

マック技報Talk_009 ～普段使いのフローリアクター_その2(還元反応編)～



PFR&CSTR

2024年8月19日 08:00

▼ 目次

1. はじめに

2. 還元反応の連続フロー化

2-1. バッチ合成 (事前検討)

2-2. 連続フロー合成

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

普段使いのフローリアクター（連続フロー式反応器）である「常圧型マイクロスケール**CSTR**®」を使用したラボスケール連続フロー合成（連続生産）の実施例です。今回もまた、長文になることを気にしつつも、写真や動画を交えてお伝えします。

1. はじめに

前回に引き続き、今回の内容も「常圧型マイクロスケール**CSTR**®」を使用したラボスケール連続フロー合成の実施例です。

この記事もまた、通常の研究開発（ラボスケール）の中で行われる、ごく普通の有機合成にこそ「フローリアクターが使える」ことを示すのが目標です。

「フローリアクターが使える」のイメージは、「適切なフローリアクターを選択・使用して、バッチ合成と同等の反応条件で連続フロー合成を実施すれば、バッチ合成と同等の収率で目的物が得られる。しかも、操作時間次第で、“安全・安心”を確保しつつ多量の目的物が得られる」です。

マックエンジニアリング・ノウハウ

さて、今回のテーマは還元反応です。言うまでもなく、ラボスケールでも工業生産（商用）スケールでも、非常に多くの反応工程で使われています。比較的身近なものとしては、接触水素化（いわゆる水添）反応もそのひとつです（参照：[マック技報Talk_007](#)）。

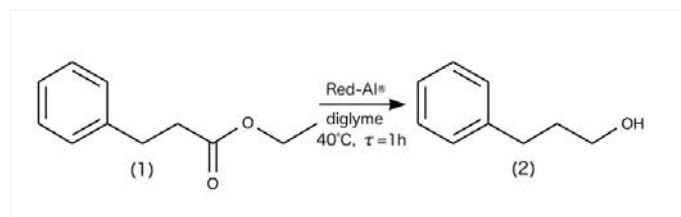
使用する還元剤については、色々なものが市販されていますが、大学の練習実験や研究室でおなじみのものとしては、高い還元能力を持つLAH（水素化アルミニウムリチウム）があります。

今回の実験では、（連続フロー合成にお勧めの還元剤である）水素化ビス（2-メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウム・トルエン溶液（別名：Red-Al®、Vitride®、SBMEA-H、SBAH、等。以下、Red-Al®と示す）を使いました。LAHと比較すると、（還元能力がLAHに近いにもかかわらず）より安心・安全に取り扱うことが可能です。LAHと同様でRed-Al®も湿気に敏感なものの、水素化ビス（2-メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウムの濃度が65~80wt%の安定したトルエン溶液（高濃度ですが固形分が分散されたスラリーではなく、完全に溶解しています）ですので、取り扱いやすいばかりか、シリンジポンプでも送液可能です。また、LAHを使用した場合と同様、適切な後処理（クエンチ）を行えば、反応混合物の取り出しも通常と変わりません。なお、今回の実験では、ロッシェル塩（酒石酸カリウムナトリウム）の飽和水溶液でクエンチしました。

