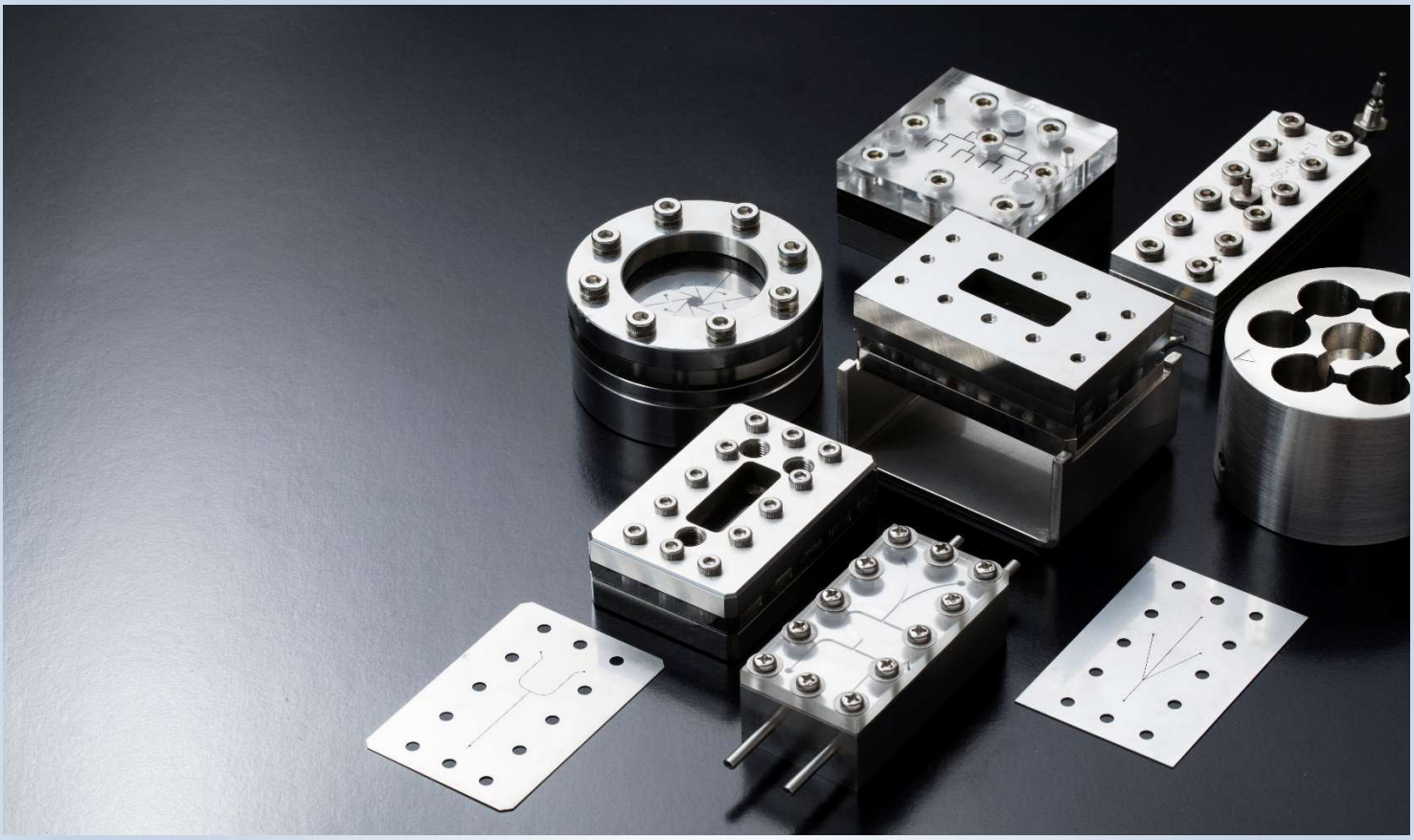


マック技報

Archives

マックエンジニアリング株式会社

マック技報について

「連続フロー合成」をテーマとした情報発信サイトです。”note”にて随時新記事を掲載しています。
　この資料はマック技報の第１号～第９号をまとめたものになります。リニューアルしたマック技報では製品紹介（Products）、実施例（Applications）、話題提供（Talk）と称して、連続フロー合成に関する様々な情報をお届けしていく予定です。是非ご覧ください。

https://note.com/makeng

マック技報目次

1. 「連続フロー合成について」
2. 「連続フロー合成用実験道具について」
3. 「送液ポンプについて」
4. 【実施例1】マイクロスケールCSTRによる
   連続エステル化反応」
5. 「フローケミストリー関連有用サイト紹介（その1）」
6. 「フローケミストリー関連有用サイト紹介（その2）」
7. 【実施例２】マイクロスケールCSTRによる
   連続接触水素化反応
8. 新提案反応液抜き出し装置
9. マック技報リニューアルのお知らせ

マック技報_20TR01

https://note.com/1960nobuyuki/n/n20fb9cd4af19

マックエンジニアリング株式会社・技報担当　2020/4/1

【目次】

1. はじめに

2. 連続フロー合成について

3. マイクロスケール有機合成について

《1. はじめに》

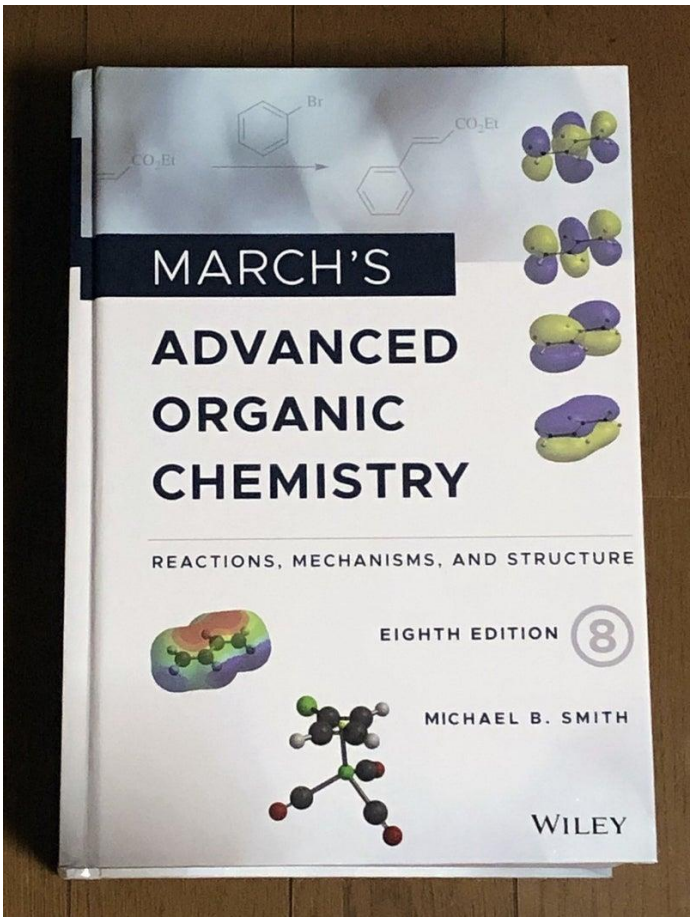
今回から、マック技報を配信開始します。主なテーマは「連続フロー合成」、想定する対象読者は、「有機合成は一通り学習し実験してはいるものの、(ラボスケール)連続フロー合成は初めて行うという研究者(いわゆる実験屋)」を対象としています。

この文を書いている現在、パンデミックの最中ですが、その対策のひとつとして、製薬業界等で進展している連続生産の潮流を、ひしひしと肌で感じている方々も多いと思います。その一方、思い立っても先立つもの(情報)が不足してお困りの方々も少なくないと感じています。

そこで、この技報を通じて不足する情報を多少なりとも提供することにより、少しでも、読者の皆様のお役に立てば幸いと考えています。

《2．連続フロー合成について》

厳密な定義については色々あるようですが、バッチ合成の対義語として理解するのが一番分かり易いと思います。ここ何年かの間に進んだことは、バッチ合成におけるフラスコに相当する部分（反応器）だけでなく、後処理、抽出、濃縮（単蒸留）、再結晶、濾過、リアルタイム分析（NMR、HPLC、近赤外、ラマン、等）に関する装置が次々と連続フロー化されつつあることでしょう（ラボスケール連続生産か？！）。反応器についても、高温、高圧、電磁波（UV、マイクロ波）照射にも対応するものが出てきました。また、マイクロリアクター（PFR）の最大課題であった閉塞（clogging）の多くは、マイクロスケール CSTR で解決できるようになり、今や「2 方式（PFR と CSTR）を使い分ける時代」となっています。



詳しくは、以下に例示したキーワードで軽く文献検索（Google Scholar）してみて下さい。多くの文献が見つかることでしょう。

continuous flow、flow chemistry、microreactor、microfluidics、microchannel、PFR（Piston or Plug Flow Reactor）、CSTR（Continuous Stirred Tank Reactor）

ちなみに、この分野の論文が多く掲載されている代表的なジャーナルは、次のとおり。

・アメリカ化学会　Organic Process Research & Development （OPRD）

・王立化学会（イギリス）　Reaction Chemistry & Engineering

※国内では、Journal of Chemical Engineering of Japan や化学工学論文集（いずれも化学工学会）に、時折、掲載されています。

なお、最新の March's Advanced Organic Chemistry（第 8 版）の p.336 には、新たにフロー化学の章（7.D. FLOW CHEMISTRY）が加えられました。他の章と同様、多くの参考文献が掲げられていますので、ぜひ参照してみて下さい。

《3．マイクロスケール有機合成について》

少しだけ、マイクロスケール有機合成について、記載します。

（ラボスケール）連続フロー合成に取り組む理由は様々ですが、危険な反応条件を避け、安心・安全を確保しつつ、手間隙かけずに（ラボにおける）大量合成（せいぜい 100g 程度で、現実的には 10g 程度）したいという意図が必ずあるのではないでしょうか？もちろん、企業であればその先（実生産）に繋がらなくてはなりませんが、それにしてもこのスケールの実験は避けては通れないのでは。

連続フロー合成に取り組む第一歩は、やはり、「バッチ合成を繰り返し、反応条件はもちろん、精製方法などの後処理を（程度の問題はありますが）確立すること」です。その次に、その確立された手順を基に連続フロー化していきます。もちろん、全く同じ手順や試薬が使えるわけではありません。一捻りも二捻りも必要になるはずですが、大きくズレることなく連続フロー化できると信じて下さい。

ところで、ラボにて「危険な反応条件を避け、安心・安全を確保しつつ、手間隙かけずに」合成を行うのであれば、バッチ合成もまた「危険な反応条件を避け、安心・安全を確保しつつ、手間隙かけずに」行わなければなりません。

そこで、そのバッチ合成については、0.01～0.1g スケールのマイクロスケール有機合成を実施することをお薦めします。既に、Org. Synth.等の文献で知られていても、あるいは、自

社工場内で（バッチ合成が）実施されていても、ぜひ、一度ならず二度、三度、マイクロスケールにて実施してデータ取りを行って下さい。必ず役立ちます！

マイクロスケール有機合成実施例（動画）：　https://youtu.be/LTpxuPgrOFg

　なお、マイクロスケール有機合成の操作手順は、日本でこそ馴染みが薄いですが、国外では広く普及しています。聞くところによれば、アメリカ・スクリプス研究所でも使われているとか。日本化学会のウェブサイトにも「マイクロスケール化学実験」のコーナーがありますし、書籍も数多く出版されています。

