

マック技報Talk_007 ～CSTRによる連続接触水素化(水添)反応 Ver.2～



PFR&CSTR
2022年12月1日 08:00



マックエンジニアリング株式会社・技報担当

《マイクロリアクター専用ウェブサイト》

「密閉型マイクロスケールCSTR®」を使用した連続フロー合成（ラボスケール）の実施例です。連続接触水素化反応については、先のマック技報 [21TR07](#)、[マック技報Talk_003](#)、ならびに、[006](#)において取り上げましたが、今回を（現時点での）完結編の位置付けでお伝えしたいと思います。今回もまた、長文になることを気にしつつも、動画も交えてお伝えします。

▼ 目次

1. はじめに
2. 接触水素化反応実施例
 - 2-1. バッチ式接触水素化反応
 - 2-2. 連続接触水素化反応
 - 2-2-1. 装置
 - 2-2-2. 試薬調整
 - 2-2-3. 実験
 - 2-2-4. 結果
3. おわりに

1. はじめに

近年、医薬品の連続生産に注目が集まっていますが、つい先日（2022/11/13～16）開催された医薬品規制調和国際会議（ICH）において、「原薬及び製剤の連続生産に関する品質ガイドライン（ICH Q13）」が参加各国により合意されました（詳しい方は、ステップ4に到達したと言います）。これを受け、参加各国（日本、アメリカ、EU、中国、韓国、インド、カナダ、イギリス、スイス、等）において、このガイドラインに基づく「医

薬品の製造管理及び品質管理の基準（GMP=Good Manufacturing Practice）」が制定されることとなります。近い将来、これまで連続生産が導入されにくかった（低分子、中分子、および、バイオ）原薬や晶析を含む連続生産（連続フロー合成）が、工場へ次々と実装されてくるものと思われます（具体例：iFactory）。

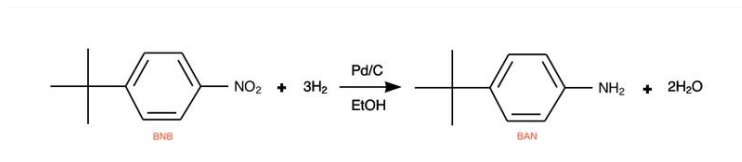
さて、繰り返しになりますが、今回の内容は「密閉型マイクロスケール CSTR®を使った連続接触水素化反応の実施例」です。先のマック技報でも取り上げましたように、この反応が連続生産（連続フロー合成）の中でも重要な工程のひとつであることから、継続して改良を重ねてきました。その結果を（現時点での）完結編の位置付けでお伝えしたいと思います。

2. 接触水素化反応実施例

具体的な反応は、既報のマック技報 [21TR07](#)、[マック技報Talk_003](#)、ならびに、[006](#)と同様、1-tert-ブチル-4-ニトロベンゼン（BNB）から4-tert-ブチルアニリン（BAN）を合成するというものです。

触媒にはパラジウム炭素（Pd/C）、溶媒にはエタノール（EtOH）を用い、室温（実験実施時18°C程度）、水素圧0.50MPa（ゲージ圧）、滞留時間（反応時間）14分間（詳細後述）で行いました。

