

有機合成実験自動化システムの開発と活用

住友化学工業(株) 有機合成研究所
岡本 秀穂
岩田 篤和

Developments and their Applications of Automated Systems for Organic Synthesis

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Organic Synthesis Research Laboratory
Hideho OKAMOTO
Atukazu IWATA

Versatile automated systems for organic synthesis have been developed in order to increase the efficiency of chemical experiments and reduce the amount of the chemists' work involved therein. The design concepts required for our systems are "flexible" and "integrated" independent of the developer's tastes. "Flexible" means the use of commercially available softwares and hardwares. "Integrated" means that (1) synthesis and analysis zones are linked in the system, and (2) obtained data should be commonly applied to from laboratory to pilot plant, or even commercial production. Our two types of automated systems based on the same design concept are explained. One is a PC (personal computer) controlled system with DCS (distributed control system) functions, which manipulates 50 to 100 inputs and outputs in both analog and digital quantities. The software of FIX/DMACS™ was used for its SCADA (supervisory control and data acquisition) system. Another system is a robotic workstation for optimization of reaction conditions, which can perform 16 different reactions simultaneously. The range of reaction temperature is from -30 to 160 °C. Typical reactions executed by our robotic system range from oximation, N-t-Butoxycarbonylation, alkylation, and cyanation to Grignard reactions. The related topics including the algorithm of reaction optimization, combinatorial chemistry, and microreactors are also discussed.

1. はじめに - 合成実験自動化の目的 -

電気・電子産業、自動車産業、情報産業などに代表される現代の革新技術は、コンピュータや自動化・ロボット化の発達に負うところが大きい。しかし有機合成化学の分野では、極端な表現をすれば、19世紀後半の人造染料の時代の研究開発手法と基本的には変化していない。これは第1図に示した100年以上も前の化学実験装置の一例からも納得されよう。1世紀以上、「混ぜてモノを分け取る」操作が合成実験の基本であり、近年、後述(5-2)するコンビナトリアル・ケミストリーの出現まで、この研究手法には進展がなかったと言える。最近、情報、コンピュータ、ロボットを活用した新しい有機合成の研究手法が開発されてきている。これらの関係を第2図に示した¹⁾。額に汗して重ねる人手実験とコツや勘に依存してきたこれまでの有機合成化学から脱却して、来るべき21世紀ではできるだけ人手を削減して合成の自動化をはかり、化

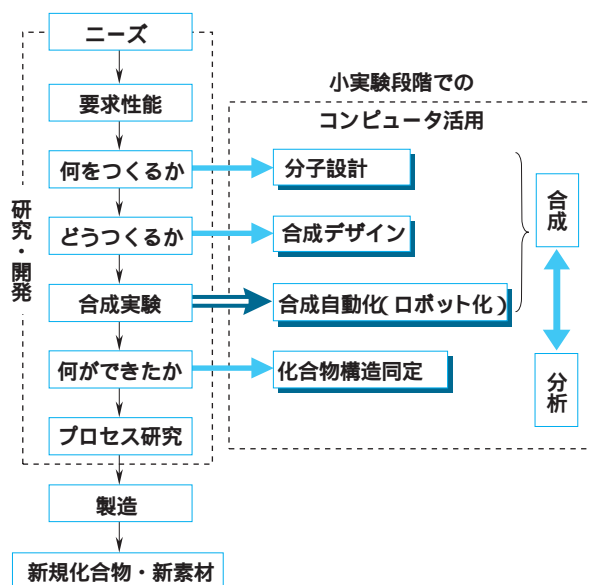
合物ライブラリーや反応ライブラリーの構築をはかっていくことも求められている。

第2図で示したように、有機合成研究では、まず要求性能(機能)に応じて、どのような化合物をター

第1図 19世紀後半の有機合成実験装置
(ロンドン科学博物館の展示物より)



第2図 有機合成の研究・開発の流れとコンピュータ活用



ゲット[標的]に選ぶか(何をつくるか)というテーマ設定がなされる。次いでこの合成ルートを実現するために、新規反応や新規触媒の開発を行い、検証実験と最適化実験を経て、製法の基礎ができあがる。ここまでが小実験スケールの段階である。

この過程で、化合物の同定という分析工程がある。

この工程の自動化は、GC、LC、NMRなどで汎用的に行われており、本稿からは割愛する。

今日では、化学工場のコンピュータ制御はFA (Factory Automation) 化技術として多大な進歩をしている。特に石油化学プラントは無人に近い状態での運転が日常化している。しかし、実験対象や実験条件が日々、変化する合成実験室での自動化は極めて遅れていた(この領域は、第2図では二重線で示した)。近年、精密制御合成、反応条件検討、サンプル合成などの自動化の動きも活発になっている。

合成実験を自動化する目的としては、(1)省力化、(2)労働力の代替、(3)標準化、(4)実験精度と再現性の向上から(5)研究者の単純労働から解放による創造的知的活動時間の創出などいくつか挙げられ、これらは相互に関係している。

これらの目的により、合成自動化システムの形態は異なっているが、およそ第1表に示したように(a)反応条件(温度、圧力、流量など)の制御、(b)少量サンプルの合成、(c)反応条件の最適化、(d)反応試剤スクリーニング、(e)微小合成反応の5つに分類することができる^{2,3)}。これらの目的に対して、これまでに報告されている主な自動化システムも併せて第1表に示した。

分類(a)に属するシステムは、温度、圧力、流量な

第1表 合成実験自動化システム

目的	反応規模	内容	企業・大学のシステム例	ロボット有無
(a) 反応条件の制御	1~2ℓ	温度、流量等の制御 熱収支の精密速度 反応パラメータの解析	相互薬工(ARS)、旭製作(NOVARA-1) Mettler(Contalab, RC-1, LabMax) H・E・L(Auto-Lab) など	無
(b) 少量サンプル合成	100~200ml	合成/後処理/精製 (カラム分取)の自動化	武田薬品	無
(c) 反応条件の最適化	1~30ml	仕込/合成/後処理 分析の自動化	元 Carnegie Mellon 大、現NCSU [Lindsey] Rhône-Poulenc Bristol-Myers Squibb、SCITEC、 住友化学(ChemArm; AOS-16) Chemspeed(ASW2000)	有
(d) 反応試剤スクリーニング		コンビナトリアルケミストリー/HTS 技術に基づいた合成自動化	Advanced ChemTech(ACT-496) Argonaut Tech(Nautilus) Bohdar(RAM)、Tecar(CombiTec)、 モリテックス(L-COS) など多数開発中	
(e) 微小合成反応	1ml (10mm x 20mm) (数mm程度) 10 ⁻⁴ ml 10 ⁻⁹ ml	気相水添反応(担持触媒面積が大) 触媒反応(流量・温度)の制御 反応基質/生成物が熱的に不安定な反応 (除熱有利; ビタミンの前駆体の工業的製法) 超小型液体合成システム(合成・分離・分析) ワンチップ化学実験装置 マイクロスケールの集積化学実験室(ICL)	Chemnitz Zwischen Tech. Univ. / Res. Cent. Karlsruhe[FZK] MIT/DuPont [BASF, Merck, DuPont, Hoechst]/ IMM マイクロマシンセンター[通産省委託] オリンパス/オムロンなど Orchid Biocomputer Inc. 東大[澤田・北森] 神奈川科学技術アカデミー[KAST]	-

