

機能性化学品の連続生産への変革

小野澤 俊也・甲村 長利

1. はじめに

NEDO 報告書によると¹⁾、有機合成を利用して作られる機能性化学品（電子材料、医薬品原体、香料、農薬原料など、以下同義）の世界市場は約 16.2 兆円（2015 年）と言われ、今後もさらに成長を続け、2030 年には 35.9 兆円に上ると推計されている。さらに、機能性化学品をもとに作られる機能性材料の市場規模は約 169 兆円に達すると推計されており、機能性化学品に連なる経済的波及効果は大きい。医薬品をはじめとする機能性化学品の多くは、現在バッチ式による製造プロセスが用いられており、複雑な化学構造を持つ化合物の合成が可能である一方、各段階で中間体の分離・精製操作を繰り返すため、多くのエネルギーを必要とし、廃棄物も大量に排出されるという課題がある。また、人件費や地価の安い発展途上国の工業化が進み、コスト競争が激しくなる中で、国内の製造業も同様のコスト競争をおこなった場合、我が国の製造業の更なる海外流出を招く恐れがある。したがって、付加価値が高く精密な合成手法が必要とされる機能性化学品の革新的な製造プロセスの確立は、省エネルギー・省コスト化・廃棄物削減の観点から、今後、日本の製造業の発展になくてはならない技術と考えられる。産業技術総合研究所（以下、産総研）では、機能性化学品の革新的な製造プロセスを「連続生産」技術として捉え、その研究・技術開発及び関連するコンソーシアム運営をおこなっている。以下にその取組について紹介する。

2. 機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発

2.1 研究開発コンセプト

2019 年 6 月より、産総研では複数の研究機関と共同して NEDO 委託事業「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」を実施している。本事業では、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（いくつかの反応を直接連結したフロー法）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た研究開発をおこなっている。

機能性化学品の連続生産を実現するためには、連続生産に適した反応・触媒を開発すると同時に、機能性化学品の生産に特徴的な少量多品種の生産に対応する必要がある。フロー法はバッチ法に比べ一般に空時収量が大きいため、反応器や分離器の小型化が可能となる。そのため、我々は、容易に組換え可能な反応装置・分離精製装置を開発し、モジュール化することで少量多品種の生産にも対応できると考え、触媒技術と組み合わせ「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プロセス（図 1）の基盤技術を提供すべく研究をおこなっている。

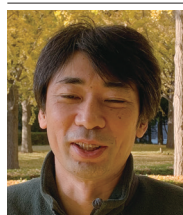
2.2 反応・触媒の開発

反応・触媒開発では、機能性化学品の生産に多用される反応を、「酸塩基を用いた炭素-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 5 つの反応群に大別し、触媒技術を用いることで可能な限り、化学量論量の副生成物（以下、共

