

《様式B》

研究テーマ

「デスクトッププラントの開発：マイクロウェーブフローによる実用的物質生産」

研究責任者 所属機関名 静岡大学 グリーン科学技術研究所

官職又は役職 教授

氏名 間瀬 暢之 メールアドレス mase.nobuyuki@shizuoka.ac.jp

共同研究者 所属機関名 静岡大学 大学院 工学領域 化学バイオ工学系列

官職又は役職 准教授

氏名 武田 和宏

共同研究者 所属機関名 株式会社サイダ・FDS

官職又は役職 マネージャー

氏名 吉村 武朗

(平成 29 年度募集) 第 30 回 助成研究 完了報告書

1. 実施内容および成果ならびに今後予想される効果の概要

有用物質の安定供給を可能にするフロー手法を俯瞰すると、1970年代に石油化学を中心としたバルクケミカルズ合成において、トンスケールの連続合成が実用化されてきた。そして2000年代になり、学术界を中心に微小空間での新しい化学がグラムスケールで展開された。しかし、高付加価値生産物であるファインケミカルズの連続合成は、その工程の多さからフロー化が難しく、生産スケールに連続性があるにも関わらず、その技術開発は非連続的であった。ファインケミカルズを戦略的に創製するには、標的分子の各パーツを迅速かつ十分な量で、さらに高純度で連続合成しなければならない。本申請課題ではマイクロウェーブ (μW) による反応の迅速化と、大流量化による量的供給を満たすとともに、フロー反応条件最適化プログラムによる高収率化 (=高純度化) を実行できるシステムならびにフロー反応装置の開発を目的とし、東海地区から発信する新しいものづくりを目指した。

μW はバッチ反応における革新をもたらしてきたが、 μW の浸透深さに限界があるためにスケールアップは困難であった。しかし、この課題は μW のフロー手法への適用により解決できる。実際にブタノールの無水酢酸によるアセチル化において、98%の収率で計算上 6.4 kg/day (2.3 ton/year) の生産性を達成した。また、フロー手法においてフロー装置の出口が反応結果であることから、迅速に反応条件を評価できると考え、「9 + 4 + 1 手法」を開発した。本手法により、>99%の収率となる条件を140分の反応時間で特定でき、シクロヘキサノールのアセチル化において 9.0 kg/day (3.3 ton/year)、フィッシャーインドール合成において 780 g/day (280 kg/year)、ディールズーアルダー反応において 547 g/day (200 kg/year) の生産性を可能にしたことから「9 + 4 + 1 法」の有用性が示された。

さらに、現在開発中の30分以内に反応条件を最適化できるシステムを集積化することにより、デスクトッププラントに資するシステム構築が見込まれる。本システムは、再生可能なグリーンエネルギーから化学反応を誘起する μW へと変換した科学プロセスによるグリーンものづくりシステムであり、東海地方に集積する化学産業のインテリジェント化による持続可能な地産地消・適産適消社会の具現化へ貢献することが期待される。

2. 実施内容および成果の説明

はじめに

有用物質の安定供給を可能にするフロー法を俯瞰すると、1970年代に石油化学を中心としたバルクケミカルズ合成において、cmサイズの配管を用いたトンスケールの連続合成が実用化されてきた。そして2000年代になり、学术界を中心に μm サイズの配管を用いた微小空間での新しい化学がグラムスケールで展開されてきた¹⁾。しかし、高付加価値生産物であるファインケミカルズのキログラムスケール連続合成は、その工程数の多さからフロー化が難しく、生産スケールに連続性があるにも関わらず、その技術開発は非連続的（ミッシングリンク）であった。ファインケミカルズを戦略的に創製するには、標的分子の各パーツを迅速かつ十分な量で、さらに高純度で連続合成しなければならない。

迅速に標的分子を合成するには、目的とする反応速度を向上するのが常法である。アレニウスの式 ($k=A\exp(-E/RT)$ A : 頻度因子、 E : 活性化エネルギー、 R : 気体定数、 T : 温度) より、温度 T から $T+x$ になったときの k と k' の速度比は $k'/k=\exp(-E/R(T+x))/\exp(-E/RT)$ となり、 E が大きければ大きいほど、すなわち難合成になればなるほど速度比も大きくなる。しかし、難合成は高温を必要とするため、実験室レベルで難合成を含む短段階合成スキームが確立されたとしても、そのスキームをプロセス・生産レベルに適用するのは極めて困難である。さらに、高温による副反応も課題となる。もし、キログラムスケールでの高温反応を安全、かつ反応選択的に実施可能になれば、ファインケミカルズの合成スキームの適用範囲を格段に拡張できる。我々は、マイクロ波による急速的・物質選択的加熱とフロー法による滞留時間制御を組み合わせることにより、これらの課題を解決できると考えた。