(): 商品名

どの制御といったいわば狭義のLA(Laboratory Automation)の範疇であり、各種の市販の自動化装置がある。最近では、パーソナルコンピュータの著しい発達によって、GUI(Graphic User Interface)に優れたパソコン計装用の汎用(オープン)制御ソフトが、後述するようにLAやFAに活用されてきていることが特筆できる。

分類(b)に属する武田薬品は、自動合成システムを系統的に開発している^{4,5,6)}。これらの特徴としては、産業用ロボットを使用せずに、反応・後処理・分析・精製・単離の各工程をモジュール(ユニット)化して、これらをコンピュータでプロセス制御していることにある。

分類(c)に属する合成ロボットを用いた自動合成システムには、米国の元カーネギーメロン大学(現ノースカロライナ州立大学NCSU)のLindsey教授^{7,8)}や元パデュー大学(現アメリカ国立科学技術研究所NIST)のKramer⁹⁾、フランスのRhône-Poulenc社¹⁰⁾、住友化学^{11,12,13)}などの報告がある。第3図にロボットを用いた自動合成/分析システムの形態別分類を示した。当社では、将来のシステムの拡張性の容易さという点で、タイプ1を採用している。

さらに、最近では第1表の(d)に示したコンビナトリアルケミストリー(Combinatorial Chemistry)あるいはHTS(High-Throughput Screening)技術を基に、有機合成領域への展開をはかってきているシステムが活発に開発されてきている。

また極く近年、反応容積が μl オーダーのマイクロ

リアクション・テクノロジーの研究開発が活発化してきている^{2,3,14,20,21)}。これも広義のLAの範疇に属するシステムとみなせる。

本稿では、われわれが現在、主に開発している分類(a) 3節]と(c) 4節]に属するシステムについて解説する。

2. 自動合成システム的设计コンセプト

昭和50年初頭に当社が開発したLUM-1(Labo-Use Microcomputer)システムや全社マイコン研究会の活動時期から勘定しても、当社での自動化の取り組みは、もう20年以上になる。LAという言葉も今では、かなり手垢がつくくらい浸透している。しかし現場での合成実験自動化に関して、研究開発スピードが飛躍的に向上したという実感がないのが実状である。

実験の自動化を行って、研究開発の迅速化・効率化をはかるべきだという声は、いつも正論として叫ばれている。誰もそのこと自体に反対はしない。しかしながら作業の標準化、省力化、自動化という言葉が研究実態に即しているのだろうか。われわれは、実験の自動化という研究組織に共通な業務における意見交換のプラットフォームを全社向けに開設している。

全社共通の研究開発ホットラインIでは、(1)合成実験自動化の開発の考え方、(2)開発システムの活用方法、(3)内外の自動化情報の交換、(4)今後の新システムに対する取り組みの意見交換を当面考えている(世話役は生命工学研究所、生産技術センター、筑波研究所、農業化学品研究所、有機合成研究所)。IIでは、制御ソフトFIX/DMAXTMとPLCを用いた汎用的な自動化システムである当グループ開発の高機標準制御システムに関して、全社的に活用されるようにするための意見交換の場を設定している(世話役は、生産技術センター、大分工場・工務部、有機合成研究所)。

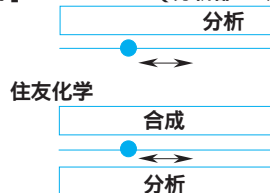
一般に、研究開発した技術は、組織に蓄積して次世代の後継者に引き継がないと、それまでの研究投資(ヒト、モノ、カネの経営資源)が無駄になってしまう(後述の6節参照)。それを避けるには、特定の研究場所、特定の研究段階だけにしか役に立たないものよりも、なるべく組織全体に役立つ資産として自動化システムを開発しなければならない。

こう考えると、自動合成システム設計の考え方(コンセプト)として、開発者の好みに依存しないシステム(ともすれば開発者は自己の好みに固執しがちなことを自戒している)にして、(1)汎用性・柔軟性と(2)統合性を最優先にした設計が必要である。従来はシステム開発者への依存度が高かったため、開発担当者が変わるたびに、システムが変更する可能性があった。しかし、一般に化学実験室では多様な化合物を

第3図 ロボット()を用いた自動合成システム^{12,13)}

タイプ1. (1ゾーン/1ロボット;直線型)

[例] Sandoz Tech. (分析部のみ)



住友化学

タイプ2. (1ゾーン/1ロボット;円形型)

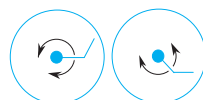
[例] 1) Bristol-Myers Squibb
2) Carnegie Mellon大学 (96年まで)



タイプ3. (2ゾーン/2ロボット)

[例] 1) Rhône-Poulenc
2) Purdue大学 (90年まで)

合成ゾーン 分析ゾーン



扱い、研究テーマも時々刻々と変遷し、企業においては研究組織も変化するので、今日の最適設計は明日の最適システムではない。そのため、自動化システム自身がその環境にあって学習・成長し、遺伝子を残し、なるべく長期に継続して、組織への技術蓄積ができるシステムでなければ、自動合成システムを設計・開発するメリットはあまりない。

まず、上記(1)のシステムの汎用性と柔軟性を確保するためには、自動化システムが汎用のハードウェアとソフトウェアをもち、それらが汎用インターフェースで結合されていることが必要である。

次に、(2)のシステムの統合性は、

- (i) 合成ゾーンと分析ゾーンを結合したシステムで、
- (ii) 実験室から、ベンチ/パイロットを経て工場スケールの全過程で共通のデータ・マネジメント・システムを使用すること、

