

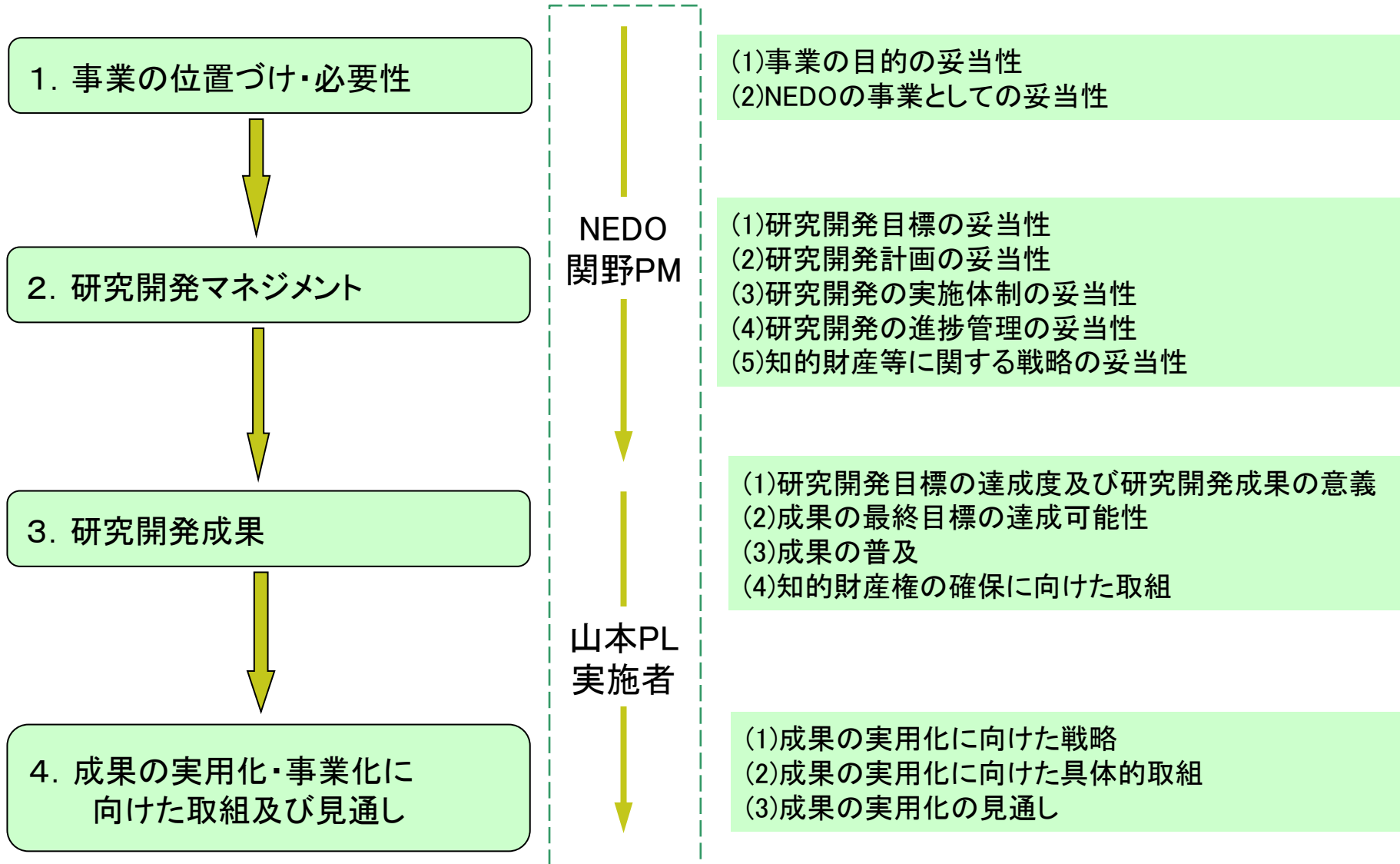
「機能性化学品の連続精密生産プロセス 技術の開発」(中間評価)

(2019年度～2025年度 7年間)

研究開発成果、成果の実用化に
向けた取組及見通し (公開)