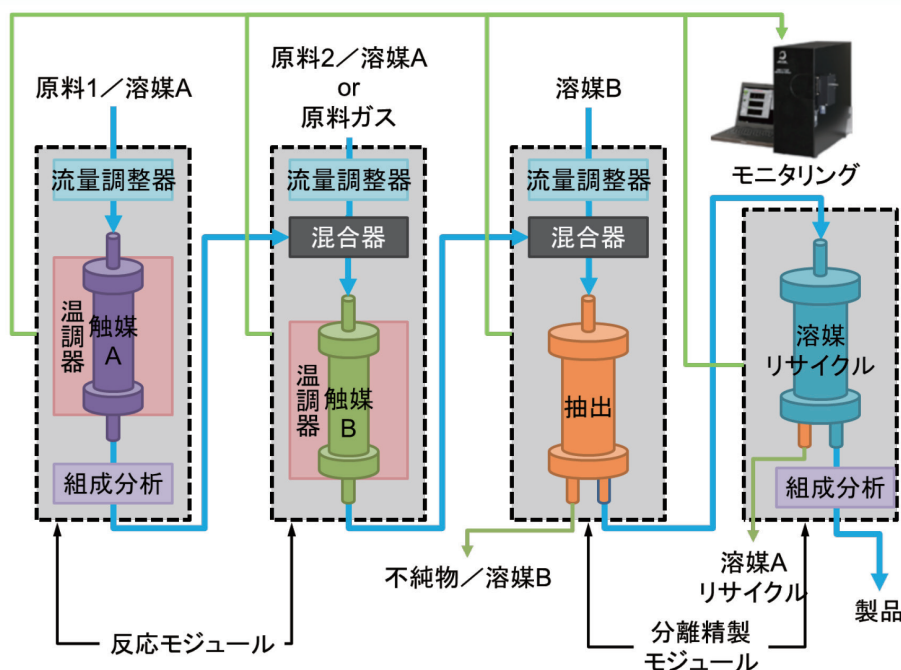


Innovation for Continuous Production of Fine Chemicals
Shun-ya ONOZAWA（正会員）
1993 年 東京理科大学大学院理学研究科化学専攻修士課程修了 博士（理学）
現在 （国研）産業技術総合研究所 触媒化学融合研究センター 主任研究員
連絡先：〒305-8565 茨城県つくば市東 1-1-1 中央第五事業所
E-mail s-onozawa@aist.go.jp

2021 年 7 月 30 日受理



Nagatoshi KOUMURA（正会員）
1999 年 東北大学大学院理学研究科化学専攻博士課程修了 博士（理学）
現在 （国研）産業技術総合研究所 触媒化学融合研究センター 研究チーム長
連絡先：〒305-8565 茨城県つくば市東 1-1-1 中央第五事業所
E-mail n-koumura@aist.go.jp



連続生産に適した不均一系触媒 × 組換え可能な反応・分離精製モジュール

図1 オンデマンド型連続精密生産プロセス

生成物)が生じない反応,あるいは水などの小分子のみが生ずる反応への変換を目指している。その中のいくつかの成果を紹介する。

2.2.1 芳香族アルキル化反応

酸塩基を用いた炭素-炭素結合生成反応の1つとして,芳香族化合物のアルキル化反応がある。通常アルキル化剤にハロゲン化アルキルを用いることが多いが,本事業ではアルコールを原料にした芳香族アルキル化反応を見出している²⁾。開発した反応は,共生成物にハロゲン化物の塩などが生ずることなく水分子のみが生成する反応であり,環境負荷が少ない反応系と言える。ベンジルアルコールを用いたp-キシレンのアルキル化反応においてフロー条件下,種々の酸触媒の評価をおこなった。典型的な酸触媒として用いられるH-βゼオライトでは,反応初期はほぼ定量的な転化率を示したが,急激に触媒活性が低下した。また,H-Yゼオライトは中程度の転化率を示した。一方,酸処理したモンモリロナイトを用いた場合は,優れた耐久性を示

しより多くの基質を流しても安定して生成物を与えることがわかった。本モンモリロナイトを触媒に用いたキシレンと4-クロロベンジルアルコールの反応では,1週間以上の連続運転に成功し,単離収率93%で目的物を得ている(図2)。本反応はシクロヘキサノールのようなアルキルアルコールにも適応可能であり,キシレンとの反応では単離収率72%と中程度の収率で目的物が得られた。

2.2.2 光増感作用を有する触媒を用いた空気酸化反応

酸化反応では,酸化剤として従来よく用いられてきた金属過酸化物や有機過酸化物を用いるのではなく,酸素(空気)あるいは過酸化水素を用いたフロー法による酸化反応の開発を目指している。

空气中の酸素を酸化剤とする酸化反応は,酸化剤の供給の容易さや環境負荷を減らす観点から有用な反応型式の1つである。しかしながら,酸素分子は通常三重項ビラジカルであり,室温で有機物とは容易に反応しない。そこで,可視光の照射により酸素を励起し一重項酸素にする化合物として知られているローズベンガルをポリマーに固定化した新規な光増感作用を有する触媒を開発し,フロー条件下での有機化合物の酸化反応を検討している³⁾。特にビニルイミダゾリウム構造を介してローズベンガルをポリスチレンに固定化した触媒の耐久性は高く, α -テルピネンの酸化では,平均83%の収率で11日を超える連続運転に成功している(図3)。さらに,本触媒はエチルチオエタノールの酸化にも適応でき,対応するスルホキンドが82%の収率で得られた。