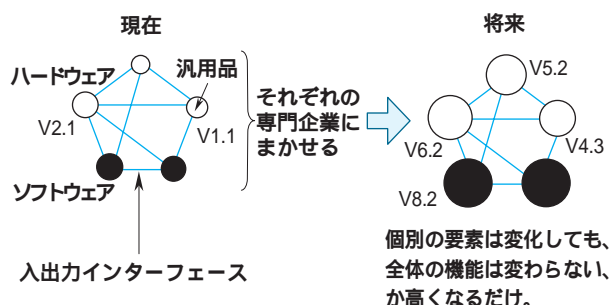
によって保証される。

この統合システムの利点(効果)として、次の3点が考えられる。

- (a) 将来、個別の汎用モジュールを、より性能の高いモジュールに置き換えるだけで、容易にシステム全体の機能を高めたり、拡大することができる。システム機能の多様性は、構成モジュールの組み合わせの多様性で保証される。
- (b) 研究組織に成功、失敗を含めた技術蓄積ができる。
- (c) ベンチまたはパイロットスケールの一部テストが省略可能で、早期に生産にかかれる。逆に、同じソフトウェアを使用するので、作業者の技術・経験の蓄積が容易で、工場での反応上のトラブルを実験室で迅速に解明できる可能性がある。

第4図に自動合成の統合システム設計のひとつの考え方を示した。

第4図 合成自動化システム概念設計コンセプト



[仮定] 有機合成反応としての入出力関係は、今後も数十年間、変化しない。

[利点](1) システムの柔軟性、汎用性
(2) 技術の組織への蓄積

(A)システムは、反応機能(過程)ごとに分割したハードウェアとソフトウェアのモジュールから構成する。各モジュールは、さらに汎用のサブ・モジュールから構成された階層構造システムで、いわば入れ子構造になっている。

第4図で、ハードウェアのモジュールを白丸[]で、ソフトウェアのモジュールを黒丸[]でそれぞれ示した。図中、Vで示したものは、そのモジュールのバージョン(版)の例である。

(B)各モジュールは、できる限り汎用インターフェースをもった汎用品で構成する。

なお各モジュールは、その基本性能さえもっておれば、高性能を有する必要はない。ひとつのモジュールがとびぬけて性能が良くても、システム全体のバランスがとれていないと、その性能を発揮することができないからである。

筆者のひとり、30年来、材料を中心として、「信頼性の低い要素(安価な部品)から、信頼性が高いシステムを構築する」工学設計(Engineering Design)をめざしてきており^{15,16)}、本自動化システム設計もこの考えに基づいている。

(C)システム機能の柔軟性は、各モジュールの結合の多様性に起因させる、という3点が考えられる。

このシステム設計のコンセプトが成立するには、「有機合成の反応形態(反応容器の中身ではない)および各サブシステム(モジュール)間の入出力関係[つまり研究開発の考え方]は、今後も数十年、大きくは変化しない」という仮定が必要である。冒頭述べた有機合成の歴史を考慮すると、大勢では、まずこの仮定は当分、成立すると考えている。

われわれは、上記のシステム設計コンセプトに基づいて、汎用性と柔軟性に富み、合成実験者が使いやすい(ユーザ・フレンドリーな)自動化システムの開発/活用をめざしてきて、現在、当初計画の半分を達成している。

【1型機システム】: ロボットを用いた反応条件最適化のための自動合成システム [4 節]

(反応条件が決まれば少量 [500ml 程度] のサンプル合成ができる)

【標準制御システム(旧称2型システムの展開版)】: 小型DCSシステム [3 節]

【3型機システム】: 実験条件の最適化アルゴリズム搭載型システム

【4型機システム】: マイクロリアクションテクノロジーを模した革新型

【共通基盤技術開発】:

- ・ 研究所内の実験装置のLAN環境整備
- ・ 自動化の基盤/要素技術のデータベース構築

3. パソコン制御システム(小型DCS機能)

これは上記の有機合成研究所での標準制御システムに関するシステムである。本システムの開発当初の96年には、パソコンのOSがWindows3.1からWindows95へと移行した。またファイン製造プロセスでの最大の課題は大量生産技術から少量多品種生産への切り替え技術への対応が迫られていた。プロセス制御システムに関しても、システム機能のうち制御機能と情報処理機能を分離配置して、それぞれを各階層に適合したLANに相互接続した階層型分散制御するシステム(DCS: Distributed Control System)⁷⁾が、システムの集中から分散へ、計装メーカー依存からの脱却という点で再注目されるようになってきていた。

またシーケンス制御と制御アルゴリズムを併せもつプログラマブルメモリを有する電子制御装置PLC(Programmable Logic Controller)も各社で開発、機能強化されて、その国際標準化(デファクト・スタンダード)も進んできた。このためユーザ側にとってみれば、従来のように計装メーカーに個別注文して装置を入手するのではなく、オープン化¹⁸⁾された要素技術を組み合わせて、自分用にカスタマイズされたシステムを、より安価に構築することが容易な時代になってきている。

3-1. システム設計

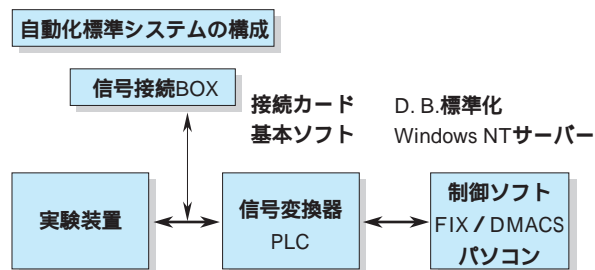
研究テーマごとに合成反応装置が異なるのは当然であるが、化学工学上の単位操作としてはそれほど多くなく、制御系を単位操作毎に標準化しておけば、研究者の多様なニーズにも迅速に答えられ、また次世代への技術伝承も容易になる。われわれはこの考えに基づいて、自社で扱えるコンパクトなDCS機能を持った制御システムを開発することから始めた。コスト的にはPLCとパソコン制御ソフトの組み合わせが現実的と考え、扱う機種を選択した。シーケンサ(PLC)の選択基準は世界標準OPC技術(OPC協議会: OLE(Object Linking and Embedding)for Process Controlマイクロソフト社主導)を前提として、当社の使用実績があるオムロン社製200Hシリーズを採用した。また監視制御およびデータ取得のためのSCADA(Supervisory Control and Data Acquisition)システムにはHMI(Human Machine Interface)の歌い文句を付けたソフトが数社の有力メーカーでしのぎを削っていたが、汎用パソコン上でプロセス制御を実施するため、制御機能と通信機能が最も信頼がおけるアメリカIntellution社(日本代理店: 東横化学)製のFIX/DMACSTMを採用することにした。比較検討した類似のシステムには、InTouchTM

(Wonderware社: 日本代理店は住金制御エンジニアリング) CamileTM(Dow/Camile Product)などがある。

開発にあたって、所内の合成研究者の意見をヒヤリングし、前節2の設計コンセプトに基づいてシステム開発を優先し、活用時に実験者の具体的な要請に個別に対応して共同開発していくことにした。

制御点数としては、当初の開発モデル装置(2型機システム)は少し大型の100ループ程度(アナログ入力AI: 16点、アナログ出力AO: 16点、デジタル入力DI: 32点、デジタル出力DO: 32点)である。この大型開発システムを元に50ループ程度のコンパクトな標準システム(AI: 8点、AO: 8点、DI: 16点、DO: 16点)に仕上げることにしたのが、現在の標準制御システムで、基本構成を第5図に示す。

