

東京大学大学院新領域創成科学研究科
環境システム学専攻

平成 27 年度

修士論文

固体触媒を利用した
高温高压水中の
製薬系廃棄物分解反応の検討

指導教員 大島 義人 教授

47-136675 金 春雨

2016 年 2 月 25 日提出

目次

第1章 緒言.....	2
1.1. 背景.....	2
1.2. 高温高压水とは.....	3
1.3. 超臨界水酸化法について.....	5
1.4. 既往の研究について.....	6
1.5. 本研究での目的および検討方針.....	7
1.6. 本論文の構成.....	8
第2章 実験方法.....	15
2.1. 実験試薬.....	15
2.2. 実験方法.....	16
2.2.1. 回分式反応装置.....	16
2.2.2. 流通式反応装置.....	18
2.3. 分析方法.....	21
第3章 結果と考察.....	28
3.1. 回分式反応装置による触媒の検討.....	28
3.2. 流通式実験による反応の詳細な検討.....	28
3.2.1. イミダゾール転化率と TOC 転化率の接触時間依存性.....	28
3.2.2. GC-MS 分析による生成物の検出.....	28
3.2.3. 主な生成物の収率.....	29
3.3. 回分式実験による構造破壊の検討.....	29
第4章 結言.....	42
参考文献.....	43
謝辞.....	45

第 1 章 緒言

1.1. 背景

科学技術の進展に伴い、人類は様々な技術を開発し、常に新たな物質を生産し続けている。そのうち、優れた研究開発力を誇る日本の製薬産業は、国際的にも確かな地位を築いている。2008 年世界の売上高上位 100 位までの製品を、開発した起源国籍別にみると、日本で生まれた医薬品は 12 品目で、米国の 49 品目、イギリスの 16 品目に続く世界第 3 位という新薬開発力であり、2010 年日本の医薬品の生産額は 6 兆 7,791 億円である^[1]。

研究開発費について、新薬の場合、1 品目あたりは実際に 150~200 億円にもものぼり、中には一千億円以上かかるものもある。日本の製薬企業のうち売上高上位 10 社の平均研究開発費用は、2002 年では 588 億円であり、2010 年では 1,262 億円に増大した。ここで、医薬品開発創製の手順を図 1.1 に示す^[2]。基礎開発から販売まで、数年また数十年間をかける。1 品目の新薬の開発には必要となる資金および時間が極めて膨大となることが分かる。

一方、日本製薬工業協会の会員会社中 17 社の統計により、1992~1996 年の 5 年間、自社開発によって製造承認を取得したものはわずか 53 件、成功率は約 6000 分の 1 ということである。すなわち、1 社平均すると年間では 1 件にも届かないという数値であり^[3]、研究対象となったほとんどの候補化合物が、途中の段階で開発が断念されている。

このような製薬系廃棄物が持つ特徴は、大きく分けて次のような2つあると考えられる。

1. 新薬の情報：秘匿対象となる新薬の開発には必要となる資金および時間が極めて膨大となることから、新薬の情報を含んでいる製薬系廃棄物の組成を調査することによって他者に情報が漏洩した場合、企業や研究所にとっては甚大な損害を被る可能性がある。

2. 少量、性質不明：複雑な分子構造、また不明な性質を持つ恐れがあるが、成分がより単純で、発生量も少ないである。

特に、企業や研究所とした排出側が、内容を明らかにしたくないという現状である。処理自体は排出側が行うことはほとんどなく、外部に委託して処理することがほとんどである。しかし、委託された処理側の業者が詳細な成分を伝えられず、十分に処理できない可能性がある。現在の処理方式（焼却法、活性炭吸着法など）では一括処理をするためにある程度の期間保存しておかざるを得ないため、意図しない化学変化を起こして組成がさらに複雑化したり、環境中に漏洩したりする可能性がある。

以上により、製薬系廃棄物はその管理・処理のいずれにも問題を抱えているといえ、適切に処理する方法の開発が求められる。ここで、排出側によって処理されることが望まれ、廃棄物が発生した場所で処理する原点処理が有効と考えられる。

1.2. 高温高圧水とは

物質は温度、圧力といった環境条件や、分子間力と運動エネルギーのバランスによって、固体、液体、気体といった相状態で存在する^{[4][5]}。水の場合は固体である氷、液

体である水、気体である水蒸気として存在する。図 1.2 に水の相図 (P - T 線図) を示す。気液平衡線に関しては、高温高压側に終点が存在し、その以降の領域では、気体と液体の区別のない均一な状態として振る舞う。この終点のことを、臨界点といい、この点よりも高温・高压側の領域を超臨界状態と呼ぶ。本論文における高温高压水は、特に臨界温度 $T_c = 374.1^\circ\text{C}$ 、臨界圧力 $P_c = 22.1 \text{ MPa}$ を超える状態にある超臨界水を指す。

水に限らず、超臨界状態の流体は、非凝縮性の高密度流体、高い運動エネルギーを有した高密度流体と理解されており、高温による大きな分子運動エネルギーを持つことや、密度の可変性といった気体的な挙動、高压による高い凝集力や、それに伴う高い溶解力といった液体的な挙動を示し得る流体である。気体・液体・超臨界流体の代表的な物性値を表 1.1 に示す^[6]。この値から、超臨界流体が液体と気体の中間のような性質を持つことがわかる。

物性値が液体と気体の中間的な値をとるだけでなく、超臨界水の特徴として、常温の水と物性が大きく異なることが挙げられる。図 1.3 に 25 MPa における温度に伴う水の密度・比誘電率・粘度の変化を示す^[7]。例えば、密度は温度の増加にともなって減少し、臨界温度近傍で急激に減少する。このことから、温度の増加とともに密度の高い流体から低い流体へ連続的に変化することがわかる。比誘電率も常温で 80 程度の値が、温度の増加にともなって減少していき、超臨界水では一桁まで減少することがわかる。このことは、温度の増加にともなって極性溶媒から無極性溶媒へと変化することを意味する。その他、粘度についても大幅な低下がみられる。このように、超臨界

水は常温常圧水と比較して特異的な性質を示し、近年、これらの特徴を活かすことによって、高温高压水を用いた様々な技術が開発されている。

例として、高温高压水を用いたバイオマスの分解・有用化が挙げられる^{[8][9]}。ポリマーサイクルや無機有価物等の回収の検討も行われている^[10]。また、超臨界水中に溶解する有機物が、無機有価物と共存している廃棄物においては、有機物を除去することで残存する無機有価物を回収することが可能である^{[11][12]}。超臨界水は有機合成の反応場としての応用も検討されている^[13]。さらに、超臨界水中で微粒子を合成する技術も開発されている^[14]。

1.3. 超臨界水酸化法について

超臨界水の特徴の一つとして比誘電率の低下に伴い、無機物の溶解度が小さくなる一方で、有機物との親和性が飛躍的に向上し、有機物と均一相を形成する。また、超臨界水は気体に近い高拡散性を有しており、酸素などのガスとも親和性がよい。以上ことから、超臨界水中では、有機物と酸素が均一の相に混在する。すなわち、酸素と有機物が超臨界水中に混在する状況下では、超臨界水という均一反応場において燃焼反応が進行する。この酸化反応のことを、超臨界水中での酸化反応という意味で超臨界水酸化反応（Supercritical water oxidation, SCWO）と呼ぶ。この反応法はほとんど全ての有機物を秒、長くとも分のオーダーで二酸化炭素にまで完全酸化することが可能であり、有害物の無害化や含水率の高い排水処理への応用として期待されている。

以下、超臨界水酸化反応の特徴を述べる。

① 高効率

前述のように、超臨界水では高濃度の有機物と酸素・水が均一相を形成できることにより物質間での相分離がなく相間の移動が律速でなくなり、かつ高密度、さらに反応温度が高いという3点から、処理速度が秒～分オーダーと非常に速い。

② 省スペース

ダイオキシン、NO_x や SO_x などの有害ガスは発生しないため、煙突といった従来焼却炉に必要である排気施設も不要であり、小規模処理に適していると考えられる。

③ 安全性

比熱の大きい水を溶媒に使っていることから、大量の水の存在によって急激な温度上昇や爆発が起こる危険性が低いといえる。また、その反応が高圧の系で起こるゆえに、プロセスの途中における有害物質の漏洩リスクも軽減できる。

以上のようなメリットで、本学柏キャンパスにおいては、有機系実験廃液の無害化処理がこの反応法によって行われている^[15]。

1.4. 既往の研究について

東京大学・大島研究室でも、これまでに超臨界水酸化について反応機構などの基礎的な面と、実用化の両面から研究を行ってきた。

基礎的な面では、超臨界水中の反応における『水の効果』という、気相反応や液相反応からの外挿だけでは説明が困難な現象に着目して研究がなされている^[16]。

一方で、実用化の面に向けたものとしては、特に、超臨界水酸化小型装置に関しては、排出量自体は微量であるが、毒性の高さや種類の多様さが問題となっている化学実験系研究室内での廃液処理について、研究者自身が原点処理することを目的とし、