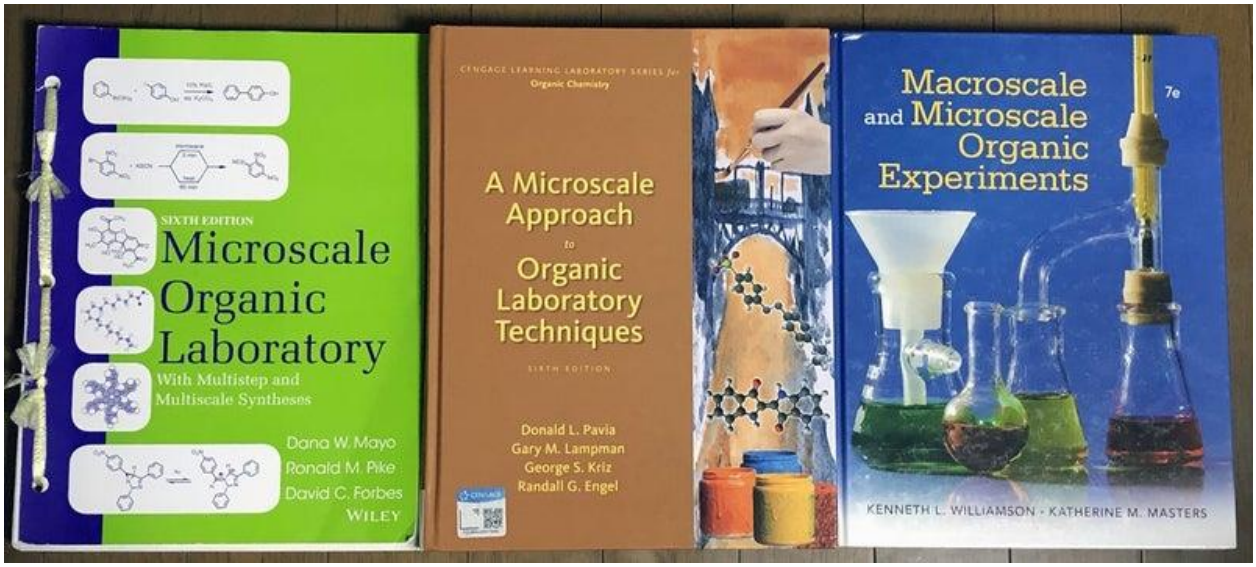
・日本化学会・マイクロスケール化学実験　http://microscale-exp.csj.jp/

・主なマイクロスケール有機合成関連書籍

　1)Microscale Organic Laboratory with Multistep and Multiscale Syntheses, 6th　ISBN-10: 1118083407　ISBN-13: 978-1118083406

　2)A Microscale Approach to Organic Laboratory Techniques, 6th　ISBN-10: 1305968344 ISBN-13: 978-1305968349

　3)Macroscale and Microscale Organic Experiments, 7th　ISBN-10: 1305577191　ISBN-13: 978-1305577190



今回はこれまで。

　次回以降、「実験道具のあれこれ」、「連続フロー合成のオリジナル実施例（モデル反応）」、「有用なサイト」等について、順次、発信する予定です。

にも、**チューブインチューブ型リアクター**や**スタティックミキサー**があり、選ぶのに困るほど多種多様です。現に、東京理化器械カタログ（2020-2021 版）に 4 タイプ、ワイエムシイに 4 タイプ、あります。

また、加熱・冷却はもちろん、加圧、電磁波（マイクロ波、UV-VIS）、超音波、電解セルとの組み合わせも可能です。

材質も多種多様です。各リアクターごとに選択枝が異なりますが、金属（ステンレス 316L、チタン、ハステロイ、ニオブ、タンタル）、セラミック（アルミナ、ジルコニア、炭化ケイ素）、ガラス（ホウケイ酸、石英）、フッ素樹脂（PTFE、PFA、FEP、ETFE、PCTFE）、フッ素樹脂以外のエンジニアリングプラスチック（PEEK、POM、PPS）等から選択できます。

この **PFR** は、（中和反応など）比較的速い反応を得意としています。一方、（エステル化反応など）反応時間が数時間かかるような反応については、ひと工夫もふた工夫も必要です。

温度制御しやすいなどメリットがとても多い **PFR** ですが、「（マイクロ）流路が詰まる（閉塞する）可能性のあること」が最大のデメリットです。

なお、**「連続フロー合成は初めて」という研究者にお薦めしたい PFR** は、以下のとおりです。もし流路が閉塞しても分解洗浄できて、比較的安価なものです。ただし、この **PFR** を 1 個持っていれば連続フロー合成が「何でもできる」というわけではありません。あくまでも、「慣れる」、「初期検討する」、「当たりをつける」、「傾向を確認する」、等を主目的として使って下さい。

◎ワイエムシイ社 PFR

「ミキサーとミキサーハウジング（組み合わせ）」

・ミキサー　Hadar（Y 字型）（接液部）材質：PTFE　流路サイズ（幅 × 深さ）：0.5mm × 0.5mm　ワイエムシイ型番：KC-M-Y-P

・ミキサハウジング　材質：アルミ　ねじ規格：**M6**　ワイエムシイ型番：YMC-P-0030-01

マック技報_20TR02

https://note.com/1960nobuyuki/n/n8c652217d871?magazine_key=mf139543

bb016

マックエンジニアリング株式会社・技報担当　2020/04/10 18:52

目次

1. 生産現場（工場）の連続フロー合成

2. 連続フロー合成用実験道具のあれこれ　PFR 編

3. 連続フロー合成用実験道具のあれこれ　CSTR 編

1. 生産現場（工場）の連続フロー合成

　ラボにおいて有機合成を行っていると、生産現場（工場）でも（サイズは異なるものの）ラボ用と同じ形状の器具（例：フラスコ、分液ロート、ロータリーエバポレーター、蒸留塔、吸引漏斗、等）が使われているだろうと、ついつい思いがちですが、これは大きな間違いです。

このような思い違いはよくある話で、学問的に比較的近いと思われる（純粋）化学と化学工学の間でさえ、大きな（認識の）隔たりがあります。

例えば、下記の書籍を少し見て頂ければ、すぐに気が付くと思いますが、機能・原理は同じでも、生産にふさわしい形状の装置が使われていますし、ラボでは見たことがない装置もたくさんあります。生産現場では、安全第一はもちろんですが、自動化、省力化、効率化が図られているため、撹拌羽根ひとつをとってみても、ラボでは、なかなか目にすることがない形状をしています。

1)はじめての化学工学　ISBN-10: 4621078844　ISBN-13: 978-4621078846

2)化学工学概論　ISBN-10: 4407337419　ISBN-13: 978-4407337419

連続フロー合成についても、同様です。上記の「**はじめての化学工学**」の **3 ページ**には、生産現場で通常使われている「反応装置の種類」が 3 種類（回分反応器、連続式槽型反応器、連続式管型反応器）記載されています。これら 3 種類の中で、連続フロー合成に使

われているものが、連続式槽型反応器、連続式管型反応器です。つまり、「生産現場では、連続フロー合成は珍しくない」のです。さらに、分液ロート、ロータリーエバポレーター、蒸留塔、吸引漏斗、等に相当する設備もまた、連続フロー化されているのです。ただ、「ラボにおいては、これまであまり見かけなかった（全然無かったわけではない）だけ」ということを認識して下さい。

《one point》

回分反応器　batch reactor

通常の有機合成で使用する反応器（フラスコ）です。

連続式（撹拌）槽型反応器　continuous stirred tank reactor (CSTR)

例えば、汎用樹脂メーカーの工場で使われています。「**化学工学概論**」の **267 ページ**に、この形式のブタジエン重合反応装置が記載されています。

撹拌反応槽が 1 槽であっても、複数（多段）連続していても、試薬の投入と抜き出しをそれぞれ連続して行う方式を CSTR と呼びます。

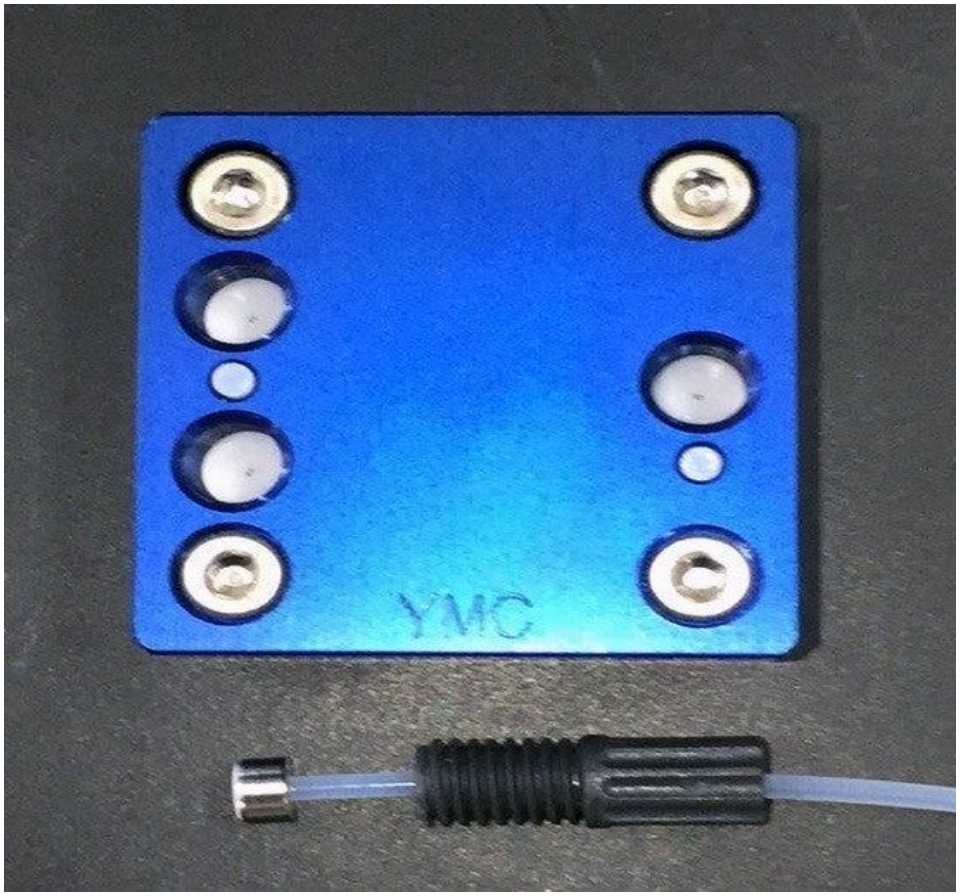
また、さらに、「**はじめての化学工学**」の **64 ページ**には、理論的に「10 段以上の CSTR」と「PFR」は、滞留時間分布がほぼ同じ（ざっくり言えば、同じ実験感覚で反応に使えるという意味）旨が記載されています。

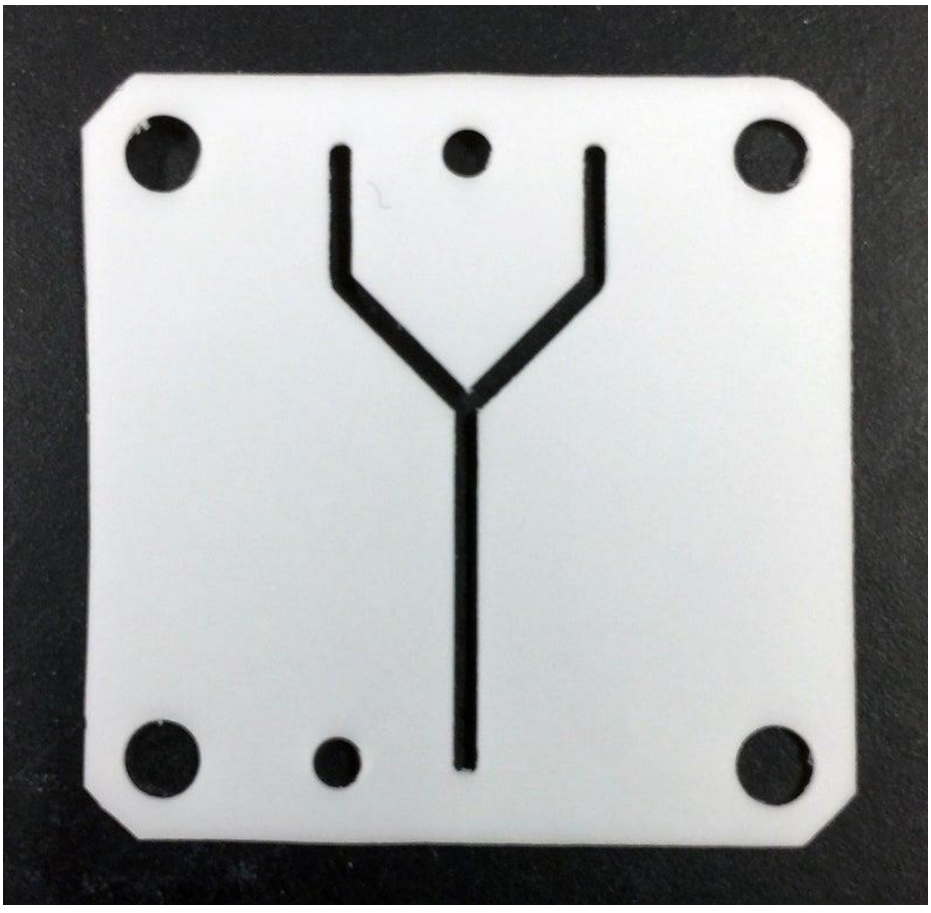
連続式管型反応器　plug(or piston) flow reactor (PFR)