高温に加熱する方法として、マイクロ波加熱がバッチ系の有機合成化学に1986年に導入されて以来²⁾、非常に多くの反応例が報告されている³⁾。マイクロ波は均一な加熱と高い温度制御を可能にし、熱伝達時間を短縮できる⁴⁾。しかし、マイクロ波の浸透深さの制限により、試験管サイズには適用できるものの、大きな反応容器には適用できない課題があった(図1-1)⁵⁾。この浸透深さ制限の課題はマイクロ波とフロー法を組み合わせることで解決できる。歴史をひも解くと、バッチ法におけるマイクロ波有機合成が報告された2年前に、マイクロ波とフロー法を組み合わせた最初のシステムが開発され、ポリマー加熱と固体乾燥に応用された⁶⁾。その後、研究室レベルからパイロット、さらには生産スケールでマイクロ波フロー法が開発されている⁷⁾。特に、マイクロ波化学(株)による近年のマイクロ波フロー法のスケールアップには目を見張るものがあり、日本が誇る最先端生産技術である。例えば、2009年に2 ton/dayレベルの燃料製造用、2011年に2 ton/dayレベルの化成品製造用、そして2014年に10 ton/dayレベルの化成品製造用大規模マイクロ波化学工場が立ち上がった⁸⁾。このように、マイクロ波を用いた有機合成化学は大きく発展しており、様々な課題が解決されてきた。しかし、これまでのマイクロ波フロー装置は特定の基質や反応に特化した構成となっており、汎用性が十分であるとは言えない状況であった。これは、マイクロ波の電界分布の複雑さにより、

試料との相対的位置関係を固定できなかったことに起因している。我々は（株）サイダ・FDS⁹⁾が中心となって開発し、産業技術総合研究所、静岡県立大学、岐阜薬科大学、ならびに静岡大学などとの共同研究¹⁰⁾により性能の標準化を進めてきた共振空洞応用型フロー型マイクロ波合成装置を活用した。この装置の特徴として、少ないエネルギーで様々な物質を効率的にマイクロ波加熱するために、マイクロ波の周波数をフィードバック制御できる点にある。本装置を活用し、大きな活性化エネルギーを有する難合成反応のマイクロ波による活性化と、大流量化によるキログラムスケール供給を満たすとともに、フロー反応条件迅速最適化プログラム（図 1-2）による高収率化（＝高純度化）を実行できるシステム開発に取り組み、デスクトッププラントの構築を目指した（図 1-3）。

