

# 日本医療研究開発機構 創薬基盤推進研究事業 事後報告書

## I 基本情報

研究開発課題名：(日本語) 技術供与のため、光フローハロゲン化技術の高度化実用化を目指した研究  
(英語) Research on advanced and practical continuous-flow photochemical halogenation technology

研究開発実施期間：2016年11月1日～2019年3月31日

研究開発代表者 氏名：(日本語) 毛利 勝  
(英語) Masaru Mori

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：  
(日本語) 富士フイルム富山化学株式会社 生産技術部 生産技術部長  
(英語) General Manager  
Industrial Technology Department, FUJIFILM TOYMA CHEMICAL CO., LTD.

## II 研究開発の概要

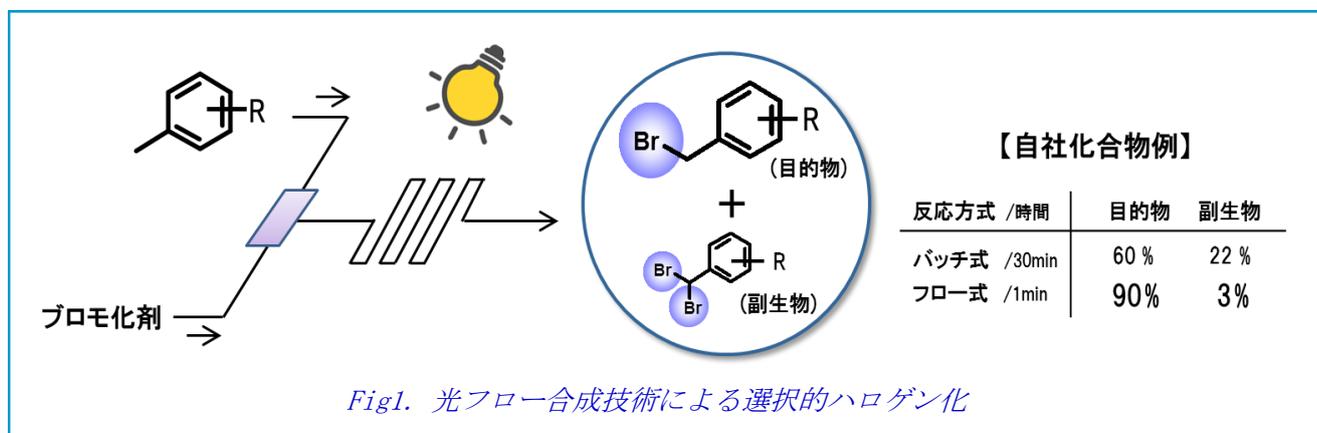
### 【背景及び目的】

光フローハロゲン化合成技術を用いて高品質、省エネルギー及び廃棄物低減を同時に実現することを目的とし、医薬品中間体として重要、且つ汎用なブロモメチルアリアル誘導体の効率的製造法を開発した。

ブロモメチルアリアル誘導体の製造法としては、メチルアリアル誘導体を臭素化する方法が既に数多く知られている。しかしながら、副生物の大量生成や反応溶剤に四塩化炭素を使用しているなど、これまでの方法は低環境負荷及び廃棄物種減を目指した工業化には適してはいない。研究提案者らは、これら課題を解決する方法について鋭意検討した結果、従来の製造法に比べて副生物が少なく、且つ四塩化炭素を用いないフロー式合成法による光ラジカル型のハロゲン化反応を開発した。

フロー式合成法は、従来のバッチ式合成法と異なり、細い流路の中での反応のため、予め設定したパラメータによる反応場制御が容易である。そのため、副生物の生成を微小化して高品質を保証するのに適した製造プロセスと考えられている。一方、光ラジカル反応は、ラジカル開始剤を必要とせず、一般的にクリーンな合成方法で廃棄物も少ない。研究提案者らは、フロー式合成法と光ラジカル反応の持つ特長に着目し、これらを組み合わせることにより、従来製造法の課題（反応選択性、低環境負荷、廃棄物種減）を一挙解決できると考えた。

本反応技術は、フロー式合成装置に原料とハロゲン化剤を流通させ、外部から光を照射する反応系であり、プロセス液全体に光を均一照射することができるため、反応効率が飛躍的に向上する。本方法を用いてメチルアリアル誘導体の臭素化における効果を検証した結果、反応収率、反応選択性、反応時間のいずれ項目においても従来のバッチ式合成法と比較して良好な結果を得ることに成功した。



#### 【スケールアップ技術開発】

前述の通り、光反応とフロー式合成法は極めて親和性が高いが、この反応プロセスの工業化レベルでの実用化例は報告されていない。その理由として、高流量のプロセス液に対し、必要な光量を均一照射できる光源・反応装置双方の開発設計が挙げられ、この実現には従来にない反応場創出のための領域横断的な知識、技術が要求される。また、従来からあるフロー式合成法のスケールアップ手段として、反応器を何台も積層するナンバリングアップという手法が知られるが、本手法は設備の増設負荷や維持管理等の技術的な課題を有しており、より効率的かつ簡便な工業的製造法の確立が望まれる。