プロジェクトリーダー / 中部大学 山本 尚

2021年9月14日



目次

3. 研究開発成果

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

4. 成果の実用化・事業化に向けた取組及び見通し

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

目次

3. 研究開発成果

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

4. 成果の実用化・事業化に向けた取組及び見通し

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

3. 研究開発成果 (1)研究開発目標の達成度及び研究開発成果の意義
(2)成果の最終目標の達成可能性

◆研究開発項目毎の目標と達成状況

◆成果の最終目標の達成可能性

●研究開発項目①－I. 反応・新触媒の開発

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

「○」は100%、「◎」は120%程度達成。

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

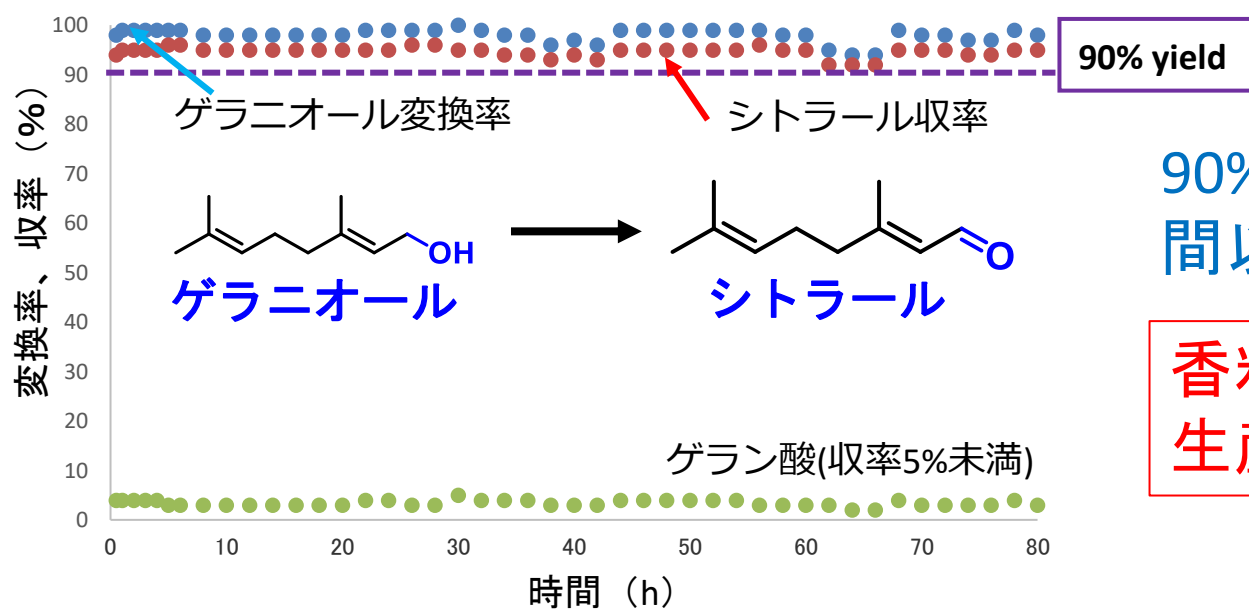
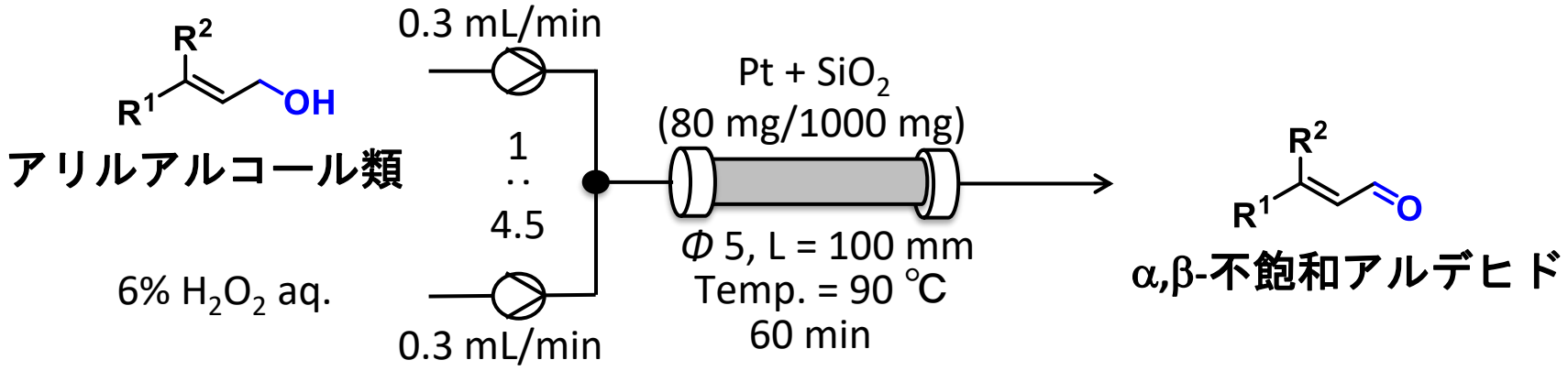
3. 研究開発成果 (1) 研究開発目標の達成度及び研究開発成果の意義