2. 還元反応の連続フロー化

その還元反応ですが、具体的には「3-フェニルプロピオン酸エチル(1)を出発物質とした3-フェニル-1-プロ

パノール(2)の合成」です。



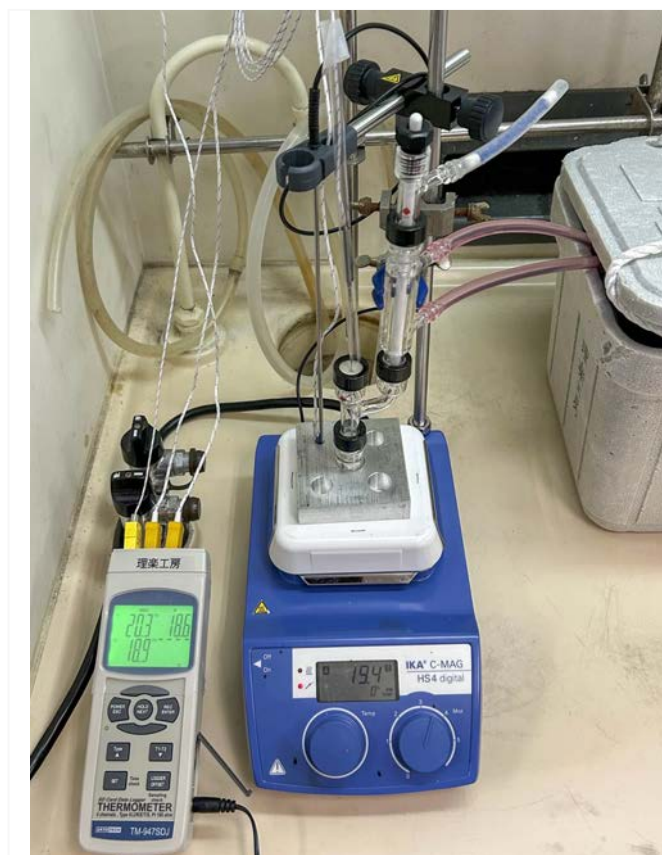
反応式：3-フェニル-1-プロパノールの合成

前回同様「連続フロー合成の練習用（学生実験用）」としても、広く応用できる合成例だと思います。

2-1. バッチ合成(事前検討)

通常の手順どおり、リアクション・バイアル（容量：3mL程度）を使ったバッチ合成（いわゆるマイクロスケール有機合成実験）を行い、おおよその最適条件を掴んでおきました。

その結果、「反応温度：室温付近、滞留時間：1時間」で、定量的に反応が進行することを確認しましたので、これを連続フロー合成に適用しました。



写真：バッチ合成の様子

2-2. 連続フロー合成

【注】常圧型マイクロスケール**CSTR**®を使用した連続フロー合成に関する共通した実験操作の詳細については、前回（マック技報Talk_008）を参照して下さい。

2-2-1. 装置

2-2-1-1. 主な装置・器具・部品

始めに全体のイメージを見て下さい。



写真：実際の実験装置

当社製品を含め、ほぼ全て市販の装置・器具・部品を組み合わせたもので、主なものは以下のとおりです。

- ・常圧型マイクロスケール**CSTR**®（反応槽数：5、受液槽数：1） 1セット
※**CSTR**本体材質：SUS316L ※液張り量：約14mL（5槽合計）
- ・ホットスターラー 1セット（含：温度センサー）
- ・注入用シリンジポンプ（ワイエムシイ社YSP-101） 2セット
- ・抽出用シリンジポンプ（ワイエムシイ社YSP-301） 1セット
- ・注入用FEPチューブ（外径1/16インチ、内径1.0mm） 2本
- ・抽出用FEPチューブ（外径1/8インチ、内径2.17mm） 1本
- ・注入用ルアーロック・シリンジ（20mL） 2セット
- ・抽出用ルアーチップ・シリンジ（ルアーロックなし、50mL） 1セット
- ・シリンジポンプを活用する反応液抜き出し装置 1セット
- ・温度記録計（サトテックTM-947SDJ）

2-2-2. 試薬調整

この実験では、「2種類（A液、B液）の溶液を調整し、これらを常圧型マイクロスケール**CSTR**®へシリンジポンプ2台で注入する」という想定で試薬を調整しました。

【使用した試薬】 ※FF和光=富士フイルム和光純薬

- ・ 3-フェニルプロピオン酸エチル(1) 東京化成 >98.0%
- ・ ジグリム (ジエチレングリコールジメチルエーテル) FF和光 和光一級
※事前にモレキュラーシーブス3Aにて脱水したものを使用した。
- ・ Red-Al® = 水素化ビス (2-メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウム・トルエン溶液 FF和光 ca. 70wt%
- ・ ジフェニルエーテル FF和光 和光特級
※反応収率算出のための内部標準として添加

【A液内訳】

- ・ 3-フェニルプロピオン酸エチル(1) 18mmol
- ・ ジフェニルエーテル 9mmol
- ・ ジグリム x mL

【B液内訳】

- ・ Red-Al® 36mmol
- ・ ジグリム y mL

【注】 ジグリム45mLを「試薬調整後のA液とB液が等量になるように」振り分け（すなわち、 $x+y=45$ ）、それぞれの液を調整しました。

試薬調整後、それぞれ、シリンジポンプ用の注入用シリンジ（20mL）に充填しました。

2-2-3. 実験

まず、実験装置を組み立てました（参照：実際の実験装置の写真）。

次に、クライゼン管の（冷却管が接続していない方の）蓋を開け、常圧型マイクロスケール**CSTR**®の中央槽へ、ジグリム15mLを注入した後、攪拌（設定値：1000rpm）と加熱（設定値：40°C）を開始しました。