本研究では、省電力である LED を光源として利用し、これに合わせた平面状の反応装置を開発することにより、ナンバリングアップを必要としないコンパクト且つシンプルなフロー量産化技術を確立した。更には、工業スケールで目標反応率を再現するための重要パラメータを明確とし、光フローハロゲン化合成技術によるブロモメチルアリアル誘導体の工業的製造プロセスを完成させた。

以下、スケールアップ技術開発の主要課題とした「光源選定」及び「反応装置開発」について、概要と経過を纏める。

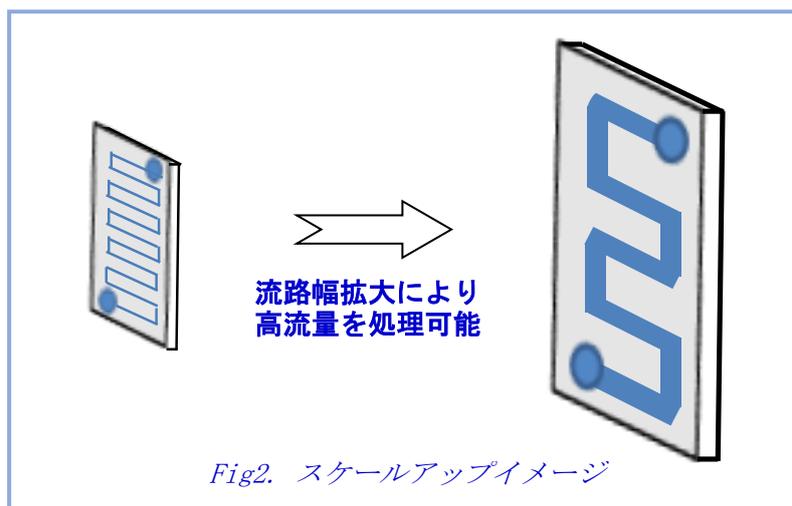
#### ◆ 光源選定

当初のラボスケールテスト装置においては光源として高圧水銀ランプを選定していた。高圧水銀ランプは水銀原子の励起により紫外～可視域で複数の波長スペクトルを持つが、メインは 365nm の波長となり比較的安価に紫外光を得ることが出来る。一方、一般的に 2,000hr 程度で光量が初期の 70% 程度まで落ち込むため寿命が短く、工業的使用においては短期間で交換作業を要することが懸念される。加えて、水銀使用に関する規制<sup>\*)</sup>が今後産業用途へも展開されれば交換ランプの供給が滞るリスクも挙げられる。このため、工業化を見据えた際には、高圧水銀ランプと比べて 10 倍以上長寿命(20,000hr 以上)であり、且つ省電力、低環境負荷である LED を光源として選定した。

\*) 水銀に関する水俣条約：一般照明用の高圧水銀ランプの製造・輸出・輸入を 2021 年以降禁止とする（現時点で産業用途に関しては規制対象外）

#### ◆ 反応装置開発

LED 光源は製作容易性から平面形状とし、これに対応する形で反応装置も平面形状を選定した。また、スケールアップ（流量アップ）においては、流路厚みを一定としつつ流路幅を拡大する手法をとることとし、具体的には Fig 2 に示すような量産化構想を立案した。特にプロセス液を流通させる反応流路については、想定する流量において反応器耐久圧力内で運転可能となるように、且つ流路幅方向に均一送液できる形状とする必要がある。そこで、CFD（Computational Fluid Dynamics 略）による数値シミュレーションやモックアップ器を用いた流体解析を実施し、最適形状を設計した。これにより、ラボスケール実績から約 3,000 倍のスケールアップを実現可能な中量製造用の反応装置を完成し、工業レベルでの高生産性を達成できる光フローハロゲン化合成技術を確立した。



#### 【開発技術の意義】

本研究で獲得した技術は汎用性が高く、容易に他化合物へ展開でき、あらゆる製品、数キロ～数百トン/年のあらゆる製造スケールのラジカルハロゲン化反応に応用可能である。今後、光フローハロゲン化合成技術の更なる高度化・実用化を目指し、医薬品を含めたファインケミカル全般に広く貢献していく。

#### 【Summary】

For the purpose of achieve high quality, energy saving and waste reduction in pharmaceutical manufacturing, we have established the versatile synthesis method for producing halogen-substituted aryl derivatives using continuous-flow photochemical reaction technology. This technology consists of flow synthesis and photochemical reaction, and is characterized by the dramatically improvement of halogenation efficiency using a uniform light irradiation. In our lab experiments, it was demonstrated that the bromination of methyl aryl derivatives with this methodology resulted in good yield and good selectivity in comparison with the conventional batch synthesis method. In addition, we developed a novel flow reactor using LED as light source for commercial production which can achieve 3,000 times scale (1.5L/min) than lab scale.