第5図 標準制御システムの基本構成



3つの構成要素は標準化され互換性を確保している。故に 総ての構成要素は再利用可能で稼働率を上げることができる

システム開発にあたっては、次の諸点に留意した。すなわち、

- 1 (ユーザフレンドリー) 利用者がシステムを意識しなくても使用できること。
パソコンの1画面操作だけで利用でき、できれば取扱説明書が不要なこと。
- 2 (標準化) 実験装置と制御装置が自由に組替え可能な構成とし、装置、システムの別用途への再利用可能を前提とした設計であること。
- 3 (統合化) 制御プログラムはプラントでの利用を優先した設計とし、次いで小実験の要請に応える方法を採用すること。
- 4 (低コスト化) システムの開発費は、同種のオーダー特注品の1/2以下(開発ソフト費用の大幅削減)、開発期間は1/4程度(見積、折衝作業などの削減)に設定した。

3-2. 開発システム例

最初の開発モデル装置(2型機システム)を第6図(a)(b)(c)に示した。

本システムは、当社の農業ジクロシメットS-2900の溶媒リサイクル検討用に用いた。バッチ反応プロセスをイメージして、反応釜を1ユニットとする操作プロ

第6図 2型機システム

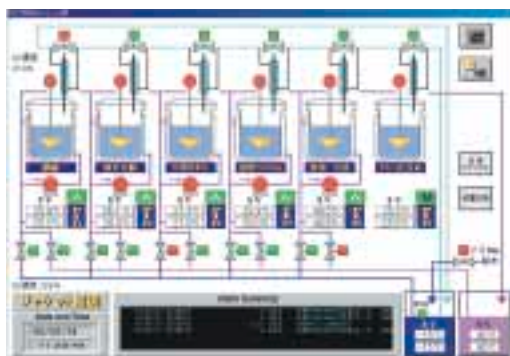
(a) 全景図



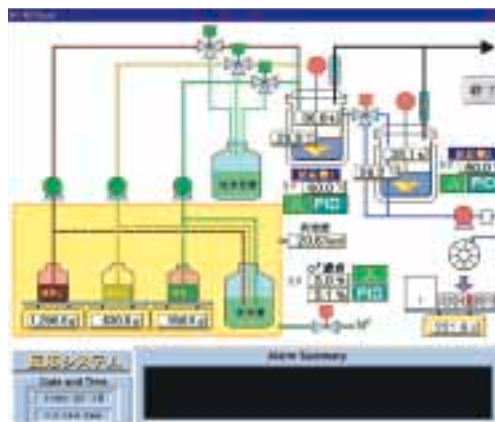
(b) 反応槽、制御画面例(S-2900加水分解工程)



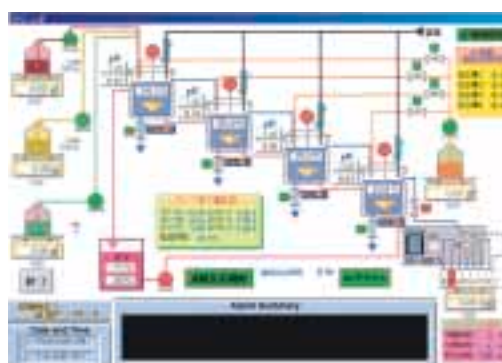
(c) ユーティリティー管理画面(6 フラスコ)



第7図 標準制御例1(連続反応+サンプリング管理画面)



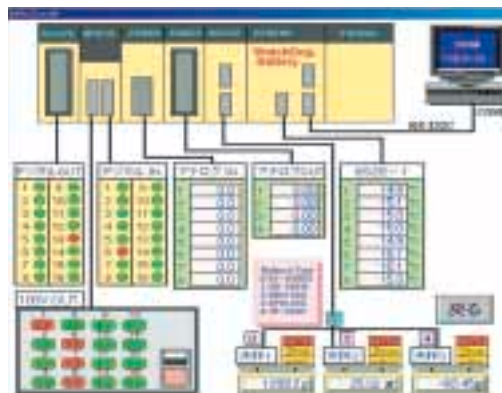
第8図 標準制御例2(4槽連続式反応+pH制御画面)



第9図 標準制御例3(水素添加反応制御画面)



第10図 システム検証用(PLC 接続確認画面)



グラムを開発した。温度時間管理、フラスコ間の液輸送の溶媒による自動洗浄、ポンプと天秤による自動仕込み機能などを構築した。これと併行して各研究室からの要請があった不斉合成反応工程と自動サンプリング(第7図参照)と4槽連続式のジアゾ化工程(第8図参照)におけるpH制御、水素添加(バッチ)反応[微圧制御](第9図参照)や複数液同時注入反応装置を開発し、活用されている。またシステム全体の状況を簡単に把握する手段としてPLC接続確認画面(第10図参照)を設けており、ロードされたシステムプログラムと、研究者が組み上げた装置との整合性を1画面で確認ができる設計を組み入れており、本システムのミソになっている。

3-3. システムの活用

これまでに、合成研究者の要請を受けて約30種類（晶析反応、水素添加反応、多液同時併注入反応、6連式簡易反応器滴下機能、汎用バッチ反応、減圧精留の自動留分分取機能、終夜無人運転装置用安全管理ボックスなど）の小実験装置システムのプログラム化を完成させた。

標準化をはかった制御システム（ハード）は30台に達し、常時10台は当所内の共用実験室に、残り20台は各研究室に設置している。現在、常時10台が活用されている（稼働率50%）利用研究者側からのメリットの評価は、遠隔監視、省力化効果に集中している。われわれが、ある仮定に基づいて試算した省力化メリット（合成自動化装置により置換できた研究者の固定費換算）は3,000万円/年（10台）を計上している。一応、本数値を確認して所期の計画が達成され、活用段階に入ったものと判断している。

この標準制御システムの活用における役割分担は、合成研究者が既存装置を用いて実験装置を構築し、制御部分にわれわれが開発した標準システムを追加している。将来も含め、社内の合成反応実験の自動化技術が共有でき、組織に技術蓄積ができることがわれわれの願いである。

本制御システムは、小実験段階よりむしろ、工業化段階を意識した制御内容を盛り込んでいる。小実験での開発システムの検証はできているので、制御点数さえ合致すれば、中実験規模や工場規模への転用も可能である（2節のシステムの設計コンセプト参照）。PLCとパソコン制御ソフト（SCADA）の採用だけで、最新のDCSフル機能に相当する機能が利用できるメリットは大きい。さらにSAP/R3のような上位情報管理、統合システムへの情報伝達を行う場合には、従来のDCSシステム+PI（パイ/プラント・インフォメーション・システム：アメリカOSI Software社の商品名）の組み合わせと比較して、本標準制御システムで選択したオープン化システムを採用する方が、問題の解決が迅速で、より安価で、容易に利用できると考えている。

