

「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術 の開発」

事業原簿【公開】

担当部

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

目次

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

(添付資料)

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

概要

		最終更新日	2021年 8月 11日
プロジェクト名	機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発		プロジェクト番号 P19004
担当推進部/ PMまたは 担当者	材料・ナノテクノロジー部 PM 氏名 伊藤 真治 2019年6月-2020年4月 PM 氏名 関野 雅史 2020年5月-現在 (2019年4月-2020年4月はサブPM) サブPM氏名 久保 公弘 2020年4月-現在		
0. 事業の概要	<p>2015年12月フランス・パリにて開催された国連気候変動枠組条約第21回締約国会議(COP21)において採択されたパリ協定では、世界共通の長期目標として気温上昇を産業革命前から2°C未満に抑えることが謳われているが、そのためには、世界全体で抜本的な排出削減を実現するイノベーションの創出が不可欠である。我が国においても、2016年4月、総合科学技術・イノベーション会議において、「エネルギー・環境イノベーション戦略(NESTI2050)」が策定され、温室効果ガスの抜本的削減を実現する革新技術の研究開発を強化する方向が打ち出されている。この戦略の省エネルギー分野においては、創エネルギー技術によって生み出されたエネルギーを社会の様々な局面に利用していく過程で、エネルギーロスを縮小する省エネルギー技術を開発するとし、その解決手段として「革新的生産プロセス」を重点的に開発すべき技術課題として挙げ、省エネ及びCO2排出削減を実現していくことが謳われている。</p> <p>本プロジェクトは、今後成長が期待される機能性化学品(高付加価値、多品種少量生産)の分野において、これまで行われてきたエネルギー多消費で多くの共生成物を排出するバッチ法を、日本が強みを有する不均一系触媒の技術を用いて、省エネで効率的なフロー法に置き換えるための研究開発を国内トップレベルの実施主体による産学連携研究体制で進め、従来と異なる生産プロセス・イノベーションを創出するものである。これにより、生産プロセスの大幅な省エネルギー化、及びCO2排出量削減と経済性向上を実現する。</p>		
1. 事業の位置付け・必要性について	<p>本事業は、2020年1月21日に内閣府の統合イノベーション戦略推進会議により決定された「革新的環境イノベーション戦略」のイノベーション・アクションプラン「Ⅲ. 産業 8. カーボンリサイクル技術によるCO2の原燃料化など」の「⑩ 製造技術革新・炭素再資源化による機能性化学品製造の実現」において「【目標】 2025年までに、機能性化学品の製造法の主流であるバッチ法*1を革新し、フロー法による連続精密生産技術*2を確立することで、機能性化学品の製造方法の大幅な省エネルギー化とコスト低減の実現を目指す。(*1 バッチ法: 1つの反応ごとに原料を入れて、その都度加熱・冷却して反応物を得る工程を独立して行う合成法、*2 フロー法による連続精密生産技術: 原料を連続して供給し、複数の反応を連続させ一連の工程で行う)」として位置づけられている。また、この中で「【技術開発】 連続精密生産に必要な、副生物のできない新規触媒の開発、省エネ型の膜分離プロセス、溶媒リサイクル等の要素技術開発を進め、省エネルギーで廃棄物発生量の少ないプロセス技術確立する。」「(実施体制) フロー法による連続精密生産技術に用いられる触媒開発は、大学、研究機関、化学メーカーが連携するナショナルプロジェクトで引き続き実施する。」と記載されている。</p> <p>現在、機能性化学品の生産の主流はバッチ法であり、1反応工程毎に分離・精製を行うなど効率が悪く、製造に多大なエネルギーを要し、大量の廃棄物を排出するなどの課題がある。これに対し、連続フロー法による機能性化学品の製造では、1反応工程毎の分離・精製を必要としないなど、エネルギー、廃棄物量の大幅削減が可能な高効率プロセスである。</p> <p>バッチ法の課題を解決するために連続フロー法の技術開発が進められている。海外の開発状況は、欧米を中心に連続フロー法を機能性化学品製造における革新的製造技術の一つとして研究開発が進められている。しかしながら、触媒、反応器、制御機器等の開発は行われているものの、不均一系触媒による連続フロー法(連続フロー法モジュールの組合せによる合成法)の開発には至っていない。日本では、東京大学の小林修教授を中心に連続フロー法に関連する触媒技術が蓄積され、論文引用数がトップクラス(不均一触媒による有機合成)であり、医薬原体(ロリプラム)を連続フロー法により連続精密合成することに成功し、Nature誌にも掲載され、世界的にも注目される技術が開発されている。本事業は、我が国の省エネルギー化、産業競争力強化を実現する社会的な必要性が高い事業である。</p>		
2. 研究開発マネジメントについて	<p>本事業のアウトプット目標は以下の通りである。</p> <p>モジュールを組み替えることで種々の機能性化学品の生産に対応可能なオンデマンド型連続生産プロセスを構築するため、少生産量市場向け装置(生産性: 数g/h程度)を開発する。また、中生産量市場向け装置(生産性: 数kg/h)へのシームレスなスケールアップに必要な要素技術を抽出・整理する。なお、少生産量市場向け装置については、異なる用途の機能性化学品の中からいくつかをターゲット化合物として設定し、モジュールが連結された、それらの連続精密生産プロセスを構築(連続化)する。</p> <p>また、本事業の各研究開発項目における中間目標及び最終目標を以下に記載する。</p>		
事業の目標	<p>本事業のアウトプット目標は以下の通りである。</p> <p>モジュールを組み替えることで種々の機能性化学品の生産に対応可能なオンデマンド型連続生産プロセスを構築するため、少生産量市場向け装置(生産性: 数g/h程度)を開発する。また、中生産量市場向け装置(生産性: 数kg/h)へのシームレスなスケールアップに必要な要素技術を抽出・整理する。なお、少生産量市場向け装置については、異なる用途の機能性化学品の中からいくつかをターゲット化合物として設定し、モジュールが連結された、それらの連続精密生産プロセスを構築(連続化)する。</p> <p>また、本事業の各研究開発項目における中間目標及び最終目標を以下に記載する。</p>		

研究開発項目①「高効率反応技術の開発」

I. 反応・新触媒の開発

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

【中間目標（2021年度末）】

- ・ 収率80%以上の反応を20種以上開発する。
- ・ 70時間以上連続運転可能な不均一系触媒を10種以上開発する。

【中間目標（2023年度末）】

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

【最終目標（2025年度）】

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

II. 高効率反応器モジュールの開発

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

【中間目標（2021年度末）】

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

【中間目標（2023年度末）】

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

【最終目標（2025年度末）】

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

研究開発項目②「連続分離精製技術の開発」

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

【中間目標（2021年度末）】

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

【中間目標（2023年度末）】

- ・ 少生産量市場向け各種分離精製モジュールを試作し、機能を確認する。

【最終目標（2025年度末）】

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

情勢変化への対応	<p>新型コロナ感染拡大に伴い、以下の対応を行った。</p> <p>(1) 輸入品の納入遅れを、予算執行の繰り越しで対応。</p> <p>(2) 技術推進委員会をフルオンラインで開催。</p> <p>(3) 各種検査において、必要に応じて対面から書面検査に変更。</p> <p>(4) 実施者とのコミュニケーションでのオンライン活用。</p> <p>(5) 毎月の新型コロナによる影響を実施者から NEDO に報告するように予算執行管理表の様式を変更。実施者は、計画通りに研究開発を進めるため、以下の対応をしている（対応例）。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実験者を優先した出勤体制により、計画的に実験が進むようにしている。 ・研究開発に関する詳細なディスカッションをオンラインで、遅れずに行っている。 ・プロジェクトに係る荷受け、組み立て作業等の業務は感染対策を行いながら遅れの無いように出社を調整し対応。装置運用は集中研へ遅れの無い最低限の期間、出向し対応。 <p>結果として遅れを少なくしながら、当初の計画通り進むように対応している。</p>	
	事前評価	<p>・平成 30 年度（2018 年度）事前評価結果</p> <p>案件名「省エネ型化学品製造プロセス技術の開発事業」（添付資料②）</p>
	中間評価	<p>・2021 年度 中間評価実施（2021 年 9 月 14 日）</p> <p>・2023 年度 中間評価実施</p>
	事後評価	<p>・2026 年度 事後評価実施</p>
3. 研究開発成果について	<p>本事業で研究開発を進める 2 つの研究開発項目について、現時点では以下の成果を得た。</p> <p>研究開発項目①「高効率反応技術の開発」</p> <ul style="list-style-type: none"> ・基幹 5 反応『酸・塩基触媒を用いる炭素-炭素結合生成反応』、『酸化反応』、『水素化反応』、『エステル化・アミド化反応』、『クロスカップリング反応』の反応ごとに、反応・触媒開発を系統的に行い、収率 80%以上の反応を 21 種、うち 70 時間以上の連続運転が可能な不均一系触媒を 16 種開発した。 ・連続精密生産プロセスに適した各種反応器モジュールの開発に取り組み、少生産量市場向け反応器モジュール（一相系反应用、二相系反应用、反応分離用）3 種の設計を当初の計画通りに実施し、さらに一相系反応器の試作も行った。 <p>研究開発項目②「連続分離精製技術の開発」</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ターゲット化合物の分離精製過程における使用に適合する技術（連続抽出技術、連続濃縮分離技術、溶剤・ガス類の連続再生技術）の開発と、これら技術を単独または複合化した各種分離精製モジュールの開発に取り組み、少生産量市場向け各種分離精製モジュールの設計を当初の計画通りに実施し、さらに一部の分離器の試作も行った。 	
	研究発表・講演	60 件
	論文	35 件
	特許（国内）	9 件
4. 成果の実用化に向けた取組及び見通しについて	<p>産業技術総合研究所の中に集中研（東京理化学工業株式会社、東和薬品株式会社、富士フィルム株式会社、クミアイ化学工業株式会社、田辺三菱製薬株式会社、三井化学株式会社が参画）を設置し、連続精密生産にかかわる技術やノウハウの蓄積を図る。プロジェクト終了後、集中研のプラットフォーム化及びプラットフォームを拠点とした技術の普及を行う。</p> <p>また、本プロジェクトで開発された技術の一部を導入した少生産量市場向け反応器モジュールの試作品等を可能な限り早期に提供開始し、多段階にわたる機能性化学品の生産のうち、フロー化が容易な部分から実生産へ移行を促進する。</p>	
5. 基本計画に関する事項	作成時期	2019 年 2 月制定
	変更履歴	2021 年 2 月、プロジェクトマネージャー変更及び西暦表記に統一する変更に伴う改訂。

プロジェクト用語説明集（五十音順）

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

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

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

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

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

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

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

1. 事業の位置付け・必要性について

1.1 事業の背景・目的・位置づけ

1.1.1 事業の背景

2015年12月フランス・パリにて開催された国連気候変動枠組条約第21回締約国会議(COP21)において採択されたパリ協定では、世界共通の長期目標として気温上昇を産業革命前から2℃未満に抑えることが謳われているが、そのためには、世界全体で抜本的な排出削減を実現するイノベーションの創出が不可欠である。我が国においても、2016年4月、総合科学技術・イノベーション会議において、「エネルギー・環境イノベーション戦略(NESTI2050)」が策定され、温室効果ガスの抜本的削減を実現する革新技術の研究開発を強化する方向が打ち出されている。この戦略の省エネルギー分野においては、創エネルギー技術によって生み出されたエネルギーを社会の様々な局面に利用していく過程で、エネルギーロスを縮小する省エネルギー技術を開発するとし、その解決手段として「革新的生産プロセス」を重点的に開発すべき技術課題として挙げ、省エネ及びCO2排出削減を実現していくことが謳われている。

本プロジェクトは、今後成長が期待される機能性化学品(高付加価値、多品種少量生産)の分野において、これまで行われてきたエネルギー多消費で多くの共生成物を排出するバッチ法を、日本が強みを有する不均一系触媒の技術を用いて、省エネで効率的な連結フロー法に置き換えるための研究開発を国内トップレベルの実施主体による産学連携研究体制で進め、従来と異なる生産プロセス・イノベーションを創出するものである。これにより、生産プロセスの大幅な省エネルギー化、及びCO2排出量削減と経済性向上を実現でき、上記課題に資することが期待される。

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

表 1.1.1-1 機能性化学品関連の市場

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

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

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

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

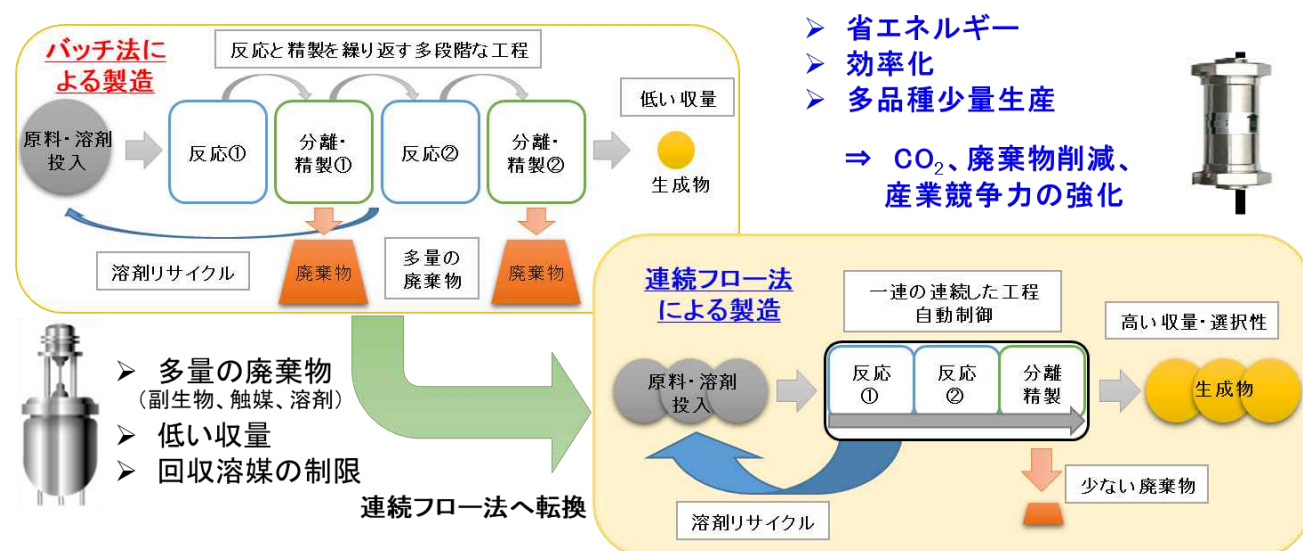


図 1.1.1-1 バッチ法と連続フロー法の比較

1.1.2 事業の目的

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

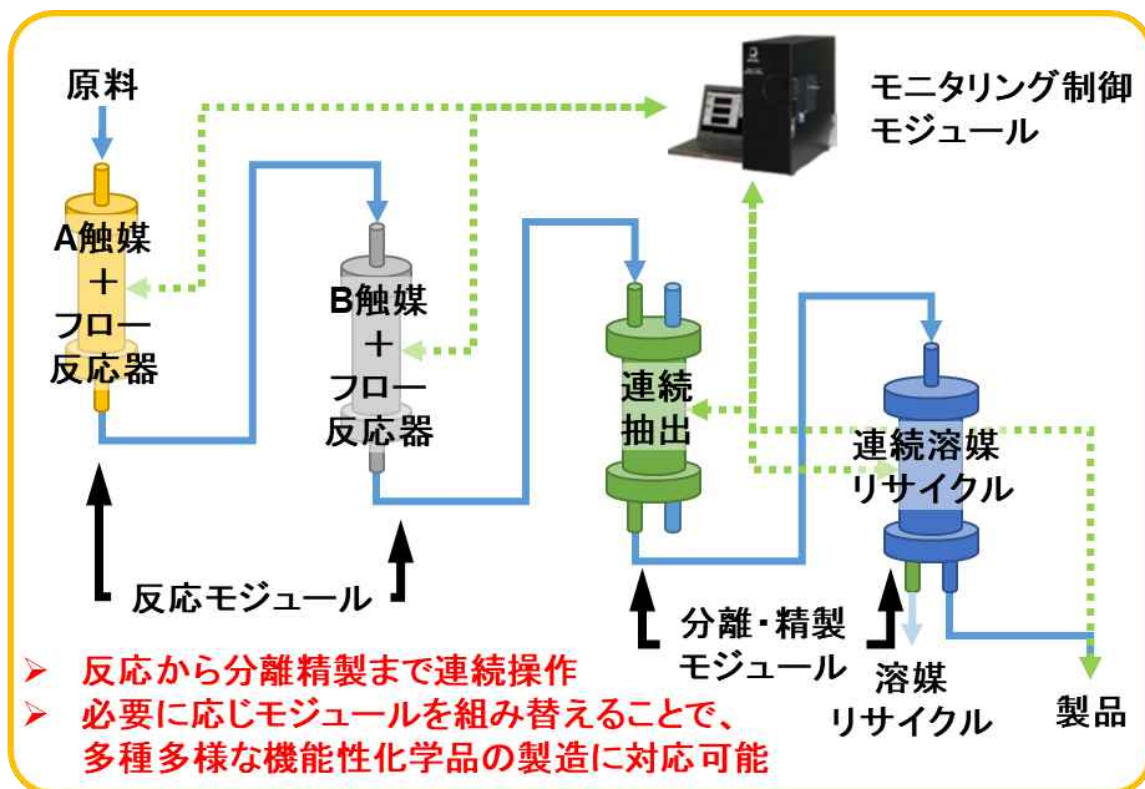


図 1.1.2-1 連続精密生産プロセス（連続フロー法）のイメージ

1.1.3 事業の位置づけ

1.1.3-1 経済産業政策上の位置づけ

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

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

1.1.3-2 技術戦略上の位置付け

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

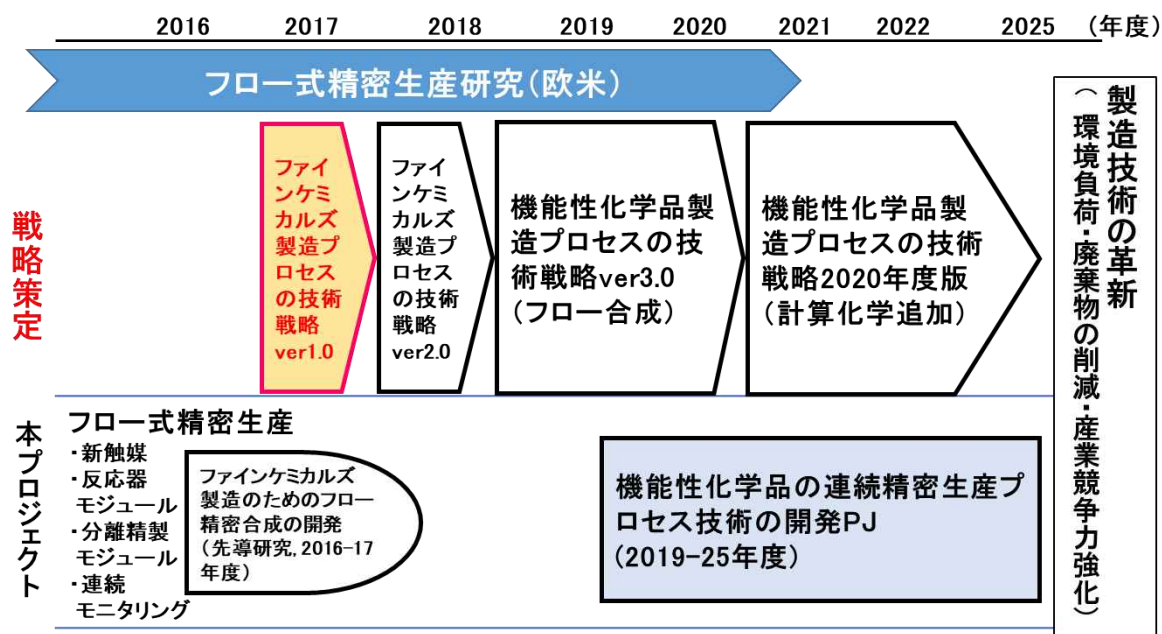


図 1.1.3-1 技術戦略上の位置付け

1.1.3-3 他事業との比較

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

上記事業とは、対象、及び手法が異なる。

表 1.1.3-1 他事業との比較

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

* 出発原料を連続的に投入し、生成物を他端から連続的に得る生産手法

1.2 NEDO の関与の必要性・制度への適合性

1.2.1 NEDO が関与することの意義

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

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

1.2.2 実施の効果（費用対効果）

1.2.2-1 事業費

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

表 1.2.2-1 事業費の推移

（億円）

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

*確定減 0.02 を含む

カッコ表示は予定額

1.2.2-2 実施の効果

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

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

（技術適用なしの場合の CO2 排出量）

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

【廃棄物削減効果】

144 万トン/年（2030 年）、289 万トン/年（2050 年）

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

【獲得市場規模】

1.6 兆円（2015 年）⇒3.6 兆円（2030 年）

* 機能性化学品分野、国内メーカーシェア 10%想定

2. 研究開発マネジメントについて

2.1 事業の目標

本事業のアウトプット目標は以下の通りである。

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

また、本事業の各研究開発項目における中間目標及び最終目標を以下に記載する。

研究開発項目①「高効率反応技術の開発」

I. 反応・新触媒の開発

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

【中間目標（2021年度末）】

- ・ 収率80%以上の反応を20種以上開発する。
- ・ 70時間以上連続運転可能な不均一系触媒を10種以上開発する。

【中間目標（2023年度末）】

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

【最終目標（2025年度）】

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

II. 高効率反応器モジュールの開発

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

【中間目標（2021年度末）】

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

【中間目標（2023年度末）】

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

【最終目標（2025年度末）】

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

研究開発項目②「連続分離精製技術の開発」

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

【中間目標（2021 年度末）】

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

【中間目標（2023 年度末）】

- ・ 少生産量市場向け各種分離精製モジュールを試作し、機能を確認する。

【最終目標（2025 年度末）】

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

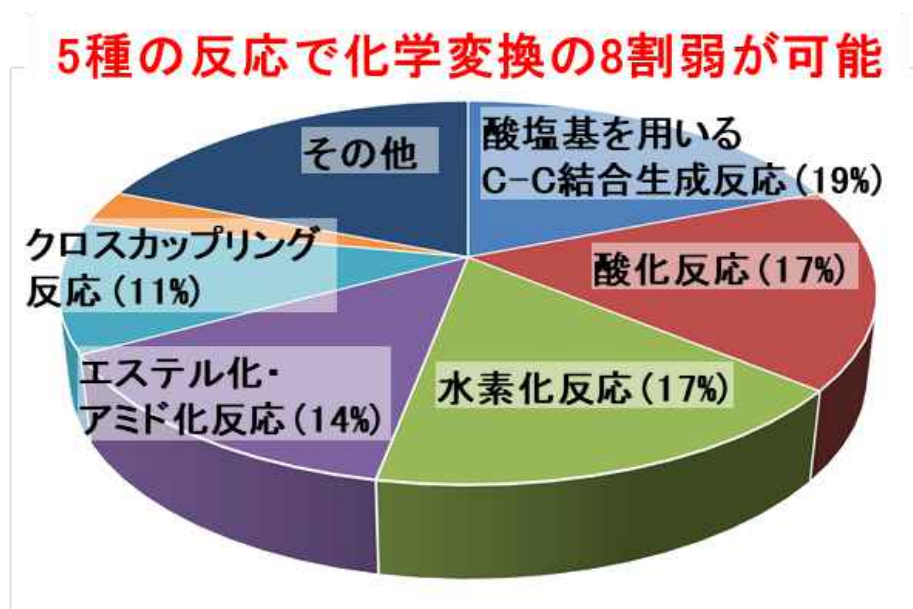
目標の設定の考え方は以下の通りである。

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

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

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

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



出所:FlowST 提供資料

図 2.1-1 基幹 5 反応

2.2 事業の内容

2.2.1 研究開発の内容

研究開発項目①と②の内容を以下に示す。

研究開発項目①「高効率反応技術の開発」

I. 反応・新触媒の開発

(1) 連続生産に適した反応の開発

多段階反応の後段反応に影響を及ぼさないようにするため、共生成物が生じない（あるいは小分子のみが共生成物となる）付加反応や脱水反応など連続精密生産に適した触媒反応の開発を合理的な指針を設け検討する。

(2) 連続精密生産に適した不均一系触媒の開発

多段階反応の後段反応に影響を及ぼさないようにするため、共生成物が少なく、選択率及び転化率が高い連続精密生産に適した不均一系触媒の開発を行う。

II. 高効率反応器モジュールの開発

(1) 一相系反応器モジュールの開発

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

(2) 二相系反応器モジュールの開発

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

(3) 反応分離用モジュールの開発

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

(4) モニタリング技術の開発

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

(5) スケールアップ検討

中生産量市場向け装置の設計に必要な要素技術を抽出・整理する。

研究開発項目②「連続分離精製技術の開発」

ターゲット化合物の分離精製過程における使用に適合するよう以下の技術開発を行い、これら技術を単独又は複合化した各種分離精製モジュールの開発を行う。

(1) 連続抽出技術の開発

非相溶の液体間で短時間での連続的な物質移動を促進するための混合や流動状態を制御する技術、相制御による均一相と二相分離を利用することで物質移動と分離を連続的に可能とする技術の開発を行うとともに、関連モジュールの開発を行う。

