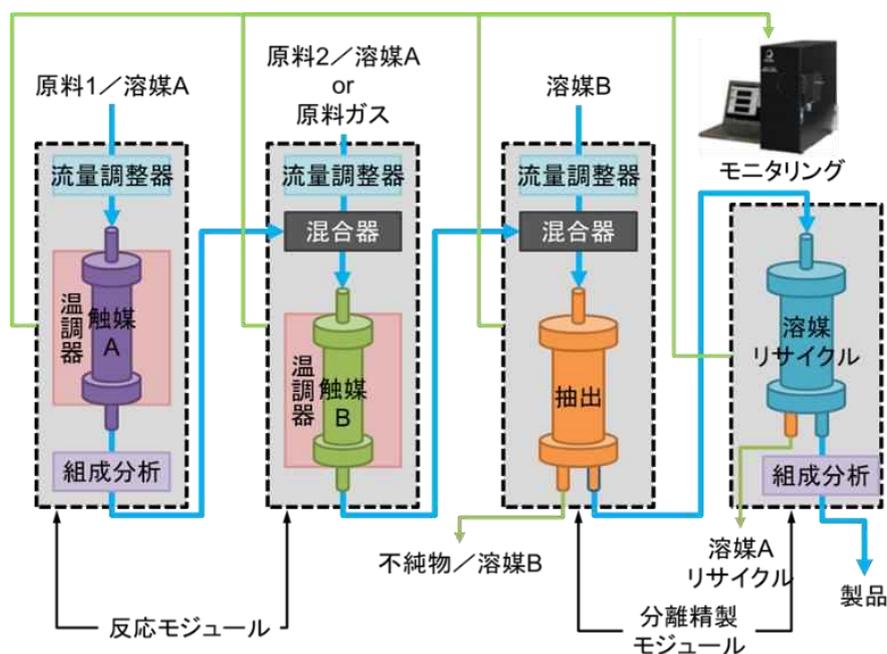
- (1) 輸入品の納入遅れを、予算執行の繰り越しで対応。
- (2) 技術推進委員会をフルオンラインで開催。
- (3) 各種検査において、必要に応じて対面から書面検査に変更。
- (4) 実施者とのコミュニケーションでのオンライン活用。
- (5) 毎月の新型コロナウイルスによる影響を実施者からNEDOに報告するように予算執行管理表の様式を変更。実施者は、計画通りに研究開発を進めるため、以下の対応をしている（対応例）。
 - ・実験者を優先した出勤体制により、計画的に実験が進むようにしている。
 - ・研究開発に関する詳細なディスカッションをオンラインで、遅れずに行っている。
 - ・プロジェクトに係る荷受け、組み立て作業等の業務は感染対策を行いながら遅れの無いように出社を調整し対応。装置運用は集中研へ遅れの無い最低限の期間、出向し対応。

結果として遅れを少なくしながら、当初の計画通り進むように対応している。

3. 研究開発成果について

3.1 事業全体の成果及び達成度

本事業では、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うて行われてきたバッチ法による機能性化学品の生産を、より省エネルギーで廃棄物の少ない触媒反応を鍵とした連結フロー法による生産へ置き換えるべく、反応技術のみならず分離精製技術も含め検討を行い、連続精密生産プロセス（オンデマンド型プロセス）の基盤技術を一括提供することを目指す。本プロセスは、連続生産に適した不均一系触媒と、組み換え可能な反応モジュール及び分離精製モジュールから構成され、それぞれの課題に対し相互連携しながら取り組んでいる。



事業全体としては、複数の課題で目標を上回る成果が得られており、順調に進展している。例えば、研究開発項目①-I. 反応・新触媒の開発では、収率 80%以上で 70 時間以上連続運転可能な反応を 16 種開発している。また、研究開発項目①-II. 高効率反応器モジュールの開発では、反応器の内部温度を一定に制御可能な少量生産用反応器モジュールを設計し、実験室レベルからシームレスなスケールアップが可能であることを実証、二相系反应用、反応分離用の設計も完了している。さらに、研究開発項目②. 連続分離精製技術の開発でも、モジュール設計のための各種基盤技術を開発、抽出 85%以上を達成するなどと共に、種々の分離デバイスの試作、3 種のモジュールの設計を完了している。

以下、研究テーマ毎にその成果の詳細を述べる。

3.2 研究テーマ毎の成果

3.2.1 高効率反応技術の開発

3.2.1.1 反応・新触媒の開発

【背景と課題】

これまでの機能性化学品の生産を指向したフロー合成法は、原料を混合加熱するだけで進行する反応や、バッチ法でも用いられる均一系触媒と原料を混合して流すといった、バッチ法の延長線上で反応開発が行われてきた。そのため、用いることが可能な反応が限定される、反応後に触媒の分離が必要となる等の問題点があった。機能性化学品を合成するための反応は多岐にわたり、かつその生産には多段階の反応を必要とするため、触媒・反応の系統的な開発とともに、いくつかの反応を連結した場合でも後段の反応が円滑に進行するよう反応を設計することが重要である。これを実現するために本プロジェクトでは、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）付加反応や脱水反応など連続生産に適した反応で、機能性化学品の生産に多用されている5つの反応群（基幹5反応）を実現すべく検討を行っている（図 3.2.1.1-1）。

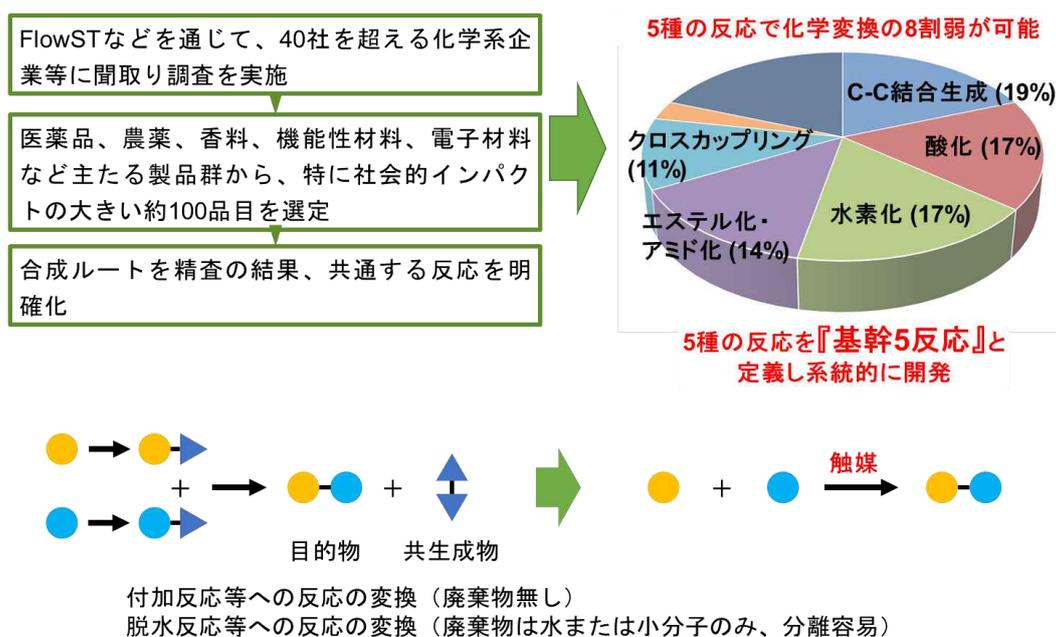


図 3.2.1.1-1 基幹5反応と反応・触媒開発のコンセプト

【中間目標と達成度】

反応・新触媒の開発では、当初の目標通り、基幹5反応の中で収率80%以上の反応を20種以上開発、70時間以上連続運転可能な不均一系触媒を10種以上開発し、連続精密生産を可能にする反応及び触媒の開発の目途を建てた。具体的には、『酸塩基触媒を用いた炭素-炭素結合生成反応』の「クライゼン縮合反応」など、『酸化反応』の「アルコールからカルボン酸への酸化反応」、「アルケンのエポキシ化反応」など、『エステル化・アミド化反応』の「ニトリルからアミドへの変換反応」など、『クロスカップリング反応』の「アルケニルアリアル合成反応」など21種の反応において、80%以上の収率で目的物を得ることに成功

している。また、『酸塩基触媒を用いた炭素—炭素結合生成反応』の「フリーデル・クラフツ反応」、「クネベナーゲル反応」、「芳香族アルキル化反応」など、『酸化反応』の「アルコールからアルデヒドへの酸化反応」など、『クロスカップリング反応』の「アリアルアミン合成反応」など 16 種において、80%以上の収率かつ 70 時間以上連続運転可能な耐久性の高い不均一系触媒の開発に成功した。

以上、研究開発項目①-Iにおいて、全ての目標を達成している。

目標	成果	達成度*	最終目標に対する進捗
収率 80%以上の反応を 20 種以上開発する	『酸塩基触媒を用いた炭素—炭素結合生成反応』の「クライゼン縮合反応」など、『酸化反応』の「アルコールからカルボン酸への酸化反応」、「アルケンのエポキシ化反応」など、『エステル化・アミド化反応』の「ニトリルからアミドへの変換反応」など、『クロスカップリング反応』の「アルケニルアリアル合成反応」など 21 種	○	○
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	『酸塩基触媒を用いた炭素—炭素結合生成反応』の「フリーデル・クラフツ反応」、「クネベナーゲル反応」、「芳香族アルキル化反応」など、『酸化反応』の「アルコールからアルデヒドへの酸化反応」など、『クロスカップリング反応』の「アリアルアミン合成反応」など 16 種	◎	○

*「○」は 100%、「◎」は 120%程度達成。

【最終目標に対する進捗状況】

連続精密生産に適した基幹 5 反応の開発は順調に進んでおり、反応に用いることのできる耐久性のある触媒の開発指針も見出されてきている。最終年度までに実用化のめどとされる、90%以上の収率で、約 1 週間の連続生産にあたる 150 時間以上運転可能な不均一系触媒の開発は十分可能と考えられる。また、研究開発項目①-II及び②で行われている各種モジュールの開発も順調に進んでいることから、各種不均一系触媒とモジュールを組み合わせたオンデマンド型プロセスのターゲット化合物を用いた連続精密生産の実証も予定

通り達成できると考える。

(1) 連続生産に適した反応の開発

(2) 連続精密生産に適した不均一系触媒の開発

反応開発と触媒開発は、相互補完的に行われ密接に関係していることから、(1) 連続生産に適した反応の開発、及び(2) 連続精密生産に適した不均一系触媒の開発の両項目の検討状況及び成果は、反応ごとにまとめて記載する。

(a) 酸塩基触媒を用いた炭素-炭素結合生成反応

(a-1) フリーデル・クラフツ反応

フリーデル・クラフツ反応は基本的かつ代表的な炭素-炭素結合生成反応であり、各種の酸に反応促進効果がある。有機合成化学的にはルイス酸が促進する反応のうちでも最も基本的な反応である。生成物がルイス塩基であり、多くの場合ルイス酸を不活性化させることから化学量論量以上のルイス酸が必要となる酸触媒反応の典型である。1990年初頭にいくつかの均一系触媒が報告されて以降、均一系ルイス酸あるいは固体酸触媒研究におけるベンチマーク的な性能評価として多数研究例があるが、本課題でも取り上げるような、固体酸を使用する連続フロー系での研究例は極めて少ない¹⁾。

そこで本プロジェクトでは、典型的な無水酢酸とアニソールの反応を評価系とし、バッチおよびフロー系でアルミノシリケート系固体酸を中心に触媒スクリーニングを展開したところ、 β 型ゼオライト(β -Zeolite)に有望な活性を見出した。図 3.2.1.1-2 にアルミニウム含有量の異なる β -Zeolite の活性評価結果を示す。

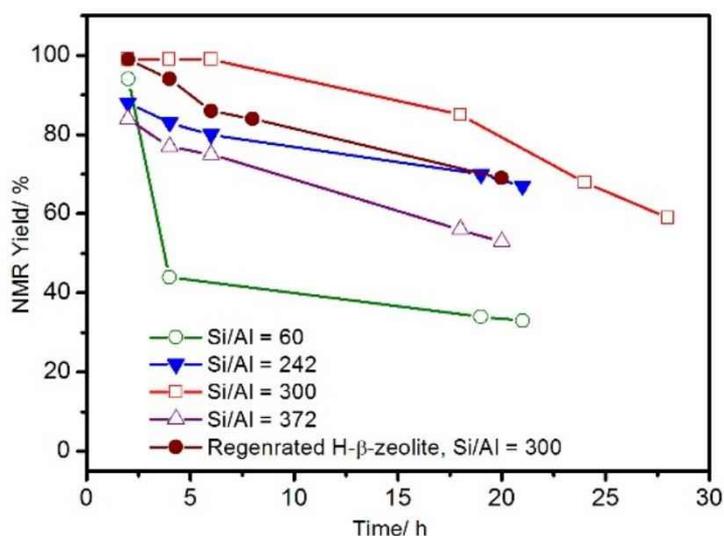
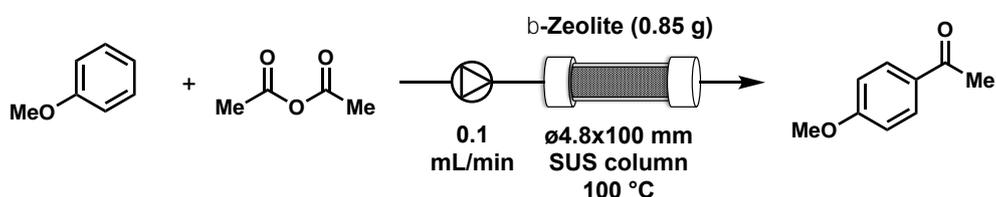


図 3.2.1.1-2 Si/Al 比の異なる β -Zeolite の効果

活性試験は、触媒量を 0.85 g に固定、4.8×100 mm の SUS リアクターに充填し、これに 0.5 M のアニソールと 2 当量の無水酢酸のクロロベンゼン溶液を 100°C で供給することで、時間経過に伴う触媒性能の変化で評価した。低 Si/Al ほど酸量は増えると予想されるが、時間とともに最も早く活性低下が見られたのは高 Al の触媒であった。初期活性にも違いが見られ、試験に用いた中では Si/Al=300 の試料が高い初期活性 (>99% 収率) を示した。耐久性も上記の Si/Al=300 の試料が優れていたが、送液開始から 24 時間後に約 30% の収率低下が確認された。

次に酸機能の変化を求め、イオン交換法により金属置換した β -Zeolite を各種調製した。ルイス酸性を付与する目的で、 Zn^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Sc^{3+} 、 In^{3+} 、 Zr^{4+} 、 Hf^{4+} で交換したものを、先の系で評価したところ、 Zr^{4+} 交換体を用いた場合に高い初期活性の保持+活性低下の抑制効果が見られることを明らかにした (図 3.2.1.1-3)。窒素吸脱着量測定とアンモニアをプローブとした昇温脱離測定を行い、ジルコニウムイオン交換前後での構造体物性値と酸性質の変化を検討した。その結果、イオン交換前後で BET 法により求めた比表面積とマイクロ孔容積、ならびにブレンステッド、ルイス酸量にも大きな変化が見られないことが明らかとなった (表 3.2.1.1-1)。一方、 H^+ 型、および Zr^{4+} 交換体を用いたフロー系での検討では、反応中および終了後の状態に差が見られた。すなわち、 H^+ 型はカラムリアクターからの回収量が 70% 程度であったが、 Zr^{4+} 交換体はほぼ全量回収できた。また、前者の反応液は着色しており時間経過とともに不溶物が堆積してく様子が観測されたが、後者の場合、反応液は無色で不溶物も見られなかった (図 3.2.1.1-4)。そこでそれぞれについて、反応に用いる前と反応に用いた後の試料を用意し、ICP 発光分析により構成元素量の変化を検討したところ、 H^+ 型は Al^{3+} 量が減少していたが、 Zr^{4+} 交換体は構成 Si、Al、Zr 量に大きな変化は認められなかった (表 3.2.1.1-2、 Zr^{4+} イオン交換により H^+ 型に比べ Al 量はそもそも少ない)。これらを総括すると、 Zr^{4+} 交換体で耐久性が向上した要因として、格子中の Al^{3+} が Zr^{4+} に交換されることで構造体としての安定性が向上し、反応の進行前後を通じて適量の酸を保持できたことが推測された。

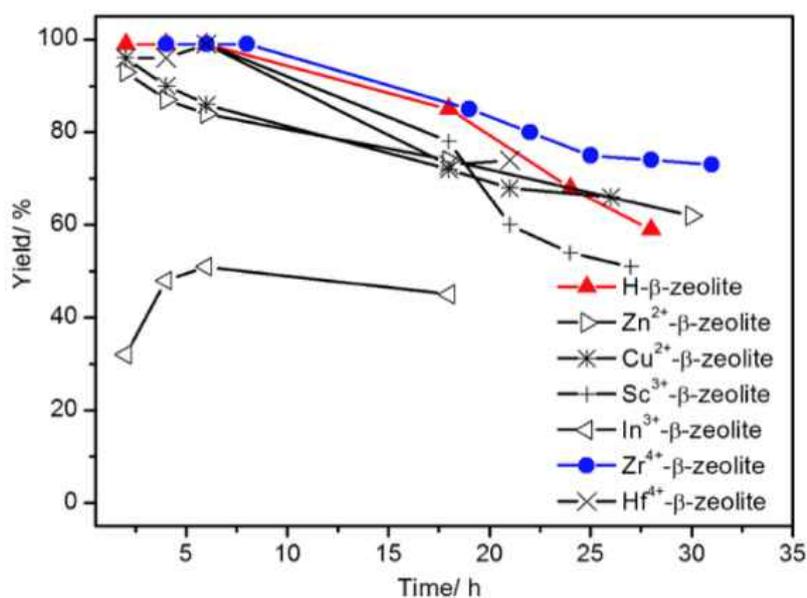


図 3.2.1.1-3 β -Zeolite に対する金属イオン交換の効果

表 3.2.1.1-1 構造体物性と酸量

Catalyst	S _{BET} ^[a] (m ² /g)	V _{micro} (mL/g)	Acid sites (mmol/g) ^[b]	
			Brønsted	Lewis
H-β zeolite	541.64	0.4361	0.161	0.357
Zr-β zeolite	550.82	0.5322	0.185	0.311

[a] 窒素吸脱着等温線より BET 法で求めた, [b]アンモニアをプローブとする TPD 測定により求めた.

表 3.2.1.1-2 回収量と組成変化

Catalyst	Recovered (%)	Metal content (mmol/g) ^[a]			
		Si	Al	Zr	
H-β zeolite	fresh	–	14.183	0.151	–
H-β zeolite	after use	70	14.263	0.126	–
Zr-β zeolite	fresh	–	14.258	0.114	0.127
Zr-β zeolite	after use	100	14.166	0.118	0.129

[a] ICP 発光分析により求めた.



図 3.2.1.1-4 反応液の様子

本系を用い、基質系の展開を試みたところ、各種のアルキル、アルコキシ置換芳香族、ヘテロ芳香族化合物が高い収率で対応するケトンへと変換できることを明らかにした。図 3.2.1.1-5 に基質展開の結果を、図 3.2.1.1-6 にアニソール+無水プロピオン酸との反応における長時間実験の結果を示す。

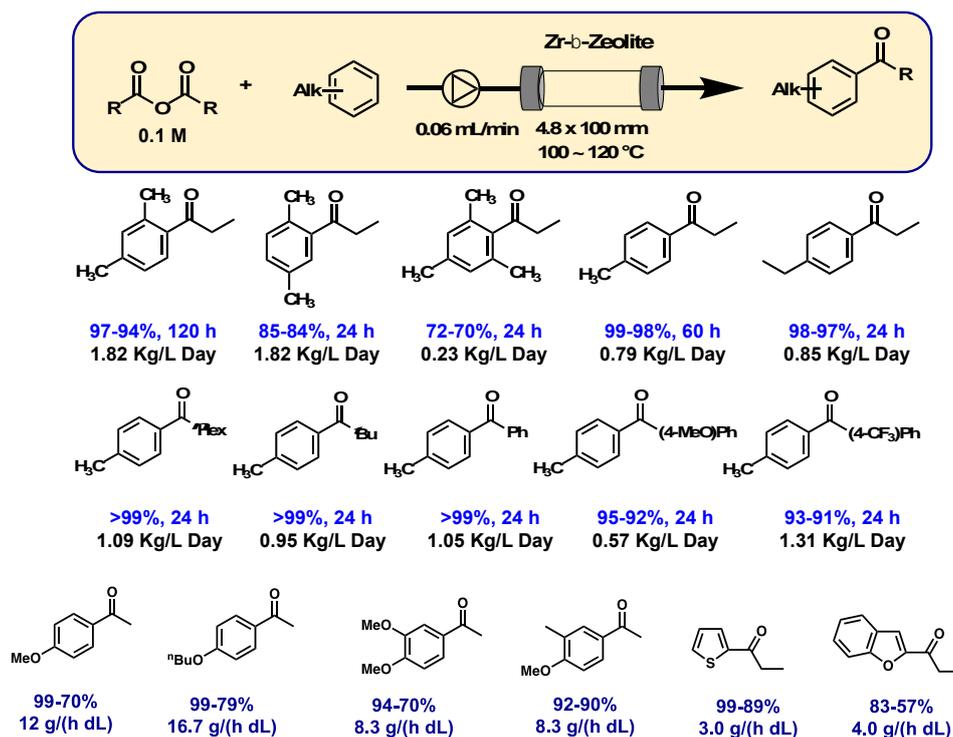


図 3.2.1.1-5 基質展開 (フリーデル・クラフツ アシル化反応)

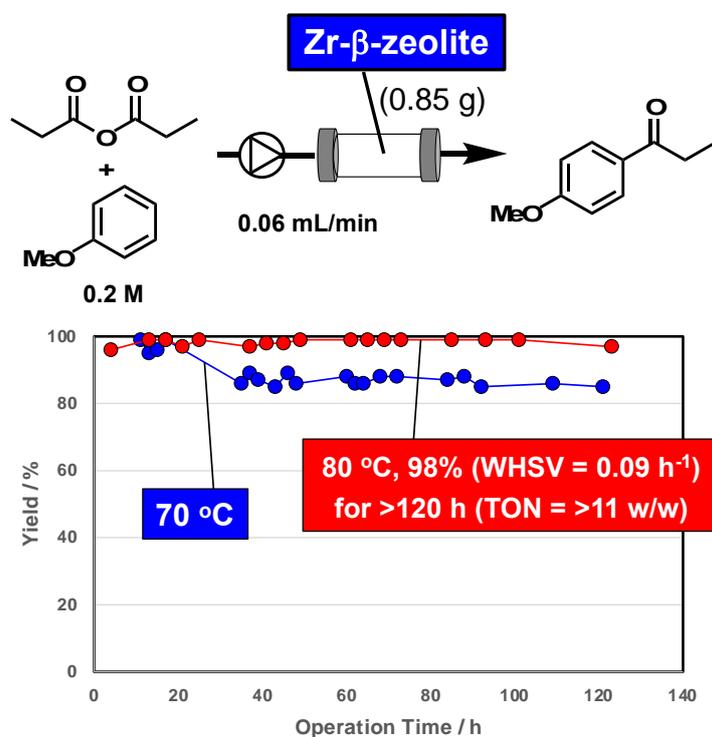


図 3.2.1.1-6 長時間実験結果

図 3.2.1.1-6 の結果より、高い収率が 120 時間以上保持できることが明らかである。なお、生成物ベースの重量空間速度 (Weight Hourly Space Velocity, WHSV) は 0.09 h^{-1} であること

から連続 120 時間運転で触媒重量の 11 倍以上の芳香族ケトンを合成できることになる。また、全酸量基準で考察した場合、物質ベースの空間速度（本項では SVmol と定義）は 1.7 h^{-1} であり、TOF は 1.7 h^{-1} 、TON（120 時間）は >200 となる。

次にフリーデル・クラフツアルキル化に関して検討した。評価反応系には、抗酸化作用があり、高分子素材産業で広く用いられている 3-アリアルベンゾフランオン誘導体 Irganox HP-136 の合成に定めた。Irganox HP-136 はフェノール誘導体に対するグリオキシル酸ユニットの導入と、それにより得られるヒドロキシベンゾフランオンと芳香族化合物 (Irganox HP-136 の場合は *o*-キシレン) の導入の、2 度のフリーデル・クラフツアルキル化により合成できる (図 3.2.1.1-7)。

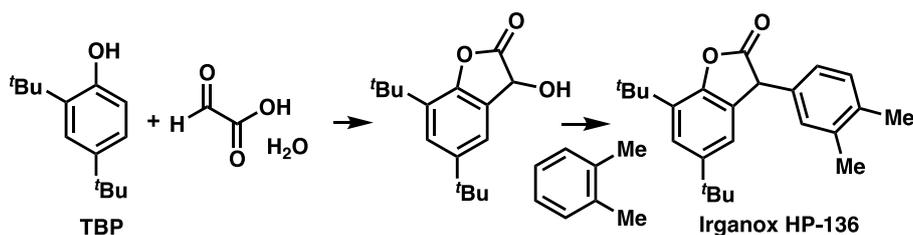
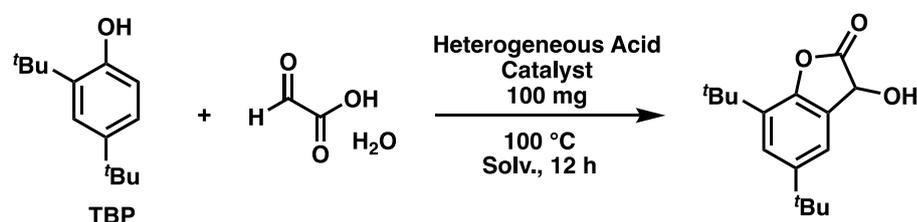


図 3.2.1.1-7 Irganox HP-136 の合成経路

まず第 1 段階の検討として、2,4-ジ-*t*-ブチルフェノール (TBP) とグリオキシル酸一水和物との反応をバッチ系で各種不均一系/固体酸触媒を用いて検討を行った (表 3.2.1.1-3)。

表 3.2.1.1-3 不均一系酸触媒の効果、溶媒効果



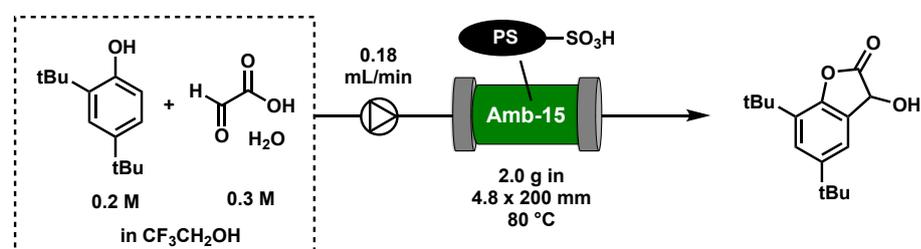
Entry	Catalyst	Solvent	Yield (%) ^[a]
1	Amberlyst 15H	DCE	90
2	Zr-Zeolite	DCE	44
3	MC-Sc(OTf) ₃	DCE	81
4	Nafion	DCE	65
5	Dowex H ⁺	DCE	10
6	Si-Tosic acid	DCE	40
7	Amberlyst 15H	PhCl	95
8	Amberlyst 15H	DMF	trace
9 ^[b]	Amberlyst 15H	MeCN	trace
10 ^[b]	Amberlyst 15H	THF	trace
11 ^[b]	Amberlyst 15H	EtOH	40
12 ^[b]	Amberlyst 15H	CF ₃ CH ₂ OH	93
13 ^[b, c]	Amberlyst 15H	CF ₃ CH ₂ OH	93

[a] NMR 収率. [b] 反応温度 80 °C. [c] 反応時間 3 h.

前述のアシル化で高い性能を示したゼオライトにも活性が認められたが (Entry 1~6)、安価で大量の使用が可能なスルホン酸型陽イオン交換樹脂 Amberlyst-15 を用いた場合に高い収率で目的とするヒドロキシベンゾフランオンが得られた。この際溶媒としてジクロロエタンを使用した、グリオキシル酸がジクロロエタンにはほとんど溶解しないことからフロー系での検討が困難と判断された。そこで溶媒を検討したところ、トリフルオロエタノールを使用すれば、高い溶解性と反応性が両立されることを見出した。

そこで次に 4.8×200 mm のステンレスカラムに Amberlyst-15 (2 g) を充填し、1.2 当量のグリオキシル酸を含む TBP の 0.1 M トリフルオロエタノール溶液を用意してフロー系での検討を行った。反応温度を 80°C とし、ダウンフローで検討したところ、120 時間の連続反応でも 90% 以上の高い収率が実現できることが明らかとなった (表 3.2.1.1-4)。反応に溶媒として用いたトリフルオロエタノールは回収可能で、同反応に繰り返し使用しても全く問題ないことを確認している。

表 3.2.1.1-4 第 1 段階反応長時間実験

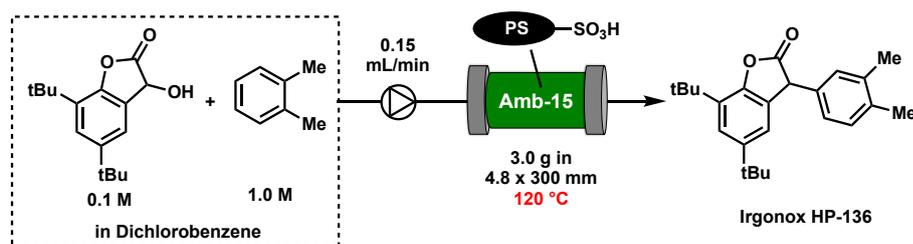


Time (h)	2-4	4-6	6-8	22-24	118-120
Yield (%) ^[a]	91	94	93	91	92

[[a] NMR 収率.

この場合において、Amberlyst-15 のイオン交換容量=酸量を基準とした SVmol は、0.12 h⁻¹、120 時間連続反応の TON は>13 となる。次に得られたヒドロキシベンゾフランオンから Irganox HP-136 への変換のため、*o*-キシレンとの反応を試みた。不均一系/固体酸触媒を再検討したが、中でも Amberlyst-15 が良好な活性を示したため、フロー系で検討を行った。連結を狙い、前段で溶媒として使用するトリフルオロエタノールを用いて検討を行った場合には、序盤から中程度の収率となったが、*o*-キシレンを溶媒として使用、または *o*-キシレンは 5 当量とし、ジクロロベンゼン溶液として反応をおこなった場合の両方に関して、90%収率以上が最低 100 時間維持できることを明らかにした (表 3.2.1.1-5)。

表 3.2.1.1-5 第 2 段階反応長時間実験



Entry	Solvent	Temp. (°C)	Yield ^[a] (%)		
			4–6 h	6–8 h	98–100 h
1	<i>o</i> -xylene	105	92	94	92
2 ^[b]	CF ₃ CH ₂ OH	120	41	37	
3 ^[b]	dichlorobenzene	120	92	93	93

[a] NMR 収率. [b] 5.0 当量の *o*-xylene を使用.

表 3.2.1.1-5 は単離精製後のヒドロキシベンゾフランを反応に供した場合の結果だが、精製工程なし、*o*-キシレンへの溶媒交換のみでも 2 段階収率 88% で生成物を得ることができた (図 3.2.1.1-8)。なお、溶媒交換をせずに第 1 段階の反応液に *o*-キシレンを供給しても 85% 収率で目的とする Irganox HP-136 が得られる。ただし、この混合溶媒系ではトリフルオロエタノールの回収量が第 1 段階後に回収作業を行うより劣ること、結果的に低濃度となり生成量が落ちることから、全体的な効率の面では溶媒交換を挟むことが推奨されよう。

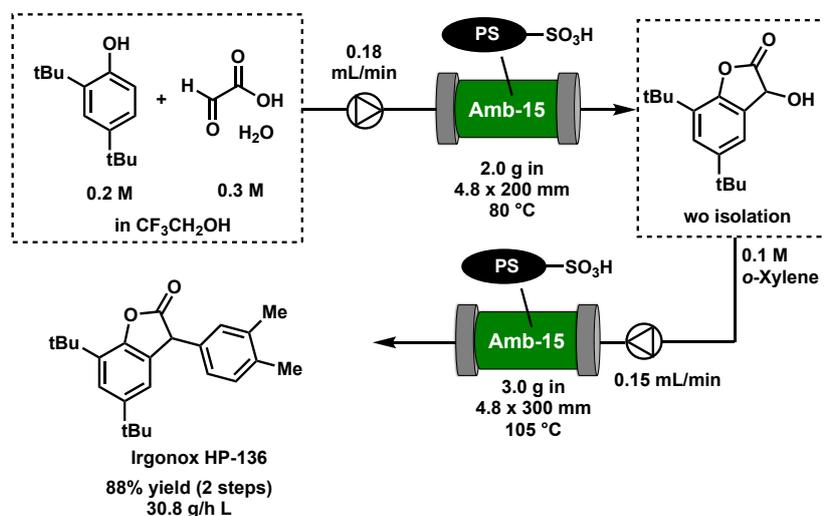
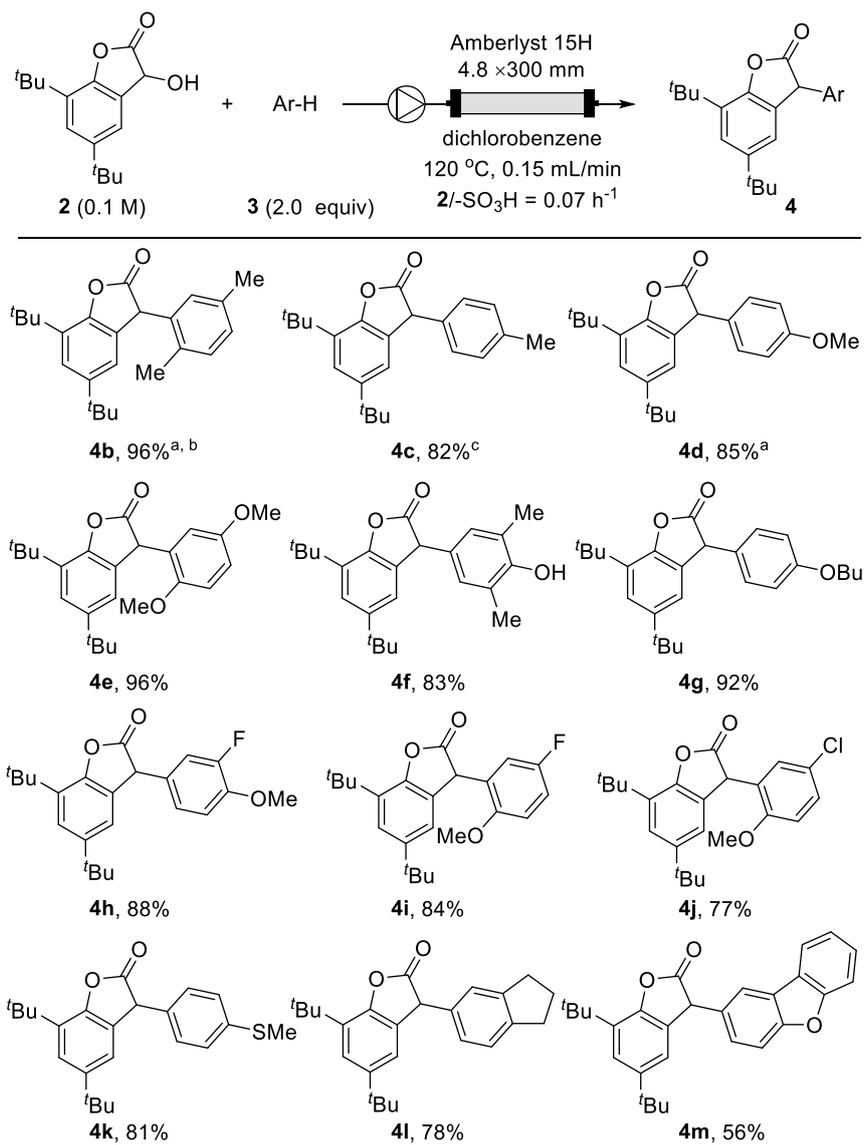


図 3.2.1.1-8. Irganox HP-136 の 2 段階連続合成

最後に *o*-キシレン以外の芳香族化合物に基質適用範囲を拡大し、3-アールベンゾフラン誘導体の合成を試みたところ、検討に用いた 12 基質に関し、中～高収率で対応する生成物を得ることができた (図 3.2.1.1-9)。この際、芳香族化合物として液体で安価なものは *o*-キシレン同様溶媒的に使い、それ以外 (例えば常温常圧で固体であるものや、比較的高価なもの) はジクロロベンゼン溶液として検討に用いた。いずれの場合でも問題がないことから、用いる基質の特性に合わせ、反応系を選択できることになる²⁾。



[a] 芳香族化合物を溶媒として使用. [b] 反応温度 105 °C. [c] 芳香族化合物:クロロベンゼン = 1:9 の混合溶媒系を使用.

図 3.2.1.1-9 ベンゾフランオン 基質展開

参考文献

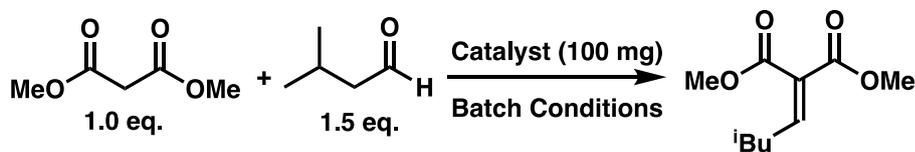
- 1) Z. Chen, W. Chen, T. Tong, A. Zeng, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **396**, 231-239 (2015).
- 2) H. Xin, X. Rao, H. Ishitani, S. Kobayashi, *Chem. Asian J.*, ASAP: DOI: 10.1002/asia.202100461 (2021).

(a-2) クネベナーゲル縮合反応

クネベナーゲル縮合は活性メチレン化合物を求核剤前駆体とし、塩基性条件下でカルボニル化合物を反応させる反応で、有機化合物の炭素骨格形成反応の中でも重要な反応様式である。固体塩基のプロープ反応系として多数の研究が存在するが、アルデヒドの自己縮合との競合を避けるため、求電子剤としては多くの場合に芳香族アルデヒドが用いられており、脂肪族アルデヒドの適用に関して、また本プロジェクトの本質である連続フロー系での反応性に対しては未知な部分が多い。本研究ではイソブチルアルデヒドとマロン酸ジ

メチルの反応をモデル系とし、種々の固体塩基の触媒作用を検討した（表 3.2.1.1-6）。

表 3.2.1.1-6 固体塩基触媒検討



Entry	Catalyst	Conditions	Yield [%] ^[a]
1	CaO	Tol, 70 °C, 14 h	36
2	KF/alumina	Tol, RT, 14 h	Trace
3	Amberlite IRA900	Tol, RT, 14 h	Trace
4	Chromatorex NH	Tol, 70 °C, 14 h	81
5	Chromatorex DNH	Tol, 70 °C, 14 h	57

古典的な固体強塩基である酸化カルシウムやフッ化カリウム担持アルミナ、水酸化アンモニウム樹脂等は本反応に対し有効な活性を示さなかったが、アミノ基修飾シリカゲル（アミノシリカ、Chromatorex シリーズ）が良好な収率を示した。担持されているアミノ基はプロピルアミン型で弱塩基であり、これが最も有効であった点は興味深い。そこでこのアミノシリカを用い、補助剤に MS4A を用いて 連続フロー系で検討を行った。基質溶液として 0.2 M のマロン酸ジメチル／0.25 M のイソブチルアルデヒドのトルエン溶液とし、流速 0.05 mL/min、カラム温度 70°Cとして検討したところ、ほぼ定量的に生成物が得られ、約 110 h まで 90%以上の収率が保持された（図 3.2.1.1-10）。生成物であるビニリデンマロネートベースの重量空間速度は 0.02 h⁻¹ と決して高いわけではないが、高収率と高選択性が長時間維持されるため、生成物の求電子性を活かした連結型反応への展開が期待できる。

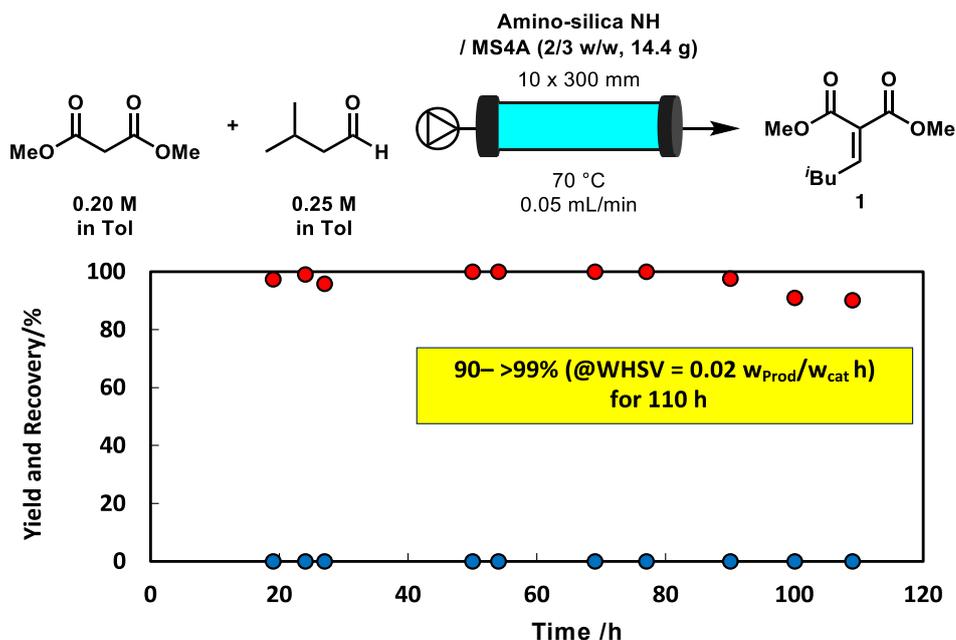


図 3.2.1.1-10 連続フロークネベナーゲル縮合反応

(a-3) ヘンリー反応

非公開につき一部削除

これまでに、水素存在下重水中で進行する様々な官能基を持つ化合物の不均一系白金族触媒的重水素標識法を確立してきている^{2,3)}。さらに、不均一系白金族触媒的アルコール脱水素酸化反応を利用して、2-PrOH を共溶媒兼水素源とした、水素ガスの外部添加を必要としない重水素標識反応へと展開することにも成功している⁸⁾。一方、重水を重水素源兼溶媒としたフロー式重水素標識法は、有機化合物である基質や生成物の重水に対する溶解性が低く報告例はない。これまでに、WA30 (第三級アミン構造を導入したポリスチリルジビニルベンゼンポリマー) を固体有機触媒とした重水素標識を伴う β -ニトロアルコールの効率的な合成法 (ヘンリー反応) をバッチ法として報告しているが⁴⁾、高い重水素化率を得るためには、ニトロメタンと WA30 を重水中で攪拌してから求電子種を添加する段階的操作が必須であった。そこで今回、フロー法による重水素標識ヘンリー反応を試みた。重水に溶解する有機溶媒である THF と重水の混合溶媒にニトロメタンと求電子種を溶解して、WA30 を充填した触媒カートリッジに送液したところ、カートリッジを通過する間に、ニトロメタンの重水素化に続いてニトロアルドール反応が連続的に進行し、対応する重水素標識ニトロアルドール付加体を効率良く合成することができた (図 3.2.1.1-16)⁵⁾。

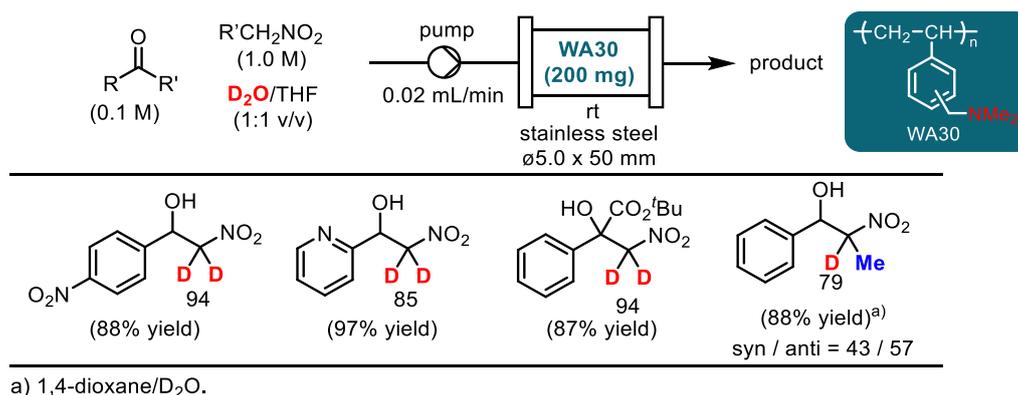


図 3.2.1.1-16 連続フロー式重水素標識ヘンリー反応：基質適用（一部）

また、 α -ケトエステルを基質として長時間連続反応を検討した。24 時間ごとにサンプリングして、重水素化率を確認した。その結果少なくとも 72 時間反応性が低下することなく、高い重水素化率を維持したまま 93% の総収率で対応する重水素標識ニトロアルドール付加体を合成することができた (図 3.2.1.1-17)。なお、H-D 交換反応とニトロアルドール反応の TON と TOF はそれぞれ、9.60、5.16、0.13(h⁻¹)、0.07(h⁻¹)であった⁵⁾。

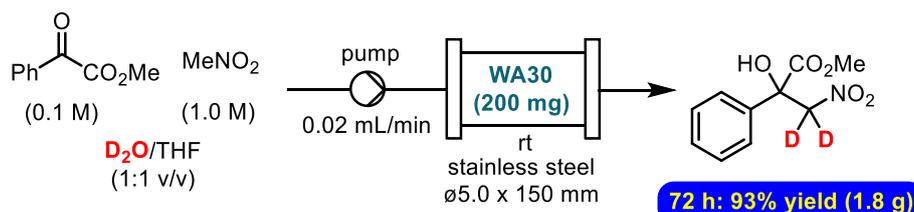


図 3.2.1.1-17 72 時間連続運転 (フロー式重水素標識ヘンリー反応)

参考文献

- 2) For review; Y. Sawama, Y. Monguchi and H. Sajiki, *Synlett (Account)*, **23**, 959-972 (2012)
- 3) For review; Y. Sawama, K. Park, T. Yamada and H. Sajiki, *Chem. Pharm. Bull. (Current Topics)*, **66**, 21-28 (2018)
- 4) T. Yamada, M. Kuwata, R. Takakura, Y. Monguchi, H. Sajiki and Y. Sawama, *Adv. Synth. Catal.*, **360**, 637-641 (2018).
- 5) T. Yamada, K. Park, N. Ito, H. Masuda, W. Teranishi, S. Cui and H. Sajiki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **93**, 1000-1006 (2020)

(a-4) クライゼン縮合反応

非公開につき削除

(a-5) アルドール反応

アルドール反応は酸・塩基触媒反応の中では最も基本的で重要な反応であり、炭素骨格を形成する上で極めて重要な反応である。この反応の塩基触媒としては一般的にアルカリ金属水酸化物または第3級アミンが均一系触媒として利用されるが、(a-3)で示したような市販の第4級水酸化アンモニウム樹脂を不均一系触媒として用いたフロー反応の例としては求核剤（前駆体）として溶媒量のアセトンを用いた1例のみ報告されている¹⁾。当グループにおいて市販の第4級水酸化アンモニウム樹脂 Amberlyst A26 の触媒作用を検証したところ、適切な溶媒の使用により高い転換率で交差アルドール反応が進行することを明らかにした。結果を図 3.2.1.1-19 に示すが、検討した中ではトルエン/エタノール（体積混合比 9/1）が最適で、 $\phi 10 \times 150$ mm のステンレスカラムに A26 を充填した場合には収率 80%以上が連続 120 時間は持続された。10×150 mm カラム内の水酸化アンモニウム量を基にした SVmol 値は 0.12 h^{-1} で、120 h、80%収率が持続された場合の TON は約 11 と見積ることができる。

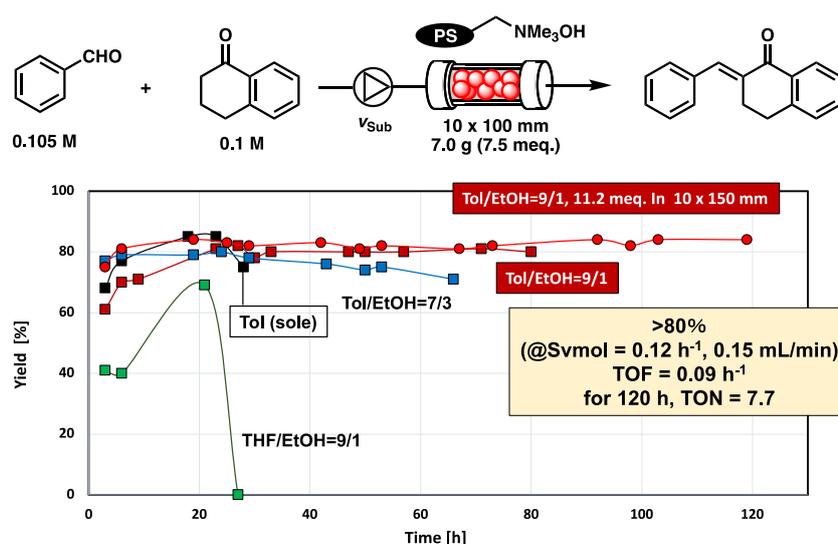


図 3.2.1.1-19 フローアルドール縮合

参考文献

1) W. Bonrath, Y. Pressel, J. Schutz, E. Ferfecki, K.-D. Topp, ChemCatChem, **8**, 3584 -3591 (2016).

(a-6) 芳香族アルキル化反応

芳香族化合物のアルキル化反応は工業的にも多用される重要な反応である。古典的な例としては、酸触媒存在下ハロゲン化アルキルを原料とする方法があるが、副生するハロゲン化水素は環境負荷を減らす観点から好ましくない。オレフィンやアルコールを原料に用いた反応も知られており、工業的にはメタノールを用いたトルエンのメチル化プロセス、精密有機合成の分野ではベンジルアルコールなどの活性アルコールを用いた例が知られている¹⁾。連続フロー形式での報告例としては、メソポーラスシリカに酸化鉄ナノ粒子を担持した触媒²⁾、フッ素化された架橋ポリスチレン様樹脂ベースのイオン交換樹脂³⁾、またスルホン酸担持シリカ触媒⁴⁾などがある。本研究ではまず触媒の活性に焦点をあて、連続フロー形式で高活性かつ耐久性の高い触媒の開発を行うこととした。

酸触媒として種々の固体触媒をカラムに充填し、*p*-キシレンを溶媒として、ベンジルアルコールを用いたアルキル化反応にて評価した。反応は触媒活性の評価のため、カラムサイズと流速をコントロールして収率が中程度となる条件を適用した。触媒活性低下については反応溶液の流通量を 10 mmol あるいは 20 mmol とし、時間ではなく触媒を通過した基質の量で評価することとした。そのため、横軸として単位量あたりの触媒を通過した物質の量(S/C = Substrate/Catalyst)で表したものを以下に示す(図 3.2.1.1-20)。なおグラフは可視化のため、横軸を対数表記としている。

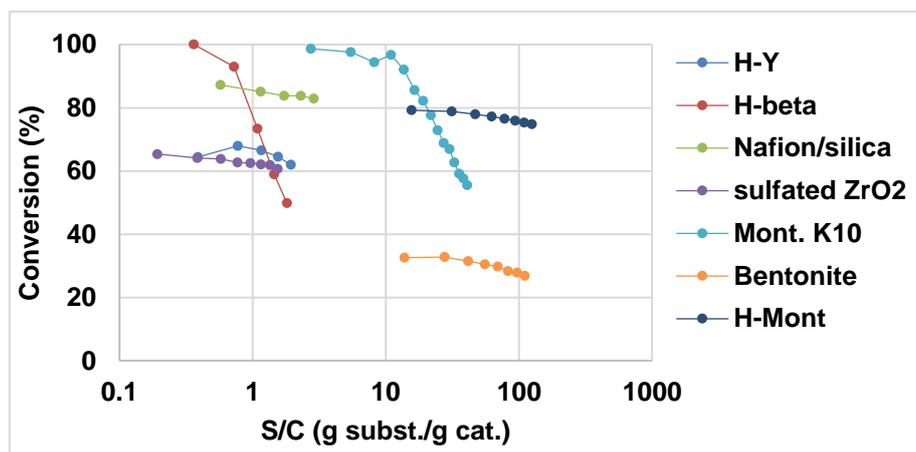


図 3.2.1.1-20 触媒活性評価

このグラフでは、一連のプロファイルが右側かつ上に位置するほど触媒の活性が高く、その傾きが小さいほど高耐久な触媒であることを示している。Mont. K10、酸処理 Bentonite および酸処理 H-Mont が高活性であることが明確に示されている。また、H-beta ゼオライトおよび Mont. K10 では急激に触媒活性が低下している様子が明瞭に見て取れる。酸処理した H-Mont をこの反応に最も適した触媒とし、酸処理法の最適化のち基質一般性の検討

を行った (図 3.2.1.1-21)。

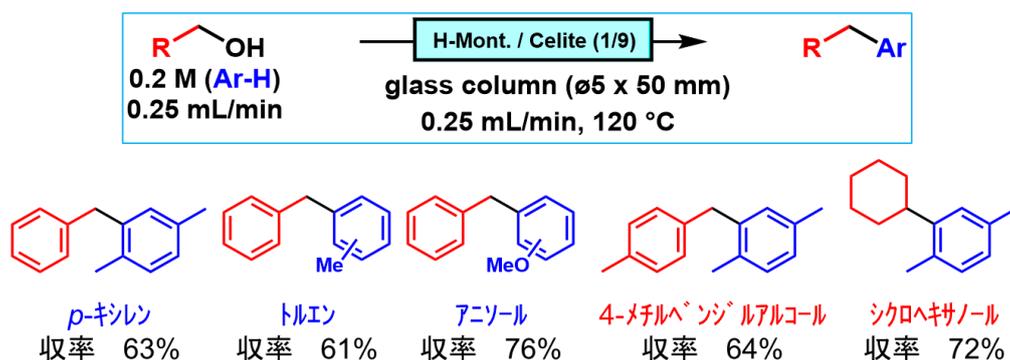


図 3.2.1.1-21 基質一般性の検討

溶媒としては p-キシレンの他にトルエン、アニソール等の電子リッチな芳香族化合物が使用可能であったが、ベンゼンの場合は基質のベンジルアルコールが自己重合しカラムが閉塞した⁵⁾。アルコールとしては 2-メチル、3-メチル及び 4-メチルベンジルアルコールで反応の進行が確認され、基質の立体による明瞭な差は見られなかった。電子リッチなアニソールではカラムの閉塞が確認された。

電子不足な 4-クロロベンジルアルコールを用いて、長時間運転を実施した。カラムサイズを $\phi 10 \times 100$ mm、流速 0.2 mL/min で実験を行った。結果を図 3.2.1.1-22 に示す。反応は 1 週間の運転時間中つねに 100%の転化率を維持し、目的物収率は GC による測定で平均 96%となった。蒸留で単離生成を行ったところ、目的物を 93%の収率で得ることに成功した。

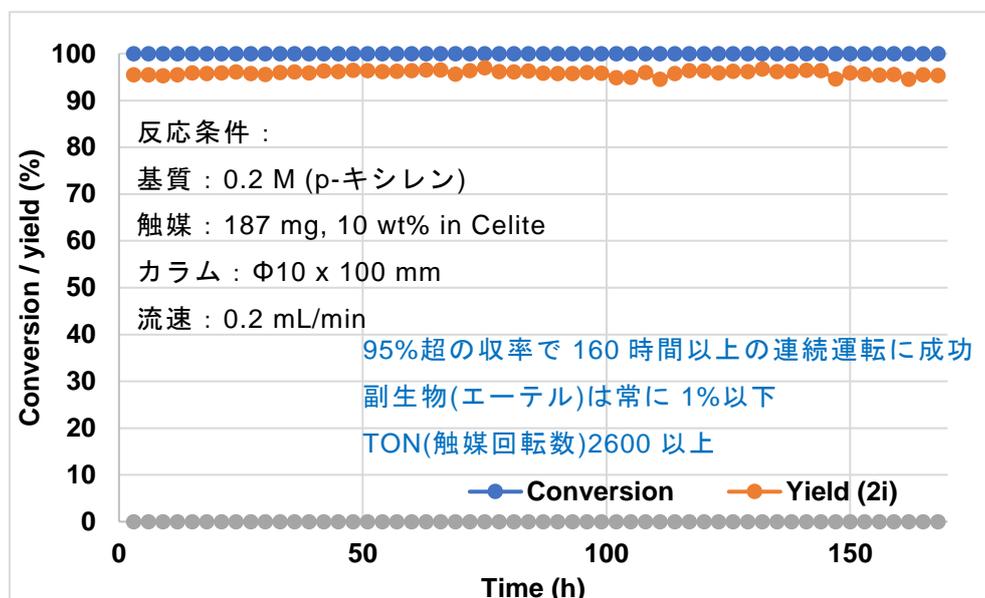


図 3.2.1.1-22 4-クロロベンジルアルコールを用いた長時間連続運転

参考文献

1) Yamato, T.; Hideshima, C.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. J. Org. Chem., **56**, 2089–2091 (1991).

- 2) Balu, A. M.; Pineda, A.; Obermayer, D.; Romero, A. A.; Kappe, C. O.; Luque, R. RSC Adv., **3**, 16292–16295 (2013).
- 3) Sun, Q.; Hu, K.; Leng, K.; Yi, X.; Aguila, B.; Sun, Y.; Zheng, A.; Meng, X.; Ma, S.; Xiao, F.-S. J. Mater. Chem. A, **6**, 18712–18719 (2018).
- 4) Kasakado, T.; Hyodo, M.; Furuta, A.; Kamardine, A.; Ryu, I.; Fukuyama, T. J. Chinese Chem. Soc., **67**, 2253–2257 (2020).
- 5) Shriner, R. L.; Berger, A. J. Org. Chem., **6**, 305–318 (1941).