◆各個別テーマの成果と意義

Synfactに Highlightされる

●研究開発項目①-I. 反応・新触媒の開発

例：アルコールからアルデヒドへの酸化反応



90%超の収率で72時間以上連続運転可能

香料・医薬品原料の生産に特に有用

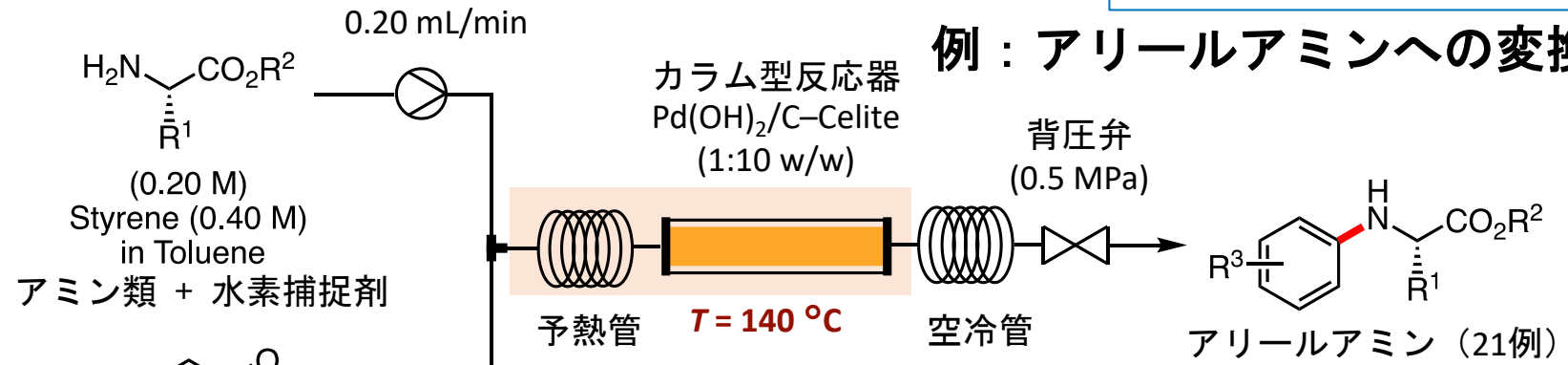
3. 研究開発成果 (1) 研究開発目標の達成度及び研究開発成果の意義

◆各個別テーマの成果と意義

●研究開発項目①-I. 反応・新触媒の開発

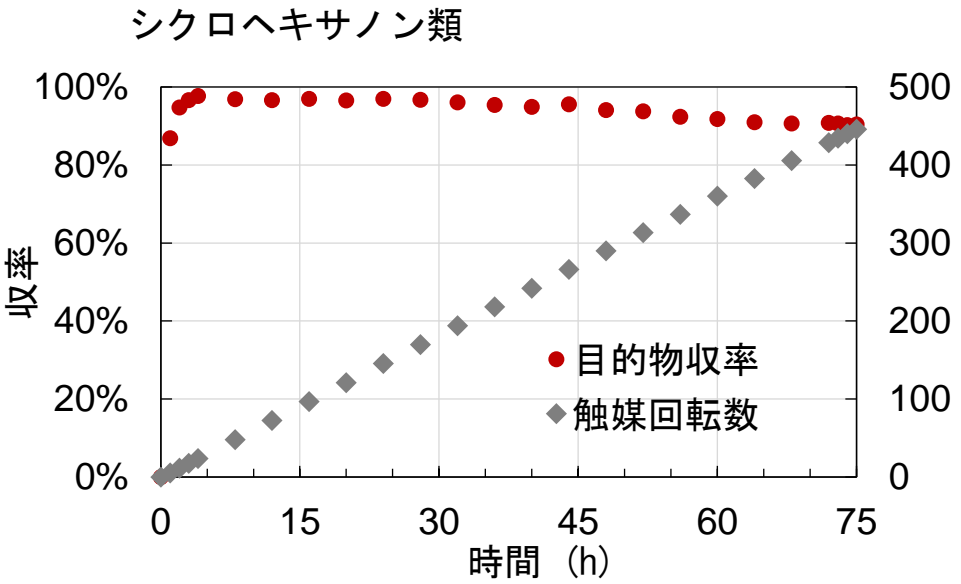
SynfactとOPR&Dに Highlightされる

例：アリールアミンへの変換反応



バッチ法ではラセミ化が進行

- 【反応条件】
- ・カラム：Φ10 x 100 mm
 - ・総流量：0.40 mL/min
- 【反応成績】



収量 41.9 g (72 h)
 収率 95% (96% ee)
 TOF = 5.9 h⁻¹
 STY = 74.1 g L⁻¹ h⁻¹

N-アリールアミノ酸エステルの立体保持型での連続合成を達成