一般的な研究室が1日に排出する有機廃液に対して MnO_2 触媒を用いた超臨界水酸化法を用いることで完全酸化分解が可能であることが報告されている^{[17][18]}。

1.5. 本研究での目的および検討方針

前述のように超臨界酸化反応は優れた特徴を持つにも関わらず、現状では酸化反応のために必要な過酸化水素が、稼働コストにおいて大きな割合を占めることが報告されている^[17]。一方、製薬系廃棄物の構造情報の秘匿や薬理活性の低減を目的とした場合、ターゲット反応物が100%既知な生成物に転化すれば、 CO_2 や水、 N_2 に至るような完全酸化分解の必要はない。そこで、酸化剤を使用せず製薬系廃棄物を処理するうえ、「特徴的な官能基を分解すること」と「骨格構造を分解する」という二つの方法が考えられ、高温高压水中の熱分解反応や加水分解反応を利用することで、処理に必要な十分な低コストの処理が可能と期待される。

本研究は、新薬開発に携わる研究者自身が原点処理可能な新規処理技術の開発を目的とする。このような技術として、製薬系廃棄物に対して酸化剤を使用せず、固体触媒を利用した高温高压水処理法が提案される。

高温高压水を利用した製薬系廃棄物の処理法の開発に必要な基礎的検討として、本研究では2つの検討を行った。一つは含窒素ヘテロ環構造の分解挙動の検討である。医薬品の多くは含窒素ヘテロ環構造を有しており、製薬系廃棄物の処理において、この構造の分解挙動を解明することは重要と考えられる。既往の研究では、高温高压水中のカフェインの分解^[19]が検討されているが、構造の複雑さによって分解挙動は十分に解明されていない。本研究では、単純な含窒素ヘテロ環化合物として、多くの医薬

品に含有される構造の一つであるイミダゾール（図 1.4 上）に着目した。イミダゾールは、575°Cの超臨界水中でもほとんど分解しないことが報告されている^[20]。そこで本研究では、固体触媒の利用に着目し、反応条件や触媒種に応じたイミダゾール分解挙動について検討を行う。

もう一つは、実際の医薬品を一例とした、骨格構造の分解挙動の検討である。ここでは、イミダゾール構造に加え、炭素骨格を有するピフォナゾール（図 1.4 下）に着目した。固体触媒の有無によりピフォナゾールの骨格構造の分解挙動がどのような変化するかについて検討を行った。

1.6. 本論文の構成

第 1 章において、本論文で処理対象物である製薬系廃棄物の特徴や処理における問題点、提案する高温高圧水処理法、研究の方針等について述べた。

第 2 章においては、実験手法および分析手法について述べる。

第 3 章においては、回分式反応装置および流通式反応装置の 2 種類の反応装置を用いて行ったイミダゾールとピフォナゾールの分解反応の実験的検討と考察について述べる。

第 4 章においては、本論文の結言を述べる。

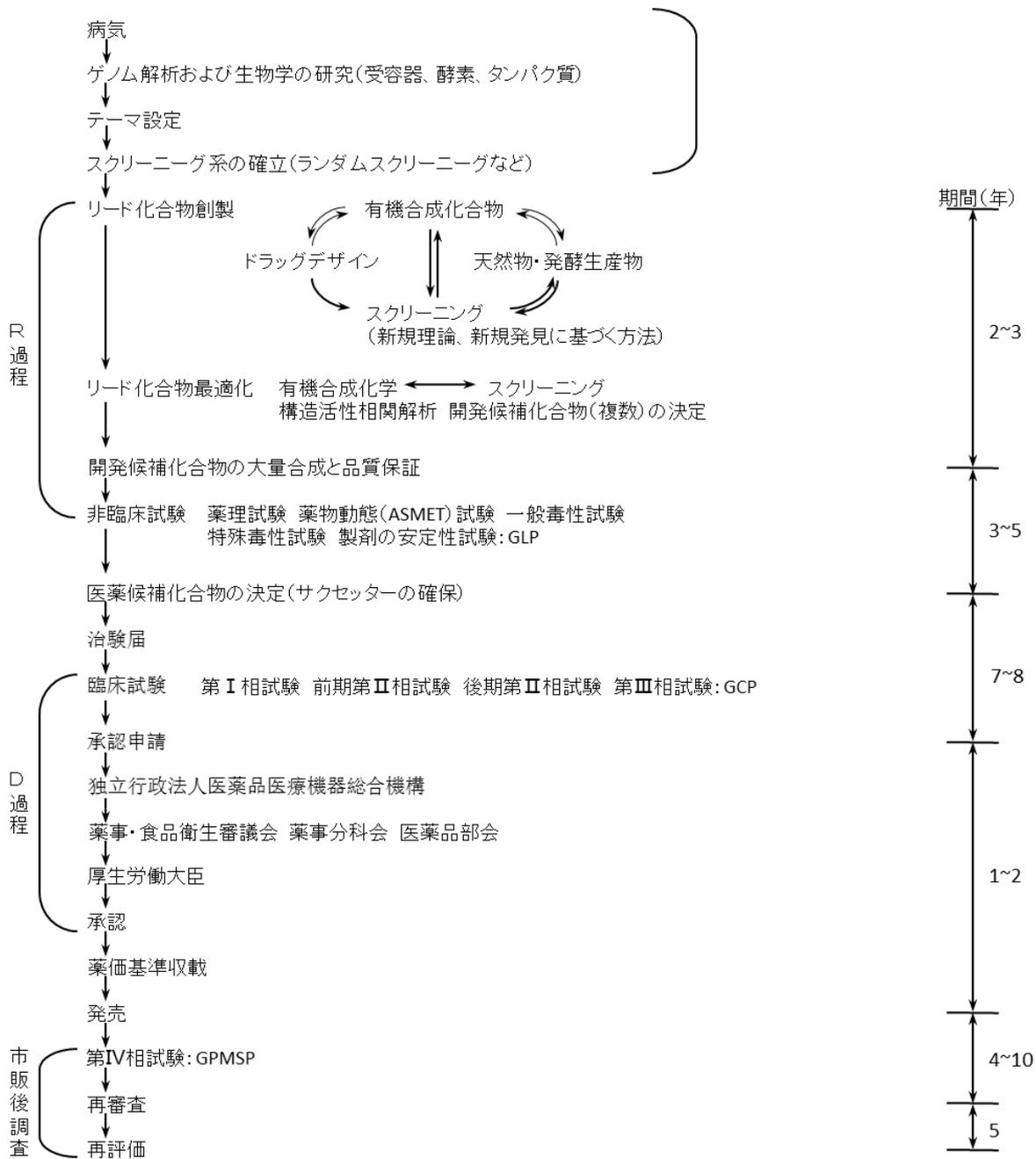


図 1.1 医薬品開発創製の手順^[2]

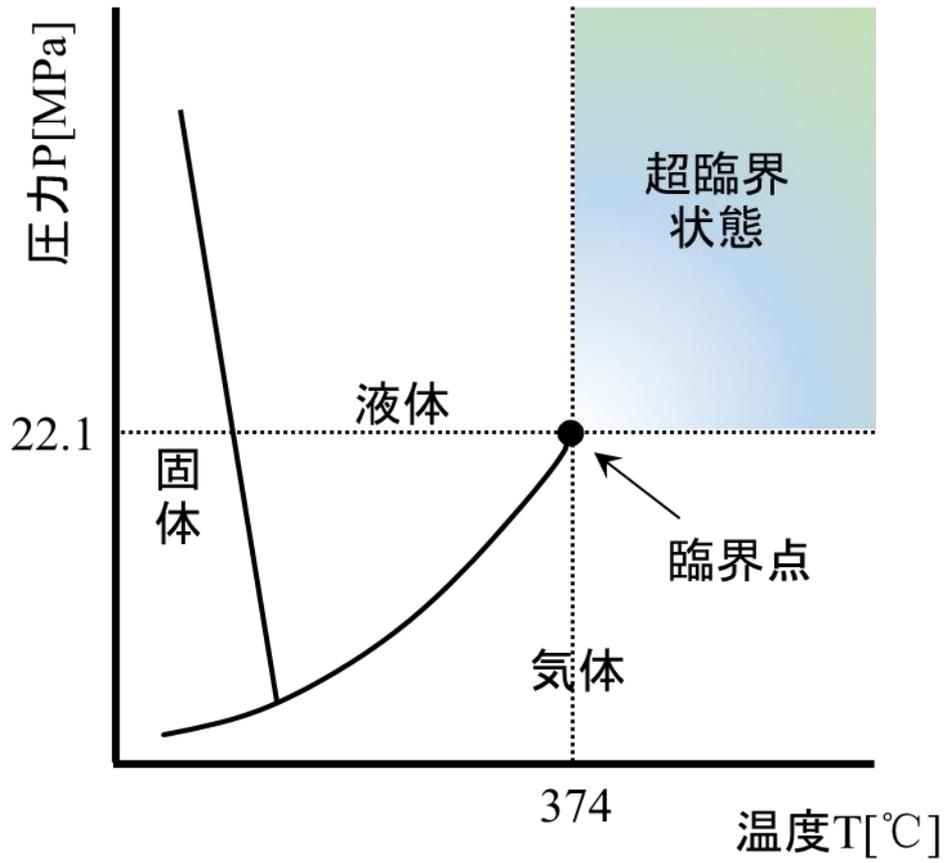


図 1.2 水の P - T 状態図

表 1.1 水の物性値⁶⁾

物性値	気体	超臨界	液体
密度 [$\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$]	0.6 - 2	200 - 900	600 - 1600
粘度 [$\text{Pa} \cdot \text{s}$]	10^{-5}	$10^{-5} - 10^{-4}$	10^{-3}
拡散係数 [$\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$]	10^{-5}	$10^{-8} - 10^{-7}$	$< 10^{-9}$
熱伝導率 [$\text{mW} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$]	4 - 30	20 - 150	50 - 200