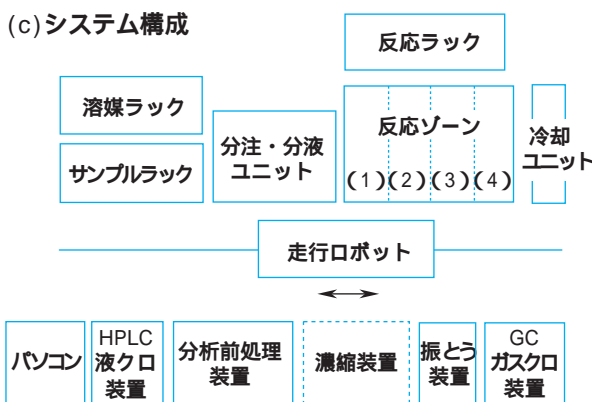
4. ロボット合成システム

4-1. システム内容

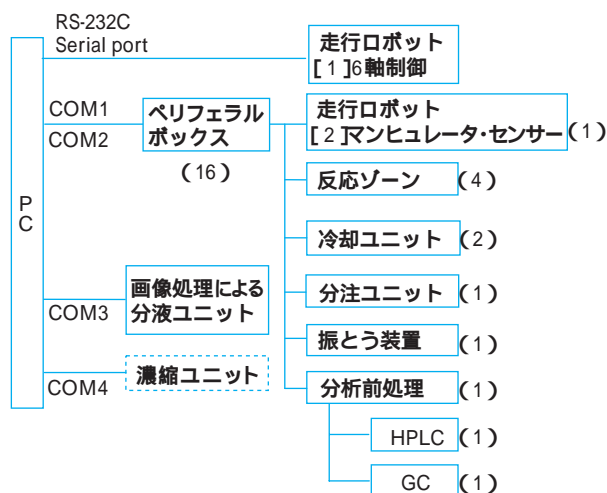
2節で述べた考えにたって設計した合成自動化ロボットシステムの住友化学の例^(11,12,13)を第11図に示す。

同図(c)の上半分は合成ゾーン、下半分は主に分析ゾーンになっている。反応時間に比べてロボットの移動時間が極めて短いので、各サブユニット（機器）は空間的に自由に配置できる。中央を移動する6軸

第11図 住友化学の自動合成システム



(d) 要素間のインターフェース接続図 [(): ポート数]



制御の走行ロボットは、反応容器をそれぞれの反応場に移送させ、注液することが主な仕事である。共同開発先でもロボットを製造していたが、2節の設計コンセプトに基づいて、汎用の走行ロボットとしてカナダのCRS社品を採用した。

第 2 表 自動合成ロボットワークステーション(1型機)の仕様

目 標	1) 反応条件の最適化実験数の拡大 2) 少量サンプルの合成
反 応	相 : 液相均一 液量 : 20 ~ 30mℓ 温度 : -30 ~ 160 (4槽独立) 圧力 : 常圧(N ₂ シール可) 点数 : 同時に4本 / 槽 × 4槽 = 16点
ハードウェア	可変速マグネチックミキサ / 界面検出装置 / デジタルシリンジポンプ
後処理	反応停止剤注入、分液抽出、濃縮(実施中)
分 析	前処理(希釈、IS添加) HPLC、GC自動注入
インターフェース	RS-232C
ソフトウェア	Windowsソフト(Visual BASIC)

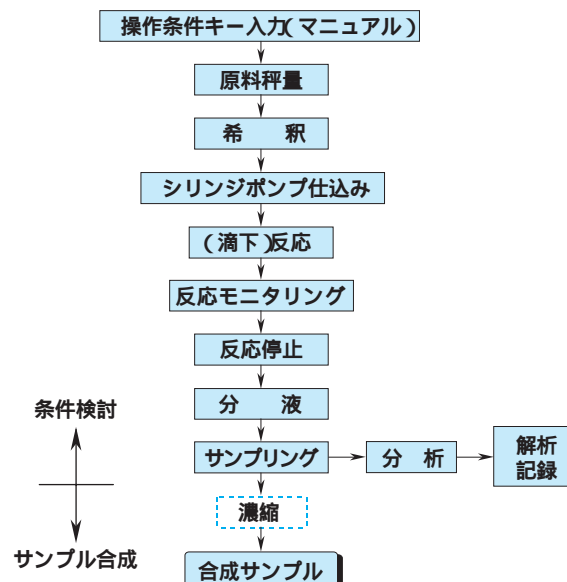
このシステムの現在の仕様は第2表のとおりである¹³⁾。16個の合成反応と分析が同時に行える。また最適化された同一条件で反応させると、約500mℓのサンプル量を得ることができる。反応管については、開発当初、凝ったリアクタを設計したが、2節で述べた設計コンセプトにしたがって、市販のサンプル(スクリー)管を採用した。1本100円程度の安物であるが、本システムの反応には充分耐えている。反応後、分液する場合には、たとえば油層と水層の界面を検出する必要がある。本システムでは、電気伝導度を測定する電気的な方法と、屈折率の差を利用して界面の画像処理を行う光学的な方法の2種類を採用している。気液界面(表面)と液液界面を同時に、正確に検出するには後者の方法が優れている。

現在、本システムができない機能は、(1)粉体、粒体などの固体[現在、粉体仕込み装置はシステム内に組み入れてなく、独立した装置]やゲル、粘性の大きな液体などの自動仕込み(これらはあらかじめ溶解させればよい)、(2)高圧反応[強化ポリプロピレン製容器が存在するので技術的には可能]、(3)水素添加反応[安全管理上の問題]、(5)分析機器のデータ結果を基に、システム自身が次の反応条件を自動的に設定して、実験の自動化を行うこと(後述の5-1参照)などであり、これらは次期の課題である。

研究者は、第12図に示したように、コンピュータ画面上で単に反応条件をキー入力するだけで、反応終了まで自動的に進行できる。

第13図は、プロセスフローチャートへの入力画面例である。合成研究者は簡単に試薬、溶媒の種類や、反応条件を入力したり、また変更することができる。もちろんこの画面(16枚ある)で各反応の現在の状態を遠隔モニタすることも可能である。システム自身がある程度の物性データベースをもっているため、試薬の注入量は重量、体積、モル濃度のいずれでも構わな

第 12 図 合成ロボット単位操作



第 13 図 プロセスフローチャートの入力 / モニタ画面例



いし、試薬の沸点以上の反応温度にキー入力設定時に間違っても、該システムは反応実行を拒否することができる。

本システムは、シングルステップの反応条件の最適化に有効であるばかりか、濃縮後の合成サンプルを、次の反応の出発化合物にさせることによって、マルチステップの反応にも適用が、今後可能である。

