資料7-1

# 「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】

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

担当部

一目次一	
•概要 ······	·····A-1
<ul> <li>・プロジェクト用語説明集(五十音順)用語調</li> </ul>	兑明集-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・位置付け	
1.1.1 事業の背景	1 - 1
1.1.2 事業の目的	$\cdots 1.1 - 2$
1.1.3 事業の位置付け	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	$\cdots 1.2 - 1$
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	
21 事業の目標 ····································	21 - 1
2.2 事業の内容	<b>-</b> , <b>- -</b>
2.2.1 研究開発の内容	2 - 1
2.2.2 研究開発の実施体制	$\frac{-1}{2.2-2}$
2.2.3 研究開発の進捗管理	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	2-4
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 局効率反応技術の開発	3.2 - 1
3.2.1.1 反応・新畑煤の開発	3.2-1
3.2.1.1 (1) 連続生産に週した又応の開発 ····································	3.2 - 3
3.2.1.1 (2) 連続有俗生産に適した个均一糸融媒の開発 ····································	3.2 - 3
5.2.1.2 向効率反応器モンユールの開発 2.2.1.2 向効率反応器モンユールの開発 2.2.1.2 向効率反応器モンユールの開発	3.2 - 79
3.2.1.2 (1) 相示反応品でシュールの開発 $3.2.1.2$ (2) 二相玄反広盟エジュールの開発 $3.2.1.2$ (2)	3.2 - 79
3.2.1.2 (2) 二相示反応協てフェールの開発 3.9.1.9 (3) 反広分離田モジュールの開発	32 81
3212(4) チニタリング技術の開発	$3.2 \ 00$
3212(5) スケールアップ検討	3.2 - 91 3.2 - 97
3221 連続分離精製技術の開発	3.2 - 99
3.2.2.1 (1) 連続抽出技術の開発	3.2 - 102
3.2.2.1 (2) 連続濃縮分離技術の開発	3.2 - 131
3.2.2.1 (3) 溶媒・ガス類の連続再生技術の開発	3.2 - 143
3.2.2.1 (4) スケールアップ ······	3.2 - 153
3.2.3.1 合成プロセス設計技術の開発	$\cdots 3.2 - 159$
3.2.3.1 (1) 合成経路探索技術の開発	3.2 - 161
3.2.3.1 (2) 触媒最適化設計技術の開発	$\cdots 3.2 - 173$
3.2.3.1 (3) 合成経路候補の高速検証技術及び生産装置設計への適用技術の開発	£·3.2−194
3.2.3.1 (4) プロセスシミュレーションと実験データの連携による生産装置設計	├技術の開発
	$\cdots 3.2 - 202$
3.3 知的財産権の取得と成果の普及	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

**目次一**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、2021年12月改訂、2024年2月改訂
- (2) 技術戦略マップ(分野別美術ロードマップ)
- (3) 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」
     ・NEDO 2021 年度事前評価結果 案件名「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」
- (4) プロジェクト開始後関連資料(中間評価結果)
  - ・NEDO 2023 年度中間評価分科会結果
- (5) 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
    - (4) 受賞
    - (5) プレス発表

		最終更新日	2024年3月29日
	NEDO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 プロシ		
プロジェクト名	METI予算要求名称: 先端計算科学などを活用した新規機能性材料合成・製造プロセス開発事業 P19004		
担当推進部 / PM 氏名 及び METI 担当課	担当推進部: 材料・ナノテクノロジー部 PM氏名: 関野 雅史(2020年5月~現在) PM氏名: 伊藤 真治(2019年6月~2020年4月) 経産省担当原課:素材産業課(革新素材室)		
0.事業の概要	国連気候変動枠組条約第 21 回締約国会議(CC の長期目標として「世界の平均気温上昇を産業革命以ば ことを掲げているが、目標達成には世界全体で抜本的な 可欠である。我が国においても、2016 年 4 月の総合科 戦略(NESTI2050)」が策定され、GHGの抜本的削 る。NESTI2050の省エネ分野では、創エネルギー技術 にて、エネルギーロスを縮小する省エネ技術の開発が必要 セス」を挙げ、省エネ及び CO <sub>2</sub> 排出量削減を掲げている イノベーション戦略推進会議決定)の目標として、機能性 る連続精密生産技術の確立が記述されている。更に、「 戦略推進会議決定)では、プロセスインフォマティクス( 計、及び化学品製造の環境負荷低減(省エネ・廃棄物 製造プロセス(フロー合成技術等)の技術開発を実施を 製造産業局より「新・素材産業ビジョン(中間整理)」か ンド生産を可能にするフロー合成技術等の革新的製造プ 本プロジェクトでは、今後の成長が期待される機能性 イエネルギー多消費で多くの共生成物が生じるバッチ法*1 率的なフロー法による連続精密生産技術*2へ置き換え 術を開発する(*1 バッチ法: 1つの反応毎に原料を 成法、*2 フロー法による連続精密生産技術: 原料を これらの研究開発を国内トップレベルの実施主体による産 を創出する。	DP21)において採択されたパリ協定(20 前と比べて 2℃より十分低く保ち、1.5℃ 地球温室効果ガス(GHG)排出量を削 料学技術・イノベーション会議において「エネ 減に向けた革新技術の研究開発を強化で により生み出されるエネルギーを社会の様 であるとし、重点的に開発すべき省エネ技 る。また、「革新的環境イノベーション戦略」 生化学品の製造方法に係る省エネ・コスト マテリアル革新力強化戦略」(2021 年 PI)や計算科学等の活用による目的化 加量削減)と高速・高効率なオンデマンド することが記述されている。加えて 2022 年 が公表され、化学品製造の環境負荷低減 プロセスの技術開発や普及を進めていくことで なまた、プロセス情報や反応データ等を用 入れ、その都度加熱・冷却して反応物を後 を連続して供給し、複数の反応を連続させ	15年)では、世界共通 に抑える努力を追求する」 削減するイノベーションが不 ルギー・環境イノベーション する方針が打ち出されてい 々な局面で利用する過程 術として「革新的生産プロ (2020年1月統合 低減へ向けたフロー法によ 4月統合イノベーション 学品の最適製造経路設 生産を可能にする革新的 E4月には、経済産業省 と高速・高効率なオンデマ が記述されている。 )分野において、従前の D技術を用い、省工ネで効 用いる合成プロセス設計技 見る工程を独立して行う合 た一連の工程で行う)。 E産プロセス・イノベーション
1. 事業のアウトカム(社	- 会実装)達成までの道筋		
1.1 本事業の位置 付け・意義	本プロジェクトは、2020年1月21日に内閣府の統領 ョン戦略」のイノベーション・アクションプラン「Ⅲ.産業8.3 術革新・炭素再資源化による機能性化学品製造の実現 主流であるバッチ法を革新し、フロー法による連続精密生 エネルギー化とコスト低減の実現を目指す。」ものと位置何 副生物のできない新規触媒の開発、省エネ型の膜分離 廃棄物発生量の少ないプロセス技術を確立する。」、「( 開発は、大学、研究機関、化学メーカーが連携するナショ 現在、機能性化学品製造の主流はバッチ法であり、1 ルギーを要し、大量の廃棄物が生じるといった課題を抱え、 工程毎の分離・精製を必要としないなど、エネルギーや廃 バッチ法の課題解決に向け、連続フロー法の技術開発 技術の1つとして、欧米を中心に連続フロー法の研究開 ものの、不均一系触媒による連結フロー法(連続フロー 方、日本では、東京大学の小林 修教授を中心とする	合イノベーション戦略推進会議で決定され カーボンリサイクル技術による CO2 の原燃 しにおいて、「【目標】2025 年までに、構 き産技術を確立することで、機能性化学品 けけられている。また、「【技術開発】連続 プロセス、溶媒リサイクル等の要素技術開 (実施体制) フロー法による連続精密生 けルプロジェクトで引き続き実施する。」と記 反応工程毎に分離・精製を行うなど効率 ている。一方、連続フロー法による機能性 棄物量を大幅に削減可能な高効率プロセ 紡が進められている。海外では、機能性化 発が進められ、触媒や反応器、制御機器 法モジュールの組合せによる合成法)の「 研究グループが連続フロー法に関連する	た「革新的環境イノベーシ 料化など」の「⑳ 製造技 戦能性化学品の製造法の 品の製造方法の大幅な省 諸密生産に必要となる、 発を進め、省エネルギーで 達在技術に用いられる触媒 記載されている。 が悪く、製造に多大なエネ 化学品の製造は、1 反応 2スである。 学品製造における革新的 等の開発は行われている 開発には至っていない。一 触媒技術を蓄積しており、

l I						
		論文引用数はトップクラス(不均一触媒による有機合成)である。加えて、連結フロー法による医薬原体(ロリプラム)の連				
		続精密合成に成功したことが Nature 誌に掲載され、当該グループは世界的に注目の技術開発を推進している。				
		機能性化学品の合成プロセスは、研究者の経験と勘、試行錯誤を通じて設計されてきた。近年では、AI を用いた合成経				
		路設計システムが実用化されている。しかし現在のシステムは、欧米が強みを有する文献データに依存し、合成困難な前駆				
		体を経由するといった反応の進行が保証されない複数の経路を提案するものであり、実験による多くの検証を要する等の課題				
		を抱えている。そこで、欧米の文献データ依存方式とは異なる合成プロセス設計技術の導入により、連続精密生産プロセスに				
		よる新規機能性化学品の開発・上市に至る期間の大幅な短縮が期待される。				
		以上から本プロジェクトは、我が国の省エネ化および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。				
		① プロジェクト終了(2025 年度)後、本プロジェクトに参画しているフロー技術/サードス等の企業が主体となり、フロー				
		装置やプロセス設計技術に関する事業化を推進する(2026年度目途)。				
		② 本プロジェクトに参画している各分野のユーザー企業は、プロセス設計技術を用いてフロー技術の事業化を実証し、成1				
■例を示すことにより、フローボへ転換させる潮流を創る。						
	1.2 アウトカム達成	③ フロー精密合成コンソーシアム(FlowST)を核とし、本プロジェクト非参画組織へ対する普及活動や、企業とアカデミア、				
	の道筋	企業間の主体的な連携を促進する。また、有用なデータの解析を担うプラットフォーム等を用いる技術コンサルティングに				
		よるフロー技術の普及と共に、アカデミアとの連携を通じて人材育成や更なる技術の高度化を図る。				
		④ 上記①~③の取り組みにより、機能性化学品や医薬品、農薬等の幅広い用途における社会実装と、製造プロセスの				
	1 2 加約时辛					
	1.5 和时的性。	・知則1しは、谷組織のオーフン/ クロース戦略により、条件母に個別判例と93 (里安ナータ寺は、フリハワとして他匿)。				
	<b>标华化</b> 软哈	・世界下ツノレベルの合成ノロセス設計技術を確立し、公用可能な非競争頑張の技術は業界標準化を推進。				
2	. 目標及び達成状況					
		(1)市場規模: 3.6兆円(2028年)				
		(2) 廃棄物削減量: 144 万トン/年(2028 年)				
		(3) CO2排出量削減: 491 万トン/年(2028 年)				
	2.1 アウトカム目標					
	および達成	・達成見込みの根拠				
	見込み	(1) NEDO「技術戦略研究センターレポート TSC Foresight Vol.31 機能性化学品製造プロセス分野の技術戦略策定				
		に向けて」では世界市場規模が約 36 兆円に成長すると見込まれており、国内メーカーシェアを 10%と想定して試算。				
		(2) 環境省「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)」、E-factor、				
		機能性化学品メーカーへのヒアリング結果等から試算。				
		(3)「低炭素社会実行計画」日本化学工業協会、「生産動態統計年報 2016」経済産業省、機能性化学品メーカーへ				
		のヒアリング結果等から試算。				
		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為、				
		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。尚、少生産量市場向け装置に関しては、異なる用途の				
		機能性化学品の中から幾つかをターゲット化合物として設定し、モジュール連結形態の連続精密生産プロセスを構築(連続				
		化)する。また、連続精密生産プロセスの開発期間の短縮に向け、合成経路候補創出等が可能な合成プロセス設計技術				
		を構築する。				
	2.2 アウトプット					
	目標および	研究開発項目①「高効率反応技術の開発」 Ι. 反応・新触媒の開発				
	達成状況	合理的な指針に基づき連続精密生産に適した触媒反応を開発する。具体的には、共生成物が少なく、転化率及び選択				
		率が高い不均一系触媒を開発し、その反応条件の最適化を行う。				
		【中間目標(2021年度末)】				
		・収率 80%以上の反応を 20 種以上開発する。				
		・70 時間以上連続運転可能な不均一系触媒を 10 種以上開発する。				
		【中間目標(2023 年度末)】				
		・150 時間以上連続運転可能な不均一系触媒を用いて、収率 90%以上となる反応を 10 種類以上開発する。				

・70 時間以上連続運転可能な不均一系触ぬ	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統	蚊を用い、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	こ合物の生成を確認して連続精密生産を実証する。
【達成状況】	
「多段階反応における後段反応へ悪影響を 共生成物を生じさせない(或いは小分子のみ) 5 反応を含める指針に基づいて検討を行った。 応」、「アルコールからカルボン酸への変換反応」 ンへの変換反応」、「アリールアルケン合成反応」 た。前述の反応に加え、「フリーデルクラフツーア アリール化合物の合成反応」等20種の反応で 端素結合生成反応」に続く「水素化反応」「1	与えない」及び「後段の連続分離精製に負荷を掛けない」ために、可能な限り が共生成物となる)連続精密生産に適した触媒反応の開発を目指し、基幹 検討の結果、「芳香族アルキル化反応」、「アルケンからエポキシへの変換反 、「イミンからアミンへの変換反応」、「ニトロ基の水素化反応」、「アミドからアミ 等の9反応において収率90%以上、150時間以上の連続運転を達成し シル化反応」、「クネベナーゲル反応」、「エステルからアミドへの変換反応」、「ビ 、70時間以上連続運転可能な不均一系触媒を開発した。更に、「炭素ー
	、条10次心」に続く「アミト10次心」寺、2 裡の連結次心に成功した。
同、 ノリーテルクラノツーアンル16反応]、 エ	ステルからパミトへの変換反応」等、90%を超える収率で120時間の連続連 まが終った目出されまたの、ならた加ミスミトで今年度ままでには収率、000(
	私が残うが兄山されてのり、以及を加えることとう牛皮木まてには状率 90% の反応の実現け十分可能であると考える
研究開発項目①「高効率反応技術の開発」	Ⅱ. 高効率反応器モジュールの開発
連続精密生産プロセスに適した各種反応器	 モジュールを開発する。併せて、迅速に生成物の組成変化をモニタリング可能
とする技術の開発を行う。	
【中間目標(2021 年度末)】	
・少生産量市場向け反応器モジュール(一相	系反応用、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	か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で	「るのに必要な要素技術を抽出・整理する。
【達成状況】	
····································	0 kg 程度、1 時間あたり 10 g 以 トの牛産量)を達成可能な各種高性能
反応器モジュール(一相系反応用、一相系反	応用、反応分離用)を開発した。基本となる反応器の構造に関し、クランプ
を用いないナットネジ締め構造を採り、反応容疑	そ今体を温調ブロック内に配置して放熱面を最小化することにより、反応容器
内の触媒層全体の熱の均一化を実現した。ま	た、反応器に取り付ける触媒フィルターの構造を積層フィルターとすることによ
り、触媒の目詰まりを軽減し、触媒の系外排出	を抑制可能となった。上記の成果により、少牛産量市場向け反応器モジュー
ルのベースとなる反応器恒温槽の確立に至った	。一相系反応器モジュールに関し、基本什様を策定し、2023 年 4 月よりト
市している。	
モニタリング技術の開発に関し、反応制御に	関する残留触媒等の金属不純物モニタリング手法として、レーザー昭射 ICP
質量分析法を確立した。反応液中の余尾不純	物を吸収体に分離濃縮後、レーザー照射で気化し、ICP 質量分析装置で
分析することにより、実際のフロー反応液中にお	ける 10 ppb(10-8 g/ml)レベルの極微量な溶出触媒の白金を、数分以内
に測定可能な高感度・迅速測定法を確立した	ه ه ه ه ه ه ه ه ه ه ه ه ه ه ه ه ه ه ه
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関する行 連続再生技術)の開発を行い、これらの技術が	上様に適合する技術(連続抽出技術、連続濃縮分離技術、溶剤・ガス類の 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を行う。

【中間目標(2021 年度末)】

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

【中間目標(2023 年度末)】

・少生産量市場向け各種分離精製モジュールを試作し、機能を確認する。

【最終目標(2025 年度末)】

・反応器モジュールにて生成する目的物質の85%以上を抽出・分離可能な、少生産量市場向け分離精製モジュールを開発する。

・反応及び抽出に使用した溶媒あるいはガス類を回収・再利用可能な少生産量市場向け分離精製モジュールを開発する。 ・中生産量市場向け各種分離精製モジュールを開発するのに必要な要素技術を抽出・整理する。

【達成状況】

ターゲット化合物を設定した上で、各種分離精製の基盤技術の開発を通じて、分離精製モジュールの設計と試作を実施 し、試作モジュールの機能を確認した。

連続抽出技術の開発では、液-液抽出デバイスおよび液-液分離デバイスを開発し、モデル溶液からターゲット化合物の抽 出率 85%以上での連続抽出と分離を達成した。これらの基盤技術に基づいて少生産量市場向けモジュールを試作した。試 作モジュールの機能確認を行うと共に、反応プロセスとの連続化にも成功した。

連続濃縮分離技術については、分離膜の構造制御技術を確立し、アルコールの脱水や、各種有機溶媒からの脱メタノー ルに成功した。膜分離モジュールを試作し、99%以上への溶剤濃縮が可能であることを確認した。また、コンパクトな蒸留装 置を用いる連続蒸留にも成功した。モジュールの試作および機能確認を行うと共に、装置構造と分離性能の関係を実測デー タから明らかにし、モジュールを改良した。

溶剤およびガス類の連続再生技術に関しては、膜分離とコンパクトな蒸留を組み合わせた連続溶剤再生プロセスのシミュレ ーションモデルを構築し、少生産量市場向けに必要な装置のサイズと消費エネルギー量を明らかにした。また、二酸化炭素分 離モジュールを試作し、有機溶媒が溶解した高圧二酸化炭素から95%に濃縮された二酸化炭素の分離に成功した。

研究開発項目③「合成プロセス設計技術の開発」

連続精密生産プロセスの開発期間を短縮し、効率的かつ生産性の向上が可能な生産プロセス設計の実現に向けた技術 開発を行う。

【中間目標(2023年度末)】

・現行の 1/5 の期間(3 ヶ月間程度)で製造プロセス開発を可能とするシステムに必要な要素技術を確立する。

・合成過程に基幹5反応が含まれる複数の標的化合物について、要素技術検証を実施する。

【最終目標(2025 年度)】

・現行の 1/5 の期間(3 ヶ月間程度)で 80%以上の収率を実現する少生産量市場向け連続精密生産装置での製造 プロセス開発を可能とするシステムを確立する。

・合成過程に基幹5反応が含まれる10程度の標的化合物について、製造プロセスを確立する。

# 【達成状況】

連続精密生産プロセスの開発期間を短縮し、効率的かつ生産性を向上させるシステムの実現に向け、システム構築に必要 な各要素技術の検証や、課題抽出および課題解決を通じた要素技術の確立に必要な研究開発を推進した。

合成経路探索技術の開発では、創出された合成経路の遷移状態自動探索・自動計算システムを構築した。また、遷移 状態計算データベース(TSDB)から合成経路創出用の Transform を作成するためのエディタに加え、Transform を自 動作成する機能を開発し、合成経路創出技術とデジタルスクリーニング技術の連携強化に成功した。

触媒最適化設計技術の開発では、DX 支援型不均一系触媒設計に用いるデータベース CATRDB を設計し、インターフ エイス開発や不均一系触媒データの追加など、データベース機能を拡張した。また、DX 支援によって設計された不均一系触 媒を、化学合成によって具現化する触媒合成技術の開発に取り組み、均質な触媒活性部位を有する新規メソポーラス有機 シリカの合成に成功した。

合成経路候補の高速検証技術の開発では、かつて手動で行われていたドロップレット発生を自動で実行するドロップレット 自動発生装置を新規開発した。また、ドロップレットのインライン IR 分析による定量評価技術の開発にも成功した。

生産装置設計技術の開発においては、デジタルスクリーニングより得られた経路情報を用いる反応速度論シミュレータを開

		発し、エネルギーダイアグラムだけでは評価困難であった反応時間と生成物比率に関する定量的なデータの可視化に成功し		
		た。また、固体触媒を用いた水素化反応における気液固系触媒反応器の概念設計を実施し、反応器形状の相違や同じ振		
		動 Reynolds 数条件下でプロセス性能を比較する技術の開発にも成功した。		
3.	マネジメント			
		経産省担当原課	製造産業局 素材産業課	
		プロジェクトリーダー	中部大学 ペプチド研究センター長 兼 先端研究センター長 / 山本 尚 教授	
		プロジェクトマネージャ	NEDO 材料・ナノテクノロジー部 / 関野 雅史 専門調査員	
			<委託先>	
			2019年6月~	
			国立研究開発法人産業技術総合研究所	
			東京理化器械株式会社	
			富士フイルム株式会社	
			国立大学法人東京大学	
			2019年6月~2024年3月	
			東和薬品株式会社	
			2022年7月~	
			株式会社Transition State Technology	
			シオノギファーマ株式会社	
			<再委託先>	
			2019年6月~	
			学校法人中部大学	
			岐阜薬科大学	
			国立大学法人京都大学	
			学校法人早稲田大学	
	3.1 実施体制		公立大学法人大阪公立大学	
			国立大学法人広島大学	
		委託先	2022年4月~	
			国立大学法人北海道大学	
			国立大学法人佘艮先端科学技術大学院大学	
			2023 # 4 거· 2024 # 3 거 Dharmira # 카스카	
			く(産業技術総合研究所との)共同実施>	
			2019 年 6 月~	
			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	
			2023年2月~	
			出光興産株式会社	
			エヌ・イー・ケムキャット株式会社	
			東京応化工業株式会社	
			日本農薬株式会社	
			株式会社日本触媒	

			20100	20206	20246	20220	20220	4八中王
	王なヲ		2019fy	2020fy	2021fy	2022ty	2023ty	総額
	研究開発項目①		200	280	485	484	408	2,458
3.2 受益者負担の	研究	開発項目②	[			376	225	·
考え方	研究關	開発項目③				340	650	990
<事業費推移>	会計・	勘定	2019fy	2020fy	2021fy	2022fy	2023fy	総額
	特別会	会計(需給)	200	280	485	1,200	1,283	3,448
(単位:百万円)	開発度	成果促進財源等 	89	157	137	86	130	599
	繰り起		0	-10	+10	+1		1
	総 NE	EDO 負担額	289	427	632	1,287	1,413	4,048
		(委託)	100%	100%	100%	100%	100%	100%
3.3 研究開発計画	<del> </del>	<del></del>	<u> </u>					
		項目	NEDOの	)対応				
	1	研究開発項目の	事前評価等	うの外部有識者(	の審議を経て「矽	<b>府究開発項目</b> ③	) 合成プロセス影	計技術の
		拡充	開発」を追加	川し、既存の研究	C開発項目102	との融合を推進	0	
	2	本プロジェクトへの	)有 70-合成0	り生産技術に優れ	れた Pharmira	(株)をシオノギフ	アーマの再委託会	先として追加。
		望企業の取り込め	<u> ケー・</u> 		, (社入中壮)		^ /	2022) /
	3	展示会出展	本ノロンエク ち/ヴォト・プリ	、プロジェクト成果のアウトカム(社会実装)に向け、展示会(nano tech 2023)にて				
		中国代田報生会						┿プロミッチカト
	4	中间成本取口五 開催	北参画者・	非参画者: 266名)。報告会終了後の交流会に58名が参加。				
情勢変化への				<u>200707。***</u> ?開発の方向性 <sup>1</sup>	さ. 技術の実用化	化および普及に「	<u></u> 白けた課題の整理	
対応	C    5	調査	国内外の動	国内外の動向などに関する調査事業を2023年6月より実施。				
	6	6 加速予算(開発成中間評価分科会や技術推進委員会で得られたコメントに基づき、加速予算を用いて触媒						
	8 果促進財源)活用 インフォマティクスや反応のスケールアップ課題解決に資する開発設備を導入。					,		
	7	7 新型コロナウィルス 本プロジェクトの遅延抑制に向け、当初計画通りの進捗の支援を意図した施策の実行。						
	↓ / 感染症(COVID- ・技術推進委員会の開催形態や、実施者とのコミュニケーションをオンライン化。					化。		
		19) への対応	・各種検	査を対面から書「	面検査に変更。			
			・リスク管理	理として、研究開	一発への影響に引	<b>身する月例報告</b>	を実施者に要請	0
	8	半導体や貴金属	設備納期遊	誕や(円安によう)	よる)試薬の価格	各高騰が生じたも	5のの、研究費目	目間の流用を
│		不足への対応	積極的に認	ぬる等で対処。				
	· 20	22 年度に基本計	画を変更し、本ス	プロジェクトの拡芽	を項目として、プロ	コセスインフォマテ	ィクス分野の取り	〕組みを開始。
	*7	本プロジェクトの研究	究開発項目③「お	合成プロセス設計	†技術」を 2022	年2月に追加	公募(同年7)	月契約締結)。
	・反応	忘と分離精製を組	み合わせた一気	通貫デモや、合ҕ	成プロセス設計技	<b>技術を映像で紹介</b>	ት.	
中間評価	*7	本プロジェクト中間	評価分科会の非	■公開セッションに	て、ビデオコンテン	ンツを上映(20	23年6月)。	
(2021 年度)	· 74	rールアップに関し	トり大きな反応を	地を有する反応や	シー相系反応な	どの検討を進め		の品質に及ぼす
結果への対応	「八ノ」							
	京21 1	嘗か悪い又心るの	が ひまけで	2022	2 年度にノローバ	心表直で開光し		
	• X12		本フロジェクトの	情報発信としい	中間成果報告 <del>2</del>	を開催(202、	3年2月、麥加	∣者数: 40/治)。
│	※本	プロジェクト非参画	i組織に所属の参	劾者: 160 維	<u> </u>			
	山東前調	· 20	)18 年度 事前	評価実施(研究	名開発項目102	))		
評価に関する	םווןת	,#1屾 ・2C	)21 年度 事前	評価実施(研究	名開発項目③折	(充)		
事項	· 202		)21年度中間	L 年度 中間評価実施(2021 年 9 月 14 日)				
	中間詞	平価 ・ 20	)23年度 中間	評価実施(20	23年6月30	日)		

			終了時評価	・ 2026 年度 事後評価実施(予定)				
別添								
研究発表·講演		究発表·講演	151 件					
	投稿	高論文	79 報	79 報				
	特	午(国内/海外)	16件/3件	件 / 3 件				
			作成時期	2019年2月制定				
				2021年2月 改訂				
基本計画に関する事項		計画に関する事項		(プロジェクトマネージャの変更および西暦表記に統一する変更に伴う改訂)				
			友史假证	2021年12月 改訂				
				(研究開発項目③「合成プロセス設計技術の開発」の拡充に伴う改訂)				

# 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		
		シリンダーの中に粉末状の触媒を充填し、ピ		
上稲成形	compression molding	ストンで圧縮して成形体を得る方法。		
		鉛直方向に出入口を持つ反応器に対し、		
アップフロー	upflow	下方から上方へ送液する方式。逆の場合		
		は、ダウンフローという。		
		ケイ酸塩の一種で、酸化アルミニウム 、二		
	aluminacilicata	酸化ケイ素 が様々な割合で結合した組成		
アルミノシリクート	auminosiicate	物の総称。ケイ酸アルミニウム、アルミノケイ		
		酸塩とも呼ぶ。		
	Arrhenius plot	縦軸と横軸をそれぞれ速度定数の対数		
マレーウフプロット		(InK)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		
		ギーを算出可能。		
一相玄反应	cingle 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。		
		Hight Equivalent to a Theoretical		
		Plate の略。相当理論段数高さ(ここでは		
	HETD	幅)。気-液相間といった異相間の物質移		
		動を蒸留塔などで行う場合,理想的な段		
		塔(理想塔)の一段と同一の効果を有する		
		実際の高さ(幅)。		
<b>冻、冻</b> 人劑	liquid liquid concration	二相分離した溶液を各相に分離する操		
/以 一 /以 /」 颅田		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。
	9-	アミンの保 護 基として用 いられる。9-
Fmoc	fluorenylmethyloxycarbonyl	<b>f</b> luorenyl <b>m</b> ethyl <b>o</b> xy <b>c</b> arbonyl group
	group	の略。
MFM	MFM	mass flow meter の略。流量計。
オルガンシルカ	organocilica	シリカネットワーク中に有機分子が結合され
עניכלמארא	organosiica	ている化合物。
		高圧 CO <sub>2</sub> で目的化合物を抽出後、常圧
同坝次棋	collection colvent	に戻して $CO_2$ を気体へ状態変化させた際、
凹収冶烁	conection solvent	目的化合物が固体として析出するのを防ぐ
		ための添加溶媒。
チルナルエラルギー	activation operav	反応の出発物質の基底状態から遷移状
		態に励起する為に必要なエネルギー。
		蒸留塔の塔頂にて、流出する蒸気を凝縮さ
還流比	reflux ratio	せて得られた液の一部を塔頂へ戻す操作を
		還流と呼び、その還流量と留出量との比。
与诙比甲面珪	spectific gas - liquid	単位体積当たりの気 – 液間の接触界面
<i>xい</i> 双山介面傾	interfacial area	積。
廿十十十十	conroduct	反応結果として目的化合物と同時に生成
<u> </u>		する化合物。
		混合液体を蒸留する際、ある一定の温度
共沸	azeotrope	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一となる現象。

		クヌーセン拡散は、細孔が小さい場合など、
		ガス分子が細孔壁と衝突を繰返しながら移
		動する拡散。ガス分子が細孔を透過する速
クメーセン払取試験	Knudsen diffusion	度は、分子量に依存する為、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
		とが分かる。
细合共具演化	combinatorial optimization	対立する複数の制約を満たす有限個の解
阻口に取過化		から最良の解を探し出すこと。
クロスカップリング反	cross coupling	2 つの異なる化合物を選択的に結合させる
応	reaction	反応。
	K-lab	中生産量市場向けの連続精密生産装置
K-lab 京広八部ゴバノフ		の総称。
		~10[kg/h]程度の生産量を想定。
	high-pressure liquid-liquid	液 – 液二相分離溶液を高圧下で分離可
同圧力確ノハイス	separator	能なデバイス。
		反応器を設置し、温度管理を行う装置機
恒温槽	Reactor chamber	構。触媒反応を種々の適切な温度条件で
		実施可能。
		固体表面の塩基性点に基づく触媒作用を
因休炬其鲉挝	solid base catalyst	示す固体触媒。アルカリ土類金属酸化物、
凹严谨至顶床		アルカリ金属イオンで交換したゼオライトな
		ど。
固体酸触旋	solid acid catalyst	■ 固体表面の酸性点に基づく触媒作用を示
		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。

		3 成分の比率を表すときに使用される。正
三角線図		三角形内部の任意の点から各辺への垂線
	ternary diagram	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。
		対象とする物質が電子を失う化学反応のこ
酸化反応	oxidation reaction	と。具体的には、物質に酸素が結合する反
		応、或いは物質から水素をとる反応など。
	computational fluid dynamic	流体の運動に関する方程式をコンピュータで
CFD シミュレーション		解くことによって流れを観察する数値解析・
	Simulation	シミュレーション手法。
	3-chloro-N-(4-	2 chloro N (4 mothovyphonyl) 2
CMNA	methoxyphenyl)-2-	s-chioro-n-(4-methoxyphenyi)-2-
	nitroaniline	nitroannine の略称
	3-chloro-N-(4-	3- <b>c</b> hloro-N-(4-
CMDA	methoxyphenyl)benzene-	<b>m</b> ethoxyphenyl)benzene-1,2-
	1,2-diamine	<b>d</b> i <b>a</b> mine の略称
		少生産量市場向けの連続精密生産装置
G-lab	G-lab	の総称。
		~10[g/h]程度の生産量を想定。
		膜の供給側に分離対象液を供給した上
闫添ケルナ	pervaporation method	で、透過側を減圧・気化し、透過成分に分
反迈风化法		圧差を与えて上記の状態で得た透過成分
		を冷却捕集する方法。

		水素ガスといった低分子量の化合物を還元			
水素化反応	Hydrogenation reaction	剤として化合物に水素原子を付加する還			
		元反応。			
		気体/液体、親水性液体/疎水性液体			
スラグ流	slug flow	といった親和性の無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。			
		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			
ゼオライト	zeolite	(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プし			
		たものも含む。			
按酬缶	contact angle	静止液体の自由表面が固体壁に接する場			
		所で、液面と固体面による角度。			
	settler	液-液抽出などで生じる微細な液滴を含む			
セトラー		懸濁液を、軽液相と重液相に分離する静			
		置槽。			
		反応速度論における反応速度と基質の濃			
速度定数	reaction rate constant	度を、次数を使って関連付けるのに用いられ			
		3.			
	target compound	合成から分離精製まで連続精密生産が可			
ターゲット化合物		能な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	tert-Amyl Alcohol	分子式 C-H0 でまされる右継次旗			
コール					

		分離活性層が炭素あるいは炭化物により				
炭素膜	carbon membrane	形成される分離膜であり、特に分子ふるい				
		炭素膜は優れたガス分離性能を示す。				
<b>抽山</b>	outraction rate	抽出前の溶液中の目的物質の量に対する				
加口平		抽出溶媒中の目的物質の量。				
DEMO	Diethyl Mesoxalate	<b>Die</b> thyl <b>M</b> es <b>o</b> xalate の略。				
		<b>t</b> urn <b>o</b> ver <b>n</b> umber の略。触媒回転数と				
TON	turnover number	呼ばれる。触媒 1[mol] (または触媒サイ				
TON		ト 1[mol]) あたり原料から生成物に変換				
		可能な物質のモル数。				
		(2-ethylhexyl)phosphoric acid の				
D2EHPA	DZEHPA	略。				
転化率	conversion	反応進行時における特定成分(多くの場				
		合原料)に反応したモル量/元のモル量の				
		百分率。反応率、変換率とも呼ぶ。				
	numbering-up	モジュールを2次元方向や3次元方向に				
ナンバリングアップ		並列化して生産量を増加させるスケールアッ				
		プ方法。				
		原料流体が気体と液体、水性液体と油性				
二相系反応	two-phase flow	液体などの親和性の無い流体同士で流通				
		させる反応系。				
粘性係数	viscosity coefficient	粘度、粘性率ともいう。				
//*=IIS.	vanillin	バニラ香の主要成分物質。本プロジェクトの				
	va1111111	ターゲット化合物の1つ。				
	nalladium an aarbar	活性炭を担体としてパラジウムを分散、担				
Fu/C		持させたもの。				

		触媒を封入し、原料を流通させる円筒型の		
反序架	Column reactor	反応容器。反応形式やスケールに応じて、		
<u> </u>		大きさ及び構造が異なる。フィルターや混		
		合・計測等の機能を備えている。		
		フロー反応の実施に必要な反応器、恒温		
反応器モジュール	Reactor module	槽、送液機構、計装類などの構成要素を		
		備えた反応装置システム全般。		
ビアリール	biaryl	芳香環同士を結合させた化合物。		
		pressure control valve の略。圧力調		
PCV		節弁。		
PTFE	PTFE	ポリテトラフルオロエチレンの略。		
ピェンドキフ		圧電素子とも呼ぶ。圧電体に加えられたた		
ビエソ系ナ	plezoelectric element	と電圧を相互に変換可能な素子。		
4-CBP	4-CBP	4-シアノビフェニルの略。		
		物質移動の有効接触面積が不明な場		
物質移動容量係数	mass transfer capacity	合、装置の単位容積当たり存在する平均		
	coefficient	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。		
		微小な黒色白金粉末であり、強力な酸化		
プラチナブラック	platinum black	還元あるいは水素化などの触媒として利用		
		可能。		
		物性データと現象の数学モデルを用いて対		
		象プロセスをシミュレーションすることにより、そ		
フロビスンミュレーダ	process simulator	の設計や運転方法についての検討を効果		
		的に実施するシミュレータ。		
フロリナート ™	fluorinert	フッ素化された炭化水素系液体。		

		相分離した溶液の内、液 – 液分離後に上		
分離率	separation rate	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。		
o" 771	ha ah mita	AIOOH の組成で示されるアルミナ 1 水利		
N-Y1F	boenmite	物。加熱によりγアルミナヘ転移する。		
		2 個以上のアミノ酸がアミド結合(ペプチド		
		結合)により縮合して生成した化合物の総		
ペプエド	pontido	称。結合したアミノ酸の数に応じて、2 個の		
	peptide	場合はジペプチド、3 個の場合はトリペプチ		
		ド、2~10 個程度の少数のケースではオリゴ		
		ペプチドと呼ぶ。		
マイクロ混合	micro-mixing	微小空間における混合。		
マイクロ熱交換器	micro-heat-exchanger	体積当たりの表面積が大きい微小流路の		
		特性により、迅速に加熱や冷却が可能な		
		熱交換器。		
腊公離	mombrane constation	物質によって透過性が異なる膜を用いた		
<b>脵</b> 汀離		混合溶液や混合気体の成分の分離。		
McCabe-Thiele の	McCabo Thiolo mathed	茎の塔の理念の粉を佐図ったゆるたけ		
作図		※田培の理論技数で作因し来のる方法。		
for the - Wh		値が単位系に依存しない物理量。無次元		
	non-dimensional number	数を用いることにより、現象を単位系やスケ		
無次兀奴		ールなどに依存しない一般化された尺度で		
		整理可能。		

メソポーラスシリカ		二酸化ケイ素(シリカ)を材質として、均			
	mesoporous silica	ー で 規 則 的 なメソ孔 ( 直 径 2 ~			
		50[nm])を有する物 質。MCM-41、			
		SBA-15 など。			
	moon flow velocity	面内の異なる場所毎に異なる流動速度を			
<b>山禎十圴</b> 灬虭述反	mean now velocity	持つときの面全体における平均流動速度。			
千倍口		毛細管現象により液面上昇/下降を生じさ			
七日江	capillary pressure	せる圧力。			
誘導結合プラズマ質	Inductively Coupled Placma	高温プラズマを用いて試料中の元素をイオン			
量 分 析 法 (ICP-	Mass Spectrometry	化し、質量を分析する高感度元素分析			
MS)	- Mass spectrometry	法。			
リボイラ	reboiler	加熱蒸発装置。			
网山汯		蒸留塔の塔頂にて、流出蒸気の凝縮後に			
留出液 	distillate	得られた液の一部(製品)。			
		多数の棚段で構成される塔型の蒸留塔に			
		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			
IEE 运 fJL 米h	the number of theoretical				
上生im f 友 女 (	plates	液組成が等しいと仮定した場合、ある原料			
		から目的純度の物質を得る為に必要な理			
		論段数。			
	Excitation-Emission Matrix	波長可変の励起光の照射により得られる			
励起・蛍光マトリック		測定対象物質の蛍光を、励起波長・蛍光			
ス(EEM)		波長・蛍光強度の3次元データで図示した			

レイノルズ数	Reynolds number	Re とも表記され、Re = p·u·d/µ、 p: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		ティー内の流路体積が小さく、流路幅が狭			
<u> ۲</u> –	low dead volume tee	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・位置付け

#### 1.1.1 事業の背景

国連気候変動枠組条約第21回締約国会議(COP21)にて採択されたパリ協定(2015年) では、世界共通の長期目標として「世界の平均気温上昇を産業革命以前と比べて 2℃より +分低く保つと共に、1.5℃に抑える努力を追求する」ことを掲げているが、目標達成には 世界全体で抜本的な地球温室効果ガス (GHG) 排出量の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月の総合科学技術・イノベーション会議 にて、「エネルギー・環境イノベーション戦略(NESTI2050)」を策定し、GHG(特に CO<sub>2</sub>)排 出量の抜本的削減に向けた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。 NESTI2050 の省エネルギー分野では「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の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」ことを掲げている。重点的に開発すべき技術課題として「① 革新的生産プ ロセス」を挙げ、『大幅な省エネルギー及び CO2 排出量削減と経済性向上の実現』を目標と している。また、「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)の目標として、機能性化学品の製造方法に係る省エネ化とコスト低減へ 向けたフロー法による連続精密生産技術の確立が記述されている。更に、「マテリアル革新 力強化戦略」(2021年4月、統合イノベーション戦略推進会議決定)では、「プロセスイン フォマティクス(PI)や計算科学等の活用による目的化学品の最適製造経路設計、及び化 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 に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」することが記述され ている。加えて 2022 年 4 月には、経済産業省製造産業局より「新・素材産業ビジョン(中 間整理)| が公表され、化学品製造の環境負荷低減と高速・高効率なオンデマンド生産を可 能にするフロー合成技術等の革新的製造プロセスの技術開発や普及を進めていくことが記 述されている。

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、従前のエネルギー多消費で多くの共生成物が生じるバッチ法を、日本が 強みを有する不均一系触媒の技術を用い、省エネで効率的な連結フロー法に置き換えると 共に、プロセス情報や反応データ等を用いる合成プロセス設計技術を開発する。これらの 研究開発を国内トップレベルの実施主体による産学官連携体制で進め、従来とは異なる生 産プロセス・イノベーションを創出する。

機能性化学品は、電子材料に加え、医薬品や農薬の中間体などの製品に適用される。その世界市場規模は、2030年に約35.9兆円まで成長すると予想している。機能性化学品を 原料とする機能性材料は、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			明读十八字代日本相		
(有機合成品のみ)	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·颜料	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			

表 1.1.1-1 機能性化学品関連の市場

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

現在、機能性化学品製造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、大量の廃棄物が生じるといった課題を抱 えている。一方、連続フロー法による機能性化学品の製造は、1 反応工程毎の分離・精製 が不要で、省エネかつ廃棄物量を大幅に削減可能な高効率プロセスである。

バッチ法の課題解決に向け、連続フロー法の技術開発が進められている。海外では、機 能性化学品製造における革新的技術の1つとして、欧米を中心に連続フロー法の研究開発 が進められ、触媒や反応器、制御機器等が開発されているものの、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。 一方、日本では、本プロジェクト参画者である東京大学の小林 修教授を中心とする研究グ ループが連続フロー法に関連する触媒技術を開発しており、論文引用数はトップクラス(不 均一触媒による有機合成)である。加えて、連結フロー法による医薬原体(ロリプラム) の連続精密合成に成功したことが Nature 誌に掲載され、当該グループは世界的に注目の 技術開発を推進している。



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、従前のエネルギー多消費で多くの共生成物が生じるバッチ法を、省エネ で効率的な連結フロー法に置き換えると共に、プロセス情報や反応データ等を用いる合成 プロセス設計技術を開発する。また、分散型生産および少量多品種生産に対応する為、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。これらの研究開発を国内トップレ ベルの実施主体による産学官連携体制で進め、従来とは異なる生産プロセス・イノベーシ ョンを創出する。



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 事業の位置付け

#### 1.1.3-1 経済産業政策上の位置付け

本プロジェクトは、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 CO<sub>2</sub>の原燃料化など」の「20 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を革新し、フロー法による連続精密生産技術を確 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。」として位置付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。

本プロジェクトは、国家的な課題解決に貢献するものであり、日本の省エネ化および 国内化学産業の国際競争力強化に向け、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

NED0 では、市場状況や政策上の位置付け、及び内外の技術動向を鑑み、エネルギーや 素材等に関する戦略を策定し、プロジェクトの立案等に繋げている(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 他の NEDO プロジェクトとの関係

連続フロー法に関する内外の状況は「1.1.1 事業の背景」で述べているが、目的が異な る有機合成の NED0 関連プロジェクトとして、NED0 省エネルギー部で実施していた「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。本プロジェクトと他 NED0 プロジェクト(超超 PJ、iFactory)との関係を図 1.1.3-2 に示す。



図 1.1.3-2 他 NEDO プロジェクトとの関係

# 1.2 NED0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。日本の機能性化学品メーカーは、国際競争力 を有している。各社の競争力の更なる向上が、日本の産業競争力強化に大きく貢献すると 期待できる。

本プロジェクトは、国内化学産業の競争力強化に貢献し、日本の産業競争力強化と省エ ネ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、基礎から実用化へ繋げる広 範囲な領域(「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 が必須であり、かつ長期の技術開発ゆえに開発リスクが大きく、産学官の技術を統合する 取り組みが必要となる。これらに加え、研究開発の難易度が高く、市場原理に任せた場合、 民間企業単独での研究開発は進みにくいと予想されることから、公費で運営される国家プ ロジェクトのマネジメントに長けた NEDO 主導の産学官連携を早期に構築する必要がある。

このような研究開発の要素が多いプロジェクトのマネジメントは難易度が高く、マネジ メント経験が乏しい場合、当該プロジェクトの成功確率は大きく減少する。以上から本プ ロジェクトは、豊富なプロジェクトマネジメント経験を有する NEDO が、研究開発の勘所を 把握しているプロジェクトリーダーとの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

本プロジェクトの事業費の推移を表 1.2.2-1 に示す。事業期間は 2019 年から 7 年で、 総額約 66 億円の規模の事業費を予定している。

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	12.00	12.83	11.80	(14.00)	(60.28)
開発成果促進 財源	0.89	1.57	1.37	0.86	1.30			5.99
繰り越し		-0.10	+0.10	+0.01				+0.01
総 NEDO 負担 額	2.89	4.25*	6.32	12.87	14.13	11.80	(14.00)	(66.26*)

表 1.2.2-1 事業費の推移

(億円)

\*確定減 0. 02 を含む

カッコ内の数値は予定額

# 1.2.2-2 プロジェクト実施の効果

機能性化学品の製造に関し、連続精密生産プロセス確立時における CO<sub>2</sub> 排出量と廃棄物 量の削減効果、及び獲得市場規模は以下の通りである。 【CO2排出量削減効果】

491 万トン/年(2028 年)、 1,170 万トン/年(2044 年) (技術適用なしの場合における CO<sub>2</sub> 排出量)

2,275 万トン/年(2028年)、 2,696 万トン/年(2044年)

【廃棄物量削減効果】

144 万トン/年(2028年)、 289 万トン/年(2044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(2028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

本プロジェクトのアウトプット目標は以下の通りである。

モジュールの組み替えにより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 連続生産プロセスの構築に向け、少生産量市場向け装置(生産量:数[g/h]程度)を開発す る。また、中生産量市場向け装置(生産量: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および整理する。尚、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幾つかをターゲット化合物として設定し、モジュール連結に よる連続精密生産プロセスを構築(連続化)する。

本プロジェクトの各研究開発項目における中間目標およ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反応こと『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 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

上記「I.反応・新触媒の開発」で開発された反応・触媒に対応することができ、且つ 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成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。

研究開発項目③「合成プロセス設計技術の開発」

連続精密生産プロセスの開発期間を短縮し、効率的かつ生産性の向上が可能な生産プロセス設計の実現に向けた技術開発を行う。

【中間目標(2023年度末)】

- ・現行の1/5の期間(3ヶ月間程度)で製造プロセス開発を可能とするシステムに必要な要素技術を確立する。
- ・ 合成過程に基幹5 反応が含まれる複数の標的化合物について、要素技術検証を実施する。

【最終目標(2025年度末)】

- ・現行の1/5の期間(3ヶ月間程度)で80%以上の収率を実現する少生産量市場向け 連続精密生産装置での製造プロセス開発を可能とするシステムを確立する。
- ・ 合成過程に基幹 5 反応が含まれる 10 程度の標的化合物について、製造プロセス を確立する。

目標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」に着目し、これらに関する反応・触媒開発を系統的に実施する(研究開発項目①-I)。また、項目①-Iに基づく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)を実施する。研究開発項目①②で推進する連続精密生産プロセスの開発期間短縮に向けた技術開発(研究開発項目③)を実施する。
- ・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 得られた『バッチ法の1バッチ運転期間(洗浄工程含、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得られた『協調領 域としての十分レベル』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。
- ・最終目標の「現行の1/5の期間(3ヶ月間程度)で80%以上の収率を実現する少生産量 市場向け連続精密生産装置での製造プロセス開発を可能とする」は、現在、合成経路 探索からプロセス確立までに1~3年を要していることに加え、平均収率が65~75% 程度であること参考に設定した。
- ・各年度の中間目標および最終目標は、開発期間と実施内容の難易度を考慮の上で設定 した。

注目する基幹5反応は、図2.1-1に記載の通りである。フロー精密合成コンソーシアム 「FlowST」\*等を通じて、40社超の化学系企業等に対し、ターゲット化合物のヒアリング調 査を実施した。調査結果に基づき、医薬品や農薬、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品目を選定した。100品目の合成ルートを精査した 結果、5種の反応で化学変換の8割弱が可能なことが判明した。

 \*FlowST:フロー合成の関連技術等を実生産に結びつける為、産学官連携の場の提供 や共同研究を促進し、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。フロー合成に関する技術の情報交換・提 供等を担う。法人会員 133 社 (2023 年 10 月現在)。
 https://flowst.cons.aist.go.jp/



# 図 2.1-1 基幹 5 反応

2.1 - 3

#### 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、及び③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対する影響を抑制する為、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といった連続精密生産に適した触媒反応の 開発に関し、合理的な指針を設けて検討する。

(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対する影響を抑制する為、共生成物が少ない上、選択率および 転化率が高く連続精密生産に適した不均一系触媒を開発する。

#### 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、「有機相と水相」および「有機相と気相」の効率的混合が可能、且 つ混合系について流体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が温度耐性を有し、且つ連続生産に適した素材で構成され、 平衡反応系から水といった共生成物を選択的に連続除去する分離技術を用い、平衡を移動 させることにより反応を促進する「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

成分分析に有効な手法(光学分析、質量分析等)の組み合わせにより、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仕様へ対する適合を目指す下記の技術開発 を行い、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を行う。 (1)連続抽出技術の開発

非相溶の液体間で短時間における連続的な物質移動の促進に必要な混合や流動状態を 制御する技術、及び相制御による均一相と二相分離を用いることにより、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共に、関連モジュールを開発する。

2.2 - 1

(2)連続濃縮分離技術の開発

分子ふるいの機能や表面・界面の親和性の利用による目的物質や溶媒・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ならびに生成物、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共に、関連モジュールを開発する。

(3) 溶媒・ガス類の連続再生技術の開発

機能性化学品の生産時における廃棄物量の削減に向け、上記「(1)連続抽出技術の開発」 および「(2)連続濃縮分離技術の開発」の技術の活用を通じて、反応および抽出に用いた 溶媒やガス類の連続的な回収・再利用を可能とする溶媒・ガス類の連続再生技術を開発す ると共に、関連モジュールを開発する。

(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。

#### 研究開発項目③「合成プロセス設計技術の開発」

連続精密生産プロセスの開発期間を短縮し、効率的かつ生産性の向上が可能な生産プロ セス設計の実現に向けた開発を行う。

(1)合成経路探索技術の開発

合成経路の検討に要する時間を大幅に短縮する為、合成経路候補創出技術及び最適経路 探索技術の開発を行う。

(2) 触媒最適化設計技術の開発

連続精密生産に向け、合成経路候補の生産性の向上に資する固体触媒および固定化触媒 探索技術、触媒反応条件の最適化技術の開発を行う。

(3) 合成経路候補の高速検証技術及び生産装置設計への適用技術の開発

連続精密生産装置設計に向けた合成経路候補を高速で検証する技術、反応条件の最適化 技術、連続精密生産の反応・分離装置の高度設計に資する実験データとシミュレーション データの統合インターフェイス技術の開発を行う。

(4) プロセスシミュレーションと実験データの連携による生産装置設計技術の開発

上記(3)の技術を活用しつつ、連続精密生産の設計に向けた検証データのフィードバッ クによる最適化機能を有するプロセスシミュレーション技術、機械学習などを用いた装置 設計用データの精緻化技術ならびにプロセスシミュレーション結果に基づく装置設計最適 化指針の開発を行う。

#### 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(産総研)、東京理化器械株式会社、東和薬品株式会社、 富士フイルム株式会社、国立大学法人東京大学、株式会社 Transition State Technology、 シオノギファーマ株式会社の7組織とした。産総研の中に集中研(東京理化器械株式会社、 東和薬品株式会社、富士フイルム株式会社、株式会社 Transition State Technology、シ オノギファーマ株式会社、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

2.2 - 2

株式会社、出光興産株式会社、エヌ・イーケムキャット株式会社、東京応化工業株式会社、 日本農薬株式会社、株式会社日本触媒が参画)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。また、民間企業8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、出光興産株式会社、エヌ・イーケムキャット株式会 社、東京応化工業株式会社、日本農薬株式会社、株式会社日本触媒)を産総研の共同実施 先とする体制としている。加えて、岐阜薬科大学と学校法人中部大学、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、国立大学法人京都 大学、国立大学法人山口大学、国立大学法人神戸大学を産総研の再委託先、国立大学 法人奈良先端科学技術大学院大学と国立大学法人東京工業大学を株式会社 Transition State Technology の再委託先、Pharmira 株式会社をシオノギファーマ株式会社の再委託 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。山本教授は、NED0 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」の際、リーダーとして成果を収めており、本プロジェクトにお いて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牽引している。



図 2.2.2-1 本プロジェクトにおける研究開発の実施体制(2023 年度)

# 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。

- NED0 主催による「技術推進委員会」(1回/年)の開催
   外部委員がプロジェクトの進捗把握と方向付け(含、指摘および助言)を実施し、
   委員の意見をプロジェクトに反映させている。
   ※例えば、2023 年度の委員会では下記の意見があり、それぞれ 2024 年度以降に
   反映させる予定である。
  - ・収率の問題、触媒のコストの他に生成物の純度が特に重要。

・計算や理論で触媒開発や実際の合成経路が提案できることを目指して欲しい。

- ・産業界だけで学の知恵を借りずに技術として繋いで行くようにできれば良い。
- 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。
- NED0 開発促進財源投入
   プロジェクトの進捗状況に応じ、NED0 の加速費を投入(2019~2023 年度)。
- 4) 実施者の業務及び予算の執行状況管理 予算執行管理表や従事月報、従事日誌の確認、委託先へのヒアリング、及び契約 検査 Gr.と連携した各種検査の実施(中間検査、中間検査(年度末)など)により、 研究成果の達成状況や課題の把握に加え、予算執行状況や資産の管理を適宜実施。
- 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 151 件、論文 79 件)、特許出願(16 件)の内容把握。
  - ・「集中研ミーティング」(2回/月)、及び「プロジェクト全体会議」(数回/ 年)に NEDO がオブザーバーとして参加し、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

本プロジェクトは、基礎的・基盤的な研究開発であるものの、実用化を進める上で民間 企業の関与が必須であることから、NEDO 直接の民間委託先 5 社(東京理化器械株式会社、 東和薬品株式会社、富士フイルム株式会社、株式会社 Transition State Technology、シ オノギファーマ株式会社)に加え、産総研の共同実施先として民間企業 8 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、出光興産株式会社、エヌ・ イーケムキャット株式会社、東京応化工業株式会社、日本農薬株式会社、株式会社日本触 媒)が自社の研究者を産総研(集中研)に派遣し、初期段階から企業視点を入れた研究開 発を推進している。企業と産総研の研究員が日常的に議論を深耕することにより、シナジ ー効果による実用化を指向した効率的な成果の創出が期待できる。

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)の協力を得ながら、 本プロジェクト成果の利活用を目的とするフロー合成技術プラットフォームに技術情報を 集約する。このプラットフォームでは、計算化学やAIといった新技術との融合を通じてフ ロー合成技術の高度化を図ると共に、化学・創薬メーカーや受託合成メーカー等から派遣 予定の人材を育成し、技術普及を促進する。

本プロジェクトの実用化に関しては、2027 年度までに G-lab システムおよび K-lab シス テムを実証の上、2028 年度までに G-lab システムの社会実装を完遂し、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

本プロジェクトの知的財産に関する戦略として、研究開発成果のオープン/クローズ戦略を図 2.2.4-1 に示す。知財に関しては、各組織のオープン/クローズ戦略が異なる為、 案件毎に個別判断とする。因みに、競争領域の公開部分である新規触媒技術、新規製造方 法に関しては、積極的に権利化を推進している。



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海外市場の獲得を 目指し、研究開発成果である知財を創生する知財マネジメントに関し、各事業の特徴を考 慮の上で実施している。

本プロジェクトでは、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」に基づき、NEDO が定める「NEDO プロジェクトにおける知財マネジ メント基本方針」に則った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、この合意 書に基づいて知財を管理している。尚、この合意書の概要は以下の通りである。

・知財運営委員会の設置。

→ 知的財産および研究開発データの取扱いについて審議。

出願による権利化、又は秘匿の要否を審議。

- ・第三者に対する技術情報の開示、或いは漏洩禁止。
- ・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壁の排除。
- ・本プロジェクト参画者は、非参画者に比して有利な条件で知財権を使用可。

以上のように、本プロジェクトでは「知財マネジメント」体制が整備され、効率的に運 用されている。

# 2.3 情勢変化への対応

本プロジェクトは 2019 年度に NEDO 事業として開始したが、プロジェクト開始後の大きな情勢変化として、新型コロナウィルス感染症(COVID-19)が挙げられる。この情勢変化に対し、以下の対応を執った。

- (1) 輸入品の納入遅れを予算執行の繰り越しで対処。
- (2)技術推進委員会や中間評価分科会を完全オンラインで開催(~2022年度)。
- (3) 各種検査に関し、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におけるオンラインアプリの活用。
- (5) COVID-19 の影響を NED0 に報告するように予算執行管理表の様式を変更。当初計 画通りの研究開発の遂行に向け、以下の対応を執った(対応例)。
  - ・実験者を優先した出勤体制の構築(計画的な実験の遂行)。
  - 研究開発に関する詳細な議論をオンラインで実施。
  - ・プロジェクトに係る荷受けや組み立て作業等は、感染対策をしつつ、出勤者
     を調整の上で実施。装置運用は最低限の期間のみ集中研に出向。

結果として、遅延を抑えつつ、当初の計画通りに研究開発を遂行した。
# 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

本プロジェクトでは、従前のエネルギー多消費で、大量の廃棄物が生じるバッチ法によ 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、反応技術に加えて分離精製技術も含めて検討し、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、各々の課題に対して相互連携の上で取り組んでいる。



図 3.1-1 連続精密生産プロセス(オンデマンド型プロセス)

プロジェクト全体としては、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90%以上で 150時間以上連続運転可能な反応を10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、種々の少量生産用(G-1ab)反応器モジュールにおい て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し、一相系反応 器モジュールは2023年度より他のモジュールに先駆けて上市している。また、モニタリン グ技術は、生成物や溶出金属の測定に向けた分析方法の原理技術を確立している。更に、 「研究開発項目②.連続分離精製技術の開発」では、モジュールの試作を進め、機能の確 認を実施。抽出分離精製モジュールでは、G-1abスケールにおいて抽出率90%以上を達成 している。分離膜については、試作したデバイスを組み込んだモジュールの試作・検証を 実施。撹拌型連続蒸留装置では、液面の自動制御技術を確立し、自動での連続運転に成功 している。さらに、機能性化学品合成(最大2ステップ)と抽出・分離プロセスとの連続 化を行った。

2022 年度から新たに追加された「研究開発項目③. 合成プロセス設計の開発」では、実験化学者目線での合成経路設計システムを開発、触媒データベース CATRDB のプロトタイプ開発、ドロップレット自動発生装置と in line 分析装置との連結、反応速度論シミュレータによる概念設計用パラメータ計算法を開発など、各種基盤技術開発に成功している。 また、複数の標的化合物によって要素技術を検証した。

以下、研究テーマ毎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】

従来の機能性化学品の生産を指向したフロー合成法は、原料の混合加熱のみで進行する 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。その為、適用可能な反応が一部に限定、或いは反応 後に触媒の分離が必要といった課題を抱えている。機能性化学品の合成に用いる反応は多 岐にわたり、且つ化学品の生産には多段階の反応を要する為、触媒・反応の系統的な開発 と共に、幾つかの反応の連結時に後段の反応が円滑に進行可能な反応を設計することが重 要である。そこで、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)の 実現に向け、可能な限り共生成物が生じない(或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を検討した(図 3.2.1.1-1)。





#### 【中間目標と達成度】

反応・新触媒の開発では、基幹 5 反応における 150 時間以上連続運転可能な不均一系触 媒を用い、収率 90%以上となる反応を 10 種類以上開発した。具体的には、『酸塩基触媒を 用いた炭素一炭素結合生成反応』の「芳香族アルキル化反応」、『酸化反応』の「アルコー ルからアルデヒドへの変換反応」、「アルケンからエポキシへの変換反応」、「アルコールか らカルボン酸への変換反応」、『水素化反応』の「イミンからアミンへの変換反応」、「アル コールからアミンへの変換反応」、「ニトロ基の水素化反応」、「アミドからアミンへの変換 反応」など、『エステル化・アミド化反応』の「エステルからアミドへの変換反応」、『クロ スカップリング反応』の「アリールアルケン合成反応」といった 10 種の反応である。また、

70時間以上連続運転可能な不均一系触媒を20種以上開発する目標に対しては、先に述べた反応に加え、『酸塩基触媒を用いた炭素一炭素結合生成反応』の「フリーデル・クラフツ-アシル化反応」、「クネベナーゲル反応」など、『水素化反応』の「ニトリルからの選択的アミン合成」、「アミンの選択的アルキル化反応」など、『エステル化・アミド化反応』の「カルボン酸からのエステル合成」など、20種に関して70時間以上連続運転可能な耐久性が比較的高い不均一系触媒の開発に成功した。さらに、『炭素-炭素結合生成反応』+『水素化反応』、『水素化反応』+『アミド化反応』等の連結に成功し、全ての中間目標を達成した。

150時間以上連続運転可能       『酸塩基触媒を用いた炭素一炭         な不均一系触媒を用いて、       素結合生成反応』の「芳香族アル         収率90%以上となる反応       キル化反応」、『酸化反応』の「ア         た10種類以上開発する       ルケンからエポキシへの変換反応」など、『水素化反         応」、「アルコールからカルボン酸       への変換反応」など、『水素化反         応』の「イミンからアミンへの変       〇         換反応」、「ニトロ基の水素化反       応」など、『エステル化・アミド化         反応』の「エステルからアミドへ       の変換反応」、『クロスカップリン         グ反応』の「アリールアルケン合       成反応」、計10種。         70時間以上連続運転可能       上記に加え、『酸塩基触媒を用い         た炭素一炭素結合生成反応』の       「フリーデル・クラフツ-アシル化         反応」、「クネペナーゲル反応」な       〇         ビスボリー系触媒を20種以       た炭素一炭素結合生成反応』の         上開発する       「フリーデル・クラフツ-アシル化         成」など、計20種。       〇         上記の条件を満たす反応を       『炭素-炭素結合生成反応』+『水	目標	成果	達成度*	最終目標に 対する進捗
<ul> <li>70時間以上連続運転可能</li> <li>上記に加え、『酸塩基触媒を用い な不均一系触媒を20種以</li> <li>た炭素一炭素結合生成反応』の</li> <li>「フリーデル・クラフツ-アシル化</li> <li>反応」、「クネベナーゲル反応」な</li> <li>びに「エステル化・アミド化反応』</li> <li>の「カルボン酸からのエステル合 成」など、計20種。</li> </ul>	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	『酸塩基触媒を用いた炭素一炭 素結合生成反応』の「芳香族アル キル化反応」、『酸化反応』の「ア ルケンからエポキシへの変換反 応」、「アルコールからカルボン酸 への変換反応」など、『水素化反 応』の「イミンからアミンへの変 換反応」、「ニトロ基の水素化反 応」など、『エステル化・アミド化 反応』の「エステルからアミドへ の変換反応」、『クロスカップリン グ反応』の「アリールアルケン合 成反応」、計10種。	Ο	Ο
二つ連結して連続合成が可 素化反応』、『水素化反応』+『アミ  O   O	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	上記に加え、『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-アシル化 反応」、「クネベナーゲル反応」な ど、『エステル化・アミド化反応』 の「カルボン酸からのエステル合 成」など、計 20 種。 『炭素 – 炭素結合生成反応』+『水 素化反応』、『水素化反応』+『アミ	0	0

表 3.2.1.1-1 研究開発項目①-Iの中間目標と成果の概要

\*「〇」は100%、「〇」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、実用化の目処とされる

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、最終年度までに完遂可能な見通しを得た。また、研究開発項目①-IIおよび項目② における各種モジュールの開発も順調に進んでおり、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る連続精密生産の実証も予 定通り達成可能な見通しを得た。

#### (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、相互補完的な存在で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に 関する検討状況および成果は、反応毎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を有する。有機合成化学において、ルイス酸が促進する反応の内、 この反応が最も基本的な反応である。具体的には、生成物がルイス塩基であることに加え、 多くの場合で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を要する酸 触媒反応の典型である。1990年初頭に幾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の研究例があ るものの、本プロジェクトで扱う固体酸を用いる連続フロー系での研究例は僅少である<sup>1)</sup>。 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。アルミニウム含有量の異な るβ-Zeoliteの活性評価結果を図 3.2.1.1-2 に示す。