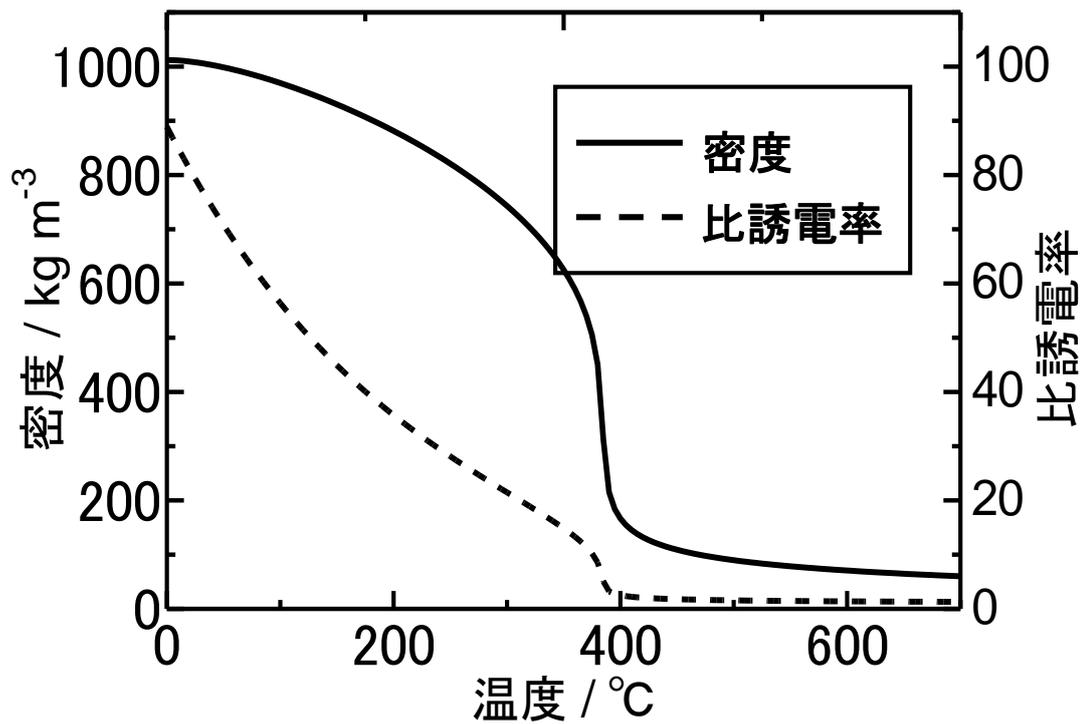


図 1.3 (a) 圧力 25 MPa における水密度、比誘電率の温度依存性^[7]

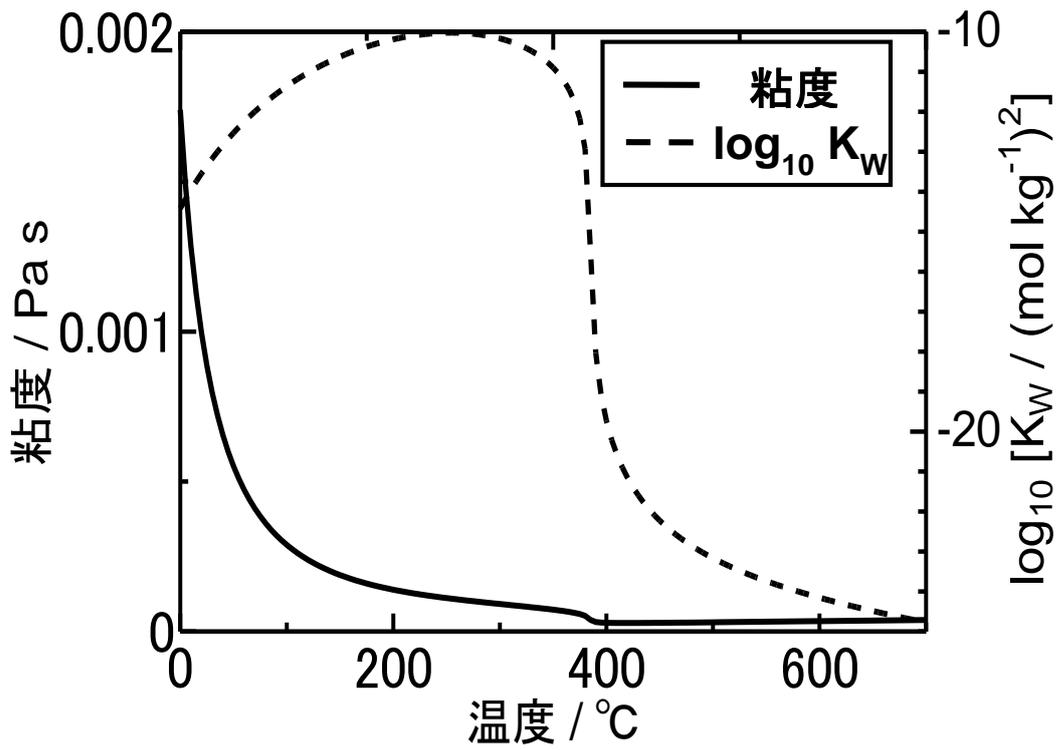


図 1.3 (b) 圧力 25 MPa における水粘度の温度依存性^[7]

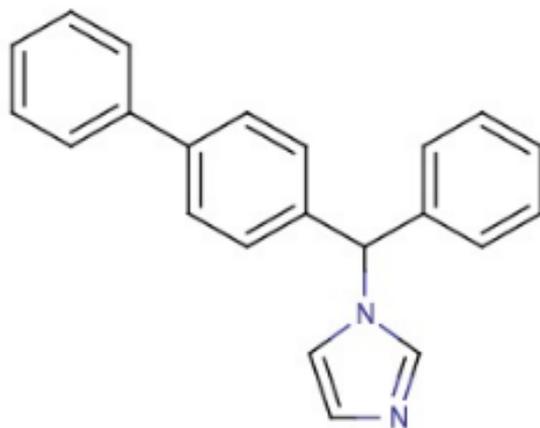
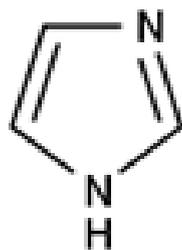


図 1.4 イミダゾール（上）とビスフェノール（下）の構造式

第2章 実験方法

2.1. 実験試薬

以下に実験・分析に利用した試薬を挙げる。

反应用

イミダゾール (imidazole) 試薬特級 和光純薬

ビフオナゾール (bifonazole) 試薬一級 東京化成

酸化ニオブ(V) (Nb_2O_5) 試薬一級 和光純薬

酸化ジルコニウム ($\text{ZrO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$) 試薬一級 ナカライテスク

蒸留水

蒸留水製造装置 ADVANTEC aquarius RFD240HA より製造したもの

分析用

アセトニトリル 高速液体クロマトグラフ用 和光純薬

70%硝酸水溶液 試薬特級 和光純薬

99%メタノール 試薬特級 和光純薬

アンモニウムイオン標準液 化学分析用 関東化学

TOC計

フタル酸水素カリウム 試薬特級 関東化学

炭酸水素ナトリウム 試薬特級 関東化学

炭酸ナトリウム 試薬特級 和光純薬

リン酸 試薬特級 関東化学

2.2. 実験方法

本研究では、実験装置は回分式反応装置と流通式反応装置をそれぞれ用いた。以下の項に装置の詳細と実験方法について示す。

2.2.1. 回分式反応装置

回分式反応装置では、特に反応時間が長い場合の転化率の変化や、完全に分解をするかということに重点を置いて実験を行った。

反応器は、SUS316 製 1/2 inch チューブ（管壁厚さ 1.24 mm）両端に SUS316 製キャップ（Swagelok 社製）を取り付けて作製したものであり、キャップ取り付け前の管長さは 12.5 cm、キャップ取り付け後の反応器の全容積は 10.57 cm³ である。