(a-7) 付加環化反応

非公開につき削除

(a-8) フリーデル・クラフツ類似反応（ジクロロフェニルホスフィンの製造）

非公開につき削除

(b) 酸化反応

(b-1) アルコールからアルデヒドへの酸化反応

アルコールの酸化反応によるアルデヒドの合成は、1800年代から知られているが、機能性化学品に用いられる複雑な構造のアルコールを選択的にアルデヒドに変換する触媒反応は、今なお技術として完成しておらず、触媒の改良が継続的に進められている。その原因は、酸化反応自体が大きな発熱反応のため、アルデヒド以外にもカルボン酸の副生、加水分解反応、二重結合の切断反応など、多種多様な反応を誘引してしまう点が挙げられる。

本プロジェクトでは、アルコールの中でも香料や医薬品原料としての活用が期待され、エナミン、キノリンやアミドなどへも誘導できるアリルアルコール類の高選択的酸化反応に着目した。アリルアルコール類は、その骨格中に水酸基（—OH）のほかに C=C 二重結合をもつため、C=C 二重結合のエポキシ化、C=C 二重結合の切断反応によるカルボン酸生成が副反応として進行する。これら副反応を進行させず、狙いとする脱水素型酸化反応だけを進行させるような高選択的な酸化反応を設計しなければならない。

本プロジェクト参画機関においては、白金黒(Pt black)を触媒に用いて、エポキシ化などの副反応を一切進行させず、アルデヒドだけを高選択的に合成する過酸化水素触媒反応を開発した実績を持つ¹⁾。しかし、これまでにフロー型反応でのアリルアルコールの酸化反応を実施したことは無かった。今回、Pt black 触媒の技術をもとに、フロー合成用に触媒を改良して高効率に α,β -不飽和アルデヒドを生成する連続精密合成プロセスを開発した(図 3.2.1.1-28)²⁾。

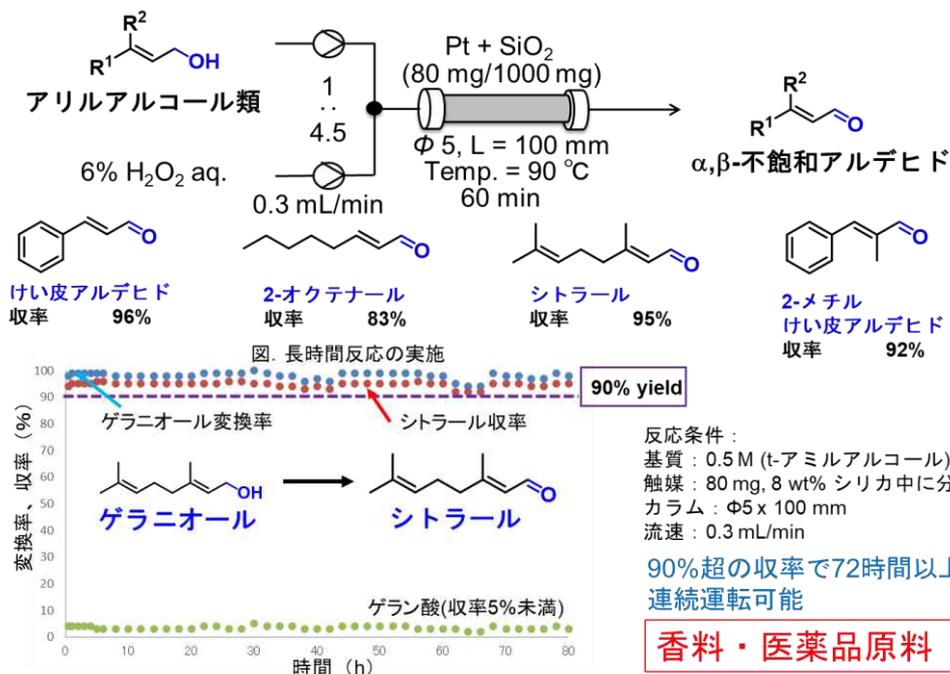


図 3.2.1.1-28 アリルアルコール類の酸化による α,β -不飽和アルデヒドの合成

触媒として Pt black を使用するが、そのものを neat で触媒カラムに充填することは、触媒コストがかかるうえ過酸化水素の分解が触媒により促進され、高選択的に目的物を得ることができない。その一方で、単純に Pt black を無機材料などで分散させても、流路の閉塞が起き、または、活性の低下により酸化反応を完結させることができない。今回、種々の金属酸化物を分散材として検討した結果、比較的大きなサイズである数十 μm オーダーのシリカを分散剤に用いると、Pt black の触媒活性を損なわずに目的とするアルデヒドを極めて高収率かつ高選択的に合成できることを見出した。さらに、反応温度、触媒量、流速や原料の濃度等を精査し、最終的に触媒カラムとして Pt black 80 mg をシリカ 1000 mg に分散したものを充填し、基質を t-アミルアルコールで 0.5 mol/L に調製して導入し、同時に 6%過酸化水素水を導入することで、アリルアルコール類の一種であり、医薬品原料としても有用なけい皮アルデヒドを収率 95-97%の収率で合成できることを確認した。ここで開発した触媒は劣化が起きにくく、80 時間以上に渡って収率 90%以上でゲラニオールから香料原料であるシトラールを合成できた。これらの値は、80%以上の収率で 72 時間以上のフロー合成を実証するとする本プロジェクトの中間目標値を大幅に上回っている。ここで開発した触媒反応系は、種々のアリルアルコール類の酸化反応に有効で、けい皮アルデヒド、シトラールの合成だけでなく、2-オクテナールなどの鎖状分子も効率よく合成でき、また、2-メチルけい皮アルデヒドなど嵩高い複雑系有機分子の変換も容易に行うなど汎用性が高い。図 3.2.1.1-29 に示す反応機構の通り、Pt black の表面に対し、原料の芳香環面が π 配位するように配向して接触するため、C=C 二重結合上に嵩高い置換基があっても反応性に影響はなく、高効率に反応を進行させることが可能である。

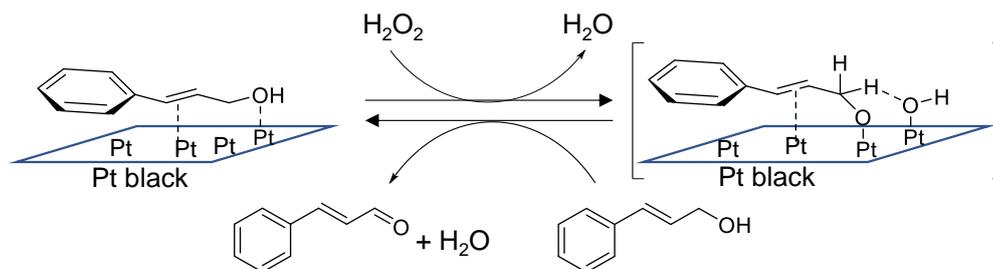


図 3.2.1.1-29 アリルアルコール類の酸化反応機構

また、図 3.2.1.1-30 に示すように反応前後の X 線光電子分光法(XPS)の測定から、反応前後において Pt black の酸化数が 0 価のまま推移していることから、Pt black の酸化数変動による触媒活性の低下がほとんど起きていないことが確認された。現状ではこの理由として、Pt black が金属酸化物に担持されていないため、金属酸化物担体からの電荷移動が無く、Pt black が金属粒子のまま存在していることが有効に作用したと考えている。また、今回開発した反応系自体が粒子サイズに依存しない触媒反応系であることも重要な要因と考えている。長寿命な金属触媒を設計するうえで、粒子サイズ依存性がなく、さらに担体に担持しなくても粒子径を保持できるような触媒反応と触媒カラムの設計が有効であると考えられる。今後、さらなる高収率合成法の開発を進めるとともに、長時間反応の実施と触媒寿命の向上、生成するアルデヒドを原料とする次反応を組み合わせた連結フロー合成の検討を開始する。

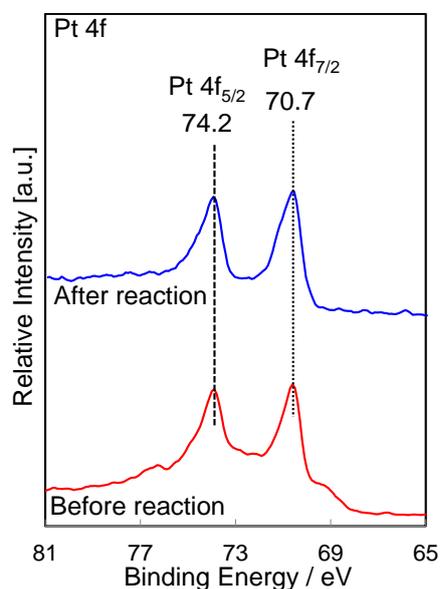


図 3.2.1.1-30 Pt black 触媒の反応前後での XPS 測定

参考文献

- 1) Y. Kon, Y. Usui and K. Sato, Chem. Commun., **2007**, 4399–4400.
- 2) Y. Kon, T. Nakashima, A. Yada, T. Fujitani, S. Onozawa, S. Kobayashi and K. Sato, Org. Biomol. Chem., **19**, 1115–1121 (2021).

(b-2) アルコールからカルボン酸への酸化反応

非公開につき削除

(b-3) アルケンのジオール化反応

非公開につき削除

(b-4) アルケンのエポキシ化反応

非公開につき削除

(b-5) アルケンからケトンへの酸化反応

非公開につき削除

(b-6) 光酸化反応

空気中に約 20%含まれる酸素を直接的な酸化剤とする酸化反応は、グリーン・サステイナブル・ケミストリーの観点から大変優れている反応形式であり、反応のプロセス化を考えるにあたってコスト面からも利点が多い。酸素分子は基底状態において三重項ビラジカルであり、有機物とは容易には反応しない。対して励起状態にある一重項酸素は、高い求電子性を持ち種々の有機物と容易に反応する。この一重項酸素の反応性は古くより知られており、様々な分子変換に用いられている (図 3.2.1.1-37) ¹⁾。

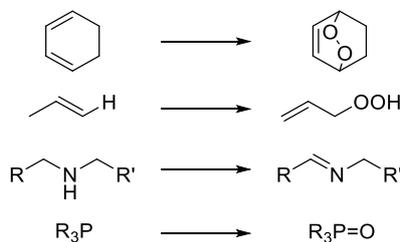


図 3.2.1.1-37 一重項酸素を用いた酸化反応の例

一重項酸素の発生にあたっては、過酸化水素や有機過酸化物の分解によって生じさせるものと、空気中の三重項状態のものを一重項へと変換する方法がある。特に後者は触媒量の色素分子や半導体によって実現可能であり、クロロフィルやローズベンガルを触媒として用いた方法が報告されている。担持した色素を触媒として用いることで反応生成物と色素分子の分離を容易にし、再利用が可能となるような反応設計が可能であるが、これをカラムに詰めて連続フロー化した報告は未だ例が少ない。これは触媒の耐久性に課題があり、また固体触媒を充填したカラムは光透過性に欠け、反応性が大幅に低下してしまうためである。本研究では、安価に入手可能なローズベンガルを担持した固定化触媒が光酸化反応に使用可能であり、その固定化に用いるカチオンの構造によって耐久性が大幅に向上することを見いだした。以下はその詳細について報告する。

ローズベンガルはアニオン性の色素であり、陰イオン交換樹脂に容易に担持可能である

(図 3.2.1.1-38)。

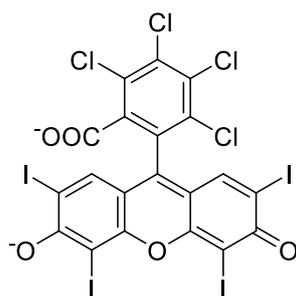
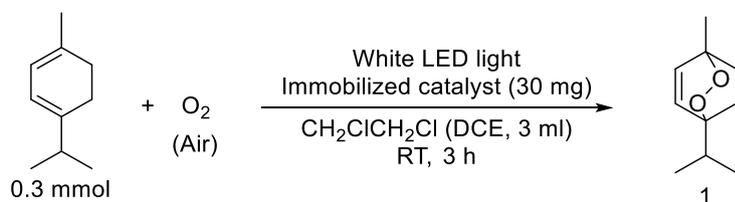


図 3.2.1.1-38 ローズベンガルイオンの構造

種々の市販のイオン交換樹脂に担持した触媒でバッチ反応を行い、その性能を評価した(表 3.2.1.1-11)。

表 3.2.1.1-11 バッチ法での触媒スクリーニング



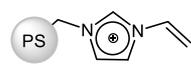
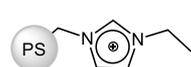
Entry	Catalyst support	Yield (%)	Leaching ^a
1	IRA900 (ORGANO)	82	yes
2	Amberlyst A26 (Aldrich)	74	no
3	IRA910CT (ORGANO)	74	yes
4	DS-5 (ORGANO)	73	no
5	FPA 60 (ORGANO)	77	no
6	PS-triethylammonium	75	no
8	PS-ethylimidazolium	80	no
10	PS- <i>tert</i> -butylimidazolium	60	no
11	PS-vinylimidazolium	70	no
12	PS-allylimidazolium	77	(bleaching) ^b

^a 反応液から触媒をろ過後、溶液に色がついているかどうかで判定 ^b 触媒粒子から色が消え、かつろ過後の溶液への着色が見られなかった

モデル反応とした α -テルピネンの酸化反応はおよそ 3 時間程度で完結し、いずれの触媒でも目的物であるアスカリドールが 70~80%収率程度で得られた。この時、IRA900 や IRA910CT を用いた固定化触媒では、反応後の溶液中に僅かながらローズベンガルの溶出

が観測され、反応中に固定化触媒が分解したことが示唆された。また、市販のイオン交換樹脂はアンモニウムカチオンを持つのに対し、合成品としてイミダゾリウムカチオンを持つものを準備した。イミダゾリウム塩は化学的安定性が高く、イオン液体などの分野でも応用されていることから、酸化反応を行う本反応系でも耐久性の高い触媒を作成できることを期待した。結果として合成した触媒は良好な反応性を示したが、唯一アリルイミダゾールを原料とした触媒のみ、反応時間中にほぼすべてのローズベンガルが分解してしまう現象が見られた。

表 3.2.1.1-12 触媒構造と耐久性の関係

Catalyst support/structure	Batch (3 h)	Flow
PS-vinylimidazolium 	Stable	Stable over 11 days ^a
PS-ethylimidazolium 	Stable	Complete bleaching within 2 days
PS-allylimidazolium 	Bleaching ^b	—

ビニルイミダゾリウム構造を持つ触媒担体を用いた連続運転について、その実績を以下のグラフに示す (図 3.2.1.1-39)。反応は 0.02 mL/min の送液速度で、平均収率 83%を記録した。このときの空間時間収率は 338 mmol/(h・L)である。

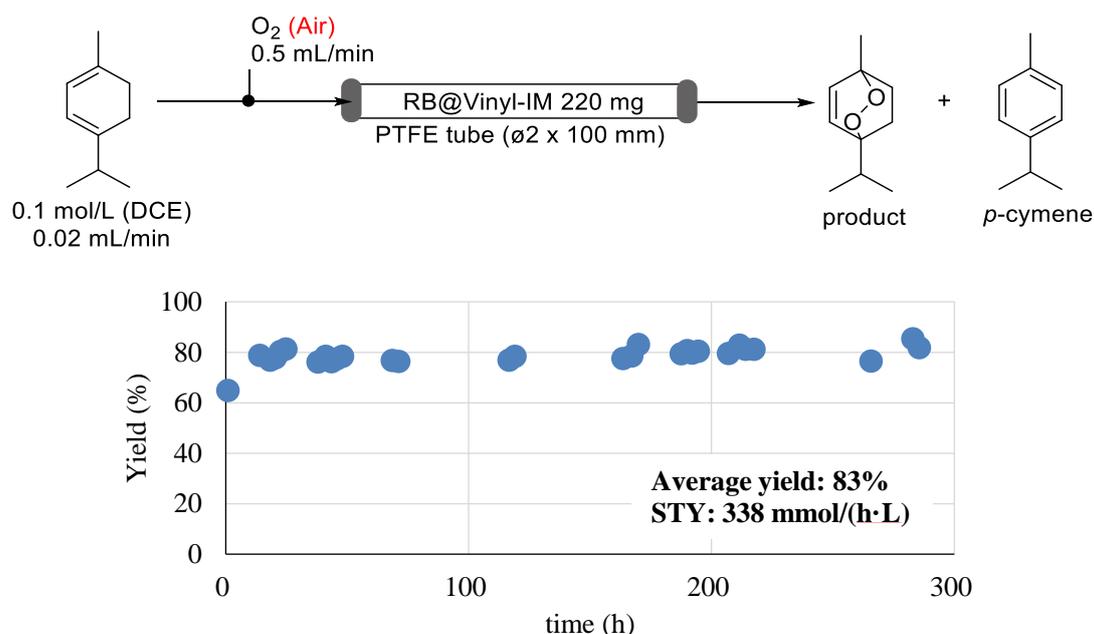


図 3.2.1.1-39 長時間連続運転

続いてフロー法で検討を行ったところ、触媒の安定性について興味深い現象を見いだした。特に合成したイミダゾリウムカチオンを持つ触媒担体について、イミダゾリウム上の置換基によって大幅に触媒耐久性が異なっている。前述のとおりアリルイミダゾリウムでは3時間程度で触媒が分解するのに対し、エチルイミダゾリウムではフロー法の条件で2日間ほどローズベンガルが残り、ビニルイミダゾリウムでは11日間もの連続運転を行っても触媒はまったく劣化しなかった（表 3.2.1.1-12）。

本反応はホスフィンやスルフィドの酸化反応へも応用可能である。トリフェニルホスフィンを基質とした反応では、流速 0.005 mL/min の条件において 97%収率で目的物が得られた（図 3.2.1.1-40）。また 2-(エチルチオ)エタノールの酸化では、クロロホルムを溶媒として、対応するスルホキシドが 82%、スルホンが 16%収率でそれぞれ得られた（図 3.2.1.1-41）。

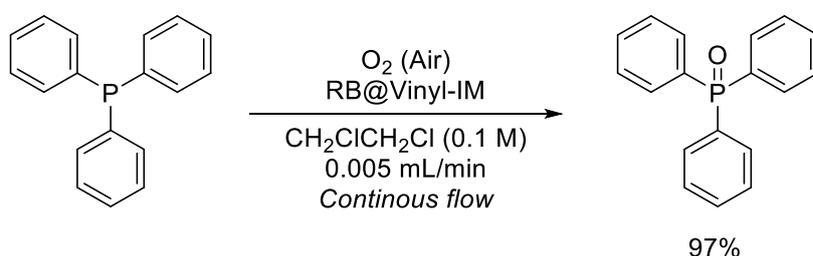


図 3.2.1.1-40 ホスフィンの酸化反応

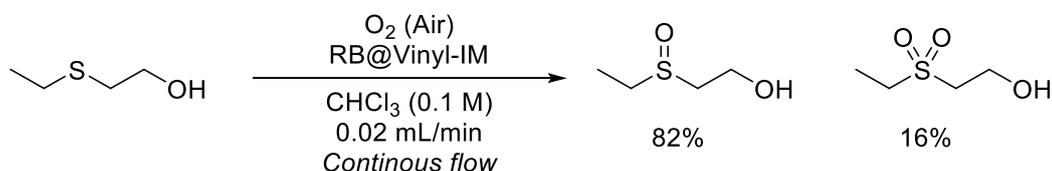


図 3.2.1.1-41 スルフィドの酸化反応

参考文献

1) Clennan, E. L.; Pace, A. *Advances in Singlet Oxygen Chemistry*. *Tetrahedron*, **61**, 6665–6691 (2005).

(b-7) スルフィドの選択的酸化反応

非公開につき削除

(b-8) 酸化のカップリング反応

非公開につき削除

(c) 水素化反応

(c-1) イミンの水素化反応

イミンはカルボニル化合物の窒素アナログで、様々な含窒素化合物の合成中間体となる重要な化合物である。C=N 結合を水素化する本課題反応は、イミンをアミンに変換する反応捉える事ができるため、イミンの合成前から考えるとカルボニル化合物をアミンに変換する、あるいはアミンをアルキル化するという用途で用いる事ができる。当研究グループでは連続フロー水素化用触媒の研究を継続的に行なっているが、ケトン由来のイミン(ケチミン)の水素化に対し、独自の方法で調製したシリカ担持パラジウム触媒が高い活性を示すことを明らかにしている(図 3.2.1.1-47)。

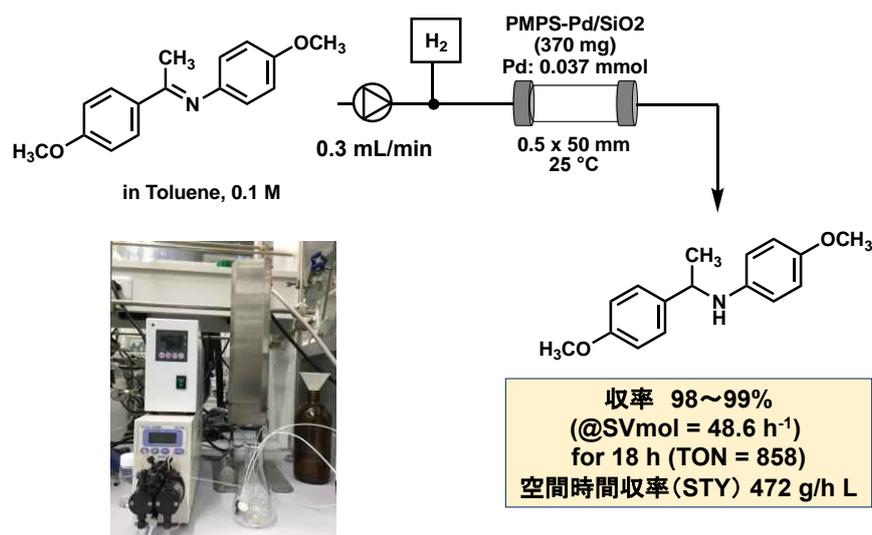


図 3.2.1.1-47 フローイミン水素化反応

調製過程でフェニルメチルポリシラン (PMPS) を使用しており、これが還元剤として作用し、Pd ナノ粒子がシリカに担持されていると推測している。図 3.2.1.1-47 に示した反応条件 : SVmol = 48.6 h⁻¹ では、ほぼ定量的に反応が進行し、18 時間の連続反応で TON = 858 を実測している。

前述の通り、イミンはカルボニル化合物とアミンから合成できるため、イミンを水素化反応系内で *in situ* 合成し、そのまま水素化により第2あるいは第3級アミンを合成することができる(カルボニル化合物の還元的アミノ化、あるいはアミンの還元的アルキル化)。上記のような反応に対してはカルボニル化合物の水素化との競合になるため、Pd より還元能が穏やかな Pt が触媒として汎用される。当研究グループでは、市販の Pt/C が、カルボニル化合物+アミンの混合溶液を連続フロー系で直接縮合させる反応に適していることを見出している。例えばベンズアルデヒドと 4-エトキシカルボニルピペリジンとの反応では(図 3.2.1.1-48 上)、SVmol = 12 h⁻¹ の条件下で定量的に反応が進行し、対応する N-ベンジル体を連続 120 時間以上得ることができる。この場合、Pt の TON は >1440 と見積もることができる。このような反応で生成する N-ベンジル化アミンは Pd 触媒的水素化条件で C-N 結合開裂により元のアミンに変換することができる。図 3.2.1.1-48 下にはこの作用を利用したキラルアミンの不斉転写反応を示している。

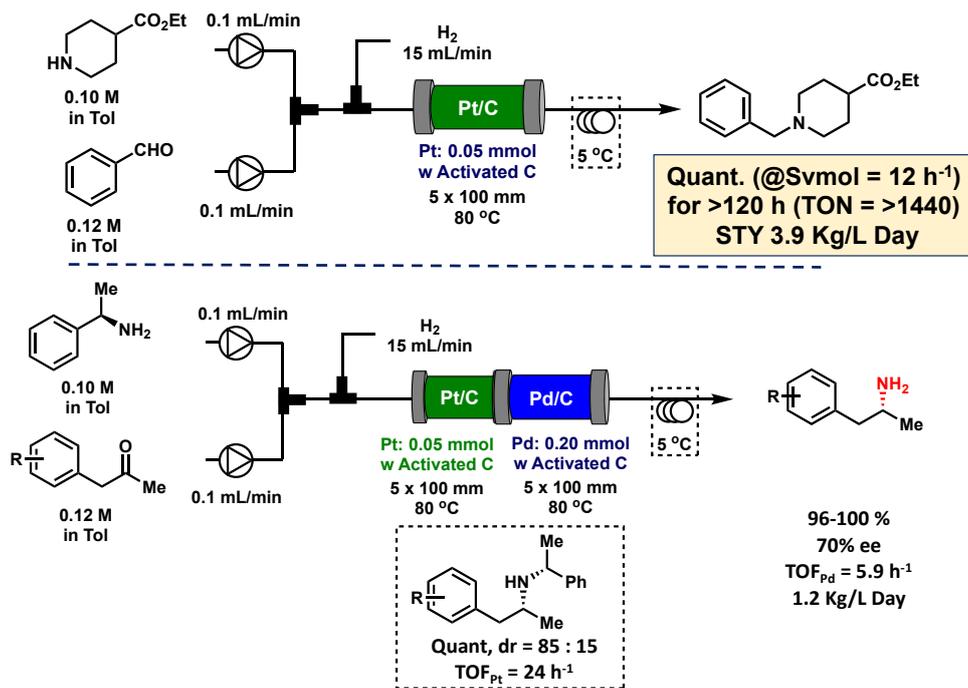


図 3.2.1.1-48 カルボニル化合物のフロー還元的アミノ化反応

還元的アミノ化と C-N 開裂反応は、リアクターを分ける必要はない。触媒として用いる Pt/C、Pd/C を、 $\phi 5 \times 200$ mm のステンレスカラムに適切な助剤を用いて二層に積層し、リアクター入り口から供給される同じ水素を用いて実施することができ、2段階収率 96-100% で進行する (図 3.2.1.1-49)。

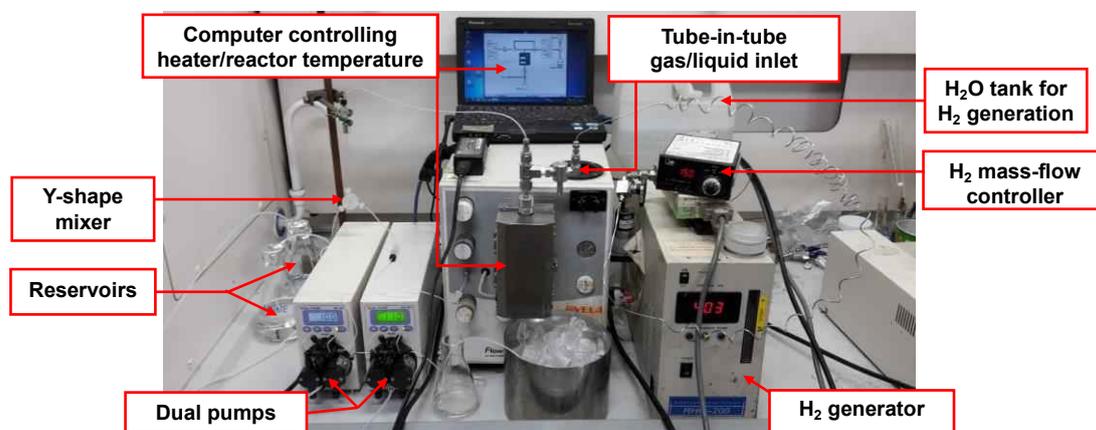


図 3.2.1.1-49 フロー還元的アミノ化装置

(c-2) アルコールからアミンへ (Hydrogen Borrowing 反応)

非公開につき削除

(c-3) ニトリルからの選択的アミン合成

非公開につき削除

(c-4) ニトロ基のアミノ基への水素化反応

非公開につき削除

(c-5) ニトロ基のヒドロキシアミンへの水素化反応

非公開につき削除

(c-6) アミド (エステル) の水素化反応

非公開につき削除

(c-7) C-C多重結合の選択的水素化反応

Pd/セルロース (5%Pd/CMP and 5%Pd/CML) 触媒の検討

これまでに様々な官能基選択的接触水素化触媒を開発してきた^{1,2)}。これらの知見を基盤として天然素材である結晶セルロース (CLP、JNC) とセルロースモノリス (CLM、JNC) に、それぞれ5%のPdを含浸法で担持させた触媒を新たに調製し (図 3.2.1.1-64)、それぞれの接触還元触媒活性をバッチ法でスクリーニングしたところ、特異的な触媒活性を示すことが明らかになった (図 3.2.1.1-65)。

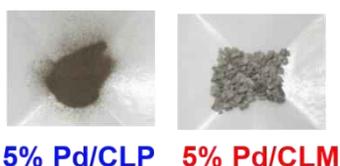


図 3.2.1.1-64 Pd/CLP と Pd/CLM の写真

substrate $\xrightarrow[\text{MeOH}]{\text{catalyst, H}_2 \text{ (balloon)}}$ product

Catalyst activity		Reducible functionalities
Pd/C	R-O-TES	
Pd/HP20	Benzyl alcohol	
Pd/CM	Aliphatic-O-Bn	
Pd/WA30	Epoxide	Pd/CLM
Pd/AM		
Pd/CR	Aromatic-O-Bn	Aliphatic-O-CO ₂ Bn Aliphatic-N-Cbz
	Ar-Cl	Pd/CLP RCOR Aromatic-N-Cbz Aromatic-O-CO ₂ Bn R-NO ₂
Pd/Fib		
Pd/MS3A		
Pd/BN		Alkene R-N ₃
Pd/PEI		
Pd/BN+pyridine		Alkyne

図 3.2.1.1-65 Pd/CLP と Pd/CLM の接触還元活性

特に 5%Pd/CML は多孔性のため連続フロー反応の触媒として適しており、基質メタノール溶液を水素ガスとともに 50°C程度の加温した触媒カートリッジに送液すると、ほぼ定

量的に還元体が生成することが明らかになっている (図 3.2.1.1-66) ³⁾。ジフェニルアセチレンの C-C 三重結合の水素化において 72 時間の連続運転にも成功した。

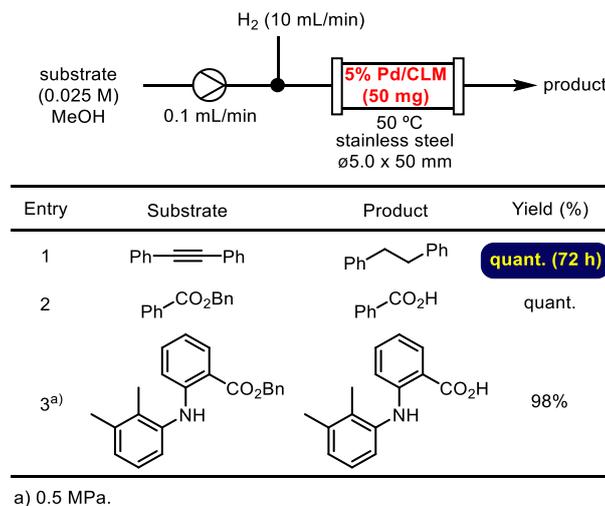


図 3.2.1.1-66 基質適用性

非公開につき一部削除

Pd/シリカモノリス触媒の検討

シリカモノリスに Pd を担持する段階で、含浸法と超臨界法を使用して 5% Pd/SM (含浸金属担持法) と 0.25% Pd/SM(sc) (超臨界担持法; sc) を新たに調製して、バッチ法でスクリーニングしたところ、下図に示すようにそれぞれ特徴的な接触還元触媒活性を示した (図 3.2.1.1-68)。特に超臨界 (sc) 法で担持した触媒はパラジウム担持量が少ないにもかかわらず比較的強い触媒活性を示し、特定官能基の接触還元や水素化分解を連続フロー法で実施する場合に、使用金属量が大幅に節約できることが示された。

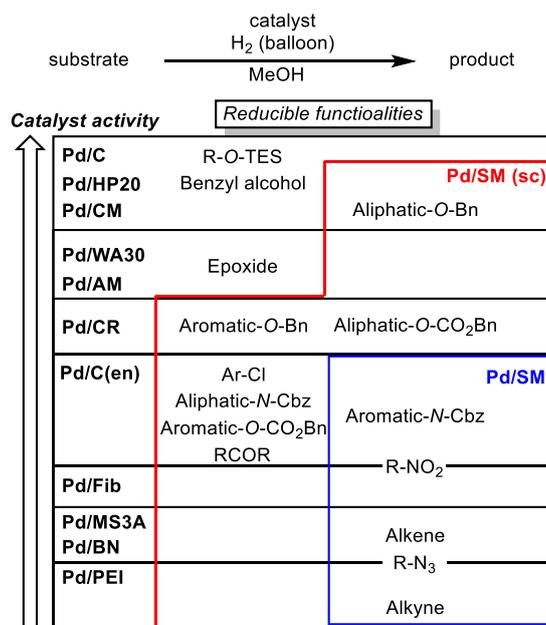


図 3.2.1.1-68 Pd/SM と Pd/SM(sc)の接触還元活性

なお、還元性官能基を持った基質をメタノールに溶解して 14bar の水素ガスとともに 5% Pd/SM を充填した触媒カートリッジに送液すれば、ワンパスで 85~99%の収率で対応する接触還元生成物が生成し、72 時間以上連続運転可能であることも実証されている（図 3.2.1.1-69）⁵⁾。

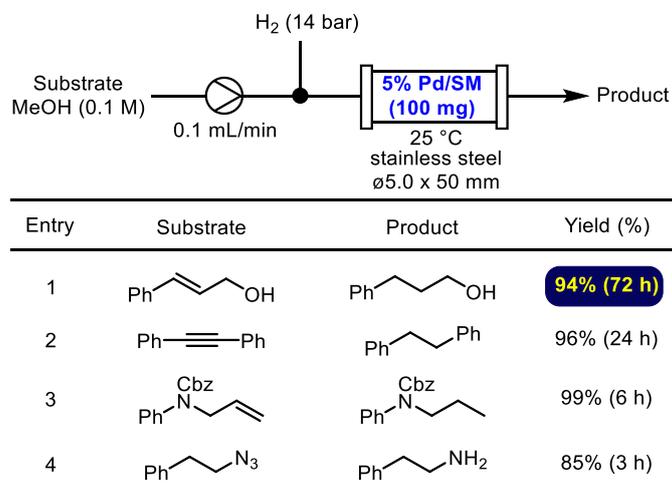


図 3.2.1.1-69 基質適用性

参考文献

- 1) For review; Y. Yabe, Y. Sawama, Y. Monguchi and H. Sajiki, *Catal. Sci. Technol.*, **4**, 260-271 (2014)
- 2) For review; Y. Monguchi, T. Ichikawa and H. Sajiki, *Chem. Pharm. Bull.*, **65**, 2-9 (2017).
- 3) T. Yamada, W. Teranishi, K. Park, J. Jiang, T. Tachikawa, S. Furusato and H. Sajiki, *ChemCatChem*, **12**, 4052-4058 (2020).
- 5) T. Yamada, A. Ogawa, H. Masuda, W. Teranishi, A. Fujii, K. Park, Y. Ashikari, N. Tomiyasu, T. Ichikawa, R. Miyamoto, H. Bai, K. Matsuyama, A. Nagaki and H. Sajiki, *Catal. Sci. Technol.*, **10**, 6359-6367 (2020).

(d) エステル化・アミド化反応

(d-1) アミン（カルボン酸）のアミド化反応

非公開につき削除

(d-2) アミノ酸からのオリゴペプチド合成

非公開につき削除

(d-3) カルボン酸からのエステル合成

モノリス化したポリスチレンジビニルベンゼン(オルガノ)の基本骨格芳香環上にスルホン酸を配置したカチオンモノリス (CM) はパラジウムを担持すると鈴木宮浦反応、ヘック反応そして菌頭反応の効率的な触媒となることを報告している。しかし、Pd を担持してい

ない CM も、トルエン中カルボン酸のエステル化反応やチオエステル化反応の、バッチ反応条件における効率の良い触媒となることを見いだした (図 3.2.1.1-77)。

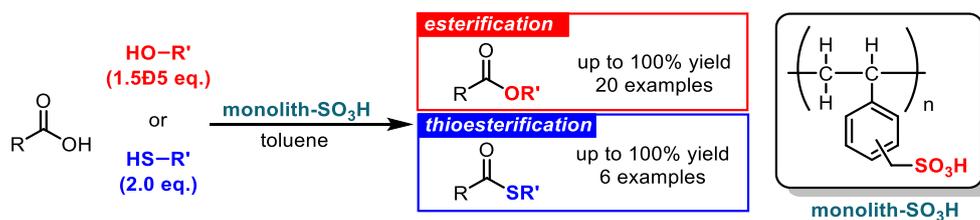


図 3.2.1.1-77 スルホン酸モノリス樹脂を用いたカルボン酸のエステル化・チオエステル化反応

この場合アルコールの使用量はカルボン酸の 1.5 当量から 5 当量で十分である。更にカルボン酸と試薬量のアルコールを 90 °C に加熱したカチオンモノリス触媒カートリッジに送液すれば、ワンパスでほぼ定量的にエステルに変換されることも明らかになった。72 時間以上連続運転可能であることが実証されている (図 3.2.1.1-78) ¹⁾。

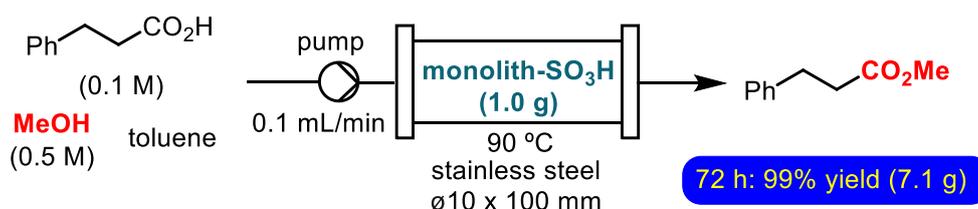


図 3.2.1.1-78 Monolith-SO₃H を使用した連続フロー式エステル化反応

参考文献

1) F. Wakayama, R. Ito, K. Park, M. Ishida, Y. Yamada, S. Ichihara, H. Takada, S. Nakamura, A. Kato, T. Yamada, H. Sajiki and Y. Monguchi, 投稿準備中.

(d-4) エステルからのアミド合成反応

アミド結合は、現在注目されているペプチド医薬品などの医薬原体・中間体に代表されるように、多くの機能性化学品の構造に頻出する官能基である。したがって、その合成方法は多岐にわたり開発されてきている。中でも、ジシクロヘキシルカルボジイミドなどの縮合剤を用いたカルボン酸とアミンの縮合反応によりアミド結合を合成する方法や、一度、カルボン酸をクロリド源により酸クロリドとしてからアミンを付加させる方法が最もポピュラーであり、工業的に確立された方法である。しかしながら、これらの方法では、カルボジイミド縮合剤からの尿素誘導體や酸クロリドからの塩化物体が、理論上、基質と当量副生してくるため、それら进行处理するために莫大なエネルギーが必要となる。したがって、カルボン酸とアミンからの高効率なアミド結合生成法として、ボロン酸などの均一系触媒によりカルボン酸を活性化する方法などが見出されている。しかし、固体触媒や固定化触媒を用いた高効率なカルボン酸のアミド化法の開発は、その反応性の低さと、そもそも基質が酸-塩基の関係性にあるため、非常に難しい。一方、エステルは、種々の機能性化学

品を合成する際に中間体によく見られる反応性の高い官能基であり、カルボン酸から容易に誘導することができる。また、脂肪酸エステルのように天然物としても得られる他、エステルはカルボン酸と比べて扱いも容易であることから、機能性化学品の原料や反応中間体におけるビルディングブロックとして用いることができる。エステルからの直接アミド化反応において、これまで開発されてきた方法（すべてバッチ法）では、均一系の錯体触媒を用いるアミド化反応が主であり、固体触媒を用いた反応は、知る限りではニオブ酸触媒を用いた例²⁾のみであり、反応終了まで 30 時間以上を要する非常に遅い反応であった。今回、エステルの直接アミド化のフロー精密合成法を確立し、その有用性を見出すことを目的とし、実験を行った。

まず、安息香酸メチルとヘキシルアミンを原料とし、様々な固体触媒を用いてバッチによる触媒スクリーニングを行った。この反応では理論上メタノールが副生してくる。そのため、バッチではモレキュラーシーブス 3A を脱メタノール剤として用いた。溶媒にパラキシレンを用い 140°C に加熱した条件で、様々な固体触媒を使用した結果、アモルファス状の酸化ジルコニウムが最も良い結果（5 時間で 50%弱）を与えた。次に、このジルコニア触媒をカラム（ $\phi 10 \times 100 \text{ mm}$ ）に充填し、安息香酸メチル（0.25 M）とヘキシルアミン（0.38 M）のジグリム溶液（溶媒は、基質・生成物の溶解度の関係で、パラキシレンからジグリムに変更）を、流速 0.1 mL min^{-1} でフロー反応を試みた。当初、バッチ反応と同じく、脱メタノール剤としてモレキュラーシーブス 3A を触媒に対して 0.5 wt 当量使用した。カラム温度を触媒スクリーニングと同様に 140°C に固定しフロー反応を行った結果、転化率 86% で目的物の収率が 80% で得られた。モレキュラーシーブス 3A を全く使用しない条件で同様の実験を行ったところ、予想に反し、転化率・収率ともに先の結果と全く変わらない結果を与えた。すなわち、バッチ法では脱メタノール剤が転化率・収率向上に寄与しているが、一方でフロー反応では脱メタノール剤は必要ないことがわかった。以後は、カラムにジルコニア触媒のみを充填し、転化率・収率の向上を目指して、種々検討を行った。その結果、ジルコニア触媒カラム（6 g、カラムサイズ： $\phi 10 \times 100 \text{ mm}$ ）に安息香酸メチル（0.25 M）とヘキシルアミン（0.30 M）のジグリム溶液を流速 0.1 mL min^{-1} で流し、温度 160°C の条件で反応させることで、転化率ほぼ 100%、収率も 98% という結果が得られ、フロー法によるエステルの直接アミノ化反応を世界で初めて確立することができた（図 3.2.1.1-79）。

基質一般性を検討するため、まず、種々の安息香酸メチル誘導體や複素環を含む基質など、15 種類のエステルとヘキシルアミンを同様の条件にてフロー反応を試みた。その結果、エステル基のパラ位に水酸基が置換された 4-ヒドロキシ安息香酸メチルを用いた場合に収率 40% であった他は、収率 75% 以上の良好な結果が得られた。また、安息香酸メチルを固定し、芳香族や複素環を含む 1 級アミンや芳香族アミン、2 級アミンなど、12 種類のアミンを検討した。1 級アミン類については良好な結果が得られたが、パラアミノピリジンやパラメトキシアニリンなど、芳香族アミン類や 2 級アミンを用いる場合は反応性が低く、高くても収率が 25% 程度に留まる結果が得られた。これについては、収率向上のための触媒探索が必要である。結果の一部は図 3.2.1.1-79 に示すとおりである。また、このフロー反応を用いて、抗うつ薬として市販されているモノアミン酸化酵素阻害剤であるモクロベ

ミドを高収率（86%）で得られることも確認している。

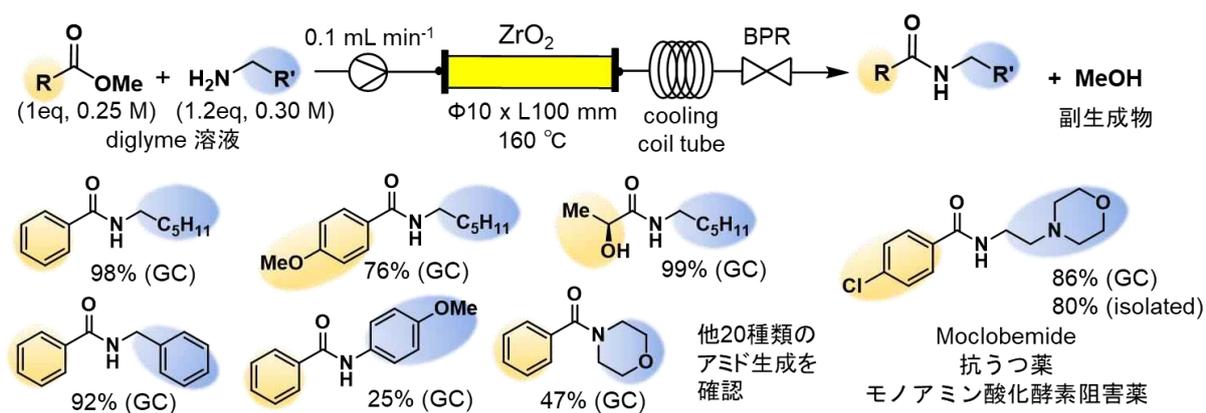


図 3.2.1.1-79 エステルの直接アミド化フロー反応

この反応における触媒の耐久性を調べるために、長時間実験を行った。ジルコニア触媒（6 g）をカラム（φ10 x 100 mm）に充填し、安息香酸メチル（0.4 M）とヘキシルアミン（0.48 M）ジグリム溶液を流速 0.1 mL min⁻¹ で流し、温度 160°C の条件で反応を行った。図 3.2.1.1-80 に示すように、流し始めて 9 時間で収率 99% に到達し、そこから徐々に収率は低下するものの、140 時間後で転化率 96% および収率 94% を維持していることから、フロー反応として十分な耐久性があることがわかった。

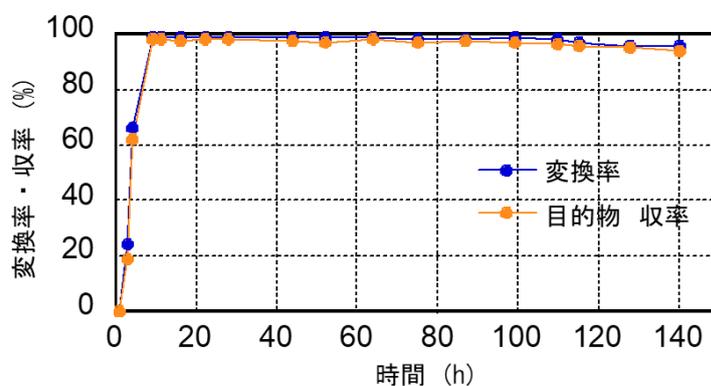


図 3.2.1.1-80 直接アミド化フロー反応の長時間実験

以上のように、フロー法により、エステルを原料とした直接アミド化反応を確立することができた。この反応により、アミド結合を有する医薬原体や中間体等の機能性化学品のフロー精密合成に応用することができると考えている。

参考文献

- 1) R. M. De Figueiredo, J. S. Suppo, J. M. Campagne, Chem. Rev., **116**, 12029-12122 (2016).
- 2) M. A. Ali, S. M. A. H. Siddiki, K. Kon, K.I Shimizu, ChemCatChem, **7**, 2705-2710 (2015).

(d-5) アミドからのニトリル合成

非公開につき削除

(d-6) ニトリルからアミドへの変換反応

非公開につき削除

(d-7) アルデヒドからのエステル合成

非公開につき削除

(e) クロスカップリング反応

(e-1) ビアリアル化合物の合成反応

非公開につき一部削除

芳香族ヨウ素や臭素、芳香族トリフラーートの、リガンドフリー、含水アルコール中室温で進行する 10% Pd/C 触媒的鈴木-宮浦反応を確立している^{2,3)}。

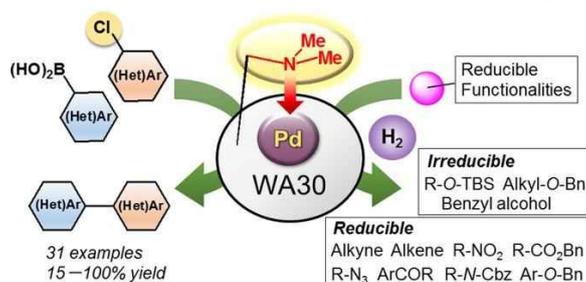


図 3.2.1.1-92 Pd/WA30 触媒を用いた芳香族塩素化合物のバッチ式リガンドフリー鈴木-宮浦反応

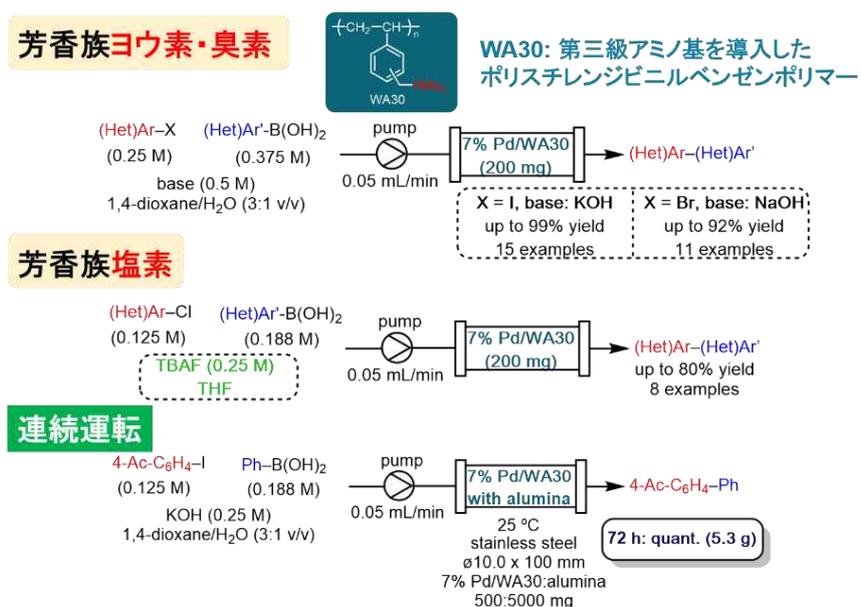


図 3.2.1.1-93 Pd/WA30 触媒を使用した連続フロー式鈴木-宮浦反応

10% Pd/C は回収・再利用できるため、環境調和型反応であるが芳香族塩素化合物への適用は困難である。一方、第三級アミン構造をポリマーバックボーンに仕込んだポリスチリルジビニルベンゼンポリマー、WA30 に Pd を担持した 7% Pd/WA30 は、ポリマー芳香環上の第三級アミンがリガンド様に作用するため触媒活性が向上し、芳香族塩素化合物のリガンドフリー鈴木-宮浦反応を可能にすることを明らかとしている（図 3.2.1.1-92、これまでの研究成果）⁴⁾。特に 7% Pd/WA30 は直径 1 mm 程度の粒状触媒であり単純濾過で容易に回収できる。

本プロジェクトでは、この反応を連続フロー反応に適用した。その結果、芳香族ヨウ素・臭素化合物のカップリングは KOH または NaOH を延期としてジオキサン : H₂O (3 : 1) 溶液で、また、芳香族塩素化合物のカップリングは TBAF を延期として THF 溶液として送液すれば効率良く、80-99% の化学収率でカップリング誘導体が得られることが明らかになっている。72 時間の連続運転にも成功した（図 3.2.1.1-93）⁵⁾。

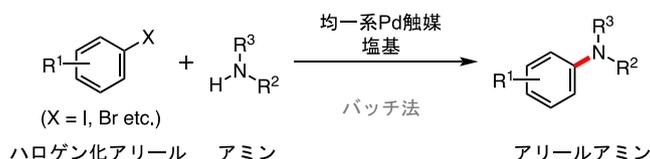
参考文献

- 2) T. Maegawa, Y. Kitamura, S. Sako, T. Udzu, A. Sakurai, A. Tanaka, Y. Kobayashi, K. Endo, U. Bora, T. Kurita, A. Kozaki, Y. Monguchi and H. Sajiki, Chem. Eur. J., **13**, 5937-5943 (2007).
- 3) Y. Kitamura, S. Sako, T. Udzu, A. Tsutsui, T. Maegawa, Y. Monguchi and H. Sajiki Chem. Commun., 5069-5071 (2007).
- 4) T. Ichikawa, M. Netsu, M. Mizuno, T. Mizusaki, Y. Takagi, Y. Sawama, Y. Monguchi and H. Sajiki, Adv. Synth. Catal., **359**, 2269-2279 (2017).
- 5) T. Yamada, J. Jiang, N. Ito, K. Park, H. Masuda, C. Furugen, M. Ishida, S. Ohtori and H. Sajiki, Catalysts, **10**, 1209-1222 (2020)

(e-2) アリールアミン化合物の合成

アリールアミンは、医薬中間体、農薬、電子材料などの原料として有用な化学品である。現行の合成法は、遷移金属錯体触媒を用いたクロスカップリング反応が広く用いられているが、原料が比較的高価なハロゲン化アリールであるうえ、共生成物であるハロゲン化物塩の除去に手間がかかり、環境への負荷も大きかった（図 3.2.1.1-94）。

■ 現行法：クロスカップリング反応



■ 本研究：脱水型アミノ化反応

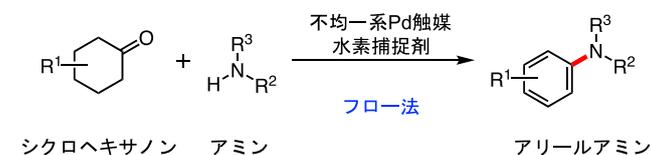


図 3.2.1.1-94 アリールアミンへの変換反応

現行のクロスカップリング反応に代わる手法として、安価で容易に入手できるシクロヘキサノン類を原料として用いる、触媒的な脱水型アミノ化反応に着目した。この反応では、パラジウム触媒を介したシクロヘキサノン類とアミンの脱水縮合、脱水素化が逐次的に進行することで、目的のアリールアミンが得られる。また、この反応で生じる共生成物は、容易に除去できる水や炭化水素などであり、後段の分離精製工程を簡略化できるだけでなく、他のフロー反応との連結にも適していると考えられる。このような背景から、脱水型アミノ化反応を用いたアリールアミンのフロー精密合成の開発を進めた。

本 PJ に先駆けて、フェノール類を出発原料とするアリールアミンのフロー精密合成を開発している¹⁾。触媒として $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ を使用し、水素捕捉剤としてスチレンを添加することで、高い生成物選択性と官能基許容性をもってアリールアミンを連続合成できることを見出した。本 PJ では、この成果を基盤として、より入手性の高いシクロヘキサノン類を原料とする脱水型アミノ化反応へと展開することで、より汎用性の高いフロー精密合成の開発を目指した。

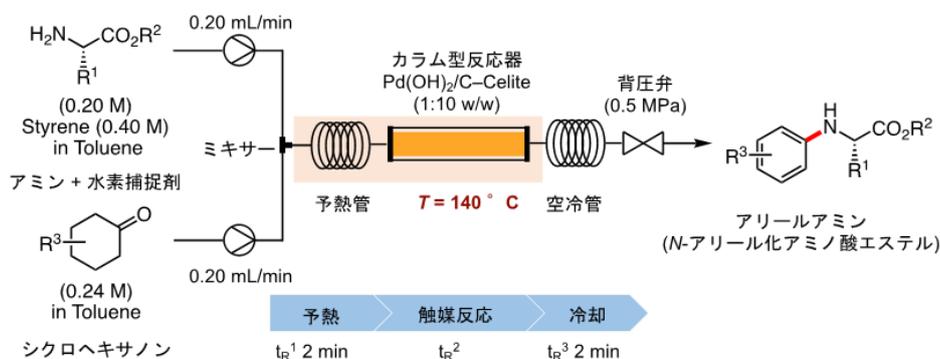


図 3.2.1.1-95 アリールアミン合成のためのフロー反応装置

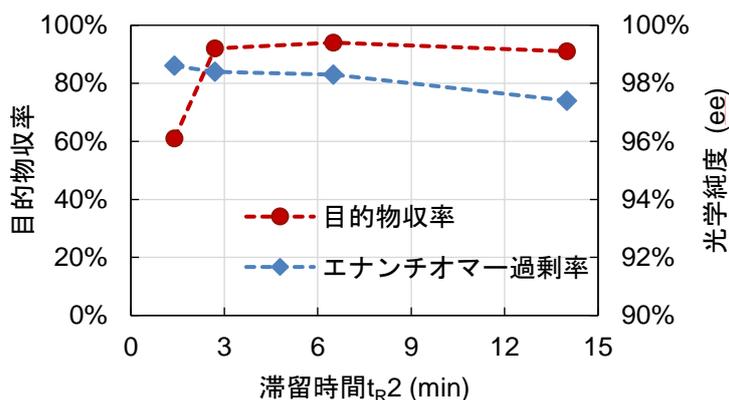


図 3.2.1.1-96 滞留時間と反応成績の関係

図 3.2.1.1-95 に示したフロー反応装置を用いて、光学活性アミノ酸エステルである L-フェニルアラニンメチルエステルとシクロヘキサノンの反応をモデルに、反応条件の最適化を進めた。基質のアミンとして光学活性アミノ酸エステルを用いることで、医薬中間体や農薬としての潜在的な有用性が高いアミノ酸骨格を有するアリールアミン (*N*-アリールアミノ酸化合物) を合成することができる。本装置において 2 つの原料溶液は、T 字ミキサ

一で混合され、予熱管で所定の温度まで昇温されたのち、Pd(OH)₂/C 触媒が充填されたカラム (φ 5×50 mm) へと導入されて連続的に処理される。出口から回収した反応液を分析することで反応を評価したところ、目的のアリールアミン(以下、*N*-アリールアミノ酸エステル)が収率 61%で得られた。さらに、生成物の光学純度は、99% ee という極めて高い値を示しており、本反応が立体保持型で進行していることが支持された。反応条件を最適化するために、カラム型反応器での滞留時間が収率と光学純度に与える影響を調査した。図 3.2.1.1-96 に示したように、触媒カラムでの滞留時間を伸ばすことで収率は大幅に向上する一方で、懸念された光学純度の低下は非常に緩やかであった。滞留時間 6.9 分(φ 10×50 mm)にて、目的物収率 94%、光学純度 98% ee という高い反応成績が得られ、これを最適条件とした。

表 3.2.1.1-18 の通り、従来のクロスカップリング を用いた *N*-アリールアミノ酸化合物の合成法では、副反応 (ラセミ化) による生成物の光学純度低下が大きな問題となっていた。また、本反応をフロー法に代えてバッチ法で実施したところ、生成物の光学純度は 80% ee まで低下した。バッチ法が数時間以上の反応時間を要するのに対し、反応器内の基質/触媒の高いフロー法は、数分間という短時間内に目的の反応を完結することができ、結果的に副反応 (ラセミ化) を最小限に抑えることができたと考えられる。

表 3.2.1.1-18 本成果と従来技術との比較

Entry	実施方法	触媒、添加剤	原料	収率、光学純度	備考
1	フロー法	Pd(OH) ₂ /C スチレン	シクロヘキサノン	94%、98% ee	本成果
2	バッチ法	Pd(OH) ₂ /C スチレン	シクロヘキサノン	74%、80% ee	本成果
3	バッチ法	均一系 Pd 触媒 水酸化カリウム	クロロベンゼン	84%、41% ee	従来技術
4	バッチ法	均一系 Pd 触媒 炭酸セシウム	フェニルトリフラート	96%、87% ee	従来技術

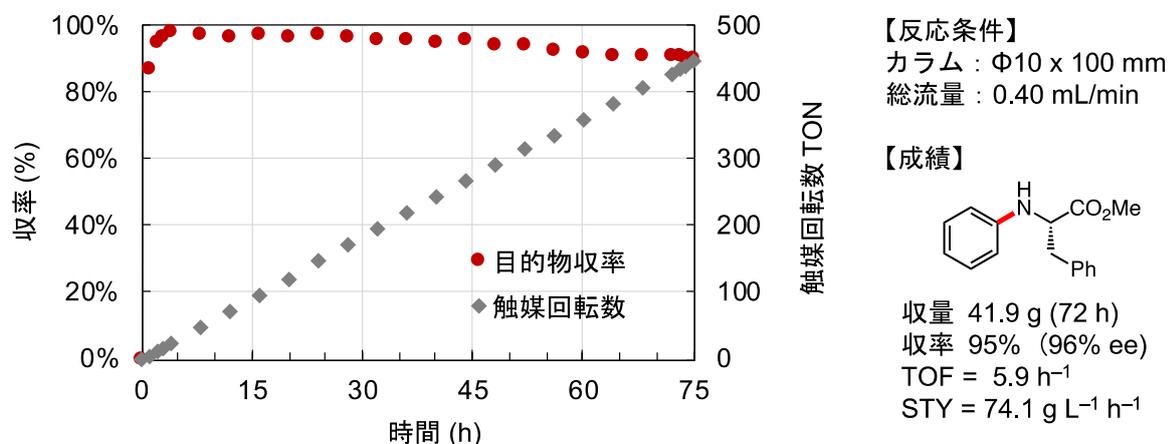


図 3.2.1.1-97 フロー法によるアリールアミンの 72 時間連続合成

得られた最適条件を用いて *N*-アリールアミノ酸エステルの長時間連続合成を検討した。

結果を図 3.2.1.1-97 に示す。本反応は、収率 90%以上を維持したまま 72 時間以上の連続運転が可能であり、目的物を収率 95%、光学純度 96% ee で合成できた。触媒回転数 TON は、423 (触媒回転頻度 TOF = 5.9 h⁻¹) に達し、空間時間収率 STY も 74.1 g L⁻¹ h⁻¹ と高い値を示した。また、ICP-AES 分析の結果より、生成物中の Pd 混入量は検出限界値以下であり、触媒カラムからの Pd のリーチングがほとんど起きていないことを確認した。

続いて、反応の基質一般性について検討を行った。本手法は高い官能基許容性を示し、多様な *N*-アリアルアミノ酸エステルを効率良く合成することができた (全 21 例)。代表的な例を図 3.2.1.1-98 に示した。まず、アミノ酸エステルについては、オリゴペプチドを含む全 12 種類の基質に対して本手法を適用し、高い収率と空間時間収率にて目的物を合成できた。特に、従来技術において保護基の導入が必要であった官能基を有するチロシンなどの基質に対して、本手法では保護基をかけることなく直接的に目的物へと変換できる。また、副反応 (ラセミ化) が特に起こりやすいとされるプロリンやフェニルグリシンなどの基質についても、本手法は副反応を抑制しながら目的物を合成することが可能であった。続いて、シクロヘキサノンについては、6 種類の置換シクロヘキサノンを用いて検証を行い、どの基質でも良好な収率で目的物を合成できることを確認している。また、テトラロンやピペリドンを原料とすることで、ナフチル基やピリジル基を有するアリアルアミン合成にも展開することができた (図 3.2.1.1-98)。

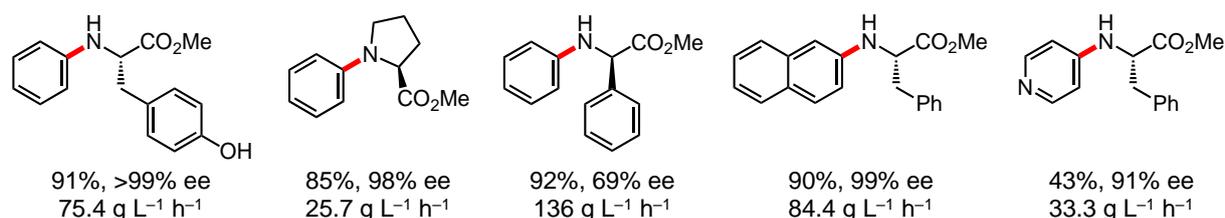


図 3.2.1.1-98 アリアルアミンの合成例

以上、本研究では、触媒的な脱水型アミノ化反応によるアリアルアミンのフロー精密合成を開発した²⁾。フロー法の特徴を活かして、短時間内で目的の変換反応を完結させることで、従来技術では困難であった光学活性な *N*-アリアルアミノ酸化合物の立体保持型合成にも成功した。また、原料のシクロヘキサノン類は、様々な方法で供給可能であるので、本 PJ で開発中の他のフロー反応と連結することで、より多様なアリアルアミンの合成が期待できる。

参考文献

- 1) T. Ichitsuka, I. Takahashi, N. Koumura, K. Sato and S. Kobayashi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **59**, 15891–15896 (2020).
- 2) T. Ichitsuka, K. Komatsuzaki, K. Masuda, N. Koumura, K. Sato and S. Kobayashi, *Chem. Eur. J. ASAP*: DOI: 10.1002/chem.202101439 (2021).

