



マイクロスケールCSTR[®]による連続フロー合成 / nor-AZADOを使用した二相系酸化反応

(同)理薬工房¹・マックエンジニアリング(株)² ○中山伸之¹・小谷功²・小谷研太郎²

当グループでは、長年、「普段使いのラボ実験用フローリアクター」を2方式(PFRおよびCSTR)開発・市販しているが、今回、その一つである「(常圧型)マイクロスケールCSTR[®]」を使用した連続フロー合成の事例として、nor-AZADO(有機ニトロキシラジカルのひとつ)を使用した有機-水(液-液)二相系酸化反応(2級アルコールからケトンへの酸化)を行ったところ、良好な結果が得られたので報告する。これまで、この種の二相系酸化反応を連続フロー化することは困難であったので、良い先例となることを期待している。

なお、近年、この方式(CSTR)が注目されており、総説も複数報告されている¹⁾。

(※)PFR = Plug (or Piston) Flow Reactor(管型反応器)、CSTR = Continuous Stirred Tank Reactor(連続攪拌槽型反応器)

1) for example, N. Cherkasov, et al., *React. Chem. Eng.*, **2023**, 8, 266.

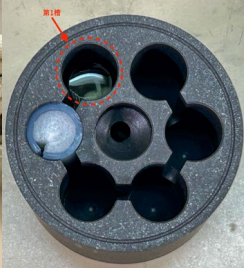
目的

連続生産(連続フロー合成)は、化学工業界では半世紀以上前から社会実装(例:汎用樹脂の製造工程)されている。一方、ラボスケール有機合成実験では、1998年以降、日本においてもマイクロフローリアクター(マイクロリアクター)の導入が本格化したにもかかわらず、25年以上経過した現在でも、意外なほど普段使われていない。その理由のひとつとして、その導入初期段階で、**高額な機器が必須であると誤解されたこと**、加えて、日頃目にする文献には、高い収率、高い位置選択性、等を謳う特殊な反応例が多く、(学生実験にもあるような)**極々当たり前だけれど、身の回りにおける化成品を製造する際に用いられる重要な反応例(例:エステル化、加水分解、酸化、還元)を目にすることは極端に少ない**。

そこで、昨年に引き続き、比較的安価なフローリアクターのひとつである「(常圧型)マイクロスケールCSTR[®]」を使用した「当たり前のモデル反応」を実施し、身近な有機合成実験においても、**普段使いレベルで、安全かつ比較的容易に連続フロー合成ができたこと**を報告する。

実験方法

【バッチ合成/CSTRの第1槽のみ使用】～反応条件検討～



マイクロスケールCSTR[®]本体
材質:トカーペイトTK11
型式:溝型



- 1) バッチ合成での最適反応条件にて実施
- 2) 連続フロー合成特有の条件を最適化
※最適化の目標は(収率を含め)バッチ合成での結果再現(それ以上でもそれ以下でもない)

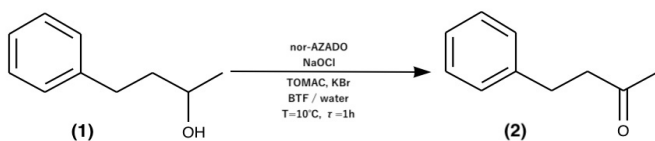
【連続フロー合成/マイクロスケールCSTR[®]】～連続フロー化検討～



結果と考察

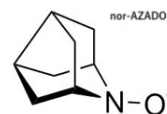
注: BTF = benzotrifluoride/trifluoromethylbenzene, TOMAC = trioctylmethylammonium chloride

【実験】連続フロー酸化条件(BTF-水の二相系、相間移動触媒: TOMAC、添加剤: KBr、酸化剤: nor-AZADO/NaOClを使用)により、4-フェニル-2-ブタノール(1)から4-フェニル-2-ブタノン(2)を合成した(反応温度10℃、滞留時間1h、**収率>95%**、CSTR本体: 溝型トカーペイトTK11)



nor-AZADO: 5mol%
NaOCl: 2eq
TOMAC: 15mol%
KBr: 30mol%

運転液量(液張り量): 20mL



【バッチからフローへ移行時の課題】

課題1: 反応器への注入から抜き出しまでの有機-水二相系の状態(バランス)をいかにして適切(1:1)に維持するか。

⇒収率向上のため「有機相の比重を(MTHPIにXHFを添加して)水相の比重と同じにする」よりも、「有機相をBTF、CSTR型式を溝型」として解決。

課題2: 反応器への原料の注入方法をいかに適切に選択するか。

※有機溶媒に溶解し1液としたnor-AZADOとアルコールが注入前にシリンジ内で反応し、目的物ではない生成物にほぼ全て変化した。

⇒3液注入系(nor-AZADOとアルコールを分割して有機溶液2液、水溶液1液)として解決。

課題3: 連続的に発生する大量の熱をどの様に除くか。

⇒CSTR本体材質に、熱伝導性の良いトカーペイトTK11を選択して解決。

結論

- ・「(常圧型)マイクロスケールCSTR[®]」を使用した「当たり前のモデル反応(今回のテーマ: 液-液二相系酸化反応)」を実施したところ、普段使いレベルで、安全かつ比較的容易に連続フロー合成できた。加えて、それが「大量の熱が連続的に発生するラジカル反応」だったにもかかわらず、**条件を整えることにより、課題を解決**できた。
- ・これまで、この種の二相系酸化反応を連続フロー化することは困難であったので、良い先例となることを期待している。
- ・ラボ実験では、**適切な形式のフローリアクターを選択**すれば、例えば安価なリアクターであったとしても、良い結果が得られる可能性が高い。
- ・SDGsの時代、実験に関して、今後一層厳しくなる(実験担当者・環境・財布に対する)安全・安心の確保の面でも、フローリアクターは**有効な手段の一つ**となるであろう。

【謝辞】 本研究を行うに当たりご協力頂きました滋賀県工業技術総合センターの皆様へ深く感謝致します。