この回分式反応器内に試料および水を封入し、所定の温度条件として安定させたサンドバス（マツキ科学社製、流動層加熱バス TK-3K）中に浸漬させることによって反応を進行させた。反応装置および実験の模式図を図 2.1 に示す。サンドバスより引き上げ後、反応装置を水浴によって急速冷却することによって反応を停止した。

反応温度および圧力の値から H₂O properties ver. 5.1（東北大学、R. L. Smith 作製、Steam Table データベース^[21]）により密度を推算し、反応装置の容積内で所定の条件を達成できる量の水を封入する。なお、本研究では、基質濃度が非常に薄いため、反応溶液の密度を通常の水密度と等しいとみなして実験を行っている。また、処理対象物の体積は考慮していない。

一方、水中に溶存し、反応管内の空気中に存在する酸素の影響を除くことをねらった処理においては、処理前の水を窒素ガスで 30 min 程度バブリングし、封入後に反応管内に窒素を 1~2 min 程度よく吹き込み続けることで酸素の追い出しを図った。

反応条件は、下に示すとおりである。

イミダゾール

試料封入量

イミダゾール	0.05 g
蒸留水	1.760 mL
処理温度	400°C
処理圧力	25 MPa
処理時間	30 min
触媒	なし
	ZrO ₂ 0.3 g
	Nb ₂ O ₅ 0.3 g

反応後、残留した液体を回収試料とし、分析には GC-FID と GC-MS を用いた。

ビフォナゾール

試料封入量

ビフォナゾール	0.05 g
蒸留水	1.760 mL
処理温度	400°C
処理圧力	25 MPa
処理時間	30 min
触媒	なし
	Nb ₂ O ₅ 0.3 g

反応後、固体が残存したため、水溶性有機物をグループ A、固体として残存する難水溶性有機物をグループ B と区分する。グループ A は、液体試料だけをそのまま GC-FID で分析する。グループ B は、反応後の試料をそれぞれメタノールで洗い出し、遠心分離で固液分離後、液体となったものについて HPLC で分析する。

2.2.2. 流通式反応装置

より温和な条件におけるイミダゾールの詳細な反応挙動を検討するために流通式反応装置を用いて実験を行った。反応装置図の概要を図 2.2 に示す。実験装置の各部に関して以下に記す。

耐圧容器 TAIATSU SUS 製耐圧容器 T-99248

送液ポンプ Jasco PU-2080 plus / Jasco PU-980

背圧弁 Jasco 製 SCF-Bpq

圧力センサー NAGANO KEIKI 製 精密デジタル圧力計 GC16

サンドバス マツキ科学社製 流動層加熱バス TK-3T

エアーコンプレッサー

熱電対 坂口電熱 SUS-316 製シース熱電対 K (接地型 o.d.1.6 mm)

熱交換器 二重管構造 直管構造 1 m

外側 Brass 製+SUS316 製チューブ(o.d. 1/4 inch, i.d. 4.75 mm)

内側 Hastelloy C-276 製チューブ(o.d. 1/16 inch, i.d. 0.8 mm)

逆止弁 Swagelok 製 SS-53S4

フィルター Swagelok 製 ティー型フィルター SS-2TF-7

内部 入口 SUS 製フィルター 10FR6

出口 SUS 製フィルター 5FR6-10

継手に関しては全て Swagelok 製の SUS-316 のものを用いた。また、予熱部、反応部、その他の配管に関しては SUS316 製 1/16 inch チューブ(i.d. 1.00 mm)を用いた。予熱部に関しては、反応溶液側、蒸留水側ともに 3 m で実験を行った。

実験手順

イミダゾール溶液および蒸留水は HPLC ポンプにより昇圧送液され、それぞれサンドバス中の予熱部で所定の温度に昇温し、触媒を填入した反応管入口において混合し、反応管で所定の時間反応させた。反応後の溶液は外部冷却にて反応を停止させ、背圧弁で脱圧した。気液分離管で気体と液体に分取し、気体サンプル・液体サンプルとして分析を行った。

触媒調製法

流通式反応装置による実験では、購入または調整した粉末状の触媒を、まず加圧成形し、続いて適切に粉砕して分級することで、サイズの揃った顆粒状に成形して用いた。

成形は以下の手順で行い、粒径 0.5~0.71 mm の触媒を調整した。

- ① 購入した粉末は嵩高いため、メノウ乳鉢を用いて粉砕する。

② 内径 40 mm のアルミリングに粉末を充填し、65 MPa の圧力で 10 min 間、アルミリングごとプレスする。

③ アルミリングから取り外し、マッフル炉 (ETR-25K : いすゞ製作所製) で焼成する。(600°C、3 h、5°C/min で昇温)

④ メノウ乳鉢上で、スパチュラを用いて粉碎する。適宜粉碎後、SUS 製ふるい (開口径 315~500 μm、500 μm~710 μm) を用いて分級する。この操作を数回繰り返す。

⑤ 触媒を蒸留水で 2 回程度洗浄し、粉碎時に付着した粉末を取り除く。

⑥ 80°C の真空乾燥機 (ADP-31 : ヤマト科学製) にて 3 h 乾燥後、再びマッフル炉で焼成する。(600°C、3 h、5°C/min で昇温)

成形後の触媒を、電子天秤 (AY62 : 島津製作所製) で秤量して反応管 (SUS316 製 3/8 inch チューブ、管長さは 8 cm) に充填した。高温高压水下での結晶構造変化が、反応前後で起こることを防ぐため、反応に使用する前に 400°C、25 MPa の超臨界水を 2 g/min、6 h 流通させてコンディショニングを行った。

反応条件

イミダゾール溶液初期濃度	1000 ppm (常温常圧)
触媒	Nb ₂ O ₅
処理温度	400°C
処理圧力	25 MPa
触媒接触時間	0.6~4.5 s

2.3. 分析方法

分取した気体成分、液体成分に関しては以下の様な方法で分析を行った。

気体成分

特に熱反応や加水分解などで発生する気体成分に関しては、石鹼膜流量計を用いた流量測定と、反応装置から直接つながっている GC- TCD を用いて分析を行った。

〈気体流量測定〉

流通式装置で発生する気体の流量に関しては、石鹼膜流量計を用いて測定を行った。この際に予め量り取る体積を設定し、石鹼膜が動く時間を計る事によって流量を決定した。なお、人間の手による計測であるため誤差が大きいため、7回測定し、最大と最小を切り捨てた5回平均をとった。

〈GC- TCD〉

流通式装置で発生する気体の成分に関しては、流通式装置から直接サンプリングできるようになっており、GC- TCD に inject することで測定を行った。分析条件を以下のとおりに示す。

型式 島津製作所製 SHIMADZU GC-8A

記録計 SHIMADZU C-R8A

カラム 信和化工製 SHINCARBON ST

キャリアガス He

分析条件 気化室温度 140 °C

検出器温度 140 °C

カラム温度 120 °C

電流値 100 mA

キャリアガス流量 40.0 mL/min

なお、分析の際に必要な検量線のために、CO, CH₄, CO₂ 各 4.01 mol%の混合標準ガスと CO, CO₂ 各 20 mol%の混合標準ガスを用いた。

液体成分

液体成分について生成物を GC-MS を用いて定性した上で、さらに GC-FID で定量分析を行った。また、全有機炭素を TOC 計にて、ビフォナゾールの定量は HPLC を用いて、アンモニウムイオンはイオンクロマトグラフにてそれぞれ分析を行った。

〈TOC〉

型式 Shimadzu 製 TOC-5000A

検出方法 燃焼-非分散型赤外線ガス分析法

触媒 白金触媒(アルミナ担体)

キャリアガス 空気(キャリア流量 150 cm³)

燃焼温度 680 °C

全有機炭素に関しては、TOC の値だけでなく、IC(無機炭素)の値も液体中に溶け込んでいる二酸化炭素の量としてカーボンバランスを取るために参考になっている。

〈HPLC〉

主にビフォナゾールの定量を行うために分析を行った。

型式 Jasco 製

送液ポンプ PU-980

紫外光検出器 UV-970

オートサンプラー AS-950

統合ソフトウェア BORWIN version 1.21

カラム 逆相 ODS カラム Jasco 製 Finepak SIL C₁₈S

カラムオープン温度 40 °C

溶離液 水/アセトニトリル = 1 / 1 (v/v)

流量 1.0 mL/min

〈イオンクロマトグラフ〉

溶液中に含まれると思われるアンモニウムイオンを調べるために陽イオン分析を行った。

型式 Jasco 製

送液ポンプ PU-980

電気伝導度検出器 CD-5

オートサンプラー AS-950

統合ソフトウェア BORWIN version 1.21

カラム Shodex Y-521

カラムオープン温度 40 °C

溶離液 4 mmol/L 硝酸水溶液

流量 1.0 mL/min

〈GC-MS〉

イミダゾールの分解生成物を確認するために、GC-MS を用いて分析を行った。定性にあたっては、制御プログラムに内蔵されているライブラリデータと比較することで行った。分析は東京大学環境安全研究センター柏支所所有の装置で行った。