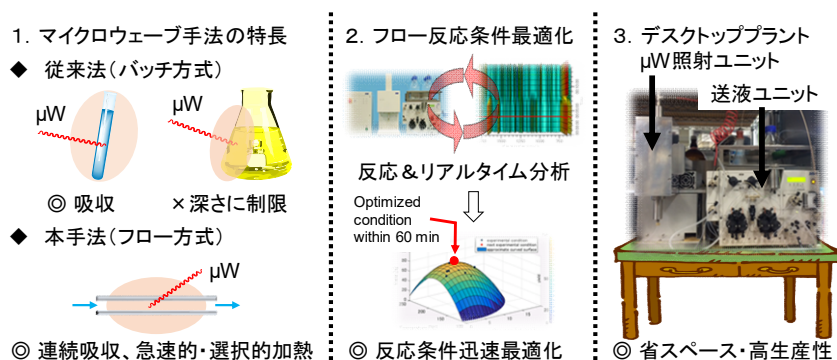


図 1. デスクトッププラントの開発に向けて

マイクロ波グリーン有機化学：アルコールの無触媒フローアセチル化

アセチル基はアルコールやアミンの一般的な保護基であり、目的化合物の合成過程で多用される。このような保護・脱保護は医薬品合成過程の約 20% を占めるとされており¹¹⁾、定量的かつシンプルな手法が求められる。アセチル化剤として、反応性の高い塩化アセチルを用いれば、三級アルコールのような反応性の低い基質のアセチル化も可能であるが、共生成物である塩化水素の処理が必要となる。また、ジメチルアミノピリジン（DMAP）などの触媒を用いることにより反応活性向上は可能であるが、触媒の除去工程が必要となる。我々は、中程度の反応活性である無水酢酸（1.1 当量）をアセチル化剤として用い、無触媒で様々なアルコールのアセチル化に取り組んだ（図 2）。エチルアルコールを基質として用いた場合、6.4 mL/min の流速で 40 W のマイクロ波照射をした結果、出口温度は 211°C まで上昇し、1.0 min の滞留時間でアセチル化 (>99% 収率) が進行した。連続稼働性能を評価しなければならないが、計算上の生産量は 5.6 kg/day であり 2.0 ton/year となる。さらに、一級、二級、三級アルコール、フェノール性水酸基のアセチル化が定量的に進行した。反応の進行に伴い、内容物の組成が変化することから、同一周波数におけるマイクロ波の吸収率が連続的に変化するにもかかわらず、最適な周波数を常時自動設定する本装置を活用することにより、1.0~1.6 分の反応（滞留）時間で 3.5~6.4 kg/day (1.2~2.3 ton/year) スケールでのフロー合成を達成した。本システムは実験台上に設置できるサイズであり、一つの流路で年産トンレベルの物質合成をできることから、デスクトッププラントとしての実用化が期待される。

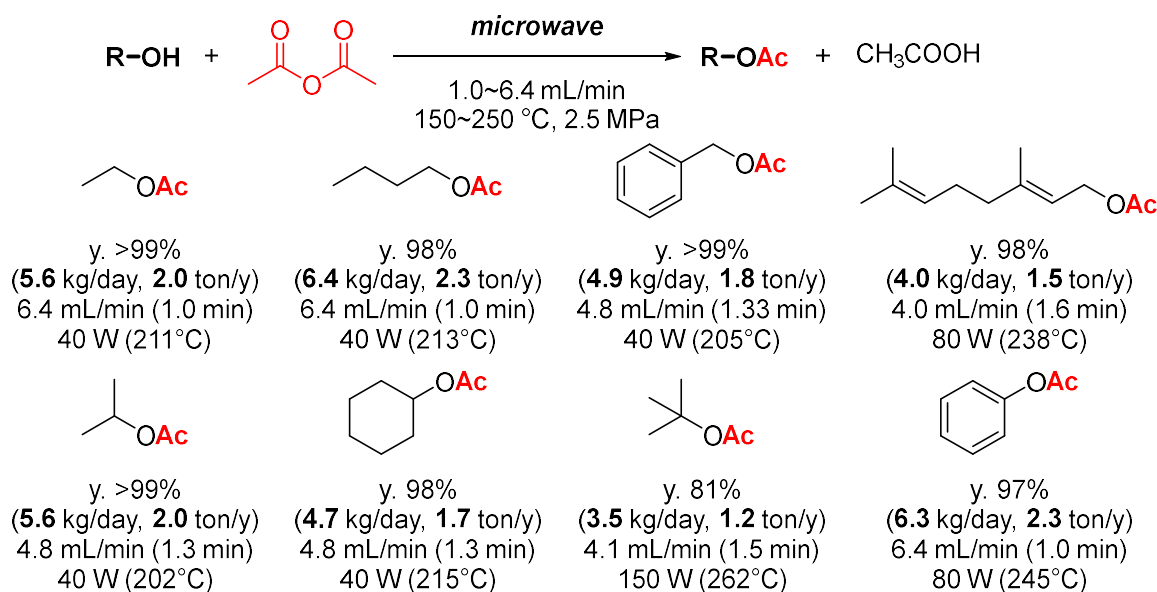


図 2. アルコールの無触媒フローアセチル化

フロー法における反応条件最適化

アルコールの無触媒フローアセチル化をキログラムスケールで達成したが、その反応条件設定は試行錯誤によるものだった。しかし、改めてフロー法を考えると、反応管出口の結果が、ある反応条件における反応の結果であり、ある反応条件の結果が反応溶液内で刻々と変化するバッチ法とは大きく異なる。また、反応条件を探索する上で、基質濃度、反応温度、流速などを正確、かつ容易に変更できるフロー法は重宝される。つまり、基質溶液の仕込み、反応、解析、フィードバック、そして、次の反応を繰り返し実行でき、反応によっては再仕込み、精製のステップを省略できる（図 3-1）。さらに、マイクロ波は急速的・物質選択的に加熱または停熱する技術であることから、次の反応条件への移行の短時間化が図れる。フロー法において、反応が定常状態になるまでの時間は試薬等の無駄につながることから、マイクロ波の特性はフロー反応条件最適化に適している。