図 3.2.1.1-2 Si/AI 比の異なる β-Zeolite の効果

活性試験は、触媒を 0.85[g]に固定、4.8×100[mm]の SUS リアクターに充填した上で、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[℃]で供給し、 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したが、時 間経過と共に最も早く活性低下が生じたのは高 Al の触媒であった。初期活性にも差違が あり、試験用の試料では Si/Al=300 が高い初期活性(>99%収率)を示した。耐久性に関 しても上記の 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 低下に至った。

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 $\beta$ -Zeoliteを各種調製した。 ルイス酸性の付与を目的とし、Zn<sup>2+</sup>、Cu<sup>2+</sup>、Sc<sup>3+</sup>、In<sup>3+</sup>、Zr<sup>4+</sup>、Hf<sup>4+</sup>で交換した品を用い、先 の系で評価した際、Zr<sup>4+</sup>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」があることを明らかにした(図 3.2.1.1-3)。窒素吸脱着量測定に加え、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における構造体物性値と 酸性質の変化を観察した。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ミ クロ孔容積、ならびにブレンステッド、ルイス酸量に大きな変化が生じないことを明らか にした(表 3.2.1.1-2)。一方、H<sup>+</sup>型および Zr<sup>4+</sup>交換体を用いたフロー系での観察では、反応 中および終了後における状態の差を確認した。即ち、H<sup>+</sup>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<sup>4+</sup>交換体は概ね全量回収に至った。また、前者の反応液は着 色しており、時間経過と共に不溶物が堆積していく様子を観測した。他方、後者では反応 液は無色で不溶物も皆無であった(図 3.2.1.1-4)。そこで、それぞれについて、反応前後の 試料を用意し、ICP 発光分析により構成元素量の変化を観察した結果、H+型は Al<sup>3+</sup>量が減 少していた一方で、Zr<sup>4+</sup>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 3.2.1.1-3 Zr<sup>4+</sup>イオン交換により H<sup>+</sup>型に比べ、Al 量はそもそも少ない)。これらを総括する と、Zr4+交換体で耐久性が向上した要因として、格子中の Al3+が Zr4+に交換されることで 構造体としての安定性向上に繋がり、反応の進行前後を通じて適量の酸を保持可能と推測 した。



図 3.2.1.1-3 β-Zeolite に対する金属イオン交換の効果

			Acid sites [mmol/g] <sup>[b]</sup>	
Catalyst	S <sub>BET</sub> <sup>[a]</sup> [m <sup>2</sup> /g]	V <sub>micro</sub> [mL/g]	Brønsted	Lewis
H-β zeolite	541.64	0.4361	0.161	0.357
Zr-β zeolite	550.82	0.5322	0.185	0.311

表 3.2.1.1-2 構造体物性と酸量

[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 3.2.1.1-3 回収量と組成変化

			Metal content [mmol/g] <sup>[a]</sup>		/g] <sup>[a]</sup>
Catalyst		Recovered [%]	Si	AI	Zr
H- $\beta$ zeolite	fresh	_	14.183	0.151	_
H- $\beta$ zeolite	after use	70	14.263	0.126	_
$Zr-\beta$ zeolite	fresh	_	14.258	0.114	0.127
$Zr-\beta$ 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

本系を用いて基質系の展開を試みたところ、各種のアルキルや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確認した。基質 展開の結果を図 3.2.1.1-5 に示し、アニソール+無水プロピオン酸との反応における長時間 実験の結果を図 3.2.1.1-6 に示す。



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 の実験結果が示すように、高い収率を 120 時間以上保持可能である。尚、生成物ベースの重量空間速度(Weight Hourly Space Velocity, WHSV)が 0.09[h<sup>-1</sup>]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可能になる。また、全

酸量基準で考察した場合、物質量ベースの空間速度(本項では SVmol と定義)は 1.7[h<sup>-1</sup>] であり、TOF は 1.7[h<sup>-1</sup>]、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証した。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-アリールベンゾフラノン誘導体 Irganox HP-136 の合成を定めた。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ノンと芳香族化合物(Irganox HP-136 の場合は *o*-キシレン)の導入により、2度のフリーデル・クラフツ アルキル化を 通じて合成可能である(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 反応に関し、バッチ系で各種不均一系/固体酸触媒を用いて検証した(表 3.2.1.1-4)。

OH <sup>†</sup> Bu <sup>†</sup> Bu <sup>†</sup> Bu TBP	о + н	Heterogeneous Acid Catalyst 100 mg 100 °C Solv., 12 h	ви С ОН <sup>7</sup> Ви
Entry	Catalyst	Solvent	Yield [%] <sup>[a]</sup>
1	Amberlyst 15H	DCE	90
2	Zr-Zeolite	DCE	44
3	MC-Sc(OTf)₃	DCE	81
4	Nafion	DCE	65
5	Dowex H <sup>+</sup>	DCE	10
6	Si-Tosic acid	DCE	40
7	Amberlyst 15H	PhCl	95
8	Amberlyst 15H	DMF	trace
<b>9</b> [p]	Amberlyst 15H	MeCN	trace
10 <sup>[b]</sup>	Amberlyst 15H	THF	trace
<b>11</b> <sup>[b]</sup>	Amberlyst 15H	EtOH	40
12 <sup>[b]</sup>	Amberlyst 15H	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	93
<b>13</b> <sup>[b, c]</sup>	Amberlyst 15H	CF₃CH₂OH	93

表 3.2.1.1-4 不均一系酸触媒の効果、溶媒効果

[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活性が認められた(Entry 1~6)。また、

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 を用いた際、高い 収率で目的物のヒドロキシベンゾフラノンが得られた。この際、溶媒としてジクロロエタ ンを使用したが、グリオキシル酸がほとんど溶解しないことから、フロー系での適用が困 難と判断した。そこで溶媒を検討した結果、トリフルオロエタノールでは、高い溶解性と 反応性が両立可能なことを見出した。

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い、フロー系での検討 を行った。反応温度 80[℃]のダウンフローで検証した結果、120 時間の連続反応において も 90%以上の高い収率が得られた(表 3.2.1.1-5)。反応溶媒のトリフルオロエタノールは 回収可能であり、同反応への繰り返し使用に全く問題が無いことを確認した。



表 3.2.1.1-5 第 1 段階反応長時間実験

このケースでは、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ノン から Irganox HP-136 への変換の為、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為、フロー系で検証した。連 結を鑑み、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た検証では、序盤か ら中程度の収率となった。一方、o-キシレンを溶媒として使用、または o-キシレンを 5 当 量とし、ジクロロベンゼン溶液として反応させた場合の両ケースにて、収率90%以上の状 態を最低 100 時間維持可能なことを確認した(表 3.2.1.1-6)。

## 表 3.2.1.1-6 第 2 段階反応長時間実験



単離精製後のヒドロキシベンゾフラノンを反応に供した場合の結果を表 3.2.1.1-6 に示 す。他方、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%で生成物が得 られた(図 3.2.1.1-8)。尚、溶媒交換することなく第1段階の反応液にo-キシレンを供給す る場合、収率85%で目的とする Irganox HP-136 が得られる。但し、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段階後の回収と比べて少なく、結果的に低濃度と

なり、生成量が低下する。故に、全体的な効率の面では、溶媒交換を挟むことを推奨する。



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-アリールベンゾフラ ノ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 成物が得られた(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 ン同様に溶媒的に用い、その他(例: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証に用いた。何れの場合においても問題が無いことから、 用いる基質の特性に合わせた反応系を選択可能になる<sup>2)</sup>。





図 3.2.1.1-9 ベンゾフラノン 基質展開

# 参考文献

 Z. Chen, W. Chen, T. Tong, A. Zeng, J. Mol. Catal. A: Chem., **396**, 231-239 (2015).
 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ことが可能で、有機化合物の炭素骨格形成反応における重要な 反応様式である。固体塩基のプローブ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為、求電子剤として多くのケースで芳香族アルデヒドが用い られている。脂肪族アルデヒドの適用に関し、また本プロジェクトの要である連続フロー 系での反応性に対しては、未知の領域が多い。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証した(表 3.2.1.1-7)。

0 MeO 1.0	$ \begin{array}{c} 0\\ 0\\ 0\\ 0\\ 0\\ 0\\ 0\\ 0\\ 0\\ 0\\ 0\\ 0\\ 0\\ $	H Catalyst (100 mg) Batch Conditions	MeO <sup>i</sup> Bu
Entry	Catalyst	Conditions	Yield [%] <sup>[a]</sup>
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

### 表 3.2.1.1-7 固体塩基触媒検証

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、本反応に対して有効な活性を示さなかった。一方、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の弱塩基である(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 を用いる連続フロー系で検証した。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を 用い、流速 0.05[mL/min]、カラム温度 70℃として検証した結果、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<sup>-1</sup>]と決して高くないが、高収率と高選択性が 長時間維持される為、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。



3.2 - 11

# (a-3) ヘンリー反応

クネベナーゲル縮合同様、ヘンリー反応も塩基触媒反応として重要であり、含窒素化合物の合成中間体として重要なニトロアルコール、あるいはニトロオレフィンを構築できる 重要な反応である。本プロジェクトではヘンリー反応に対する塩基触媒スクリーニングを、 前項目クネベナーゲル反応検討での知見に基づいて行い、強塩基性が期待できる水酸化ア ンモニウム樹脂に高い性能を見出した。水酸化アンモニウム樹脂は、一般的な陰イオン交 換樹脂だが、固体塩基触媒として使用された実績に乏しい。本検討では Amberlyst A26 と して市販されている樹脂を選択し、まず最適溶媒を検討の上で、iPrOH-H<sub>2</sub>O 系で高い収率 と選択性が実現可能なことを明らかにした(表 3.2.1.1-8)。



表 3.2.1.1-8 溶媒系の検討

また、別検討<sup>1)</sup>により、この A26 を凌ぐ塩基触媒活性を見出していたスペーサー導入型 水酸化アンモニウム樹脂も併用し、連続フロー系で最適触媒の検証を継続した。A26 とス ペーサー導入型樹脂 PS-C10 の比較結果を図 3.2.1.1-11 に示す。



検証は、樹脂触媒を充填した 5×50 [mm]ステンレスカラムに 0.2 [M]のベンズアルデヒド と5 当量のニトロメタンを含む反応溶液を室温で送液し、適切なインターバルを設け流速 を規則的に変化させるシークエンス実験により行った。水酸化アンモニウム量が両触媒で 異なるため、各流速に対応する SVmol を横軸とし、収率をプロットした。その結果、低 SVmol (低流速側)では活性に差が無い一方で、高 SVmol (高流速側)で PS-C10 は A26 を 凌ぐ活性を有することが分かった。

さて、A26 はポーラス型(多孔性)樹脂で、市販されているゲル型(ノンポーラス)水 酸化アンモニウム樹脂に比べ高い活性を示すことから、多孔性の制御を通じて、より高性 能な樹脂の合成に繋がると予想できる(PS-C10 はラボ合成品で、ゲル型(ノンポーラス) 樹脂である)。そこで、一般的な多孔性クロロメチルポリスチレン樹脂の合成手法を踏まえ、 多孔化剤(Porogen)と架橋剤量を調製してクロロメチルポリスチレン樹脂を合成し、4級 水酸化アンモニウムへと変換の上、その効果を検証する方針を採った。合成した5種類の 樹脂の概要を表 3.2.1.1-9 に示す。



樹脂は QN-X-Y で表示しているが、X と Y はそれぞれモノマー全量に占める架橋剤の重量%、多孔化剤 (メチルイソブチルカルビノール)のモノマー全量に対する重量%である。 また、これらを用いた活性評価の結果、流速に対応させた収率と SVmol / 収率プロットを 図 3.2.1.1-12 に示す。



図 3.2.1.1-12 ポーラス樹脂触媒活性評価

図 3.2.1.1-12 には比較として A26 を記載しているが、合成した QN シリーズは、市販樹 脂に比べて単位体積あたりの水酸化アンモニウム量が1/4程度である為、同流速でも SVmol 値が大きく異なる点に注意すべきである。検証の結果、QN-6-90、QN-8-90、QN-8-105 の3種が他に比べ高い収率を示し、高 SVmol での成績は市販の A26 を大きく上回っ た。

次に、最良の活性を示した QN-8-105 を用い、触媒の耐久性を比較した。図 3.2.1.1-13 左 にカラムリアクター中の水酸化アンモニウムに対して供給された基質(アルデヒド)量の 積算値、右に横軸を操作時間軸とし、A26 との対比として表した。A26 に関しては、同流 速だと SVmol 値が QN-8-105 の1/4程度となり十分な比較にならない為、4 倍流速での 実験を追加した (グリーン)。但し、先の検証で明らかなように、比較的高い SVmol は A26 にとって不利であり、初期活性は QN-8-105 のそれを大きく下回った。同じ流速で比べた 場合(黒と赤)、A26 では SVmol が QN-8-105 より小さいにもかかわらず、活性低下が素早 く進行した一方、QN-8-105 では A26 の 7~8 倍の基質を変換可能と分かった。



図 3.2.1.1-13 ターンオーバー比較

左図は横軸を供給された基質量の積算値を官能基で除したもので、それぞれの触媒の官 能基の作用に着目した耐久性と言えるが、実用を考えるとリアクターあたりの比較も重要 である(単位体積に含まれる官能基(触媒活性点)量が多い方が実用向き)。右図に左のデ ータを時間軸に置き換え再プロットしているが、同じ流速でもQN-8-105はA26を上回る 耐久性を保有する事が明らかである。今後、QN-8-105の官能器量を増やし、更に機能を高 める事が重要である。尚、右図より操作時間的には現在約7時間までの実験値であるが、 TON は後述のアルドール縮合のそれを大きく超えていることは特筆に値する。最後にA26、 スペーサー導入樹脂、QN-8-105のそれぞれを、図 3.2.1.1-13 左と同様に、水酸化アンモニ ウムに対して供給された基質(アルデヒド)量の積算値を横軸に取り比較した(図 3.2.1.1-14)。多孔性制御、その際の架橋度との関係等不明な点は多いが、ポーラス樹脂の効果にス ペーサー効果を乗じることができれば、QN-8-105を上回る活性と耐久性を有する固体塩基 触媒の創出に繋がるものと期待できる。



図 3.2.1.1-14 市販樹脂、ポーラス樹脂、スペーサー導入樹脂の比較

図 3.2.1.1-14 に明らかなように、QN-8-105 は活性点のターンオーバーは市販樹脂 A26 を 凌駕しているが、前述のように体積あたりの官能基量が A26 に比べ1 / 4 程度と少ない為、 リアクター単位で見ると A26 に比べ大きな差として現れない。この課題は体積あたりの官 能基量を増加させることで解決できると考えられる。そこで、モノマー全量に対する官能 基モノマー (クロロメチルスチレン)量の増加が有効と考え、新たに樹脂の合成を行った。 尚、従前の評価に用いていた QN-8-105 樹脂は、モノマー全量に対しクロロメチルスチレ ンは 20[wt%]である為、QN-8-105(20)と表記を改め、全量をクロロメチルスチレンとした 樹脂を QN-8-105(100)とする。5 x 50 [mm]リアクターを用いた長時間フロー反応により、 その機能を検証した結果、図 3.2.1.1-15 に示すように、モル流量 1.2 [mmol/h]条件で収率が 10%低下するまでの活性持続時間は、QN-8-105(20)の約 6 時間 (図 3.2.1.1-15) から約 20 時 間と大幅に向上した。20 時間の活性持続はプロジェクト基準を満たしていないが、官能基

基準の空間速度 SVmol は、1.7 [h<sup>-1</sup>]、つまり、触媒活性点が単位時間に接触する基質量は、 後述するアルドール縮合の約 17 倍に相当する。単純な持続時間伸長には、適用モル流量を アルドール縮合程度に減じれば問題なく、本質的には基準を十分に満たしたと考えている。



図 3.2.1.1-15 官能基量を増加させた Lab-made 樹脂を使用した長時間実験

### 重水素標識ヘンリー反応

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 素標識法を確立した<sup>1,2)</sup>。更に、不均一系白金族触媒的アルコール脱水素酸化反応を用いて 2-PrOHを共溶媒兼水素源とし、水素ガスの外部添加を必要としない重水素標識反応への展 開にも成功した<sup>2)</sup>。また、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、報告例は皆無である。我々は、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バッチ式合成法 (ヘンリー反応)を開発した<sup>3)</sup>。従前では、高い重水素化率を得るには、ニトロメタンと WA30を重水中で攪拌の後、求電子種を添加する段階的操作が必須であった。そこで、フ ロー法を利用した重水素標識ヘンリー反応を検討した。重水とTHFの混合溶媒にニトロメ タンと求電子種を溶解し、WA30を充填した触媒カートリッジに送液した結果、カートリ ッジを通過する間、ニトロメタンの重水素化と共にニトロアルドール反応が進み、対応す る重水素標識ニトロアルドール付加体が効率良く得られた(図 3.2.1.1-16)<sup>4)</sup>。



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)

更に、α-ケトエステルを基質とした長時間連続反応を検討した。24 時間毎にサンプリン グし、重水素化率を確認した結果、少なくとも 72 時間は反応性の低下なく、高い重水素化 率を維持し、総収率 93%で対応する重水素標識ニトロアルドール付加体を合成できた(図 3.2.1.1-17)。尚、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<sup>-1</sup>]、0.07 [h<sup>-1</sup>]であった<sup>4</sup>。



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

1) For review; Y. Sawama, Y. Monguchi and H. Sajiki, Synlett (Account), 23, 959-972 (2012)

2) For review; Y. Sawama, K. Park, T. Yamada and H. Sajiki, Chem. Pharm. Bull. (Current Topics), **66**, 21–28 (2018)

3) T. Yamada, M. Kuwata, R. Takakura, Y. Monguchi, H. Sajiki and Y. Sawama, Adv. Synth. Catal., **360**, 637–641 (2018).

4) 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

クライゼン縮合は、塩基性条件で脂肪酸エステル2分子が縮合し、β-ケトエステルを合成する重要な反応である。脂肪酸エステルのエステルに隣接する炭素上の水素原子は、酸性度が乏しい為、脱プロトン化の後に求核剤として用いるには強塩基が必要である。一方、 得られたβ-ケトエステルが、活性メチレンあるいは活性メチン構造である基質脂肪酸エス テルより低 pKa となる為、塩基は生成物に作用することになる。従って原理的には基質を 限定しない限り、触媒的な反応の実現は困難である。これに対し、 $\beta$ -ケトエルテルを合成 する手段として、ジアゾ化合物の 1,3-双極子性を用い、ジアゾ基の炭素を求核剤として利 用する方法がある。この方法は Roskamp 反応と呼ばれ、一般に弱酸で進行する。共生成物 は窒素で連続フロー法に適している上、2分子のエステル同士の縮合という観点から、本 手法では交差縮合が可能である(図 3.2.1.1-18)。



図 3.2.1.1-18 クライゼン縮合と Roskamp 反応

まず、アルミノシリケート系固体酸を用いて検証した結果、Si/Al=50 程度にアルミニウ ムを含有させたメソポーラスシリカ MCM-41 が、良好な活性を示す事が分かった(表 3.2.1.1-10)。しかし、フロー条件の検証のみでは収率は中程度止まりであった。一方、金属 イオン担持を検証したところ、Zn および Zr では収率が改善されなかったが、Sn を導入し た MCM-41 を用いた場合に 90%弱の収率で目的とするβ-ケトエステルが得られた。反応 はヒドリド/アルキル転移過程で生じる異性体ホルミルエステル体の生成を伴うが、使用 したアルデヒドを高い選択率で生成物に変換できる事が明らかとなった。尚、触媒に用い た Sn-MCM-41 はテンプレートイオン交換法により調製しており、空気焼成を経ている。 これが原因と考えられ、Sn 源として Sn(II)を用いても Sn(IV)としても性能に差は見られて いない。

Ĺ	0.25 M	HO O + N₂ ↓ OE 1.5 eq.	$ \begin{array}{c} & & & \\ & $	$\overrightarrow{A} = 50$ $\overrightarrow{A}$	A OCT	CHO OEt B
	Metal	v <sub>Sub</sub> (mL/min)	Temp. ( <sup>o</sup> C)	SV (mmol/g h)	Yield of A (%)	Yield of B (%)
	Al	0.13	90	4.0	67	31
		0.15	110	4.5	49	25
	Zr	0.15	90	4.4	51	5
		0.16	110	4.7	trace	trace
	Zn	0.09	90	2.8	trace	trace
		0.10	110	2.9	26	7
	Sn	0.18	90	5.3	87	15ª
		0.13	110	4.0	89	14ª

表 3.2.1.1-10 金属担持 MCM-41 を用いたフローRoskamp 反応

次に、上記と同様に、Sn-MCM-41 (Sn/Si = 50)を触媒に用いる 3-フェニルプロピオン アルデヒドとジアゾ酢酸エチルの反応にて、重量空間速度(WHSV)が収率に与える影響 を検証した。触媒 0.5 [g]を 10 x 100 [mm]ステンレスカラムに充填し、基質溶液の送液速度 を 0.14 [mL/min]で一定とし、WHSV は基質濃度を増減させることで調整した。WHSV は供 給するアルデヒドの物質量を生成物重量に変換して算出し、各濃度に対する値として図 3.2.1.1-19 グラフの横軸に配した。それぞれの濃度で実施した実験で、送液開始 25 分後~ 50 分後までの溶液を分取して定量し、収率をプロットした。



図 3.2.1.1-19 フローRoskamp 反応・WHSV が収率に与える影響

図 3.2.1.1-19 より、WHSV=2.8 [h<sup>-1</sup>]程度まで収率はほぼ一定(86~89%)で、それ以上で 低下することが分かった。WHSV=2.8 [h<sup>-1</sup>]の際の収率から求められる空間時間収率(STY) は 55.4 [g/h dL]、WHSV=3.7 [h<sup>-1</sup>]の場合には 64.2 [g/h dL]であり、高 WHSV 条件では収率 を犠牲とするが、高い時間生産量を実現できる。次に、一定 WHSV 条件、即ち一定濃度・ 一定流速における活性の持続性を検証した(図 3.2.1.1-20)。



図 3.2.1.1-20 フローRoskamp 反応・触媒のターンオーバー (g<sub>sub</sub>/g<sub>cat</sub>) 検証

1.0 [g]の触媒を充填した 1.0 x 200 [mm]の反応器を用い、WHSV = 0.46 [h<sup>-1</sup>]となる条件で 80 時間超の連続実験を行った結果、初期の収率が十分に維持可能なことを実証した(80 時 間手前での落ち込みは、実験的なエラーによるものと考えている)。図 3.2.1.1-20 グラフの 上横軸には、反応器内の触媒(1.0 [g])に対して供給されたアルデヒドの総重量を示した。 少なくとも使用触媒重量に対し、20 倍以上のアルデヒドの供給時に活性が低下することな く、プロジェクト目標値に準ずる成果であることは自明である(下横軸の操作時間は相対 値であると言える。即ち、上横軸の値を基質濃度や流速で除することで任意に設定可能で ある)。

更に本触媒系を用いてアルデヒド基質適用展開を試みた。反応条件は 0.5 [g]あるいは 1.0 [g]の触媒を充填した 10 x 100 [mm]または 10 x 200 [mm]反応器を使用し、流速は 0.14 [mL/min]に固定した。結果は、それぞれの実験での WHSV を併記して表 3.2.1.1-11 に示したが、概ね良好~高収率で目的生成物が得られたと結論できる。

	R-CHO + N <sub>2</sub> $OConc. 1.5 eq. (0.25 M)$	0.14 mL/min 70 °C, w Celite	$\rightarrow$ $R^{\circ}$ $O_{OEt}$
Entry	R	WHSV [h <sup>-1</sup> ]	Isolated Yield [%]
1	$^{n}C_{9}H_{19}$	1.5	91
2	${}^{n}C_{10}H_{21}$	1.1	97
3	<sup>c</sup> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	0.77	89
4	°C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	0.59	99
5	Ph	0.64	61
6	2-Naphth	0.61	80
7	2-MePh	0.25	81
8	3-MePh	0.46	79
9	4-EtPh	0.55	72
10	4-MeOPh	0.67	89
11	4-BuOPh	0.47	81
12	4-ClPh	0.65	84
13	4-BrPh	0.98	74
14	3,4-Cl <sub>2</sub> Ph	1.0	65
15	4-NO <sub>2</sub> Ph	0.28	64
16	4-CF <sub>3</sub> Ph	1.4	69
17	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> CH=CH	0.64	45
18	PhCH=CH	0.20	53
19	PhCH=C(Me)	0.50	81
20	2-Furfuryl	0.30	58

表 3.2.1.1-11 フローRoskamp 反応・アルデヒド基質の展開 <sup>Sn-MCM-41</sup> (Si/Sn = 50, 0.5 or 1.0 g)

本項目の最後に、フローRoskamp 反応を基幹とする連結フロー系の結果を示す。



図 3.2.1.1-21 フローRoskamp 反応を基幹とする連結フロー反応

図 3.2.1.1-21 上式 A に示したように、まずベンズアルデヒド誘導体とジアゾ酢酸エチル の Roskamp 反応によって得られたケトエステルとフェニルヒドラジンを反応させること により、対応するピラゾロン誘導体を2段階収率67%収率で得られた。次に下式 B に示し たように、3-フェニルプロピオンアルデヒドとジアゾ酢酸エチルとの反応で得られるケト エステルに対し、サリチルアルデヒドを反応させることにより、クマリン誘導体を82%収 率で得られた。両ケースとも Roskamp 反応に続く環化反応は触媒反応ではないものの、チ ューブ/コイルリアクターではなく、反応に対して不活性なセライトを充填したプラグフ ローリアクターを用いることにより、十分な反応が進行した点は興味深い<sup>1</sup>)。

## 参考文献

1) M. Kandasamy, H. Ishitani, S. Kobayashi, Adv. Synth. Catal., 364, 3389-3395 (2022).

#### (a-5) アルドール反応

アルドール反応は、酸・塩基触媒反応において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、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。フロー反応の特異例 は、(a-3)で示した市販の第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、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<sup>1)</sup>。当グループ が市販の第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結果、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確認した。検証 結果の内、トルエン/エタノール(体積混合比 9/1)が最適であり、φ10×150[mm]のステ ンレスカラムに A26を充填した場合、収率 80%以上が 120時間連続で持続した(図 3.2.1.1-22)。10×150[mm]カラム内の水酸化アンモニウム量に基づく SVmol 値は 0.12[h<sup>-1</sup>]で 120 [h]、収率 80%が持続される場合の TON は約 11 と見積った。



図 3.2.1.1-22 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、工業的に多用される重要な反応である。古典的な例 として、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ものの、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 用いた反応は広く知られており、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報 告されている<sup>1)</sup>。連続フロー法での報告例として、メソポーラスシリカに酸化鉄ナノ粒子 を担持した触媒<sup>2)</sup>、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<sup>3)</sup>、 またスルホン酸担持シリカ触媒<sup>4)</sup>などがある。本研究では、まず触媒の活性にフォーカス し、連続フロー法で高活性かつ耐久性の高い触媒を開発することにした。

酸触媒として種々の固体触媒をカラムに充填の上、p-キシレンを溶媒とし、ベンジルア ルコールを用いるアルキル化反応にて評価した。触媒活性を評価する為、カラムサイズと 流速をコントロールし、収率が中程度となる反応条件を適用した。触媒活性低下は、反応 溶液の流通量を10[m mol]あるいは20[m mol]とし、時間ではなく触媒を通過した基質の量 で評価した。単位量あたりの触媒を通過した物質量(S/C = Substrate/Catalyst)を横軸で表 したグラフを図 3.2.1.1-23 に示す。尚、効果的な可視化を鑑み、グラフの横軸を対数表記 とした。



図 3.2.1.1-23 触媒活性評価

図 3.2.1.1-23 に示したグラフでは、一連のプロファイルが右側かつ上に位置するほど高 い触媒活性を示し、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

瞭である。上記反応に最も適した触媒は、酸処理した H-Mont と判断し、酸処理法の最適 化を行った後、基質一般性に関して検討した(図 3.2.1.1-24)。



図 3.2.1.1-24 基質一般性の検討

溶媒として 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一方、ベンゼンのケースで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<sup>5)</sup>。アルコールでは、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。電子リッチなアニスアルコールではカラムの閉塞を確認した。

電子不足の 4-クロロベンジルアルコールを用い、長時間運転を実施した。カラムサイズ φ10×100[mm]、流速 0.2[mL/min]で実験した結果を図 3.2.1.1-25 に示す。1 週間の運転時間 にて、反応は常に 100%の転化率を維持し、目的物の収率は GC による測定で平均 96%と なった。蒸留で単離生成した結果、目的物を収率 93%で得られた。



図 3.2.1.1-25 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

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

非公開事項につき削除

(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) 非公開事項につき削除

#### (d-9) 固定化金属錯体触媒による連続フロー反応

金属錯体触媒は、元素や配位子に由来する多様な反応性を示す精密有機合成における極 めて重要なツールである。触媒カラムを用いる連続フローへの適用は、反応バリエーショ ンの拡大の観点からも開発の重要性が高い。しかし、錯体を固定化する場合、その最適化 に時間を要し、固定化による均一系の反応性・選択性が損なわれるなどの影響を受けるこ とがある。これを極力回避し、均一系錯体触媒の性能と触媒カラムフローの親和性を高め る為には、汎用性・一般性の高い固定化方法の開発が重要になる。非共有結合性の活性点 固定化法は、そのための重要な開発方針である。特に、カチオン性金属錯体の特性を活か した静電的相互作用による固定化法は、汎用性の高い方法論と考える。従来の研究では、 金属錯体の対アニオンとして、無機酸化物を直接担体として使用するケースがほとんどだ が、酸化物のアニオン特性、即ち共役塩基としての特性は酸化物の酸性質に由来する為、 多くのケースで高い機能は期待できない。一方、アルミナのような酸化物とヘテロポリ酸 の親和性を活かし、固定化されたヘテロポリ酸をアニオンとして利用できることも知られ ている <sup>1)</sup>。本研究において、ヘテロポリ酸をアンカーとした錯体固定化法を詳細に検討し た結果、アミノ基修飾シリカを担体に用い、ヘテロポリ酸を静電的相互作用で固定化、更 に余剰のカチオンサイトにカチオン性金属錯体を固定化するといった方法論により、様々 なカチオン性金属錯体がその機能を失うことなく固定化可能なことを明らかにした。

例えば、アミノプロピル基で修飾したシリカを、リンタングステン酸溶液で処理し、キ ラル PyBOX-スカンジウムトリフラート錯体を加えることにより、光学活性ルイス酸とし て機能するスカンジウム錯体種が固定化できた(図 3.2.1.1-31)。この触媒を使用したイン ドールのイサチンへの不斉付加反応では、SVmol=15[h<sup>-1</sup>]の条件下20時間まで収率99% で反応が進行し(図 3.2.1.1-32、●)、何れの測定サンプルにおいても高いエナンチオ選択性

が示された (•)<sup>2)</sup>。



図 3.2.1.1-31 アミノシリカ/ヘテロポリ酸/キラルスカンジウム複合触媒



一方、BINAP-ロジウム錯体の固定化による不均一系キラルロジウム触媒を用い、連続フロー分子内ヒドロアシル化を検討した結果、母体シリカにメソポーラスシリカ SBA-15、リンカーとなるアミノ基としてジヒドロイミダゾール基、アンカーとなるヘテロポリ酸としてはケイタングステン酸を用いた際に良好なフロー系が構築できることを明らかにした。 最適化された触媒を用い、操作 SVmol が 60 [h<sup>-1</sup>]の条件で連続フロー反応を実施した結果、 TON は>300 であった (図 3.2.1.1-33)。また本研究では、生成物であるインダノン誘導体 を、水素化 (A)、バイヤー・ビリガー酸化 (B)、フィッシャーインドール合成 (C) のよ うなフロー反応系に供し、2連結フローによる分子変換が可能であることも明らかにした (図 3.2.1.1-34)<sup>3</sup>。







図 3.2.1.1-34 不斉ヒドロアシル化と各種変換との連結フロー反応

上記の研究で実現したカチオン錯体固定化法の最大の利点が、幅広いカチオン性錯体の 固定化に同一の手法により適用可能である点であることは言うまでもない。また、シリカ 母体骨格、アミノ基、ヘテロポリ酸などは反応に応じて選択可能な構成要素であり、反応 に適した組み合わせを多様な選択肢から最適化可能なことも、汎用性の高さを示している。

# 参考文献

R. Augustine, S. Tanielyan, S. Anderson, H. Yang, *Chem. Commun.* 1999, 1257–1258(1999).

- 2) Y. Saito, S. Kobayashi, Angew. Chem. Int. Ed., 60, 26566–26570(2021).
- 3) Y. Saito, S. Kobayashi, Angew. Chem. Int. Ed., e202313778(2023).

(a-10) ケタールクライゼン転位を介したホモアリルケトンの合成 非公開事項につき削除

# (d-11) フロー光反応

光レドックス作用を利用する有機合成反応は、熱反応では実現できない選択性や温和な 反応条件での分子変換を可能とする方法として、近年高い注目を集めている。特に有機光 レドックス触媒は、置換機を変えることで酸化還元電位を自在に制御可能につき、触媒機 能の多様性に繋がる。本研究では*N-*アリールカルバゾール系光触媒(4CzIPN)を用い、単 純オレフィンへのマロン酸エステルの付加反応を検討し、均一系光触媒フロー反応へと展 開した。反応は触媒量のリチウムチオフェノキシド(PhSLi)の存在下で円滑に進行し、フ ロー系においては滞留時間や LED 光照射法の最適化により高収率を実現した(表 3.2.1.1-17)。ここで、使用した PhSLiは、マロン酸エステルを脱プロトン化すると共に、獲得した 水素原子を生成物に与える塩基/水素原子移動(HAT)複合触媒として機能していると考 える。本反応は、アミノ基、エステル基、エーテル基等を有する反応基質であっても影響 を受けない高い基質適用性を示す(図 3.2.1.1-36)<sup>1</sup>。

He o.	MeO 0 0 2 M 1.1 eq. in MeCN	PhSLi 4x mol% 	Cz	Blue LED (40 w x 2) PTFE Tube 1 x 1000 mm	MeO Uf6
Entry	y Flow Rate	Residence Time	4CzIPN	Yield	Light
	[mL/min]	[min]	[mol%]	[%]	
1	0.05	69	0.5	85	Single
2	0.05	69	0.5	99	Double
3	0.10	40	0.5	91	Double
4	0.05	69	0.2	75	Double
5	0.08	44	0.2	70	Double

表 3.2.1.1-17 連続フロー光レドックス型マロネートアルキル化反応



### 参考文献

 Y. Yamashita, Y. Ogasawara, T. Banik, S. Kobayashi, J. Am. Chem. Soc., 145, 23160(2023).

# (d-12)フロー電解反応

光レドックス反応同様、電気化学反応的な酸化還元(電解)を利用する有機合成も古く から知られており、また最近再注目されている反応系の1つである。当研究グループでは、 独自の手法により調製した金属/窒素ドープ炭素の触媒作用を研究しているが、その過程 で亜鉛/窒素ドープ炭素を陰極とする電解反応系を構築した。その際、担持した金属亜鉛 への酸化的付加による活性化学種発生と、それにより生じた Zn<sup>2+</sup>種の電気化学還元を組み 合わせることにより、前例のない触媒的な有機金属反応系が構築できるものと推測した。 この推測に従い、臭化アリル/Znによるバルビエ試薬のイミンへの付加反応を電解フロー 系で検証した結果、亜鉛系配位高分子 ZIF-8 を前駆体とした窒素/亜鉛ドープ炭素電極を 用いた時に連続フロー系で触媒回転を認めた(図 3.2.1.1-37)。ZIF-8 を前駆体に用いること により、初期状態の亜鉛種がほぼ単原子として存在していることが本反応系の鍵であるこ とも示された。亜鉛基準のターンオーバーは現状9回程度であり、また電極からの連続的 な亜鉛の溶出も観測されるが(•)、フロー精密合成のフィールド拡大に寄与する結果と考 える。



参考文献

1) R. Masuda, T. Yasukawa, Y. Yamashita, T. Maki, T. Yoshida, S. Kobayshi, J. Am. Chem. Soc., 145, 11939–11944(2023).

(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

アルコールの酸化によるアルデヒドの合成法は古く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デヒドを選択的に合成する触媒反応は、今なお技術として 未完成であり、プロセスの改良が継続的に進められている。原因の1つは、酸化反応自体 が発熱反応であり、カルボン酸の副生、加水分解、二重結合の切断など、多種多様な副反 応が生じる為、その制御が困難な点にある。加えて、酸化反応による爆発の危険性も解決 すべき課題である。これら課題を一挙に解決する手段の1つとして、触媒カラムに原料を 通して速やかに反応を完結させる連続精密生産プロセスの活用が挙げられる。

本プロジェクトでは、アルデヒドの中でも香料や医薬品原料としての利用が期待され、 エナミン、キノリンやアミドなどへ誘導可能な α,β-不飽和アルデヒド類の合成反応に着目 した。その原料となるアリルアルコール類は、骨格中に反応点として水酸基(-OH)の他 に C=C 二重結合を有し、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ること無く、狙いとする 脱水素型酸化反応だけを進行させ、 $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドを目的物として得る高選択的な 酸化反応の設計が必須である。本プロジェクト参画機関の産総研では、保有技術として白 金黒(Pt black)を触媒に用いた  $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドを高選択的に合成可能な過酸化水素触 媒反応技術を有する<sup>1)</sup>。しかし、これまでにフロー型反応容器を用いて連続精密生産を目 的とした各種アリルアルコール類の酸化反応、特に長時間の安定的な生産を実証した事例 は知られていない。今回、Pt black 触媒の保有技術を連続精密合成用に改良することによ り、 $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドを高効率に連続精密合成するプロセスを開発した(図 3.2.1.1-38)<sup>2</sup>)。



図 3.2.1.1-38 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 を用いるが、Pt black そのものを neat で触媒カラムに充填すること は、触媒コストを要する上、過酸化水素の爆発的な分解が促進され、高選択的に目的物を 得られない。また、単純に Pt black を無機材料などで分散させたとしても、流路の閉塞が 発生、或いは Pt black の活性が低下し、酸化反応を短時間で完結できない。今回、種々の 金属酸化物を分散材として検討した結果、比較的大きな数+[mm]の粒子径を持つシリカを 分散剤に用いる場合、流路の閉塞を避けつつ 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可能なことを見出した。更に、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]に混合したものを設計の上、充填した。例えば、基質としてケイ皮アルコール を t-アミルアルコールで 0.5 [mol/L]となるように溶解した溶液を調製し、6%過酸化水素水 と同時に触媒カラムに導入することにより、医薬品中間体原料として有用なケイ皮アルデ ヒドを収率 95-97%の収率で合成できた。連続生産試験の結果、170 時間以上に渡って収率 90%以上でゲラニオールから香料であるゲラニアールを合成でき、プロジェクトの最終目 標値を達成した。ここで開発した触媒反応は、種々のアリルアルコール類の酸化反応に有 効であり、ケイ皮アルデヒド、ゲラニアールの合成に加え、各種脂肪族の長鎖化合物や、

2-メチル ケイ皮アルデヒドなどの嵩高い分子も容易に酸化するなど汎用性が高い。図 3.2.1.1-39 に示す反応機構の通り、Pt black の表面に対して基質の二重結合が配位しつつ、 OH 基が Pt へ配位し脱水過程が駆動力となって反応が進むと想定している。



図 3.2.1.1-39 アリルアルコール類の酸化反応機構

反応前後のX線光電子分光法(XPS)の測定結果から、反応前後におけるPt blackの酸化 数が0価のまま推移していることが分かった。Pt の触媒活性が維持されているとする長時 間の高収率なアルデヒド合成反応の結果は、酸化数の変動が無いXPSの測定とも矛盾しな い。対照実験として、末端アルケンが存在する条件では、アルデヒドの収率が低下するこ と、及びPt black と過酸化水素が先に接触すると、過酸化水素の分解のみが生じ、アルデ ヒドが一切得られないことを確認した。以上から、Pt black の表面に基質のアリルアルコー ル類が配位した後、過酸化水素の酸素原子が直接的、またはPt を介して間接的にOH 基が 結合している炭素原子に付加することにより、酸化反応が進行すると推定している。更に、 使用するPt black は、触媒カラムのフィルターからの漏出が無いことを生成物溶液の ICP 分析で確認した。従ってPt black の粒子サイズは 0.5 [µm]以上と推定される。一般的には、 Pt の粒子サイズが小さいほど高活性だが、その分 Pt black 触媒表面への化合物の吸着や表 面の水酸化による触媒活性の低下が起きやすい。今回、バルク金属の状態でPt を使用した ことが、Pt の触媒活性の維持に繋がり、長時間の高収率合成に帰結したと考えている。令 後、アルコール酸化を含む連続プロセスについて検討を進めていく。

## 参考文献

1) Y. Kon, Y. Usui and K. Sato, Chem. Commun., 4399-4400 (2007).

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 非公開事項につき削除

(b-3) アルケンのジオール化反応 非公開事項につき削除

### (b-4) アルケンのエポキシ化反応

エポキシドは、機能性化学品として有用骨格である酸素-炭素-炭素から成る三角形の 構造(エポキシ)を含む化合物を指し、その開環によってネットワーク状の樹脂を形成可能 な為、広く電子材料の原料に用いられる(特に絶縁材料であるレジストや封止材への用途 で有用な化合物群である)。これまでに均一系触媒では、タングステン酸塩でのアルケンの エポキシ化反応が触媒の入手容易さとエポキシドの高収率生成から広く知られている りも のの、反応溶液に溶解する均一系触媒反応のため、製品への金属塩やアンモニウム塩の混 入といった問題を抱えている。アルケンのエポキシ化反応に有効な固体触媒として、ゼオ ライト触媒の活用が知られており、チタンをゼオライト骨格に組み込んだチタノシリケー トゼオライトは、炭素数が 10 未満のアルケンをエポキシドへと変換する過酸化水素酸化 での有用な固体触媒として知られており、ターゲット化合物を1つに絞ることで、反応速 度解析を実施した事例が多数知られている<sup>2,3)</sup>。しかし、より大きな分子サイズの多種多様 なアルケンをエポキシ化するフロー反応については、ゼオライト触媒の活性点にアルケン が接近し難いとする立体障害の制約から、エポキシドの収率が低く、様々なアルケンにつ いて連続精密生産を実施した報告例は皆無である。そのような中、産総研ではこれまでに、 構造欠陥の少ないチタノシリケートゼオライト(TS-1)<sup>4)</sup>を用い、封止材として有用なグリ シジルフェニルエーテルを高収率に合成するバッチ式反応器での触媒反応を開発してきた <sup>5)</sup>。しかしながら、ここでの反応では、アリルフェニルエーテル類に基質が限定されている ことに加え、反応の進行が遅く、収率 90%以上でエポキシドを得る為、60 時間以上の反応 時間を要している。今回、反応を高速で実施することを狙いとしてフロー反応器を採用し、 TS-1 を触媒に用いたアルケンのエポキシ化反応に関し、連続精密生産可能なプロセスの開 発を開始した。図 3.2.1.1-44 に示すように、触媒カラム φ5×100 [mm]の反応器に TS-1 を 950 [mg]充填し、原料であるアリルエーテルをメタノールとアセトニトリルの混合溶液に溶解 させたものを 30% 過酸化水素水と混合した溶液を調製し、流速 0.2 [ml/min]にて 60 [℃]に 加熱した触媒カラムに導入した。反応は良好に進行し、反応開始後1時間での収率は81-83%の間を推移し、反応時間25時間までは中間目標値である収率80%以上で目的とする エポキシド(グリシジルエーテル)を与えた。一方で、25時間以降は少しずつ収率が低下し、 連続反応70時間の時点では収率62%だった。



図 3.2.1.1-44 アリルフェニルエーテルのフローエポキシ化反応の初期検討

次に、TS-1 ゼオライト触媒の Ti 量を各種検討すると共に、連続合成に最適な流速、反応温度、基質濃度、過酸化水素濃度、展開溶媒について反応条件の最適化を実施した。図 3.2.1.1-45 には、最適な温度、基質濃度、過酸化水素水濃度について最適化し、メタノール とアセトニトリルの 1:1 混合溶媒を用いた条件下にて Ti の量をスクリーニングした結果を 示した。



図 3.2.1.1-45 TS-1 触媒中の Si/Ti 比が反応に与える影響

チタニアのみ、或いは Ti を含まない MFI 結晶構造のゼオライトであるシリカライトを 用いた場合に反応が一切進行しないことから、Ti を含むシリカライト構造が反応の進行に 必須であることを確認した。TS-1 ゼオライト触媒内に組み込まれている Ti の量を指定す る指標として、Si/Ti を用いた。Si/Ti は、ゼオライト結晶構造における Ti の置換量が Si に 対してどの程度の割合かを示すものである。仮に Si/Ti=40 の場合、Si が 40 個ゼオライト 結晶構造に組み込まれている内、1 箇所が Ti へと置換されていることを示す。なお、Si/Ti は TS-1 ゼオライトをフッ酸に完全に溶解させ、ICP で分析して算出した数値の為、TS-1 の 結晶構造のどの地点に位置する Ti なのかは判別できない。反応時間に対するグリシジルフ
ェニルエーテルの収率の相関から明らかなように、Si/Ti が 100 以上の場合、今回設定した 反応条件では目的とするグリシジルフェニルエーテルの収率は低く、時間の経過と共に収 率が低下した。Si/Ti が 60 以下の場合、エポキシ化は十分な速度で進行し、グリシジルフ ェニルエーテルが 90%以上の収率で 25 時間連続して生成することが示された。これは、 当該反応における活性点が TS-1 に含まれる Ti に関連していることを示し、Ti の量が一定 の閾値を超えない限り、収率 90%以上でエポキシドが得られないことを示している。

更に反応条件を精査し、触媒寿命について、ICP-MS/MS や溶媒効果、エポキシドなどを 添加する対照実験による結果を考察し、各種オレフィンを高効率かつ長時間安定してエポ キシドへと変換するプロセスを開発した(図 3.2.1.1-46)<sup>6</sup>。



図 3.2.1.1-46 各種アルケンのフロー連続エポキシド合成

長時間連続反応試験では、4-フェニル-1-ブテンを原料に用い、アセトニトリルとメタノ ールを混合した溶媒を35%過酸化水素水と混合して1液にしたのち、ポンプにてTS-1を 充填したカラムへと導入することにより、4-フェニル-1,2-エポキシブタンを収率90%以上、 170時間連続的に合成し、目標値を達成した。ここで用いたTS-1はSi/Ti=25で、触媒カラ ム内での滞留時間が3分間弱であるため、3分間として計算した結果、TOFは6.4 [h<sup>-1</sup>]、 STYは430[g/(h・L)]と算出された。同様のプロセスをバッチ反応器で実施する場合、STY は47[g/(h・L)]と見積もられたことから、フロー反応器とすることにより、TS-1触媒内の Ti活性点が効率良くオレフィンと接触し、約10倍程度生産性が向上した。当該反応プロ セスにて、TS-1は長時間反応に耐える十分な耐酸性を有しており、目的とする基質の構造 に応じて最適な流速、反応温度、および展開する溶媒を選択することにより、高収率にエ ポキシドを合成することができる。尚、ゼオライト結晶内のTi活性点で反応が進行するこ とから、オレフィンの近傍に嵩高い置換基が存在する場合は反応が進行しない。ここで得 られたエポキシドは、レジスト、封止材、高機能接着剤などの生産に応用可能な高付加価 値機能性化学品として期待される。今後、エポキシドを含む連続プロセスについても検討

していく。

### 参考文献

- 1) 例えば、R. Noyori, M. Aoki and K. Sato, Chem. Commun., 1977-1986 (2003).
- 2) B. Notari, Adv. Catal., 41, 253-334 (1996).
- 3) P. Wu and T. Tatsumi, J. Catal., 214, 317-326 (2003).
- 4) W. Fan, R.-G. Duan, T. Yokoi, P. Wu, Y. Kubota and T. Tatsumi, J. Am. Chem. Soc., **130**, 10150–10164 (2008).
- 5) Y. Kon, T. Nakashima, D. Hong, X. Ji, R. Osuga, S. Ito, T. Fujitani, K. Sato and T. Yokoi, Eur. J. Org. Chem., 2260–2263 (2020).
- 6) Y. Kon, T. Nakashima, Y. Makino, H. Nagashima, S. Onozawa, S. Kobayashi, K. Sato, Adv. Synth. Catal., **365**, 3227–3233 (2023).

### (b-5) アルケンからケトンへの酸化反応

非公開事項につき削除

### (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して用いる酸化反応は、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 化に対するコストメリットもある。酸素分子は、基底状態において三重項ビラジカルであ り、有機物とは容易に反応しない。一方、励起状態にある一重項酸素は、高い求電子性を 有し、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、様々な分子変換に用 いられる(図 3.2.1.1-48)<sup>1</sup>。



図 3.2.1.1-48 一重項酸素を用いた酸化反応の例

一重項酸素の発生は、過酸化水素や有機過酸化物の分解によって生じさせる方法と、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る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、再利用可能となる反応設計が可能なものの、これをカラムに詰めて連続フロー化した報告例は僅少である。この理由として、触媒の耐久性に加え、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する為である。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な上、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出した。以下、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 3.2.1.1-49)。



図 3.2.1.1-49 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 3.2.1.1-19)。

表 3.2.1.1-19 バッチ法での触媒スクリーニング (図中の単位は、[括弧]で囲んで下さい)

	White Li White Li Immobilized ca CH <sub>2</sub> CICH <sub>2</sub> CI RT, 0.3 mmol	ED light atalyst (30 mg) (DCE, 3 ml) 3 h	
Entry	Catalyst support	Yield [%]	Leaching <sup>a</sup>
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-tert-butylimidazolium	60	no
11	PS-vinylimidazolium	70	no
12	PS-allylimidazolium	77	(bleaching) <sup>b</sup>

<sup>®</sup>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

<sup>b</sup> 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 3 時間程度で完結し、何れの触媒において も目的物のアスカリドールが収率 70~80%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、 反応中における固定化触媒の分解が示された。また、市販のイオン交換樹脂がアンモニウ ムカチオンを持つ為、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。高い 化学的安定性を有するイミダゾリウム塩は、イオン液体などの分野で応用されていること から、酸化反応を行う本反応系においても高耐久性触媒を作成可能な見通しを得た。検証 を通じて、合成した触媒は良好な反応性を示した。しかし、アリルイミダゾールを原料と した触媒では、反応時間中に大半のローズベンガルが分解してしまう結果に至った。

Catalyst support/structure	Batch (3[h])	Flow	
PS-vinylimidazolium			
PS NON	Stable	Stable over 11 days <sup>a</sup>	
PS-ethylimidazolium			
PS N N	Stable	Complete bleaching within 2 days	
PS-allylimidazolium			
PS N N	Bleaching⁵	_	

表 3.2.1.1-20 触媒構造と耐久性の関係

ビニルイミダゾリウム構造を有する触媒担体を用いた連続運転の実績を図 3.2.1.1-50 に 示す。送液速度 0.02[mL/min]の反応では、平均収率 83%を記録した。このとき、空間時間 収率は 338[m mol/(h・L)]である。



次に、フロー法による検証を通じて、触媒の安定性に関する興味深い現象を見出した。 特に合成したイミダゾリウムカチオンを有する触媒担体は、イミダゾリウム上の置換基に よって触媒耐久性が大幅に異なる。前述の通り、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。一方、エチルイミダゾリウムではフロー法の条件にてローズベンガルが 2 日程度残り、ビニルイミダゾリウムでは 11 日間もの連続運転下で触媒は全く劣化しなか った(表 3.2.1.1-20)。

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]の条件にて収率 97%で目的物が得られ た(図 3.2.1.1-51)。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収率 82%、スルホンが収率 16%で得られた(図 3.2.1.1-52)。





#### 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

非公開事項につき削除

### (b-8)酸化的カップリング反応

C-H 結合の直接的な変換による新規結合形成反応は、ハロゲンなどの脱離基へ変換する 工程を必要とせず、副生成物の発生を総合的に抑えることのできる新たな反応様式である。 脱水素的なフェノールやナフトール類のカップリング反応は、この反応形式に属し、機能 性材料として有用なビフェノール類の合成や、不斉合成反応に有用な BINOL 類の合成に 必須の反応である。加えて 4,4'-ビフェノールやその類縁体は抗酸化作用による生理活性が 注目されている。

フェノールやナフトール類の酸化的カップリングは、古くは銅、鉄、チタンやマンガン といった一電子酸化が可能な金属塩を酸化剤として用いてきた。当量以上の酸化剤を必要 とする為、単離精製が大きな課題であり、環境負荷が大きいことも課題である。故に、反 応の触媒化が精力的に進められている。特に不均一触媒を用いた反応では触媒の分離が容 易となる為、合成的なアドバンテージが大きく、その連続フロー化は重要な課題である。 既に銅触媒を用いた反応例は報告されているが、適用基質は1例のみであり、更なる開発 の余地が残されている<sup>1)</sup>。

本研究ではまず、水を反応媒とするバッチ反応の例で良好な触媒とされている固定化ル テニウム触媒を用い<sup>2)</sup>、フロー形式での反応開発を行うと共に、水素化反応と連結するこ とで有用なビフェノール合成を行った<sup>3)</sup>。文献報告<sup>2)</sup>に従ってルテニウム担持触媒を合成 し、これをセライトと混合してカラムに充填し、固体触媒として用いた。文献に記載の触 媒は、水中での反応に用いられているが、基質である 2-ナフトールの溶解度を考慮し、ト ルエンを溶媒として反応を行った(表 3.2.1.1-23)。



<sup>a</sup> Brockmann I grade activated basic alumina (Sigma-Aldrich); <sup>b</sup> the catalyst was calcined after Ruthenium hydroxide

was loaded; c [1a] = 50 [mM].

基質濃度 20 mM、流速 0.1 [mL/min]で実施した結果、報告されているルテニウム触媒を 用いるケースで反応が良好に進行した(Entry 1)。同様な反応機構で触媒作用を示すとされ ている銅や鉄を担持した触媒では、反応が進行しなかった(Entries 2, 3)。ルテニウムの担体 として種々のアルミナを検証した結果、Brockmann I グレードの塩基性アルミナを使用す ることで反応の活性、選択性ともに向上することが判明した(Entry 4)。ルテニウム担持後

に触媒を焼成することにより更なる活性の向上が見られ、特に触媒の寿命について改善が みられた(Entry 5)。この条件での反応プロファイルを以下に示す(図 3.2.1.1-55)。尚、基質 濃度を 50 [mM]へ上昇させた結果、反応は完結せず基質が若干量回収された(Entry 6)。



上記条件をベースとして、基質一般性の検討を行った。結果を表 3.2.1.1-24 に示す。尚、 表中で転化率は GC 測定または NMR 測定によるものであり、収率は、一定時間のフラク ションを集めて単離精製を行った結果の単離収率である。また、基質濃度はそれぞれの基 質の反応性にあわせて調整し、最適な濃度で反応を行っている。

Entry	Substrate	Conc. [mM]	Conv. [%]	Product	Yield [%]
1	Br	20	100	Br OH Br	62
2	COOCH <sub>3</sub> OH	50	<6	OH OH COOCH <sub>3</sub>	-
3	<sup>t</sup> Bu OH	100	91	<sup>t</sup> Bu OH t <sub>Bu</sub> HO tBu	70
4	MeO OH	20	94	MeO HO <sup>t</sup> Bu HO tBu	60

表 3.2.1.1-24 基質一般性調查



電子求引基を持つナフトールでは、6 位にブロモ基を持つもので反応が進行した(Entry 1)。対して 2 位にメトキシカルボニル基を持つものでは全く反応が進行せず、基質がほぼ 完全に回収された(Entry 2)。フェノール類では主に電子供与基を持つ基質で反応が良好に 進行し、tert-ブチル基、メトキシ基を持つ基質で良好な収率で目的物が得られた(Entries 3 -5)。但し、2,6-ジ-tert-ブチルフェノールでは目的物の過剰酸化反応が進行し、ビフェノー ルではなく、キノン体が主な生成物として 73%収率で単離された(Entry 5)。また、電子的 に等価である 2,6-ジメチルフェノールでは、酸化反応自体は進行したものの、生成物の安 定性に乏しい為か反応が多点化し、目的のビフェノールあるいはキノンは得られなかった (Entry 6)。

キノンを主生成物として与えた 2,6-ジ-tert-ブチルフェノールについて、還元反応の連結 によってビフェノールを得られるかに関して検討した。反応条件を精査した結果、Pd/C触 媒を用いた水素化反応により、キノン体の還元が高効率に進行した。反応は 1 段目の酸化 反応、2 段目の水素化反応共に安定しており、16 時間の連続運転を行ったフラクションを 単離精製した結果、目的のビフェノールが 96%と非常に高い収率で得られた(図 3.2.1.1-56)。



図 3.2.1.1-56 酸化的カップリング反応と水素化反応の連結によるビフェノール合成

本反応は、長時間の運転により、触媒が徐々に劣化する様子が何れの基質を用いた場合 においても観測された。触媒の再利用可否に関し、反応性の高い 2,4-ジ-tert-ブチルフェノ ールを用いて検討した。種々の触媒再生法を検証した結果、本触媒は強塩基性の NaOH 水 溶液で洗浄することにより、再利用可能と分かった。触媒はカラムに充填されている為、 これを取り出すことなくそのまま再生することを検討した。反応溶媒はトルエンであり、 これを親水性であるアセトニトリルに置換後、水、NaOH 水溶液の順に用いると、カラム から触媒を取り出すことなく、オンラインでの再生が可能と分かった。この手順に従って 反応とカラムの再生を繰り返した結果、初回の反応に比べて 2 回目以降の反応では若干の 収率の減少が見られるものの、3 回目以降のトライアルではそれ以上の触媒活性低下は見 られず、カラムのオンライン洗浄による繰り返し使用が少なくとも 4 回は可能と分かった (図 3.2.1.1-57)。



図 3.2.1.1-57 触媒再生手順および繰り返し実験の結果

# 参考文献

1) Maeno, Z.; Mitsudome, T.; Mizugaki, T.; Jitsukawa, K.; Kaneda, K. Molecules, **20** (2), 3089–3106 (2015).

2) Matsushita, M.; Kamata, K.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. J. Am. Chem. Soc., **127** (18), 6632–6640 (2005).

3) Masuda, K.; Chen, W.; Hayashi, K.; Shimada, S.; Onozawa, S.; Koumura, N.: Sato, K.; Kobayashi, S. ChemistrySelect, 6, 10106–10110 (2021).

# (b-9) アルコールからアルデヒドとカルボン酸へのスイッチ合成

アルコールからカルボン酸への酸化反応は、白金を高分子ポリマーに組み込んだ固体触 媒により活性化される事例が報告されており、水溶媒中で空気による高効率な酸化反応が 知られている<sup>1)</sup>。本プロジェクトでは、アルコールからアルデヒドを経由してカルボン酸 へと変換される一連のプロセスに着目し、反応の途中で生成するアルデヒドを取得、或い はアルデヒドで反応を停止させることなく、高選択的にカルボン酸を合成する方法につい て検討した。アルデヒドの有用性は前項に記載した通りであり、カルボン酸はポリマー原 料や界面活性剤の生産に応用される。特に、C=C二重結合などの不飽和結合を有するカル ボン酸は、重合や付加反応へ繋げることが可能で、汎用性が高い。今回、酸化剤に過酸化 水素を用いる連続精密生産として、フロー反応器にて酸化反応を実施し、同一触媒カラム を用いて添加剤を使用することなく、流速と反応温度だけの変更によってアルデヒドとカ ルボン酸を選択率 99%以上で作り分ける技術を開発した<sup>2)</sup>。

触媒カラムとして、アルデヒドへの酸化と同様に Pt black を 80 [mg]含むシリカ触媒を用 い、反応条件を安定化させるために背圧弁を活用し、触媒カラム内の圧力を 0.8 [MPa]に固 定した。図 3.2.1.1-58 に示すように、ケイ皮アルコール(1)を原料とするカルボン酸への 変換を検討したところ、流速を 0.1 [ml/min]、反応温度を 90 [℃]にすることで、対応するケ イ皮酸(3)が収率94%で生成可能なことを確認した。この条件では、対応するケイ皮アルデ ヒド(2)は全く生成しない。基質の流速を 0.1 [ml/min]から 0.425 [ml/min]へと加速させ、更 に反応温度を 90 [℃]から 40 [℃]へと低下させることにより、触媒と基質との接触時間を大 幅に減らして実験を継続した。その結果、ケイ皮酸(3)は一切生成することなく、生成物が スイッチしてケイ皮アルデヒド(2)を収率 98%で合成した。通常、機能性化学品の製造に広 範に利用されるバッチ式の反応容器では、原料と生成物が反応終了時点まで同一容器内に 存在し続ける為、同じ容器のまま目的物を作り分けることが出来ない。従って本結果は、 フロー反応器による連続精密生産ならではの独自の現象として理解できる。石油化学工業 においては、ガスフロー反応器で流速や配合量を変更することにより、目的成分を作り分 ける。今回、液相フローでの精密酸化反応においても、ガスフロー反応器と同様に反応条 件によって生成物の作り分けが出来る上、それぞれ共生成物の生成量をゼロにした状態で 目的物収率を90%以上に引き上げる触媒反応条件を見出すことに成功した。



図 3.2.1.1-58 ケイ皮アルデヒドとケイ皮酸のスイッチ合成

ここで開発した反応は、ケイ皮アルデヒドの合成に限らず、各種ベンズアルデヒド類、 α,β-不飽和アルデヒド類、脂肪族アルデヒド類にも適用する。図 3.2.1.1-59 に示すように、 例えばベンジルアルコールは、流速 0.4 [ml/min]かつ 50 [℃]で反応させる場合、ベンズア ルデヒドを収率 90%以上で与え、安息香酸は一切生成しなかった。一方、流速を 0.1 [ml/min] に低速化し、且つ反応温度を 90 [℃]に上げると触媒と原料の接触時間が増え、高い反応温 度では安息香酸が95%以上の収率で得られ、ベンズアルデヒドは一切得られなかった。同 様に、各種芳香環上にクロロ基などが置換されたベンジルアルコールについても、対応す るアルデヒドとカルボン酸が、それぞれスイッチ合成できた。しかし、脂肪族のアリルア ルコール類が原料の場合、例えば trans-2-オクテナールは高選択的に合成できるものの、対 応するカルボン酸を合成する際には収率が 60%程度まで低下した。これは trans-2-オクテ ノール内の二重結合が開裂し、カルボン酸が生成する為である。ここで、trans-2-オクテノ ールを原料に用いるスイッチ合成で trans-2-オクテン酸の合成を試み、流速を 0.1 [ml/min] 以下とし、原料の触媒カラムへの滞留時間を長くしたにもかかわらず、trans-2-オクテン酸 が得られない上、ヘキサン酸の生成量が増えるのみだった。他方、二重結合を含まない脂 肪族のアルコールに係るスイッチ合成を実施する際、炭素-炭素結合の切断等は生じるこ となく、アルコールがカルボン酸へと速やかに変換される為、アルデヒドのみを合成する 条件の探索が困難になる。例えば、1-オクタノールを原料に用いる場合、オクタン酸の生 成量を0%にする為、0.65 [ml/min]といった早い流速で40 [℃]での反応を実施し、対応す るオクチルアルデヒドのみを収率10%程度で得た。この場合、原料の大部分はアルコール のまま残留する為、リサイクル等によりトータルの収率を向上させる必要がある。以上の ように、フロー反応装置の活用を通じて添加剤を一切用いることなく、各種アルコールか らアルデヒドとカルボン酸をスイッチ合成する方法を開発し、反応条件の知見を集積した。



図 3.2.1.1-59 各種アルコール類のフロー反応器によるスイッチ型酸化反応

# 参考文献

1) T. Osako, K. Torii and Y. Uozumi, RSC Adv., 5, 2647–2654 (2015).

2) Y. Kon, T. Nakashima, S. Onozawa, K. Sato, S. Kobayashi, Adv. Synth. Catal., **364**, 3372–3377 (2022).