 90%超の収率で72時間以上の連続運転が可能

医薬中間体などの生産に応用

3. 研究開発成果 (1)研究開発目標の達成度及び研究開発成果の意義
(2)成果の最終目標の達成可能性

◆研究開発項目毎の目標と達成状況

◆成果の最終目標の達成可能性

●研究開発項目①－Ⅱ 高効率反応器モジュールの開発

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

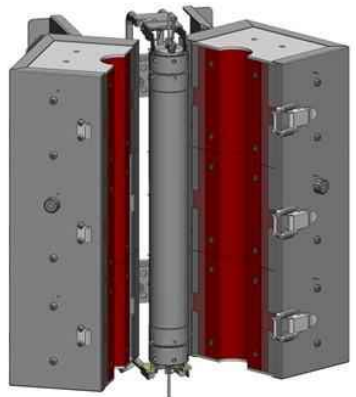
「○」は100%、「◎」は120%程度達成。

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

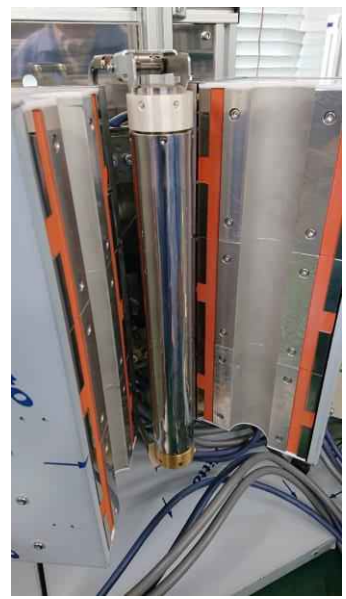
3. 研究開発成果 (1) 研究開発目標の達成度及び研究開発成果の意義

◆各個別テーマの成果と意義

●研究開発項目①ーⅡ 高効率反応器モジュールの開発



恒温槽外観イメージ

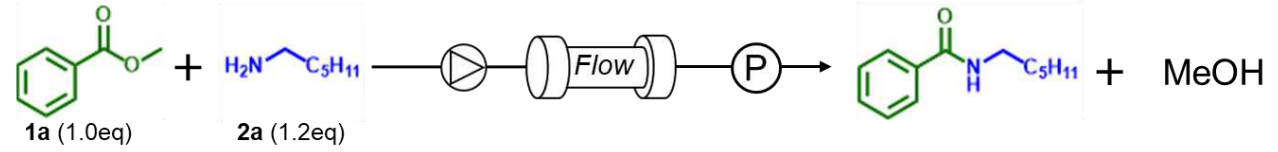


反応器写真 (Φ37 mm x 300 mm)