(2) 連続濃縮分離技術の開発

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

(3) 溶媒・ガス類の連続再生技術の開発

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

(4) スケールアップ検討

中生産量市場向け装置の設計に必要な要素技術を抽出・整理する。

2.2.2 研究開発の実施体制

研究開発の実施体制を図 2.2.2-1 に示す。

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

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

プロジェクトリーダーは中部大学の山本尚教授に委嘱している。山本尚教授は、NEDO エネルギー・環境新技術先導プログラム（2017-2018 年）「ファインケミカルズ製造のためのフロー精密合成の開発」において、リーダーとして成果を収めており、本プロジェクトでもプロジェクトリーダーとして効率的かつ効果的に研究開発を推進している。

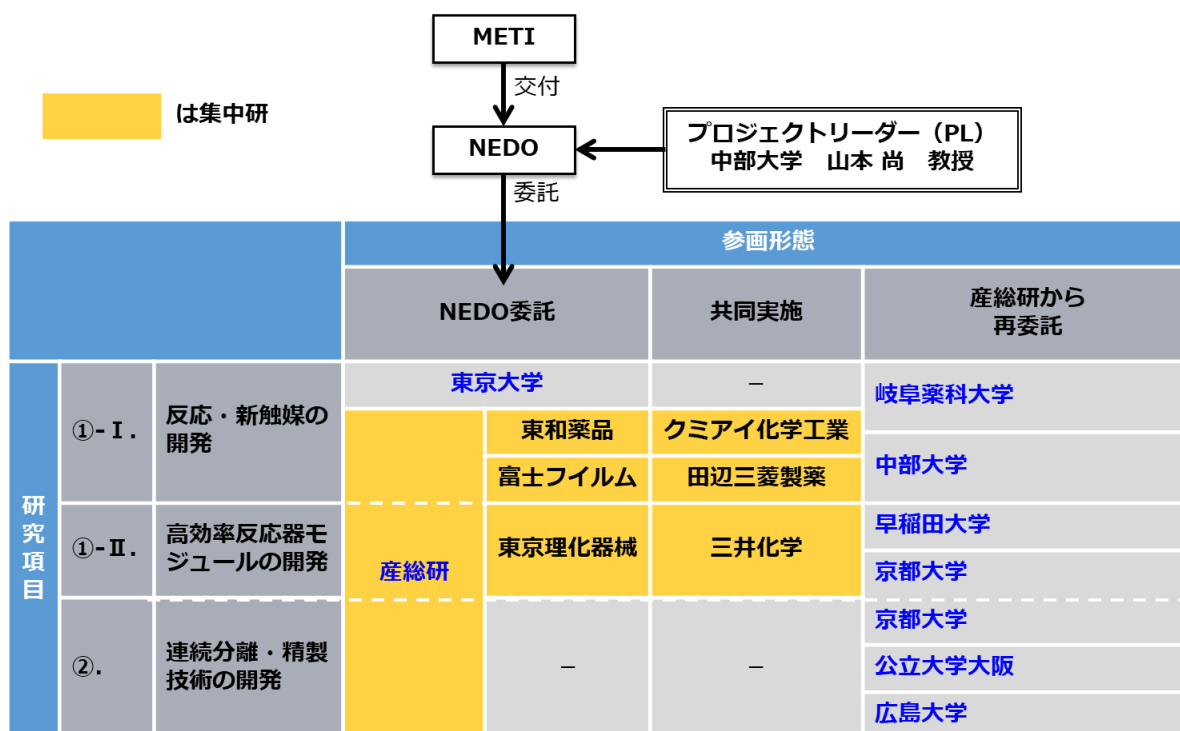


図 2.2.2-1 本事業における研究開発の実施体制

2.2.3 研究開発の進捗管理

研究開発の進捗管理として以下を実施している。

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

年度実績)

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

2.2.4 研究開発成果の実用化に向けたマネジメントの妥当性

2.2.4.1 実用化につなげる戦略

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

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

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

2.2.4.2 知財マネジメント

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

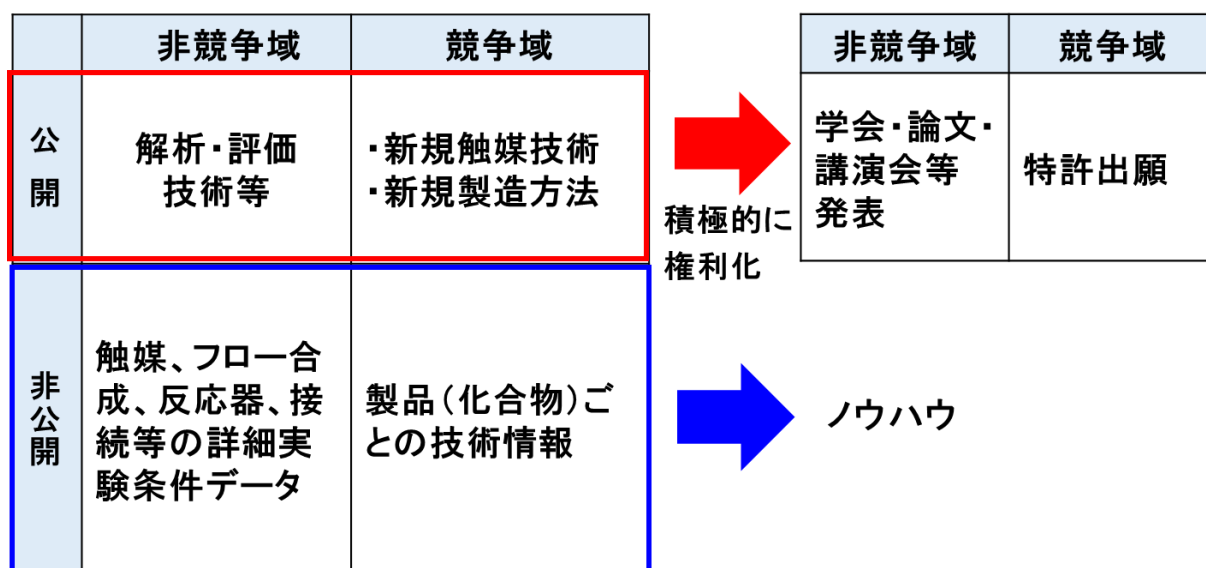


図 2.2.4-1 プロジェクト成果のオープン/クローズ戦略

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

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

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

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

2.3 情勢変化への対応

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

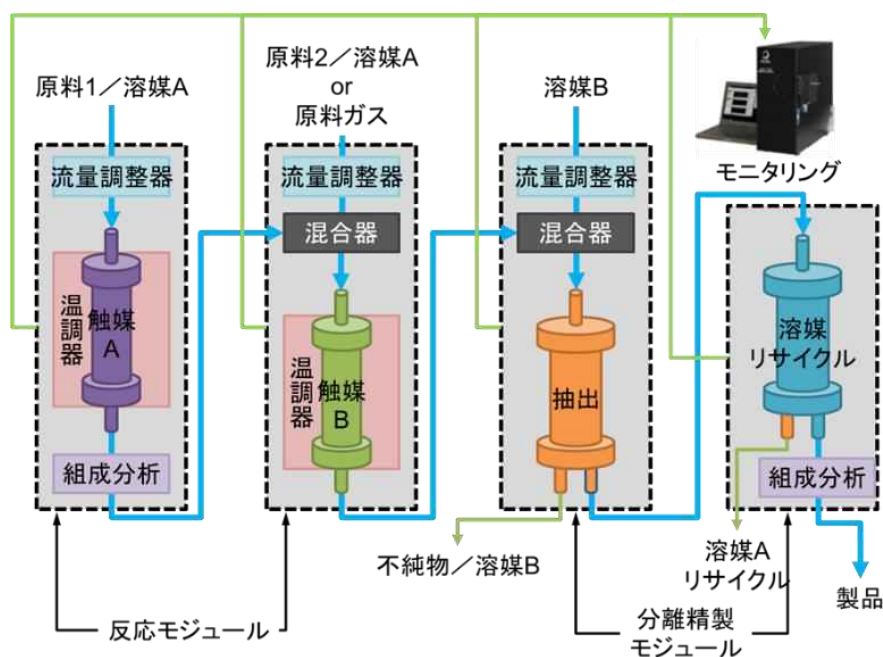
- (1) 輸入品の納入遅れを、予算執行の繰り越しで対応。
- (2) 技術推進委員会をフルオンラインで開催。
- (3) 各種検査において、必要に応じて対面から書面検査に変更。
- (4) 実施者とのコミュニケーションでのオンライン活用。
- (5) 毎月の新型コロナウイルスによる影響を実施者からNEDOに報告するように予算執行管理表の様式を変更。実施者は、計画通りに研究開発を進めるため、以下の対応をしている（対応例）。
 - ・実験者を優先した出勤体制により、計画的に実験が進むようにしている。
 - ・研究開発に関する詳細なディスカッションをオンラインで、遅れずに行っている。
 - ・プロ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

結果として遅れを少なくしながら、当初の計画通り進むように対応している。

3. 研究開発成果について

3.1 事業全体の成果及び達成度

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



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

以下、研究テーマ毎にその成果の詳細を述べる。

3.2 研究テーマ毎の成果

3.2.1 高効率反応技術の開発

3.2.1.1 反応・新触媒の開発

【背景と課題】

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

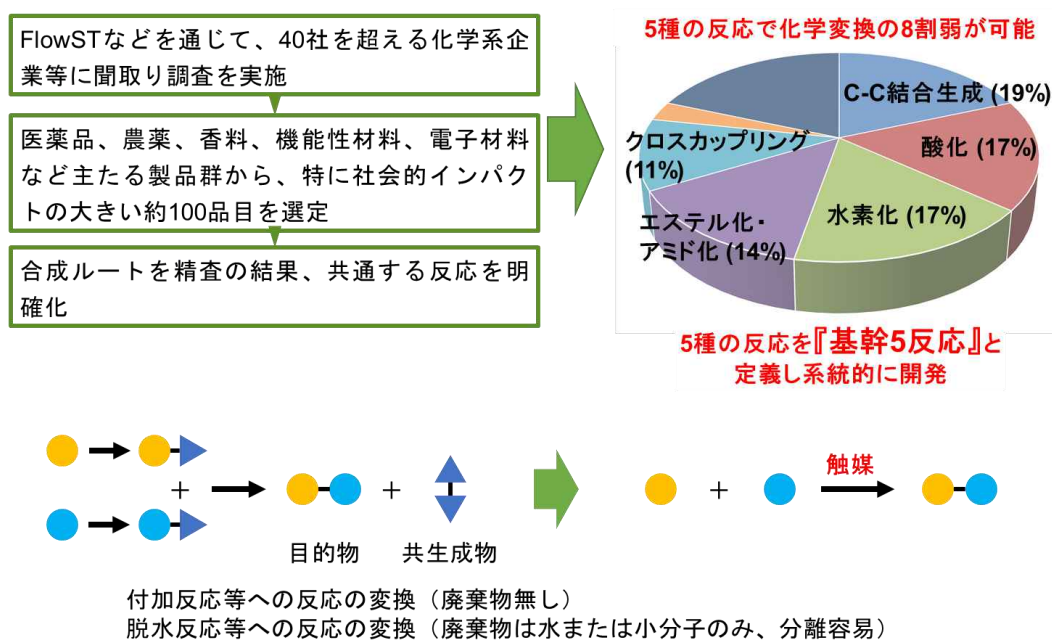


図 3.2.1.1-1 基幹5反応と反応・触媒開発のコンセプト

【中間目標と達成度】

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

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

以上、研究開発項目①-Iにおいて、全ての目標を達成している。

目標	成果	達成度*	最終目標に対する進捗
収率 80%以上の反応を 20 種以上開発する	『酸塩基触媒を用いた炭素—炭素結合生成反応』の「クライゼン縮合反応」など、『酸化反応』の「アルコールからカルボン酸への酸化反応」、「アルケンのエポキシ化反応」など、『エステル化・アミド化反応』の「ニトリルからアミドへの変換反応」など、『クロスカップリング反応』の「アルケニルアリアル合成反応」など 21 種	○	○
70 時間以上連続運転可能な不均一系触媒を 10 種以上開発する	『酸塩基触媒を用いた炭素—炭素結合生成反応』の「フリーデル・クラフツ反応」、「クネベナーゲル反応」、「芳香族アルキル化反応」など、『酸化反応』の「アルコールからアルデヒドへの酸化反応」など、『クロスカップリング反応』の「アリアルアミン合成反応」など 16 種	◎	○

*「○」は 100%、「◎」は 120%程度達成。

【最終目標に対する進捗状況】

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

通り達成できると考える。

(1) 連続生産に適した反応の開発

(2) 連続精密生産に適した不均一系触媒の開発

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

(a) 酸塩基触媒を用いた炭素-炭素結合生成反応

(a-1) フリーデル・クラフツ反応

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

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

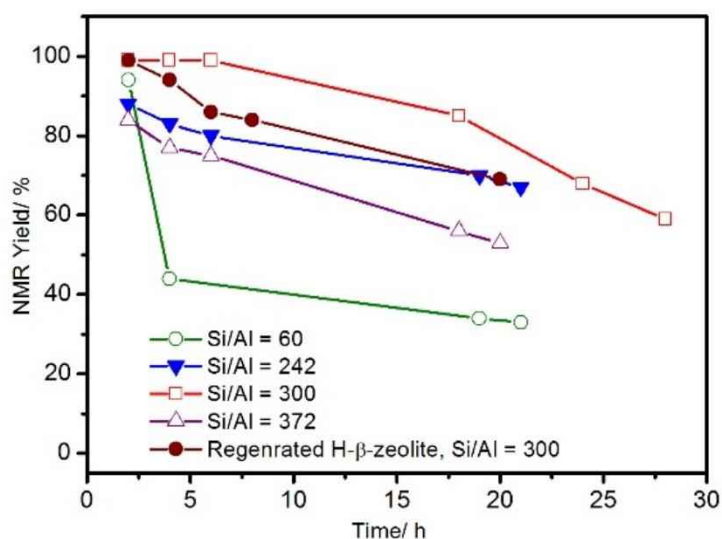
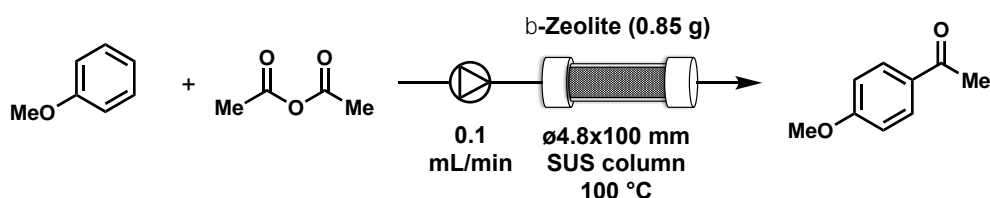


図 3.2.1.1-2 Si/Al 比の異なる β -Zeolite の効果

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

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

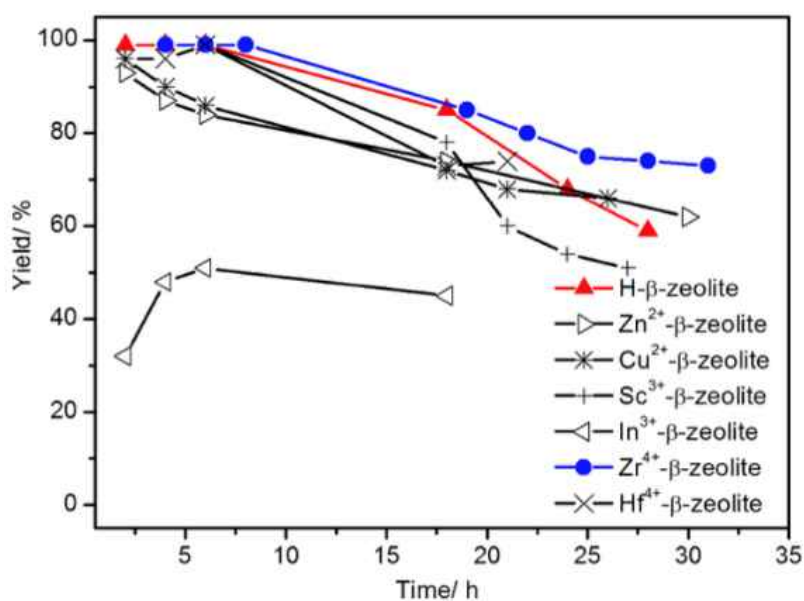


図 3.2.1.1-3 β -Zeolite に対する金属イオン交換の効果

表 3.2.1.1-1 構造体物性と酸量

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

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

表 3.2.1.1-2 回収量と組成変化

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

[a] ICP 発光分析により求めた。



図 3.2.1.1-4 反応液の様子

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

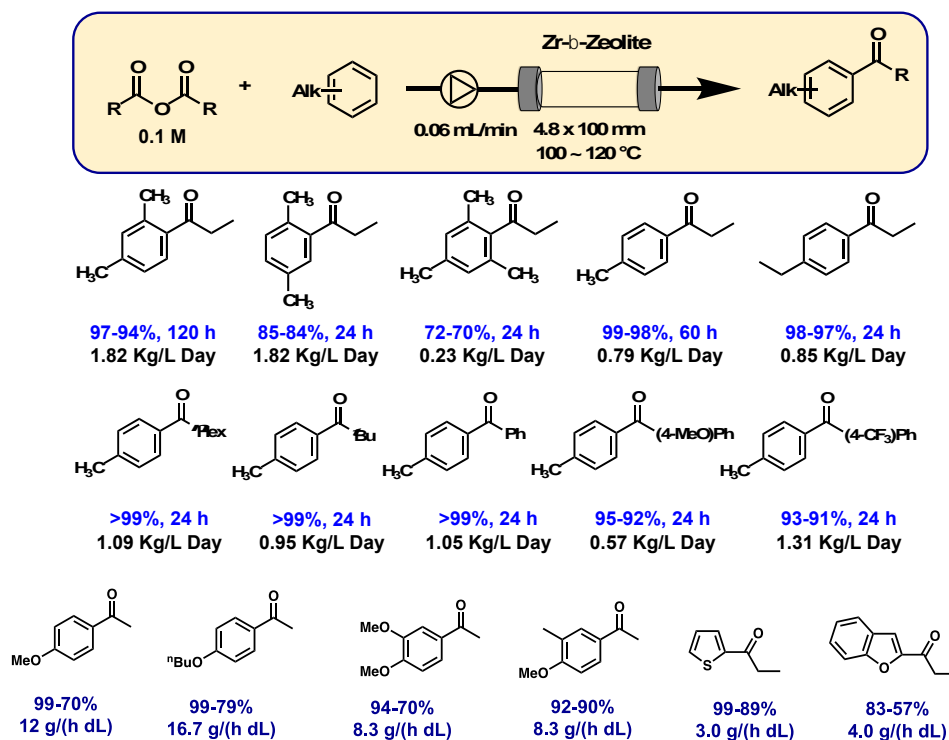


図 3.2.1.1-5 基質展開 (フリーデル・クラフツ アシル化反応)

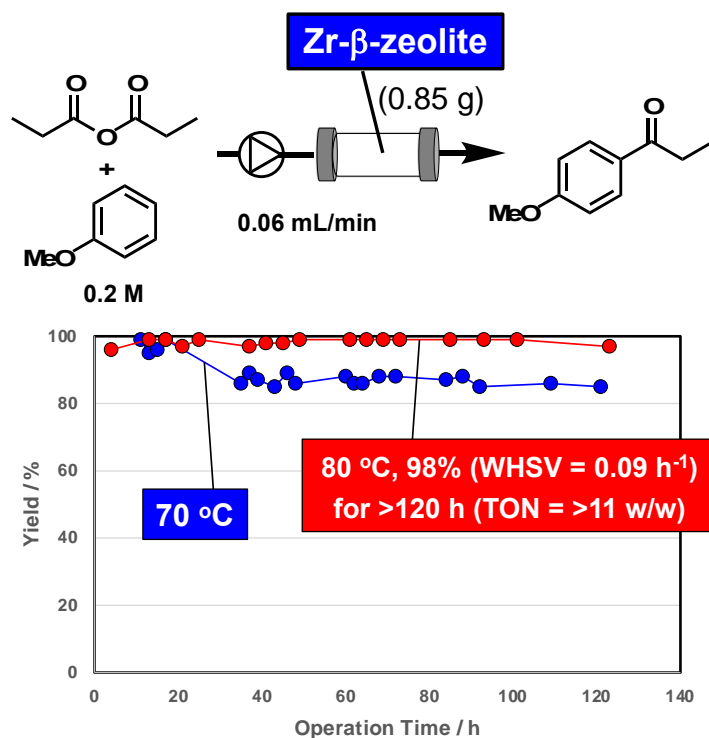


図 3.2.1.1-6 長時間実験結果

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

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

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

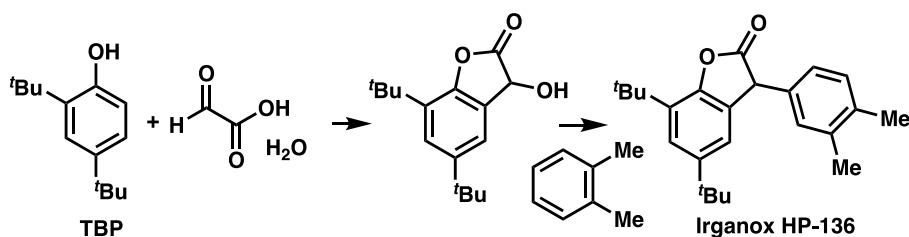
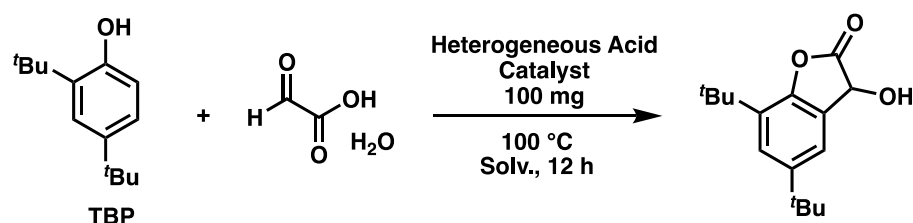


図 3.2.1.1-7 Irganox HP-136 の合成経路

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

表 3.2.1.1-3 不均一系酸触媒の効果、溶媒効果



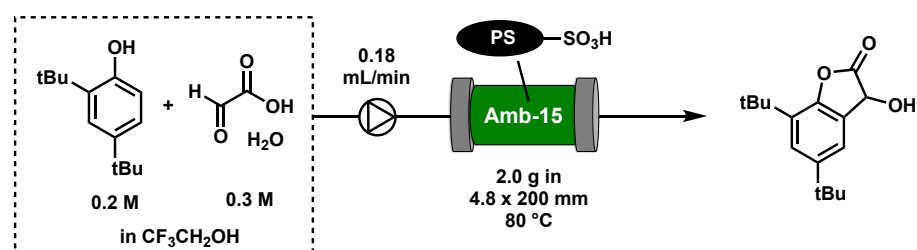
Entry	Catalyst	Solvent	Yield (%) ^[a]
1	Amberlyst 15H	DCE	90
2	Zr-Zeolite	DCE	44
3	MC-Sc(OTf) ₃	DCE	81
4	Nafion	DCE	65
5	Dowex H ⁺	DCE	10
6	Si-Tosic acid	DCE	40
7	Amberlyst 15H	PhCl	95
8	Amberlyst 15H	DMF	trace
9 ^[b]	Amberlyst 15H	MeCN	trace
10 ^[b]	Amberlyst 15H	THF	trace
11 ^[b]	Amberlyst 15H	EtOH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

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

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

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

表 3.2.1.1-4 第 1 段階反応長時間実験

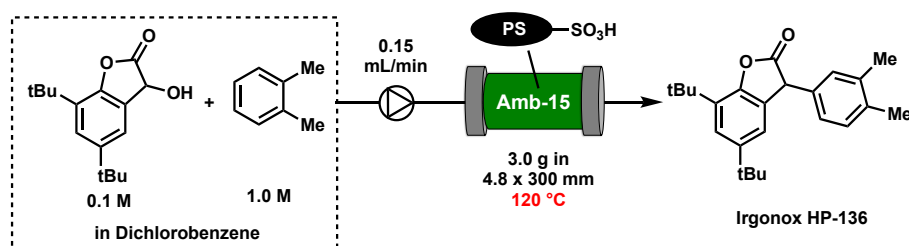


Time (h)	2-4	4-6	6-8	22-24	118-120
Yield (%) ^[a]	91	94	93	91	92

[[a] NMR 収率.