### (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の反応は、イミンをアミンに変換す る反応を捉える事が可能な為、イミンの合成前を鑑み、カルボニル化合物をアミンに変換、 或いはアミンをアルキル化する用途で適用可能である。当研究グループでは、継続的に連 続フロー水素化用触媒の研究を推進しているが、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 かにした(図 3.2.1.1-60)。調製過程でフェニルメチルポリシラン(PMPS)を用い、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たと推測する。図 3.2.1.1-60 に示し た反応条件:SVmol=48.6[h<sup>-1</sup>]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 を実測した。



図 3.2.1.1-60 フローイミン水素化反応

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可能であり、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級あるいは第3級アミンを合成可能 である(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 の反応は、カルボニル化合物の水素化との競合になる為、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た。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 3.2.1.1-61 におけ る破線の上側)、SVmol = 12[h<sup>-1</sup>]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 時間以上にわたって得られた。この場合、Pt の TON は、>1440 と見積もること が可能である。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 にて、C-N 結合開裂により元のアミンに変換可能である。この作用を利用したキラルアミ ンの不斉転写反応を、図 3.2.1.1-61 における破線の下側に示す。



図 3.2.1.1-61 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、リアクターを分けなくて良い。この反応は、 φ5× 200[mm]のステンレスカラムに適切な助剤を用いて触媒用の Pt/C や Pd/C を二層に積層し、 リアクター入口から供給される水素を用いて実施可能であり、2 段階収率 96~100%で進 行する (図 3.2.1.1-61)。



図 3.2.1.1-62 フロー還元的アミノ化装置

次に、還元的アルキル化を連結フロー法に適用し、機能性化学品の合成を試みた。まず、 図 3.2.1.1-61 と同様の不斉転写反応を利用し、医薬品タムスロシン(塩酸塩が前立腺肥大 症治療薬)の連結合成を検討した(図 3.2.1.1-63)。図 3.2.1.1-62 のシステムを用い、ケトン A に立体選択的にアミノ基を導入した。タムスロシンは生成したアミノ基に(2-エトキシ フェノキシ)エチル基を導入、即ち再度アルキル化することによって合成可能である。そ こで、2段階目のアルキル化にも還元的 N-アルキル化を適用する計画に基づいて種々検討 したところ、中間体 B の窒素原子へのアルキル化剤としては、対応するアルデヒドではな く、ニトリル C が適していることが判明した。更に、上記検討で活用した市販の Pt/C 触媒 ではなく、研究室で独自に開発したポリシラン修飾型パラジウム/活性炭ーリン酸カルシ ウム複合担体担持触媒が最適であることも併せて究明した。上記の3段階の水素化変換の 後、得られた中間体 D のスルホンアミド部位の保護基を均一系フロー条件で脱保護するこ とにより、タムスロシンを4段階収率 72%、0.2 [g/h]で得られた<sup>1)</sup>。



図 3.2.1.1-63 タムスロシン前駆体の連結・連続合成およびタムスロシンのフロー合成

タムスロシンに続き、農薬メタラキシルの連結・連続合成を検討した。メタラキシルは アシルアラニン構造を持つ殺菌剤農薬で、2,6-ジメチルアニリンを原料に、アルキル化とア シル化(アミド化)を連続的に実施することにより合成可能である。アルキル化はこれま でに検討してきた還元的手法の適用を念頭に置き研究を開始したが、アルキル化剤に相当 するカルボニル化合物はピルビン酸エステル A であり、ケト基に隣接するエステル基の存 在により水素化に対して活性化されている基質である。従って、ケト基の水素化が競合と して進行するため、硫黄被毒により活性を抑制された白金触媒(Pt/s-C)が最適であると判 明した。硫黄被毒型白金触媒 Pt/s-C を用い、SVmol = 10 [h<sup>-1</sup>]条件で実施した 2,6-ジメチル アニリンのピルビン酸メチルエステルによるアルキル化の長時間実験結果を、図 3.2.1.1-64

に示す。下横軸はリアクター内の白金に対して供給された 2,6-ジメチルアニリンの総量と し、上横軸に実際の操作時間を配して中間体 B の収率をプロットした。実験継続時間は 80 時間超であるが、下横軸は白金のターンオーバーに相当し、約 800 を経過しても活性が損 なわれないことを示す。本系に関してもプロジェクト基準に準ずる十分な持続性を確保で きている。



図 3.2.1.1-64 メタラキシル連結合成のためのフロー還元的 N-アルキル化

次に、得られた N-置換アニリン B のアミド化を検討した。当初様々な固体酸を用いる触 媒的アミド化法を検討したものの、何れも十分な収率を得るには至らず、本研究では均一 系ブレンステッド酸 Tf<sub>2</sub>NH (Tf:トリフルオロメタンスルホニル基)を用いることとした。 連結法によるメタラキシル合成は、図 3.2.1.1-65 に示すようなシステムを用いて実施した。 即ち、SVmol=3.0 [h<sup>-1</sup>]条件でのフロー還元的アルキル化により得られた B のトルエン溶液 に対し、対応する酸無水物の o-ジクロロベンゼン溶液と Tf<sub>2</sub>NH の DMF 溶液とを順次混合 し、セライトを充填して 140 [°C]に加熱したプラグフローリアクターを通過させた。出口 溶液の解析の結果、目的とするアミド化体、即ちメタラキシルを 2 段階収率 89%で得られ た。本条件適用時の STY は 0.63 [g/h dL]であった<sup>2)</sup>。



# 参考文献

1) H. Ishitani, Z. Yu, T. Ichitsuka, N. Koumura, S. Onozawa, K. Sato, S. Kobayashi, Adv. Synth. Catal., **364**, 18-23 (2021).

(c-2) アルコールからアミンへ(Hydrogen Borrowing 反応)
 非公開事項につき削除

(c-3) ニトリルからの選択的アミン合成

非公開事項につき削除

(c-4) ニトロ基のアミノ基への水素化反応

非公開事項につき一部削除

ニトロ化合物は水素化によりアミンに変換可能である為、炭素骨格へのニトロ基導入と 組み合わせることにより、含窒素化合物合成法として重要なツールと成り得る。東京大学 グループは以前から、独自に開発した担持貴金属触媒を用いたニトロアレーン、ニトロア ルカン類の連続フロー水素化を検討してきた<sup>1)</sup>。この過程で、担持貴金属の活性や安定性 を制御することが可能な担体系として、活性炭(AC) – リン酸カルシウム(CP)複合体を 見出した。この複合体(AC-CP)にパラジウムを担持し、更にジメチルポリシラン(DMPSi) で修飾した触媒 DMPSi-Pd/AC-CPは、当グループでこれまでに開発してきたパラジウム/ 骨炭(Bone Charcoal)触媒と比べて高活性であった(表 3.2.1.1-26, Entry 5 vs 6)。

$\frac{1}{R} = \frac{1}{245} \text{ mmol/h dL} = \frac{1}{5} \text{ the H or Toluene} = \frac{1}{R_2} = \frac{1}{30} \text{ catalyst}$							
Entry	<b>R</b> in Substrate	Catalyst	Conv. [%]	Yield of Amine [%]	Yield of NHOH [%]		
1	Н	Pd/C	>99	66	35		
2	Н	DMPSi-Pd/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	91	7	82		
3	Н	$DMPSi-Pd/SiO_2$	80	22	54		
4	Н	DMPSi-Pd/Bone Charcoal	>99	>99	<1		
5	OMe (@90 °C)	DMPSi-Pd/Bone Charcoal	74	60	<1		
6	OMe (@90 °C)	DMPSi-Pd/AC-CP	>99	91	1		

-l. = n

次に、この水素化変換法の適用範囲拡大に向け、分子内にニトロ基の他に還元されうる 官能基を含む基質を用い、ニトロ基選択的な水素化の可否を検討した。触媒はAC-CP 複合 体を担体として合成し、ジメチルポリシラン(DMPSi)を修飾剤とする前出の系を基本と した。表 3.2.1.1-26 で用いた 2-アリール置換ニトロエタン A をモデル基質として検討を重 ねた結果、活性金属種をパラジウムとした DMPSi-Pd/AC-CP の場合、芳香環上に置換され た Cl-、BnO-は、水素化条件でニトロ基と共にそれぞれ H-、HO-基へと水素化分解される。 一方、活性金属種を白金とした DMPSi-Pt/AC-CP を用いた場合、それらの官能基を保持し たままニトロ基がアミノ基へと高収率で水素化されることを明らかにした(図 3.2.1.1-80)。



図 3.2.1.1-80 官能基選択的な水素化触媒の開発

新たに見出した DMPSi-Pt/AC-CP 触媒のニトロ基選択的水素化能を活かし、GABA 作動 薬の1つで「ギャバロン(第一三共製薬)」等の商品が知られているバクロフェンの連結・ 連続フロー合成を行った。バクロフェンは、既に東京大学グループで連結・連続合成を達 成しているロリプラムと同様、β-置換-γ-アミノブタン酸構造を有する鎖状化合物である。 故に、ロリプラムと同様、アミノ基修飾シリカゲルによるクロロベンズアルデヒド B と、 ニトロメタンとの連続フローニトロオレフィン化を第1段階とし、高分子固定化キラルカ ルシウム触媒を用いるマロン酸ジメチル C の連続フロー不斉 1,4-付加反応を第2段階とし て、鍵中間体 D を得た。第3段階において、前記で開発した DMPSi-Pt/AC-CP を用いる連 続フローニトロ基選択的水素化を行った結果、B 由来のクロロ基を保持したまま狙い通り のニトロ基水素化が進行し、自発的な分子内アミド化を伴ってラクタム体 E が得られた。 この3段階連結・連続フロー反応は少なくとも 50時間以上活性低下なく進行し、バクロフ ェン前駆体を高収率、高エナンチオ選択的に得られた。得られた前駆体 E は、バッチでの 脱炭酸+加水分解を経て、バクロフェンへと誘導可能なことも併せて明らかにした(図 3.2.1.1-81)<sup>2)</sup>。



図 3.2.1.1-81 パクロフェンの連結・連続フロー合成

# 参考文献

1) Y. Saito, H. Ishitani, S. Kobayashi, Asian J. Org. Chem., 5, 1124-1127 (2016).

- 2) H. Ishitani, Y. Furiya, S. Kobayashi, Chem. Asian J., 15, 1688-1691 (2020).
- (c-5) ニトロ基のヒドロキシアミンへの水素化反応 非公開事項につき削除
- (c-6)アミド(エステル)の水素化反応
   非公開事項につき削除

### (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<sup>1,2)</sup>。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) に対し、それぞれ 5%の Pd を含浸法で担持させた不均一系触媒を調製し(図 3.2.1.1-96)、 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結果、特異的な触媒活性を 示すことが明らかになった(図 3.2.1.1-96)。



5% Pd/CLP 5% Pd/CLM

substrate		substrate	catalyst H₂ (balloon) MeOH		product
Cá	ta	lyst activity	Reducible functioalities		
		Pd/C Pd/HP20 Pd/CM	R-O-TES Benzyl alcohol Aliphatic-O-Bn		
	Pd/WA30 Pd/AM		Epoxide		Pd/CLM
		Pd/CR	Aromatic-O-Bn	Aliphatic-O- Aliphatic-A	CO <sub>2</sub> Bn <i>I-</i> Cbz
			Ar-Cl	RCOF Aromatic- <i>N</i> Aromatic-O-	Pd/CLP ₹ √-Cbz CO₂Bn
	Pd/Fib			R-NO <sub>2</sub>	2
		Pd/MS3A Pd/BN		Alken	e
		Pd/PEI			
		Pd/BN+pyr	idine	Alkyne	e

図 3.2.1.1-95 Pd/CLP と Pd/CLM の写真

図 3.2.1.1-96 Pd/CLP と Pd/CLM の接触還元活性

特に 5%Pd/CML は多孔性であり、連続フロー反応の触媒として適している。基質メタノ ール溶液を水素ガスと共に 50 ℃程度に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 3.2.1.1-97)<sup>3)</sup>。ジフェニルアセチ レンのC-C三重結合の水素化では、定量的な収率で 72 時間の連続運転にも成功した。



図 3.2.1.1-97 基質適用性

### Pd/シリコンカーバイト(Pd/SiC)触媒の検討

SiC に Pd を担持した新しい触媒(3% Pd/SiC)を含浸法で調製した。アルキン誘導体の メタノール溶液に 0.15 M の DETA を溶解し、常温の触媒カートリッジに送液した結果、2 置換アルキンは、過還元がほとんどなく、選択的にアルケンへ変換された。1 置換アルキ ンの場合、12~24%の範囲で過還元が併発した(図 3.2.1.1-98)。現在、3%Pd/SiC の触媒活 性を更に制御する為、3% Pd/SiC に DETA を担持させた触媒 3%Pd/SiC(DETA)]を新たに 調製し、ジフェニルアセチレンを基質として連続運転を検討している。少なくとも 24 時間 までは 99%の選択性(収率)で部分還元が進行し、対応するスチルベンがほぼ定量的に得ら れた<sup>4</sup>。



図 3.2.1.1-98 Pd/SiC を使用した連続フロー式部分水素化反応

3%Pd/SiC と 3%Pd/SiC(DETA)の長時間連続フロー式部分水素化反応における選択性と 触媒活性との比較の結果、3%Pd/SiC(DETA)充填カートリッジを用いることにより、DETA を添加することなく、24 時間連続送液後に 90%以上の選択性を保持していることが明らかになった(図 3.2.1.1-99)。しかし、3%Pd/SiC 充填カートリッジに基質アルキンと DETAの MeOH 溶液を送液した場合、過剰量の DETA が触媒毒となり活性が低下し、経時的な変換率の低下が認められた。



# 連続運転検討

#### Pd/シリカモノリス触媒の検討

シリカモノリスに Pd を<u>含浸法と超臨界法</u>でそれぞれ担持し、5%Pd/SM(含浸金属担持法)と0.25%Pd/SM(sc)(超臨界担持法;sc)を新たに調製した。それぞれの触媒をバッチ法でスクリーニングした結果、特徴的な接触還元触媒活性を示した(図 3.2.1.1-100)。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、使用金属量を大幅に削減可能なことが示された。



#### 図 3.2.1.1-100 Pd/SM と Pd/SM(sc)の接触還元活性

尚、還元性官能基を持った基質をメタノールに溶解し、14 bar の水素ガスと共に 5% Pd/SM を充填した触媒カートリッジに送液することにより、85~99%の収率で対応する接触還元生成物がワンパスで生成し、72時間以上連続運転可能であることも実証された(図 3.2.1.1-101) <sup>5)</sup>。



図 3.2.1.1-101 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).

4) T. Yamada, H. Yamamoto, K. Kawai, K. Park, N. Aono and H. Sajiki, Catalysts, 12, 1253 (2022).

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).

(c-8) アミンの選択的アルキル化反応

非公開事項につき削除

(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

### 芳香族ニトロ化反応

酸触媒反応の拡張のに向け、東京大学グループでは無機系固体酸による連続フロー反応 の展開に取り組んだ。まず、基本的かつ重要な酸触媒的親電子置換反応である芳香族ニト ロ化反応を検討した。芳香族ニトロ化反応は、含窒素芳香族化合物合成の起点として極め

て重要な反応であるものの、典型的には混酸を用いて行われる危険性と、多廃棄物が問題 視される反応である。硫酸代替として固体酸を用い、且つ連続フロー系で反応が実施可能 であれば、その価値は高い。本系は強酸条件の反応につき、使用可能な固体酸には、ある 程度の制限があり、金属酸化物ベースの固体酸の利用が有望と予想できる。文献的にも種々 の金属酸化物、修飾型金属酸化物固体酸による芳香族ニトロ化が検討されているが、モリ ブデン酸化物修飾型の金属酸化物、特にチタンージルコニウム複合酸化物 (Mo(VI)/TiO<sub>2</sub>-ZrO<sub>2</sub>)が高いポテンシャルを有していることを確認した。この触媒系によるニトロ化は文 献既知であるが、フロー化条件を最適化し、WHSV=1.0 [h<sup>-1</sup>]で 90%超の収率が実現可能な システムの開発に至った。このフロー条件では 10 時間程度の連続実験が可能だが、時間生 産性の向上に必要な触媒の改良に取り組み、十分な複合条件と高い結晶化度を有する担体

(TiO<sub>2</sub>-ZrO<sub>2</sub> 複合酸化物)を用いる新規触媒系を開発した。この改良触媒を用いることにより、初期検討条件の約4倍の操作 WHSV 条件においても高い収率で生成物が生じた(図 3.2.1.1-103)。図中の●が、初期条件(文献既知の触媒使用)で実施した場合の収率変化であり、それ以外のプロットは新たに最適化した担体を用いた場合の結果である。プロットの色の違いは担体合成時の焼成温度の違いを示す。WHSV = 3~4 [h<sup>-1</sup>]での収率に注目し、700 或いは 800[°C]で高温焼成した担体を用いることにより、大きく収率が改善したことが分かる。初期検討触媒では酸化チタンが優先的に結晶化する一方、新しい触媒調製条件では 複合酸化物相が十分に形成されることや、高温焼成により複合酸化物の結晶化度が向上すること等も明らかにした。本触媒を用い、WHSV = 4.0 [h<sup>-1</sup>]で12時間超の連続実験を行った際の結果を図 3.2.1.1-104 に示す。初期収率から大きな低下を伴うことなく、ニトロ化生成物が得られた。この実験における触媒 Mo(VI)/TiO<sub>2</sub>-ZrO<sub>2</sub>使用量は 1.0 [g]であることから、 12時間で合成可能なニトロトルエン量は、>60 [g]である<sup>1</sup>。





図 3.2.1.1-104 フロー芳香族ニトロ化反応・長時間実験

# 参考文献

1) H. Ishitani, M. Sasaya, S. Kobayashi, ACS Sustainable Chem. Eng., 11, 5826-5833 (2023).

### 脱水的アミド化反応

ニトロ化研究で見出した VI 族元素修飾型複合金属酸化物固体酸を脱水的アミド化に応 用した。アミド化は従来、予め活性化されたカルボン酸誘導体の使用、或いは反応系内で 発生させた活性中間体の使用によって実施されてきた重要な炭素-窒素結合生成反応であ り、触媒法への変換は特にバルクアミド製品製造にて重要な手法に成り得る。本研究では、 脂肪族カルボン酸 A とアルキルアミン B との脱水縮合を例に触媒系を探索した結果、ニト ロ化で用いた TiO<sub>2</sub>-ZrO<sub>2</sub> 複合酸化物ではなく、SnO<sub>2</sub>-ZrO<sub>2</sub> 複合酸化物が最適であった。更に 反応条件を探索した結果、WHSV = 7.6 x 10<sup>-3</sup> [h<sup>-1</sup>] 条件で>80%収率が 100 時間以上持続す

ることを明らかにした(図 3.2.1.1-105, ●)。また、表 3.2.1.1-27 に示すように、使用溶液濃 度やリアクターサイズを検討することにより、STY を最大 1.01 [g/h dL]にまで向上させる ことができた。本系を用い、様々なアミドの合成や、界面活性剤として利用されるジェタ ノールアミド、エンプラ、ハイパーエンプラ原料として重要な環状イミド等も合成可能な ことを明らかにした(図 3.2.1.1-106)<sup>1</sup>。



図 3.2.1.1-105 フロー脱水的アミド化反応・反応条件探索

Entry	Column	Conc. of <b>B</b>	WHSV	Av. Yield	STY
	[mL]	[M]	[x 10 <sup>-3</sup> h <sup>-1</sup> ]	[%]	[g/h dL]
1	23.6	0.1	7.6	82	0.15
2	23.6	0.2	15.3	84	0.31
3	23.6	0.4	30.5	86	0.62
4	15.7	0.1	7.6	80	0.21
5	7.9	0.1	7.6	55	0.28
6	15.7	0.4	30.5	94	1.01

表 3.2.1.1-27 フロー脱水的アミド化反応・反応条件探索



# 参考文献

1) H. Ishitani, K. Takeno, M. Sasaya, S. Kobayashi, Catal. Sci. Technol., 13, 5536 (2023).

(d-2) アミノ酸からのオリゴペプチド合成

N 末端が Fmoc 基で保護されたアミノ酸のペンタフルオロフェニルエステルは、ペプチ ド結合形成反応にて効率の良い求電子試薬として働き、ほぼ同当量のアミノ酸エステルと 短時間攪拌することだけで反応が完結する。また、DBU ポリマーを充填したカートリッジ に Fmoc を有するペプチド溶液を送液することにより、効率良く脱保護反応が進行するこ とも明らかにしていた為、フロー式連続ペプチド合成を検討し、対応するテトラペプチド が高収率で得られることを確認した(図 3.2.1.1-107)。



図 3.2.1.1-107 ペンタフルオロフェニルエステルを使用した連続ペプチド合成

非公開事項につき一部削除

#### (d-3) カルボン酸からのエステル合成

ポリスチレンジビニルベンゼンモノリス (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ことにより、鈴木-宮浦反 応、ヘック反応そして薗頭反応を効率的に触媒する。加えて、Pd を担持していない CM が、 トルエン中カルボン酸のエステル化やチオエステル化反応の効率的な触媒として機能する。

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カチオンモノリスに充填した触媒カートリッジに 90 ℃で送液することにより、ワンパスでほぼ定量的にエステル化されることも明らかに なった。72 時間以上の連続運転が可能であることを実証した(図 3.2.1.1-114)<sup>1)</sup>。



図 3.2.1.1-114 Monolith-SO<sub>3</sub>H 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, Bull. Chem. Soc. Jpn., **94**, 2702–2710 (2021).

### (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。従って、その合成方法は 多岐にわたり開発されている。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、一旦カルボン 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一般的であり、 工業的に確立された方法である。しかし、上記の方法では、カルボジイミド縮合剤からの 尿素誘導体や酸クロリドからの塩化物体が、(理論的に)基質と当量副生する為、それらの 処理に莫大なエネルギーが必要となる。そこで、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、反応性が低く、そもそも基質が酸ー塩基の関係性にある為、非常に難しい。 一方でエステルは、反応性の高い官能基であり、カルボン酸から容易に誘導可能である。 またエステルは、脂肪酸エステルのように天然物として得られ、カルボン酸と比べて扱い 易い為、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利用可能 である。エステルからの直接アミド化反応における従来法(全てバッチ法)は、均一系の 錯体触媒を用いるアミド化反応である <sup>1)</sup>。固体触媒を用いる反応として知られるニオブ酸 触媒を用いた例 <sup>2)</sup>は、反応終了まで 30 時間以上を要する反応である。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為に検証した。

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実施した。この反応では、理論上メタノールが副生する。故に、 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 ンを用いて 140[℃]に加熱した条件にて、様々な固体触媒を用いた結果、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)を示した。次に、このジルコニア触 媒をカラム(φ10 x 100[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。 触媒スクリーニングと同様、カラム温度を 140[℃]に固定してフロー反応を行った結果、転 化率 86%で目的物を収率 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 件における同様の実験では、(予想に反し)転化率・収率共に使用時と同一の結果を示した。 即ち、バッチ法では脱メタノール剤が転化率および収率の向上に寄与する一方、フロー反 応では脱メタノール剤は不要と判明した。以後、転化率および収率の向上を目指し、カラ ムにジルコニア触媒のみを充填の上、種々検討した。ジルコニア触媒カラム(6[g]、カラム サイズ:  $\phi$  10×100[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[℃]の条件で反応させた結果、転化率ほぼ 100%、収率 98%となり、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 立した (図 3.2.1.1-115)。

基質一般性の検証に向け、手始めに種々の安息香酸メチル誘導体や複素環を含む基質等、 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のみ収 率 40%であり、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 を検証した。1 級アミン類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 級アミンは反応性が低く、高くても収率 25%程度に 留まる結果となった。収率向上には、触媒探索が必要である。また、このフロー反応を用 いた結果、モクロベミド(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)を 高収率(86%)で得た。結果の一部を図 3.2.1.1-115 に示す。



図 3.2.1.1-115 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為、長時間実験を行った。ジルコニア触媒(6[g]) をカラム(φ10x100[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<sup>-1</sup>]で流し、温度 160[℃]の条件で反応を行った。図 3.2.1.1-116 へ示すように、流し始めて 9 時間で収率 99%に達し、140 時間後にて転化率 96%およ び収率 94%を維持していたことから、フロー反応として十分な耐久性を備えていることが 判明した。



図 3.2.1.1-116 直接アミド化フロー反応の長時間実験

以上から、エステルを原料としたフロー法を用いる直接アミド化反応を確立した。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 応用可能である。

### 参考文献

R. M. De Figueiredo, J. S. Suppo, J. M. Campagne, Chem. Rev., **116**, 12029-12122 (2016).
 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

ニトリル基は、カルボン酸やその誘導体と等価な官能基である。電気陰性度が高い為、 色素材料といった可視光吸収を特徴とする機能性化学品などの有機材料に導入される。ま た、ニトリル基を起点として、カルボン酸やアミド、アミンなどの官能基へ容易に変換可 能なビルディングブロックとしても活用される。アクリロニトリルのような共役ニトリル は、専らニトリルポリマーの原料となるなど、機能性化学品には欠かせない官能基である。 従って、フロー法によるニトリル合成が可能となることにより、フローによる機能性化学 品の精密合成の幅は広がる。

ニトリルの工業的合成には、アルキルハライドとシアン化物との置換反応や、ハロゲン 化アリールとシアン化銅との反応が用いられている。しかし、これらの反応は毒性の強い 試薬を用いることに加え、ハロゲン由来の副生成物を与えることから、フロー精密合成に は馴染まない。その一方で、昨今、パラジウム触媒を用いた第一級アミドの脱水反応が報 告されている。<sup>1)</sup> この反応では、溶媒兼脱水剤としてアセトニトリル(MeCN)を用い、原料 アミドと MeCN 間で水交換反応が進行することにより、アミドはニトリルに、MeCN はア セトアミドへと変換される。しかし、高価な貴金属であるパラジウムを用いることに加え、 生成物中への残留金属も懸念される。故に、パラジウムに代わる安価で入手容易な固体触 媒による水交換反応を介したニトリル合成法の開発を目指した。

まず、バッチ法で固体の酸化金属種のスクリーニングを行った(表 3.2.1.1-28)。ベンズア ミドの MeCN 溶液に触媒を加え、2 時間 100[℃]で加熱攪拌した。チタンをはじめとする 様々な酸化金属種を検討したが、目的のベンゾニトリルは得られなかった(entries 1-7)。一 方、酸化セリウム(CeO<sub>2</sub>)を触媒としたケースでは、中程度反応が進行した(entry 8)。次に、 均一系のセリウム種を検討したが、何れも反応が進行しなかった為(entries 9-11)、本反応は CeO<sub>2</sub>特異的に進行するものと考えられる。反応時間を 24 時間に延長すると収率は 71%ま で向上したが、これ以上時間を延長しても収率の向上は望めなかった(entry 12)。尚、この 時の TON は 0.84 である。

		C J	catalys	t (100 [mg])		N	
		Ph 1.0 [i	NH2MeCmmol]100	N (3 [mL]) [°C], time	Ph-0		
entry	catalyst	time [h]	yield [%]	entry	catalyst	time [h]	yield [%]
1	TiO <sub>2</sub>	2	1	7	$Sm_2O_3$	2	0
2	$Al_2O_3$	2	3	8	$CeO_2$	2	23
3	$MoO_2$	2	2	9	Ce(OH) <sub>4</sub>	2	3
4	$ZrO_2$	2	2	10	CeCl <sub>3</sub>	2	2
5	$V_2O_5$	2	1	11	Ce(OAc) <sub>3</sub>	2	0
6	$Nd_2O_3$	2	0	12	CeO <sub>2</sub>	24	71

表 3.2.1.1-28 酸化金属触媒のスクリーニング

次に、フロー法での検討を実施した(図 3.2.1.1-117)。CeO<sub>2</sub>とセライトを事前に混合し、 内径 10 [mm]、長さ 100 [mm]のカラムに充填の上、100[℃]に加熱後、ベンズアミドの MeCN 溶液(0.1 [M])を 0.1 [mL/min]で送液した結果、目的のベンゾニトリルを収率 90%以上で 24 時間連続合成可能なことを確認した。24 時間後の TON は 2.37 であり、バッチ法の 0.84 と 比べて格段に向上している。バッチ法では原料や生成物が反応場に滞留する為、触媒の活 性点が覆われる際、活性が経時的に低下する。一方、フロー法ではこれらが常に流通して いる為、高い活性を維持可能と考察した。



図 3.2.1.1-117 酸化セリウムを用いたフロー式アミドの脱水反応

更に、本反応の基質一般性を検討した(図 3.2.1.1-118)。芳香族アミドの芳香環上の電子密 度や置換位置に関わらず、反応は良好に進行する。特に、4 位にアミノ基を有する芳香族 アミドにも適用可能である。また、ピリジン環やナフタレンを有するケースにおいても効 率良く脱水可能である。加えて、脂肪族アミドやピペリジン環、プロリンアミド誘導体に も適用可能な上、医薬品であるアテノロールのアミド選択的に変換可能である。一方で、 本反応の適用制限として、水酸基やカルボキシル基、またはアミドα位に塩基性官能基を 有する場合、適用不可能である。



以下、推定反応機構を記載する(図 3.2.1.1-119)。酸化セリウムは、酸素原子が一部欠落し た格子欠陥サイトを有することがある。アミドやニトリルの変換反応は、この格子欠陥サ イトが反応点になっていると考察されている<sup>2)</sup>。格子欠陥を持つ CeO<sub>2</sub>(A)にアミド(1)が接 近し、中間体 B を経由の後、吸着した中間体 C となる。C のブレンステッド酸部位に MeCN が配位の後、水の交換が進行し、ニトリル(2)を放出する。水和された MeCN はアセトアミ ド(3)へ変換後に放出されることにより、A が再生する。また、C から先に1の脱水が進行 の後、水分子が吸着した中間体 F を経由し、MeCN の水和が進行することも考えられるが、 これはマイナーな経路と捉えている。基質一般性の水酸基やカルボキシル基が共存する化 合物は格子欠陥サイトを塞いでしまい、またアミドα位に塩基性官能基を持つ場合、MeCN の配位を阻害してしまうことが原因と考察した。



図 3.2.1.1-119 推定反応機構

以上、固体の酸化セリウムを触媒とした第一級アミドの脱水によるニトリルの連続合成 法を開発した。溶媒兼脱水剤として MeCN を用いることにより、効率良く反応は進行する。 幅広い基質一般性を有し、酸化セリウムの持つ酸素原子欠陥サイトが反応点であると考察 した。以上の内容で Adv. Synth. Catal.誌(2023, 365, 1618.)に投稿した。

### 参考文献

- 1) S. I. Maffioli, E. Marzorati, A. Marazzi, Org. Lett., 7, 5237-5239 (2005).
- 2) M. Tamura, A. Satsuma, K. Shimizu, Catal. Sci. Technol., 3, 1386-1393 (2013).
- (d-6) ニトリルからアミドへの変換反応 非公開事項につき削除
- (d-7) アルデヒドからのエステル合成 非公開事項につき削除
- (e) クロスカップリング反応
- (e-1) ビアリール化合物の合成反応

# 担持型 Pd 触媒での検討

本プロジェクトでは、芳香族ヨウ素、臭素あるいはトリフラートの、10%Pd/C 触媒的鈴木-宮浦反応を確立している<sup>1,2)</sup>。この反応では、リガンドフリーで含水アルコール中室温下にて進行する 10%Pd/C を回収ならびに再利用可能だが、芳香族塩素化合物への適用は困難である。他方、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ことで触媒活性が向上し、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(図 3.2.1.1-126、これまでの研究成果)<sup>3)</sup>。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可能とする。



図 3.2.1.1-126 Pd/WA30 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一宮浦 反応

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。芳香族ヨウ素や臭素化合物のカップリングは KOH または NaOH を塩基としたジオキサン:H<sub>2</sub>O(3:1) 溶液で送液し、芳香族塩素化合物のカップリングは TBAF を塩基とした THF 溶液で送液することにより、効率良く 80-99%収率でカップリング誘導体が得られた。加えて、72 時間の連続運転にも成功した(図 3.2.1.1-127)<sup>4</sup>。



図 3.2.1.1-127 Pd/WA30 触媒を使用した連続フロー式鈴木宮浦反応

非公開事項につき一部削除

# 参考文献

1) 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).
2) Y. Kitamura, S. Sako, T. Udzu, A. Tsutsui, T. Maegawa, Y. Monguchi and H. Sajiki, Chem.

Commun., 5069-5071 (2007).

3) T. Ichikawa, M. Netsu, M. Mizuno, T. Mizusaki, Y. Takagi, Y. Sawama, Y. Monguchi and H. Sajiki, Adv. Synth. Catal., **359**, 2269–2279 (2017).

4) 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、医薬中間体や農薬、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上、共生成物であるハロゲン化物塩 の除去に手間を要し、環境負荷も大きいといったデメリットを有する(図 3.2.1.1-134)。



図 3.2.1.1-134 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、安価で容易に入手可能なシクロヘ キサノン類を原料とす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 ことにより、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可能な上、他のフ ロー反応との連結にも適している。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。

本プロジェクトに先駆けて、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 密合成を開発した<sup>1)</sup>。触媒として Pd(OH)<sub>2</sub>/C を用い、水素捕捉剤としてスチレンを添加す ることにより、高い生成物選択性と官能基許容性に基づくアリールアミンの連続合成を見 出した。本プロジェクトでは、この成果を基盤とし、更に入手性の高いシクロへキサノン を原料とする脱水型アミノ化反応への展開を通じて、より汎用性の高いフロー精密合成の 開発を目指す。


図 3.2.1.1-135 アリールアミン合成のためのフロー反応装置



図 3.2.1.1-135 に示したフロー反応装置を用い、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とし、反応条件の最適化 を行った。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により、医薬中間 体や農薬として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)を合成可能である。本装置にて、2 つの原料溶液は、T 字ミキサーで混合されて予 熱管で所定の温度まで昇温後、Pd(OH)<sub>2</sub>/C 触媒が充填されたカラム ( $\phi$ 5×50[mm])で連続 的に処理される。出口で回収した反応液の分析を通じて反応を評価した結果、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)を収率 61%で得た。また、生成物の光 学純度は、極めて高い 99[% ee]を示し、本反応が立体保持型で進行すると判明した。反応 条件の最適化に向け、カラム型反応器における滞留時間が収率と光学純度に与える影響を 調査した。図 3.2.1.1-136 へ示すように、触媒カラムにおける滞留時間の延長により収率が 大幅に向上する一方、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 ( $\phi$ 10×50[mm])にて、目的物の収率 94%、光学純度 98[% ee]といった高い反応成績が 得られ、これを最適条件とした。

表 3.2.1.1-30 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課題となっていた。また、 本反応をフロー法に代えてバッチ法で実施した結果、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、反応器内における基質/触媒

3.2 - 71

の高いフロー法は、僅か数分間で目的の反応を完結し、結果的に副反応(ラセミ化)を最 小限に抑制可能と判断する。

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

表 3.2.1.1-30 本成果と従来技術との比較



図 3.2.1.1-137 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証し、検証結果を図 3.2.1.1-137 に示す。本反応は、収率 90%以上を維持した状態で 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]で合成した。このとき、触媒回転数 TON が 423 (触媒回転頻度 TOF =  $5.9[h^{-1}]$ )、空間時間収率 STY は 74.1[g L<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>] といった高い値を示した。また、ICP-AES 分析の結果より、生成物における Pd 混入量は検出限界値以下であり、触媒カラムからの Pd のリーチングが僅少であることを確認した。

続いて、反応の基質一般性を検証した。本手法は高い官能基許容性を示し、多様な N-ア リールアミノ酸エステルの合成に至った(全 21 例)。代表的な例を図 3.2.1.1-138 に示す。 まず、アミノ酸エステルに関し、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の合成に至った。特に、従来技術にて保護基 の導入が必要な官能基を有するチロシンなどの基質に対し、本手法では保護基を必要とす ることなく直接的に目的物へと変換可能である。更に、副反応(ラセミ化)が特に生じや すいプロリンやフェニルグリシンなどの基質に対し、本手法は副反応を抑制しつつ目的物 を合成可能である。続いて、シクロへキサノンについては、6 種類の置換シクロへキサノ ンを用いて検証し、全ての基質で良好な収率にて目的物を合成可能であることを確認した。

3.2 - 72

また、テトラロンやピペリドンを原料とすることにより、ナフチル基やピリジル基を有するアリールアミン合成に対しても展開可能と判明した(図 3.2.1.1-138)。



図 3.2.1.1-138 アリールアミンの合成例

本研究では、触媒的な脱水型アミノ化反応によるアリールアミンのフロー精密合成を開発した<sup>2)</sup>。フロー法の特徴を活かし、短時間で目的の変換反応を完結させることにより、従来技術では困難であった光学活性な *N*-アリールアミノ酸化合物の立体保持型合成に成功した。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な為、本プロジェクトで開発している他のフロー反応との連結を通じて、より多様なアリー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) アルケニルアリールの合成反応

溝呂木-ヘック反応は、医薬品や機能性材料の前駆体として有用なアルケニルアリール 骨格を構築する強力な C-C 結合形成法である。不均一系 Pd 触媒的にカップリングが進行 する例も報告されているが、Pd の漏出などが課題であり、長時間連続使用可能なフロー式 溝呂木-ヘック反応の開発が望まれている。

### 担持型 Pd 触媒での検討

本プロジェクト開始前の研究成果として、モノリス化したポリスチレンジビニルベンゼン(株式会社オルガノ)の芳香環上に4級アンモニウム塩を配置したアニオンモノリスを担体とし、Pdを担持した触媒(3.9%Pd/AM-NO<sub>3</sub>)や酸性残基であるスルホン酸を導入した触媒(5%Pd/CM)は、鈴木-宮浦反応、溝呂木-ヘック反応そして薗頭反応の効率的な触媒であることを報告済である(図 3.2.1.1-139)<sup>1)</sup>。



図 3.2.1.1-139 モノリス樹脂を担体とした Pd 触媒の開発

特に、これらの中で反応が進行しにくいヘック反応に着目し、連続フロー反応への適用 を検討している。現時点では、4 級アンモニウム塩のカウンターアニオンを塩化物イオン に変更した 3.4% Pd/AM-Cl を充填し、120 [℃]に加熱したカートリッジに対し、1-BuOH 溶 液に溶解した基質をトリイソプロピルアミンと共に送液する場合、84%収率でカップリン グ体が生成することを明らかにし(図 3.2.1.1-140)、更なる最適化検討を継続している。



図 3.2.1.1-140 3.4% Pd/AM-CIを使用した連続フロー式溝呂木-ヘック反応の開発

非公開事項につき一部削除

#### 参考文献

1) Y. Monguchi, F. Wakayama, S. Ueda, R. Ito, H. Takada, H. Inoue, A. Nakamura, Y. Sawama and H. Sajiki, RSC Adv. 7, 1833–1840 (2017).

(e-4) アリールエーテル化合物の合成反応

芳香族エーテルは、天然物骨格にしばしば見られ、医薬品・生理活性物質として重要で ある上、電子材料や機能性プラスチックの骨格にも見られる合成上重要な化合物群である。 この内、アルキル-アリールエーテルは、対応するフェノキシドを用いた Williamson エーテ ル合成によって容易に合成可能である。一方、酸素原子の両側が芳香環となるビアリール エーテルは、ハロゲン化アリール(または対応する脱離容易な置換基を持つ芳香族化合物) とフェノール類の遷移金属触媒によるカップリング反応が一般的である。高価な遷移金属 触媒が必要であることに加え、当量以上の塩基が必要となる反応形式につき、環境負荷の 高い合成法である

本プロジェクトでは、シクロヘキサノンとアミンからイミンを経由し、パラジウム触媒 による脱水素反応を通じて、アリールアミンを合成可能なことを報告済である<sup>1)</sup>。この合 成に基づく本研究では、アリールエノールエーテルの脱水素により、ジアリールエーテル

3.2 - 74

を合成可能と考えた。即ち、フェノール類由来のハロゲンや、塩基を使用しない効率的な アリールエノールエーテルの合成法の開発を通じて、ジアリールエーテルが合成可能と考 えた(図 3.2.1.1-142)。



図 3.2.1.1-142 フェノールを出発原料としたエノールエーテル合成および ジアリールエーテル合成

まず、ルイス酸性金属種を検討した(表 3.2.1.1-31)。最初に 2-ナフトールと金属触媒をト ルエン中に加えて加熱還流した。次に、シクロヘキサノンジメチルケタールを、シリンジ ポンプを用いて 3 時間かけて添加した。その後、16 時間加熱還流した。この時、Dean-Stark 装置にモレキュラーシーブスを充填し、脱離するメタノールをトラップした。様々な金属 種を検討した結果、アルミ触媒が良好な反応性を示すことが分かった(entry 1)。ガリウム触 媒では原料は消費されるものの、収率も中程度であった(entry 5)。その他のルイス酸性金属 触媒では、アルミより高活性のものはなかった。



更に、アルミ触媒を用いて条件の精査を行った(表 3.2.1.1-32)。アルミ触媒とフェノール

類を共存させることにより、アルミニウムフェノキシドになることが知られている。そこ で、本反応の真の活性種はアルミニウムフェノキシドであると仮定し、これを形成しやす い AlMe<sub>3</sub>を用いて検証した。検証の結果、Al(OEt)<sub>3</sub>と同等の結果を示し、61%の収率で目 的物を得た(entry 1)。AlMe<sub>3</sub>の触媒を減量することによって収率は向上し、1 [mol%]の使用 で収率 71%を示した(entry 3)。また、シクロヘキサノンジメチルケタールを 2 等量に増量 することによって 74%まで向上した(entry 4)。この時、Al(OEt)<sub>3</sub>に変更するケースでは、収 率は大幅に低下する(entry 5)。加えて、50 [mmol]にスケールアップするケースでは、収率 は 91%まで向上し、これは反応中にコンタミする水の影響があることを示唆している。実 験の都合上、10 [mmol]スケールを選択して実施していくことにした。最後に、シリンジポ ンプを用いてジメチルケタールを添加していたが、それをせずに一気に添加するケースで は収率は向上し、目的のエノールエーテルを 86%で得られた(entry 7)。これらの条件を用 いて基質一般性を検討する方針を執る。



entry	catalyst	condition	conv. [%]	yield [%]
1	AlMe <sub>3</sub> 10 [mol%]	-	74	61
2	AlMe <sub>3</sub> 5 [mol%]	-	74	61
3	AlMe <sub>3</sub> 1 [mol%]	-	83	71
4	AlMe <sub>3</sub> 1 [mol%]	ketal 2 [eq.]	92	74
5	Al(OEt)3 1 [mol%]	ketal 2 [eq.]	62	45
6	AlMe <sub>3</sub> 1 [mol%]	ketal 2 [eq.], 50 [mmol] scale	93	91
7	AlMe <sub>3</sub> 1 [mol%]	ketal 2 [eq.], シリンジポンプ無し	93	86

フェノール類の基質一般性検討では、シクロヘキサノンジメチルケタールを原料に実施 した(図 3.2.1.1-143)。フェノールの芳香環上の置換位置は立体障害の影響を受け、オルト 位で最も収率が低下する。電子密度は大きな影響を受けることなく、電子密度が低いケー スにて、若干収率が低下する。その他、脂肪族アルコールも適用可能であり、アルキルエ ノールエーテルも本法で合成可能である。ケタール側の基質一般性では、2-ナフトールを 原料に検討した。アセトフェノン誘導体にも適用可能で、1,1-二置換エノールエーテルの合 成も可能である。その他脂肪族ケトン由来のケタールに適用可能であり、エステル共存時 においても反応は良好に進行する。



図 3.2.1.1-143 アリールエノールエーテル合成 基質一般性

次に、得られたシクロヘキセン環を有するエノールエーテルの酸化的芳香化検討を実施 した(図 3.2.1.1-144)。Condition A ではパラジウム炭素を触媒とし、水素アクセプターとし てスチレンを用い、キシレン中加熱攪拌によって反応が進行する。しかし、適用可能範囲 は限定的であり、フェノール側にエステル基が共存するケースでは反応性は低下し、シク ロヘキセン環側にエステル基が共存する場合、反応は全く進行しない。一方、Condition B では、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン(DDQ)を用いる場合、何れの化合物でも反 応は良好に進行し、目的物であるジアリールエーテルの合成に至った。



# 図 3.2.1.1-144 酸化的芳香化検討

以上、アルミ触媒を用い、フェノールとジメチルケタールからアリールエノールエーテ ルの効率的な合成法の確立に至った。得られたシクロヘキセン環を有するアリールエノー ルエーテルは、パラジウム炭素もしくは DDQ を用いることにより、対応するジアリール エーテルに効率良く変換可能である。上記の内容で Org. Biomol. Chem..誌(2023, 21, 8259.) に報告済である<sup>2)</sup>。

### 参考文献

1) T. Ichitsuka, I. Takahashi, N. Koumura, K. Sato, S. Kobayashi, S. Angew. Chem. Int. Ed., 59, 15891–15896 (2020).

2) K. Kobayashi, S. Komatsuzaki, S. Onozawa, K. Masuda, S. Kobayashi, Org. Biomol. Chem., 21, 8259 (2023).

(e-5) アルキニルアリールの合成反応

園頭カップリング反応は、sp 炭素上に芳香環が置換したアセチレンを合成する一般的な 手法だが、反応後銅や配位子を除去する必要がある。当研究グループは、銅や配位子を使 用しないパラジウム触媒的アルキニル化反応を報告済である<sup>1)</sup>。本プロジェクトでは、連 続フロー式反応への適用を検討した。バッチ条件下の検討により、10%Pd/Cを触媒として アセトニトリルと CPME の混合溶媒中、DABCO 共存下、芳香族ヨウ素化合物と末端アル キンのカップリング反応が効率的に進行し、これをフロー反応に適用して基質一般性を確 認した<sup>2)</sup>。しかし、反応が長時間に及ぶ場合、生じた塩がカートリッジ内に徐々に蓄積し、 目詰まりすることが分かった。この点は、DABCO のメタノール溶液を 10%Pd/C 充填カー トリッジに流通し、事前に触媒を活性化することで解決できた。収率が改善されると共に、 カートリッジ内の塩の蓄積も回避可能である(図 3.2.1.1-145)。本反応は、一般性が高く、 複素環を含む様々な基質のアルキニルアリール化反応に適用できる(図 3.2.1.1-146)<sup>3)</sup>。 DABCO による 10%Pd/C の活性化機構の解明を目指し、スペクトル分析を進めると同時に 長時間連続運転を検討している。



# 参考文献

1) S. Mori, T. Yanase, S. Aoyagi, Y. Monguchi, T. Maegawa, H. Sajiki *Chem. Eur. J.* 14, 6994–6999 (2008).

2) G. D. Kalita, T. Yamada, T. Ikawa and H. Sajiki, 論文準備中.

3) G. D. Kalita, T. Yamada, T. Ikawa and H. Sajiki, 論文準備中.

(e-6) MW を用いた分子内 C-H/C-H カップリング 非公開事項につき削除

#### 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、即 ち生産量増大に際し、反応器モジュール容積当たりの生産性が不変または向上する反応器 モジュール設計技術や、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、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 を打破可能な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は、連続 生産に適した反応系へ適用可能なことが必須である。

また、機能性化学品の連続精密生産プロセスでは、高い再現性で連続生産される生成物 の品質管理も重要である。そこで、触媒の劣化等に起因する生成物の組成変化などをモニ タリングし、温度や圧力、流速等の条件設定などを迅速に反映させる技術開発が必要であ る。

【中間目標と達成度】

### 表 3.2.1.2-1 研究開発項目① – Ⅱの中間目標と成果の概要

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。	少生産量市場向け反応器モジ ュールを用い、一相系反応お よび二相系反応を数種類試 み、小型反応器からのシーム レスなスケールアップを実現 している。またモニタリング 技術は、生成物や溶出金属の 測定に向けた分析方法の原理 技術を確立している。	ο	Ο

\*「〇」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)の設計は既に完了 しており、実際の製作や実証についても着々と進行中である。特に一相系反応器モジュー ルは 2023 年 4 月に上市しており、一般流通ルートで購入可能である。本プロジェクトの 最終年度までに少量生産用反応器モジュールの開発は完成予定であり、少量生産用反応器 モジュールを用い、反応の連結化を試みている。また、研究項目(4)のモニタリング技 術を予定通り令和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

ー相系反応器モジュール開発における重要事項は、固体触媒を充填する容器である反応 器の構造と、その反応器を搭載して温度を管理する恒温槽の設計、及び基質が溶解した液 体の流れを安定化させることである。この開発成果は、二相系反応モジュールや膜分離反 応用モジュールへ転用可能な為、全ての反応器モジュールに係る要素技術のベースとなる。 開発した反応器モジュールの特長は、分割温度調節対応のアルミブロック式恒温槽と、恒 温槽へ対する反応器の設置レイアウトである。温調ブロック内に反応器全体を完全に収め るべく配置し、反応器末端からの放熱を最小化することにより、温度低下を抑制可能とし た。加えて、予備加熱機構の搭載により、カラム内の温度分布を改善した。また、反応器 に対する積層フィルターの採用により、容器に充填する触媒や担体による目詰まりを軽減 可能となる。熱および流体の制御に関し、従来と比べて飛躍的に改善可能かつ高性能な反 応器モジュールの開発に至った。このことは、実際の一相系反応において実証済であり、 小型機からのシームレスな一次スケールアップも可能である。一相系反応器モジュールの 開発を完了し、当該一相系反応器モジュールは汎用装置として 2023 年 4 月より上市して いる。その基本仕様は、本プロジェクトで得られた研究成果を反映したものである。反応 器サイズとして内径 23、37、55 [mm] が設定可能な上、温調器は分割方式を用いて 100 [mm] 単位で温度を設定できる(最大長 500 [mm]まで対応可)。また、予備加熱機構を標 準装備とし、反応器に充填した触媒をフル活用可能な仕様である。更に、連結運用を想定 し、小型スリム化した設計となっている。

上記の通り、東京理化器械では、一相系反応器モジュールをベンチスケールカラム型フ ローリアクターHCR-1000型として上市している(図 3.2.1.2-1)。本研究で開発した仕様 をベースとし、フロー反応中の温度や圧力などの反応パラメーターの取得機能を搭載した。 同社で販売しているラボ機の 10~100 倍の流量で検討が可能となっている。また、個別ユ ーザー向けのカスタマイズに対応しており、生産スケール検討用のシステムとして最適で ある。



図 3.2.1.2-1 HCR-1000 型の仕様概要

同社では、nano tech 2023、ファーマラボ EXPO に、本機を展示した(図 3.2.1.2-2)。 医薬中間体メーカーをターゲットに営業展開を進めており、既に複数の引合及び納入実績 を獲得している。



図 3.2.1.2-2 展示会への出展およびカタログ掲載

### (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開発における重要事項は、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混合系に関する流体制御である。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用いる為、本項目では主に反応器に設置搭載可能な二相系 混合機構を設計する。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。また、反応連結化に関し、二相系反応、特 に水素化反応の連結化に係る重点的な検討が必要となり、本研究開発項目にて検討する。

### (a)二相系反応に用いる安価な汎用分散板の開発

2021 年度までの成果に関し、気体と液体の効率混合を目指して設計したマイクロミキ サ分散板を用い、ケイ皮酸エチルの水素化反応を試みた結果、3 当量の水素を用いた場合、 効率良く還元生成物が得られた。しかしながら、マイクロミキサ分散板が精密な構造であ る故、非常に高価であり、また水素量が未だに過剰といった課題を抱えていた。そこで、 安価で汎用性のある分散機構を新たに設計した。その設計方針としては、図 3.2.1.2-3 へ 示すように、①一相系反応器をベースに、アタッチメント(専用カラムエンド)で追加で きること、②液-液二相系および気-液二相系反応の何れにも共用できる構造であること、 ③マイクロミキサ分散板と比べて簡略化、最適化および低コストを実現できること、④導 入時に反応器径全体に二相の流体を分散できる構造であることとした。試作した分散板は、 図 3.2.1.2-3 へ示すように、気体と液体の出口を、同心円上に等間隔で交互に配置する構 造である。分散板は、カラムエンドの内側に設置して反応器に取り付ける。



図 3.2.1.2-3 汎用分散板の構造および設計方針

試作した分散板の一次評価として、分散板を装着した触媒カラムに溶媒のトルエンおよ び水素ガスを導入し、その内温の分布を測定した。装置概要と検証条件を図 3.2.1.2-4 に 示す。カラム内に SUS のワイヤカット粉を充填し、内温センサを所定の位置に取り付け (計6点)、恒温槽およびカラムを 30 [℃]に温調した。また、反応器上部にセットした予 備加熱器を 200 [℃]に設定し、流入するトルエンを予め 90 [℃]まで加熱しておく。手順 としては、まず水素ガスを流し、次いでトルエンを流入させ内部の温度変化を測定した。



図 3.2.1.2-4 試作した分散板の一次評価検証 (a)分散機構なしアタッチメント、(b)分散機構ありアタッチメント

分散機構なしのアタッチメントを使用した場合、図 3.2.1.2-5 へ示すように、液体の入 口直下(上部中心)の温度が 90 [℃]まで上昇したのに対し、カラム管上部周囲の温度上 昇は最大 84 [℃]となった。その差は液体導入開始直後で最大で 20 [℃]近くまでになり、 安定時においても約 6~7 [℃]となった。一方、分散機構ありアタッチメントを導入した 実験では、図 3.2.1.2-6 へ示すように、カラム上部の温度は 70 [℃] 程度であった。ま た、中心温度と周囲温度の差は最大でも 4 [℃]、安定時においては 2 [℃]以内に抑えられ ていることが分かり、液体がカラム周囲に分散されていることが確認できた。尚、カラム 上部温度が、分散機構なしに対して 20 [℃] 程度低い値を示しているが、分散板内部流路 での熱交換による影響と考えられる。



図 3.2.1.2-5 分散機構なしアタッチメントを用いたカラム内温度変化



図 3.2.1.2-6 分散機構ありアタッチメントを用いたカラム内温度変化

#### (b) 汎用分散板を用いた気-液二相系反応(水素化反応)の評価

ー次評価において良好な結果が得られた分散板を用いて、けい皮酸エチルの水素化反応 を試みた。前回の実験では、触媒に 5%パラジウム - 炭素(Pd/C)およびセライトを割り 材として用い、水素ガスを基質に対して 3 当量用いて実験を行った。今回は、水素導入量 を当量以下に減らし、分散機構の有無の差を比較する必要がある為、実験の再現性を担保 する目的で、触媒を PPD-100 (Pd/(PSi-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) - シリカゲル系に変更して実験を行っ た。少量生産用二相系反応器モジュールおよび今回作製した分散板を用いたケイ皮酸エチ ルのフロー水素化反応の条件を図 3.2.1.2-7 に示す。 Ф 37 х 300 [mm]サイズの触媒カラム に PPD-100/シリカゲルを一定量充填させた後、反応器に装填した。恒温槽の温度を 40 [℃]、背圧弁を 0.2 [MPa]に設定し、ケイ皮酸エチルの 0.25 [M]のトルエン溶液、水素ガ スをそれぞれ 16 [mL/min]、90 [mL/min]の流速にて触媒カラム内に流通させ、分散機構 の有無それぞれの場合にて、触媒カラム管前後の圧力モニタリングおよび生成物の収率の 変化を測定した。



図 3.2.1.2-7 分散板を用いたけい皮酸エチルのフロー水素化反応の検討



図 3.2.1.2-8 分散板有り無し条件下でのけい皮酸エチルの水素化反応の収率変化

その結果、分散板ありの条件における水素化反応の収率は、分散板なしの条件と比べて 一様に高いことが分かった。(図 3.2.1.2-8)また、触媒カラム管前後の圧力モニタリング の様子を比較した結果、図 3.2.1.2-9 へ示すように、分散板なしの条件ではカラム管出口 の圧力変動が激しく、未反応の水素ガスが排出していることが示唆された。一方、分散板 ありの条件ではカラム管出口の圧力変動がほとんど無く、出口からの排出ガスが無いこと から、導入した水素ガスが完全に消費されていることが分かった。以上より、高価なマイ クロミキサを使用することなく、今回開発した安価な汎用分散板を用いることにより、水 素ガスを余すことなく反応に消費することが分かった。



図 3.2.1.2-9 分散板有り無し条件下での水素化反応における触媒カラム管前後の圧力変化

#### (c) 液-液二相系反応(過酸化水素水を用いた酸化反応) でのスケールアップ検討

反応・新触媒開発で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<sup>1)</sup>の スケールアップを検討した。まず、比較データの取得に向け、実験室レベルでの小型機を 用いて実験した。シリカゲル(6.6 [g])で希釈したプラチナブラック(33 [mg])触媒を 充填したカラム(Φ10 x 100 [mm]サイズ)内に対し、ベンジルアルコールの0.13 [M]の ターシャリーアミルアルコール溶液と0.59 [M]過酸化水素水(約2%)を共に0.3 [mL/min]の流速で流通させて反応を行った。その結果、先の結果と同様に、転化率99% および収率86%で対応するベンズアルデヒドを得られた。このときの生産量は0.2 [g/h] であった。少量生産用反応器モジュールを用い、10 [g/h](小型機での結果の50倍)以 上の生産量を見据えた一次スケールアップの実現に向け、図3.2.1.2-10に示すような少量 生産用反応器モジュールを組み、可能な限り過酸化水素の分解を考慮しなくて良いシステ ムとした。即ち、予備加熱器を通すのは基質溶液のみとし、予備加熱器の出口から触媒カ ラム管の間の長さを可能な限り短くし、その間に過酸化水素水を丁字管で導入した。



図 3.2.1.2-10 少量生産用反応器モジュールを用いた過酸化水素水によるベンジルアルコー ルのフロー酸化反応

	CatSiO₂ /[g]	基質濃度 C1 [mol/L]	基質流速 FR1 [mL/min]	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 濃度 C2 [mol/L]	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 流速 FR2 [mL/min]	Cat. /FR1 [g min/mL]	Yield (Conv.)	Select -ivity	Prd. Rate [g/h]	STY [g/h/g <sub>cat.</sub> ]
小 型	0.033- 6.6	0.13	0.3	0.59 (2%)	0.3	0.11	86 (99)	87	0.2	6.1
1	0.8- 160	0.13	4.0	0.59 (2%)	4.0	0.2	83 (96)	86	2.8	3.5
2	0.7- 140	0.67	3.0	2.95 (10%)	3.0	0.175	81 (94)	87	10.4	14.9

表 3.2.1.2-2 過酸化水素水によるベンジルアルコールのフロー酸化反応データ

少量生産用反応器を用いた酸化反応の結果を表 3.2.1.2-2 に示す。小型機から少量生産 用反応器へのスケールアップは、触媒カラムとして 40~50 倍の体積スケールアップにな る為、単純に流速をそれぞれ 40~50 倍とした上で反応を行ったが、発熱量が多い上、熱 コントロールが難しく、流速を下げて反応を行った。表 3.2.1.2-2 のエントリー1 に示す ように、基質溶液および過酸化水素水の両方に対し、4.0 [mL/min]の流速で触媒カラムに 流通させて反応を行った結果、小型機の反応成績と同様に転化率 96%および収率 83%で 対応するベンズアルデヒドを得られた。しかし、生産量は 2.8 [g/h]程度で、目標として いた 10 [g/h]を達成できなかった。そこで、基質溶液および過酸化水素水の濃度を共に約 5 倍として反応を行った結果 (エントリー2)、選択率を下げることなく、ほぼ同等の転 化率および収率で生成物を得られ、更に 10.4 [g/h]の生産量を達成できた。また、3 時間 の連続運転においてもベンズアルデヒドの収率 80%以上を維持した。(図 3.2.1.2-11)



図 3.2.1.2-11 少量生産用反応器モジュールを用いたベンジルアルコールのフロー酸化反応 の経時変化

(d) 反応器内の熱・流体のシミュレーション

京都大学では、反応器モジュール内の温度変化を所定の範囲内に抑制可能とする反応器 設計法を提案している。これは、反応速度定数、反応エンタルピーおよび管径、触媒物性 からなる無次元数を用い、発熱速度と伝熱速度のバランスをとって温度変化を推定する手 法であり、その有効性を実測データから実証している。この手法を二相系反応器モジュー ルに適用の上で拡張を行った。酸化反応や水添反応などの二相系反応は、発熱量が大きく、 比熱が小さい故、温度変化が大きくなると予測できる。2相系の状態を体積平均を用いて 単純化することにより、一相系において提案した手法が適用可能であることをシミュレー ションと実験から明らかにした。これより一相系で提案した伝熱促進手法(フィンの設 置・反応速度均一化)も同様に、二相系にて有効である。尚,実験での温度変化は予測さ れた温度変化よりも小さく、安全設計に提案手法を用いることは問題無い。しかし、生産 性の面を考えた場合、可能な限り反応器サイズを大きくしたい。気液二相系では、対流伝 熱により伝熱が促進されると予想できるが、流動状態が非常に複雑となり、触媒充填層内 の挙動をシミュレーションすることは困難である。例えシミュレーション可能としても、 その妥当性を実証することは難しい。そこで、対流伝熱促進効果を考慮したモデルを用い て伝熱係数を再評価した。実験条件から計算したレノルズ数とプラントル数を用い、ヌッ セルト数を推算した。ヌッセルト数から算出した熱伝達率をモデルに適用することにより、 対流を考慮した温度変化を推定した。推定結果は実験値と±1 [K]の範囲で一致しており、 二相系にも適用可能な高精度の反応設計モデルを提案できた。

次に、流動状態を気体流量と気液比でマッピングし、気液が連続して流れる連続流 と、(気液がパルス状に流れる)パルス流とが反応特性に及ぼす影響を、ニトロアニソ ールの水添反応を用いて検討した。連続流とパルス流による差は小さく、気液比の増 加および気体流量の増加により、物質移動係数が増加することを明らかにした。この 原因は、液相が薄層化したためと考えられる。

#### (3) 反応分離用モジュールの開発

本研究開発では、(連続精密合成プロセスに適する)G-lab スケールの反応モジュール 向け反応分離用膜反応器を開発する。具体的には、、エステル化等の平衡反応にて、水や メタノール等の小分子を反応系中から除いた上、原料の反応率を従前の反応器の平衡転化 率を超える技術開発を推進する。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、それぞれ膜反応器を開発する。 また、東京理化器械で開発する G-lab 反応分離用モジュールへゼオライト膜を導入し、設 計にフィードバックする。

#### (a)反応分離用ゼオライト膜の開発

2023 年度は、主としてエステル交換反応用メタノール選択分離ゼオライト膜と、それ を用いた膜反応器を開発した。具体的には、フロー型反応器の物質収支を計算するシミュ レーションモデルの構築と、それを用いた感度解析を行い、膜反応器実験結果と比較した。 得られた結果から、フロー型膜反応器における反応器設計に重要なパラメータについて考 察した。

まず、反応速度定数と各分子の透過度をパラメータとして、それぞれが収率に与える影響についてシミュレーションした。シミュレーションの結果、膜反応器において到達可能な収率は、透過度の向上と共に増加した。高い水透過度を有する膜を用いることにより、 反応系内で生成した水やメタノールを迅速に除去可能と推察した。触媒反応の速度は、収率に非常に大きな影響を与えることが明らかとなった。特に、エステル交換では、反応速度の向上が課題であると分かった。この結果から、膜反応器の効率向上には、分離膜開発に加え、低温で高い活性を有する触媒開発も重要であることを示している。

構築した膜反応器を用い、酢酸メチルとイソプロピルアルコールによる酢酸イソプロピ ル合成と、酢酸メチルとイソブチルアルコールによる酢酸イソブチル合成を行った。分離 膜によってメタノールが選択的に除去される為、従来型反応器の平衡を超える収率が得ら れた。また、少なくとも連続 10 時間の反応にて、膜性能および触媒性能に変化は見られ なかった。本結果は、ゼオライト膜を用いたフロー型膜反応器が、エステル交換にて有効 であることを実験的に示している。この時、酢酸イソブチル収率はメタノール除去率で整 理可能であり、実験値と計算値が比較的良好に一致した。この結果は、フロー型膜反応器 によるエステル交換の収率向上には、生成するアルコールの除去率向上がカギであること を示している。

### (b) 反応分離用炭素膜の開発

反応分離用炭素膜の開発では、エステル化反応についてフロー型の膜反応器開発に取り 組んでおり、図 3.2.1.2-12 へ示すように、モデル反応として酢酸イソブチル合成反応を採 用し、循環型の膜反応器を用い、炭素膜の大型化を検討すると共に、触媒量・反応温度・ 供給流量等の反応条件を検討した。



図 3.2.1.2-12 検討した反応と反応条件および膜反応器の概要

◆ 分離膜の大型化の検討(フロー式@75[℃]:長尺,太芯膜150[本],触媒量:3[g])



図 3.2.1.2-13 炭素膜 150[本]での膜反応結果

まず、エステル化反応の収量増加に向け、副生成物である水の除去量を増加させる為、 炭素膜の大型化の検討として、膜本数を従来の 30 本から 150 本まで増加させた膜モジュ ールを試作の上で、膜反応試験を実施し、その結果を図 3.2.1.2-13 に示す。膜本数を 150 本とすることにより、30 本の場合と比べて高い転化率を得られたものの、脱水効率を示 す水の Flux が半分以下に低下した。即ち、膜の脱水性能が不十分であり、膜本数の増加 の割に転化率向上効果が小さいと分かった。そこで、反応溶液の供給流量を検討した結果、 図 3.2.1.2-14 へ示すように、供給流量を初期条件の 8 倍とした場合、転化率が 88%から 96%まで向上した。このとき、水の Flux も供給流量の増加と共に増加しており、膜の脱 水性能が向上したことにより、系内から効率良く水が除去され、転化率が向上すると分か った。



図 3.2.1.2-14 膜反応における供給流量の影響の検討結果

次に、触媒量を従来の3[g]から5[g]に増加させた結果を図3.2.1.2-15に示す。供給流量 8倍で比較した結果、最終的な転化率は変わらなかったが、初期の水のFluxは増加するこ とが分かった。加えて、供給流量を16倍まで増加させた結果、転化率が98%まで向上さ せることが可能となった。更に、図 3.2.1.2-16 へ示すように、反応温度を 80 [℃]に上昇 させるケースでは、転化率と脱水量が共に向上し、より早く反応が進行したことにより、 過去最大となる転化率 99%が得られた。このように、反応条件の最適化と膜の脱水性能 の向上により、より短時間で目的収量の達成が可能であることを明らかにした。





図 3.2.1.2-15 膜反応における供給流量と触媒量の影響の検討結果



◆ 反応温度の検討(フロー式@75[℃]⇒80[℃] :長尺, 太芯膜30[本], 触媒量:5[g])

