

フロー式反応装置の作製とそれを用いた合成に関する研究(第3報)

SLMixerのPFR流路と反応時間延長ユニットの実装

中居 直浩*

NAKAI Naohiro*

独自開発した流路が容易に変更できる積層流路ミキサー (Stack Layer Mixer, SLMixer) を用いたフロー合成プラットフォームの拡充を目的に、1分以下の高速反応に対応するプラグフロー反応器 (Plug Flow Reactor, PFR) 流路、5分以上の長時間反応を可能にする反応時間延長ユニットの開発を行った。作製した3つのPFR流路(T字型、V字型、分割再結合型)は、Villiermaux-Dushman反応及び流体解析にて評価を行った。その結果、V字型は高流量領域で、分割再結合型は低流量領域で高い混合性能を示すことが明らかになった。一方、反応時間延長ユニットは、ディーン渦を利用したコイル型の形状とすることで、70分の滞留時間を実現し、エステル化反応において良好な収率 (69%) となった。これらの装置開発によって、幅広い反応時間に対応したフロー合成プラットフォームを構築した。

1 はじめに

フロー合成は、原料を連続的に送液して化合物を合成する連続プロセスであり、生産量調整の柔軟性や再現性の高さから、少量多品種生産や迅速な条件検討に適した技術として注目されている。近年、県内企業において、新規反応の開発よりも、既存のバッチ反応をフロー化へのニーズが高まっている。しかしながら、フロー合成は元来、バッチ合成では実施不可能な高速反応を実現することに主眼が置かれており、流路が1ミリメートル以下のプラグフロー反応器 (Plug Flow Reactor, PFR) 方式が使用されている¹⁾。しかしながら、PFR方式の細い流路では、閉塞の懸念や長時間反応への対応が困難なことなど、バッチ反応のフロー化には適さない懸念がある。

そこで、当センターでは、バッチ反応のフロー化というニーズに対応するため、複数のユニットを組み合わせることで「フロー合成プラットフォーム」の構築を進めてきた。前報²⁾では、固体析出反応や比較的長い反応時間を要する反応に対応するため、内部流路を連続槽型反応器 (Continuous Stirred Tank Reactor, CSTR) 方式とした積層流路ミキサー (Stack Layer Mixer CSTR, SLMixer (CSTR)) を開発した (図1)。1分以下の高速反応や5分より長い反応は対応できないという制約があるものの、固体が析出する系や最大5分までの反応系に対して連続運転が可能であること、分解洗浄が容易であることを示した。

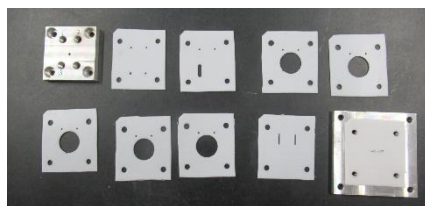


図1 SLMixer (CSTR) の分解写真

しかしながら、バッチ反応のフロー化を実現するにあたり、SLMixer (CSTR) の対応範囲1～5分では不十分であ

る。そこで、本報では、SLMixer (CSTR) を中心としたフロー合成プラットフォームを拡張することを目的として、以下の2点に取り組んだので報告する (図2)。

- ①高速反応系に対応するためのPFR流路を備えた SLMixer (PFR) 作製と、Villiermaux-Dushman (VD) 反応³⁾と流体解析による攪拌性能の評価 (2章)
- ②長時間反応系に対応するための滞留時間延長ユニットの作製とエステル化を用いた実証 (3章)

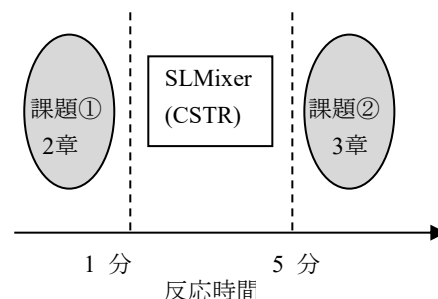


図2 本報告にて解決を試みる2つの課題

- ① : 高速反応への対応、②: 長時間反応への対応

2 SLMixer (PFR) の作製及びVD反応と流体解析による性能評価

2.1 SLMixer (PFR) の作製

高速反応をフロー化するためには、短い滞留時間で攪拌性能を確保することが重要である。そこで、SLMixerの内部の流路レイヤーを変更して、SLMixer (PFR) を設計することを考えた。今後の多様な反応系への展開を見据えて、異なる混合メカニズムを持つ複数の流路構造を用意することとした (表1)。SLMixer (PFR) は既報²⁾に従い3つを作製した (図3)。各流路の幅、高さは1 mmとした。分割