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

表 3.2.1.1-5 第 2 段階反応長時間実験



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

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

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

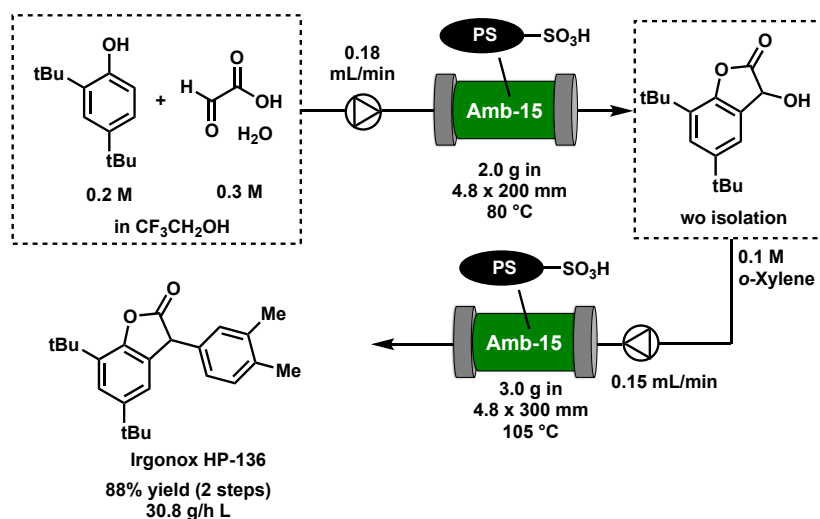
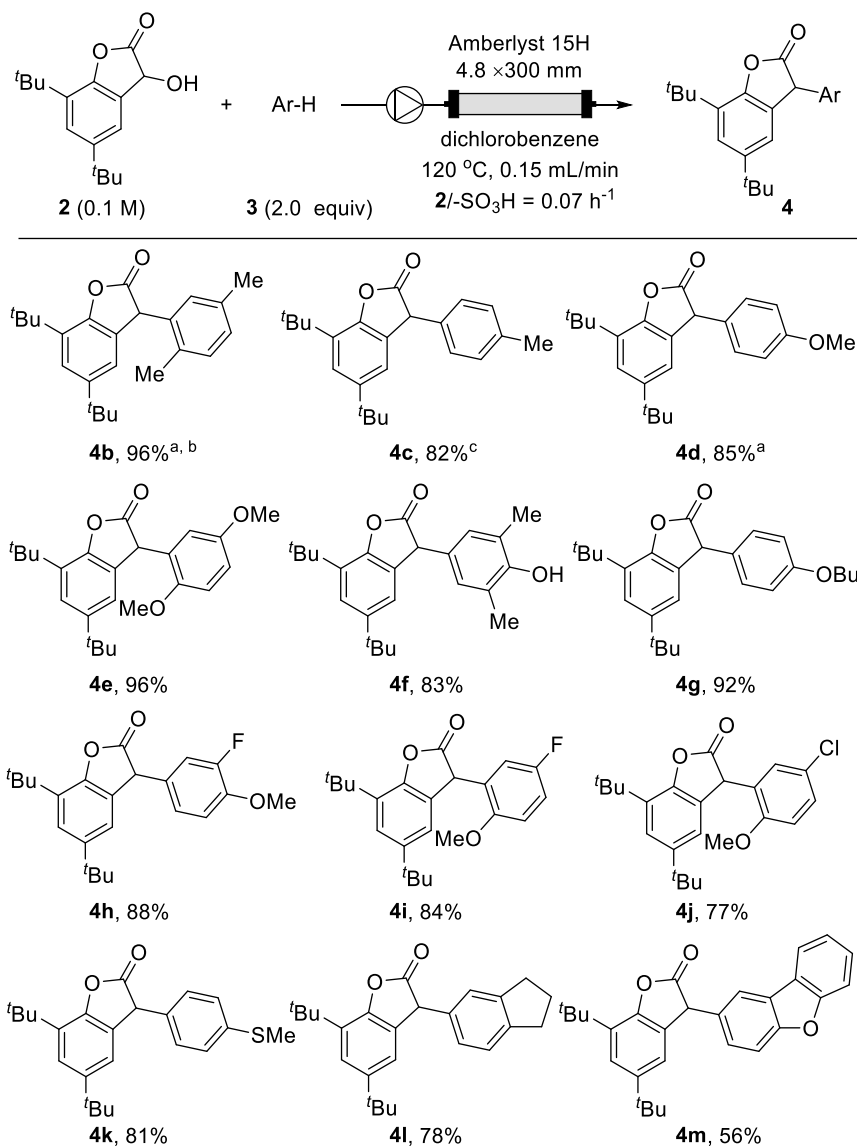


図 3.2.1.1-8. Irganox HP-136 の 2 段階連続合成

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



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

図 3.2.1.1-9 ベンゾフランオン 基質展開

参考文献

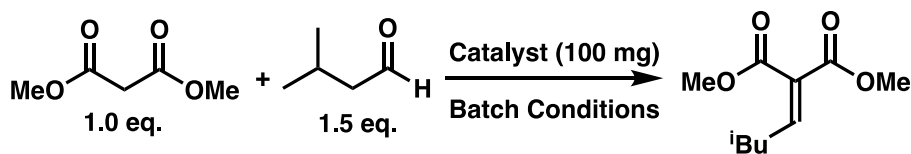
- 1) Z. Chen, W. Chen, T. Tong, A. Zeng, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **396**, 231-239 (2015).
- 2) H. Xin, X. Rao, H. Ishitani, S. Kobayashi, *Chem. Asian J.*, ASAP: DOI: 10.1002/asia.202100461 (2021).

(a-2) クネベナーゲル縮合反応

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

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

表 3.2.1.1-6 固体塩基触媒検討



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

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

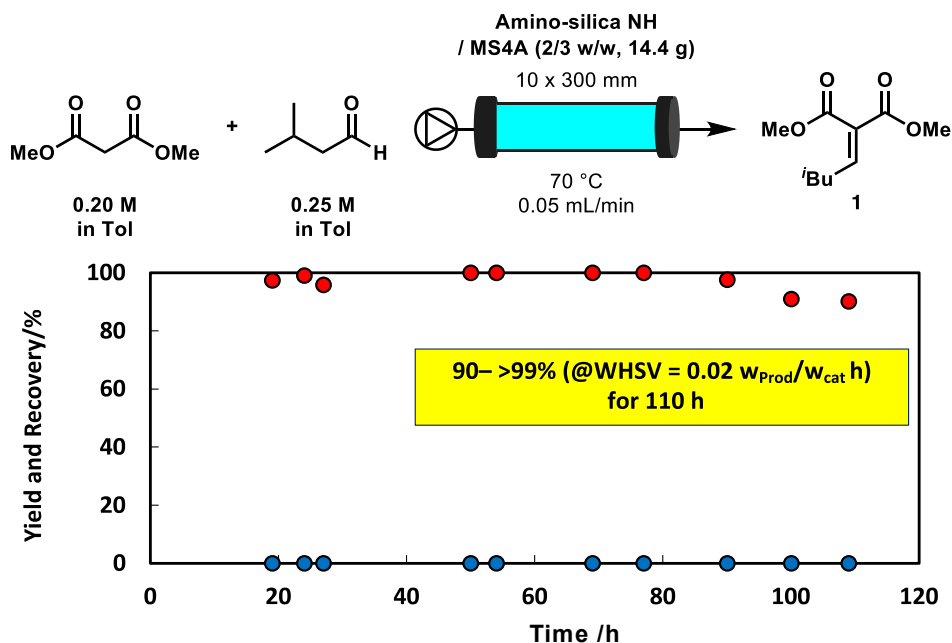


図 3.2.1.1-10 連続フロークネベナーゲル縮合反応

(a-3) ヘンリー反応

非公開につき一部削除

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

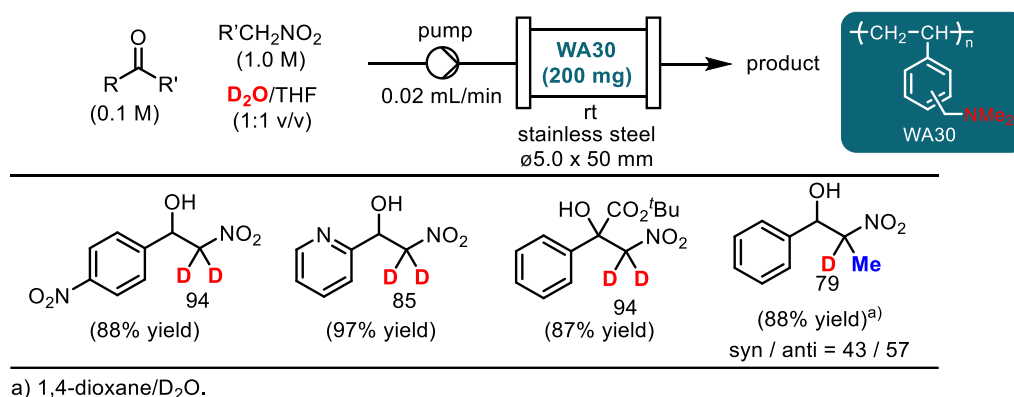


図 3.2.1.1-16 連続フロー式重水素標識ヘンリー反応：基質適用（一部）

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

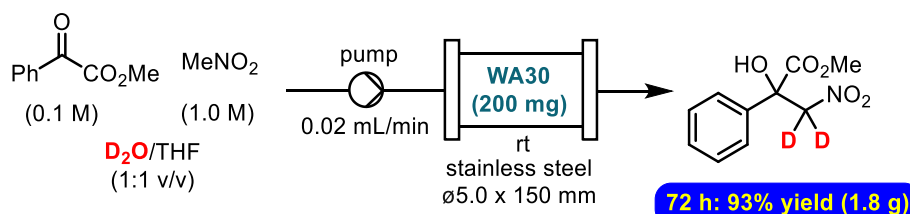


図 3.2.1.1-17 72 時間連続運転 (フロー式重水素標識ヘンリー反応)

参考文献

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

(a-4) クライゼン縮合反応

非公開につき削除

(a-5) アルドール反応

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

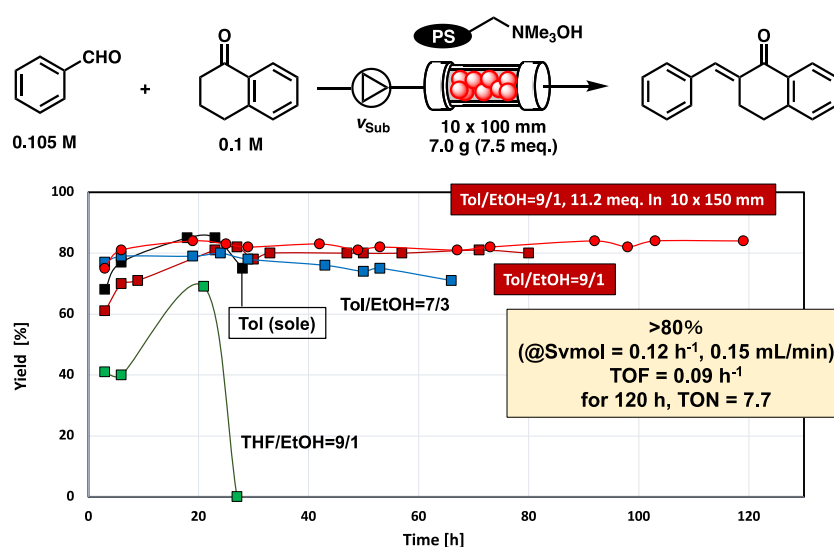


図 3.2.1.1-19 フローアルドール縮合

参考文献

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

(a-6) 芳香族アルキル化反応

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

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

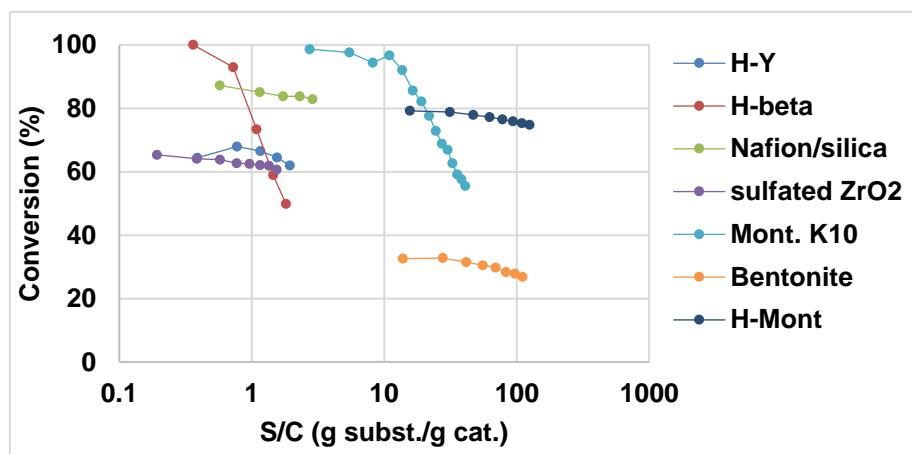


図 3.2.1.1-20 触媒活性評価

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

を行った (図 3.2.1.1-21)。

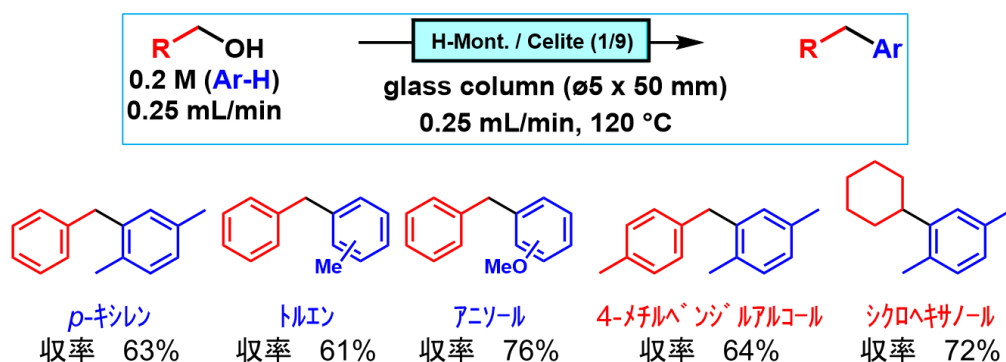


図 3.2.1.1-21 基質一般性の検討

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

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

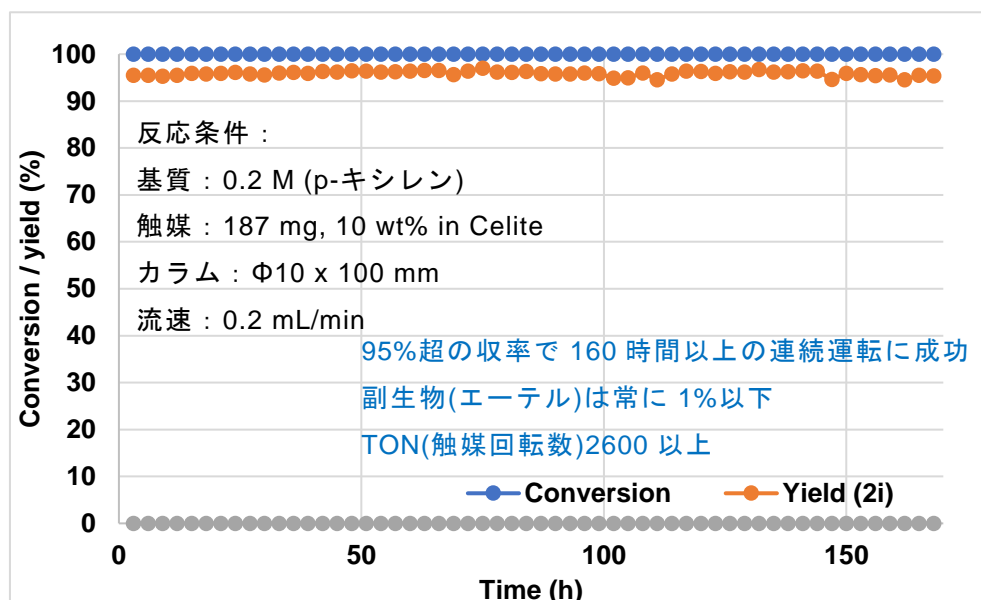


図 3.2.1.1-22 4-クロロベンジルアルコールを用いた長時間連続運転

参考文献

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

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

(a-7) 付加環化反応

非公開につき削除

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

非公開につき削除

(b) 酸化反応

(b-1) アルコールからアルデヒドへの酸化反応

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

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

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

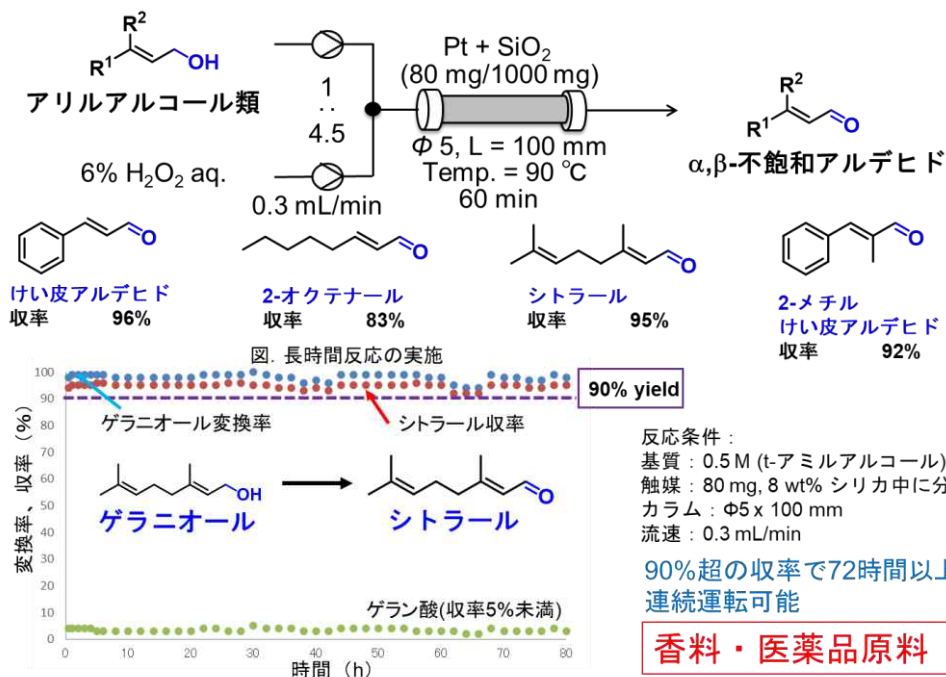


図 3.2.1.1-28 アリルアルコール類の酸化による α,β -不飽和アルデヒドの合成

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

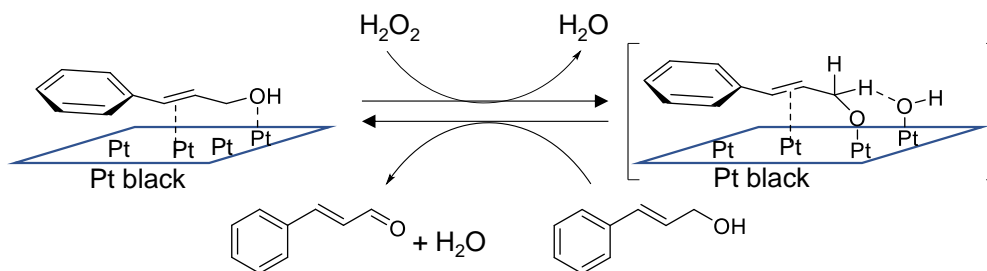


図 3.2.1.1-29 アリルアルコール類の酸化反応機構

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

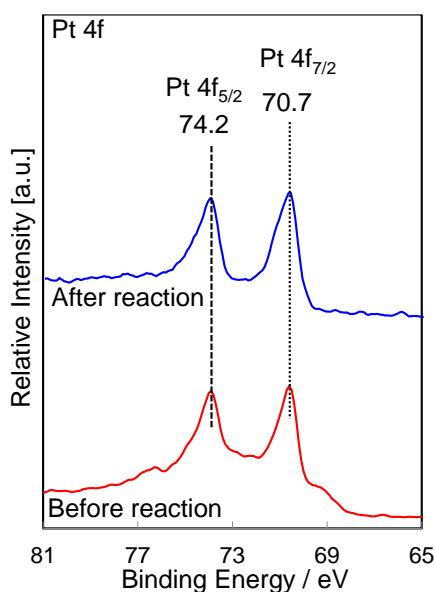


図 3.2.1.1-30 Pt black 触媒の反応前後での XPS 測定

参考文献

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

(b-2) アルコールからカルボン酸への酸化反応

非公開につき削除

(b-3) アルケンのジオール化反応

非公開につき削除

(b-4) アルケンのエポキシ化反応

非公開につき削除

(b-5) アルケンからケトンへの酸化反応

非公開につき削除

(b-6) 光酸化反応

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

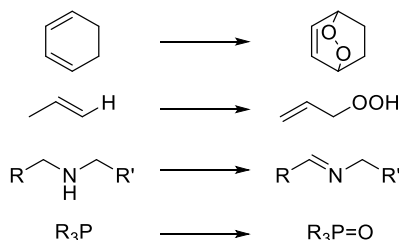


図 3.2.1.1-37 一重項酸素を用いた酸化反応の例

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

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

(図 3.2.1.1-38)。

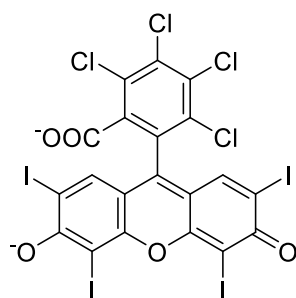
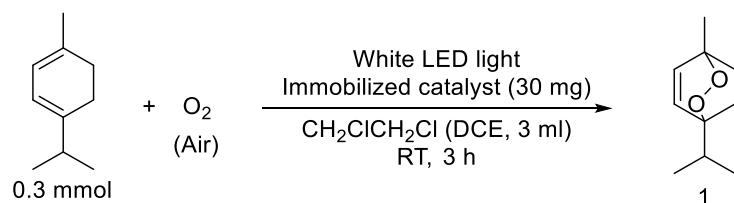


図 3.2.1.1-38 ローズベンガルイオンの構造

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

表 3.2.1.1-11 バッチ法での触媒スクリーニング



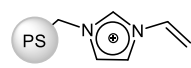
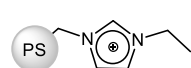

Entry	Catalyst support	Yield (%)	Leaching ^a
1	IRA900 (ORGANO)	82	yes
2	Amberlyst A26 (Aldrich)	74	no
3	IRA910CT (ORGANO)	74	yes
4	DS-5 (ORGANO)	73	no
5	FPA 60 (ORGANO)	77	no
6	PS-triethylammonium	75	no
8	PS-ethylimidazolium	80	no
10	PS- <i>tert</i> -butylimidazolium	60	no
11	PS-vinylimidazolium	70	no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