(e-3) アルケニルアリアルアミンの合成反応

非公開につき削除

(e-4) アリールエーテル化合物の合成反応

非公開につき削除

3.2.1.2 高効率反応器モジュールの開発

【背景と課題】

オンデマンド型プロセスの実現には装置の小型化と組み替えが必要である。連続精密生産プロセスは連続操作による運転であることから、従来よりもコンパクトかつシンプルな生産プロセスが実現できる。反応器モジュールとしては、生産量に応じたスケールすなわち、生産量が増大しても反応器モジュール容積当たりの生産性が変わらないか向上する反応器モジュール設計技術、発熱を伴う反応系の温度を精密に制御可能な反応器モジュール構造や、混合系での流体の動きを制御可能な反応器モジュール構造、及び化学反応の平衡制約を打破できる反応器モジュール等の開発に取り組む。これらの反応器モジュールにおいては、連続生産に適した反応系に適用できることが必須である。

また、機能性化学品の連続精密生産プロセスにおいては、再現性高く連続生産される生成物の品質管理も重要である。そのため、触媒の劣化等に起因する生成物の組成変化などを迅速にモニタリングし、温度、圧力、流速等の条件設定などに反映できる技術開発が必要である。

【中間目標と達成度】

目標	成果	達成度*	最終目標に対する進捗
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。	反応器の内部温度を一定に制御可能な少量生産用反応器モジュールを設計した。液一相系反応においては、実際に作製した反応器により、シームレスなスケールアップが可能であることを実証し、二相系反应用、反応分離用の設計は完了しており、それぞれ実際の反応による実証段階となっている。	○	○

* 「○」は100%、「◎」は120%程度達成。

【最終目標に対する進捗状況】

少量生産用反応器モジュール（一相系反応、二相系反応、反応分離）の設計はすでに完了しており、実際の製作や実証についても着々と進んでいる。最終年度までにそれぞれの少量生産用反応器モジュールの開発は完成する予定であり、少量生産用反応器モジュールにより、複数の反応を連結させる試みも行いつつある。また、研究項目（d）のモニタリング技術も予定通り令和3年度より開始しており、最終目標達成に向けて着々と進捗している。

(1) 一相系反応器モジュールの開発

一相系反応器モジュールは、液一相と固体触媒の反応系に用いるが、これはフロー合成法における最も単純な装置構成である。そのため、本開発項目では、固体触媒を充填する容器（反応器）構造とその反応器を搭載し温度管理を行う恒温槽の設計を重点的に行う。この開発成果は二相系反応モジュールや反応分離用モジュールへ転用できるため、すべての反応器モジュールの要素技術のベースとなる。具体的には、少量生産用スケール（生産量 ～10 g/h 程度）を想定し、内径 40 mm 程度、長さ 100 ～ 300 mm の円筒型触媒充填容器を設計する。加えて、反応器の内部温度を一定に制御可能な恒温槽機構の設計・試作を行う。目標値としては、対応する温度領域を $-30\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、反応器の温度調節精度は $\pm 10^{\circ}\text{C}$ 、流れ方向に対する温度分布ムラを 5°C 以内に設定する。

(a) 一相系反応器モジュールの設計指針

反応熱解析に用いる温度データ取得のため、反応器の内温外温の測定と制御が可能な試験用モジュールの設計試作を行った。得られた反応温度データは解析により反応器の設計指針を得る目的としており、実験データの取得を行う産総研および三井化学、シミュレーションを担当する京都大学との連携を高めるため、試作少量生産用反応器モジュールを製作した。

反応器は内径 23 ならびに 37 mm × 長さ 100 ならびに 300 mm の円筒型カラムを設定した。室温付近から 200°C で運用が可能で、加熱温調方式はアルミブロック式ヒーター加熱を採用し、全長 300 mm までの反応器に対応する。

(b)

(非公開につき削除)

(c) 小型フロー反応器を用いたモデル反応の評価

小型フロー反応器を用いて、モデル反応（アルドール縮合¹⁾、アミド化²⁾、1,4-付加）の評価を行った。カラム反応器内部の温度が実際に均一になっているか確認するために、内部に熱電対を設置した。P1（出口）、P2（反応器内部中央）、P3（入口）の異なる3点の温度を、反応中、オンラインでモニタリングした。

図 3.2.1.2-8～-10 に、作製した小型フロー反応器を用いて評価したモデル反応の結果を示す。開発した反応装置の性能を広範囲の温度領域で評価することは目的の一つであり、そのため、反応温度が比較的低温から高温にばらけるようにモデル反応を選定した。充填した触媒重量は 5-6 g、基質溶液の流通速度は 0.1-0.2 mL/min、基質濃度は 0.1-0.25 M、内部標準物質としてドデカン³⁾を 0.1-0.2 当量添加した。当反応条件下において、目的生成物の生成速度は、0.2-0.6 g であった。反応中、カラム内部温度をオンラインでモニタリングしたところ、いずれの反応においても反応温度のブレは小さく、均一かつ安定した反応温度であることを確認できた。アルドール縮合反応において（図 3.2.1.2-8）、反応初期から高い収率 79%を示し、48 時間の間安定した触媒活性を維持した。アミド化反応においては（図 3.2.1.2-9）、反応初期において徐々に収率が向上し、反応開始 10 時間後には最大収率 91%

を示し、21 時間の間安定した活性を示した。1,4 付加反応においては（図 3.2.1.2-10）、反応開始後 7 時間までは 96% 以上の高い収率を示した。しかし、その後は収率の低下が観測され、反応中における触媒の劣化が示唆された。

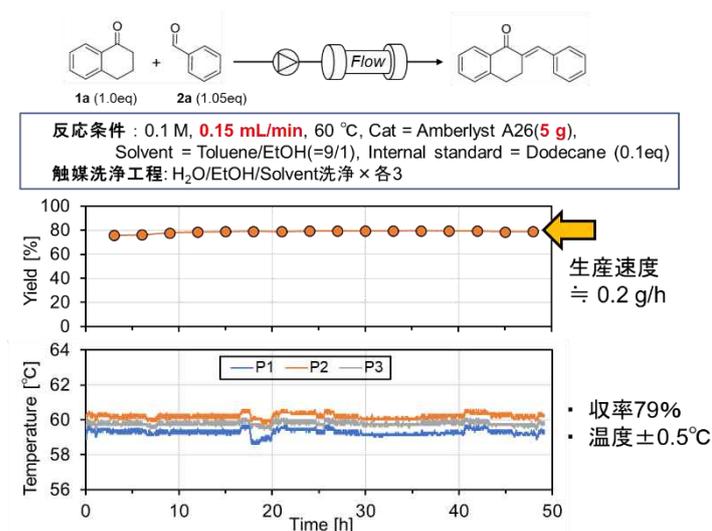


図 3.2.1.2-8 小型フロー反応器を用いたアルドール縮合反応の評価

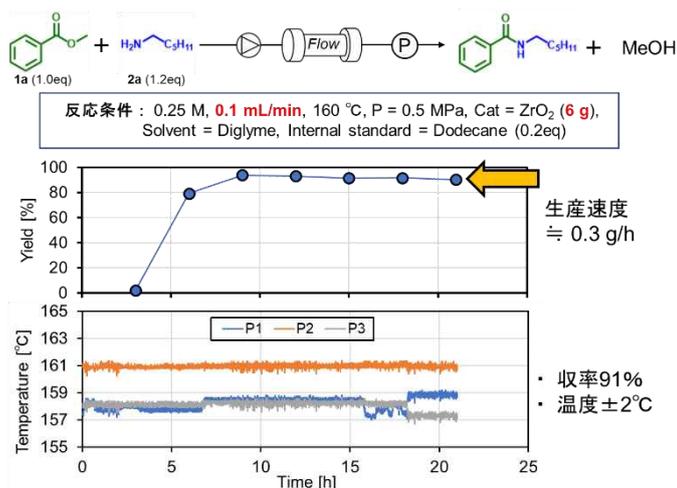


図 3.2.1.2-9 小型フロー反応器を用いたアミド化反応の評価

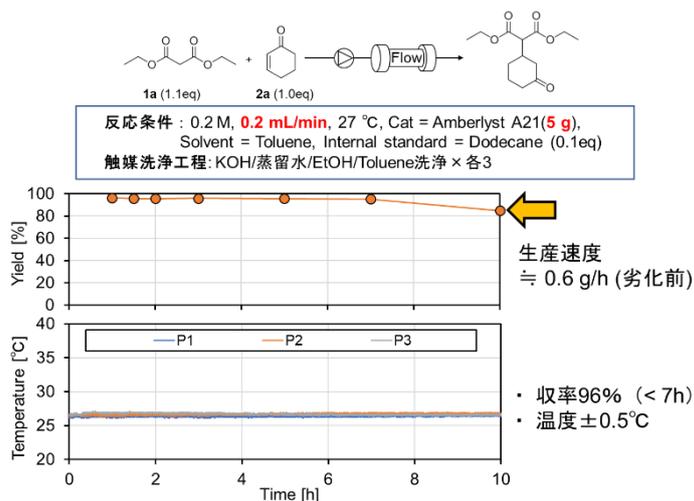
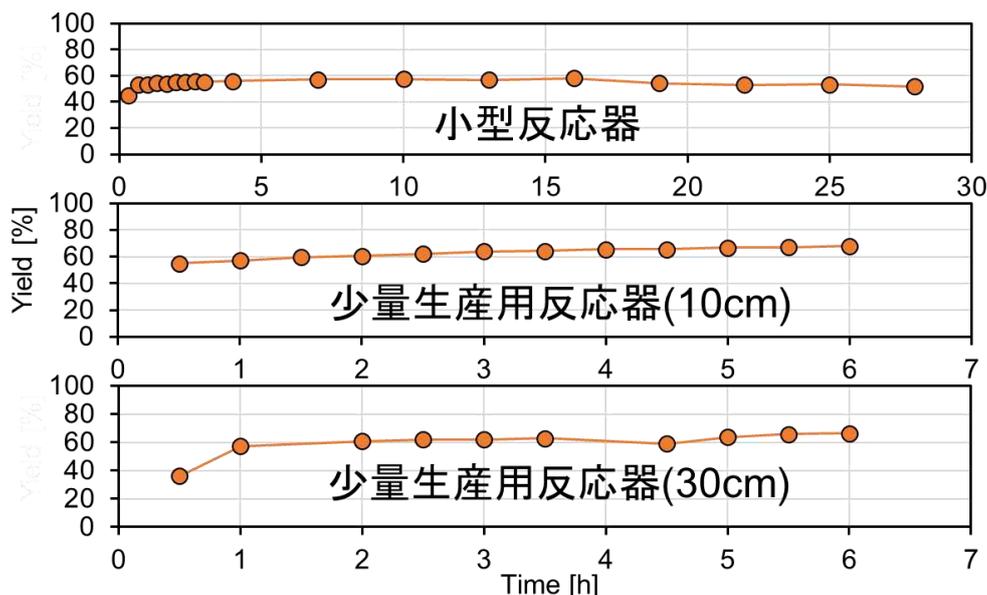


図 3.2.1.2-10 小型フロー反応器を用いた 1,4 付加反応の評価

(d) 少量生産用反応器モジュールを用いたモデル反応の評価

検討したモデル反応のスケールアップを目的に、上記 (a) (b) にて一次試作した少量生産用反応器モジュールを用いて反応評価を行った。基本構成は小型フロー反応器と同じであり、大きな違いはカラム反応器の体積である。小型反応器のカラム体積がおよそ 8 mL であったのに対して、少量生産用反応器では最大で 322 mL の触媒が充填可能である。熱電対 2 本を内部に挿入することで、8 点の内部温度をオンラインで測定した。

まずアルドール縮合反応において、サイズが異なる反応器を用いて生産性の比較を行った (図 3.2.1.2-15)。小型フロー反応器 (触媒充填量 5 g) において収率が頭打ちしていない収率 53% の反応条件において、生産性の比較を行った。少量生産用反応器は長さ 10cm と 30cm の 2 種類を用いて、それぞれ重量が 65 g と 222 g の触媒を充填した。触媒充填量が増加するに伴い、基質溶液の流通速度を変化させることで、反応時間が同じになるように調整した。10cm と 30cm の少量生産用反応器を用いて反応を実施したところ、収率がそれぞれ 67% と 66% になり、小型フロー反応器使用時に比べ、若干収率が向上した。この理由として、反応装置のスケールアップに伴い、流通基質溶液の反応器内での拡散が向上し、触媒と基質の接触効率が向上した可能性が考えられる。STY [g/h/g-cat] で比較すると、小型装置、10cm 少量生産用反応器、30cm 少量生産用反応器でそれぞれ 0.040、0.046、0.045 の値が得られた。このことから、反応器サイズに比例して生産量が向上しており、開発した少量生産用反応器モジュールにより、シームレスなスケールアップの可能性を示すことができた。



モデル反応	装置	Conc. [M]	Cat [g]	F [mL/min]	Cat/F [g min/mL]	Yield [%]	Prd rate [g/h]	STY [g/h/g-cat]
アルドール縮合 @60°C	小型	0.05	5	0.5	10	53	0.2	0.040
	少生10cm	0.05	65	6.5	10	67	3	0.046
	少生30cm	0.05	222	22.2	10	66	10	0.045

図 3.2.1.2-15 アルドール縮合反応における反応器サイズの影響

アルドール縮合反応、エステルのアミド化反応および 1,4-付加反応において、小型フロー反応器で最大収率が安定して得られた条件でのスケールアップ検討を行った。その結果を図 3.2.1.2-16～-18 に示す。小型フロー反応器と比較して触媒充填量が大幅に増加するため、反応時間が小型フロー反応器と同じになるように基質溶液の流通速度を大きくした。アルドール縮合反応において（図 3.2.1.2-16）、収率 84%が 21 時間安定的に得られた。小型反応器使用時には収率 79%が得られたことから少量生産用反応器モジュールにおいても同等の収率が得られたことになる。測定した内部温度変化において、反応初期において 2°Cほど温度上昇が観測された。21 時間後、温度一定のまま流通液を基質溶液から溶媒に切り替えたところ、内部温度が初期設定温度の 60°C付近に戻ったことから、温度上昇は反応熱由来だと考えられる。スケールアップに伴い、円柱状に充填された触媒層の直径が大きくなり、特に中心軸上で反応により生じた反応熱の伝熱経路が長くなることから、熱が内部にこもることによってカラム反応器内部の温度が上昇したと考えられる。反応熱による反応器内部温度上昇はスケールアップにおいて最大の課題となるが、今回検討した少量生産用反応器モジュールの稼働においては問題とならなかった。しかし、さらなるスケールアップにおいてどの程度温度上昇するか見当がつかないことから、シミュレーションによる温度上昇の事前推測が望まれる。本件に関しては、後述する速度定数と活性化エネルギーの算出と、それを用いたシミュレーションの箇所でも論じる。アミド化反応において（図 3.2.1.2-17）、小型反応器と同様に、反応初期において徐々に収率が向上する挙動を示した。その後、一定の収率 91%を示し、小型フロー反応器使用時と同じ結果が得られた。内部温度は比較的安定しており、反応中均一な温度分布が得られた。1,4-付加反応においても（図

3.2.1.2-18)、小型反応器と同様の収率が得られた。反応温度に関しては、反応中にブレが大きい結果が得られた。これは反応温度が 27°C と低く、冷却機能が無いことから反応器温度が室温に影響された結果だと推測される。現在作成中の少量生産用反応器モジュールでは、低温装置用に冷却機能が備え付けられており、今後、該当装置を用いて低温反応においても精密な温度制御が期待できる。上記の結果を、表 3.2.1.2-2 にまとめる。基幹 5 反応のうち、酸塩基触媒を用いた炭素-炭素結合生成反応とエステル化・アミド化における一相系反応において、広範囲の温度領域 (27°C~160°C) で、生産量~10 g/h 程度を達成した。また、選定したモデル反応において、試作した少量生産用一相系反応器モジュールが遜色なく運用できることを実証した。

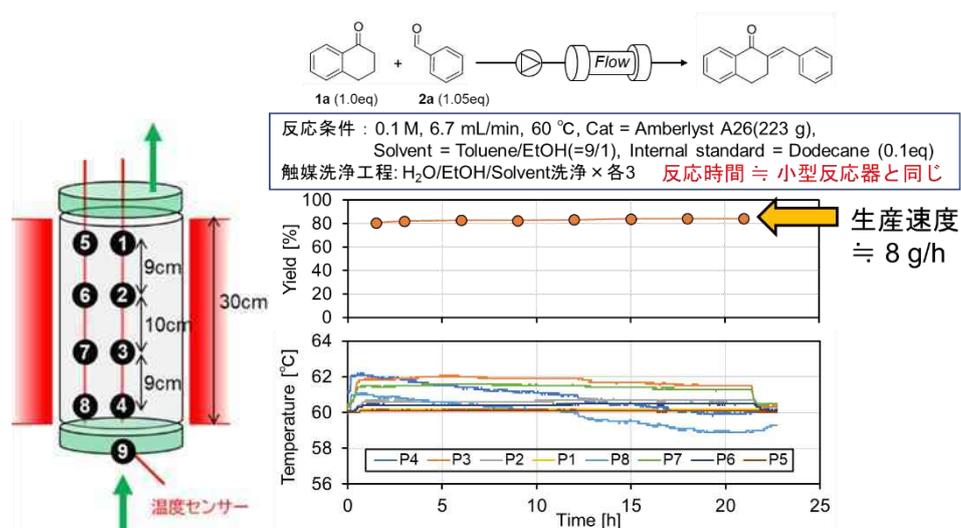


図 3.2.1.2-16 少量生産用反応器モジュールを用いたアルドール縮合反応の評価

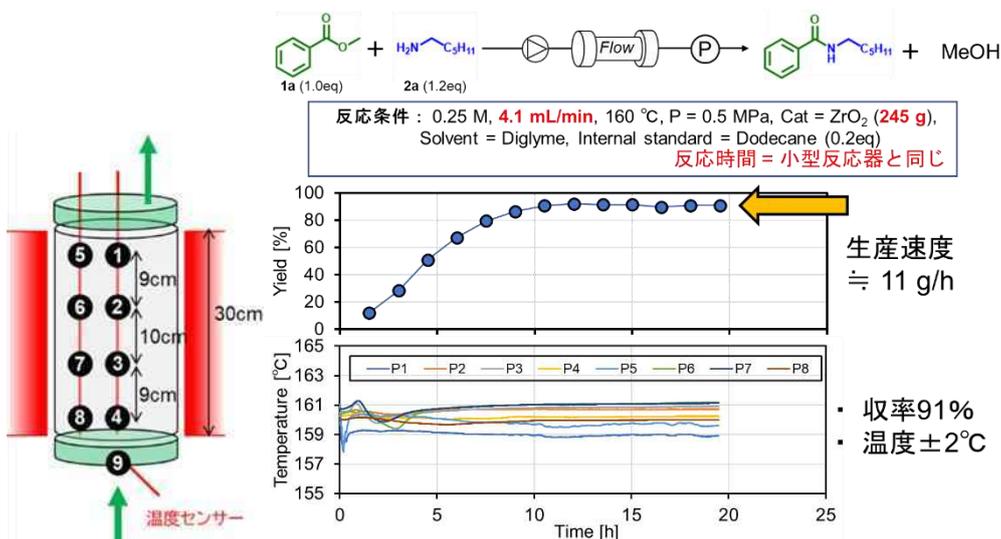


図 3.2.1.2-17 少量生産用反応器モジュールを用いたアミド化反応の評価

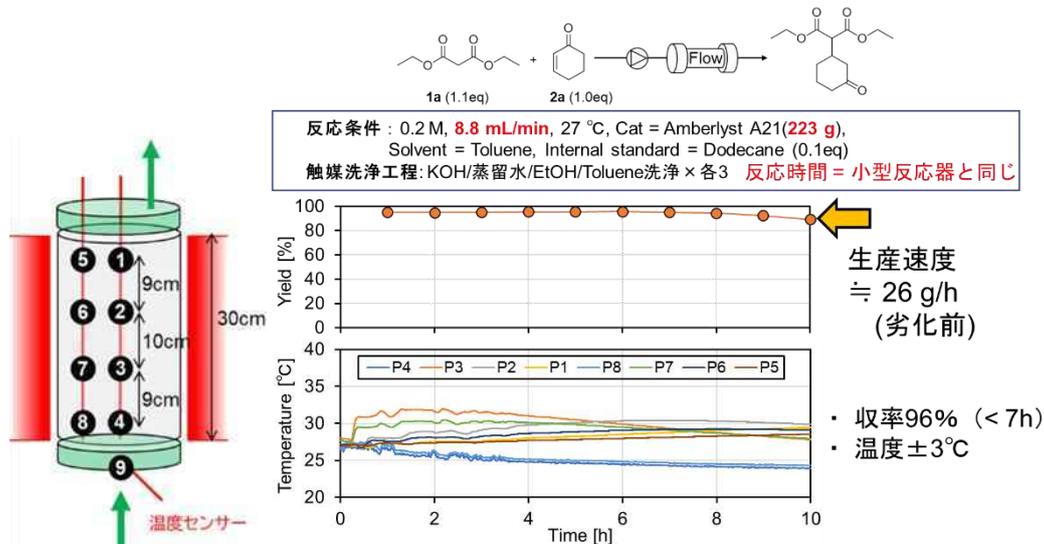


図 3.2.1.2-18 少量生産用反応器モジュールを用いた 1,4-付加反応の評価

表 3.2.1.2-2 小型反応器と少量生産用反応器の比較

モデル反応	装置	Cat [g]	F [mL/min]	Cat/F [g min/mL]	Yield [%]	Prd rate [g/h]	STY [g/h/g-cat]
1,4付加 @27°C	小型	5	0.2	25	95	0.6	0.12
	少生 30cm	223	8.8	25	95	26	0.12
アルドール 縮合@60°C	小型	5	0.15	33	79	0.2	0.033
	少生 30cm	223	6.7	33	84	8	0.035
アミド化 @160°C	小型	6	0.1	60	91	0.3	0.047
	少生 30cm	245	4.1	60	91	11	0.047

(e) アルドール縮合反応における速度定数と活性化エネルギーの取得

上述のように、少量生産用反応器モジュールを用いてアルドール縮合反応を評価したところ、2°Cほど内部温度上昇が観測された。そのため、さらなるスケールアップにおいては、温度上昇の事前推定が重要な検討項目になる。そこで、反応器内部の温度分布のシミュレーションに必要な速度定数と活性化エネルギーの算出を行った。また、フロー法とバッチ法の反応様式の違いを議論するために、バッチ反応においても同様の速度定数と活性化エネルギーの算出を行った。バッチ反応器を用いて評価した結果を図 3.2.1.2-19 に示す。基質濃度 0.05 M を一定のまま、反応温度 (40/50/60°C) と触媒使用量 (2/5/10 g) を変化させて速度定数を算出した。またアレニウスプロットより、活性化エネルギーを算出した。反応温度上昇に伴い、速度定数 K が向上した。活性化エネルギー E_a は 55.6 kJ/mol と算出された。

続いて、フロー反応における速度定数と活性化エネルギーの算出を行った (図 3.2.1.2-20)。基質濃度 0.05 M と触媒重量 5 g を一定のまま、反応温度 (40/50/60°C) と基質溶液の

流通速度（1.0/2.0/3.5/5.0 mL/min）を変化させた。活性化エネルギーEaは48.1 kJ/molであり、バッチ反応とさほど変わらない結果になった。このことから、バッチ反応とフロー反応では、本質的には同質の反応が進行していると言える。一方で、フロー法における速度定数Kは、バッチ法の5.1-5.9倍になり、フロー反応の優位性が示された。

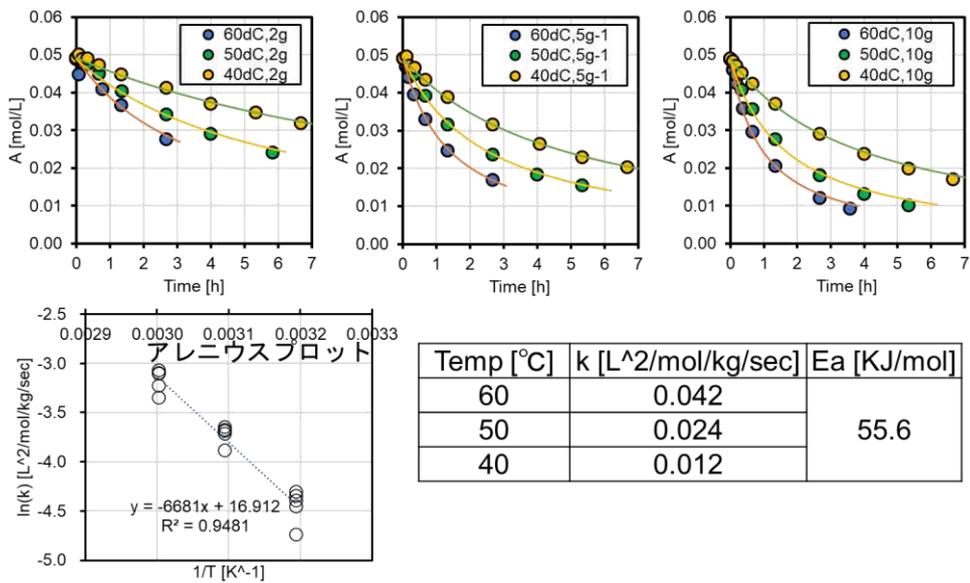


図 3.2.1.2-19 バッチ法を用いてアルドール縮合反応を評価した結果

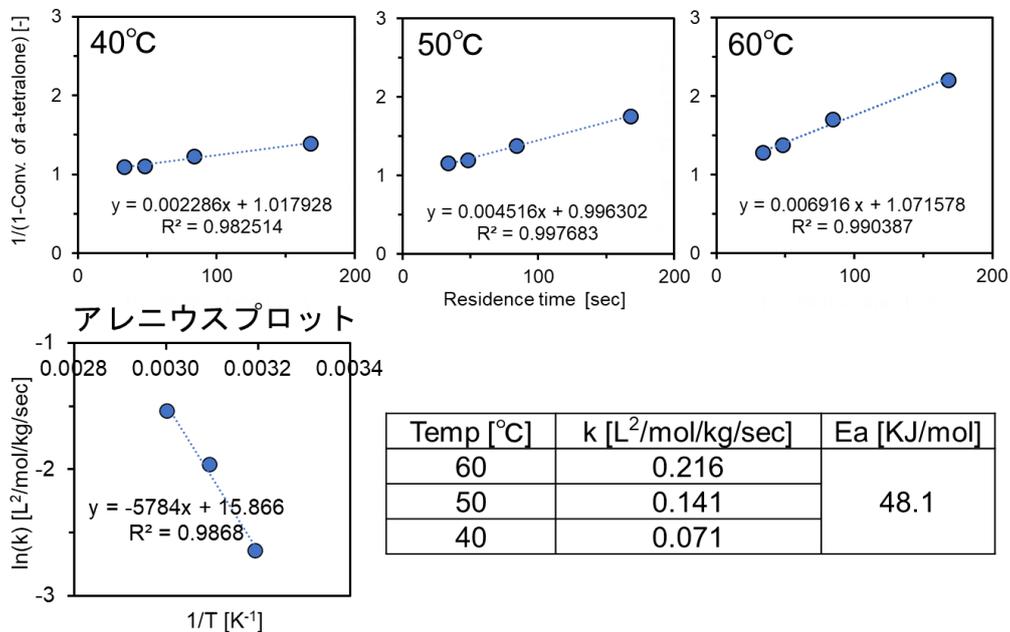


図 3.2.1.2-20 小型フロー反応器を用いてアルドール縮合反応を評価した結果

(f) 熱収支に基づいた反応器サイズの簡易決定法の提案

反応器内の温度は反応による発熱（吸熱）と熱伝達による除熱（加熱）のバランスによ

って決定される。例えば反応が原料 A の一次反応である場合、単位体積当りの発熱速度は以下の式で表せる。

$$1. \quad Q_r = k \rho_b C_{A0} (-\Delta H_A) = k \rho_b C_{A0} \left(\frac{\rho_f c_{pm,f} \Delta T_{ad}}{C_{A0}} \right) = k \rho_b \rho_f c_{pm,f} \Delta T_{ad} \quad (1)$$

ここで、 k は触媒重量あたりの反応速度定数、 C_{A0} は原料 A の濃度、 ΔH_A は原料 A 基準の反応エンタルピー、 ρ_b は触媒充填密度、 ρ_f は反応流体の密度、 $c_{pm,f}$ は反応流体の比熱を表す。 ΔT_{ad} は断熱反応器で原料 A が完全に反応した場合の温度変化を表しており、 C_{A0} や ΔH_A によって変化するが、反応系と条件が与えられれば計算できるパラメータである。次に伝熱速度は

$$Q_t = \alpha \frac{\kappa (T_{center} - T_{wall})}{(D/2)^2} = 4\alpha \frac{\kappa \Delta T_{max}}{D^2} \quad (2)$$

で概算できる。ここで、 T_{center} は反応器中心温度、 T_{wall} は反応器内壁温度、 D は反応器内径、 κ は反応流体と触媒の平均熱伝導度を表す。最も温度変化が大きいのは反応器の中心であり、今回想定するアルミブロックによる加熱方法では反応器内壁温度と外壁の温度はほぼ等しいと考えられるため、 ΔT_{max} は制御したい反応温度と反応器内の温度の差の最大値と考えることができる。 α は比例定数であり、上式は熱伝達速度が最大温度差に比例し、管内径の二乗に反比例することになる。熱伝達が伝導伝熱のみであれば厳密に成り立つが、対流伝熱などが起こる場合は厳密には成立しない。しかし、伝導伝熱以外の熱伝達があれば、その分伝熱速度が増加するので、伝導伝熱のみを考慮した式(2)を用いることは最も余裕を持った設計法といえる。

反応器内の温度を所定の範囲内で保持するためには、熱伝達速度が熱生成速度を上回る、すなわち $Q_r < Q_t$ の条件が成立すればよい。式(1)と(2)を変形すると

$$\alpha \frac{\Delta T_{max}}{\Delta T_{ad}} > \frac{k \rho_b \rho_f c_{pm,f} D^2}{4\kappa} = \beta \quad (3)$$

となる。反応速度と伝熱速度の比である無次元数 β と実際の温度変化の最大値 ΔT_{max} から定数 α が得られれば上式による推算が妥当であり、温度変化を所定の範囲に抑制できる反応器のサイズ D が得られる。反応器パラメータ (D 、 ρ_b)、反応パラメータ (C_{A0} 、 T 、 k 、 ΔH_A)、流体物性パラメータ (κ 、 $c_{pm,f}$ 、 ρ_f) を変化させ、CFD シミュレーションにより β と ΔT_{max} の関係を検討した。

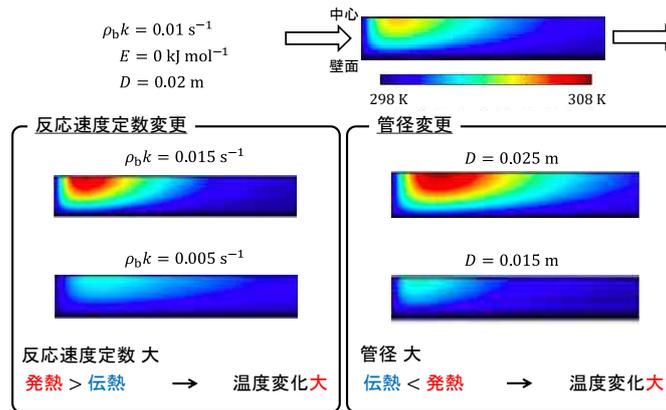


図 3.2.1.2-21 反応器内温度分布の計算例

図 3.2.1.2-21 に CFD シミュレーションの結果の一例を示す。図より k や D を変化させた場合は反応器内の温度分布が大きく変化することが分かる。図 3.2.1.2-22 に得られた β と ΔT_{\max} の関係を示す。図より種々のパラメータを変化させた場合でも β と ΔT_{\max} の間に線形関係が成立しており、式(3)の妥当性が示された。また、図より比例定数 $\alpha=5.35$ が得られた。ただし、図 3.2.1.2-22 は活性化エネルギーを考慮しない、すなわち発熱にともなって反応速度が変化しない場合の結果である。この場合の発熱速度は反応器入口において最大となる。しかし、活性化エネルギーを考慮する場合、発熱反応では温度変化にともなって k が増加し、発熱速度が増加する。そこで、許容する温度変化 ΔT_{\max} をあらかじめ決定し、最大温度における k から β を計算した。結果を図 3.2.1.2-23 に示す。図より最大温度における k から β を計算した場合には図 3.2.1.2-22 と同様に比例定数 $\alpha=5.35$ で β と ΔT_{\max} の間に線形関係が成立することを明らかにした。

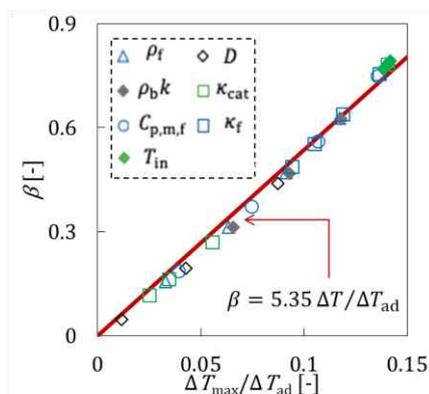


図 3.2.1.2-22 β と ΔT_{\max} の関係
(活性化エネルギー = 0)

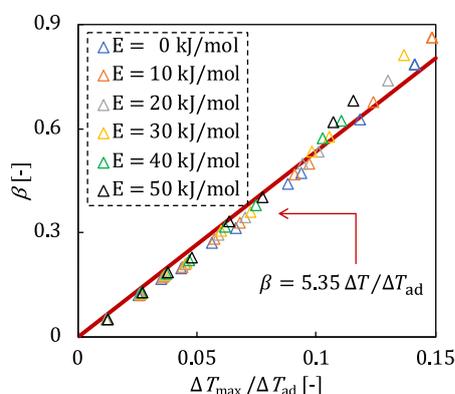


図 3.2.1.2-23 β と ΔT_{\max} の関係
(活性化エネルギーを考慮)

$\alpha=5.35$ を用いると目的の温度変化に抑制できる反応器径 D を計算することが可能となる。例えば $\Delta T_{\text{ad}}=48 \text{ K}$ の反応系において温度変化を 10 K 以内に抑制するには

$$D < \sqrt{\frac{21.4 \frac{\Delta T_{\max}}{\Delta T_{\text{ad}}} \kappa}{k_{\max} \rho_b \rho_f c_{\text{pm},f}}} = \sqrt{\frac{4.46 \kappa}{k_{\max} \rho_b \rho_f c_{\text{pm},f}}} \quad (4)$$

となる範囲の D を有する反応器を用いればよい。CFD シミュレーションによりの活性化エネルギーを有する反応系でも本提案法により十分に温度変化を抑制できることを確認した。また、本プロジェクトで対象としている反応系であるアルドール縮合反応について本設計法を適用した結果、11 mm 以下の反応器であれば温度変化を 1 K 以内に抑制できることが推定され、実験結果からその妥当性を検証した。なお、反応器径が固定されているのであれば、

$$k_{\max} \rho_b \Delta T_{\text{ad}} < \frac{21.4 \kappa D^2 \Delta T_{\max}}{\rho_f c_{\text{pm},f}} \quad (5)$$

の範囲に反応条件（温度、濃度）あるいは触媒充填密度を調整することで所定の範囲内に温度変化を抑制可能である。

（g）熱移動を促進させるための触媒の充填方法、フィンの設置法の検討

上記（f）において提案した反応器設計法は発熱速度が最も大きい部分に合わせて伝熱速度を調整するものである。通常の反応であれば反応速度は濃度が高いほど大きくなり、発熱速度も大きくなるので、反応器の入口付近の発熱速度に合わせて反応器を設計することになる。しかし、反応器の後部になると濃度の低下により反応速度が小さくなるので、入口付近での設計した反応器サイズではオーバースペックとなる。そこで、反応速度を反応器内で均一とすることで発熱速度も反応器全体で均一化することを検討した。反応速度の均一化は濃度の低下に合わせて触媒充填密度を増加させることで実現できる。反応率が同じでも平均化した反応速度は、反応速度を均一化しない場合の反応速度の最大値よりも大きく減少するため、より大きいサイズの反応器でも温度変化を抑制することが可能となる。一次反応であれば触媒充填密度を反応器長さ方向 z に対して下式

$$\rho_b(z) = \frac{1}{k} \left(\frac{C_{A0}}{R_0} - \frac{z}{u} \right) \quad (6)$$

のように変化させると反応速度を R_0 に保つことができる。 R_0 は目標の反応率と原料濃度および必要な反応時間から容易に計算することができる。 u は流速であり必要な反応時間と反応器の長さから決定できる。図 3.2.1.2-24 に反応器内の反応速度分布と温度分布に対する触媒充填方法の影響を示す。図より式(6)の密度分布で触媒を充填した場合は温度変化が大きく抑制できることが分かる。このとき、温度変化は触媒充填密度を均一とした場合の 52.4% となっており、これは β の値も同様に減少したことを意味しており、反応器サイズを 1.38 倍しても同様の範囲内で温度変化を抑制できることを示している。ただし、実際には触媒充填密度を関数状に変化させることは困難である。そこで、触媒層をいくつかのブロックに分けて触媒を充填した場合でも同様の効果が得られることを確認している。

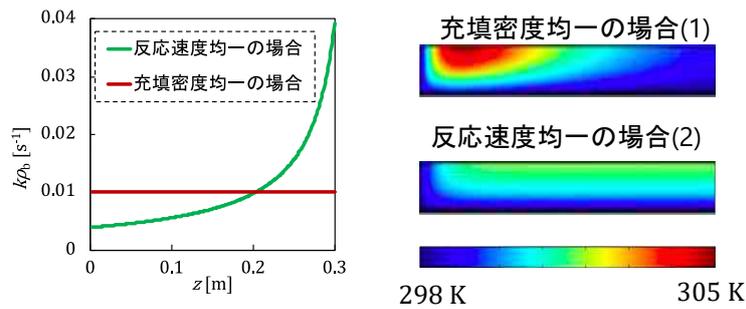


図 3.2.1.2-24 温度分布に対する反応速度均一化の影響

次にフィンの設置による伝熱速度の増加について検討した。イオン交換樹脂などポリマーを基材とする触媒に用いた場合は熱伝導度 κ が非常に小さいため、 β の値が大きくなり温度変化の抑制が困難となる。そのため、反応器内に熱伝導度の高い金属フィンを入れて熱伝導度 κ を増加させることが有効である。触媒、反応流体、金属フィンの体積分率によって平均化した熱伝導度 κ を式(3)に適用することでフィンを設置した場合の反応器径も推算可能である。

先述の通り (f) で提案した設計法は伝導伝熱のみを考慮した安全な設計法である。触媒充填方法を工夫して反応器半径方向に対流を促進することが可能であれば伝熱が促進されてより大きなサイズあるいは発熱速度が大きい場合でも温度変化を抑制することができる。そこで、触媒の設置方法が温度変化に及ぼす影響を CFD シミュレーションにより検討した。主なシミュレーション条件を図 3.2.1.2-25 に示す。充填法 1 では隣り合う担体の中間に上層の担体を積み重ねていく方式³⁾を採用し、充填法 2 では担体の真上に上層の担体を積み重ねていく方式を採用した。充填法 1 では、担体サイズに対する管内径の比 $N=4, 8$ の 2 種類の場合について検討した。なお、担体の材質はアルミナとし、その粒径は 10 mm と設定したが、触媒同士の重なり合いを防ぐために担体体積を 95% に縮小した上でシミュレーションを行った。触媒反応による反応熱を模擬するために担体表面に 30 kW/m^2 の熱流束を与え、充填層内での流体の速度分布及び温度分布を評価した。

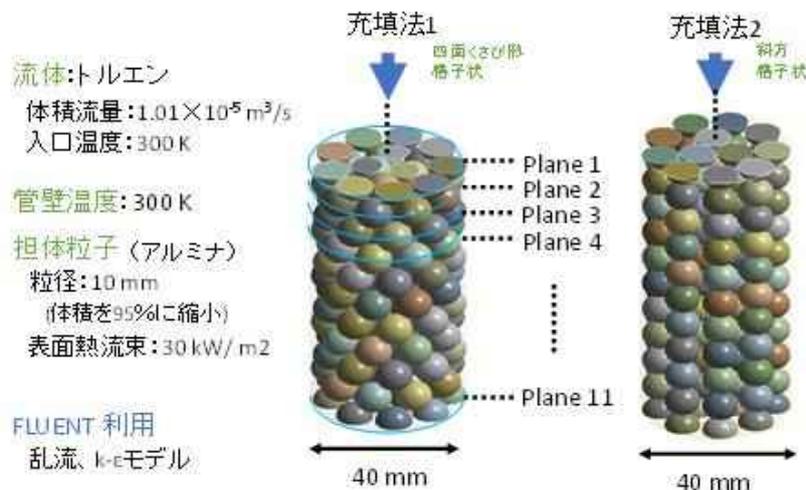


図 3.2.1.2-25 CFD シミュレーション条件および充填法 ($N=4$)

シミュレーション結果を図 3.2.1.2-26、-27 に示す。図 3.2.1.2-26 (左) は軸を通る断面での速度分布である。また、各充填法について軸に垂直な断面 (Plane 1~11) を等間隔で作成し、断面 6 (Plane 6) における軸に垂直な方向の速度ベクトルを図 3.2.1.2-26 (右) に、各断面における温度の分散を計算した結果を図 3.2.1.2-27 (左) に、断面 6 (Plane 6) における温度分布を図 3.2.1.2-27 (右) に示す。

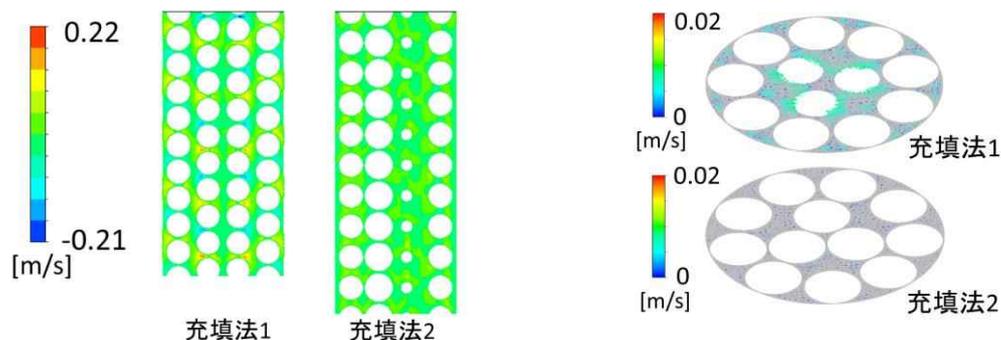


図 3.2.1.2-26 速度分布 (左) と断面 6 での速度ベクトル (右)

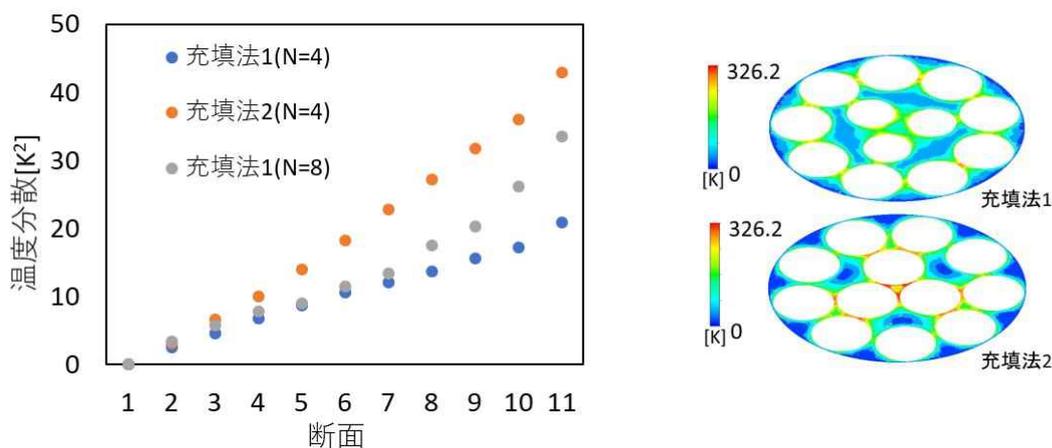


図 3.2.1.2-27 断面毎の温度の分散 (左) と断面 6 での温度分布 (右)

図 3.2.1.2-27 (左) より、全ての断面で充填法 2 より充填法 1 の温度の分散が小さく、 $N = 8$ の場合より $N = 4$ の場合の方が温度の分散が小さいことがわかる。温度の分散が小さい、即ち、温度が一様に近いほうが反応にとって望ましいという報告⁴⁾に従うと、充填法 2 より充填法 1 のほうが、また N が小さい方が優れた反応成績を示すと予想されるが、温度の分散を更に小さくする設計条件の検討が必要であることも示唆された。このような結果が得られた要因として、充填層部における流動の違いが挙げられる。図 3.2.1.2-25 より、充填法 2 の場合、速度は全体的に均一であるが、充填法 1 の場合、軸付近の担体間で、軸に垂直な方向の速度成分が大きくなっていることが読み取れる。この流れが熱伝達を促進し、温度の分散を小さくすることに寄与していると考えられる。

以上より簡易設計法に加え、触媒充填方法を最適化することでより生産性の高い精密連

続合成反応モジュールの開発できることが示唆された。

(h) 恒温槽評価

固体触媒反応は温度と活性化エネルギーに依存するため、多くの場合は 500℃以上の高温域で実施されることが多いが、本研究で用いられる固体触媒によるフロー反応では、高温側は最大 200℃程度、低温側は最低 -30℃程度の温度域による精密化学反応をターゲットとしている。一相系反応では吸熱反応または低温による選択的反応、二相系反応では水素化反応に代表される大きな発熱を伴う反応を想定している。種々構造を検討した結果から、恒温槽を試作し、温度分布性能の評価を行った。

温度制御の評価は、長さ 100 mm の恒温槽と反応器で実施した。反応器内に SUS ワイヤークット粉を充填し無送液状態で反応器内温度の分布を測定し評価した。測定用の温度センサーは、加熱ブロック表面と反応器内部に配置し、それぞれ容器上端から 1 cm, 5 cm, 9 cm の位置に測定点を有している (図 3.2.1.2-29)。

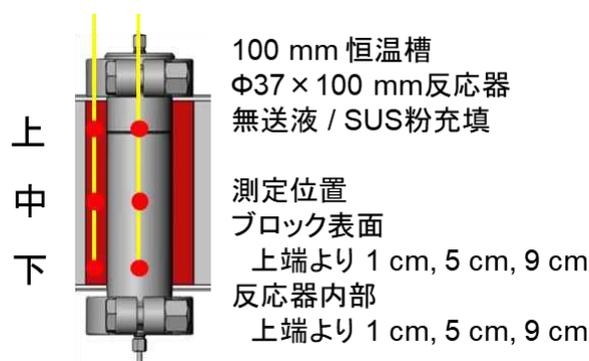


図 3.2.1.2-29 温度測定点の位置

設定 200℃時のブロック表面の温度分布を測定した。温調開始後 10 min, 20 min, 30 min 経過時点のブロック表面センサー上/中/下 3 点の温度をプロットしたものを図 3.2.1.2-30 に示す。各ラインが直線であるほど、上下方向の温度分布が均一であると言えるが、このグラフからブロック表面は、均一に制御できていることが確認できる。次に反応器内部の温度分布であるが、50℃、100℃、150℃、200℃にそれぞれ恒温槽温度を設定したとき、温度安定時の上/中/下 3 点の温度を測定した。図 3.2.1.2-31 では、各温度での分布を比較しやすくするため、温度のプロットではなく、設定温度との差でプロットしている。結果、上端と下端の温度が低下し、設定温度が高くなるにつれて、この傾向が大きくなることが確認できた。50℃設定では、上下方向の温度ムラは 3℃以内であるが、200℃設定では 20℃程度生じていることが確認できた。反応器内部には大きな温度ムラが生じており、この点の改善は二次試作において実施することとした。

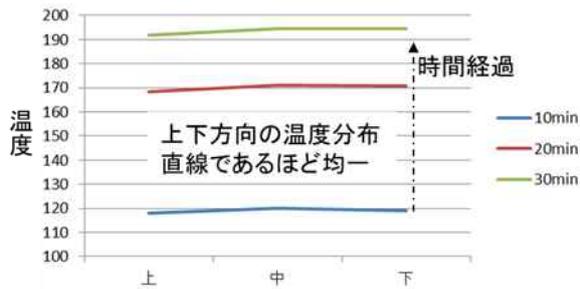


図 3.2.1.2-30 ブロック表面温度

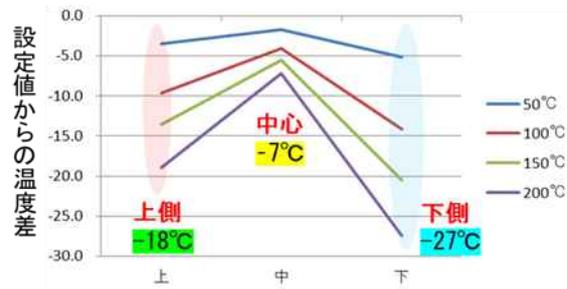


図 3.2.1.2-31 反応器内部温度差

(i) 一相系反応器モジュール 二次試作

二次試作では、一次試作機の評価により見出された課題の解決し反応器内の温度調節精度 $\pm 10^{\circ}\text{C}$ するとともに、低温側温度領域の目標 -30°C の達成も目指す。加えて、使い勝手の改善、将来の連結反応での運用を想定したモジュール構造の最適化を行った。二次試作モジュールのイメージ図を下記に示す (図 3.2.1.2-32)。

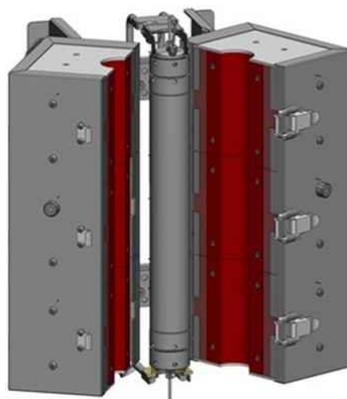


図 3.2.1.2-32 二次試作機 恒温槽部外観イメージ

温調ブロックの基本構造は一次試作を踏襲している。二次試作では低温側目標値 -30°C 達成のため、電子冷却を採用している。

低温仕様、高温仕様をそれぞれ長さ 100 mm と 300 mm の計 4 機種を製作した。300 mm 仕様の実機写真を図 3.2.1.2-35 に示す。右の写真は、恒温槽を開いた状態で、反応器を設置したものである。恒温槽のみをスタンドに配置したシンプルな設計としており、ポンプ等の機材と接続しやすい構成となっている。制御ボックスは別置きとしている。



図 3.2.1.2-35 300mm 仕様 実機写真

これら試作機を用いて温度性能の評価を行った。各反応器内にアルミナ粉を充填し無送液状態で、恒温槽を任意の温度に設定し、恒温槽温度が安定したときの反応器内の温度分布を測定した。測定点は、100 mm の場合は、容器下端から 1 cm, 5 cm, 9 cm の 3 点、300 mm の場合は、容器下端から 1 cm, 8 cm, 15 cm, 22 cm, 29 cm の 5 点を測定した。低温仕様 100 mm の計測結果を図 3.2.1.2-36 に示す。3 点を結んだ線が直線であるほど温度分布が均一と言えるが、各設定温度において直線を示し、温度分布がほぼ均一であることが確認できた。恒温槽設定 -40°C で内部温度は -35°C まで到達した。

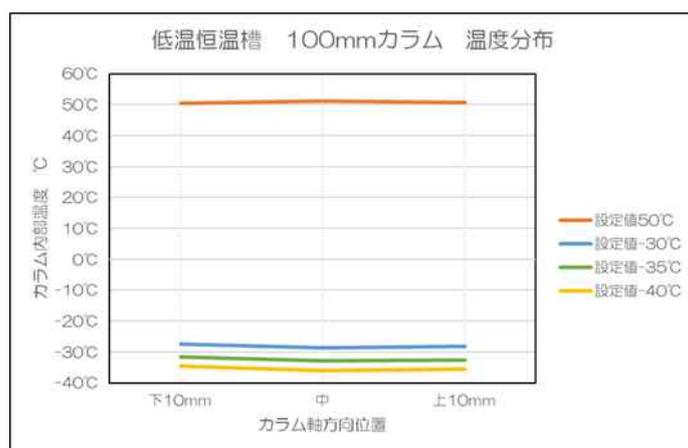


図 3.2.1.2-36 100mm 低温仕様 温度分布

低温仕様 300 mm の計測結果を図 3.2.1.2-37 に示す。低温設定時に両端の温度が中心付近に比べて $2\sim 5^{\circ}\text{C}$ 程度高い値を示しているが、中心付近はほぼ均一であることが確認できた。

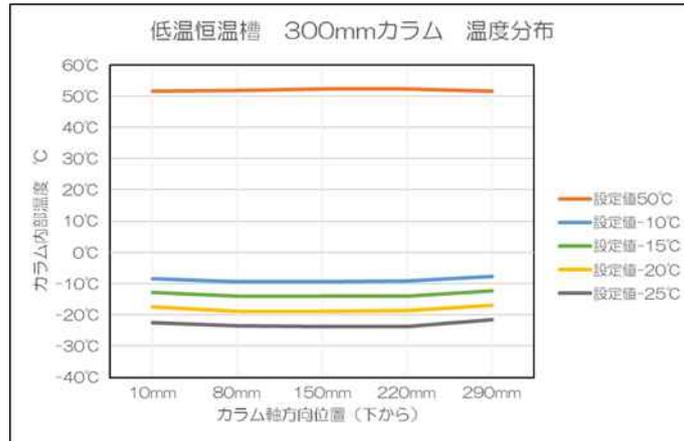


図 3.2.1.2-37 300mm 低温仕様 温度分布

高温仕様 100 mm の計測結果を図 3.2.1.2-38 に示す。一次試作において 20°C と大きな温度分布が出ていたが、200°C 設定において、温度分布は 3°C と大幅に改善できた。

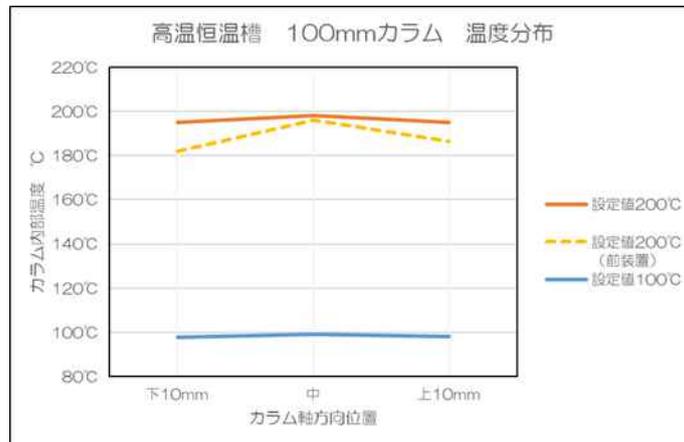


図 3.2.1.2-38 100mm 高温仕様 温度分布

高温仕様 300 mm の計測結果を図 3.2.1.2-39 に示す。100°C 設定では、ほぼ均一であったが、200°C 設定では、上端と下端に温度低下がみられ、温度分布は 7°C（上端）であった。

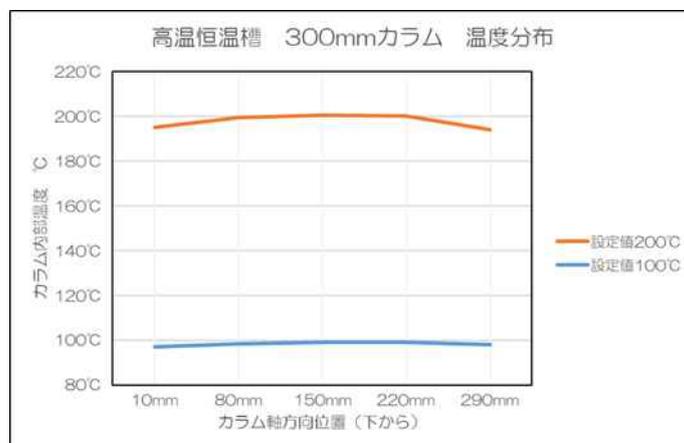


図 3.2.1.2-39 300mm 高温仕様 温度分布

以上のように、二次試作では、反応器内部の上下温度分布をほぼ均一（最大差 7°C）に制御することができた。

（j）反応器のフィルター構造

非公開につき削除

（2）二相系反応器モジュールの開発

二相系反応器モジュールは、液相と気相と固体触媒、または有機相と水相と固体触媒の反応系に用いるが、それらの混合系の関する流体制御について検討を行う。反応容器と反応温度の管理は、一相系反応器モジュールの要素を使うため、本項目では、主に反応器に設置搭載可能な二相系混合機構の設計を行う。最終的には、送液ポンプや、送ガス機構、相分離機構を搭載した二相系の少量生産用反応器モジュールを設計する。二相系反応において、効率の良い反応結果を得るためには、反応器に充填された固体触媒相へ各相を均一に効率よく分散させながら導入する必要がある。

（a）気液二相系向け スプレーノズル試作検討

気-液二相系反応では、図 3.2.1.2-41 に示すような二重管を用いた導入機構を採用している。反応器内は固体触媒と気相で満たされた状態となっており、液相は触媒層の直上に配置された配管から滴下される。反応器内径が大きくなると、触媒層の直径に対して、配管出口径が小さくなるため、触媒層への拡散効率が低下し、上部が反応に使用されないことが起こりうる。そこで液相出口配管部の分散を改善するスプレー機構の検討を行った。

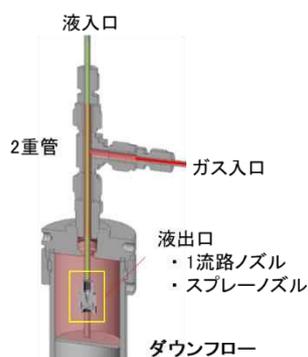


図 3.2.1.2-41 気液二相系反応器導入部

分散状況を視覚化するため、吸水スポンジ上、高さ 5 cm の位置にノズル出口を配置して液体（水）を流量 50 mL/min にて送液し、吸水スポンジへの水の染み込み方を確認した。ノズル出口には、何も取り付けない一流路ノズルの場合とスプレー機構を取り付けた場合の 2 通りを検証した。一流路ノズルの場合は、配管出口より一筋の液流がスポンジ面へ真っ直ぐ落下し、分散径は、ほぼ配管内径と同じ 2 ～ 3 mm であった。触媒層に浸透してからは外径方向への拡散は起こると考えられるが、上端に近いほど限定的となると考えられる。一方、スプレーノズルを取り付けた場合、分散径は 20 ～ 40 mm 程度まで広がることが確認できた（図 3.2.1.2-42）。しかしながら拡散径は、液体流量に依存し、スプレーノズ