型式 島津製作所製 GCMS-QP2010

制御プログラム GCMSsolution

検出方法 電子衝撃イオン化法によってフラグメント化後四重極質量分析部で分離され、二次電子増倍管でイオンを電子に変換、増倍し検出

カラム AQUATIC (ジーエルサイエンス社製)

内径 0.25 mm 全長 60 m 膜厚 1 μ m

キャリアガス及び流量 He、20 mL/min

セプタムパージ流量 3 mL/min

注入モード スプリットレス方式 (高圧注入 250 kPa 2 min)

気化室温度 200 $^{\circ}$ C

インターフェイス温度 200 $^{\circ}$ C

検出器温度 200 $^{\circ}$ C

サンプル注入量 1 μ L

定性は、産業技術総合研究所が提供している有機化合物データベースおよびアメリカ国立標準技術研究所が提供している NIST Chemistry Book に掲載されている MS スペクトルを参照にすることで行った。

〈GC-FID〉

型式 GC-14B (島津製作所製)

制御プログラム CLASS-GC10

検出方法 水素炎イオン化検出器による

カラム TC-1701 (ジーエルサイエンス製)

内径 0.25 mm、全長 30 m、膜厚 0.25 μm

キャリアガス及び入口圧 He、75 kPa

セプタムパージ流量 20 mL/min

スプリット流量 120 mL/min

Air 入口圧 55 kPa

H₂ 入口圧 60 kPa

メイクアップガス及び流量 N₂、45 mL/min

気化室温度 250°C

検出器温度 250°C

検出器感度 1

サンプル注入量 1 μL

分析時間 28 min

備考: オートサンプラー使用 (AOC-20i、島津製作所製)

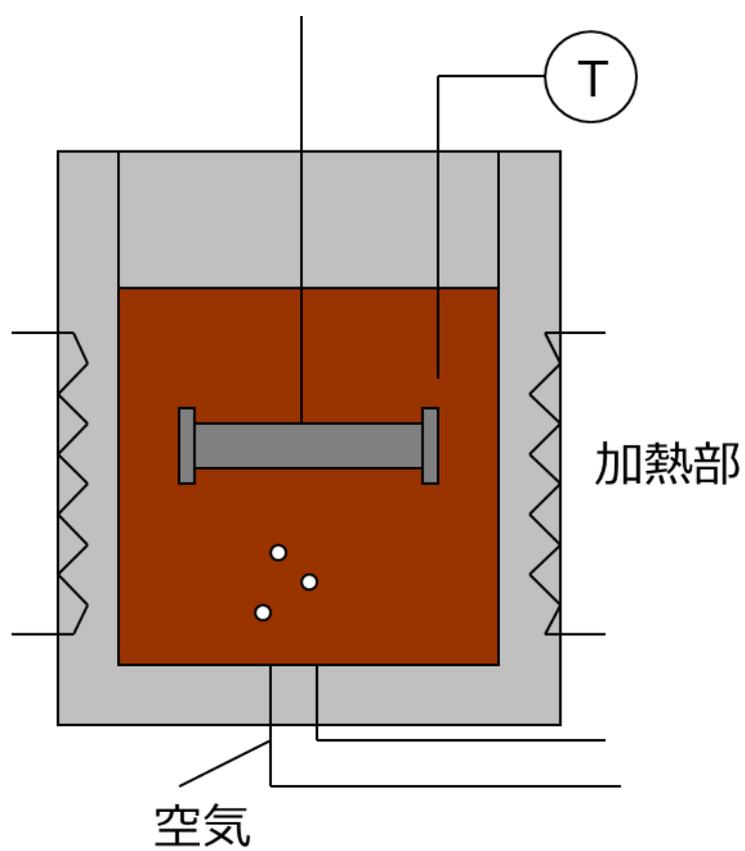


図 2.1 回分式反応管（上）と反応装置模式図（下）

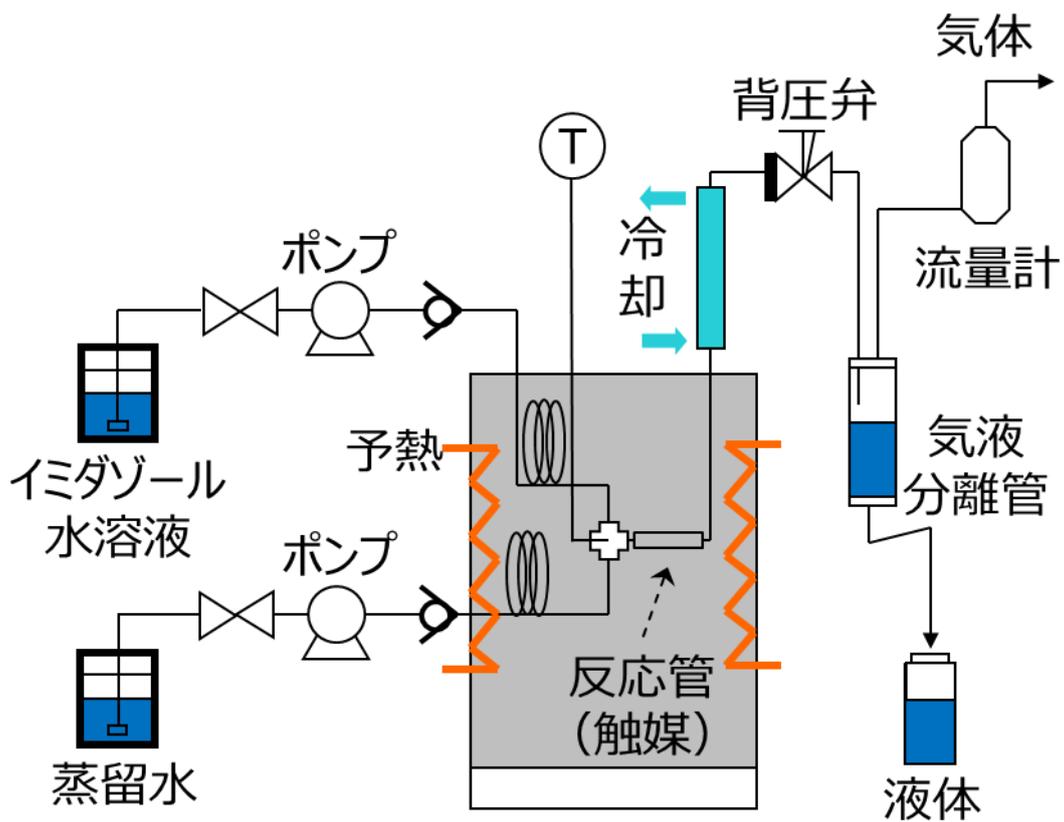


図 2.2 流通式反応装置図 (概要)

第 3 章 結果と考察

3.1. 回分式反応装置による触媒の検討

回分式反応装置によって、イミダゾールの酸化分解について検討を行った。

回収後の溶液を GC-FID にて分析したクロマトグラムを図 3.1、図 3.2、図 3.3 に示す。触媒がない場合、イミダゾールがほとんど分解していないことが図 3.1 で明らかに分かる。一方、図 3.2、図 3.3 に示すとおり、触媒添加により分解が促進されることが示された。また、表 3.1 に示すように、 Nb_2O_5 の反応促進効果は ZrO_2 より大きいことが明らかになった。

以上の結果を踏まえ、以降の実験で Nb_2O_5 を触媒として使うこととした。

3.2. 流通式実験による反応の詳細な検討

3.2.1. イミダゾール転化率と TOC 転化率の接触時間依存性

Nb_2O_5 を触媒としたイミダゾール転化率、TOC 転化率の接触時間依存性を図 3.4 に示す。接触時間（反応管体積／体積流量）の増加と共に、イミダゾール転化率が増加し、4.5 s で 100% 転化することが示された。一方、TOC 転化率はイミダゾール転化率より低いことから、イミダゾールは液体成分だけでなく、ガス成分にも変化していると考えられる。

3.2.2. GC-MS 分析による生成物の検出

イミダゾール分解による生成物の詳しい成分を解明するため、接触時間 1.1 s の実験における液体成分について GC-MS 分析を行った。その結果は図 3.5 示すように、主な

生成物はアセトアルデヒド、プロピオンアルデヒド、酢酸、またプロピオン酸である。すなわち、構造中に窒素を含有する物質が検出されず、一方で低分子のアルデヒドやカルボン酸が検出された。

3.2.3. 主な生成物の収率

図 3.6 には、イミダゾールの分解による主な生成物の収率を示す。まず窒素成分について着目するとアンモニウムイオン収率はイミダゾール転化率と一致していることから、イミダゾールに含まれる窒素はほぼ全てアンモニウムイオンに転化していると考えられる。一方、炭素成分については、大部分がアセトアルデヒドとなり、また、気体生成物として CO、CO₂ の生成が確認された。一方で、炭素バランスが 0.70~0.85 となっており、今回定性出来た物質以外にも生成している可能性が考えられる。