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

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

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

表 3.2.1.1-12 触媒構造と耐久性の関係

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

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

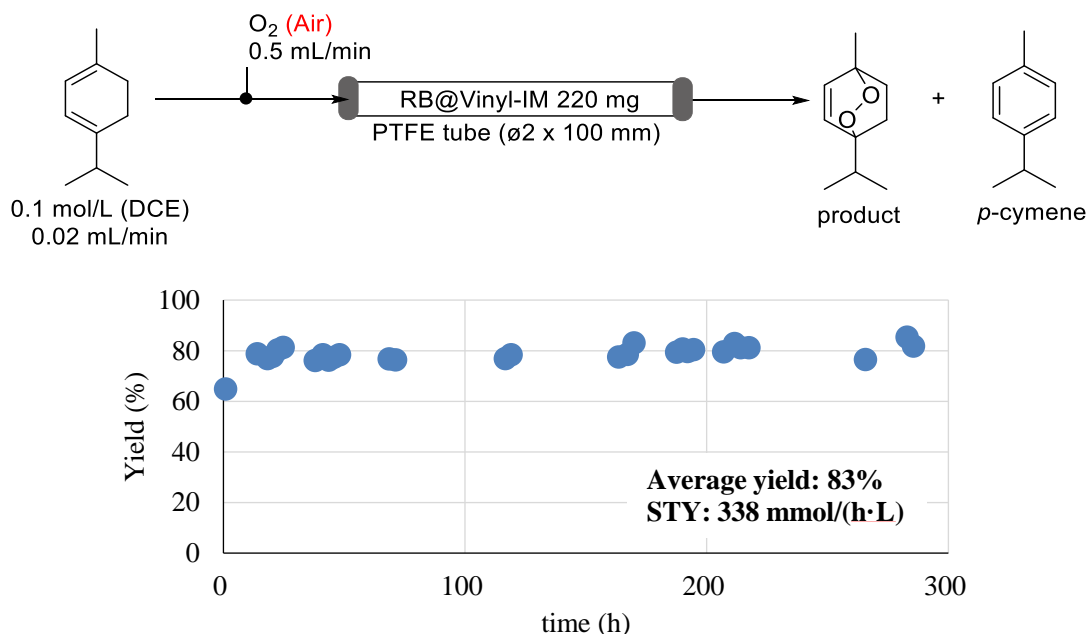


図 3.2.1.1-39 長時間連続運転

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

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

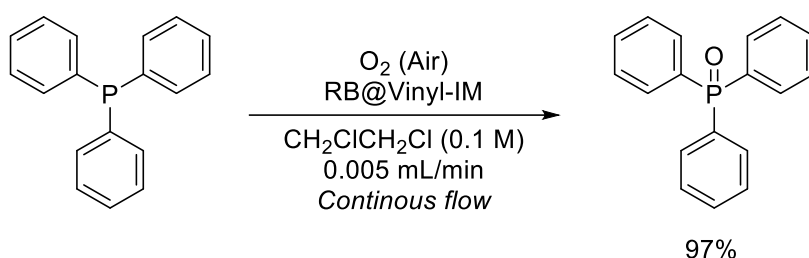


図 3.2.1.1-40 ホスフィンの酸化反応

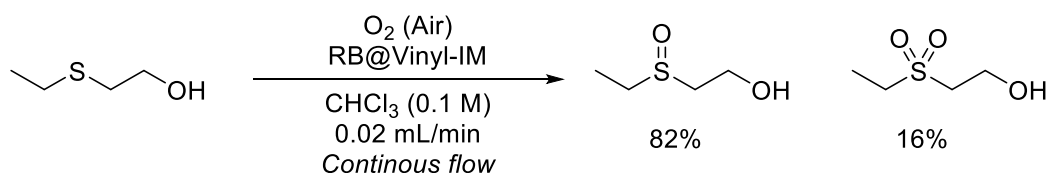


図 3.2.1.1-41 スルフィドの酸化反応

参考文献

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

(b-7) スルフィドの選択的酸化反応

非公開につき削除

(b-8) 酸化のカップリング反応

非公開につき削除

(c) 水素化反応

(c-1) イミンの水素化反応

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

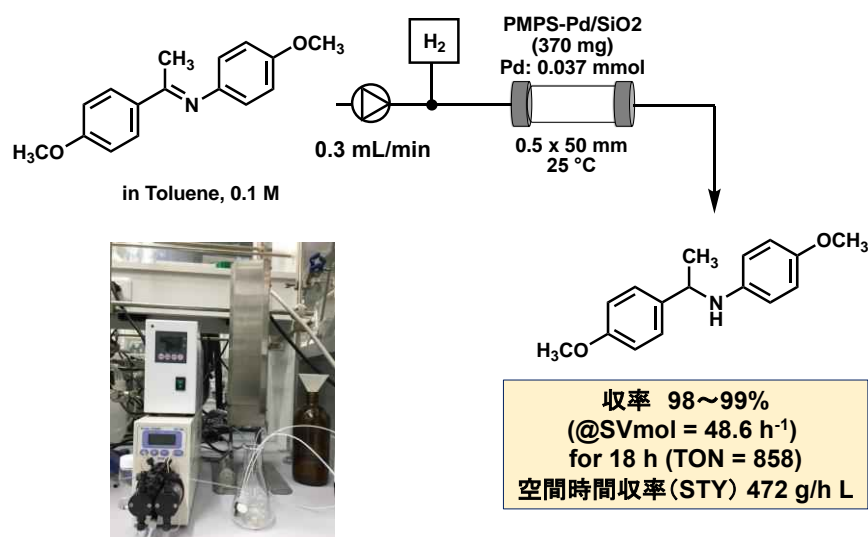


図 3.2.1.1-47 フローイミン水素化反応

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

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

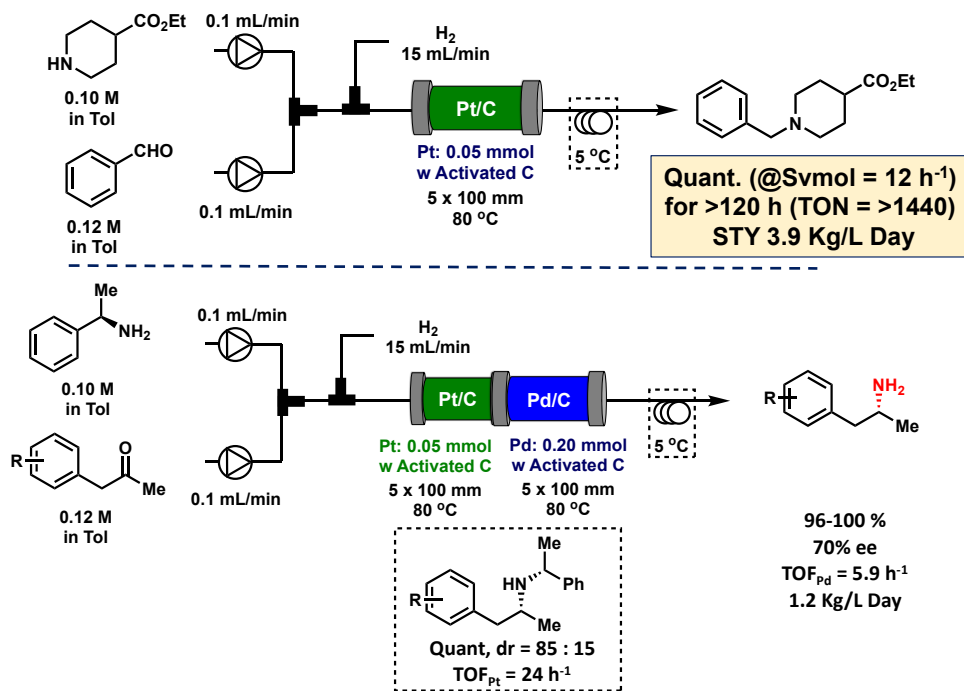


図 3.2.1.1-48 カルボニル化合物のフロー還元的アミノ化反応

還元的アミノ化と C-N 開裂反応は、リアクターを分ける必要はない。触媒として用いる Pt/C、Pd/C を、φ5×200 mm のステンレスカラムに適切な助剤を用いて二層に積層し、リアクター入り口から供給される同じ水素を用いて実施することができ、2段階収率 96-100% で進行する (図 3.2.1.1-49)。

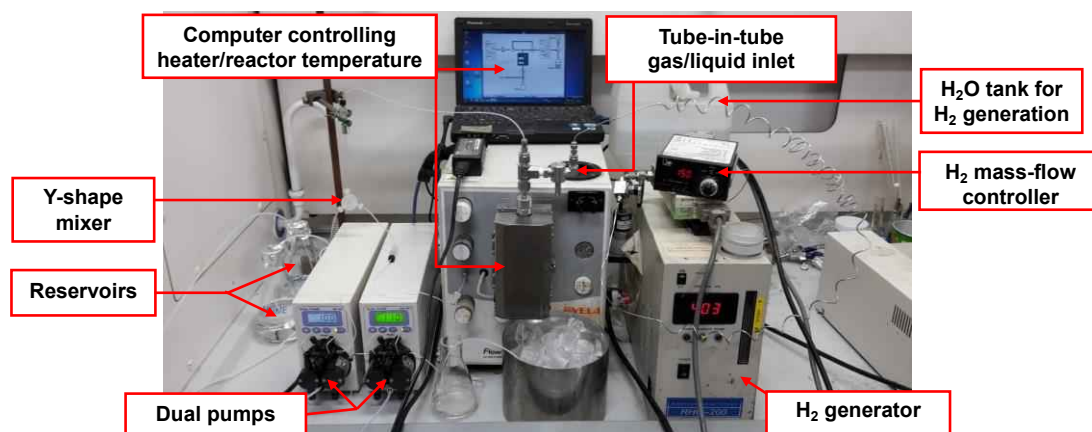


図 3.2.1.1-49 フロー還元的アミノ化装置

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

非公開につき削除

(c-3) ニトリルからの選択的アミン合成

非公開につき削除

(c-4) ニトロ基のアミノ基への水素化反応

非公開につき削除

(c-5) ニトロ基のヒドロキシアミンへの水素化反応

非公開につき削除

(c-6) アミド (エステル) の水素化反応

非公開につき削除

(c-7) C-C多重結合の選択的水素化反応

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

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

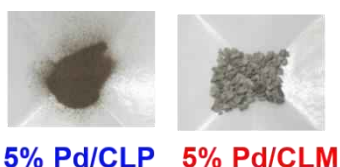


図 3.2.1.1-64 Pd/CLP と Pd/CLM の写真

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

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

図 3.2.1.1-65 Pd/CLP と Pd/CLM の接触還元活性

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

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

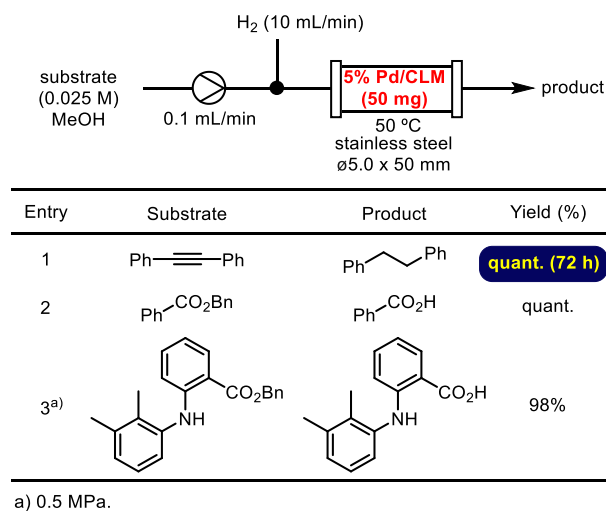


図 3.2.1.1-66 基質適用性

非公開につき一部削除

Pd/シリカモノリス触媒の検討

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

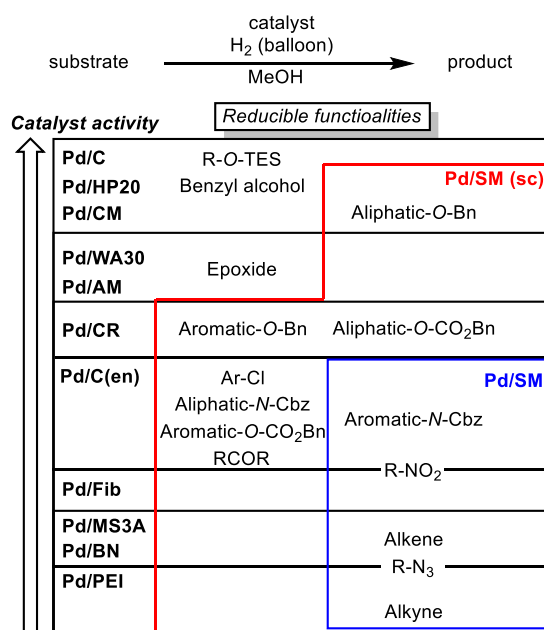


図 3.2.1.1-68 Pd/SM と Pd/SM(sc)の接触還元活性

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

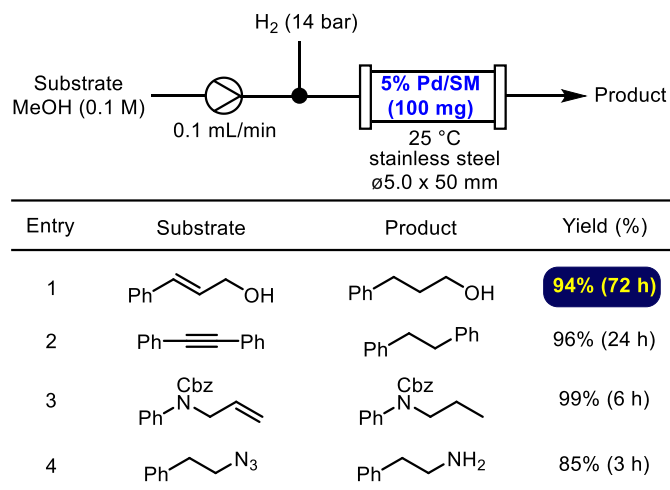


図 3.2.1.1-69 基質適用性

参考文献

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

(d) エステル化・アミド化反応

(d-1) アミン（カルボン酸）のアミド化反応

非公開につき削除

(d-2) アミノ酸からのオリゴペプチド合成

非公開につき削除

(d-3) カルボン酸からのエステル合成

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

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

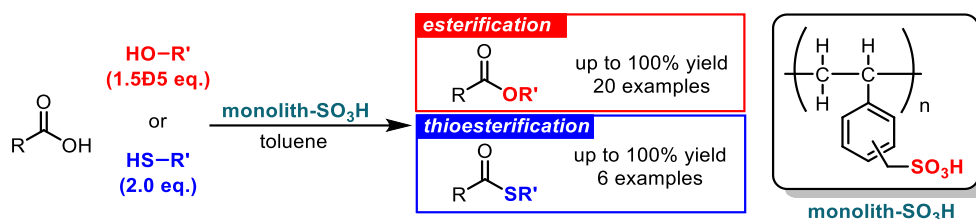


図 3.2.1.1-77 スルホン酸モノリス樹脂を用いたカルボン酸のエステル化・チオエステル化反応

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

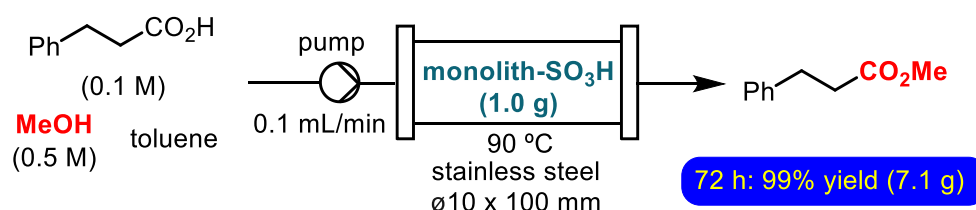


図 3.2.1.1-78 Monolith-SO₃H を使用した連続フロー式エステル化反応

参考文献

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

(d-4) エステルからのアミド合成反応

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

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

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

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

ミドを高収率（86%）で得られることも確認している。

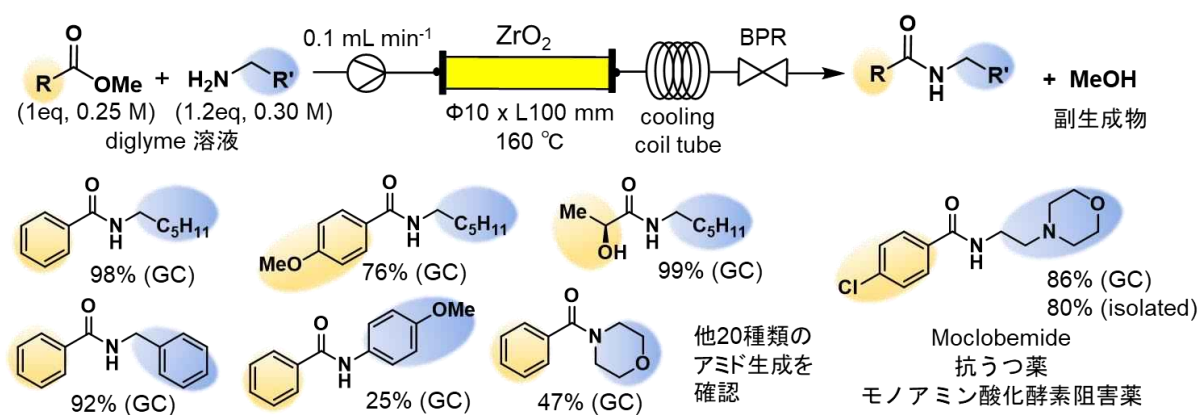


図 3.2.1.1-79 エステルの直接アミド化フロー反応

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

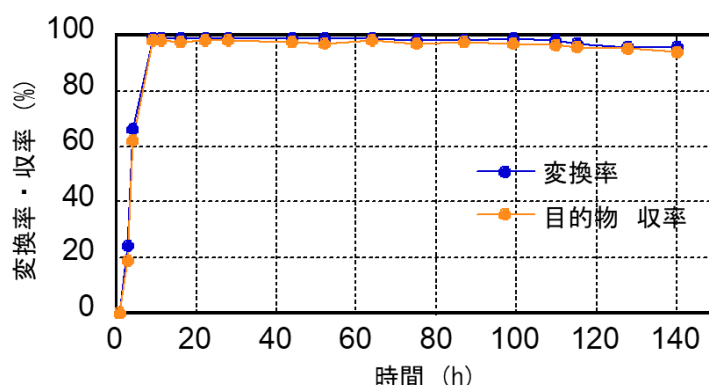


図 3.2.1.1-80 直接アミド化フロー反応の長時間実験

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

参考文献

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

(d-5) アミドからのニトリル合成

非公開につき削除

(d-6) ニトリルからアミドへの変換反応

非公開につき削除

(d-7) アルデヒドからのエステル合成

非公開につき削除

(e) クロスカップリング反応

(e-1) ビアリアル化合物の合成反応

非公開につき一部削除

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

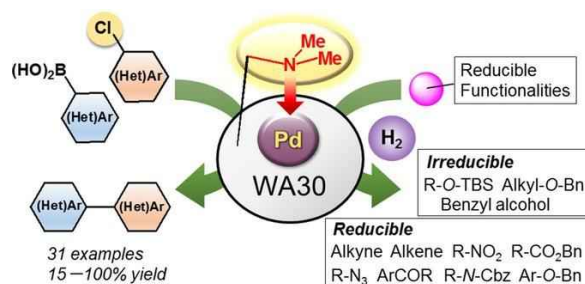


図 3.2.1.1-92 Pd/WA30 触媒を用いた芳香族塩素化合物のバッチ式リガンドフリー鈴木-宮浦反応

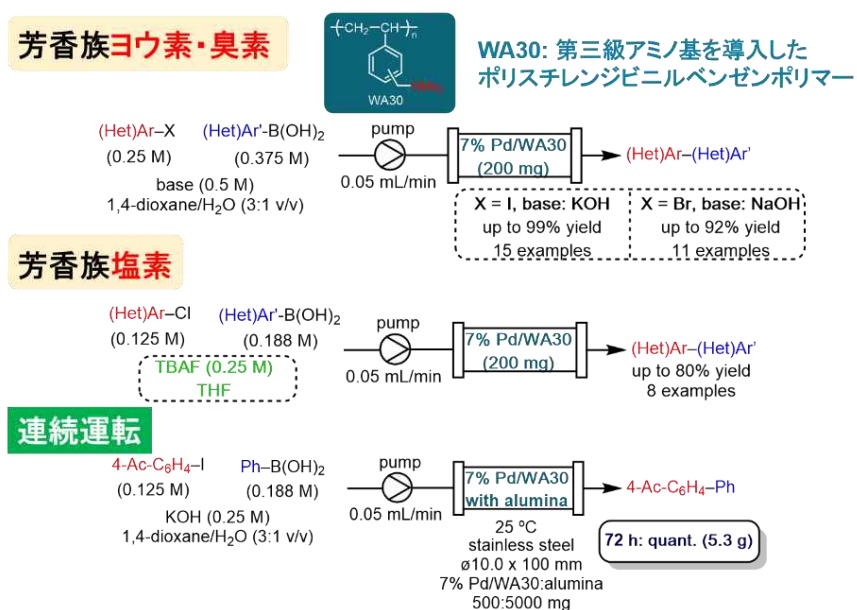


図 3.2.1.1-93 Pd/WA30 触媒を使用した連続フロー式鈴木-宮浦反応

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

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

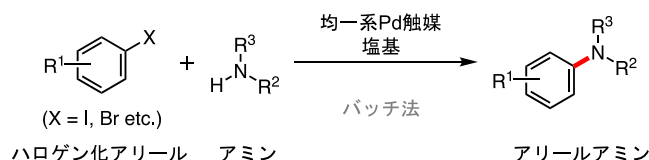
参考文献

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

(e-2) アリールアミン化合物の合成

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

■ 現行法：クロスカップリング反応



■ 本研究：脱水型アミノ化反応

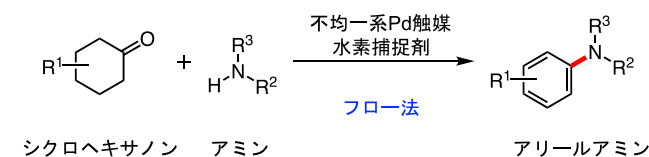


図 3.2.1.1-94 アリールアミンへの変換反応

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

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

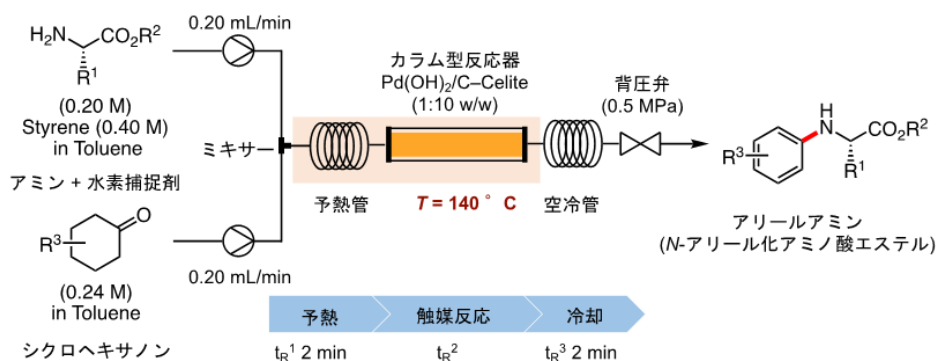


図 3.2.1.1-95 アリールアミン合成のためのフロー反応装置

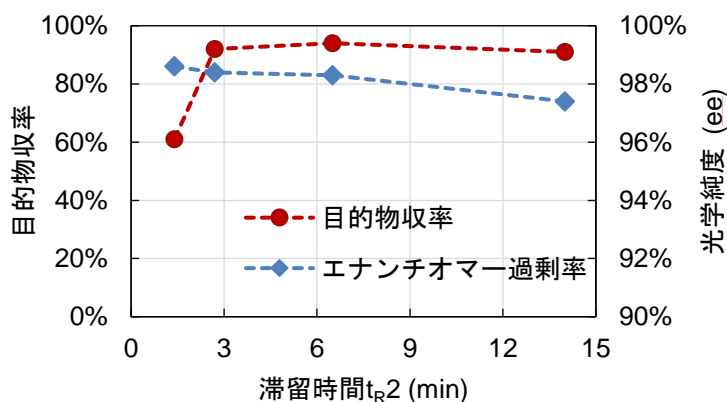


図 3.2.1.1-96 滞留時間と反応成績の関係

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

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

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

表 3.2.1.1-18 本成果と従来技術との比較

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

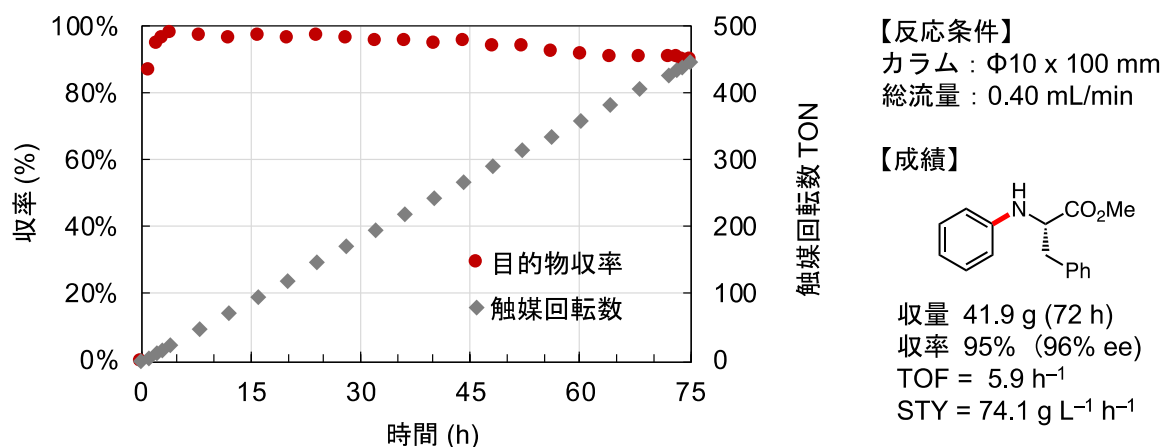


図 3.2.1.1-97 フロー法によるアリールアミンの 72 時間連続合成

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

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

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

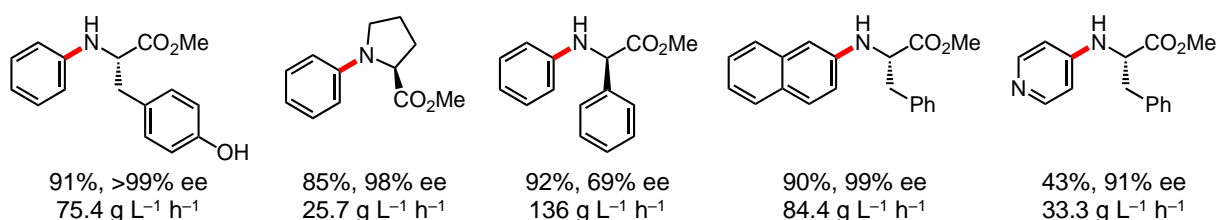


図 3.2.1.1-98 アリアルアミンの合成例

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

参考文献

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

(e-3) アルケニルアリアルアミンの合成反応

非公開につき削除

(e-4) アリールエーテル化合物の合成反応

非公開につき削除

3.2.1.2 高効率反応器モジュールの開発

【背景と課題】

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

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

【中間目標と達成度】

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

* 「○」は100%、「◎」は120%程度達成。

【最終目標に対する進捗状況】

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

(1) 一相系反応器モジュールの開発

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

(a) 一相系反応器モジュールの設計指針

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

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

(b)

(非公開につき削除)