例えば、石油化学コンビナートで使われています。一般的に、連続フロー合成と言えば、こちらの形式をイメージします。

2．連続フロー合成用実験道具のあれこれ　PFR 編

一般的に、連続フロー合成と言えば、マイクロ流路を備えた**マイクロリアクター**（PFR の代表格）でしょう。最近では、触媒（特に、不斉接触水素還元用）をカラムに充填した**カラム（パイプ）型リアクター**が多くなりました（Nature に記載文献あり）。また、カラムよりも細い**チューブ型リアクター**が、光反応によく使われています（Org. Synth.に記載文献あり）。その他


YWC



【その他の必需品】※特に、ねじ規格には注意して下さい。

上記 PFR を使って連続フロー合成をする際の必需品

チューブ（長さ 10m のものをチューブカッターで切断して使用する）

材質：PFA　外径：1/16 インチ（1.58mm）内径：0.5mm　長さ 10m

例　HPLC 配管用 PFA チューブ　アズワン品番：2-9421-01

チューブカッター

例　クリーンカッター　アズワン品番：1-2183-01

ナット&フェルール

材質：POM（ナット）、ETFE（フェルール）　ねじ規格：**M6**

例　IDEX・フランジレスフィッティング（1/16 インチチューブ用）　エムエス機器型番：P-207X（ナット）、P-200NX（フェルール）

ルアーコネクター（チューブをシリンジに接続するための部品）

材質：ETFE　ねじ規格：**M6**

例　IDEX・クイックコネクトルアーアダプター　エムエス機器型番：P-680

ディスポーザブルシリンジ

材質：PE、PP　筒先：ルアーロック　容量：24mL

例　オールプラスチックスディスポーザブルシリンジ　アズワン品番：1-2387-04

シリンジポンプ（2 台）

標準タイプ（送液専用）

例　YSP シリーズシリンジポンプ　ワイエムシイ型番：YSP-101

背圧弁（BPR：Back Pressure Regulator）

接液部材質：PTFE　圧力調整範囲：0～1.0MPa　ねじ規格：**M6**

例　フローケミストリー用小型背圧弁　DFC 型番：FC-BPV-100

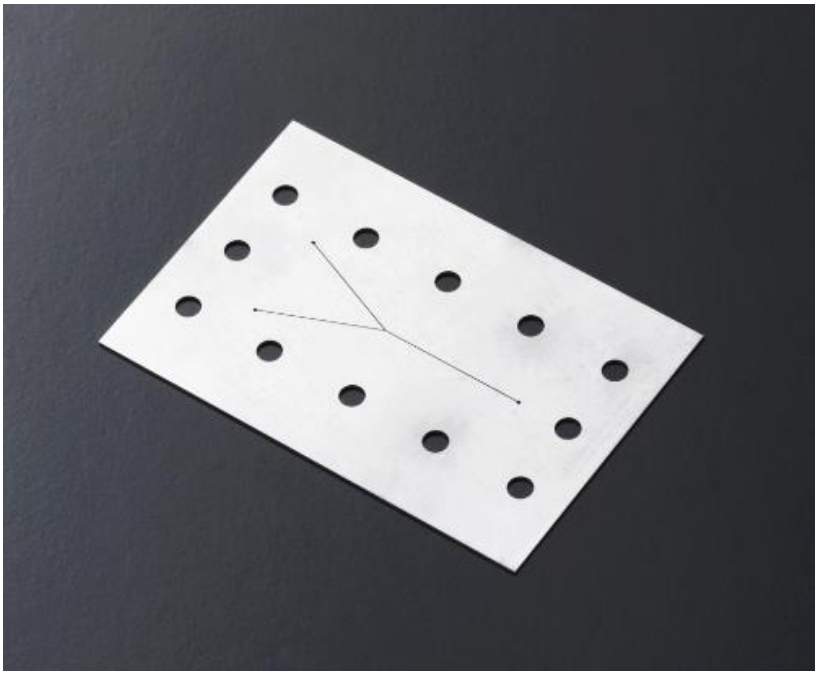
〇マックエンジニアリング社 PFR

「2 相流タイプ　流路プレート付マイクロリアクター」

接液部材質：316L、石英ガラス　ねじ規格：**1/4-28UNF**

・Y 字型プレート　材質：316L　流路サイズ（幅×深さ）：0.5mm　×　0.5mm

フローリアクターについて ｜ マックエンジニアリング株式会社 ｜ フローリアクター特設サイト他には類を見ない完全オリジナル最先端実験装置。www.mr.makeng.co.jp



【その他の必需品】※特に、ねじ規格には注意して下さい。

上記 PFR を使って連続フロー合成をする際の必需品

チューブ（長さ 10m のものをチューブカッターで切断して使用する）

材質：PFA　外径：1/16 インチ（1.58mm）内径：0.5mm　長さ 10m

例　HPLC 配管用 PFA チューブ　アズワン品番：2-9421-01

チューブカッター

例　クリーンカッター　アズワン品番：1-2183-01

ナット&フェルール

材質：POM（ナット）、ETFE（フェルール）　ねじ規格：**1/4-28UNF**

例　IDEX・フランジレスフィッティング（1/16 インチチューブ用）　エムエス機器型番：P-201X（ナット）、P-200NX（フェルール）

ルアーコネクター（チューブをシリンジに接続するための部品）

材質：ETFE　ねじ規格：**1/4-28UNF**

例　IDEX・クイックコネクトルアーアダプター　エムエス機器型番：P-628

ディスポーザブルシリンジ

材質：PE、PP　筒先：ルアーロック　容量：24mL

例　オールプラスチックスディスポーザブルシリンジ　アズワン品番：1-2387-04

シリンジポンプ（2 台）

標準タイプ（送液専用）

例　YSP シリーズシリンジポンプ　ワイエムシイ型番：YSP-101

背圧弁（BPR：Back Pressure Regulator）

接液部材質：PTFE　圧力調整範囲：0～1.0MPa　ねじ規格：**M6**

例　フローケミストリー用小型背圧弁　DFC 型番：FC-BPV-100

※この背圧弁のねじ規格は **M6** です。チューブ接続には、別途、**M6** 用のナットとフェルールが必要です。

例　エムエス機器型番：P-207X（ナット）、P-200NX（フェルール）

《one point》

ねじ規格について

ラボ用フローリアクターであれば、以下の 2 種類（ともに ISO 規格）が主流です。とても似ていますが、無理に使わないようにして下さい。無理やり押し込むと、ねじ山が潰れて液漏れが生じ、時には大事故に繋がりますので。

・M6 メートルねじのひとつ。外径 6mm、ピッチ 1mm のねじ山を持つ。

・1/4-28UNF ユニファイ（インチ）ねじのひとつ。外径 1/4 インチ（6.35mm）、ピッチ約 0.9mm（=1 インチ当たり 28 本）のねじ山を持つ。

【参考資料】

・エムエス機器 フィッティング＆アクセサリーカタログ

・図解入門 よくわかる 最新 ねじの基本と仕組み ISBN-10: 4798026204 ISBN-13: 978-4798026206

・トコトンやさしいねじの本 ISBN-10: 4526064769 ISBN-13: 978-4526064760

3. 連続フロー合成用実験道具のあれこれ CSTR 編

生産現場では珍しくない CSTR ですが、ラボ用フローリアクターとしては選択肢が少ないので、いくつか具体的に列挙します。

・AM technology 社 Coflore ACR

・メトラー・トレド社 パーソナル自動有機合成装置 EasyMax

・Asynt 社 fReactor （朝日交易ラボ）

・マックエンジニアリング社 マイクロスケール CSTR （東京理化器械）

上記 4 リアクターは、いずれも複数の槽を連続化した（多段階）リアクターです。

また、PFR と同様、加熱・冷却はもちろん、加圧、電磁波（マイクロ波、UV-VIS）との組み合わせも可能です。

材質については、各リアクターごとに選択枝が異なりますが、PFR より選択枝が少なくなります。金属（ステンレス 316L、ハステロイ、ニオブ、タンタル）、ガラス（ホウケイ酸、石英）、不浸透性黒鉛（トーカベイト TK11）、フッ素樹脂（PTFE、PFA、FEP、ETFE、PCTFE）、フッ素樹脂以外のエンジニアリングプラスチック（PEEK、POM、PPS）等から選択できます。

この CSTR は、（エステル化反応など）反応時間が数時間かかるような反応を得意としています。また、（中和反応など）比較的速い反応についても、おおむね良好です。さらに、高分子生成、蒸留（留出）、還流、結晶析出、固体触媒をともなう反応も可能です。

閉塞しにくく、連続晶析さえ可能であるなどメリットが多い CSTR ですが、「（残念ながら）あまり普及していないこと」が最大のデメリットでしょう。

なお、**「連続フロー合成は初めて」という研究者にお薦めしたい** CSTR は、以下のとおりです。分解洗浄できて、比較的安価なものです。ただし、上記推薦 PFR と同様、この CSTR もまた、あくまでも、「慣れる」、「初期検討する」、「当たりをつける」、「傾向を確認する」、等の目的で使って下さい。

◎マックエンジニアリング社 CSTR

「マイクロスケール CSTR」

接液部材質：PTFE　ねじ規格：1/4-28UNF

フローリアクターについて ｜ マックエンジニアリング株式会社 ｜ フローリアクター特設サイト他には類を見ない完全オリジナル最先端実験装置。mr.makeng.co.jp

【その他の必需品】※特に、ねじ規格には注意して下さい。

上記 CSTR を使って連続フロー合成をする際の必需品

チューブ（長さ 10m のものをチューブカッターで切断して使用する）

材質：PFA　外径：1/8 インチ（3.17mm）内径：2.17mm　長さ 10m

例　ナフロン PFA-HG チューブ　フロンケミカル型番：NR7032-013

チューブカッター

例　クリーンカッター　アズワン品番：1-2183-01

ナット&フェルール

材質：POM（ナット）、ETFE（フェルール）　ねじ規格：**1/4-28UNF**

例　IDEX・フランジレスフィッティング（1/8 インチチューブ用）　エムエス機器型番：P-301X（ナット）、P-300NX（フェルール）

ルアーコネクター（チューブをシリンジに接続するための部品）

材質：ETFE　ねじ規格：**1/4-28UNF**

例　IDEX・クイックコネクトルアーアダプター　エムエス機器型番：P-628

ディスポーザブルシリンジ

材質：PE、PP　筒先：ルアーロック　容量：24mL

例　オールプラスチックスディスポーザブルシリンジ　アズワン品番：1-2387-04

シリンジポンプ（2 台）

標準タイプ（送液専用）

例　YSP シリーズシリンジポンプ　ワイエムシイ型番：YSP-101

チューブポンプ（1 台）

標準タイプ　チューブケース：ねじ可変式　使用チューブ：上記ナフロン PFA-HG チューブ　フロンケミカル型番：NR7032-013

例　ペリスタルティックチューブポンプ　東京理化器械型番：MP-2000

※ただし、ナフロン PFA-HG チューブの掛け方にはコツがあります。通常の掛け方では有機溶媒を送液できません。次回のマック技報にて詳しく紹介します。

今回はこれまで。

次回は、CSTR による連続フロー合成におけるチューブポンプの使い方など、使い方を中心に発信する予定です。

《訂正箇所》

【2020/4/30 付】

「3. 連続フロー合成用実験道具のあれこれ　CSTR 編」⇒【その他の必需品】⇒ナット&フェルール

（正）例　IDEX・フランジレスフィッティング（1/8 インチチューブ用）

（誤）例　IDEX・フランジレスフィッティング（1/16 インチチューブ用）

マック技報_20TR03

https://note.com/1960nobuyuki/n/n7f157491cab3?magazine_key=mf139543bb016

マックエンジニアリング株式会社・技報担当　2020/04/20 23:00

目次

1.「連続フロー合成ならでは」の装置 ＝ 送液ポンプ

2.シリンジポンプ

3.チューブポンプ（ローラーポンプ）

4.プランジャーポンプ

5.ダイヤフラムポンプ

6.モーノポンプ

7.その他

1.「連続フロー合成ならでは」の装置 = 送液ポンプ

「～ならでは」の装置と言えば、やはり送液ポンプでしょう。実際に実験装置を組んでみる（システム化する）と、その台数の多さに驚くことと思います。一方、台数が多いという事は、それらの調整（流量、動作タイミング、各ポンプの癖）が必要になるという事でもあります。また、実験後の後片付け（洗浄、メンテナンス）が重要になりますので、当然、それなりの時間が必要です。