3.3 回分式実験による構造破壊の検討

図 3.7 に示すように、反応後、無触媒の場合も触媒を使った場合も、固体が残存していた。ビフォナゾールは難水溶性であるため、この固体にはビフォナゾールが含まれていることが考えられる。

分析結果から計算したビフォナゾールの転化率を表 3.2 に示す。表のとおり、触媒の有無に関わらず、ビフォナゾールの転化率は約 0.86 である。以上から、ビフォナゾール自体の分解に対しては、Nb₂O₅ による顕著な触媒効果はないことが示された。

一方、水に溶解した液体成分について GC-FID 分析を行った結果を図 3.8 と図 3.9 に示す。このようにイミダゾールが検出されたことから、ビフォナゾールの高温高圧水処理で、イミダゾールと炭素骨格との間の結合が切断されたことが明らかになった。

図 3.9 に、 Nb_2O_5 を触媒とした場合の水溶性有機物の分析結果を示す。3.1 節同様に、触媒の添加で、イミダゾールの分解が促進されたことが分かる。一方、図 3.5 と図 3.9 のクロマトグラムを比較すると、ビフォナゾールを出発物質とした図 3.9 でのみ 22~23 分にピークが観察された。この物質の検定は出来ていないものの、イミダゾール—炭素骨格間以外の結合が Nb_2O_5 系では切断されている可能性が考えられる。

以上から、骨格構造については、炭素骨格の C—N 結合が高温高压水では切断され、また Nb_2O_5 触媒によって、生成した中間体であるイミダゾールの分解が促進されたこと、また、上記とは違う結合が切断されたことが示された。

表 3.1 回分式実験におけるイミダゾール転化率
(400°C, 25 MPa, 30 min)