(c) 小型フロー反応器を用いたモデル反応の評価

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

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

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

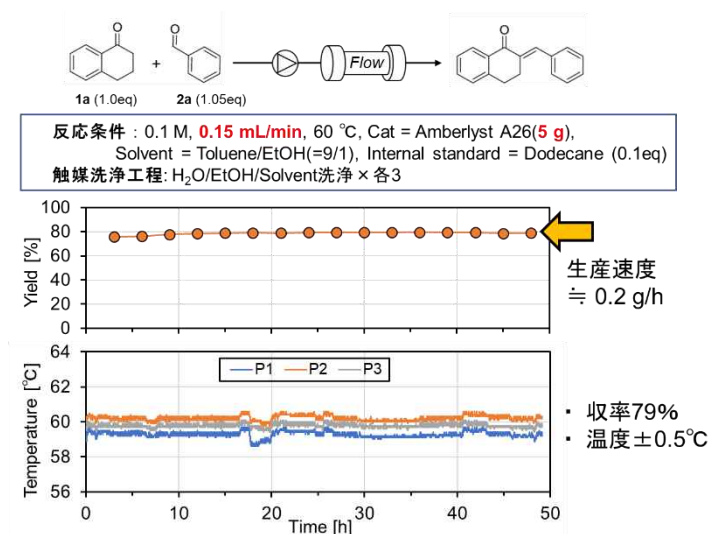


図 3.2.1.2-8 小型フロー反応器を用いたアルドール縮合反応の評価

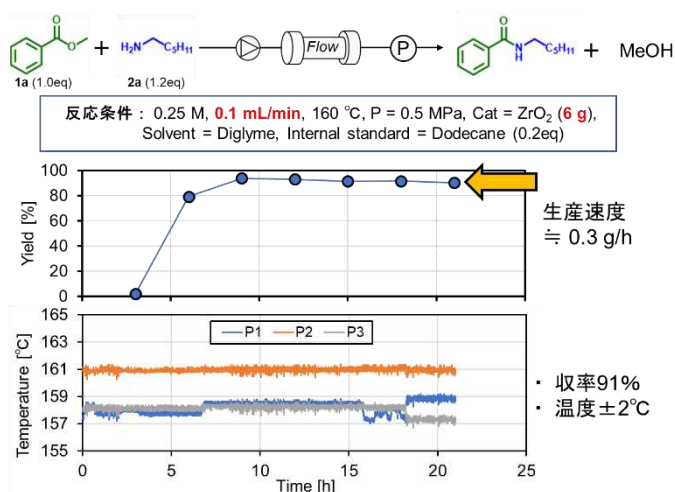


図 3.2.1.2-9 小型フロー反応器を用いたアミド化反応の評価

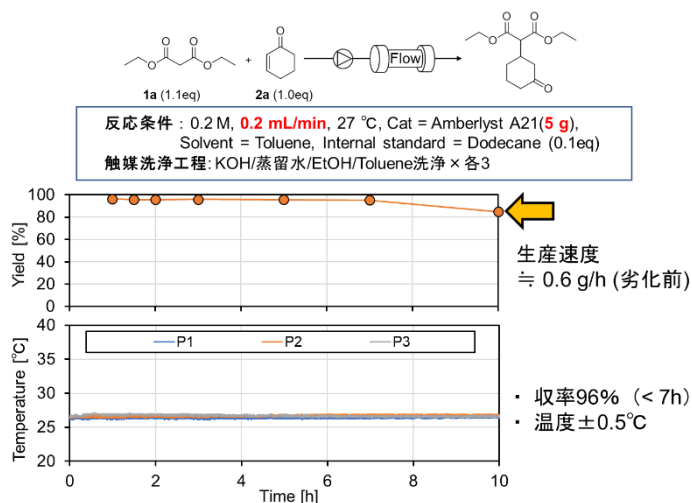
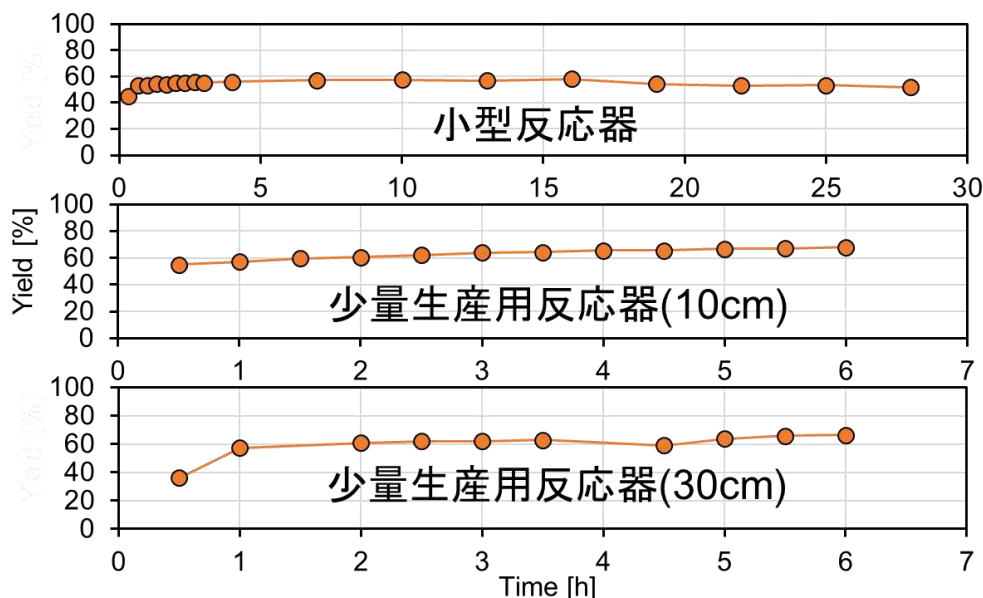


図 3.2.1.2-10 小型フロー反応器を用いた 1,4 付加反応の評価

(d) 少量生産用反応器モジュールを用いたモデル反応の評価

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

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



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

図 3.2.1.2-15 アルドール縮合反応における反応器サイズの影響

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

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

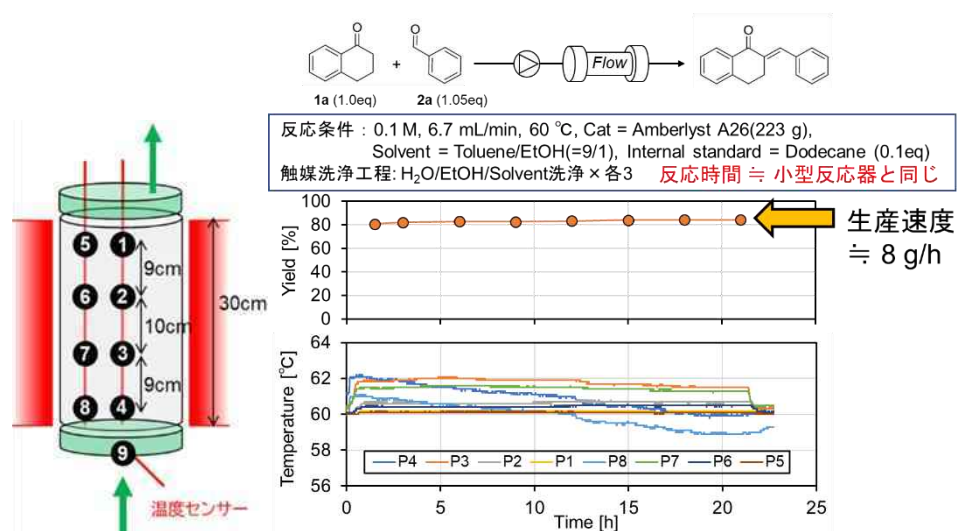


図 3.2.1.2-16 少量生産用反応器モジュールを用いたアルドール縮合反応の評価

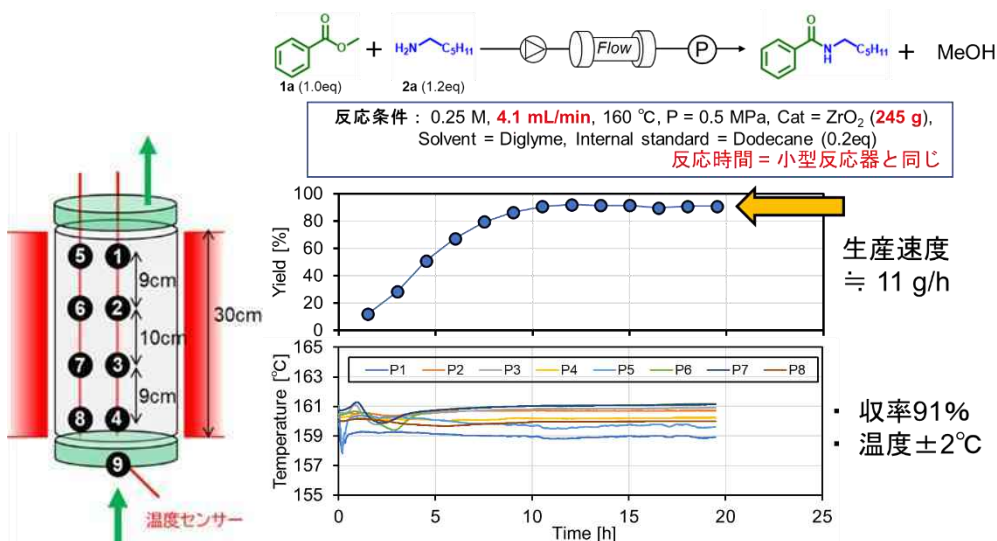


図 3.2.1.2-17 少量生産用反応器モジュールを用いたアミド化反応の評価

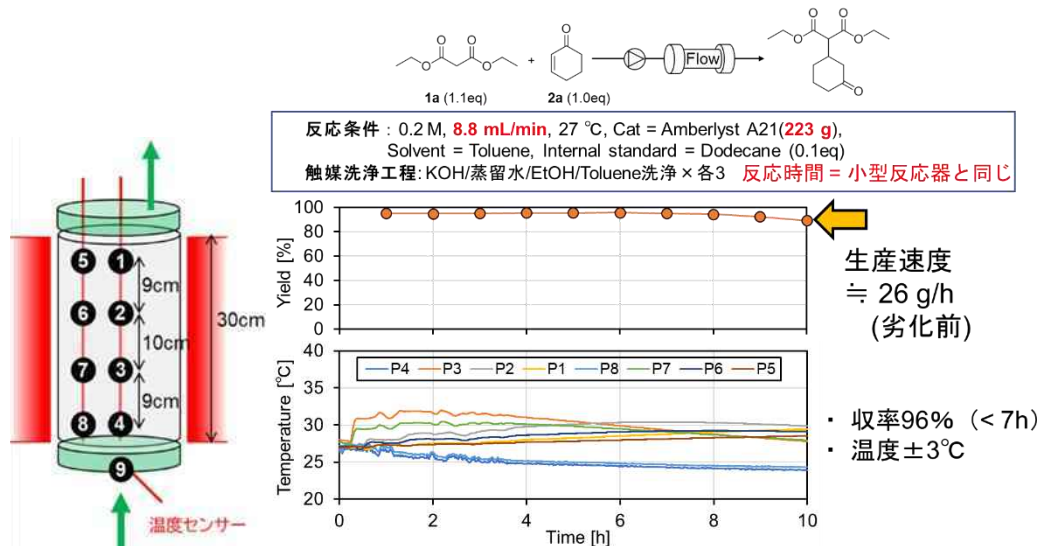


図 3.2.1.2-18 少量生産用反応器モジュールを用いた 1,4-付加反応の評価

表 3.2.1.2-2 小型反応器と少量生産用反応器の比較

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

(e) アルドール縮合反応における速度定数と活性化エネルギーの取得

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

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

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

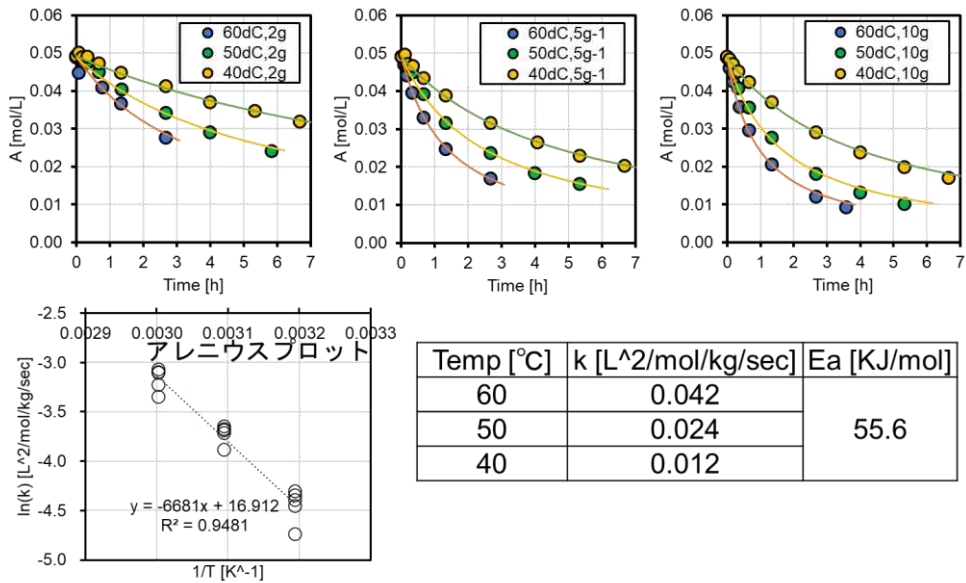


図 3.2.1.2-19 バッチ法を用いてアルドール縮合反応を評価した結果

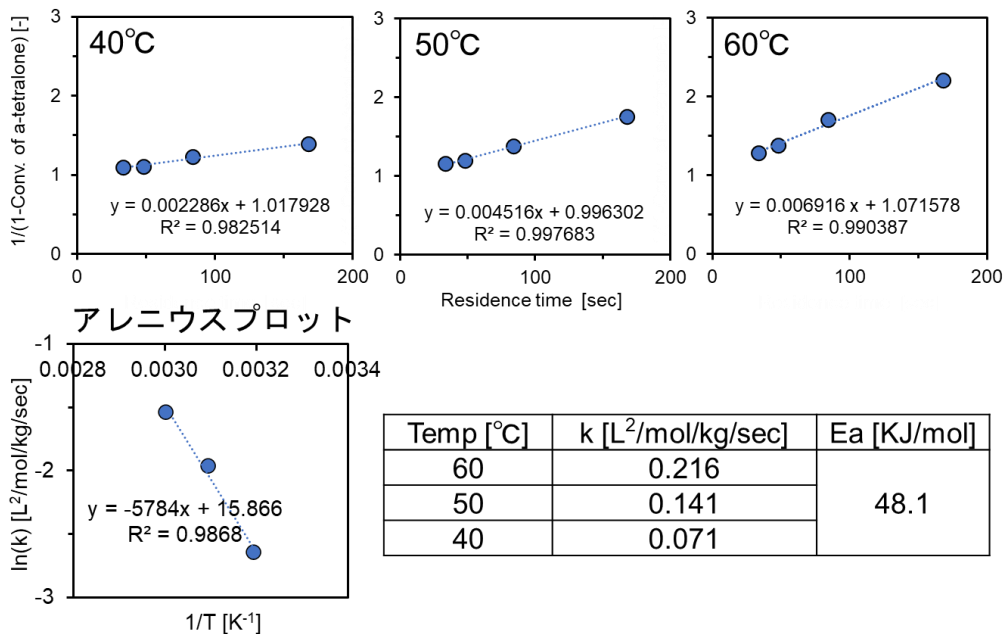


図 3.2.1.2-20 小型フロー反応器を用いてアルドール縮合反応を評価した結果

(f) 熱収支に基づいた反応器サイズの簡易決定法の提案

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

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

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

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

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

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

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

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

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

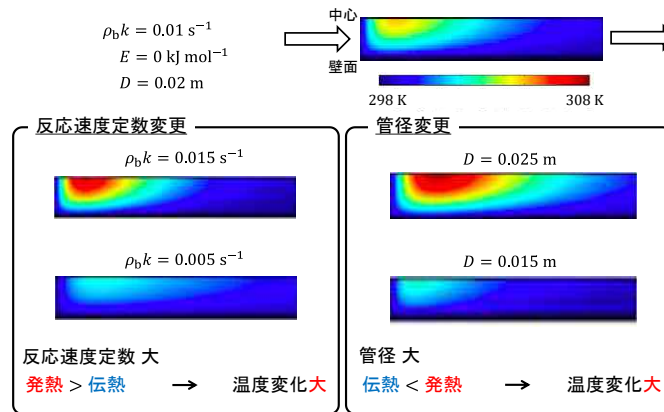


図 3.2.1.2-21 反応器内温度分布の計算例

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

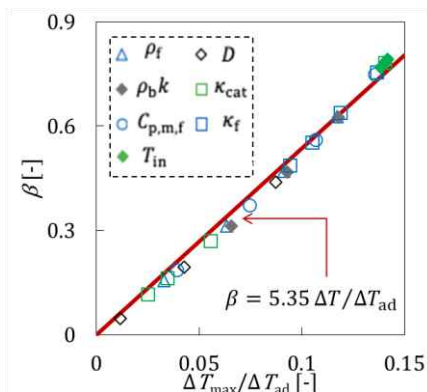


図 3.2.1.2-22 β と ΔT_{\max} の関係
(活性化エネルギー = 0)

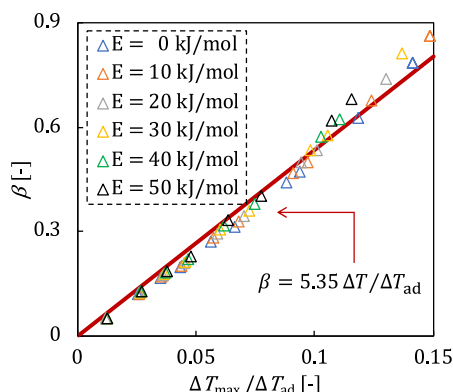


図 3.2.1.2-23 β と ΔT_{\max} の関係
(活性化エネルギーを考慮)

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

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

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

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

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

（g）熱移動を促進させるための触媒の充填方法、フィンの設置法の検討

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

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

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

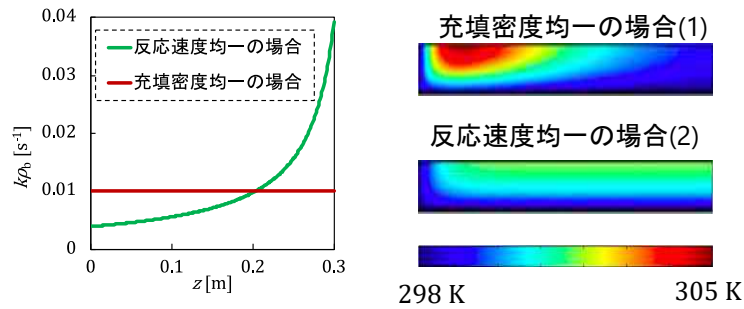


図 3.2.1.2-24 温度分布に対する反応速度均一化の影響

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

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

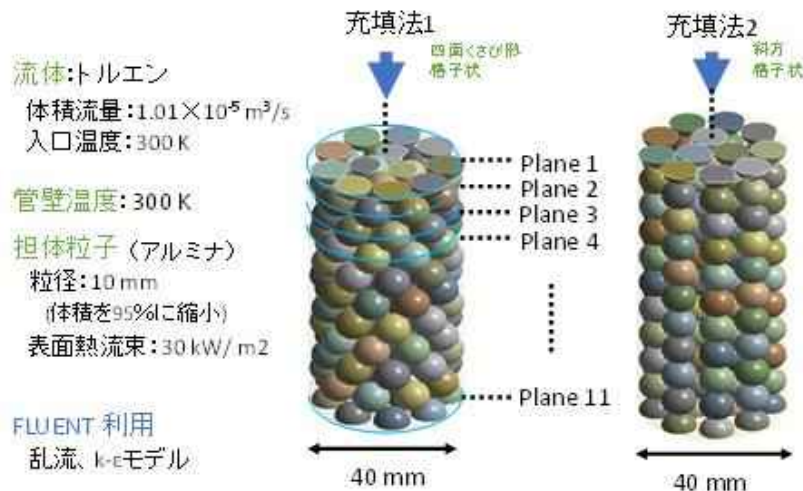


図 3.2.1.2-25 CFD シミュレーション条件および充填法 ($N=4$)

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

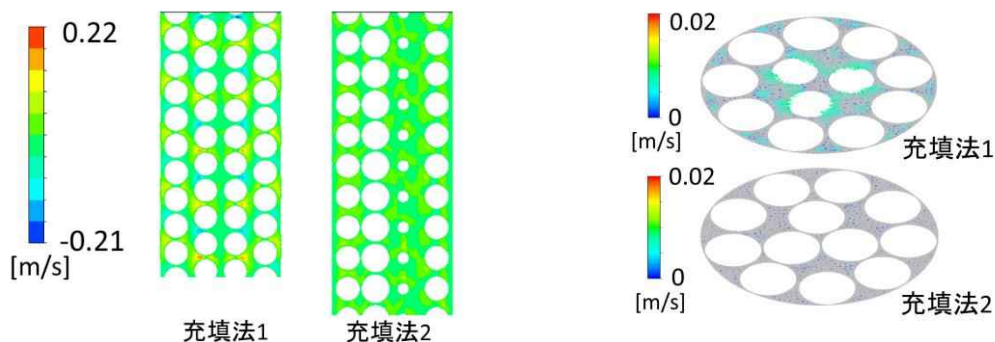


図 3.2.1.2-26 速度分布 (左) と断面 6 での速度ベクトル (右)

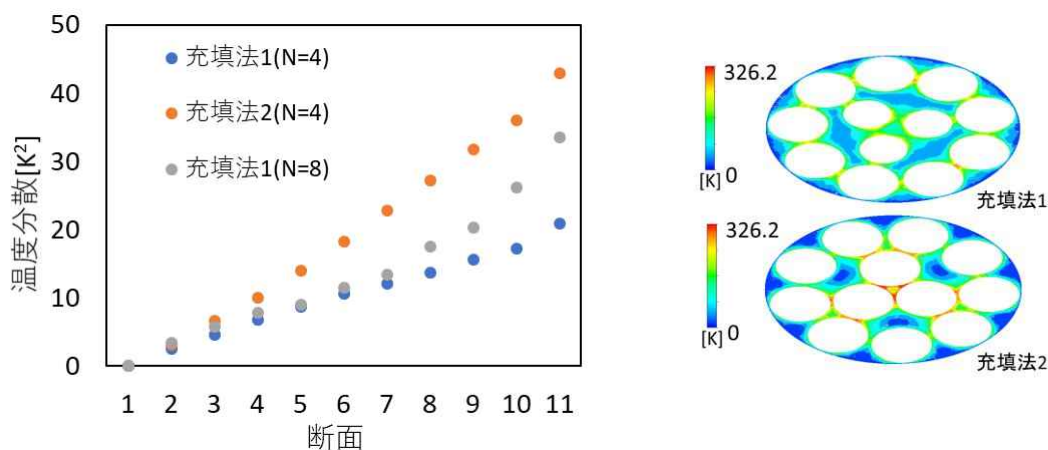


図 3.2.1.2-27 断面毎の温度の分散 (左) と断面 6 での温度分布 (右)