しかしながら、システムの「運転」がいったん定常状態になれば、たちどころに（ラボスケールとしては）大量の反応液（≒目的物）が出来上がります。これぞ、連続フロー合成の醍醐味！

リアクターと同様、反応の種類や条件により、最適なポンプが異なります。それぞれのポンプの特徴（メリットとデメリット）を把握しながら選択することが求められます。

2.シリンジポンプ

ラボ用定量ポンプの代表格で、前回の「お薦めの必需品」の中にもありました。

このポンプのメリットは、（比較的簡単に）精度良く適切な量の試薬をリアクターに「注入（吐出）」できることです。試薬注入（吐出）時、脈動が無い点も重要です。

また、ディスポーザブルシリンジと組み合わせれば、接続チューブとともに、実験後に簡単に片付けられる（安価なので廃棄）手軽さがあります。

少し高価なものは「注入（吐出）」だけでなく「吸引」も可能で、さらに、高級品ともなればプログラム運転も可能です。

デメリットとしては、送液可能な試薬量がシリンジ容量に依存することです。前回の「お薦めの必需品」のポンプであれば、50mL サイズのシリンジが限度です。

高級品ではプログラムで注入（吐出）と吸引を繰り返しながら連続運転することも可能ですが、吸引時には送液できなくなります。これを解決するために複数のシリンジポンプを組み合わせたシステムも市販されていますが、さらに高価になります。

また、定圧送液できないことも忘れてはいけない点です。閉塞発生の有無にかかわらず、

（内径と送液量のバランスが悪い時など）経路のどこかに圧力上昇の原因があることも、珍しくありません。このような場合、試薬を定量送液し続けると、経路のどこかで液漏れや逆流が発生したり、ポンプの吐出圧の限界で送液停止したりします。

いずれにしても、ポンプのメリットとデメリットを把握し、「適切な運転条件を実験で決める」ことが重要です。

3.チューブポンプ（ローラーポンプ）

もうひとつの、ラボ用定量ポンプの代表格です。水系溶媒を（特に 1L 以上）連続送液するのであれば、多くの場合でこのポンプが最適です。

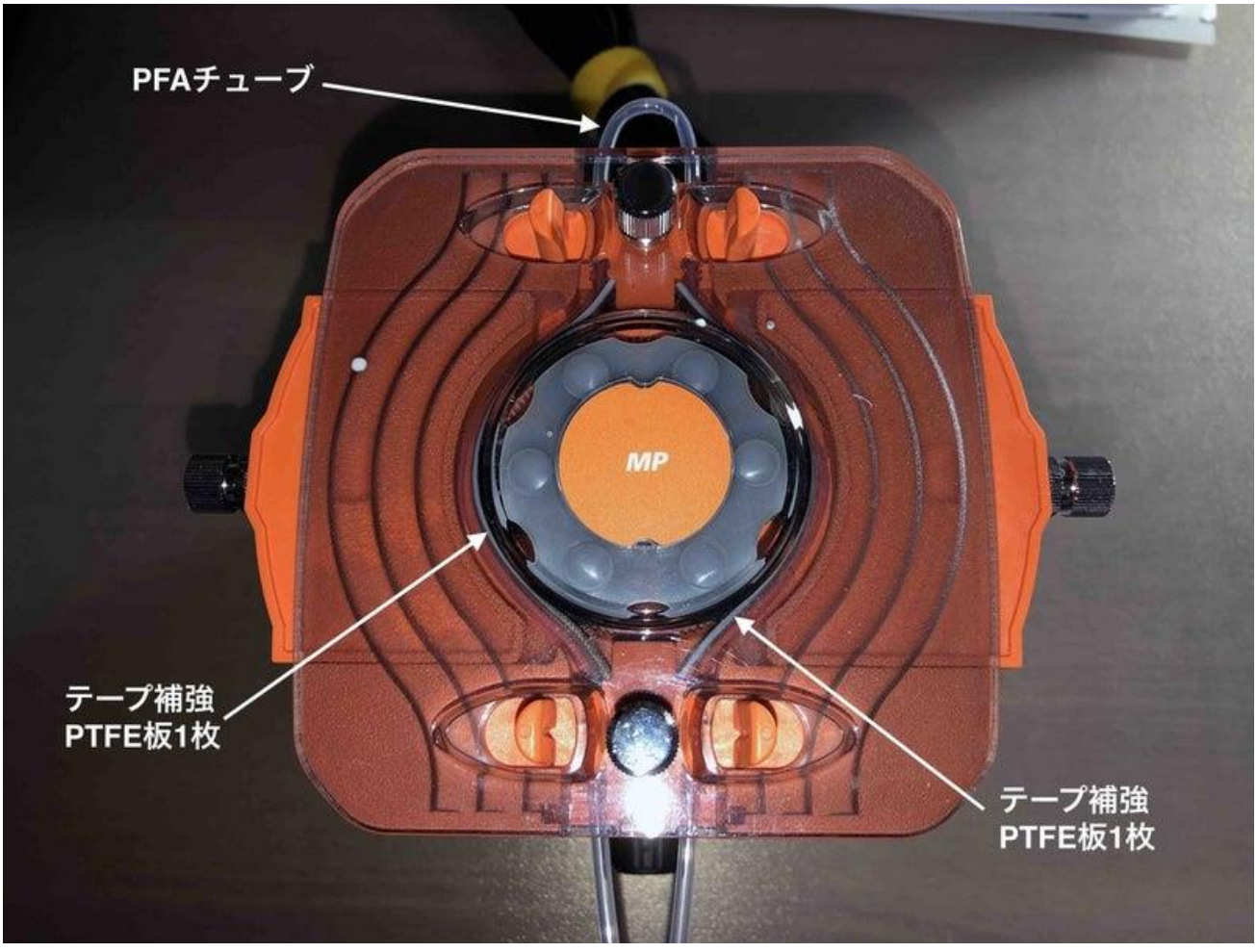
ところが、（特にアミド系やエーテル系の）有機溶媒の送液となると、途端に困ってしまいます。チューブポンプのローラーに接する部分だけ、耐薬品性の高いフッ素ゴム（例：カルレッツ）製チューブを使い、その他の配管部分は PFA チューブにすれば、連続フロー合成に使用できます。ただし、一般的にフッ素ゴム製チューブ（別例：ワトソン・マーロー社 STA-

PURE PFL PTFE 強化フッ素エラストマーチューブ）はとても高価（例えば、30cm で数万円～数十万円）なので、「ディスポーザブル」というわけにはいきません。

この課題解決策のひとつを次に提案します。少し DIY がともないますが、ご了承下さい。また、DIY のため「液漏れのリスクも無くはない」のですが、メリット（できること）の方が多いと考えています。

《チューブポンプをうまく使いこなすための DIY 提案》

i)チューブポンプとして、東京理化器械製 MP-2000 を使用しました。付属チューブケースは、ネジ可変式です。本来、送液路が 2 本ある（2 本のチューブをセットできる）ことがメリットなのですが、下記写真のように 1 流路として使うと良いです。もちろん、正逆どちらの方向にも送液できます。チューブには、一般的に購入できる外径 1/8 インチ PFA チューブ（例：フロンケミカル NR7032-013）が使用できます。耐久性については、学生実験イメージの使用であれば、丸 1 日は充分使えます。

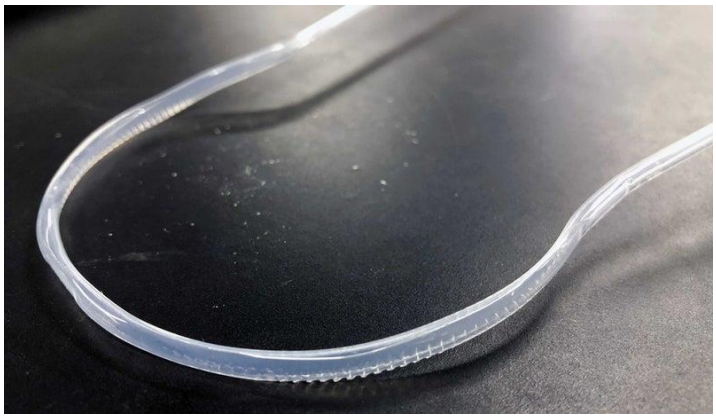


ii)DIY ポイントは 2 点です。1 点目は、テープ補強 PTFE 板（2 枚）を自作することです。この板は、実験 2～3 回は使えます。なお、補強に使用したテープは、PTFE ガラス粘着テープ（アズワン品番：3-6617-03）です。

【テープ補強 PTFE 板の作り方】 https://youtu.be/1p29LNikEeU

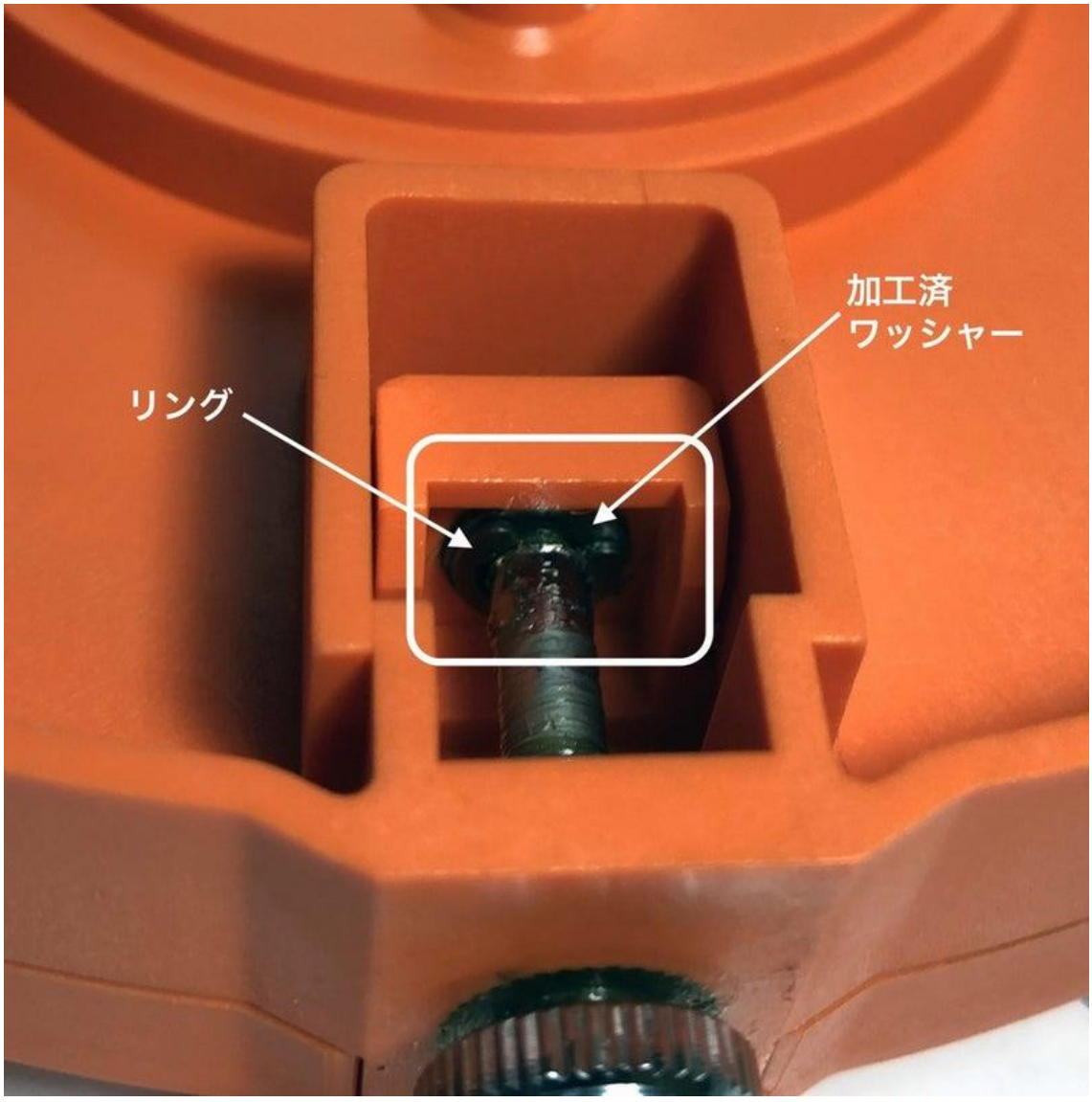
この自作板を、ローラーと PFA チューブの間に挟み（2 箇所）、チューブ押さえを締め込みます。結構強く締め込むため、PFA チューブはペッタンコです。ローラーのギヤに食い込みがあるかもしれません。食い込みが無いのにこしたことはありませんが、多少ならば液漏れはありません（リスクはあります）。