図 3.2.1.2-16 膜反応における反応温度の影響の検討結果

### (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為、反応状況を迅速に把握するモニタリ ング技術の開発を 2021 年度に開始した。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「三次元励起蛍光スペクトル法によるオンライン迅速分析技術」と、 反応制御に関わり残留物と成り得る溶出触媒等の残留金属不純物を早期検出する「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」とを開発する。

#### (a) 三次元励起蛍光スペクトル法による反応物質の迅速分析技術の開発

蛍光活性を有する反応物や生成物を簡便に測定する為、三次元励起蛍光スペクトル法を 用いたモニタリング技術を開発している。

フロー反応の有機溶媒条件での測定を実現すべく、図 3.2.1.2-17 の芳香族アルキル化反応(ベンジル化反応)を例とし、反応物や生成物の各成分の識別における有機溶媒の影響を明らかにすることに加え、定量分析条件について検討した。



図 3.2.1.2-17 蛍光活性物質を含むフロー反応例(芳香族アルキル化反応)と三次元励起蛍光 測定



図 3.2.1.2-18 各有機溶媒条件下の蛍光スペクトル

*p*-キシレン、アセトニトリル(ACN)やイソプロピルアルコール(IPA)といった芳香族お よび非芳香族の有機溶媒条件にて、反応物のベンジルアルコール(BnOH)と生成物のジベ ンジルエーテル(DBE)の三次元蛍光スペクトルを測定した。測定は、励起波長 240-600 [nm]、蛍光波長 245-827 [nm]の条件にて、レイリー散乱や溶液の励起光吸収と蛍光の再 吸収を補正して行った。この結果を図 3.2.1.2-18 に示す。芳香族有機溶媒である *p*-キシレ ン条件では、最大励起波長(Ex)と最大蛍光波長(Em)に関し、BnOH および DBE は Ex/Em=300/380 と同一であった。同一となった原因は、これらの成分に比べて多量に存 在する *p*-キシレンのフェニル基による蛍光、及びこの蛍光と各成分との相互作用によっ て長波長側にシフトした為と考えられる。一方、非芳香族有機溶媒である ACN と IPA 条 件で測定した BnOH のスペクトルは、Ex/Em=255/280 と1つの検出ピークであった。一 方、DBE は Ex/Em=255/280 と 255/325 の二つの検出ピークであった。医x/Em=255/280 は、 BnOH と DBE に含まれる同一構造由来である一方、Ex/Em=255/325 は DBE 固有のピーク と考えた。以上、アセトニトリルなどの非芳香族溶媒がキシレンなどの芳香族溶媒よりも 測定影響が小さいことを明らかにした。また、2 種類の反応物および生成物の成分(ベン ジルアルコール、ジベンジルエーテル)の分別検出が可能となった。 次に、精度の高いモニタリングに適した濃度範囲について明らかにした。ACN、IPA に よる希釈条件にて、BnOH、DBE の濃度と蛍光強度の関係性を調べた。希釈倍率は 300~ 30,000 倍とし、6.7~400 [µmol/L]の BnOH および DBE を蛍光測定した。この結果を図 3.2.1.2-19 に示す。BnOH および DBE の各成分濃度の増加に伴い、蛍光検出強度は増大す るものの、フロー反応液の濃度条件である 0.1~1[mol/L]の高濃度条件では検出が飽和し た。一方、6.7~200 [µmol/L]までが直線関係を示し、この範囲での定量性は高いことが 示された。



図 3.2.1.2-19 ACN、IPA 溶媒条件下の BnOH および DBE の蛍光強度の濃度依存性

上記のように、精度の高い測定には100 [µmol/L] 以下の濃度範囲が適しており、1万倍 を超える高倍率希釈を高精度に行う必要があると分かった。そこで、高倍率希釈を高精度 に行い、オンラインで蛍光測定可能な装置を開発した。概略図を図 3.2.1.2-20 に示す。



図 3.2.1.2-20 オンライン高倍率希釈蛍光測定装置の概略図

本装置は、高倍率希釈時の課題であった精度低下や、操作の煩雑さ、希釈溶媒消費量を 増大させる原因となるシリンジ法を除した希釈法となっている。本装置の特徴は、試料を 固定容量管で計量し、希釈液を添加しつつ試料を管から搬出および希釈し、これら一連の 操作を繰り返すことで高精度の高倍率希釈を実現する。また、操作面においても希釈およ び洗浄も簡便で、更に希釈溶媒の使用量を抑制可能である<sup>3)</sup>。

この希釈装置の精度を評価する為、2,500 [ppm] ([µg/ml])のトリプトファン溶液の12万 倍希釈における繰り返し精度を調べた。希釈操作は、10 [µL]の試料溶液に溶媒 3.5 [ml]で 希釈することを2回繰り返した。また、比較の為に従来のマイクロシリンジ法による希釈 も行った。再現性を評価する為、一連の希釈操作を5回繰り返し行い、精度を測定した。 この結果を表 3.2.1.2-3 に示す。本研究法の精度は 0.58%と良好であった。一方、従来の シリンジ法では、同一条件で二段階希釈を行った場合の精度が 6.0%であり、本研究法の 精度が従来法と比べて約 10 倍高かった。また、操作面に関し、本研究法は簡便であり、 シリンジ法の延べ 20 回にも渡る煩雑な洗浄操作を不要とした。更に、従来のシリンジ法 に関し、より少量の 1 [µL]のマイクロシリンジを用いる 120 [ml]の溶媒で一段階希釈する 方法との比較では、本研究法の方が高精度な上、希釈に要する溶媒量を約 1/17 に低減で きた。

手法	希釈操作	精 度 [ % ]	洗浄操作	溶 媒 消 費
		(n=5)		量 [ml]
本研究法(非シリンジ法)	試料 10[μL]+溶媒 3.5	0.58	不要	7
	[ml]、希釈操作 2 回			
従来法(シリンジ法)	試料 10[μL]+溶媒 3.5 [ml]、希釈操作2回	6.0	洗浄液10 回	7
			+ 一 次 希	
			釈液共洗	
			い 10 回	
	試料 1[μL]+溶媒 120	1.7	不要	120
	[ml]、希釈操作1回			

表 3.2.1.2-3 開発したオンライン高倍率希釈操作の繰り返し精度

### (b) 誘導結合プラズマ質量分析法による残留金属不純物の迅速分析技術の開発

反応制御に関わる触媒の溶出物といった、反応液中における残留金属不純物のモニタリ ング技術として、誘導結合プラズマ(ICP)質量分析法を用いた分析技術を開発している。 迅速かつ簡便な測定が可能なオンラインモニタリング法として、レーザーアブレーション ICP 質量分析法および微小液滴導入 ICP 質量分析法を開発している。レーザーアブレーシ ョン ICP 質量分析法は、反応液試料を吸収体にピペットで滴下して乾燥させることによ り、反応液中の金属不純物を分離した。この分離した金属不純物をレーザー照射で気化し、 ICP 質量分析装置を導入して検出した。分析法の概略図を図 3.2.1.2-21 に示す。



図 3.2.1.2-21 レーザーアブレーション ICP 質量分析法による不純物金属の測定

この方法に関し、ニトロ基の水素化反応に用いた反応液による実証を行った。測定例を 図 3.2.1.2-22 に示す。実証の結果、実際のフロー反応液中の 10 [ng/ml]レベルの極微量が 溶出した触媒の白金が測定可能となった 4)。



図 3.2.1.2-22 ニトロ基の水素化反応の反応液の溶出白金触媒の測定

従来のICP 質量分析法は、反応液の酸分解処理、或いは測定の安定化に向けてイソプロ パノール等で希釈する前処理を要した。一方、本開発法は、試料の前処理が不要、且つ数 分以内の迅速測定を可能にした。また、本反応において得られた測定値は、従来法と比し て高い一致度を示し、定量性が得られた(表 3.2.1.2-4)。更に、試料導入部分を自動化およ び連続化可能とすべく、連続試料導入装置の開発を開始した。

	開発法	従来法:酸分解法	従来法:有機溶媒希釈法			
実 反 応 液 の 測 定 値 [ng ml <sup>-1</sup> ]	43.0±4.9	44.85±0.72	44.9±1.6			
分析時間	< 2 分	2~3 時間	2~3 分			
検出限界 [ng ml <sup>-1</sup> ]	0.047	0.081	0.073			
希釈	不要	必要、290倍	必要、130倍			
サンプル消費量 [μl]	0.1	100	100			

表 3.2.1.2-4 開発法と従来法の性能比較

加えて、微小液滴導入 ICP 質量分析法についても開発している。原理は、試料溶液をピ エゾ素子により微小液滴化し、個別に ICP-MS 装置へ導入することにより、液滴中の白金 を検出する。この測定法の(a)概略図、(b) 200 [ng/ml]の白金アセトニトリル溶液を 4 滴導 入した測定例、及び(c) 白金粒子の測定例を図 3.2.1.2-23 に示す。本開発法は、従来の溶 液噴霧法に比べて少量(数+[pL])の溶液試料導入が可能であり、分析に必要な反応液の 消費量が少なく、フロー反応の生成物収量に悪影響を与えない条件における測定の可能性 がある。また、少量導入することにより、有機溶媒の導入によるサンプリングコーンや ICP トーチに対する煤の付着を低減し、測定の長期安定化に有用である。



図 3.2.1.2-23 微小液滴導入 ICP 質量分析法による(a)不純物金属測定法の概略図、(b)アセ トニトリル中溶存白金の測定例、 (c)白金粒子の検出ヒストグラム

本開発法において測定再現性を確保するには、まず液滴を微小化し、ICP 質量分析計へ 確実に導入する必要がある。そこで、ピエゾ素子に多段階で電圧を印加するなど条件最適 化を図り、表面張力が低い故に微小化が困難であったアセトニトリル溶液条件においても、 液滴体積を 23 [pL]まで低減し、ICP 質量分析計へ確実に導入可能とした。また、導入後 に短時間しか出現しない ICP 質量分析計の検出ピークを確実に捉える為、ピーク高さと幅 等のピーク認識パラメータを最適化することにより、従来法よりノイズとの分離性能を向 上させた。以上の検討の結果、液滴の ICP 質量分析計への導入と検出を確実なものにし、 200 [ng/ml]の自金アセトニトリル溶液の液滴を連続で多数(149 個)導入した場合において も、測定の繰り返し精度は11.4%と良好であり、安定測定が可能となった。加えて、フロ 一反応液中の不純物金属が粒子態の可能性を想定し、白金粒子の検出法も検討した。白金 粒子アセトニトリル溶液を微小液滴化し、平均2液滴に1粒子が含まれる条件に調整する ことにより、平均粒径 50 [nm]の白金粒子を検出することが可能となった。



図 3.2.1.2-24 アルケンのエポキシ化反応における溶出したチタン触媒の測定例

更に、フロー反応における金属触媒劣化の影響の解明に必要な分析技術も開発している。 アルケンのエポキシ化反応におけるメタノール、及びアセトニトリルの溶媒条件における チタン触媒劣化の影響の解明に向け、溶出する極微量のチタンを捉えるべく、加熱濃縮お よび酸溶出による前処理法によってチタンを分離濃縮した。次に、酸素リアクション法を 用いた ICP タンデム質量分析法を通じて、チタン (<sup>47</sup>Ti<sup>+</sup>)をイオン化し、同質量数で測定 妨害となる共存イオン(<sup>12</sup>C<sup>35</sup>Cl<sup>+</sup>等)から分離することにより、チタンの高感度分析法を確 立し、10 [ng/ml]レベルの極微量溶出したチタン触媒を捉えることに成功した(図 3.2.1.2-24)。 この分析法は、従来の ICP 質量分析法の約 500 倍高感度であった <sup>5)</sup>。

以上、蛍光活性を有する反応物や生成物を簡便に測定する三次元励起蛍光スペクトル法、 及び残留触媒などの金属不純物を検知する ICP 質量分析法により、モニタリングの原理技 術を確立した。今後は、測定の定量性の向上や効率化を図り、高精度かつ迅速なモニタリ ング技術の確立に向け、開発を進めていく。

#### (5) スケールアップ検討

反応器モジュール(MR)の形状(内径、長さなど)を拡大する方法に加え、MR を並 列化する「ナンバリングアップ」により、生産量を増加するスケールアップ方法について 検討してきた。その際、各 MR を計測の上で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) 圧力変化を用いた MR 閉塞検出・診断のための流体収集装置設計

これまでに開発した手法では、閉塞などの異常時に生じる圧力変化や流量変化が異常 MR に固有の値となる特徴を利用した。このとき、圧力変化を用いた手法は、圧力が正に シフトする変化しか示さない為、流量変化を用いた手法に比べて検出性能が低いという課 題を抱えていた。そこで、並列 MR の下流部に圧力計を備えた流体収集装置を用いる新た な手法を開発し、上述の問題点を解決した。

#### (b) 3次元流体分配装置の設計

並列 MR 数の増加に備え、ナンバリングアップ構造を2次元から3次元に拡張した。1 入力3出力あるいは1入力4出力の基本流路構造を繰り返す装置の最適設計問題を定式化 し、有用性をシミュレーションにより確認した。

#### (c) 検証実験

スケールアップ技術に関し、ナンバリングアップ手法(内部並列化、外部並列化)によ り、少生産量市場向け装置(生産性:数 [g/h])の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を目指している。例えば、25本内部並列化され た多管式反応器を20器外部並列化し、それを2系列で運転することで1000倍の生産量を 達成可能である。提案する手法のシミュレーションによる検証結果を踏まえ、連結フロー 反応プロセスを対象とし、提案手法のG-lab適用可能性の検証を開始した。

# 参考文献

- Y. Kon, T. Nakashima, A. Yada, T. Fujitani, S. Onozawa, S. Kobayashi and K. Sato, Org. Biomol. Chem., 19, 1115–1121 (2021).
- K. Kobayashi, K. Masuda, F. Feng, M.N. Rashed, K. Sato, N. Koumura, S. Kobayashi, Adv. Synth. Catal., 365, 1618–1622 (2023).
- 3) 中里哲也、"試料希釈装置、試料希釈方法、化学分析システム"、特願 2023-092618.
- 4) Y. Makino, H.Matsuo, K. Masuda, S. Onozawa, T. Nakazato, J. Anal. At. Spectrom, **37**, 1787–1792 (2022).
- 5) Y. Kon, T. Nakashima., Y. Makino, H. Nagashima, S. Onozawa, S. Kobayashi, K. Sato, Adv. Synth. Catal., **365**, 3227–3233 (2023).
- 6) T. Ichitsuka, I. Takahashi, N. Koumura, K. Sato, and S. Kobayashi, Angew. Chem. Int. Ed., **59**, 15891–15896 (2020)

#### 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によって構成され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する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1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用いている。反応溶液は、水とエタノールの混合 溶媒に対し、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 を用いて目的物質のビアリールを連続抽出技術で抽出する際、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、上層では膜分離(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。下層では、 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共に、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。この為、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 Klab スケール)に対応可能とする為、「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、少生産量向けモジュールの試作を進め、機能の確認を実施し、 最終目標達成へ向けて一部改良も行った。具体的には、マイクロ混合器を用いた抽出、ス ラグ流による抽出、温度変化を用いた抽出において分離精製モジュールを試作し、G-lab スケールにおいて抽出率 90%以上を達成した。分離膜については、試作したデバイスを 組み込んだ試験モジュールの試作・検証を実施した。また、撹拌型連続蒸留装置では、モ ジュールの改良を実施し、分離性能の向上を確認すると共に、液面の自動制御技術を確立 し、自動での連続運転に成功した。更に、スケールアップについて、K-lab を想定した場 合における必要な膜分離面積や蒸留モジュール数を評価し、スケールアップ課題の抽出を 進めた。以上、全ての目標に対して達成した。

目標	成果	達成度*	最終目標に対 する進捗
少生産量市場向け各種分離精 製モジュールを試作し、機能 を確認する	モジュールの試作を進め、機 能のです。 したこのででの に、 したこので に、 したたで、 したたで、 したたで、 したたで、 したたで、 したで、 したで	O	0

表 3.2.2.1-1 研究開発項目②の中間目標と成果の概要

\*「〇」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、機能性化学品であるバニリン合成 (2 ステップ)と抽出・分離プロセスとの連続化に成功し、 モジュール試作と共に、Glab スケールでの目的物質の 90%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、膜分離デバイスの試作が完了し、モジ ュールでの試験を進めていることに加え、撹拌型連続蒸留装置においても試作モジュール にて自動での連続運転を達成しており、順調に進捗している。

3.2 - 100

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、従前のマイクロ混合デバイスにおける検討に加え、K-lab を想 定時に必要な膜分離面積や蒸留モジュール数を評価した。以上から、最終目標へ向けて順 調に研究開発が進捗している。

#### (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(CO<sub>2</sub>)は、毒性が低い上に安価であり、圧力操作により液体との分離が可 能である等の利点を有していることから、有機溶媒に代わる抽出溶媒として期待される。 CO<sub>2</sub>は水溶液と互いに混ざり合わない為、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、CO<sub>2</sub>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た。そこで、本プロジェクトでは、 「マイクロ混合デバイス」と、CO<sub>2</sub>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 CO<sub>2</sub>に目的物質を抽出するプロセス を開発した。本プロセスの概要を図 3.2.2.1-2 に示す。



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ール化合物を、G-lab スケールの抽出収量かつ 80%を超える抽出率で CO<sub>2</sub>に連続抽出・分離可能なことを確認した。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、及び本装置を用いた G-lab スケールでの実験検証、(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。また、(4)スケールアップを見据え、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の設計に向け、新たに設計の必要となるデバイス類の明 確化を行った。加えて、スケールアップに必要なデータである抽出速度に関するデータを 取得した。さらに、高圧 CO<sub>2</sub> 抽出が適する化合物や最適な条件を効率的に決定すること を目的として、(5)機械学習を用いた分配係数の予測手法の確立についても検討を進めた。

これまでの検討により、対象化合物として 4-シアノビフェニルおよびバニリンを 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、項目毎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に基づき、50%以下にダウンサイジング済の連続抽

出・分離に必要な小型装置を設計・試作した(基本的なフローは、図 3.2.2.1-2 と同様で ある)。小型装置の写真、寸法、タッチパネルのイメージを図 3.2.2.1-3 に示す。温度、圧 力、流量等のデータは、オンライン計測・ロギングすると同時に、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可能である。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 では、純水と CO<sub>2</sub>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および 高圧分離デバイスの動作可否を確認した。ロガーデータの一例を図 3.2.2.1-4 に示す。



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 CO<sub>2</sub>)

このように、水流量 3-10 [g/min]、CO<sub>2</sub>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。更に、エネ環先導プログラムにて用 いた装置と同様の条件で抽出実験を行い、抽出率を比較した。抽出率に大きな差異はなく、 小型化した装置が同等の性能を有することを確認した。

### (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 1 つであるカップリング反応(図 3.2.2.1-5)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

尚、エネ環先導プログラムでは、反応溶液の溶媒が水やエタノール、1,4-ジオキサン混 合系であったが、本プロジェクトでは 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 セスの簡略化に至った。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。

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、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、抽出圧力の影響を図 3.2.2.1-6 に示す。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、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した。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。この為、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<sup>1)</sup>。このモデルと、水、CO<sub>2</sub>、エ タノール3成分の相図データ<sup>2)</sup>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]、 CO<sub>2</sub>流量12 [g/min]で抽出実験を行った。モデル反応溶液、及び予め別途フロー反応器で 合成した同等組成の「実反応溶液」を用いる場合、何れにおいても抽出率 85%を超える 結果となり、目標抽出率を超過した。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 を明らかにした。

### (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 3.2.2.1-7 に示すように、フロー反応と連続化する場合、連続抽出・分 離装置は安定制御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 CO<sub>2</sub> 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 スケールには僅かに及んでいないが、CO<sub>2</sub> 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、本モデル系では、フロー反応と連続抽 出・分離を連続化したプロセスにより、最終目標値を達成可能であると示唆された。更に、 4-シアノビフェニルに加え、未反応のフェニルボロン酸、副生成物のホウ酸、および塩の 構成イオンであるカリウムイオン、臭酸化物イオン、リン酸イオンの濃度についても分析 した。イオンに関し、CO<sub>2</sub> 側には 0.1%以下の抽出量であり、4-シアノビフェニルと塩と の分離が確認できた。一定量のフェニルボロン酸及びホウ酸が CO<sub>2</sub> 側に抽出されており、 固体成分の純度は 94%であった。本成果を論文としてまとめた結果、掲載に至った。<sup>3)</sup>



図 3.2.2.1-7 連続化実証実験におけるロガーデータ

原料を高濃度化することにより、反応溶液が液-液 2 相に分離する場合があることが分 かっている。そこで、液-液 2 相の界面および気液界面を検知し、液面を調整する機構を 有するバッファータンクを設計・試作した(図 3.2.2.1-8)。バッファータンクをカメラで 撮影して二値化処理を行い、画像の輝度の違いにより液-液 2 相の界面を認識する画像処 理機能を搭載している。界面が一定レベルを下回る、或いは上回る際に信号を出力可能で ある。この信号出力を用いてバッファータンクのバルブの開閉を制御し、下相の液を排出 することで液面レベルを制御可能である。現在、界面制御とバルブ開閉の動作検証を実施 中である。



図 3.2.2.1-8 試作したバッファータンクの写真

(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)における検討では、G-lab スケールで抽出率 80%を超える抽出を行う際、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に係る情報を取得している。これらの情報を用い、種々の仮定 の下、K-lab スケールアップ時における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。

一方、抽出に必要な時間、即ち抽出に必要な管のサイズは抽出速度との相関を有し、抽 出速度はマイクロ混合器の設計によって変化すると考えられる。そこで、抽出管の長さや 流量を変更を通じて、抽出時間の変更による抽出の時間依存性の検討や、抽出速度に関す る解析を実施した。バニリン水溶液(濃度45[mM])をモデル水溶液とし、温度40[℃]、 圧力25[MPa]にて、抽出管の長さを0.026~20[m]の範囲で変えることにより滞留時間を 変更した。バニリン抽出率の滞留時間依存性を図3.2.2.1-9に示す。



図 3.2.2.1-9 バニリン抽出率の滞留時間依存性

溶液流量が、3 [g/min], 6 [g/min]の何れにおいても1 [s]程度で抽出がほとんど完了し、平衡に近づいていることを確認した。

## (a-5)機械学習による分配係数の予測

今後新たな物質の抽出を検討する際、CO2と水に対する目的物質・副生成物の分配係数 を予測可能であれば、最適な抽出条件を迅速に決定でき、開発期間の短縮が期待できる。 そこで、物質の構造情報等から機械学習によって回帰モデルを作成し、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 と水の間の分配係数データを既存の文献 から収集し、これらのデータ内における交差検証を通じて、分配係数の予測モデルを検討 した。

構築したデータセットは、46 種類の有機化合物に対し、温度・圧力条件が異なるもの を含む 447 点から構成される。本データセットを用い、1 つの有機化合物以外を学習デー タとし、その特定の有機化合物の分配係数を予測することを、全ての有機化合物について 行う leave-one-group-out 法により予測精度を検証した。線形回帰法である Lasso に加え、 ガウシアンカーネルを用いたサポートベクター回帰 (SVR)の他、非線形手法である決 定木をベースとしたランダムフォレスト回帰 (RF)、勾配ブースティング回帰の各手法

(GB、LightGBM、XGBoost、Catboost)について検討した。有機化合物の特徴を表す 分子記述子は、RDkit、AlvaDescを用いて計算した。その結果、概ね傾向を再現可能なこ とを確認した。一方、外れ値も散見され、それらはサリチル酸やニトロフェノール等の複 数の水素結合性官能基を有する有機化合物であり、相互作用が強い有機化合物について汎 化性能が劣る可能性が示唆された。本成果の一部を論文としてまとめ、掲載に至った。<sup>6</sup>

### (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、内部循環流によって界面更新が 早まることにより、物質移動速度すなわち抽出速度が高まると考えられている。また、操 作条件(流体物性、流量、流路径、流路材質等)により、異なるサイズのスラグが生成さ れる。ここで、スラグサイズの大小により、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)。即ち、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)が高まるために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。スラグ流を用いる抽出プロセスにて、スラ グサイズに最適設計の余地がある。

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用いて連続的に抽 出し、更に抽出後の二液を分離する技術を開発する。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、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を開発する。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

前述した通り、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及ぼす。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、ダイア フラム式マイクロポンプを用いる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

連続抽出プロセスでは、液-液分離の工程も含まれる為、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、流路に備えられたセンサによって流体種を検知可能であり、センサ制御され るバルブによって流出先をA側排出口とB側排出口に切り替え、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側排出口およびB側排出口へ繋がる流路の分岐点 との間には、一定の距離(Lgap)が存在する。二相流体の界面をセンサが検知した瞬間、 前記バルブが一斉に切り替わるが、長さLgap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、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)を含む、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])に加え、 4-CBPに対して1当量のKBr、B(OH)<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>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])にて、抽出処理可能なことを確認した。

#### (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<sup>-1</sup>]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可能な最適点が存在し、流速と各液のスラグ長さ を独立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為、 高吐出圧ポンプが使用可能なことが好ましい。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、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。

測定したスラグ長さ分布を図 3.2.2.1-11 に示す。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 3.2.2.1-11 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

## (b-5)常時送液型スラグ発生デバイスによる抽出特性の検討

本項では、(b-4)で開発した常時送液型スラグ発生デバイスによる抽出特性を検討 した。香料であるバニリンのフロー合成反応溶液からの回収を想定し、10 [mM]のバニリ ン水溶液をモデルとし、トルエンを抽出溶媒としたスラグ流抽出を検討した。スラグ流の 発生デバイスは、図 3.2.1-12 に示すようにプランジャポンプと二方電磁バルブを組み合わ せ水相と油相の供給を制御し、液体の流速と独立に水相と油相の長さ(体積)を設定可能 である。将来の実用化も想定し、抽出管には光センサを取りつけてインラインでのバニリ ンの濃度測定を試みた。



図 3.2.2.1-12 スラグ流の発生装置の原理

抽出速度は、総括物質移動係数 KL の算出により評価した。抽出速度が大きいケースでは KL は大きくなり、抽出速度が小さいケースでは KL は小さくなる。KL により、装置設計および操作条件を容易に決定可能となる。KL は以下の方法により求めた。

スラグ流の液液抽出において抽質濃度の時間変化は、二重境膜説に基づくと K<sub>L</sub>a [s<sup>-1</sup>]と濃度推進力(*C*-*C*\*)との積となる為、式(3.2.2.1-11)で算出可能である<sup>12)</sup>。

 $-dC/dt = K_L a(C-C^*)$ 

 $\Leftrightarrow -\ln(1 - E/E^*) = K_L \ a \ t + A \qquad (3.2.2.1-11)$ 

ここで、C [mol/L]は原溶媒側の抽出後の抽質濃度、C\* [mol/L]は抽出平衡時の抽質濃度、 t [s]は抽出時間、E %は抽出率、E\* %は平衡抽出率、A [-]は積分定数である。 また、比界面積 a [m<sup>2</sup>/m<sup>3</sup>]は式(3.2.2.1-12)、(3.2.2.1-13)で算出した。

 $a = \frac{ h k R m \bar{d} [m^2]}{ k \bar{d} k h \bar{d} h 1 \square = \gamma \wedge \mathcal{O} \phi \bar{d} [m^3]} \frac{2\pi r^2 + 2\pi r L_0}{\pi r^2 (L_a + L_0)} (Glass tube) (3.2.2.1-12) \frac{2\pi r^2 + 2\pi r L_a}{\pi r^2 (L_a + L_0)} (PTFE tube) (3.2.2.1-13)$ 

従って K<sub>L</sub> [m/s]は、式 3.2.2.1-11 で算出した K<sub>L</sub>a を式 3.2.2.1-12 または 3.2.2.1-13 で除す ることで求めることができる。この K<sub>L</sub> は、水相と油相の界面積に依存せず、水相および 油相の流動状態に依存する。

・スラグ長さと線流速の独立制御の確認

液体の線流速とスラグの長さの関係を図 3.2.2.1-13 に示す。従来のスラグ流発生デバイ

ス(両相をシリンジポンプで送液)でのスラグ長さは、流速が増大するほど直線的に短く なった。一方、本装置を使用して発生させたスラグ流のスラグ長さは、ほぼ一定であるこ とを確認した。本デバイスにより、スラグ長さと線流速の独立した制御を実現した。スラ グ長さが変化すると液体単位体積あたりの比界面積が変化する為、抽出速度も影響を受け る。本研究で開発したデバイスでは、スラグ長さが変化しても比界面積を一定に保てる 為、制御の自由度が大きい。



図 3.2.2.1-13 スラグ流長さと流量の関係 上)従来法(シリンジポンプ); 下)本研究(2021年度開発のデバイス)

<u>・ガラス管(親水性材質)での KL の最大化</u>

効率よく抽出を行う為、総括物質移動係数 K<sub>L</sub>を最大にする条件を検討した。抽出に必要な滞留時間ユニットがガラス管(内径 2 [mm])の場合にて、K<sub>L</sub>を最大にするスラグ長 さ、流速条件を検討した。

まず、水相のスラグ長さ *L*<sub>a</sub>が一番短い場合(2 [mm])に固定し、種々の流速 *U*にて油 相のスラグ長さ *L*<sub>0</sub>を変化させて *K*<sub>L</sub>を求める際、各流速で極大値が見られた。この極大値 での *L*<sub>0</sub>は、*U*が大きいほど大きくなった。

以上から、開発したデバイスにより、流速とスラグ長さを切り分けて制御することが可 能となり、抽出速度を最大化する条件を見出すことに成功した。

## (b-6)スラグ長さおよび物質濃度のインライン測定技術の開発

スラグ長さのインライン測定に向け、電気伝導度を用いる方法を検討した(図 3.2.2.1-14)。本検討では、従来のスラグ流発生装置を用い、流路には PTFE 管(内径 1 [mm])を 用いた。管の途中に電極として白金線を刺したシリコンチューブを配置し、白金線と導電 率計を繋げることにより、時間間隔 0.3 [s]にてスラグ流の導電率を連続測定した。



図 3.2.2.1-14 インライン導電率計測

有機溶媒(トルエン)と水(大気中の二酸化炭素の影響により、純水に比べ電気伝導度 が大きい)の間には、僅かに電気伝導度の差がある。この電気伝導度の僅かな違いを検出 し、油相と水相のスラグ長さを求めた。その結果を図 3.2.2.1-15 に示す。●はスラグ長さ の実測値(写真撮影)で、エラーバーは導電率の変化から算出したスラグの長さである。 両者は概ね一致をしており、スラグ長さのインライン測定に成功した。



図 3.2.2.1-15 導電率から計算したスラグ長さと実際のスラグ長さの比較 U 流速

抽出管内の要所に導電率を測定するセンサを設置し、インラインでモニタリングする ことにより、スラグ流が想定通りに発生しているか否かを常時確認可能である。このよう なプロセスの状態監視、及び速やかな異常検知を通じて、安定したプロセスの運転補助が 期待できる。

また、イオンの濃度変化が顕著な例では、電気伝導度により物質の濃度変化の追跡が可能である。そこで,リチウムイオンを抽出する系をモデルとして、リチウムイオンの抽出における総括物質移動係数 K<sub>L</sub>の算出を試みた。その結果を図 3.2.2.1-16 に示す。○は 従来の溶液貯留法、▲は本法によって濃度を求めた場合である。この直線の傾きが K<sub>L</sub>a に 相当する。本法による直線の傾きは従来法の結果とほぼ同じであり、濃度分析(モニタリ ング)にも使用可能なことを確認した。



図 3.2.2.1-16 総括物質移動係数 KL の算出のためのプロット

(b-7) 常時送液型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(対象化合物:バニリン)

図 3.2.2.1-17 に示すフロー図のように、本プロジェクトで設定されているターゲット化 合物であるバニリンを含んだモデル反応溶液に関し、連続抽出・分離試験を実施した。

A 液は抽剤であり、一般的な抽出溶媒の1つであるトルエンを採用した。B 液は、反応 プロセスから得られる液組成を参考とし<sup>13)</sup>、45 [mM]バニリン、90 [mM]NaCl を含んだ 水溶液のモデル溶液とした。



図 3.2.2.1-17 バニリンを対象化合物とした連続抽出・分離試験のフロー (上)概略図、(下)使用した装置

抽出試験結果を表 3.2.2.1-2 に示す。固定条件として内径 2 [mm]のガラス管を用い、B 液の流量は、反応プロセスを参照し、4 [mL/min]とした。(b-4) で開発された常時送 液型スラグ発生デバイス(交互送液方式)と従来方式(同時送液方式)を用いた。連続液 ー液分離デバイスとして、(c-1)で開発されたシングルメッシュ型(特開 2023-004718)、もしくは(b-2)で開発されたバルブ切替型(特開 2023-013439)を用いた。 それぞれの実験条件を Run#-a、Run#-b と表記する。なお、(b-2)の連続液一液分離 デバイスの縮流部は $\varphi$ 0.5 [mm]、長さ 25 [mm]とした。常時送液型スラグ発生デバイスを 用いたケース(交互送液方式)では、界面積が最大近くになる内径と同程度のスラグ長 2~3 [mm]になるよう B 液のスラグ長を制御した。

	A, 抽剤 [ml/min]	B, 原液 [ml/min]	液一液分離	離率[%]	バニリン [g/h]	流量	抽出率 [%]	(参考) o/w )	7)(参考) 平衡 到達度 [%]	(参考)   性能指標   「a / (し・b ) ]
	設定値 4[ml/min]	設定値 4 [ml/min]	抽出液 側	抽残液 側	抽出液	原液	(半衡値)			[g/(L · n )]
開発方式 (交互送液) Run1-a	3.83	4.05	ca100	ca100	1.19	1.60	74.2 ~74.4 (79.5)	0.95	93.3 ~93.6	187
従来方式 (同時送液) Run1-b	3.98	3.95	ca100	ca100	1.13	1.56	72.5 ~72.6 (80.5)	1.01	90.0 ~90.1	178
開発方式 (交互送液) Run2-a	2.77	3.58	99.4	99.9	0.991	1.44	68.9 (76.0)	0.77	90.7	156
従来方式 (同時送液) Run2-b	3.96	3.95	ca100	ca100	1.12	1.58	70.4 (80.4)	1.01	87.5	176
開発方式 (交互送液) Run2-c	3.96	3.93	99.2	ca100	1.11	1.58	70.3 (80.5)	1.01	87.3	185

表 3.2.2.1-2 パニリンを対象化合物とした連続抽出・分離試験の結果

※ 連続液ー液分離デバイス Run1-x:シングルメッシュ型、Run2-x:バルブ切替型
 ※※機器接続なし時の送液量:抽剤3.998 [ml/min]、原液3.996 [ml/min]

液-液分離率に着目すると、何れのケースにて99%~100%近くの高い液-液分離率を 達成した。注意すべきは、常時送液型スラグ発生デバイスとバルブ切替型の連続液-液分 離デバイスを接続した Run2-a にて、抽剤(A)、原液(B)の送液量の有意な低下が見ら れた。これは、本スラグ発生デバイスの問題点であり、後述する(b-9)にて、その解 決・改良を図った。Run1-a、bの比較から、開発した常時送液型スラグ発生デバイスに てスラグ長さを最小付近に制御することにより、抽出率が従来法の72.6%から74.4%へ と有意に改善した(平衡到達度は、90.1%から93.6%へと改善)。各方式によって発生 させたスラグ流の流動の様子を図3.2.2.1-18に示した。また、性能指標に関し、従来法の 178 [g/(Lh)]から187 [g/(Lh)]と改善を示した一方、本プロジェクトの目標抽出率85% には及ばなかった。そこで、抽出時間や抽剤量を増大して改善を試みた。その検討結果を 表 3.2.2.1-3に示す。抽出時間を2倍、または抽剤量を3倍にして抽出率の改善を図った

ったところから、平衡制約により抽出速度が低下する為である。性能指標は187 [g/(Lh)] からそれぞれ 120 [g/(L h)]、130 [g/(L h)]に低下しており、これは流路容積ないしは抽剤 量の増加分が対象化合物の回収量の増加に対し、効果的に働いていないことを示している。

> Run1-a. 開発方式 Run1-b. 従来方式 (交互送液方式) (同時送液方式) 2.204 mm

図 3.2.2.1-18 各方式によって発生させたスラグ流

表 3.2.2.1-3 バニリンを対象化合物とした連続抽出・分離試験の結果(抽出率改善の検討)

			抽出部	バニリン流量, g/h		抽出率,%	平衡	性能指標
		(A/B)	<i>内径×長さ</i> t <sub>e</sub> , sec	原液	抽出液	(理論上限)	到達度,%	g/(L • h )
(	Run1-a.開発方式 (交互送液)	ca1/1	id2 × 1 [m] 33 [sec]	1.60	1.19	74.4 (79.5)	93.4	187
l l	Run1-b.従来方式 (同時送液)	"	// //	1.56	1.13	72.6 (80.5)	90.1	178
1.抽出時間 増	Run1-c.開発方式	ca1/1	id2 × 2 [m] 62 [sec]	1.60	1.22	76.1 (80.3)	94.7	120
2.抽剤量 増	Run1-d.開発方式	ca3/1	id2 × 2 [m] 31 [sec]	1.65	1.33	80.6 (92.2)	87.4	130
	参考・バッチ (20ml,1200rpm)	1/1	— 60 [sec]			77.9 (80.4)	97.5	

分配係数を用いて計算 屈折率計により濃度を測定

抽出率を高める為の別の改善策として、分配係数の大きな抽剤への変更、抽出工程の 向流多段化等が挙げられる。これらの取り組みについては後述する。

# (b-8) 常時送液型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(対象化合物:4-シアノビフェニル)

図 3.2.2.1-19に示すフロー図へ示すように、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)を含む反応溶液に関し、連続抽出・分離試験を実施した。A 液は 抽剤であり、一般的な抽出溶媒の1つであるトルエンを採用した。B液は反応プロセス 3) から得られる反応実液である。反応式は図 3.2.2.1-5 に示す通りであり、反応実液の組成 は、参考文献 3)の Table S6 で報告されている。ここでは、GC 分析で得られた 4-CBP の 濃度 0.0742 [M]に基づき、連続抽出・分離試験における抽出率を算出した。



# 図 3.2.2.1-19 4-シアノビフェニルをターゲット化合物とした連続抽出・分離試験の フロー図および使用した装置

固定条件として、抽出部の流路は内径 2 [mm]のチューブを用い、A 液および B 液の流 量は 1 [g/h]の回収量が見込める 2 [mL/min]とした。(b-4)で開発された常時送液型ス ラグ発生デバイスと従来方式を用いた。連続液—液分離デバイスとして、(c-1)で開 発された品(シングルメッシュ型)を用いた。

常時送液型スラグ発生デバイスを用いるケース(交互送液方式)では、界面積が最大 近くになる内径と同程度のスラグ長 2~3 [mm]とすべく、B 液のスラグ長を制御した。ま た、スラグ発生部の流体合流部(ティ)と抽出が進行するチューブの材質を変えた抽出試 験を行った。SUSティ&Glassチューブ(φ2 [mm])は親水性流路を想定し、PTFEティ& FEPチューブ(φ2 [mm])は疎水性流路を想定した。抽出試験結果を表 3.2.2.1-4 示す。

		抽出部 o/w (A/B) 内径×長さ		4 CBP流量 [g/h]		抽出率 [%]	平衡 到读度 [04]	性能指標 「a/(l・b )]
			$t_e$ [sec]	原液	抽出液			
SUSティ&FEPチューブφ2	交互送液 (開発方式)	ca1/1	id2×1 [m] ca.66 [sec]	1.62	1.29	86.7 (89.0)	97.6	240
Ĺ	同時送液	"	11 11	1.56	1.46	86.3 (88.6)	97.3	227
SUSティ& Glassチューブφ2	交互送液	"	11 11	1.55	1.50	86.7 (88.9)	97.5	237
Ĺ	同時送液	"	11 11	1.60	1.38	86.1 (88.8)	97.5	218
PTFEティ& FEPチューブφ2	交互送液	"	11 11	1.57	1.52	85.5 (89.2)	95.9	231
l	同時送液	"	11 11	1.49	1.44	84.1 (88.8)	94.7	204
SUSティφ0.3&Glassチューブφ2	参考・マイクロ混合 (LVDティ,モデル液)	"	id2×1 [m] ca.66 [sec]	1.55	1.40	86.5 (88.8)	98.1	222
	参考・バッチ (20 [ml],1200 [rpm])	1/1	— 60 [sec]			88.8	100	

表 3.2.2.1-4 4-CBP をターゲット化合物とした連続抽出・分離試験の結果

上記の表には記載していないが、何れのケースにおいても液-液分離率は、100%近い 液-液分離率を達成した。

何れも1 [g/h]のターゲット化合物の回収、及び抽出率85%を概ね達成した。今回は、 抽出時間(滞留時間)を60 [sec]程度で設定した。4-シアノビフェニルの抽出には十分長 い抽出時間である為、デバイスによる抽出率の違いは見られなかった可能性がある。この 結果から更なる流路長の短縮可能性がある。

交互送液方式において発生した各流動を図 3.2.2.1-20 に示す。スラグ流は PTFE ティで 発生しなかった一方、SUS ティでは発生したことから、ティの材質が重要であると示唆 された。今回は流路材質を 2 種のみ検証したが、より流路材質の影響を詳細に理解するに は、流路内の接触角を能動的に変化させた場合の流動状態を検証する必要がある。



図 3.2.2.1-20 開発方式 (交互送液方式)によって発生した流路材質ごとの流動

シングル流路では、流路体積がポンプ等の付帯設備に対して小さい為、連続抽出を高 速化する優位性を見出しにくい。一方、K-lab スケール(G-lab から 1,000~10,000 倍の スケールアップ)になった場合、流路体積が支配的になる為、スラグ流の長さ制御による 連続抽出の高速化に伴う流路体積の減少が、システム全体の縮小に繋がる。加えて、スラ グ流では他の流動に比べて、(抽出速度)/(圧力損失)における優位性が期待できる<sup>14)</sup>。

# (b-9) 送液精度を改善した常時送液型改良スラグ発生デバイスの開発、および連続 抽出・分離プロセスへの応用

スラグ発生を能動制御するデバイスとして、2021 年度にスラグ発生デバイスを開発し た(詳細は(b-4)もしくは特許公報・特開 2023-013422に記載)。しかし、その後(b -7)で言及した通り、該スラグ発生デバイスと 2021 年度に開発したバルブ切替型連続液 -液分離デバイス(詳細は(b-2)もしくは特許公報・特開 2023-013439 に記載)を 連結し、連続抽出試験を実施する過程にて、流量実測値がポンプの流量設定値から乖離し て有意に減少する傾向が見られた(表 3.2.2.1-4)。所望の流体合流部側流路に送液される ことなく、リサイクル側流路(バルブから流体保持部に繋がる流路)に多く排液されたこ とが原因である。

新しい機構を検討した。前項表 3.2.2.1-4 の Run2-c が、本項で開発した常時送液型改良 スラグ発生デバイスを用いた例である。Run2-a の A、B の送液量が 10 %以上の有意な低 下が見られたのに対し、改良型スラグ発生デバイスでは 2 %以内の低下に留まった。ポン プの送液精度±0.5%に収まる誤差であり、背圧の影響を受けにくいスラグ発生デバイスへ の改良に成功した。併せて、バニリンを含んだモデル反応溶液の連続抽出・分離試験にお いても、常時送液型改良スラグ発生デバイスによって 1 [g/h]の回収に成功した。

図 3.2.2.1-21 右は、改良スラグ発生デバイスを用いてスラグ発生を制御した流動の様子である。 $\varphi$ 2 [mm]のガラス管流路内に、有機相、水相を供給し、各相の長さを制御したスラグ流を生成した。平均流速は約 2 [cm/sec]とした。図 3.2.2.1-21 左に示す想定の通り、 $(L_A, L_B) = (2 \text{ [mm]}, 2 \text{ [mm]})$ 、(4 [mm], 4 [mm])、(10 [mm], 10 [mm])、(2 [mm], 10 [mm])、(10 [mm])、(2 [mm])に制御できた。



図 3.2.2.1-21 常時送液型改良スラグ発生デバイスを用いた流動制御

一般に分配係数が小さな抽出溶媒を採用する場合、単段操作での抽出率の低さを改善

する目的で多段操作が行われる。改良スラグ発生デバイスでは、スラグ流を能動制御でき る機能を維持したまま、向流多段操作に応用可能と着想し、向流2段での連続抽出・分離 を試みた。

トルエンー水系(バニリン 45 [mM]、NaCl 90 [mM]を含有)にて、各4 [mL/min]の流 量で抽出実験を行った結果、分配係数は 4 程度であった。単段の平衡抽出率は約 80 %で あるが、向流 2 段とすることで平衡抽出率は約 95 %に向上することが見込まれる。

FEP 管 φ2 [mm]×1 [m]の抽出用流路を 1 段とした場合、90.1 %の抽出率への改善を確認できた。一方、正常なスラグ発生は数十秒程度と短時間であった。

これまでのスラグ発生デバイスでは、反応プロセス(上流工程)との連続化にて、機構上、上流工程からの供給液を貯留するタンクと送液用ポンプが必要であったが、改良型 スラグ発生デバイスでは、上流工程との直接連結が可能となった。即ち、前述のタンクと ポンプを削減した連続化が可能となった。実際、(b-8)で取り組んだ連続化プロセス に応用し、4-シアノビフェニルを合成する反応プロセスと改良スラグ発生デバイスの連結 により、スラグが発生することを確認した。

(b-10)スラグ流抽出を用いた連結型フロー反応・抽出・分離プロセスによるバニ リンの連続合成

複雑な化学構造を有する機能性化学品は、多段階の合成工程を経て生産されている。従って、機能性化学品の連続精密生産の達成には、複数のフロー反応と連続抽出・分離を連結した多段階な連結型フロープロセスを構築する必要がある。そこで本テーマでは、実際の機能性化学品をターゲット化合物に設定し、その連続合成に対応可能な連結型フロープロセスの開発に取り組んだ。



■ バッチプロセスによるバニリン合成(現行法)

グアヤコ

in 溶媒

ール

グリオキシル酸

水溶液

第1工程

S<sub>E</sub>Ar反応



未反応グアヤコール

in 溶媒

第2工程

酸化脱炭酸反応

バニリン溶液

副産物

水溶液

本プロジェクトでは、バニラ香料として広く用いられているバニリンをターゲット化 合物に設定している。近年、バニリンの需要が世界的に高まっており、世界のバニリン市 場規模は 2030 年に 8.26 億ドルに達すると見込まれている。また、バニリンの 99%以上 が化学合成で生産されていることから、フロープロセスによる生産効率向上や廃棄物削減 効果を実証する上で適した製品と考えた。現行のバッチプロセスによるバニリン合成法と、 その連続合成に対応した連結型フロープロセスの概要を図 3.2.2.1-22 に示した。まず、原 料のグアヤコールとグリオキシル酸から、芳香族求電子置換反応(SEAr 反応)を用いて バニリルマンデル酸 Na 中間体を調製する<sup>15)</sup>。次に、酸化脱炭酸反応により中間体をバニ リンへと変換する2段階のプロセスである<sup>16)</sup>。更に、各反応プロセスの後に必ず抽出・ 分離プロセスを実行する。そこで、2つの反応モジュールと2つの抽出・分離モジュール が交互に配置・接続されたフロープロセスを構築し、2つの出発原料から目的のバニリン を連続合成することを目指した。



図 3.2.2.1-23 第1反応モジュールによる SEAr 反応の最適化

Entry	実施方法	反応温度	反応時間	収率	STY	備考
		[°C]	[min]	[%]	[g/(L·h)]	
1	フロー	50	105	82	31	実験値
2	フロー	70	35	80	93	実験値
3	バッチ	70	90	35	7.4	実験値
4	バッチ	10	1920	88	1.0	文献値

表 3.2.2.1-5 SEAr 反応におけるバッチ法とフロー法の比較

まず、第1工程のを連続化に必要な第1反応モジュールの開発を進めた。第1反応モ ジュールは、連続抽出・分離装置とフロー反応装置から構成される(図 3.2.2.1-23)。前 半の連続抽出・分離装置にて、グアヤコールのトルエン溶液と水酸化ナトリウム水溶液が ミキサーにて混合され、液-液スラグ流として、抽出のための滞留時間ユニットである抽 出管へと連続的に供給される。この抽出管にてトルエン中のグアヤコールが水酸化ナトリ ウム水溶液側へと逆抽出された後、疎水性膜を備えた液-液分離器にてグアヤコールの塩 基性水溶液とトルエンとに連続分離される。分離されたグアヤコールの塩基性水溶液は、 後半のフロー反応装置にて、マイクロミキサー(内径 0.3 [mm])を用いてグリオキシル 酸水溶液と連続的に高速混合され、フロー反応装置へと連続供給される。このような反応 モジュールを用いて S<sub>E</sub>Ar 反応の条件最適化 (反応温度、滞留時間) を行なった (表 3.2.2.1-5)。各種検討の結果、反応温度 50 [°C]、滞留時間 105 [min]にて収率 82 %で目的 中間体を連続合成できることを見出した (表 3.2.2.1-5、Entry 1)。更に、反応温度を 70 [°C]まで上昇させても、高い収率を維持したまま反応時間を 35 [min]にまで短縮可能であ り、その際の空間時間収率 STY(Space-Time-Yiled [g/(L·h)] = 目的物質の収量 [g] / (反応 器内容積 [L] × 運転時間 [h])) は 93 [g/(L·h)]に達した (表 3.2.2.1-5、Entry 2)。一方、バ ッチ式反応装置を用いて同じ条件下で反応を行う場合、目的物収率は 35%であった (表 3.2.2.1-5、Entry 3)。従来のバッチ式反応器は、混合性能が低い為、反応器内に濃度勾配 が生じやすく、高濃度の水酸化物イオンによるグリオキシル酸の不均化反応 (Cannizzaro 反応) が優勢になりやすい。故に、バッチ法で高い反応収率を得るには、低い温度下で長 時間をかけて反応を行う必要があった (表 3.2.2.1-5、Entry 4)<sup>15</sup>)。今回開発したフロー法 では、マイクロミキサーを用いる高速混合で先述の副反応を効果的に抑制することにより、 高温かつ短時間内での S<sub>E</sub>Ar 反応を可能にした。その結果、生産効率の指標である STY は、 従来法と比べて 93 倍以上高い値を示した。



図 3.2.2.1-24 未反応原料と溶媒の循環利用プロセスの概要

続いて第1抽出・分離モジュールを検討した。第1反応モジュールから供給される反応水溶液は、目的中間体だけではなく、未反応原料のグアヤコールを含む。従って、第1抽出分離モジュールでは、反応水溶液から未反応グアヤコールを選択的に除去・回収することが求められる。また、回収した未反応グアヤコールと溶媒を廃棄することなく循環利用できれば、更なる廃棄物削減効果が期待できる。そこで、第1反応モジュールおよび第1抽出・分離モジュールを統合した未反応原料と溶媒の循環利用プロセスを設計した(図3.2.2.1-24)。即ち、第1反応モジュールの連続抽出・分離装置を用い、回収溶液中のグ

アヤコールを水溶液側へ逆抽出することにより、フロー反応装置での未反応原料の再利用 を可能にする。更に、グアヤコールが除かれた回収溶媒を後段の第1抽出・分離モジュー ルで用いることにより、追加の溶媒を用いることなく、未反応原料と溶媒の高効率な循環 利用が達成され、廃棄物量を大幅に削減可能と考えた。

溶媒の循環利用には、各モジュールで使用する溶媒の種類と流量を合わせる必要があ る。そこで、耐塩基性が高く、水溶液との分離性も良いトルエンを循環溶媒として選定し た。トルエン-水系に対するグアヤコールの分配係数 Ka(=トルエン相グアヤコール濃度/ 水相グアヤコール濃度)を測定した結果、15程度の値を示した。分配係数 Ka、反応水溶 液流量、トルエン流量の値から予測される第1抽出・分離モジュールでのグアヤコール抽 出率は、80%程度に留まる。一回の抽出分離操作で十分な抽出率が得られない場合、抽 出・分離操作を複数回行う多段抽出分離が有効である。但し、通常の並流多段式の抽出・ 分離は追加の溶媒を必要とする為、溶媒を循環利用しながら未反応原料の回収~再利用は 難しい。実験の結果、並流多段式での抽出・分離を用いてグアヤコールの定量的な回収を 行うには、3倍以上のトルエン流量を要することが確認された。そこで、より少ない抽出 溶媒量で高い抽出効率を得られる向流多段式の抽出・分離を用いることにした <sup>17)</sup>。本研 究で開発した向流多段抽出・分離装置を図 3.2.2.1-25 に示す。この装置は、ミキサーと抽 出管、液-液分離器から成る連続抽出・分離装置を基本ユニットとし、直列に接続された 複数のユニットから構成されている。この装置では、反応水溶液が第1段のユニットへ供 給され、抽出溶媒が最終段のユニットへと供給される。最終段ユニットの液-液分離器か ら回収された抽出液は、リザーバーと内部ポンプを経由して1段手前のユニットへと供給 され、そこでの抽出・分離に使用される。このように、分離した抽出液を前段のユニット で再利用できるように供給することにより、向流多段式での抽出・分離を可能とした。ま た、スラグ流を用いた高速抽出・分離を採用している為、1ユニットあたりの滞留処理は 1分以内であり、多段化しても数分以内に定量的な抽出・分離を完了可能である。



図 3.2.2.1-25 向流多段抽出·分離装置



図 3.2.2.1-26 連結型フロープロセスによるパニリルマンデル酸 Na の連続合成

理論的に抽出率を予測できる下式を用いて、グアヤコールの分配係数  $K_d$  と反応水溶液 流量  $F_{aq}$ 、抽出溶媒流量  $F_{org}$  から定量的な抽出率 (Extraction Efficiency) を得る為に必要 な抽出段数 N を求めた <sup>18)</sup>。

$$EE = 1 - \frac{1}{\sum_{n=0}^{N} E^n}$$
 (with  $E = K_d \left( \frac{F_{org}}{F_{aq}} \right)$ ) **式 3.2.2.1-14**

その結果、抽出段数を 3 段以上とすることで抽出率が 99%以上に達すると予測した。 ここで、この向流多段抽出・分離装置を第1反応モジュールへ導入し、第1工程の連結型 フロープロセスの実証を進めた (図 3.2.2.1-26)。第1反応モジュールの連続抽出・分離装 置にてトルエン溶液中の原料グアヤコールが水溶液側へ逆抽出され、次のフロー反応装置 にて目的の S<sub>E</sub>Ar 反応を行った。続いて、後段の向流多段抽出・分離装置を備えた第1抽 出・分離モジュールにて、回収されたトルエンを用いた抽出・分離を行うことにより、未 反応グアヤコールを定量的に回収可能なことを確認した。一連の連結型フロープロセスに より、高純度な目的中間体を収率 83 %、空間時間収率 23 [g/(L·h)]にて連続合成可能なこ とを実証した。

	PMI [kg/kg]						
	PMItotal	PMIraw materials	<b>PMI</b> organic	<b>PMI</b> water			
			solvents				
バッチプロセス	58	2.5	34	22			
フロープロセス	30	2.0	0.0030	28			

表 3.2.2.1-6 フロープロセス質量強度

このプロセスにおける廃棄物削減効果を検証するために、プロセス質量強度(<u>P</u>rocess <u>M</u>ass <u>Intensity</u> [kg/kg] = プロセスで使用した原材料の総質量 [kg]/目的物質の収量 [kg])

を算出した(表 3.2.2.1-6)。その結果、本フロープロセスは、従来のバッチプロセスと比べてプロセス質量強度 PMI の値を約 50%低減可能なことを確認した。これは、高効率な向流多段式の抽出・分離により、抽出溶媒量を従来技術の約3分の1に低減できたことに加え、未反応原料と溶媒の循環利用によるものである。



図 3.2.2.1-27 バッチ式反応装置による酸化脱炭酸反応

Entry	cat. (1 mol%)	転化率 [%]	収率 [%]	選択率 [%]
1	Pd/C	46	35	70
2	Au/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	21	17	81
3	Ru(OH) <sub>2</sub> /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	43	38	88
4	MnO <sub>x</sub> /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	55	42	75
5	MnO <sub>x</sub> /TiO <sub>2</sub>	62	52	83
6	MnO <sub>x</sub> /ZrO <sub>2</sub>	62	47	75
7	MnO <sub>v</sub> /HT	63	56	90

表 3.2.2.1-7

続いて第2工程の連続化の検討を進めた<sup>16)</sup>。第2反応モジュールの開発に先駆けて、 酸化脱炭酸反応に適する不均一系触媒を開発した (図 3.2.2.1-27)。この反応では、バニリ ン生成物の過剰酸化反応により、バニリン酸や複雑なオリゴマーが副生し、収率や選択率 が大きく低下する課題を抱えている。そこで、バッチ式反応装置を用いて触媒探索を行っ た結果、酸化マンガン担持ハイドロタルサイト(MnO<sub>x</sub>/HT)が比較的高い触媒活性と、 生成物選択性を有することを見出した (表 3.2.2.1-7)。この MnOx/HT 触媒では、酸化マン ガン部位が触媒活性点であるが、担体のハイドロタルサイトも重要な役割を果たしている と考えられる。実際、酸化アルミニウムや酸化チタン、酸化ジルコニウムを担体とする酸 化マンガン担持触媒は、MnOx/HT 触媒と比べて低い反応成績を示した。この反応では、 触媒表面に生成物のバニリンが吸着したまま留まることにより、過剰反応が進行して選択 率が低下している可能性が高い。ハイドロタルサイトは、2価アニオン種である基質のバ ニリルマンデル酸 Na をより強く吸着する性質を有する。故に、触媒表面でのバニリンと バニリルマンデル酸 Na の交換が速やかに進行し、過剰反応が抑制されると考える。更に、 この結果に基づき、フロー反応での使用に適する球状触媒の開発を進めた。球状に成形さ れたハイドロタルサイト担体(協和化学工業社製 キョーワード 500SN、粒径 100~500 [µm])から球状の MnO<sub>x</sub>/HT 触媒を調製した。この触媒は、カラム型反応器に充填してフ ロー反応を実施する際においても、生じる圧力損失を抑制可能である。



図 3.2.2.1-28 第2反応モジュールによる酸化脱炭酸反応の最適化

	バッチ法	フロー法
反応時間	4 [h]	23 [s]
バニリン収率	70[%]	90[%]
選択率	76[%]	90[%]
空間時間収率	0.44 [g/(L·h)]	162 [g/(L·h)]

表 3.2.2.1-8 酸化脱炭酸反応におけるバッチ法とフロー法の比較

次に、第2反応モジュールの開発を進めた。第2反応モジュールは、主に酸化脱炭酸 反応用のカラムリアクターとインライン式気-液分離器から構成される(図 3.2.2.1-28)。 第2反応モジュールでは、バニリルマンデル酸 Na 中間体水溶液と圧縮空気が、予熱器を 介し、球状 MnO<sub>x</sub>/HT 触媒が充填されたカラムリアクターへと連続的に供給され、目的の 酸化脱炭酸反応によるバニリンへの変換を進行させる。続いて、カラムリアクターの出口 側にインライン式の気-液分離器を配置することにより、高圧下でのバニリンを含む反応 水溶液と過剰の圧縮空気との連続分離を可能とした。連続分離により、分離されたバニリ ンを含む反応水溶液は、希塩酸による中和の後、後段の第2抽出・分離モジュールへと連 続的に供給される。インライン式の気-液分離器では、分離器の上部から供給されてきた 反応水溶液と圧縮空気の混合流体は、分離器内で速やかに2相分離される。上層の圧縮空 気は背圧弁を介して装置外へと排出され、下層の反応水溶液は送液ポンプを介して後段へ と安定的に排出される仕組みとなっている。この第2反応モジュールを用い、フロー法に よる酸化脱炭酸反応の条件最適化を行った。反応温度やガス流量、SV 値といった反応条 件がバニリン収率・選択率に与える影響を精査し、収率 90%でバニリンを連続合成可能 な条件を見出した。酸化脱炭酸反応における従来のバッチ法と今回開発したフロー法の比 較した結果、フロー法がより高い収率と選択率を示した(表 3.2.2.1-8)。更に、空間時間 収率は約200倍以上もの高い値となった。この結果は、気-液-固の高い接触効率、高い 触媒/基質比、短い滞留時間などのフロー法の特長に起因していると考えられる。

第2反応モジュールに加え、第2抽出・分離モジュールの開発を進めた。装置は、第 1抽出・分離モジュールと同様に向流多段抽出・分離装置を用いることとした。まず、第 2抽出・分離モジュールにおける向流多段抽出・分離装置の運転条件(抽出溶媒の種類、 流量、抽出段数)を探索する為、バッチ法での抽出・分離実験によりデータ収集を行った。 幾つかの有機溶媒を用いて有機溶媒 -水系におけるバニリンの分配係数 Kdを測定した結 果、酢酸イソプロピルが比較的高い分配係数(Kd = 34)を示すことが明らかになった。 理論式(式 3.2.2.1-14)を用いて、反応水溶液の流量や分配係数 Kd の値からバニリンの 抽出・分離プロセスに必要な抽出溶媒流量や抽出段数を予測した。その結果、反応水溶液 の流量 6.6 [mL/min]に対し、酢酸イソプロピルの流量を 2.0 [mL/min]、抽出段数を 2 段と することにより、バニリンの抽出率が 99%以上に達することが見込まれた。モデル溶液 を用いた予備実験においても良好な結果が得られたことから、この運転条件を用いて次の 実証実験を進めることとした。



図 3.2.2.1-29 連結型フロープロセスによるバニリンの連続合成

開発した4つのモジュールを連結したフロープロセスを構築し、バニリンの連続合成を 検証した(図 3.2.2.1-29)。まず、第1反応モジュールと第1抽出・分離モジュールによ り、目的中間体であるバニリルマンデル酸 Naの反応水溶液を連続的に調製した(収率 83%、収量 3.4 [g/h])。続いて、この中間体の反応水溶液を第2反応モジュールにて連続 処理し、反応収率 88%にてバニリンを含む反応水溶液を得た。最後に、第2抽出・分離 モジュールにて酢酸イソプロピルを用いた連続抽出・分離を行い、反応水溶液からバニリ ンを抽出率 98%で選択的に連続回収することに成功した。以上の連結型フロープロセス により、バニリンを総収率 71%、収量 2.3 [g/h]で連続合成可能なことを実証した。誘電 結合プラズマ発光分光分析(ICP-OES)により、8 時間の連続運転により得られた粗バニ リン(収量 20 [g]、純度 92%)中の含有金属元素を定量した。その結果、粗生成物中に 含まれる Na 量は、19 [ppm]であり、塩類のほとんどが抽出分離プロセスで除去可能なこ とを確認した。また、粗バニリン(純度 92%)を再結晶により精製し、市販の製品と同 等以上の高純度バニリン(純度 99%以上)を得た。



図 3.2.2.1-30 生産効率と廃棄物削減効果の比較

今回開発した連結型フロープロセスの生産効率や廃棄物削減効果に関し、従来のバッ チプロセスと比較した(図 3.2.2.1-30)<sup>15),16)</sup>。まず、生産効率の指標である空間時間収 率では、フロープロセスが従来のバッチプロセスよりも17倍以上高い生産効率を示した。 これは、フロー反応装置にて、反応効率の大幅な改善によって処理時間が短縮されたこと に加え、連続抽出・分離装置の導入によりプロセス全体の効率が向上したことに起因する。 廃棄物量の指標としてプロセス質量強度を比較した結果、従来技術と比べて廃棄物量を約 50%削減可能なことが明らかとなった。これは、抽出効率改善による溶媒使用量の低減 と、未反応原料や抽出溶媒の循環利用による効果である。

以上のように、連結型フロープロセスを用いたバニリンの連続合成を、世界で初めて 報告した<sup>13</sup>)。特に、向流多段式の連続抽出・分離プロセスを適切に組み込んだフロープ ロセスを構築することにより、従来のバッチプロセスを凌駕する生産効率や廃棄物削減効 果の達成は、特筆すべき成果である。本成果は、従来プロセスが抱える諸課題に対し、フ ロープロセスが有効な解決手法となる好例を示すものであり、バニリンに限らない様々な 機能性化学品の生産技術への波及効果が期待できる。

### (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、セトラーを使った方法が良く知られている <sup>19)</sup>。セトラ 一法は、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 視し、一定高さとなるように排出バルブを操作し、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、膜を使った方法が実用化されている<sup>20)</sup>。膜分離法 では、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)製の多孔質膜を用い、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際、PTFE に対して濡れ性の良い疎水性溶液(接触角<90°)は、毛 管圧(引力)により膜を透過後、もう一方の流路へと流れて排出される。一方、濡れ性の 悪い親水性溶液(接触角>90°)は毛管圧(斥力)により膜を透過することなく、同一 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°、>90°とする必要があり、上層がトルエン、下層が水のよ うな系では容易に液-液分離可能である。しかし、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用いるクロスカップリング反応のような系では、上層および下層共 にアルコールが含まれる為、濡れ性が近くなる。故に、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-液分離器を開発した。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が分離可能と分かった。

#### (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、クロスカップリング反応を選択し、図 3.2.2.1-31 に示す反応を モデル反応として抽出を検討した。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事項の1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 3.2.2.1-31 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