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

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

続合成反応モジュールの開発できることが示唆された。

(h) 恒温槽評価

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

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

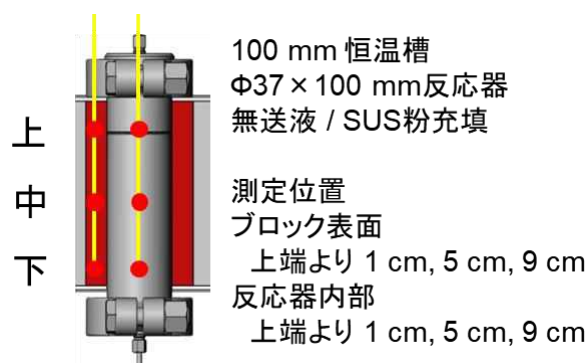


図 3.2.1.2-29 温度測定点の位置

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

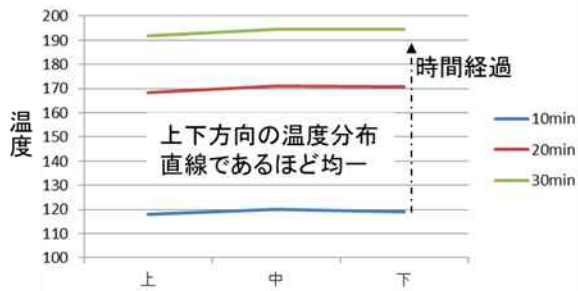


図 3.2.1.2-30 ブロック表面温度

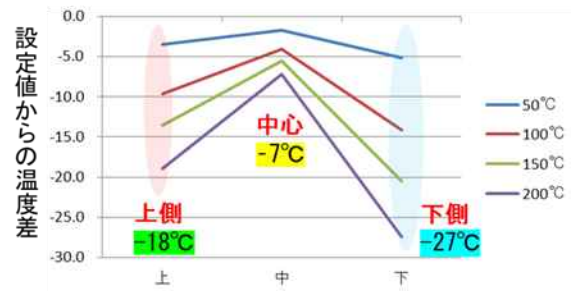


図 3.2.1.2-31 反応器内部温度差

(i) 一相系反応器モジュール 二次試作

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

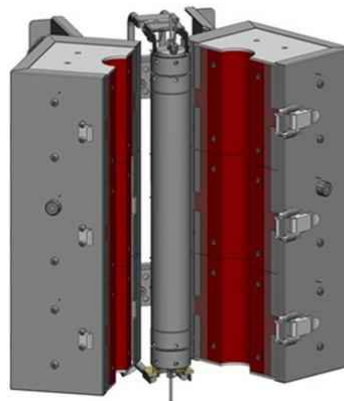


図 3.2.1.2-32 二次試作機 恒温槽部外観イメージ

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

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

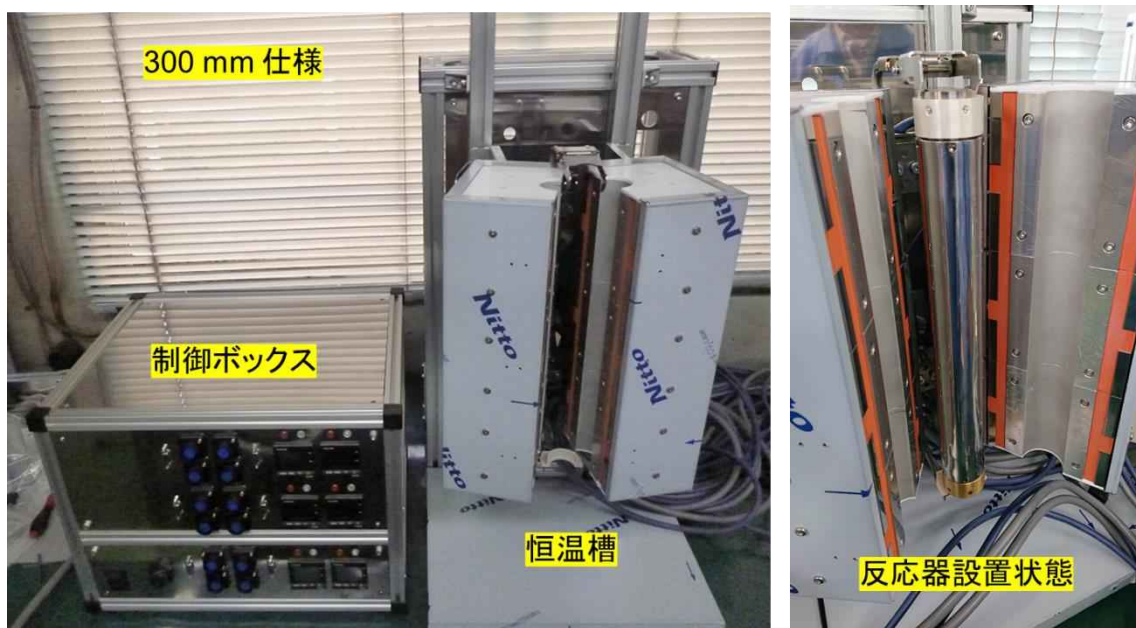


図 3.2.1.2-35 300mm 仕様 実機写真

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

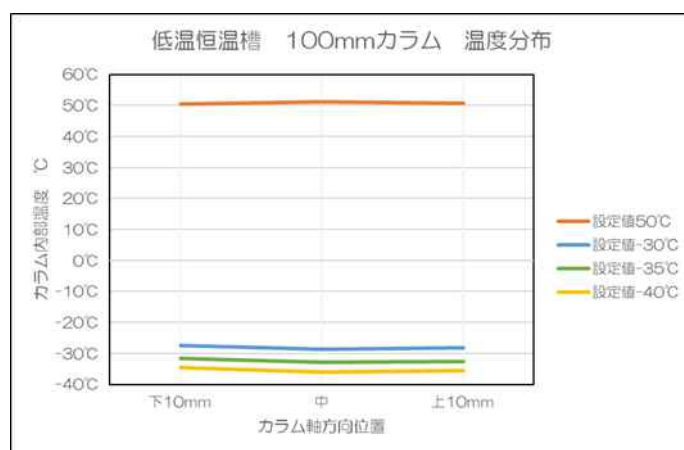


図 3.2.1.2-36 100mm 低温仕様 温度分布

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

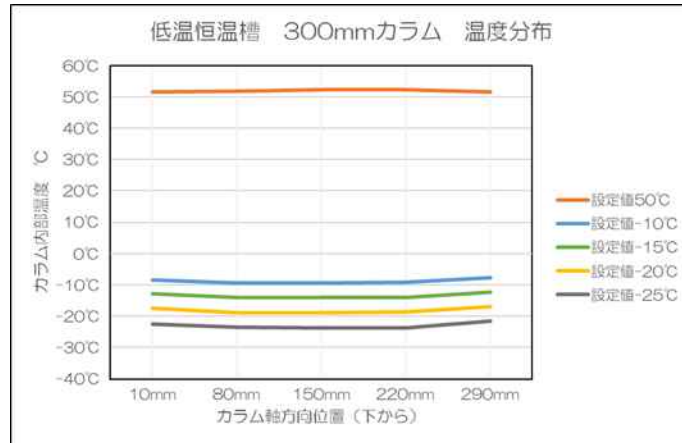


図 3.2.1.2-37 300mm 低温仕様 温度分布

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

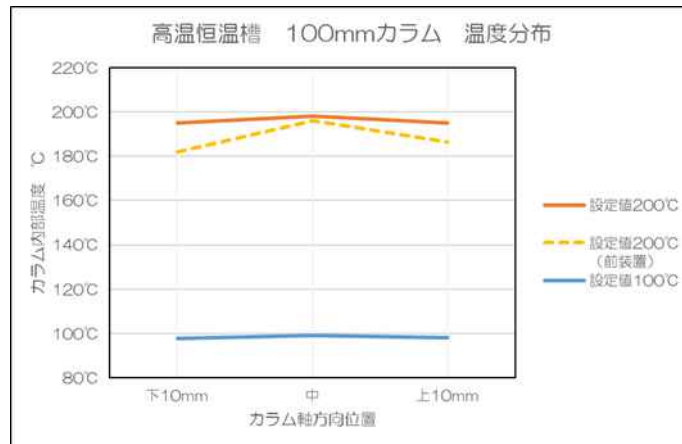


図 3.2.1.2-38 100mm 高温仕様 温度分布

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

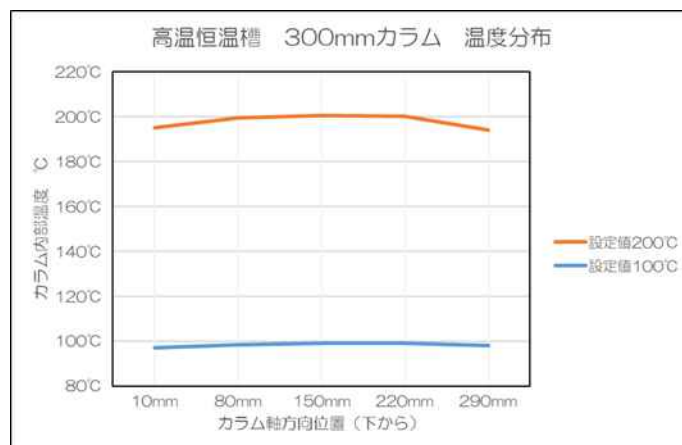


図 3.2.1.2-39 300mm 高温仕様 温度分布

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

（j）反応器のフィルター構造

非公開につき削除

（2）二相系反応器モジュールの開発

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

（a）気液二相系向け スプレーノズル試作検討

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

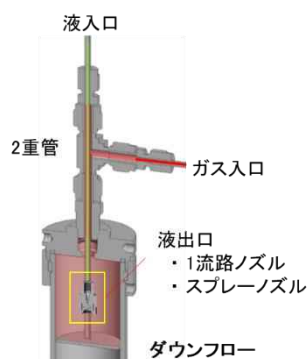


図 3.2.1.2-41 気液二相系反応器導入部

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

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

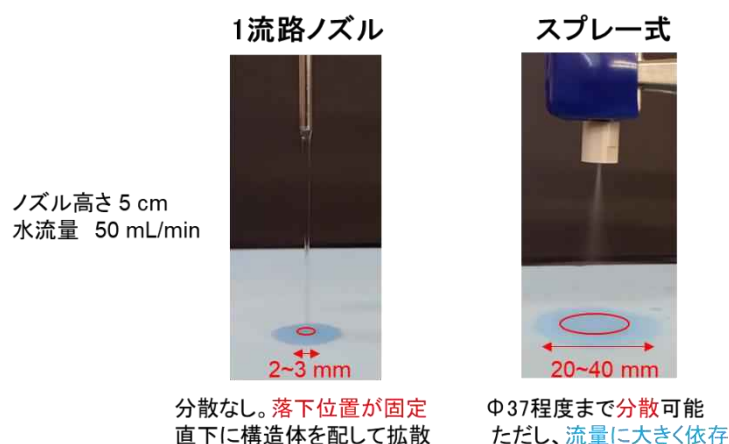


図 3.2.1.2-42 液ノズルの拡散状況

(b) 液液二相系向け 混合機構試作検討

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

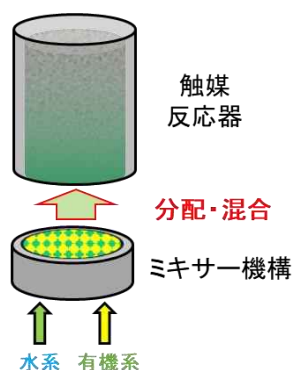


図 3.2.1.2-43 液液二相系混合機構

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

(c) 過酸化水素水を用いたアルコールの酸化反応（液-液二相系）の評価

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

型フロー反応装置を用いて反応評価を試みた。

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

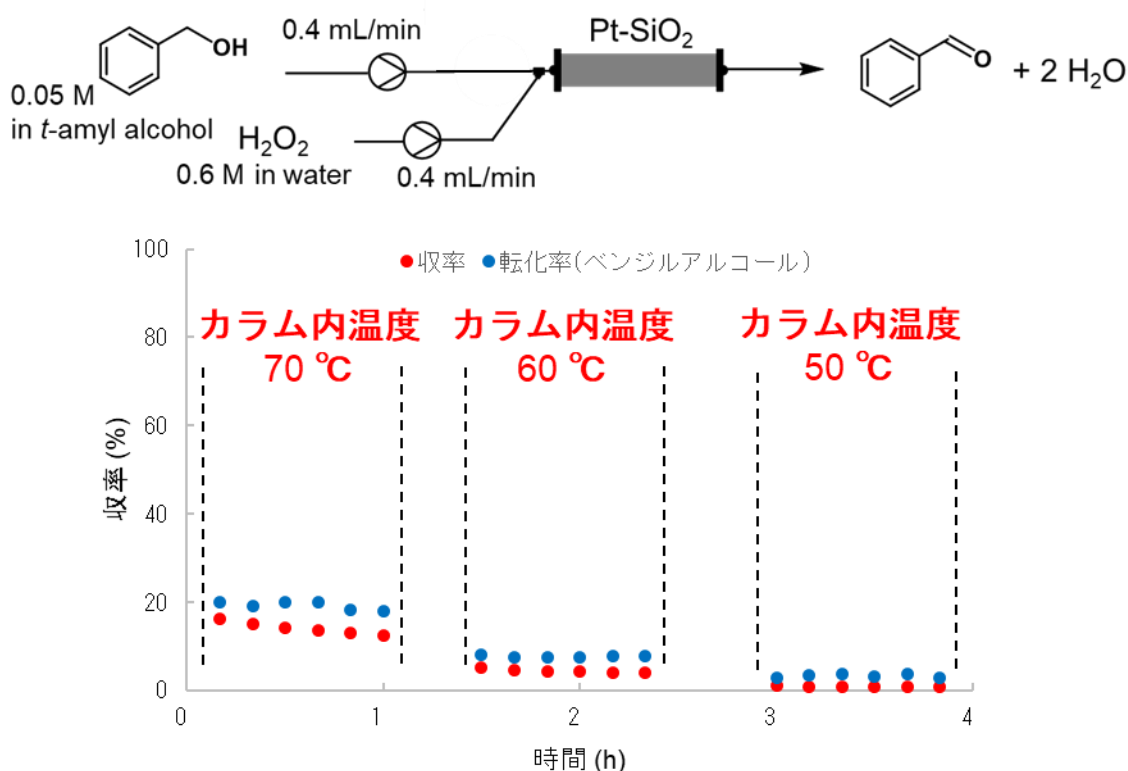


図 3.2.1.2-51 各温度における反応転化率と生成物の収率

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

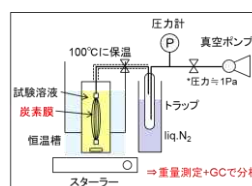
(3) 反応分離用モジュールの開発

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

(a) 反応分離用炭素膜の開発

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

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



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

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

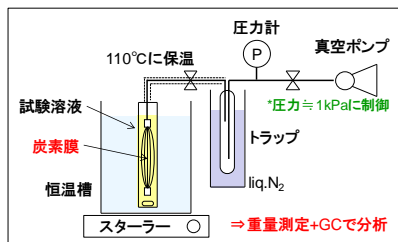
また、この炭素膜を用いたバッチ式での膜反応器によるエステル化反応試験を行った。図 3.2.1.2-53 に反応条件と反応結果を示す。透過液に微量の酢酸を検出したが、選択性は10,000 以上であり、反応系から水を選択分離することで転化率を平衡転化率の 86%から 97%まで向上できることを確認した。



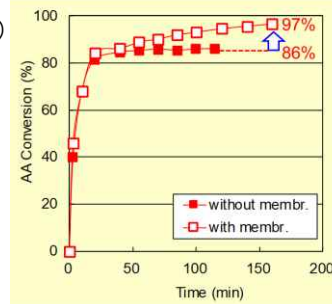
反応条件

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

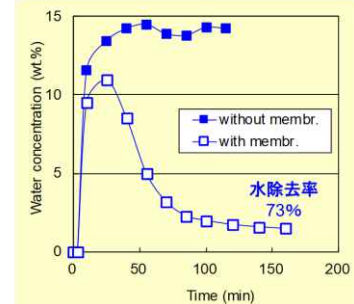
バッチ式反応装置



<酢酸の転化率>



<反応溶液中の水濃度>



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

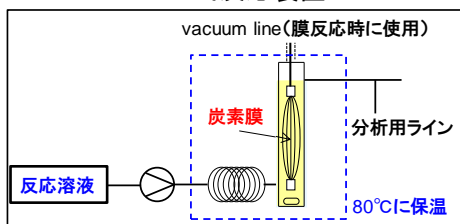
図 3.2.1.2-53 高性能炭素膜を用いたバッチ式膜反応器と膜反応結果

次いで、バッチ式からフロー式の膜反応器について検討を行った。まず、触媒として均一系の硫酸を用いて膜反応器によるエステル化反応試験を行った結果を図 3.2.1.2-54 に示す。反応系から水を選択分離することで転化率を平衡転化率より 7%程度向上できることを確認した。

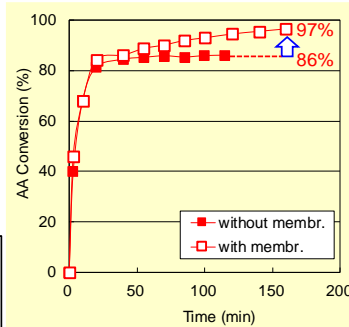
反応条件

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

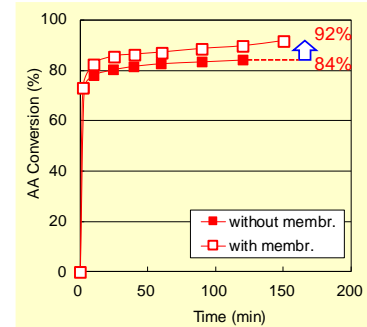
フロー式反応装置



<バッチ式>



<フロー式>



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

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

開発した優れた水選択性を有する高性能炭素膜を用いてバッチ型からフロー型の膜反応器開発に取り組み、膜面積や反応条件 (触媒量等) が脱水性能および反応成績に与える影響について検討を行った。まず、反応器の形態として、A: 触媒+分離膜一体型 (プレ触媒層あり) と B: 触媒+分離膜分割型について同一条件でのエステル化反応を実施した。

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

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

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

(b) 反応分離用ゼオライト膜の開発

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

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

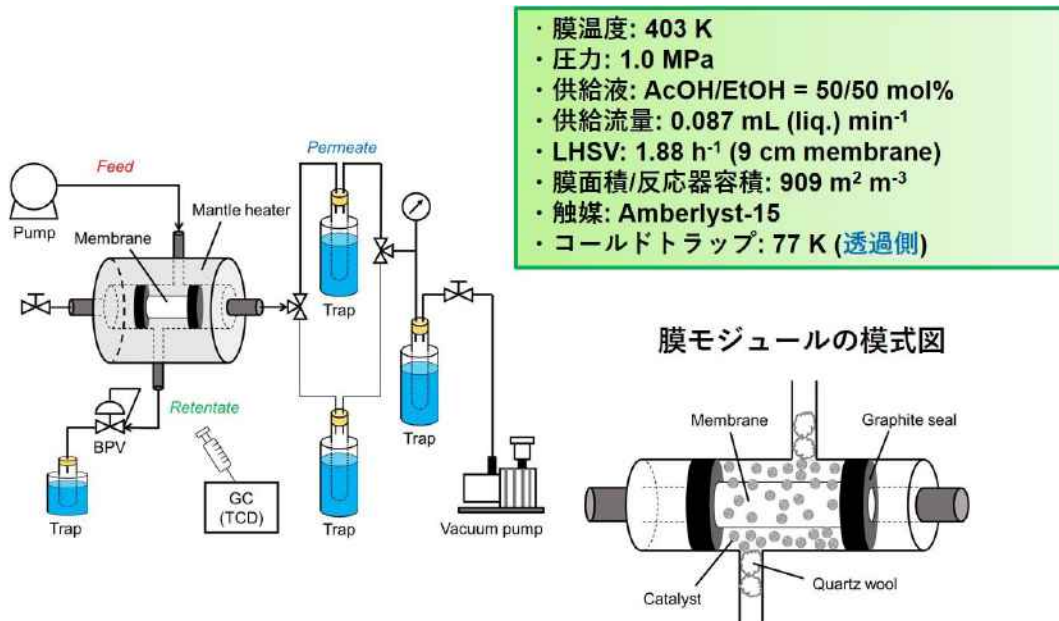


図 3.2.1.2-59 フロー型酢酸エチル合成膜反応器の模式図

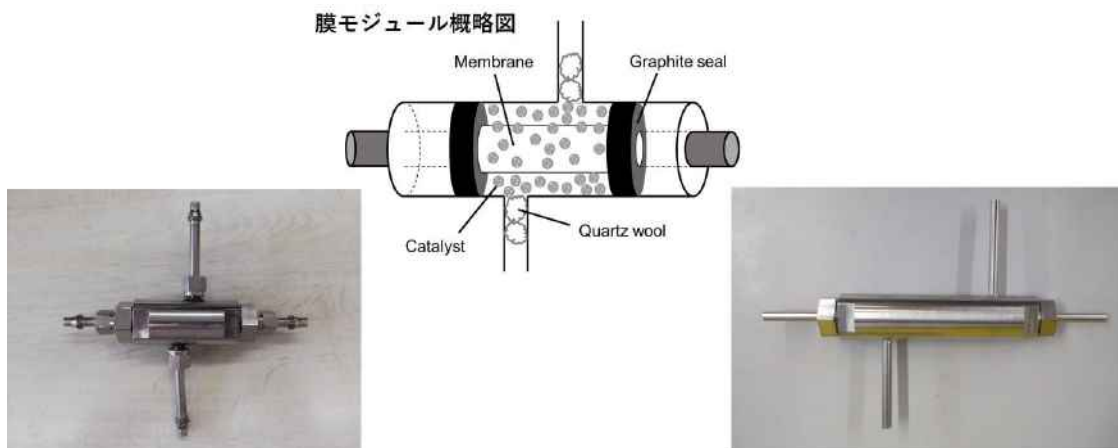


図 3.2.1.2-60 小面積用膜モジュール (6.28 cm²) と大面積用膜モジュール (25.1 cm²)

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

膜温度： 403 K

原料： 酢酸／エタノール= 50／50 mol%

原料側圧力／透過側圧力= 0.98 MPa / 2 kPa

触媒： Amberlyst-15

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

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

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

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

(c) ゼオライト膜を用いた反応分離用フロー反応器の設計

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



図 3.2.1.2-63 試作した小型反応分離用フロー反応器

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

(4) モニタリング技術の開発

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

(a) 蛍光スペクトル法による化合物の迅速分析技術の開発

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

(b) 誘導結合プラズマ質量分析法による金属触媒の迅速分析技術の開発

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

(5) スケールアップ検討

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

(a) 並列プロセスの流体分配制御と閉塞監視

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

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

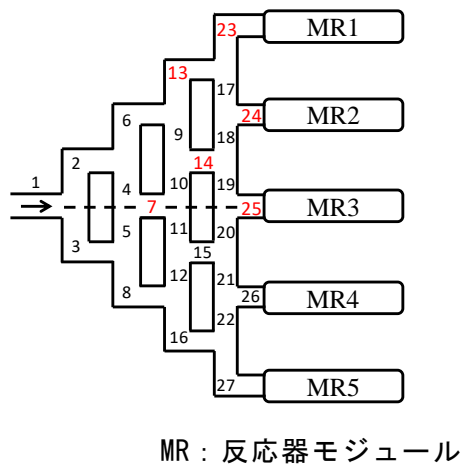


図 3.2.1.2-68 流体分配装置

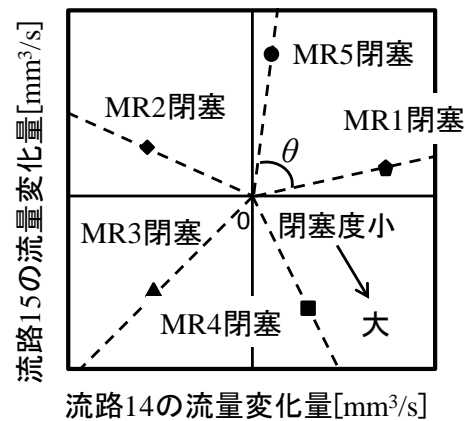


図 3.2.1.2-69 流量変化量図

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

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

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

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

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

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

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

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

$$g = 0$$

$$(9)$$

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

(b) 並列多段プロセスの流体分配制御と閉塞診断

2種類以上の流体の混合を伴い、反応を連結した並列多段プロセスを対象とし、(a)の成果に倣って本設計問題を定式化し、流体分配装置の入口圧力計測値および同装置内部に設置した圧力計2器の変化量比に基づいて、異常が生じた段と列を検出する手法を提案した。

4 並列 3 段混合系における構造 (図 3.2.1.2-73 参照, S×M 構造と呼ぶ) を例に説明する。この場合、閉塞 MR の並列ラインに加えて流れ方向の位置 (混合段) の特定が必要となる。そこで、SRFD0 内部と各 MFD 入口に設置した圧力計における MR 閉塞前後の圧力変化を利用した以下の 2 ステップによる診断手法を提案した。

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

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

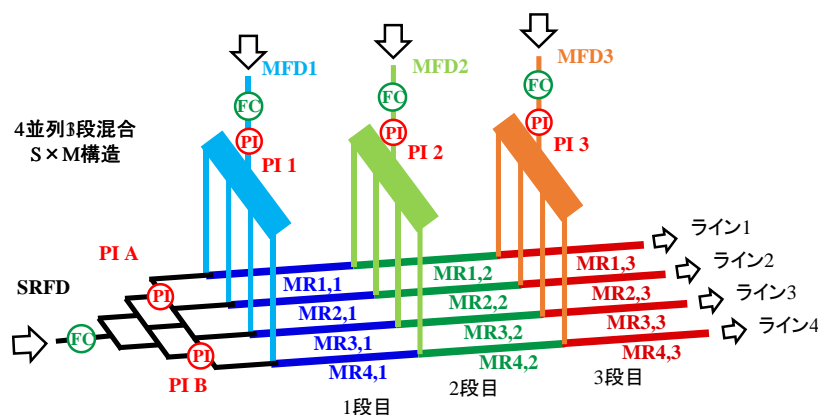


図 3.2.1.2-73 4 並列 3 段混合プロセスの S×M 構造

(c) 多管式熱交換型リアクタモジュール設計

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

参考文献

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

3.2.2.1 連続分離精製技術の開発

【背景と課題】

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

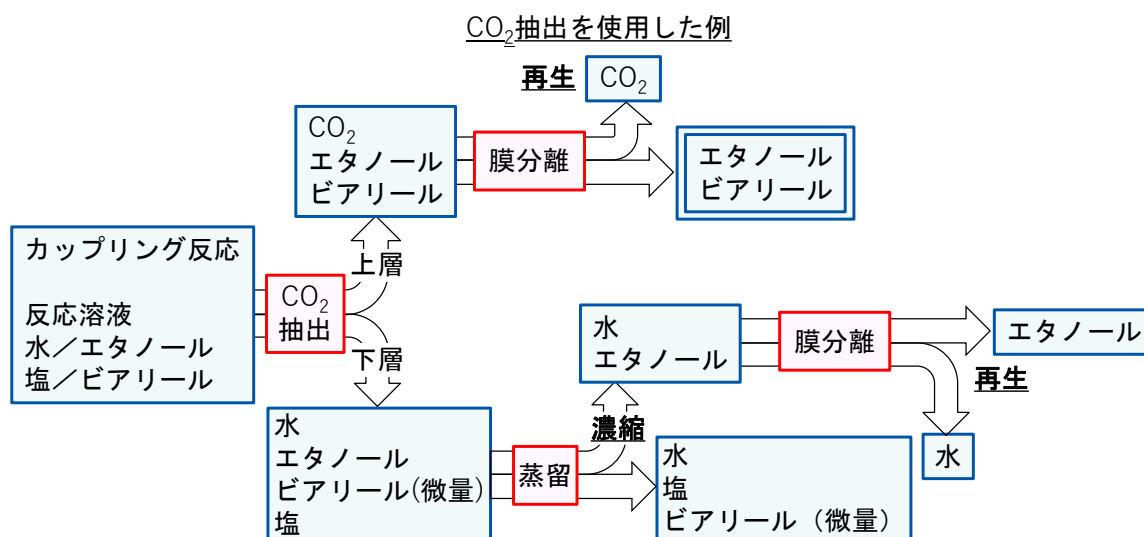


図 3.2.2.1-1 クロスカップリング反応溶液からの分離精製プロセスフローのイメージ図 (CO₂抽出を使用した例)

【中間目標と達成度】

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

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

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

* 「○」は 100%、「◎」は 120%程度達成。

【最終目標に対する進捗状況】

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

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

拌型連続蒸留装置の試作を達成しており、順調に進捗している。

最終目標「K-lab スケールの各種分離精製モジュールを開発するのに必要な要素技術を抽出・整理」に対しては、マイクロ混合デバイスを用いた連続抽出・分離での検討が進んでいる。