ル部での圧力損失も生じた。以上、スプレー式は、流量等の運用上の制約があることから、モジュールへの採用は限定的と考えられる。

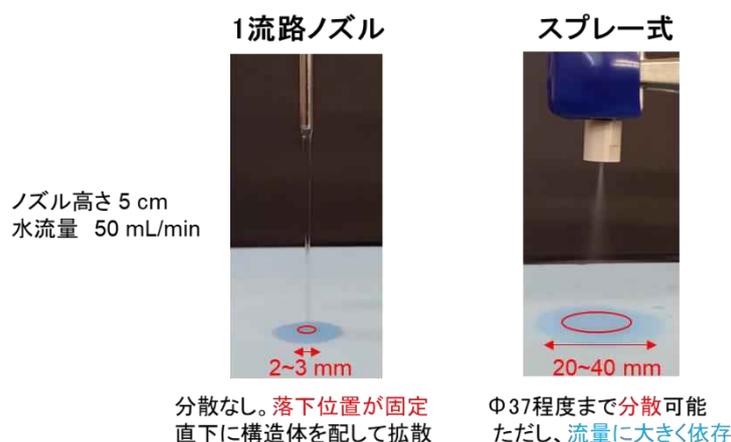


図 3.2.1.2-42 液ノズルの拡散状況

(b) 液液二相系向け 混合機構試作検討

液液二相系反応では、水相と有機相を触媒導入直前で分配混合する機構を検討する。触媒反応器内は、液密状態となるので、反応はアップフローで行うことになる(図 3.2.1.2-43)。触媒面に対して均等に分散でき、圧力負荷が小さく、各相流量を 10 ~ 20 mL/min に対応できる構造を検討した。

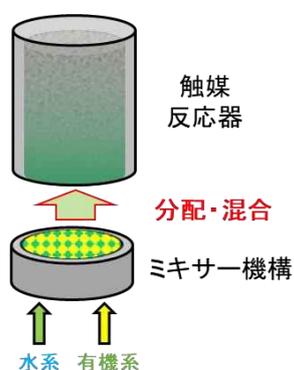


図 3.2.1.2-43 液液二相系混合機構

試作ミキサーにおいて、各相がミキサー面の広範囲から排出されることが確認できた。しかしながら、20 mL/min 程度の流量ではエマルジョンの形成は起こることはなく、出口部空間で会合が起きて、大きな液滴となることが分った。また、気液二相系への展開も検討している。本構造は、汎用的な混合構造として実液試験で性能を評価する予定である。

(c) 過酸化水素水を用いたアルコールの酸化反応（液-液二相系）の評価

二相系反応の候補として、反応・新触媒開発において見出された過酸化水素水によるベンジルアルコールの酸化反応⁵⁾のスケールアップ検討を行った。一相系反応器モジュール開発と同様に、本酸化反応における反応速度や活性化エネルギーを算出するために、小

型フロー反応装置を用いて反応評価を試みた。

シリカゲル (4.1 g) で希釈したプラチナブラック (17 mg) 触媒を充填したカラム内に、ベンジルアルコール溶媒で希釈した 0.05 M のターシャリーアミルアルコール溶液と 0.6 M 過酸化水素水をそれぞれ 0.4 mL/min の流速で流通させて反応を行った。その結果を図 3.2.1.2-51 に示す。触媒カラム内温度が 70°C の場合、反応転化率および生成物の収率がおよそ 20% 程度であった。触媒カラム内温度が低くなるにつれて、反応転化率と収率は低下する傾向にあった。各反応温度において、1 時間後には比較的安定した反応転化率および収率が得られた。このことから、本装置を用いて一定温度における反応速度定数と活性化エネルギーの取得が可能であると考えられる。今後、詳細な反応条件を設定し、本酸化反応の詳細なプロファイルを取得すべく実験を行っていく予定である。得られた反応パラメータを用いて、京都大学のグループと連携しながら反応シミュレーションを行い、少量生産用反応器モジュールへのスケールアップ実験へとつなげていく予定である。

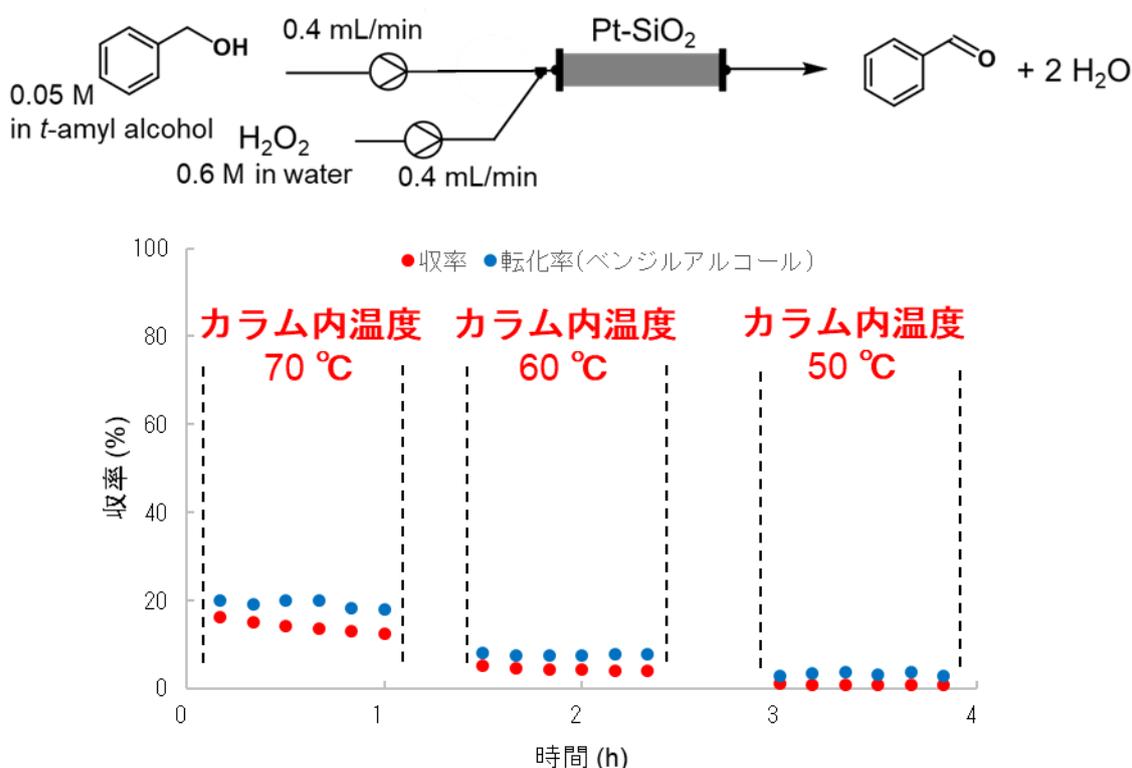


図 3.2.1.2-51 各温度における反応転化率と生成物の収率

また、反応中、プラチナブラック粒子がシリカゲル中にて流速方向に移動していることが目視で観察された。その理由として、プラチナブラック粒子の大きさがシリカゲル粒子の大きさと比べて極端に小さいためであると推察される。反応に関与する触媒がカラム内で移動することは、反応パラメータを取得する上で制約となるため、今後、圧縮成形等を用いて反応中にプラチナブラック粒子がシリカゲル内を移動しない工夫を検討する予定である。

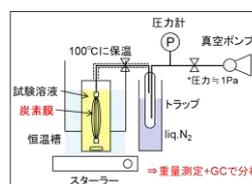
(3) 反応分離用モジュールの開発

本研究開発では、水やメタノール等の小分子が副生成物となり、生成物収率に熱力学的平衡による制約がある反応に対して、反応系内から副生成物を選択的に除去することで、平衡制約を打破して収率の向上が可能な反応分離用モジュールを開発する。少量生産用として汎用性の高い膜反応器としては、反応系内で生成する低濃度の水等を効率的に除去するために適した構成で、滞留時間／膜面積比が制御可能であるものを開発する必要がある。反応分離膜は連続操作による運転であることから、連続合成プロセスへの導入が容易である。平衡転化率の向上のみならず後段の分離工程の簡略化が可能であることから、反応分離用モジュールを用いることで、従来プロセスからの環境負荷低減、反応プロセスの省エネルギー化が可能である。反応分離膜の候補として、炭素膜の開発を産総研が担当し、ゼオライト膜の開発を再委託先の早稲田大学が担当して、それぞれ膜反応器を開発する。東京理化学器械では、(1)に記載の一相系反応器モジュール開発におけるモジュール設計をベースとして、反応分離膜を恒温槽へ搭載させる反応分離用モジュールの設計を行う。

(a) 反応分離用炭素膜の開発

反応分離用炭素膜の開発では、反応分離膜が適用可能な平衡反応の種類を検討するため、各種アルコール、カルボン酸、アミン等の基質に対して脱水性能を評価した。図 3.2.1.2-52 に評価条件と評価結果を示す。炭素膜は、比較的高い透過流束と優れた水選択性を発揮し、カルボン酸とアミンの両方に対して高い耐久性を有することが確認された。

<評価条件> 方式：浸透気化分離(PV)
供給液：50wt%水溶液
試験温度：75°C
分析：ガスクロマトグラフ(TCD)



有機溶剤	沸点 (°C)	供給側水濃度 (wt%)	透過流束 (g m ⁻² h ⁻¹)	分離係数	透過側水濃度 (wt%)
酢酸	118.2	50	1064	>10000	>99.9
プロピオン酸	140.8	50	1437	>10000	>99.9
ブチルアミン	78	50	1378	>10000	>99.9
イソペンチルアミン	140.8	50	2219	>10000	>99.9
エチレンジアミン	117	50	468	>10000	>99.9
モノエタノールアミン	170	50	773	>10000	>99.9
N-メチルピロリドン	204	50	2248	>10000	>99.9

図 3.2.1.2-52 高性能炭素膜のカルボン酸類およびアミン類の脱水性能評価

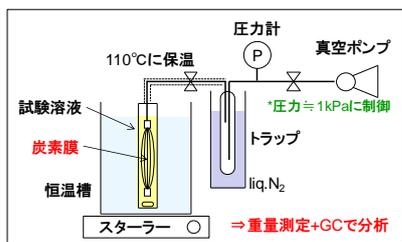
また、この炭素膜を用いたバッチ式での膜反応器によるエステル化反応試験を行った。図 3.2.1.2-53 に反応条件と反応結果を示す。透過液に微量の酢酸を検出したが、選択性は 10,000 以上であり、反応系から水を選択分離することで転化率を平衡転化率の 86%から 97%まで向上できることを確認した。



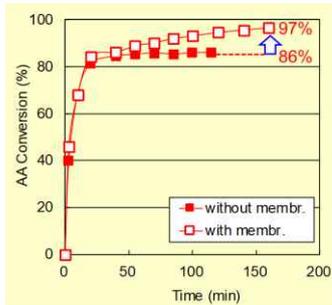
反応条件

- ◆ 触媒: *p*-トルエンスルホン酸 (5 mol%)
- ◆ 反応温度: 75°C
- ◆ 仕込み: AA:IB = 1:2 (モル比)

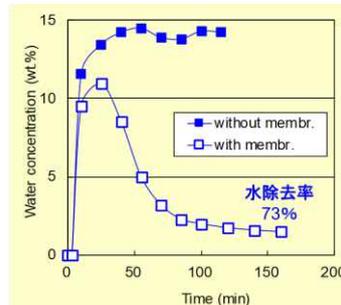
バッチ式反応装置



<酢酸の転化率>



<反応溶液中の水濃度>



- ✓ 異なる反応系でも、膜反応器の効果があることを確認
- ✓ 透過液に微量のAAを検出 (選択性>10000)

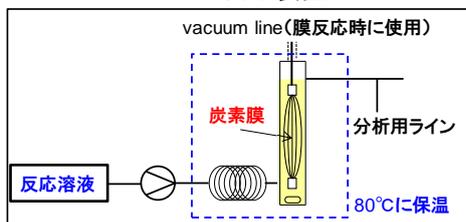
図 3.2.1.2-53 高性能炭素膜を用いたバッチ式膜反応器と膜反応結果

次いで、バッチ式からフロー式の膜反応器について検討を行った。まず、触媒として均一系の硫酸を用いて膜反応器によるエステル化反応試験を行った結果を図 3.2.1.2-54 に示す。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。

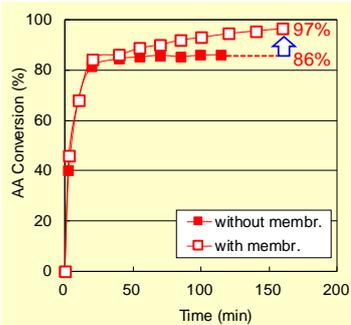
反応条件

- ◆ 触媒: 硫酸 (5 mol%)
- ◆ 反応温度: 75°C
- ◆ 仕込み: AA:IB = 1:2 (モル比)
- ◆ 送液速度: 1 mL/min

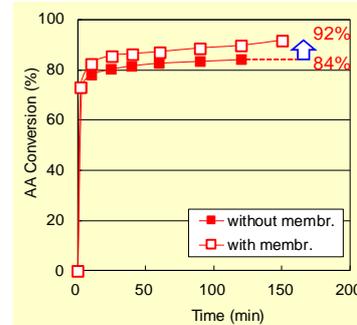
フロー式反応装置



<バッチ式>



<フロー式>



- ✓ フロー式でも、膜反応器の効果があることを確認
- ✓ 透過液は水のみ (水選択性>10000)

図 3.2.1.2-54 高性能炭素膜を用いたフロー式膜反応器と膜反応結果 (均一触媒)

開発した優れた水選択性を有する高性能炭素膜を用いて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。まず、反応器の形態として、A: 触媒+分離膜一体型 (プレ触媒層あり) と B: 触媒+分離膜分割型について同一条件でのエステル化反応を実施した。

B：分割型では反応液の循環が必要となるが、触媒と分離膜の制御が容易となるメリットを有する。反応の結果から、A：一体型の方が若干転化率が高いが、B：分割型でも平衡転化率を上回る転化率を達成できることが分かった。また、透過液は水以外検出されず、フロー型膜反応器においても炭素膜は優れた水選択性を有していることが確認された。

転化率のさらなる向上検討として、B：分割型膜反応器を用いて、膜本数および膜形状が反応成績に与える影響について検討を行った。①膜本数の増加では、膜 30 本から膜 100 本とした結果、脱水量の増加によって 420 分における転化率が 84%から 92%に向上することを明らかにした。また、膜面の送液効率を向上させた形状の膜を用いて反応を実施した結果、膜 30 本でも膜 100 本と同じ転化率を達成できることを見出した。

さらに、この形状で膜本数を 76 本に増加させた膜を用いて反応を実施した結果、反応時間 420 分において転化率を 94%まで増加させることに成功した。この時の透過成分は水のみであり、反応系から水を選択的に 95%以上除去して、目的のエステルを高効率に合成できることを明らかにした。

(b) 反応分離用ゼオライト膜の開発

反応分離用ゼオライト膜の開発では、複数種類のゼオライト膜を調製し、エステル反応条件下、有機酸の存在する酸性条件において安定した高い脱水選択性を有することを確認した。また、エタノールおよび酢酸を原料としてエステル化を行ったところ、膜反応器によって平衡転化率が 20%弱向上することを確認した。さらにゼオライト膜反応器のシミュレーションを構築し、実験結果とよく一致することも確認した。

モルデナイト型ゼオライト膜とそれを用いたフロー型酢酸エチル合成膜反応器の開発を行った。膜面積の異なる 2 種類の膜反応器を開発し、平衡転化率を超えることを実証するとともに、脱水率と転化率の関係を明らかにした。図 3.2.1.2-59 に開発したフロー型酢酸エチル合成膜反応器の模式図を示す。合成の諸条件を見直すことで、従来品 (6.28 cm²) と比較して、有効膜面積 4 倍(25.1 cm²)の筒状モルデナイト膜の開発に成功した。またそれに対応した膜モジュール開発を行った。図 3.2.1.2-60 に従来品および改良品の膜モジュールを示す。

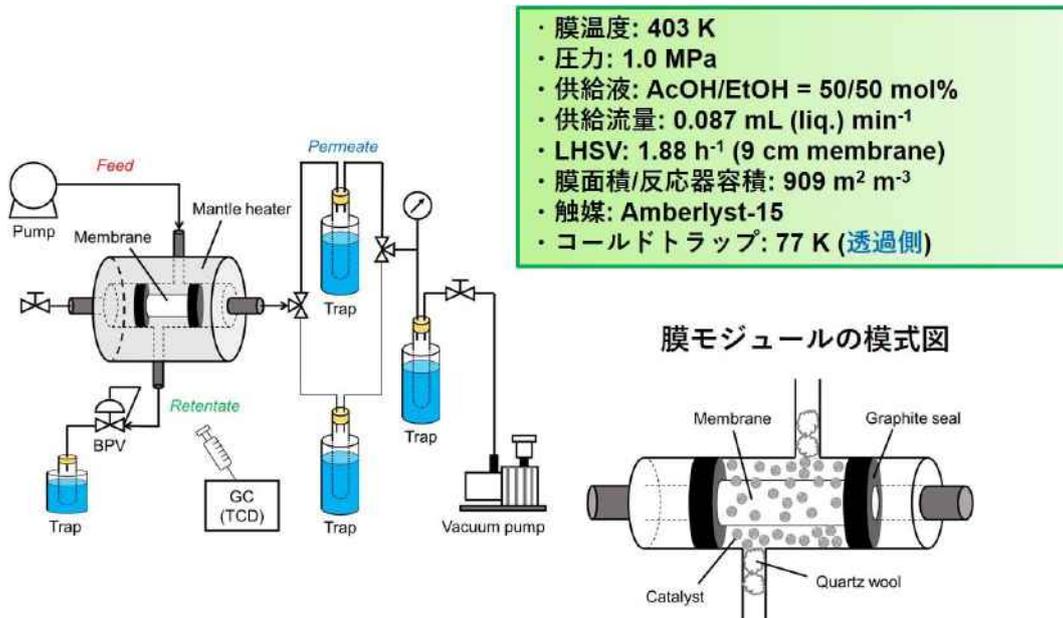


図 3.2.1.2-59 フロー型酢酸エチル合成膜反応器の模式図

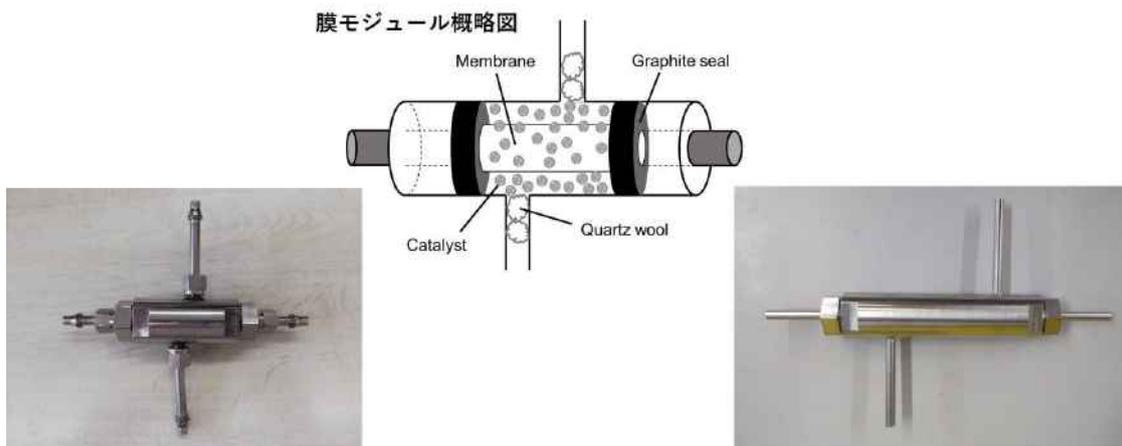


図 3.2.1.2-60 小面積用膜モジュール (6.28 cm²) と大面積用膜モジュール (25.1 cm²)

得られた大面積モルデナイト型ゼオライト膜を用いて、少量生産用スケール相当 (3.2 g/h) でフロー型酢酸エチル合成膜反応器を構築し、メンブレンリアクター試験を行った。試験条件は下記のとおりである。

膜温度： 403 K

原料： 酢酸／エタノール= 50／50 mol%

原料側圧力／透過側圧力= 0.98 MPa / 2 kPa

触媒： Amberlyst-15

大面積膜では、反応系内の水の大部分を除去することができ、酢酸エチル収率が熱力学的平衡 (約 68%) を大幅に超えて反応が進行することを確認した。

次に、高透過性脱水用ゼオライト膜を検討した。高透過性脱水用ゼオライト膜の合成においては、種結晶の純度（不純物相の有無）や結晶化後に行う有機構造規定剤除去のための焼成条件が膜の緻密性に大きな影響を与えることが明らかとなった。

種結晶の合成条件を変化させて調製した複数種類の種結晶を用いて高透過性脱水用ゼオライト膜を調製したところ、種結晶に含まれるわずかな不純物相によって緻密性が大きく影響を受けることが明らかとなった。そこで、不純物相の生成を抑えることを目的とし、種結晶合成時の条件の見直しを行った。その結果、種結晶合成に用いる前駆体ゲル中の水組成や攪拌・混合方法を適切に制御することが不純物相の形成を抑えることがわかった。このようにして不純物の生成を抑えた種結晶を用いて高透過性脱水用ゼオライト膜を合成したところ、高い再現性をもって緻密な膜が得られた。得られた膜を用いて、浸透気化分離試験（膜温度 343 K, 水/酢酸 = 50/50mol%）を行ったところ、高い水透過選択性を示した。

エステル交換反応膜反応器を想定し、高透過性脱水用ゼオライト膜を用いて、メタノール/イソプロピルアルコール浸透気化分離試験（膜温度 333 K, MeOH/IPA = 50/50mol%）を行った。高透過性脱水用ゼオライト膜は優れたメタノール透過選択性を示した。

(c) ゼオライト膜を用いた反応分離用フロー反応器の設計

ゼオライト膜反応分離膜を配し、外筒と膜管の間に固体触媒の充填が可能な分離膜反応器の小スケール試験機を設計した。外径 10 mm×長さ 100 mm の膜分離管を、室温+10℃～200℃の恒温条件で試験検討が可能である。試作した小型反応分離用フロー反応装置を図 3.2.1.2-63 に示す。内筒が分離膜管となり分離膜内側が、両端部にある減圧ラインと繋がっている。SUS 製外筒と膜管の間には、約 1.5 mm 幅の空間があり、おおよそ 1.5 mL の触媒を充填可能である。両端にはテフロン製フィルターがあり触媒の漏洩を防止する。



図 3.2.1.2-63 試作した小型反応分離用フロー反応器

分離膜管の代わりに、SUS 管を挿入し通液の試験を行った。減圧側を 200 hPa の真空ラインに接続、流路ラインに 背圧 1.0MPa をかけて溶媒を通液したところ、漏れなく運用可能であった。今後、実際の反応液と分離膜を用いて試験を行い、少量生産用反応分離モジュールを製作する予定である。

(4) モニタリング技術の開発

連続精密生産プロセスの反応制御を適切に行うために、反応状況を迅速に把握するモニタリング技術の開発を今年度から開始した。本研究開発では、反応物や生成物などの反応関与物質の変動を捉える蛍光スペクトル法によるオンライン迅速分析技術と、金属触媒反応の制御に関わり、かつ残留不純物となりうる触媒金属を早期検出する誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS)による高感度分析技術を開発するものである。

(a) 蛍光スペクトル法による化合物の迅速分析技術の開発

蛍光スペクトル法による反応関与物質の迅速分析技術については、蛍光活性を有する反応関与物質のオンライン迅速分析技術を開発している。今年度は、キシレン付加触媒反応のフロー反応系を対象として、反応液中に含まれる蛍光活性を有する反応物、目的生成物及び中間生成物の励起および蛍光特性の測定と解析を行い、各反応関与物質由来の蛍光スペクトルデータを得た。また、実際のフロー反応システムから反応液を経時的に採取し測定を行ったところ、目的生成物由来のスペクトル強度の減少が観測された。このような蛍光スペクトル及びその経時変化は、フロー反応のモニタリングの指標候補となりうると考えられた。今後は、フロー反応の反応物、中間生成物、目的生成物など反応関与物質の変動を迅速に捉えるために、オンライン測定システムを構築し、反応関与物質の変動測定法を検討する。

(b) 誘導結合プラズマ質量分析法による金属触媒の迅速分析技術の開発

反応制御に関わり反応液中の不純物となる金属触媒の迅速検出技術の開発については、反応液を誘導結合プラズマ質量分析(ICP-MS)装置へオンライン導入し、触媒金属の元素を迅速検出する手法を検討した。オンライン導入法は気化法および微小液滴化法を検討した。気化法はPt/Cを触媒としたフロー水素添加反応の試料条件での検討を行った結果、反応液試料中の10ppbレベルの白金の迅速検出に成功した。次に微小液滴化法について検討した。試料使用量を約0.0001倍に低減した微小液滴にしてICP-MS装置へ直接導入することで、試料溶液中の10ppbレベルの白金を検出可能にした。今後は、反応液のオンライン導入法の検討を進め、触媒反応システムの反応液のオンライン測定装置開発と、反応液試料や元素への適用性の検討を進める。

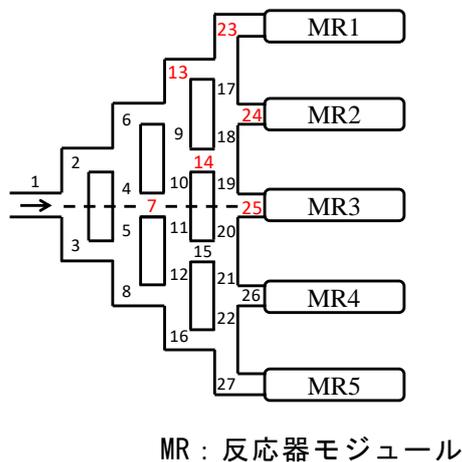
(5) スケールアップ検討

単一の反応器モジュール(MR)を対象とした実験・モデリング・シミュレーション・最適化に加えて、MRを二次元方向や三次元方向に並列化する「ナンバリングアップ」により、生産量を増加させるスケールアップ方法について検討した。各MRを計測し制御することは非現実的であると考え、装置・プロセス構造の中に計測・制御の機能を組み込み、少ない計測・制御器を用いた流体分配制御、状態推定・監視手法の開発に取り組んだ。

(a) 並列プロセスの流体分配制御と閉塞監視

4器以上の均相流れのMRを並列化したプロセスを対象とし、図3.2.1.2-68に示すよう

な分合式流体分配装置を用いて、流体分配制御や閉塞監視を行う手法を開発した。分合式流体分配装置の特徴は、3つ以上の分流点と1つ以上の合流点を有している点であり、MRの並列数よりも少ない計測機器数で、閉塞したMRを特定する事が可能となる。閉塞診断には図3.2.1.2-69に示す流量変化量図（MRの並列数が5の場合）を用いる。縦軸と横軸は、流体分配装置中の流量計を設置した2つの流路における、正常時と閉塞時の流量の差（流量変化量）である。あるMRが閉塞した際の、2つの流路での流量変化量の比（流量変化量ベクトルの傾き）が閉塞したMRによって固有のものである為、閉塞したMRの特定が可能になる。閉塞診断では、異なるMRが閉塞した際の流量変化量ベクトルが識別可能である事が重要なので、流量変化量ベクトルのなす角 θ の大きさが閉塞診断性能を表わす指標となる。そこで、MRの並列数、流体分配構造、利用可能なセンサー数が与えられたとき、正常時に等流量分配を達成し、異常時にその検出性能を最大化するように、流体分配装置の流路抵抗およびセンサー位置を導出する設計問題を組合せ最適化問題として定式化した。図3.2.1.2-68の場合の定式化を式(1)～(9)に示す。流体分配装置は、図3.2.1.2-68中の番号1～27の流路によって構成されるとする。



MR：反応器モジュール

図 3.2.1.2-68 流体分配装置

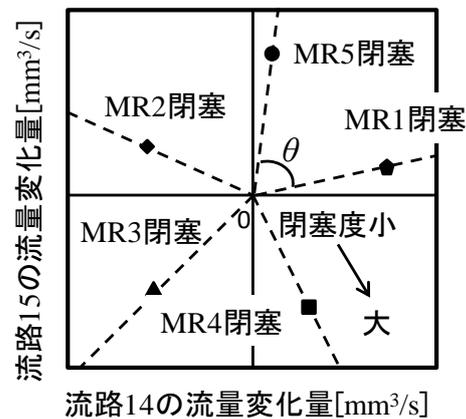


図 3.2.1.2-69 流量変化量図

$$\min_{r,(m,n)} \max_{p_1,p_2} \cos\theta_{(m,n),p_1,p_2} \quad (1)$$

$$\cos\theta_{(m,n),p_1,p_2} = \frac{\mathbf{VF}_{(m,n)p_1} \cdot \mathbf{VF}_{(m,n)p_2}}{|\mathbf{VF}_{(m,n)p_1}| |\mathbf{VF}_{(m,n)p_2}|} \quad (2)$$

$$\mathbf{VF}_{(m,n)p_1} = \begin{pmatrix} v_{m,p_1} - v_{m,0} \\ v_{n,p_1} - v_{n,0} \end{pmatrix} \quad (3)$$

$$\text{s. t.} \quad \sum_{i=23}^{27} |V_0 - v_{i,0}| \leq f_U \quad (4)$$

$$\sum_{\substack{i,j=1 \\ i \neq j}}^5 |V_0 - v_{i+22,j}| \leq F_U \quad (5)$$

$$r_L \leq r_i \leq r_U \quad (6)$$

$$|\mathbf{VF}_{(m,n)p_1}| \geq VF_L \quad (7)$$

$$\Delta P_{tot} = \text{const} \quad (8)$$

$$g = 0$$

(9)

目的関数である式(1)は、流路抵抗 r とセンサー位置 m, n を設計変数として、流量変化量図中の流量変化量ベクトルのなす角 θ の最小のものを最大化するということを示す。 p_1, p_2 は閉塞した MR を表わす。式(1)は式(2)のように式(3)で定義される流量変化量ベクトル VF で表わされる。 v_{m,p_1} は、MR p_1 が閉塞した際の、流量計を設置した流路 m の流量を示し、添え字 0 は全ての MR が正常であることを示す。式(4)は正常時での、MR 入口流量 $v_{i,0}$ の所定の流量 V_0 からのずれの和の上限制約、式(5)は、MR 閉塞時における正常 MR の所定の流量からのずれの上限制約、式(6)は流路抵抗の上下限制約、式(7)は流量変化量ベクトルの大きさの下限制約、式(8)は、分配装置入口と出口間の圧力損失を一定とする制約である。式(9)は物質収支・圧力損失バランス式を表わし、流路抵抗が与えられた時に、この式に基づいて各流路の流量が計算される。

(b) 並列多段プロセスの流体分配制御と閉塞診断

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、(a)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段混合系における構造(図3.2.1.2-73参照、S×M構造と呼ぶ)を例に説明する。この場合、閉塞MRの並列ラインに加えて流れ方向の位置(混合段)の特定が必要となる。そこで、SRFD0内部と各MFD入口に設置した圧力計におけるMR閉塞前後の圧力変化を利用した以下の2ステップによる診断手法を提案した。

Step-1 : 閉塞MRより上流のMFDのみで圧力が大きく上昇することを利用して、MFD入口圧力の変化から閉塞MRの混合段を特定する。

Step-2 : SRFD0内部の圧力計における圧力変化より(a)と同様の圧力変化量図を作成し、それに基づいて同一の混合段にあるMRの中から閉塞MRの並列ラインを特定する。

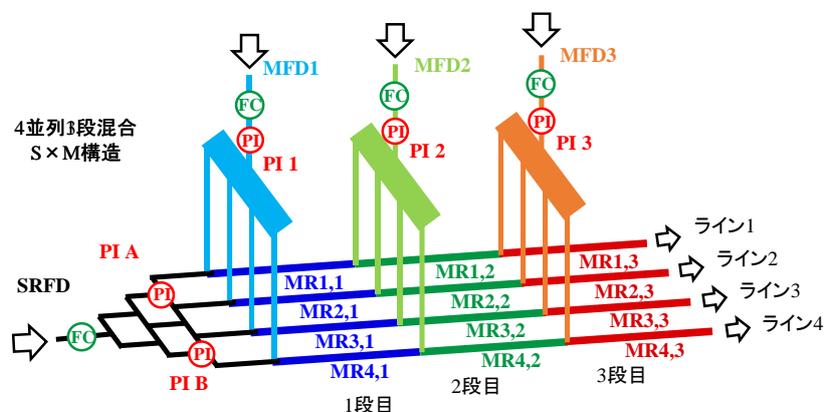


図 3.2.1.2-73 4 並列 3 段混合プロセスの S×M 構造

(c) 多管式熱交換型リアクタモジュール設計

多管式 MR は内部ナンバリングアップ構造を有し、流体分配性が評価されている。しかし、反応に重要な温度管理の検討が十分に行われていない点、設計法が確立されていない点を解決する必要がある。本研究では、管外部を流れる熱交換流体によって反応温度を制御する多管式熱交管型 MR (m-MR) を対象に、多管の温度分布を同一にする段階的装置設計法を提案した。

参考文献

- 1) B. Laroche, Y. Saito, H. Ishitani, and S. Kobayashi, *Org. Process Res. Dev.*, **23**(5), 961–967 (2019).
- 2) Md. N. Rashed, K. Masuda, T. Ichitsuka, N. Koumura, K. Sato, and S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.*, **363**, 2529-2535 (2021).
- 3) A. G. Dixon, M. Nijemeisland, and E. H. Stitt, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **44**(16) 6342-6353 (2005).
- 4) V. Palma, D. Pisano, and M. Martino, *Catalysts*, **8**(11) 489 (2018).
- 5) Y. Kon, T. Nakashima, A. Yada, T. Fujitani, S. Onozawa, S. Kobayashi and K. Sato, *Org. Biomol. Chem.*, **19**, 1115–1121 (2021).

3.2.2.1 連続分離精製技術の開発

【背景と課題】

機能性化学品を原料から目的製品まで一気通貫で連続的に生産するプロセスの構築には、反応試剤、反応溶媒、共生成物と目的物質からなる複雑な混合物から、目的物質を高効率、高速かつ連続的に分離精製を行う各種分離精製モジュールの開発が必須である。本項で対象としている基幹5反応の一つであるクロスカップリング反応を例に、反応溶液の分離精製プロセスフローのイメージを図3.2.2.1-1に示す。この分離精製プロセスでは、赤枠で囲まれた3種類の分離精製技術を使っている。反応溶液は、水とエタノールの混合溶媒に、目的物質のビアリールと共生成物の塩が溶けた溶液として得られる。反応溶液からCO₂を用いて目的物質であるビアリールを抽出（連続抽出技術）した場合、上層はCO₂/エタノール/ビアリール、下層は水/エタノール/ビアリール（微量）/塩（共生成物）として分離される。次に上層は膜分離（連続濃縮分離技術）により、目的物質であるビアリールのエタノール溶液とCO₂を分離し、CO₂は溶媒として再生される。下層は、蒸留（連続濃縮分離技術）によって水/エタノールを濃縮するとともに、共生成物の塩水溶液を得る。次に膜分離によってエタノールと水を分離し溶媒として再生する。このように様々な連続分離精製技術を組み合わせなければ、図3.2.2.1-1に示すような分離精製プロセスを実現することはできない。このため、本連続精密生産プロセス技術開発では連続分離精製技術の開発として、「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」の各研究開発を行っている。また、生産量の増加（G-lab スケールから K-lab スケール）に対応可能とするため「スケールアップ検討」を行った。

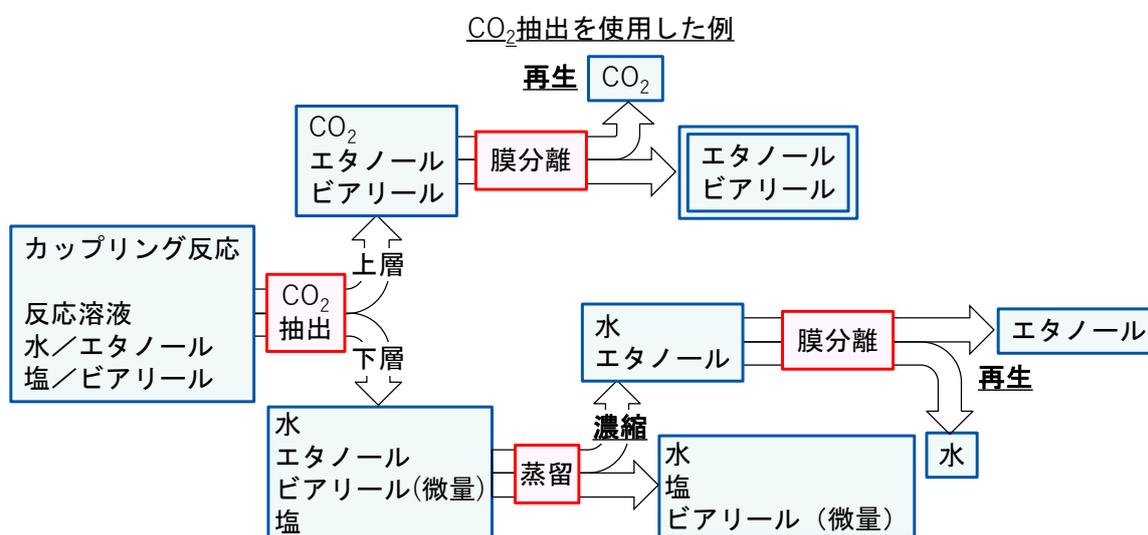


図 3.2.2.1-1 クロスカップリング反応溶液からの分離精製プロセスフローのイメージ図
(CO₂抽出を使用した例)

【中間目標と達成度】

連続抽出技術の開発では、当初の目標通り、モジュール設計に向けた抽出デバイスと分離デバイスの開発、連続抽出・分離の条件最適化とプロセス設計指針を提示し、連続抽出

の各種基盤技術開発を達成した。また、基幹 5 反応の 1 つであるクロスカップリング反応で得られるビアリアル化合物などについて、連続抽出・分離を検討して、抽出率 85%以上を達成した。更には、反応ー抽出・分離の連続化に成功した。膜による連続分離・リサイクルでは、当初の目標通り、分離膜の組成、細孔径等の制御技術を確立して、各種有機溶媒中からの水、メタノールの分離に成功した。また、膜分離デバイスの試作を実施した。蒸留による連続分離・リサイクルでは、当初の目標通り、G-lab スケールに対応可能な攪拌型連続蒸留装置を開発して、装置、操作条件の最適化を実施、連続蒸留に成功した。以上、全ての目標に対して目標を達成した。

目標	成果	達成度*	最終目標に対する進捗
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量市場向け各種分離精製モジュールを設計する	<p>モジュール設計のための各種基盤技術を開発。クロスカップリング反応で得られるビアリアル化合物などについて、連続抽出・分離を検討、抽出率 85%以上を達成。連続反応ー抽出・分離を達成。</p> <p>分離膜の組成、細孔径等の制御技術を確立して、各種有機溶媒中からの水、メタノールの分離に成功。膜分離デバイスの試作を実施。</p> <p>G-lab スケールに対応可能な攪拌型連続蒸留装置を開発。装置、操作条件の最適化を実施。連続蒸留に成功。</p>	◎	○

* 「○」は 100%、「◎」は 120%程度達成。

【最終目標に対する進捗状況】

最終目標「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 G-lab スケールの分離精製モジュールを開発」に対しては、限定された反応については、反応との連続化に成功、目的物質の 85%以上の抽出・分離を達成しており、順調に進捗している。

最終目標「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 G-lab スケールの分離精製モジュールを開発」に対しては、反応及び抽出に使用した溶媒を想定して、各種混合溶媒からの水、メタノール分離に成功している。また、膜分離デバイス、攪

拌型連続蒸留装置の試作を達成しており、順調に進捗している。

最終目標「K-lab スケールの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」に対しては、マイクロ混合デバイスを用いた連続抽出・分離での検討が進んでいる。

(1) 連続抽出技術の開発

(a) マイクロ混合デバイスを利用する連続抽出・分離

二酸化炭素 (CO₂) は、毒性が低い、安価である、圧力操作により液体との分離が可能である等の利点があり、有機溶媒に代わる抽出溶媒として期待される。CO₂ は水溶液と互いに混ざり合わないため、界面の大きさが抽出速度に大きく影響を及ぼすと考えられる。そこで、マイクロ混合デバイスによる流れを利用した混合により、CO₂ と水溶液の界面積を増やすことで高速抽出が可能と考え、本プロジェクトでは、「マイクロ混合デバイス」と、CO₂ と水溶液を液面制御しながら分離する「高圧分離デバイス」を組み合わせ、高速かつ連続的に水溶液から CO₂ に目的物質を抽出するプロセスを開発した。図 3.2.2.1-2 に本プロセスの概要を示す。

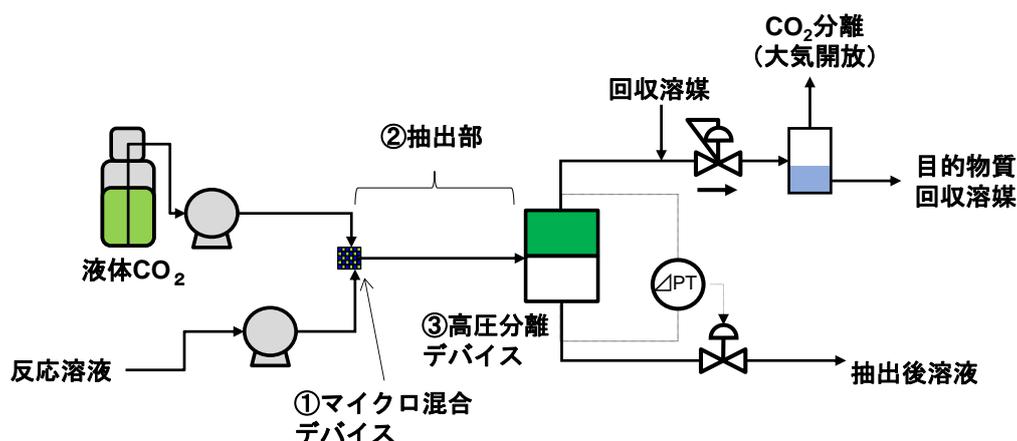


図 3.2.2.1-2 高圧 CO₂ を抽出溶媒とした高速連続抽出・分離プロセスの概要

本プロジェクトの前身であるエネ環先導プログラムでは、鈴木カップリング反応をモデル反応とし、モデル反応溶液からビアリアル化合物を、G-lab スケールの抽出収量かつ 80% を超える抽出率で CO₂ に連続抽出・分離できることを確認した。本プロジェクトでは、エネ環先導プログラムでの成果を基盤とし、(1)連続抽出・分離のための小型装置の設計試作、(2)基幹 5 反応のうち 2 反応をモデルとしたターゲット化合物の抽出条件検討、(3)フロー反応との連続化の検討を進めた。(4)また、スケールアップに向けて、これまでの条件検討結果から必要な情報を整理し、K-lab スケールのプロセスを設計するため、新たに設計の必要となるデバイス類の明確化を行った。これまでの検討により、対象化合物として 4-シアノビフェニルなどを G-lab スケールで 85%以上抽出できる条件を見出している。以下、項目ごとに分けて成果を記載する((4)については、「(4) スケールアップ」の項で詳細を記載する)。

(a-1) 連続抽出・分離のための小型装置の設計試作

エネ環先導プログラムでの知見を基に、50%以下のサイズにコンパクト化した、連続抽出・分離のための小型装置を設計・試作した(基本的なフローは図 3.2.2.1-2 と同様である)。図 3.2.2.1-3 に小型装置の写真、寸法、タッチパネルのイメージを示す。温度、圧力、流量等のデータはオンライン計測・ロギングしており、同時にパネルに表示する。主要な機器

(ポンプ、加熱器、バルブ等)はタッチパネルから操作することができる。また、温度、圧力等の値を監視しており、異常値を検知した場合は緊急停止も可能である。本装置を使用して、純水とCO₂を用い、これまで検討事例のある流量条件範囲で混合デバイス・高圧分離デバイスが正しく動作するかを確認した。図 3.2.2.1-4 にロガーデータの一例を示す。

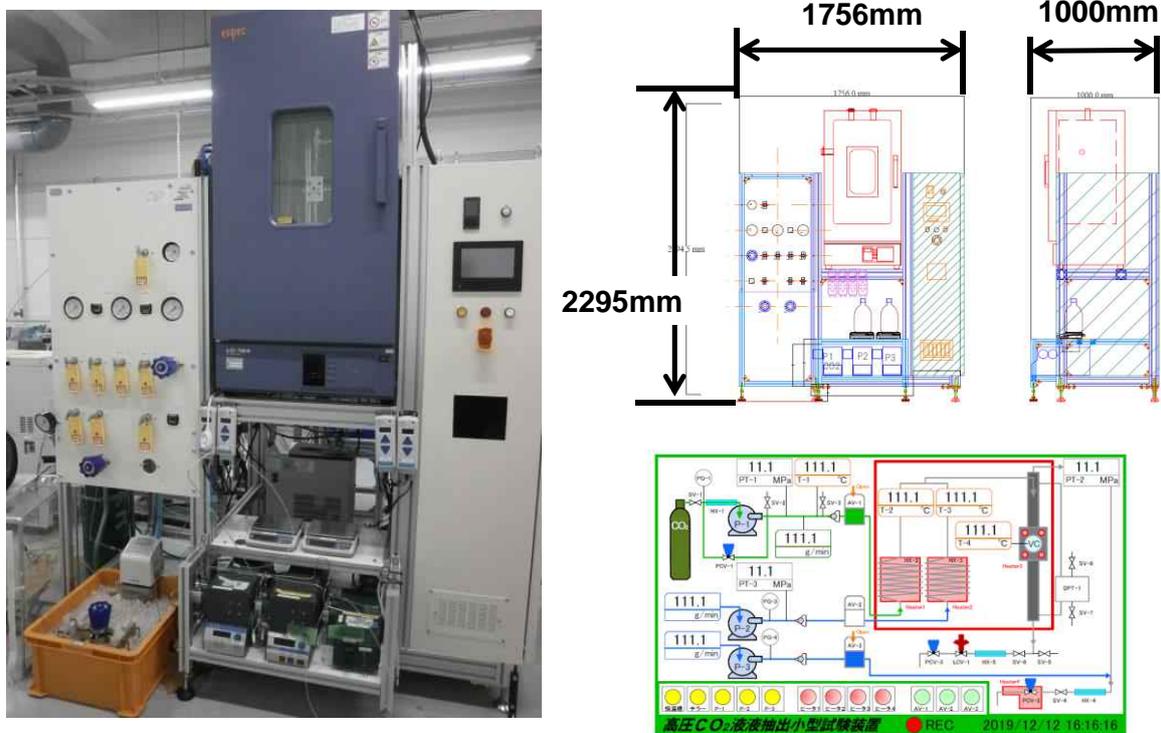


図 3.2.2.1-3 新たに設計・試作した連続抽出・分離のための小型装置の写真、寸法、タッチパネルのイメージ

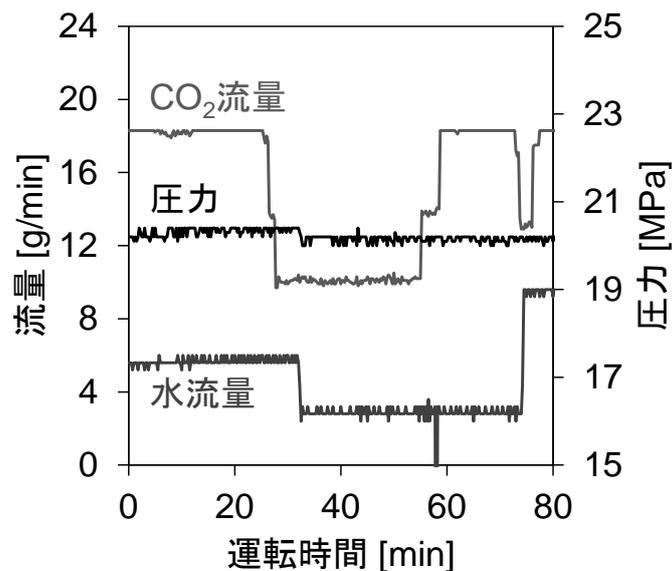


図 3.2.2.1-4 新たに設計・試作した小型装置のロガーデータ (温度 40℃、圧力 20 MPa、流体は純水と CO₂)

このように、水流量 3-10 g/min、CO₂ 流量 10-18 g/min の範囲で、安定して混合デバイス・高圧分離デバイスが動作することを確認した。さらに、エネ環先導プログラムで使用していた装置と同様の条件で抽出実験を行い、抽出率の比較を行った。抽出率に大きな違いはなく、小型化した装置においても同等の性能を有することが確認された。

(a-2) 対象化合物の抽出条件検討

エネ環先導プログラムの時と同様に、基幹 5 反応の一つである図 3.2.2.1-5 に示すカップリング反応をモデル反応として選定し、対象化合物を 4-シアノビフェニルとして、抽出条件が及ぼす抽出率への影響を検討した。

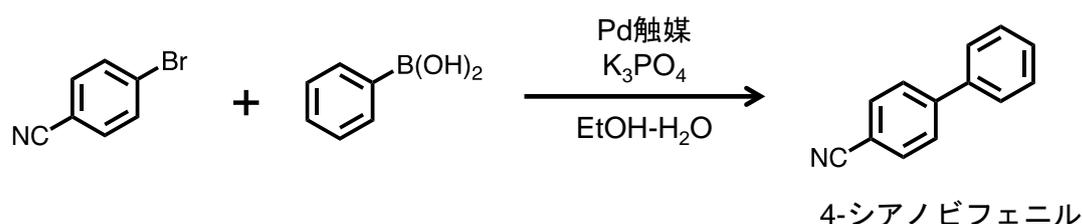


図 3.2.2.1-5 モデル反応として選定した鈴木カップリング反応の概要

なお、エネ環先導プログラムにおいては、反応溶液の溶媒が水、エタノール、1,4-ジオキサン混合系であったが、3.2.1.1 反応・新触媒の開発と連携し、1,4-ジオキサンを使用しない反応系を得た。この結果、溶媒は水とエタノールのみとなり、分離プロセスを簡略化することができた。加えて、反応溶液に含まれる夾雑物の塩は、炭酸塩系からリン酸塩系となった。

図 3.2.2.1-6 に水/エタノール混合溶媒に 4-シアノビフェニルを溶解したモデル反応溶液を用いた、4-シアノビフェニル抽出率に及ぼす水/エタノール混合溶媒の水比率、抽出圧力の影響をそれぞれ示す。図 3.2.2.1-6 に示す通り、抽出率は水/エタノール混合溶媒の水比率が増えると大きくなり、また、圧力が増えると大きくなる傾向を示した。水/エタノール混合溶媒の水比率が 0.6 の時、90%以上の抽出率が得られることも確認できた。一方、水/エタノール混合溶媒の水比率が増えると、4-シアノビフェニルの溶解度が低下する。このためモデル反応溶液濃度が低下し、4-シアノビフェニルの処理量が低下する。また、抽出圧力は装置の制約から 20 MPa を超えた操作は現実的でない。以上より、抽出条件の最適化が必要なことが明らかとなった。

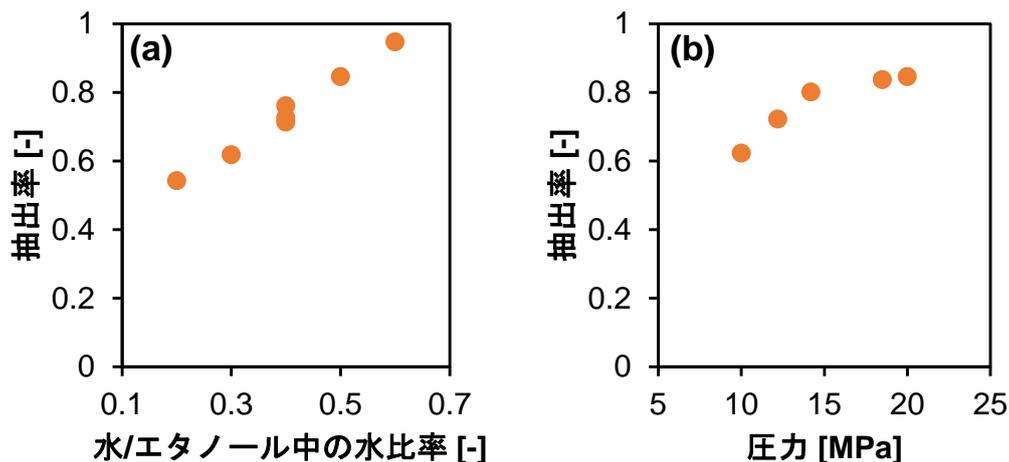


図 3.2.2.1-6 4-シアノビフェニル抽出率に及ぼす(a)水/エタノール混合溶媒の水比率および(b)圧力の影響（水/エタノール混合溶液中の水比率 0.5）

そこで、本プロジェクトでは、4-シアノビフェニルの抽出挙動を、二酸化炭素密度、エタノールモル分率等によって記述するモデルを提案した¹⁾。このモデルと、水、CO₂、エタノール 3 成分の相図データ²⁾から目標とする抽出率を達成可能な条件を予測した。この予測結果を踏まえ、水/エタノール混合溶媒の水比率 0.5、モデル反応溶液流量 6 g/min、CO₂ 流量 12 g/min で抽出実験を行った。モデル反応溶液、および、あらかじめ別途フロー反応器で合成した同等組成の「実反応溶液」を利用した場合、いずれにおいても抽出率 85%を超える結果となり、目標抽出率を超えることができた。また、4-シアノビフェニルの抽出収量は反応溶液流量を増やす、4-シアノビフェニル濃度を高くするなどにより目標達成可能であることが明らかとなった。

今後新たな物質の抽出を検討する際に、CO₂ と水に対する目的物質の分配係数を予測することができれば、最適な抽出条件を迅速に決定できるため、開発期間を短縮することが期待できる。そこで、物質の構造情報から機械学習による回帰モデリングにより分配係数を予測する手法を検討した。各種有機化合物の高圧 CO₂ と水との間の分配係数データを既往の文献から収集し、これらのデータ内における交差検証により、分配係数の予測モデルを検討した。その結果、非線形回帰モデルであるランダムフォレスト回帰等により、構造の異なる物質間で分配係数を R^2 値 0.7 程度の精度で予測可能であることを明らかにした。その内容について現在論文投稿中である。

(a-3) フロー反応との連続化の検討

図 3.2.2.1-5 に示した鈴木カップリング反応をモデル反応として、フロー反応との連続化を検討した。図 3.2.2.1-9 に示すように、フロー反応と連続化しても、連続抽出・分離装置は安定した制御が可能であることを確認した。4-シアノビフェニルの抽出挙動は(a-2)の時とほぼ同様で、抽出率 83%、残存率 16%であった。また、1時間あたりの 4-シアノビフェニルの CO₂ 側への抽出収量は 0.93 g/min であった。最終目標値である抽出率 85%、G-lab スケールにはわずかに及んでいないが、CO₂ 流量や、4-シアノビフェニルの合成濃度等

の調整で十分達成可能な値である。以上から、本モデル系において、フロー反応と連続抽出・分離を連続化したプロセスで、最終目標値を達成可能であることが示唆された。

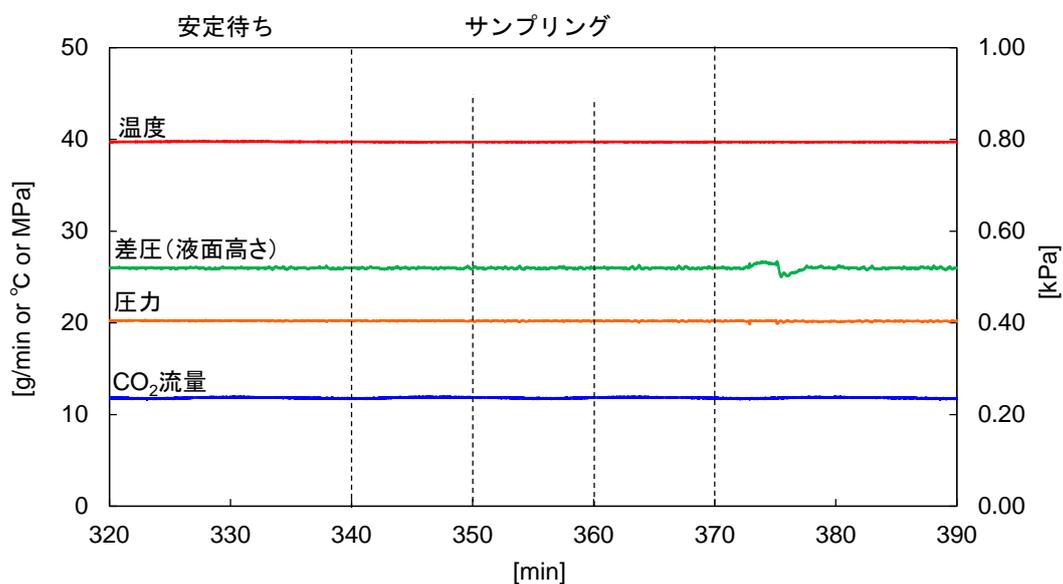


図 3.2.2.1-9 連続化実証実験におけるロガーデータ

(a-4) スケールアップのための検討

エネ環先導プログラムおよび(a-2)における検討で、G-lab スケールで抽出率 80%を超える抽出を行う際の、抽出デバイスから混合デバイスまでの滞留時間や、高圧分離デバイス内での滞留時間の情報を取得している。これらの情報を用いて、種々の仮定の下、K-lab スケールにしたときに、各種デバイスのサイズを検討した。検討内容は、(4) スケールアップ検討の項目で記載する。

(b) スラグ流を利用する連続抽出・分離

スラグ流とは界面で隔てられた流体塊の流れであり、内部循環流により、界面更新が早まることで、物質移動速度すなわち抽出速度が高まるとされる。また、操作条件（流体物性、流量、流路径、流路材質等）によって、異なるサイズのスラグが生成される。このときスラグサイズの大小によって、抽出時間と二液分離時間にトレードオフの関係があると考えられる（図 3.2.2.1-10）。すなわち、スラグサイズが小さいほど界面積が増大し相間物質移動速度（=抽出速度）が高まるため抽出時間が短縮されるが、その後の二液分離においてはスラグの合一に時間を要する。スラグ流を利用する抽出プロセスにおいてスラグサイズに最適設計の余地があるといえる。

本研究項目では、反応溶媒中の目的物質を、スラグ流の流動状態を利用して連続的に抽出し、さらに抽出後の二液を分離する技術の開発を行う。具体的には、フローにおける抽出と二液分離のトータルの時間短縮(ないしはコンパクト化)の実現に向けて、スラグサイズを自在制御するスラグ発生デバイスと、新たなフロー分離デバイスの開発を行う。また、それらの設計指針の構築に向けた知見の獲得を目指す。

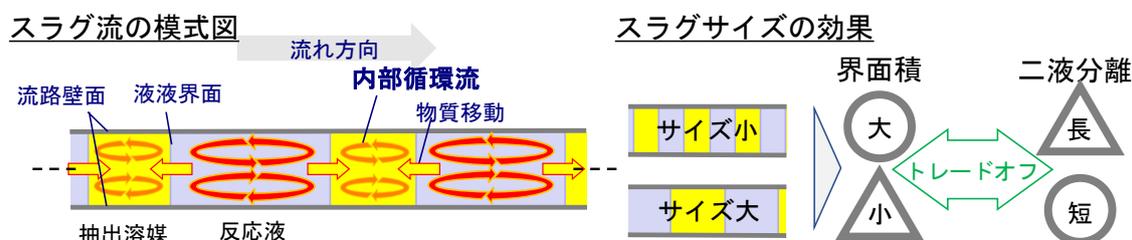


図 3.2.2.1-10 スラグ流の模式図とスラグサイズの効果

(b-1) マイクロポンプを応用したスラグ発生デバイス

前述したとおり、スラグサイズは、混合流を形成する水相と油相の界面積の大小に影響を与え、抽出分離速度に大きく影響をおよぼす。また、混合流の流速が速いとスラグ流の循環流が激しくなり、これも抽出速度に影響を与える。スラグ流を利用した抽出・分離プロセスの実用化のためには、スラグ流の形状制御および流速の制御が重要である。そこで、ダイヤフラム式マイクロポンプを利用したスラグ発生デバイスの開発を行った。

(b-2) 新規連続液-液分離デバイス（スラグ流用）の開発

連続抽出プロセスにおいては液-液分離の工程も含まれるため、二相スラグ流を前提にした新規連続液-液分離デバイスを開発した。本デバイスは、二相流体（A、B とする）のスラグ流に対して、流路に備えられたセンサによって流体種を検知し、センサ制御されるバルブによって流れる先を A 側排出口と B 側排出口に切り替えて、二相流体を分離する。流体種を検知するセンサの位置と、A 側排出口と B 側排出口へつながる流路の分岐点、との間には一定の距離 (L_{gap}) が存在する。二相流体の界面をセンサが検知した瞬間に、前記バルブが一斉に切り替わるが、長さ L_{gap} の流路体積分だけ別流体が混入して排出されてしまい二相流体の分離率が悪化する。この問題を解決し、98%超の極めて高い分離率を得る