我々は実験計画法（Design of Experiments: DoE）に基づいた応答曲面法（Response Surface Method: RSM）に着目した。特定の範囲内で意図的に最適化を実行する可能性を排除するために、温度と流速の上限と下限を 3 等分にする 3 水準を設定した。そして、温度（設定値としてはワット数）と流速の 2 要因 3 水準の反応条件でデザインし、9 つの実験を検討した。続いて、最良の収率を与える条件を中心に 4 つに分け、さらに 4 つの実験を追加した（図 3-2）。「9+4=13」の実験データより、二次曲面近似を作成し、最後に予想された最適反応条件に従って、14 回目の実験を実施した（図 3-3）。我々は本手法を「9+4+1 法」と名付けた¹⁰⁾。

9+4+1 法によるフロー反応条件最適化

我々が提唱する「9+4+1 法」の有用性を証明するために、アセチル化反応、フィッシャーインドール合成、ディールズ-アルダー反応を触媒非存在下で最適化した。すべての反応は 200 W フロー型マイクロ波合成装置を用いて 2.5 MPa の背圧条件下で実施した。また、反応出口サンプルの GC または HPLC、さらにはフロー

IR または NIR により反応収率を算出した。アルコールと無水酢酸（1.05 当量）によるアセチル化反応を選択し、触媒非存在下における迅速反応条件最適化を実施した。デザインした反応条件を検討する時間はトータルで140分間であり、わずか14回の実験により無触媒アセチル化反応を最適化できることを示した。同様に、本手法を様々なアルコールのアセチル化に適用した結果、一級（ベンジル、エチル、ブチル、およびゲラニル）、二級（イソプロピルおよびシクロヘキシル）、三級（*tert*-ブチル）、およびフェノール性水酸基（フェノール）のいずれにおいても高収率の反応条件を特定できた（図4-1）。特にシクロヘキシルアセテートの生産性は9.0 kg/day（3.1 ton/year）を超えた。さらにフィッシャーインドール合成¹²⁻¹³へと適用し、予測された最適条件（134 W、247°C、6.4 mL/分）において99%の収率でインドールが得られた。この条件における生産性は778 g/day（284 kg/year）であった（図4-2）。同様にディールズ-アルダー反応¹³⁻¹⁴を「9+4+1法」により最適化した結果、予測された最適条件（92 W、209°C、3.4 mL/min）において付加体が94%の収率で得られた（図4-3）。この条件での生産性は547 g/day（200 kg/year）であり、ディールズ-アルダー反応においても「9+4+1法」の有用性が示された。

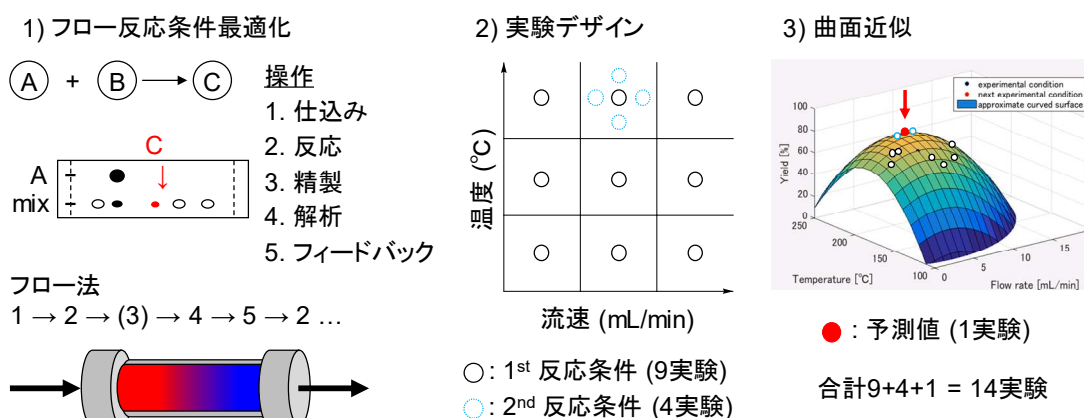
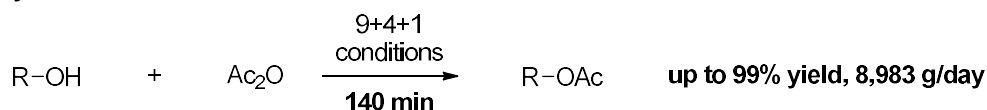
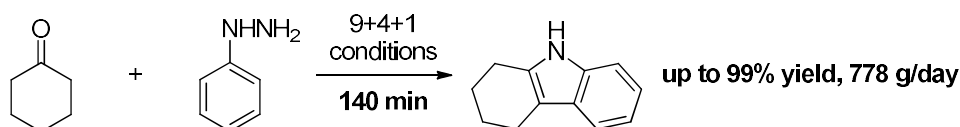