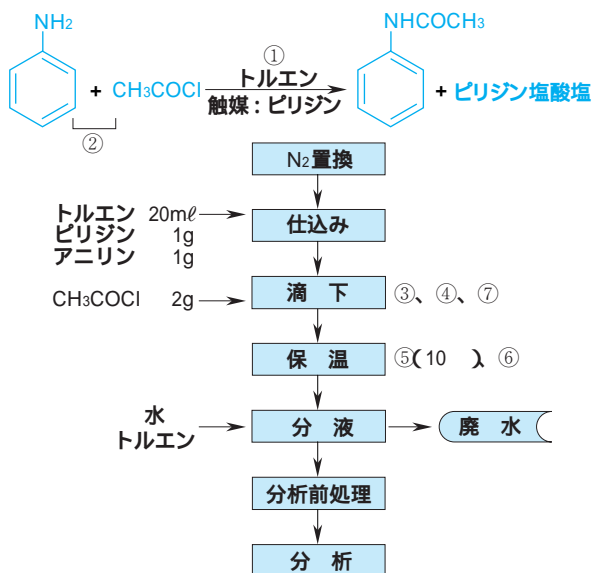
ただし一般に、すべての過程を自動化することが研究の効率化につながるとは限らない。場合によっては、自動化のステップに手動を介在させた方が迅速に研究・開発ができる場合もありうる。

4-2 . 合成自動化ロボットシステムの利点

たとえば、アニリンとアセチルクロライドが反応してアセトアニリドができるアミド化反応を考えてみよう(第14図)。

この反応の最適条件を見つけようとした場合、図

第14図 ロボット合成実験は何ができるか？



- ・反応の最適化のために検討すべき項目：7項目
- ①溶媒種 ②モル比 ③滴下温度 ④滴下時間
- ⑤反応温度 ⑥反応時間 ⑦滴下順序
- ・各項目ごとに3条件ずつすべて実験すると、その回数は $3^7 = 2187$ 回

の印で示したように、少なくとも(1)溶媒種、(2)モル比、(3)滴下温度、(4)滴下時間、(5)反応温度、(6)反応時間、(7)滴下順序のような反応パラメータを変化させなければならない。いま、各パラメータ値を3水準(たとえば温度が高い、中位、低い)だけとったとしても、 $3^7 = 2187$ 回の実験回数の組み合わせがある。実験条件の最適化プログラムを用いると、その実験回数はかなり低減できる。それにしても、かなり労力と精度を要し、かつ退屈な多くの実験を研究者が行うよりも、ロボットにさせる方が、有効であることは論をまたない。このように「研究者とロボットの棲み分け」が必要である(後述の6節参照)。

4-3. 合成反応への適用例

本システムは、16反応を同時に独立に行わせることができるので、終夜無人運転を行わなくても年間3000

実験以上は容易に可能である。しかしこのような研究手法が合成研究者に信頼され根付くのに時間を要すること、反応条件の最適化の業務が定常的にはないことなどの理由で、開発以来の活用実績は1600バッチ強にとどまっており、満足な数字とは言い難い。

反応別には、第15図に掲げたようにBOC化、シアノ化、グリニャール反応(窒素雰囲気制御ができるので、水分量100ppm位であれば正常反応は可能である)などが適用実績例として挙げられる。

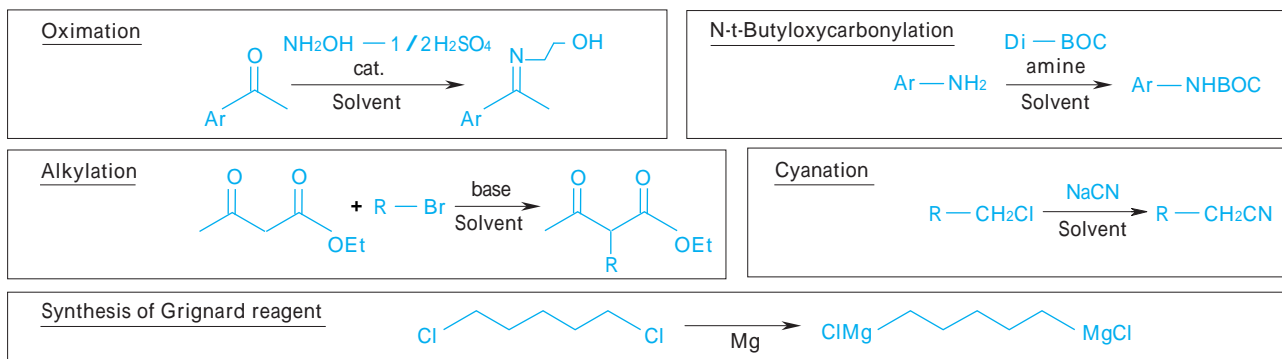
5. 今後の展開

1節の第1表や、2節の終わりに述べたこの他の自動合成システムに対する展開の考え方について、簡単に触れておく。

5-1. 反応条件最適化アルゴリズムの構築

4-2でも述べたように有機合成における反応パラメータの数は多い。これらをどのように組み合わせれば、たとえば反応収率を最大にできるかという問題に日常茶飯事として研究者は出会う。通常、1つのパラメータ以外を固定して、そのパラメータの変化に対する目的関数(ここでは反応収率)の最大化をはかる。以下、順次、反応パラメータを取り替え、そのパラメータでの目的関数の最大値を探索する。このように得られた個々の最適反応パラメータ値を合わせても、最終的な目的関数の最大値は得られない。目的関数に対する反応パラメータ間の交互作用(化学反応における前工程までの履歴)が存在するからである。実験計画法については各種の手法が提案されている。たとえばSimplex法では、目的関数に対する既知のデータから次の最適条件のデータセットを1組しか提案してこない。これでは第1表に示したような多数反応を同時に行うことができる自動化システムでは、もったいない。アメリカのノースカロライナ州立大学のLindsey教授は、Multidirectional Searchというアルゴリズムを自動合成に適用し、毎回、次の最適実