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、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。

3.2 - 129

#### (c-4)連続反応-抽出・分離モジュールの試作

これまでの結果に基づき、モジュールを試作した。各デバイスは、外部信号を受け取 り、デバイスのオンオフ、設定温度や設定流量の変更が可能な上、ワイヤレスで PC と通 信可能となっており、制御ソフトウェアを LabVIEW により作成した。試作したモジュー ルは、40×40×60 [cm]とコンパクトながら、反応及び抽出、分離が可能である。

### (c-5) 塩基を変えての検討

クロスカップリング反応では、塩基として KOH を用いており、強塩基に不安定な基質 は使用できない。一方、抽出の観点では、塩の存在は塩析効果や塩溶効果による抽出率の 上昇や低下の原因になると予想できる。Hofmeister Series として知られているように<sup>19</sup>、 その塩析効果は、カチオンよりもアニオンに大きく影響を受け、アニオンの中でも CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> に大きく影響を受ける。そこで、これまで使用していた塩基を KOH から K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>に変えて 検証した。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を用いた系では、溶媒の仕込み組成が変わる場合においても 4-メチル ビフェニルの抽出率は 99%以上と非常に高く、高い抽出率を得る為に溶媒の仕込み組成 に制限がかからないことを明らかにした。

#### (c-7)塩基を変えての連続反応-抽出の検討

これまでに試作したモジュールを用い、連続反応-抽出を検討した。表 3.2.2.1-9 に種々の連続運転経過時間におけるブロモベンゼンに対する各生成物の収率を示す。バッチ法での結果と同様、非常に高い転化率で反応が進行した。また、目的生成物である 4-メチル ビフェニルの 90%以上が上相に存在しており、非常に高い抽出率を示した。

経過時間*	相	仕込みのブロモベンゼンに対する収率 [%]					
[min.]		ブロモベンゼン	ベンゼン	トルエン	4,4'-ジメチルビフェニル	4-メチルビフェニル	
15	上層	3	n.d.	n.d.	n.d.	94	
15	下層	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	3	
45	上層	3	n.d.	n.d.	3	90	
40	下層	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	3	
75	上層	3	n.d.	n.d.	3	90	
75	下層	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	3	
105	上層	3	n.d.	n.d.	3	90	
195	下層	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	3	
315	上層	3	n.d.	n.d.	3	91	
	下層	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	3	

表 3.2.2.1-9 試作したモジュールにより連続反応-抽出を検討した結果

\*サンプリング時間:約5分間

### (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・界面の親和性を用いた 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、膜分離デバイスを設計した。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。分離対象は、反応・新触 媒の開発で使用される溶媒、副生成物および目的生成物について整理の上、表 3.2.2.1-10 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)

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、たアミルアルコール、 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
	イソフ゛タノール			トルエン

表 3.2.2.1-10 分離対象とした混合溶媒

(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、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の上、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 時間加熱することにより、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[℃]の空気中で焼成し、構造規定材を除去した。



図 3.2.2.1-32 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

ゼオライト膜の電子顕微鏡写真および骨格構造を図 3.2.2.1-32 に示す。電子顕微鏡観察 から、何れのゼオライトにおいてもアルミナ管上に厚さ 1~3[µm]の多結晶層が形成され ることを確認した。これらのゼオライト膜の X 線回折パターンを測定した結果、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。更に、膜調製の水溶液組成によって Si/Al が 3~35 の CHA 型ゼオラ イト膜および Si/Al = 1~2.2 の FAU 型ゼオライト膜の調製に成功した。

分離膜の透過分離性能の評価には、浸透気化法を用いた。浸透気化法による溶液分離 の概要を図 3.2.2.1-33 に示す。例えば、エタノール水溶液の脱水では、供給されるエタノ ール水溶液の内、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の上、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<sup>2</sup>]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 3.2.2.1-33 浸透気化法による溶液分離

Si/A1=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、優れた脱水性能を示した。エタノールに対し、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 [kg/m<sup>2</sup>/h]と低かった。メタノール およびアセトニトリルに対し、透過性、分離性共に低かった。ゼオライト骨格中のアルミ ニウム含有量を増大させて Si/A1=3 とする場合、エタノールおよびアセトニトリルに対 し、透過性が約 7 [kg/m<sup>2</sup>/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 増大させる為、Si/A1 = 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、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 1/2~1/5 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により、高い分離特性が得られることを明らかにした。

架橋型アルコキシシラン法:

図 3.2.2.1-34 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を制御の上,溶媒分離 特性を評価した。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(EtO)3=Si-R-Si=(OEt)3 (R:有機架橋基)と表 される。Si-R-Si 基は加水分解・縮合反応で安定する為、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 3.2.2.1-35 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)、及び 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である。 AR=0.01、WR=240 を基本とし、気体透過性を評価した結果を図 3.2.2.1-36 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ことが明らかとなった。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できる。典型的な例として、トルエン混合系 (MeOH 10[wt%]、50℃)では、透過流束 2-8 [kg/(m<sup>2</sup> 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 3.2.2.1-34 架橋型アルコキシランによる細孔径制御



### 図 3.2.2.1-35 架橋型アルコキシシラン



図 3.2.2.1-36 気体透過率の分子径依存性

3.2 - 134

## (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為、 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係る製造条件の最適化を図り、10[wt%]の水を含むエタ ノール水溶液に対し、透過性 5 [kg/m<sup>2</sup>/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。

ゼオライト膜1本デバイスを使用したアルコール脱水試験の結果を図 3.2.2.1-37 に示す。 90 [wt%]のエタノール(水 10 [wt%])の溶液を 100 [℃]で供給する際、ゼオライト膜を 透過しなかった溶液はエタノール濃度 96 [wt%]に濃縮の上、排出された。また、膜を透 過した水蒸気は、99.9 [wt%]以上の濃度で排出された。現在、ゼオライト膜 10 本を束ね た膜分離デバイスを開発すると共に、試験モジュールを試作し、運転条件の検討を進めて いる。



図 3.2.2.1-37 1 本膜分離デバイスによるエタノールの脱水濃縮性能に与える試験温度の影響

(左) 非透過側出口のエタノール濃度、(右) 透過側出口の水濃度

#### (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 ルの分野では、目的分子が揮発しないケースが多く、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で は、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ケー スがある。このような目的では、蒸留が最も適した分離精製技術である。

通常の連続蒸留装置は非常に大型である。この理由として、1 段の分離に数十センチの 装置高さが必要である為である。小型化によって1段あたりの高さをある程度は小さくで きるものの、大幅なコンパクト化には従来と異なる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為である。本研究では、撹拌によって内 部の気液接触を促進する為、回転体を内部に設け、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為 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。

(b-1) 撹拌型蒸留装置における新規回転体の提案と性能評価

構築した実験装置の概要を図 3.2.2.1-38 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 避ける為、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 3.2.2.1-38 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。撹拌型蒸留装置の研究を行った片山ら<sup>23)</sup>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<sup>24)</sup>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、性能評価を行うこととした。装置の小型化に 伴い、内部により急峻な濃度分布の形成を要するが、流体が軸方向に攪拌されるケースで は、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 液接触を強化可能と期待できる。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した。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。全還流条件で運転し、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 を算出し、更に1段あたりのカラム長さ(HETP)を算出の上で評価した。

蒸留塔の性能は、一般に蒸気の流速と相関を有し、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。F-factor は蒸気の密度  $\rho$ 及び線速度 u を用い、以下の式で算出される値である。本研究では、蒸気流量は F-factor で整理した。

# $F = u \sqrt{\rho}$ 式 3.2.2.1-15

まず、流動状態を観察した。水車型の回転体を用いた過去の実験では、800 [rpm] 以上 で液の持ち上がりを観察した<sup>24</sup>)。円盤型はパドルを有していない為、より大きな回転数 が必要である。直径が23.8 [mm] の場合、1600 [rpm] 以上にて液が上部に持ち上げられ る様子を確認した。一方、円盤の直径が20 [mm] の場合、2000 [rpm] まで回転数を上昇 させた際に液が液膜となって上部へ持ち上げられるが、その量は直径が23.8 [mm]のケー スと比べて少ない。軸方向の混合の進行度は、観察結果だけでは判断できなかった。



図 3.2.2.1-39 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 3.2.2.1-39 に示す。直径が 23.8 [mm]の場合、回転数が上昇する と共に 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、有意な影響は見られず、何れの回転数においても HETP が 2~3 [cm]程度の 幅でバラついていた。一方、直径が 20 [mm]の場合、回転数が低い際に 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 転体を対象とし、回転速度をパラメータとする蒸留性能への影響を調査した。

本研究では、撹拌型カラムおよび回転体を用いる連続蒸留装置を開発した。マントル ヒーターで予熱した原料をカラムに供給する為、数[mL/min]の流量で連続送液が可能な 小型ダイヤフラムポンプを設置した。連続操作の為、缶出液抜出しに必要なポンプを選定 の上、リボイラに取り付けた。コンデンサ部分には、還流操作を可能とする開閉弁を製作 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 の開閉時間の比で調節した。今回の実験では、還流比は1とした。



図 3.2.2.1-40 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]として実験を行った結果、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為、McCabe-Thieleの作図を行った結果を図 3.2.2.1-40 に示す。本 装置でのNTP(理論段数)は6段となった。リボイラは1段の分離を実行する為、塔内で は5段の分離となる。以上から、カラムが全還流実験の際と同等の性能を示すことを確認 した。

回転体の形状は、装置の性能に大きく影響を及ぼすが、その設計指針が無い為、試行錯 誤を通じ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。液が無いという仮定に基づき、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 3.2.2.1-41 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 3.2.2.1-41 に示す。蒸気は左から右方向に 流動すると仮定した。蒸気が円盤管の渦を形成して円盤間を流動する様子を確認した。円 盤の回転速度の上昇と共に、渦の流速も上昇することが示されたが、渦の形状等について 目立った変化は確認できなかった。

## (b-2) プロセスシミュレーションによる撹拌型蒸留装置仕様の検討

実験及びシミュレーションにより明らかとなった撹拌型蒸留装置の分離性能に基づき、 (1)連続抽出技術で用いられる溶媒を分離する際、撹拌型蒸留装置に求められる仕様を プロセスシミュレーションで評価した。ここでは、(c)温度による相変化を利用する連続 抽出・分離で用いられる3成分系混合物を対象とした。具体的には、エタノール、水、1-ブタノールから有機溶媒の蒸留分離について検討した。

素留分離の検討に際し、まずはエタノール、水、1-ブタノールから構成される2成分混 合物の気液平衡関係を推算した。エタノールと水、水と1-ブタノールの気液平衡関係を 図 3.2.2.1-42 に示す。エタノールと水の混合物は、エタノール組成約90 [mol%]で共沸現 象が生じる。その為、蒸留塔1塔では高純度のエタノールを回収できない。加えて、エタ ノール組成が90 [mol%]より高い条件での気液平衡関係を確認した結果、気液平衡線(青 色)と対角線(黒色)がほぼ重なり合っていることも分かった。即ち、蒸留分離では、濃 縮が難しいことを意味している。この様な混合物を分離する際、第3成分を添加して気液 平衡関係を変更、或いは蒸留とは異なる分離メカニズムの適用に係る検討が必要となる。 本プロジェクトでは、分離膜を開発していることから、膜分離を適用する(詳細は、(3) 溶媒・ガス類の連続再生技術の開発に記載)。一方、水と1-ブタノールの混合物の気液平 衡関係から、水の組成が約65 [mol%]から97 [mol%]の領域にて、気液平衡線が水平にな っている。言い換えると、この領域で2液相が形成されることを意味する。従って、高純 度の1-ブタノールの回収には、複数の蒸留塔が必要になる。



図 3.2.2.1-42 気液平衡関係:エタノールと水、水と 1-ブタノール

上記の物性情報に基づき、エタノール、水、1-ブタノールの3成分系混合物から溶媒を 連続再生するプロセスを設計した(図 3.2.2.1-43)。プロセスの構成は、最初に原料を溶 解させた3成分混合物が、均一相になる所定の温度まで加熱の後、反応器に供給される。 反応器から得られた混合物は、冷却器で所定の温度まで冷却後、液一液分離装置に供給さ れる。目的化学品は抽出液側から得られる。抽出液と目的化学品は、蒸発によって分離さ れると設定した。使用した溶媒は、1塔目の蒸留塔に供給される。尚、溶媒の回収率を高 くする為、抽出液側の溶媒に加え、抽残液側の溶媒も1塔目の蒸留塔に供給されると設定 した。1塔目の蒸留塔では、塔頂へ向かう際にエタノールが濃縮される。90 [mol%]まで 濃縮されたエタノールは、膜分離により試薬純度(99.5%を想定)まで濃縮される。一方、 1塔目の蒸留塔の塔底から水と1-ブタノールの混合物が得られる。この混合物は、2液相 を形成する温度まで冷却される。混合物はデキャンタ(分離容器)水相と有機相に分離さ れ、それぞれ2塔目と3塔目の蒸留塔に供給される。2塔目の蒸留塔の塔底から水が回収 され、3塔目の蒸留塔の塔底から1-ブタノールが回収される。



図 3.2.2.1-43 エタノール、水、1-ブタノールの混合物を対象とした溶媒連続再生プロセスの概略

このプロセスフローを対象とし、プロセスシミュレータを用い、3 つの蒸留塔に要求さ れる段数を評価した。蒸留分離では、一般的に段数が多くなるほど装置サイズは大きくな るものの、エネルギー消費量は減少する。逆に、段数を少なくすると装置サイズはコンパ クトになるが、エネルギー消費量が増加する。故に、装置サイズとエネルギー消費量を含 めた指標での最適化を要するが、どの程度までコンパクト化可能かといった検討に関し、 最低限必要な段数を算出した(尚、装置サイズとエネルギー消費量を含めた指標として、 「コスト」を評価指標にして解析した結果、(3)溶媒・ガス類の連続再生技術の開発に 記載)。その結果、1 から 3 塔目の蒸留塔で必要な最低限の段数は、それぞれ、10 段、1 段、3 段であった。この段数と実験的に得られた HETP から蒸留塔の長さを推算した。エ タノール、水、1-ブタノールについては HETP を求める実験は未実施だが、これまでに実 験で得られた最も短い HETP を仮定した結果、最も段数が多い1 塔目の蒸留塔の長さは 0.42 [m]となり、実験装置と同程度の長さで分離できる可能性があるとが分かった。

#### (b-3)回転体の形状パラメータ変更による分離性能改善

2021 年度までの結果から、円盤型回転体における分離性能の向上に必要な指針を以下に示す。

気液接触面の確保:

①回転体の表面積が大きいこと(円盤径、円盤厚み、回転軸径、回転体間隔に関する)②回転体がカラム底面の液と接液すること(円盤径と液位に関する)

③相対する回転体表面の液膜同士が合一しないこと(回転体間隔に関する)

高回転速度の利用:

④フラッディング・流体抵抗の抑制

※回転速度が高いほど分離性能を向上可能だが、フラッディングにより制限される。

全還流条件における検討を継続し、円盤型回転体の形状パラメータの変更による分離 性能の改善について検討を進めた。

指針①~④に基づく円盤型回転体の検討の結果、優れた分離性能を得られる円盤型回転体のジオメトリを見出した。また、HETPの推算式を考案した。

#### (b-4) 撹拌型蒸留装置の連続化

蒸留装置の連続操作について検討した。分離性能を向上させる為の回転体形状の検討で は、操作が容易な全還流条件での実験を行っていた。連続化については、吉川<sup>20</sup>の取り 組みがある。連続化は原料の連続供給および、留出物と缶出物の連続抜き出しが必要であ る。その際、装置全体のマスバランスを成立させる為、缶出物の抜き出しでは、リボイラ 内の液レベルを一定とすべく、抜出量の制御が必要である。吉川の実験では、リボイラ液 面の検出が困難であった為、液面の確認と缶出液の抜き出しをマニュアルで行っていた。 より無人での連続運転を安定して実施可能とすべく、本研究ではリボイラの液面制御機構 を開発した。

構築したリボイラを組み込んで連続操作を行った。まず、シクロヘキサンとヘプタン

3.2 - 141
を含む溶液をリボイラに仕込んで加熱した。次に、還流の発生開始を確認し、シクロヘキ サンーヘプタンの混合物を供給して連続運転を行った。その結果、実験者が介入すること なく、安定運転可能であることを確認した。その後、採取された留出物と缶出物のサンプ ルをガスクロマトグラフィーで分析し、分析結果に基づくMcCabe-Thieleの作図を行い、 理論段数を算出した。連続運転においても高い分離性能を発揮できることが確認された。

#### (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て、反応及び抽出に用いた溶媒やガス類の連続的な回収・再利用は、 廃棄物削減の観点から重要な課題である。そこで、上述したような高効率・コンパクトな 溶媒・ガス類の連続再生に係る要素技術の開発に加え、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、溶媒・ガス類の連続再生に係る要素技術の最適な組み合わせに必 要な方法論を開発の上、溶媒・ガス類の分離回収プロセスを設計する。具体的には、Glab 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結果から解析し、膜 分離および撹拌型蒸留分離の仕様の特定を進めている。更に、反応および抽出にて候補と なる溶媒に係る物性情報を収集し、溶媒の分離回収プロセスの課題抽出にも着手した。尚、 実プロセスの設計では、反応の副生成物や塩など夾雑物の除去も必要となる。夾雑物は反 応系によって異なる為、反応系毎にプロセスを最適化する必要がある。故に、共通基盤と なる溶媒・ガス類の連続再生に係る要素技術を、最適に組み合わせる手法を開発している。 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 3.2.2.1-44 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 と水が更に添加の後、CO<sub>2</sub>と混合される。抽出分離の工程を経て、4-CBP は抽出側(主に、 CO<sub>2</sub>)から、夾雑物は抽残液側から回収される。故に、溶媒・ガス類の連続再生という観 点では、CO<sub>2</sub>、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 分離回収プロセスを設計した。



図 3.2.2.1-44 4-CBP の連続反応 – 抽出・分離における溶媒・ガス類の流れ

エタノールと水の回収に必要な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。膜分離と撹拌型蒸留分離のハイブリッドプロセスの一例を図 3.2.2.1-45 に示す。この ハイブリッドプロセスでは、撹拌型蒸留分離によってエタノールは共沸点近傍まで濃縮さ れ、膜分離で選択的に水を分離することにより、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、撹拌型蒸留分離に再供給される。 装置の小型化の観点では、撹拌型蒸留分離は、最小還流比に近い還流比での運転が望まし い。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。

ハイブリッドプロセスのエネルギー消費量と、撹拌型蒸留分離と膜分離に求められる 仕様に関し、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、製品規格はエタノール(99.9 [mol%])と水(99.9 [mol%])まで分離することにした。ハイブリッドプロセスの評価モ デルは、本研究予算で購入の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、撹拌型蒸留 分離に関し、3.2.2.1(2)(b)にて、従来の設計方法(McCabe-Thiele の階段作図法) が適用可能な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、撹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。更に、膜分離に関 し、PV による蒸発潜熱分の供給と透過流れの凝縮に対し、主にエネルギーが必要となり、 これらは 0.021 [kW]であった。撹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 [m<sup>2</sup>]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。抽出分離の操作条件の改良に伴い、エタノールと水の組成を変更する場合、 その条件に合わせたプロセス設計および操作条件の再調整が必要である。加えて、撹拌型 蒸留分離の段数を増やすことでエネルギー消費量が削減可能につき、実験評価を踏まえた 装置サイズとエネルギー消費量の最適化が必要である。膜の分離性能がバッチ式で評価済 であることから、連続式での分離性能の評価も必要となる。



図 3.2.2.1-45 膜分離と撹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用いる場合、適用する分離手法から再考する必要性がある。 そこで、分離手法の選択指針を明らかにする為、適用可能性がある溶媒と水の2成分系混 合物を対象とし、物性の調査を開始した。ここでは、プロセスシミュレータ(Pro/II)内 蔵パラメータを用いて算出した。

共沸関係があるものの、2 液相は形成しない溶媒の組み合わせに関し、膜分離と撹拌型 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。共沸関係や2液相を形成 しない溶媒の組み合わせでは、混合物と回収溶媒の規格にもよるが、膜分離単独、或いは 蒸留単独での回収が考えられる。一方、2 液相形成する混合物に関し、膜分離や撹拌型蒸 留分離における分離性能の評価は僅少であり、今後実験的な評価が必要である。更に、液 一液分離などの異なる分離操作も候補に加えた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が、 今後の重要な課題での1つであることが示唆された。

今後の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為、抽出工程の前段階における除去の検討が必要である。 夾雑物の除去方法として、冷却操作や不溶性溶媒添加、或いは吸着除去などが候補として 挙げられる。これら夾雑物の除去方法を含め、溶媒・ガス類の回収・再利用プロセスの全 体最適化を図る必要がある。

これまでエタノールと水といった2成分混合物を対象とし、溶媒連続再生プロセスの設計と評価を行ってきた。機能性化学品製造では、合成反応と抽出分離で異なる溶媒が用いられる場合が多い。そこで、多成分混合物を対象とした溶媒連続再生プロセスの設計と評価を行った。

多成分混合物として、4 種類(エタノール/水/1-ヘキサノール、エタノール/水/1-ブタノ ール、メタノール/水/1-ヘキサノール、メタノール/水/1-ブタノール)の混合溶媒を対象 とした。溶媒再生の方法として、抽出液だけから溶媒を回収する場合と、抽出液と抽残液 の両方から溶媒を回収する場合について検討した。また、2 種類の有機溶媒を回収するこ とから、分離の順番も問題となる。そこで、沸点の低い溶媒から回収する場合と、沸点の 高い溶媒から回収する場合についても検討した。

これまで評価指標として、溶媒連続再生プロセスのエネルギー消費量や装置サイズを用 いてきたが、エネルギー消費量と装置サイズは、トレードオフの関係になることがある。 例えば、蒸留分離の場合、蒸留塔の段数を多くすればエネルギー消費量は少なくなる為、 一義的に適切な条件を特定することができない。加えて、抽出液のみから溶媒を回収する 場合、抽残液に含まれる溶媒は処分されるが、これまでの評価指標では処分された分の溶 媒の影響を考慮することができない。そこで、新たに製造コストと CO<sub>2</sub> 排出量を導入し た。製造コストには、新しい溶媒の購入コスト、化学品製造や溶媒再生に必要な装置コス トとエネルギー使用料(ユーティリティコスト)が含まれている。従って、蒸留分離では、 蒸留塔の装置コストとユーティリティコストの両方を考慮の上、適切な条件を決定可能と なる。また、溶媒が処分された場合、それを補填するために新液の購入コストが加算され る。一方、CO<sub>2</sub>排出量には、新液の製造に伴い発生するCO<sub>2</sub>と、化学品製造や溶媒再生に 必要なエネルギーの生成に伴うCO<sub>2</sub>、溶媒の処分で発生するCO<sub>2</sub>が含まれる。この2つ の評価指標を用いることにより、使用した溶媒を再生した場合と処分した場合の影響も比 較可能となる。

まず、蒸留のみを用いた溶媒連続再生プロセスの設計と評価を行った。エタノール/水 /1-ヘキサノールを用いた場合の製造コストと CO2 排出量の評価結果を図 3.2.2.1-46 に示 す。抽出液だけから溶媒を回収する場合、1-ヘキサノールは 90%以上の回収率を達成可 能だが、エタノールは 36%以下となった。この理由は、抽残液に含まれるエタノールが 回収不可能な為である。故に、エタノール補充コストが必要となる上、処分に伴う CO<sub>2</sub> 排出量も多くなった。一方、抽出液と抽残液の両方から溶媒を回収する場合、エタノール と 1-ヘキサノール共に 99 %以上で回収可能であり、抽出液だけから溶媒を回収する場合 と比べ、製造コストと CO<sub>2</sub> 排出量の両方を削減可能になった。但し、溶媒分離の順番は、 沸点の低い溶媒から回収する場合(即ち、エタノールから分離する場合)のみ、溶媒再生 が可能であった。沸点が高い溶媒から回収を試みた結果、最初の蒸留塔の塔底側で水が濃 縮された。一方、塔頂側ではエタノール・水・1-ヘキサノールの共沸混合物が得られ、1-ヘキサノールの分離再生は不可能であった。同様に、残りの3つの混合溶媒に関し、溶媒 連続再プロセスの設計と評価を行った(図 3.2.2.1-47)。先の結果と同様に、抽出液だけ から溶媒を回収する場合と比べ、抽出液と抽残液の両方から溶媒を回収することで製造コ ストと CO<sub>2</sub> 排出量の両方を抑制可能となった。今回の評価範囲内では、蒸留のみで分離 を行う場合、メタノール/水/1-ヘキサノールの組み合わせが、製造コストと CO? 排出量の 観点で好ましいことが分かった。



図 3.2.2.1-46 エタノール/水/1-ヘキサノールを用いた場合の溶媒連続再生プロセスの製造 コストと CO2 排出量



図 3.2.2.1-47 3 成分混合物を対象とした溶媒連続再生プロセスの製造コストと CO2 排出量

蒸留だけを用いた溶媒連続再生プロセスの評価結果に関し、メタノールの代わりにエタ ノールを用いた場合、製造コストと CO<sub>2</sub> 排出量が多くなる傾向が得られた。(2)(b) の蒸留による連続分離・リサイクルの部分で触れたように、エタノールと水には共沸関係 があり、高純度のエタノールを得るには共沸蒸留が必要となり、エネルギー消費量が多く なったことが理由である。また、エタノールの高純度化に係るエネルギー消費量の抑制を 目指し、膜分離と蒸留を用いた溶媒連続再生プロセスの設計と評価を行った(図 3.2.2.1-48)。ここでは、水を選択的に透過する分離膜の適用を想定し、計算には(2)(a)で 開発される膜性能の値を用いた。膜分離の適用により、CO<sub>2</sub> 排出量を抑制可能と分かった。 これは、エタノールの高純度化に係るエネルギー消費量を抑制可能な為である。一方、製 造コストは僅かに増加した。エタノールの高純度化に係るエネルギー消費量の抑制に伴い、 運転コストは抑制できたものの、分離に必要な膜面積が大きく、分離膜の購入コストが高 くなったことが要因である。これらの結果は、機能性化学品製造に用いる溶媒に応じて適 切な分離方法を選択する必要があることを示している。



図 3.2.2.1-48 膜分離と蒸留を用いた溶媒連続再生プロセスの製造コストと CO2 排出量

#### <u>高圧 CO2</u>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1テーマとして、高圧 CO<sub>2</sub>を抽出溶媒に用い、マイクロ混合デバイスによる連続抽出・分離技術を開発する。本テーマでは、抽出に用いた高圧 CO<sub>2</sub>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の上、高圧 CO<sub>2</sub>の循環再利用プロセスを開発する。高圧 CO<sub>2</sub>循環 再利用プロセスの概要を図 3.2.2.1-49 に示す。目的物質と回収溶媒を溶解した高圧 CO<sub>2</sub> を、高圧 CO<sub>2</sub>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 CO<sub>2</sub>を膜透過させて分離する。一方、このときに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 CO<sub>2</sub> 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 CO<sub>2</sub>環境(40 [°C]、20 [MPa])で分離膜を適用した報告はない。また、高圧 CO<sub>2</sub>を膜 透過・濃縮させる基礎データをはじめ、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皆無である。

まず、図 3.2.2.1-50 や図 3.2.2.1-51 に示す分離膜を用いた高圧 CO<sub>2</sub> 膜透過・溶液濃縮試 験装置を作製した。本装置を用い、高圧 CO<sub>2</sub> の膜透過の基礎データを収集した。



図 3.2.2.1-49 高圧 CO2 循環再利用プロセスの概要



図 3.2.2.1-50 高圧 CO2 膜透過・溶液濃縮試験装置の概略図



図 3.2.2.1-51 高圧 CO2 膜透過・溶液濃縮試験装置の外観

CO<sub>2</sub>は、高圧 CO<sub>2</sub> 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を用い、 CO<sub>2</sub>と回収溶媒であるエタノールが相分離しないことを確認可能な設計とした。高圧ハウ ジング内に保持される高圧 CO<sub>2</sub>分離膜の両端を O リングシール構造とし、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、膜内外連結弁を閉じた状態にて、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 達後、膜内側背圧弁のみの圧力設定を僅かに下げ、膜の内側に透過させる設定とする。初 期検討では、高圧 CO<sub>2</sub>の透過性を評価する為、膜外側背圧弁の出口をプラグし、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、減圧後に設けた石鹸膜流量計を用いて算出した。入口 CO<sub>2</sub> (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 浸けて加温した。尚、目的物質/回収溶媒が溶解した高圧 CO<sub>2</sub>の膜透過・溶液濃縮の評 価を行う際、目的物質の溶解済エタノール溶液を高圧 CO<sub>2</sub>に混合・溶解後、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 CO<sub>2</sub>分離膜として、Y型ゼオライト、yアルミナ、SiO<sub>2</sub>膜を候補に用いた。初めに Y 型ゼオライトを用いて高圧 CO<sub>2</sub>のみで膜透過試験を行った。トレンドグラフを図 3.2.2.1-52に示す。



図 3.2.2.1-52 Y型ゼオライト膜の高圧 CO2 透過試験

図 3.2.2.1-52 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]まで昇圧した。その後、膜内側背圧弁を 0.4 [MPa]下げたが、透過流量の表示 は、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あり、概ねゼロであった。つ まり、膜内側の圧力を下げ、圧力差が存在する場合においても高圧 CO<sub>2</sub> は膜を透過しな いことが分かった。更に、内側を 0.9 [MPa]下げるケースにおいても上記の傾向を再現す るだけであり、透過流量が一定値を示すことなく、安定した膜透過は生じないと分かった。

宮本らは、本研究の条件より低圧の 1.6 [MPa]にて、CO<sub>2</sub>がゼオライト膜(モレキュラ ーシーブ 13X) に吸着したことを報告している<sup>27)</sup>。CO<sub>2</sub>がゼオライト表面および細孔内 に吸着することにより、CO<sub>2</sub>の膜透過を妨げると考えられ、膜内外の圧力差をCO<sub>2</sub>の膜透 過の駆動源として活用できないことが示唆された。全てのゼオライトが CO<sub>2</sub>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 CO<sub>2</sub>が吸着し、 膜を透過しなかったと考察した。

現在、中心細孔径が 2~5 [nm]の SiO<sub>2</sub> 膜を購入の上、高圧ハウジングに組み込み、窒素 ガスの低圧透過速度、高圧 CO<sub>2</sub> の温度 2 点 (20[℃]、40[℃])、圧力 3 点 (10, 15, 20 [MPa])、流量 3 点の条件にて、膜間差圧と透過速度の関係を検討している。

## <u>SiO<sub>2</sub> 膜による CO<sub>2</sub> 抽出液からの CO<sub>2</sub> 濃縮・分離の検討</u>

SiO<sub>2</sub> 膜は、eSep 社から販売されている<sup>28)</sup>。eSep 社の孔径 0.5~20 [nm]の SiO<sub>2</sub> 膜を高 Eハウジングに組み込み、3.2.2.1 (1) (a) で実施している高圧 CO<sub>2</sub> を用いた抽出操作 によって分離された抽出液と同条件のモデル溶液を用い、CO<sub>2</sub>の濃縮・分離を検討した。 モデル溶液の条件は、40 [℃]、15 [MPa]、CO<sub>2</sub>:エタノール=2:1 (重量比)とした。 試験装置は、図 3.2.2.1-50 に示すものを改造して使用した。装置の概略図を図 3.2.2.1-53 に示す。モデル溶液をインラインで調製する為、エタノールの送液システムを増設し、 CO<sub>2</sub> と混合可能とした。膜内側と膜外側の背圧弁は、膜内外差圧制御を容易にする為、電 子制御式にした。加えて、分離後に排出されるエタノールを回収する為、冷却トラップを 設置した。膜内外差圧を 0.1~1.0 [MPa]に設定し、膜外側と膜内側から排出された CO<sub>2</sub>量 はマスフローメーター用いて計測し、エタノールは秤量することにより、各成分の質量流 量を決定し、CO<sub>2</sub>濃度を算出した。結果を表 3.2.2.1-11 に示す。



図 3.2.2.1-53 高圧 CO2 濃縮・溶液膜透過試験装置の概略図

孔径	膜内外差圧	膜外側から排出		膜内側から排出	
[nm] [MPa]		流量 [g/min]	CO <sub>2</sub> 濃度 [%]	流量 [g/min]	CO <sub>2</sub> 濃度 [%]
10-20	0.6	8.6	69	8.5	72
10-20	0.9	8.0	69	9.4	72
1-2	0.1	8.1	66	5.8	64
1-2	0.5	8.3	64	5.1	61
1-2	1.0	7.6	68	8.0	71
0.5	0.1	5.9	71	0.8	69
0.5	0.5	5.2	71	1.7	69
0.5	1.0	2.9	71	3.6	69

表 3.2.2.1-11 40 [℃]、15 [MPa]における種々の孔径のシリカ膜の膜外側、及び、膜内側 から排出された溶液の流量と CO₂ 濃度

膜内外差圧が増大するに伴い、膜内側からの排出流量が増加した。増加理由は、膜間 差圧を駆動力として溶液の膜透過が生じる為である。CO<sub>2</sub> 濃度は、膜内側と膜外側から排 出された両溶液でほぼ同じであり、孔径 0.5~20 [nm]のシリカ膜では、40 [℃]、15 [MPa]の条件下で CO<sub>2</sub>の濃縮・分離が不可能であった。2~50 [nm]のメソ孔では、クヌー セン拡散による膜透過が発生する。クヌーセン拡散の速度は分子量に依存する為、分子量 が近い CO<sub>2</sub> (分子量 44.01) とエタノール (分子量 46.07) の分離は難しい。また、CO<sub>2</sub> とエタノールの動的分子径は、それぞれ 0.33、0.45 [nm]であり<sup>29)</sup>、分子ふるい的に分離 をする場合は、孔径を更に小さく調整する必要がある。

## (4) スケールアップ検討

液体 CO<sub>2</sub>を用いた抽出・分離プロセスを検討した。具体的には、G-lab スケールで抽出 率 80%を超える抽出にて、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た。これらの情報を用いて、種々の仮定の下で K-labスケールにしたケースにて、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、及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、CO<sub>2</sub>100%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 3.2.2.1-12 に概算結果を 示す。

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

表 3.2.2.1-12 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

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従って、内径の大きな既存のティーを用いるケースでは、 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分かった。 また、その際の混合デバイスで合流後のレイノルズ数は 10<sup>4~6</sup> オーダーであり、大きな液 ー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する。このように、K-lab ス ケールにおいても既存のティーを用いた混合デバイスで対応可能と確認した。但し、粘度 が高い流体を扱う場合、圧力損失が大きくなる為、別途圧力損失を考慮した設計が必要に なる可能性を有する。

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 3.2-153 は、当該配管における滞留時間が 3.8 [s]で十分な平衡抽出率を得られる為、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 3.2.2.1-13 に示す。

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	5×101	0.002	1.0	0.26	6.1×10 <sup>3</sup>	0.000
G-lab	5×10 <sup>2</sup>	0.005	2.2	0.56	2.8×10 <sup>4</sup>	0.001
G-lab	5×10 <sup>3</sup>	0.01	4.6	1.21	1.3×10⁵	0.005
K-lab	5×104	0.02	10	2.61	6.1×10⁵	0.015

表 3.2.2.1-13 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

流量の増大に合わせて内径の大きな配管を用いる場合、表 3.2.2.1-13 に示すように、 0.05 [MPa]以下の圧力損失で運転可能と分かった。レイノルズ数は 10<sup>3~5</sup>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する。混合デ バイスと同様に、粘度が高い流体を扱う場合、圧力損失が大きくなる為、別途圧力損失を 考慮した設計が必要になる可能性を有する。一方、既存装置で決定した滞留時間 3.8 [s] は十分な平衡値を得る為に必須の滞留時間であり、より短い滞留時間においても平衡値と 同等の値が得られる可能性を有する。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抑制可能である。現在、必要最低限の滞留時間を明らかにする為、 敢えて抽出部を短くして実験を行い、抽出速度解析に係る検討を進めている。



図 3.2.2.1-54 既存の高圧分離デバイス概要

以下、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 3.2.2.1-54 に示す。抽出後の流体(水溶液+CO<sub>2</sub>)は分離器内で CO<sub>2</sub> 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。液面はほぼ一定に保たれて 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の上で概算した。これまでの検討から、分離部滞留時 間が 63 [s]以上の場合、十分に CO<sub>2</sub> 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。そこで、滞留時間を 63 [s]で固定し、高圧分離デバイスサイズを概算した。その結果を表 3.2.2.1-14 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倍になると想定する。

表 3.2.2.1-14 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	5×101	0.02	0.2	0.00	0.000
G-lab	5×10 <sup>2</sup>	0.04	0.4	0.01	0.001
G-lab	5×10 <sup>3</sup>	0.09	0.9	0.01	0.005
K-lab	5×10 <sup>4</sup>	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 に固定の上で計算した。その結果、K-lab スケールでは、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となる可能性を 有する。これは、並列化しない前提であり、K-lab スケール想定の場合、並列化プロセス を含む高圧分離デバイスのサイズ抑制に向けた技術開発が必要になる。並列化する場合、 混合デバイスから並列化することにより、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適当と考える。また、 上相と下相を十分に分離可能なマージンを含む滞留時間 (63 [s]) に基づいて概算する。 分離に必要な最小滞留時間を決定後、必要最低限の高圧分離デバイスサイズを概算可能と なる為、(配管と同様に)分離挙動に及ぼす高圧分離デバイス内滞留時間依存性を検討し 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表 3.2.2.1-15 に 示す。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に繋がる可能性を有す る為、並列化等を通じて、高圧分離デバイスのサイズをコンパクトにする課題が明らかに なった。

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]

表 3.2.2.1-15 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

溶媒連続再生プロセスに係る膜分離および蒸留に関し、生産量を K-lab スケールに増や す場合の影響について、プロセスシミュレータで評価した。ここでは、混合溶媒の内、エ タノール/水/1-ブタノールを評価した。この混合溶媒は、前述した溶媒連続再生プロセス の検討にて、膜分離と蒸留を組み合わせることで CO<sub>2</sub> 排出量が最小となったケースであ る。膜分離と蒸留を用いた溶媒連続再生プロセスの概略を図 3.2.2.1-55 に示す。液-液分 離装置から排出された抽出液と抽出残に含まれる溶媒は、1 塔目の蒸留塔に供給される。 1 塔目の蒸留塔では、塔頂側でエタノールが90%まで濃縮される。その後、エタノール組成90%(残り10%は水)の混合物は、膜分離に供給される。ここでは、水を選択的に透過する分離膜を適用すると設定した。膜の分離性能は、これまでの評価結果を参考に、水とエタノールの分離係数は73,800として、水の透過度は7×10<sup>-6</sup> [mol/(m<sup>2</sup>·s·Pa)]とした。 膜分離1段で試薬純度までエタノールを濃縮し、エタノールは膜分離の未透過流れから回収される。膜分離の透過流れ(水とエタノールが含まれる)は、1 塔目の蒸留塔にリサイクルされる。一方、1 塔目の蒸留塔の塔底からは、水と1-ブタノールの混合物が得られる。 これらは2本の蒸留塔を用いて分離される。このプロセスフローを対象とし、目的化学品の生産量を増やす場合の膜分離および撹拌型蒸留の装置サイズへの影響を検討した。



図 3.2.2.1-55 エタノール/水/1-ブタノールを対象とした膜分離と蒸留を用いた溶媒連続再 生プロセス

目的化学品の生産量の増加に伴い、使用する溶媒量も増加する。従って、膜分離や蒸留 で分離再生する溶媒量も多くなる。目的化学品の生産量の増加に伴い、用いる溶媒量が増 加する場合に必要な膜面積の評価結果を図 3.2.2.1-56 に示す。ここでは、フィード流量を 1 から 10,000 [mL/min]まで変化させて計算した。この時、膜分離に供給される混合物の 流量は、0.26 から 2363 [mL/min]となった。膜分離の操作条件として、供給側は常圧、透 過側は 5 [kPa]と設定した。必要な膜面積は、フィード流量の増加に対し、線形に増加し た。今後、膜分離モジュールでの分離性能の評価結果を踏まえ、必要な膜面積や膜分離プ ロセスの構成(膜の段数)などの再評価が必要である。



図 3.2.2.1-56 エタノールの高純度化においてフィード流量が増加した場合の必要な膜面積

次に、撹拌型蒸留装置への影響に係る評価を開始した。撹拌型蒸留の実験装置を1モジ ュールと設定した場合、分離に必要なモジュール数を試算した。運転条件や混合物による が、1モジュールあたりの理論段数は9段程度である。溶媒連続再生プロセスにて、最も 蒸留塔の段数を要するのはエタノールを濃縮する1塔目の蒸留塔で、段数としては33段 であった。これらの情報に基づき、1塔目の蒸留塔に必要なモジュール数を算出した結果、 少なくとも4つのモジュールを直列(多段化)に繋げる必要がある。一方、撹拌型蒸留に 供給される液流量の増加により、装置内の気体と液体とホールドアップ量も変化する。従 って、装置内における気液の流動状態が変化し、分離性能に影響を及ぼすことが考えられ る。そこで、流体シミュレータを用い、液流量が装置内の流動状態に及ぼす影響を評価す るモデル作成を進めている。今後は、流体シミュレータを活用し、撹拌型蒸留装置のスケ ールアップに必要な要素技術を整理する。

### 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).

3) T. Ichitsuka, T. Fujii, M. Kobune, T. Makino, and S. -i. Kawasaki, React. Chem. Eng., 6, 2248-2252 (2021).

6) T. Fujii, and M. Kobune, J. Supercrit. Fluids, 179, 105421 (2022).

12) M.N Kashid et al., Ind. Eng. Chem.Res. 46 (2007) 8420-8430.

13) T Ichitsuka, M Sato, S Miura, T Makino, T Ishizaka, "Telescoped Two-Step Continuous-Flow Synthesis of Vanillin", ACS Sustainable Chemistry & Engineering 11 (45), 16322-16329

14)M.N Kashid D. W. Agar, Chemical Engineering Journal, 131 (2007) 1-13

15) D.-F. Niu, H.-C. Li, X.-S. Zhang, Tetrahedron, 69, 8174-8177 (2013).

16) W. Fu, X. Duan, L. Yue, S. Dai, L. Xu, J. Li, G. Lu, D. Mao, React. Kinet. Mech. Catal., 116, 191-204 (2015).

17) N. Weeranoppanant, A. Adamo, G. Saparbaiuly, E. Rose, C. Fleury, B. Schenkel, K. F. Jensen, Ind. Eng. Chem. Res., 56, 4095–4103 (2017).

18) R. Lebl, T. Murray, A. Adamo, D. Cantillo, C. O. Kappe, ACS Sustainable Chem. Eng., 7, 20088–20096 (2019).

19) 例えば(株) モリテックス, 冨田ほか, 連続式分液装置, 特開 2008-6387.

20) 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

23) H. Katayama, J. Chem. Eng. Jpn., 34, 1470-1473 (2001).

24) Y. Shimada, U. Uno, K.-I. Sotowa, T. Horikawa and J. R. Alcantara-Avila, 2018 AIChE

## Annual Meeting, Pittsburgh, USA, Oct. 2018.

- 26) 吉川樹, 京都大学卒業論文, 2021年3月
- 27) 宮本,加藤,余語,藤岡,省エネルギー型圧力スウィング吸着法による新規 CO<sub>2</sub>分離技術の開発,化学工学会第 74 回秋季大会,F209,横浜,2009.
- 28) イーセップ株式会社 web サイト, https://esep.kyoto/silicamembrane 400/
- 29) Z. Keyvanloo, A. N. Pour and F. Moosavi, J. Mol. Graph. Model., 116, 108275 (2022).

#### 3.2.3.1 合成プロセス設計技術の開発

【背景と課題】

機能性化学品の製造プロセスは、研究者の経験と勘、そして試行錯誤に基づいて設計さ れている。こうした中で近年、AIを用いた合成経路設計システムが実用化されている。し かし、現在のシステムは、欧米が強みを持つ文献データに依存し、合成困難な前駆体を経 由するなど反応の進行が保証されない複数の経路が提案される為、実験による多くの検証 を要するといった課題を抱えている。そこで、連続精密生産プロセスの開発期間を短縮し、 効率的かつ生産性を向上可能な生産プロセス設計の実現に向け、「合成経路探索技術の開 発」、「触媒最適化設計技術の開発」、「合成経路候補の高速検証技術及び生産装置設計への 適用技術の開発」、「プロセスシミュレーションと実験データの連携による生産装置設計技 術の開発」に取り組む。更に、これらの要素技術を連結させた合成プロセス設計システム を構築し、標的化合物で実証する(図 3.2.3.1-1)。



図 3.2.3.1-1 合成プロセス設計技術の開発

【中間目標と達成度】

合成プロセス設計技術の開発では、現行の 1/5 の期間(3ヶ月間程度)で製造プロセス開 発を可能とするシステムに必要な要素技術の開発を推進した。その結果、実験化学者目線 での合成経路設計システムを開発、デジタルスクリーニングに用いる TS モチーフデータ の拡充、触媒データベース CATRDB のプロトタイプ開発、ドロップレット自動発生装置と in line 分析装置との連結、反応速度論シミュレータによる概念設計用パラメータ計算法の 開発など、各種基盤技術の開発を達成した。また、要素技術検証を複数の標的化合物で実 施し、要素技術の課題抽出と解決方法の策定を経て課題解決を図った。以上、全ての目標 に対して目標を達成している。

	<b>8</b> 45	· 生 よ 中 田	最終目標に対
日保	▶	连队及	する進捗
現行の 1/5 の期間 (3 ヶ月間程	実験化学者目線での合成経路設		
度)で製造プロセス開発を可能	計システムを開発。		
とするシステムに必要な要素	デジタルスクリーニングに用い		
技術を確立する。	る TS モチーフデータ計算・収		
	録を実施。		
	触媒データベース、担体上での		
	固体触媒反応解析データ計算取		
	得 CATRDB のプロトタイプシ		
	ステムを開発。	0	0
	ドロップレット自動発生装置と		
	赤外分光計を連結し、ドロップ		
	レットのインライン分析を実		
	現。また、過渡流量法による反		
	応検証高速化技術を開発。		
	反応速度論シミュレータ		
	(Kinerator)による概念設計用		
	パラメータ計算法を開発・実装。		
合成過程に基幹 5 反応が含ま	合成過程に基幹 5 反応が含ま		
れる複数の標的化合物につい	れる複数の標的化合物につい		
て、要素技術検証を実施する。	て、合成経路設計、デジタルス		
	クリーニング、高速検証等の要	0	0
	素技術検証を実施。		
	各要素技術の課題を抽出し、解		
	決方針を設定し、解決を図った。		

表 3.2.3.1-1 研究開発項目①-Iの中間目標と成果の概要

※「△」は80%、「〇」は100%、「◎」は120%程度達成。

【最終目標に対する進捗状況】

最終目標「現行の 1/5 の期間(3ヶ月間程度)で 80%以上の収率を実現する少生産量市 場向け連続精密生産装置での製造プロセス開発を可能とするシステムを確立」に対し、各 要素技術の開発を順調に達成しているまた、一部において要素技術間の連結が進んでいる ことから、製造プロセス開発を可能とするシステムの開発は順調に進捗している。

最終目標「合成過程に基幹 5 反応が含まれる 10 程度の標的化合物について、製造プロ セスを確立」に対し、複数の標的化合物に対して合成経路設計・バッチ合成による検証を 進めている。各要素技術を連結させた合成プロセス設計技術による検証の準備が順調に進 んでいることから、最終目標も予定通り達成可能と考えている。

#### (1) 合成経路探索技術の開発

## (1)-イ. 合成経路設計システムの構築と検証

#### (1)-イ-1. 合成経路設計システム AIPHOS/TOSP の機能充実

合成経路設計システム AIPHOS/TOSP は、与えられた合成標的化合物の合成に必要な合 成前駆体を創出する機能を有している。しかし、出力される合成経路が入手可能な出発原 料に収斂する保証はなく、一般に創出される合成経路は発散する。そこで、この問題を解 決する取り組みとして、①出発物質ライブラリーとその出発物質が備える構造骨格のライ ブラリーを予め構築し、②合成標的構造を入力した段階にて、合成標的構造の構造骨格を 取り出し、その骨格構造と出発物質ライブラリーから誘導した構造骨格ライブラリーとを 照合の上、選択された構造骨格を合成標的構造に重ね合わせると同時に、その骨格を壊す ことなく、前駆体構造を維持させる為に合成前駆体構造を創出させる機能を開発した。

上記により、合成経路は選択した構造骨格を持つ出発物質に収斂することになり。この 操作をいくつかの合成標的構造を入力することで、目的の機能が動作することを確認した。

また、AIPHOS/TOSP は、Transform と呼ばれる反応部位の構造変化に相当する有機合成 のエッセンスを利用し、合成前駆体候補を創出する。その創出の多様性や有用性は、 Transform の蓄積状況次第である。従って、この Transform を容易に充実させることを目的 として、Transform エディターを開発した。この機能の活用を通じて AIPHOS/TOSP の機能 向上を図った。この様子を図 3.2.3.1-2 に示した。



図 3.2.3.1-2 Transform エディターの開発と出発物質ライブラリーの構築

更に、既存の逆反応 Transform を、順反応 Transform へ変換する機能を開発した。順反応 Transform を用いた実行の様子を図 3.2.3.1-3 真ん中に示す。Transform を追加した結果、逆 反応 Transform 数は 430、順反応 Transform 数は 564 となった。 TSDB(遷移状態DB)と連携した、TSモチーフからTransformの自動生成機能の実装
 共生成物・副生成物予測のための順反応Transformへの対応



#### 図 3.2.3.1-3 TSDB との連携および順合成への対応について

(1)−イ−2. TS モチーフ法の高度化と基幹反応を中心とした遷移状態データの計算 及び、TSDB 開発

非公開事項につき削除

#### (1)-イ-3. 高精度溶媒効果計算法 (QM/MC/FEP 法)の開発

非公開事項につき削除

# (1) -イ-4. 既存の合成経路設計システムおよびデジタルスクリーニングの検証と 課題抽出

既存の合成経路設計システム(SRDS)の現状把握と実用化を見据えた課題抽出に向け、 医薬品である Warfarin、Flumazenil、Branebrutinib、及び ABBV-3748<sup>1)</sup>に係る合成経路検索 を実施した。SRDS として、本プロジェクトで開発中の TOSP、及び海外のグループによっ て開発された AiZynthfinder<sup>2)</sup>と ASKCOS<sup>3)</sup>を用いた。

AiZynthfinder を用いる場合、Warfarin および Flumazenil では化学者目線にて、ある程度 妥当性のある合成経路が示された。ASKCOS では、Warfarin、Flumazenil、Branebrutinib に 関し、ある程度妥当と考えられる合成経路が示された。その一方、TOSP は Warfarin しか 妥当性のある合成経路を示せなかった。その原因を探るべく、TOSP に登録されている反 応データ(Transform)を確認した結果、他の SRDS が示したルートで使用されている反応 の内、幾つかが未登録であると判明した。従って、TOSP に Transform を追加することによ り、合成経路が導出できなかった化合物についても適用可能と考えた。また、AiZynthfinder および ASKCOS は、探索結果を簡単な化合物群から目的物に至るまでの一貫した合成経路 として提示するのに対し、TOSP は各化合物に対する 1 段階の逆合成の集合として結果が 得られる。故に、合成経路に関し、使用者が各反応ステップを組み合わせて合成経路を構 築しなければならず、ルート選定効率面で課題を抱えていることが分かった。

合成経路創出に続くエネルギー計算による合成経路の評価に関し、その効果を検証すべ く、ASKCOS より示された Branebrutinib の合成経路を用いて検討した(図 3.2.3.1-3)。 ASKCOS 提示の各工程について、ASKCOS が提示した反応条件、或いは文献検索に基づく 反応条件における遷移状態を探索した結果、何れも対応する遷移状態が存在することが導 き出された。ここで、各反応の活性化自由エネルギームG‡が40 [kcal/mol]以下と現実 的な範囲であることから、提示ルートの妥当性が確認できたと判断し、実際に合成実験に よる合成経路成立を検証した。



図 3.2.3.1-3 ASKCOS によって得られた Branebrutinib の合成経路

Branebrutinib の新規合成経路は4ステップ、6反応で構成された。1ステップ目は化合物 4のジアゾ化続く還元によってアリールヒドラジン5を得る反応であり、何れの反応もDFT 計算で求めた $\Delta G$ ‡は15 [kcal/mol] 程度と十分低い値であった。実際に反応は進行し、 49%収率で5を得た。2ステップ目はFischer indol合成であり、 $\Delta G$ ‡は38 [kcal/mol] であり、加熱によって進行すると示唆された。反応は酢酸溶媒中、塩酸を用いることで低 収率ながら進行し、25%の単離収率で目的のインドール6を得た。続くカルボン酸のアミ ド化反応では、計算上は塩化チオニルによる酸クロライド化とアンモニアとの反応で進む  $\Delta G$ ‡であったが、実際には多数の副反応が競合し、目的物は得られなかった。そこで縮合 剤として WSCD と HOBt を用いるアミド化条件に変更した結果、88%の収率でアミド体7 を得られた。7 に対し8を芳香族求核置換反応 (SN<sub>Ar</sub>反応)させることで、Branebrutinib が 得られる。しかし、8 は別途合成が必要であることから、まずはモデル基質として市販化 合物である (S) -3- (tert-butoxycarbonylamino) piperidine9を用い、目的反応の進行可否を 検証した (図 3.2.3.1-4)。尚、原料7は2つのフッ素基を有し、SN<sub>Ar</sub>反応ではフッ素基の位 置選択性が課題となる可能性を考えられるが、DFT 計算によって所望の位置での反応が優 先することを確認している。反応は DMSO 中、炭酸ナトリウムを塩基として実施したが、 構造不明の副生物2種が主生成物として得られ、目的の化合物を得られなかった。



図 3.2.3.1-4 進行しなかったモデル反応

上記の結果から、計算で反応の進行の有無を予測可能であるものの、想定外の副反応が 優先する場合に対応できない課題が浮かび上がった。故に、合成経路の妥当性判断には、 副反応に関する情報が必要であり、逆方向反応に加え、順方向反応による副反応予測が必 要である。

また、合成化学者が検討済の UVA 吸収剤と、特定の化合物に依らない一般的評価に必要 なベンチマーク化合物を用い、合成経路設計システム AIPHOS/TOSP の検証を行った。ベ ンチマーク化合物として、先行研究 <sup>4)</sup>で合成経路設計システム評価に用いられていた化合 物群を採用した。化合物群は、ChEMBLデータベースからランダムに抽出したものである。 先行研究では AiZynthFinder や ASKCOS といった多段階の合成経路を出力する合成経路設 計システムを評価および比較した (図 3.2.3.1-5)。一方、AIPHOS/TOSP は、一段階の合成 経路を創出し、解析者が好適な前駆体を選び、一段階の合成経路の創出を繰り返すことに より、多段階の合成経路を設計するシステムである (図 3.2.3.1-6)。ここでは、AiZynthFinder や ASKCOS との直接比較をすることなく、AIPHOS/TOSP によって創出される一段階の合 成経路の妥当性を評価した。



図 3.2.3.1-5 多段階の合成経路設計システムの動作イメージ図<sup>1)</sup>



Transformが適用できる逆反応が 列挙される

図 3.2.3.1-6 AIPHOS/TOSP の合成経路設計システムの動作イメージ図

合成経路設計システム AIPHOS/TOSP を検証し、実用上の課題を抽出した。まず UVA 吸 収剤を解析した。アルドール反応について探索できた一方、他の有用と思われる反応は出 力されなかった(図 3.2.3.1-7)。以下、ベンチマーク化合物の解析を通じて抽出した実用上 の課題を五つ挙げる。



図 3.2.3.1-7 AIPHOS/TOSP による UVA 吸収剤の逆合成解析結果

第一に、上述した通り、AIPHOS/TOSP を用いた解析では、解析者が合成経路全体を設計 しなければならない課題を抱えている。AIPHOS/TOSP は、一段階の合成経路創出と解析者 による評価を繰り返すことにより、合成経路を設計するシステムである。一段階ずつ合成 経路を設計する場合、全体最適となる合成経路を見落とす可能性がある為、多段階の合成 経路を自動で創出可能な合成経路設計システムが望ましい。加えて、前駆体が市販原料で あるか否かの判断も解析者に委ねられている。原料データベースと連結の上、購入可否を 表示可能なシステムが効率的である。 第二に、反応形式を規定する Transform が不足している課題を抱えている。AIPHOS/TOSP では、Transform に基づく逆反応で解析対象化合物を分解し、前駆体を得る。一方、規定されていない Transform に基づく逆反応は提案されない。ここで、検証用化合物 A を解析した結果、アミド化などの逆反応が提案された(図 3.2.3.1-8)。しかし、C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>2</sup>)クロスカップリング反応が Transform に登録されていない為、C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>2</sup>)結合を切断する逆反応は提案されなかった。妥当な合成経路を創出するには、基幹 5 反応に分類される Transform や解析対象化合物の特徴(電子材料・医薬品原体・農薬原料等)に応じた Transform を追加していくことが必要である。

第三に、Transformの記述が不完全であるといった課題を抱えている。検証用化合物 A の 逆合成反応として、Ritter 反応が含まれていた。Ritter 反応は、アルコールが強酸による脱 水を受けてカルボカチオンになるステップから始まる。今回の基質の場合、アルコールは 脱水することなく、Ritter 反応は生じない。適切な反応の提案には、反応機構に基づく適切 な情報(今回の例では、アルコールは第三級アルコールに限る等)を、Transform に追加す る必要があると考えている。



図 3.2.3.1-8 検証用化合物 A の解析結果

第四に、ベンゼン環のようなビルディングブロックで逆合成が不要な部分構造について も逆合成されてしまう課題を抱えている。検証用化合物 B に対し, Masamune-Bergman 反 応の Transform を適用した結果、ベンゼン環をエンジインから合成する経路が得られた(図 3.2.3.1-9)。網羅的な解析が実行可能という観点から、このような反応が提案されることは 重要だが、多くの場合で非現実的な合成経路と考えられる。特定の部位(骨格)に対して 逆合成を行わないような設定ができると望ましい。AIPHOS/TOSP は、あり得る反応を列挙 するシステムにつき、このような非現実的な反応を取り除くことにより、結果を確認する 効率が上がると期待できる。 提案された反応名と前駆体の例

Masamune-Bergman reaction





図 3.2.3.1-9 検証用化合物 B の解析結果

第五に、Transform もしくは反応実施プログラムのバグにより、現実的に存在し得ない前 駆体が得られてしまう課題を抱えている。検証用化合物 C を解析した結果、二つの反応に ついて非現実的な前駆体が得られた(図 3.2.3.1-10.)。Masamune-Bergman 反応により得ら れた前駆体は、結合を5本有する炭素原子が存在している。Transform に情報が不足してい る、或いは逆反応実施後の結合本数に関する検証不足が考えられる。Sasndmeyer 反応では、 前駆体としてジアゾニウムイオンが得られた。この前駆体を SDF 形式で出力した結果、電 荷の情報が無く、他のソフトウェアで分子として読み込めなかった。加えて、AIPHOS/TOSP では、立体化学について考慮できない。経路設計に続き、計算化学によるスクリーニング 等を考えると、今日標準の分子構造表現の採用が、高い利便性を齎すと考えて良い。

解析対象化合物C

提案された反応名と前駆体の例

Masamune-Bergman reaction





Sandmeyer reaction



図 3.2.3.1-10 検証用化合物 C の解析結果

- 1) Stephen N. Greszler et al. Org. Lett. 24, 7305 (2022).
- 2) S. Genheden, A. Thakkar, V. Chadimová, J.-L. Reymond, O. Engkvist, E. Bjerrum,

AiZynthFinder: a fast, robust and flexible open-source software for retrosynthetic planning. J Cheminform., 12, 70 (2020).

- 3) https://github.com/ASKCOS/ASKCOS
- 4) M. Segler, M. Preuss, M. Waller, Planning chemical syntheses with deep neural networks and symbolic AI. *Nature*, **555**, 604 (2018).

## (1) - イ-5. 課題を解決に向けた新規 SRDS「AIst-syn」の開発

非公開事項につき削除

## (1)-イ-6. デジタルスクリーニングの検証と課題抽出

一般的な合成経路設計システムでは、提案される合成候補数が膨大かつ合成が保証され ない課題を抱えている。故に、合成の専門家が多数の合成経路を全て確認し、順位付けし なければならない。一方、本実施項目で提案されている「遷移状態計算による仮想検証(デ ジタルスクリーニング)」では、合成経路設計システムで提案された複数の候補に対し、直 接検証実験をすることなく、遷移状態のエネルギーに基づいて反応進行の可否を評価可能 である。通常、複雑な分子の遷移状態探索には多大な時間を要する。そこで、遷移状態計 算を高速で実行する為、TS モチーフ法と呼ばれる技術を用いる。単純な分子で予め計算さ れた遷移状態を TS モチーフという。このような TS モチーフのデータベース (TSDB)を 参照し、解析対象化合物の構造に置き換えて計算する TS モチーフスを用いることにより、 所要時間を短縮可能となる。更に、TSDB には人名反応データが登録され、複数の素反応 で構成される人名反応の各ステップの遷移状態がセットとして格納されており、容易に反 応プロファイル全体を計算可能である。

この TSDB と TS モチーフ法を組み合わせたデジタルスクリーニングの実用化に向け、 技術課題の明確化の為、ここでは検証用化合物として UVA 吸収剤を選定した。この UVA 吸収剤は、合成化学者による試行錯誤を重ねて得られた化合物であり、合成不可能な反応 経路と合成可能な反応経路が既に分かっている。そこで、これら2種の反応経路をデジタ ルスクリーニングに実適用することにより、技術課題の抽出を図ることにした。

1 つ目の反応は Knoevenagel 縮合であり、反応物であるアルデヒドにアセチルアセトン が求核付加し、脱水することで目的とする解析対象化合物が得られる。2 つ目が Vilsmeier 中間体を用いる方法であり、まず反応物のインドール環に対して Vilsmeier 試薬を反応さ せて中間体を得る。その後、中間体にアセチルアセトンが求核付加し、脱アミンが生じる ことにより、目的の解析対象化合物が得られる(図 3.2.3.1-21)。



図 3.2.3.1-21 UVA 吸収剤の合成経路検討

Knoevenagel 縮合の合成経路は、TSDB を用いる場合、人名反応検索でヒットすることが あり、一連の素反応の遷移状態構造を TS モチーフとして容易に得られる(図 3.2.3.1-22)。 例えば、TS モチーフ法により、解析対象化合物の合成経路全体のエネルギープロファイル を容易に得られた。一方、Vilsmeier 中間体を経る合成経路では、対応する人名反応が検索 結果に無く、想定される一連の素反応を TSDB よりそれぞれ検索し、TS モチーフと成り得 る遷移状態構造を入手の上、合成経路全体のエネルギープロファイルを計算した。計算手 法には、汎関数として B3LYP、基底関数には 6-31G(d)を用い、溶媒効果として連続誘電体 モデルである SMD 法を採用した。SMD 法の溶媒種は、Knoevenagel 縮合ではエタノール、 Vilsmeier 中間体を経る系ではジクロロエタンを用いた。



図 3.2.3.1-22 TSDBの反応検索機能を利用した TS モチーフの活用(Knoevenagel 縮合)

次に、得られた Knoevenagel 縮合の反応経路について考察する。図 3.2.3.1-7 に示したように、AIPHOS/TOSP による UVA 吸収剤の合成経路候補として、Knoevenagel 縮合が挙げられ、他の有望な候補は選定されなかった。また、AIst-syn による合成経路探索においても同様の結果であった。ここで、TS モチーフ法により得られた Knoevenagel 縮合全体の反応経路のエネルギープロファイルを図3.1-12に示す。Knoevenagel 縮合では、脱プロトン化が速やかに発生後、求核付加が生じ、その後のケトエノール異性化が律速過程となった。また、経路全体としては吸熱的であった。実験結果として解析対象化合物が得られていない事から、TS モチーフ法により求められた Knoevenagel 縮合の反応経路と比べて生じ易い他の反応経路が存在し、解析対象化合物の生成を妨げていると解釈できる。この事は、AIPHOS/TOSP や AIst-syn のような逆合成経路探索ツールに対し、デジタルスクリーニングを組み合わせるだけでは、合成経路設計システムとして不十分である事を意味している。従って、AIst-syn に組み込まれている反応テンプレートを用い、出発原料物質からの順方向反応経路を予測可能な機能の検討が必要である。

続いて、Vilsmeier 中間体を経る反応経路について説明する(図 3.2.3.1-23)。この反応経路では、アミンの脱離反応が律速事象となっており、経路全体としては発熱的であった。 律速段階の反応障壁は Knoevenagel 縮合の場合と比べて 1.1 kcal/mol 高く、実験的に進行しない反応経路との比較でエネルギー障壁的に不利である。



図 3.2.3.1-23 TS モチーフ法で得られた反応経路のエネルギープロファイル

以下、合成経路設計システムとデジタルスクリーニングで絞り込まれた合成経路候補に

関し、想定外反応経路の存在(副反応の進行)以外の技術課題について述べる。図 3.2.3.1-23 で示した計算結果は、TSDBの反応検索で得られた TS モチーフに元々組み込まれてい た対アニオン種を、そのまま用いて反応経路のエネルギープロファイルを求めている。こ こで、合成化学者が解析対象化合物の合成を試みた際の反応条件を振り返ると、計算で仮 定した対アニオン種とは異なる反応場になっている事が分かる。(表 3.2.3.1-4)

Knoevenagel 縮合						
実験	NaOEt	EtOH	70~90°C			
計算	ピロリジン	EtOH(SMD 法)	25°C			
	Vilsmeier 中間体を経る反応					
	対アニオン 溶媒 反応温度					
実験 クロライド ジクロロエタン 8		80~100°C				
計算	ホスフィンオキシド	ジクロロエタン(SMD 法)	25°C			

表 3.2.3.1-4 実験条件と計算条件の違い

TSDB に含まれる対アニオンや塩基等を、実際の条件に応じて合わせ込む必要がある。 従って、AIst-syn 等の逆合成経路探索ツールによる合成経路提案の際、そのような反応条 件が決定されていることが望ましい。

更に、遷移状態等の平衡構造は、様々な配座を取り得る為、最安定配座の探索が必要に なる。現状では、CONFLEX プログラムを実行し、力場による配座探索によって安定配座 を求める処方としているが、配座探索中に実行エラーとなる等、不十分な探索結果に至る ケースが散見される。十分な配座探索が計算不可能な場合、反応障壁の算出に影響を及ぼ す可能性がある。また、力場が無い元素を含む場合、元素を別のものに置換する必要があ り、実際系と異なる分子になる点に留意しなければならない。上記の配座に係る課題の解 決に向け、配座探索機能を備えた全元素計算可能なオープンソースプログラム CREST<sup>1)</sup>の 利用を検討中である。

加えて、溶媒効果を考慮した近似方法の選定が重要である。高い精度でデジタルスクリ ーニングを実施するには、化学反応に及ぼす溶媒の効果を高精度に見積もる必要がある。 特に、本事例のような塩が反応に関与する系では、溶媒分子が溶質分子に直接作用し、外 場として非常に重要な影響を与えるものと考えられる。一方、本計算で用いた SMD 法で は、そのような効果は十分に取り込むことができない。そこで、直接溶媒分子の影響を取 り込める QM/MC/FEP 法を用いて検証する予定である。

最後に、合成経路提案から TS モチーフ法への繋ぎ込みを想定して工夫を要した点と課題を挙げる。一点目に、使用する TS モチーフに任意性がある。例として、合成候補として アルドール反応が提案された際、TSDB に登録されているアルドール反応は複数存在して いる為、それらのモチーフ群の内、何れを使うべきか何らかの指標があると望ましい。二 点目に、モチーフを複雑化する手順に任意性があり、工数を要する。まず、解析対象化合 物と TS モチーフの構造の違いを認識し、ある程度複雑にして対象分子に近づけた状態で モチーフを固定して構造最適化を行い、その後に遷移状態計算を行うといった手順が必要 である。構造を段階的に複雑化する工程には任意性があり、提案システムとの繋ぎ込みを 自動化する際における課題の1つである。

デジタルスクリーニングにおける実行上の残課題を表 3.2.3.1-5 に示す。課題のカテゴリ として、大きく分けて「1. 合成経路候補の絞り込み方法について」、「2. TSDB 活用上 で留意すべき点」、「3. 反応条件の設定方法」があると考えている。それぞれに対する方 策(案)を下表に記す。

課題	方策(案)		
1. 合成経路候補の約	交り込みアルゴリズム		
解析対象化合物の生成を妨げる副反応の	Alst-syn の順方向反応テンプレートの活用		
有無			
2. TSDB 活用」	とで留意すべき点		
配座探索の適切な実行	CREST プログラムの活用		
溶媒効果の適切な考慮	QM/MC/FEP 法等の適切な手法選定		
TS モチーフの選定	TS モチーフの判定アルゴリズムの検討		
TS モチーフから実化合物への構造変換	現行では手動モデリング		
	自動モデリング手法の構築		
3.反応条件の設定方法			
合成経路設計システム SRDS への条件の	反応テンプレートへ条件を付帯する		
反映			
TS モチーフへの条件の反映	アルゴリズムを検討		

表 3.2.3.1-5 デジタルスクリーニング実行上の残課題

#### 参考文献

1) P. Pracht, F. Bohle, S. Grimme, Phys. Chem. Chem. Phys. 22, 7169 (2020).