【注】（ゲージ圧）＝（絶対圧）－（大気圧）



反応式

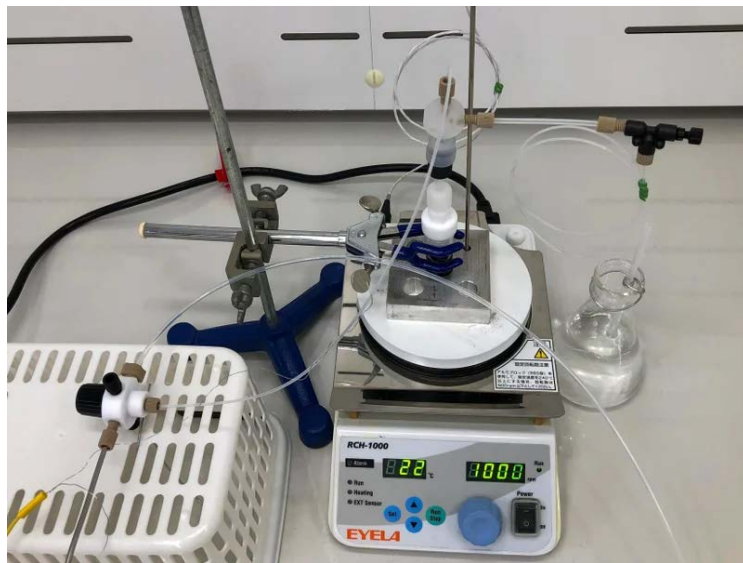
なお、既報の[マック技報Talk_006](#)に記載した課題は次の2点でした。

- ・セラミックポンプの耐久性
- ・操作手順の汎用性

これらについて、継続して検討を重ねました。

2-1. バッチ式接触水素化反応

今回の場合でも、連続フロー合成をいきなり行うのではなく、まずはバイアル（容量：3mL程度）を使ったバッチ式反応を行い、おおよその最適条件を掴んでおくのが常道ですが、これまでに繰り返し実施しているため割愛します（参照：[マック技報Talk_003](#)、ならびに、[006](#)）。



バッチ式接触水素化反応の様子

2-2. 連続接触水素化反応

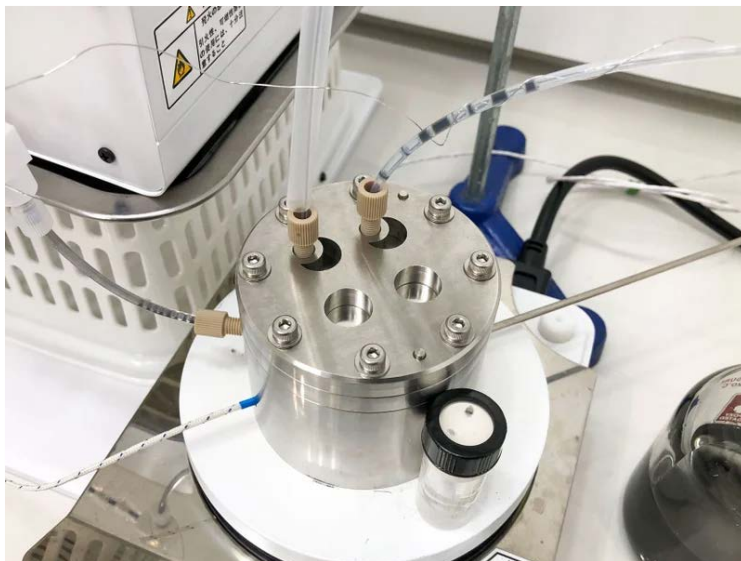
2-2-1. 装置

2-2-1-1. 主な装置・器具・部品

始めに装置全体のイメージを見て下さい。



連続接触水素化反応装置の全体イメージ



反応中の密閉型マイクロスケールCSTR®

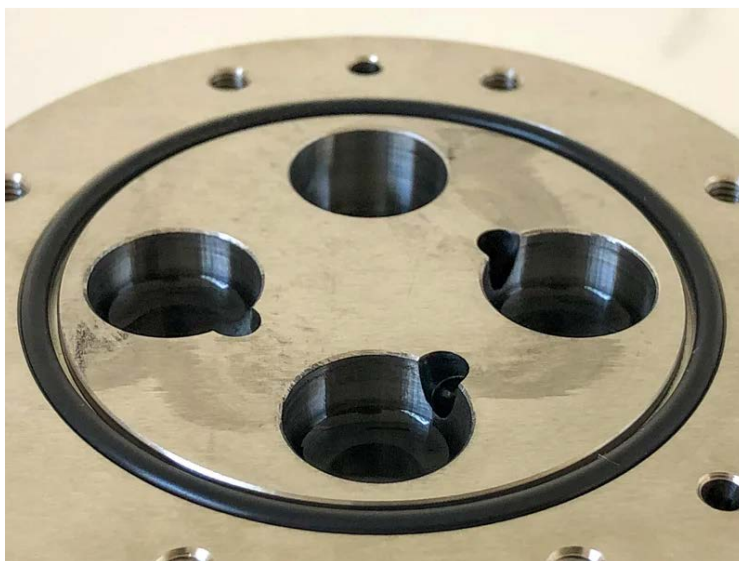
装置・器具・部品の全てが市販品（DIY無し）であり、これらで構成した反応装置を組み立てました。なお、主なものは以下のとおりです。