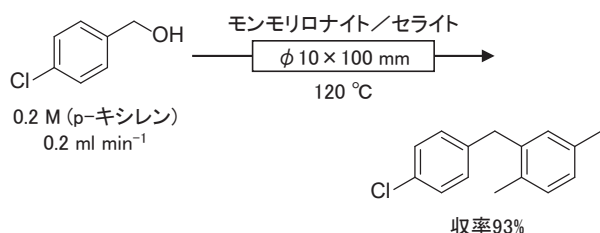


図2 フロー法による芳香族アルキル化反応

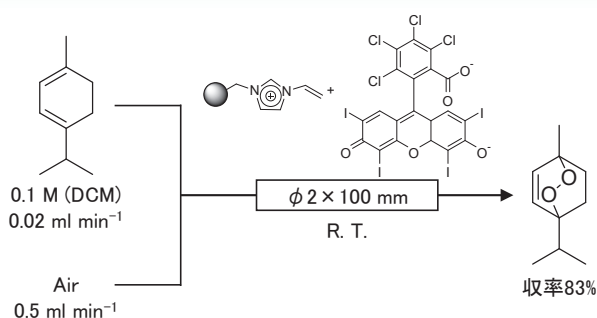


図3 光増感作用を有する触媒を用いた空気酸化反応

2.2.3 過酸化水素を用いたアルコールの酸化反応

過酸化水素を酸化剤に用いた酸化反応も共生成物は水のみであり環境負荷が少ない酸化反応の1つと言える。アルコールの酸化反応によるアルデヒドの合成は多くの研究例があるが、アルデヒド以外にもカルボン酸まで酸化反応が進行してしまう、他の官能基の酸化反応が並行して進行してしまうなど、その選択性が問題になっている。今回、本事業の中で、白金黒 (Pt black) とシリカを混合した触媒を用いたフロー法による選択的なアルデヒド合成を見出している⁴⁾。分子内に二重結合を有する桂皮アルコールの酸化反応では収率95～98%で推移し、120時間の連続運転に成功している (図4)。この際、カルボン酸の生成は0～1%に抑えられており、非常に選択性良く反応は進行する。さらに、本反応は桂皮アルデヒドの合成だけでなく、シトラール、2-オクテナールなどの鎖状分子も効率よく合成でき、2-メチル桂皮アルデヒドなど嵩高いアルデヒドの合成にも適用可能で、汎用性が非常に高い。

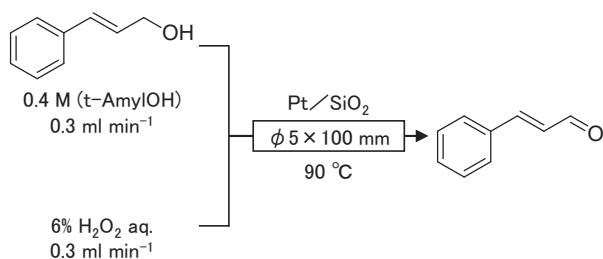


図4 過酸化水素を用いたアルコールの酸化反応

2.3 各種モジュールの開発

反応・触媒の開発と同時並行的におこなっている各種モジュール開発では10 g h⁻¹程度の安定した生産性が見込める装置の開発を目指している。反応器に関しては触媒固定床でのフロー反応器を想定しているため、バッチ反応器や連続槽型反応器 (CSTR) の場合と異なり攪拌による温度の均質化が望めないことから、反応器の温度を如何に制御するかに重きを置いて検討をおこなっている。また、分離精製器に関しては、基質に比べてどうしても多くの有機溶媒を

用いる必要があることから、その回収再利用も視野に入れながら開発をおこなっている。

3. フロー精密合成コンソーシアムにおける活動

前述した連続生産の基盤技術の開発の他に産総研では、フロー精密合成コンソーシアム (FlowST)⁵⁾ の運営をおこなっている。本コンソーシアムは、企業・大学・公的研究機関に技術交流の場を提供し、触媒反応を鍵とした連続生産プロセス技術である「フロー科学技術」に関連する共通認識を形成するとともに、本技術を「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に活動している。コンソーシアム発足当時 (2015年10月) は法人会員が20社程度とこじんまりしたコンソーシアムであったが、2021年7月現在110社を超えるようになり、この分野への社会の注目の高まりを感じている。年に1回の公開シンポジウムと会員限定のワークショップなどを主な行事として連続生産技術の普及活動をおこなっている。また、会員に対するアンケートやヒアリングを基に先に述べた委託事業などへ産業界のニーズを反映している。