図3. フロー反応条件最適化：9+4+1法

1. Acetylation



2. Fischer indol synthesis



3. Diels-Alder reaction

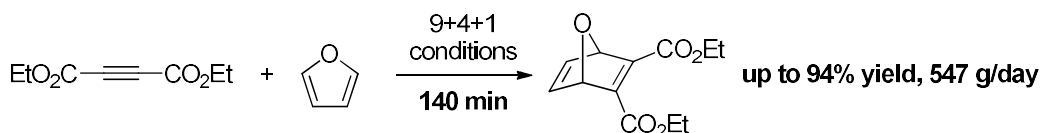


図4. 最適反応条件における収率と生産性

おわりに

本研究では、キログラムスケールでのフロー型有機合成のデスクトッププラント化に、マイクロ波が適することが明らかになった。従来のバッチ法に比べてフロー法は容易にスケールアップできるため、我々のアプローチにより、様々なファインおよびバルクケミカルズの実験室から大規模生産のための技術移転の促進が期待される。また、フロー型マイクロ波合成装置を用いた反応条件迅速最適化のためのシンプルな2要因3水準による9+4+1法を開発した。現在、インライン分析を積極的に取り入れることにより、連続的なデータ収集が可能になってきた。その結果、30分以内に反応条件を最適化できるシステムが構築されつつある。これらの最適化情報を集積化することにより、デスクトッププラントに資する装置の開発が見込まれるとともに、ファインケミカルズの多段階合成におけるフロー法による量的供給が期待される。

参考文献

- 1) Yoshida, J. In *Basics of Flow Microreactor Synthesis* 2015, p 1.
- 2) a) Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279; b) Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945.
- 3) a) Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225; b) Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9199; c) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250; d) Kappe, C. O. *Chem. Rec.* **2019**, 19, 15.
- 4) Jacob, J. *Int. J. Chem.* **2012**, 4, 29.
- 5) Tanaka, M.; Kono, H.; Maruyama, K. *Phys. Rev. B* **2009**, 79, 104420.
- 6) Wang, C. S. *Rubber Chem. Technol.* **1984**, 57, 134.
- 7) Estel, L.; Poux, M.; Benamara, N.; Polaert, I. *Chem. Eng. Process.* **2017**, 113, 56.
- 8) マイクロ波化学株式会社ホームページ <http://mwcc.jp/>
- 9) 株式会社サイダ・FDSホームページ https://www.saidagroup.jp/fds_ja/
- 10) a) Sugiyama, J.-i. *Chem. Rec.* **2019**, 19, 146; b) Barham, J. P.; Koyama, E.; Norikane, Y.; Ohneda, N.; Yoshimura, T. *Chem. Rec.* **2019**, 19, 188; c) Egami, H.; Hamashima, Y. *Chem. Rec.* **2019**, 19, 157; d) Monguchi, Y.; Ichikawa, T.; Yamada, T.; Sawama, Y.; Sajiki, H. *Chem. Rec.* **2019**, 19, 3; e) Takeda, K.; Yanagi, N.; Nonaka, K.; Mase, N. *Chem. Rec.* **2019**, 19, 140; f) Vámosi, P.; Matsuo, K.; Masuda, T.; Sato, K.; Narumi, T.; Takeda, K.; Mase, N. *Chem. Rec.* **2019**, 19, 77; g) Egami, H.; Tamaoki, S.; Abe, M.; Ohneda, N.; Yoshimura, T.; Okamoto, T.; Odajima, H.; Mase, N.; Takeda, K.; Hamashima, Y. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, 22, 1029.
- 11) Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M. T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2337.
- 12) a) Emil, F.; Friedrich, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 2241; b) Inman, M.; Moody, C. J. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 29.
- 13) Yokozawa, S.; Ohneda, N.; Muramatsu, K.; Okamoto, T.; Odajima, H.; Ikawa, T.; Sugiyama, J.-i.; Fujita, M.; Sawairi, T.; Egami, H.; Hamashima, Y.; Egi, M.; Akai, S. *RSC Adv.* **2015**, 5, 10204.
- 14) a) Otto, D.; Kurt, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98; b) Jacques-Alexis, F.; Stefan, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3822.