

触媒懇談会ニュース

触媒学会シニア懇談会

ものづくりの武器にすべき FLOW 技術

中條哲夫

FLOW に関して誤解がある

石油化学では当たり前に使っている。バッチ反応からフローに切り替えただけなら何が新しいのか？プロセスよりも触媒に興味があるから無縁だ。触媒寿命あるのか？

FLOW には種々の抵抗感があるようだ。

FLOW とは精密反応条件制御手法¹⁾

実験室での合成も、製造業の「ものづくり」にも FLOW 技術は適している。その優位性は下図に表した様に反応条件を極めて狭い範囲に制御し得るからである。

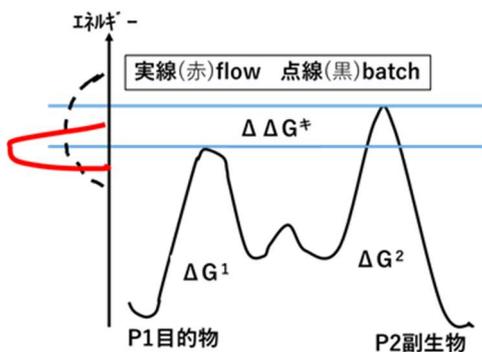


図1 ΔGの差を優位に制御する。

(説明) P1 目的生成物、P2 副生物で反応条件例えば温度は ΔG2 を越えない様に設定出来れば目的物 P1 を選択的につくれる。

それでは狭い反応条件はどのようにして制御するのか。チューブ反応器やチップデバイスなら反応温度分布を狭くできる。

それは実験室の話。実用化は無理。確かに多くの課題を抱えているのは事実。それでもスケールアップの取り組みもあった。

パイロット規模の取り組み²⁾

ドイツ政府の支援を受けて過酸化水素を気化させてプロピレンをマイクロリアクターで反応させるプロジェクト (DEMIS) が期間限定で実施された。課題は山積しているが第1マイルストーンは達成した。

大きさは1.6m(内寸1.4m)幅1.0m

モデル反応 気相法H₂O₂でのPO合成反応
C2H=CHCH3 + H2O2 -> PO ΔH=-220kJ/mol
 触媒 TS-1

2、パイロット検討
 過酸化水素分解を最小にする為に
 Microstructured falling film evaporator
 使っている。
 反応器は安全性を維持するための大きさ。

開発が短期の為最適化は出来ない。
 またシール等も課題のようだ。
 ただこの概念図で応用展開可能。
 均等増加や流れは課題。μ-reactor

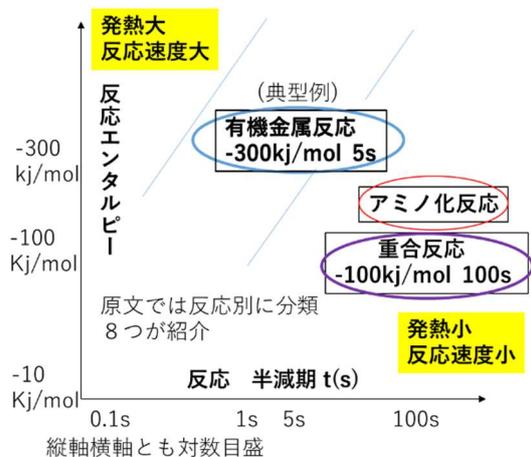
μ-mixer
μ-evaporator

Figure 5. External view of the DE line of the internals.

運転：
 250h以上、160°C以下
 1.5bar以下
 プロピレン転化率5-20%で
 選択性は90%
 1kgPO/h
 運転中は触媒は安定な活性

マイクロリアクターを使いこなしている。
もう少しエンジニアリング的に考える³⁾

発熱反応の場合が多い。その場合、反応の持つエンタルピーと反応速度（半減期で表している。）を考え、除熱する為の伝熱面積をマイクロリアクターの内径で表し工業化が可能か否かを判断する材料としている。その典型的な反応例をエンタルピーと半減期でプロットしたのが下図。



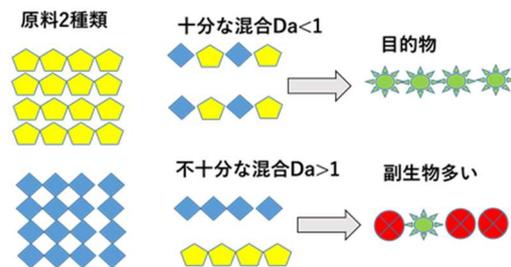
左の方は半減期が短く（反応速度が速い）、上の方はエンタルピー（発熱量）が大きい。左上に位置する反応は除熱が困難になる。マイクロリアクターの内径 500 μ m 以下は、工業化には向かないとコメントがある。工夫によっては可能かもしれない。