ことに成功した。

(b-3) スラグ発生デバイスと液-液分離デバイスを連結した連続抽出・分離

スラグ発生デバイスと液-液分離デバイスを連結させた装置を構築して、基幹 5 反応の 1 つであるクロスカップリング反応で生成される 4-シアノビフェニル(4-CBP)を含んだモデル反応溶液からの連続抽出・分離を検討した。モデル反応溶液は、溶質として 4-CBP (濃度 0.075 M) のほか、4-CBP に対して 1 当量の KBr、B(OH)₃、K₂HPO₄、K₃PO₄ と、1/10 当量のフェニルボロン酸を溶媒のエタノール水 (3/1 (v/v)) に溶解させたものを用い、抽剤としてトルエンを用いた。G-lab スケール (>1 g/h)での抽出処理ができることを確認した。

(b-4) 新規スラグ発生デバイスの開発および、制御されたスラグ長による抽出実験

流動における抽出速度に係る物質移動性能は物質移動容量係数 Ka [s⁻¹]を指標として表され、スラグ流においては流体物性および各液のスラグサイズと流速に依存する。 Ka には流速とスラグ長さに対して最大化できる最適点が存在し、流速と各液のスラグ長さを独立にかつ容易に制御できる技術が求められる。また、高い送液流量や送液精度を得るために高吐出圧ポンプが使用できることも好ましい。そこで本プロジェクトでは、新たなスラグ流発生デバイスを開発した。新規スラグ発生デバイスを用いて、一定流速を保持したまま二液を独立してスラグ長を制御し、スラグ長さと Ka の関係を調査した。

図 3.2.2.1-21 に測定したスラグ長さ分布を示す。総流量約 3.4 ml/min と水相スラグ長約 2 mm を保持したまま、有機相スラグ長を約 2 mm、6 mm、10 mm に制御することに成功した。また、スラグ長さが Ka に及ぼす影響を実験に基づいて明らかにした。今後、設計指針の構築に足る基礎データの蓄積に向け、スラグ長さ、流速と Ka の関係を明らかにしていく。

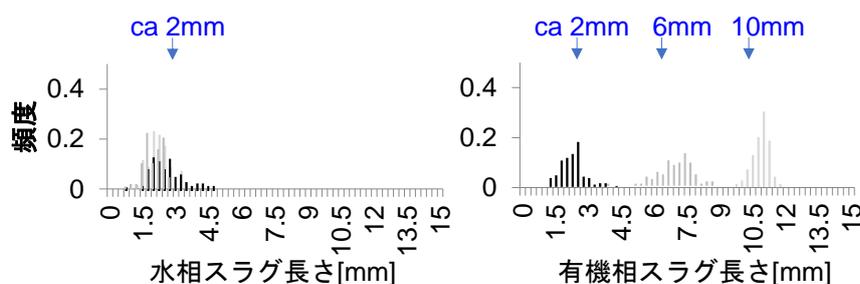


図 3.2.2.1-21 新規スラグ発生デバイスによって発生させたスラグ長さの分布
(左)水相、(右)有機相

(c) 温度による相変化を利用する連続抽出・分離

(c-1) 連続液-液分離器の開発

連続液-液分離の方法としては、セトラーを使った方法が良く知られている⁸⁾。セトラーと呼ばれる槽内で上層と下層に分離した二相分離溶液の液-液界面を監視、一定高さになるように排出バルブの操作を行い、上層と下層を排出する。この方法では、付帯デバイスが必要で装置が煩雑になり、装置のコンパクト化、低コスト化が難しい。その他の連続液-液分離の方法としては、膜を使った方法が実用化されている⁹⁾。この方法では、ポリテトラフルオロエチレン (PTFE) 製の多孔質膜を使用しており、平行した二本の微小流路の間に膜が設置されている。疎水性溶液と親水性溶液からなる二相分離溶液が、一方の流路を流れて来ると、PTFE に対して濡れ性の良い疎水性溶液 (接触角 $< 90^\circ$) は、毛管圧 (引力) により膜を透過して、もう一方の流路へと流れて排出され、濡れ性の悪い親水性溶液 (接触角 $> 90^\circ$) は毛管圧 (斥力) により膜を透過せずに同じ流路を流れて排出される。この方法では付帯デバイスは必要ない。しかし、膜に対して上層、下層の接触角が $< 90^\circ$ 、 $> 90^\circ$ となる必要があるため、上層がトルエン、下層が水のような系では容易に液-液分離は可能だが、本プロジェクトで対象としている水/アルコール混合溶媒を使うクロスカップリング反応のような系では、上層、下層ともにアルコールが含まれるため濡れ性が近くなり、前述の接触角の条件を満たすことが難しく、利用できない。そこで、新たに付帯デバイスを必要とせず自律的に機能する2種類の連続液-液分離器の開発を行った。本分離器を用いて連続液-液分離を検討した結果、種々の二相分離溶液の分離が可能であることが分かった。

(c-2) 温度変化による相変化を示す溶媒の探索と溶媒組成が抽出へ及ぼす影響

対象とする反応として、基幹5反応の一つであるクロスカップリング反応を選択し、図 3.2.2.1-32 に示す反応をモデル反応として抽出の検討を行った。本プロセスを開発するにあたり、温度変化による相変化を示す溶媒の探索は重要な点の一つである。そこで、温度により相変化を示す溶媒系の探索を行った。更に、適用可能な溶媒組成の範囲を明らかにし、溶媒組成が抽出率へ及ぼす影響を明らかにした。

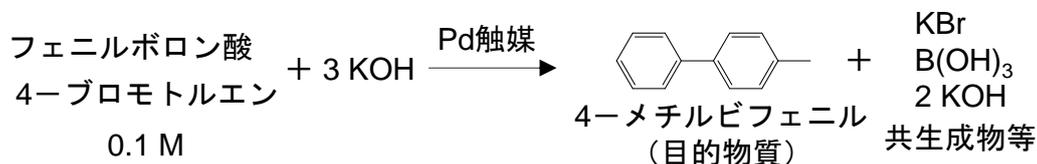


図 3.2.2.1-32 本研究で検討したモデル反応 (基幹5反応の一つクロスカップリング反応)

(c-3) 連続反応-抽出・分離の検討

これまでに開発した連続液-液分離器を含めた連続反応-抽出・分離装置を構築した。本装置を用いて、連続反応-抽出・分離を検討し、目的物質である4-メチルビフェニルの

上層への抽出率 90%以上を達成し、連続反応－抽出・分離に成功した。

(2) 連続濃縮分離技術の開発

(a) 膜による連続分離・リサイクル

膜による連続分離リサイクルでは、分子ふるいの機能や表面・界面の親和性を利用した目的物質や溶媒の高濃度濃縮、分離を検討した。具体的には、ゼオライト膜およびシリカ膜の組成、細孔径等の制御技術を確立して、膜分離デバイスの設計を行った。

まず、分離対象および目標とする分離膜の透過性および分離性について検討した。分離対象については、反応・新触媒の開発で使用する溶媒、副生成物および目的生成物について整理し、表 3.2.2.1-12 に示す混合溶媒を分離対象とし、下記の 3 系統について分離膜開発を実施した。

- ・反応溶媒（メタノール、エタノール、アセトニトリル等）の脱水
- ・反応溶媒（エステル類）の脱メタノール
- ・目的生成物の脱溶媒（トルエンを目的生成物に模した脱アルコール）

表 3.2.2.1-12 分離対象とした混合溶媒

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

(a-1) ゼオライト膜の組成、細孔径制御

ゼオライト膜の細孔径制御および組成制御を目的として、LTA 型、チャバザイト (CHA) 型、MFI 型、フォージャサイト (FAU) 型ゼオライトの分離膜を調製し、水、メタノールおよびエタノールの除去性能を調査した。

以下に調製法を示す。ゼオライト骨格を構成するシリコンとアルミニウム、アルカリ、構造規定材を含む水溶液を調製した。次に、多孔質アルミナ支持管の外表面に目的とする構造のゼオライト結晶を付着させた。支持体と水溶液をオートクレーブに加え、90～160℃で5～24時間加熱することで、アルミナ管外表面にゼオライトの多結晶層を形成した。CHA 型および MFI 型ゼオライト膜については、それぞれ 500℃および 400℃の空气中で焼成し、

構造規定材を除去した。

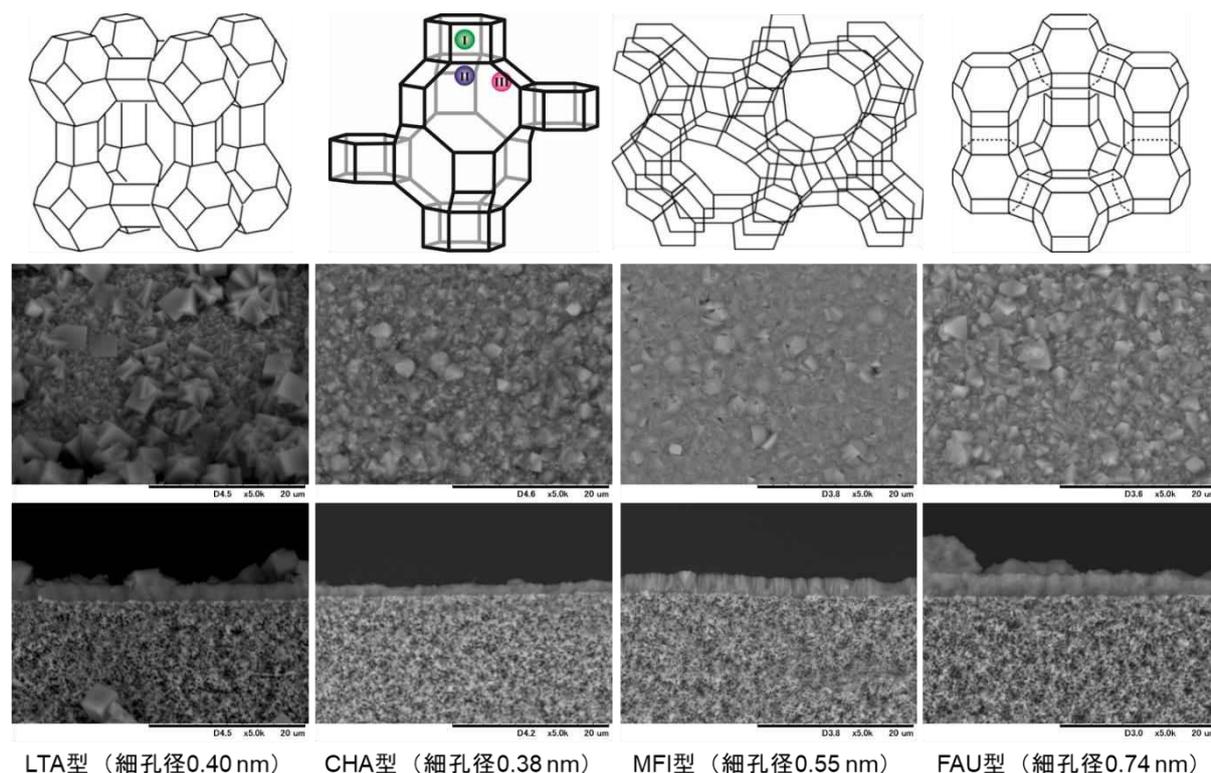


図 3.2.2.1-41 ゼオライトの結晶構造およびゼオライト膜の電子顕微鏡写真

図 3.2.2.1-41 にゼオライト膜の電子顕微鏡写真および骨格構造を示す。電子顕微鏡観察から、いずれのゼオライトでもアルミナ管上に厚さ $1\sim 3\ \mu\text{m}$ の多結晶層が形成されていることが確認できた。これらのゼオライト膜の X 線回折パターンを測定したところ、支持体である α -アルミナおよび目的としたゼオライト構造に由来した回折ピークが得られ、支持体上に目的としたゼオライトの多結晶層が形成できていることが確認できた。組成分析の結果、LTA 型、CHA 型、MFI 型、FAU 型ゼオライト膜の Si/Al は、それぞれ 1、18、 ∞ および 2 だった。さらに、膜調製の水溶液組成によって Si/Al が $3\sim 35$ の CHA 型ゼオライト膜および Si/Al = $1\sim 2.2$ の FAU 型ゼオライト膜を調製することに成功した。

分離膜の透過分離性能の評価には、浸透気化法を用いた。図 3.2.2.1-42 に浸透気化法による溶液分離の概要を示す。例えば、エタノール水溶液の脱水では、供給されるエタノール水溶液のうち、水が選択的に分離膜を蒸気として透過する。この透過した蒸気を回収し、回収重量と回収液濃度を分析し、分離膜の透過性と分離性を評価した。透過性は、単位時間当たりの回収重量 (kg/h) を分離膜の面積 (m^2) で除した透過流束により評価し、分離性は、回収液中の水濃度 (wt%) によって評価した。

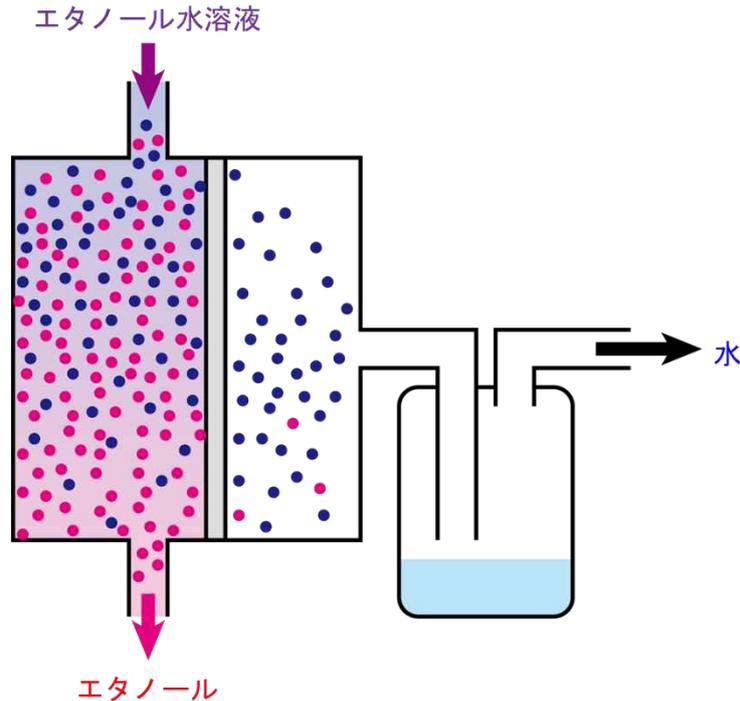


図 3.2.2.1-42 浸透気化法による溶液分離

Si/Al=35 の CHA 型ゼオライト膜では、2-プロパノール (IPA)、アセトン、メチルエチルケトン (MEK) に対して、優れた脱水性能を示した。エタノールに対しては、回収液中の水濃度が 0.1% と高い分離性を示したが、透過性が $1.4 \text{ kg/m}^2/\text{h}$ と低かった。メタノールおよびアセトニトリルに対しては、透過性、分離性ともに低かった。ゼオライト骨格中のアルミニウム含有量を増大させ、Si/Al=3 とすると、エタノールおよびアセトニトリルに対して、透過性が約 $7 \text{ kg/m}^2/\text{h}$ 、分離性は 99.7% 以上となった。メタノールに対する脱水を増大させるため、Si/Al=1 の LTA 型ゼオライト膜についても、同様の評価を実施した。その結果、LTA 型ゼオライト膜は、メタノールに対して優れた脱水性能を示した。一方で、その他の溶媒に対する LTA 型ゼオライト膜の透過性は、CHA 型ゼオライト膜の $1/2 \sim 1/5$ に過ぎなかった。

(a-2) シリカ膜の組成、細孔径制御

シリカ系分離膜の細孔径制御として、架橋型アルコキシシラン法について検討し、各種溶媒分離への適用を行うことで高い分離特性が得られることが明らかになった。

架橋型アルコキシシラン法：

図 3.2.2.1-43 に概念図を示すように、架橋基として有機官能基を有する架橋型アルコキシシランを用いたスペーサー法によりシリカネットワーク細孔径制御を行ない、溶媒分離特性評価を行った。橋架けアルコキシシランでは 2 個の Si が各種の官能基で架橋されており、末端がエトキシ基の場合、一般式として $(\text{EtO})_3\text{Si-R-Si}(\text{OEt})_3$ (R:有機架橋基) と表される。Si-R-Si 基は加水分解・縮合反応で安定なためシリカネットワークに残存し、架橋基 R でシリカネットワークの細孔径制御が可能となる。図 3.2.2.1-44 に示すように、架橋基 R

がエタン基およびアセチレン基である、bis(triethoxysilyl) ethane (BTESE) および bis(triethoxysilyl) acetylene (BTESA) を前駆体として用いた。オルガノシリカ膜の製膜では、コーティング用ゾルの加水分解・縮合反応条件（酸モル比 AR、水モル比 WR、反応温度など）および焼成条件により、サブナノ細孔サイズのチューニングが可能なが明らかとなっている。AR=0.01、WR=240 を基本とし、気体透過性を評価した結果を図 3.2.2.1-45 に示す。modified Gas Translation (mGT) model による膜細孔径は、BTESE 膜は 0.4 nm、BTESA 膜は 0.55 nm であり、架橋基で細孔径制御可能なが明らかとなった。また、MeOH は CH₄ 分子サイズと同等であることから、BTESA 膜は反応溶媒（エステル類）からの脱 MeOH に適していることが期待される。典型的な例としてトルエン混合系（MeOH 10wt%、50℃）では、透過流束 2-8 kg/(m² h)、分離係数>1,000 を示し、高選択透過性であることが示された。

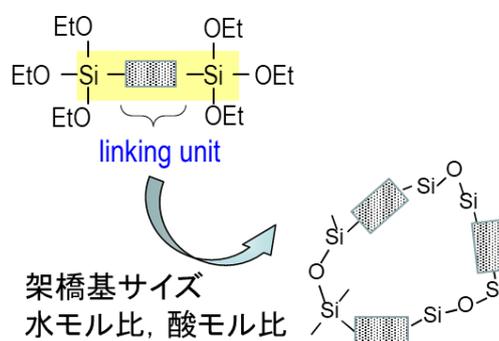


図 3.2.2.1-43 架橋型アルコキシランによる細孔径制御

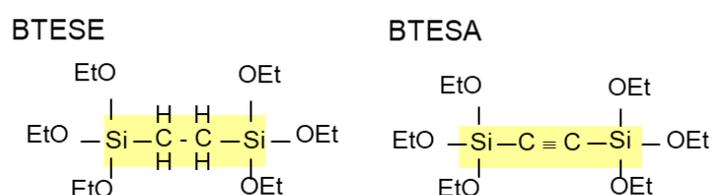


図 3.2.2.1-44 架橋型アルコキシラン

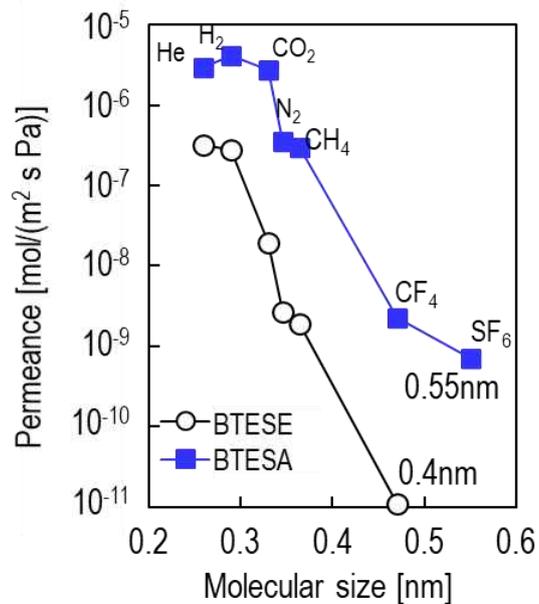


図 3.2.2.1-45 気体透過率の分子径依存性

(a-3) 膜分離デバイスの設計

膜面積、溶液供給速度、溶液温度等の膜分離モジュールの設計に必要なデータを得るため、外径 12 mm、長さ 40 cm のゼオライト膜用の膜分離デバイスを設計・試作した。本デバイスに装填するゼオライト膜についても、製造条件の最適化を図り、10wt%の水を含むエタノール水溶液に対して、透過性 5 kg/m²/h、分離性 10,000 のゼオライト膜を再現良く製造する技術を確立した。現在、本デバイスを使用した連続分離試験を行い、膜分離モジュールによる連続分離精製に必要な操作条件等に関するデータを取得している。

(b) 蒸留による連続分離・リサイクル

連続精密生産プロセス実現のためには分離技術の小型連続化技術が必要である。多様な分離精製技術の中でも蒸留は加熱と冷却という非常にシンプルな操作によって非常に多くの混合物の分離が可能である。連続精密生産プロセスが対象とする医薬品やファインケミカル分野では目的分子が揮発しないケースが多いので蒸留がその精製に使われるケースは比較的少ない。しかし化学産業の環境負荷を最小限にすることが求められている現代において、医薬品やファインケミカルの合成で用いられる溶媒を使用後に廃棄するのではなく分離精製して再利用することが必須となる。また合成過程で溶媒置換が求められる場面がある。このような目的においては蒸留が最も適した分離精製技術である。

通常連続蒸留装置は非常に大型である。これは1段の分離のために数十センチの装置高さが必要であるためである。小型化によって一段あたりの高さのある程度は小さくできるが大幅なコンパクト化には従来とは異なった発想の装置開発が必要である。蒸留装置が大型になる理由は気液間の物質移動が遅いためである。本研究では攪拌によって内部の気液接触を促進するため回転体を内部に設けることとした。さらには蒸留塔を横型の配置とした。円筒かつ縦型の装置では、内部の液がすぐに流下してしまい接触時間が確保できないと考えたためである。本研究ではこのような考え方に基づく蒸留装置を実際に試作しその分離性能を明らかにすることを目的とした。

構築した実験装置の概要を図 3.2.2.1-51 に示す。中央の横型の部分が蒸留装置本体である。リボイラが接続されている部分とコンデンサが接続されている部分との距離は 40 cm である。装置はガラスで出来ており内径は 30 mm である。周囲への熱の放出を避けるため装置全体は真空ジャケットで覆われている。塔頂部のコンデンサは大気開放されており、リボイラが接続されている部分には圧力計を設置した。

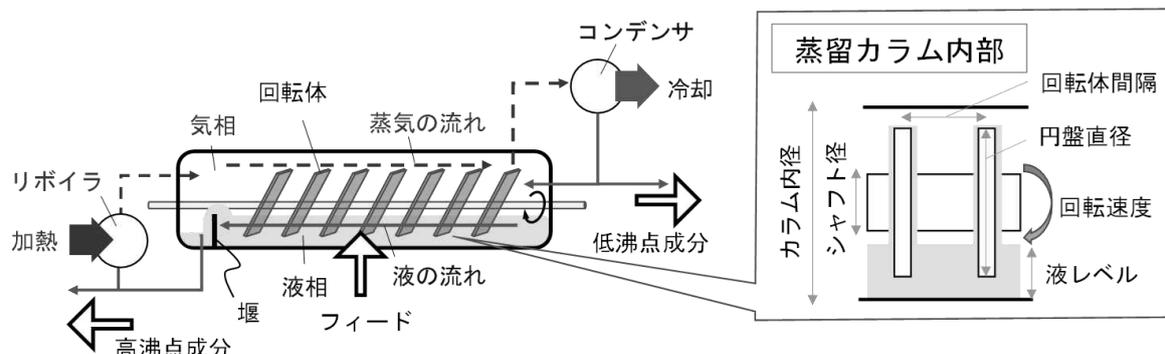


図 3.2.2.1-51 連続小型蒸留装置の概略図（回転体を円盤型とした場合）

本装置の性能は回転体の形状によって大きく変化する。水平型蒸留装置の研究を行った片山ら¹⁰⁾は、ブラシ状の回転体を用いていた。しかし医薬品プロセスなどへの応用を考えると装置の洗浄性の点で好ましくないと考えられる。島田ら¹¹⁾は回転体としてブラシ状ではなく多数のパドルを有する水車型の回転体を提案した。

本研究では円盤型の回転体を考案して性能評価を行うこととした。装置の小型化にともなって内部により急峻な濃度分布が形成される必要があるが、流体が軸方向に攪拌される

と濃度勾配はなだらかになる。円盤型は水車型に比べて軸方向の拡散を抑制しながら気液接触を強化できると期待される。そこで、直径の異なる2種類の円盤型回転体を作製し、複数の円盤を回転軸に取り付けて実験を行った。円盤型の設置間隔は1 cmである。

実験ではシクロヘキサンとヘプタンの混合物をモデル分離対象として用いた。シクロヘキサン 30 mol%の混合物 400 mL をリボイラに相当するフラスコに仕込み、加熱して蒸気を発生させた。全還流条件で運転を行い定常状態でのリボイラ及び流出物のサンプルを採取した。サンプルはガスクロマトグラフで分析した。Fenske の式から、理論段数を計算しさらに1段あたりのカラム長さ (HETP) を算出して評価に用いた。

蒸留塔の性能は一般に蒸気の流速によっても大きく変化する。蒸留分野では蒸気流量は F ファクター (F-factor) という指標で表現される。これは蒸気の密度 ρ 及び線速度 u を使って以下の式で算出される値である。本研究においても蒸気流量は F-factor で整理した。

$$F = u\sqrt{\rho} \quad \text{式 3.2.2.1-9}$$

まずは流動状態を観察した。図 3.2.2.1-53 は軸の回転数による内部の状態の変化である。水車型の回転体を用いて行った過去の実験では、800 rpm 以上で液の持ち上がりが観察されていた²⁾。円盤型はパドルを有していないのでより大きな回転数が必要である。直径が 23.8 mm の時には 1600 rpm 以上において液が上部に持ち上げられる様子が確認された。一方で円盤の直径が 20 mm の場合には 2000 rpm まで回転数を上げた時に液が液膜となって上部に持ち上げられているが、その量は直径が 23.8 mm の時と比べて少ない。軸方向の混合の進行度は観察結果だけでは判断することはできなかった。

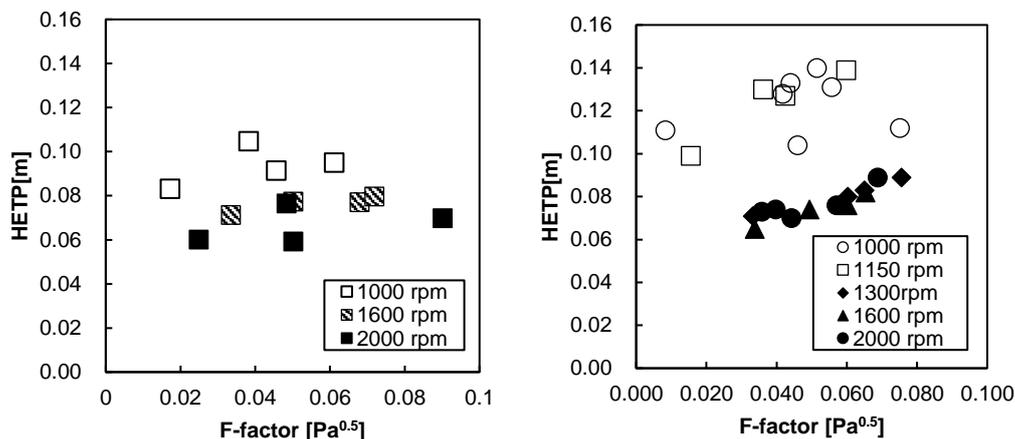


図 3.2.2.1-54 HETP の測定結果 (円盤の直径 : (左) 23.8 mm、(右) 20 mm)

HETP の測定結果を図 3.2.2.1-54 に示す。直径が 23.8 mm のときは、回転数が上昇するとともに HETP が短くなる傾向が見られ、2000 rpm の際に約 6 cm であった。F-factor の変化に対しては有意な影響が見られず、いずれの回転数において HETP が 2~3 cm 程度の幅でばらついていた。一方で、直径が 20 mm のときは、回転数が小さいときには HETP が 10

cm 以上となったが、1300 rpm 以上とすることで、7 cm 程度の値を示した。以上、円盤型回転体を対象に、回転速度をパラメータにした蒸留性能への影響を調査した。

本研究で開発した水平型カラムおよび回転体を利用した連続蒸留装置を開発した。図 3.2.2.1-59 にその概要を示す。原料はマントルヒーターで予熱することとし、これをカラムに供給するために数 mL/min という流量での連続送液が可能な小型ダイヤフラムポンプを設置した。連続操作を行うため、缶出液拔出しのためのポンプをリボイラに取り付けた。ここでも小型ダイヤフラムポンプを選定し使用した。コンデンサ部分には、還流操作を可能とするよう開閉する弁を製作した。冷却器部分はジムロート型となっており、上部は大気解放されている。還流比は弁の開閉時間の比によって調節した。今回の実験では還流比は 1 とした。

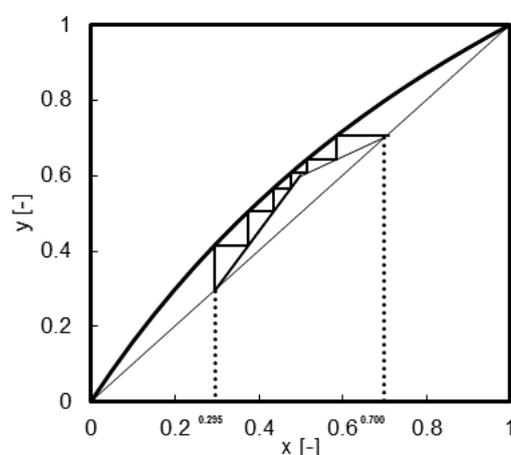


図 3.2.2.1-60 連続蒸留実験における理論段数

シクロヘキサンとヘプタンの当モル混合物を分離対象として分離実験を行った。直径が 23.8 mm の円盤を回転体として用い、回転数を 1600 rpm、原料の供給流量を 7 mL/min とし、実験を行った結果、塔頂および塔底の組成は 0.295、0.700 となった。本装置の性能を解析するため McCabe-Thiele の作図を行った結果を図 3.2.2.1-60 に示す。本装置での NTP (理論段数) は 6 段となった。リボイラで 1 段の分離が行われているため塔内では 5 段の分離が行われていることになる。これによりカラムが全還流実験の際と同等の性能を示していることが確認された。

回転体の形状は装置の性能に大きく影響を及ぼすが、その設計指針がなく、試行錯誤によって形状を変更している。そこで、数値計算によって内部の流動状態を再現し、高い気液接触効率が得られる形状を考察することとした。しかし本装置の内部の流動は複雑であり、厳密なシミュレーションは不可能である。まずは液がないものと仮定して、蒸気の流動状態を調査した。液が存在しない場合には、装置内部の流動は軸対象となることから、2次元空間上の計算による解析が可能となる。

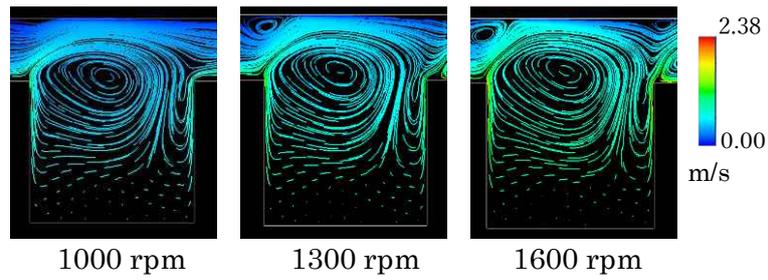


図 3.2.2.1-61 円盤間の蒸気の流れ線（直径 23.8 mm、図の下が回転中心、上部が管壁）

直径 23.8 mm の場合の計算結果の一例を図 3.2.2.1-61 に示す。蒸気は左から右方向に流動すると仮定している。蒸気が円盤管の渦を形成して円盤間を流動している様子が示された。円盤の回転速度が高くなるとともに渦の流速も増大することが示されたが、渦の形状等については目立った変化は確認されなかった。

(3) 溶媒・ガス類の連続再生技術の開発

機能性化学品生産において、反応及び抽出に使用した溶媒あるいはガス類を連続的に回収・再利用をすることは廃棄物削減の観点から重要な課題である。そのためには、上述したような高効率・コンパクトな溶媒・ガス類の連続再生技術の要素技術の開発に加えて、これらを適切に組み合わせたプロセスの構築が必要である。本研究項目では、4-シアノビフェニル (4-CBP) の連続合成反応をモデルケースとして、溶媒・ガス類の連続再生技術の要素技術を最適に組み合わせるための方法論を開発し、溶媒・ガス類の分離回収プロセスを設計する。具体的には、G-lab 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解析し、膜分離および攪拌型蒸留分離の仕様の特定を進めている。さらに、反応及び抽出において候補となる溶媒についての物性情報を収集し、溶媒の分離回収プロセスの課題抽出にも着手した。なお、実プロセスの設計においては、反応の副生成物や塩など夾雑物の除去も必要であるが、夾雑物は反応系によって異なるため、反応系毎にプロセスを最適化することとなる。そのため、まずは共通基盤となる溶媒・ガス類の連続再生の要素技術を最適に組み合わせるための手法の開発を実施している。まずは、溶媒の分離回収プロセスの設計について記述し、本項後半で高圧 CO₂ の分離回収について述べる。

溶媒・ガス類の分離回収プロセス設計

4-CBP の連続反応－抽出・分離における溶媒・ガス類の流れを図 3.2.2.1-66 に示す。4-CBP の反応溶液に含まれる溶媒はエタノールと水である。この反応溶液にエタノールと水がさらに添加され、その後、CO₂ と混合される。抽出分離の工程を経て、4-CBP は抽出側（主に、CO₂）から、夾雑物は抽残液側から回収される。したがって、溶媒・ガス類の連続再生という観点では、CO₂、エタノール、そして、水がターゲットとなる。そこで、エタノールと水の分離回収プロセスの設計を行なった。

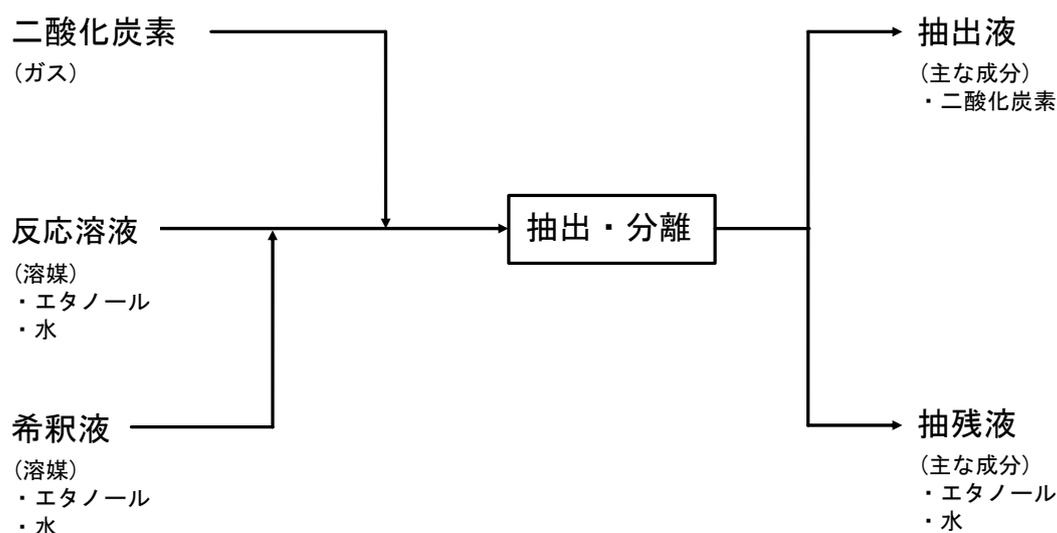


図 3.2.2.1-66 4-CBP の連続反応－抽出・分離における溶媒・ガス類の流れ

エタノールと水を回収するための膜分離と蒸留を組み合わせたプロセスフローを検討した。図 3.2.2.1-68 に、膜分離と攪拌型蒸留分離のハイブリッドプロセスの一例を示す。このハイブリッドプロセスでは、攪拌型蒸留分離によりエタノールは共沸点近傍まで濃縮され、膜分離により選択的に水を分離することで共沸点を越えてエタノールが濃縮される。膜分離の透過流れにはエタノールも含まれることから攪拌型蒸留分離に再供給される。装置の小型化の観点から考えると、攪拌型蒸留分離は最小還流比に近い還流比での運転が望ましく、また、膜分離には留出液のみを供給することで供給量を減らすことが望ましい。

そこで、ハイブリッドプロセスのエネルギー消費量と、攪拌型蒸留分離と膜分離に求められる仕様について、プロセスシミュレータを用いて評価した。混合物は抽出液と抽残液に含まれるエタノール (27 mol%) と水 (72 mol%) として、製品規格はエタノール (99.9 mol%) と水 (99.9 mol%) まで分離するとした。ハイブリッドプロセスの評価モデルは、本研究予算で購入したプロセスシミュレータ (Pro/II) を用いて作成した。膜の分離性能は、3.2.2.1 (2) (a) で開発された脱水膜の性能を適用した。また、攪拌型蒸留分離においては、3.2.2.1 (2) (b) において、従来の設計方法 (McCabe-Thiele の階段作図法) が適用できることが示されていることから、ここでは平衡段を仮定して計算を行った。その結果、ハイブリッドプロセスの主なエネルギー消費量として、攪拌型蒸留分離のリボイラ負荷とコンデンサ負荷は、それぞれ 1.7 kW と -1.7 kW であった。また、膜分離においては、PV による蒸発潜熱分の供給と透過流れの凝縮に主にエネルギーが必要となり、これらは 0.021 kW であった。攪拌型蒸留塔の理論段数は 6 段 (コンデンサとリボイラは含めない)、膜面積は 0.011 m² となった。ここまで、4-CBP の連続反応をモデルケースとして、エタノールと水を対象として溶媒・ガス類の回収・再利用のプロセスフローを検討してきたが、抽出分離の操作条件の改良にともないエタノールと水の組成が変更になった場合には、その条件に合わせてプロセスの設計および操作の条件も再調整が必要である。また、攪拌型蒸留分離の段数を増やすことでエネルギー消費量の削減が可能であり、実験評価を踏まえて装置サイズとエネルギー消費量の最適化が必要である。膜の分離性能評価もバッチ式で評価されていることから、連続式での分離性能の評価も必要となる。

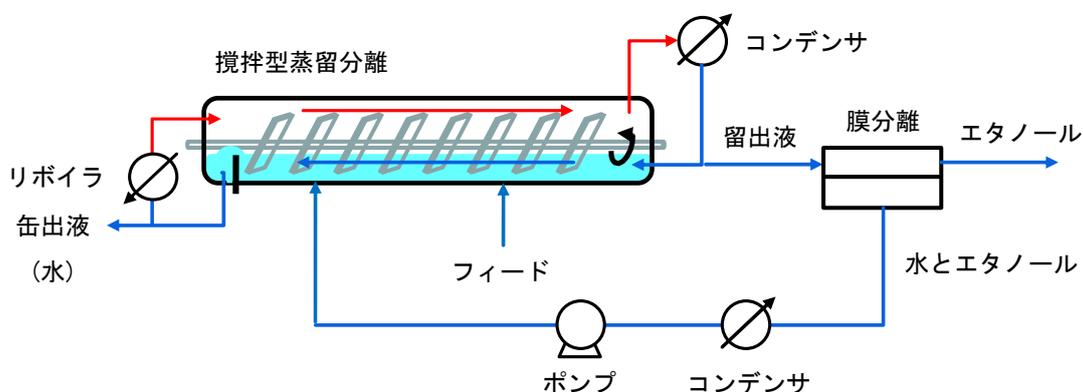


図 3.2.2.1-68 膜分離と攪拌型蒸留分離のハイブリッドプロセスの概略

エタノールと異なる溶媒を利用する場合には、適用する分離手法から再考する必要がある。そこで、分離手法の選択指針を明らかにするために、適用可能性がある溶媒と水の2成分系混合物を対象に物性の調査を開始した。ここでは、本研究予算で購入したプロセスシミュレータ（Pro/II）に内蔵されたパラメータを適用して算出した。

共沸関係はあるが2液相は形成しない溶媒の組み合わせについて、本項で説明した膜分離と攪拌型蒸留分離のハイブリッドプロセスが第1候補として挙げられる。共沸関係も2液相も形成しない溶媒の組み合わせにおいては、混合物と回収溶媒の規格にもよるが、膜分離単独、あるいは、蒸留単独での回収も考えられる。一方、2液相形成する混合物については、膜分離や攪拌型蒸留分離における分離性能の評価はこれまでほとんど行われておらず、今後実験的な評価が必要である。さらに、液-液分離などの異なる分離操作も候補に加えて最適な組み合わせを検討する必要がある。2液相を形成する混合物の回収・再利用を対象とした分離手法の最適な組み合わせ手法の開発が、今後の重要な課題での1つであることが示唆された。

加えて、今後検討が必要な課題として、塩や副生成物などの夾雑物の除去が挙げられる。プロジェクト開始当初は、夾雑物は抽残液から回収することを想定していたが、抽出液側にも同伴されてしまう可能性があるため、抽出工程の前段階で取り除くことも検討する必要があることが分かってきた。夾雑物の除去の方法としては、冷却操作や不溶性溶媒添加、あるいは、吸着除去などが候補として考えられる。これら夾雑物の除去方法も含めた溶媒・ガス類の回収・再利用プロセスの全体最適化も行う必要がある。

高圧 CO₂ 連続再生技術の概要

本プロジェクトでは、3.2.2.1 (1) (a) で示した通り連続抽出技術の開発のテーマの一つとして高圧 CO₂ を抽出溶媒として用い、マイクロ混合デバイスによる連続抽出・分離技術の開発を行っている。本テーマでは、抽出に用いた高圧 CO₂ をそのまま廃棄するのではなく、抽出した目的物質を分離回収し、高圧 CO₂ を循環再利用するプロセスを目指して開発を行っている。図 3.2.2.1-70 に高圧 CO₂ 循環再利用プロセスの概要を示す。目的物質と回収溶媒を溶解した高圧 CO₂ を、高圧 CO₂ 分離膜を内部に設けたハウジングに導入し、ほとんどの高圧 CO₂ を膜透過させて分離し、一方で、目的物質を回収溶媒へ濃縮させた流体を排出する。膜透過した高圧 CO₂ は循環機構により再度高圧プロセスで再利用される。このような高圧 CO₂ 環境（40 °C、20 MPa）で分離膜を適用した報告はなく、高圧 CO₂ を膜透過・濃縮させる基礎データはもとより、分離膜の種類、高圧環境で分離膜を入れるハウジング設計、膜透過・濃縮を行う高圧装置に関する報告もない。

初めに図 3.2.2.1-71、図 3.2.2.1-72 に示すような、分離膜を用いた高圧 CO₂ 膜透過・溶液濃縮試験装置を作製した。本装置を用いて、最初に高圧 CO₂ の膜透過の基礎データを収集した。

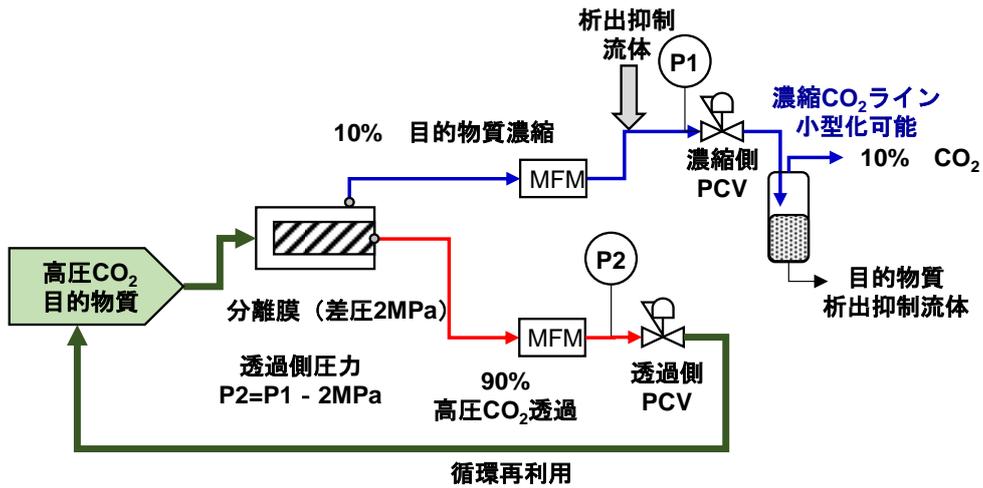


図 3.2.2.1-70 高圧 CO₂ 循環再利用プロセスの概要

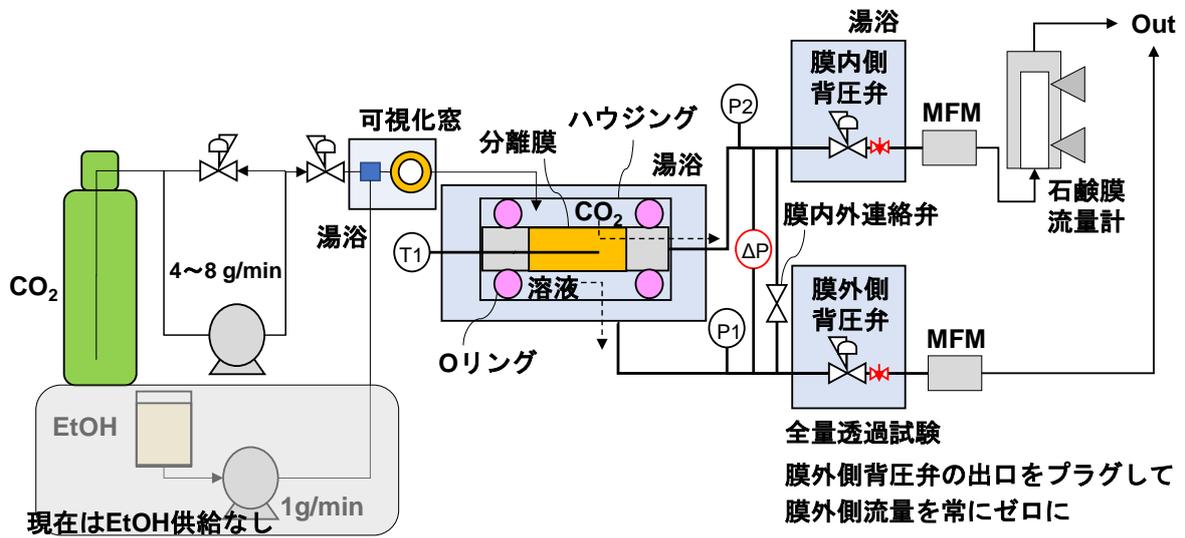


図 3.2.2.1-71 高圧 CO₂ 膜透過・溶液濃縮試験装置の概略図



図 3.2.2.1-72 高圧 CO₂ 膜透過・溶液濃縮試験装置の外観

CO₂は高圧CO₂ポンプにより供給される。混合部下流に設置した可視化窓で、CO₂と回収溶媒であるエタノールが相分離していないことを確認できるように設計した。高圧ハウジング内に保持されている高圧CO₂分離膜の両端はOリングシール構造とすることで、膜外側へ流入してきた流体が膜を通してのみ膜内側流路へ流れる機構を確立した。

昇圧は、膜内外連結弁は閉じた状態で膜内側流路の背圧弁（膜内側背圧弁）と膜外側流路の背圧弁（膜外側背圧弁）を交互に締めて段階的に行う。最終的に設定圧力に到達した後に、膜内側背圧弁のみの圧力設定をわずかに下げて膜の内側に透過させるように設定する。初期検討では高圧CO₂の透過性を評価するために、膜外側背圧弁の出口をプラグして全量膜透過条件で膜間差圧と膜透過速度を評価した。膜間差圧は高圧微差圧計（図中ΔP）を用いて計測した。透過流量は減圧後に設けた石鹼膜流量計を用いて算出した。入口CO₂（実験温度20、40℃）、ハウジング（実験温度20、40℃）、背圧弁（50℃）は湯浴につけて加温した。なお、目的物質／回収溶媒が溶解した高圧CO₂の膜透過・溶液濃縮の評価を行う際は、目的物質を溶解させたエタノール溶液を高圧CO₂に混合・溶解させて膜外側流路へ供給する。

高圧CO₂連続再生技術に向けたY型ゼオライト膜の高圧CO₂透過実験

高圧CO₂分離膜として、Y型ゼオライト、γアルミナ、SiO₂膜を候補として用いた。最初にY型ゼオライトを用いて高圧CO₂のみで膜透過試験を行った。図3.2.2.1-73に、トレンドグラフを示す。

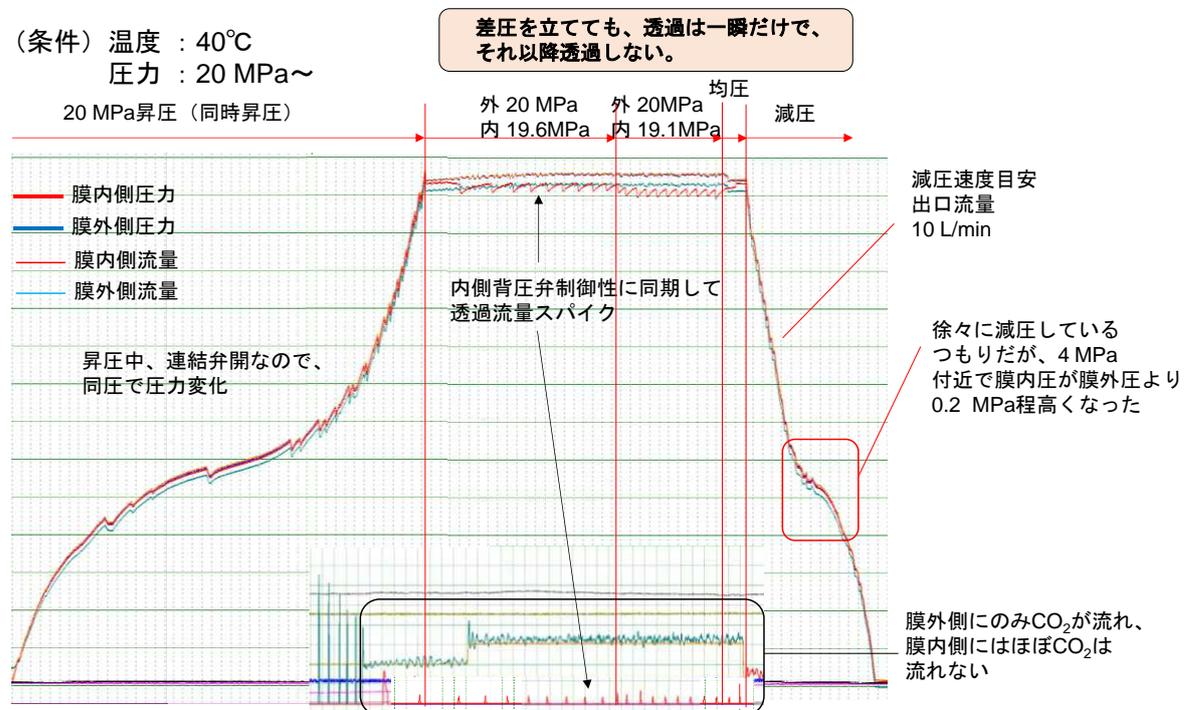


図 3.2.2.1-73 Y型ゼオライト膜の高圧CO₂透過試験

図 3.2.2.1-73 より、膜内外の圧力はそれぞれ個々に制御されており、同程度の昇圧速度で 20 MPa まで昇圧を行った。その後、膜内側背圧弁を 0.4 MPa 下げる設定を行ったが、透過流量の表示が背圧弁の変動挙動にほぼ同期してスパイクを打つ程度でほぼゼロであった。つまり、膜内側の圧力を下げて、圧力差を与えても高圧 CO₂ は膜を透過しないことが分かった。さらに、内側を 0.9 MPa 下げてもこの傾向を再現するだけで、透過流量が一定値を示すことはなく、安定した膜透過は生じないことが分かった。

宮本らは、1.6 MPa と圧力は本研究の条件より低い、CO₂ がゼオライト膜（モレキュラーシーブ 13X）に吸着することを報告している¹²⁾。CO₂ がゼオライト表面および細孔内に吸着することにより、CO₂ の膜透過を妨げると考えられ、膜内外の圧力差を CO₂ の膜透過の駆動源として活用できないことが示唆される。すべてのゼオライトが CO₂ を吸着するわけではないと考えられるが、我々が用いた Y 型ゼオライトにおいても CO₂ が吸着して、膜を透過しなかったと考えられる。

現在、中心細孔径が 2~5 nm の SiO₂ 膜を購入、高圧ハウジングに組み込んで、窒素ガスの低圧透過速度、高圧 CO₂ の温度 2 点（20℃、40℃）、圧力 3 点（10, 15, 20 MPa）、流量 3 点の条件で、膜間差圧と透過速度の関係を検討している。

(4) スケールアップ検討

液体 CO₂ を用いた抽出・分離プロセスを検討し、G-lab スケールで抽出率 80%を超える抽出を行う際の、抽出デバイスから混合デバイスまでの滞留時間や、高圧分離デバイス内での滞留時間の情報を取得している。これらの情報を用いて、種々の仮定の下、K-lab スケールにしたときに、各種デバイス（混合デバイス、混合部-分離部配管（抽出部）、高圧分離デバイス）のサイズがどの程度になるかを推定した。推定の際の仮定条件は以下の通りとした。

- 混合デバイスから高圧分離デバイスまでの滞留時間、および、高圧分離デバイスでの滞留時間は固定とする
- 圧力損失は 0.05 MPa 以下とする
- 高圧分離デバイスについては、 L/d (長さ/内径比) を固定にする (相似形で大きくする)
- 流体の物性は CO₂100%の物性で計算する
- 混合デバイスは既存のティーの寸法を参考に概算する
- 並列化（ナンバリングアップ）は考えない

まず、混合デバイスのサイズについて検討した。条件を満たす適当なサイズのデバイスを選定し、その寸法を用いて、レイノルズ数と差圧を計算した。表 3.2.2.1-15 に概算結果を示す。

表 3.2.2.1-15 G-lab から K-lab スケールにスケールアップしたときの混合デバイスにおける想定デバイスと寸法、レイノルズ数、圧力損失の概算値

スケール	流量 [g/min]	内径 [m]	長さ [m]	Re ¹ [-]	圧力損失 [MPa]	デバイス名
G-lab	5×10 ¹	0.3×10 ⁻³	0.007	4.5×10 ⁴	0.04	ローデッドポリ ユームティー 内径 0.3 mm
G-lab	5×10 ²	0.8×10 ⁻³	0.007	1.7×10 ⁵	0.02	ローデッドポリ ユームティー 内径 0.8 mm
G-lab	5×10 ³	2.3×10 ⁻³	0.01	5.8×10 ⁵	0.01	1/8 インチティー
K-lab	5×10 ⁴	4.8×10 ⁻³	0.01	2.8×10 ⁶	0.02	1/4 インチティー

¹ レイノルズ数。流れの乱れの大きさを表す指標。3000 以上で乱流。

流量を 1 桁ずつ上げていくにしたがって、内径の大きな既存のティーを用いると、表 3.2.2.1-15 に示すように、0.05 MPa 以下の圧力損失で運転可能であることがわかった。また、その際の混合デバイスで合流後のレイノルズ数は 10⁴⁻⁶ オーダーであり、大きな液-液界面を形成するのに十分な乱流状態になっていると予想される。このように K-lab スケールでも既存のティーを用いた混合デバイスで、対応可能であることが確認された。ただし、粘度が高い流体を扱う場合は圧力損失が大きくなるため、別途圧力損失を考慮した設計が

必要になる可能性がある。

次に、混合部-分離部配管（抽出部）のスケールアップについて検討した。既存装置で、当該配管における滞留時間 3.8 s あれば十分な平衡抽出率が得られることがわかっており、滞留時間を 3.8 s として概算を行った。配管寸法、配管内の線速度、レイノルズ数、圧力損失について表 3.2.2.1-16 にまとめる。

表 3.2.2.1-16 G-lab から K-lab スケールにスケールアップしたときの混合部-分離部配管における想定寸法、線流速、レイノルズ数および圧力損失の概算値

スケール	流量 [g/min]	内径 [m]	長さ [m]	線流速 [m/s]	レイノルズ 数 [-]	圧力損失 [MPa]
G-lab	5×10^1	0.002	1.0	0.26	6.1×10^3	0.000
G-lab	5×10^2	0.005	2.2	0.56	2.8×10^4	0.001
G-lab	5×10^3	0.01	4.6	1.21	1.3×10^5	0.005
K-lab	5×10^4	0.02	10	2.61	6.1×10^5	0.015

流量の増大に合わせて内径の大きな配管を用いると、表 3.2.2.1-16 に示すように、0.05 MPa 以下の圧力損失で運転可能であることがわかった。レイノルズ数は 10^3 - 10^5 オーダーであり、大きな液-液界面が維持されるのに十分な乱流状態になっていると予想される。混合デバイスと同様に、粘度が高い流体を扱う場合は圧力損失が大きくなるため、別途圧力損失を考慮した設計が必要になる可能性がある。一方、既存装置で決定した滞留時間 3.8 s は十分に平衡値を得るために必要な滞留時間であり、より短い滞留時間でも平衡値と同等の値が得られる可能性がある。その必要最低限の滞留時間が分かれば、K-lab スケール装置の配管容量を減らすことができる。現在、必要最低限の滞留時間を明らかにするために、あえて抽出部を短くして実験を行い、抽出速度解析を行う検討を進めている。

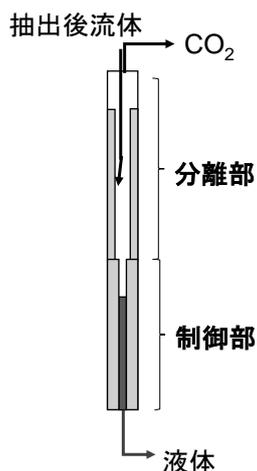


図 3.2.2.1-77 既存の高圧分離デバイス概要

次に、分離デバイスのスケールアップについて検討した。既存装置の概要を図 3.2.2.1-77 に示す。抽出後の流体（水溶液+CO₂）は分離器内で CO₂ リッチ相（上相）と水リッチ相

(下相)に分離し、それぞれの相が連続的に排出される。液面はおおよそ一定に保たれている。高圧分離デバイスのスケールアップは、上相の体積部分の滞留時間（以下分離部滞留時間と呼ぶ）を一定にすると仮定して概算を行った。これまでの検討から、分離部滞留時間が 63 s あれば十分に CO₂ リッチ相と水リッチ相が互いに混入することなく分離することがわかっている。そこで、滞留時間を 63 s で固定して、高圧分離デバイスサイズの概算を行った。その結果を表 3.2.2.1-17 に示す。なお、表中「長さ」は上相の体積部分の高さであり、分離器全体のサイズは約 2 倍になると想定される。

表 3.2.2.1-17 G-lab から K-lab スケールにスケールアップしたときの高圧分離デバイスにおける想定寸法、線流速、および圧力損失の概算値

スケール	流量 [g/min]	内径 [m]	長さ [m]	線流速 [m/s]	圧力損失 [MPa]
G-lab	5×10 ¹	0.02	0.2	0.00	0.000
G-lab	5×10 ²	0.04	0.4	0.01	0.001
G-lab	5×10 ³	0.09	0.9	0.01	0.005
K-lab	5×10 ⁴	0.20	2	0.03	0.015

高圧分離デバイスは相似形でスケールアップすることを仮定し、 L/d (長さ/内径比) を 10 に固定して計算した。その結果、K-lab スケールの時、必要な高さが 2 m となった。下相の高さも含めると約 4 m 程度の大きさとなり、室内への設置が困難になる可能性が示唆された。これは、並列化しない前提の結果であり、K-lab スケールまで想定に入れた場合は、並列化プロセスの開発等の高圧分離デバイスのサイズを抑えるための技術開発が必要になると考えられる。並列化する場合は、混合デバイスから並列化することで、それぞれのデバイスのサイズを小さくできることから、混合デバイスから並列化したプロセスの検討を進めるのが良いと考えられる。また、今回は、上相と下相を十分に分離可能であるという余裕を見た滞留時間 (63 s) を基に概算を行っている。分離に必要な最小滞留時間を決定できれば、必要最低限の高圧分離デバイスサイズを概算することが可能となるため、配管と同じく、分離挙動に及ぼす高圧分離デバイス内滞留時間依存性について検討を進めている。以上の概算結果から、K-lab スケールの装置で想定される寸法をまとめると表 3.2.2.1-18 のようになる。上述の通り、高圧分離デバイスのサイズが装置全体のサイズを決定する可能性があるため、並列化等により、高圧分離デバイスのサイズをコンパクトにすることが課題であることが明らかになった。

表 3.2.2.1-18 K-lab スケールの装置における各種デバイスの寸法概算結果

デバイス	内径	長さ
混合デバイス	4.8 mm	0.01 m
抽出部	20 mm	10 m
高圧分離デバイス（上相部）	200 mm	2 m

参考文献

- 1) T. Fujii and S.-i. Kawasaki, J. Chem. Eng. Japan, **53**(6), 246-253 (2020).
 - 2) N. E. Durling, O. J. Catchpole, S. J. Tallon and J. B. Grey, Fluid Phase Equilibria, **252**, 103-113 (2007).
 - 8) 例えば（株）モリテックス，富田ほか，連続式分液装置，特開 2008-6387.
 - 9) A. Adamo, P. L. Heider, N. Weeranoppanant and K. F. Jensen, Ind. Eng. Chem. Res., **52**, 10802-10808 (2013).
- Zaiput web サイト, <http://www.ziput.com>
- 10) H. Katayama, J. Chem. Eng. Jpn., **34**, 1470–1473 (2001).
 - 11) Y. Shimada, U. Uno, K.-I. Sotowa, T. Horikawa and J. R. Alcantara-Avila, 2018 AIChE Annual Meeting, Pittsburgh, USA, Oct. 2018.
 - 12) 宮本，加藤，余語，藤岡，省エネルギー型圧カスウィング吸着法による新規 CO₂ 分離技術の開発，化学工学会第 74 回秋季大会，F209，横浜，2009.