- ・密閉型マイクロスケールCSTR®（反応槽数：4） 1セット
 - i) 本体材質：SUS316L ii) 耐圧：最大0.9MPa
 - iii) 液張り量：約14mL（4槽合計）・・・詳細後述
- ・（ホット）スターラー 2セット（含：温度センサー）
- ・セラミックポンプ 1セット
- ・反応液受器（耐圧ガラスボトル容量：250mL） 1セット
- ・温度記録計（含：K型熱電対）
- ・PTFE製三方コック
- ・逆止弁（ガス配管に使用）
- ・高圧コネクター（ガス配管に使用）
- ・攪拌子入り50mLディスポーザブルシリンジ（ただし、外筒のみ使用）
- ・ニードルバルブ
- ・各種継手類
- ・PFAチューブ（外径1/4、1/8、および、1/16インチ）
- ・アース線

【液張り量について】

これまで密閉型マイクロスケールCSTR®の液張り量は「18mL」とお伝えしてきましたが、今回「14mL」とすべきであると、実験結果から判断しました。なぜなら、内部4槽それぞれの上部に1mL程度のガス溜まりができていたからです。この実験事実、水素ガスを連続注入する連続接触水素化反応（気液反応）の場合には、デメリットではなく、むしろメリットであると考えています。

なお、一般的な「加熱条件下での液液反応」であれば、液張り量は「18mL」とお考え下さい。



反応終了直後の密閉型マイクロスケールCSTR®本体内部の様子

2-2-2. 試薬調整

この実験では「水素ガス以外の原料をあらかじめ混合（分散）し、密閉型マイクロスケールCSTR®へ、セラミックポンプ1台で“分散状態を保ちながら”注入する」想定で試薬を調整しました。

【使用した試薬】

- ・ 1-tert-ブチル-4-ニトロベンゼン（BNB） 東京化成 >97.0%
- ・ 10%パラジウム炭素（Pd/C） 富士フィルム和光純薬 和光一級
- ・ ジフェニルエーテル（DPE） 富士フィルム和光純薬 和光特級
反応収率算出のための内部標準として添加
- ・ エタノール（99.5） 富士フィルム和光純薬 試薬特級

【原料液内訳】

- ・ 1-tert-ブチル-4-ニトロベンゼン（BNB） 20mmol
- ・ 10%パラジウム炭素（Pd/C） Pdとして、0.2mmol
BNB：Pd=100：1（モル比）
- ・ ジフェニルエーテル（DPE） 10mmol
- ・ エタノール 40mL

秤量した各試薬を全て50mLサンプル瓶（攪拌子入り）に入れ、マグネティックスターラーにて攪拌（混合・分散）して原料液を調整しました。

2-2-3. 実験

まず、反応装置全体を組み立てた後、配管や反応器を含む装置内全てを（可能な範囲で）窒素置換しました。さらに、窒素加圧（0.50MPa / ゲージ圧）してガス漏れをチェックし、必要に応じて増し締め等を行い、その漏れを無くしました。

次に、一旦常圧に戻した後、密閉型マイクロスケールCSTR®へ（攪拌子入り50mLディスプレイシリンジの外筒に充填した）エタノールを流すことにより、セラミックポンプ内の脱気を行いました（参照：セラミックポンプの操作マニュアル）。なお、このシリンジ外筒内は常圧のままであり、実験終了まで加圧することはありません。