*有機材料係

再結合流路は、分割部と結合部からなり、3次元の流路となったので、その3次元図を示す (図4)。

表1 作製するSLMixer (PFR) の流路

流路名	狙い
T字	基本的な流路。
V字	折れ曲がりにより急角度にすることで、高流量での高攪拌性能を期待。
分割再結合	7倍の接触面積で低流量での攪拌性能低下の抑制を期待。

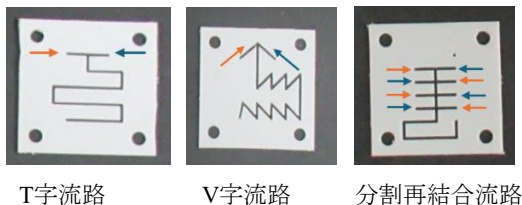


図3 SLMixer (PFR) の流路レイヤー

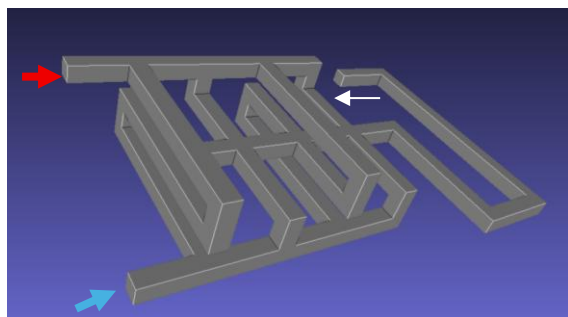


図4 SLMixer (PFR) 分割再結合流路

2.2 VD反応を用いた攪拌性能評価実験

2液の攪拌性能を評価する手法として、Commenceらにより提案されたVillermaux Dushman (VD) 反応を用いる手法が知られている³⁾。本稿では、Commenceらが提案した濃度条件 ($[H^+] = 0.02 \text{ mol/L}$, $[KI] = 0.016 \text{ mol/L}$, $[KIO_3] = 0.003 \text{ mol/L}$, $[NaOH] = 0.045 \text{ mol/L}$, $[H_3BO_3] = 0.045 \text{ mol/L}$) にて、既報²⁾に従って行った。攪拌時間 t_m は、式 (1) であらわされ、小さいほど攪拌性能が優れていると言える。なお、流路の攪拌性能は、既報²⁾にて報告したバッチ条件の体積60 mLの結果 ($t_m = 206 \text{ 秒}$) と比較して評価することとした。

$$t_m = 0.33 \frac{A}{l} [H^+]^{-4.55} [KI]^{-1.5} [KIO_3]^{5.8} [NaOH]^{-2} [H_3BO_3]^{-2} \quad (1)$$

A: 吸光度、l: セル長

2.3 流体解析の手法

VD反応の結果を定性的に説明し、各流路の混合メカニズムを理解するため、OpenFOAM® v9⁴⁾のinterMixingFoamソルバーを用いて数値流体解析を行った。各入口から水に相当する動粘性係数 $\nu = 10 \times 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$ 、密度 $\rho = 1 \text{ g/mL}$ の流体を1.0 mL/minで流入させた。

流体の対流での混合における界面を可視化するため、拡散定数をゼロとした層流モデルにて解析を行った。全ての壁はnon-Slip条件とした。流路を垂直に横切る際にメッシュが12～14個となるようにblockMesh, surfaceFeatures, snappyHexMeshにて調整を行った。

2.4 結果と考察

2.4.1 VD反応実験

VD反応実験の結果、高流量条件では、V字型流路が最も高い攪拌性能を示した。一方、低流量条件では、分割再結合型流路が最も高い攪拌性能を示した。分割再結合流路の設計の狙い通り、低い流量領域でも性能が落ちにくい特性であることが分かった。

前述の結果は、2 mL/min以上でバッチ反応 (60 mL) の攪拌性能 ($t_m = 206 \text{ 秒}$) を上回ることから、バッチ反応のフロー化に必要な性能は今回評価したすべての流路構造にて確保されたと考えられる。