(1) - イ-7. 医薬品化合物のルート開発とフロー化へ向けた取り組み

非公開事項につき削除

- (1) **イ**-8. 自動フロー反応装置の構築とこれを用いた一次検証実験の実装 非公開事項につき削除
- (1)-ロ. 合成プロセス設計システムの構築と標的化合物による実証 非公開事項につき削除

#### (2) 触媒最適化設計技術の開発

(2) -イ. 不均一系触媒設計のためのデータベース構築とDX支援型触媒設計の検討
 (2) -イ-1. 基幹5反応の金属種別基礎反応データの収集

非公開事項につき削除

#### (2) - イ-2. 均一系および不均一系触媒の DFT 計算

非公開事項につき削除

### (2) - D. DX支援によって設計された不均一系触媒の合成技術開発

(2) - ロ-1. 均質な触媒活性サイトを有する固定化金属錯体触媒調製法の開発 非公開事項につき削除

# (2)-ロ-2. 有機架橋部位に配位サイトを導入したメソポーラス有機シリカ(PMO) を固体配位子として用いる固定化法の開発

有機架橋部位に配位サイトとして 2,2'-bipyridine を導入したメソポーラス有機シリカ BPy-PMO は、固体配位子として広く研究されている<sup>1)</sup>。2,2'-bipyridine 部位同士の相対的 な空間配置がシロキサン骨格によって規定されている為、触媒活性サイト同士の相互作用 や担体表面と触媒活性サイトとの相互作用は発生しない。故に、有機架橋部位に配位サイ トを有する PMO は、構造が明確につき、均質な触媒活性サイトを創出する固体配位子に 好適であるが、固体配位子として利用可能な BPy-PMO の類縁体の合成はほとんど報告さ れていない。一方、均一系の金属錯体触媒の開発では、配位子のスクリーニング・ファイ ンチューニングを行うことにより、活性や選択性を調整することが常である。そこで、PMO 固体配位子の検討においても、スクリーニング・ファインチューニングを実施可能とすべ く、PMO 固体配位子ライブラリの構築を目指した。ライブラリ構築により、実験と計算化 学の連携による構造活性相関研究が可能となり、より精度の高い DX 支援を用いた触媒設 計が可能になると期待できる。

まず、2,2'-bipyridine の類縁体であり、様々な金属錯体触媒の配位子として機能すること が知られている 1,10-phenanthroline を、配位サイトを有する Phen-PMO の合成を検討する。 Phen-PMO の合成に必要な前駆体として、最もシンプルな化合物は 1,10-phenanthroline の 3 位と 8 位にトリアルコキシシリル基を有する化合物である。しかし、フェナントロリン環 に直接シリル基を導入した場合、PMO を合成する反応条件下にて、ケイ素-炭素結合の切 断が副反応として生じることが懸念された。そこで、1,10-phenanthroline の 3 位と 8 位にト リアルコキシシリルメチル基を導入した化合物を前駆体に設定し、Ni(dppp)Cl<sub>2</sub>触媒を用い た 3,8-dibromo-1,10-phenanthroline とトリアルコキシシリルメチル Grignard 試薬との熊田-玉尾-Corriu カップリングにて合成を行った (図 3.2.3.2-4)<sup>2)</sup>。本前駆体合成では、反応温 度が非常に重要である。反応溶媒であるテトラヒドロフランの還流温度(66 [℃])では、 目的物は痕跡量しか得られなかった。一方、反応容器にオートクレーブを用いて 140 [℃] で反応を行うことにより、収率 75%で目的とする前駆体を合成できた。この理由として、 1,10-phenanthroline 部位が熊田-玉尾-Corriu カップリングの触媒であるニッケルに配位する ことで反応を阻害するが、高温ではその配位がほとんど生じないと考察した。



図 3.2.3.2-4 Phen-PMO 前駆体の合成

以下、得られた Phen-PMO 前駆体を用いて PMO 化を検討した。Phen-PMO 前駆体単独で は PMO を得られなかった為、BTEE (1,2-bis(triethoxysilyl)ethane) との共縮合を検討した。 テンプレートにイオン性界面活性剤の塩化ドコシルトリメチルアンモニウム (C22TMACl) を用い、塩基性条件下にて PMO 化を試みた結果、前駆体のケイ素-炭素結合が一部切断 されることが固体 NMR 測定で明らかとなった。次に、テンプレートにノニオン性界面活 性剤である Brij76 を用いて酸性条件にて PMO 化を検証した結果、ケイ素-炭素結合の切 断が生じることなく、メソ細孔構造が形成された。しかし、透過型電子顕微鏡 (TEM) 観 察により、そのメソ細孔構造が不規則であると判明した。そこで、テンプレートを同じく ノニオン性の P123 に変更して PMO 化を検証した結果、規則的なメソ細孔構造を有する Phen-PMO を得た (図 3.2.3.2-5)。窒素吸脱着測定、粉末 X 線回折測定、固体 NMR 測定、 元素分析、TEM 観察 (図 3.2.3.2-6) により、Phen-PMO が目的とする規則的な二次元へキ サゴナル構造を有していることを確認した。Phen-PMO の平均細孔径は 8.2 [nm]、BET 比 表面積は 607 [m<sup>2</sup>/g]、1,10-phenanthroline 部位の含有量は 0.75 [mmol/g] であり、金属錯体 の固定化に必要な固体配位子として十分な物理化学パラメータを有している。



図 3.2.3.2-5 Phen-PMOの合成



図 3.2.3.2-6 Phen-PMOの TEM 像

続いて、Phen-PMO への金属錯体の固定化を検証した。Phen-PMO のエタノール懸濁液に 酢酸コバルトのエタノール溶液を室温で加えて 2 時間攪拌の後、60 [°C] で 16 時間攪拌の 上、固体をろ取してエタノールで洗浄することにより、酢酸コバルトを固定化可能と分か った(図 3.2.3.2-7)。誘導結合プラズマ発光分光分析(ICP-AES)により、コバルト含有量 を 0.21 [mmol/g] に決定した。Phen-PMO に含まれる全 1,10-phenanthroline 部位の内、約 30%の酢酸コバルトが固定化されたことになる。Phen-PMO 中の 1,10-phenanthroline 部位 は、細孔表面に露出しているものに加え、細孔壁内に埋没したものが存在する為、固定化 量として妥当な値である。



#### 図 3.2.3.2-7 Co(OAc)<sub>2</sub>@Phen-PMOの合成

得られた固定化触媒 Co(OAc)<sub>2</sub>@Phen-PMO は、アルキンのヒドロシリル化に活性を示す ことが分かった(表 3.2.3.2-1)。0.5 [mol%/Co]の触媒存在下、フェニルアセチレンとフェ ニルシランとの反応を検証した結果、収率 65%で目的とするヒドロシリル化体が得られ、 α体とβートランス体の生成比は 3:1 であった。Co(OAc)<sub>2</sub>単独ではヒドロシリル化が進行 しないものの、1,10-phenanthroline を加えると収率 53%で反応が進行したことから、Phen-PMO の 1,10-phenanthroline 部位に酢酸コバルトが配位した錯体種が触媒活性種と判断した。 一方、Co(OAc)<sub>2</sub> と 1,10-phenanthroline の組み合わせの際にはα体とβートランス体の生成 比が 10:1 であったことから、Phen-PMO の細孔壁が選択性に影響を及ぼすと分かり、計算 化学との連携の際には細孔構造を加味した計算が必要と示唆された。尚、本反応系では PMO への固定化により選択性が低下する結果となったが、逆に向上する系も存在すると予 想できる。また、ヒドロシリル化後に回収した固定化触媒の再利用を試みたが、収率が劇 的に低下したことから、Co(OAc)<sub>2</sub>@Phen-PMO を触媒に用いたアルキンのヒドロシリル化 は、フロー連続合成には適用しない方針とした。

	H + PhSiH <sub>3</sub> Co cat. (0.5 [mol%/Co]) THF, 100 [°C], 2 [h] (autoclave)	SiH <sub>2</sub> Ph $\alpha$ isomer	+ SiH₂Ph β-trans isomer
Entry	Co cat.	Yield [%]	α:β-trans
1	Co(OAc)2@Phen-PMO	65	3:1
2	Co(OAc) <sub>2</sub>	N.R.ª	N.D. <sup><i>b</i></sup>
3	Co(OAc) <sub>2</sub> + 1,10-phenanthroline	53	10:1
4	Co(OAc)₂@Phen-PMO <sup>◦</sup>	5	N.D.

表 3.2.3.2-1 アルキンのヒドロシリル化の検討

<sup>a</sup> No Reaction.<sup>b</sup> Not Determined.<sup>c</sup> 再利用触媒

#### 参考文献

- M. Waki, Y. Maegawa, K. Hara, Y. Goto, S. Shirai, Y. Yamada, N. Mizoshita, T. Tani, W.-J. Chun, S. Muratsugu, M. Tada, A. Fukuoka and S. Inagaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 4003–4011 (2014).
- X.-T. Lin, Y. Ishizaka, Y. Maegawa, K. Takeuchi, S. Inagaki, K. Matsumoto and J.-C. Choi, RSC Adv., 13, 7828-7833 (2023).

# (2)-ロ-3. マンパワーを投入した触媒探索

非公開事項につき削除

## (2) -ロ-4. 自動高速分注装置の開発

非公開事項につき削除

## (2) -ロ-5. 還元的アミノ化反応における触媒活性評価

連続精密生産の実現に向け、合成経路候補の生産性向上に資する固体触媒探索技術、触 媒反応条件最適化技術の開発は必要不可欠である。本プロジェクトでは、研究開発項目(2) ーイ.で計算化学により設計された触媒の具現化に向けた触媒調製手法の開発に加え、調 製した触媒や既存の触媒の中から基幹5反応に適した触媒を迅速に見出すための分析、評 価技術の開発を行っている。

まず、フロー反応に適した触媒調製法の開発を行うにあたり、触媒の調製、分析、評価 といった一連のサイクル高速化を目指した。評価技術開発としてハイスループット評価装 置を立ち上げ、ソフトウェアを用いた装置の統合制御により基質、溶媒、ガスの準備のみ で一度に6本のカラムを自動で評価可能とした(図 3.2.3.2-22)。



図 3.2.3.2-22 ハイスループット評価装置

次に、基幹 5 反応の中から既報の還元的アミノ化反応<sup>1)</sup>をターゲット反応に選定し、触 媒活性を試験した。文献に倣い、セライトで希釈したエヌ・イー ケムキャット(株)製の 3%Pt-S/Cを、貴金属量が 0.20 [mmol] となるように、φ10×100 [mm] の SUS カラムへ 充填した。カラムを 110 [℃] へ昇温後、2,6-Xylidine が 0.1 [M]、Methyl Pyruvate が 0.2 [M] となるように調整したトルエン溶液を流速 0.2 [mL/min] で、流速 1.2 [mL/min] の H2 ガスと共に供給し、240 分間反応を実施した。40 分毎にサンプリングし、GC-FID を用 いて転化率を確認した結果、反応活性の再現性を得た(図 3.2.3.2-23)。




そこで、本反応をモデル反応として触媒活性比較を行うために Pt 触媒を中心に 31 種類 の触媒を調製および調達した。触媒活性比較を行うにあたり、計算化学への展開を考慮し、 予め合成したイミン中間体を基質に用いることで反応を簡素化した。また、触媒間の活性 差を明確にする為、高活性が予想される 3%Pt-S/C を用いた際の転化率を<100%とすべく、 貴金属量を 0.0028[mmol]に低減し、カラムを φ 4.0×50[mm]、反応温度を 80[℃]に変更し た。触媒を安定化させる為の前処理として、トルエン溶媒を流速 0.2[mL/min]で、流速 1.2[mL/min]の H2 ガスと共に 2 時間供給した後、イミンが 0.1[M]となるように調整した トルエン溶液に切り替えることで反応を開始し、240 分間の触媒活性を試験した。40 分毎 にサンプリングし、31 種類の触媒について、GC-FID を用いて収率を算出した結果の一部 を図 3.2.3.2-24 に示す。更に、副反応に対する触媒活性を評価する為、Methyl Pyruvate を 0.2[M]に調整したトルエン溶液を用い、31 種類の触媒について同様に評価を行った結果の 一部を図 3.2.3.2-25 に示す。尚、上記の試験では、全てのケースでハイスループット評価 装置を用いた。







目的反応であるイミン水素化に対する触媒活性は、Pt/C>Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>>Pt/SiO<sub>2</sub>であり、Pd、 Rh、Ru 触媒はほとんど活性を示さなかった。更に、3%Pt-S/C と 3%Pt/C の TOF は、それ ぞれ 18 [min<sup>-1</sup>]、4 [min<sup>-1</sup>]と算出され、S 修飾により Pt 触媒の活性点あたりの活性が向上

する。また、3%Pt-S/C が高い耐久性を有することを明らかにした。一方、副反応であるケトン水素化に対する触媒活性は、目的反応と同様に Pt/C  $\ge$  Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>>Pt/SiO2 であり、Pd、 Rh、Ru 触媒はほとんど活性を示さなかった。しかし、3%Pt-S/C と 3%Pt/C の TOF は、それぞれ 22 [min<sup>-1</sup>]、21 [min<sup>-1</sup>] とほぼ同等であった。従って、S 修飾により Pt のイミン水素化活性が選択的に促進されると示唆され、現在は遷移状態計算を用いた機構解明を進めている。また、耐久性に関し、3%Pt/C の失活が Pt リーチングによるものではないことから、反応液に含まれる被毒物質の Pt への吸着を、S が抑制していると推察の上で検証を行っている。

得られた触媒活性データはプロジェクト内で共有を行い、研究開発項目(2) ーイで実施の触媒データベース(CATRDB)構築に活用予定である。今後、触媒調製法の最適化検討と共に、集中研および再委託先での触媒スクリーニングに供する候補触媒群の拡充を進める。

#### 参考文献

 H. Ishitani, Z. Yu, T. Ichitsuka, N. Koumura, S. Onozawa, K. Sato, S. Kobayashi, Adv. Synth. Catal. 2022, 364, 18-23 (2022).

#### (2) - ロ-6. D X 支援型触媒探索による触媒合成基盤技術の検証

DX支援型触媒探索による触媒合成基盤技術の確立を目指し、検証による反応評価デー タの取得、量子化学計算を用いた触媒物性データの取得、得られたデータを用いた機械学 習による触媒活性予測を通じて、データ駆動型固体触媒探索手法の検討を実施した(図 3.2.3.2-26)。機械学習を用いた触媒探索では、予測精度向上に多量の実験データが必要と なる。そこで、ハイスループット装置を用いることで反応実験を高速に検証し、多量の反 応評価データを取得する。加えて、量子化学計算で反応中の触媒表面を再現することによ り、反応機構を解明し、各触媒の物性データを獲得する。これらの結果に基づく機械学習 による触媒活性予測を通じて、データ駆動型触媒探索の基盤技術確立を目指す。尚、本検 討では、題材としてエタノールからの芳香族製造用触媒の開発を取り上げる。





3.2-180

# (2) - ロ- 6-1. ハイスループット触媒合成・反応評価による実験検証の高速化

機械学習の予測精度向上には多量の実験データが必要であり、高速に実験検証を行うハ イスループット装置群は本検討にて重要な役割を担う。題材として取り上げたエタノール 由来の芳香族製造用触媒では、触媒調製実験とエタノールを用いた反応実験の2つを高速 化することが重要となる。

本検討における触媒調製方法を図 3.2.3.2-27 に記載する。まず含浸液として、各種金属 塩を溶解させた水溶液を調製する。触媒担体として、粉体の MFI 型ゼオライト (ZSM-5) を秤量し、ここに目的担持量の含浸液を加える。含浸液を撹拌後、金属種を担体であるゼ オライトに分散させる。その後、水を蒸発の上、乾燥・焼成を通じて反応評価用触媒を調 製する。



図 3.2.3.2-27 本検討での触媒調製方法

本検証では、ハイスループット触媒調製装置として、産業技術総合研究所が保有する UNCHAINED LABS 社製の Big Kahuna (図 3.2.3.2-28)を用いた。本装置では、粉体・液体 の秤量、サンプルの撹拌および加熱を、プログラム制御にて自動で実行可能である。



図 3.2.3.2-28 UNCHAINED LABS 社製 Big Kahuna (https://www.unchainedlabs.com/big-kahuna/)

実際に Big Kahuna を用いた触媒調製の様子を図 3.2.3.2-29 に示す。下記の 3 点の問題があり、Big Kahuna は粉体での触媒調製に適さないことが判明した。

- (ア) 潮解性のある試薬(金属塩)を秤量できない
- (イ) 粉体の秤量に時間を要する(0.1 [g/hr])
- (ウ) 撹拌速度を上げられず、粉体+溶液を混ぜられない
  (※センタリング機能がなく、撹拌速度を上げると回転子の脱調が生じ、サンプル飛散の結果、コンタミ状態となる)



図 3.2.3.2-29 Big Kahuna を用いた触媒調製の様子

Big Kahuna を用いたハイスループット触媒調製法の代替策として、産業技術総合研究所 が保有する多連装置群の利活用によるハイスループット触媒調製手法を検証した。図 3.2.3.2-30 へ示すように、粉体(担体)の秤量に自動秤量装置を、含浸液と担体との混合に 15 連スターラーを、水の蒸発には 12 連エバポレーターを用いた。これらの多連装置群の 導入により、1 度に最大 12 個の触媒調製が可能となり、触媒調製実験の高速化を達成した。



図 3.2.3.2-30 多連装置群によるハイスループット触媒調製法

次に、ハイスループット反応評価法について検討した。ハイスループット触媒反応評価 装置として、産業技術総合研究所が保有する Avantium 社製の Flowrence XR(図 3.2.3.2-31) を検討した。本装置の模式を図 3.2.3.2-32 に示す。本装置は、4 つの電気炉が設置され、そ れぞれの電気炉で4 つの反応管をまとめて加熱可能な為、16 連の反応管を同時に反応評価 可能な仕様である。本装置は、ポンプで反応液を供給し、マスフローコントローラーで窒 素などのガスを供給の上、それぞれをディストリビューターで 16 分割することにより、全 ての反応管に等しい量を供給可能な仕様である。また、それぞれの反応管は、オンライン のガスクロマトグラフィー(Gas Chromatography, GC)に接続されており、即座に反応サン プルを分析可能である。しかし、オンライン GC は1台しかない上、1 測定に約1時間を 要する。故に、最初に測定を行った反応管と最後に反応を行った反応管では、約15時間の 測定時間のズレが生じてしまう。ズレを解消する為、通常の反応評価では、複数の時間で 測定し、それらの測定点から初期時間に外挿することにより、それぞれの触媒の見かけの 初期活性を求め、触媒性能を評価する。しかし、活性劣化の激しい反応系では、図 3.2.3.2-32 に示すように、測定する時間差が生じる場合、同一触媒の適用時においても見かけの初 期活性が異なり、適切な触媒性能を評価できない。題材として取り上げたエタノールの芳 香族化反応は、活性劣化が激しい反応系であり、触媒によっては数十分で失活してしまう。 故に、Flowrence XR は本検討に適さないと判明した。



図 3.2.3.2-31 Avantium 社製 Flowrence XR (https://www.rds.avantium.com/flowrence/xr/)



図 3.2.3.2-32 装置模式図と外挿による初期活性の算出

そこで、エタノールの芳香族化反応に適するハイスループット触媒反応評価装置の導入

を検討した。新規導入した太洋システム社製のハイスループット触媒反応評価装置を図 3.2.3.2-33 に示す。本装置では、同じ仕様である8連の反応器を有する。反応器前後に備え 付けられた八方バルブを切り替えることにより、1つの反応器だけに原料を供給可能とし、 それ以外の7つの反応器には窒素等の不活性ガスを供給可能な仕様とした。この仕様によ り、劣化の激しい反応系を用いる場合においても各反応器を評価可能とし、それぞれの触 媒の初期活性を比較可能とした。反応器の仕様は、反応温度が最大 700 [℃]、反応圧力が 最大 0.85 [MPa]である。反応器内部には石英内筒管を有しており、ここに触媒を最大 2 [ml] まで充填可能である。原料等の供給系の仕様は、反応液(エタノール等)の導入が 0.001~1 [ml/min]、反応ガスであるエチレンや希釈用の窒素の導入が 20~1000 [Nml/min]である。反 応器前には恒温槽を設け、この中に気化器(最大 400 [℃])と八方バルブ(最大 200 [℃]) を備える。反応器の直前には、マントルヒーター(最大 250 [℃])を設け、反応物の凝縮を 防止する仕様とした。反応器後はオンライン GC へ接続し、即時分析が可能な仕様とした。 生成物には重質な多環芳香族も含まれる可能性があり、オンライン GC への導入までに凝 縮する恐れがあった。凝縮を防止する為、反応器後の恒温槽を高温仕様とする必要があり、 恒温槽内に設置している八方バルブ(最大 260 [℃])や背圧弁(最大 260 [℃])を高温に耐 えられる特殊仕様とした。

オンライン GC は、水素や二酸化炭素などの無機ガス、炭素数 1~4 の軽質炭化水素、炭 素数 5 以降の重質炭化水素を、同時に測定可能なシステム GC の仕様とした。導入した生 成物のガスを各種カラムにて分離し、無機ガスは熱伝導度型検出器(Thermal Conductivity Detector, TCD)で検出し、軽質炭化水素と重質炭化水素はそれぞれを別の水素炎イオン化 検出器(Flame Ionization Detector, FID)で検出する仕様とした。オンライン GC には、1 つ のオーブンにカラム等の全システムを格納可能であり、省スペース・省電力・低コストを 達成可能な Agilent 社製の 8890 GC を選定した。

導入したハイスループット触媒反応評価装置により、通常の反応装置に比べて効率的な 反応評価が可能となり、触媒反応評価実験の高速化を達成した。



図 3.2.3.2-33 新規導入したハイスループット反応評価装置・オンライン GC

## (2) -ロ-6-2. 量子化学計算・機械学習による触媒探索

非公開事項につき削除

# (2)−ロ−7. DX支援触媒開発のため活性・選択性向上ファクターおよび触媒劣化 ファクターの検証

非公開事項につき削除

#### (2) - ロ-8.機能性ポリマー原料製造のための合成経路設計と反応開発

SDGs の達成に向けて様々な取り組みが行われる中、化学産業を取り巻く環境は世界規 模で目紛しく変化し、機能性ポリマー等の化学品には高機能性と低コスト化に加え、環境 調和性、持続可能性が強く要求されている。例えば、機能性ポリマー原料の製造に関し、 従来の石化原料からの合成だけではなく、CO2 やバイオマスなどの再生可能資源を含む多 様な候補から効率的な合成経路を見出し、最適化するかといった研究開発の加速化が重要 課題となっている。石化原料からの化学変換を基本としてきた従来の化学品研究開発とは 異なり、多様な候補資源からの化学品製造では、合成経路の選択、反応剤や触媒などの反 応最適化が多岐にわたるため、デジタル駆動化学による支援が効果的に作用することが期 待される。そこで本プロジェクトでは、機能性ポリマー原料を CO2 やバイオマスなどの再 生可能資源を含む多様な候補から効率的に合成する為、経路設計と検証を合成経路設計シ ステム (SRDS) や計算化学手法により支援すると共に、反応最適化を機械学習等の AI 技 術で支援することにより、機能性ポリマー原料開発におけるデジタル駆動化学支援の基盤 技術の構築を目指す。具体的には、置換アルケンと CO2、または CO2 と H2 から合成可能な ギ酸 (HCOOH)を用いる持続可能な不飽和カルボン酸合成を題材に、高効率な触媒反応経 路の設計を実施した。

CO<sub>2</sub> または CO<sub>2</sub> と H<sub>2</sub> から合成可能な HCOOH を用いるカルボン酸合成技術として、ア ルケンのヒドロキシカルボニル化に着目した(図 3.2.3.2-49)。



本技術は、触媒に Rh ヒドリド錯体、溶媒に酢酸を用いることにより、添加剤を一切使 用することなく、飽和カルボン酸を高収率で合成可能な環境調和性と反応効率の両立を実 現した触媒反応系であり、計算と実験の協働で想定反応機構についても調査している。想 定反応機構を用い、本反応で使用される基質をアルケンから置換アルケンに変更すること





図 3.2.3.2-50 置換アルケンを基質とする不飽和カルボン酸の合成可能性

そこで、遷移状態データベース(TSDB)を用い、基質となる置換アルケンの設計を効率 的に実施した。最初に、TSDB上で種々の無置換アルケン基質を算出し、実験との間で矛 盾が生じていないことを確認し、アルケンのヒドロキシカルボニル化に関する素反応とTS モチーフのデータベース化を進めた。TSモチーフの一例を図 3.2.3.2-51 に示す。



図 3.2.3.2-51 アルケンのヒドロキシカルボニル化に関する TS モチーフの一例

また、1-ヘキセンを基質に用いたヒドロキシカルボニル化に関する計算結果を図 3.2.3.2-

52 に示す。ヘプタン酸を生成する経路が最も活性化エネルギーが低く、実験結果と矛盾の ない計算結果が得られた。



図 3.2.3.2-52 1-ヘキセンのヒドロキシカルボニル化におけるアルケン挿入経路の計算結果

次に、基質を置換アルケンに変更し、置換アルケンのヒドロキシカルボニル化による置換的和カルボン酸(不飽和カルボン酸合成の中間体)の合成可能性に関し、TSDB による デジタルスクリーニングを実施した。無置換アルケンのシクロヘキセンを基質に用いた場 合における挿入経路の計算結果を図 3.2.3.2-53 に示す。



図 3.2.3.2-53 Rh ヒドリド錯体 II へのアルケン挿入経路の計算結果

図 3.2.3.2-53 より、カルボン酸合成に至る主な素反応として、アルケンが Rh ヒドリド錯

体 II に挿入し、Rh(Cy)(CO)(DPEphos) (IV) が生成するアルケン挿入工程(1st STEP) と、 HCOOH の熱分解により反応系中で生成した CO が Rh 錯体 IV に挿入し、 Rh(Cy)(CO)<sub>2</sub>(DPEphos) (V) を生成後、シクロヘキシル配位子への CO 挿入により Rh アシ ル錯体 Rh(Cy)(CO)<sub>2</sub>(DPEphos) (VI) を生成する CO 挿入工程 (2nd step) の後、Rh アシル 錯体 VI へ対して反応系中で生成すると考えらえる I<sub>2</sub> が酸化的付加した後、Rh アシル錯体 中間体 RhI<sub>2</sub>(CyCO)(CO)(DPEphos) (VII) の生成を経て、シクロヘキサンカルボン酸ヨウ化 物が還元的脱離することにより、Rh ヨード錯体 6 を再生する還元的脱離工程 (3rd step) から成ることが分かる。但し、置換アルケンを基質として使用する場合、カルボン酸合成 に関わる Rh ヒドリド錯体 II への挿入以外に酸化的付加により、脱離基が外れる副反応が 生じる可能性がある。

そこで TSDB による置換アルケンのデジタルスクリーニングは、Rh ヒドリド錯体 II への挿入(主反応:脱離基を保持する経路)と酸化的付加(副反応:脱離基が外れる経路)の両経路を計算し、比較することで実施した。置換アルケンの脱離基は、脱離傾向を広く 把握することを目的とし、ハロゲン類、アルコキシ基、スルホン酸エステルやリン酸エス テル等のエステル類、硫黄原子(S)や窒素原子(N)、リン原子(P)等のヘテロ原子を含 むものを選定した。置換アルケンの一例を図 3.2.3.2-54 に示す。



図 3.2.3.2-54 脱離基の傾向把握のために選定した置換アルケンの一例

Rh ヒドリド錯体 II への置換アルケンの挿入は、置換アルケンの脱離基が Rh ヒドリド錯体 II のヒドリドに対し、cis 挿入する経路と trans 挿入する経路が考えられる。ここで、trans 挿入は、立体障害が大きいと考えられる為、本経路の計算は不要と判断した(図 3.2.3.2-55)。

a) 脱離基がヒドリドに対し、cis で挿入 ⇒ 計算を実施する



b)脱離基がヒドリドに対し、trans で挿入 ⇒ 立体障害大=計算不要と判断



図 3.2.3.2-55 Rh ヒドリド錯体 II へのアルケン挿入経路(a:cis 経路、b:trans 経路)

上記の計算結果から、主反応である置換アルケンを基質とするヒドロキシカルボニル化 は、十分に進行する可能性があると分かった。

次に、副反応である置換アルケンの Rh ヒドリド錯体 Ⅱ への酸化的付加について TSDB による計算を検討した。本経路に関し、実際の反応経路や遷移状態の構造が不明につき、 まず反応機構解析から実施した。Rh ヒドリド錯体 Ⅱ への置換アルケンの酸化的付加生成 物として合計 24 種が想定され、立体障害の大きさや構造の対称性を鑑み、8~16 種の構造 についての反応経路探索が必要となる(図 3.2.3.2-57)。



図 3.2.3.2-57 Rhヒドリド錯体 II への置換アルケンの酸化的付加に関する経路探索範囲

置換アルケンの酸化的付加経路の TSDB を活用した計算結果の一例を表 3.2.3.2-5 に示 す。

(構造1)	CO CO (構造3)	( <sup>P,,, ↓</sup> (P <sup>,,, ↓</sup> P <sup>, ℝh</sup> C( (構造	<u>~</u> н о і4)	· P「∠x ` P <b>・</b> ┃ (構造8)	) ( <sup>P</sup> ( 中 ( 構 )	H  -x CO 造12)	(P, , ) (P <sup>, Rh</sup> 、 P <sup>, Rh</sup> 、 CO	、x 、H (作 0)(作	<sup>,,,,,</sup> ,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,
公箱	其勞 (署換其)	酸化的付加 ΔΔ G <sup>‡</sup> [kcal/mol]							
7.7.2	老員 (直決老/	構造1	構造2	構造3	構造4	構造8	構造12	構造10	構造11
(Ref.)	シクロヘキセン								
	—CI	48	21	31	29	42	39	36	26
ハロゲン	—Br	19	17	13	16	27	30	22	18
	—I	15	24	19	19	28	27	23	23
	—OMe	38	38	46	46	63	36	51	46
アルコキシ	—OEt	39	39	47	43	59	56	50	42
	—O <i>t</i> Bu	38	54	46	47	68	67	48	49
	—SMe	33	32	25	24	42	33	29	22
ヘテロ原子	—NMe <sub>2</sub>	50	47	45	49	73	64	59	55
	-PMe <sub>2</sub>	49	42	59	39	43	35	44	38

表 3.2.3.2-5 Rh ヒドリド錯体 II への置換アルケンの酸化的付加に関する計算結果

B3LYP/6-31G(d) & SDD with GD3 (長距離間補正)

上記の計算結果から、ハロゲン類を脱離基として有する置換アルケンを基質とする場合、 活性化エネルギーが 13~21 [kcal/mol] と比較的低い結果となり、酸化的付加の進行可能 性が示唆された。置換アルケンのデジタルスクリーニング結果の一例として、脱離基にヨ ウ素原子(I)を有するヨウ化ビニルに関し、挿入と酸化的付加の両経路の計算結果を比較 し、そのエネルギーダイアグラムを図 3.2.3.2-58 に示す。



図 3.2.3.2-58 ヨウ化ビニルを基質とする挿入経路と酸化的付加経路の計算結果

図 3.2.3.2-58 より、置換アルケンとしてヨウ化ビニルを基質に用いる場合、挿入経路と酸化的付加経路の $\Delta \Delta G$  (coord-TS)の差が 4 [kcal/mol] であり、また遷移状態における活性化エネルギー差も 7 [kcal/mol] 程度あり、酸化的付加よりアルケン挿入を優先する可

能性が分かった。同様に、様々な置換アルケンに関し、TSDB を活用したデジタルスクリ ーニングを実施し、有望な置換アルケンの候補の選定を進行中である。

#### 参考文献

- 1) J.-P. Simonato, J. Mol. Catal. A Chem., 197, 61-64 (2003).
- T. G. Ostapowicz, M. Schmitz, M. Krystof, J. Klankermayer, W. Leitner, Angew. Chem. Int. Ed., 52, 12119–1212 (2013).
- 3) M. Okada, K. Takeuchi, K. Matsumoto, T. Oku, T. Yoshimura, M. Hatanaka, and J.-C. Choi, *Organometallics*, **41**, 1640–1648 (2022).

#### (2)-ロ-9. DX支援型触媒設計技術の課題抽出

本プロジェクトに参画する中部大学のグループでは、この問題解決に向けた方法論を幾 つか確立してきた。ケイ素に二つの脱離基が結合したビスイミダゾイルシランは、無保護 アミノ酸とシラサイクリックアミノ酸を形成の上、N 末端保護とエステル活性化といった 2 つの役割を同時に満たすカップリングパートナーであることを見出し、タンタル触媒存 在下でアミノ酸エステルとの反応が効率良く進行する(図 3.2.3.2-60)。また、安価で入手 容易なトリメチルアルミニウムも同様に、無保護アミノ酸と五員環中間体を形成可能であ り、この中間体を連続で系内に添加することにより、進行するワンポットオリゴペプチド 合成を達成した(図 3.2.3.2-60)<sup>3),4)</sup>。



図 3.2.3.2-60 無保護アミノ酸を使用したペプチド合成の研究背景

今回、これらの反応を基盤として、無保護アミノ酸への触媒的ペプチド合成法の確立に 挑戦した。モデルとして無保護のフェニルアラニンとアラニンの tert ブチルエステルを選 択し、様々な触媒存在下ジクロロメタン中攪拌した結果、何れの触媒においても溶解性を 改善できることなく、反応は一切進行しなかった(図 3.2.3.2-61)。そこで、無保護アミノ酸を溶媒に溶解する前処理を実施することに注力した。



図 3.2.3.2-61 無保護アミノ酸を使用したペプチド合成;触媒検討

この反応システムをより効率良く実施する為、今後は計算を利用した触媒の選定やトリ メトキシシランに変わる無保護アミノ酸の可溶化剤を検証する予定である。具体的には、 この反応は無保護アミノ酸へのジシリル化、ホウ素触媒のジシリル体への配位、求核性ア ミノ酸エステルの結合反応、触媒の脱離による生成物の形成という4つの段階によって構 成されている(図 3.2.3.2-64)。求核試薬の導入段階は律速段階と考えられ、特にこの段階 に注力して今後計算を実施する。また、この条件では触媒の添加効果があるものの、 10[mol%]の触媒添加に対して収率 17%の向上と、触媒サイクルが効率的とは言えない状 況につき、無触媒での計算結果との比較を通じて、ホウ素触媒を超える触媒の選定を実施 する。



図 3.2.3.2-64 反応システムと触媒サイクル

また、これらの知見が得られた後、無保護アミノ酸の内、特に特殊アミノ酸を用いて合 成検討する。特殊アミノ酸とは、天然に存在しない特徴的な構造を有するものであり、一 般的にはβアミノ酸やNメチルアミノ酸などが該当する。これら特殊アミノ酸は、天然ア ミノ酸と比べて活性を強化した設計がされている場合が多い。特にβアミノ酸やγアミノ 酸は抗がん剤のパクリタキセルやブレオマイシンの部分構造を担い、また免疫抑制剤のシ クロスポリンは多くのNメチル化が導入された環化ペプチドであり、これらの特殊アミノ 酸を使用可能な合成手法の開発が強く求められている。我々がこれまでに開発してきた手 法では、無保護アミノ酸とケイ素、アルミニウムによる五員環中間体を経由して全ての反 応が進行する。しかし、この条件にβアミノ酸を適用すると中間体が六員環の形状をとる 為、その安定性が崩れ、ペプチド結合形成反応は全く進行しない(図 3.2.3.2.65)。



図 3.2.3.2-65 無保護βアミノ酸を使用したペプチド合成

#### 参考文献

- 1) R. M. Lanigan, V. Karaluka, M. T. Sabatini, P. Starkov, M. Badland, L. T. Boulton, T. D. Sheppard, *Chem. Commun.* **52**, 8846–8849 (2016).
- 2) M. T. Sabatini, V. Karaluka, R. M. Lanigan, L. T. Boulton, M. Badland, T. D. Sheppard, *Chem. Eur. J.* 24, 7033 (2018).
- 3) T. Hattori, H. Yamamoto, J. Am. Chem. Soc. 144, 1758-1765 (2022).
- 4) T. Hattori, H. Yamamoto, Chem. Sci. 14, 5795-5801 (2023).

## (3) 合成経路候補の高速検証技術及び生産装置設計への適用技術の開発

## (3)-1. ドロップレット反応技術の開発と高速検証

本項では、マニュアル型のドロップレット発生技術、ドロップレット反応技術、ドロッ プレットの融合化技術といった各基本技術の自動化、及びインラインによる分析機器との 連結について記す。また、反応流路のチャンネルを切り替えることにより、複数の反応条 件を短時間で検証可能な反応・分析一体型のドロップレット反応条件検索システムを開発 した(図 3.2.3.3-1)。ドロップレット発生装置は、基質送液用のシリンジポンプ2台と、ド ロップレット間を区切る異相系特殊反応媒体を送液するダイヤフラムポンプ1台から構成 される。この装置は自動制御機能を備えており、タッチバネルにそれぞれの流速、送液時 間を入力することにより、ドロップレットサイズ、ドロップレット間の距離、集合ドロッ プレット間の距離が異なる10条件のドロップレット群を生成可能となった。



ドロップレット 発生装置外観 GUI画面 図 3. 2. 3. 3-1 反応・分析一体型のドロップレット反応条件検索システム

続いて、ドロップレットフローを条件の異なる反応路へ導く為、電磁弁による複数の反応流路への切替を可能とする制御装置を開発した(図3.2.3.3-2)。この制御装置は、流路切り替えにより、ドロップレット流をそれぞれの流路に導き、それぞれ異なる反応エネルギーを付与し、迅速反応条件スクリーニングを可能とする。上記の連続ドロップレット発生装置と組み合わせることにより、複数条件検索型ドロップレット反応システムを構築した。



図 3.2.3.3-2 反応流路切り替え制御装置

更に、反応後のドロップレットフローに関し、連結させた IR 分光計で分析する In Line 分析技術を開発した。この際、測定用プローブとして、溶液 IR 測定用セルを独自に改良し たセルを作成し、In Line 測定に用いた。In Line 測定のドロップレットフローによる検証 は、特殊反応媒体としてドロップレット作成に用いた Galden (パーフルオロポリエーテル) と、モデル化合物として酢酸エチルを用い、その定量性を検証した。これら2つの流量比 を変化させた上、酢酸エチルのカルボニル伸縮振動の吸収強度と流量比との相関を調べた 結果、R<sup>2</sup> = 0.992 の相関係数が得られ、IR の吸収強度から定量分析可能と分かった(図 3.2.3.3-3)。



図 3.2.3.3-3 In Line 測定による定量分析

続いて、上記ドロップレット発生装置、ドロップレット反応流路切り替え装置、In Line 分析装置 (NMR、IR)を連結の上、実際の化学反応で検証した。この際、In Line 分析装置 として、卓上型 NMR と IR (図 3.2.3.3-4)を共に用いた。モデル反応として、基幹 5 反応 の1つであるカルボン酸のエステル化反応を対象とし、天然長鎖脂肪酸であるオレイン酸 の固体酸触媒 (シリカゲル担持スルホン酸)によるメチルエステル化を行った。メタノー ルに溶解させたオレイン酸のドロップレットを連続送液し、反応温度、滞留時間によるオ レイン酸メチルの収率の変化について検証した。複数ドロップレットの集合化と媒体との 分離を経て、In Line における NMR 分析の結果、反応温度 90[°C]、滞留時間 1 [min]にて 97%、2[min]にて 100%の収率でオレイン酸メチルが得られた (図 3.2.3.3-5)。In Line IR に よる分析では、同様に反応温度 90[°C]、滞留時間 1 [min]で良好に反応が進行することが 示された。一方、原料であるオレイン酸と生成物であるオレイン酸メチルのカルボニルの 吸収が、それぞれ 1710 [cm<sup>-1</sup>]、1740 [cm<sup>-1</sup>] と近接していることことから、回帰分析による収率算出を進めている。



IR分光光度計

フローセル





図 3.2.3.3-5 カルボン酸のエステル化反応の In Line NMR 分析実験

## (3)-2.マイクロフロー技術を用いた反応解析システムの構築

デジタルスクリーニングにより提案された合成反応経路候補の高速検証基盤技術として、 反応速度パラメータを迅速に測定可能な自動化マイクロフロー反応装置を作製した。シス テムの概略を図 3.2.3.3-7 に示す。本装置では、3 台のポンプの流量を PC から遠隔でスケ ジュール制御すると共に、下流に設けた光学セルを通して反応後の溶液をインライン分光 分析する。得られたスペクトルは、流量や温度などの反応条件と共に、ログデータとして 毎秒 CSV ファイルを保存する為、LabVIEW でプログラムを作成した。分光法として、紫 外可視吸収に加え、近赤外吸収を使用可能とした。近赤外分光法は、紫外可視や赤外に比 べて反応解析への適用事例が僅少だが、分子内の N-H や O-H の結合の変化を検出可能な ことに加え、セルに石英窓が使用可能であり、超小型で高速な分光器が近年入手可能にな ってきたといった利点を有する。近赤外分光法を用い、本装置でアニリンと酸無水物から のアミド合成反応を解析した結果を図 3.2.3.3-7 に示す。反応時間の増加に伴い、アニリン の N-H 振動の倍音が小さくなる一方、カルボン酸の O-H の倍音が大きくなる過程を定量 的に追跡した。更に、アルキル鎖長の異なる酸無水物で反応速度を比較した結果、50 [℃] では何れの反応も 150 秒以内に完了し、Pr < Et << Me の順に反応が速くなった。



# 図 3.2.3.3-7 インライン分光システムを備えた自動化フロー反応装置の開発と アミド化反応の速度解析への適用

フロー反応の速度解析における反応時間、即ち反応管内における滞留時間 τ は、反応管 の内容積 V を溶液の流量 U で割ることにより算出される。その為、通常の速度解析では、 数通りの流量で流出液を回収分析し、収率と滞留時間の関係を求める。しかし、この方法 では、滞留時間が離散的にしか得られない。また、流量変更後の流出液が定常状態になる までには、十分な待ち時間(通常は滞留時間の3倍)が必要である。

上記の従来法(定常流量法)が抱える問題の解決に向け、過渡流量法を適用した。過渡 流量法では、溶液の流量をある関数U(t)に従って連続的に時間変化させる。その結果、流 出液の滞留時間τ(t)がU(t)に対応して連続的に時間変化する為、その流出液をリアルタイム 分析可能な場合、連続的な速度解析データが得られる。実際に過渡流量法を用い、エステ ルのアルカリ触媒による加水分解反応を速度解析した結果を図 3.2.3.3-8 に示す。前述の自 動化フロー反応装置を用い、溶液の流量を指数関数で減少させつつ、紫外可視吸収スペク トルをインラインで測定することにより、滞留時間の増加に伴う反応の進行を連続的に追 跡可能となった。得られた速度解析データは、定常流量法と整合した。定常流量法では、 11 点のデータ取得に 30 分を要した。一方、過渡流量法では、10 分間で 600 点のデータが 連続的に得られ、迅速かつ効率的に速度解析データを収集可能である。



図 3.2.3.3-8 過渡流量法を用いた連続的な速度解析データの取得と エステルの加水分解反応への適用

#### (3)-3. 高速検証実験による機能性電子材料の創出

半導体デバイスの高性能化・省電力化の実現には、集積回路の更なる二次元の微細化お よび三次元の高密度化の実現が必要である。その為、集積回路形成リソグラフィー工程に て使用されるフォトレジストの高性能化が必須であり、フォトレジストの主な構成成分で あるモノマー(ポリマー)や感光材などの高機能化、高純度化を達成する必要がある。各 構成成分は、それぞれ必要な機能に合わせて新規かつ独自に設計され、更に創出において は高度な有機合成プロセスを経て合成されている。この有機合成プロセスは、有機合成化 学の専門的な知識やノウハウを有する熟練者により実行される場合が多く、かつ反応暴走 による急激な温度・圧力上昇を伴う爆発などのリスクがある為、一度に多数のプロセス、 条件を検討する事が困難であり、バッチ合成での検討には多大な時間と労力が必要である。

本プロジェクトでは、①計算による反応性予測・メカニズム解明、②フロー合成による 反応条件高速検証、③ドロップレット合成による反応条件高速検証、④インライン分析に よる検討の効率化を進めることにより、材料創出の効率が大きく改善可能と考え、これら の実用化を目指している。

## (3)-3-1. 安息香酸誘導体の位置選択的ヨウ素化

芳香族化合物のヨウ素化は、フェノールなどの活性な芳香族化合物と、カルボン酸など の不活性な芳香族化合物との間で最適なヨウ素化剤、反応条件が異なる。基質によって最 適な条件を1度で見極めることは難しく、スクリーニングに多大な時間を要する為、計算 化学、フロー合成等を用いた効率化を目的として実験した。 まず、安息香酸誘導体の位置選択的ヨウ素化を目的とし、様々なヨウ素化剤を用いてバ ッチ法によるスクリーニングを行った。芳香族カルボン酸といった反応性が低い化合物の 場合、ヨウ素化剤と併せて酸化剤や酸触媒を助剤として用いることにより、高活性なヨー ドカチオン種を発生させる必要がある。また、ヨウ素化の反応機構によって異なるが、用 いる溶媒(例: プロトン性溶媒、非プロトン性溶媒)よって反応(選択)性が大きく異な る。ヨウ素化剤として、一塩化ヨウ素(ICI)、ヨウ素(I<sub>2</sub>)、1,3-ジヨード-5,5-ジメチルヒダ ントイン(DIH)、N-ヨードスクシンイミド(NIS)、助剤として、ヨウ素酸水溶液(HIO<sub>3</sub> aq)、 トリフルオロメタンスルホン酸銀(AgOTf)、*p*-トルエンスルホン酸(PTSA)、トリフルオ ロメタンスルホン酸トリメチルシリル(TMSOTf)、溶媒として、酢酸、アセトニトリルプ ロピレングリコールモノメチルエーテル(PGME)、ジクロロメタンを使用した。また、触 媒カラムを用いるフロー合成への適用を鑑み、NIS と固体酸触媒 3 種(Amberlyst 15、Si-Tosic Acid、Nafion)との組み合わせに関し、バッチ法によるスクリーニングを行った。

最も良い位置選択性、収率で目的物が得られた結果を起点とし、様々な安息香酸誘導体 に関し、計算化学(福井指標、遷移状態計算)を用いたスクリーニングを検討中である。 計算化学によるヨウ素化の選択性予測、最適なヨウ素化剤の選択結果を通じて、フロー合 成による反応条件の検証を実施する予定である。

#### (3)-4. ソフトセンサ・予測モデル構築技術開発

高速検証を目指し、インライン計測で得られる分光データから反応結果を計算するモデ ル、および反応条件最適化に必要な反応条件から収率などを予測するモデルの構築に向け、 モデル(ソフトセンサー)構築手法の開発を進めている。高速検証の実現には、モデル構 築に要する時間の短縮や、コスト削減が強く求められている。そこで、モデル構築に必要 なデータ量を可能な限り抑制することにより、データ取得に必要な実験回数が低減可能と なる。時短およびコスト削減を重視の上、1)ソフトセンサーの開発,2)反応条件から 反応成績を予測するモデルの開発、の2テーマについて検討した。

まず、ソフトセンサーの開発では、分光データから反応結果を予測するモデル構築の際、 できるだけ少数のサンプルから高精度なモデルを構築する方法を開発している。通常、赤 外分光(IR)や近赤外分光(NIR)などの分光データから対象物質の濃度や特性を予測する モデル(検量線)を構築する際、モデル構築用データを準備する必要がある。そのような データが利用可能な場合、Lambert-Beer 則に基づく CLS(Classical Least Squares)回帰,デ ータのみを用いる PLS(Partial Least Squares)回帰の他,様々な線形・非線形回帰手法を用 いてモデルを構築可能である。一方、実験データを用いることなく、代わりに試料に含ま れる各物質のスペクトルを用いることにより、予測可能にする方法が提案されている。そ の方法として、IOT(Iterative Optimization Technology)やDirectCLSがあるが、何れもLambert-Beer 則を用いることにより、純物質スペクトルからの予測を可能にしている。

できるだけ少量の実験データでモデルを構築するには、純物質スペクトルを用いる方法 が望ましい。しかし、実用化には、手法の課題・限界を把握する必要がある。そこで、前 述の CLS、PLS、IOT、DirectCLS の4 手法を、人工的に生成したスペクトルデータを用い て比較した。ここで、物質 A、B、C の純物質スペクトルは既知であり、物質 D の純物質 スペクトルは未知(あるいは含まれていること自体が未知)であるとする。A、B、C、Dの 濃度を変化させた溶液の混合スペクトルを測定し、50サンプルを用意した。4 手法の予測 性能を、予測誤差(RMSE)を評価指標として比較した結果を表 3.2.3.1-A に示す。この結 果から、データ不要な(純物質スペクトルのみを用いる) IOT と DirectCLS では、未知物 質濃度の上昇に対応して予測誤差が急激に大きくなる。一方、PLS の予測性能は、未知物 質濃度に関係なく、安定して高い。このように、純物質スペクトルだけを用いる方法は、 未知物質が存在すると急激に性能が悪化する恐れがあり、そのままでは使いにくい。従っ て、少量の実験データを用いて高精度なモデルを構築するには、実験データが必要な方法 と不要な方法との長所を兼ね備えた新しいモデル構築方法が必要である。現在、そのよう な手法の開発を進めている。

<u> </u>	モデル	未知物質 D 濃度				
7-9	構築方法	0	低	中	高	
心西	CLS	7.4	7.3	7.2	8.8	
必安	PLS	6.4	6.9	6.9	6.7	
て西	IOT	5.3	12.0	28.0	55.0	
小安	DirectCLS	7.4	7.5	8.5	11.0	

表 3.2.3.3-3 物質濃度の予測誤差

次に、反応条件から反応成績を予測するモデルの開発にて、最終的に反応条件最適化の 実現を目標としつつ、先と同様に、できるだけ少数のサンプルから高精度なモデルを構築 する方法の開発を目指している。モデル構築には反応装置の実験データが必要な一方、新 しい物質や装置を対象とする場合、実験データが皆無の状態から開始しなければならない。 少ない回数の実験による条件最適化には、ベイズ最適化の適用が有効だが、それでも相当 数の実験が必要になる。そこで、転移学習を用い、新しい物質や装置を対象としたモデル を構築する際、過去の実験データを活用可能なデータ捏造手法を開発する。

提案するデータ捏造手法では、まず敵対的生成ネットワーク(Generative adversarial network: GAN)を用い、ソースドメイン(古い物質や装置を用いた実験)のデータをター ゲットドメイン(新しい物質や装置を用いた実験)のデータに変換する。従来の GAN では、図 3.2.3.3-11 へ示すように、生成器(Generator: G)と判別器(Discriminator: D)の 2 つ のモデルを用いる。生成器は、真データ x と見分けが付かないような偽データ G(z)を、ランダム信号 z から生成できるように学習を進める。一方、判別器は、真データ x と偽デー タ G(z)を判別可能とする学習を進める。生成器と判別器の学習を十分に重ねることにより、真データ x と見分けが付かないような偽データ G(z)を、巧妙に生成可能な生成器が得られ る。



図 3.2.3.3-11 敵対的生成ネットワーク(GAN)の構造

提案するデータ捏造手法においても GAN を用いるが、生成器への入力にランダム信号 z はを使用しない。図 3.2.3.3-12 へ示すように、ソースドメイン(古い物質や装置を用いた 実験)のデータ(X<sub>s</sub>,Y<sub>s</sub>)を用いることにより、過去の収集データ活用を通じて、ターゲッ トドメイン(新しい物質や装置を用いた実験)のデータ(X<sub>s→t</sub>,Y<sub>s→t</sub>)を生成する。一方、 判別器では、本物のターゲットドメインのデータ(X<sub>t</sub>,Y<sub>t</sub>)と捏造データ(X<sub>s→t</sub>,Y<sub>s→t</sub>)を判 別する。この GAN による学習が提案法の第1段階であり、続く第2段階では、本物のタ ーゲットドメインのデータ(X<sub>t</sub>,Y<sub>t</sub>)と捏造データ(X<sub>s→t</sub>,Y<sub>s→t</sub>)を用い、予測モデルを構築 する。



図 3.2.3.3-12 敵対的生成ネットワーク(GAN)の構造

提案するデータ捏造方法の有効性の検証に向け、完全混合槽型反応器(CSTR)を対象と し、旧触媒から新触媒へ変更した状況を想定したシミュレーションを通じて、運転データ を取得した。触媒の変更は、頻度因子と活性化エネルギーを変えることで表現した。外乱 を加えて制御シミュレーションを実行した結果、旧触媒使用時(ソースドメイン)の運転 データを480 サンプル、新触媒使用時(ターゲットドメイン)の運転データを120 サンプ ル得た。モデル構築には、非線形回帰手法の1つであるガウス過程回帰(GPR)を用いた。 比較対象として、ソースドメインのデータのみ使用した場合(OnlyS)、ターゲットドメイ ンのデータのみ使用した場合(OnlyT)、両方のデータを利用した場合(S+T)の3通りの 方法でモデルを構築した。製品濃度の予測誤差を表 3.2.3.3-4 に示す。予測誤差から、開発 したデータ捏造方法は有効であり、予測性能の向上に大きく貢献可能である。

	表 3.2.3.3-4	製品濃度の予測誤差	
提案法	OnlyS	OnlyT	S+T
0.0288	2.58	0.0736	0.279

(4) プロセスシミュレーションと実験データの連携による生産装置設計技術の開発

(4) -d-イ.反応速度論シミュレーションによる反応装置の概念設計

非公開事項につき削除

## (4)-d-ロ.反応性流体制御シミュレーションによる概念設計の3次元展開

(4)-d-ロ-1. 流通式不均一系触媒反応装置の概念設計

連続生産プロセス開発では、デジタルスクリーニング及び触媒最適化の結果の優位性を 可能な限り維持し、実際の反応装置の概念設計の策定に繋げることが重要である。そこで、 本プロジェクトでは、振動流を用いた不均一系触媒反応装置(振動流バッフル反応器)の 概念設計を対象とし、流通式反応プロセス実験および反応器内部の流動可視化実験を通じ て、0次元または1次元の反応器パラメータを、2次元や3次元の反応器パラメータ展開 に必要なデータ解析手法と、スケールアップパラメータの適用性を検討した。

振動流バッフル反応器(OBR)は、振動流とバッフルの相互作用で発生する渦による混合促進や、気泡の分散・細分化などのプロセス強化的効果が注目されている。実際のOBRは、反応器内流動が非定常流れで複雑である。OBR内部の流動状態の評価指標の1つとして、振動 Reynolds数(*Re*。数)<sup>1</sup>が挙げられる。同一*Reo*数にて、周波数と振幅の操作条件が異なる場合、反応器内流動および反応プロセス挙動は異なる。そこで、OBRを用いた気液固系水素化反応プロセスを対象とし、反応器内部の気泡分散挙動を解析した<sup>2</sup>)。

内径 26 [mm] のアクリル管内にて、直径 25 [mm]、開口部面積 25%のバッフルを等間 隔(30 [mm])で設置し、管底部より N<sub>2</sub>ガスを多孔質セラミック製スパージャー経由で供 給した。また、管底部より純水を連続的に供給しつつ、シリンジポンプ(Hamilton, PSD/6) を用いて振動流を発生させ、管内の気泡分散挙動をデジタルビデオカメラで撮影した。式

(1) で表す振動 Reynolds 数(Re。数)が 1,888 の場合、シリンジが upward stroke 時の撮影画像を図 3.2.3.4-1の下段(a) - (c) に示す。

$$\operatorname{Re}_{o} = \frac{2\pi f x_{o} \rho D}{\mu} \quad (1)$$

式(1)のfはシリンジの振動周波数、x。は振動幅を表す。同一Re。数にて、x。の増加に伴い、画像中赤枠内の気泡割合が増加した。また、粒子画像流速測定法(Particle Image Velocimetry, PIV)を用いた純水のみの流動可視化実験の結果、x。の増加に伴い、比較的大きい渦が生じる挙動(図 3.2.3.4-1 上段(a) - (c))を確認した。



図 3.2.3.4-1 Re。=1,888 における PIV 解析画像(上段)と気泡分散画像(下段); (a) f=0.42[Hz], x。=15[mm], (b) f= 0.64[Hz], x。=10[mm], (c) f=1.28[Hz], x。=5[mm]

更に、気泡分散画像と PIV 解析によって推算された渦度分布の時系列データ解析の結果、シリンジが upward stroke の際、管内の気泡割合と渦度が増加する挙動を確認した。 加えて、図 3.2.3.4-2 へ示すように、気泡分散パターンと渦度分布パターンとの時空間相 関に関し、振動周期の 1/8 程度の遅延の存在を確認した。



図 3.2.3.4-2 Re。=1,888 における渦度分布(上段)と気泡分散状態(下段)の時間的変化

次に、上記の流動可視化実験用装置と同一サイズ・形状の装置(図 3.2.3.4-3)を用い、 温度 323 [K] 一定条件下で 3-ブチン-2-オールの水素化反応を検証した。触媒には、ペレ ット(3.2 [mm])形状の 0.5wt% Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Sigma-Aldrich)を用いた。Re<sub>o</sub> = 1,888 の条件 にて、シリンジの振動幅 x<sub>o</sub>を 15 [mm] から 5 [mm] に小さくすることにより、転化率が 36.4%から 52.2%へ向上した。前述の PIV を用いた流動可視化実験にて、シリンジが backward stroke 時の流動パターンの相異比較を通じて、下方流に伴う渦の発生が触媒表面 への物質移動の促進と転化率の向上に繋がると考えた。



図 3.2.3.4-3 気液固系水素化反応実験用 OBR 概略図

また、x<sub>o</sub> = 10 [mm] の条件下にて、Re<sub>o</sub> = 2,655 の場合の反応成績を、Re<sub>o</sub> = 1,888 の場 合と比較した結果、転化率が向上した。一方、目的生成物の 3-ブテン-2-オール (図 3.2.3.4-4) への選択率は僅かに低下した。気泡分散挙動の解析により、反応器内の気泡割合の増加 が選択率の低下に影響を及ぼすと判断した。



図 3.2.3.4-4 3-ブチン-2-オールの水素化反応

以上、OBRの概念設計にて、振動 Reynolds 数に加え、反応器内部の流動パターンの情報 の利用は、反応器内部の構造(触媒の充填方式やバッフル形状)の決定に係る効率化が期 待できる。

#### (4)-d-ロ-2. 連続多段合成プロセスの概念設計

合成経路設計システムならびに合成プロセス設計システムによって探索され、その反応 性能が検証された要素プロセスを多段階に組み合わせた「連続多段フロー合成システム」 の実装期間短縮には、合成経路に対応した全工程の連続フロー合成化に必要な設備等の設 計が必要である。そこで、多段階の合成反応として、フェノール由来のアセトアミノフェンを合成する3段階のフロー合成システム(図3.2.3.4-6)をモデルケースとし、連続多段合成プロセスの設計手法を検討した。



図 3.2.3.4-6 多段合成プロセス例

スーパーストラクチャーモデリング<sup>3)</sup>の概念に基づき、合成経路を構成する反応を1つの「工程」と定義し、複数の工程を接続する連続多段フロー合成システムの構築手法を検討した。図 3.2.3.4-7 に示すように、各工程は、R(反応)、S(分離)、C(調整)の機能モジュールから構成した。

- R: Reaction Module
  中間体/目的物合成の機能
- S: Separation Module
  余剰原料/副生成物の分離の機能
- C: Conditioning Module
  次工程の要求条件への調整の機能



図 3.2.3.4-7 多段合成プロセスの概念設計モデルの構築

図 3.2.3.4-6 の各段階(ニトロ化、水素化、アセチル化)の要求事項を整理し、要求事項 を考慮の上、各機能モジュールにおける種々のオブジェクトを構築した。例えば、Separation Module について、吸着分離、膜分離、抽出、または蒸留といったオブジェクトを作成した。 また、Conditioning Module に関し、溶媒転換、脱気、濃度調整(濃縮、希釈)などのオブ ジェクトを作成した。

# 参考文献

- 1) M. Nabeshima, H. Matsumoto, A. B. Hamzah, S. Yoshikawa, S. Ookawara, *Chem. Eng. Trans.*, **94**, 967-972 (2022).
- 2) 熊谷颯大, 松本秀行, 神林佑磨, A. B. Hamzah, 吉川史郎, 化学工学会第 54 回秋季大会 講演要旨集, PA131 (2023).
- 3) J. R. Alcántara-Avila. J. Chem. Eng. Japan, 56, 2188112 (2023).