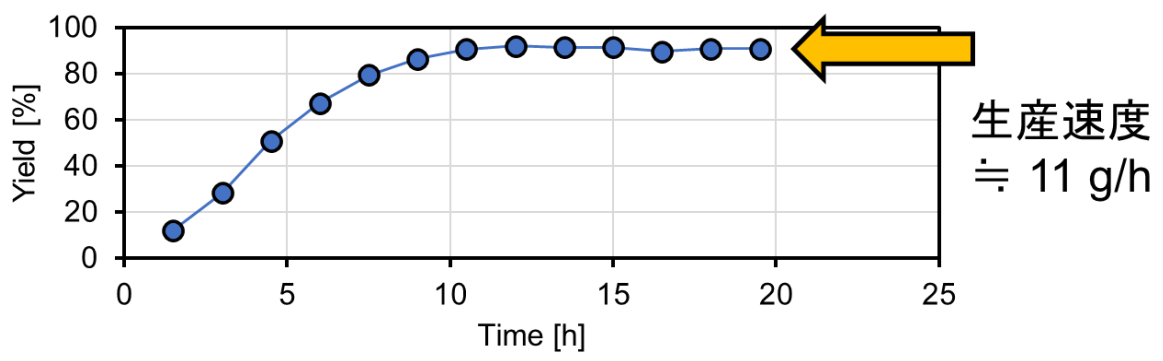
<一相系反応器モジュールの開発>

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

<実反応例：ジルコニウム触媒を用いた直接アミド化反応>



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



3. 研究開発成果 (1) 研究開発目標の達成度及び研究開発成果の意義

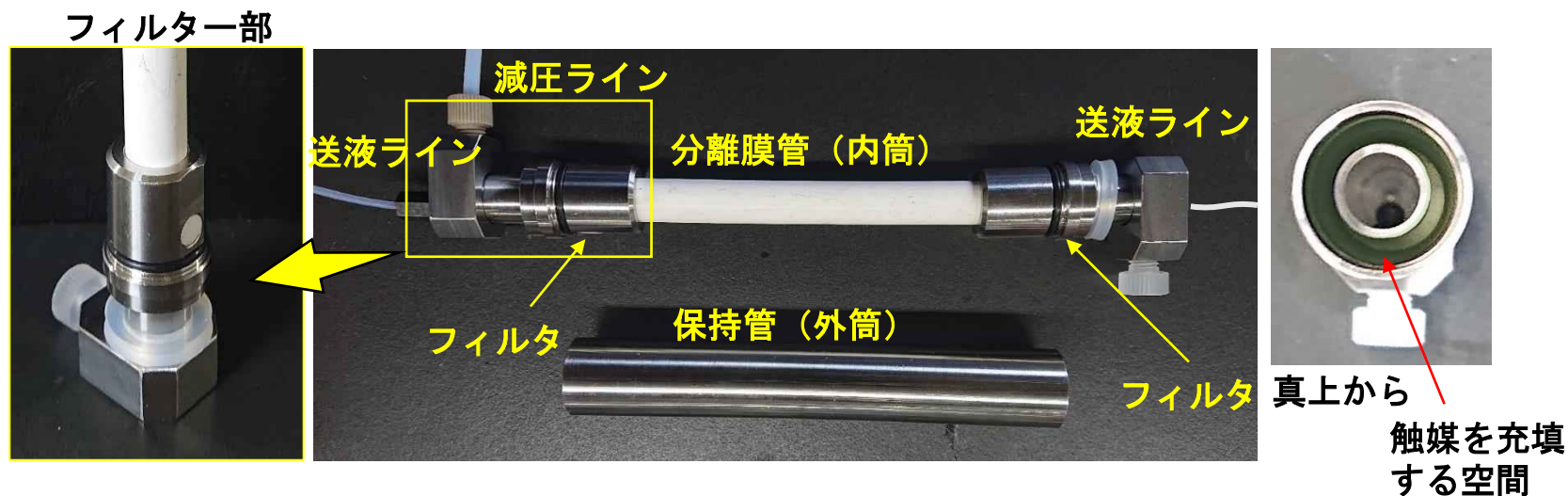
◆各個別テーマの成果と意義

●研究開発項目①－Ⅱ 高効率反応器モジュールの開発

＜反応分離用ゼオライト膜の開発＞

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

＜ゼオライト膜を用いた反応分離用フロー反応器の設計＞



SUS管での試運転では漏れなく送液可能。

少量生産用反応分離モジュールの製作を行い、実反応により実証予定。