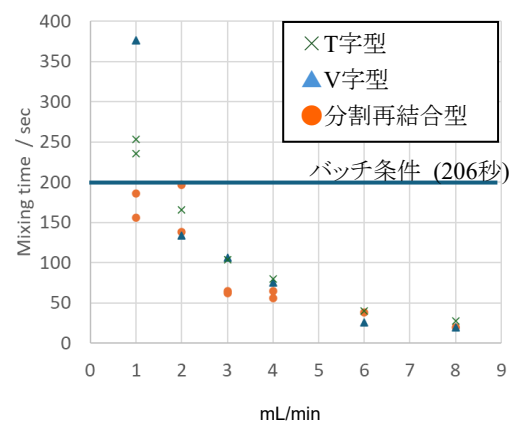


図5 VD反応により求めたSLMixer (PFR) の攪拌時間

2.4.2 流体解析

流体解析に用いる2つの流体の濃度について、赤 (濃度 = 1) と青 (濃度 = 0) で表す。2つが均等に混合されると灰色 (濃度 = 0.5) となる。両流体をT字型流路に通液したところ、2液の界面 (灰色部分) が視認できることが分かった (図6)。これは、拡散定数をゼロとしたため、界面が強調されたからと考えられる。一方、流路の屈曲部分でわずかな混合の進行が見られた。これは、屈曲部分における対流により、混合が進行したものと考えられる。

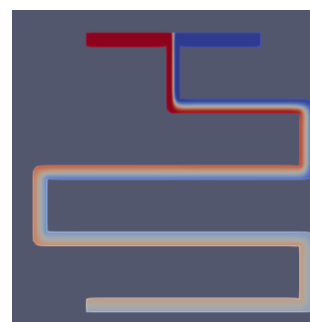


図6 T字型流路の流体解析

V字型流路では、流路の屈曲部通過後 (図7左)、流路の上段と下段に赤色流体、中段に青色流体となる現象 (図7右) が確認された。この現象は、流体界面の面積を上

昇させることから、攪拌性能の増加に寄与すると期待できる。これらの挙動が、VD反応における高流量条件における高い攪拌性能に寄与したと考えられる。

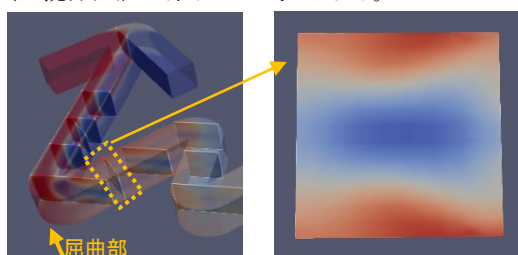


図7 V字型流路の流体解析による濃度勾配の可視化

分割再結合型流路では、液が接触するにつれて、青と赤の流体が折り重なることが分かった(図8左)。これによって、流体界面の面積が大きくなったことで、低流量領域でも比較的高い攪拌性能を維持できたと考えられる。一方、流量の分割が均一にはなっておらず、最後に混ざる流路の流量が多いことが分かった(図8左枠内)。

各流路の流量が均一となるよう幅を最適化(補足参照)したところ、各層がより均一な厚みとなり、灰色へ近づくことが分かった(図8右)。実際に、8流路の結合直後の流体の濃度を流路の幅方向にプロットすると、最適化により濃度 = 0.5 (灰色) に近づくことが分かった(図9)。また、濃度の標準偏差を比較すると、最適化後の標準偏差がより小さくなることが分かった。以上から、流路幅の最適化により、攪拌性能が向上することが示された。このように、流体解析の結果を用いて流路を改良することで、より高い攪拌性能となる可能性が示唆された。