常圧型マイクロスケール**CSTR**®の第1槽が設定温度（40°C）まで昇温後、注入用シリンジポンプ2セットを使い、AおよびB液をそれぞれ7mL/hの流量で、常圧型マイクロスケール**CSTR**®の中央槽へ注入開始しました。同時に、反応液抜き出し装置（含：抜出用シリンジポンプ）の動作を開始しました。

連続フロー還元反応の様子



AおよびB液の注入停止後、直ちに溶媒（ジグリム）のみを、シリンジポンプ1セットを使って14mL/hの流量（または、シリンジポンプ2セットを使って各7mL/hの流量）で、常圧型マイクロスケール**CSTR**®へ、1時間程度、注入（反応装置内容媒置換）すれば、無駄なく反応液を回収できます。

なお、抜き出した反応液（反応混合物）については、ロッシェル塩（酒石酸カリウムナトリウム）の飽和水溶液でクエンチした後、4-メチルテトラヒドロピラン（**MTHP**）で抽出しました。その後、このMTHP抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水、ろ過後、目的物を含む液を得ました。

その後、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

- ・順相TLCプレート（写真左）：メルク社・シリカゲル60F254

展開液：トルエン

検出：UV（254nm）

原料：3-フェニルプロピオン酸エチル(1)（Rf=0.3付近）

目的物：3-フェニル-1-プロパノール(2)（Rf=0.6付近）

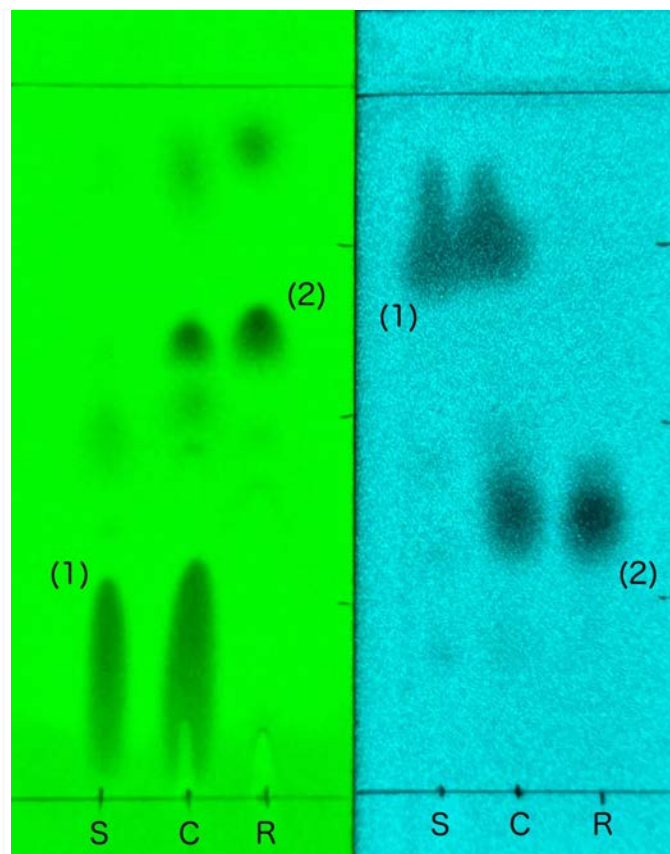
- ・逆相TLCプレート（写真右）：メルク社・シリカゲル60RP-18F254s

展開液：アセトニトリル/水=70/30

検出：UV（254nm）

原料：3-フェニルプロピオン酸エチル(1)（Rf=0.7付近）

目的物：3-フェニル-1-プロパノール(2)（Rf=0.3付近）



写真：順相（左）および逆相（右）TLCプレート
 S：出発物質（原料）
 C：出発物質と反応混合物の重ね打ち
 R：反応混合物のMTHP抽出液

2-2-4-2. GC-FID測定と収率算出

収率：>95%（GC-FID内部標準法/内部標準：ジフェニルエーテル）

3. おわりに

「普段使いのフローリアクター」を目指す常圧型マイクロスケール**CSTR**®にとって、今なお、実施例が絶対的に少ないのが実情です。少しずつではありますが、今後も、このフローリアクターを使用する、色々な種類の連続フロー合成の実施例を順次記事にしていく予定です。

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。

【CSTRを使用する連続フロー合成関連の総説の例】

- 1) Cherkasov, N. et al., *React. Chem. Eng.*, **2023**, 8, 266-277
- 2) Noël, T. et al., *Chem. Rev.*, **2022**, 122, 2752-2906

【連続フロー合成関連の一般的な書籍】

- ・吉田潤一監修, フローマイクロ合成の実用化への展望《普及版》, シーエムシー出版, **2023**