この脱気操作後、一旦、ポンプを停止しますが、シリンジ外筒内にエタノールを10mL以上残し、ポンプまでの配管に気泡が入らないよう配慮しました。

【セラミックポンプの脱気について】

一連の実験を繰り返す中で分かったことは「脱気的重要性」です。

- ・最重要点は、実験中、水素ガスをセラミックポンプ内に流入させないことです。なぜなら、一旦水素ガスが流入すれば、原料液を送ることができなくなり、実験継続は困難になります。
- ・実験が開始されたら、何らかの理由でガス（水素ばかりはでなく、窒素や空気も含む）がポンプ内に流入してしまうと、脱気は困難（＝実験継続も困難）です。
- ・水素ガスがポンプ内に流入する引き金は、ポンプ内、および、（ディスパーザブルシリンジからポンプまでの間の）配管に残ったガス（水素、窒素、空気）の存在です。ポンプだけでなくその周辺も確実に脱気することが重要です。

マックエンジニアリング・オリジナルノウハウ

ここからは、実験の本番へ一気に突入です。

「攪拌子入り50mLディスパーザブルシリンジ外筒内に、エタノールが20mL以上あること（不足していれば追加充填します）」を確認した後、再度、窒素加圧（0.50MPa / ゲージ圧）し、セラミックポンプ（ポジション：2、目盛：1）を作動し、1mL/minの流量でエタノールを10mL以上、密閉型マイクロスケール**CSTR**®へ注入しました（10mL以上注入した後もそのまま流し続け、決してセラミックポンプを停止および流量変更しないように）。

この時の密閉型マイクロスケール**CSTR**®中の攪拌子（4個）については、エタノール注入前から300rpm程度回転させておき、エタノールを10mL程度注入したら反応時の回転数（1000rpm）まで回転させました。

【セラミックポンプの流量について】

- ・流量については、別途、この設定（ポジション：2、目盛：1）でモデル実験を行い、実測しました。このセラミックポンプ（東京理化器械VSP-1050）の仕様では、今回の反応条件の場合、1mL/minが（事実上の）最小流量だと判断しました。
- ・（加圧容器に圧入するという）今回の反応条件では、「ポジション：1」に設定した場合、セラミックポンプの送液が不安定でした。実際、原料液を送れたこともありましたが、（水素ガスがポンプ内に流入したことにより）常時送液できた訳ではありませんでした。*ポンプの取扱説明書に記載されている「圧入できる加圧容器の内圧」の上限を少し超えている反応条件でしたので。

マックエンジニアリング・オリジナルノウハウ

このエタノール10mL注入操作後、直ちに、加圧（0.50MPa / ゲージ圧）したまま供給ガスを窒素から水素に切り替え、バブリングを開始し、そのまま溶媒置換終了時点まで継続しました。なお、この時のバブル発生テンポ

は、ニードルバルブにて調節しました。

バブリングを開始して15分後、エタノール注入時から継続して作動しているセラミックポンプ（ポジション：2、目盛：1）を停止および流量変更することなく、攪拌子入り50mLディスポーザブルシリンジ外筒に充填されたエタノールを原料液に置換しました。この操作では、ポンプがガス（水素、窒素、空気）を決して吸い込むことがないように十分に配慮（この段階ではシリンジ外筒内の攪拌子は穏やかにゆっくりと回転）しながら、シリンジ内に（意図して）残した10mL程度のエタノールへ原料液を少しずつ加えることにより実行しました。

より具体的には「シリンジ内の充填液（最初はエタノールですが、徐々に原料液の比率が増えてきます）が2mL減ったら、原料液を2mL充填する」という操作を5回程度繰り返すというものです。その後で、調整した原料液の残り全てを50mLディスポーザブルシリンジ内へ充填し、続いてシリンジ上部の空間を窒素置換しました（この段階から、シリンジ外筒内の攪拌子は400rpm程度で回転しましたが、原料液の減少に合わせ、液跳ねしない程度に回転数を下げました）。