これまでにこの方法で何十回も送液する機会がありましたが、一度だけ少し液漏れしました。残念ながら、今のところ、万全のセッティング方法がつかめていません。



iii)DIY の 2 点目は、M3 ワッシャーを（丸ヤスリ等で穴を少し大きく）加工することです。これをチューブケースの裏にある押さえ込みネジの部分に挟みます。もともとはリングのみですが、ワッシャーを 1 枚挟むと良いです。ワッシャーが無ければ、チューブ押さえ込み時にリングが外れる（つまり、押さえ込めない）ことがあります。

また、ネジ山部分には潤滑剤（極圧剤）を塗りましょう。より安定して使用できますので。



【実際の使用例 1】 https://youtu.be/ZCu7aHSCBaU

・使用チューブポンプ：東京理化器械 MP-2010（低流量タイプ）

・THF を低流量で送液している様子。

【実際の使用例 2】 https://youtu.be/drYFIZl1X8M

・使用チューブポンプ：東京理化器械 MP-2000（スタンダードタイプ）

・飽和食塩水とエタノールをマイクロスケール CSTR にて混合（1:2）し、析出した食塩ごとチューブポンプで送液している様子。過去、展示会等にて実演実施済み。

4.プランジャーポンプ

このポンプのメリットは、高い精度で適切な量の試薬をリアクターに「注入（吐出）」できることです。試薬注入（吐出）時、脈動が少ない点も重要です。シリンジポンプと違い、（組み合わせるシリンジ容量などに依存すること無く）連続的に送液できます。また、多くの場合、プログラム運転も可能です。

デメリットとしては、やはり高価であることでしょう。また、機種にもよりますが、接液部材質の選択肢が少ないので、使用する試薬に適合した機種を選定しなければなりません。気泡が流路内に入るとトラブルになるため、入らないように準備し運転することが大切です。

【例】

・東京理化器械　中・高圧送液ポンプ　EUI および UI 型シリーズ

5.ダイヤフラムポンプ

　このポンプのメリットは、比較的精度良く適切な量の試薬をリアクターに「注入（吐出）」できることです。このポンプもまた、シリンジポンプと違って連続送液できます。また、多くの場合、プログラム運転も可能です。

　デメリットとしては、やや高価であることでしょう。また、試薬注入（吐出）あるいは吸引時の脈動に気を付けなければならない点も重要です。加えて、気泡が流路内に入るとトラブルになるため、入らないように準備し運転することが大切です。

【例】

・タクミナ　スムーズフローポンプ　Q シリーズ

6.モーノポンプ

このポンプのメリットは、何と言っても粘度が高いスラリー（固形分含有液）を送液できる点です。しかも、高い精度で適切な量の試薬をリアクターに「注入（吐出）」でき、脈動が少ない点も重要です。もちろん連続的に送液可能です。

デメリットとしては、やはり高価であることでしょう。また、接液部材質の選択肢が少ないので、使用する試薬に適合した機種を選定しなければなりません。

デメリットという程でもありませんが、吐出（注入）圧がさほど高くないことも認識しておくべき点です。

【例】

・ヘイシン　微少量・連続定量注入用モーノポンプ HMC 型

https://youtu.be/GBsA5z5Ish0

7.その他

その他にも、多くの種類のポンプがあり、その特長を活かして生産現場で活躍しています。ここでは、ラボ用連続フロー合成に使われるポンプとして、セラミックポンプの紹介に留めておきます。

【例】

・東京理化器械　中圧送液ポンプ（セラミック製）VSP 型シリーズ

VSP-2050

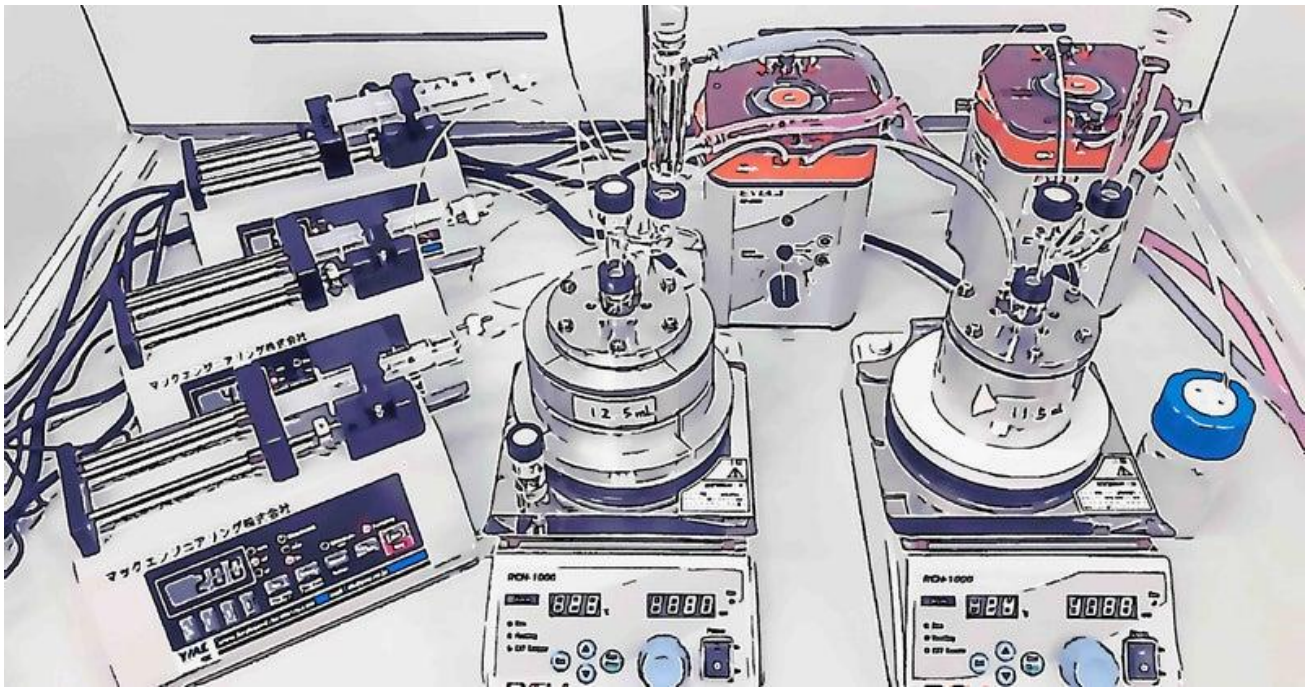
今回はこれまで。

次回は、マイクロスケール CSTR によるエステル化の実施例について発信する予定です。

《追加情報》

【2021/6/14 付】

「3. チューブポンプ（ローラーポンプ）」に記載している使い方以外に、チューブポンプを無理無く使う方法をご紹介します。マイクロスケール CSTR から反応液を抜き出す際に、特に有効です。⇒マック技報_21TR08



マック技報_20TR04

https://note.com/1960nobuyuki/n/n22df8c196367?magazine_key=mf139543bb016

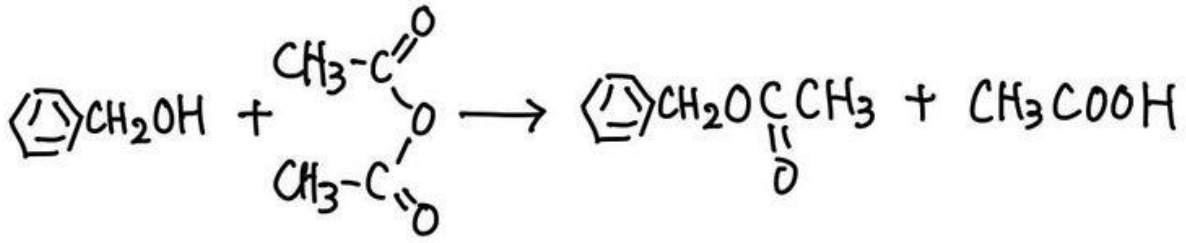
マックエンジニアリング株式会社・技報担当　2020/05/07 10:56

　前回お約束したとおり、今回はマイクロスケール CSTR によるエステル化の実施例です。PFR（例：マイクロリアクター、チューブリアクター、カラムリアクター）については、論文で目にすることも増えましたが、CSTR については、まだまだ珍しいというのが現状です。そこで、当社製品の CSTR（マイクロスケール CSTR）を使って反応を行った様子を、具体的にお伝えします。

目次

1. 反応
2. 器具等一式
3. 操作
4.結果と考察
5. 備考

1. 反応



実施した反応は、上記のごくありふれたエステル化です。ベンジルアルコール（CAS RN: 100-51-6）と無水酢酸（CAS RN: 108-24-7）との反応ですが、これにテトラメチル-1,3-プロパンジアミン（CAS RN: 110-95-2）を加え、反応を促進します。反応溶媒は、MTHP（4-methyltetrahydropyran）（CAS RN: 4717-96-8）です。反応温度は 105℃で、反応時間（=滞留時間）は 2 時間です。

なお、連続フロー合成の実施に先立ち、バイアル（3mL）を使ったマイクロスケール（バッチ）合成を繰り返して反応条件を決めました。

実はここがとても重要で、次の連続フロー合成操作で問題になる点がこの実験でほとんど見えます。いつも行っているバッチ合成だから、あるいは、Org.Synth.などの文献をしっかり読んでいるからと言って、実験を仕込んだら「コーヒーでも飲もう」とすぐに目を離さないで下さい。バッチ合成ならば全く問題にならないことでも、連続フロー合成だからこそ問題になることは、意外に多いのです。

例えば、バッチ合成では当然のように使われる還流（reflux）がそうです。PFR であれば「（筆者の知りうる限り）還流条件での合成例は無い」と言って良いでしょう。CSTR であれば「還流条件も使える」のですが、注意が必要です。それは、「冷却器で液化した試薬が、元々あった（混合していた）反応液には戻ってこない」ということです。一度気化した溶媒や低沸点基質が再度液化して落ちる先は、流れてきた新たな反応液です。その結果、各反応基質のモル比が変わる可能性があります。定常状態になればモル比は変わらなくなるのですが、その比率が思惑どおりか否かは実験で確認して下さい。実際に（ラボスケールで）連続フロー合成を行い、GC や HPLC を使って収率を出せば、簡単に判断できます