3.3 知的財産権の取得と成果の普及

本プロジェクトの実用化を促進し、早期に国内機能性化学品メーカーあるいはその中間体メーカーに普及させるには、より多くの企業に本技術を利用してもらう必要がある。そのため本プロジェクトの「知的財産及び研究開発データの取り扱いについての合意書」では、可能な限りプロジェクト参加者以外への実施許諾を促すよう図 3.3-1 に示すように規定している。

	本PJ参加者間	対PJ非参加者
フォアグラウンドIP	対本PJ研究開発活動: 原則権利行使しない <u>合理的な理由がある場合にはこの限りでない</u>	
	対事業化: 原則実施許諾する ・“事業化を妨げない条件”の規定=事業化を優先するPJ方針 <u>・合理的な理由がある場合には実施許諾を拒否することができる</u>	対事業化: プロジェクト参加者に実施許諾する場合と同等又はそれ以下の条件で行うよう努める
バックグラウンドIP	対本PJ研究開発活動: 原則権利行使しない <u>合理的な理由がある場合にはこの限りでない</u>	
	対事業化: 原則実施許諾する ・条件の規定なし=当事者間の協議 <u>・合理的な理由がある場合には実施許諾を拒否することができる</u>	対事業化: 規定せず(当事者間の協議)

図 3.3-1 本プロジェクトにおける「知的財産及び研究開発データの取り扱いについての合意書」の実施許諾に関する条項概要

また、得られた成果はプロジェクトリーダーの承認を得たのち、学会発表や論文を通して積極的に外部発信し、技術の普及に努めている。

尚、2021年7月末までの外部発表および出願数を表 3.3-1 にまとめた。

表 3.3-1 外部発表および出願数まとめ

	研究発表・講演	論文	特許（国内出願）
2019年度	17件	6報	1件
2020年度	43件	21報	3件
2021年度	0件	8報	5件
計	60件	35報	9件

4. 成果の実用化に向けた取組及び見通しについて

本事業における「実用化」の考え方は以下のとおりである。

●プロジェクトにおける「実用化」については以下のように考える。

当該研究開発で開発された
連続精密生産プロセス技術により
電子材料、医薬品・農薬中間体などの
機能性化学品および製造装置の
顧客への試作品提供が開始されることをいう。

4.1 成果の実用化に向けた見通し

3.2 で詳述した通り、本プロジェクトで開発を進めている連続精密生産用の基幹 5 反応とその触媒開発、組換え可能な反応器、分離精製モジュールの開発は順調に進展しており、本プロジェクト終了時には、反応から分離精製までを含んだフロー法による生産プロセスに必要な基盤技術を一括して提供可能と見込まれる。これら成果に基づき各企業において、製品毎に特有な反応条件や精製条件のチューニング、スケールアップなどの実用化検討を必要に応じて行うことで、2030 年を待たずして各種機能性化学品の中間体の試供品の提供を開始できる見込みである。また、フロー合成装置に関しては、技術が注目されているにもかかわらず国内製品が乏しいため、現状ハイコストな海外製品を導入する必要性が生じている。このような状況を鑑み、本プロジェクトで開発された技術の一部を導入した小生産量市場向け反応器モジュールの試作品等を可能な限り早期に提供開始することで、多段階にわたる機能性化学品の生産のうち、フロー化が容易な部分から実生産へ導入が進むと考えられる。

4.2 実用化に向けた具体的取り組み

本事業で開発を進めている連続精密生産用の基幹5反応およびその触媒開発、組換え可能な反応器、分離精製モジュールの開発は順調に進展しており、反応や装置開発の一部では実用化が期待できる有望な技術も見出されている。本プロジェクトでは、最終的に反応から分離精製までを含めたフロー法による生産技術を一括して提供することを目標として検討を進めているが、進捗の速い一部の研究開発課題など、その部分だけプロジェクトの終了を待たず、企業の研究資金を取り入れるなどしながら実用化研究を行うなど柔軟に検討を進めていく。

また本プロジェクトでは、提案代表機関である産業技術総合研究所触媒化学融合研究センターに集中研を置き研究開発を行っている。参画企業は基本的に持ち帰り研究を行わず、同センターに研究員を派遣し研究を進め、本技術の基盤技術を同センターに集約、同センターを連続精密生産のプラットフォーム化することでプロジェクト終了後も継続的に技術の普及に努める。さらに、触媒化学融合研究センター内に設置された産総研コンソーシアムの一つである「フロー精密合成コンソーシアム (FlowST)」(法人会員は2021年7月時点で113社の法人会員)が、本研究開発の成果物である反応やモジュールのユーザー企業を多く含むことから、本組織から企業ニーズなどを常に抽出しながら研究開発を行うとともに技術の普及に向けて連携していく(図4.2-1)。

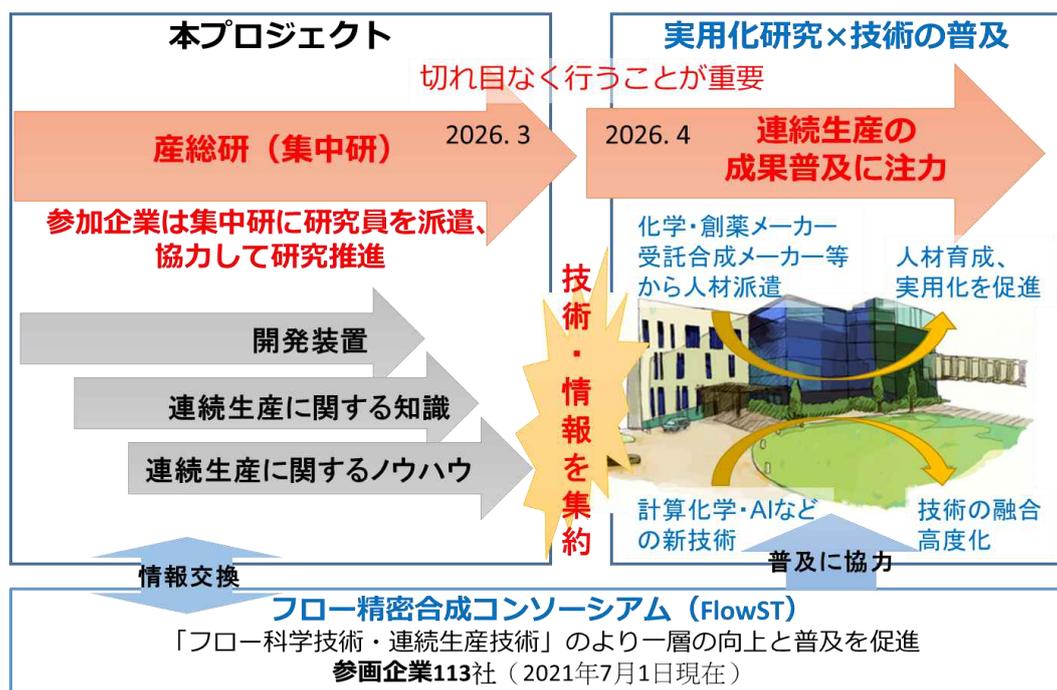


図 4.2-1 プロジェクト期間および終了後の構想

4.3 波及効果

現在機能性化学品の原料などは、中国、インドなどの受託製造業に頼っているところが多く、それらの国々の人件費の上昇、環境規制による価格の高騰、突然の生産中止、輸出制限など問題点も多く、それらが国内製造業に影響を与えることも多くなってきている（FlowST 法人会員意見）。本技術の実生産への導入によるエネルギーおよびコストの削減や安全性向上により、CO2 排出量の削減のみならず、海外に依存している中間体製造の一部が国内に戻ってくるなどが期待できる（図 4.3-1）。

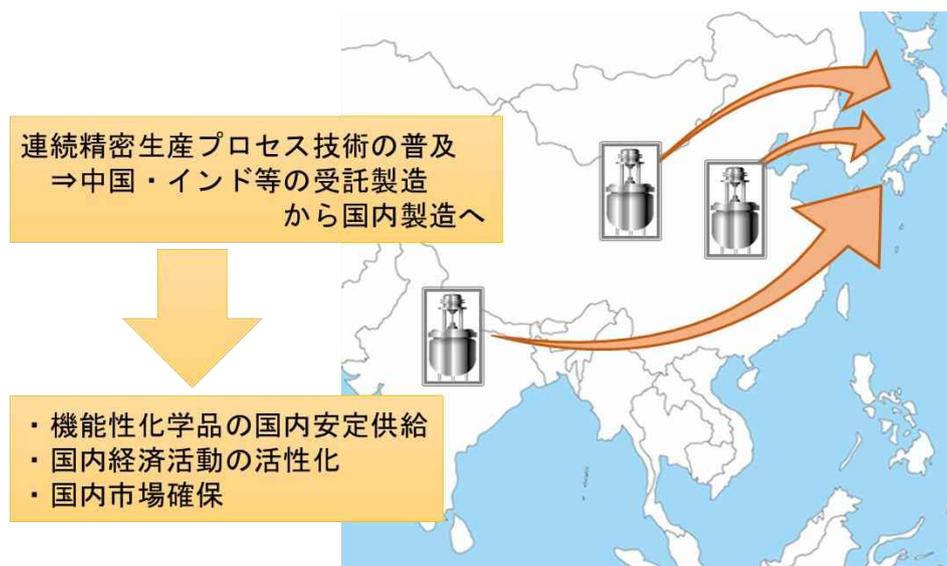


図 4.3-1 製造業の国内回帰

また、研究開発項目②「連続分離・精製技術の開発」の中の「連続抽出技術の開発」では、抽出溶媒として加圧された液体 CO₂ を用いている。加圧された液体 CO₂ は常圧に戻すと気体になるため、溶解していた目的物質との分離が容易である。このため、抽出での利用だけでなく、溶媒転換や最終生成物を得る手段としても展開が期待される。また、温度による相変化を利用した抽出は、抽出溶媒を反応溶媒の一部として利用するため、使用する全溶媒量を削減する効果を有している。このため、この技術は連続精密生産だけでなく、従来のバッチ法に対しても全溶媒量を削減する効果をもたらすと期待される。

「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」基本計画

材料・ナノテクノロジー部

1. 研究開発の目的・目標・内容

(1) 研究開発の目的

①政策的な重要性

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°C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CO₂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CO₂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。

②我が国の状況

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。

③世界の取組状況

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CO₂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。

④本事業のねらい

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

（2）研究開発の目標

①アウトプット目標

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、それらの連続精密生産プロセスを構築（連続化）する。

②アウトカム目標

機能性化学品の製造において連続精密生産プロセスが確立した際の獲得市場規模、CO₂削減効果及び廃棄物削減効果は以下のとおりである。

【獲得市場規模】

1.6兆円（2015年） ⇒ 3.6兆円（2030年）

*機能性化学品分野、国内メーカーシェア10%想定

【CO₂削減効果】 491 万トン/年 (2030 年) 1,170 万トン/年 (2050 年)
(技術適用なしの場合の CO₂ 排出量)

2,275 万トン/年 (2030 年) 2,696 万トン/年 (2050 年)

【廃棄物削減効果】

144 万トン/年 (2030 年)、289 万トン/年 (2050 年)

* 化学工業における産業廃棄物の排出量 1,190 万トン/年 (2014 年) 「平成 28 年度事業
産業廃棄物排出・処理状況調査報告書 平成 26 年度 実績 (概要版)」

③アウトカム目標達成に向けての取り組み

研究開発終了後、研究開発を行う拠点を整備し、研究開発成果を国内企業に対して普及させていくことを計画している。

(3) 研究開発の内容

上記目標を達成するために、以下の研究開発項目について、別紙 1 の研究開発計画及び別紙 2 の研究開発スケジュールに基づき、委託事業として本研究開発を実施する。

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

II. 高効率反応器モジュールの開発

研究開発項目②「連続分離精製技術の開発」

2. 研究開発の実施方式

(1) 研究開発の実施体制

プロジェクトマネージャー (以下、「PM」という。) 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。

NEDO は、公募により研究開発実施者を選定する。研究開発実施者は、企業や大学等の研究機関等 (以下、「団体」という。) のうち、原則として日本国内に研究開発拠点を有するものを対象とし、単独又は複数で研究開発に参加するものとする。ただし、国外の団体の特別な研究開発能力や研究施設等の活用又は国際標準獲得の観点から必要な場合は、当該の研究開発等に限り国外の団体と連携して実施することができるものとする。

なお、各実施者の研究開発能力を最大限に活用し、効率的かつ効果的に研究開発を推進する観点から、NEDO は研究開発責任者 (プロジェクトリーダー (以下、「PL」という。)) を選定し、各実施者は PL の下で研究開発を実施する。

(2) 研究開発の運営管理

NEDO は、研究開発全体の管理、執行に責任を負い、研究開発の進捗のほか、外部環境の

変化等を適時に把握し、必要な措置を講じるものとする。運営管理は、効率的かつ効果的な方法を取り入れることとし、次に掲げる事項を実施する。

①研究開発の進捗把握・管理

PM は、PL や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。また、外部有識者で構成する技術推進委員会を組織し、定期的に技術的評価を受け、目標達成の見通しを常に把握することに努める。

②技術分野における動向の把握・分析

PM は、プロジェクトで取り組む技術分野について、必要に応じて内外の技術開発動向、政策動向、市場動向等について調査し技術の普及方策を分析、検討する。なお、調査の効率化の観点から、本プロジェクトにおいて委託事業として実施する。

(3) その他

本プロジェクトは非連続ナショナルプロジェクトとして取扱う。

3. 研究開発の実施期間

2019 年度～2025 年度までの 7 年間とする。

4. 評価に関する事項

NEDO は、技術評価実施規程に基づき、技術的及び政策的観点から研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義並びに将来の産業への波及効果等について、プロジェクト評価を実施する。

評価の時期は、中間評価を 2021 年度及び 2023 年度、事後評価を 2026 年度とし、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。

5. その他重要事項

(1) 研究開発成果の取扱い

①成果の普及

研究開発実施者は、研究成果を広範に普及するよう努めるものとする。NEDOは、研究開発実施者による研究成果の広範な普及を促進する。

②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。

③知的財産権の帰属、管理等取り扱いについての方針

研究開発成果に関わる知的財産権については、「国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 新エネルギー・産業技術業務方法書」第 25 条の規定等に基づき、原則として、全て委託先に帰属させることとする。なお、プロジェクトの初期段階から、事業化を見据えた知財戦略を構築し、適切な知財管理を実施する。また得られた知財に関してはオープン／クローズ戦略に基づき、適切に対応していく。

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。

（2）基本計画の変更

PM は、当該研究開発の進捗状況及びその評価結果、社会・経済的状況、国内外の研究開発動向、政策動向、研究開発費の確保状況等、プロジェクト内外の情勢変化を総合的に勘案し、必要に応じて目標達成に向けた改善策を検討し、達成目標、実施期間、実施体制等、プロジェクト基本計画を見直すなどの対応を行う。

（3）根拠法

本プロジェクトは、国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第 15 条第 1 号ニ及び第 9 号に基づき実施する。

6. 基本計画の改訂履歴

（1）2019 年 2 月、制定。

2021 年 2 月、改訂。

(別紙1) 研究開発計画

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

1. 研究開発の必要性

これまでの機能性化学品の生産を指向したフロー合成法は、原料を混合加熱するだけで進行する反応や、バッチ法でも用いられる均一系触媒と原料を混合して流すといった、バッチ法の延長線上で反応開発が行われてきた。そのため、用いることが可能な反応が限定される、反応後に触媒の分離が必要となる等の問題点があった。機能性化学品を合成するための反応は多岐にわたり、かつその生産には多段階の反応を必要とするため、触媒・反応の体系的な開発とともに、いくつかの反応を連結した場合でも後段の反応が円滑に進行するよう反応を設計することが重要である。これを実現するためには、連続生産に適した反応の開発と、連続精密生産に適した不均一系触媒の開発が求められている。

2. 具体的研究内容

(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、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)付加反応や脱水反応など連続精密生産に適した触媒反応の開発を合理的な指針を設け検討する。

(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、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。

3. 達成目標

【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

1. 研究開発の必要性

オンデマンド型プロセスの実現には装置の小型化と組み替えが必要である。連続精密生産プロセスは連続操作による運転であることから、従来よりもコンパクトかつシンプルな生産プロセスが実現できる。反応器モジュールとしては、生産量が増大しても反応器モジュール容積当たりの生産性が変わらないか向上する反応器モジュール設計技術、発熱を伴う反応系の温度を精密に制御可能な反応器モジュール構造や、混合系での流体の動きを制御可能な反応器モジュール構造、及び化学反応の平衡制約を打破できる反応器モジュール等の開発に取り組む。

また、機能的化学品の連続精密生産プロセスにおいては、再現性が高く連続生産される生成物の品質管理も重要である。そのため、触媒の劣化等に起因する生成物の組成変化などを迅速にモニタリングし、温度、圧力、流速等の条件設定などに反映できる技術開発が必要である。

2. 具体的研究内容

(1) 一相系反応器モジュールの開発

生産量増加に対するシームレスなスケールアップが可能であり、反応器の温度を一定にする反応器モジュールの開発を行う。

(2) 二相系反応器モジュールの開発

流体の制御に関して、有機相と水相、有機相と気相の効率的混合が可能であり、それら混合系について流体の動きの制御が可能な反応器モジュールの開発を行う。

(3) 反応分離用モジュールの開発

反応系に含まれる化学物質や温度範囲で耐性のある、連続生産に適した素材から構成され、平衡反応系から水等の共生成物を選択的に連続除去する分離技術を併用することで、平衡を移動させることにより反応を促進させる「反応と分離が一体化した」反応器モジュールの開発を行う。

(4) モニタリング技術の開発

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。

(5) スケールアップ検討

中生産量市場向け装置の設計に必要な要素技術を抽出・整理する。

3. 達成目標

【中間目標（2021年度末）】

- ・ 少生産量市場向け反応器モジュール（一相系反応用、二相系反応用、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」

1. 研究開発の必要性

機能性化学品を原料から目的製品まで一気通貫で連続的に生産するプロセスの構築には、複数の合成段階において投入される反応試剤、反応溶媒、共生成物と目的物質からなる複雑な混合物から、目的物質を高効率、高速かつ連続的に分離精製を行う各種分離精製モジュールの開発が必須である。分離精製の単位操作としては、抽出（物質移動）、分離（液-液、固-液）、濃縮、晶析（再結晶、再沈殿）、乾燥等が挙げられるが、本連続精密生産プロセスにおける技術開発では、「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」の各技術に関して優先的に取り組む。なお、ここで開発する技術は、種々の反応系に対して最適な分離精製手法を提供し、種々の機能性化学品を連続的に生産するプロセスにおいて共通・横断的に活用可能なものとする。

2. 具体的研究内容

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以下の技術開発を行い、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。

（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や流動状態を制御する技術、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を行うとともに、関連モジュールの開発を行う。

（2）連続濃縮分離技術の開発

分子ふるいの機能や表面・界面の親和性を利用して目的物質や溶媒・ガス類の高濃度濃縮、分離が可能であり、反応で使用する原料、生成物、溶媒及び触媒等への耐久性を有する膜濃縮分離技術や連続精密生産プロセスに適用可能となる連続かつコンパクトな蒸留による濃縮分離技術の開発を行うとともに、関連モジュールの開発を行う。

（3）溶媒・ガス類の連続再生技術の開発

機能性化学品生産時の廃棄物を削減するため、反応及び抽出に使用した溶媒あるいはガス類を連続的に回収・再利用を可能とする溶媒・ガス類の連続再生技術を上記2.(1)、(2)の技術も活用しつつ開発するとともに、関連モジュールの開発を行う。

(4) スケールアップ検討

中生産量市場向け装置の設計に必要な要素技術を抽出・整理する。

3. 達成目標

【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。
- ・ 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。

(別紙2) 研究開発スケジュール

	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	
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						
	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	
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	不均一系触媒の開発		反応連続化の検討						
	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	
連続分離精製技術の開発	不均一系触媒の開発		反応連続化の検討						
	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	
評価時期			中間評価		中間評価			事後評価	

平成 30 年度事前評価結果

研究評価委員会において平成 31 年度NEDO新規案件の事前評価を実施しました。結果は以下の通りです。

当該評価結果は、今後基本計画等に反映してまいります。

平成 30 年 9 月

案件名	省エネ型化学品製造プロセス技術の開発事業
推進部署	材料・ナノテクノロジー部
総合コメント	機能性化学品は成長産業分野であり、フロー合成などの効率的な製造技術の確立は今後の日本の産業競争力を高めるために重要であり、素材の新機能獲得や省エネルギーへの貢献等の期待は大きい。実施に際しては、過去に開発してきた要素技術をどのように取り込み、従来多品種少量生産には不向きとされてきたフロー合成にどのような革新性を持たせるのか等の具体的な研究開発内容をより明確化し、さらに個々の研究開発成果創出のみで終わらないように、アウトプットからアウトカムへ繋がる実質的なプロセスシステムとしての検討も加えるべきである。

成果資料（2021年7月末現在）

1. 成果資料総括表

	研究発表・講演	論文	特許（国内出願）
2019年度	17件	6報	1件
2020年度	43件	21報	3件
2021年度	0件	8報	5件
計	60件	35報	9件

2. 研究発表・特許等成果

(1) 研究発表・講演（口頭発表含む）

2019年度

番号	発表者	所属	タイトル	学会名・イベント名等	発表年月
1	Osamu Tonomura, Kazuki Okamoto, Satoshi Taniguchi, Shinji Hasebe	京都大学	Design of Microreactor Systems with Minimization of Flow Pulsation	29th European Symposium on Computer Aided Process Engineering (ESCAPE-29) (Eindhoven, The Netherlands)	2019 年6 月
2	Osamu TONOMURA, Satoshi TANIGUCHI, Shinji HASEBE, Ken- ichiro SOTOWA	京都大学	Analysis and estimation of flow pattern in packed bed compact reactors	The 18th Asian Pacific Confederation of Chemical Engineering Congress (APCCHE 2019) (Sapporo Convention Center)	2019 年9 月
3	増田 光一郎、 WANG Yao、小野 澤 俊也、甲村 長 利、佐藤 一彦、小 林 修	産業技術 総合研究 所	Immobilized Rose Bengal as a Highly Active and Durable Heterogeneous Sensitizer for Continuous-flow Photooxidative Reactions	Symposium on Continuous Flow Reactor Technology for Industrial Applications (Glasgow)	2019 年10 月

4	小野澤 俊也、増田 光一郎、林 和史、WANG Yao、島田 茂、佐藤 一彦、小林 修	産業技術総合研究所	産総研におけるフローケミストリーの紹介	第13回日本電磁波エネルギー応用学会シンポジウム (つくば市)	2019年10月
5	北川 晶大、殿村 修、牧 泰輔、外輪 健一郎	京都大学	充填層型コンパクトリアクタの流動・輸送特性解析	化学工学会姫路大会2019 (姫路市)	2019年12月
6	吉宗 美紀	産業技術総合研究所	ガス分離用炭素膜の実用化を目指した産総研での研究開発	山口地区化学工学懇話会 第31回化学工学研究会	2020年1月
7	小林 修	東京大学	「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」プロジェクト～先導研究から国プロへ～	第4回FlowSTシンポジウム (千代田区、イイノホール)	2020年1月
8	増田 光一郎、Yao Wang、小野澤 俊也、甲村 長利、佐藤 一彦、小林 修	産業技術総合研究所	Immobilized Rose Bengal as a Highly Active and Durable Heterogeneous Sensitizer for Continuous-flow Photooxidative Reactions	令和元年度 産総研材料・化学シンポジウム (つくば国際会議場)	2020年2月
9	増田 光一郎、Yao Wang、小野澤 俊也、甲村 長利、佐藤 一彦、小林 修	産業技術総合研究所	Immobilized Rose Bengal as a Highly Active and Durable Heterogeneous Sensitizer for Continuous-flow Photooxidative Reactions	令和元年度 産総研中国センターシンポジウム	2020年3月
10	藤井 達也	産業技術総合研究所	超臨界二酸化炭素を溶媒とした高速連続抽出分離技術の開発	化学工学会 第85年会 (関西大学)	2020年3月

11	森井 康晴	東京理化学器械株式会社	フロー精密合成から連続生産へー理化学器械メーカーのアプローチ	化学工学会 第85年会 (関西大学)	2020年3月
12	北川 晶大、殿村修、牧 泰輔、外輪健一郎	京都大学	充填層型コンパクトリアクタの流動・輸送特性が触媒反応成績に及ぼす影響	化学工学会 第85年会 (関西大学千里山キャンパス)	2020年3月
13	関 優作、殿村修、外輪 健一郎	京都大学	並列気液スラグ流システムの流量・圧力バランス計算による動特性解析と設計	化学工学会 第85年会 (関西大学千里山キャンパス)	2020年3月
14	脇本 拓歩、殿村修、外輪 健一郎	京都大学	熱力学的状態空間の反応経路最適化による段階的反応装置構造設計	化学工学会 第85年会 (関西大学千里山キャンパス)	2020年3月
15	瀬川 裕美子、殿村修、外輪 健一郎	京都大学	多管式熱交換型マイクロリアクタモジュール設計法	化学工学会 第85年会 (関西大学千里山キャンパス)	2020年3月
16	増田 光一郎、小野澤 俊也、甲村 長利、佐藤 一彦、小林 修	産業技術総合研究所	連続フロー法によるアルコールを基質として用いた環境調和型の芳香族アルキル化反応の開発	日本化学会第100春季年会 (東京理科大学野田キャンパス)	2020年3月
17	松尾 浩喜、増田光一郎、小野澤 俊也、梅津 一登、佐藤 一彦、小林 修	産業技術総合研究所	連続フロー法による芳香族ニトロ化合物の選択的水素化反応の開発	日本化学会第100春季年会 (東京理科大学野田キャンパス)	2020年3月

2020年度

番号	発表者	所属	タイトル	学会名・イベント名等	発表年月
1	永木 愛一郎	京都大学	マイクロフロー合成とプロセスインフォとの融合と展開について	JST俯瞰ワークショップ (オンライン)	2020年7月

2	永木 愛一郎	京都大学	フロー合成のプロセス設計、反応条件設定と適用例	技術情報協会セミナー（オンライン）	2020年8月
3	藤井 達也	産業技術総合研究所	超臨界二酸化炭素を溶媒とした液体からの高速連続抽出・分離技術の開発	化学工学会東北支部主催第28回若手の会セミナー（秋田市）	2020年9月
4	永木 愛一郎	京都大学	バッチ技術では実現できないフローマイクロリアクター反応・生産技術まで ～基本的な考え方から実際の応用例～	情報機構セミナー（オンライン）	2020年9月
5	永木 愛一郎	京都大学	フローマイクロリアクターを用いた合成化学の基礎と応用	シーエムシーリサーチ招待講演（オンライン）	2020年9月
6	外輪 健一郎	京都大学	フロー合成におけるシステム技術の役割	京大テックフォーラム「フロー合成化学とシステム技術」(Web開催)	2020年9月
7	永木 愛一郎	京都大学	フロー合成による精密合成化学の革新	京大テックフォーラム「フロー合成化学とシステム技術（オンライン）	2020年9月
8	北川 晶大、殿村 修、牧 泰輔、外輪 健一郎	京都大学	充填層型コンパクトリアクターの流動・輸送特性が触媒反応成績に及ぼす影響	化学工学会第51回秋季大会（Web開催）	2020年9月
9	吉宗 美紀、根岸 秀之	産業技術総合研究所	SPPO炭素膜を用いた膜反応器のエステル化反応への適用	化学工学会第51回秋季大会（Web開催）	2020年9月

10	藤井 達也、川崎 慎一郎	産業技術 総合研究 所	フロー・マイクロ 空間における界面 活性剤フリー水/超 臨界CO ₂ エマルシ ョンの可視化	化学工学会第51回 秋季大会 (Web開 催)	2020 年 9 月
11	藤井 達也	産業技術 総合研究 所	超臨界二酸化炭素 を溶媒とした高速 連続抽出分離技術 の開発	化学工学会第51回 秋季大会 (Web開 催)	2020 年 9 月
12	永木 愛一郎	京都大学	フローマイクロ高 速合成化学：フッ 素化学への展開に ついて	第14回フッ素化学 セミナー (オンラ イン)	2020 年 10 月
13	藤井 達也	産業技術 総合研究 所	Development of fast flow extraction/ separation process from liquid using supercritical CO ₂ as solvent	化学工学会(SCEJ)/ 韓国 化学工学 (KIChE)/台湾 化学 工学会(TwIChE) 3 か国合同シンポジ ウム (Web開催)	2020 年 10 月
14	Akihiro Kitagawa, Osamu Tonomura, Taisuke Maki Kenichiro Sotowa,	京都大学	Effect of Fluid Flow and Transport on Catalytic Fixed- bed Compact Reactors	The 9th International Symposium on Design, Operation and Control of Chemical Processes (PSE Asia 2020) (Web開催)	2020 年 11 月
15	今 喜裕、中島 拓 哉、 矢田 陽、藤 谷 忠博、小野澤 俊也、小林 修、佐 藤一彦	産業技術 総合研究 所	フロー合成法によ るアルコールから アルデヒドへの高 選択的酸化反応	第53回酸化反応討 論会 (Web開催)	2020 年 11 月
16	永木 愛一郎	京都大学	フローマイクロ高 速合成化学	第126回創薬科学セ ミナー (オンライ ン)	2020 年 11 月
17	藤井 達也	産業技術 総合研究 所	フロー・マイクロ 混合によるCO ₂ を 抽出溶媒とした高 速液液型抽出分離 技術の開発	第33回岡山マイク ロリアクターネッ ト例会 (Web開 催)	2020 年 12 月

18	永木 愛一郎	京都大学	令和2年度までのマイクロ化学研究の活動と取り組みについて	2020年度マイクロコンソーシアム講演会（オンライン）	2020年12月
19	永木 愛一郎	京都大学	有機合成への応用技術と実用化事例	サイエンス&テクノロジー特別セミナー（オンライン）	2020年12月
20	外輪 健一郎	京都大学	フロー合成プロセスのための分離技術の強化とシステム化	化学工学会関東支部第52回 Continuing Educationシリーズ講習会「医薬品原薬のフロー合成」(Web開催)	2020年12月
21	甲村 長利	産業技術総合研究所	Continuous Flow Synthesis towards Industrial Manufacturing	24th SANKEN International Symposium (Web開催)	2021年1月
22	永木 愛一郎	京都大学	フローショットン・バウマン反応による界面活性剤の高効率合成	第11回化粧品開発展アカデミックフォーラム（東京）	2021年1月
23	外輪 健一郎	京都大学	フロー系における蒸留技術と晶析技術	第5回 FlowSTシンポジウム(Web開催)	2021年1月
24	Osamu Tonomura, Akihiro Kitagawa, Taisuke Maki Ken-ichiro Sotowa,	京都大学	Study of Fluid Flow and Transport in Packed Bed Compact Reactors	11th International Symposium on Catalysis in Multiphase Reactors & 10th International symposium on Multifunctional Reactors (Web開催)	2021年3月
25	今 喜裕、難波 哲哉、眞中 雄一、濱田 秀昭	産業技術総合研究所	産業技術総合研究所における触媒技術の紹介	触媒学会 工業触媒研究会 産学連携シンポジウム（Web開催）	2021年1月

26	永木 愛一郎	京都大学	フローマイクロリアクターを用いた合成化学の基礎と応用	CMCリサーチウェビナー（オンライン）	2021年1月
27	永木 愛一郎	京都大学	マイクロリアクターの特長を活かした環境調和型の精密高速合成化学	有機合成化学協会2019年度企業冠賞受賞講演会（オンライン）	2021年1月
28	永木 愛一郎	京都大学	フローマイクロ高速合成化学	近畿化学協会合成部会、第2回合成フォーラム（オンライン）	2021年1月
29	永木 愛一郎	京都大学	令和2年度のフロー研究の取り組みについて	2020年度マイクロコンソーシアム講演会（オンライン）	2021年3月
30	牧 泰輔	京都大学	化学工学者から見たフロー化学	第16回FlowSTワークショップ（Web開催）	2021年3月
31	Zhibo Yu、石谷 暖郎、市塚 知宏、甲村 長利、小野澤 俊也、佐藤 一彦、小林 修	東京大学、産業技術総合研究所	Sequential- and Continuous-flow Reactions for Efficient Synthesis of Metalaxyl	日本化学会第101春季年会（Web開催）	2021年3月
32	Xin, Hailong、Rao, Xiaofeng、石谷 暖郎、小林 修	東京大学	Sequential Continuous-flow Synthesis of 3-Aryl Benzofuranones	日本化学会第101春季年会（Web開催）	2021年3月
33	井手 章裕、Yin, Han、石谷 暖郎、小林 修	東京大学	第4級水酸化アンモニウム樹脂を用いる連続フローHenry反応	日本化学会第101春季年会（Web開催）	2021年3月
34	石谷 暖郎、小林 修	東京大学	スルホン酸樹脂を触媒とするRitter反応を用いたアミドの連続フロー合成	日本化学会第101春季年会（Web開催）	2021年3月

35	樋熊 亮輔、Marco Colella、Arianna Tota、高橋 裕輔、Renzo,Luisi、永木 愛一郎	京都大学	フローマイクロリアクターを利用したフルオロメチルリチウム種の求電子剤非共存条件における発生とその反応	日本化学会第101春季年会 (Web開催)	2021年3月
36	阪上 穂高、宅見 正浩、柴崎 大輝、永木 愛一郎	京都大学	電解フローリアクターを活用する不安定硫黄カチオン種の高速発生とその合成利用	日本化学会第101春季年会 (Web開催)	2021年3月
37	宅見 正浩、阪上 穂高、柴崎 大輝、永木 愛一郎	京都大学	短寿命活性種の合成利用を志向した高速電解フローリアクターの開発	日本化学会第101春季年会 (Web開催)	2021年3月
38	川口 倫子、芦刈 洋祐、萬代 恭子、相澤 瑤子、永木 愛一郎	京都大学	高配位アニオン性置換基を活用するバイメタリックアレーン類のフローマイクロ合成	日本化学会第101春季年会 (Web開催)	2021年3月
39	芦刈 洋祐、川口 倫子、萬代 恭子、相澤 瑤子、永木 愛一郎	京都大学	フローマイクロリアクターにより合成したバイメタリックアレーン類の化学選択的カップリング反応	日本化学会第101春季年会 (Web開催)	2021年3月
40	森山 教洋、河野 優太、Wang Qing、井上 遼太、Guo Meng、横治 真人、長澤 寛規、金指 正言、都留 稔了	広島大学	シリコン系サブナノ多孔膜による浸透気化:透過特性と細孔構造の相関	化学工学会第86年会 (Web開催)	2021年3月
41	中吉 大輝、牧 泰輔、村中 陽介、前一 廣	京都大学	触媒充填層型コンパクトフローリアクターの温度制御に関する計算的検討	化学工学会第86年会 (Web開催)	2021年3月

42	藤井 達也、小船 茉理奈、川崎 慎一 朗	産業技術 総合研究 所	機械学習による高 圧二酸化炭素/水分 配係数の予測手法 の開発	化学工学会第86年 会 (Web開催)	2021 年 3 月
43	阿部 秀隆、武藤 明德	大阪府立 大学	連動した 2 台のポ ンプによる液液ス ラグ流の発生	化学工学会第86年 会 (Web開催)	2021 年 3 月

2021 年度

なし

(2) 論文

2019 年度

番号	発表者	所属	タイトル	発表誌名、巻、頁 等	発表 年月
1	Osamu Tonomura, Kazuki Okamoto, Satoshi Taniguchi, Shinji Hasebe	京都大学	Design of Microreactor Systems with Minimization of Flow Pulsation	Computer Aided Chemical Engineering 46, 2019, 1795-1800.	2019 年 7 月
2	Osamu Tonomura, Satoshi Taniguchi, Kazuki Nishi, Aiichiro Nagaki, Jun-ichi Yoshida, Katsuyuki Hirose, Norio Ishizuka Shinji Hasebe	京都大学	Blockage Detection and Diagnosis of Externally Parallelized Monolithic Microreactors	Catalysts 9, 4, 2019, 308-319.	2019 年 8 月
3	Osamu Tonomura, Satoshi Taniguchi, Kei Hata Shinji Hasebe	京都大学	Detection of Multiple Blockages in Parallelized Microreactors	Chem. Eng. Technol. 42, 10, 2019, 2171- 2178.	2019 年 9 月
4	Gwang-Noh Ahn, Satoshi Taniguchi, Tomoya Aoyama, Shinji Hasebe, Dong-Pyo Kim, Osamu Tonomura	京都大学	Formation of Gas- Liquid Slugs in Millimeter-Scale T- Junctions – Slug Size Estimation Framework	Chemical Engineering Journal 385 (2020) 123, 492.	2019 年 11 月

5	Tetsuya Yamamoto, Osamu Tonomura Aichiro Nagaki	京都大学	Continuous Production Using a Tshaped Micro/milli-reactor for RUCY-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Acetophenone	Journal of Chemical Engineering of Japan 2020, 53, 2, 73-77	2020 年 2 月
6	Koichiro Masuda, Yao Wang, Shun- ya Onozawa, Shigeru Shimada, Nagatoshi Koumura, Kazuhiko Sato, Shū Kobayashi	産業技術 総合研究 所	Robust Organic Photosensitizers Immobilized on a Vinylimidazolium Functionalized Support for Singlet Oxygen Generation under Continuous- Flow Conditions	Synlett 2020, 31, 497-501.	2020 年 3 月

2020 年度

番号	発表者	所属	タイトル	発表誌名、巻、頁 等	発表 年月
1	Marco Colella, Arianna Tota, Yusuke Takahashi, Ryosuke Higuma, Susumu Ishikawa, Leonardo Degennaro, Renzo Luisi, Aiiichiro Nagaki	京都大学	Fluoro-Substituted Methylithium Chemistry External Quenching Method Using Flow Microreactors	Angewandte Chemie International Edition, 2020, 59, 10924—10928.	2020 年 4 月

2	Katia Pérez, Baptiste Picard,Daniela Vuluga,Fabrice Burel,Rainier Hreiz,Laurent Falk,Jean-Marc Commenge, Aiichiro Nagaki, Jun-ichi Yoshida, Isabelle Chataigner, Jacques Maddaluno, Julien Legros,	京都大学	Bromine–Lithium Exchange on a gem- Dibromoalkene, Part 2: Comparative Performance of Flow Micromixers	Organic Process Research & Development 2020, 24, 787–791.	2020 年 4 月
3	Tsuyoshi Yamada, Kwihwan Park, Naoya Ito,Hayato Masuda,Wataru Teranishi, Sunliang Cui, Hironao Sajiki	岐阜薬科 大学	Robust Continuous-Flow Synthesis of Deuterium-Labeled β -Nitroalcohols Catalyzed Basic Anion Exchange Resin	Bulletin of the Chemical Society of Japan, 2020, 93, 1000-1006,	2020 年 5 月
4	Jingjing Ye, Jian-Qiu Zhang, Yuta Saga, Shun-yaOnozawa, Shū Kobayashi, Kazuhiko Sato, NorihsaFukaya, Li- Biao Han	産業技術 総合研究 所	Ready Approach to Organophosphines from ArCl via Selective Cleavage of C–P Bonds by Sodium	Organometallic s 2020, 39. 2682—2694	2020 年 7 月
5	Yosuke Ashikari, Kei Maekawa, Masahiro Takumi, Noriyuki Tomiyasu, ChiemiFujita, Kiyoshi Matsuyama, Riichi Miyamoto, Hongzhi Bai, Aiichiro Nagaki	京都大学	Flow grams-per- hourproduction enabled by hierarchical bimodal porous silica gel supported palladium column reactor having low pressure drop	Catalysis Today, 2020, inpress. https://doi.org/10.1016/j.cattod.2020.07.014	2020 年 8 月

6	Tsuyoshi Yamada, Aya Ogawa, Hayato Masuda, Wataru Teranishi, Akiko Fujii, Kwihwan Park, Yosuke Ashikari, Noriyuki Tomiyasu, Tomohiro Ichikawa, Riichi Miyamoto, Hongzhi Bai, Kiyoshi Matsuyama, Aiichiro Nagaki Hironao Sajiki	京都大 学、岐 阜薬科 大学	Pd catalysts supported on dual-pore monolithic silica beads for chemoselective hydrogenation under batch and flow reaction conditions	Catalysis Science & Technology, 2020, 10. 6359 —6367	2020 年 8 月
7	Tsuyoshi Yamada, Wataru Teranishi, Kwihwan Park, Jing Jiang, Takumu Tachikawa, Shinichi Furusato, Hironao Sajiki	岐阜薬 科大学	Development of Carbon-Neutral Cellulose-Supported Heterogeneous Palladium Catalysts for Chemoselective Hydrogenation	ChemCatChem, 2020, 12,16. 4052 —4058	2020 年 8 月
8	Yosuke Ashikari, TomokoKawaguchi, Kyoko Mandai,Yoko Aizawa, Aiichiro Nagaki	京都大学	A Synthetic Approach to Dimetalated Arenes Using Flow Microreactors and the Switchable Application to Chemoselective Cross-Coupling Reactions	Journal of the American Chemical Society, 2020,142. 17039—17047	2020 年 8 月

9	Kentaro Okano, Yoshiki Yamane, Aiichiro Nagaki, Atsunori Mori	京都大学	Trapping of Transient Thienyllithiums Generated by Deprotonation of 2,3- or 2,5- Dibromothiophene in a Flow Microreactor	Synlett, 2020, 31. 1913—1918	2020年10月
10	Yiyuan Jiang, Yosuke Ashikari, Kaiteng Guan, Aiichiro Nagaki	京都大学	Accelerating Heat Initiated Radical Reactions of Organic Halides with Tin Hydride Using Flow Microreactor Technologies	Synlett, 2020, 31. 1937—1941	2020年10月
11	Naresh Bhuma, Ludivine Lebedel, Hiroki Yamashita, Yutaka Shimizu, Zahra Abada, Ana Ardá, Jérôme Désiré, Bastien Michelet, Agnès Martin-Mingot, Ali Abou-Hassan, Masahiro Takumi, Jérôme Marrot, Jesús Jiménez-Barbero, Aiichiro Nagaki, Yves Blériot, Sébastien Thibaudeau	京都大学	Insight into the Ferrier Rearrangement by Combining Flash Chemistry and Superacids	Angewandte Chemie International Edition, 2021, 60.2036—2041	2020年10月

12	Tsuyoshi Yamada, Jing Jiang, Naoya Ito, Kwihwan Park, Hayato Masuda, Chikara Furugen, Moeka Ishida, Seiya Otori Hironao Sajiki	岐阜薬科大学	Development of a Facile and Simple Processes for Heterogeneous Pd-Catalyzed Ligand-Free Continuous-Flow Suzuki-Miyaura Coupling	Catalysts 2020, 10. 1209	2020年10月
13	Chunya Li, Yuta Saga, Shun-ya Onozawa, Shū Kobayashi, Kazuhiko Sato, Norihisa Fukaya, Li-Biao Han	産業技術総合研究所	Wet and Dry Processes for the Selective Transformation of Phosphonates to Phosphonic Acids Catalyzed by Brønsted Acids	The Journal of Organic Chemistry, 2020, 85. 14411—1419	2020年11月
14	Kwihwan Park, Naoya Ito, Tsuyoshi Yamada, Hironao Sajiki	岐阜薬科大学	Efficient Continuous-Flow HD Exchange Reaction of Aromatic Nuclei in D ₂ O/2-PrOH Mixed Solvent in a Catalyst Cartridge Packed with Platinum on Carbon Beads	Bulletin of the Chemical Society of Japan, 2021, 94. 600-605	2020年11月
15	Aiichiro Nagaki, Yosuke Ashikari, Masahiro Takumi, Takashi Tamaki	京都大学	Flash Chemistry Makes Impossible Organolithium Chemistry Possible	Chemistry Letters, 2020, 50. 485—492	2020年12月
16	Yosuke Ashikari, Aiichiro Nagaki	京都大学	Homogeneous Catalyzed Aryl-Aryl Cross-Couplings in Flow	Synthesis, 2021, in press. https://www.tieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1360-7798	2021年1月

17	Md. Nurnobi Rashed、増田 光一郎、市塚 知宏、甲村 長利、佐藤 一彦、小林修	産業技術総合研究所	Zirconium Oxide Catalyzed Direct Amidation of Unactivated Esters under Continuous-flow Conditions	Advanced Synthesis & Catalysis, 2021, 363, 2529–2535.	2021年1月
18	Norihiro Moriyama, Yuta Kawano, Qing Wang, Ryota Inoue, Meng Guo, Makoto Yokoji, Hiroki Nagasawa, Masakoto Kanezashi, Toshinori Tsuru	広島大学	Pervaporation via silicon-based membranes: Correlation and prediction of performance in pervaporation and gas permeation	AIChE Journal, 67 (2021) e17223 https://doi.org/10.1002/aic.17223	2021年2月
19	Yoshihiro Kon, Takuya Nakashima, Akira, Yada, Tadahiro Fujitani, Shun-ya Onozawa, Shū Kobayashi, Kazuhiko Sato	産業技術総合研究所	Pt-catalyzed selective oxidation of alcohols to aldehydes by hydrogen peroxide using continuous flow reactors	Organic & Biomolecular Chemistry, 2021, 19, 1115—1121	2021年2月
20	Ufafa Anggarini, Liang Yu, Hiroki Nagasawa, Masakoto Kanezashi, Toshinori Tsuru	広島大学	Metal-induced microporous aminosilica creates highly permeable gas-separation membrane	Materials Chemistry Frontiers, 2021, 5, 3029-3041, https://doi.org/10.1039/D1QM00009H	2021年2月
21	Guanying Dong, Hiroki Nagasawa, Liang Yu, Kazuki Yamamoto, Joji Ohshita, Masakoto Kanezashi, and Toshinori Tsuru	広島大学	Pervaporation removal of methanol from methanol/organic azeotropes using organosilica membranes: Experimental and modeling	Journal of Membrane Science, 2020, 610, 118284 https://doi.org/10.1016/j.memsci.2020.118284	2020年5月

番号	発表者	所属	タイトル	発表誌名、巻、頁等	発表年月
1	Yasuhisa Hasegawa, Chie Abe, Ayumi Ikeda	産業技術 総合研究 所	Pervaporative dehydration of organic solvents using high-silica CHA-type zeolite membrane Membranes	Membranes 2021, 11 (3), 229 (13P).	2021 年 3 月
2	Tomohiro Ichitsuka, Shingo Komatsuzaki, Koichiro Masuda, Nagatoshi Koumura, Kazuhiko Sato, Shū Kobayashi	産業技術 総合研究 所	Stereoretentive N- Arylation of Amino Acid Esters with Cyclohexanones Utilizing a Continuous-Flow System	Chemistry—A European Journal, in press. https://doi.org/10.1002/chem.202101439	2021 年 5 月
3	Yasuhisa Hasegawa, Wakako Matsuura, Chie Abe, Ayumi Ikeda	産業技術 総合研究 所	Influence of organic solvent species on dehydration behaviors of NaA- type zeolite membrane Membranes	Membranes 2021, 11 (5), 347 (13P).	2021 年 5 月
4	山田 強、朴 貴 煥、佐治木 弘尚	岐阜薬科 大学	反応を選択的に促 進する固体触媒の 開発と連続フロー 反応への展開 Development of Solid Catalysts for Selective Reactions and their Application to Continuous-Flow Reactions	有機合成化学協会誌 2021, 79, 472–482.	2021 年 5 月
5	吉宗 美紀	産業技術 総合研究 所	分子ふるい炭素膜 の膜反応器への応 用	膜、46巻、3号、 156—160	2021 年 6 月

6	Hai-Long Xin, Xiaofeng Rao, Haruro Ishitani, Shū Kobayashi	東京大学	Sequential Continuous-Flow Synthesis of 3-Aryl Benzofuranones	Chemistry—An Asian Journal, in press. https://doi.org/10.1002/asia.202100461	2021 年 6 月
7	Ufafa Anggarini, Liang Yu, Hiroki Nagasawa, Masakoto Kanezashi and Toshinori Tsuru	広島大学	Microporous Nickel- Coordinated Aminosilica Membranes for Improved Pervaporation Performance of Methanol/Toluene Separation	ACS Appl. Mater. Interfaces, 2021, 13, 23247 DOI: 10.1021/acsami.1c05 012	2021 年 6 月
8	Koichiro Masuda, Yukiko Okamoto, Shun-ya Onozawa, Nagatoshi Koumura and Shū Kobayashi	産業技術 総合研究 所	Development of highly efficient Friedel–Crafts alkylations with alcohols using heterogeneous catalysts under continuous-flow conditions	RSC Advances, 2021,11, 24424-24428.	2021 年 7 月

(3) 特許等

2019 年度

番号	出願者	出願番号	国内・外 国・PCT	出願日	状態	名称
1	学校法人 中部大学	2020-008563	国内	2019 年 12 月 20 日	出願継 続中	アミド化合物の製造 用触媒及び製造方 法

2020 年度

番号	出願者	出願番号	国内・外国・PCT	出願日	状態	名称
1	国立研究開発法人産業技術総合研究所	2020-189991	国内	2020年11月16日	出願継続中	有機生成物の製造方法
2	国立研究開発法人産業技術総合研究所	2021-031947	国内	2021年3月1日	出願継続中	高光学純度な光学活性N-芳香環化アミノ酸化合物の製造方法
3	東京理化学器械株式会社	2021-47447	国内	2021年3月22日	出願継続中	反応装置

2021 年度

番号	出願者	出願番号	国内・外国・PCT	出願日	状態	名称
1	国立研究開発法人産業技術総合研究所	2021-106528	国内	2021年6月28日	出願継続中	連続液液分離器及び連続液液分離方法
2	国立研究開発法人産業技術総合研究所	2021-106599	国内	2021年6月28日	出願継続中	連続液液分離器及び連続液液分離方法
3	国立研究開発法人産業技術総合研究所	2021-117617	国内	2021年7月16日	出願継続中	スラグ流の連続分離装置及び連続分離方法

4	国立研究 開発法人 産業技術 総合研究 所、大阪 府立大学	2021-090993	国内	2021年5月 31日	出願継 続中	スラグ流の生成デバ イス、前記生成デバ イスを備えた化学物 質の処理装置、スラ グ流の生成方法、及 びスラグ流を用いた 化学物質の処理方法
5	国立研究 開発法人 産業技術 総合研究 所、公立 大学法人 大阪	2021-117594	国内	2021年7月 16日	出願継 続中	スラグ流生成装置、 前記スラグ流生成装 置を備えた化学物質 の処理装置、スラグ 流生成方法、及びス ラグ流を用いた化学 物質の処理方法

3. その他特記事項

なし

2. 分科会公開資料

次ページより、プロジェクト推進部署・実施者が、分科会においてプロジェクトを説明する際に使用した資料を示す。

「機能性化学品の連続精密生産プロセス 技術の開発」(中間評価)

(2019年度～2025年度 7年間)

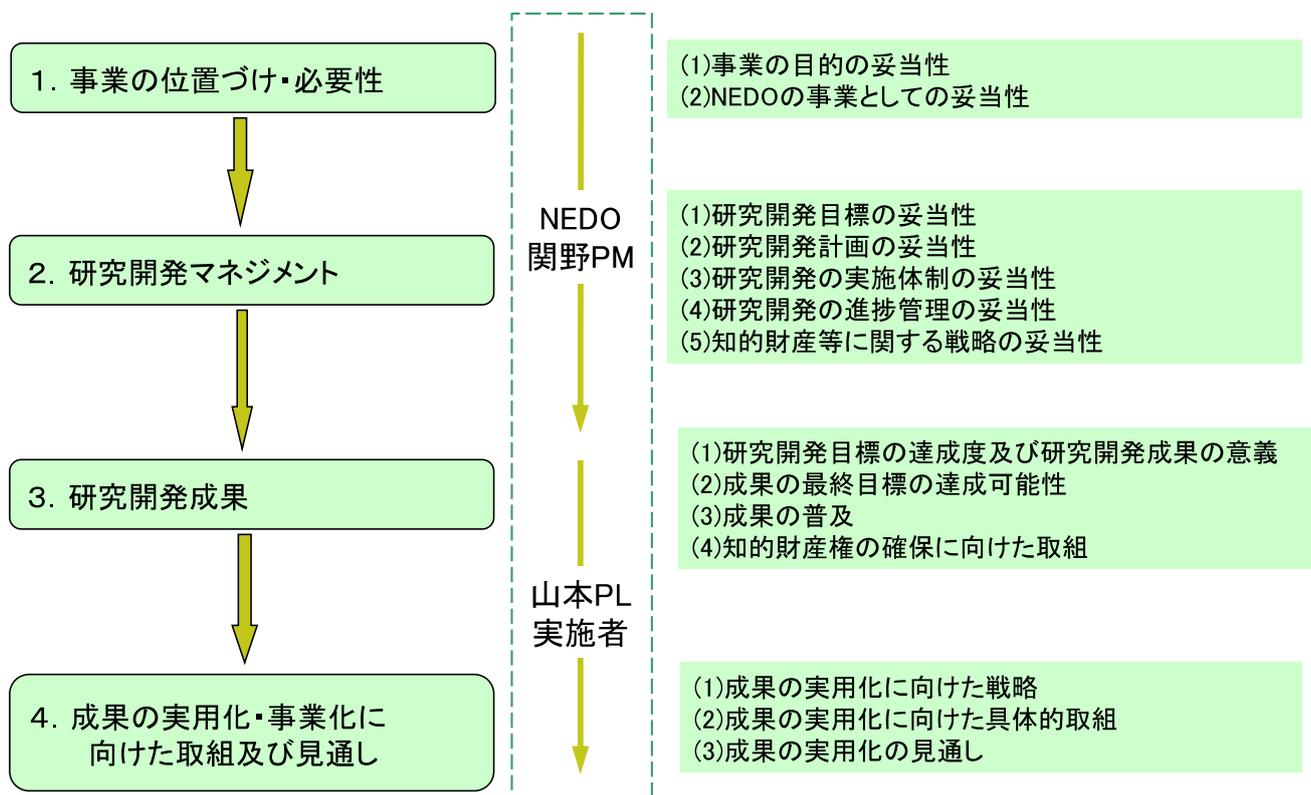
プロジェクトの概要 (公開)

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)
材料・ナノテクノロジー部
2021年9月14日

発表内容

公開

2



目次

1. 事業の位置付け・必要性
 - (1) 事業の目的の妥当性
 - (2) NEDOの事業としての妥当性

2. 研究開発マネジメント
 - (1) 研究開発目標の妥当性
 - (2) 研究開発計画の妥当性
 - (3) 研究開発の実施体制の妥当性
 - (4) 研究開発の進捗管理の妥当性
 - (5) 知的財産等に関する戦略の妥当性

1. 事業の位置付け・必要性
 - (1) 事業の目的の妥当性
 - (2) NEDOの事業としての妥当性

◆事業実施の背景

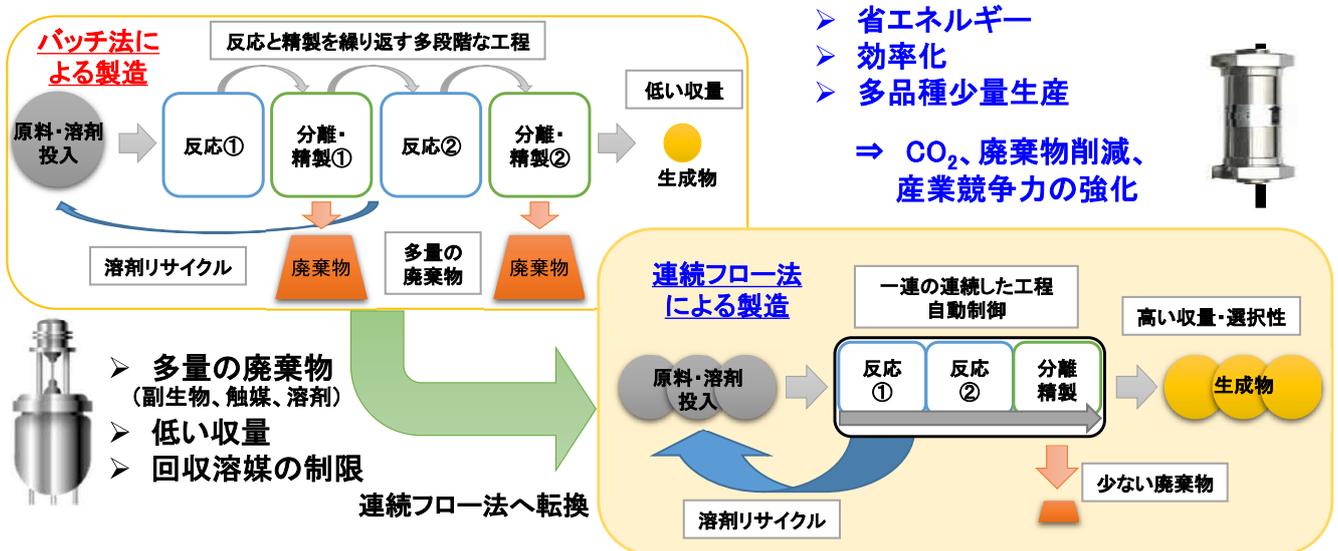
- 機能性化学品は、電子材料、医薬品・農業中間体などの製品に適用される。
- 機能性化学品の世界市場規模は、2030年には35.9兆円に成長すると予想される。
- 機能性化学品を原料として作られた機能性材料は、付加価値が高く、衣食住に係る様々な製品のキー材料となっている。

機能性化学品 (有機合成品のみ)	関連する完成品市場		
	2015年	2030年予測	
電子材料	0.5兆円	1.2兆円	EV、電化製品、エレクトロニクス
染料・顔料	0.4兆円	1.0兆円	塗料・インク、アパレル
食品添加剤	0.5兆円	1.2兆円	食品
医薬品原体	11.5兆円	25.7兆円	医療用医薬品、ジェネリック医薬品
香料	0.9兆円	1.9兆円	化粧品、日用雑貨
農業原料	1.7兆円	3.5兆円	農業
その他	0.7兆円	1.3兆円	日用品等
合計	16.2兆円	35.9兆円	

出典: TSC Foresight Vol.31; <https://www.nedo.go.jp/content/100888375.pdf>

◆事業実施の背景

- 現在、機能性化学品の生産の主流は**バッチ法**であり、1反応工程毎に分離・精製を行うなど効率が悪く、製造に多大なエネルギーを要し、大量の廃棄物を排出するなどの課題がある。
- これに対し、**連続フロー法**による機能性化学品の製造では、1反応工程毎の分離・精製を必要としないなど、エネルギー、廃棄物量の大幅削減が可能な高効率プロセスである。



◆事業実施の位置付け(内外の技術動向)