水素ガスのバブリングを開始すると、エタノール、あるいは、原料液が（上記の置換操作中も含め）水素ガスの流れに乗って密閉型マイクロスケールCSTR®へ注入されました（ガス送液）。

この一連の実験操作では、滞留時間（液張り量14mL、流量1mL/minのため）は14分間となり、反応については40分間（前後操作を除いた、原料液を注入した時間）継続しました。

なお、反応中でも、50mLディスポーザブルシリンジには、原料液、あるいは（反応終了に向けた溶媒置換用）エタノールの充填が可能です。

残念ながら、今回紹介する装置一式では、（反応開始直後や開始30分後といった）反応途中でサンプリングすることはできません。ひとつおり実験を終えた後、受器中の反応液からサンプリングして下さい。

連続接触水素化反応



反応終了に向けて原料液注入を停止しようとする時には、開始時と同様の操作を行いました。

原料液注入前から継続して作動しているセラミックポンプ（ポジション：2、目盛：1）を停止または流量変更することなく、50mLディスポーザブルシリンジ外筒内の原料液をエタノールに置換しました。この充填液の置換操作では、ポンプがガス（水素、窒素、空気）を吸い込むことが決まてないように十分に気を付けながら、シリンジ内に残した10mL程度の原料液へエタノールを少しずつ加えることにより実行しました。

こうしてエタノールのみを、そのままの流量（1mL/min）で、密閉型マイク

ロススケール**CSTR**®へ、（置換操作の時間を含め）40分間、注入しました（密閉型マイクロスケール**CSTR**®内の溶媒置換）。

続いて、加圧（0.50MPa/ゲージ圧）したまま、供給ガスを水素から窒素に切り替えてバブリングを継続しました。15分後、攪拌、および、窒素供給を停止し、ニードルバルブを少し多めに開けて、装置内がゆっくりと常圧に戻るのを待ちました。