ので。

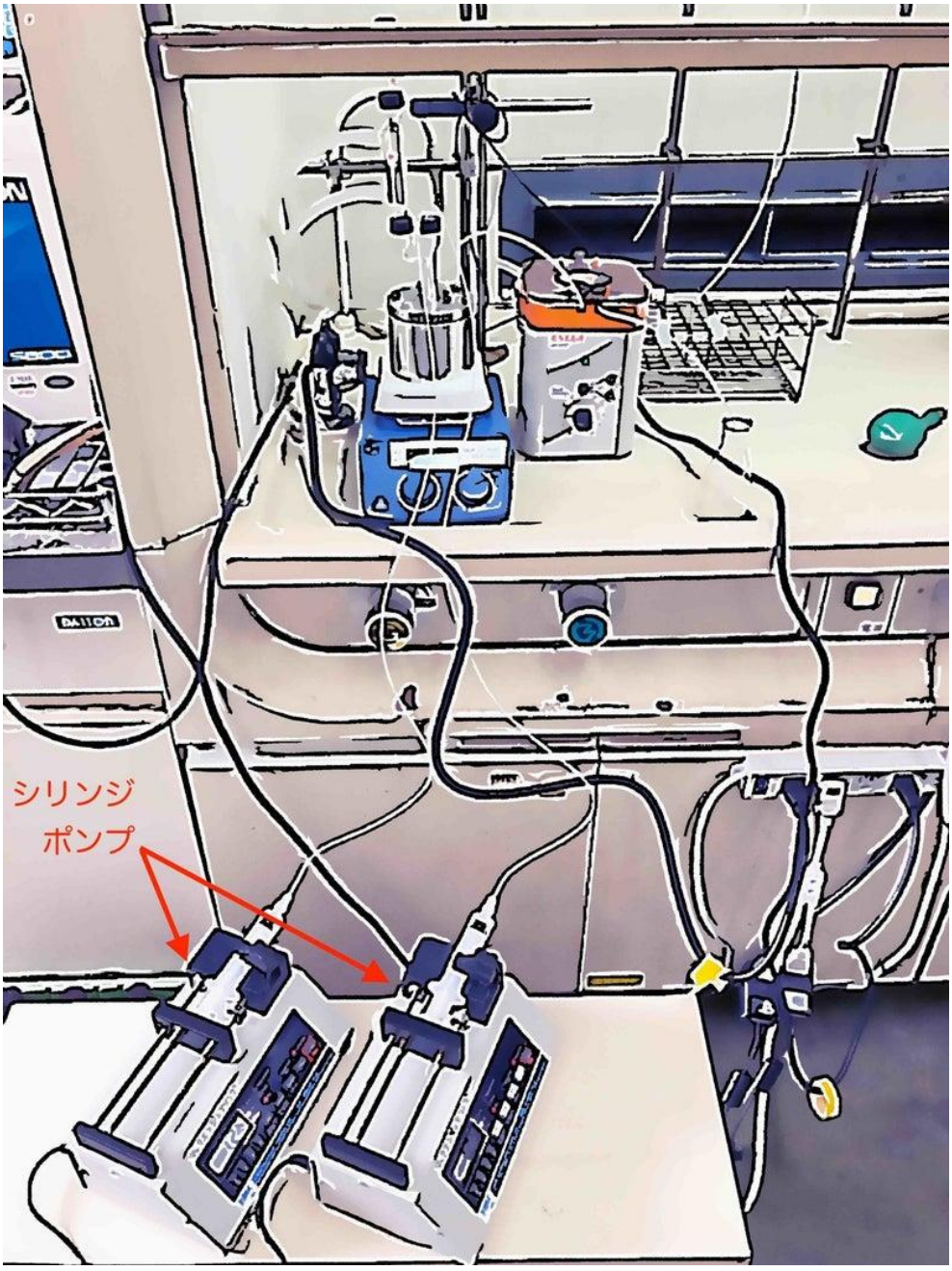
一方、自然な流れとして、バッチ合成で行ってきた実験条件・操作の意味を考え始めます。その一例が「そのそも、還流とは何だろう」です。その答えはいくつかあるのでしょうが、「反応溶媒の沸点を利用した簡易温度制御法」が答えのひとつであることは間違い無いでしょう。したがって、PFR であれ CSTR であれ、今どきの精密な温度制御装置を用いれば、多くの場合、還流条件でなくても合成できます。一般に、合成は加熱することが多い（⇒膨張＆内圧上昇⇒耐圧＆圧力制御⇒高価格）ので、反応自体、後処理、トータルコスト等に差し障りが無ければ、できるだけ高沸点の試薬を使うことをお薦めします。

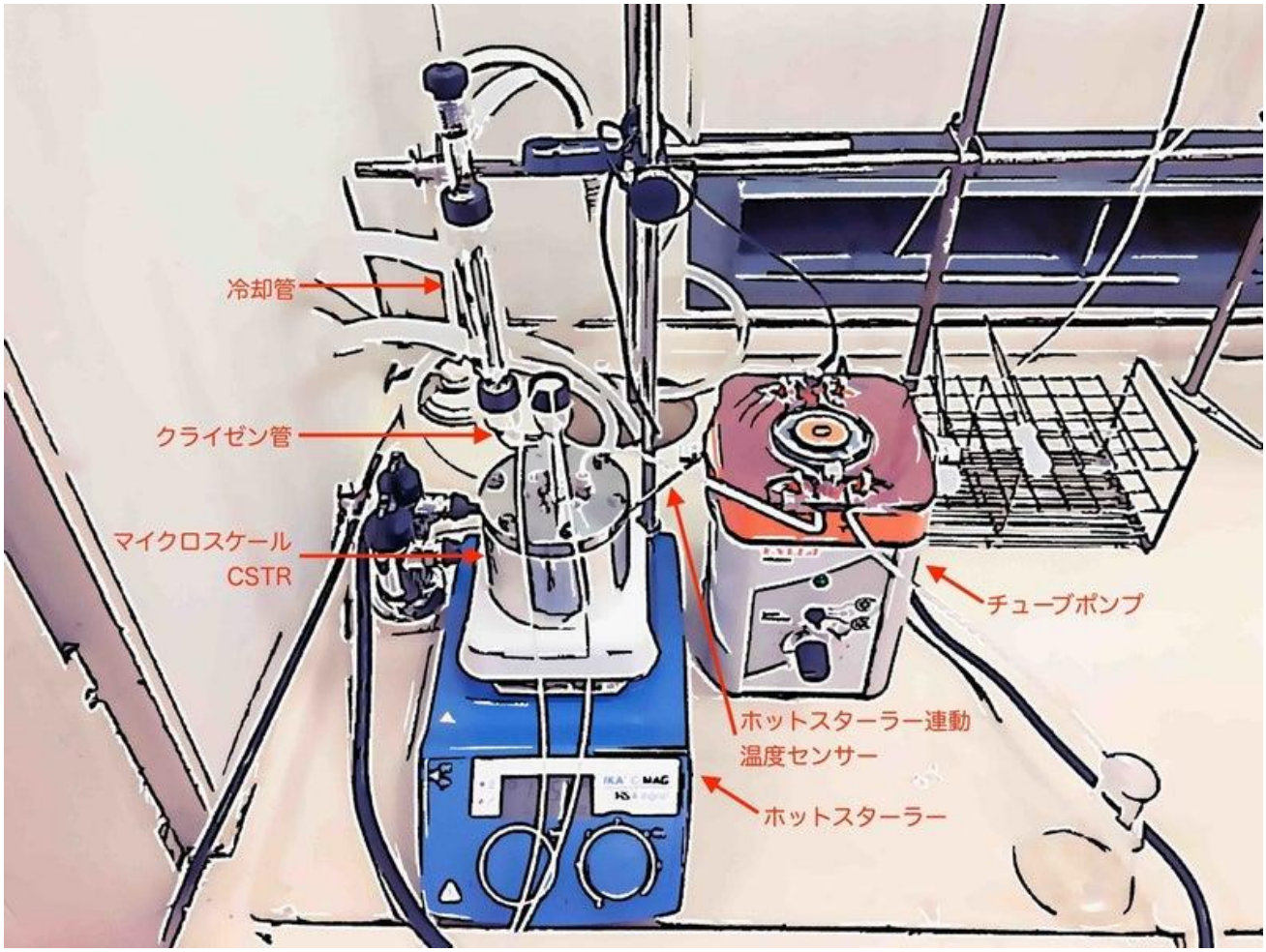
2. 器具等一式

2-1. 全体イメージ

まずは、CSTR（マイクロスケール CSTR）によるエステル化の全体イメージを見て下さい。

今回の例では、2 種類の溶液（A 液、B 液）を混合するので、マイクロスケール CSTR への注入用にシリンジポンプ 2 台、抜き出し用にチューブポンプ 1 台、それぞれ使用しました。





⇒ 補足説明あり

2-2. 器具　一般的な有機合成用実験器具が揃っていることを前提とします。

2-2-1. マイクロスケール CSTR(1 セット)

マックエンジニアリング製品　CSTR 本体材質:PTFE　撹拌羽根:第 1 槽から第 5 槽まで(計 5 個)

第 1 槽から第 5 槽までを反応槽、第 6 槽を受器として使用する。反応液が第 6 槽に入るやいなや、全てをチューブポンプで抜き出すイメージ(第 6 槽は空の状態を保つ)。後述の「液張り量」は、第 1 槽から第 5 槽にある液量となる。

《one point》

CSTR 本体の材質には 3 種類あるので、使用条件により選択する。

PTFE　いわゆるテフロン。熱伝導率は良くない(0.25)。急な発熱や吸熱への対応に難はあるが、断熱材(熱伝導率　0.1　未満が多い)とまでは行かないので定常状態では充分に

熱が伝わる。酸性からアルカリ性まで広範囲の条件で使用可。

SUS316L　化学装置用ステンレスの代表格。熱伝導率（15）。主に、中性からアルカリ性条件で使用。

トーカベイト TK11　化学装置用不浸透性黒鉛。黒鉛材にフェノール系樹脂を含浸処理した材質。熱伝導率が良く（128）、しかも、酸性からアルカリ性まで広範囲の条件に使用可。（安全使用温度：-70～170℃）

※TK11 情報については、「グラファイト化工・化学装置用不浸透性黒鉛カタログ」より抜粋したもの。一部、単位換算あり。

（注）熱伝導率　単位：W/mK

2-2-2. ホットスターラー（1 セット）

IKA：C-MAG HS 4 digital

《one point》

マイクロスケール CSTR と組み合わせるホットスターラーは（限定はしないものの）相性があるので、事前に撹拌羽根が回転することを確認すること。

推奨機種　東京理化器械：RCH-1000、IKA：C-MAG HS 4 digital

2-2-3. シリンジポンプ（2 セット）

ワイエムシイ：YSP-101

2-2-4. チューブポンプ（1 セット）

東京理化器械：MP-2000　　マック技報_20TR03 記載の DIY したもの。

2-2-5. 冷却管（1 本）

ACE GLASS：9567-23

2-2-6. クライゼン管（1 本）

ACE GLASS：9574-24

2-2-7. ディスポーザブルシリンジ（2 本）

アズワン品番：1-2387-04

2-2-8. 1/16 インチ PFA チューブ（1m × 2 本）

アズワン品番:2-9421-01

2-2-9. 1/8 インチ PFA チューブ(1m × 1 本)

フロンケミカル型番:NR7032-013

2-2-10. ルアーコネクター(2 個)

エムエス機器(IDEX 製品)型番:P-628

2-2-11. 1/16 インチチューブ用ナット&フェルール(2 個)

ナット エムエス機器(IDEX 製品)型番:P-201X フェルール エムエス機器(IDEX 製品)型番:P-200NX

2-2-12. 1/8 インチチューブ用ナット&フェルール(1 個)

ナット エムエス機器(IDEX 製品)型番:P-301X フェルール エムエス機器(IDEX 製品)型番:P-300NX

2-2-13. あると便利な備品

2-2-13-1. ディスポチップ

アズワン品番:2-9055-02

ディスポーザブルシリンジに試薬を吸入するのに使用。

2-2-13-2. SK11 差替式皮ポンチセット極小 6PC

藤原産業製　1/16 インチチューブ用であれば穴直径 1.5mm、1/8 インチチューブ用であれば穴直径 3.0mm のポンチを使って、クライゼン管のパッキンや CSTR 用パッキン（またはガスケット）に穴を開けるのに便利です。