3. 研究開発成果 (1)研究開発目標の達成度及び研究開発成果の意義
 (2)成果の最終目標の達成可能性

◆研究開発項目毎の目標と達成状況

◆成果の最終目標の達成可能性

●研究開発項目②「連続分離精製技術の開発」

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

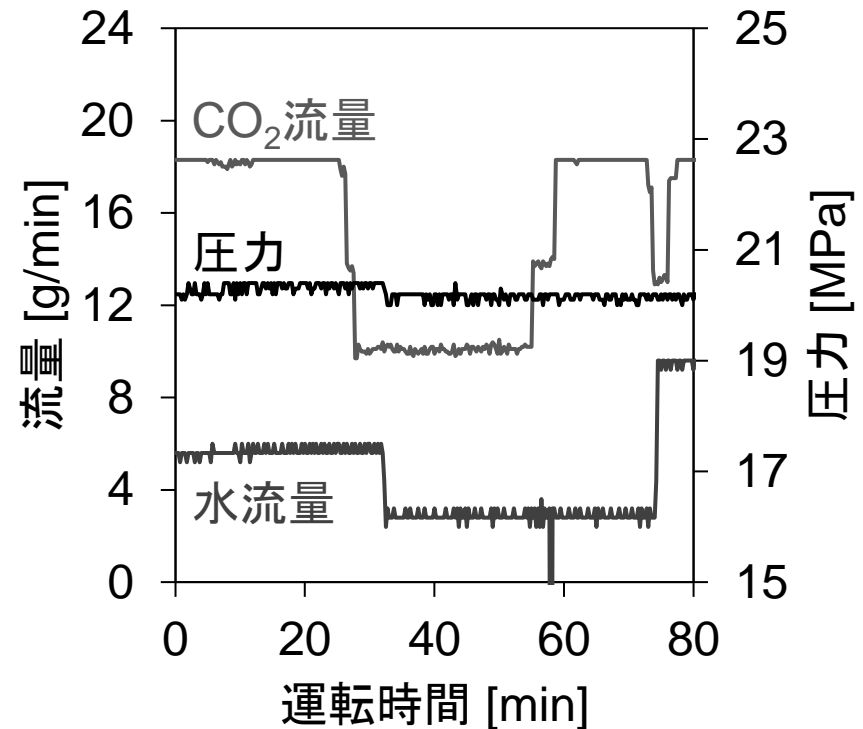
「○」は100%、「◎」は120%程度達成。

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

◆ 各個別テーマの成果と意義

● 研究開発項目② 「連続分離精製技術の開発」

高圧液体CO₂による連続抽出・分離のための小型装置の設計試作



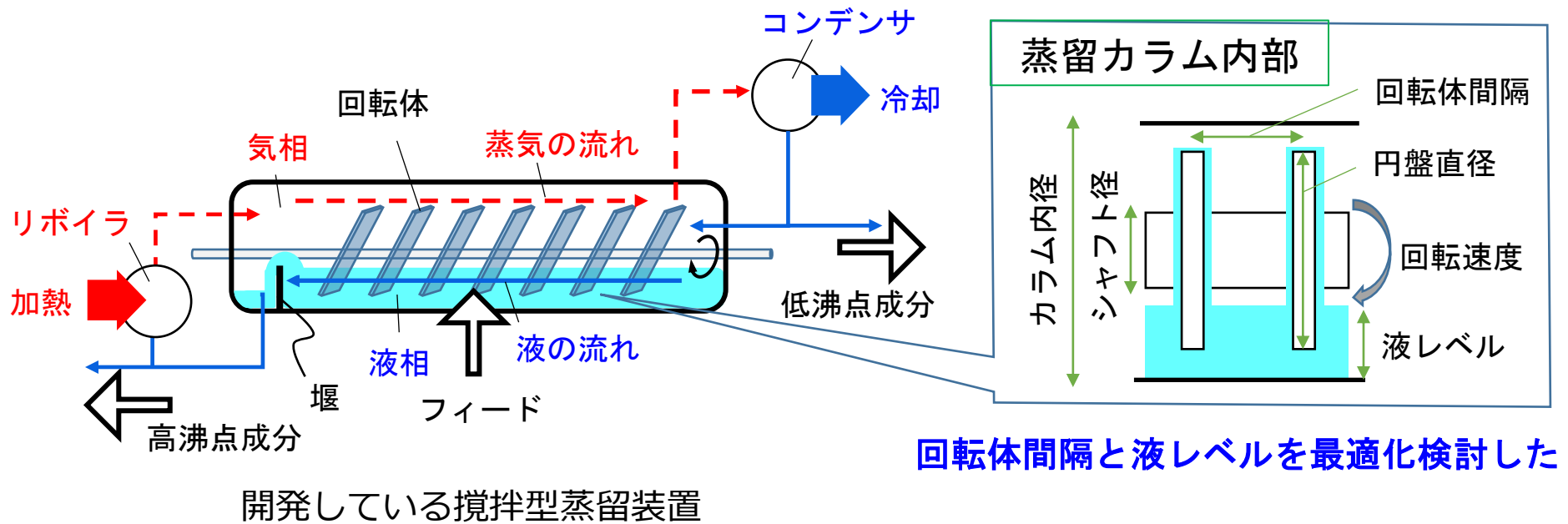
- ・ 小型装置を試作。水 3-10 g/min, CO₂ 10-20 g/minでの安定運転確認
- ・ 0.9 g/hで目的化合物を連続的にCO₂側へ抽出・分離に成功