## 3.3 知的財産権の取得と成果の普及

本プロジェクト成果の早期実用化には、本プロジェクト非参画の組織による本技術の利 活用が不可欠である。故に、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、可能な限り本プロジェクト非参画組織への実施許諾を考慮して おり、表 3.3-1 の通り規定している。

# 表 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

	本PJ参画者間	対PJ非参画者
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 合理的な理由がある場合にはこの限り でない 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	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 合理的な理由がある場合にはこの限り でない 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	<mark>対事業化</mark> : 規定せず(当事者間の協議)

得られた成果はプロジェクトリーダーの承認後、学会発表や論文、特許出願を通じて積極的に外部発信し、技術の普及に努めている。2023年2月末までの学術成果および特許出 願数の一覧を表 3.3-2 に示す。

	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	22 報	3 件
2021 年度	18 件	19 報	5 件
2022 年度	53 件	16 報	3 件
2023 年度	20 件	16 報	4 件
計	151 件	79 報	16 件

表 3.3-2 学術成果および特許出願数(2024年2月末現在)

## 4. 成果の実用化に向けた取組及び見通しについて

本プロジェクトにおける「実用化」の考え方は、以下(図 4-1)の通り。

 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。

#### 図 4-1 実用化の考え方

# 4.1 成果の実用化に向けた見通し

3.2 節で述べた通り、本プロジェクトで対象としている連続精密生産用の基幹 5 反応と その触媒開発、組換え可能なモジュールの開発、2022 年度から開始した反応経路探索技術 の開発等は、順調に進展している。故に、本プロジェクト終了時には、反応から分離精製 までを含むフロー法による生産プロセスに必要な基盤技術が一括提供可能である。これら の見込みに基づき、各企業が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 ルアップ等の実用化に向けた検討を重ねることにより、2028 年には各種機能性化学品の中 間体の試供品の提供を開始可能な見通しである。また、機能性化学品の合成経路設計ソフ トウェアやデジタルスクリーニング用遷移状態計算データベース TSDB などは、本プロジ ェクト内で医薬品や電子材料等の合成経路設計にて、その有用性の検証を積み重ねること により、本プロジェクト終了後にプロセスインフォマティクス基盤として提供可能と考え ている。他方、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 メーカー品が乏しく、高額な海外製品へ依存する状況に陥っている。この状況からの脱却 に向け、小生産量市場向け反応器モジュールの試作品等の提供や反応器モジュール製品の 上市により、多段階にわたる機能性化学品の生産の内、フロー化が容易な部分から実生産 への導入が進むと考えて良い。

## 4.2 実用化に向けた具体的取り組み

本プロジェクトのターゲットであ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モジュール、分離精製モジュール、それらのスケールアップ技術の開 発は順調に進展している。加えて、2022 年度から追加された「研究開発項目③ 合成プロ セス設計技術」に関し、実験化学者が使いやすい新規合成経路設計プログラム開発や、触 媒効率設計に必要な触媒データベース CATRDB のプロトタイプ開発、設計された合成経路 の高速検証技術開発、反応速度論シミュレータ開発などが順調に進展している。特に反応 や触媒開発では、実用化を期待できる有望な技術が見出され、プロジェクト非参画機関か ら事業化を目指した相談が寄せられている。また、全ての反応器の基本となる一相系反応 器モジュールは、本プロジェクトの終了を待つことなく、2023 年度の上市に至っている。 更に、プロジェクト終了後に合成経路設計ソフトウェアや、デジタルスクリーニング技術 の提供に必要なプロセスインフォマティクス基盤の構築やサービス設計を進めている。

本プロジェクトでは、反応から分離精製をフロー法で実現する生産技術の一括提供を目 標に推進しているが、進捗度の速い一部の研究開発課題は本プロジェクトの終了を待つこ となく、企業が自己資金を投入の上で実用化に向けて研究するといった、柔軟な方針を今 後も推進していく。

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(産総研)触媒化学融合 研究センターにて、集中研を設置した上で研究開発を進めている。集中研の参画企業は、 基本的に自社で研究することなく、同センターに研究者を派遣する形で研究を進める。本 技術の基盤技術は同センターに集約し、同センターを連続精密生産のプラットフォーム化 することにより、プロジェクト終了後も継続的に技術の普及に努める。更に、触媒化学融 合研究センター内に設置の「フロー精密合成コンソーシアム(FlowST)」(法人会員数:133 社/2023 年 10 月時点)が、本プロジェクト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、FlowST から企業ニーズなどを常に抽出しながら研究開発を推 進すると共に、技術普及に向けて連携を図る(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材料は、中国やインドなどの受託製造業への依存度が高く、当該 国における人件費の上昇や、環境規制による価格の高騰、突然の生産中止および輸出制限 等の問題を抱えており、上記の問題が経済安全保障の面で脅威になる(FlowST 法人会員 意見)。そこで、実生産へ対する本プロジェクト成果の導入によるエネルギーやコスト、CO<sub>2</sub> 排出量の削減、及び安全性の向上により、海外に依存している医薬品および農薬向け中間 体製造の国内回帰などが期待できる(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」における『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、常圧へ 戻すと気体になることから、溶解していた目的物質との分離が容易である。故に、抽出時 の利用に加え、溶媒転換や最終生成物を得る手段としての利活用も期待できる。また、温 度による相変化を用いる抽出は、抽出溶媒を反応溶媒の一部として利用する為、使用する 溶媒の量を削減する効果を有している。以上から液体 CO2は、連続精密生産に限らず、従 来のバッチ法で必要とされる溶媒の量を削減可能である。

## P19004

「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℃未満に抑えることが謳われているが、そのためには、世界全体で抜本的な排出 削減を実現するイノベーションの創出が不可欠である。我が国においても、2016 年 4 月、 総合科学技術・イノベーション会議において、「エネルギー・環境イノベーション戦略 (NESTI2050)」が策定され、温室効果ガスの抜本的削減を実現する革新技術の研究開発を強 化する方向が打ち出されている。この戦略の省エネルギー分野においては、創エネルギー技 術によって生み出されたエネルギーを社会の様々な局面に利用していく過程で、エネルギ ーロスを縮小する省エネルギー技術を開発するとし、その解決手段として「革新的生産プロ セス」を重点的に開発すべき技術課題として挙げ、省エネ及び CO<sub>2</sub> 排出削減を実現していく ことが謳われている。

また、「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)では目標として、機能性化学品の製造方法の省エネ化・コスト低減の実現に向けた フロー法による連続精密生産技術の確立が記述されている。さらに、「マテリアル革新力強 化戦略」(2021 年 4 月 統合イノベーション戦略推進会議決定)ではプロセスインフォマテ ィクス (PI)・計算科学等の活用による目的化学品の最適製造経路設計、及び、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)の技術開発を実施することが記述されている。

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 法に置き換えるとともに、プロセス情報、反応データ等を用いた合成プロセス設計技術の開 発を行う。これら研究開発を国内トップレベルの実施主体による産学連携研究体制で進め、 従来と異なる生産プロセス・イノベーションを創出するものである。これにより、生産プロ セスの大幅な省エネルギー化、及び CO<sub>2</sub>排出量削減と経済性向上を実現でき、上記課題に資 することが期待される。

②我が国の状況

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

また、機能性化学品の材料合成プロセスでは、大学、研究機関等においてプロセス条件の 情報取得や、データ科学、機械学習システムを適用して反応予測する技術の開発等が行われ ている。NEDO 先導研究においては、知識データベース及び量子化学計算結果を活用した合 成経路探索システムと微細空間反応での高速検証、さらにはこれらのデータを活用したシ ミュレーションツールとを組み合わせた機能性化学品の合成経路開発に関する研究が行わ れている。

#### 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 CO<sub>2</sub> 削減に関する研究が活発に行われるよ うになった。2000年には、国内でもグリーン・サステイナブル・ケミストリー(GSC)ネッ トワークが設立され、廃棄物が少なく、省エネルギーを実現する製品と製造プロセスの研究 が行われるようになった。なかでも高性能な触媒や省エネルギーな分離精製法に関する研 究が活発に行われるようになり、バッチ法を連結フロー法に置き換える革新的な研究開発 が日・欧・米を中心に活発化してきた。また、国際学会組織 Flow Chemistry Society が 2010年に発足し、以後、欧州、米国、インドで国際学会が毎年開催されている。近年、文献 ビッグデータ解析による合成経路探索や、微細空間反応による多数の候補物質のパラレル 合成の検討は、欧米を中心に行われている。

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

 $\mathbf{2}$ 

生産等が期待される。これに、欧米の文献のみに依存しない合成プロセス設計技術を導入することにより、連続精密生産プロセスによる新規機能性化学品の開発・上市に至る期間の大幅な短縮が期待される。

(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。また、連続精密生産プロセスの開発 期間の短縮に資する合成経路候補創出等が可能な合成プロセス設計技術を構築する。

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、CO<sub>2</sub>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(2028年)

\*機能性化学品分野、国内メーカーシェア10%想定

【CO<sub>2</sub>削減効果】 491 万トン/年(2028 年) 1,170 万トン/年(2044 年) (技術適用なしの場合の CO<sub>2</sub>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(2028 年)、289 万トン/年(2044 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」

研究開発項目③「合成プロセス設計技術の開発」

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、「PMgr」という。)に NEDO 材料・ナノテクノロジー部 関野 雅史専門調査員を任命して、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。

NED0 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。

研究開発の進捗把握・管理

PMgr 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

PMgr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、終了時評価を 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

PMgr 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

2019年2月、制定。 2021年2月、改訂。 2021年12月、改訂。 2024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連続精密生産法は、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、機能性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」

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(液一液、 固一液)、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。

研究開発項目③「合成プロセス設計技術の開発」

1. 研究開発の必要性

機能性化学品の製造プロセスの設計は、研究者の経験と勘、そして試行錯誤に基づいて行われている。こうした中、近年、AIを用いた合成経路設計システムが実用化されているが、 現在のシステムは、欧米が強みを持つ文献データに依存し、合成困難な前駆体を経由するな ど反応の進行が保証されない複数の経路が提案されるため、実験による多くの検証を必要 とするなどの課題を持つ。

このため、連続精密生産プロセスの開発期間を短縮し効率的かつ生産性の向上ができる 生産プロセス設計の実現に向けて「合成経路探索技術の開発」、「触媒最適化設計技術の開 発」、「合成経路候補の高速検証技術及び生産装置設計への適用技術の開発」、「プロセスシミ ュレーションと実験データの連携による生産装置設計技術の開発」に取り組む。

当該項目では、研究開発項目①、②で対象としている、機能性化学品の約 80%を製造可

能な基幹5反応\*を含めて、一貫性を持って技術開発を行うこととする。

- \* 基幹5反応: C-C 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
- 2. 具体的研究内容

(1) 合成経路探索技術の開発

合成経路の検討に要する時間を大幅に短縮するため、合成経路候補創出技術及び最適経 路探索技術の開発を行う。

(2) 触媒最適化設計技術の開発

連続精密生産に向けて、合成経路候補の生産性の向上に資する固体触媒および固定化触 媒探索技術、触媒反応条件の最適化技術の開発を行う。

(3) 合成経路候補の高速検証技術及び生産装置設計への適用技術の開発

連続精密生産装置設計に向けて、合成経路候補を高速で検証する技術、反応条件の最適化 技術、連続精密生産の反応・分離装置の高度設計に資する実験データとシミュレーションデ ータの統合インターフェース技術の開発を行う。

(4) プロセスシミュレーションと実験データの連携による生産装置設計技術の開発

上記2.(3)の技術を活用しつつ連続精密生産装置の設計のため、検証データのフィー ドバックによる最適化機能を有するプロセスシミュレーション技術、機械学習などを用い た装置設計用データの精緻化技術並びにプロセスシミュレーション結果に基づく装置設計 最適化指針の開発を行う。

3. 達成目標

【中間目標(2023年度末)】

- ・現行の 1/5 の期間(3 ヶ月間程度)で製造プロセス開発を可能とするシステムに必要な要素技術を確立する。
- ・合成過程に基幹 5 反応が含まれる複数の標的化合物について、要素技術検証を実施する。

【最終目標(2025年度)】

- ・現行の1/5の期間(3ヶ月間程度)で80%以上の収率を実現する少生産量市場向け連続精 密生産装置での製造プロセス開発を可能とするシステムを確立する。
- ・合成過程に基幹5反応が含まれる10程度の標的化合物について、製造プロセスを確立

する。





技術戦略研究センターレポート

# TSC Foresight



2019年2月

## 機能性化学品製造プロセス分野の 技術戦略策定に向けて

量	機能性化学品製造プロセス分野の概要
	1-1 化学産業における機能性化学品の位置付け
	1-2 機能性化学品の製造プロセス ······ 2
	1-3 機能性化学品製造プロセスの環境影響
	1-4 政策的な位置付け
	<ol> <li>1-5 機能性化学品製造プロセスの見直し</li></ol>
0	
<b>Z</b> 章	機能性化学品製造プロセス分野の置かれた状況 5
	2-1 市場規模 (国内、海外)・予測
	2-2 特許出願・論文発表の動向
	2-3 国内外の研究開発(政策)状況
<b>3</b> 章	機能性化学品製造プロセス分野の技術課題
<b>4</b> 章	おわりに

TSC とは Technology Strategy Center (技術戦略研究センター)の略称です。

#### 機能性化学品製造 - <sup>章</sup>プロセス分野の概要

#### 化学産業における -1 機能性化学品の位置付け

化学産業は、化石資源やバイオマス等の原料からオレ フィンや芳香族などの基礎化学品を生産する川上領域、 基礎化学品を化学的に加工して有機化学品や合成樹脂 などの中間化学品を製造する川中領域、さらに中間化学 品を加工して自動車、電化製品、住宅素材等の部品となる 部材や素材である最終化学品、あるいは日用品として利用 される殺虫剤や洗剤などの製品を製造する川下領域で構 成される(図1)。

とりわけ中間化学品は、機能性化学品とも呼ばれ、様々 な機能を有し、中間製品である機能性材料の原料となり、 多くの製品の付加価値を高める重要な生産物である。そし て、機能性化学品の製造を受け持つ川中(川上も含む)に 位置する企業が、その技術力や研究開発力を用いて新た な機能を発揮する機能性材料を生み出すことで、多様な川 下企業を形成し、グローバルな競争力の源泉となっている。

## 1 -2 機能性化学品の製造プロセス

化学品製造プロセスには、反応容器に1回ごとに原料を 入れて、その都度反応物を得るバッチ法と、反応容器に原 料を連続して供給し、連続して反応物を得るフロー法の2 種類がある。図2にバッチ法とフロー法の概念を示す。

化学品製造プロセスは、研究室での研究開発から始まり、 スケールアップを経て実用化されるため、プロセスとしては バッチ法が使われることが多く、現在、機能性化学品につい ても、その多くがバッチ法で製造されている。



図2 バッチ法とフロー法の概念図 出所:東京大学小林修教授より提供(2017)



得られた反応物については分離・精製が行われる。分離・ 精製には、一般に蒸留プロセスが使用されるが、加熱・冷 却のために多大なエネルギーが使われており、製造コストの 50%を占めるともいわれている。またバッチ法では、1kgの 製品を得るために100kg以上の廃棄物が排出される例も多 く、その廃棄、無害化処理にも多大なエネルギーが消費さ れ、CO<sub>2</sub>が排出されている。

#### -3 機能性化学品製造プロセスの環境影響

機能性化学品は、汎用化学品に比べて、純度が高い、 添加物が多い、製造プロセスが多段であるなど、CO2を大 量に排出するばかりでなく、大量の廃棄物の排出がある。 その原因として、主原料以外に、多くの副原料(酸塩基、 溶媒、添加物等)を用いることや、複数の工程で生産が行 われるために、1つの工程が高収率でも、最終生成物の段 階では、収率が数%程度に留まってしまうことが挙げられる。

#### (1) CO<sub>2</sub> 排出量

機能性化学品製造プロセス単体でのCO<sub>2</sub>排出量評価 は困難なため、化学産業としてのCO<sub>2</sub>排出量に触れる。国 立環境研究所温室効果ガスインベントリオフィス「日本の温 室効果ガス排出量データ(1990~2013年度確報値)」 によれば、2013年度の温室効果ガス排出量は14億780 万トンCO<sub>2</sub>換算であり、そのうちエネルギー起源のCO<sub>2</sub>排 出量は12億3,480万トンである。

エネルギー起源のCO<sub>2</sub>排出量のうち、産業部門のCO<sub>2</sub> 排出量が35%(4億2,950万トン)を占めている。このうち、 18%(7,930万トン)が化学産業に起因するものであり、化 学産業は、産業別で鉄鋼業に次いでCO<sub>2</sub>を大量に排出し ている(図3)。化学産業におけるCO<sub>2</sub>排出量の内訳をみる と、40%が蒸留分離、次いで大きいのは廃棄物等処理等 によるものである。



#### 図3 日本の製造業におけるCO2排出量 (電気・熱配分後[間接排出量]、単位:百万トン) 出所:国立環境研究所HPを基にNEDO技術戦略研究センター作成(2018)

#### (2) 廃棄物発生量

石油製品・石炭製品製造業から出る産業廃棄物は216 万トンであるのに対し、機能性化学品(プラスチック製品製 造業を除く)等は、1,219万トンと6倍近い量である(2012 年環境省資料より抜粋)。また将来予測として、我が国のエ ネルギー消費は、基礎化学品由来については2005年から 2020年にかけて原油換算で約100万kl相当減少する見 込みであるのに対し、機能性化学品由来については140 万kl程度増加することが予想されている\*1。そして2030 年以降は、さらに増加すると予想されている。

#### -4 政策的な位置付け

COP21 (2015年、フランス・パリ) において、パリ協定が 採択され、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℃未満に抑えることを目標とし、1.5℃に抑える努力を 追求することにも言及した。2050年までに2℃目標と整合的 なシナリオ (240億トン程度) に戻すには、300億トン超の追 加的削減が必要であり、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が不可欠である。

日本では、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」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 強化することとした。この戦略の省エネルギー分野におい て、革新的生産プロセスの研究開発が取り上げられている。

#### 1 機能性化学品 -5 製造プロセスの見直し

1-2で述べたとおり、機能性化学品製造では現在、バッチ 法が主に使われており、CO<sub>2</sub>排出や廃棄物排出に関して改 善すべき点がある。この改善方法として、段階ごとに省エネ、 収率向上等の対応をしていくアプローチに加えて、プロセス 全体を1つの流れとして構成する連続フロー製造法がある。

機能性化学品製造の分野で連続フロー製造法が確立で きれば、プロセスの省エネ、収率向上だけでなく、装置の小 型化やプロセスのシンプル化等の効果も期待でき、CO<sub>2</sub>排出 量や廃棄物の削減につながる。そのため、欧米各国を中心 に、付加価値が大きい医薬品原体の製造について、反応か ら分離、精製、錠剤工程に対して連続フロー製造法の研究 が急速に進められている。

※1 出所:日本化学工業協会資料(2014年)

TSC Foresight Vol. 31

## 2章 機能性化学品製造プロセス 分野の置かれた状況

#### -1 市場規模(国内、海外)・予測

機能性化学品を原料として作られた機能性材料は、付加 価値が大きく、衣食住に係る様々な製品のキー材料となって いる。現状、機能性材料の世界市場規模は169兆円(2015 年)であり(表1)、今後も、アジア、南米、アフリカ諸国を含 めて、生活水準の向上とともにマーケットの飛躍的な拡大が 進むと考えられている。 機能性材料を加工、製造する上で、有機合成を利用した 機能性化学品の需要は、今後、年率5%以上の成長が見 込まれ、世界市場規模は、2015年に16.2兆円だったものが 2030年には35.9兆円に成長すると予想される(表2)。この 傾向は、機能性材料の市場における製品が多岐にわたるこ と、または製品の寿命が短いことに起因すると考えられる。

世界の機能性材料(化学品を含む)市場は約5,500億 ドル(2014年、医薬中間体を除く)であり、化学品全体の 15%程度を占める。市場成長率を見ると、2014年は前年比 +4%、2020年にかけては、新興国が牽引し、数量ベース で年率+3%台半ばの成長が見込まれている。建材用化学 品、産業用洗浄剤、界面活性剤、フレーバー・香料等が

#### 表1 機能性材料の世界市場規模

機能性材料(2015年の市場規模)	関連する完成品市場
電子材料(13兆円)	EV、電化製品、エレクトロニクス
有機顔料・染料(3兆円)、塗料・インク(18兆円)	塗料・インク、アパレル
食品添加物(2.5兆円)	食品
医薬品(117.6兆円)	医療用医薬品、OTC医薬品
香料(2.8兆円)	化粧品、日用雑貨
農薬(6兆円)	農業
界面活性剤(4兆円)、粘接着剤(2兆円)等	日用品等
合計 169兆円	

出所:各種資料を基にNEDO技術戦略研究センター作成(2018)

機能性化学品 (有機合成品のみ)	2015年の市場	2030年の市場(予測)
電子材料	0.5兆円	1.2兆円
染料·顔料	0.4兆円	1.0兆円
食品添加剤	0.5兆円	1.2兆円
医薬品原体	11.5兆円	25.7兆円
香料	0.9兆円	1.9兆円
農薬原料	1.7兆円	3.5兆円
その他	0.7兆円	1.3兆円
合計	16.2兆円	35.9兆円

表2 有機合成によって製造される機能性化学品の 世界市場規模

出所:各種資料を基に NEDO 技術戦略研究センター作成 (2018)

上位10製品で5割を超えているが、これらの大型市場は、 欧米企業が強く、日系企業の存在感は小さい。

需要地別にみると、現在は、日米欧が過半を占めてい るが、今後はアジアが高成長を遂げると予想される。その 背景には、消費者の購買力及び生活水準が上がり、高 品質な製品・素材の需要の高まりがある。中長期的には、 新興国シフトが加速し、中国が世界最大の市場となる見 通しである。一方で、日米欧はシェアを落としていくと予想 される\*2。

機能性化学品製造プレイヤーの世界シェアでは、上位20 社が市場全体の約40%を占め、そのすべてが日米欧の企 業である\*\*<sup>3</sup>。売上上位は、BASF(独)、Dow Chemical、 DuPont、Ecolab(米)、Henkel(独)、Akzo Nobeol(蘭) であり、国内企業は住友化学(11位)、DIC(15位)、東レ (16位)、信越化学(19位)である。日系企業のシェアは 約10%(上位20社のシェア合計39.8%中、約4%)となっ ている。 欧米企業が圧倒的なプレゼンスを有しているが、これは、 高成長、高収益が追求できる事業を見定め、選択と集中を 継続的に図ってきたためである。一方、国内企業は既存の 国内マーケット、事業を維持することに注力してきたため、大 きく成長していない状況にある。

なお、Dow ChemicalとDuPontが2017年に合併した。 その狙いとしては、事業の選択と集中による企業価値の向上が 挙げられる。両社とも事業売却による選択と集中を進めていた が、抜本的な改革には至っていなかった。今回の合併により、コ スト削減や成長のシナジー獲得、事業の選択と集中(農業、素 材化学、特殊化学品に特化した3社の設立)を迅速に実現する としている。今後は、BASFに迫る規模となり、2強体制が構築 されたことから、さらなる業界再編が加速する可能性もある。

表3に、国内における主な機能性化学品の用途と製造 メーカー、市場規模を示す。生産量が年間数10トン~1万ト ン以下であり、多くの製品が2~3社によって製造されてい ることから、機能性化学品は多品種少量生産品と言える。

#### 表3 国内における様々な機能性化学品の用途、主要メーカー、国内市場規模等

化合物名・製品名	主な用途	主なメーカー	国内生産 量(トン)	価格 (円/kg)	国内市場 (億円)
アリルアミン類	医美中間体、触媒	広栄化学工業	800	2000	16.4
アリルグリシジルエーテル	シランカップリング剤	大阪ソーダ、四日市合成	10000	1200	120
イミダゾール類	医薬中間体、エポキシ樹脂硬化剤	日本合成化学工業、四国化成工業、 ジャパンエポキジレジン	350	3000	66
カテキン	食品、化粧品	太陽化学、三并農林	500	10000	50
p-クロロベンジルクロライド	農業	イハラケミカル	2200	1500	33
ジメチルイミダゾリジノン	極性溶媒、洗浄剤	三并化学	500	2000	10
スルファミン酸グアニジン	難燃剤	三和ケミカル	4500	400	18
チオグリコール酸	パーマ液原料、医薬中間体	ダイセル、佐々木化学、オリエンタルケミカル	4000	1000	40
無水ビロメリット酸	ポリイミドフィルム	MGCデュポン、ダイセル	6000	4000	240
メタクリル酸グリシジル	改質剤、バインダー	日油、三菱ガス化学	3400	900	30.6
メチルヘスペリジン	ビタミンP、化粧品	アルプス薬品工業	50	20000	10
硫酸ヒドロキシルアミン	農業、塗料添加剤	宇部興産	6000	500	30
ルチジン類	医薬品原料、界面活性制	広栄化学工業	70	5000	20

出所:シーエムシー出版「ファインケミカル年鑑」2017 年版を基に NEDO 技術戦略研究センター作成 (2017)

※2 出所:製造基盤技術実態等調査(機能性素材動向調査)報告書(みずほ情報総研・経済産業省,2016)

※3 出所:「みずほ産業調査 Vol.56」(みずほ銀行, 2016)

TSC Foresight Vol. 31

### 2 -2 特許出願・論文発表の動向

#### (1) 特許出願

図4に、連続フロー製造技術を含むフロー製造技術全般 に関する国別特許出願件数の推移を示す。ここ10年で、 特許出願の総数は増加傾向にある。その増加は中国による ものであり、国策に対応している状況である。また、日本の 特許出願件数シェアは5%であり、一方、欧州は論文発表 シェアに比較して特許出願シェアが低い傾向にある。

表4に示す出願人別特許出願件数では、主にグローバル 化学企業であるBASFやDow DuPontなどの企業が上位 に位置している。日本からは三菱化学(現三菱ケミカル)が 8位となっている。



図4 フロー製造技術に関する国別特許出願件数の推移(2008年~2017年) 出所: Derwent Innovation<sup>™</sup>での検索結果を基にNEDO技術戦略研究センター作成(2018)

#### 表4 フロー製造技術に関する出願人別特許出願件数 (2008年~2017年)

順位	出願人	出願件数
1	China Petroleum & Chemical (中)	143
2	BASF (独)	134
3	Chinese Academy Of Science (中)	97
4	DowDuPont (米)	91
5	Qingdao Haolite Biopesticide (中)	52
6	Univ. Nanjing Technology (中)	51
7	Arkema (仏)	45
8	三菱化学	44
9	DSM(蘭)	42
10	Bayer(独)	41

出所: Derwent Innovation™での検索結果を基に NEDO 技術戦略研究センター作成 (2018)

#### (2) 論文発表

図5に、フロー製造技術の全般的な技術に関する国別 論文発表件数の推移を示す。欧米を中心に、全体的に増 加傾向にある。最近では、中国からの論文投稿件数が急 増している。また、表5の所属機関別発表件数を見ると、日 本の研究機関のプレゼンスは薄れている状況がわかる。 連続フロー製造技術に関する国別論文発表件数の推移 を図6に示す。2005年前後から論文発表が始まり、欧米 での研究開発プロジェクトの進行に伴い増加してきている。 現状では、欧米日が中心であるが、次第に中国やインドか らの発表も散見されるようになってきた。



図5 フロー製造技術に関する国別論文発表件数の推移(2008年~2017年) 出所:Web of Science<sup>™</sup> での検索結果を基に NEDO 技術戦略研究センター作成 (2018)

#### 表5 フロー製造技術に関する所属機関別 論文発表件数 (2008年~ 2017年)

順位	所属機関	発表件数
1	ケンブリッジ大学 (英)	127
2	中国科学院 (中)	117
3	CNRS (仏)	115
4	MIT (米)	96
5	グラーツ大学 (墺)	93
19	東京大学	46
38	京都大学	34
49	大阪府立大学	29
50	AIST	28

出所:Web of Science™での検索結果を基に NEDO技術戦略研究センター作成 (2018)



## -3 国内外の研究開発 (政策) 状況

#### (1) 海外の研究開発政策状況

2009年以降、各国で行われている国家プロジェクトをまとめると、化学品等の製造に関する革新的なフロー製造技術のプ

表6 各国の連続フロー製造技術の研究開発政策状況

ロジェクトが産学連携で実施されている(表 6、7)。また、2010 年頃からは、バッチ法を連続フロー製造法に置き換える革新 を狙う研究開発が、欧米を中心に活発化している。そのため、 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。

国にトスナた理究明惑プロジェクト						
国による土	な研究開発ノロンエン					
EU	F3 factory (FP7)	EU内9カ国 (2009~2013年:3,000万ユーロ)	小規模化学プロセス開発	化学企業が主導		
	SPIRE (HORIZON2020), COSMIC, One-Flow等	英、独、蘭等 (2015~2020年:5,800万ユーロ)	・触媒、反応器、制御機器等開発 (約3,330万ユーロ) ・プロセス連携制御、最適化 技術開発(約2,430万ユーロ)	大学が研究開発拠点化 し、化学・製薬等の企業 とともに研究開発		
アメリカ	The Pharmacy on Demand (Battlefield Medicine)	(2011年~:1,000万ドル/年)	冷蔵庫大のコンパクトなAPI (医薬原体)製造プロセスを目指す MITにて試作成功	国防総省研究計画局 (DARPA)のプロジェクト 研究機関へ委託		
オーストラリア	FloWorks	(CSIRO全体で2億ドル)	化学プロセス強化を目指す連続 フロー合成技術開発	CSIRO(科学技術研究機 関)が実施		

出所:NEDO 技術戦略研究センター作成 (2017)

#### 表7 欧州の研究開発プログラム

プログラム名	プロジェクト名	期間	金額	コーディーター	概要
SPIRE-05-2015 New	PRINT CR3DIT	2015-18	5.554E	SINTEF	3Dプリンタ繁殖雄長広器によるプロセス強化
adaptable catalytic reactor methodologies for Process Intensification	ADREM	2015-19	6.034F	デルフト工科大	オンデマンド製造のためのadaptable触媒反応装置発
SPIRE-08-2015 Solida handling for intensified process technology	ЪĐ	2015-18	11.0ME	IRIS Advanced Eng	固体の処理を持うプロセスの強化のための"latensified by Design#" ((プロセス/反応器)設計による強化)
EXCELLENT SCIENCE - European Research Council (ERC)	MiCARF	2016-17	0.2MF	ウォーリック大	ファインケミカルズのフレキシブルな生産のための多管式 触媒児応器
MSCA-ITN-2016 - Innovative Training Networks	COSMIC	2016-20	3.5MF	ルーベン大	ファインケミカルズと製薬産業を中心とした化学プロセス達 業にバッチ生産から連結型への移行
FETOPEN-01-2016- 2017 - FET-Open	Oue-Flow	2017-20	3.954F	715+4-715工科大	搬更のためのワンフローでの触媒カスケード反応機器、モ ニタリング、新導技術開発
resourch and innovation actions	MaguaPharm	2017-19	2.9548	プリストル大	製薬のための磁気による結晶製御技術研究
SPIRE-01-2014 Integrated Process	CONSENS	2015-17	6.0546	BAYER	遺稿製造のためのPAT(製造プロセスのモニタリング、分析 管理)
Control	ProPAT	2015-18	5.95H	IRIS Advanced Eng.	PATのブラットフォーム開発(化学産業以外も含む)
SPIRE-02-2016 Plant-wide monitoring	CoPro	2016-20	6.55dF	FAHASH工科大	プロセス意素における生産の連携改善によるエネルギー・ 資源効率の向上
and control of data- intensive processes	COCP	2016-20	5.954E	TTY-SAAIIO	複雑な産業プロセスの豊適化手法開発
「触躍・」	反応者間違技術	11. 31	33.3M	40.0億円	
i contra	制御間連扶術		24.3366	29.2億円	
	合計		57.6ME	69.1億円	<u>1</u>
	日本円換算	:6	2.1億円		

出所:NEDO 技術戦略研究センター作成 (2017)

欧米のフロー製造技術の開発拠点を表8に示す。各国の 有力研究機関に開発拠点が設置され、企業との共同研究 が行われている。なかでも、ケンブリッジ大学 (S.Ley) や MIT (K.Jensen) などは、有力な開発拠点となっている。

連続フロー製造法は2010年頃からMITやケンブリッジ 大学など欧米での国家プロジェクトで進展してきた。ただ し、固定床反応、錠剤成型、無触媒反応などの狭い範囲 での研究開発が行われてきており、フロー製造法としては 進化しているが、適用できている反応は、未熟な反応を組 み合わせたプロセスにとどまっている。

Pfizer社では、原薬製造工程のような化学プロセスに限定 し、原薬、あるいはその中間体の製造において、どのような 反応 (C-C 結合生成、カルボン酸経由反応、C-N 結合生成、 C-O 結合形成、酸化還元反応)が用いられているか検討し ている。受託製造大手のLonza社では、流通式反応につい て、超小型の反応器で反応させるマイクロリアクター技術を 一部実用化し、同技術を用いることによって、自社の受託した 反応のほぼ50%についてメリットがあると報告している。また、 SK Biotek社 (韓国)では触媒を用いた水素化反応につい て、300気圧までの高圧反応可能な各種反応器 (気泡塔か ら固定床まで)を保有し、これら反応器による水素化プロセス の受託を行っている。

#### (2) 国内の研究開発政策状況

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、欧米を中心に、化学品製造におけ る廃棄物削減や CO<sub>2</sub>削減に関する研究が活発に行われる ようになった。2000年には、国内でもGSC (グリーン・サステ イナブルケミストリー) ネットワークが設立され、高性能な触媒 に関する研究が行われてきた。

2015年7月に開催されたGSC東京国際会議において、 GSCの新たな方向を示した「東京宣言2015」を採択した。 同宣言では、長期的・全地球規模の課題の解決と、健康 で豊かな社会の持続可能な発展をもたらす牽引役としての 広がりを持つ活動を、新たなGSCの方向と位置づけ、世界 に開いた協調と連携により推進することとしている。

新化学技術推進協会 (JACI) では、2015 年 3 月に「GSC 活動の指針」、「GSCの事例」\*4を改訂するとともに、同年7 月に第4回 JACI/GSC シンポジウム/第7回 GSC 東京国際 会議 (GSC-7)を主催し、GSC の新たな方向を示した「東京 宣言2015」\*5を行った。同宣言では、長期的・全地球規模 の課題の解決と、健康で豊かな社会の持続可能な発展をも たらす牽引役としての広がりを持つ活動を新たなGSCの方向 と位置づけ、世界に開いた協調と連携によりこれを推進する こととなった。さらに、同年9月には、国連で「持続可能な開

СМАС	イギリス (2011~:5,000万ユーロ)	分離精製(特に晶析)を重点的に開発	イギリス7大学+大手製薬企業
Fraunhofer-ICT Fraunhofer-ICT-IMM	ドイツ	マイクロリアクター開発	F3 factory実施
СРАС	アメリカ (1984~)	PAT(process analytical technology)のためのコンソーシアム	ワシントン大応用物理学科内。その場計 測ラマン、GC、LC分析の迅速化を行う
Novartis-MIT	アメリカ (2007~2017年:6,500万ドル)	合成から製剤までの連続生産を目指す	MIT化学科・化学工学科が関与

#### 表8 欧米各国のフロー製造技術開発拠点

出所:NEDO 技術戦略研究センター作成 (2017)

%4 http://www.jaci.or.jp/gscn/page\_01.html

% 5 http://www.jaci.or.jp/images/The\_statement\_2015.pdf

発目標 (SDGs) 」が採択され、人々と地球にとって持続可能 かつ強靭な未来に向けた世界各国の包括的な取組がスター トしている。また、COP21で採択されたパリ協定を受けて、日 本では長期的な目標を見据えた戦略と計画が策定した。この 状況のもと、JACIでは、革新的な化学技術の開発を推進に よりイノベーションを創出し、我が国の諸産業の発展ならびに 国際競争力強化とプレゼンスの向上を図るため、GSCを基盤 とした長期的展望をもった活動 (ロードマップ、分野別戦略 作成プラン、未来社会の創成等)を推進している。

国内ではEYELA (東京理化器械)が、固体触媒を用い た水素化反応用の小型反応システムを開発した。反応器と しては固体触媒を充填した固定床反応器を用いているが、 小スケールでは等温反応器として扱えるものの、スケールアッ プに伴って反応器からの除熱が追いつかず、反応器が断熱 的になる。このため、酸化反応のような多大な発熱を伴う反 応に対しては、除熱を考慮した研究開発が産業技術総合研 究所 (産総研)と共同で行われている。

具体的には、1) マイクロチャンネルを用いて爆発のリスクを

抑制し、2)反応器において微細加工により整流機構をつくり 込むことで、気液混相流が均一かつ定常的に固体触媒上に 接触する理想的な反応場が形成され、かつ、3) MEMS技 術を駆使した加工法により、除熱機構を強化した反応器のデ ザイン及び製造に成功している。

また、京都大学ではマイクロフロー製造に基づいた、短寿 命活性種を用いた有機合成プロセスの開発を行っており、こ れまでナノ粒子等の機能性化学品からエマルションのようなマ クロ製品まで種々のマイクロミキサーを開発している。現在、 少なくとも反応時間の10分の1で所定の温度に到達し、かつ 反応速度、反応熱に応じて温度を均一に保持することが可 能なリアクターの設計手法を確立している。

2013年、NEDOの「グリーンサステイナブルケミカルプロセ ス開発」プロジェクトの中で、産総研と昭和電工がハロゲン含 有量の少ない超長寿命絶縁材料(ハロゲンフリーレジスト)を 製造する触媒反応の開発に成功し、その技術を応用した製 品は多くの液晶パネル製造工程に採用された(図7上)\*6。



<sup>%6</sup> http://www.nedo.go.jp/hyoukabu/articles/201009sdk/index.html

また、三井化学はメタノールをCO<sub>2</sub>と水素から連続フロー 製造法によって製造する触媒開発に成功しており(図7左 下)、触媒活性のメカニズム解明やパイロットプラントによる実 証実験も行っている\*7。さらに N.E.ケムキャットは、遷移金属 錯体をシリカに固定化した触媒の開発が行われており、この 知見をベースにした触媒が上市されている\*8(図7右下)。

このような実用化触媒を開発する中で、機能性化学品の 合成において、不均一系触媒の活性点の周りの環境が触媒 活性や選択性に大きく影響することが明らかとなっている。ま た、シリカ担持触媒の表面に有機ポリマーを結合させることで 活性が変化することや、類似の活性点を有する固体酸触媒 でも担体になる有機ポリマーや無機酸化物の違いで活性が 異なることが見出されている。

JST (科学技術振興機構)のERATO (Exploratory

Research for Advanced Technology) プロジェクトで、 高分子担体触媒による研究開発が精力的に行われたり、 NEDOプロジェクトの中で、有機溶媒から水系に展開でき る革新プロジェクトの開発が行われてきた。

2015年、東京大学の小林修教授が固定床触媒を用い た全工程連続フロー製造法による医薬原体合成(図8)の 論文をNature誌に発表した。本発表は世界的に注目を集 め、関連する固体触媒による有機合成に関する論文は多 数引用されている。

その後、フロー精密合成コンソーシアム (FlowST:Flow Science & Technology consortium) が設立され、日本化 学会のCSJ フェスタにおいてフロープロセスが取り上げられ るなど、国内における研究開発が活発に進められている。



%7 http://irc3.aist.go.jp/column/post-17361/

※8 化学工業日報:2012年5月15日、Chem. Lett., 42 (2013) 275

### 3章 機能性化学品製造 プロセス分野の技術課題

1章で述べたとおり、多品種少量製品である機能性化学 品の製造は、一般的にバッチ法で行われている。これを連続 フロー製造法に変えることができれば、低CO<sub>2</sub>排出、低副産 物排出で持続可能なプロセスイノベーションが実現する。

バッチ法から連続フロー製造法に転換するためには、単 位プロセスごとの連続化が求められる。図9に、プロセスの 転換イメージを示す。1つの反応工程ごとに反応、分離、 精製をバッチで行っている製造プロセスを、一連の行程で スムーズに連続製造するプロセスに転換することになる。

#### (1) 反応器に関する技術課題

マイクロリアクターは、反応部分に対して高い比表面積 ゆえに除熱有利である点や、多相反応(気液混相反応も 含め)においては、比表面積の高さが物質移動の効率化 につながるといった特長を有する。したがって、反応そのも のが律速となり得るという意味では理想的な反応器である が、固体が析出する反応における反応管閉塞など、実際 の利用において課題がある。特に、機能性化学品の製造 では、多品種少量への対応、多段プロセスへの対応、さら には反応容器の洗浄しやすさ、といった点から、より融通 の利くバッチ式反応器が用いられてきた経緯があるため、 この課題解決は必須となる。



図9機能性化学品製造プロセスに求められる革新 出所:産業技術総合研究所 FlowST (フロー精密合成コンソーシアム)より提供(2017)

また、単位容積当たりの収率の向上、廃棄物の削減、 品質の保持維持に加え、連続製造時のモニタリング、すな わち、計装、分析のオンライン化による精緻なコントロール や、トラブル時の製造停止などの迅速な対応が連続フロー 製造では求められる(図10)。



#### **図10 連続製造するプロセス転換** 出所:NEDO技術戦略研究センター作成(2017)

#### (2) 触媒と膜利用に関する技術課題

一般的なバルク化学品(数万トンから数百万トン生産) 製造に関わる多くの反応には、触媒が用いられ、反応速 度の向上や反応条件のマイルド化が図られる。触媒反応 工程には、触媒と分離工程を単に組み合わせたタイプと分 離膜上に触媒を固定化したタイプ(メンブレンリアクター)が ある。前者は反応器と分離工程が分かれており、一般的 に後段の分離プロセスがエネルギー多消費プロセスとなっ ている。一方、膜分離と反応とを複合化したメンブレンリア クターは、触媒と膜分離の組み合わせにより反応器をコン パクト化でき、より省エネ型のプロセスが実現できる。

バッチ法から連続フロー製造法への転換においても、 バルク製品の生産プロセスと同じように高性能な触媒開発 とコンパクトな分離・精製が実現できる膜材料等の開発 が重要となる。

#### ①触媒技術

触媒開発では、活性、選択性、寿命とその安定性が重要な性能指標となるが、フロー製造用の触媒開発では、 既存プロセスの触媒開発と異なる視点が必要である。 従来の化学品製造では、高価な触媒を少量で生産して いるのに対して、機能性化学品の製造におけるフロー製 造では、基質/触媒を大きくして生産速度を向上させてい る。このため、原材料に対する触媒コスト比率が下がり、 触媒コストに関する制約は緩くなる。しかし、反応から精製 分離まで、一気通貫の構成とするため、反応工程で反応 率と選択性の両者(収率)を高くすることが必要となる。し たがって、極力、副生成物ができない触媒や反応ルートの 選択が重要となる。

#### ②分離技術

連続フロー製造技術においても、エネルギー消費が大き くなる工程は、後段の分離精製工程であり、従来の蒸留 分離に代わって、コンパクトで、省エネが実現できる膜分離 プロセスの開発が必須となる。膜分離における重要な指 標は、透過性、選択性とその性能の安定化である。分離 対象物の膜の透過性が高ければ、膜面積当たりの分離処 理能力が高くなるため装置をコンパクト化できる。また、分 離対象物に与える圧力を低下させることができるので省エ ネが実現できる。選択性は、分離対象とする複数成分の 透過性の比であり、この値が高いほど(分離対象とする成 分間の透過性の差が大きいほど)効率の高い分離を実現 できることになる。したがって、高い透過性と高い選択性を 両立させ、それを長期間安定化させることが、経済的な分 離の実現のために必須となる。

この観点でメンブレンリアクターが1つの解となる。メンブ レンリアクターは、反応と分離を一体で行う装置であり、装 置のコンパクト化にとどまらず、反応系から中間体や生成 物を高選択的に分離して熱力学的な平衡を上回る生成 物収率、触媒に対する阻害物質の除去や反応物の濃度 向上による反応速度の向上などの相乗効果が期待できる。 なお分離に際して相転移を伴わない膜分離と反応を複合 化すれば、より省エネルギー化が図られる。

## $4_{\text{p}}$

## <sup>章</sup> おわりに

日本の化学産業は、川上から川下まで世界でもトップレ ベルの品質、機能を有する化学品を製造し、様々な産業 に供給している。また、連続フロー製造法については、国 内にキーとなる重要な技術が蓄積されており、その実現に より、既存のバッチ法に代わるGame-change が起こり、 革新的な製造技術としての成長に加え、世界の廃棄物削 減、CO2削減に貢献できる。

連続フロー製造法を用いた機能性化学品製造では、現 在、各種工程ごとに反応、分離、精製をバッチ法で行って いる製造プロセスを、一連の工程でスムーズに連続して行 わなくてはならない。また、高効率な触媒反応を実現する ために、高収率ばかりでなく、副反応の抑制、触媒の耐 久性等が求められる。

世界の機能性化学品、機能性材料(機能性化学品を 原料とした製品)の需要は、今後も高まっていくことが予想 される。我が国の化学産業の競争力を強化していくため に、低CO2排出、低廃棄物排出で持続可能な機能性化 学品製造プロセスにおいて、他国では真似できない革新 的なイノベーションの実現が期待できる。 技術戦略研究センターレポート

## TSC Foresight vol. 31

機能性化学品製造プロセス分野の技術戦略策定に向けて

2019年2月8日発行

TSC Foresight Vol.31 機能性化学品製造プロセス分野 作成メンバー

国立研究開発法人 新 技術戦略研究センタ・	iエネル ー(TSC	ギー・産 )	業技術総合開発機構
■ センター長	川合	知二	
■ センター次長	竹上 矢島	嗣郎 秀浩	(2018 年 7 月まで)
■ 環境・化学ユ	ニット	2310	
・ユニット長	土肥	英幸	
	石田	勝昭	(2018 年 3 月まで)
•主任研究員	山下	勝	
·研究員	森	智和	
	加藤	知彦	
	定兼	修	
	林	直之	
・フェロー	指宿	堯嗣	産業環境管理協会 技術顧問
	島田	広道	産業技術総合研究所 理事
	室井	髙城	アイシーラボ 代表
	府川住	甲三郎	旭リサーチ シニアリサーチャー
•フェロー (2018年3月まで)	安井	至	製品評価技術基盤機構 名誉顧問
● 本書に関する問い	い合わせ	先	

- 本書に対する同じられてた。
   電話 044-520-5150 (技術戦略研究センター)
- 本書は以下URLよりダウンロードできます。 http://www.nedo.go.jp/library/foresight.html

本資料は技術戦略研究センターの解釈によるものです。 掲載されているコンテンツの無断複製、転送、改変、修正、追加などの行為を禁止します。 引用を行う際は、必ず出典を明記願います。

#### NEDO 事業 事前評価結果

研究評価委員会において、NEDOプロジェクト案件の事前評価を実施しました。結果は以下の通りです。

·2019 年 9 月 (研究開発項目①②)

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。

·2021 年 10 月 (研究開発項目③拡充)

安排力	機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発(新規テーマ:合成プロ
希忤名	セス設計技術の開発)
推進部署	材料・ナノテクノロジー部
	本事業は機能性化学品の開発から生産までのビジネスを変革するもので
	あり、産業 DX の展開の観点で意義が大きい。一方で、本事業に高い実効
	性を持たせるためにも、ターゲットとする機能性化学品や製造プロセス、課
総合コント	題解決の主軸とする技術をそれぞれ明確化して頂きたい。その上で、アウ
ありコンノト	トプット目標として生産収率向上効果やコスト削減効果などを掲げて頂くこ
	とが望ましい。また、反応プロセスとデータ科学の両面を理解し、構築した
	システムを取り扱うことができる IT 人材の層の薄さが懸念事項であるた
	め、異分野からの登用を含めて、人材育成にも最大限注力して頂きたい。

#### 「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(案)」に対するパブリックコメント募集の結果について

平成31年3月5日 NED0 材料・ナノテクノロジー部

NEDO POSTにおいて標記基本計画(案)に対するパブリックコメントの募集を行いました結果をご報告いたします。

- 1. パブリックコメント募集期間 2019年2月5日~平成2019年2月19日
- 2. パブリックコメント投稿数<有効のもの> 計0件

以上

添付資料(3)

#### 「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(案)」に対する パブリックコメント募集の結果について

2022年2月17日 NED0 材料・ナノテクノロジー部

NEDO POSTにおいて標記基本計画(案)に対するパブリックコメントの募集を行いました結果をご報告いたします。 貴重なご意見をいただき、ありがとうございました。

- パブリックコメント募集期間 2022年1月21日~2022年2月4日
- 2. パブリックコメント投稿数<有効のもの> 計0件

### 2023年度 中間評価 評点結果



1

1. 意義・アウトカム(社会実装)達成までの道筋 (1) 本事業の位置づけ・意義 (2) アウトカム達成までの道筋 (3)知的財産・標準化戦略

> 2. 目標及び達成度 (1) アウトカム目標及び達成見込み (2) アウトプット目標及び達成状況

> > 3. マネジメント (1) 実施体制 (2) 受益者負担の考え方 (3) 研究開発計画



評価項目		評価基準	各委員の評価			評点				
1. 意	t義・	アウトカム(社会実装)達成までの道筋								
	(1)	本事業の位置づけ・意義	В	A	В	Α	Α	Α	Α	2.7
	(2)	アウトカム達成までの道筋	Α	Α	Α	Α	Α	Α	Α	3.0
	(3)	知的財産・標準化戦略	Α	A	В	Α	Α	В	В	2.6
2. 目	標及	び達成度								
	(1)	アウトカム目標及び達成見込み	А	А	A	в	в	в	в	2.4
	(2)	アウトプット目標及び達成状況	А	А	в	A	A	А	А	2.9
3. マ	マネジ	メント								
	(1)	実施体制	А	А	в	А	А	А	в	2.7
	(2)	受益者負担の考え方	A	A	A	A	в	A	А	2.9
	(3)	研究開発計画	A	A	A	A	В	A	A	2.9

#### 中間評価

		評価分科会で指摘された問題点・ 改善点・今後への提言	「評価分科会で指摘された問題点・ 改善点・今後への提言」に対する対 応方針
意義・アウ トカム (社 会実装) 達 成までの道 筋	<ul> <li>(1)本事業の位置づけ・意義</li> <li>(2)アウトカム達成までの道筋</li> <li>(3)知的財産・標準化戦略</li> </ul>	(1)機能性化学品の世界市場の情 報が少し古く、2023年度に 実施する市場・技術動向調査 により、市場動向、外部環境、 政策動向がまとめられ、本事 業の中で活用することが望ま れる。	(1)市場・技術動向や外部環境、及び 政策動向の把握を目的とする調査 事業を実施しており、海外を含む 主要5地域(日・米・欧・中・ 印)における文献や特許の調査、 ヒアリングなどを実施予定。 調査事業の結果は、本プロジェク ト研究開発成果の社会実装へ向け た参考情報として活用予定。
		(3) 知財戦略については、調査結 果を踏まえ、必要に応じてア ドバイザーの意見を聞きなが ら、医薬品、電子材料などの 分野・内容ごとに、オープン ノクローズ戦略を整理して関 係者間で共有することが望ま れる。	(3) オープン/クローズ戦略を含む知 財戦略は、実施者間で締結の知財 合意書に基づき、知財運営委員会 にて個別案件毎に判断する。故に、 分野・内容毎のオープン/クロー ズ戦略は不要と考えるが、調査事 業の結果を踏まえて検討予定。
			【反映先】 (1) 調査事業の結果や推進委員会にお ける委員コメントを踏まえて反映 先を検討予定。 (3) 調査事業の結果を踏まえて反映先 を検討予定。

		評価分科会で指摘された問題 点・改善点・今後への提言	「評価分科会で指摘された問題点・改 善点・今後への提言」に対する対応方 針
目 標 及 び 達成状況	<ul> <li>(1)アウトカム 目標及び達成 見込み</li> <li>(2)アウトプッ ト目標及び達 成状況</li> </ul>	(1)アウトカム目標達成までの 道筋は、 <b>成果がアウトカム目</b> 標にどう貢献するのかの繋が りを、また、「合成プロセス 設計技術」の開発においては、 要素技術ごとの目標と課題を 示して頂けると更に良いと思 う。	(1)調査事業を通じてアウトカム目標 に関する数値等を確認の上、調査 事業の委員会や本プロジェクトの 技術推進委員会にて、成果を如何 に目標へ繋げるかを協議予定。 「合成プロセス設計技術の開発」 における各要素技術の目標と課題 に関しては、本プロジェクトの技 術推進委員による助言(含、指摘 および方向付け)を頂く予定。
		(2) 将来的には、低分子の合成 のみならず、ペプチド等の配 列分子の合成にもフロー法が 適用できる可能性があり、想 定している以外の化合物にも つながる研究を展開されるこ とを期待したい。	<ul> <li>(2) ペプチド等の配列分子の合成に 繋がる研究は、本プロジェクトに て中部大学が推進中。当該分野の 更なる発展の為、関係者と共に NEDO他事業での連携を検討予定。</li> <li>【反映先】         <ol> <li>(1) 調査事業および本プロジェクトの 委員会にて検討予定。</li> <li>(2) 既に実施済</li> </ol> </li> </ul>
			【反映先】 (1) 調査事業および本プロジェクト 委員会にて検討予定。 (2) 既に実施済。

中間評価

		評価分科会で指摘された問題 点・改善点・今後への提言	「評価分科会で指摘された問題点・改 善点・今後への提言」に対する対応方 針
マネジメン ト	<ul> <li>(1)実施体制</li> <li>(2)受益者負担 の考え方</li> <li>(3)研究開発計 画</li> </ul>	(1)半導体や電子材料メーカー などとの連携をより強化して、 出口の間口を広げることを期 待する。	(1)既に電子材料メーカーが本プロ ジェクトに参画し、集中研にて連 携中。また、学会発表や展示会出 展を通じて、本プロジェクト非参 画の半導体/電子材料メーカー等 との共同研究化を目指す。
		(3) プロセスインフォマティク ス分野については、例えば <b>化 学品メーカーの製造システム に関与するエンジニアを巻き</b> 込むことも検討いただきたい。	<ul> <li>(3) プロセスインフォマティクス分野では、化学と計算科学の両方を理解できるエンジニアが必要である。昨今、プログラミングや経路探索システムを理解可能な化学者(及びエンジニア)が育ちつつあり、ニカ流人材の育成モデル策定を図る。</li> <li>【反映先】</li> <li>(1)各種学会やnano tech 2024に研究成果を出展し、新規プレーヤーとの連携に繋げる。</li> <li>(3) マネジメント面で実施者との協力</li> </ul>

成果資料(2024年2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	22 報	3 件
2021 年度	18 件	19 報	5 件
2022 年度	53 件	16 報	3 件
2023 年度	20 件	16 報	4 件
計	151 件	79 報	16 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

亚旦.	1% 主 本	北屋	タイトル	学会名・イベント	発表
留万	<b>光</b> 衣有	別馮	ダイドル	名等	年月
1	Osamu Tonomura,	京都大学	Design of	29th European	2019
	Kazuki Okamoto,		Microreactor	Symposium on	年 6
	Satoshi Taniguchi,		Systems with	Computer Aided	月
	Shinji Hasebe		Minimization of	Process Engineering	
			Flow Pulsation	(ESCAPE-29)	
				(Eindhoven, The	
				Netherlands)	
2	Osamu	京都大学	Analysis and	The 18th Asian	2019
	TONOMURA,		estimation of flow	Pacific	年 9
	Satoshi		pattern in packed	Confederation of	月
	TANIGUCHI, Shinji		bed compact reactors	Chemical	
	HASEBE, Ken-			Engineering	
	ichiro SOTOWA			Congress (APCChE	
				2019) (Sapporo	
				Convention Center)	

3	増田 光一郎、	産業技術	Immobilized Rose	Symposium on	2019
	WANG Yao、小野	総合研究	Bengal as a Highly	Continuous Flow	年 10
	澤 俊也、甲村 長	所	Active and Durable	Reactor Technology	月
	利、佐藤 一彦、小		Heterogeneous	for Industrial	
	林修		Sensitizer for	Applications	
			Continuous-flow	(Glasgow)	
			Photooxidative		
			Reactions		
4	小野澤 俊也、増田	産業技術	産総研におけるフ	第13回日本電磁波	2019
	光一郎、林 和史、	総合研究	ローケミストリー	エネルギー応用学	年 10
	WANG Yao 、島田	所	の紹介	会シンポジウム	月
	茂、佐藤 一彦、小			(つくば市)	
	林修				
5	北川 晶大、殿村	京都大学	充填層型コンパク	化学工学会姫路大	2019
	修、 牧 泰輔、外		トリアクタの流	会2019(姫路市)	年 12
	輪 健一郎		動·輸送特性解析		月
6	吉宗 美紀	産業技術	ガス分離用炭素膜	山口地区化学 工学	2020
		総合研究	の実用化を目指し	懇話会 第31回化学	年1
		所	た産総研での研究	工学研究会	月
			開発		
7	小林 修	東京大学	「機能性化学品の	第4回FlowSTシン	2020
			連続精密生産プロ	ポジウム(千代田	年1
			セス技術の開発」	区、イイノホー	月
			プロジェクト~先	ル)	
			導研究から国プロ		
			~~		
8	増田 光一郎、Yao	産業技術	Immobilized Rose	令和元年度 産総研	2020
	Wang、小野澤 俊	総合研究	Bengal as a Highly	材料・化学シンポ	年2
	也、 甲村 長利、	所	Active and Durable	ジウム(つくば国	月
	佐藤 一彦、小林		Heterogeneous	際会議場)	
	修		Sensitizer for		
			Continuous-flow		
			Photooxidative		
			Reactions		

9	増田 光一郎、Yao	産業技術	Immobilized Rose	令和元年度 産総研	2020
	Wang、小野澤 俊	総合研究	Bengal as a Highly	中国センターシン	年 3
	也、甲村 長利、佐	所	Active and Durable	ポジウム	月
	藤 一彦、小林 修		Heterogeneous		
			Sensitizer for		
			Continuous-flow		
			Photooxidative		
			Reactions		
10	藤井 達也	産業技術	超臨界二酸化炭素	化学工学会 第85年	2020
		総合研究	を溶媒とした高速	会(関西大学)	年 3
		所	連続抽出分離技術		月
			の開発		
11	森井 康晴	東京理化	フロー精密合成か	化学工学会 第85年	2020
		器械株式	ら連続生産へ-理	会(関西大学)	年 3
		会社	化学器械メーカー		月
			のアプローチー		
12	北川 晶大、殿村	京都大学	充填層型コンパク	化学工学会 第85年	2020
	修、牧 泰輔、外輪		トリアクタの流	会(関西大学千里	年 3
	健一郎		動・輸送特性が触	山キャンパス)	月
			媒反応成績に及ぼ		
			す影響		
13	関 優作、殿村	京都大学	並列気液スラグ流	化学工学会 第85年	2020
	修、外輪 健一郎		システムの流量・	会(関西大学千里	年 3
			圧力バランス計算	山キャンパス)	月
			による動特性解析		
			と設計		
14	脇本 拓歩、殿村	京都大学	熱力学的状態空間	化学工学会 第85年	2020
	修、外輪 健一郎		の反応経路最適化	会(関西大学千里	年 3
			による段階的反応	山キャンパス)	月
			装置構造設計		
15	瀬川 裕美子、殿村	京都大学	多管式熱交換型マ	化学工学会 第85年	2020
	修、外輪 健一郎		イクロリアクタモ	会(関西大学千里	年 3
			ジュール設計法	山キャンパス)	月
16	增田 光一郎、小野	産業技術	連続フロー法によ	日本化学会第100春	2020
	澤 俊也、甲村 長	総合研究	るアルコールを基	季年会(東京理科	年 3
	利、佐藤 一彦、小	所	質として用いた環	大学野田キャンパ	月
	林修		境調和型の芳香族	ス)	
			アルキル化反応の		
			開発		

17	松尾 浩喜、増田	産業技術	連続フロー法によ	日本化学会第100春	2020
	光一郎、小野澤 俊	総合研究	る芳香族ニトロ化	季年会(東京理科	年 3
	也、梅津 一登、佐	所	合物の選択的水素	大学野田キャンパ	月
	藤 一彦、小林 修		化反応の開発	ス)	

2020年度

亚口	☆ 井 土	武民		学会名・イベント	発表
省万	<b>光</b> 衣石	所凋	ダイトル	名等	年月
1	永木 愛一郎	京都大学	マイクロフロー合	JST俯瞰ワークショ	2020
			成とプロセスイン	ップ(オンライ	年 7
			フォとの融合と展	ン)	月
			開について		
2	永木 愛一郎	京都大学	フロー合成のプロ	技術情報協会セミ	2020
			セス設計、反応条	ナー(オンライ	年 8
			件設定と適用例	ン)	月
3	藤井 達也	産業技術	超臨界二酸化炭素	化学工学会東北支	2020
		総合研究	を溶媒とした液体	部主催第28回若手	年 9
		所	からの高速連続抽	の会セミナー(秋	月
			出・分離技術の開	田市)	
			発		
4	永木 愛一郎	京都大学	バッチ技術では実	情報機構セミナー	2020
			現できないフロー	(オンライン)	年 9
			マイクロリアクタ		月
			ー反応・生産技術		
			まで ~基本的な考		
			え方から実際の応		
			用例~		
5	永木 愛一郎	京都大学	フローマイクロリ	シーエムシーリサ	2020
			アクターを用いた	ーチ招待講演(オ	年 9
			合成化学の基礎と	ンライン)	月
			応用		
6	外輪 健一郎	京都大学	フロー合成におけ	京大テックフォー	2020
			るシステム技術の	ラム「フロー合成	年 9
			役割	化学とシステム技	月
				術」(Web開催)	
7	永木 愛一郎	京都大学	フロー合成による	京大テックフォー	2020
			精密合成化学の革	ラム「フロー合成	年 9
			新	化学とシステム技	月
				術 (オンライン)	

8	北川 晶大、殿村	京都大学	充填層型コンパク	化学工学会第51回	2020
	修、牧 泰輔、外輪		トリアクタの流	秋季大会(Web開	年 9
	健一郎		動・輸送特性が触	催)	月
			媒反応成績に及ぼ		
			す影響		
9	吉宗 美紀、根岸	産業技術	<b>SPPO</b> 炭素膜を用い	化学工学会第51回	2020
	秀之	総合研究	た膜反応器のエス	秋季大会(Web開	年 9
		所	テル化反応への適	催)	月
			用		
10	藤井 達也、川﨑	産業技術	フロー・マイクロ	化学工学会第51回	2020
	慎一朗	総合研究	空間における界面	秋季大会(Web開	年 9
		所	活性剤フリー水/超	催)	月
			臨界CO2エマルシ		
			ョンの可視化		
11	藤井 達也	産業技術	超臨界二酸化炭素	化学工学会第51回	2020
		総合研究	を溶媒とした高速	秋季大会(Web開	年 9
		所	連続抽出分離技術	催)	月
			の開発		
12	永木 愛一郎	京都大学	フローマイクロ高	第14回フッ素化学	2020
			速合成化学 : フッ	セミナー(オンラ	年 10
			素化学への展開に	イン)	月
			ついて		
13	藤井 達也	産業技術	Development of fast	化学工学会(SCEJ)/	2020
		総合研究	flow extraction/	韓国 化学工学	年 10
		所	separation process	(KIChE)/台湾 化学	月
			from liquid using	工学会(TwIChE) 3	
			supercritical CO2	か国合同シンポジ	
			as solvent	ウム (Web開催)	
14	Akihiro Kitagawa,	京都大学	Effect of Fluid Flow	The 9th International	2020
	Osamu Tonomura,		and Transport on	Symposium on	年 11
	Taisuke Maki		Catalytic Fixed-	Design, Operation	月
	Kenichiro Sotowa,		bed Compact	and Control of	
			Reactors	Chemical Processes	
				(PSE Asia 2020)	
				(Web開催)	