■海外の開発状況

- ・欧米を中心に、連続フロー法を機能性化学品製造における革新的製造技術の一つとして研究開発が進められている。
- ・触媒、反応器、制御機器等の開発は行われているものの、不均一系触媒による連結フロー法(連続フロー法モジュールの組合せによる合成法)の開発には至っていない。

■日本の状況

連続フロー法に関連する触媒技術が蓄積され、論文引用数がトップクラス (固体触媒による有機合成/東大 小林修教授)

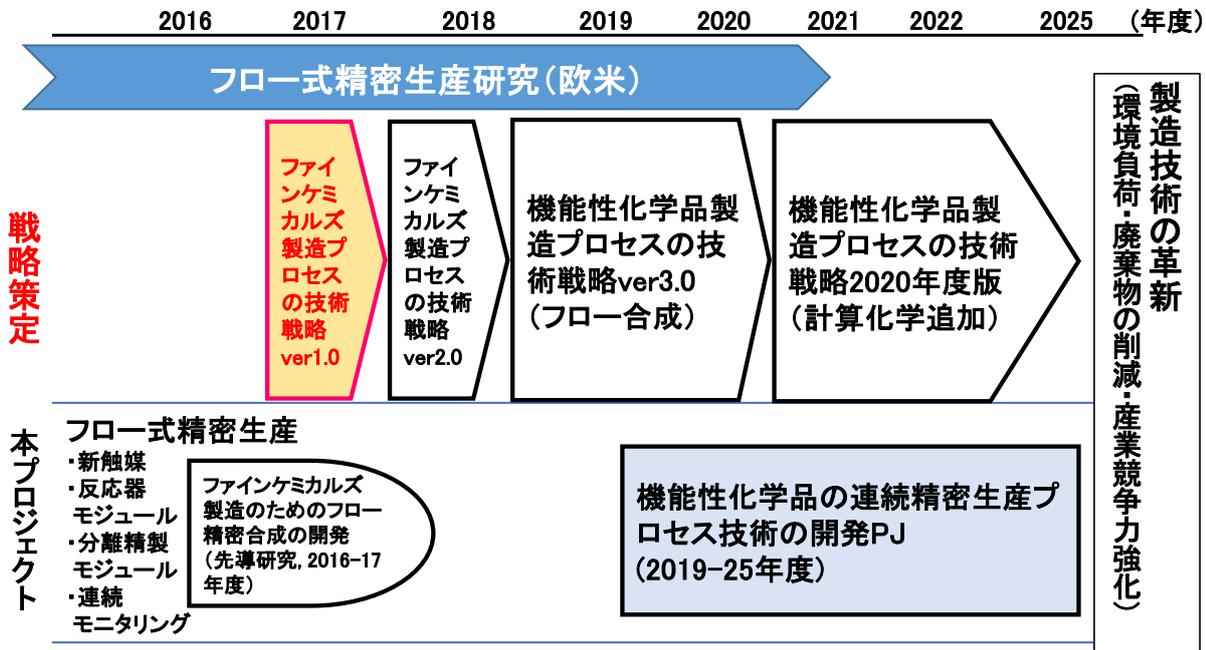
- 医薬原体(ロリプラム)を連結フロー法により連続精密合成することに成功し、Nature 誌にも掲載され、世界的にも注目される技術が開発されている。

◆政策上の位置付け

- 「エネルギー・環境イノベーション戦略」(2016年4月 総合科学技術・イノベーション会議策定)
 - CO₂の大幅削減が期待される有望5分野の1つが「省エネルギー分野」
 - 当該分野中「革新的生産プロセス」として、従来と異なる生産プロセス・イノベーション創出による各化学品製造プロセスのエネルギー多消費型からの脱却を記述。
- 「革新的環境イノベーション戦略」(2020年1月 統合イノベーション戦略推進会議決定) (「パリ協定に基づく成長戦略としての長期戦略」(2019年6月閣議決定)に基づき策定)
 - 「CO₂削減量が大きく日本の技術力による大きな貢献が可能」な39テーマの1つが「製造技術革新(炭素再資源化)による機能性化学品製造の実現」が設定
 - 目標として、機能性化学品の製造方法の省エネ化・コスト低減に向けたフロー法による連続精密生産技術の確立を記述
- 「マテリアル革新力強化戦略」(2021年4月27日 統合イノベーション戦略推進会議決定) 高速・高効率なオンデマンド生産に向けた製造プロセス技術の開発
 - 化学品製造の環境負荷低減(省エネ・省廃棄物)と高速・高効率なオンデマンド生産を可能とする革新的製造プロセス(フロー合成技術等)の技術開発を実施

◆技術戦略上の位置付け

市場状況、政策上の位置付け、内外の技術動向に鑑み、バッチ法に依存しない機能性化学品の連続精密生産プロセスについての戦略を2017年度にNEDOにおいて策定(ファインケミカルズ製造プロセスの技術戦略ver1.0)。その後もバージョンアップを行っている。



◆事業の目的

1)機能性化学品製造プロセスの革新

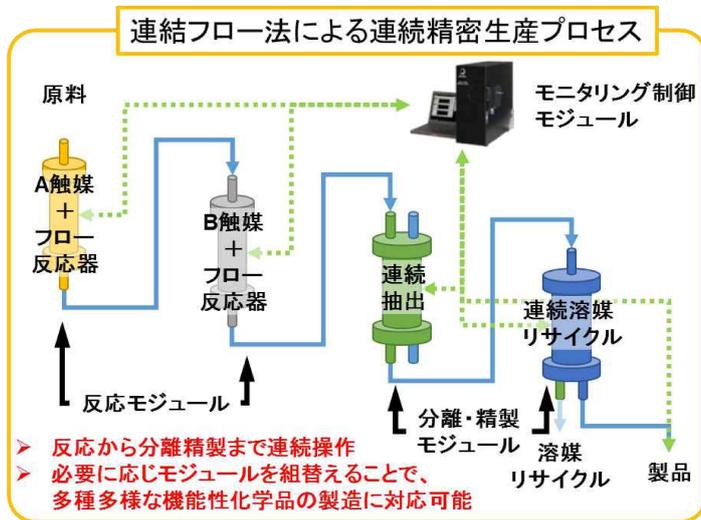
今後成長が期待される機能性化学品(高付加価値、多品種少量生産)の分野において、これまで行われてきたエネルギー多消費で多くの共生成物を排出するバッチ法を、日本が強みを有する不均一系触媒の技術を用いて、省エネで効率的な**連結フロー法**に置き換えるための研究開発を国内トップレベルの実施主体による産学連携研究体制で進め、**従来と異なる生産プロセス・イノベーションを創出する。**

2)連続精密生産法の開発による産業競争力強化

機能性化学品の製造に伴う**消費エネルギー**や**廃棄物の削減**、及び生産効率を飛躍的に向上させることが可能な**基盤技術の開発**を行ない、**産業競争力強化**に資することを目的とする。

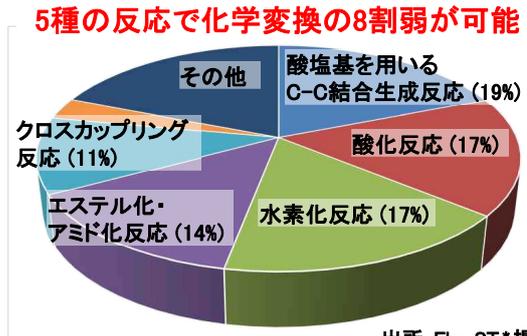
◆事業の概要

連結フロー法による連続精密生産プロセスの構築を目指し、機能性化学品合成のルートにおいて頻出する上位5種類の反応を**基幹5反応**と位置付け、研究開発項目①「高効率反応技術の開発」、研究開発項目②「連続分離精製技術の開発」の技術開発を行う。



研究開発項目

- 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
 II. 高効率反応器モジュールの開発
- 研究開発項目②「連続分離精製技術の開発」



出所:FlowST*提供資料

*FlowST: フロー合成にかかわる技術を、いち早く実生産に結びつけるため、産学官の連携の場を提供、共同研究を推進し、日本の「ものづくり」の新たな力へと発展させることを目的とするコンソーシアム。フロー合成に関連した技術の情報交換・提供等を行っている。法人会員100社以上。 (<https://flowst.cons.aist.go.jp/>)

◆他事業との比較

有機合成に関連する事業としては、「再構成可能なモジュール型単位操作の相互接続に基づいた医薬品製造用iFactoryの開発」(NEDO)が挙げられる。

	iFactory	本プロジェクト
テーマ名	再構成可能なモジュール型単位操作の相互接続に基づいた医薬品製造用iFactoryの開発	機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発
目的	医薬品製造における省エネルギー化・生産と資源の効率化に貢献する生産設備の構築と実用化	機能性化学品の製造に伴う消費エネルギー、廃棄物の削減、及び生産効率の向上
事業期間	2018年度～2022年度	2019年度～2025年度
対象	医薬品	機能性化学品
手法	連続合成法*とバッチ式製造法を組み合わせたバッチ連続生産方式	不均一系触媒による連結フロー法

* 出発原料を連続的に投入し、生成物を他端から連続的に得る生産手法

◆NEDOが関与する意義

機能性化学品の製造技術の開発は、

- 国家的課題の解決に貢献
 - ・製造プロセスの革新 → **省エネルギー化**
 - ・機能性化学品の用途は裾野が広く、幅広い産業に有益
 - 技術開発によるプロセス技術で**産業競争力強化**
- ➡ **社会的必要性が高い技術開発(社会面)**
- 基礎から実用化へつなげる広範囲(「有機化学」、「物理化学」、「触媒化学」、「化学工学」等)の横断的な取り組みが必須、かつ長期の技術開発
 - ➡ **技術的な開発リスクが大きいため産学官の技術を総合する取り組みが必要(技術面)**
- 研究開発の難易度が高く、市場原理に任せた場合、民間企業単独での開発は進みにくいことから、国の投資により、NEDOのマネジメント経験を活かして、産学官連携による早期の連携を実施する必要がある。
 - ➡ **国の投資による産学官の結集が必要(資金面)**



NEDOがもつこれまでの知識、実績を活かして推進すべき事業

◆実施の効果 (費用対効果)

■費用の総額

約41億円／7年間(予定、2021年度時点)

➤ CO2削減効果

491万トン／年(2030年) ⇒ 1,170万トン／年(2050年)

(本技術を適用しない場合の排出量)
 2,275万トン／年(2030年) 2,696万トン／年(2050年)

➤ 廃棄物削減効果

144万トン／年(2030年) ⇒ 289万トン／年(2050年)
 (化学産業の排出量の約3%)

➤ 獲得市場(@世界)

1.6兆円(2015年) ⇒ 3.6兆円(2030年)

* 機能性化学品分野、国内メーカーシェア10%想定

2. 研究開発マネジメント

- (1) 研究開発目標の妥当性
- (2) 研究開発計画の妥当性
- (3) 研究開発の実施体制の妥当性
- (4) 研究開発の進捗管理の妥当性
- (5) 知的財産等に関する戦略の妥当性

◆事業の目標

研究開発項目①「高効率反応技術の開発」

①-I. 反応・新触媒の開発

基幹5反応『酸・塩基触媒を用いる炭素-炭素結合生成反応』、『酸化反応』、『水素化反応』、『エステル化・アミド化反応』、『クロスカップリング反応』の反応ごとに、反応・触媒開発を系統的に行う。

【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。

◆事業の目標

研究開発項目①「高効率反応技術の開発」

①-Ⅱ. 高効率反応器モジュールの開発

①-Ⅰ. で開発された反応・触媒に対応することができ、かつ、小型で組み換え可能な汎用性のある反応器モジュールを開発する。

【中間目標(2021 年度末)】

- ・ 少生産量市場向け反応器モジュール(一相系反応用、二相系反応用、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(一相系反応用、二相系反応用、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。

◆事業の目標

研究開発項目②「連続分離精製技術の開発」

反応試剤、反応溶媒、共生成物と目的物質からなる複雑な混合物から、目的物質を高効率、高速かつ連続的に分離精製を行う各種分離精製モジュールを開発する。

【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。
- ・ 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。

◆事業目標の根拠

<研究開発項目①と研究開発項目②における目標設定の根拠>

- ・機能性化学品における基本的な反応の8割弱を占める、基幹5反応を取り上げ、これらについて反応・触媒開発を系統的に行う(研究開発項目①-I.)。また、これに基づいて高効率反応器モジュールの開発(研究開発項目①-II.)、連続分離精製技術の開発(研究開発項目②)を行う。
- ・最終目標の「150 時間以上連続運転可能」は、機能性化学品の生産現場ヒアリングでバッチ法の1バッチ運転期間(7日間=168時間)程度以上を参考に設定した。「収率90%以上」は、参画企業へのヒアリングで協調領域での必要レベルを参考にし、「20 種類以上開発」は、開発期間を考慮した難易度から設定した。
- ・各年度の間目標・最終目標は、開発期間と実施内容の難易度を考慮してそれぞれ設定した。

◆研究開発のスケジュール

年度		2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
①高効率反応技術の開発	①-I. 反応・新触媒の開発	【不均一触媒開発】 ○ 収率80%以上の反応を20種以上 ○ 70時間以上連続運転可能な不均一系 触媒を10種以上			【不均一触媒開発】 ○ 150時間以上の連続運転、収率90%以上、10種類以上 ○ 70時間以上の連続反応、20種以上 ○ 連続反応を二つ連結		○ 連続運転150時間以上 ○ 収率90%以上 ○ 触媒20種類以上	
	①-II. 高効率反応器モジュールの開発	○ 少生産用反応器モジュール3種を設計 1. 一相系反応用 2. 二相系反応用 3. 反応分離用			○ 少生産用反応器モジュールの試作と機能検証。 ○ モニタリング技術開発		○ モジュール用光学分析技術開発、不純物検出技術開発(G-lab) ○ 反応器モジュールの要素技術の抽出(K-lab) ○ ターゲット化合物の連続精密生産の実証	
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いて使用する少生産用の分離精製モジュールを設計する。			○ 少生産用分離精製モジュールを試作と機能検証		○ 目的物質の回収率85%以上、溶媒・ガスを回収・再利用するモジュール開発 (G-lab) ○ 分離精製モジュールの要素技術の抽出(K-lab) ○ ターゲット化合物の連続精密生産の実証	
		PJ開始		中間評価		中間評価		PJ終了

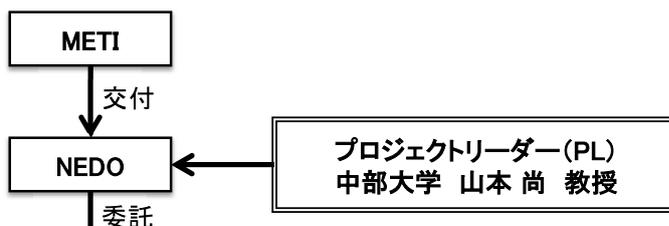
◆プロジェクト費用

(億円)

2019年度 (実績額)	2020年度 (実績額)	2021年度 (予算額)	合計	
2.89 (加速費 0.89含む)	4.25 (加速費 1.57含む)	6.32 (加速費 1.37含む)	13.46	<ul style="list-style-type: none"> ・2022～2025年度は各7億円(=28億円)を予定。 ・全事業期間(7年間)での総NEDO負担額は約41億円(予定、2021年度時点)。

◆実施体制

は集中研



			参画形態			
			NEDO委託	共同実施	産総研から再委託	
研究項目	①- I.	反応・新触媒の開発	東京大学	—	岐阜薬科大学	
			東和薬品	クミアイ化学工業	中部大学	
			富士フィルム	田辺三菱製薬		
	①- II.	高効率反応器モジュールの開発	産総研	東京理化器械	三井化学	早稲田大学
						京都大学
	②.	連続分離・精製技術の開発		—	—	京都大学
					公立大学大阪	
					広島大学	

◆ 研究開発の進捗管理

研究開発に関するマネジメント

- 1) NEDO主催による「技術推進委員会」(1回/年)の開催
進捗把握とプロジェクトの方向性や個別の研究開発の内容に関する、外部委員の意見を事業に反映させている。
- 2) NEDO部内会議(毎週)、四半期報告会
NEDO部長、理事への定期的な報告を行っている。
- 3) NEDO開発促進財源投入
事業の進捗に応じNEDOの加速費を導入。(2019年度、2020年度、2021年度)
- 4) 実施者の業務及び予算の執行状況管理
予算執行管理表、月報、従事日誌の確認、委託先へのヒアリングおよび、契約検査Gと連携した検査の実施(中間検査、年度末中間検査、フォローアップ検査)により、成果の達成状況や課題の把握、予算執行状況や資産の管理を適宜行っている。
- 5) 実施者の対外発表、特許出願、ミーティング内容の把握
 - ・学会発表(口頭発表43件、論文20件)、特許出願(2件)の内容把握。(2020年度実績)
 - ・「集中研ミーティング」(2回/月)、「プロジェクト全体会」(数回/年)にNEDOがオブザーバー参加し内容を把握している。

◆ 動向・情勢の把握と対応

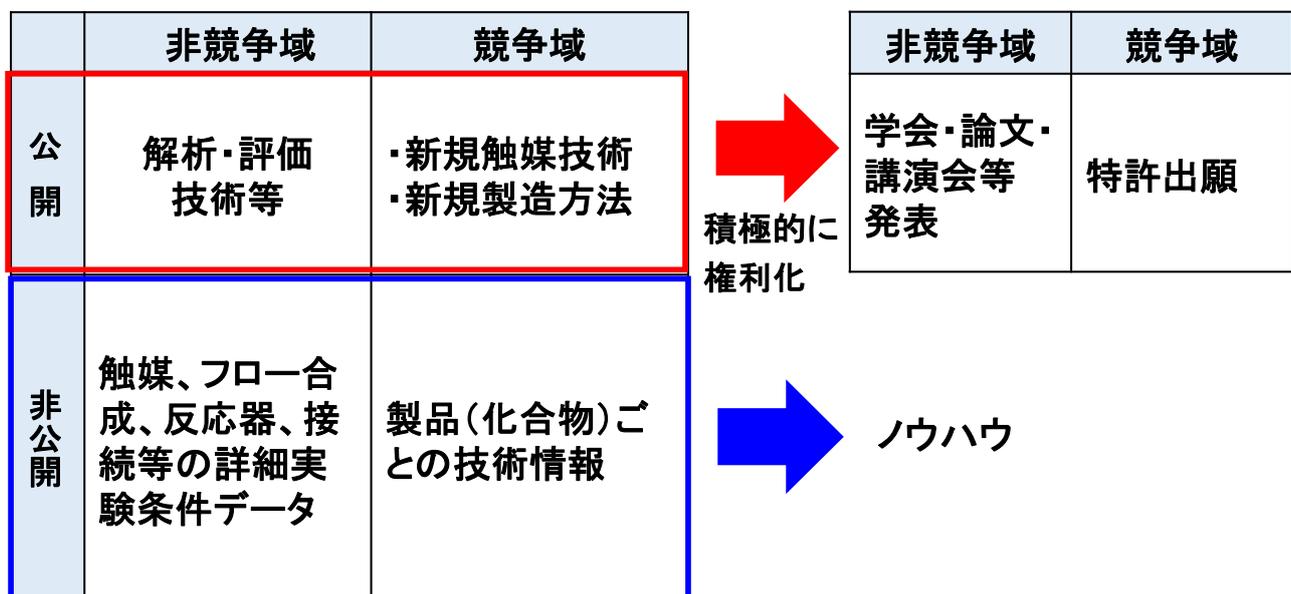
情勢	対応
新型コロナウイルスの感染拡大	<p>新型コロナウイルス感染拡大に伴い、以下の対応を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 輸入品の納入遅れを、予算執行の繰り越しで対応。 (2) 技術推進委員会をフルオンラインで開催。 (3) 各種検査において、必要に応じて対面から書面検査に変更。 (4) 実施者とのコミュニケーションでのオンライン活用。 (5) 毎月の新型コロナウイルスによる影響を実施者からNEDOに報告するように予算執行管理表の様式を変更。実施者は、計画通りに研究開発を進めるため、以下の対応をしている(対応例)。 <ul style="list-style-type: none"> ・実験者を優先した出勤体制により、計画的に実験が進むようにしている。 ・研究開発に関する詳細なディスカッションをオンラインで、遅れずに行っている。 ・プロジェクトに係る荷受け、組み立て作業等の業務は感染対策を行いながら遅れの無いように出社を調整し対応。装置運用は集中研へ遅れの無い最低限の期間、出向し対応。 <p>結果として遅れを少なくしながら、当初の計画通り進むように対応している。</p>

◆ 開発促進財源投入実績

年度	金額 (億円)	内容	成果
2019年度	0.89	(1)触媒表面分析装置、 自動触媒性能評価装置 の導入 (2)イオンクロマトグラ フィーの導入 (3)分離膜細孔径分布評 価装置の導入	(1)触媒中の金属含有量の測定や使用済み 触媒表面の付着物の同定等を行い、触媒の 長寿命化に成功した。 (2)抽出溶液中の共生成物の残存量を効率 的に測定し、共生成物のKBrが、ほぼ残存な い条件を見出した。 (3)分離膜の細孔径分布を測定するし、CO2 分離膜作製におけるペーマイト膜の最適焼 成温度を決定した。
2020年度	1.57	(1)反応液解析用赤外分 光分析装置の導入 (2)セラミックス三次元造 形システムの導入	(1)カルボニル化合物を含む反応において反 応液を分離することなく収率を決定、触媒の 開発に成功した。 (2)開発した分離器を造形、連続液-液分離 を検討して、種々の溶媒系において適応可 能を見出した。

◆ 知的財産等に関する戦略

プロジェクト成果のオープン／クローズ戦略



◆ 知的財産管理

経済産業省 : 「委託研究開発における知的財産マネジメントに関する運用ガイドライン」
NEDO : 「NEDOプロジェクトにおける知財マネジメント基本方針」



本プロジェクト: 「知的財産及び研究開発データの取り扱いについての合意書」

(概要)

- ・ **知財運営委員会を設置**
→ 知的財産及び研究開発データの取扱いについて審議決定
出願により権利化し又は秘匿する必要があるか否か、審議決定
- ・ 技術情報の **第三者に対しての開示、漏洩禁止**
- ・ 知財権は事業参加者の **出願者に帰属**。
- ・ **知財権実施等に対する障害の排除**。
- ・ プロジェクト参加者は、非参加者よりも有利な条件で知財権を使用。

「機能性化学品の連続精密生産プロセス 技術の開発」(中間評価)

(2019年度～2025年度 7年間)

研究開発成果、成果の実用化に
向けた取組及見通し **(公開)**

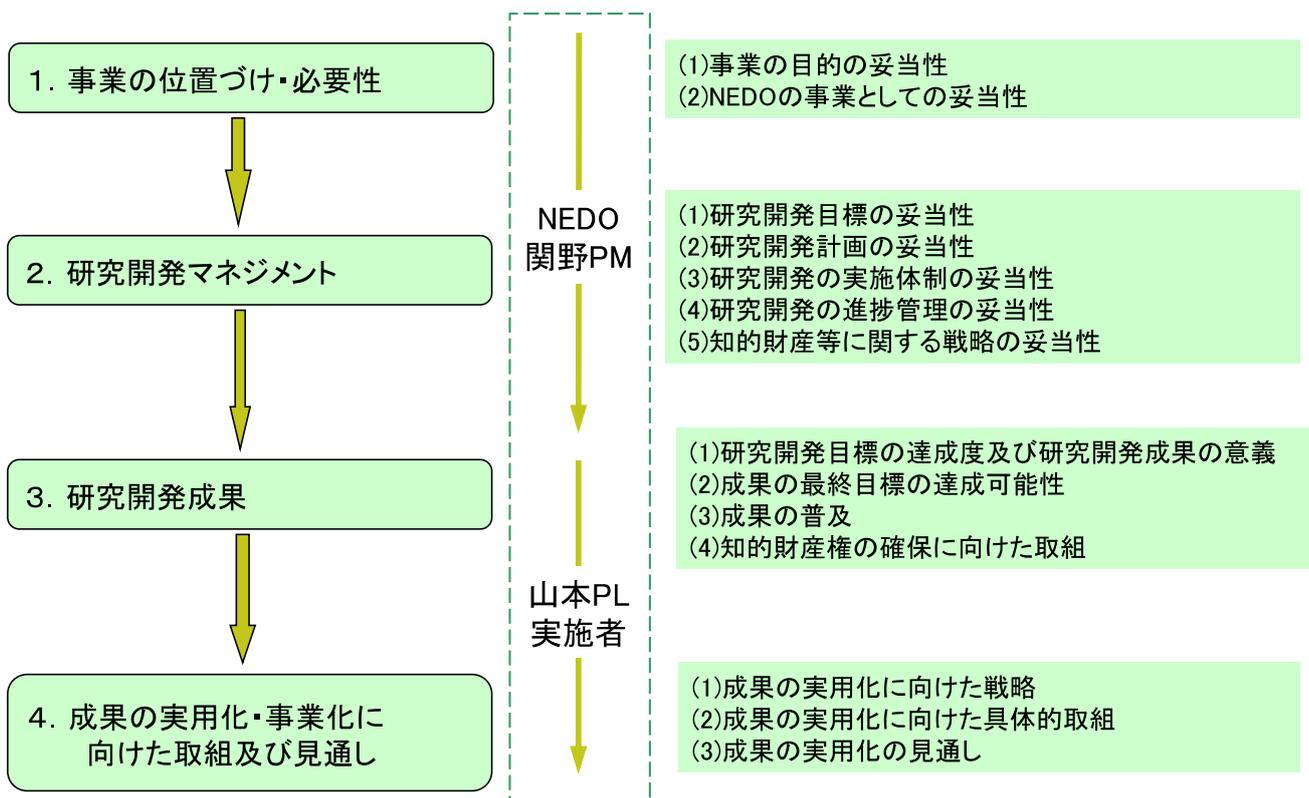
プロジェクトリーダー / 中部大学 山本 尚

2021年9月14日

発表内容

公開

2



目次

3. 研究開発成果

- (1) 研究開発目標の達成度及び研究開発成果の意義
- (2) 成果の最終目標の達成可能性
- (3) 成果の普及
- (4) 知的財産権の確保に向けた取組

4. 成果の実用化・事業化に向けた取組及び見通し

- (1) 成果の実用化に向けた戦略
- (2) 成果の実用化に向けた具体的取組
- (3) 成果の実用化の見通し

目次

3. 研究開発成果

- (1) 研究開発目標の達成度及び研究開発成果の意義
- (2) 成果の最終目標の達成可能性
- (3) 成果の普及
- (4) 知的財産権の確保に向けた取組

4. 成果の実用化・事業化に向けた取組及び見通し

- (1) 成果の実用化に向けた戦略
- (2) 成果の実用化に向けた具体的取組
- (3) 成果の実用化の見通し

◆研究開発項目毎の目標と達成状況

◆成果の最終目標の達成可能性

●研究開発項目①－I. 反応・新触媒の開発

目標	成果	達成度	最終目標に対する進捗
収率80%以上の反応を20種以上開発する	『酸塩基触媒を用いた炭素－炭素結合生成反応』の「クライゼン縮合反応」など、『酸化反応』の「アルコールからカルボン酸への酸化反応」、 「アルケンのエポキシ化反応」など、『エステル化・アミド化反応』の「ニトリルからアミドへの変換反応」など、『クロスカップリング反応』の「アルケニルアリール合成反応」など 21種	○	○
70時間以上連続運転可能な触媒系を10種以上開発する	『酸塩基触媒を用いた炭素－炭素結合生成反応』の「フリーデル・クラフツ反応」、「クネベナーゲル反応」、「芳香族アルキル化反応」など、『酸化反応』の「アルコールからアルデヒドへの酸化反応」など、『クロスカップリング反応』の「アリールアミン合成反応」など 16種	◎	○

「○」は100%、「◎」は120%程度達成。

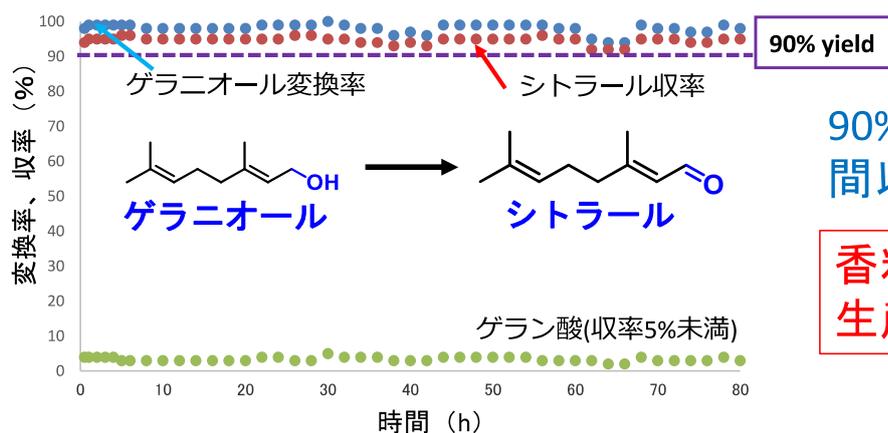
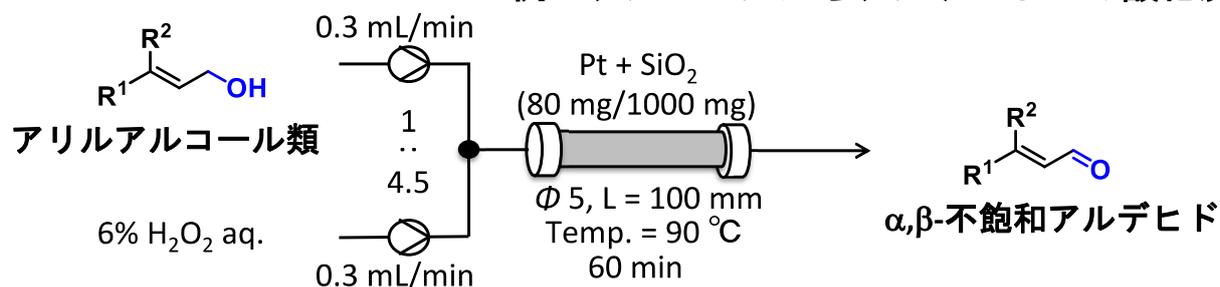
基幹5反応の開発は上述のように順調に進んでいる。また、反応の連結の検討にも着手しており、最終目標の達成は可能と考える。

◆各個別テーマの成果と意義

●研究開発項目①－I. 反応・新触媒の開発

Synfactに Highlightされる

例：アルコールからアルデヒドへの酸化反応



90%超の収率で72時間以上連続運転可能

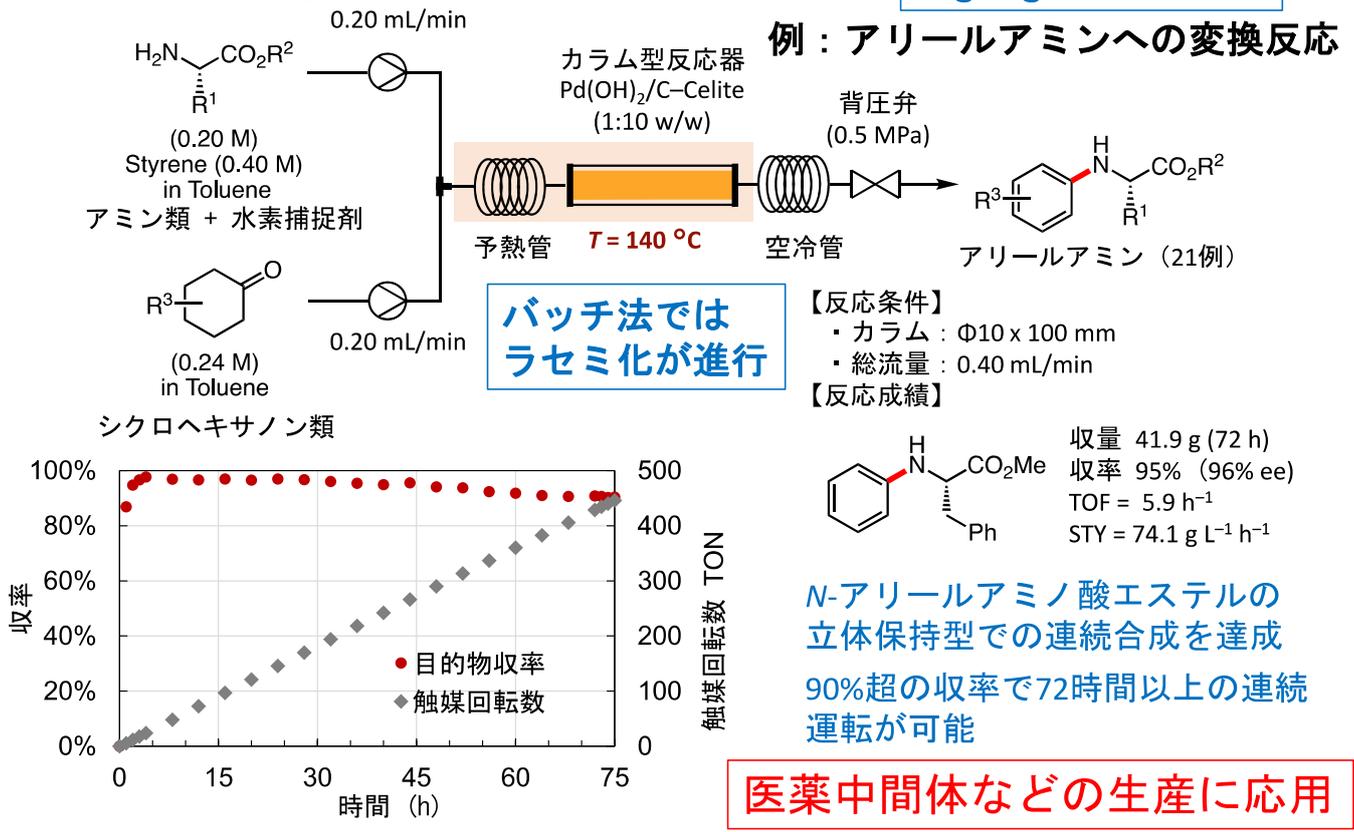
香料・医薬品原料の生産に特に有用

◆各個別テーマの成果と意義

SynfactとOPR&Dに Highlightされる

●研究開発項目①-I. 反応・新触媒の開発

例：アリールアミンへの変換反応



◆研究開発項目毎の目標と達成状況

◆成果の最終目標の達成可能性

●研究開発項目①-II 高効率反応器モジュールの開発

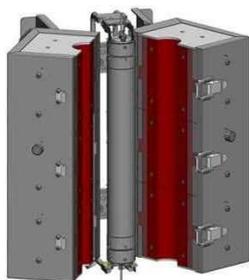
目標	成果	達成度	最終目標に対する進捗
少生産量市場向け反応器モジュール（一相系反应用、二相系反应用、反応分離用）を設計する。	反応器の内部温度を一定に制御可能な少量生産用反応器モジュールを設計した。液一相系反応においては、実際に作製した反応器により、シームレスなスケールアップが可能であることを実証し、二相系反应用、反応分離用の設計は完了しており、それぞれ実際の反応による実証段階となっている。	○	○

「○」は100%、「◎」は120%程度達成。

上記のとおり、各種反応器モジュールの設計はすでに完了しており、実際の製作や実証についても着々と進行している。また、モニタリング技術の開発も予定通り開始しており、スケールアップ検討も順調に進んでいることから、最終目標の達成は可能と考える。

◆各個別テーマの成果と意義

●研究開発項目①－Ⅱ 高効率反応器モジュールの開発



恒温槽外観イメージ

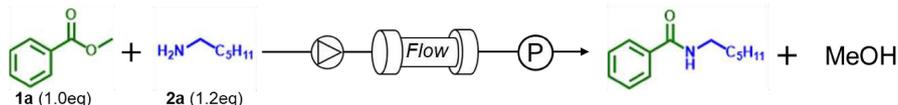


反応器写真 (Φ37 mm x 300 mm)

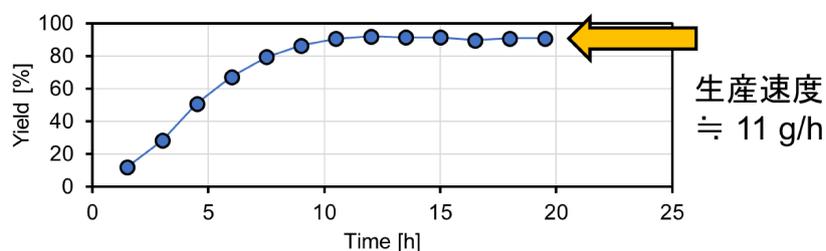
＜一相系反応器モジュールの開発＞

少量生産用反応器モジュール開発において、全ての反応器モジュールの要素技術のベースとなる一相系反応器モジュールを設計・製作し、実反応を用いて、反応・新触媒開発における小型反応器での結果と同等の転化率・収率が得られることを実証した。

＜実反応例：ジルコニウム触媒を用いた直接アミド化反応＞



反応条件：0.25 M 安息香酸メチルのジグリム溶液
 流速：4.1 mL/min, 温度：160 °C, 圧力：0.5 MPa, 触媒：ZrO₂ (245 g)



◆各個別テーマの成果と意義

●研究開発項目①－Ⅱ 高効率反応器モジュールの開発

＜反応分離用ゼオライト膜の開発＞

酢酸とエタノールを原料とし、酸性イオン交換樹脂 (Amberlyst-15) を用いたエステル合成において、大面積モルデナイト型ゼオライト膜を用いて、酢酸エチル収率が熱力学平衡 (約68%) を大幅に超えて反応が進行することを確認した。

＜ゼオライト膜を用いた反応分離用フロー反応器の設計＞



SUS管での試運転では漏れなく送液可能。
 少量生産用反応分離モジュールの製作を行い、実反応により実証予定。

◆研究開発項目毎の目標と達成状況

◆成果の最終目標の達成可能性

●研究開発項目②「連続分離精製技術の開発」

目標	成果	達成度	最終目標に対する進捗
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量市場向け各種分離精製モジュールを設計する	モジュール設計のための各種基盤技術を開発。クロスカップリング反応で得られるビアリール化合物、C-C結合形成反応と酸化反応で得られるバニリンについて、連続抽出・分離を検討、抽出率85%以上を達成。連続反応-抽出・分離を達成。分離膜の組成、細孔径等の制御技術を確立して、各種有機溶媒中からの水、メタノールの分離に成功。膜分離デバイスの試作を実施。G-labスケールに対応可能な攪拌型連続蒸留装置を開発。装置、操作条件の最適化を実施。連続蒸留に成功。	◎	○

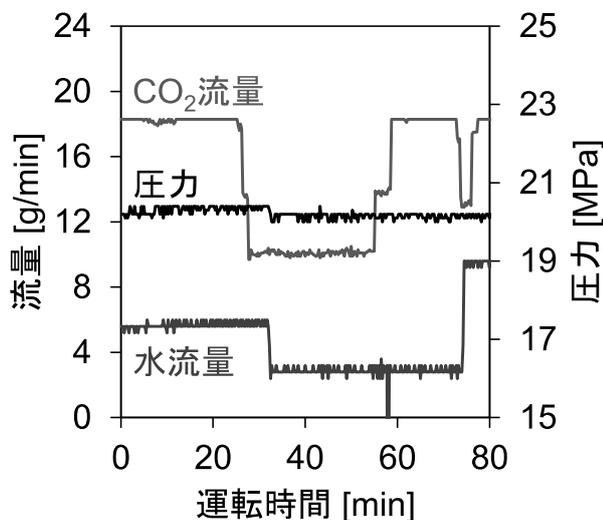
「○」は100%、「◎」は120%程度達成。

上述のとおり**各種分離精製モジュールの開発は順調に進行**している。**限定された反応についてはあるが、抽出・分離の最終目標値を達成**している。また、スケールアップ検討に関しても順調に進んでおり、**最終目標の達成は可能**と考える。

◆各個別テーマの成果と意義

●研究開発項目②「連続分離精製技術の開発」

高圧液体CO₂による連続抽出・分離のための小型装置の設計試作

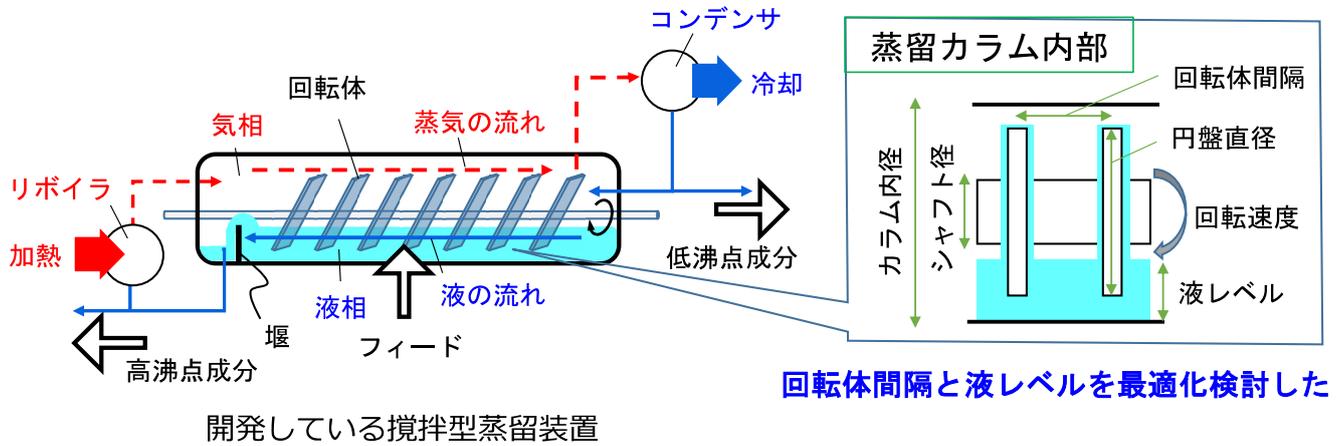


- ・ 小型装置を試作。水 3-10 g/min, CO₂ 10-20 g/minでの安定運転確認
- ・ 0.9 g/hで目的化合物を連続的にCO₂側へ抽出・分離に成功

◆各個別テーマの成果と意義

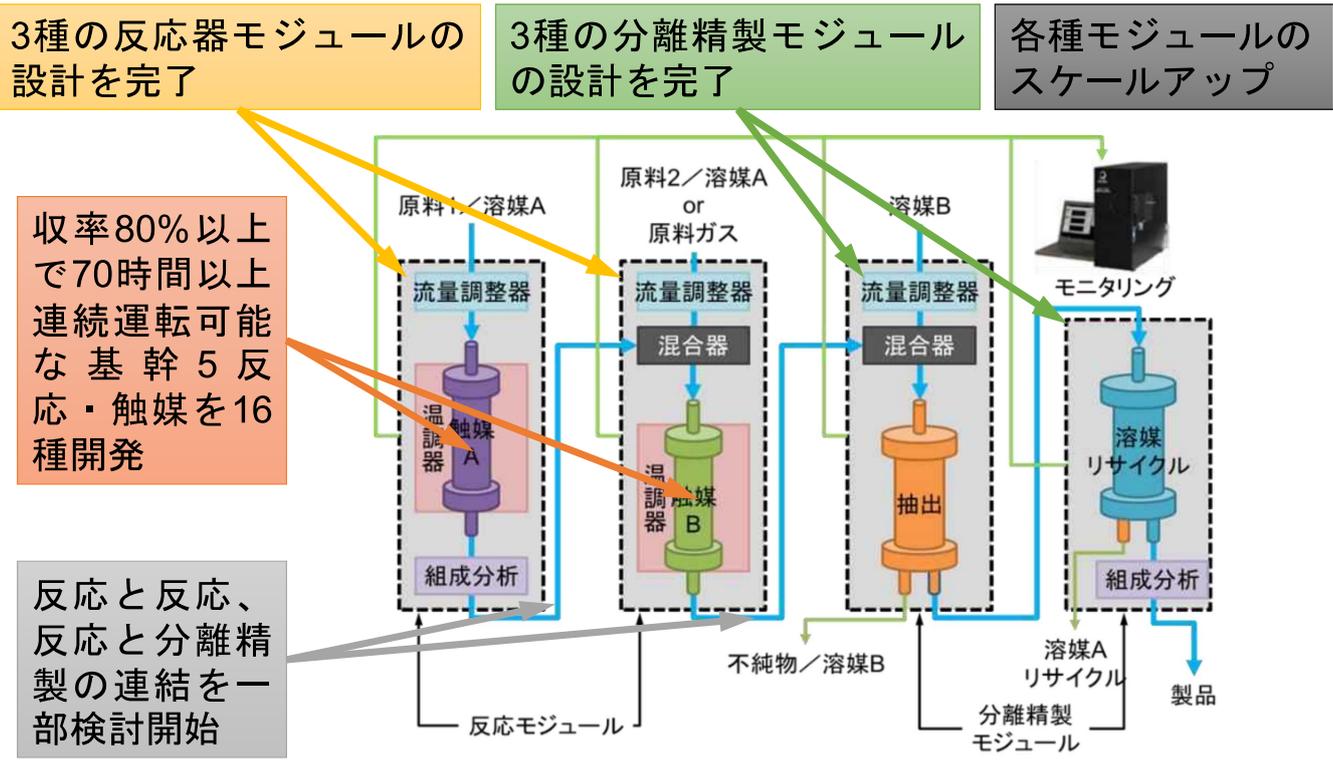
●研究開発項目②「連続分離精製技術の開発」

小型の攪拌型蒸留装置の開発



・本装置による連続蒸留に成功

◆プロジェクトとしての達成状況と成果の意義



連続精密生産プロセス（オンデマンド型プロセス）の基盤技術の一括提供が可能

◆ 成果の普及

	研究発表・講演	論文	特許 (国内出願)
2019年度	17件	6報	1件
2020年度	43件	21報	3件
2021年度	0件	8報	5件
計	60件	35報	9件

(2021年7月末現在)

外国出願の方針：

出願特許の中で重要な特許については、出願対象国の市場性・生産性（生産拠点になりそうか、生産能力の有無など）等を考慮し出願要否の判断を行う。

◆ 知的財産権の確保に向けた取組

	本PJ参加者間	対PJ非参加者
フォアグラウンドIP	<p>対本PJ研究開発活動： 原則権利行使しない <u>合理的な理由がある場合にはこの限りでない</u></p> <p>対事業化：原則実施許諾する ・“事業化を妨げない条件”の規定＝事業化を優先するPJ方針 ・合理的な理由がある場合には実施許諾を拒否することができる</p>	<p>対事業化： プロジェクト参加者に実施許諾する場合と同等又はそれ以下の条件で行うよう努める</p>
バックグラウンドIP	<p>対本PJ研究開発活動： 原則権利行使しない <u>合理的な理由がある場合にはこの限りでない</u></p> <p>対事業化：原則実施許諾する ・条件の規定なし＝当事者間の協議 ・合理的な理由がある場合には実施許諾を拒否することができる</p>	<p>対事業化： 規定せず（当事者間の協議）</p>

目次

3. 研究開発成果

- (1) 研究開発目標の達成度及び研究開発成果の意義
- (2) 成果の最終目標の達成可能性
- (3) 成果の普及
- (4) 知的財産権の確保に向けた取組

4. 成果の実用化・事業化に向けた取組及び見通し

- (1) 成果の実用化に向けた戦略
- (2) 成果の実用化に向けた具体的取組
- (3) 成果の実用化の見通し

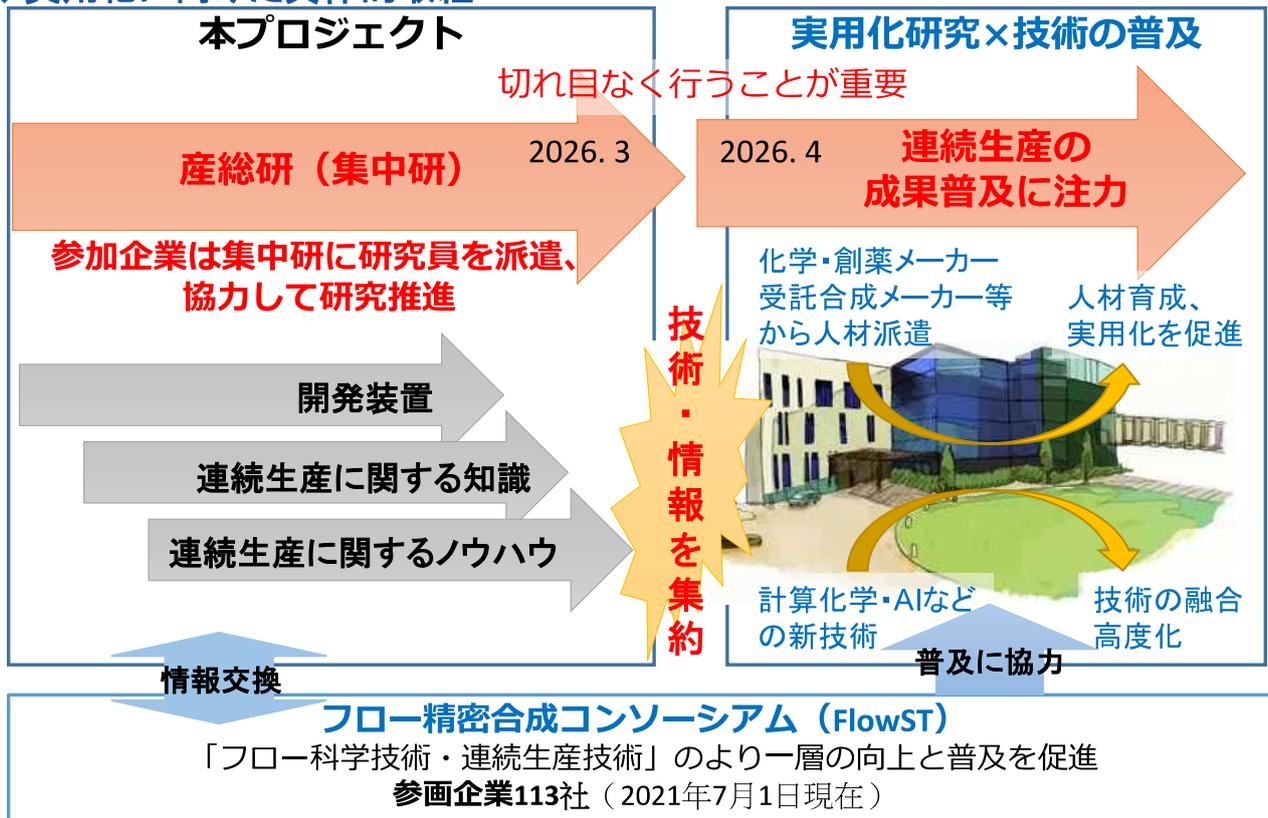
◆本プロジェクトにおける「実用化」の考え方

- プロジェクトにおける「実用化」については以下のように考える。

当該研究開発で開発された
連続精密生産プロセス技術により
電子材料、医薬品・農薬中間体などの
機能性化学品および製造装置の
顧客への試作品提供が開始されることをいう。

◆ 実用化に向けた戦略

◆ 実用化に向けた具体的取組



◆ 成果の実用化の見通し

- 本プロジェクト終了時、反応から分離精製までを含んだフロー法による生産プロセスの基盤技術を一括提供。製品毎に特有な反応条件や精製条件のチューニング等をへて実用化。
- 小生産量市場向け反応器モジュールの試作品等を可能な限り早期に提供開始。多段階合成のうち、フロー化が容易な部分から実生産へ移行。

◆ 波及効果

連続精密生産プロセス技術の普及
⇒中国・インド等の受託製造
から国内製造へ

- 機能性化学品の国内安定供給
- 国内経済活動の活性化
- 国内市場確保



参考資料 1 分科会議事録及び書面による質疑応答

研究評価委員会
「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」 (中間評価) 分科会
議事録及び書面による質疑応答

日 時 : 2021年9月14日 (火) 10:00~17:25

場 所 : NEDO ミューザ川崎 23階 2301~3 会議室 (オンラインあり)

出席者 (敬称略、順不同)

<分科会委員>

分科会長 中村 正治 京都大学 化学研究所 教授
分科会長代理 齊藤 隆夫 株式会社高砂ケミカル 会長
委員 袖岡 幹子 理化学研究所 袖岡有機合成化学研究室 主任研究員
委員 野村 幹弘 芝浦工業大学 工学部 応用化学科 教授
委員 林 雄二郎 東北大学 大学院理学研究科 化学専攻 教授
委員 松村 晴雄 株式会社旭リサーチセンター調査研究部門 シニア・フェロー
委員 矢野 孝彦 大正製薬株式会社 医薬渉外部 グループマネージャー

<推進部署>

今田 俊也 NEDO 材料・ナノテクノロジー部 部長
関野 雅史(PM) NEDO 材料・ナノテクノロジー部 専門調査員
日高 博和 NEDO 材料・ナノテクノロジー部 統括主幹
尾畑 英格 NEDO 材料・ナノテクノロジー部 主任研究員
久保 公弘 NEDO 材料・ナノテクノロジー部 主査
西原 俊一 NEDO 材料・ナノテクノロジー部 専門調査員
北堀 友也 NEDO 材料・ナノテクノロジー部 主任
小澤 奈央 NEDO 材料・ナノテクノロジー部 職員

<実施者>

山本 尚(PL) 中部大学 教授
小林 修 産業技術総合研究所 特定フェロー
石谷 暖郎 東京大学 特任教授
服部 倫弘 中部大学 特任講師
松方 正彦 早稲田大学 教授
武藤 明德 大阪府立大学 教授
外輪 健一郎 京都大学 教授
殿村 修 京都大学 助教
都留 稔了 広島大学 教授
内川 治 東和薬品株式会社 原薬事業本部長
藤谷 敏彦 東和薬品株式会社 プロセス研究第二部 部長
赤松 久 東和薬品株式会社 プロセス研究第二部第二課 主査
宮田 淳司 東和薬品株式会社 原薬企画・管理部 次長
十河 秀行 東和薬品株式会社 一般社員

小澤 和弘	東京理化器械株式会社 部長
森井 康晴	東京理化器械株式会社 グループ長
嘉藤 彰史	富士フイルム株式会社 研究マネージャー
谷 真樹	クミアイ化学工業株式会社 室長
濱田 祐介	クミアイ化学工業株式会社 センター長
芳賀 沼司	三井化学株式会社 生産技術研究所 主席研究員
佐藤 一彦	産業技術総合研究所 触媒化学融合研究センター 研究センター長
小野澤 俊也	産業技術総合研究所 触媒化学融合研究センター 主任研究員
川崎 慎一郎	産業技術総合研究所 化学プロセス研究部門 主任研究員
甲村 長利	産業技術総合研究所 触媒化学融合研究センター 研究チーム長
他	

<評価事務局>

森嶋 誠治	NEDO 評価部 部長
木村 秀樹	NEDO 評価部 専門調査員
田辺 敬一郎	NEDO 評価部 主査

議事次第

(公開セッション)

1. 開会、資料の確認
2. 分科会の設置について
3. 分科会の公開について
4. 評価の実施方法について
5. プロジェクトの概要説明
 - 5.1 事業の位置付け・必要性、研究開発マネジメント
 - 5.2 研究開発成果、成果の実用化に向けた取組及び見通し
 - 5.3 質疑応答

(非公開セッション)

6. プロジェクトの詳細説明
 - 6.0 現地調査会代替プレゼン
 - 6.1 プロジェクト全体
 - 6.2 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
 - 6.3 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
 - 6.4 研究開発項目②「連続分離精製技術の開発」
7. 全体を通しての質疑

(公開セッション)

8. まとめ・講評
9. 今後の予定
10. 閉会

議事内容

(公開セッション)

1. 開会、資料の確認
 - ・開会宣言 (評価事務局)
 - ・配布資料確認 (評価事務局)
2. 分科会の設置について
 - ・研究評価委員会分科会の設置について、資料1に基づき事務局より説明。
 - ・出席者の紹介 (評価事務局、推進部署)
3. 分科会の公開について

評価事務局より実用化の定義に関して補足説明を行ったほか、事前配布された資料説明及び質疑応答のとおりとし、議事録への公開・非公開部分についての確認を行った。
4. 評価の実施方法について

評価の手順を評価事務局より事前配布された資料のとおりとした。

5. プロジェクトの概要説明

5.1 事業の位置付け・必要性、研究開発マネジメント

推進部 部長より本分科会の全体像の説明が行われた後、推進部署より資料5-1に基づき説明が行われ、その内容に対し質疑応答が行われた。

5.2 研究開発成果、成果の実用化に向けた取組及び見通し

実施者より資料5-2に基づき説明が行われ、その内容に対し質疑応答が行われた。

5.3 質疑応答

【中村分科会長】 山本PL どうもありがとうございました。

それでは、質問に入っていきます。事前に質疑応答票等を送付し回答を得ていますが、これらを踏まえ、ご意見、ご質問等がございましたら、お受けいたします。委員の方々よろしくお願ひします。

【齊藤分科会長代理】 高砂ケミカルの齊藤です。質問よろしいでしょうか。

【中村分科会長】 お願ひします。

【齊藤分科会長代理】 まず、関野 PM から説明いただいた資料 5-1 の部分です。質問票の際には、つたない質問の仕方になってしまいましたが、詳しい説明とご回答をいただきありがとうございました。

追加の質問になります。公開資料の 24 ページ、研究開発マネジメントのところにある今後の動向と情勢の把握についてです。コロナ対応が結構大変だと思いますが、それと併せて、最近、半導体材料の入荷困難さが、いろいろなプロジェクトを進める上で非常に課題になってきています。実際に企業活動のほうでも、もう 6 か月以上先でも半導体材料が入らないということで、丸々 1 年という回答をいただいたところもありました。ですので、その辺のケアをお願いしたいというコメントになるのですが、いかがでしょうか。

【NEDO 材ナノ部_関野 PM】 半導体材料が入らないことに関連して、プロジェクトに何か影響を与えているかという認識で合っていますか。

【齊藤分科会長代理】 そうです。十分にケアをしていただければと思っているのですが。

【NEDO 材ナノ部_関野 PM】 この辺について、実施者のほうから何かありますか。半導体に関してそういった懸念等があれば、お願ひします。小野澤さん、いかがでしょうか。

【産総研_小野澤】 産総研の小野澤です。ご指名いただいたので、少しコメントをさせていただきます。

正直に申しますと、今のところ我々が使っている物で、特に半導体が直接影響しているという部分はあまりございません。PC を買うときに多少入荷が遅れるという事例はありますが、研究の本質にはあまり関係がないものと思っています。ただ、1 つ付け加えますと、海外の製品、分析装置等を導入しようと思った際に、どうしても輸入に時間がかかるため、納期が遅れるというケースがあります。ですので、その辺りを NEDO 様のほうでも臨機応変に対応していただけると、我々も研究を進めやすくなると思います。個人的な感想になってしまいましたが、以上です。

【齊藤分科会長代理】 ありがとうございました。

【中部大学_山本 PL】 山本ですが、よろしいでしょうか。

半導体のそういった材料に関して非常に重要なポイントは、どういう impurity が入ってくるかだと思います。例えば、ppm 単位でも入っては困る。こうしたことを考えてほしい。そういった情報を与えていただくと、多分、このメンバーの中のどなたかが、かなりつつこんだ研究ができると思います。今後はこういった不純物の限度などの情報が非常に重要になってくるため、ぜひ、そういった情報を私どもにも与えていただきたいですし、そうしたことが相成れば、大変すばらしいと思っております。

【齊藤分科会長代理】 ありがとうございます。私も企業側からの参加ですので、企業秘密のぎりぎりまで情

報提供をさせていただき、十分に注視していきたいと思っております。よろしくお願いいたします。

【NEDO 材ナノ部_今田部長】 一つ、材ナノ部の今田から補足をさせていただきます。実は、このプロジェクト自体は、さほどコロナによって調達しなければならぬ機械設備の納入やその後のセットアップに大きな遅れは生じておりません。ですが、他のプロジェクトでは、海外から輸入するような機器の日本への持ち込みだけでなく、そのセッティングをするための技術者が日本に来てもらうことがかなり遅れてしまったという事例がございます。このような事例が起こった場合には、経産省の皆さんとも相談をしながら、例えば、優先的にビザを発給いただき、日本でのセットアップを行う。そういった対応で、プロジェクトの遅延を極力最小限にするよう日々マネジメントをしています。もし、このプロジェクトの中で同様の事態が起こった場合、もしくは、それに限らず様々なケースで柔軟に対応していきたいと考えています。ありがとうございました。

【齊藤分科会長代理】 ありがとうございます。多分、最終的にはシステムのコントロールを総括的に構築するものと思いますが、いわゆる PC 関係のシステム構築の材料は、もう今 1 年ぐらいい入らないような状況になっていますので、十分にご注視をお願いしたいです。よろしくお願いいたします。