3. 研究開発成果 (1) 研究開発目標の達成度及び研究開発成果の意義

◆各個別テーマの成果と意義

●研究開発項目②「連続分離精製技術の開発」

小型の攪拌型蒸留装置の開発



・本装置による連続蒸留に成功

◆プロジェクトとしての達成状況と成果の意義

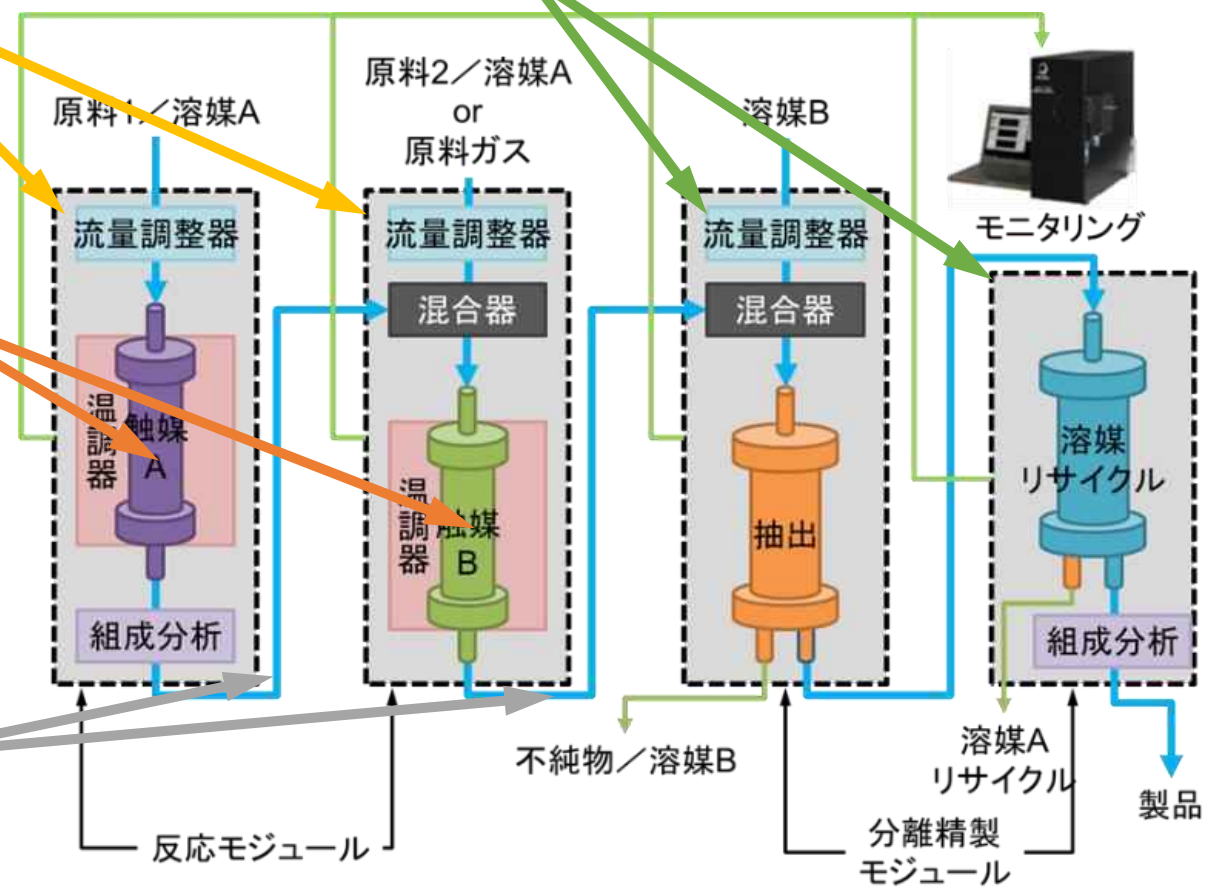
3種の反応器モジュールの設計を完了

3種の分離精製モジュールの設計を完了

各種モジュールのスケールアップ

収率80%以上で70時間以上連続運転可能な基幹5反応・触媒を16種開発

反応と反応、反応と分離精製の連結を一部検討開始



連続精密生産プロセス（オンデマンド型プロセス）の
基盤技術の一括提供が可能

3. 研究開発成果 (3) 成果の普及

◆ 成果の普及

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

(2021年7月末現在)

外国出願の方針：

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

3. 研究開発成果 (4) 知的財産権等の確保に向けた取組

◆ 知的財産権の確保に向けた取組

	本PJ参加者間	対PJ非参加者
フォアグラウンドIP	<p>対本PJ研究開発活動： 原則権利行使しない <u>合理的な理由がある場合にはこの限りでない</u></p>	
	<p>対事業化：原則実施許諾する ・“事業化を妨げない条件”の規定＝事業化を優先するPJ方針 ・合理的な理由がある場合には実施許諾を拒否することができる</p>	
バックグラウンドIP	<p>対本PJ研究開発活動： 原則権利行使しない <u>合理的な理由がある場合にはこの限りでない</u></p>	
	<p>対事業化：原則実施許諾する ・条件の規定なし＝当事者間の協議 ・合理的な理由がある場合には実施許諾を拒否することができる</p>	