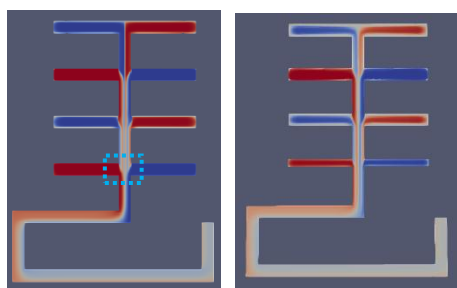


図8 分割再結合流路の流体解析。左: 流路幅1 mm。右: 流路幅最適化後

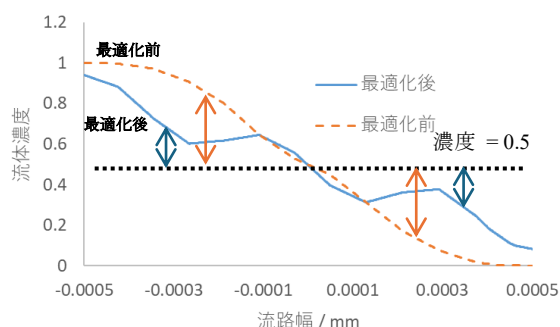


図9 分割再結合型の混合直後における流路幅最適化前後の濃度の比較

表2 分割再結合型の混合後の濃度平均、標準偏差

	最適化前	最適化後
濃度平均	0.502	0.497
標準偏差	0.365	0.225

3 反応時間延長ユニットの作製とエステル化反応による評価

3.1 反応時間延長ユニットの作製

フロー反応にて長時間反応を行う際に重要になるのは、滞留時間を延長しつつ、滞留時間分布の広がりを抑制することである。これまで、チューブをコイル状に巻くことでチューブ内部にディーン渦が発生し、流路内の混合が促進されることが報告されている⁵⁾。本手法は、チューブをコイル状に巻くだけで実施できるため簡便である。そこで、本報告では、滞留時間分布の広がりを抑制する機構としてディーン渦による混合を用いることにした。反応時間延長ユニットは、外径1.6 mm、内径0.8 mmのステンレスチューブ7 mをコイル状に巻き作製した(図10)。温度モニタリングのため、ステンレスチューブの入口および出口に温度プローブを接続したT字管を設置し、反応液の温度変化をリアルタイムに測定できるようにした。



図10 反応時間延長ユニット

3.2 温度制御性能の評価実験

反応時間延長ユニットの温度制御性能の評価は、2つのシリンジポンプにて、水をそれぞれ流速0.1 mL/minにて送液しながら行った。なお、セパラブルフラスコにエタノールを加え還流を行いながら、ステンレスチューブ入口および出口の温度をモニタリングした。

3.3 反応時間延長ユニットを用いたエステル化実験

反応時間延長ユニットの有効性を確認するため、SLMixer (CSTR) と組み合わせてエステル化反応を行った。SLMixer (CSTR) は室温とし、反応時間延長ユニットはブタノール・イソプロパノール混合液を還流させたセパラブルフラスコ内に浸漬し還流させることで89.6–90℃を維持した。シリンジポンプを用いて、無水酢酸(和光純薬工業株式会社、特級)とベンジルアルコール(和光純薬工業株式会社、特級)をそれぞれ0.1 mL/minにて送液することで、反応時間延長ユニットにおける滞留時間が70分となるようにした。

吐出物の分析は、高速液体クロマトグラフ(株式会社島津製作所製、LC-10AT)を用いて行った。分離カラム(株式会社島津製作所製、STR-ODS, 150 mm x 4.0 mm)を用いて、MeOH/H₂O = 1/9 (v/v) とMeOHをそれぞれ5/5

(v/v) としてアイソクラティックモードにて分析した。全流量は0.8 mL/minでサンプル注入量は10 μ Lとした。検出はUV検出器を用いて波長254 nmにて行った。定量は、酢酸ベンジル（和光純薬工業株式会社、特級）を標準品として、多点検量線法（5点）にて実施した。

3.4 結果と考察

3.4.1 温度制御性能の評価実験

反応時間延長ユニットの温度変動を図11に示す。入口および出口の20分経過後の温度はともに、表3に示す変動となった。有機合成における温度制御として十分な安定性を有していると判断した。

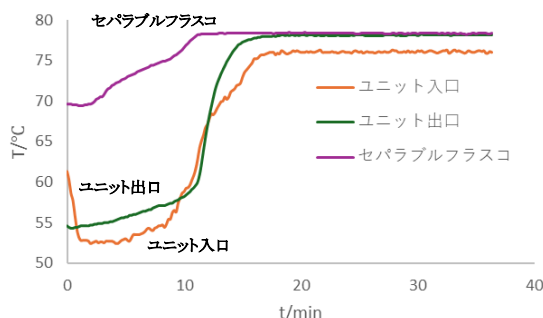


図11 反応時間延長ユニットの温度プロファイル

表3 20分以降の各部位の温度の最高値と最低値

	入口	出口	フラスコ
最高温度(°C)	76.3	78.3	78.5
最低温度(°C)	75.9	78.1	78.2

3.4.2 エステル化実験

得られた吐出物を液体クロマトグラフにて評価したところ、収率69%であることがわかった。既報²⁾にて得られた反応時間延長ユニットなしの結果とあわせて、温度と反応時間が収率にどのような影響を与えるか、シミュレーションを行った。反応速度式を反応速度 v 、反応速度定数 k 、無水酢酸のモル濃度 $[A]$ 、ベンジルアルコールのモル濃度 $[B]$