穴直径 3.0mm のポンチは他社にも製品がありますが、穴直径 1.5mm のポンチは少ないです。

千枚通しの様な針状のものでパッキン（またはガスケット）に穴を開けると、穴の周囲に小さい割れが生じて、漏れが発生しやすくなります。

2-2-13-3. フランジレスナットタイトニングツール

エムエス機器（IDEX 製品）型番：P-399　ナットの増し締め用です。今後、継続して連続フロー合成を行うのであれば、必須かもしれません。

2-3. 試薬

2-3-1. ベンジルアルコール

CAS RN: 100-51-6　bp.205℃

2-3-2. 無水酢酸

CAS RN: 108-24-7　bp.140℃

2-3-3. テトラメチル-1,3-プロパンジアミン

CAS RN: 110-95-2　bp.145℃

2-3-4. MTHP（4-methyltetrahydropyran）

CAS RN: 4717-96-8　bp.105℃

2-3-5. ジフェニルエーテル

CAS RN: 101-84-8　bp.257℃　GC 測定による収率算出のための内標準として使用

【参考】酢酸ベンジル

CAS RN: 140-11-4　bp.212℃

3. 操作

3-1. 試薬調整

A 液、B 液ともに、100mL 調整しておき、必要量使用します。

3-1-1. A 液　100mL

ベンジルアルコール　100mmol

テトラメチル-1,3-プロパンジアミン　120mmol

ジフェニルエーテル　50mmol

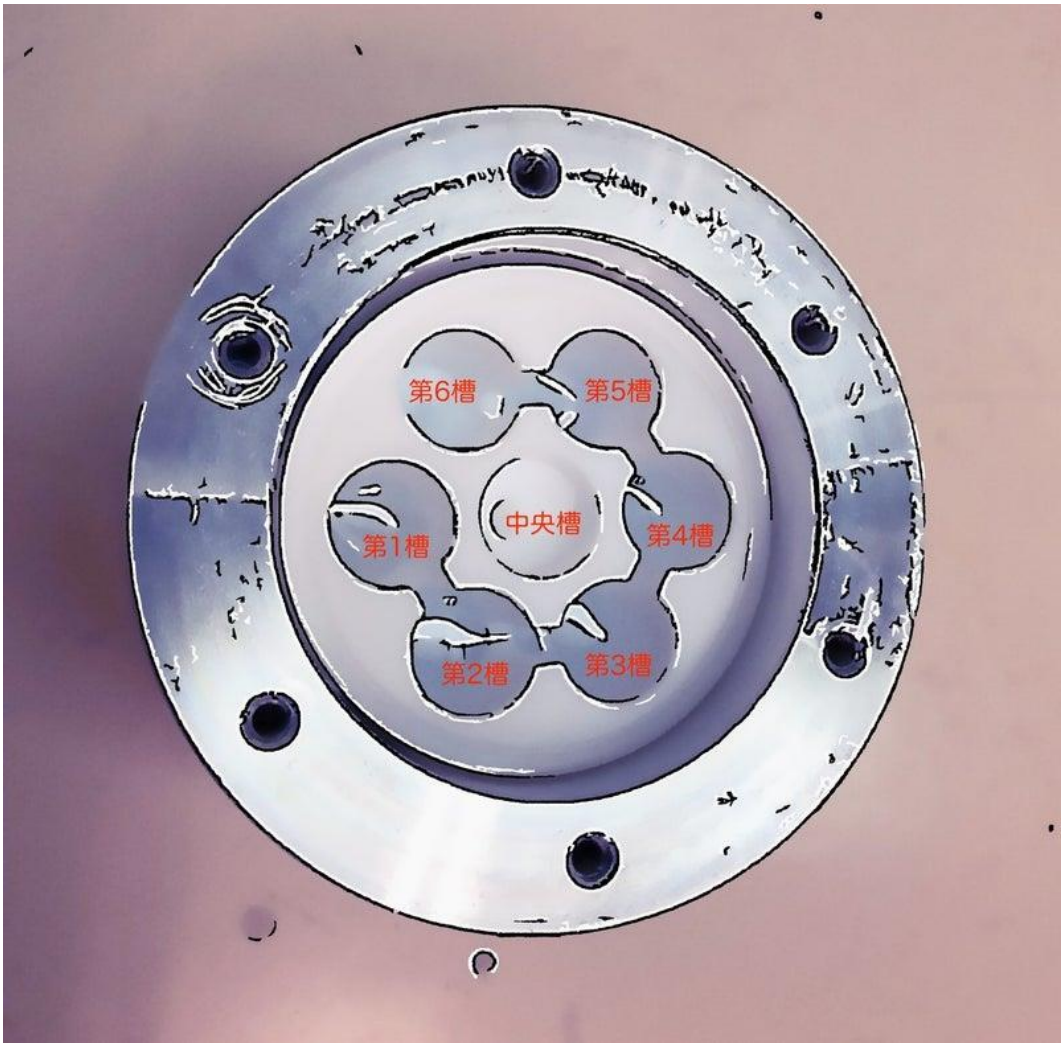
MTHP （メスフラスコを使い）必要量加え溶液全体を 100mL とする。

3-1-2. B 液　100mL

無水酢酸　110mmol

MTHP （メスフラスコを使い）必要量加え溶液全体を 100mL とする。

3-2. 非定常運転（その 1）⇒立ち上げ



3-2-1. 運転条件

3-2-1-1. 設定温度(内温):105° C　ホットスターラー設定温度:115℃

設定温度と実際の内温(液温)には必ず差があり、事前に実測する。

3-2-1-2. 圧力:常圧

3-2-1-3. 撹拌スピード:約 1000rpm

使用ホットスターラーの撹拌設定がアナログのため、おおよその数字。バッチ合成の結果を参考に決めるが、「厳密に同じ」でなくても良い。

3-2-1-4. マイクロスケール CSTR の外蓋を固定するネジ

ネジ(6 本)は、漏れが無い範囲で締め付ける(決して締め付け過ぎないように)。

3-2-2. 液張り量確認

3-2-2-1. 溶媒注入:MTHP(20mL)

ピペットにてマイクロスケール CSTR の中央槽から静かに注入する。

3-2-2-2. 撹拌開始

始め 300rpm 程度で 3 分間ほど撹拌し、次に反応時の撹拌スピード（ここでは 1200rpm）に変更し、5 分間撹拌する。

3-2-2-3. 反応液抜き出し

第 6 槽に入る反応液を全て抜き出すために、槽底まで 1/8 インチチューブを差し込み、チューブポンプを作動して反応液を抜き出し、その液量を測る。

《one point》

第 6 槽の底まで 1/8 インチチューブを差し込むと言っても、反応液が流れるように、少し槽底から浮かせると良い。固体を含む（スラリー状の）場合には、さらに浮かせる工夫も必要になる。その位置は 1/8 インチチューブ用ナット＆フェルールで固定するが、パッキンだけで固定できる場合も多い。

3-2-2-4. 液張り量の見積もり

抜き出し量がおおよそ 5mL だったので、液張り量を 15mL と決めた。液張り量とは、第 1 から第 5 槽に入っている液量（運転時）。

3-2-3. 立ち上げ操作

液張り量確認操作に引き続き、溶媒のみ CSTR に入った状態で、運転条件にて加熱・撹拌する。

3-3. 定常運転

3-3-1. 運転条件（反応条件）

3-3-1-1. 設定温度（内温）：105° C　ホットスターラー設定温度：115℃

3-3-1-2. 圧力：常圧

3-3-1-3. 撹拌スピード：約 1000rpm

3-3-1-4. 送液量（シリンジポンプ 2 台使用）

今回は 2 液を等量混合させたいので、同量（各 3.75mL/h）で、合計量（7.50mL/h）が液張り量（15mL）を目標滞留時間（2h）で置き換える（総入替する）設定とする。

A 液：3.75mL/h　B 液：3.75mL/h

3-3-2. 定常運転操作

3-3-2-1. 立ち上げ操作で運転条件どおりに安定したことを確認する。

3-3-2-2. A 液または B 液を吸入したシリンジを備えたシリンジポンプを作動させ、設定送液量にて 2 液を中央槽にそれぞれ注入する。

3-3-2-3. 注入と同時に抜き出し用チューブポンプを作動させる。動画のように気体と液体の間隔が短くなるように、抜き出しスピードを調整する。（シリンジポンプとのバランスをチューブポンプで調整し）「わずかな気体と大部分の液体」となれば、最も良い状態。

3-3-2-4. A 液と B 液をマイクロスケール CSTR に注入後 2 時間経過すれば、定常状態になる。定常状態到達以降に抜き出された反応液を正式な反応液とする。定常状態到達以前に抜き出された反応液は、別途、評価する。

3-4. 非定常運転（その 2）⇒反応停止

3-4-1. 運転条件

3-4-1-1. 設定温度：ホットスターラー加熱停止

3-4-1-2. 圧力：常圧

3-4-1-3. 撹拌スピード：約 1000rpm

3-4-1-4. 送液量（シリンジポンプ 1 台使用）

溶媒のみでマイクロスケール CSTR 中の反応液（15mL）を 30 分間で置き換える（追い出す）設定とする。

MTHP：30mL/h

3-4-2. 反応停止操作

3-4-2-1. シリンジポンプ（2 台）の作動を停止して 2 液注入を止めるとともに、ホットスターラーの加熱を停止する（撹拌は継続）。

3-4-2-2. 停止したシリンジポンプのうち 1 台に、MTHP を吸入したシリンジをセットした上でポンプを作動させ、設定送液量にて中央槽に注入し反応液を追い出す。一方、チューブポンプはそのまま作動させる。気体と液体の間隔は気にせず、どんどん反応液を抜き

出す。

3-4-2-3. MTHP 注入後 30 分以上経過すれば、反応液は大部分抜き出されるのでシリンジポンプの動作を停止する。さらに、抜き出し液が無くなれば、チューブポンプの動作を停止する。これで、連続フロー合成操作は終了（反応停止）となる。

3-4-2-4. マイクロスケール CSTR を含むシステム全体が室温になるのを待って、分解・洗浄する。

3-5. GC-FID 測定

GC-FID 測定データをもとに、内標準法により収率を算出する。

内標準：ジフェニルエーテル

4.結果と考察

4-1. 収率について

基本的に、連続フロー合成の収率はバッチ合成と比べ遜色ありません。

バイアル（3mL）を使ったバッチ合成例：95%

マイクロスケール CSTR を使った連続フロー合成例：94%

4-2. 運転（反応）条件について

基本的に、連続フロー合成の条件をバッチ合成と同等にすれば、良い結果が得られます。もちろん、必要に応じて微調整する場合もあります。

バッチ合成における「反応時間」については、連続フロー合成における「滞留時間」と読み替えて下さい。

4-3. バッチ合成から連続フロー合成へ移行するにあたり、工夫が必要な点

4-3-1. 適切なポンプの選択

シリンジポンプ、チューブポンプ、プランジャーポンプ、等。反応条件に相応しいポンプを選択することが、非常に重要です。そのためには、ポンプの形式やメーカーに関し幅広く情報を集めることを「研究者（開発者）の嗜み」と考えましょう。

4-3-2. 還流条件の見直し

高沸点反応基質への変更、モル比変更、高圧条件への変更、等。ラボスケールでの連続フロー合成（特に CSTR）については実施例が少ないので、実験を通じて最適化するほかありません。

4-3-3. 固体（粘稠液体を含む）の移送方法の検討

固体触媒（例：Pd/C）を使う反応や高分子合成においても、ラボスケールでの連続フロー合成の実施例があります。ただし、PFR であれ CSTR であれ、スムーズに流す（フロー化する）工夫、それも、他の諸条件（例：収率、滞留時間、コスト）ともバランスさせた工夫が必要です。

5. 備考

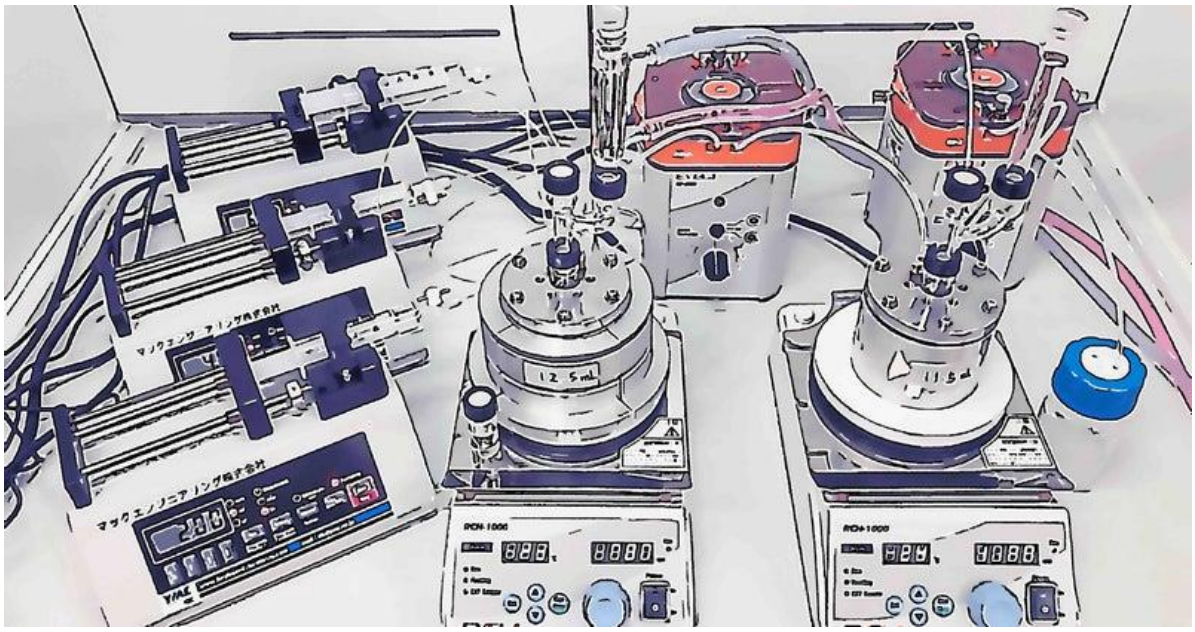
今回紹介した実施例（実験操作）は、あくまでも酢酸ベンジル合成での一例であり、この操作法以外に、新たな操作法が数多く開発されていくことを願っています。それによって、研究者（開発者）一人一人の安心安全に繋がるとともに、連続フロー合成による幅広い化合物の創造に貢献したいと考えています。