目次

3. 研究開発成果

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

4. 成果の実用化・事業化に向けた取組及び見通し

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

◆本プロジェクトにおける「実用化」の考え方

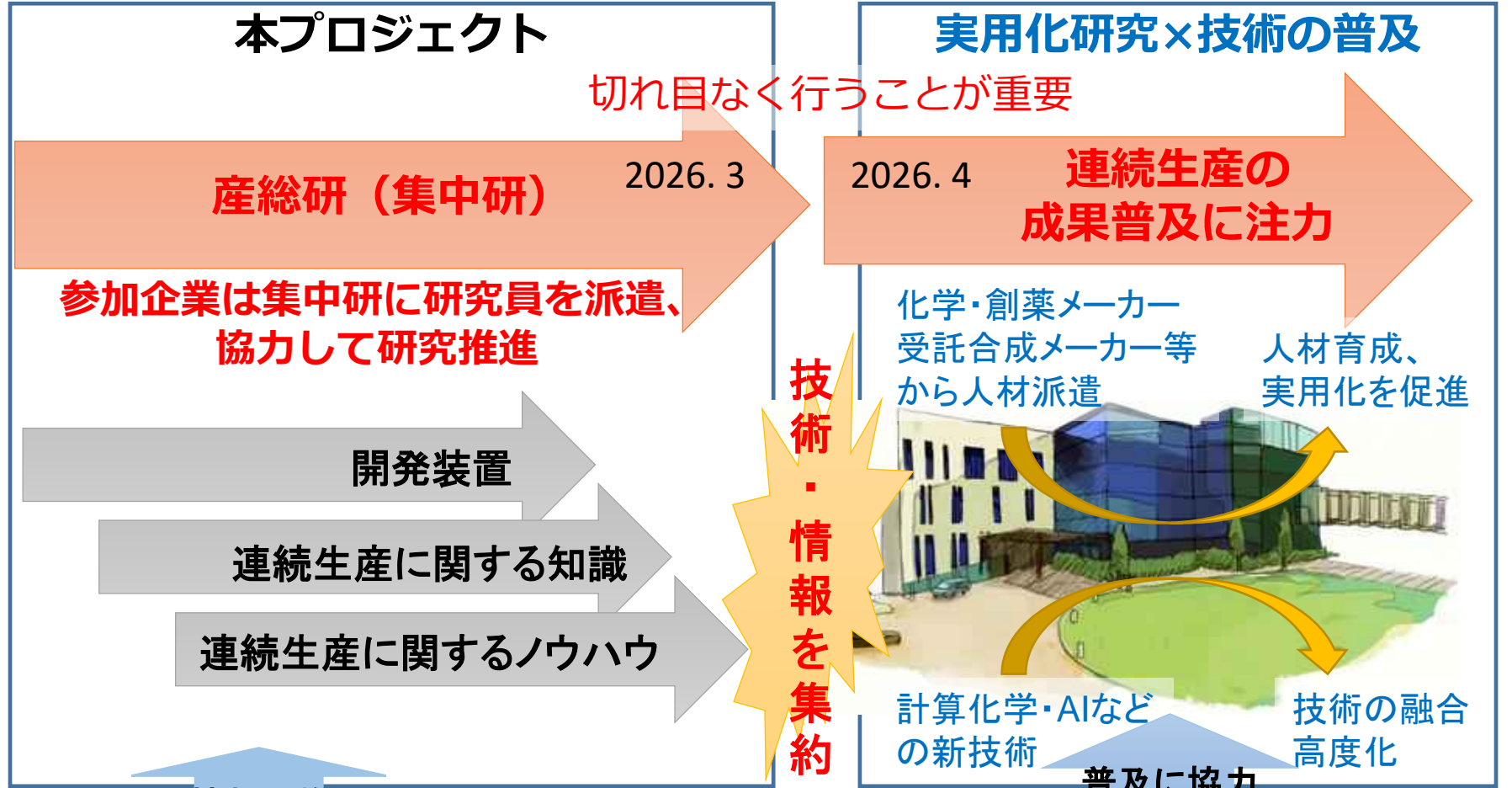
- プロジェクトにおける「実用化」については以下のように考える。

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

4. 成果の実用化・事業化に向けた取組及び見通し (1) 成果の実用化に向けた戦略

◆ 実用化に向けた戦略

◆ 実用化に向けた具体的取組



フロー精密合成コンソーシアム (FlowST)

「フロー科学技術・連続生産技術」のより一層の向上と普及を促進

参画企業113社 (2021年7月1日現在)

4. 成果の実用化・事業化に向けた取組及び見通し (2) 成果の実用化に向けた具体的取組

◆ 成果の実用化の見通し

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

◆ 波及効果

連続精密生産プロセス技術の普及
⇒ 中国・インド等の受託製造
から国内製造へ

- ・ 機能性化学品の国内安定供給
- ・ 国内経済活動の活性化
- ・ 国内市場確保