$$v = k [A] [B] \quad (2)$$

v : 反応速度, k : 反応速度定数

$[A]$: 無水酢酸のモル濃度

$[B]$: ベンジルアルコールのモル濃度

としてPython3.13を用いて計算を行った。各温度における k をSciPyライブラリの`scipy.optimize`モジュールの`least_squares`メソッドを用いて最適化したところ、図12に示す時間と収率の関係を見出すことができた。以上から、反応時間延長ユニットを用いることで、70分の長時間の反応に対応できることが分かった。

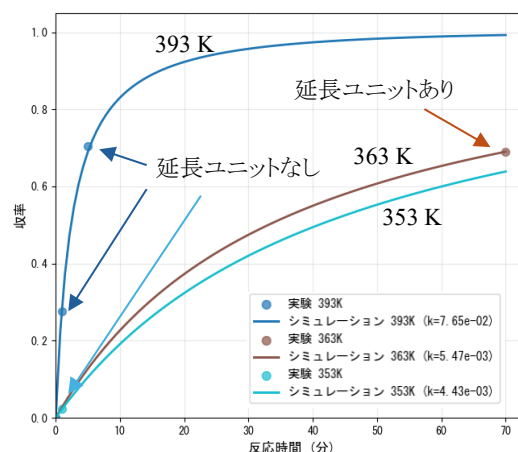


図12 エステル化のフロー合成の結果

4 フロー合成プラットフォームの対応範囲

以上の検討により、既報のSLMixer (CSTR) に加え、本報で開発したSLMixer (PFR) および反応時間延長ユニットを組み合わせて、多様なバッチ反応のフロー化を検討できるフロー合成プラットフォームが構築された。このプラットフォームは、反応速度に応じて表4のように使い分けられることができる。加えて、固体が析出する場合は、SLMixer (CSTR) を用いた既報の反応抽出法²⁾により生成した固体を即座に溶解することで、閉塞なく連続運転が可能である。これらにより、多様なバッチ反応のフロー化の検討が可能となった。

表4 フロー合成プラットフォームの適用例

反応速度	反応時間	構成
高速	1分以下	SLMixer (PFR)
中速	1-5分	SLMixer (CSTR)
低速	5-70分	SLMixer (CSTR) + 延長ユニット

5 おわりに

本報では、フロー合成プラットフォームの拡充を目的として、既報のSLMixer (CSTR) では対応が難しかった1分以下の高速反応、5分以上の長時間反応に対応するための装置開発と性能評価を行った。具体的には、高速反応に対応するため、3種類のPFR方式流路を備えたSLMixer (PFR) を作製し、VD反応および流体解析により攪拌性能と流動特性を評価した。加えて、長時間反応に対応するために、ディーン渦を利用した反応時間延長ユニットを作製し、温度制御性能およびエステル化反応によるユニットの有効性を確認した。

その結果、1分以下の高速反応から、5-70分程度の長時間反応までをカバーできるフロー合成プラットフォームが構築され、バッチ反応のフロー化に必要なハードウェアが一通り整備されたと考えている。今後は、本プラットフォームの活用し、県内企業の課題解決への適用を推進するとともに、本プラットフォームの継続的な改良・拡張を行うことで、より使いやすい装置群への進化を目指す。

参考

1. Aki Kohyama, Motoki Namioka, Hiroshi Naka, Yosuke Ashikari, Aiichiro Nagai, Hiroshi Takikawa, Yousuke Yamaoka, Kiyosei Takasu; Green Chem. 2025, **27**, 2760-2765.
2. 中居直浩、滋賀県工業技術総合センター 令和6年度(2024年度)業務報告、フロー式反応装置の作製とそれを用いた合成に関する研究(第2報)
3. J.M Commenge, L. Falk; Chemical Engineering and Processing 2011, **50**, 979-990.
4. <https://openfoam.org/>
5. 草壁克己、外輪健一郎; マイクロリアクタ入門, 2008, 初版, 米田出版, 54-55.