このように、本コンソーシアムは、連続生産プロセス技術の情報交換のみにとどまらず、各種開発の礎となるマッチング活動もおこなっている。

4. iFactory[®]の開発

連続生産を早期に社会実装することを目的として、2017年に、FlowST内において「連続生産社会実装部会」が設立された。この連続生産社会実装部会において、機能性化学品の連続生産を具現化する方策が練られた。その方策とは、原料投入からパッケージングまでを一貫して連続化することを目指し、反応・抽出・洗浄・溶媒交換、晶析・ろ過・乾燥などの必要な単位操作をおこなう装置をキューブ型のフレームに収納したモジュール「iCube[™]」、それらを相互に連結させて製造ラインを構築するコンビニサイズの連続生産設備「iFactory[®]」の開発構想である。そのiFactory[®]の実現のために、2018年7月からNEDO戦略的省エネルギー技術革新プログラムのテーマ設定型事業者連携スキームのもと、「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」事業が高砂ケミカル株式会社を中心に、8社1機関によって開始された。

iFactory[®]は、一辺2.32 mのiCube[™]の集合によるコンパクトな生産設備であり、単位操作機能を持つiCube[™]が相互に連結して一連の製造プロセスを構築している。特に、固体の取り扱いである後段プロセス (晶析・ろ過・乾燥・充填)



図5 サージキューブと防爆型自動サンプリング装置

の一貫した連続化においては世界初の試みである。また、製造プロセスに応じてiCube™の再構成が可能な設計のため、プロセスの違う様々な化合物の製造に対応可能である。本事業に参画している化学・創薬メーカーの3社が、それぞれの化学品3品目について製造プロセスの連続化に向けた検証をおこなった結果、抽出（洗浄）・濃縮・晶析・ろ過の一連の連続操作が可能であることを実証し、 10 kg h^{-1} の生産速度で8時間の連続稼働を確認することができた。また、1つの単位操作である「ろ過」を連続方式にすることで、一般的なバッチ式装置に比べ8時間稼働で78%、連続反応器による反応工程に導入した連続方式の設備で84%に相当するエネルギー削減効果があることがわかった。さらに、連続化による洗浄溶剤の使用量や切替洗浄の回数の大幅軽減で、従来のバッチ式で製造した場合と比べ、30%～40%の廃棄物削減効果が見込める結果となった。

2020年度にサージタンク3つを有するサージキューブが先行して製作された（図5）。その役割は、各单位操作の工程間を緩衝する目的で、流体の過剰な流入量を一時的に蓄えることで流量を緩和して増減を平準化することにある。

また、各生産工程の品質を担保する分析作業においてこれまで、ストックされた化合物の一部を採取し、人の手によって品質確認をおこなってきた。本事業では、新たに防爆型の自動サンプル採取機能を備えた自動分析装置を開発しており、上記のサージキューブに接続して、実際に自

動分析が可能であることを実証している。これにより、品質確保にかかる人的関与を少なくしてヒューマンエラーをできるだけ少なくするだけでなく、省人化にも貢献することができる。今後、後段プロセスに関わる他のキューブを製作し、高砂ケミカル掛川工場敷地内にiFactory®工場を建設し、実際に化学品連続生産の実証をおこなっていく予定である。

将来的には、太陽光発電や固体二次電池などを活用することで完全自立型のゼロエナジー・エミッションファクトリーへの展開や、プロセス逸脱時の自動修復やモニタリングによるプロセス判定などの技術を導入し、完全自動制御による機能性化学品の自動連続生産を目指していく。

5. おわりに

以上述べてきたように産総研では、機能性化学品の製造法をより効率的かつ環境負荷を減らした製造法に置き換えるため、連続生産に着目して研究活動ならびに技術の普及を推進している。バッチ法に変わってフロー法が当たり前のようにおこなわれるようにするためには、技術開発のみならず実際に連続生産をおこなうプロセスエンジニアリング人材の育成、あるいはフロー法に適した反応経路探索技術の開発など、ソフト面での推進もおこなう必要があるが、近い将来、機能性化学品の連続生産技術が進化し、社会実装される日も遠くないと確信している。

謝辞

本成果の一部は、(国研)新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)の委託業務または助成事業の結果得られたものです。

参考文献

- 1) 川合知二ら：技術戦略研究センターレポート *TSC Foresight*, **31**(2019)
- 2) Masuda, K. *et al.* : *RSC Advances*, **11**, 24424-24428 (2021)
- 3) Masuda, K. *et al.* : *Synlett*, **31**, 497-501 (2020)
- 4) Kon, Y. *et al.* : *Org. Biomol. Chem.*, **19**, 1115-1121 (2021)
- 5) FlowST HP : <https://flowst.cons.aist.go.jp/>