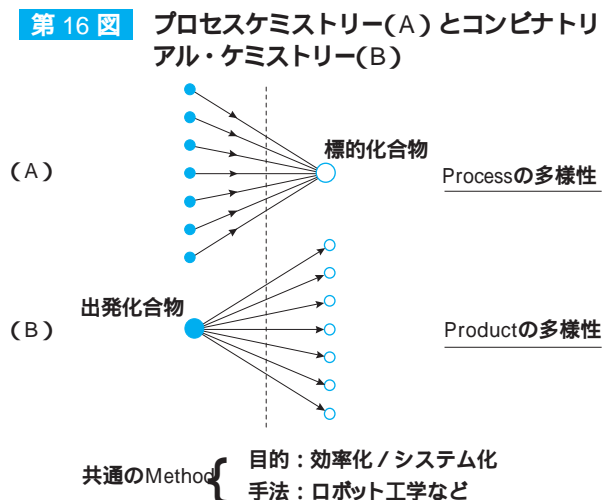
第15図 ロボット合成システムの適用反応例



験での反応パラメータの組み合わせ候補を多数、提案できるようになっている¹⁹⁾。今後、ハードウェアの進展に伴った有効なソフトウェアの開発が望まれている。

5-2. コンビナトリアル・ケミストリーとプロセスケミストリー

これは1節の第1表(d)に関する技術である。本稿では、研究開発の目的をプロセスケミストリーのための技術開発に重点をおいている。コンビナトリアル・ケミストリーと通常の有機合成技術の方法論上の差はどこにあるのだろうか。前者は固相法と液相法のいずれでも、多様な合成化合物から目的の化合物を「選ぶ」のに対して、後者は「分ける(分離する)」ことを主眼においている。この両者の関係を概念的に示したのが第16図である^{3,12)}。



プロセス・ケミストリーでは、まず初めにターゲット(標的)化合物が定まっている。この化合物を得るためには、どのようにつくればよいか課題である。このためには研究者の知識、経験や勘のほか、合成デザインのためのコンピュータ・ソフトウェアを援用して、いくつかのプロセス・ルート案が提案される。このなかから技術的に容易で、いかに安く、早く、安全につくれるかを総合勘案して最適なプロセスが決定される。

一方、コンビナトリアル・ケミストリーでは、いろいろな手法が提案されているが、それらはすべてひとつの出発(骨格)化合物をもとに、他の化合物と反応させて異なる置換基を導入するなどして、化合物群(ライブラリー)を構築している。ここではプロダクトが多様である。またこの化合物群と別の化合物群の組み合わせ反応(combinatorial synthesis)によって、さらに多数のライブラリーを構築できる。この中から要求機能にあった化合物の活性をスクリーニング評価(アッセイ, assay)して、たとえば医薬品の場合

では、そのもとになるリード化合物を短時間で見いだしうるのである。コンビナトリアル合成は、適当な評価手法が確立されれば、医薬品のほか農薬、先端材料、触媒、香料、高分子構造などにも展開できる技術でもある。

第16図からもわかるように、プロセス・ケミストリーにおける自動化とコンビナトリアル・ケミストリーは、その研究・開発方向が逆である。しかし両者は自動化やロボット化したシステムを活用しており、研究・開発の効率化・迅速化をはかる点では共通した手法をもっていると言える。

5-3. マイクロリアクタ

反応容量が μl スケール程度のマイクロリアクタ(microreactor)が最近、研究開発されてきている^{2,3,20,21)}。果してマイクロリアクタは化学工業に役立つのか、今後、どのようなことが期待されるのかについて、プロセスケミストリーのための合成自動化システムを構築する立場から述べる。本稿1節の第1表の分類(e)の属する技術である。

マイクロリアクタで強調したい期待効果は、次の2点である。

- (1) マイクロリアクタの反応場は確かに微小ではあるが、拡散混合に基づく反応時間は反応容器の代表的な長さの2乗に比例するので(長さを1/10にすれば、反応時間は1/100に減少する)、リアクタ内の流通量としては、医薬・化粧品などのファインケミカル分野で要求される連続生産量を、充分確保できる(年間6万トンの生産も可能である³⁾)。
- (2) 標的化合物に対するコンピュータによる合成経路設計と、マイクロリアクタによる合成可能性の検証という統合システムは、特に液相有機合成反応にとって、革新的な合成支援ツールになる可能性がある^{2,3)}。

しかし現在のマイクロリアクション技術では、仕込み、保温(加熱冷却)、分離(分液)は可能であるが、濾過、晶析、乾燥、蒸留といった単位操作や、スラリー系の反応や、塩の析出反応についても解決すべき実際の課題は多い。足に下駄をあわせるのではなく、下駄に足をあわせるように、マイクロリアクタに最適な反応系をはやく見出すことが、今後の有機合成研究の鍵となろう。

6. おわりに

- 技術の組織への蓄積と次世代への継承 -

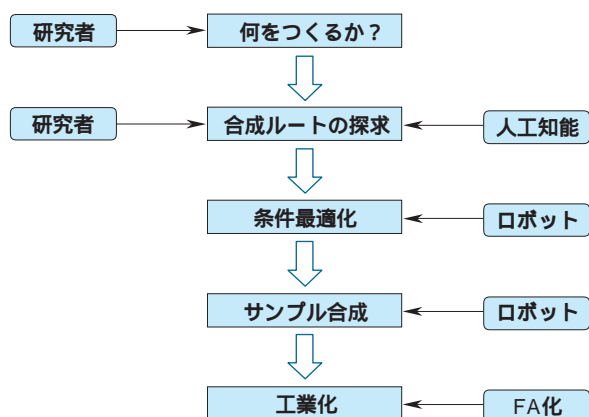
本稿で述べた有機合成実験のプロセスケミストリーにおける自動化は、古くて新しい課題である。自動

化システムの要求仕様の項目としては、反応の処理件数の増大、反応容量のほかに、バッチ系が連続系か、多機能か単機能か、汎用性と柔軟性、ユーザーフレンドリー性(有機合成研究者が使いやすいこと)、コンパクトネス、低価格などがある。これらのどの機能要素を重視するかによって、いろいろなシステム内容が設計できる。ひとつのシステムで全部の仕様を満足することは不可能に近い。また実験自動化システムにも、単一容器の反応制御から、反応系のプロセス制御システムや、ロボットによる自動合成ワークステーションなど多岐にわたっている。その強み、弱みをよく理解して、目的に応じて使い分け、ロボット化を含む自動化システム自体を棲み分けさせることが肝要である。

そもそも何のために合成実験の自動化を導入する必要があるのだろうか。研究者の人減らしのためでも、危険な作業を代替させるためのいずれでもない。実験自動化により、短絡的に即・研究の効率化につながるとは考えられない。研究開発全体としてみれば自動合成システムは効率化には寄与しうが、少数の探索実験の段階では、もちろん熟練実験者の方が早く効率的である。

第17図に、研究者とロボットの棲み分けを示した。研究者は、観察が必要な探索実験や、複雑や特殊な実験を行って高度な知的活動をする。一方、自動化システムは、簡単でしかも数が多い探索実験、多数の反応条件の最適化実験、少量のサンプル合成、長時間の実験監視や制御作業には威力を発揮できる。知的ではない単純作業を、文句も言わずに、ひたすらこつこつ勤勉に、正確に、昼夜わかたず疲労せずに実験してくれる自動化システムは、研究者の助手として有効である。研究者はうまくシステムを活用して、より創造的な知的作業に注力していく時代にきている。研究者とロボットを含む自動化システムを棲み分けさせ、使い分けることが必要である。