常圧に戻った後、受器から反応液をサンプリングし、シリンジフィルターを使って**Pd/C**を濾過した後、TLC分析とGC測定を行いました。

2-2-4. 結果

2-2-4-1. TLC分析

※ S: 出発物質（原料液）、C: SとRの重ね打ち、R: 反応混合物

【TLCプレート：メルク社・シリカゲル 60 F254の場合】

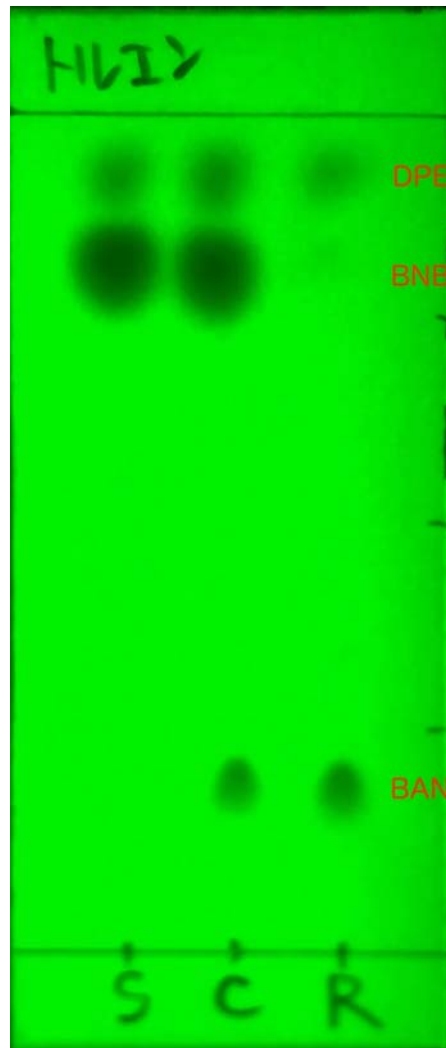
展開液：トルエン

検出：UV（254nm）

内部標準**DPE**（Rf=0.9付近）

出発物質（原料のひとつ）**BNB**（Rf=0.8付近）

目的物**BAN**（Rf=0.2付近）



TLC分析_接触水素化反応液（検出：UV254nm）

【逆相TLCプレート：メルク社・シリカゲル 60 RP-18 F254sの場合】

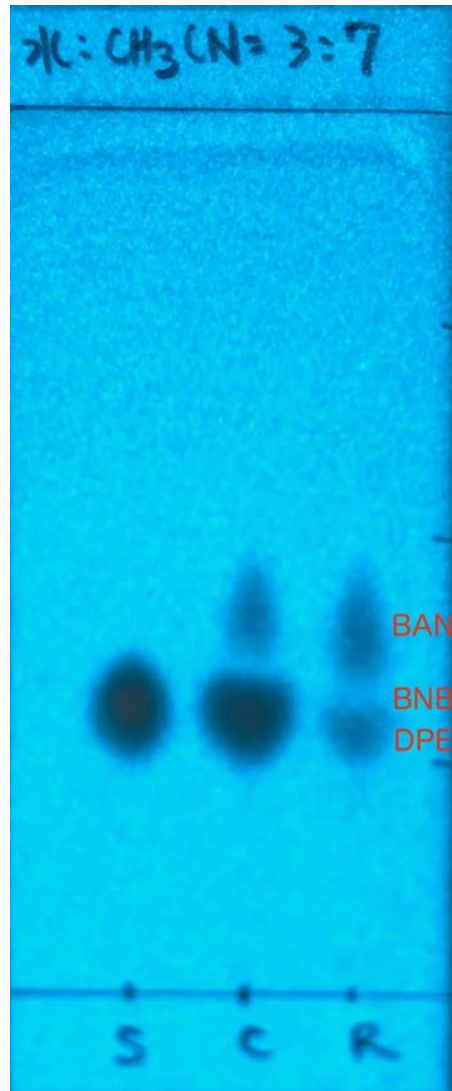
展開液：水/アセトニトリル=30/70

検出：UV (254nm)

内部標準DPE (Rf=0.25付近)

出発物質 (原料のひとつ) BNB (Rf=0.3付近)

目的物BAN (Rf=0.4付近)



逆相TLC分析_接触水素化反応液 (検出：UV254nm)