逆に中央から右下は適用し易い反応タイプである。

反応が速い場合の注意点：混合

上述した推奨される反応でも比較的反応が速い場合、Da(Damkoehler number)と言う混合速度と反応速度の比が重要である。十分に混合（拡散）しないうちに反応が進行すると副生物が生じやすくなる。混合、拡散という意味では2相系（例えば気体と液体）

での物質移動は界面が律速になる場合が多い。体積当たりの界面の面積はマイクロリアクターが有利になる。



典型的な例は有機金属反応の例がよく目につく。混合拡散と他の条件も絡むので、滞留時間制御の項で紹介する。

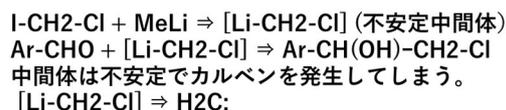
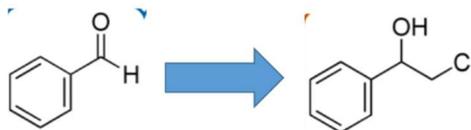
液液系の2相系でも実施の例が多く、加水分解系もその一つ。更には相間移動触媒を用いた、フェノールやチオフェノールのベンジル化反応でも界面を大きくし物質移動の律速を外して収率を高める。マイクロリアクターの特徴が出ている。



バッチ収率 26% vs フロー収率 >99%
t=2 min TBAB(相間移動触媒) 0.2mol%

滞留時間を精密に制御する

クロルヒドリンを合成する場合、リチウムクロルメチレン(Li-CH₂-Cl)を使う。

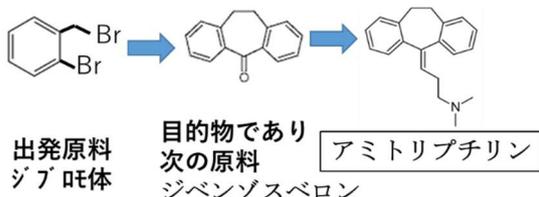


滞留時間と反応温度を最適化するが、バッチ反応では-40 $^{\circ}$ Cでは中間体がカルベンに分解し目的物は取れない。フローだと最適

滞留時間 0.31 秒で 98%の収率を得た。

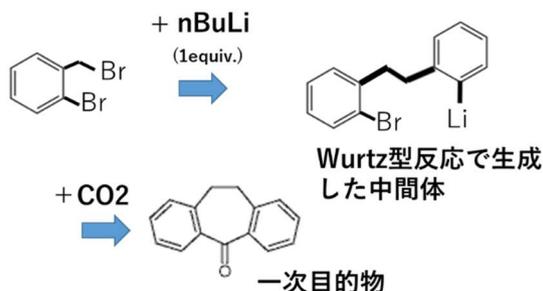
中間体の利用 (1) 反応性中間体

抗うつ病薬アミトリプチリンの
原料ジベンゾスベロン合成



ジベンゾスベロン(Dibenzosuberone)をジブrom体からウルツ型(Wurtz-type)反応で中間体を得て、即炭酸ガス CO₂ と反応させ目的物環状ケトンを得ている。バッチ反応では多段の反応時間だけでも約 12 時間、一方フローではわずか 33 秒である。

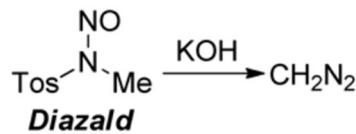
ジブrom体と n-ブチルリチウムを-50℃で反応させ、Wurtz 型カップリング中間体を得られる。そのまま室温で炭酸ガスと反応させる。更に n-BuLi を追添して収率 76% で環状ケトンを得た。全系は 5.2 bar。



最終目的物アミトリプチリンは原料環状ケトンとグリニア試薬(原料)を低温で反応。生成したアルコール生成物は充填カラム (210℃/36 秒)を用い最終目的物を 71%収率で得られている。これは連続 2 段反応で実施している。