第17図 研究者とロボットの棲み分け

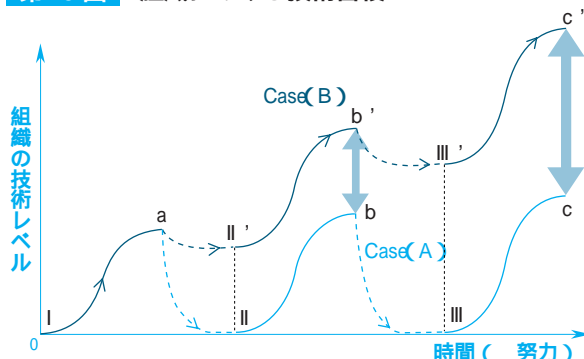


今後、自動合成機能を、第2図に示したようにコンピュータを活用した対象化合物の情報調査・解析、分子設計、合成ルート設計、自動構造決定の機能などと有機的に結合させることによってはじめて、有機合成における研究・開発全体の効率と速度を向上させることができると期待される。

しかし、このような表面的なお題目だけでは実際の自動化の推進ができていくのも事実である。その障壁の要素として、①システム開発上の技術的な問題(ユーザーフレンドリーでなく使いにくいとか、コンパクト性に欠けるなど) ②有機合成研究に起因する問題(有機合成研究者固有の気質[機械には使われたくないという生来の嫌悪感が人によってはある])、③研究組織・社会に起因する問題(大学と企業、日本と欧米では研究組織の構成要員の状況が異なる)などが考えられ、今後、これらを要因解析して対策を検討することが必要である。

さらにもうひとつ重要な課題は、本稿で述べたような基盤技術の蓄積と次世代への継承である。第18図(A)に示したように、ヒト、モノ、カネの貴重な経営資源を投じて、その努力に対して技術レベルは正比例しない、いわゆる成長曲線を描く。研究レベルがaに達した時、研究テーマが中止になったり、担当研究者が異動すると、その技術レベルが急激にIIに低下する。数年後、また類似の研究が立ち上がる。今度は、少しは学習効果があり、技術飽和点bに達する立ち上がり時間もはやく、そのレベルも前のa点よりは高い。しかしまた前回と同様な事態が発生すると、組織の技術レベルはまた急激に低下する。合成自動化テーマはわかりやすいので、過去、何回か類似の歴史を辿ってきた。経営環境や社会環境によって研究テーマが影響を受けることは必然ではあるが、われわれは、できればa IIやb IIIのように急激な技術レベルの低下をきたすことなく、環境により一時的な技術レベルの低下があっても、a II'やb III'のような技術伝承をしていかなければならない。このためには、たとえば駅伝競走のたすきのような、属人

第18図 組織における技術蓄積



第19図 ケルンの大聖堂



的でない客観的なモノ(設計思想、開発ドキュメント、失敗のデータ・ベース化など)を次世代に引き継いで、当社の技術伝承を行っていきたくと考えている。ケース(A)の組織に第18図のb-b、c-cの格差の積み重ねが、ポディーローのように時間とともに効いてくるのは必至である。

第19図は、有名なドイツのケルン大聖堂である。この聖堂は、当時の選帝侯の大司教コンラッドが1248年に起工し、設計図どおりにできあがったのは1880年といわれている。実に632年間、約21世代の人たちが営々と築きあげてきたのである。われわれは、これほどの長期間を視野に入れることは不可能であるが、せめて1世代間位は、われわれが顔もまだ知らない世代へ合成自動化システムの設計思想を伝えていきたいという気概で研究開発を行っている。

本合成自動化システムの開発にあたり、3節のシステムに関しては(株)北浜製作所と、4節のシステムに関しては(株)モリテックスと、それぞれ共同開発を行った。また3節のシステムに関しては当グループの榎千秋、4節のシステムに関しては、戸島秀人(現・住化テクノサービス) 出内浩史(現・大分研究室)の諸氏の協力を得た。記して感謝する次第である。

引用文献

- 1) 銅金 巖, 岡本 秀穂, 高島 哲彦: 研究開発マネジメント, 54, 276 (1996)
- 2) 岡本 秀穂: 化学工学, 63 (1) 27 (1999)
- 3) 岡本 秀穂: 有機合成化学協会誌, 57(9), 805 (1999)
- 4) T. Sugawara et al.: J. Autom. Chem., 16, 33 (1994)
- 5) 菅原 徹: ファルマシア, 31, 1159 (1995); バイオサイエンスとバイオインダストリー, 54, 276 (1996)
- 6) T. Sugawara, and D. G. Cork: Lab. Robot. Automat., 8, 195 (1996)
- 7) J. S. Lindsey et al.: New J. Chem., 15, 153 (1991)
- 8) J. S. Lindsey, L. A. Corkan: D. Erb: Rev. Sci. Instrum., 59 (6) 940 (1988)
- 9) G. W. Kramer et al.: Adv. Lab. Auto. Robot., 3, 361 (1986)
- 10) P. Metivier et al.: Chemometr. Intell. Lab. Syst., 17, 137 (1992)
- 11) 住友化学, モリテックス(岡本 秀穂ほか): 特開平10-132828
- 12) 銅金 巖, 岡本 秀穂: “自動合成システムのプロセスケミストリーへの応用”: 「コンビナトリアル・ケミストリー」(化学同人, 1997)所収 III章
- 13) H. Okamoto, K. Deuchi: Lab. Robot. Automat., 12, 2 (2000)
- 14) 吉田 潤一, 岡本 秀穂: ファインケミカル, 28 (18) 14 (1999)
- 15) 岡本 秀穂: 応用物理, 42, 313 (1973)
- 16) 岡本 秀穂: 応用物理, 64 (8) 817 (1995)
- 17) 新 誠一: 実用産業情報, 19, 321 (2000)
- 18) 新 誠一: オートメーション, 42 (1) 10 (1997)
- 19) H. Du, S. Jindal, J. S. Lindsey: Chemometr. Intell. Lab. Syst., 48, 235 (1999)
- 20) W. Ehrfeld Ed.: “Microreaction Technology”, Springer, Berlin (1998)
- 21) 近畿化学協会編, 「マイクロリアクター技術の現状と展望」, 住化技術情報センター (1999)

PROFILE



岡本 秀穂

Hideho OKAMOTO

住友化学工業株式会社
有機合成研究所, 研究グループ(開発)
グループマネージャー, 主席研究員
工学博士



岩田 篤和

Atukazu IWATA

住友化学工業株式会社
有機合成研究所, 研究グループ(開発)
主任研究員