【中村分科会長】 齊藤分科会長代理ありがとうございました。今の質問と山本 PL の回答から少し考えたのですが、半導体材料そのものが入らないというよりも、それが造られるときに、フォトレジやそういうプロセスで使われる化合物の合成などに問題があるのか。例えば、そういうものの流通に問題があるのかという話になれば、今回のプロジェクトの中でも、フォトレジ用のモノマー等の合成など、いろいろと考えられると思います。そういった社会情勢の急な変化に対応して、一気にフローで展開していくというような考え方も臨機応変にできていいのではないのでしょうか。その点はいかがでしょうか。

【NEDO 材ナノ部_関野 PM】 そういった製品スペックについては、今、基盤研究の段階なのですが、商品化を見据え、今後そういうところも検討課題にしていきたいと思っております。

【中村分科会長】 ありがとうございます。

【中部大学_山本 PL】 先ほど企業秘密に属するところがたくさんあると言われましたが、そのとおりだと思っています。ただし、フローこそ、そういった不必要な不純物を除去するシステムを中に取り込むことができる非常に数少ない合成手法ではないか。うまくいけば、大変大きな需要が待っているのではないかと考えています。

【中村分科会長】 確かに、有機半導体等は非常に ppm, ppb オーダーで不純物制御をしなければいけません。そういう意味では、とても適しているのではないかと私も感じました。ありがとうございます。

それでは、ほかの委員の方々からは何かございますか。

【産総研_小林】 よろしいでしょうか。

【中村分科会長】 どうぞ。よろしくお願いいたします。

【産総研_小林】 少し話が飛んでいますが、1 点説明をいたします。先ほどコロナで影響を受けている半導体について齊藤分科会長代理からお話がありましたが、試薬レベルでも多少影響が出ています。例えば、試薬が入ってきにくくなっているといった影響があり、今の基礎研究のレベルでは何とか融通ができています。それでやっています。また、後半に出ていた半導体材料を実際にフロー合成できないかということですが、それはぜひターゲットとして選んでいき、つくっていきたくて考えています。以上です。

【中村分科会長】 小林さん、ありがとうございました。

ほかの委員の方々から、何かありますか。

【野村委員】 芝浦工大の野村です。よろしいでしょうか。

【中村分科会長】 野村委員、よろしくお願いいたします。

【野村委員】 まずはコメントですが、全体的にいろいろな分野で進展が見られ、素晴らしいと感じました。

これも質問というよりはコメントに近いかもしれませんが、技術の種類が非常に多く、反応ものすごく種類があつて、分離系もいろいろとあり、それでモジュールまであつてということで、ぱっと聞いたところでは技術レベルの理解がこちらもなかなか追いつかないところがありました。ですので、今後先にいくにつれては、それぞれの出口に対して今どれぐらいの位置まで来ているのかということをおる程度見て分かるような形で説明いただくと非常にうれしいです。ありがとうございました。

【中村分科会長】 野村委員、ありがとうございます。

【中部大学_山本PL】 そうですね、確かに難しかったかもしれません。私の説明の中で申し上げたと思いますが、いろいろな技術が必要になってくるのです。単一の技術で済むものではなく、ある意味で言えば、科学技術のデパートのような感じになってしまう必要があります、これは小林先生も非常にご苦労されているところだと思っています。たとえ一つのプロセスがうまくいっても、それが別の同じような反応プロセスではうまくいかないケースというのも必ず出てくるでしょう。そういった様々ある不満足な点の一つずつ解決していくしかないのではないかと思います。

【野村委員】 これもコメントに近いのですが、何かサクセスストーリーのように1つの形でつながったものが出来ましたとなると、そういったものの全てが納得できるようになると思います。状況は非常によく分かりました。ありがとうございます。

【中村分科会長】 野村委員、ありがとうございました。

【林委員】 林です。質問よろしいでしょうか。

【中村分科会長】 林委員、よろしくをお願いします。

【林委員】 すばらしい成果が上がっていて、楽しく聞かせていただきました。

資料の18ページ目ですが、事業の目標に「反応試剤、反応溶媒・共生生物等目的物質からなる複雑な混合物から、目的物質を高効率、高速かつ連続的に分離精製を行う」とあります。合成では副生成物とかが非常に残るものですが、今回CO₂や、流しながらの蒸留という新しい手法を見いだされてすばらしいと思いました。ですが、実際の化合物を扱っていると、性質が非常に違うといった化合物が多いと思うのです。実際、晶析や結晶化などいろいろな手法が必要になると思いますが、そういう意味で、前回書類のほうでもお聞きしました iFactory のほうでは、実際にもう晶析化や結晶化などが結構進んでいると思っています。このプロジェクトでは、その辺りはどのように対応する予定になっていますか。

【NEDO 材ナノ部_関野 PM】 書面で差し上げた回答自体は公開資料になるのですが、iFactory に関する質問への回答は、実施者のほうから非公開にしてほしいという要望がありました。ですので、今の公開セッションの中では回答を控えさせていただきます。

【林委員】 そうですか。でも、考えられてはいるわけですね。それから、「連携等を取ったらいかがですか」とお書きして、その点に関しても回答をいただきました。iFactory のほうは既に終了したプロジェクトになると思いますが、そちらの成果をぜひとも活かしていただきたいです。そちらも連続化しなければいけないとなれば、これはこれで大変かもしれませんが、ぜひともすばらしい成果につなげていただきたいと思います。私からは以上です。

【NEDO 材ナノ部_関野 PM】 これは省エネ部のほうで実施をし、今年度終了する予定です。省エネ部とも話をした上で、どういった形の連携が可能かということに関して、話をする機会を設けたいと思います。現状としては、事業のフェーズがかなり違うこともあり、連携するのはもう少し先かなというような話になっています。また、iFactory のほうの中間評価には、こちらもおブザーバーとして参加をさせていただきました。状況について確認をしつつ、今後も連携という形で可能性を探っていきたいと思っています。

【林委員】 逆の言い方をすれば、iFactory のほうでは、今回のような蒸留、あるいは抽出などは検討されていたのですか。

【NEDO 材ナノ部_関野 PM】 すみません、その辺りが非公開の部分となります。

【林委員】 公開できない領域になるのですね。

【NEDO 材ナノ部_関野 PM】 実施者のほうから、技術的な内容に関しては非公開にしてほしいと言われてい
ます。ですので、また改めて午後のセッションでお願いできればと思います。

【林委員】 分かりました。では、午後のセッションでまた伺いたいと思います。ありがとうございます。

【中村分科会長】 林委員、ありがとうございました。

それでは、ほかにかがでしょうか。

【松村委員】 旭リサーチセンターの松村です。よろしいでしょうか。

【中村分科会長】 松村委員、よろしくお願ひします。

【松村委員】 コメントと質問のどちらに当たるか分かりませんが、2つあります。1つ目は、今回の説明資
料についてです。例えば7ページで、「バッチ法ではラセミ化が進行」と書いてありますが、なぜだろ
うかという印象を受けます。ほかのところでも、触媒開発なのに触媒の開発のポイントみたいな部分
があまり説明されておらず、なぜだろうかと思いましたが、事業原簿見れば、例えば、先ほどのバッチ法
に関しては「反応時間が短いからラセミ化が抑えられた」と書いてあります。そこを読むと分かるので
すが、今回の説明だと分かりにくく、節々で疑問に感じる部分が多くありました。

2つ目は、先ほど野村委員からもありましたが、実際に物を造るときには、1段ではなく2段、3段、
あるいはもっと段数が多いと思いますが、あるターゲット物質を決めて、それを実際にやってみたよ
と。5段階あるのを一気に5段はできないので、2段と3段に分けてやってみたよということでも構い
ません。何かそういうことを示していただけると、確かにフロー法というものの良いのだなと分かりま
す。今は単一反応を確立することが大事なので、それはそれですごく良い成果が出ていると思いま
すが、その先、本当にできるのだろうかという感じがします。

【中村分科会長】 松村委員、ありがとうございました。

【中部大学_山本 PL】 よろしいでしょうか。

【中村分科会長】 どうぞ。お願ひします。

【中部大学_山本 PL】 私は、フローとフラスコ反応は同じではないということをよく経験します。小林先生
なんかもそうおっしゃるのですが、反応速度自身がフローとバッチでは違っているということすら見
つかっているのです。そうなると、フローの場合の反応速度がなぜ違うのかという研究を本当はしな
ければいけません、それを研究するのは大変なことだと思っています。ただし、もしフローをさらに
さらに広めていこうとすると、フローの良さというものをもう少し明瞭にしなければいけません。単
に連続型で流れて造るから良いというものではなく、どこが本当に良いのかということを示す必要が
あり、これは非常に新しい分野になるのではないかとすら思っているところです。

【中村分科会長】 山本 PL ありがとうございます。確かに、今おっしゃったように、フローで実際に何が
起きているのかを調べるのはなかなか簡単ではないかもしれません。ですが、例えばマルチスケール
の量子化学計算を用いることで、流路全体から、さらに小さいスケールまでを大規模コンピューティ
ングしてみるということも、いろいろな情報が得られて面白いのではないかと少し思いました。

【産総研_小林】 小林です。ちょっと発言してもよろしいでしょうか。

【中村分科会長】 どうぞよろしくお願ひします。

【産総研_小林】 今の質問と山本先生の話に関連するのですが、多分、フローとバッチはかなり違うものだ
と思ったほうが良いです。それに対する反応機構や反応速度の解析も研究が進捗しており、非常に興
味深い結果も出ているので、午後のセッション内ではその点も少しお話ししたいと思います。また、こ
ういうフロー反応を連結して実際の機能性化学品が出来るということは、全てとは言えなくとも、論
文や基礎研究レベルでは示されています。その上でこのプロジェクトが立ち上がっており、現段階は

まず、基幹5反応をしっかりやろう。そして、本年度からは、今度はそれをつなげていこうという段階です。できることは既に実証されているので、それを広げてくために、今は基礎をやっている段階であることをご理解いただきたいです。

【中村分科会長】 ありがとうございます。ほかにいかがでしょうか。

【矢野委員】 大正製薬の矢野です。よろしいでしょうか。

【中村分科会長】 矢野委員、よろしくお祈いします。

【矢野委員】 それでは、質問とコメントをさせていただきます。まず、コメントになりますが、こういったコロナの状況において、サプライチェーンの不安というところが医薬品において非常に大きく注目をされています。やはり、こういった新しい技術の要る国内で、地方スケールでの、大量にいろいろな医薬品原料から医薬品となるような物を供給される体制が国内にきちんとつくられるということは、非常に期待されることです。今のコメントを基に質問を2点させていただきます。

1点目は、先ほどからほかの委員の先生方からもご指摘されているように、実際にこれを進めていく成功事例というものをつくれる必要性を感じます。その中で、やはり先生方は、どうしても競争領域のことも考えてしまうのですが、我々製薬メーカーで言えば、基礎医薬品というものがありまして、こういう流通上絶やしてはいけないような基礎医薬品を安定的に供給できるような体制という形で、まず非競争領域として進めることができるのではないかと考えています。ですので、企業側の立場として考えると、先ほどからほかの先生がおっしゃっているように、やはり成功事例が幾つか出てくることによって、企業側も取り組もうという姿勢がより積極的になるものだと思います。そういった点での取組を今のような非競争領域の中でできないでしょうか。厚労省やほかの省庁の先生方との話も必要になるとは思いますが、ぜひご検討いただければと思います。

【中部大学_山本PL】 よろしいでしょうか。

今の成功事例を示す必要があるということは、そのとおりだと思います。小林先生が幾つか、結構複雑な医薬品をこのフローで一挙に合成をされるといった事例を示しています。そういう意味で言えば、医薬品なんかは確かにそのとおりですが、今後マテリアルにおいても成功事例を出していられるのではないかと期待しているところです。

【矢野委員】 ありがとうございます。では、2つ目の質問として、特許について伺います。今回の発表の中にはありませんでしたが、海外との競争力に関しても調査をされているのでしょうか。今回特許を取られた反応によって、要は成果の普及において、ほかの国からの特許が今回の成果を邪魔するようなことはないのでしょうか。その点についてお願いします。

【中部大学_山本PL】 少しお話してもよろしいでしょうか。

【中村分科会長】 お願いします。

【中部大学_山本PL】 フローのシステムにおいて、特許を出すことが良いのか、それともノウハウでとどめておくほうが良いのか。この点はものすごく微妙なところです。米国の例で見ると、論文発表はしない、あるいは発表をしない。特許も取らないという形で流れていくことが結構あります。私は、必ずしもフローで、特許で全てプロテクトをできるとは思っていません。したがって、基幹概念といったものは確かに必要だと思いますが、ノウハウのところは、むしろノウハウにとどめておく。もしかすると、そのほうが良いのではないかと考えています。その辺りは、先生方によって様々な意見があると思いますが、いかがなものでしょうか。

【中村分科会長】 いかがでしょうか、矢野委員。よろしいですか。

では、袖岡委員よろしくお祈いします。

【袖岡委員】 よろしくお祈いします。基礎反応の開発という観点からいくと、非常にすばらしい反応を幾つも短期間に開発されていてすばらしいと思うのですが、恐らく、これはものすごくたくさん条件を

試したり分析したりということが必要なのではないかと思います。反応開発を加速するための分析の仕組みや、あるいは先ほどプロセスインフォマティクスという新しいプロジェクトが始まるというお話もありましたが、何か基礎反応の開発自体を、もしくは触媒の開発自体を加速するようなことというのでも少し考えられているのでしょうか。それで、こういったすばらしい結果が出ているのでしょうか。その点を少しお伺いしたいです。

【中部大学_山本PL】 ちょっとご質問に答えることはなかなか難しいかもしれません。それというのは、触媒といっても、これが良いということをはなかなか言えないからです。幾つも幾つもトライアルアンドエラーをせざるを得ません。だからこそ、こういった非常に面白いシステムが見つかっている。その点から言うと、論理の先っぽではなく、論理の超えたところで何か勝負をしているような、私はそういうところがあるような気がしてなりません。そして、むしろそれが海外との競争力にも非常に役立つのではないかと考えています。ただ、先ほど申し上げたように、せっかく見つかったいろいろなシステムが全部オープンになることはあまり良くないとも思うのです。内向きの考え方もかもしれませんが、そういうことも考えています。

【産総研_小林】 小林です。開発の現場から少し今の質問にお答えいたします。フローの結果は、もちろん担当して研究をしている方たちに非常に頑張っていたというところは間違いありません。ですが、バッチに比べて楽なことも結構あるのです。例えば、溶媒や濃度などをバッチでスクリーニングしようとする、一つ一つフラスコにかけていかなければいけません。ところが、フローだと、例えば濃度は流速を変える。例えば2時間おきに流速を変えれば、4点ぐらいすぐにとれてしまう。溶媒も同じです。そういった意味で効率のよいところがある上で、ああいった結果が出ているということもあります。ただ、いろいろデータも蓄積されてきているため、そういうデータベースを活かしながら、例えばAIを使っていくなど、今後インフォマティクスのほうもぜひ組み込んでいく。方法論自体、他の追随を許さないような方法になってきているので、さらに開発を加速させていくと非常に良いのではないかと考えています。

【袖岡委員】 ありがとうございます。よく分かりました。

【中村分科会長】 ありがとうございます。委員の皆様から質問等をいただきました。

1つ、私のほうからもコメントをさせていただきます。山本PLのあった特許について、確かに反応等のノウハウというのは特許よりも中に秘めておいたほうが良いような気もします。また、製造法なので特許化が難しいのかなとも思います。ですが、ぜひとも装置類やモジュールに関しては、どんどん国際特許を出していただき、世界中でそういう装置を使いたいというところがあれば、そこが利用できるという形も一つ良いのではないかと感じました。

そして、松村委員や矢野委員からも上げられていたように、何か1つ、一点突破的に芽を出すというところでは、山本PLの発表の中にあつたグラニオールやシトラールにするという酸化反応がありました。このプロジェクトでは多段階反応をつないでいくというのが本番なのかもしれませんが、既に1段階で、例えばシトラール、こういう香料としての化合物がつけられることが分かっています。この化合物は、手元のこういう本を見ると、2019年日本の生産1.5トンで、つくっている会社がBASF ジャパン、クラレ、高砂香料などです。いろいろな合成方法があると出ていますが、こういうところに、もう既にこういう合成をアプライしてみても、実際にコストとしてどうなるのか。さらに問題点があるのならどうなるのか。そういうことを実際に解決してしまうことも一つだと思います。全体が出来ることを待たずしても、どんどんできることから進めていくということは、ほかの委員の方々からも指摘あつた点だと思いますが大事です。これはコメントですので、特にご回答は不要ですが、そういったことを念頭に置いていただけたらと思います。

では、ここでセッション5。「プロジェクトの概要説明」を終了いたします。

(非公開セッション)

6. プロジェクトの詳細説明

省略

7. 全体を通しての質疑

省略

(公開セッション)

8. まとめ・講評

【中村分科会長】 ここからは、再び公開セッションになります。皆様の発言は公開され、議事録にも記載されることをご留意ください。それでは、議題8.「まとめ・講評」に入ります。矢野委員から始まり、最後に私という順番になります。

では、矢野委員から講評をよろしくお願いたします。

【矢野委員】 大正製薬の矢野です。本日は、不均一触媒系を用いた少量高品質な機能性化学品の生産を連続的に行う技術ということで、とても興味深くお話を拝聴させていただきました。途中、小林先生の話でもございましたように、この技術レベルは、現在、非常に日本が世界をリードしているところですが、今日のお話を聞いてとても心強く感じました。一方で、こちらの事業が最終的なゴールと考えますと、やはり一つ一つの技術を今後集結して最適化していくことが必要かと思えます。これまでのように、技術で勝って事業で負けるという日本ではこの分野はいけないと思えます。たとえバトン形式といえども、成果の進捗が今回非常に進んでいるだけに、より強固な産学連携の枠組みがつくられるようNEDO様には頑張ってくださいたいです。また、今回の小林先生の発表の中にあつたように、早く企業の意見を取り入れて実施すべきというところがあれば、ぜひ、それはNEDO様から後押しをお願いいたします。特に、反応器モジュールと精製分離のシステム化のところは、最終的に企業が受け取るに当たって必要などころでもあります。この辺りのサポートの加速が必要であれば、ぜひとも厚く考えてほしいと思えます。以上です。

【中村分科会長】 矢野委員、ありがとうございました。次に、松村委員からお願いします。

【松村委員】 旭リサーチセンターの松村です。今日は、触媒開発も装置開発も非常に良い成果を出していると感じ、心強く思いました。説明を聞くだけでは、先生方がいとも簡単に非常に高い反応性の触媒を開発したというような印象を受けもしますが、実は後ろですごい努力をされている。そのことも感じ取りました。特に、東大の石谷先生のところの学生さんは大変だろうなと思いつながら聞いていました。

また、今日の説明を聞くまでに資料を見せていただきましたが、プロジェクトの名前が「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」となっており、その後、オンデマンド型プロセスということで、反応器が3つ並び、分離精製の装置がついていて、あたかも原料を入れると綺麗に生成された製品が出てくるようなイメージを持ちました。反応速度はそれぞれ違い、溶媒も違うのだから、それは嘘だろう、無理なのではないかという印象でしたが、今日のお話を聞くと、フロー自体は反応速度が非常に速いとか、安全であるとか、バッチだとできないような副産物を抑えられるなど、非常に良いものだと思います。ですから、もっとフローの良いところを宣伝していただければと思います。そうすると、私も「ああ、そうか」と思えますし、ほかの素人の方にもよく理解してもらえないのではないのでしょうか。以

上です。

【中村分科会長】 松村委員ありがとうございました。続きまして、林委員からお願いします。

【林委員】 東北大の林です。本日は、フローの新しいものづくりに関して、すばらしい進展をいろいろと聞かせていただきありがとうございました。今日の話聞いていて、ものづくりの大切なキーワードの一つは、やはり触媒かなと思いました。今日の説明の中でも、触媒の劣化の問題をいろいろなところで克服されていたと思います。それからイールドもものすごく高かったということで、すごい反応系触媒が見つかっているのだなと感じました。ですが、少し思ったこととして、フロー系に適応するには、今日も TOF などがありましたが、反応のスピード、時間というのはすごく重要だと思います。反応をどんどん早くしなければ、やはりフローでは適応できないのではないかと思います。そういう触媒もどんどん開発されていくとは思いますが、ぜひともすばらしい触媒を今後とも開発していただきたいです。そして、次の段階として、今度は反応を組み合わせで連携させる。これも一つ大きなチャレンジングな問題かと思えます。今日の話でも出てきましたが、同じ溶媒系を使うか、溶媒をどう変えていくか。それから、反応試剤も 1 対 1 にしなければいけない。ちょっと多く使うと、その反応試剤が次に残ってしまう。もちろん前にいろいろな物が残っているけれども、その次の触媒反応がダメージを受けるなど、まだ、これからだとは思いますが、そういったチャレンジングな問題があっても、このメンバーであれば、それらを克服できると思います。そして、フローの連結に関しても新しい境地をつくっていただけると期待しています。また、分離と精製に関しても非常に多くの進歩があり、とても楽しみになりました。最後に一つ言うとしたら、1 番、2 番、3 番に関して、連続分離やモジュール設計等の連携を強くしていただき、1 番で見いだした反応を実際に流して最後に出てくるといった、そういう形まで持って行ってもらいたいです。「この分野は日本にとって確かに非常に重要な分野です。日本が先頭を切っています。」という小林先生の言葉はとても力強いものでした。それをさらに一層強めていただき、日本が一番に世界をリードすることを続けていてもらいたいです。以上になります。

【中村分科会長】 林委員ありがとうございました。続きまして、野村委員からお願いします。

【野村委員】 芝浦工業大学の野村です。本日は、機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発ということで、お話を聞かせていただきました。特に触媒、モジュール、分離と全ての面で非常に進展を感じ、うれしく思いました。私は分離が専門なので、その観点で申し上げます。発表の中ではあまり触れられていませんでしたが、先ほど触媒がすごいと挙げられていたように、分離膜の 3 点、炭素膜・ゼオライト膜・シリカ膜の性能も世界のトップを走っています。また、最後に出てきた横型蒸留というのも非常にユニークで、これもとても注目できる場所かと思えます。このように、個々の技術がすばらしいというのは感じたので、先ほど林先生もおっしゃっていたように、それら 3 つを合わせて、何か国民の皆さんにも「こんなにすごいんだよ」ということが見えるとうれしいです。これは欲張った意見かもしれませんが、個々の技術がとても良いだけに、そういうデモンストレーションの見せ方を工夫すると、もっと皆さんから支持が集められるのではないのでしょうか。本日は 1 日どうもありがとうございました。今後も含めて引き続き頑張っていたいただければと思います。以上です。

【中村分科会長】 野村委員ありがとうございました。続きまして、袖岡委員からお願いします。

【袖岡委員】 理研の袖岡です。よろしくお願ひします。本日の話を伺い、改めて固体触媒を用いたフロー合

成の重要性を再認識いたしました。固体触媒反応開発の狙いも極めて明確で、既に優れた成果がたくさん出ていて、大変インプレッシブでした。特に、反応自体を廃棄物や溶媒の再利用までも考慮して選択されているという点が、SDGsの観点からも素晴らしいと思いました。実際の企業での実用化に向けた検討も進みつつあるようですから、プロジェクトとしてはかなり予定以上の進展をされているのかなと思います。また、本プロジェクトは、やはり触媒反応を開発するだけではなく、分離精製技術も含めてシステムとして開発しようとしているところが大変素晴らしいです。冒頭で、山本先生から「特許を取らずにノウハウとして強みにする。それが戦略として大事ではないか」という話がありましたが、恐らく今日お話をされたような固体触媒の調製というのは、まさにノウハウの塊かとも思いますので、このプロジェクトから生まれた成果が日本の化学産業の強みになって、山本先生おっしゃるように、中国やインドで受託合成されていた有機化合物の合成を日本に取り戻す基盤技術になるということを大いに期待したいです。以上になります。

【中村分科会長】 袖岡委員ありがとうございました。続きまして、齊藤分科会長代理からお願いします。

【齊藤分科会長代理】 発表者の皆様、準備も含めまして、本日は長い時間にわたりお疲れ様でした。本当に貴重な話を伺うことができました。私も触媒化学を結構やっていたましたが、昔の経緯も含め、本当に日本では触媒が強いのだなという印象を受け、非常に安心いたしました。これまでも幾つかプロジェクトを聞いてまいりましたが、これだけの成果が出て、まとまったプロジェクトというのではないように感じます。

少しだけ補足しますが、小林先生が最後に「10 キロ出来ればいいのではないか」というようなことをおっしゃっていましたが、これはまさに大正解です。我々もこういったプロジェクトをやるときには、医薬品の上市された物がどれぐらいの生産量があればいいのかということで、10 キロ出来れば、今上市されている7割をほぼカバーできるという結果も持っています。ですので、自信を持ってこの装置組みで進めていってください。ただ、1点だけ、連続フローになると、どうしても計装点数がやたらと増えていきます。これはしょうがないことなのですが、そのPLC ボックスやCPUの電気使用量などもかなり大きくなってくると思いますので、その辺も含めて、小型機メーカーさんをはじめ、省エネとして、実は電気量をもっと下げてもきちんとしたコントロールができるということも少し踏まえて頑張ってください。また、成果等は素晴らしいものだと思います。途中、もうちょっと何か一つの化合物で分かりやすくというところもありました。それとは逆の話になってしまいましたが、分かりやすい成果を求め過ぎると、今までに世界でやられてきたプログラム、例えば、F3 factory、これはターゲットを絞り過ぎて、応用性を欠いたがゆえにもう一度やり直しになったということもあります。ですので、小林先生をはじめとして、広げるだけ広げて、もう何でもできるみたいなどころまで広げていただき、最終的な1年、2年で、どこを絞っていくのかというのをやられてはいかがでしょうか。そして、これからも未来の子供たちのためにどこまでも心血を注いでいただきたいです。以上になります。

【中村分科会長】 齊藤分科会長代理ありがとうございました。それでは、最後に私からの講評になります。

最初に述べましたように、このフロー合成技術、有機合成技術は非常に日本にとっても重要ですし、世界にとっても重要なものです。私は、このプロジェクトの実現に向けて後押しをするというようなことを念頭に置きながら委員を引き受けたのですが、正直、もしこれの調子があまり良くなかったらどうしようかなと思っていたところもございました。ですが、今日の発表では、全くそのような心配が要らないぐらい素晴らしい結果をたくさん見せていただきました。本当に心強いです。

細かい話になりますが、一つ思ったところとしては、分析のところでしょうか。今回その部分はあまり時間を取って説明をされなかったと思います。化合物、もしくは反応の分析技術をオンラインで進めていくと、生産という面だけではなく、科学としても何か新しい現象や、それに対する理解が膨らんでいくのではないかと期待しました。そして、これは先ほどの齊藤分科会長代理の話とは逆行してしましますが、まずは5つぐらいインパクトのある本当に大事な化合物をターゲットとして出していただき、それをフローでやる場合にはどういうふうなアプローチで行い、どういうところに問題があるかをちょっと示していただきたいといった質問票を書かせていただきました。今日の発表の中で、幾つかの化合物が既に医薬品・農薬のターゲットとして定められていて、それに向けて一緒にプロジェクトに参画されている企業の方々を取り組み始めているということが分かりました。これは、本当に国民に期待を持たせるような成果が半ばからどんどん出てきて、ますますこのプロジェクトを大きくしていくのではないかと期待しています。NEDOさんには様々なプロジェクトがあり、先ほど iFactory も出てきましたが、例えば、マイクロ波の合成やマテリアルインフォマティクスなど様々あると思います。そういうものが総力を結集し統合され、次世代の化学産業をつくっていく形になれば良いのではないのでしょうか。

また、これは私事になりますが、私は腎臓結石でシスチン尿症という病気を持っています。これに使う薬剤のチオプロニン、というアルファ-メルカプトプロピオン酸とグリシンのアミドなのですが、これがファイザーさんの合成のGMP問題で生産されなくなってしまい、今供給不足になっています。ですので、できれば、この化合物もターゲットに入れていただき、私にもその薬が供給されるようになってくれたのならありがたいなとちょっと思いました。先ほどもありましたが、そういう問題点も早めにどんどんクリアをしながら進めていけたら良いと思います。最後に、NEDOの皆さん、発表者の皆さん、評価委員の皆さん、長い時間にわたって今日はどうもありがとうございました。以上です。

【田辺主査】 ありがとうございます。

ここで、NEDOの推進部側から、材料テクノロジー部の今田部長よりコメントをいただきます。

【NEDO 材ナノ部_今田部長】 委員の先生方、本日はどうもありがとうございました。本当であれば、コロナの影響がなければ、現地調査にもいらしていただきたかったのですが、その点だけが残念です。本日も議論をいただいて改めて思ったことは、プロジェクトのアプローチや開発の成果、あるいはフロー合成による効果について、より分かりやすく説明に努める必要性を再認識いたしました。それは、何も今回のような評価の議論の場のみならず、将来のポテンシャルユーザーの皆さんへの訴求にも有用であると改めて感じた次第です。また、本日もいただいた貴重なコメント及びアドバイスの数々は、正式には評価報告書の形となってから受け取るものではありませんが、本日の議論を踏まえ、山本PLや小林フェロー、そして実施者の皆様と相談をして、これまで同様に加速予算を確保することも含めてできること、あるいは優先順位の高いものから順次対応してまいりたいと思います。委員の皆様には、本日非常に長い時間をかけてご議論いただき、また、事前にも資料をお目通しいただく等々、これだけのご苦勞をおかけしています。ですので、本日の中間評価分科会に協力いただいたことを振り返った際に、非常に良かったなと思っていただけるよう NEDO としても事業化を担う企業の皆さんともよくすり合わせをし、出口志向を持ちながら、しっかりとプロジェクトを推進してまいりたいと思います。引き続きご指導よろしくお願いたします。

【中村分科会長】 今田部長どうもありがとうございました。

それでは、ただいまの今田部長のコメントをもって議題8、「まとめ・講評」を終了いたします。

9. 今後の予定

10. 閉会

配布資料

資料 1	研究評価委員会分科会の設置について
資料 2	研究評価委員会分科会の公開について
資料 3	研究評価委員会分科会における秘密情報の守秘と非公開資料の取り扱いについて
資料 4-1	NEDO における研究評価について
資料 4-2	評価項目・評価基準
資料 4-3	評点法の実施について
資料 4-4	評価コメント及び評点票
資料 4-5	評価報告書の構成について
資料 5	プロジェクトの概要説明資料（公開）
資料 6	プロジェクトの詳細説明資料（非公開）
資料 7-1	事業原簿（公開）
資料 7-2	事業原簿（非公開）
資料 8	評価スケジュール
番号無し	ご質問への回答（公開分）

以下、分科会前に実施した書面による公開情報に関する質疑応答について記載する。

「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」
(中間評価)プロジェクト評価分科会

質問票

資料番号 ・ご質問箇所	ご質問の内容	回答		委員氏名
		公開可/ 非公開	説明	
全体	最終化合物、後期中間体、初期中間体、第一段階原料のいずれかを標的とすることで、合成のスケール感が全く異なると思います。標的としている化合物群を上記カテゴリーに分けて、それぞれの将来的な生産スケールの見積り、現行法からの諸改善点についてご説明ください。	公開可	出来るだけ単離操作は挟まない形でプロセスを考えていますので、原料から最終化合物まで一続きのプロセスになります。また、本 PJ では、少生産量市場向け装置（生産性：数 g/h 程度）の開発と、中生産量市場向け装置（生産性：数 kg/h（少生産量の千倍））へのシームレスなスケールアップに必要な要素技術の抽出・整理を目標にしています。これら技術と送液量や運転時間の調整により幅広い最終化合物に対応可能と考えています。	中村分科会長
資料 4-2 P3	顕著な波及効果について具体的な数値目標があれば教えてください。	公開可	波及効果としての具体的な数値目標は、アウトカム目標のみで設定しています（下記参照）。	齊藤分科会長代理

			<p>(機能性化学品の製造において連続精密生産プロセスが確立した際の波及効果として)</p> <p>【CO2削減効果】</p> <p>491 万トン/年 (2030 年)</p> <p>1,170 万トン/年 (2050 年)</p> <p>(技術適用なしの場合の CO2 排出量)</p> <p>2,275 万トン/年 (2030 年)</p> <p>2,696 万トン/年 (2050 年)</p> <p>【廃棄物削減効果】</p> <p>144 万トン/年 (2030 年)</p> <p>289 万トン/年 (2050 年)</p> <p>* 化学工業における産業廃棄物の排出量 1,190 万トン/年 (2014 年)「平成 28 年度事業産業廃棄物排出・処理状況調査報告書平成 26 年度実績 (概要版)」</p> <p>【獲得市場規模】 3.6 兆円 (2030 年)</p> <p>* 機能性化学品分野、国内メーカーシェア 10%想定</p>	
資料 5-1 P6	不純物排除としての分離精製操作は、バッチで、あれ連続フローであれ必須の工程です。「1 反応工程毎の分離精製を必要としない」連続フロー法とは反応選択率が 100%を指す	公開	副反応等が起きない反応選択率ほぼ 100%の反応・触媒、および前の反応の副生成物(共生成物)や原料が影響しにくい反応・触媒を開発し、精製工程を最小にすること	齊藤分科会長代理

	という事でしょうか？		を目指しています。もちろん、精製プロセスや溶媒置換が必要であれば途中で組み込みます。	
資料 5-1 P7	「連続フロー法」の定義を教えてください。	公開可	不均一系触媒を用いたフロー法による合成法およびそれを連結したものです。	齊藤分科会長代理
資料 5-1 P18	事業目標、仮想 PL 等があれば教えてください。	公開可	まだ要素技術がそろってきた段階であり、個別の装置（モジュール）のエネルギー効率を求めるに至っていません。そのため損益計算書（PL）等は作成しておりません。	齊藤分科会長代理
資料 5-1 P22	統合システム構築は産総研ですか？	公開可	「統合システム」が、連結された各種モジュールの統合制御システムであるとする本 PJ の開発目標には含まれません。しかしながら、開発した少生産量市場向け装置（G-lab）を連結し、ターゲット化合物の合成を実証するのは、集中研（産総研）の担当になります。	齊藤分科会長代理
資料 5-2 P7	原料フェニルアラニンメチルエステルの光学純度を記載ください。	公開可	>99%ee になります。	齊藤分科会長代理
資料 5-2 P13	本装置は濃縮装置としても固体析出のケースも含めて応用可能でしょうか？お教えてください。	公開可	現状では、固体析出への対応はしていません。将来的には対応が求められる課題と認識しています。	齊藤分科会長代理
資料 6-1 P25	通常運転の圧力制御目標を教えてください。	公開可	現状では液体供給の場合は常圧、ガス供給の場合は 1 MPa までを想定しております。	齊藤分科会長代理

資料5-1のP20	<p>研究開発のスケジュールとして、2024 年以降にターゲット化合物の連続精密生産の実証となっていますが、現時点で既にターゲット化合物を想定してそのために必要な素反応や装置の検討を行っているのでしょうか？それともこれまでは基礎的な素反応等の開発にフォーカスしており、今後ターゲット化合物を定めるのでしょうか？</p>	公開可	<p>提案時からいくつかターゲット化合物を想定しています。さらに PJ 開始後。企業のご意見なども聞きながらターゲット化合物を追加し、一部反応開発や分離法の検討を開始しております。</p>	袖岡委員
フロー合成全体	<p>フロー合成では、非常に多くの成果が出ているが、触媒容器形状が微妙に異なっている。これは、触媒の形状などの制約があるのか？それとも空間速度などで整理すれば、変更可能であるのか？</p>	公開可	<p>「形状」=大きさ（口径、長さ）のことでしょうか。反応容器サイズが、触媒の形状の制約受けることはありません。基本的には空間速度を保てばサイズは自在に変更可能であると考えています。一方、容器スケールを上げた場合、特に口径の大小により同じ容積を保持しても影響が現れることも予想されます。この辺りに関しては今後注意深く研究する必要があると考えられます。</p>	野村委員
事業原簿 3.2-4、下から 3 行目	<p>イオン交換によりゼオライト構造中の元素が入れ替わっているのか？</p>	公開可	<p>通常、イオン交換はゼオライト表面のプロトン、あるいはカチオン種との交換を想定します。本研究では、表 3.2.1.1-2 に示しましたが、ジルコニウム溶液処理によりゼオライト構造中のアルミニウムとの置換が起きていることが示唆されています。処理溶</p>	野村委員

			液は塩化物の水溶液ですので、このような低 pH で脱アルミニウム化が進行することはよくあり、この過程でジルコニウムイオンが格子中に置換されたと考えています。	
事業原簿 3.2-9、4行目	1 段目の分離時の回収率が悪く低濃度になるのか？	公開可	ご指摘の 2 段階反応では溶媒交換（トリフルオロエタノールを減圧留去し、 <i>o</i> -キシレン溶液とする）を行いますが、分離作業はおこないません。すなわち生成物の回収率が悪くなることはありません。この溶媒交換の際、後段の反応に最適な条件とするため、低濃度の溶液に再調製しています。 なお本文 5 行目に「回収…劣ること」とありますが、これは、エバポレーターを用いた溶媒であるトリフルオロエタノールの回収のことです。	野村委員
事業原簿 3.2-11、4行目	収率向上の原因は何か？	公開可	アミノ基修飾シリカゲルの好成績に関するご指摘と推察します。本シリカ触媒は第一級アミンが修飾されています。これに対し表 3.2.1.1-6 Entry 5 の DNH タイプは二級アミン型です。これらの明確な差から、詳細はまだ明らかではありませんが、以下のシナリオを想定しています。 1) シリカ表面のアミン官能基が求電子剤	野村委員

			<p>であるアルデヒドとイミン（あるいはその中間体または等価体）を形成する。</p> <p>2) 一方でイミン形成に関与しなかったアミン官能基は、その塩基性を利用してマロン酸エステルを脱プロトン化し、平衡的にエノラートを形成する。</p> <p>3) 1)と2)はいずれもシリカ表面に生成した化学種であり、バルクに比べ近接している。</p> <p>4) 3)の結果として高収率となる。</p>	
事業原簿 3.2-44、3行目	速度定数の違いは、触媒表面の物質移動の違いなのか？	公開	<p>そうではないと考えています。バッチ法では大容積の基質溶液の中に小容積の触媒が分散しています。この場合、触媒と接していない基質溶液の容積は触媒容積より大きいと考えます。一方で、フロー法では反応が起こる反応カラム内の大部分の容積は触媒で占められており、反応は基質溶液が触媒間の隙間などの小容積内を流れていく過程で起こると考えます。この場合、バッチ法と比較して、常に少量の基質溶液が大容量の触媒に接することになることから、反応がより効率的に進行すると考えられます。</p>	野村委員

事業原簿 3.2-45、4行目	導入した触媒の比熱の影響はないのか？	公開可	触媒の比熱は少なからず関係すると考えている。したがって、3.2-45にある式(2)に、反応流体と触媒の平均熱伝導度の項を導入して、シミュレーションを行っています。	野村委員
事業原簿 3.2-50、2行目～	実際の反応ではどれくらいの温度制御が求められるのか？	公開可	実際の生産する化合物によって反応速度定数や活性化エネルギーなどの反応パラメータが違うので、一元的には決められません。目安として±10℃以内を達成できるように、また、できるだけ温度ムラを少なくするような反応器の開発を目指しています。	野村委員
事業原簿 3.2-66、10行目	ここでは、膜分離を行うことが想定されているが、高圧でそのまま膜分離をするのか？それとも圧力を下げて、気相での膜分離を行うのか？	公開可	高圧でそのまま膜分離することを検討しています。	野村委員
資料 5-1 P11	反応モジュールと分離・精製モジュールの連続試験は行うのか。どちらかの速度が律速になると思うが、どうなのか。	公開可	反応モジュールと分離・精製モジュールの連続試験は行います。すでに、反応装置と抽出・分離装置の連続化の検討に着手しております。現状では、どちらかの速度が律速になるようなことはございません。	松村委員
資料 5-2 P15	触媒開発、装置開発を行っているにしては、特許出願が少ないようだが、戦略的なものか。	公開可	特許出願等に関しては、知財プロデューサー派遣事業の利用や知財運営委員会を通して、戦略的に進めています。特許出願の内	松村委員

	また、特許出願の内容は反応に関するものか装置に関するものか。		容は、反応に関するものが3件、装置に関するものが6件になります。	
資料 5-1 P12	目的物を医薬品と機能性化学品としているが、微妙に生産規模が違うように思うが、両者に対応できる装置なのか。	公開	本 PJ では、少生産量市場向け装置（生産性：数 g/h 程度）の開発と、中生産量市場向け装置（生産性：数 kg/h（少生産量の千倍））へのシームレスなスケールアップに必要な要素技術の抽出・整理を目標としています。これら技術と送液量や運転時間の調整により幅広い生産量に対応可能と考えます。	松村委員

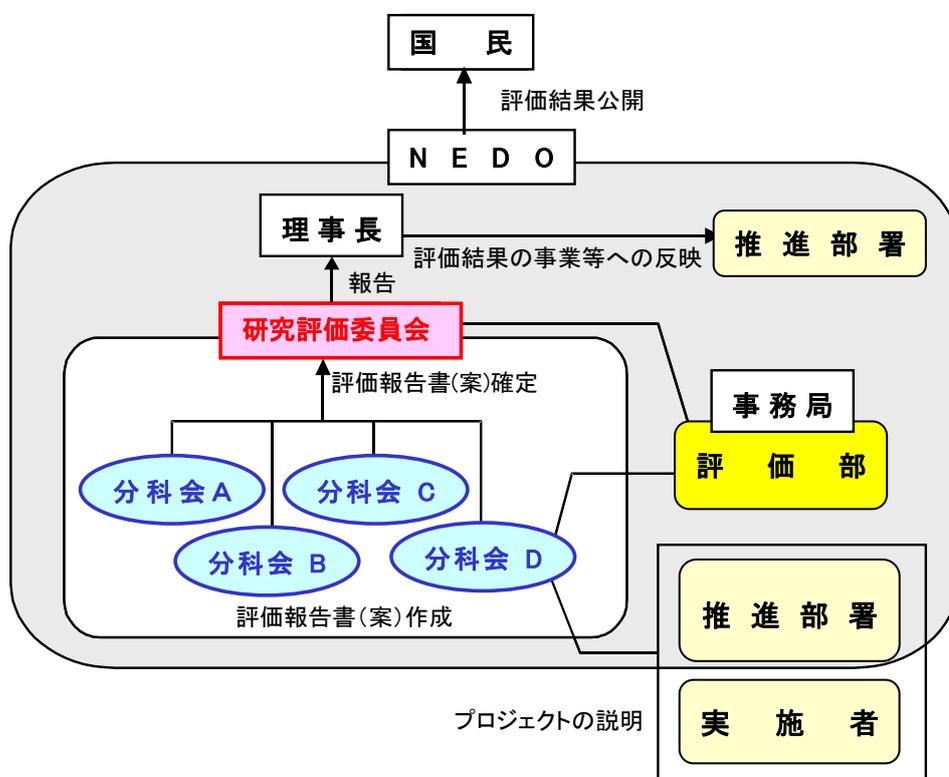
以上

参考資料 2 評価の実施方法

本評価は、「技術評価実施規程」（平成 15 年 10 月制定）に基づいて実施する。

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)における研究評価では、以下のように被評価プロジェクトごとに分科会を設置し、同分科会にて研究評価を行い、評価報告書（案）を策定の上、研究評価委員会において確定している。

- 「NEDO 技術委員・技術委員会等規程」に基づき研究評価委員会を設置
- 研究評価委員会はその下に分科会を設置



1. 評価の目的

評価の目的は「技術評価実施規程」において

- 業務の高度化等の自己改革を促進する
 - 社会に対する説明責任を履行するとともに、経済・社会ニーズを取り込む
 - 評価結果を資源配分に反映させ、資源の重点化及び業務の効率化を促進する
- としている。

本評価においては、この趣旨を踏まえ、本事業の意義、研究開発目標・計画の妥当性、計画を比較した達成度、成果の意義、成果の実用化の可能性等について検討・評価した。

2. 評価者

技術評価実施規程に基づき、事業の目的や態様に即した外部の専門家、有識者からなる委員会方式により評価を行う。分科会委員は、以下のような観点から選定する。

- 科学技術全般に知見のある専門家、有識者
- 当該研究開発の分野の知見を有する専門家
- 研究開発マネジメントの専門家、経済学、環境問題、国際標準、その他社会的ニーズ関連の専門家、有識者
- 産業界の専門家、有識者

また、評価に対する中立性確保の観点から事業の推進側関係者を選任対象から除外する。これらに基づき、委員を分科会委員名簿の通り選任した。

なお、本分科会の事務局については、国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構評価部が担当した。

3. 評価対象

「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」を評価対象とした。

なお、分科会においては、当該事業の推進部署から提出された事業原簿、プロジェクトの内容、成果に関する資料をもって評価した。

4. 評価方法

分科会においては、当該事業の推進部署及び実施者からのヒアリング及び実施者側等との議論を行った。それを踏まえた分科会委員による評価コメント作成、評点法による評価により評価作業を進めた。

なお、評価の透明性確保の観点から、知的財産保護の上で支障が生じると認められる場合等を除き、原則として分科会は公開とし、実施者と意見を交換する形で審議を行うこととした。

5. 評価項目・評価基準

分科会においては、次に掲げる「評価項目・評価基準」で評価を行った。これは、NEDOが定める「標準的評価項目・評価基準」をもとに、当該事業の特性を踏まえ、評価事務局がカスタマイズしたものである。

評価対象プロジェクトについて、主に事業の目的、計画、運営、達成度、成果の意義、実用化に向けての取組や見通し等を評価した。

「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」に係る 評価項目・評価基準

本評価項目・基準は、非連続ナショナルプロジェクト特有の評価視点を盛り込んだものであり、評価者は当該視点(アンダーラインで示す)によってプロジェクトを重点的に評価する。

1. 事業の位置付け・必要性について

(1) 事業目的の妥当性

- ・ 内外の技術動向、国際競争力の状況、エネルギー需給動向、市場動向、政策動向、国際貢献可能性等の観点から、事業の目的は妥当か。
- ・ 上位の施策・制度の目標達成のために寄与しているか。

(2) NEDOの事業としての妥当性

- ・ 民間活動のみでは改善できないものであること又は公共性が高いことにより、NEDOの関与が必要とされる事業か。
- ・ 当該事業を実施することによりもたらされると期待される効果は、投じた研究開発費との比較において十分であるか。

2. 研究開発マネジメントについて

(1) 研究開発目標の妥当性

- ・ 従来技術の延長線上になく難易度の高い目標となっているか。
- ・ 内外の技術動向、市場動向等を踏まえて、戦略的な目標を設定しているか。
- ・ 達成度を判定できる明確な目標を設定しているか。

(2) 研究開発計画の妥当性

- ・ 目標達成のために、従来の技術とは全く異なる原理、高効率・効果的なアプローチ、プロセス等を採用しているか。
- ・ 目標達成のために妥当なスケジュール及び研究開発費（研究開発項目の配分を含む）となっているか。
- ・ 目標達成に必要な要素技術の開発は網羅されているか。
- ・ 計画における要素技術間の関係、順序は適切か。

(3) 研究開発の実施体制の妥当性

- ・ 技術力及び事業化能力を有する実施者を選定しているか。
- ・ 指揮命令系統及び責任体制は明確であり、かつ機能しているか。
- ・ 成果の実用化の戦略に基づき、実用化・事業化の担い手又はユーザーが関与する体制を構築しているか。
- ・ 目標達成及び効率的実施のために実施者間の連携が必要な場合、実施者間の連携関係は明確であり、かつ機能しているか。
- ・ 大学または公的研究機関が企業の開発を支援する体制となっている場合、その体制は

企業の取組に貢献しているか。

(4) 研究開発の進捗管理の妥当性

- ・ 技術の取捨選択や技術の融合、必要な実施体制の見直し等を柔軟に図っているか。
- ・ 研究開発の進捗状況を常に把握し、遅れが生じた場合に適切に対応しているか。
- ・ 社会・経済の情勢変化、政策・技術の動向等を常に把握し、それらの影響を検討し、必要に応じて適切に対応しているか。

(5) 知的財産等に関する戦略の妥当性

- ・ 知的財産に関する戦略は、明確かつ妥当か。
- ・ 知的財産や研究開発データに関する取扱についてのルールを整備し、かつ適切に運用しているか。

3. 研究開発成果について

(1) 研究開発目標の達成度及び研究開発成果の意義

- ・ 成果は、中間目標を達成しているか。
- ・ 中間目標未達成の場合、達成できなかった原因を明らかにして、解決の方針を明確にしているか。
- ・ 成果は、競合技術と比較して優位性があるか。
- ・ 世界初、世界最高水準、新たな技術領域の開拓、汎用性等の顕著な成果があるか。
- ・ 設定された目標以外の技術成果があるか。

(2) 成果の最終目標の達成可能性

- ・ 最終目標を達成できる見通しはあるか。
- ・ 最終目標に向けて、課題とその解決の道筋は明確かつ妥当か。

(3) 成果の普及

- ・ 論文等の対外的な発表を、実用化の戦略に沿って適切に行っているか。
- ・ 成果の活用・実用化の担い手・ユーザーに向けて、成果を普及させる取組を実用化の戦略に沿って適切に行っているか。
- ・ 一般に向けて、情報を発信しているか。

(4) 知的財産権等の確保に向けた取組

- ・ 知的財産権の出願・審査請求・登録等を、実用化の戦略に沿って国内外で適切に行っているか。

「実用化」の考え方

当該研究開発で開発された連続精密生産プロセス技術により
電子材料、医薬品・農薬中間体などの機能性化学品および製造装置の
顧客への試作品提供が開始されることをいう。

4. 成果の実用化に向けた取組及び見通しについて【基礎的・基盤的研究開発の場合】

(1) 成果の実用化に向けた戦略

- ・ 成果の実用化の戦略は、明確かつ妥当か。

(2) 成果の実用化に向けた具体的取組

- ・ 実用化に向けて、課題及びマイルストーンの検討は進んでいるか。

(3) 成果の実用化の見通し

- ・ 想定する製品・サービス等に基づき、市場・技術動向等の把握は進んでいるか。
 - ・ 顕著な波及効果（技術的・経済的・社会的効果、人材育成等）を期待できるか。（※）
- ※特に、当初の計画に留まらない他の技術や用途への展開、新たな市場の創造の見通し、社会的な効果等が期待できるか。

「プロジェクト」の中間評価に係る標準的評価項目・基準

※「プロジェクト」の特徴に応じて、評価基準を見直すことができる。

「実用化・事業化」の定義を「プロジェクト」毎に定める。以下に例示する。

「実用化・事業化」の考え方

当該研究開発に係る試作品、サービス等の社会的利用(顧客への提供等)が開始されることであり、さらに、当該研究開発に係る商品、製品、サービス等の販売や利用により、企業活動(売り上げ等)に貢献することをいう。

なお、「プロジェクト」が基礎的・基盤的研究開発に該当する場合は、以下のとおりとする。

- ・「実用化・事業化」を「実用化」に変更する。
- ・「4. 成果の実用化に向けた取組及び見通しについて」は該当するものを選択する。
- ・「実用化」の定義を「プロジェクト」毎に定める。以下に例示する。

「実用化」の考え方

当該研究開発に係る試作品、サービス等の社会的利用(顧客への提供等)が開始されることをいう。

1. 事業の位置付け・必要性について

(1) 事業の目的の妥当性

- ・内外の技術動向、国際競争力の状況、エネルギー需給動向、市場動向、政策動向、国際貢献可能性等の観点から、事業の目的は妥当か。
- ・上位の施策・制度の目標達成のために寄与しているか。

(2) NEDO の事業としての妥当性

- ・民間活動のみでは改善できないものであること又は公共性が高いことにより、NEDO の関与が必要とされる事業か。
- ・当該事業を実施することによりもたらされると期待される効果は、投じた研究開発費との比較において十分であるか。

2. 研究開発マネジメントについて

(1) 研究開発目標の妥当性

- ・内外の技術動向、市場動向等を踏まえて、戦略的な目標を設定しているか。
- ・達成度を判定できる明確な目標を設定しているか。

(2) 研究開発計画の妥当性

- ・目標達成のために妥当なスケジュール及び研究開発費(研究開発項目の配分を含む)となっているか。
- ・目標達成に必要な要素技術の開発は網羅されているか。
- ・計画における要素技術間の関係、順序は適切か。

- ・ 継続または長期の「プロジェクト」の場合、技術蓄積を、実用化の観点から絞り込んで活用を図っているか。【該当しない場合、この条項を削除】

(3) 研究開発の実施体制の妥当性

- ・ 技術力及び事業化能力を有する実施者を選定しているか。
- ・ 指揮命令系統及び責任体制は明確であり、かつ機能しているか。
- ・ 成果の実用化・事業化の戦略に基づき、実用化・事業化の担い手又はユーザーが関与する体制を構築しているか。
- ・ 目標達成及び効率的実施のために実施者間の連携が必要な場合、実施者間の連携関係は明確であり、かつ機能しているか。【該当しない場合、この条項を削除】
- ・ 目標達成及び効率的実施のために実施者間の競争が必要な場合、競争の仕組みがあり、かつ機能しているか。【該当しない場合、この条項を削除】
- ・ 大学または公的研究機関が企業の開発を支援する体制となっている場合、その体制は企業の取組に貢献しているか。【該当しない場合、この条項を削除】

(4) 研究開発の進捗管理の妥当性

- ・ 研究開発の進捗状況を常に把握し、遅れが生じた場合に適切に対応しているか。
- ・ 社会・経済の情勢変化、政策・技術の動向等を常に把握し、それらの影響を検討し、必要に応じて適切に対応しているか。

(5) 知的財産等に関する戦略の妥当性

- ・ 知的財産に関する戦略は、明確かつ妥当か。
- ・ 知的財産に関する取扱(実施者間の情報管理、秘密保持及び出願・活用ルールを含む)を整備し、かつ適切に運用しているか。
- ・ 国際標準化に関する事項を計画している場合、その戦略及び計画は妥当か。【該当しない場合、この条項を削除】

3. 研究開発成果について

(1) 研究開発目標の達成度及び研究開発成果の意義

- ・ 成果は、中間目標を達成しているか。
- ・ 中間目標未達成の場合、達成できなかった原因を明らかにして、解決の方針を明確にしているか。
- ・ 成果は、競合技術と比較して優位性があるか。
- ・ 世界初、世界最高水準、新たな技術領域の開拓、汎用性等の顕著な成果がある場合、積極的に評価する。
- ・ 設定された目標以外の技術成果がある場合、積極的に評価する。

(2) 成果の最終目標の達成可能性

- ・ 最終目標を達成できる見通しはあるか。
- ・ 最終目標に向けて、課題とその解決の道筋は明確かつ妥当か。

(3) 成果の普及

- ・ 論文等の対外的な発表を、実用化・事業化の戦略に沿って適切に行っているか。
- ・ 成果の活用・実用化の担い手・ユーザーに向けて、成果を普及させる取組を実用化・事業化の戦略に

沿って適切に行っているか。

- ・ 一般に向けて、情報を発信しているか。

(4) 知的財産権等の確保に向けた取組

- ・ 知的財産権の出願・審査請求・登録等を、実用化・事業化の戦略に沿って国内外に適切に行っているか。
- ・ 国際標準化に関する事項を計画している場合、その計画は順調に進捗しているか。

【該当しない場合、この条項を削除】

4. 成果の実用化・事業化に向けた取組及び見通しについて 【基礎的・基盤的研究開発の場合を除く】

(1) 成果の実用化・事業化に向けた戦略

- ・ 成果の実用化・事業化の戦略は、明確かつ妥当か。
- ・ 想定する市場の規模・成長性等から、経済効果等を期待できるか。

(2) 成果の実用化・事業化に向けた具体的取組

- ・ 実用化・事業化に取り組む者について検討は進んでいるか。
- ・ 実用化・事業化の計画及びマイルストーンの検討は進んでいるか。

(3) 成果の実用化・事業化の見通し

- ・ 実用化・事業化に向けての課題とその解決方針は明確か。
- ・ 想定する製品・サービス等は、市場ニーズ・ユーザーニーズに合致する見通しがあるか。
- ・ 競合する製品・サービス等と比較して性能面・コスト面等で優位を確保する見通しはあるか。
- ・ 顕著な波及効果(技術的・経済的・社会的効果、人材育成等)を期待できる場合、積極的に評価する。

4. 成果の実用化に向けた取組及び見通しについて 【基礎的・基盤的研究開発の場合】

(1) 成果の実用化に向けた戦略

- ・ 成果の実用化の戦略は、明確かつ妥当か。

(2) 成果の実用化に向けた具体的取組

- ・ 実用化に向けて、課題及びマイルストーンの検討は進んでいるか。

(3) 成果の実用化の見通し

- ・ 想定する製品・サービス等に基づき、市場・技術動向等の把握は進んでいるか。
- ・ 顕著な波及効果(技術的・経済的・社会的効果、人材育成等)を期待できる場合、積極的に評価する。

【基礎的・基盤的研究開発の場合のうち、知的基盤・標準整備等を目標としている場合】

(1) 成果の実用化に向けた戦略

- ・ 知的基盤・標準の整備及び活用の計画は、明確かつ妥当か。

(2) 成果の実用化に向けた具体的取組

- ・ 知的基盤・標準を供給・維持するための体制の検討は進んでいるか。

(3) 成果の実用化の見通し

- ・ 整備する知的基盤・標準について、利用の見通しはあるか。
- ・ 顕著な波及効果(技術的・経済的・社会的効果、人材育成等)を期待できる場合、積極的に評価する。

参考資料 3 評価結果の反映について

「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」（中間評価）の評価結果の反映について

評価のポイント	反映（対処方針）のポイント
<p>①将来の製造スケールの構想や、新規合成品検討にも関わるプロセスインフォマティクス分野も将来の要素技術として重要になると考えられ、現プロジェクトとの融合を NEDO のリーダーシップで行うことをお願いしたい。</p> <p>②すでに、現時点ですぐれた研究成果（触媒反応、分離）が得られているため、反応・分離精製を組み合わせた一気通貫の技術デモンストレーションがあれば、対外的な技術アピールになると期待される。知財マネジメント戦略が知財の創出/権利化の戦略のみになっているが、活用戦略についても検討すべきである。</p> <p>③製造装置の細かな条件検討がスケールアップした時の実用化に耐えうるものか明確になっていないところもあることから、これまで想定していない課題を早期に見出すことが望ましい。</p>	<p>①本 PJ の拡充研究開発項目として、2022 年度から基本計画を変更し、プロセスインフォマティクス分野への取り組みを開始する。</p> <p>②電子材料等の構造中によく見られるビアリアル化合物や、香料に用いられるバニリンを例に反応と分離精製の連結を確認した。例えば、鈴木-宮浦カップリングと超臨界 CO₂ 抽出によるビアリアル化合物の連続フロープロセスなどの成果が得られている。これら「反応と分離精製」や「反応と反応」の連結を引き続き検討し、連続精密生産プロセスを構築（連続化）する計画である。今後、技術推進委員会のアドバイスを得つつ、これら成果について一気通貫の技術デモンストレーションの適否を含めて検討し、対外アピールを積極的に行っていく。</p> <p>③スケールアップに関しては、反応熱の制御が生成物の品質安定化の鍵になることを想定し検討を行っている。その中でも発熱を有する C-C 結合生成反応において、触媒開発レベルから少生産量市場向け反応器モジュールレベルまでスケールアップする際に、生成物の品質劣化をもたらす反応熱による温度変化の影響がほとんど無い反応器の形状等の条件をシミュレーションし、実験でも確認をしている。</p>

評価のポイント	反映（対処方針）のポイント
	<p>今後より大きな反応熱を有する反応や二相系反応などの検討を進め、発熱が生成物の品質に及ぼす影響がない反応器の形状等の条件を見いだすとともに、その進捗を技術推進委員会に報告しアドバイスを得ることで、これまで想定していない課題の早期発見にもつなげる。</p>

本研究評価委員会報告は、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）評価部が委員会の事務局として編集しています。

NEDO 評価部
部長 森嶋 誠治
担当 田辺敬一朗

* 研究評価委員会に関する情報は NEDO のホームページに掲載しています。

(https://www.nedo.go.jp/introducing/iinkai/kenkyuu_index.html)

〒212-8554 神奈川県川崎市幸区大宮町1310番地
ミューザ川崎セントラルタワー20F
TEL 044-520-5160 FAX 044-520-5162