触媒	イミダゾール転化率
無	0.049
ZrO ₂	0.55
Nb ₂ O ₅	0.79

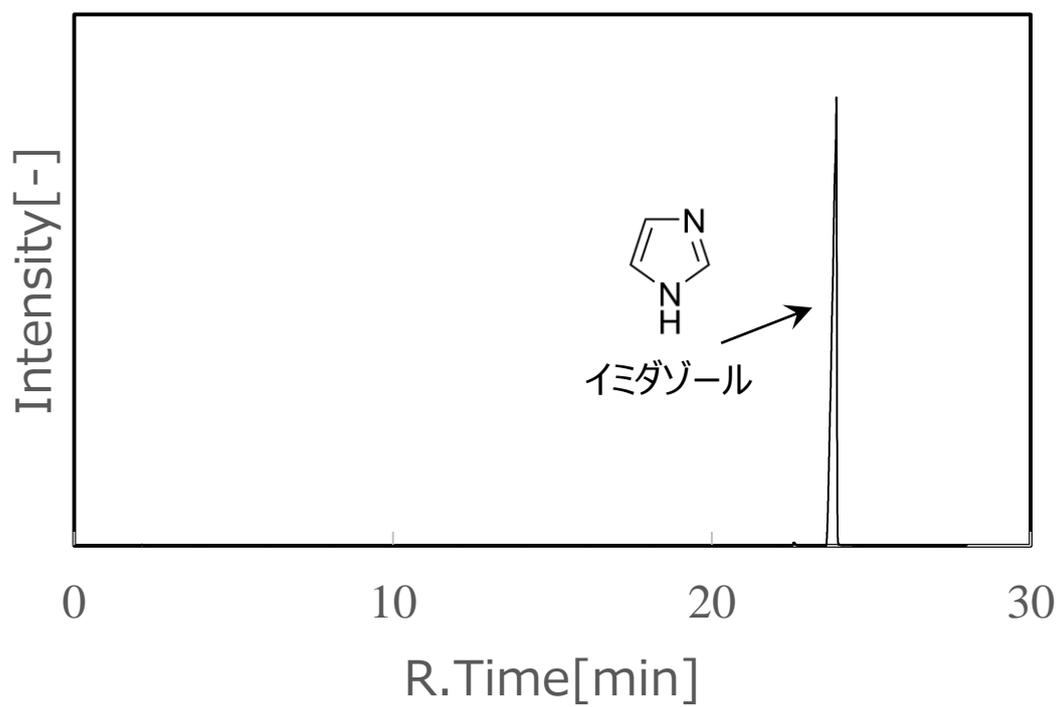


図 3.1 無触媒の場合のイミダゾールのクロマトグラム

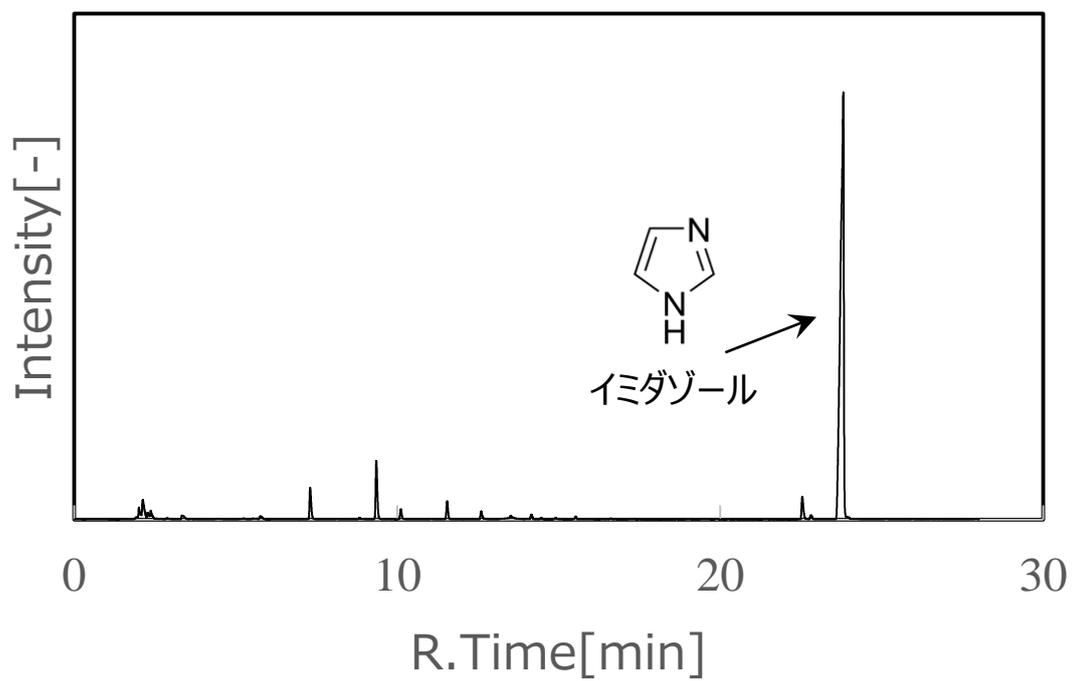


図 3.2 ZrO_2 触媒の場合のイミダゾールのクロマトグラム

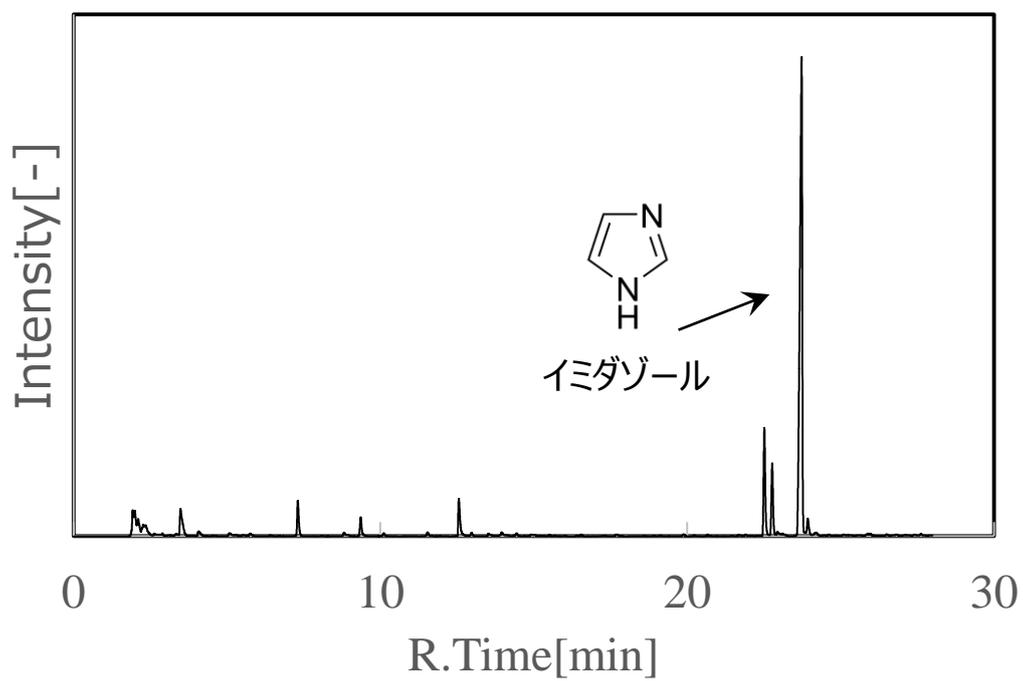


図 3.3 Nb_2O_5 触媒の場合のイミダゾールのクロマトグラム

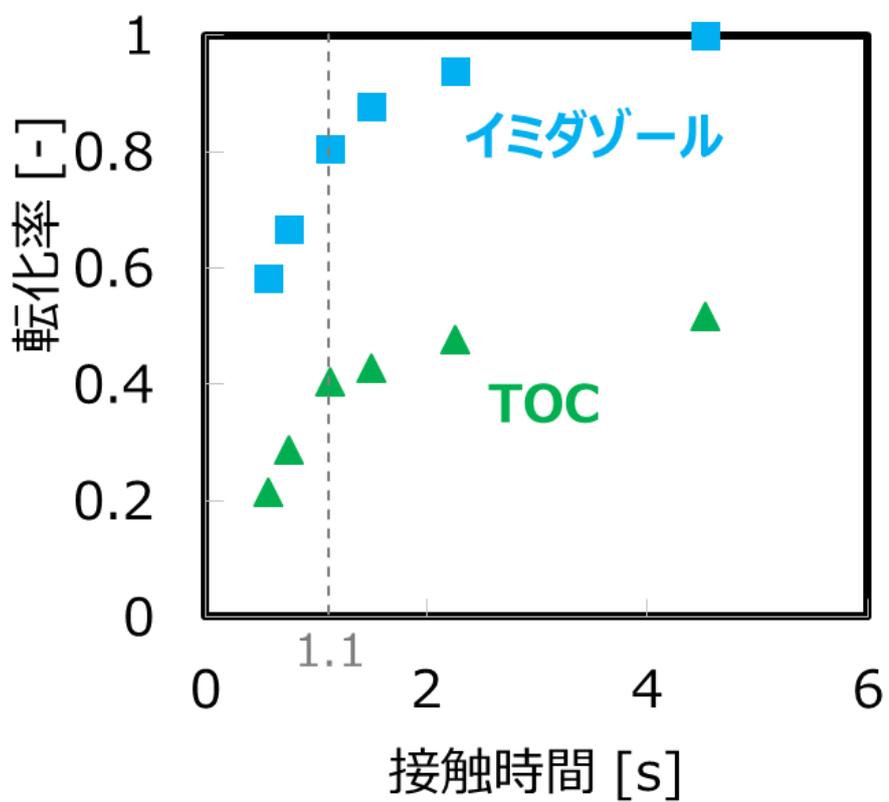


図 3.4 イミダゾール転化率と TOC 転化率の触媒接触時間依存性

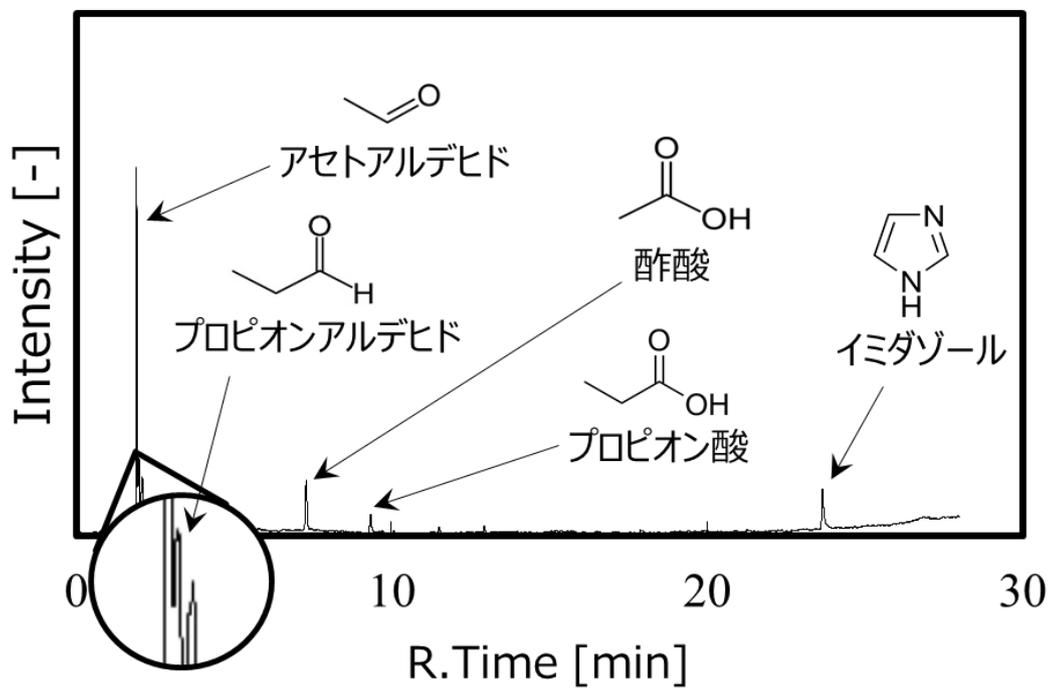


図 3.5 回収試料の GC-MS 測定結果(接触時間 1.1 s)

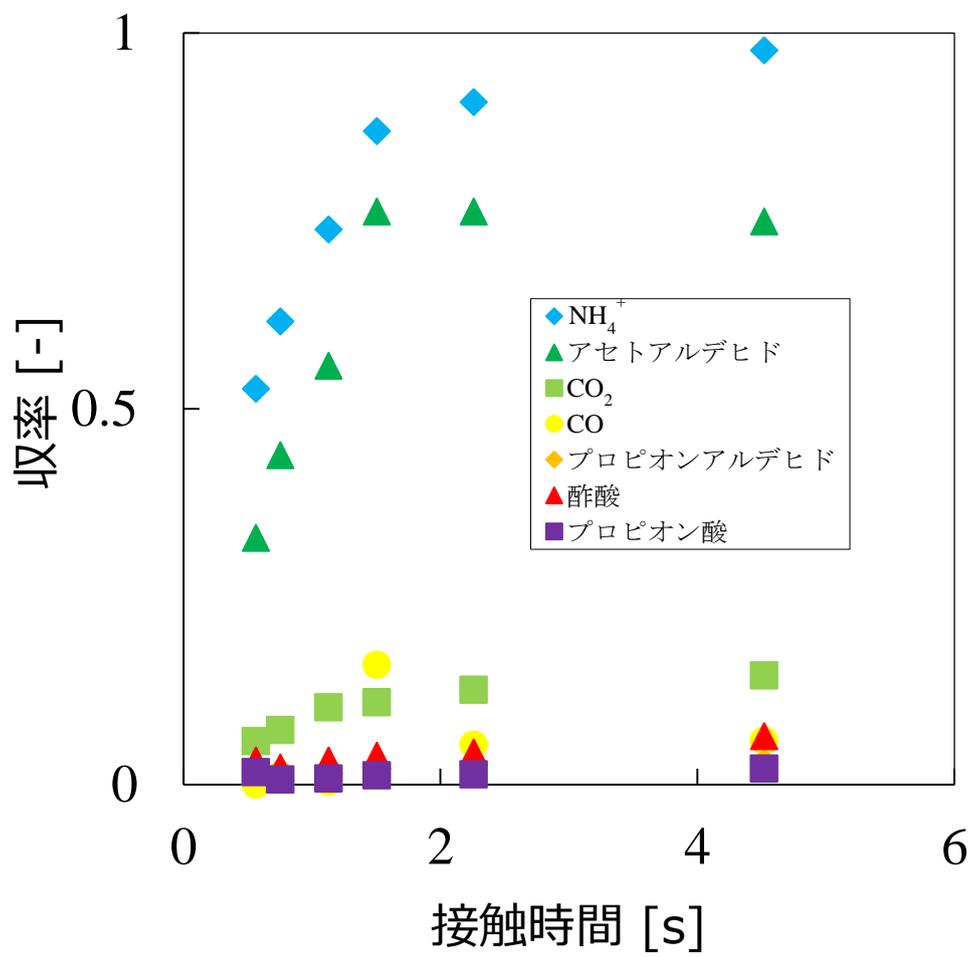


図 3.6 各生成物の収率

表 3.2 触媒有無におけるビフオナゾールの転化率
(400°C, 25 MPa, 30 min)