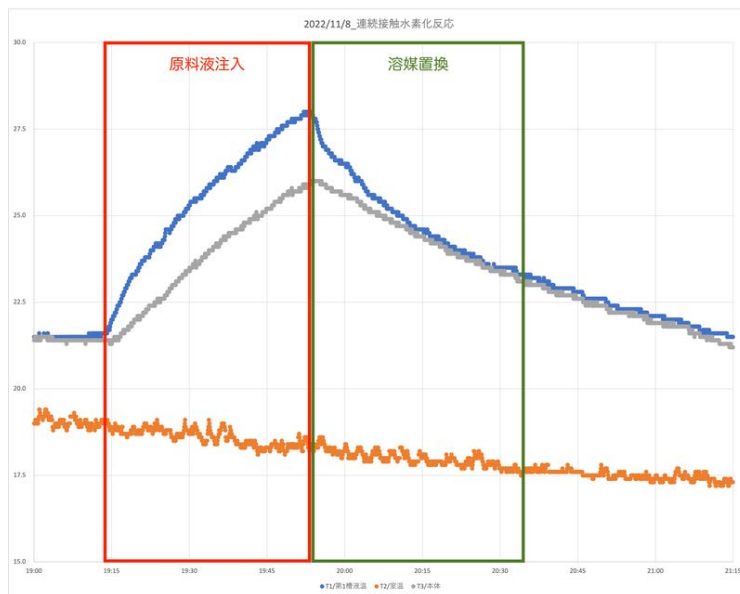
2-2-4-2. 温度測定結果

・接触水素化反応が発熱反応のため、第1槽の内部温度と本体温度は、原料液注入中は上昇し続け、溶媒置換が始まると下降し続けることが、明確に分かりました。

第1槽の内部温度：ブルー・ライン

密閉型マイクロスケールCSTR®本体温度：グレー・ライン

室温：オレンジ・ライン



温度測定記録

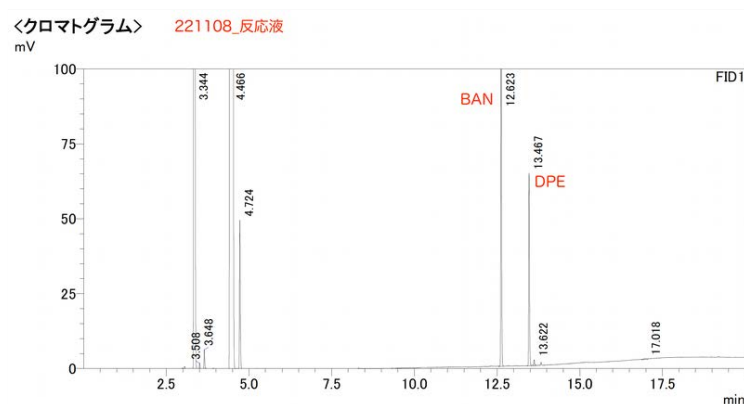
2-2-4-3. GC-FID測定と収率算出

収率：99% (GC-FID内部標準法により算出)

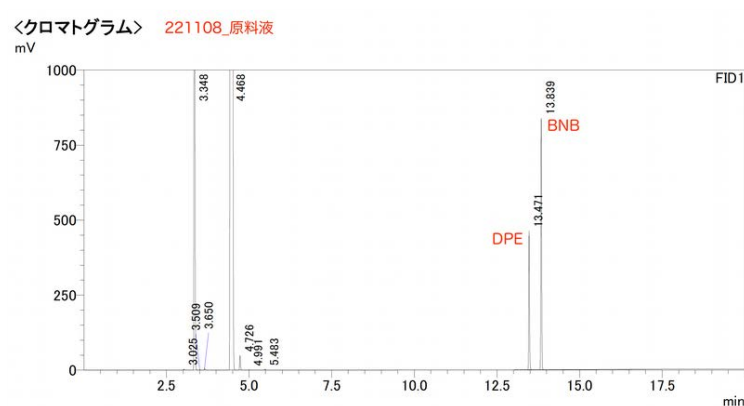
ただし、副生成物の痕跡あり。

・GCクロマトグラム (反応液、原料液)

保持時間/min：BAN 12.6付近、DPE 13.5付近、BNB 13.8付近



反応液のクロマトグラム



原料液のクロマトグラム

2-2-4-4. 課題解決

既報のマック技報Talk_006に記載した課題は次の2点でした。

・セラミックポンプの耐久性

⇒ 今回の反応条件においては、十分な耐久性があると判断しました。

・ 操作手順の汎用性

⇒ セラミックポンプおよびその周辺の脱気の仕方がつかめたことで、安定した汎用性のある操作手順が構築できました。

3. おわりに

はじめにも書きましたが、医薬品規制調和国際会議（ICH）において、「原薬及び製剤の連続生産に関する品質ガイドライン（ICH Q13）」が参加各国により合意されたことにより、これまで連続生産が困難だった原薬や晶析を含む連続生産（連続フロー合成）が工場へ次々に実装されてくるものと思われまます。

医薬品業界やファインケミカル業界では、世界中で連続生産導入の波が確実に起きています。一方、連続生産は、大量生産される化学品においては半世紀以上前から「ATARIMAE」の生産方式でもあります。そして今、SDGs時代の要請にもマッチした連続生産（連続フロー合成）の社会実装は「あなたの一歩」から始まるのです。

今回はこれまで。最後まで読んで頂き、誠にありがとうございました。