(1) 連続抽出技術の開発

(a) マイクロ混合デバイスを利用する連続抽出・分離

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

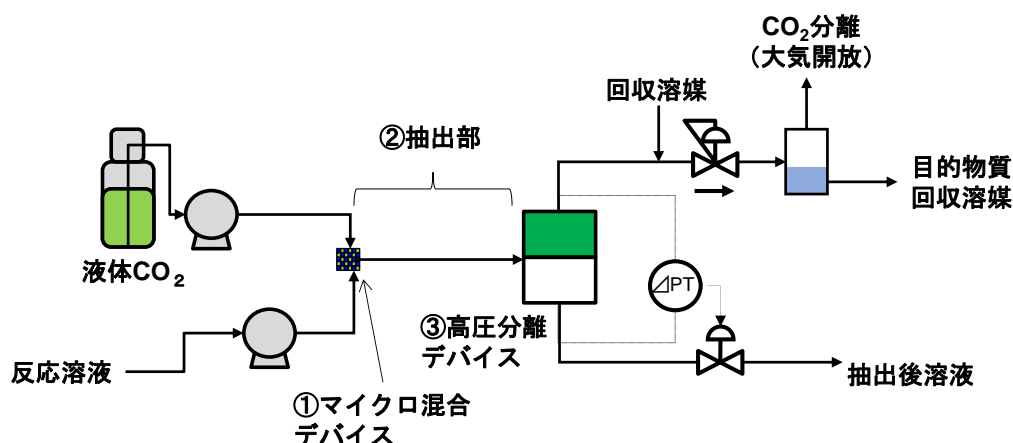


図 3.2.2.1-2 高圧 CO₂ を抽出溶媒とした高速連続抽出・分離プロセスの概要

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

(a-1) 連続抽出・分離のための小型装置の設計試作

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

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

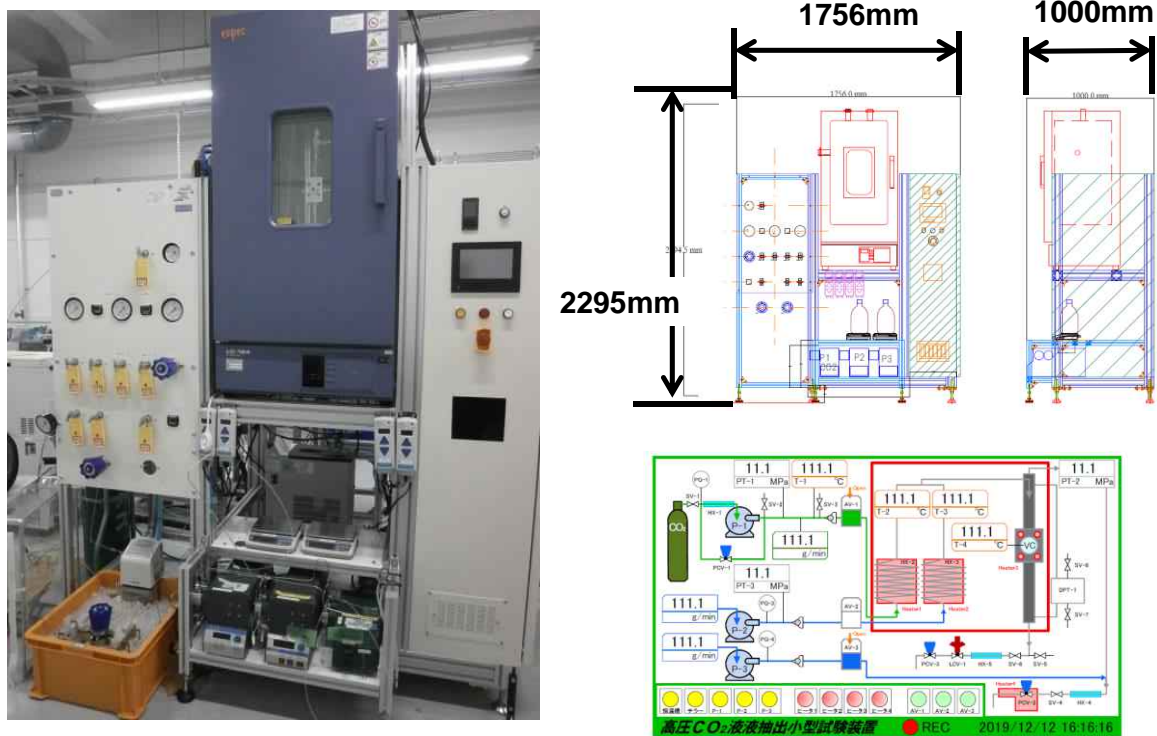


図 3.2.2.1-3 新たに設計・試作した連続抽出・分離のための小型装置の写真、寸法、タッチパネルのイメージ

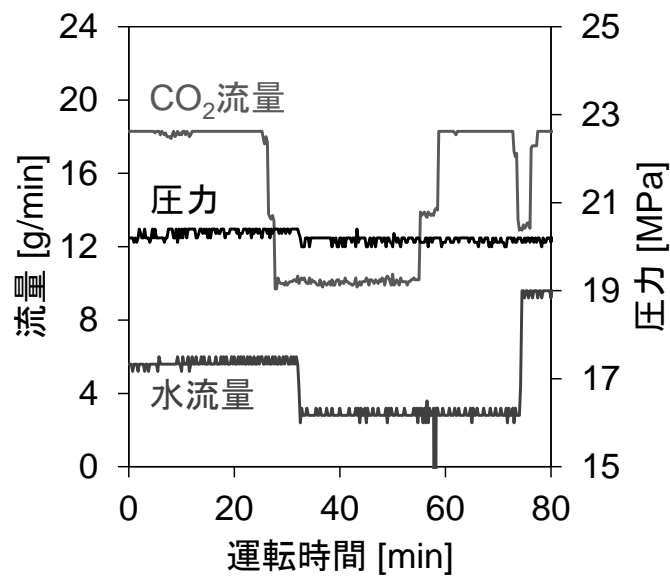


図 3.2.2.1-4 新たに設計・試作した小型装置のロガーデータ (温度 40℃、圧力 20 MPa、流体は純水と CO₂)

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

(a-2) 対象化合物の抽出条件検討

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

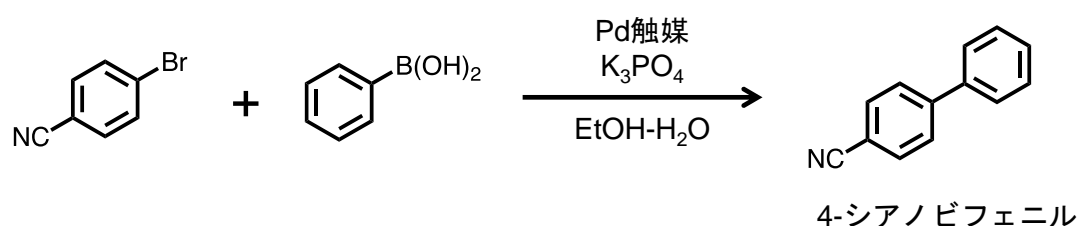


図 3.2.2.1-5 モデル反応として選定した鈴木カップリング反応の概要

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

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

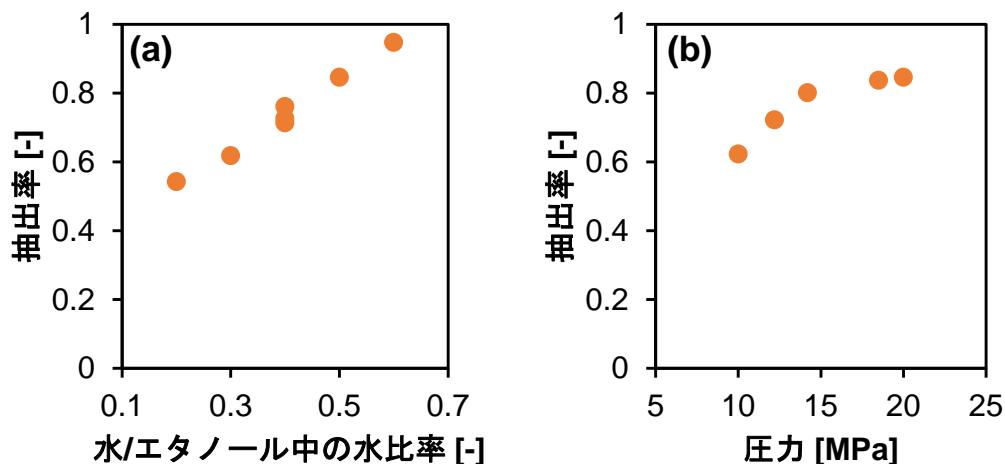


図 3.2.2.1-6 4-シアノビフェニル抽出率に及ぼす(a)水/エタノール混合溶媒の水比率および(b)圧力の影響（水/エタノール混合溶液中の水比率 0.5）

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

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

(a-3) フロー反応との連続化の検討

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

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

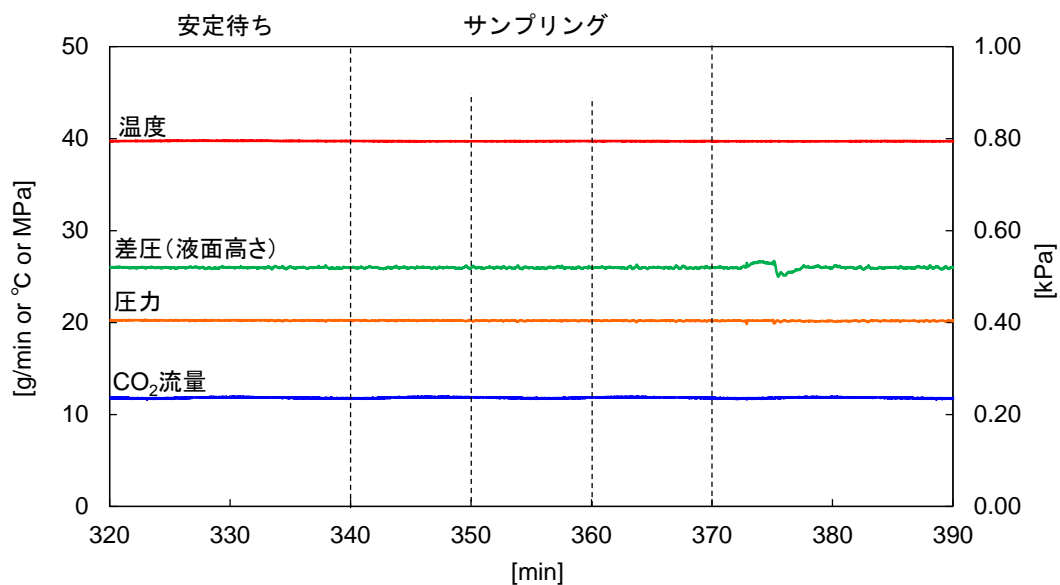


図 3.2.2.1-9 連続化実証実験におけるロガーデータ

(a-4) スケールアップのための検討

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

(b) スラグ流を利用する連続抽出・分離

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

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

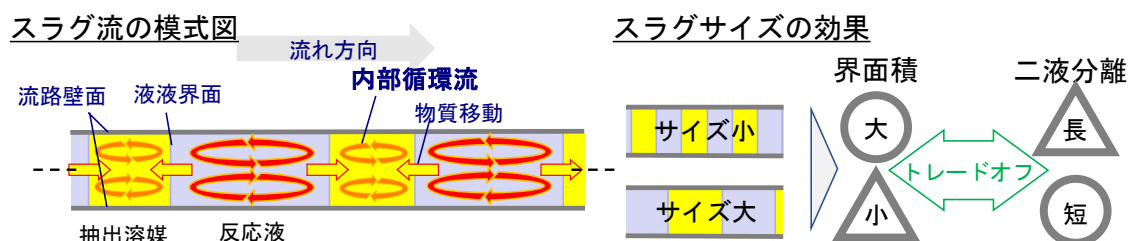


図 3.2.2.1-10 スラグ流の模式図とスラグサイズの効果

(b-1) マイクロポンプを応用したスラグ発生デバイス

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

(b-2) 新規連続液-液分離デバイス（スラグ流用）の開発

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

ことに成功した。

(b-3) スラグ発生デバイスと液-液分離デバイスを連結した連続抽出・分離

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

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

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

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

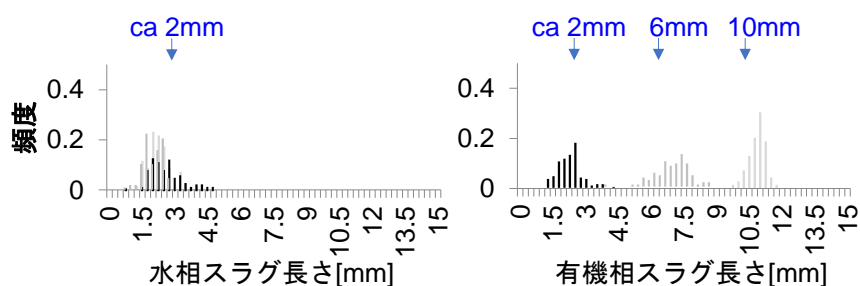


図 3.2.2.1-21 新規スラグ発生デバイスによって発生させたスラグ長さの分布
(左)水相、(右)有機相

(c) 温度による相変化を利用する連続抽出・分離

(c-1) 連続液-液分離器の開発

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

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

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

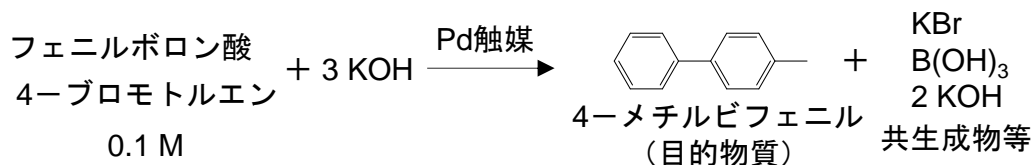


図 3.2.2.1-32 本研究で検討したモデル反応 (基幹5反応の一つクロスカップリング反応)

(c-3) 連続反応-抽出・分離の検討

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

上層への抽出率 90%以上を達成し、連続反応－抽出・分離に成功した。

(2) 連続濃縮分離技術の開発

(a) 膜による連続分離・リサイクル

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

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

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

表 3.2.2.1-12 分離対象とした混合溶媒

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

(a-1) ゼオライト膜の組成、細孔径制御

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

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

構造規定材を除去した。

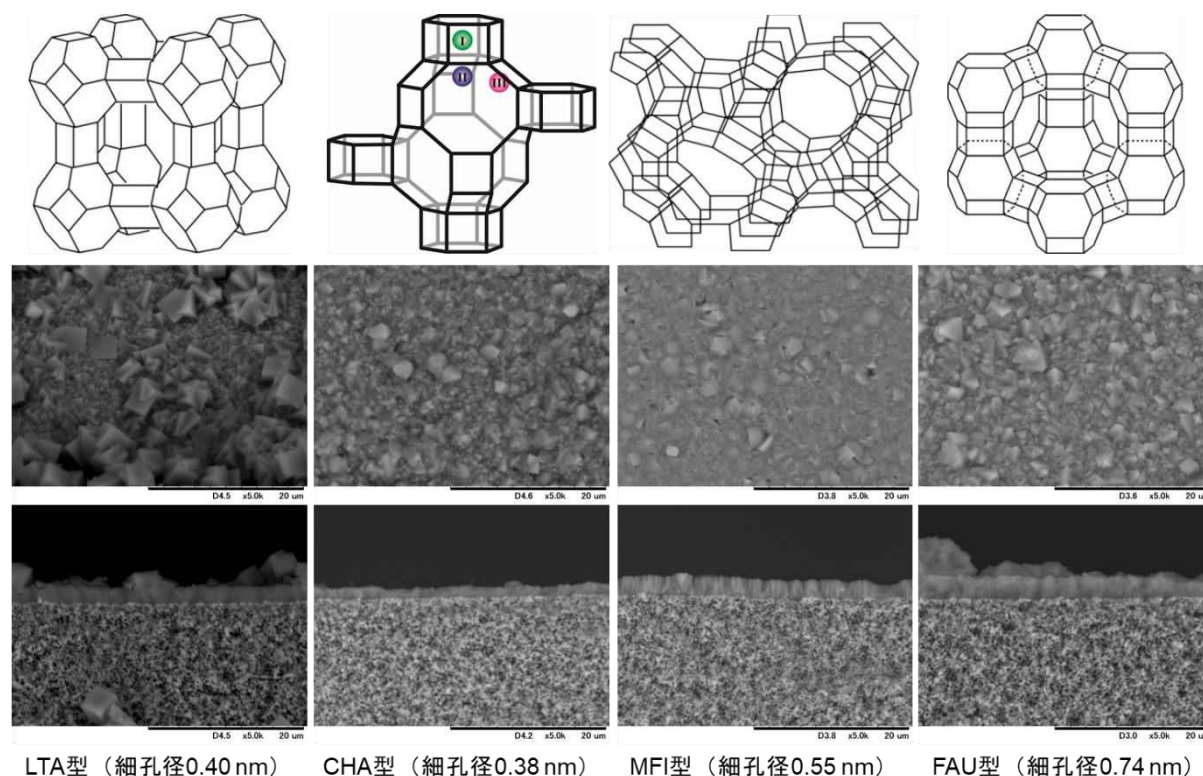


図 3.2.2.1-41 ゼオライトの結晶構造およびゼオライト膜の電子顕微鏡写真

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

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

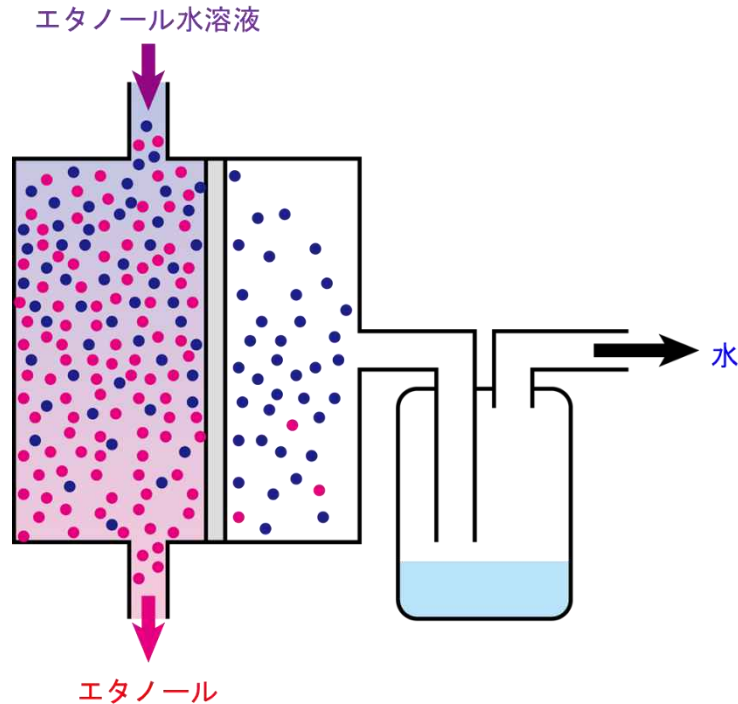


図 3.2.2.1-42 浸透気化法による溶液分離

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

(a-2) シリカ膜の組成、細孔径制御

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

架橋型アルコキシシラン法：

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

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

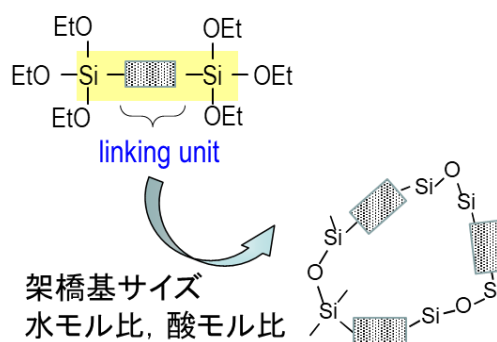


図 3.2.2.1-43 架橋型アルコキシランによる細孔径制御

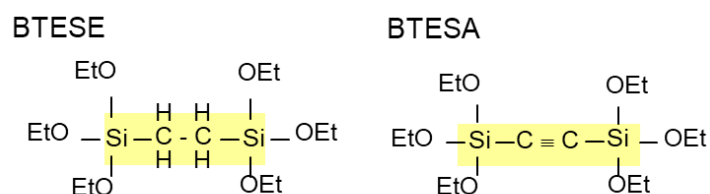


図 3.2.2.1-44 架橋型アルコキシラン

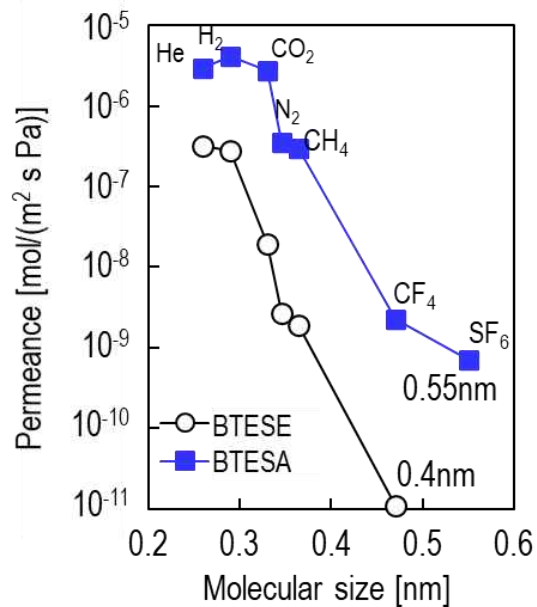


図 3.2.2.1-45 気体透過率の分子径依存性

(a-3) 膜分離デバイスの設計

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

(b) 蒸留による連続分離・リサイクル

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

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

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

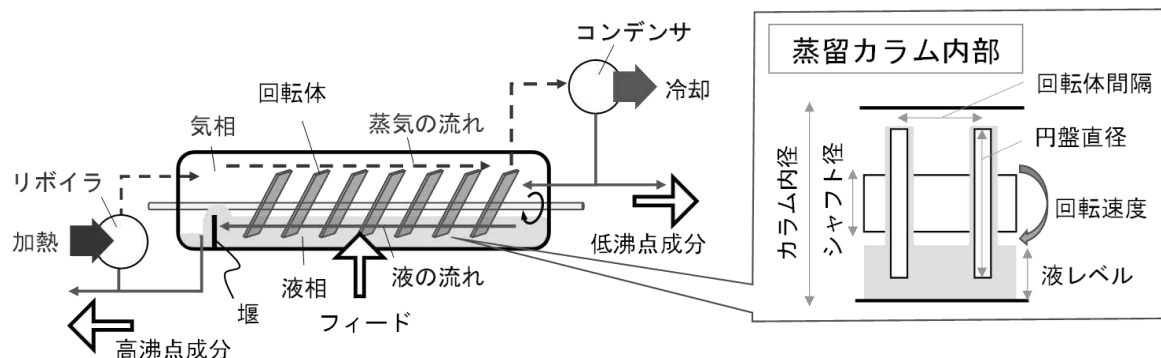


図 3.2.2.1-51 連続小型蒸留装置の概略図（回転体を円盤型とした場合）

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

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

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

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

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

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

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

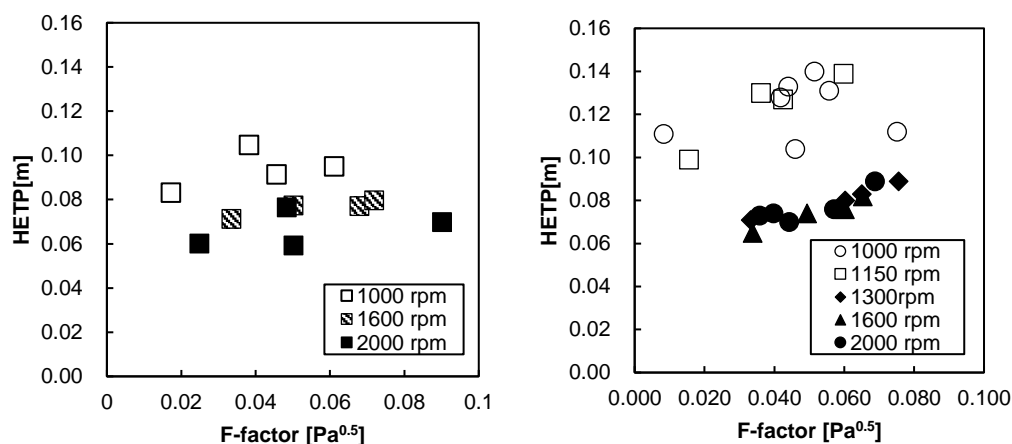


図 3.2.2.1-54 HETP の測定結果 (円盤の直径 : (左) 23.8 mm、(右) 20 mm)