触媒	ビフオナゾール転化率
無	0.86
Nb ₂ O ₅	0.86



図 3.7 反応後の残留試料
(左) 無触媒 (右) Nb_2O_5 触媒

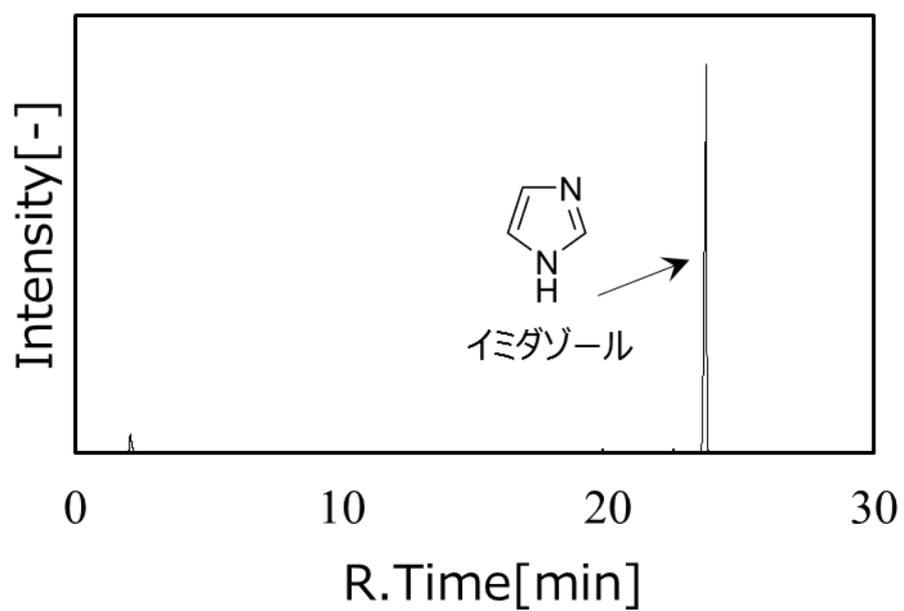


図 3.8 無触媒の場合 GC-FID 測定結果

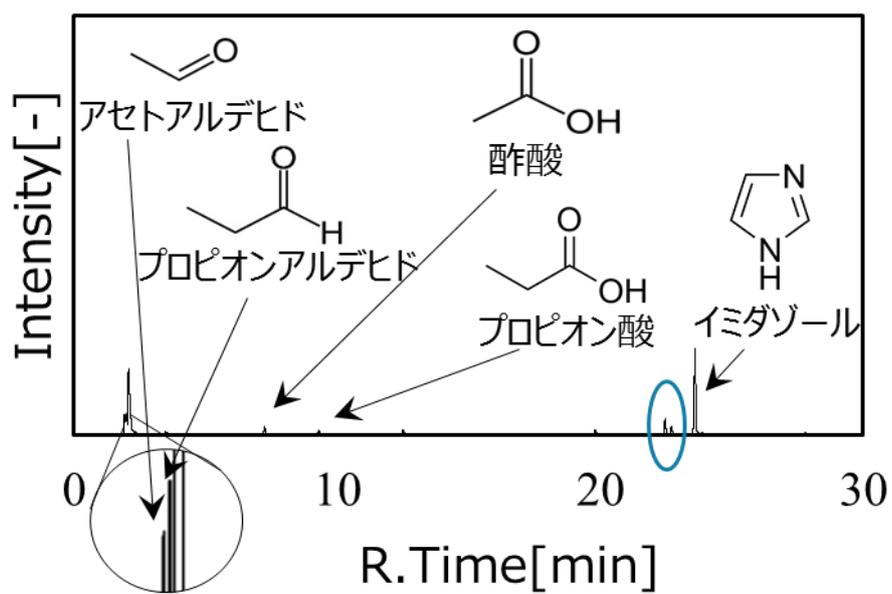


図 3.9 Nb₂O₅ 触媒の場合 GC-FID 測定結果

第4章 結言

酸化剤を使用せず、高温高压水による医薬品の代表的な含窒素ヘテロ環構造の分解手法を確立と骨格構造の分解挙動を目指した検討を行った。

- イミダゾールの分解挙動の検討
 - Nb_2O_5 触媒を利用し、酸化剤を使用しない条件においてイミダゾールが完全に分解可能であることが示された。
 - このとき、イミダゾールの窒素成分はほぼ全てアンモニウムイオンに転化する。
 - 炭素成分については、大部分がアセトアルデヒドに転化することが確認された。
- ビフォナゾールの骨格構造の分解挙動の検討
 - 無触媒時イミダゾールを生成物として検出し、イミダゾールと炭素骨格の間の結合が、高温高压水中で切断可能である。
 - Nb_2O_5 はビフォナゾールに対する分解促進効果はないが、イミダゾールの分解促進効果を示した。また、イミダゾール分解生成物以外の物質が観察されたことから、上記以外の結合を切断していることが示された。
 - 温度・圧力などの条件や触媒に関するさらなる検討により、製薬系廃棄物の高温高压水処理法の確立が期待される。

本検討のような医薬品に特徴的な官能基、骨格構造の高温高压水中での分解挙動をさらに検討していくことで、実験者自身が必要十分な処理を行う、製薬系廃棄物のその場処理手法の構築が可能と期待される。

参考文献

- [1] http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/guide/guide12/12guide_08.html (最後閲覧 2016年2月24日)
- [2] 北泰行, 平岡哲夫, 創薬化学—有機合成からのアプローチ, 東京化学同人(2004)
- [3] http://www.jpma.or.jp/medicine/med_qa/development/q03_83.htm (最後閲覧 2014年4月20日)
- [4] 化学工学会超臨界流体部会, 超臨界流体入門, 丸善株式会社(2008)
- [5] 碓屋隆雄, 超臨界流体反応法の基礎と応用, シーエムシー出版(2004)
- [6] 佐古猛, 岡島いづみ, 超臨界流体のはなし, 日刊工業新聞社(2006)
- [7] Marc Hodes, Philip A Marrone, Glenn T Hong, Kenneth A Smith, Jefferson W Tester, "Salt precipitation and scale control in supercritical water oxidation—Part A: fundamentals and research", *The Journal of supercritical fluids* 29 (3), 265-288 (2004).
- [8] 坂志朗, バイオマス・エネルギー・環境, アイビーシー, pp.291-322 (2001).
- [9] Tatsuya Fujii, Shintaro Take, Rumiko Hayashi, Yoshito Oshima, "Degradation of soy sauce cake by subcritical water treatment", *Journal of Chemical Engineering of Japan*, 45(1), 34-40 (2012).
- [10] 後藤元信, 亜臨界・超臨界流体を反応場とした廃プラスチックのリサイクル技術, 高圧力の科学と技術, 20(1), 19-25 (2010).
- [11] 松本祐太, 大島義人, 超臨界水処理による使用済み X 線フィルムからの銀化合物回収, 廃棄物資源循環学会論文誌, 24(5), 71-78(2013).

- [12] Akira Yoko, Yoshito Oshima, "Recovery of silicon from silicon sludge using supercritical water", *The Journal of Supercritical Fluids*, 75, 1-5 (2013).
- [13] Makoto Akizuki, Kengo Tomita, Yoshito Oshima, "Kinetics of solid acid catalyzed 1-octene reactions with TiO₂ in sub- and supercritical water", *The Journal of Supercritical Fluids*, 56(1), 14-20 (2011).
- [14] 陶究, *化学工学*, 71, 492-495 (2007).
- [15] 東京大学安全管理委員会環境安全部会, 環境安全指針 (平成十七年)
- [16] Makoto Akizuki, Tatsuya Fujii, Rumiko Hayashi, Yoshito Oshima, " Effects of water on reactions for waste treatment, organic synthesis, and bio-refinery in sub- and supercritical water", *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 117(1), 10-18 (2014).
- [17] 松本和樹, 東京大学大学院修士論文 (2009).
- [18] 立野良, 野々上友也, 大島義人, 超臨界水酸化法を用いた感染性医療廃棄物の新規無害化処理システムの開発, *廃棄物資源循環学会論文誌別冊*, 20(2), 111-118 (2009).
- [19] 岳真太郎ら, *化学工学会第 79 年会*(2014).
- [20] Carmen Barrera-Ventura, Dolors Salvatierra, Francesc Giralt, Jaume Giralt, " Hydrolysis of imidazole and 2-chloropyridine under subcritical and supercritical water conditions", *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, 91 (6), 1131-1139(2013).
- [21] <http://www.tlv.com/global/TI/calculator/superheated-steam-table.html> (最後閲覧 2016 年 2 月 24 日)

謝辞

本修士論文は、東京大学大学院新領域創成科学研究科環境システム学専攻大島研究室において、2013年4月から2016年2月までに行った研究をまとめたものです。

研究の遂行ならびに修士論文の作成にあたり、指導教官の東京大学大学院新領域創成科学研究科、大島義人教授には、ディスカッションやゼミを通じ、多大な御助言、御指導を賜りました。心よりお礼を申し上げます。

副査の東京大学大学院新領域創成科学研究科、井原智彦准教授には、異なった専門の視点からの御指導をいただき、研究の参考になりました。心より感謝いたします。

大島・大友研究室の皆さんには、研究内容から発表に至るまで様々な形でご助言をいただき、また研究だけでなく、ここには書ききれないほど多くの面で支えていただきました。深く感謝しています。

最後に、国を離れての学生生活を長きに渡って支えてくれた両親や友人に心から感謝し、短いですが謝辞とさせていただきます。

2016年2月25日

東京大学大学院 新領域創成科学研究科 環境システム学専攻

金 春雨