中間体の利用 (2) 特殊原料合成即反応

ジアゾメタンCH₂N₂はDiazaldをアルカリと接触させて発生させる。



ジアゾメタンやホスゲン等は貯蔵には安全上好ましくない。これらの原料を合成しながらそのまま次の反応へ利用するには、連続多段反応であるフローが適している。

光反応などとの組み合わせ

光の透過性の観点から、反応する原料は細管を流れている方が好ましい。盛んに研究がなされている。超音波や電極反応との組み合わせも紹介されている。

フロー反応に+アルファー

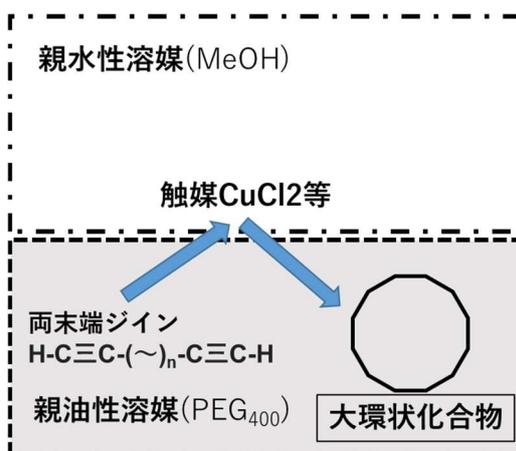
大環状環化反応の例

香料などに有用な大環状化合物を、グレーサー反応を用いてフロー合成している。

Glaser reaction



末端アセチレンと塩化銅から銅アセチリドを得て酸素を通じてジインを生成する。



従来、大環状環化反応は分子間反応のオリゴメリゼーションを阻止するため、ゆっく

り滴下するか低濃度で反応させる。それに対して、親水性溶媒に塩化銅触媒、親油性溶媒に原料の両末端ジインを仕込み、反応させた。2相系で、界面にある触媒との接触で反応するので、高濃度で反応させても分子間反応(オリゴメリゼーション)は極度に抑制される。一方反応速度が落ちるが、界面を大きく取れるフローで反応性を向上させる。

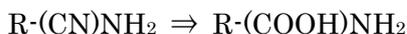
フローの特徴を活かし、更なる工夫(触媒と基質・生成物の分離。界面での触媒反応)をプラスして目的を達成している。

反応が遅い場合

高温高圧反応が推奨されている。紙面の関係上項目を列挙すると

<100℃	溶解度の高い低沸点溶媒活用 Schmidt 反応 (ArCOOH \Rightarrow ArNH ₂)
100~200℃	ニトリルから一気にカルボン酸まで加水分解(*表下説明) 環化複素環の合成 Diels-Alder 反応など
>200℃	複素環の置換反応 DMF,DMC,CH ₃ CN など溶媒でもあり反応試薬 DA 反応から複素環合成

(*)アミノニトリルの加水分解の例



バッチ反応では数時間~数日かかる。

フロー反応(110℃/37分)で100%目的物。

まとめ

色々主にマイクロフローの特性を活かした反応例を示した。有機合成的で、工業的な視点から遠いと感じるかもしれない。しかしながら反応面では興味深い手法に思える。
1)高速攪拌でも得られない混合状態が、マ

イクロ特殊 T 字管で達成できる場合がある。

2)多相系の場合、物質移動が重要であり界面を大きく取って生産性を向上出来る。

3)滞留時間の制御は最適温度に連動する。選択性向上に有効。更に、反応性中間体の発生と続く反応方式への展開は、まだまだ開拓の余地があると思われる。

4)フローの中で+アルファの工夫で広がりを持たせると期待している。

石油化学で慣れ親しんだ研究開発者にも、従来のプロセスに留まらず、幅広く自由に設計し全体を最適化するフローに一步踏み出せばと思うのだが。触媒に関しても従来型に拘る必要はない。マイクロリアクターそのものが触媒になる研究もある。copper coil reactor で溶解した銅が反応している様で課題はあるが興味深い。一方、石油化学の既存プロセスを置き換える手法ではない。石油化学周辺に付加価値をつけ、またファインケミカルの合理的な合成法として、魅力ある手法ではないかと期待している。

課題は山積。例えば激しい条件変更には接続部に苦勞するなど新たな課題が出てくる。具体的ターゲットに着実に解決策を積み上げて我々の技術に仕上げて行きたい。

参考文献

1) Chem. Rev. 2017, 117, 11796-11893

大部分はこの総説から抜粋。実験化学者への解説啓蒙書。工業的見地からの記載ではないと筆者らは明言している。

2)Chem. Eng. Technol. 2005, 28, No.4, 459-464 国家PJの報告

3) Org. Process Res. Dev. 2016, 20, 487-494 化学者に対して最低限のエンジニア的思考方を示している。

(日付) 2019年10月31日