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

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

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

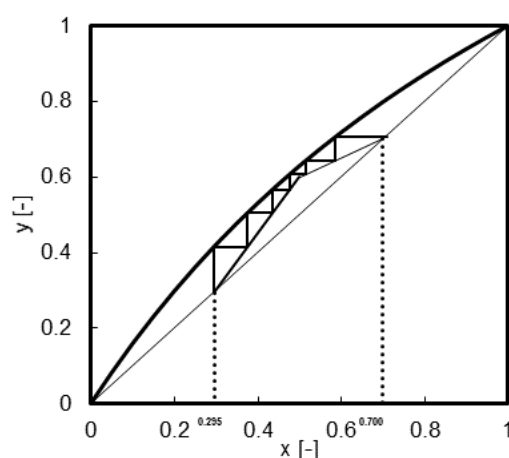


図 3.2.2.1-60 連続蒸留実験における理論段数

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

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

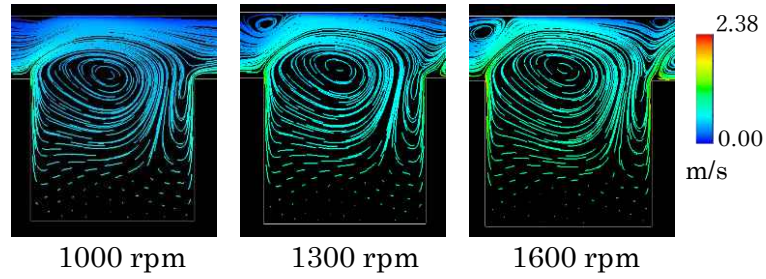


図 3.2.2.1-61 円盤間の蒸気の流れ線（直径 23.8 mm、図の下が回転中心、上部が管壁）

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

(3) 溶媒・ガス類の連続再生技術の開発

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

溶媒・ガス類の分離回収プロセス設計

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

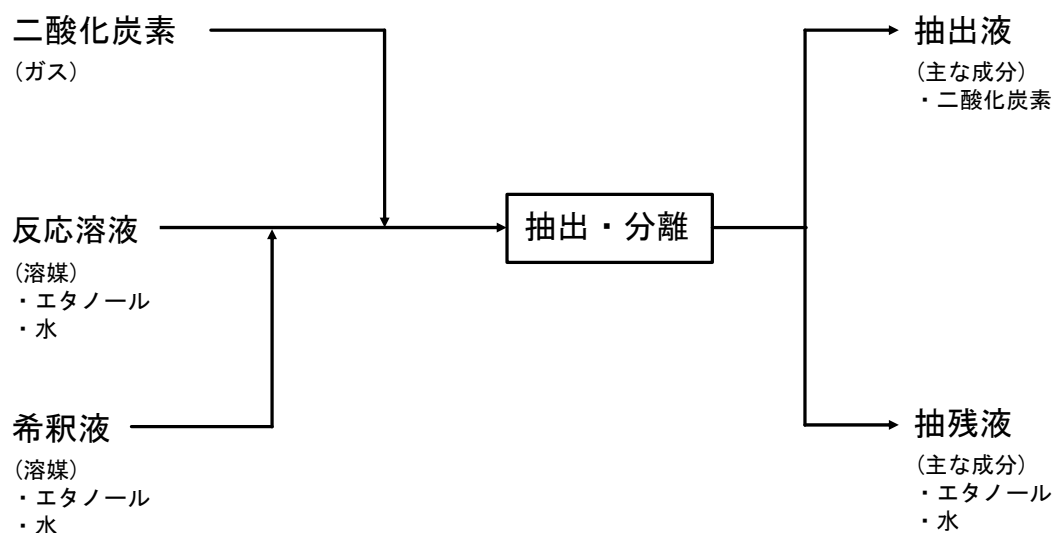


図 3.2.2.1-66 4-CBP の連続反応－抽出・分離における溶媒・ガス類の流れ

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

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

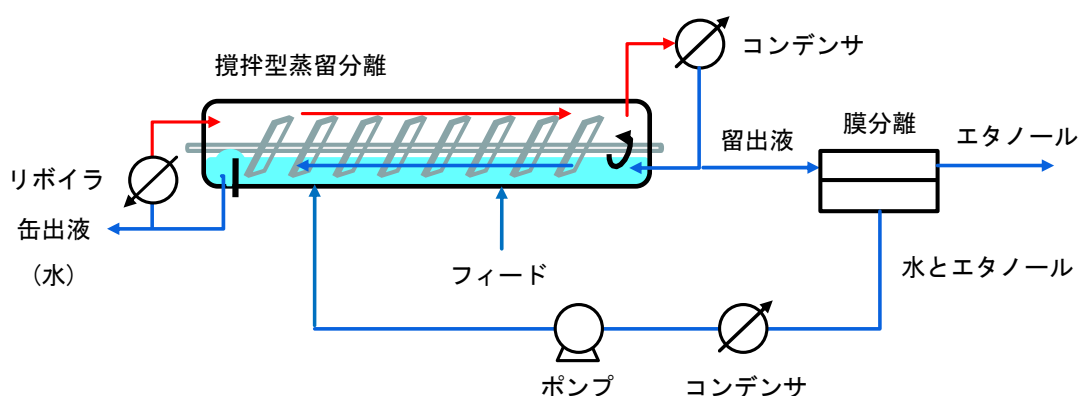


図 3.2.2.1-68 膜分離と攪拌型蒸留分離のハイブリッドプロセスの概略

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

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

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

高圧 CO₂ 連続再生技術の概要

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

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

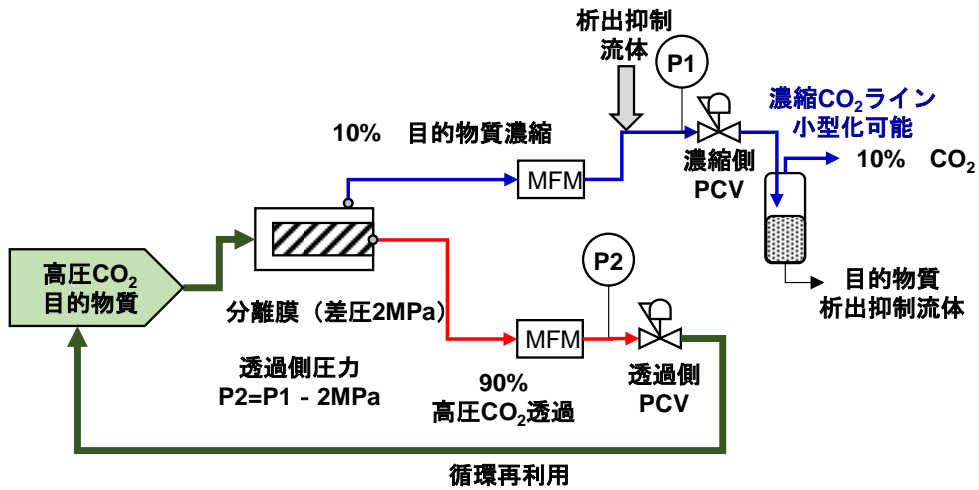


図 3.2.2.1-70 高圧 CO₂ 循環再利用プロセスの概要

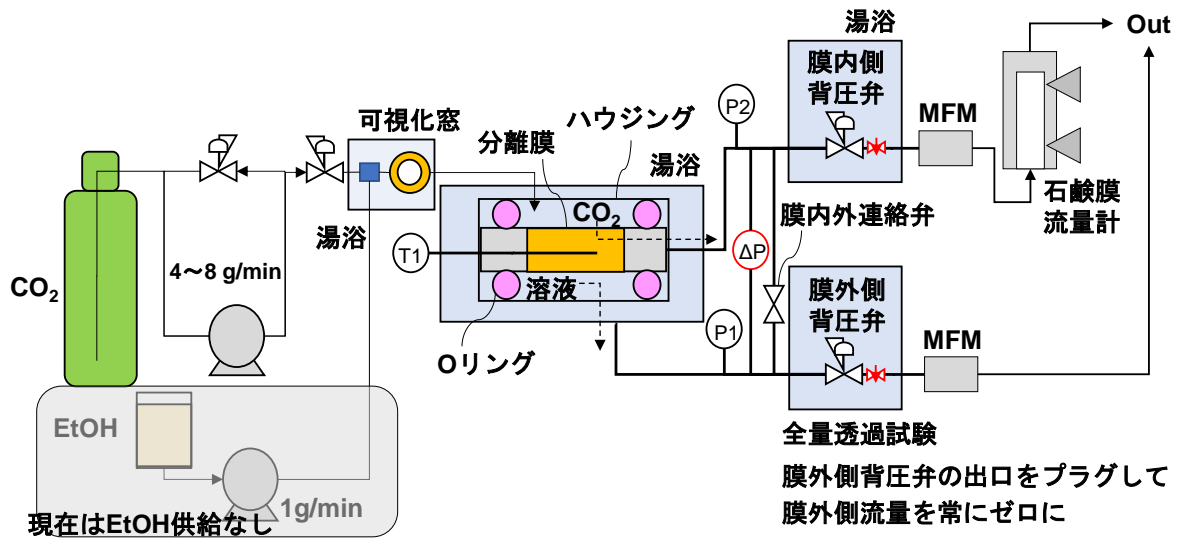


図 3.2.2.1-71 高圧 CO₂ 膜透過・溶液濃縮試験装置の概略図



図 3.2.2.1-72 高圧 CO₂ 膜透過・溶液濃縮試験装置の外観

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

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

高圧CO₂連続再生技術に向けたY型ゼオライト膜の高圧CO₂透過実験

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

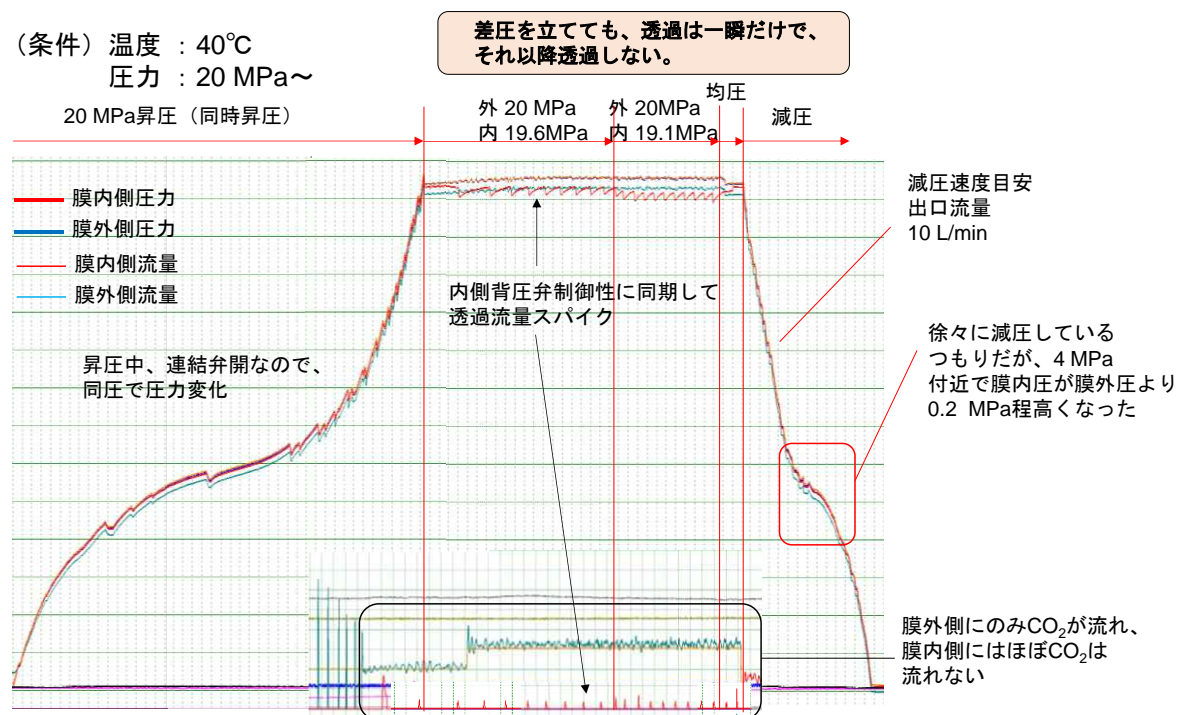


図 3.2.2.1-73 Y型ゼオライト膜の高圧CO₂透過試験

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

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

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

(4) スケールアップ検討

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

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

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

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

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

¹ レイノルズ数。流れの乱れの大きさを表す指標。3000 以上で乱流。

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

必要になる可能性がある。

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

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

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

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

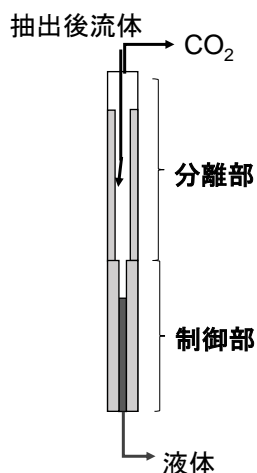


図 3.2.2.1-77 既存の高圧分離デバイス概要

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

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

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

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

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

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

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

参考文献

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

3.3 知的財産権の取得と成果の普及

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

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

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

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

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

表 3.3-1 外部発表および出願数まとめ

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

4. 成果の実用化に向けた取組及び見通しについて

本事業における「実用化」の考え方は以下のとおりである。

●プロジェクトにおける「実用化」については以下のように考える。

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

4.1 成果の実用化に向けた見通し

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

4.2 実用化に向けた具体的取り組み

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

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

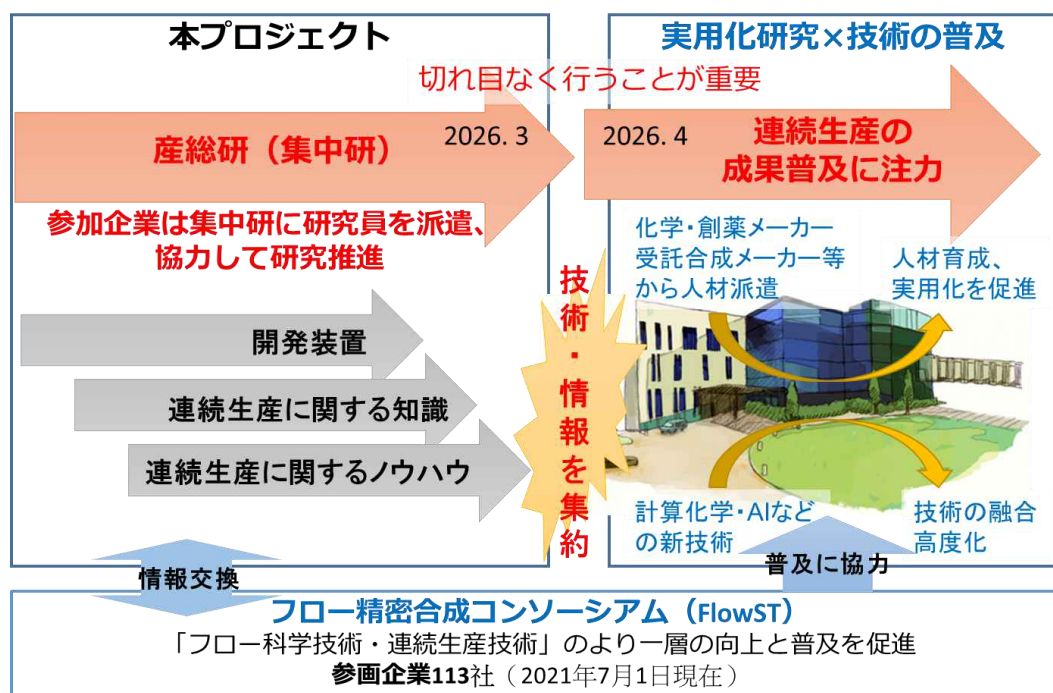


図 4.2-1 プロジェクト期間および終了後の構想

4.3 波及効果

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

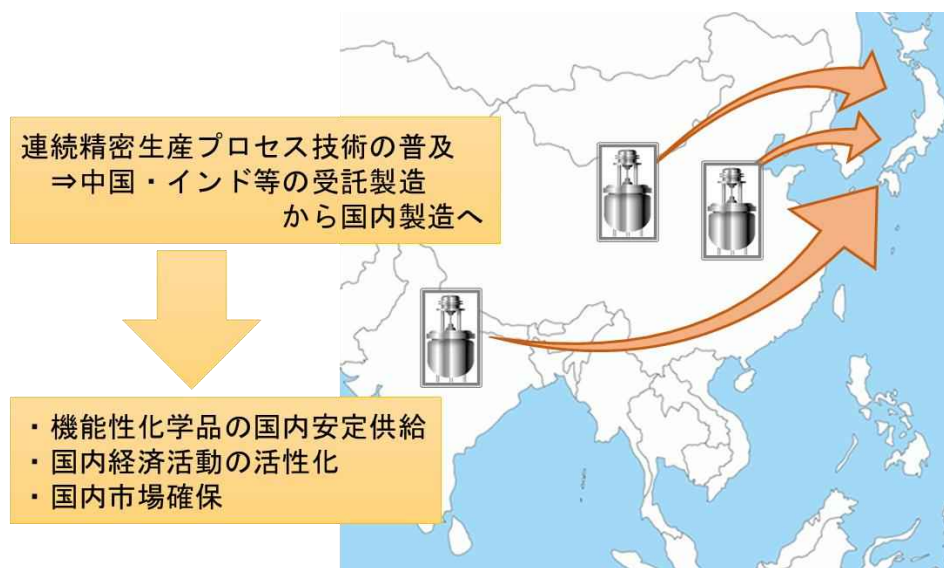


図 4.3-1 製造業の国内回帰

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

「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」基本計画

材料・ナノテクノロジー部

1. 研究開発の目的・目標・内容

(1) 研究開発の目的

①政策的な重要性

2015年12月フランス・パリにて開催された国連気候変動枠組条約第21回締約国会議(COP21)において採択されたパリ協定では、世界共通の長期目標として気温上昇を産業革命前から2°C未満に抑えることが謳われているが、そのためには、世界全体で抜本的な排出削減を実現するイノベーションの創出が不可欠である。我が国においても、2016年4月、総合科学技術・イノベーション会議において、「エネルギー・環境イノベーション戦略(NESTI2050)」が策定され、温室効果ガスの抜本的削減を実現する革新技術の研究開発を強化する方向が打ち出されている。この戦略の省エネルギー分野においては、創エネルギー技術によって生み出されたエネルギーを社会の様々な局面に利用していく過程で、エネルギーロスを縮小する省エネルギー技術を開発するとし、その解決手段として「革新的生産プロセス」を重点的に開発すべき技術課題として挙げ、省エネ及びCO₂排出削減を実現していくことが謳われている。

本プロジェクトは、今後成長が期待される機能性化学品(高付加価値、多品種少量生産)の分野において、これまで行われてきたエネルギー多消費で多くの共生成物を排出するバッチ法を、日本が強みを有する不均一系触媒の技術を用いて、省エネで効率的な連結フロー法に置き換えるための研究開発を国内トップレベルの実施主体による産学連携研究体制で進め、従来と異なる生産プロセス・イノベーションを創出するものである。これにより、生産プロセスの大幅な省エネルギー化、及びCO₂排出量削減と経済性向上を実現でき、上記課題に資することが期待される。

②我が国の状況

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

③世界の取組状況

1990年代に、米国Yale大のP. T. Anastas教授がグリーンケミストリーを提唱して以来、欧米を中心に、化学品製造における廃棄物削減やCO₂削減に関する研究が活発に行われるよ

うになった。2000年には、国内でもグリーン・サステイナブル・ケミストリー（GSC）ネットワークが設立され、廃棄物が少なく、省エネルギーを実現する製品と製造プロセスの研究が行われるようになった。なかでも高性能な触媒や省エネルギーな分離精製法に関する研究が活発に行われるようになり、バッチ法を連結フロー法に置き換える革新的な研究開発が日・欧・米を中心に活発化してきた。また、国際学会組織 Flow Chemistry Society が2010年に発足し、以後、欧州、米国、インドで国際学会が毎年開催されている。

④本事業のねらい

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

（2）研究開発の目標

①アウトプット目標

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

②アウトカム目標

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

【獲得市場規模】

1.6兆円（2015年） ⇒ 3.6兆円（2030年）

*機能性化学品分野、国内メーカーシェア10%想定

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

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

【廃棄物削減効果】

144 万トン/年 (2030 年)、289 万トン/年 (2050 年)

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

③アウトカム目標達成に向けての取り組み

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

(3) 研究開発の内容

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

研究開発項目①「高効率反応技術の開発」

I. 反応・新触媒の開発

II. 高効率反応器モジュールの開発

研究開発項目②「連続分離精製技術の開発」

2. 研究開発の実施方式

(1) 研究開発の実施体制

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

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

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

(2) 研究開発の運営管理

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

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

①研究開発の進捗把握・管理

PM は、PL や研究開発実施者と緊密に連携し、研究開発の進捗状況を把握する。また、外部有識者で構成する技術推進委員会を組織し、定期的に技術的評価を受け、目標達成の見通しを常に把握することに努める。

②技術分野における動向の把握・分析

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

(3) その他

本プロジェクトは非連続ナショナルプロジェクトとして取扱う。

3. 研究開発の実施期間

2019年度～2025年度までの7年間とする。

4. 評価に関する事項

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

評価の時期は、中間評価を2021年度及び2023年度、事後評価を2026年度とし、当該研究開発に係る技術動向、政策動向や当該研究開発の進捗状況等に応じて、前倒しするなど、適宜見直すものとする。

また、中間評価結果を踏まえ必要に応じて研究開発の加速・縮小・中止等の見直しを迅速に行う。

5. その他重要事項

(1) 研究開発成果の取扱い

①成果の普及

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

②標準化施策等との連携

本研究開発で得られた成果については、標準化等との連携を図るため、標準案の提案等

を必要に応じて実施する。

③知的財産権の帰属、管理等取り扱いについての方針

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

④知財マネジメントに係る運用

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

⑤データマネジメントに係る運用

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

（2）基本計画の変更

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

（3）根拠法

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

6. 基本計画の改訂履歴

（1）2019 年 2 月、制定。

2021 年 2 月、改訂。

(別紙1) 研究開発計画

研究開発項目①「高効率反応技術の開発」

I. 反応・新触媒の開発

1. 研究開発の必要性

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

2. 具体的研究内容

(1) 連続生産に適した反応の開発

多段階反応の後段反応に影響を及ぼさないようにするため、共生成物が生じない(あるいは小分子のみが共生成物となる)付加反応や脱水反応など連続精密生産に適した触媒反応の開発を合理的な指針を設け検討する。

(2) 連続精密生産に適した不均一系触媒の開発

多段階反応の後段反応に影響を及ぼさないようにするため、共生成物が少なく、選択率及び転化率が高い連続精密生産に適した不均一系触媒の開発を行う。

3. 達成目標

【中間目標 (2021 年度末)】

- ・ 収率 80%以上の反応を 20 種以上開発する。
- ・ 70 時間以上連続運転可能な不均一系触媒を 10 種以上開発する。

【中間目標 (2023 年度末)】

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

【最終目標 (2025 年度)】

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

研究開発項目①「高効率反応技術の開発」

Ⅱ. 高効率反応器モジュールの開発

1. 研究開発の必要性

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

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

2. 具体的研究内容

(1) 一相系反応器モジュールの開発

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

(2) 二相系反応器モジュールの開発

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

(3) 反応分離用モジュールの開発

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

(4) モニタリング技術の開発

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

(5) スケールアップ検討

中生産量市場向け装置の設計に必要な要素技術を抽出・整理する。

3. 達成目標

【中間目標（2021年度末）】

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

計する。

【中間目標（2023年度末）】

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

【最終目標（2025年度末）】

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

研究開発項目②「連続分離精製技術の開発」

1. 研究開発の必要性

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

2. 具体的研究内容

ターゲット化合物の分離精製過程における使用に適合するよう以下の技術開発を行い、これら技術を単独又は複合化した各種分離精製モジュールの開発を行う。

（1）連続抽出技術の開発

非相溶の液体間で短時間での連続的な物質移動を促進するための混合や流動状態を制御する技術、相制御による均一相と二相分離を利用することで物質移動と分離を連続的に可能とする技術の開発を行うとともに、関連モジュールの開発を行う。

（2）連続濃縮分離技術の開発

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

（3）溶媒・ガス類の連続再生技術の開発

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

(4) スケールアップ検討

中生産量市場向け装置の設計に必要な要素技術を抽出・整理する。

3. 達成目標

【中間目標 (2021 年度末)】

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

【中間目標 (2023 年度末)】

- ・ 少生産量市場向け各種分離精製モジュールを試作し、機能を確認する。

【最終目標 (2025 年度末)】

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

(別紙2) 研究開発スケジュール

	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	
高効率反応技術の開発 I 反応・新触媒の開発	不均一系触媒の開発		反応連続化の検討						
	反応器モジュールの開発		モニタリング技術の開発					スケールアップ検討	
高効率反応技術の開発 II 高効率反応器モジュールの開発	不均一系触媒の開発		反応連続化の検討						
	反応器モジュールの開発		モニタリング技術の開発					スケールアップ検討	
連続分離精製技術の開発	不均一系触媒の開発		反応連続化の検討						
	反応器モジュールの開発		モニタリング技術の開発					スケールアップ検討	
評価時期			中間評価		中間評価			事後評価	

平成 30 年度事前評価結果

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

当該評価結果は、今後基本計画等に反映してまいります。

平成 30 年 9 月

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

成果資料（2021年7月末現在）

1. 成果資料総括表

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

2. 研究発表・特許等成果

(1) 研究発表・講演（口頭発表含む）

2019年度

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

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

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

2020年度

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

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

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

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

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

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

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

2021 年度

なし

(2) 論文

2019 年度

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

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

2020 年度

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

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

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

9	Kentaro Okano, Yoshiki Yamane, Aiichiro Nagaki, Atsunori Mori	京都大学	Trapping of Transient Thienyllithiums Generated by Deprotonation of 2,3- or 2,5- Dibromothiophene in a Flow Microreactor	Synlett, 2020, 31. 1913—1918	2020年10月
10	Yiyuan Jiang, Yosuke Ashikari, Kaiteng Guan, Aiichiro Nagaki	京都大学	Accelerating Heat Initiated Radical Reactions of Organic Halides with Tin Hydride Using Flow Microreactor Technologies	Synlett, 2020, 31. 1937—1941	2020年10月
11	Naresh Bhuma, Ludivine Lebedel, Hiroki Yamashita, Yutaka Shimizu, Zahra Abada, Ana Ardá, Jérôme Désiré, Bastien Michelet, Agnès Martin-Mingot, Ali Abou-Hassan, Masahiro Takumi, Jérôme Marrot, Jesús Jiménez-Barbero, Aiichiro Nagaki, Yves Blériot, Sébastien Thibaudeau	京都大学	Insight into the Ferrier Rearrangement by Combining Flash Chemistry and Superacids	Angewandte Chemie International Edition, 2021, 60. 2036—2041	2020年10月

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

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

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

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

(3) 特許等

2019 年度

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

2020 年度

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

2021 年度

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

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

3. その他特記事項

なし