15	今 喜裕、中島 拓	産業技術	フロー合成法によ	第53回酸化反応討	2020
	哉、 矢田 陽、藤	総合研究	るアルコールから	論会 (Web開催)	年 11
	谷 忠博、小野澤	所	アルデヒドへの高		月
	俊也、小林 修、佐		選択的酸化反応		
	藤一彦				
16	永木 愛一郎	京都大学	フローマイクロ高	第126回創薬科学セ	2020
			速合成化学	ミナー(オンライ	年 11
				ン)	月
17	藤井 達也	産業技術	フロー・マイクロ	第33回岡山マイク	2020
		総合研究	混合によるCO2を	ロリアクターネッ	年 12
		所	抽出溶媒とした高	ト例会 (Web開	月
			速液液型抽出分離	催)	
			技術の開発		
18	永木 愛一郎	京都大学	令和2年度までのマ	2020年度マイクロ	2020
			イクロ化学研究の	コンソーシアム講	年 12
			活動と取り組みに	演会(オンライ	月
			ついて	ン	
19	永木 愛一郎	京都大学	有機合成への応用	サイエンス&テク	2020
			技術と実用化事例	ノロジー特別セミ	年 12
				ナー(オンライ	月
				ン	
20	外輪 健一郎	京都大学	フロー合成プロセ	化学工学会関東支	2020
			スのための分離技	部第 52回	年 12
			術の強化とシステ	Continuing	月
			ム化	Educationシリーズ	
				講習会「医薬品原	
				薬のフロー合成」	
				(Web開催)	
21	甲村 長利	産業技術	Continuous Flow	24th SANKEN	2021
		総合研究	Synthesis towards	International	年1
		所	Industrial	Symposium (Web開	月
			Manufacturing	催)	
22	永木 愛一郎	京都大学	フローショッテ	第11回化粧品開発	2021
			ン・バウマン反応	展アカデミックフ	年1
			による界面活性剤	オーラム (東京)	月
			の高効率合成		
23	外輪 健一郎	京都大学	フロー系における	第5回 FlowSTシン	2021
			蒸留技術と晶析技	ポジウム(Web開催)	年1
			術		月
24	今 喜裕、難波 哲	産業技術	産業技術総合研究	触媒学会 工業触媒	2021
----	-------------------	------	---------------------	----------------------	------
	哉、眞中 雄一、濵	総合研究	所における触媒技	研究会 産学連携シ	年1
	田 秀昭	所	術の紹介	ンポジウム(Web	月
				開催)	
25	永木 愛一郎	京都大学	フローマイクロリ	CMCリサーチウェ	2021
			アクターを用いた	ビナー(オンライ	年1
			合成化学の基礎と	ン)	月
			応用		
26	永木 愛一郎	京都大学	マイクロリアクタ	有機合成化学協会	2021
			ーの特長を活かし	2019年度企業冠賞	年 1
			た環境調和型の精	受賞講演会(オン	月
			密高速合成化学	ライン)	
27	永木 愛一郎	京都大学	フローマイクロ高	近畿化学協会合成	2021
			速合成化学	部会、第2回合成フ	年1
				オーラム(オンラ	月
				イン)	
28	Osamu Tonomura,	京都大学	Study of Fluid Flow	11th International	2021
	Akihiro Kitagawa,		and Transport in	Symposium on	年 3
	Taisuke Maki Ken-		Packed Bed Compact	Catalysis in	月
	ichiro Sotowa,		Reactors	Multiphase Reactors	
				& 10th International	
				symposium on	
				Multifunctional	
				Reactors (Web開催)	
29	永木 愛一郎	京都大学	令和2年度のフロー	2020 年度マイクロ	2021
			研究の取り組みに	コンソーシアム講	年 3
			ついて	演会(オンライ	月
				ン)	
30	牧 泰輔	京都大学	化学工学者から見	第16回FlowSTワー	2021
			たフロー化学	クショップ(Web	年 3
				開催)	月
31	Zhibo Yu、石谷 暖	東京大	Sequential- and	日本化学会第101春	2021
	郎、 市塚 知宏、	学、産業	Continuous-flow	季年会(Web開	年 3
	甲村 長利、小野澤	技術総合	Reactions for	催)	月
	俊也、佐藤 一彦、	研究所	Efficient Synthesis		
	小林 修		of Metalaxyl		

 Xin, Hailong、Rao, Xiaofeng、石谷 暖 郎、 小林 修

40	森山 教洋、河野	広島大学	シリコン系サブナ	化学工学会第86年	2021
	優太、Wang Qing、		ノ多孔膜による浸	会(Web開催)	年 3
	井上 遼太、Guo		透気化:透過特性と		月
	Meng、横治 真		細孔構造の相関		
	人、長澤 寛規、				
	金指 正言、都留				
	稔了				
41	中吉 大輝、牧 泰	京都大学	触媒充填層型コン	化学工学会第86年	2021
	輔、 村中 陽介、		パクトフローリア	会(Web開催)	年 3
					_
	前 一廣		クタの温度制御に		月
	前 一廣		クタの温度制御に 関する計算的検討		月
42	前 一廣 藤井 達也、小船	産業技術	<ul> <li>クタの温度制御に</li> <li>関する計算的検討</li> <li>機械学習による高</li> </ul>	化学工学会第86年	月 2021
42	前 一廣 藤井 達也、小船 茉理奈、川崎 慎一	産業技術 総合研究	<ul> <li>クタの温度制御に</li> <li>関する計算的検討</li> <li>機械学習による高</li> <li>圧二酸化炭素/水分</li> </ul>	化学工学会第86年 会(Web開催)	月 2021 年 3
42	前 一廣 藤井 達也、小船 茉理奈、川崎 慎一 朗	産業技術 総合研究 所	クタの温度制御に 関する計算的検討 機械学習による高 圧二酸化炭素/水分 配係数の予測手法	化学工学会第86年 会(Web開催)	月 2021 年 3 月
42	<ul> <li>前 一廣</li> <li>藤井 達也、小船</li> <li>茉理奈、川崎 慎一</li> <li>朗</li> </ul>	産業技術 総合研究 所	クタの温度制御に 関する計算的検討 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)	月 2021 年 3 月
42	<ul> <li>前一廣</li> <li>藤井達也、小船</li> <li>茉理奈、川崎慎一</li> <li>朗</li> <li>阿部秀隆、武藤</li> </ul>	産業技術 総合研究 所 大阪府立	<ul> <li>クタの温度制御に</li> <li>関する計算的検討</li> <li>機械学習による高</li> <li>圧二酸化炭素/水分</li> <li>配係数の予測手法</li> <li>の開発</li> <li>連動した2台のポ</li> </ul>	化学工学会第86年 会(Web開催) 化学工学会第86年	月 2021 年3 月 2021
42	<ul> <li>前一廣</li> <li>藤井達也、小船</li> <li>茉理奈、川崎慎一</li> <li>朗</li> <li>阿部秀隆、武藤</li> <li>明徳</li> </ul>	<ul> <li>産業技術</li> <li>総合研究</li> <li>所</li> <li>大阪府立</li> <li>大学</li> </ul>	<ul> <li>クタの温度制御に</li> <li>関する計算的検討</li> <li>機械学習による高</li> <li>圧二酸化炭素/水分</li> <li>配係数の予測手法</li> <li>の開発</li> <li>連動した2台のポ</li> <li>ンプによる液液ス</li> </ul>	化学工学会第86年 会(Web開催) 化学工学会第86年 会(Web開催)	月 2021 年3 月 2021 年3

釆旦	及主老	<b>正</b> 国	タイトル	学会名・イベント	発表
宙夕	光衣石	1217丙		名等	年月
1	殿村 修	京都大学	モジュール化学生産	学振プロセスシステ	2021 年
			システム研究を支え	ム工学第 143 委員会	5 月
			る MSO 技術	令和3年度 第1回	
				研究会	
2	荊尾 太雅、殿村	京都大学	ニューラルネットワ	化学工学会第 52 回	2021 年
	修、外輪 健一郎		ークを用いた非多孔	秋季大会	9月
			性固体の気固反応速		
			度解析		
3	小林靖和、森井 康	産業技術総	フロー有機合成装置	化学工学会第 52 回	2021 年
	晴、田中輝彦、甲	合研究所、	を用いた触媒的アミ	秋季大会	9月
	村 長利、川波	東京理化器	ド化反応の評価とそ		
	肇、増田光一郎、	械株式会	の劣化機構の解明		
	小野澤 俊也、佐藤	社、東京大			
	一彦、小林 修	学			

4	吉宗 美紀、根岸	産業技術総	中空糸炭素膜を用い	化学工学会第 52 回	2021 年
	秀之	合研究所	たフロー型膜反応器	秋季大会	9月
			によるエステル化反		
			応の検討		
5	土井 駿也、殿村	京都大学	熱力学状態空間の反	化学工学会第 52 回	2021 年
	修、外輪 健一郎		応経路最適化による	秋季大会	9月
			固定床コンパクトリ		
			アクター設計		
6	藤井 達也	産業技術総	高圧流体を利用した	化学工学会第 52 回	2021 年
		合研究所	高速な化学プロセス	秋季大会	9月
			の開発		
7	小林靖和、森井 康	産業技術総	ベンチスケールレベ	石油学会 第 51 回	2021 年
	晴、田中輝彦、甲	合研究所、	ルのフロー有機合成	石油・石油化学討論	11 月
	村 長利、川波	東京理化器	装置を用いたアルド	숲	
	肇、増田光一郎、	械株式会	ール縮合反応の評価		
	小野澤 俊也、佐藤	社、東京大			
	一彦、小林 修	学			
8	武藤 明徳	公立大学法	液液スラグ流方式に	大阪府立大学・大阪	2021 年
		人大阪府立	よる抽出装置及び抽	市立大学 新技術説	11 月
		大学	出方法	明会	
9	石坂 孝之	産業技術総	温度変化だけで目的	国際ナノテクノロジ	2021 年
		合研究所	化合物を連続的に抽	ー総合展・技術会議	11 月
			出	(nano tech	
				2022)	
10	Wenlong Chen,	東京大学、	Continuous Flow	日本化学会 第102	2022 年
	Samdip G.	産業技術総	Diels – Alder	春季年会	3 月
	Agalave、Koichiro	合研究所	Reactions using		
	Masuda, Shun-ya		Zeolite Catalysts		
	Onozawa, Shigeru				
	Shimada, Kazuhiko				
	Sato, Shū				
	Kobayashi				

11	市塚 知宏、藤井	産業技術総	Development of a	1 <sup>st</sup> International	2022 年
	達也、小船 茉里	合研究所	continuous flow	Symposium on Flow	3 月
	奈、牧野 貴至、川		process for biaryls	Science and	
	﨑 慎一朗		based on sequential	Technology	
			Suzuki – Miyaura		
			coupling and		
			supercritical carbon		
			dioxide extraction		
12	酒井 求、関根悠	早稲田大学	Development of flow	1 <sup>st</sup> International	2022 年
	真、松方正彦		membrane reactor for	Symposium on Flow	3 月
			esterification of acetic	Science and	
			acid by zeolite	Technology	
			membrane		
13	Ufafa Anggarini,	広島大学	Hybrid nickel—	化学工学会 第87	2022 年
	Liang Yu, Hiroki		coordinated	回年会	3 月
	Nagasawa,		aminosilica		
	Masakoto		membranes for the		
	Kanezashi,		selective		
	Toshinori Tsuru		pervaporation of		
			methanol: tuning		
			coordinated structure		
			by a variety of amine		
			types		
14	小林 靖和、森井	産業技術総	Scale-up of Flow	1 <sup>st</sup> International	2022.3
	康晴、田中 輝彦、	合研究所、	Fine Synthesis	Symposium on Flow	
	甲村 長利、川波	東京理化器		Science and	
	肇、増田光一郎、	械株式会		Technology	
	小野澤 俊也、佐藤	社、東京大			
	一彦、小林 修	学			
15	小林 靖和、森井	産業技術総	フロー精密合成にお	化学工学会 第 87	2022 年
	康晴、田中 輝彦、	合研究所、	ける接触水素化反応	回年会	3 月
	甲村 長利、川波	東京理化器	のスケールアップ検		
	肇、増田光一郎、	械株式会	討		
	小野澤 俊也、佐藤	社、東京大			
	一彦、小林 修	学			

16	田中 輝彦、森井	産業技術総	フロー精密合成にお	化学工学会 第87	2022 年
	康晴、小林 靖和、	合研究所、	ける過酸化水素によ	回年会	3 月
	甲村 長利、川波	東京理化器	る酸化反応のスケー		
	肇、増田光一郎、	械株式会	ルアップ検討		
	小野澤 俊也、佐藤	社、東京大			
	一彦、小林 修	学			
17	十河 秀行、劉	東和薬品株	ラネーニッケル触媒	日本化学会 第102	2022 年
	超、増田光一朗、	式会社、産	を用いた Hydrogen	春季年会	3 月
	小野澤 俊也、小林	業技術総合	Borrowing によるア		
	修、佐藤 一彦	研究所、東	ルキルアミンの連続		
		京大学	フロー合成法の開発		
18	石坂 孝之	産業技術総	機能性化学品の連続	グリーンプロセスイ	2022 年
		合研究所	生産に向けた連続分	ンキュベーションコ	3 月
			離・精製技術の開発	ンソーシアム	
				GIC2021 年度特別講	
				演会(第 74 回研修	
				セミナー)	

采旦	武主学	正国	なるトル	学会名・イベント	発表
留万	<b>光</b> 衣有	別馮	71 F/V	名等	年月
1	甲村 長利	産業技術	機能性化学品の連	ISPE 日本本部 年	2022
		総合研究	続精密生産技術の	次大会ワークショ	年 5
		所	開発—産総研にお	ップ	月
			ける取組―		
2	殿村 修	京都大学	フロー合成による	技術情報協会セミ	2022
			連続生産の研究開	ナー	年 6
			発を支えるシステ		月
			ム工学アプローチ		
3	吉宗 美紀、根岸	産業技術	Application of a	15th International	2022
	秀之	総合研究	carbon hollow fiber	Conference on	年 7
		所	membrane reactor in	Catalysis in	月
			esterification	Membrane Reactors	
			reaction		

4	今 喜裕、中島 拓	産業技術	Selective oxidation	The 9th Tokyo	2022
	哉、藤谷 忠博、小	総合研究	of alcohols using	Conference on	年 7
	野澤 俊也、小林	所	flow reactors in the	Advanced Catalytic	月
	修、佐藤 一彦		presence of Pt	Science and	
			catalyst	Technology	
				(TOCAT9)	
5	今 喜裕、中島 拓	産業技術	液相フロー反応に	第130回触媒討論	2022
	哉、小野澤 俊也、	総合研究	よるアルコールか	会	年 9
	小林 修、佐藤 一	所	らアルデヒドとカ		月
	彦		ルボン酸への選択		
			酸化触媒の開発		
6	吉宗 美紀、根岸	産業技術	中空糸炭素膜を用	化学工学会第 53 回	2022
	秀之	総合研究	いたフロー型エス	秋季大会	年 9
		所	テル化膜反応にお		月
			ける反応条件の検		
			討		
7	内藤 圭梧、殿村	京都大学	閉塞診断機能を有	化学工学会第 53 回	2022
	修、外輪 健一郎		する三次元分合式	秋季大会	年 9
			流体分配装置の設		月
			計		
8	Mimo Nabeshima,	東京工業	Analysis of dynamic	25th Conference on	2022
	Hideyuki	大学	behavior of gas	Process integration	年 9
	Matsumoto, Anthony		bubbles and solid	for Energy Saving	月
	Basuni Hamzah,		particles in an	and Pollution	
	Shiro Yoshikawa,		oscillatory baffled	Reduction	
	Shinichi Ookawara		reactor and its	(PRES'22)	
			application to design		
			of hydrogenation		
			process		
9	武藤 明徳	大阪公立	液液スラグ流方式	イノベーション・	2022
		大学	による抽出装置及	ジャパン 2022 ~	年 10
			び抽出方法	大学見本市&ビジ	月
				ネスマッチング~	
10	竹林 良浩	産業技術	チュートリアル:	化学工学会 マイク	2022
		総合研究	フロー反応と装置	ロ化学プロセス分	年 10
		所	制御・モニタリン	科会 講演会	月
			グの基礎		

11	山木 雄大、Nguyen	産業技術	分離・再生のプロ	分離技術会 年会	2022
	Thuy、原 伸生、谷	総合研究	セス性能に基づく	2022	年 11
	口 智、片岡 祥	所	溶媒候補の選定		月
12	竹林 良浩、陶	産業技術	自動化フロー反応	第38回近赤外フォ	2022
	究、片岡 祥	総合研究	装置とインライン	ーラム	年 11
		所	近赤外分光を用い		月
			たアミド化の速度		
			解析		
13	Jiang Xiaoyang,	京都大学	Mass Transfer in	International	2022
	Sotowa Ken-Ichiro,		Valve-Controlled	Conferences on	年 11
	Tonomura Osamu		Gas-Liquid	MicroREaction	月
			Segmented Flow in	Technology	
			Microchannel		
14	堀憲次	TSテクノ	A New Platform for	第7回ケモインフ	2022
		ロジー	Functional	オマティクス秋の	年 11
			Chemicals	学校	月
			Manufacturing		
			Processes with Data		
			Driven Chemistry		
15	山口徹、堀憲次、	(株)TS	QM/MC/FEP 法(楕	第45回ケモインフ	2022
	川原(前山)恵璃	テクノロ	円体液滴モデル)	オマティクス討論	年 11
		ジー、山	を用いたメタノー	会	月
		口大学	ルを溶媒とするメ		
			ンシュトキン反応		
			における溶媒効果		
			評価		
16	山口徹、松尾勇二	TSテクノ	反応次数及び反応	第45回ケモインフ	2022
	郎、沼口徹、堀憲	ロジー	速度に関する考察	オマティクス討論	年 11
	次			会	月
17	外輪 健一郎	京都大学	プロセス強化をは	化学工学会関西支	2022
			じめとするマイク	部 マイクロプロセ	年 12
			ロ化学プロセス技	ス最前線シリーズ	月
			術の展開	「マイクロリアク	
				ター 現状と今後の	
				展望-講演&見学	
				会一」	

18	松本秀行	東京工業	機能性化学品の連	令和4年度東日本	2022
		大学	続生産プロセス強	地区ミキシング技	年 12
			化のための反応性	術サロン	月
			流体の変動操作手		
			法		
19	山木 雄大	産業技術	溶媒選択から考え	化学工学会産学官	2023
		総合研究	る持続可能な化学	連携センターグロ	年 2
		所	品製造プロセスの	ーバルテクノロジ	月
			設計	ー委員会 2022 年	
				度第5回委員会	
20	山木 雄大	産業技術	蒸留による溶媒再	蒸留フォーラム	2023
		総合研究	生から考える化学	2023	年 2
		所	プロセスの効率化		月
			に向けた溶媒選択		
21	甲村 長利	産業技術	機能性化学品の連	化学工学会関西支	2023
		総合研究	続生産に向けて	部 GMPセミナー	年 2
		所	~産総研・触媒化	「医薬品製造に関	月
			学融合研究センタ	わる GMP の最新動	
			ーでの取組~	向;~連続生産技	
				術に関する講演会	
				$\sim$	
22	Ken-Ichiro Sotowa	京都大学	Continuous	International	2023
			separation	Conference on	年 2
			technology for	Separation	月
			small-scale	Technology 2023	
			processes		
23	石坂 孝之、宮沢	産業技術	温度変化による連	「機能性化学品の	2023
	哲	総合研究	続抽出・分離技術	連続精密生産プロ	年 2
		所	の開発	セス技術の開発」	月
				中間成果報告会	
24	藤井 達也、川崎	産業技術	高圧二酸化炭素に	「機能性化学品の	2023
	慎一朗、市塚 知宏	総合研究	よる高速連続抽出	連続精密生産プロ	年 2
		所	分離技術の開発	セス技術の開発」	月
				中間成果報告会	

25	今 喜裕、中島 拓	産業技術	触媒的連続フロー	「機能性化学品の	2023
	哉、小野澤 俊也、	総合研究	合成法によるアル	連続精密生産プロ	年 2
	小林 修、佐藤 一	所	コールからアルデ	セス技術の開発」	月
	彦		ヒドとカルボン酸	中間成果報告会	
			への高選択酸化技		
			術の開発		
26	福田 貴史、川﨑	産業技術	スラグ流を利用し	「機能性化学品の	2023
	慎一朗、石坂 孝	総合研究	た連続抽出分離デ	連続精密生産プロ	年 2
	之、武藤 明徳	所	バイスの開発	セス技術の開発」	月
				中間成果報告会	
27	服部 倫弘	中部大学	ペンタフルオロフ	「機能性化学品の	2023
			ェニルエステルを	連続精密生産プロ	年 2
			利用したフロー式	セス技術の開発」	月
			連続ペプチド伸長	中間成果報告会	
			反応の開発		
28	外輪 健一郎、福田	京都大学	小型連続蒸留装置	「機能性化学品の	2023
	貴史、山木 雄大、		の開発	連続精密生産プロ	年 2
	牧野 貴至			セス技術の開発」	月
				中間成果報告会	
29	山口徹、松尾勇二	TSテクノ	Application of the	10th APCTCC	2023
	郎、坂田亜矢子、	ロジー	Most Stable		年 2
	堀憲次		Reaction Pathway		月
			Search (MSRP)		
			method to a		
			synthesis route of		
			flutolanil		
30	山口徹、松尾勇二	TSテクノ	Theoretical studies	10th APCTCC	2023
	郎、沼口徹、堀憲	ロジー	combining quantum		年 2
	次		mechanical		月
			calculations and		
			reaction kinetics		
			simulations -		
			Application to some		
			amidation reactions -		

31	今 喜裕、中島 拓	産業技術	TS-1 触媒を用いた	第131 回触媒討論	2023
	哉、槇納 好岐、小	総合研究	液相フロー法によ	会	年 3
	野澤 俊也、小林	所	るアルケンからエ		月
	修、佐藤 一彦		ポキシドへの過酸		
			化水素選択酸化反		
			応の開発		
32	小林 貴範、馮	産業技術	連続フロー法を用	第131 回触媒討論	2023
	飛、増田 光一朗、	総合研究	いた酸化セリウム	会	年 3
	甲村 長利	所	による触媒的なア		月
			ミドからニトリル		
			への変換法の開発		
33	兵藤 友紀、山田	岐阜薬科	重水素標識化合物	第131 回触媒討論	2023
	雄太郎、小林 貴	大、産業	の連続フロー式合	会	年 3
	範、井川 貴詞、山	技術総合	成法と重水の再利		月
	田 強、佐治木 弘	研究所	用検討		
	尚				
34	櫻田 直也、寺西	岐阜薬科	マイクロ波の局所	第131 回触媒討論	2023
	航、安部 佑香、井	大学	集約効果を利用し	会	年 3
	川 貴詞、山田		たプラチナ触媒的		月
	強、佐治木 弘尚		C-C結合形成反応		
35	竹林 良浩、陶	産業技術	自動化フロー反応	化学工学会第 88 年	2023
	究、片岡 祥	総合研究	装置とインライン	会	年 3
		所	近赤外分光を用い		月
			たアミド化の速度		
			解析		
36	福田 貴史、山木	産業技術	水平型蒸留装置に	化学工学会第88年	2023
	雄大、牧野 貴至、	総合研究	おける円盤回転体	会	年 3
	殿村 修、永野 拓	所	の構造パラメータ		月
	幸、吉川 樹、外輪		と操作条件が分離		
	健一郎		性能に及ぼす影響		
37	山木 雄大	産業技術	溶媒リサイクルか	化学工学会第 88 年	2023
		総合研究	ら考える化学プロ	会	年 3
		所	セスの効率化に向		月
			けた溶媒選択		
38	小川 徹、渡邉 奨	公立大学	スラグ流抽出にお	化学工学会第 88 年	2023
	己、福田 貴史、川	法人大阪	けるスラグ長さが	숲	年 3
	崎 慎一郎、石坂	公立大学	物質移動速度にお		月
	孝之、武藤 明徳		よぼす影響		

39	甲村 長利	産業技術	機能性化学品の連	連続生産の実現・	2023
		総合研究	続生産に向けて	推進を考える会 第	年 3
		所	~産総研・触媒化	4回CCPMJ国際	月
			学融合研究センタ	連携講演会	
			ーにおける研究開		
			発~		
40	佐治木 弘尚	岐阜薬科	固体触媒の創製と	日本薬学会第143	2023
		大学	潜在的触媒活性の	年会	年 3
			発掘に基づく官能		月
			基変換法の開発		
41	安部 佑香、河合	岐阜薬科	ビスジフェニルホ	日本薬学会第143	2023
	奏音、小林 貴範、	大学、産	スフィノエチルア	年会	年 3
	井川 貴詞、山田	業技術総	ミン修飾樹脂に担		月
	強、佐治木 弘尚	合研究所	持したパラジウム		
			触媒による連続フ		
			ロー式鈴木-宮浦カ		
			ップリング反応		
42	Hironao Sajiki	岐阜薬科	Development of	An International	2023
		大学	Energy Saving	Conference on	年 3
			Continuous Flow C-	Advances in	月
			H Activation Method	Materials Chemistry	
			under Microwave	and Catalysis	
			Irradiation Oriented		
			to Environmentally-		
			friendly Catalytic		
			Chemical		
			Conversion		
43	Jiang Xiaoyang,	京都大学	Investigation of	International	2023
	Sotowa Ken-Ichiro,		mass transfer in	Chemical	年 3
	Tonomura Osamu		valve-controlled	Engineering	月
			multiphase	Symposia 2023	
			segmented flow		
44	Trisha Banik,	東京大学	Development of	日本化学会第103	2023
	Yoshihiro		Photocatalytic	春季年会	年 3
	Ogasawara, Yasuhiro		Alkylation Reaction		月
	Yamashita, Shu		of Non-activated		
	Kobayashi		Alkenes in Flow		
			System		

45	Damir Medunjanin,	東京大学	Development of	日本化学会第 103	2023
	Yoshihiro		Photocatalytic α-	春季年会	年 3
	Ogasawara, Yasuhiro		Alkylation Reactions		月
	Yamashita, Shu		of Silicon Enolates		
	Kobayashi		with Non-activated		
			Alkenes		
46	西澤健、齋藤由	東京大学	不均一系触媒を用	日本化学会第103	2023
	樹、小林修		いるフローC-N 結	春季年会	年 3
			合形成反応を軸と		月
			した医薬品原薬の		
			多段階連続合成		
47	小笠原由紘、Trisha	東京大学	不活性アルケンを	日本化学会第103	2023
	Banik、山下恭弘、		用いた活性メチレ	春季年会	年 3
	小林修		ン化合物の光触媒		月
			的アルキル化反応		
	I		の開発		

I

52	阪本佳倫、安川知	東京大学	連続フローRitter 反	日本化学会第103	2023
	宏、Mohanraj		応によるアミドの	春季年会	年 3
	Kandasamy 、石谷		合成		月
	暖郎、小林修				
53	石谷暖郎、笹谷将	東京大学	酸化モリブデン担	第131 回触媒討論	2023
	洋、小林修		持複合金属酸化物	会	年 3
			を触媒とするニト		月
			ロアレーンの液相		
			連続フロー合成		

~	me to be			学会名・イベント名	発表
番号	発表者	<u></u>	タイトル	等	年月
1	Yumiko Segawa,	京都大学	CFD-based Design	International	2023
	Osamu Tonomura,		of Multi-tube Heat	Conference on	年 5
	Ken-ichiro Sotowa		Exchange Type	Chemical and	月
			Compact Reactor	Process Engineering	
2	今 喜裕、永島	産業技術	チタノシリケート	第71回 固体NM	2023
	裕樹、中島 拓	総合研究	ゼオライトの固体	R・材料フォーラ	年 5
	哉、小野澤 俊	所	NMR 解析によるケ	Д	月
	也、小林 修、佐		イ素周辺構造と機		
	藤 一彦		能性材料合成効率		
			の相関に関する考		
			察		
3	市塚 知宏	産業技術	機能性化学品合成	第2回FlowSTサマ	2023
		総合研究	を指向しや連続反	ー・ワークショッ	年 6
		所	応-抽出分離プロセ	プ	月
			スの開発		
4	吉宗 美紀、根岸	産業技術	Dehydration	International	2023
	秀之	総合研究	performance from	Congress on	年 7
		所	various organic	Membranes and	月
			solvents using	Membrane Processes	
			carbon hollow fiber	(ICOM2023)	
			membranes		
5	市塚 知宏、牧野	産業技術	連続反応・抽出分	日本プロセス化学	2023
	貴至、石坂 孝之	総合研究	離プロセスによる	会2023サマーシン	年 8
		所	バニリンのフロー	ポジウム	月
			合成法の開発		

6	服部倫弘	中部大学	アミノ酸ペンタフ	日本プロセス化学	2023
			ルオロフェニルエ	会サマーシンポジ	年 8
			ステルへのフロー	ウム2023	月
			式連続ペプチド結		
			合形成反応		
7	山木雄大、Nguyen	産業技術	化学品製造プロセ	日本プロセス化学	2023
	Thuy、原伸生、谷	総合研究	スのコストとCO2	会2023サマーシン	年 8
	口智、片岡祥	所	排出量から考える	ポジウム	月
			反応溶媒の選択		
8	竹林良浩・陶究・	産業技術	過渡流量法を用い	日本プロセス化学	2023
	片岡祥	総合研究	たフロー反応の効	会2023サマーシン	年 8
		所	率的速度解析	ポジウム	月
9	竹林良浩・陶究・	産業技術	自動化フロー反応	日本プロセス化学	2023
	片岡祥	総合研究	装置とインライン	会2023サマーシン	年 8
		所	近赤外分光を用い	ポジウム	月
			たアミド化の速度		
			解析		
10	小林貴範、馮飛、	産業技術	酸化セリウムを触	日本プロセス化学	2023
	增田光一郎、甲村	総合研究	媒としたアミドか	会2023サマーシン	年 8
	長利	所	らニトリルへの連	ポジウム	月
			続的変換法の開発		
11	竹林良浩・陶究・	産業技術	過渡流量法を用い	化学工学会第54回	2023
	片岡祥	総合研究	たフロー反応の速	秋季大会	年 9
		所	度解析の効率化		月
12	今 喜裕、中島	産業技術	液相フロー法を用	第132回触媒討論会	2023
	拓哉、永島裕	総合研究	いたゼオライト触		年 9
	樹、槇納 好岐、小	所	媒によるエポキシ		月
	野澤 俊也、小林		ドへの過酸化水素		
	修、佐藤 一彦		選択酸化反応の開		
			発		
13	槇納 好岐、松尾	産業技術	LA-ICP-MSによる	日本分析化学会	2023
	浩喜、増田 光一	総合研究	有機合成反応液中	第72年会	年 9
	郎、小野澤 俊也、	所	の微量金属分析		月
	中里 哲也				
14	殿村 修・ 桃野 孝	京都大学	オリフィス付流路	化学工学会第54回	2023
	宏・外輪 健一郎		を用いた並列マイ	秋季大会	年 9
			クロプロセスの低		月
			圧力損失流体分配		

15	降矢裕一、石谷暖	東京大学	連続フローHenry反	第132回触媒討論会	2023
	郎、小林修		応に有効な水酸化		年 9
			アンモニウム樹脂		月
			触媒の開発と評価		
16	石谷暖郎、降矢裕	東京大学	連続フロー水素化	第132回触媒討論会	2023
	一、十河秀行、小		変換を活用する医		年 9
	林修		薬品ドネペジルの		月
			連結・連続合成		
17	堀憲次	株式会社	Data-Driven	第8回ケモインフ	2023
		Transition	Chemistry for	オマティクス秋の	年11
		State	Developing Organic	学校	月
		Technology	Synthesis Routes for		
			Functional		
			Chemicals		
18	松尾勇二郎,山口	株式会社	自己組織化マップ	2023年日本化学会	2023
	徹, 堀憲次	Transition	を用いた化学反応	中国四国支部大会	年 11
		State	遷移状態モチーフ		月
		Technology	の分類		
19	藤原崇幸,山口徹,	株式会社	理論計算及び PLS	日本コンピュータ	2023
	松尾勇二郎, 堀憲	Transition	回帰を用いた溶媒	化学会 2023 年秋	年11
	次	State	効果の取り込みに	季年会	月
		Technology	関する検討		
20	Yosuke Muranaka,	京都大学	Temperature control	8th Asia-Oceania	2023
	Taisuke Maki,		strategy in a flow	Conference on Green	年 12
	Kazuhiro Mae		reactor for safer	and Sustainable	月
			operation and higher	Chemistry	
			heat efficiency		

# (2) 論文

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	京都大学	Design of	Computer Aided	2019
1	Osania Tononiara,		Design of	computer Maca	2017
	Kazuki Okamoto,		Microreactor	Chemical	年 7
	Satoshi Taniguchi,		Systems with	Engineering 46,	月
	Shinji Hasebe		Minimization of	2019, 1795-1800.	
			Flow Pulsation		

2	Osamu Tonomura,	京都大学	Blockage Detection	Catalysts 9, 4, 2019,	2019
	Satoshi Taniguchi,		and Diagnosis of	308-319.	年 8
	Kazuki Nishi,		Externally		月
	Aiichiro Nagaki,		Parallelized		
	Jun-ichi Yoshida,		Monolithic		
	Katsuyuki Hirose,		Microreactors		
	Norio Ishizuka				
	Shinji Hasebe				
3	Osamu Tonomura,	京都大学	Detection of	Chem. Eng. Technol.	2019
	Satoshi Taniguchi,		Multiple Blockages	42, 10, 2019, 2171-	年 9
	Kei Hata Shinji		in Parallelized	2178.	月
	Hasebe		Microreactors		
4	Gwang-Noh Ahn,	京都大学	Formation of Gas-	Chemical	2019
	Satoshi Taniguchi,		Liquid Slugs in	Engineering Journal	年 11
	Tomoya Aoyama,		Millimeter-Scale T-	385 (2020) 123, 492.	月
	Shinji Hasebe,		Junctions – Slug		
	Dong-Pyo Kim,		Size Estimation		
	Osamu Tonomura		Framework		
5	Tetsuya Yamamoto,	京都大学	Continuous	Journal of Chemical	2020
	Osamu Tonomura		Production Using a	Engineering of Japan	年 2
	Aichiro Nagaki		Tshaped	2020, 53, 2, 73-77	月
			Micro/milli-reactor		
			for RUCY-catalyzed		
			Asymmetric		
			Hydrogenation of		
			Acetophenone		
6	Koichiro Masuda,	産業技術	Robust Organic	Synlett 2020, 31,	2020
	Yao Wang, Shun-	総合研究	Photosensitizers	497-501.	年 3
	ya Onozawa, Shigeru	所	Immobilized on a		月
	Shimada, Nagatoshi		Vinylimidazolium		
	Koumura, Kazuhiko		Functionalized		
	Sato, Shū Kobayashi		Support for Singlet		
			Oxygen Generation		
			under Continuous-		
			Flow Conditions		

釆旦	武主学	н Г	なくしれ	発表誌名、巻、頁	発表
留方	光衣有	川周	77 F/F	等	年月

1	Marco Colella, Arianna Tota, Yusuke Takahashi, Ryosuke Higuma, Susumu Ishikawa, Leonardo Degennaro, Renzo Luisi, Aiichiro	京都大学	Fluoro-Substituted Methyllithium Chemistry External Quenching Method Using Flow Microreactors	Angewandte Chemie International Edition, 2020, 59, 10924—10928.	2020 年 4 月
2	Nagaki 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 ChemicalSociety of Japan, 2020, 93, 1000-1006,	2020 年 5 月

4	Guanying Dong,	広島大学	Pervaporation	Journal of Membrane	2020
	Hiroki Nagasawa,		removal of methanol	Science, 2020, 610,	年 5
	Liang Yu, Kazuki		from	118284	月
	Yamamoto, Joji		methanol/organic	https://doi.org/10.10	
	Ohshita, Masakoto		azeotropes using	16/j.memsci.2020.11	
	Kanezashi, and		organosilica	8284	
	Toshinori Tsuru		membranes:		
			Experimental and		
			modeling		
5	Jingjing Ye, Jian-Qiu	産業技術	Ready Approach	Organometallic s	2020
	Zhang, Yuta Saga,	総合研究	to	2020, 39.	年 7
	Shun-yaOnozawa,	所	Organophosphines	2682—2694	月
	Shū Kobayashi,		from ArCl via		
	Kazuhiko Sato,		Selective Cleavage		
	NorihisaFukaya, Li-		of C-P Bonds by		
	Biao Han		Sodium		
6	Yosuke Ashikari,	京都大学	Flow grams-per-	Catalysis Today.	2020
0	Kei Maekawa,		hourproduction	2020. inpress.	年 8
	Masahiro Takumi,		enabled by	https://doi.or	月
	Noriyuki Tomiyasu,		hierarchical	g/10.1016/i.ca	
	ChiemiFujita,		bimodal porous	ttod 2020 07 014	
	Kiyoshi Matsuyama,		silica gel supported		
	Riichi Miyamoto,		palladium column		
	Hongzhi Bai,		reactor having low		
	Aiichiro Nagaki		pressure drop		
7	Tsuvoshi Yamada.	京都大	Pd catalysts	Catalysis Science	2020
/	Ava Ogawa. Havato	学、岐	supported on dual-	& Technology.	年 8
	Masuda. Wataru	阜薬科	pore monolithic	2020, 10, 6359	月
	Teranishi, Akiko	大学	silica beads for	-6367	
	Fujii, Kwihwan		chemoselective		
	Park, Yosuke		hydrogenation		
	Ashikari, Norivuki		under batch and		
	Tomiyasu,		flow reaction		
	Tomohiro Ichikawa.		conditions		
	Riichi Miyamoto.				
	Hongzhi Bai,				
	Kiyoshi Matsuyama.				
	Aiichiro Nagaki				
	Hironao Sajiki				

8	Tsuyoshi Yamada,	岐阜薬	Development of	ChemCatChem,	2020
	Wataru Teranishi,	科大学	Carbon-Neutral	2020, 12,16. 4052	年 8
	Kwihwan Park,		Cellulose-Supported	-4058	月
	Jing Jiang,		Heterogeneous		
	Takumu		Palladium Catalysts		
	Tachikawa,		for Chemoselective		
	Shinichi Furusato,		Hydrogenation		
	Hironao Sajiki				
9	Yosuke Ashikari,	京都大学	A Synthetic	Journal of the	2020
	TomokoKawaguchi,		Approachto	American	年 8
	Kyoko Mandai,Yoko		Dimetalated Arenes	Chemical	月
	Aizawa, Aiichiro		Using Flow	Society,	
	Nagaki		Microreactors and	2020,142.	
			the Switchable	17039—17047	
			Application to		
			Chemoselective		
			Cross-Coupling		
			Reactions		
10	Kentaro	京都大学	Trapping of	Synlett, 2020,31.	2020
	Okano,Yoshiki		Transient	1913—1918	年 10
	Yamane, Aiichiro		Thienyllithiums		月
	Nagaki,Atsunori		Generated by		
	Mori		Deprotonation of		
			2,3- or 2,5-		
			Dibromothiophene		
			in a Flow		
			Microreactor		
11	Yiyuan Jiang,Yosuke	京都大学	Accelerating Heat	Synlett, 2020,31.	2020
	Ashikari, Kaiteng		Initiated Radical	1937—1941	年 10
	Guan,Aiichiro		Reactions of		月
	Nagaki		Organic Halides		
			withTin Hydride		
			Using Flow		
			Microreactor		
			Technologies		

12	Naresh Bhuma,	京都大学	Insight into the	Angewandte	2020
12	Ludivine Lebedel,		Ferrier	Chemie	年 10
	Hiroki Yamashita,		Rearrangement by	International	月
	Yutaka Shimizu,		Combining Flash	Edition,	
	Zahra Abada, Ana		Chemistry and	2021,60.2036—204	
	Ardá, Jérôme		Superacids	1	
	Désiré, Bastien		1		
	Michelet, Agnès				
	Martin-Mingot, Ali				
	Abou-Hassan,				
	Masahiro Takumi,				
	Jérôme Marrot,				
	Jesús Jiménez-				
	Barbero, Aiichiro				
	Nagaki, Yves				
	Blériot, Sébastien				
	Thibaudeau				
13	Tsuyoshi	岐阜薬科	Development of a	Catalysts 2020, 10.	2020
	Yamada, Jing Jiang,	大学	Facile and Simple	1209	年 10
	Naoya Ito, Kwihwan		Processes for		月
	Park,Hayato		Heterogeneous Pd-		
	Masuda, Chikara		Catalyzed Ligand-		
	Furugen,		Free Continuous-		
	MoekaIshida, Seiya		Flow Suzuki–		
	Otori Hironao Sajiki		Miyaura Coupling		
14	Chunya Li, Yuta	産業技術	Wet and Dry	The Journal of	2020
	Saga, Shun-ya	総合研究	Processes for the	Organic	年 11
	Onozawa, Shū	所	Selective	Chemsitry, 2020, 85.	月
	Kobayashi,		Transformation of	14411—141 9	
	Kazuhiko Sato,		Phosphonates to		
	Norihisa Fukaya,		Phosphonic Acids		
	Li-Biao Han		Catalyzed by		
			Brønsted Acids		

15	Kwihwan Park,	岐阜薬科	Efficient	Bulletin of the	2020
	Naoya Ito, Tsuyoshi	大学	Continuous-Flow	Chemical Society of	年 11
	Yamada, Hironao		HD Exchange	Japan, 2021, 94.	月
	Sajiki		Reaction of	600-605	
			Aromatic Nuclei in		
			D2O/2-PrOH Mixed		
			Solvent in a Catalyst		
			Cartridge Packed		
			with Platinum on		
			Carbon Beads		
16	Aiichiro Nagaki,	京都大学	Flash Chemistry	Chemistry Letters,	2020
	Yosuke Ashikari,		Makes Impossible	2020, 50. 485-492	年 12
	Masahiro Takumi,		Organolithium		月
	Takashi Tamaki		Chemistry Possible		
17	Yosuke Ashikari,	京都大学	Homogeneous	Synthesis, 2021, in	2021
	Aiichiro Nagaki		Catalyzed Aryl–Aryl	press. https://www.t	年 1
			Cross-Couplings in	hieme-	月
			Flow	connect .com/produc	
				ts /ejournals/ab	
				stract/10.105 5/a-	
				1360-7798	
18	Md. Nurnobi	産業技術	Zirconium Oxide	Advanced Synthesis	2021
	Rashed、增田 光	総合研究	Catalyzed Direct	& Catalysis, 2021,	年1
	一郎、市塚 知宏、	所	Amidation of	363, 2529–2535.	月
	甲村 長利、佐藤		Unactivated Esters		
	一彦、小林修		under Continuous-		
			flow Conditions		
19	Norihiro Moriyama,	広島大学	Pervaporation via	AIChE Journal, 67	2021
	Yuta Kawano, Qing		silicon-based	(2021) e17223	年 2
	Wang, Ryota Inoue,		membranes:	https://doi.or	月
	Meng Guo, Makoto		Correlation and	g/10.1002/aic 17223	
	Yokoji, Hiroki		prediction of		
	Nagasawa, Masakoto		performance in		
	Kanezashi, Toshinori		pervaporation and		
	Tsuru		gas permeation		

20	X7 1 11 Y X7	***	D. (1 1		2021
20	Yoshihiro Kon,	産兼技術	Pt-catalyzed	Organic &	2021
	Takuya Nakashima,	総合研究	selective oxidation	Biomolecular	年 2
	Akira,Yada,	所	of alcohols to	Chemistry, 2021, 19.	月
	Tadahiro Fujitani,		aldehydes by	1115—1121	
	Shun-ya Onozawa,		hydrogen peroxide		
	Shū Kobayashi,		using continuous		
	Kazuhiko Sato		flow reactors		
21	Ufafa Anggarini,	広島大学	Metal-induced	Materials Chemistry	2021
	LiangYu, Hiroki		microporous	Frontiers, .2021, 5,	年 2
	Nagasawa, Masakoto		aminosilica creates	3029-3041,	月
	Kanezashi,		highly permeable	https://doi.org/10.10	
	Toshinori Tsuru		gas-separation	39/D1QM00009H	
			membrane		
22	Yasuhisa Hasegawa,	産業技術	Pervaporative	Membranes 2021, 11 (3),	2021
	Chie Abe, Ayumi	総合研究	dehydration of	229(13P).	年 3
	Ikeda	所	organic solvents		月
			using high-silica		
			CHA-type zeolite		
			membrane		
			Membranes		

番号	発表者	所属	タイトル	発表誌名、巻、頁 等	発表 年月
1	Tomohiro Ichitsuka,	産業技術	Stereoretentive N-	Chemistry—A European	2021
	Shingo Komatsuzaki,	総合研究	Arylation of Amino	Journal, in press.	年 5
	Koichiro Masuda,	所	Acid Esters with	https://doi.org/10.1002/che	月
	Nagatoshi Koumura,		Cyclohexanones	m.202101439	
	Kazuhiko Sato, Shū		Utilizing a		
	Kobayashi		Continuous-Flow		
			System		
2	Yasuhisa Hasegawa,	産業技術	Influence of organic	Membranes 2021, 11 (5),	2021
	Wakako Matsuura,	総合研究	solvent species on	347(13P).	年 5
	Chie Abe, Ayumi	所	dehydration		月
	Ikeda		behaviors of NaA-		
			type zeolite		
			membrane		
			Membranes		

3	山田 強、朴 貴	岐阜薬科	反応を選択的に促	有機合成化学協会誌	2021
	焕、佐治木 弘尚	大学	進する固体触媒の	2021, 79, 472-482.	年 5
			開発と連続フロー		月
			反応への展開		
			Development of		
			Solid Catalysts for		
			Selective Reactions		
			and their Application		
			to Continuous-Flow		
			Reactions		
4	吉宗 美紀	産業技術	分子ふるい炭素膜	膜、46巻、3号、	2021
		総合研究	の膜反応器への応	156—160	年 6
		所	用		月
5	Hai-Long Xin,	東京大学	Sequential	Chemistry—An Asian	2021
	Xiaofeng Rao,		Continuous-Flow	Journal, in press.	年 6
	Haruro Ishitani, Shū		Synthesis of 3-Aryl	https://doi.org/10.10	月
	Kobayashi		Benzofuranones	02/asia.202100461	
6	Ufafa Anggarini,	広島大学	Microporous Nickel-	ACS Appl. Mater.	2021
	Liang Yu, Hiroki		Coordinated	Interfaces, 2021, 13,	年 6
	Nagasawa, Masakoto		Aminosilica	23247	月
	Kanezashi and		Membranes for	DOI:	
	Toshinori Tsuru		Improved	10.1021/acsami.1c05	
			Pervaporation	012	
			Performance of		
			Methanol/Toluene		
			Separation		
7	Hai–Long Xin,	東京大学	Sequential Continuous	Chemistry—An Asian	2021 年
	Xiaofeng Rao,		-Flow Synthesis of	Journal, 1906—1910	6月
	Haruro Ishitani, Shū		3-Aryl		
	Kobayashi		Benzofuranones		
8	Koichiro Masuda,	産業技術	Development of	RSC Advances, 2021,11,	
	Yukiko Okamoto,	総合研究	highly efficient	24424	
	Shun-ya Onozawa,	所	Friedel-Crafts		
	Nagatoshi Koumura		alkylations with		
	and Shū Kobayashi		alcohols using		
			heterogeneous		
			catalysts under		
			continuous-flow		
			conditions		

9	Takaaki Sato, Hiroki	広島大学	Enhanced	Chemical	2021 年
	Nagasawa, Masakoto		production of butyl	Engineering Journal,	9月
	Kanezashi, Toshinori		acetate via methanol	132188	
	Tsuru		-extracting		
			transesterification		
			membrane reactors		
			using organosilica		
			membrane:		
			Experiment and		
			modeling		
10	藤井達也、小船茉理	産業技術総	Prediction of partition	The Journal of	2021 年
	奈	合研究所	coefficient in high-	Supercritical Fluids,	9月
			pressure carbon	105421 (9P)	
			dioxide-water		
			systems using		
			machine learning		
11	增田 光一郎、	産業技術総	Aerobic	CHEMISTRYSELEC	2021 年
	CHEN Wenlong	合研究所、	Dehydrogenative	T, 10106—10110	10 月
	島田 茂、小野澤	東京大学	Coupling of		
	俊也、甲村 長利、		Naphthols and		
	佐藤 一彦、小林		Phenols with a		
	修		Ru(OH)x/Al2O3		
			Catalyst under		
			Continuous – Flow		
			Conditions		
12	市塚知宏、藤井達	産業技術総	A continuous flow	Reaction Chemistry &	2021 年
	也、小船茉里奈、牧	合研究所	process for biaryls	Engineering,	11 月
	野貴至、川﨑慎一郎		based on sequential	2248—2252	
			Suzuki–Miyaura		
			coupling and		
			supercritical carbon		
			dioxide extraction		
13	若山史佳・伊藤良・	岐阜薬科大	Esterification or	Bull. Chem. Soc. Jpn,	2021 年
	朴貴煥・石田萌華・	学	Thioesterification of	2702—2710	11 月
	山田雄太郎・市原修		Carboxylic Acids with		
	太・高田仁・中村慎		Alcohols or Thiols		
	司・加藤歩・山田		Using Amphipathic		
	強・佐治木弘尚・門		Monolith – SO3H		
	口泰也		Resin		

14	小野澤 俊也、甲村	産業技術総	機能性化学品の連続	化学工学, 599—602	2021 年
	長利	合研究所	生産への変革		11 月
15	Osamu Tonomura,	京都大学	Analysis and	Journal of the Taiwan	2022 年
	Naomichi Arai,		estimation of gas-	Institute of Chemical	1月
	Shinji Hasebe		liquid flow pattern in	Engineers, 103908	
			packed bed compact	(4P)	
			tubular reactors		
16	山田強・朴貴煥・古	岐阜薬科大	Highly Selective	ChemSusChem,	2022 年
	堅力・Jing Jiang・	学	Hydrogenative	doi.org/10.1002/cssc.	1月
	清水英翔・佐治木弘		Conversion of Nitriles	202102138	
	尚		into Tertiary,		
			Secondary, and		
			Primary Amines under		
			Flow Reaction		
			Conditions		
17	Guanying Dong,	広島大学	Reverse osmosis	AIChE Journal,	2022 年
	Yatao Zhang,		and pervaporation of	doi.org/10.1002/aic.1	1月
	Sato Takaaki, ,		organic liquids using	7585	
	Hiroki Nagasawa,		organosilica		
	Masakoto		membranes:		
	Kanezashi, and		Performance analysis		
	Toshinori Tsuru		and predictions		
18	石谷 暖郎、于 智	東京大学、	Two-Step	ADVANCED	2022 年
	博、市塚 知宏、甲	産業技術総	Continuous – Flow	SYNTHESIS &	1月
	村 長利、小野澤	合研究所	Synthesis of	CATALYSIS, 18—23	
	俊也、佐藤 一彦、		Fungicide Metalaxyl		
	小林修		through Catalytic C-		
			N Bond – Formation		
			Processes		
19	Ufafa Anggarini,	広島大学	Structural two-phase	Joural of	2022 年
	Liang Yu, Hiroki		evolution of	Membrane Scinece,	2 月
	Nagasawa, Masakoto		aminosilica — based	119962 (13P)	
	Kanezashi, Toshinori		silver – coordinated		
	Tsuru		membranes for		
			increased hydrogen		
			separation		

亚日	<b>☆ ≠ ≭</b>	i R	カノール	発表誌名、巻、頁	発表
留万	光衣有	別馮	71 F/F	等	年月
1	Erika Nakashima and	中部大学	Biomimetic Peptide	Chem.Eur.J.	2022
	Hisashi Yamamoto		Catalytic Bond-	e202103989	年 6
			Forming Utilizing a	(Available online)	月
			Mild Brønsted Acid		
2	Fabian Lechtenberg,	京都大学	Development of	Computer-Aided	2022
	Osamu Tonomura,		predictive model for	Chemical	年 6
	Satoshi Taniguchi,		the size of gas and	Engineering, 997-	月
	Shinji Hasebe		liquid slugs formed	1002	
			in millimeter scaled		
			T-junctions		
3	Osamu Tonomura,	京都大学	CFD-based study of	Computer-Aided	2022
	Akihiro Kitagawa,		fluid flow and	Chemical	年 6
	Kazuki Kato,		transport phenomena	Engineering, 325-	月
	Taisuke Maki, Ken-		in fixed bed compact	330	
	ichiro Sotowa		reactors		
4	Osamu Tonomura,	京都大学	Simplified model-	Computer-Aided	2022
	Kaori Maenaka,		based design of	Chemical	年 6
	Shinji Hasebe		plate-fin	Engineering, 319-	月
			microdevices with	324	
			uniform flow		
			distribution at high		
			flow rates		
5	K. Miyabayashi, O.	京都大学	Slug length	IFAC-PapersOnline	2022
	Tonomura, K.		estimation for gas-	210-215	年 6
	Sotowa, S. Hasebe		liquid slug flow in T-		月
			shaped microdevices		
			with liquid film		
6	Anggarini, U., Yu,	広島大学	Structural	Journal of Membrane	2022
	L., Nagasawa, H.,		transformation of the	Science, 642, 119962	年 8
	Kanezashi, M.,		nickel coordination-		月
	Tsuru, T.		induced		
			subnanoporosity of		
			aminosilica		
			membranes for		
			methanol-selective,		
			high-flux		
			pervaporation		

7	Mohanraj	東京大学	Continuous-Flow	Advanced Synthesis	2022
	Kandasamy, Haruro		Synthesis of β-	& Catalysis, 364,	年 8
	Ishitani, Shu		Ketoesters and	3389-3395	月
	Kobayashi		Successive		
			Reactions in One-		
			Flow using		
			Heterogeneous		
			Catalysis		
8	石坂孝之、宮沢哲	産業技術	抽剤の添加を必要	産総研 研究カタロ	2022
		総合研究	としない迅速連続	グ 2022, 98	年 9
		所	抽出		月
9	Yoshiki Makino,	産業技術	Rapid determination	Journal of Analytical	2022
	Hiroki Matsuo,	総合研究	of trace platinum	Atomic	年 9
	Koichiro Masuda,	所	group elements in	Spectrometry, 37,	月
	Shun-ya Onozawa,		organic solution	1776-1786	
	Tetsuya Nakazato		using Laser		
			Ablation-ICP-MS		
			with dried solution		
			preparation		
10	Ufafa Anggarini,	広島大学	Metal-induced	ACS Applied	2022
	Liang Yu, Hiroki		aminosilica rigidity	Materials &	年 9
	Nagasawa, Masakoto		improves highly	Interfaces, 2022, 14,	月
	Kanezashi, and		permeable	42692-42704	
	Toshinori Tsuru		microporous		
			membranes via		
			different types of		
			pendant precursors		
11	Tsuyoshi Yamada,	岐阜薬科	Development of	Catalysts, 1253	2022
	Haruka Yamamoto,	大学	Silicon Carbide-		年 9
	Kanon Kawai,		Supported Palladium		月
	Kwihwan Park,		Catalysts and Their		
	Norihiko Aono and		Application as		
	Hironao Sajiki		Semihydrogenation		
			Catalysts for		
			Alkynes under		
			Batch- and		
			Continuous-Flow		
			Conditions		

12	Yoshihiro Kon,	産業技術	Switchable Synthesis	Advanced Synthesis	2022
	Takuya Nakashima,	総合研究	of Aldehydes and	& Catalysis, 364, 19,	年 10
	Shun-ya Onozawa,	所	Carboxylic Acids	3372-3377	月
	Kazuhiko Sato and		from Alcohols by		
	Shū Kobayashi		Platinum-Catalysed		
			Hydrogen Peroxide		
			Oxidation Using		
			Flow Reactors		
13	Xiaoyang Jiang,	京都大学	Controlling Gas-	Chemical	2022
	Ken-Ichiro Sotowa,		Liquid Segment	Engineering	年 10
	Osamu Tonomura		Length in	Research and	月
			Microchannels Using	Design, 868-876	
			a High-Speed Valve		
14	Osamu Tonomura,	京都大学	Shape design of	Front. Chem. Eng.,	2022
	Masaru Noda, Shinji		channels and	838336	年 11
	Hasebe		manifolds in a		月
			multichannel		
			microreactor using		
			thermal-fluid		
			compartment models		
15	Y. Sekine, M. Sakai,	早稲田大	Esterification of	Membranes,	2023
	M. Matsukata	学	acetic acid by flow-	https://doi.org/10.33	年1
			type membrane	90/membranes13010	月
			reactor with AEI	111	
			zeolite membrane	(Available online)	
16	殿村 修	京都大学	固定床コンパクト	PHARMSTAGE, 19-	2023
			リアクターの CFD	24	年 2
			による単相反応流		月
			体解析および差圧		
			計測による気液二		
			相流動様式推定		

釆号	<b>※</b> 丰老	正国	タイトル	発表誌名、巻、頁	発表
宙夕	光衣石	川府		等	年月

1	Tsuyoshi Yamada,	岐阜薬科	Microwave-assisted	Commun. Chem.	2023
	Wataru Teranishi,	大学	C–C bond formation	2023, 6, 78.	年 4
	Naoya Sakurada,		of diarylacetylenes		月
	Seiya Ootori, Yuka		and aromatic		
	Abe, Tomohiro		hydrocarbons on		
	Matsuo, Yasuharu		carbon beads under		
	Morii, Masatoshi		continuous-flow		
	Yoshimura, Takeo		conditions		
	Yoshimura, Takashi				
	Ikawa, Hironao				
	Sajiki				
2	Haruro Ishitani,	東京大学	Liquid-phase	ACS Sustainable	2023
	Masahiro Sasaya,		Catalytic	Chemistry &	年 4
	Shu Kobayashi		Continuous-Flow	Engeneering, 11, 15,	月
			Aromatic Nitration	5826-5833 (2023)	
			Reactions with		
			Conc. HNO3 on		
			Modified Mixed-		
			Metal Oxide		
			Composites as High-		
			Yielding Solid Acid		
			Catalysts		
3	Haruro Ishitani, Kan	東京大学	Continuous-Flow	Advanced Synthesis	2023
	Kanai, Shu		Enantioselective 1,4-	& Catalysis, 365, 9,	年 5
	Kobayashi		Addition Reactions	1526–1530 (2023)	月
			of Malonates with		
			Nitroolefins on Ni-		
			Supported		
			Mesoporous Silica		
			Materials with Co-		
			feeding of a Chiral		
			Ligand		

4	Kwihwan	産業技術	A Continuous-Flow	Adv. Synth. Catal.	2023
	Kobayashi, Koichiro	総合研究	Method for the	2023, 365, 1618.	年 5
	Masuda, Fei Feng,a	所	Transformation from		月
	Md. Nurnobi		Amides to Nitriles		
	Rashed, Kazuhiko		Catalyzed by CeO2		
	Sato, Nagatoshi		in Acetonitrile		
	Koumura, Shū				
	Kobayashi				
5	Motomu Sakai,	早稲田大	Transesterification	Industrial &	2023
	Yuma Sekine,	学	of Methyl Acetate	Engineering	年 7
	Masahiko Matsukata		Using a Flow-Type	Chemistry Research,	月
			Membrane Reactor	2023, 62, 12191-	
			with a Zeolite	12198.	
			Membrane		
6	Yuki Saito, Taisei	東京大学	Continuous-flow	Green Chemistry,	2023
	Senzaki, Ken		Reductive N-	25, 7524–7528	年 7
	Nishizawa, Shu		Methylation with	(2023)	月
	Kobayashi		Highly Active		
			Heterogeneous Pd		
			Catalysts and		
			Sequential-flow		
			Synthesis of N-		
			Monomethyl Amines		
7	Takamichi Okamoto	公立大学	In-Line Measurem of	Separations 2023,	2023
	and Akinori Muto	法人大阪	Extraction Process	10, 443.	年 8
		公立大学	by Slug Flow and		月
			Determination of		
			Mass Transfer		
			Parameters		
8	Kwihwan Kobayashi	産業技術	Aluminium-	Organic Biomolcular	2023
	Shingo Komatsuzaki,	総合研究	Catalysed Synthesis	Chemistry, 2023, 21,	年 8
	Shun-ya Onozawa,	所	of Aryl Enol Ethers	8259-8262.	月
	Koichiro Masuda,		from Phenols and		
	and Shū Kobayashi		Dimethyl Ketals		

9	Haruro Ishitani, Kota	東京大学	Continuous-flow	Catalysis Science &	2023
	Takeno, Masahiro		dehydrative	Technology, 13,	年 8
	Sasaya, Shū		amidation between	5536-5542 (2023)	月
	Kobayashi		carboxylic acids and		
			amines using		
			modified mixed		
			metal oxides as solid		
			acid catalysts		
10	今喜裕、中島拓	産業技術	Continuous synthesis	ADVANCED	2023
	哉、槇納好岐、永	総合研究	of epoxides from	SYNTHESIS &	年 10
	島裕樹、小野澤俊	所	alkenes by hydrogen	CATALYSIS, 2023,	月
	也、小林修、佐藤		peroxide with TS-1	365, 3227-3233	
	一彦		catalyst using flow		
			reactors		
11	Yasuhiro Yamashita,	東京大学	Photoinduced	Journal of the	2023
	Yoshihiro		Efficient Catalytic α-	American Chemical	年 10
	Ogasawara, Trisha		Alkylation Reactions	Society, 145, 42,	月
	Banik, Shū		of Active Methylene	23160-23166 (2023)	
	Kobayashi		and Methine		
			Compounds with		
			Nonactivated		
			Alkenes		
12	市塚 知宏、佐藤雅	産業技術	Telescoped Two-	ACS Sustainable	2023
	英、三浦詩穂、牧	総合研究	Step Continuous-	Chem. Eng. 2023,	年 11
	野 貴至、石坂 孝	所	Flow Synthesis of	11, 45, 16322–	月
	之		Vanillin	16329.	
13	Yuki Saito, Shū	東京大学	Continuous-Flow	Angewandte	2024
	Kobayashi		Enantioselective	Chemie,	年1
			Hydroacylations	International	月
			under Heterogeneous	Edition, 63, 1,	
			Chiral Rhodium	e202313778 (2024)	
			Catalysts		

14	山木雄大、Nguyen	産業技術	Solvent selection	Green Chemistry,	2024
	Thuy、原伸生、谷	総合研究	based on a	DOI:	年 2
	口智、片岡祥	所	conceptual process	10.1039/d3gc04293f	月
			design by combining		
			cost evaluation and		
			life cycle		
			assessments for		
			developing new		
			reaction pathways		
15	Kwihwan	産業技術	Enhancing	RSC Adv. 2024, 14,	2024
	Kobayashi, Teruhiko	総合研究	Continuous-Flow	6598.	年 2
	Tanaka, Yoshihiro	所	Reaction via		月
	Kon, Hajime		Compression-		
	Kawanami,		Molding of Solid		
	Nagatoshi Koumura		Catalysts and		
			Dilutants in Packed-		
			Bed Systems		
16	Kwihwan	産業技術	Continuous synthesis	Org. Chem. Front.	2024
	Kobayashi, Chie	総合研究	of homoallylic	DOI:	年 2
	Negoro, Junko	所	ketones via ketal-	10.1039/D3QO01889	月
	Takaishi, Koichiro		Claisen	J	
	Masuda, Shū		rearrangement using		
	Kobayashi		solid-acid catalysts		

### (3) 特許等

			国内・			
番号	出願者	出願番号	外国·	出願日	状態	名称
			РСТ			
1	学校法人	2020-008563	国内	2019年12	出願継	アミド化合物の製
	中部大学	特願 2021-		月 20 日	続中	造用触媒及び製造
		572824				方法
		WO2021/149814				
		特許第 7122046				
		号				

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	2020-189991	国内	2020年11	出願継	有機生成物の製造方
	開発法人	特開 2022-		月 16 日	続中	法
	産業技術	79046				
	総合研究					
	所					
2	国立研究	2021-031947	国内	2021年3	出願継	高光学純度な光学活
	開発法人	特開 2022-		月1日	続中	性N-芳香環化アミ
	産業技術	133087				ノ酸化合物の製造方
	総合研究					法
	所					
3	東京理化	2021-47447	国内	2021年3	出願継	反応装置
	器械株式	特開 2022-		月 22 日	続中	
	会社	146470				

番号	出願者	出願番号	国内・ 外国・	出願日	状態	名称
			PCT			
1	国立研究	2021-106528	国内	2021年6月	出願継	連続液液分離器及び
	開発法人	特開 2023-		28 日	続中	連続液液分離方法
	産業技術	4677				
	総合研究					
	所					
2	国立研究	2021-106599	国内	2021年6月	出願継	連続液液分離器及び
	開発法人	特開 2023-		28 日	続中	連続液液分離方法
	産業技術	4718				
	総合研究					
	所					
3	国立研究	2021-117617	国内	2021年7月	出願継	スラグ流の連続分離
	開発法人	特開 2023-		16 日	続中	装置及び連続分離方
	産業技術	13439				法
	総合研究					
	所					

4	国立研究	2021-090993	国内	2021年5月	出願継	スラグ流の生成デバ
	開発法人	特開 2022-		31 日	続中	イス、前記生成デバ
	産業技術	183588				イスを備えた化学物
	総合研究					質の処理装置、スラ
	所、大阪					グ流の生成方法、及
	府立大学					びスラグ流を用いた
						化学物質の処理方法
5	国立研究	2021-117594	国内	2021年7月	出願継	スラグ流生成装置、
	開発法人	特開 2023-		16 日	続中	前記スラグ流生成装
	産業技術	13422				置を備えた化学物質
	総合研究					の処理装置、スラグ
	所、公立					流生成方法、及びス
	大学法人					ラグ流を用いた化学
	大阪					物質の処理方法

## 3. その他特記事項

## (1) 受賞実績

番号	発表者	所属	タイトル	雑誌名・学会	発表年月
				名・イベント	
				名等	
1	佐治木弘尚	岐阜薬科大学	重水素標識法	市村学術賞功	2022年4月(授
			の開発と重水	績賞	賞式)
			素標識機能性		
			物質の実用的		
			合成		
2	佐治木弘尚	岐阜薬科大学	固体触媒の創	2023年度日本	2023年3月(授
			製と潜在的触	薬学会賞	賞式)
			媒活性の発掘		
			に基づく官能		
			基変換法の開		
			発		

## (2) プレス発表等

番号	所属	タイトル	発表年月
1	東京大学	化成品合成を革新するグリーン反応を実現	2023年10
			月

2	産業技術総合研究	機能性化学品を連続的に合成・抽出・分離可能	2023年10
	所	なフロープロセスを開発	月
		ーバニラ香料の高効率で低環境負荷な連続生産	
		を実現-	
3	株式会社 Transition	化学工業日報 2023 年冬の CCS 特集	2023年11
	State Technology		月
4	産業技術総合研究	化学品生産における CO2 排出量と製造コスト	2024年2月
	所	を最小化する溶媒の評価方法を開発	
		-反応収率だけではなく抽出や溶媒のリサイク	
		ルプロセスを考慮して溶媒を特定-	