補足 (分割再結合流路の流路幅について)

流路幅の最適化は、屈曲部の圧損をゼロとして、流量 Q 、流路抵抗 R のときの圧損 $\Delta P = QR$ として、水力直径を用いたハーゲン・ポアズイユの式

$$Q = \pi \Delta P D_h^4 / (128 \mu L)$$

より

$$R = 128 \mu L / (\pi D_h^4)$$

ここで水力半径 D_h は

$$D_h = 4A/P = 4(w h) / 2(w + h)$$

A : 流路断面積, P : 濡れ長さ

w : 流路幅 (mm), h : 流路高さ (mm)

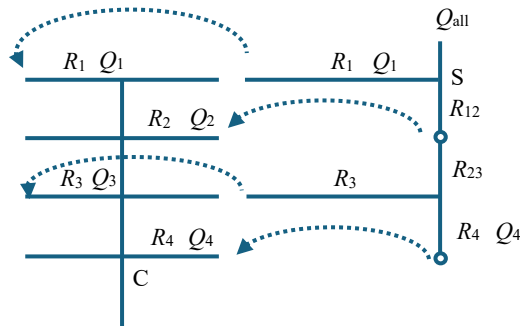


図13 分割再結合型流路の模式図

分割再結合流路のモデルとして、流速 Q_{all} で流体が流入する流路を考える（図13）。対称性のため考慮が不要な流路の流量、抵抗は省略した。S点とC点の圧力差 ΔP はどんな流路を通っても一定として方程式を求めた。

$$\Delta P = (R_1 + 2 R_a) Q_1 + R_b (2Q_1 + 2Q_2) + R_c (2Q_1 + 2Q_2 + 2Q_3) \dots \textcircled{1}$$

$$\Delta P = R_{12} (Q_{all} - Q_1) + R_2 Q_2 + R_b (2Q_1 + 2Q_2) + R_c (2Q_1 + 2Q_2 + 2Q_3) \dots \textcircled{2}$$

$$\Delta P = R_{12} (Q_{all} - Q_1) + R_{23} (Q_{all} - Q_1 - Q_2) + R_3 Q_3 + R_c (2Q_1 + 2Q_2 + 2Q_3) \dots \textcircled{3}$$

$$\Delta P = R_{12} (Q_{all} - Q_1) + R_{23} (Q_{all} - Q_1 - Q_2) + R_4 Q_4 \dots \textcircled{4}$$

R_1, R_2, R_3, R_4 は、それぞれの分割された流体が独立で流れるため、これらの流路幅を調整することで、均等な分岐の流路とすることを狙った。1mm (幅) x 1mm (高さ) x 4

mm (長さ) である流路の抵抗について、

$$R_a = R_b = R_c = R_{12} = R_{23} = R_u.$$

Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 が等しく R_3 の幅が1 mmである時、① = ②, ② = ③, ③ = ④を整理すると、各流路の抵抗は以下のとおり(条件A)である必要がある。

$$R_1 = 3.75 R_u, R_1 \text{の長さ} L = 19$$

$$R_2 = 2.75 R_u, R_2 \text{の長さ} L = 12$$

$$R_3 = 4.75 R_u, R_3 \text{の長さ} L = 19$$

$$R_4 = 10.75 R_u, R_4 \text{の長さ} L = 12$$

条件A

高さ $h = 1$, 幅 w , 長さ L の流路の抵抗 R は、 D_h の関係から

$$R = 8 \mu (w + 1)^4 / (\pi w^4) L$$

よって、例えば抵抗 R_1 の流路幅を求める場合、

$((w + 1)^4 / w^4) * (1 / 2^4) * (L / 4) - R_1 / R_u = 0$ なる w を求めるとよい。PythonのSciPyモジュールのnsolveメソッドにてそれぞれの流路幅 w を求めたところ、各流路の抵抗が条件Aを満たす w は、以下の通りであった。

$$R_1: 1.1296 \text{ mm}, R_2: 1.0050 \text{ mm},$$

$$R_3: 1.0000 \text{ mm}, R_4: 0.57087 \text{ mm}$$

上記の流路幅にて流路を作成し、流体解析を行った。