今回は、次の引用文を掲げ、絞めとします。

8･3 連続生産の実現化に向けて

連続化に用いられる反応装置は、管型反応器を用いたプラグフロー反応器（plug flow reactor: PFR）とバッチ反応器をつなげた連続槽型反応器（continuous stirred tank reactor: CSTR）の 2 種に大別できる。この 2 種の反応器があれば、ほぼすべてのバッチ反応を連続化できるといってよい。（中略）連続生産における最大の障害となる閉塞という視点で反応を大別すると、均一反応には PFR が適しており、反応中に固形物が生成する、あるいは反応開始時から固体を含む系（スラリー系）には CSTR が適している。（後略）

「有機合成のためのフロー化学」東京化学同人 ISBN: 9784807909926 211 ページより抜粋



マック技報_20TR05

https://note.com/1960nobuyuki/n/n9e2ed48c5b59

マックエンジニアリング株式会社・技報担当 2020 年 5 月 16 日 16:39

今回は、Flow Chemistry（以下 FC）に関連する有用なサイトの紹介です。たくさんありますが、食傷気味になることを恐れていますので、厳選した上、2 回に分けて紹介します。

その 1:**「論文誌、コンソーシアム等、公的機関」編**

その 2:**「企業」編**

何事も「百聞は一見に如かず」で、筆者の説明とは比較にならないくらい驚きがあるのではないかと思います。

では、**「論文誌、コンソーシアム等、公的機関」編**を始めます。

目次

1. 1. 論文誌サイト（3）
2. 2. コンソーシアム等サイト（5）
3. 3. 公的研究機関サイト（3）

1. 論文誌サイト（3）

1-1. Organic Process Research & Development

これは米国化学会の論文誌のひとつで「journal scope」にも「flow chemistry」の文言がはっきりと盛り込まれています。そのせいか、かなりたくさんの FC 関連の論文が常に掲載されているサイトです。「ASAP Articles」や「Just Accepted Manuscripts」も含め、筆者は毎日のようにチェックしています。

1-2. Reaction Chemistry & Engineering

これは英国王立化学会の論文誌のひとつで「scope」には「New synthesis technologies (including electrochemistry, photochemistry, mechanochemistry, continuous processes, and reactor design)」と記載されており、こちらもたくさんの FC 関連の論文が常に掲載されています。「Recent Articles（Include Accepted Manuscripts）」も含め、こちらも、毎日のようにチェックしています。

1-3. Organic Syntheses

説明するまでもありませんが、この中にも FC 関連の論文がいくつか掲載されていることだけお知らせします。

例：Photochemical Benzannulation of N-Phosphoryl Ynamides and α-Diazo Ketones in Continuous Flow

2. コンソーシアム等サイト（5）

2-1. フロー精密合成コンソーシアム（FlowST）

法人会員数は 102 社。

「設立の目的と事業概要」より抜粋

本コンソーシアムは東京大学や産総研等公的研究機関で開発されたフロー精密合成にかかわる技術を、いち早く実生産に結びつけるため、産学官の連携の場を提供、共同研究を推進し、日本の「ものづくり」の新たな力へと発展させることを目的としています。

2-2. 近畿化学協会 合成部会 フロー・マイクロ合成研究会（GRAMS）

法人会員数は 75 社。

「研究会の趣旨」より抜粋

フロー・マイクロ合成研究会では、フラスコやバッチ型反応器にかわる新しい反応器としてフロー・マイクロリアクターを用いた合成・製造に着目し、この分野の最新の情報を収集するとともに、産学の意見交換や共同研究の可能性を探る場として活動を行っています。

2-3. 岡山マイクロリアクターネット

法人会員数は記載無し。なお、幹事メンバーには、当社会長・小谷功も名を連ねています。

「本会について」より抜粋

マイクロ化学反応プロセス及びマイクロリアクターの設計・製造技術に関連する研究者や企業、研究機関、団体等のニーズに応える窓口として必要な連携を構築するとともに、マイクロリアクターを活用した高効率な物質生産プロセスの研究開発や技術の普及活動を推進することにより、マイクロリアクターの実用化・事業化・市場化を促進し、併せて岡山県をその保有する精密生産技術のポテンシャルをもって、マイクロリアクターの設計・製造拠点とすることを図っています。

2-4. 化学工学会

化学工学会では、反応工学部会・マイクロ化学プロセス分科会、関西支部などが、FC関連の講演会を定期的に開催しています。講演会例：マイクロプロセス最前線シリーズ（関西支部主催）

2-5. 京都大学マイクロ化学生産研究コンソーシアム（MCPSC-KU）

「トップページ」より抜粋

マイクロリアクターを利用した次世代化学プラント・製造法の実用化・事業化・市場化を促進するため，マイクロリアクターを軸にした研究開発及び技術の普及活動を産学連携で推進しています。

3. 公的研究機関サイト(3)

3-1. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)

3-1-1. PMDA とは

「PMDA とは」より抜粋

独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA;Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)は、平成 13 年に閣議決定された特殊法人等整理合理化計画を受けて、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構及び財団法人医療機器センターの一部の業務を統合し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づいて平成 16 年 4 月 1 日に設立され、業務を開始しました。

PMDA は、医薬品の副作用や生物由来製品を介した感染等による健康被害に対して、迅速な救済を図り(健康被害救済)、医薬品や医療機器などの品質、有効性および安全性について、治験前から承認までを一貫した体制で指導・審査し(承認審査)、市販後における安全性に関する情報の収集、分析、提供を行う(安全対策)ことを通じて、国民保健の向上に貢献することを目的としています。

3-1-2. 革新的製造技術 WG

日本において、医薬品の連続生産を主導してる WG です。FC をラボだけの取り組みに終わらせず、実際に医薬品の生産へ展開する強い味方です。

「活動内容」より抜粋

QbD(Quality by Design＊)に基づく医薬品の開発・製造・管理が浸透しつつある今、新たな製造技術の導入も活発化しております。革新的な医薬品製造技術に対する審査・GMP 調査に関する検討を行い、適切な品質を確保しつつ、革新的製造技術の導入を促進していきます。

直近の活動としては、主に連続生産について検討を行う予定です。

(中略:**とても参考になる発表実績 PDF 多数有り**)

＊Quality by Design とは、事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点をおいた、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法。(ICH-Q8(R2)製剤開発に関するガイドラインに示された定義)

3-1-3. 医薬品規制調和国際会議（ICH）

「ICH とは」より抜粋

ICH とは、International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）の略称です。

ICH は、医薬品規制当局と製薬業界の代表者が協働して、医薬品規制に関するガイドラインを科学的・技術的な観点から作成する国際会議で、他に類がない場となっています。ICH は、1990 年の創設以来、グローバル化する医薬品開発・規制・流通等に対応するべく、着実に進化を遂げてきました。ICH の使命は、限られた資源を有効に活用しつつ安全性・有効性及び品質の高い医薬品が確実に開発され上市されるよう、より広範な規制調和を世界的に目指すことです。

3-2. 国立研究開発法人産業技術総合研究所

3-2-1. 産総研とは

「産総研について」より抜粋

国立研究開発法人産業技術総合研究所は、我が国最大級の公的研究機関として日本の産業や社会に役立つ技術の創出とその実用化や、革新的な技術シーズを事業化に繋げるための「橋渡し」機能に注力しています。そのための体制として産総研のコア技術を束ね、その総合力を発揮する「5 領域 2 総合センター」があり、全国 11 か所の研究拠点で約 2,300 名の研究者がイノベーションを巡る環境の変化やそれらを踏まえて策定された国家戦略等に基づき、ナショナルイノベーションシステムの中核的、先駆的な立場で研究開発を行っています。

3-2-2. 材料・化学領域 触媒化学融合研究センター

「触媒化学融合研究センター・詳細情報」より抜粋

触媒化学融合研究センターは、「砂、植物、空気から化学品をつくる実用触媒を開発する」をキャッチフレーズに、化学品製造技術の要である革新的触媒を開発し、基礎化学品並びに機能性化学品の製造プロセスを革新することで、持続可能な開発目標（SDGs）の達成とわが国の化学産業の国際競争力の維持・強化に貢献します。

3-2-3. 材料・化学領域　化学プロセス研究部門

「化学プロセス研究部門・詳細情報」より抜粋

化学プロセス研究部門は、産業界が必要とする高効率・省エネな新しい化学プロセスを提案するために、原料多様化や生産効率の向上に向けた反応プロセス技術の開発、分離プロセスの省エネルギー化や難分離物質の分離に向けた分離プロセス技術の開発、材料の開発効率・生産効率の向上に向けた材料プロセス技術の開発、様々な要素技術や LCA を考慮したシステム設計・評価技術の開発を行います。

《one-point》

モジュール型製造装置を連結したコンビニサイズの連続生産設備「iFactory」の開発事業を加速 ~医薬品原体の生産量を柔軟に変更できるオンデマンド生産の実現に貢献~

3-3. Fraunhofer IMM

3-3-1. Fraunhofer IMM とは

Fraunhofer IMM＝Fraunhofer Institute for Microengineering and Microsystems

フラウンホーファー研究機構を構成する研究所のひとつである「マイクロエンジニアリング・マイクロシステム研究所」。1990 年代から FC の一大中心地であり続けています。なお、日本の FC は「IMM 所長（当時）W.Ehrfeld 氏の講演（※）に対する衝撃から始まった」と言っても過言ではありません。筆者もその講演会に参加しており、Ehrfeld 氏の講演内容に度肝を抜かれた一人ですので。

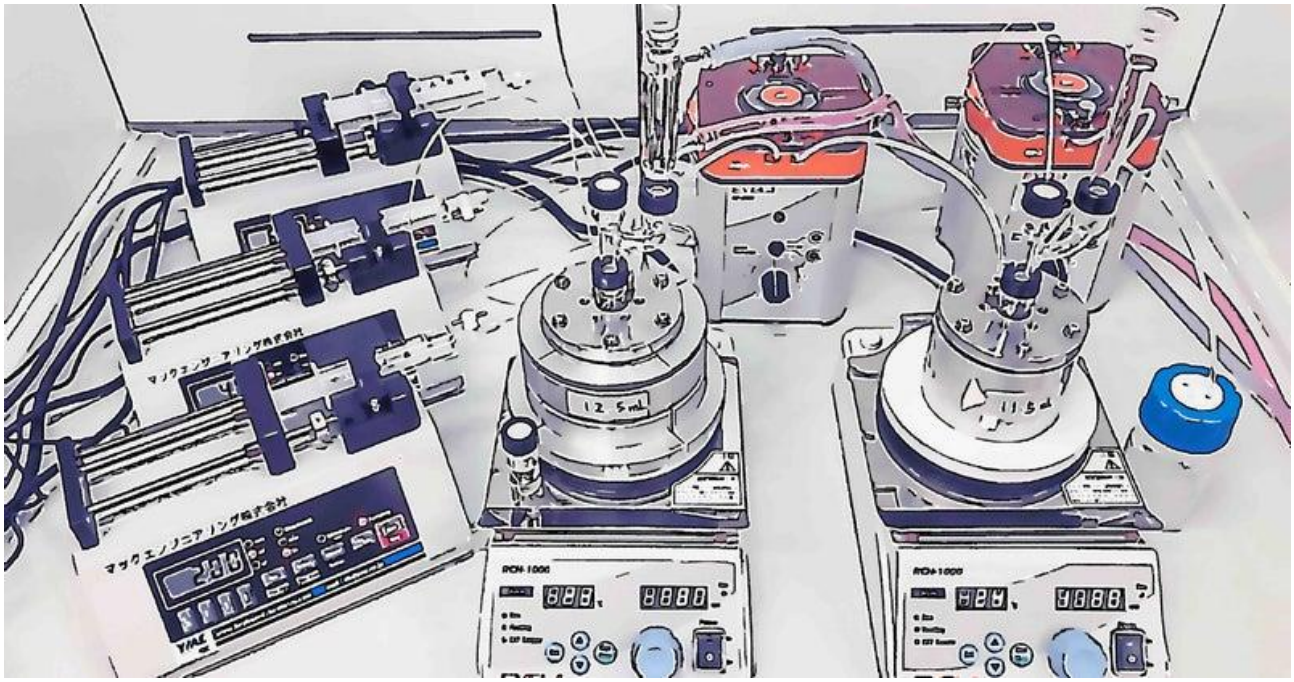
（※）1998 年開催の近畿化学協会合成部会ロボット合成研究会（現在のフロー・マイクロ合成研究会）主催の公開講演会における講演「Microreaction Technology – A Novel Approach to Chemistry」

3-3-2. フラウンホーファー日本代表部

「フラウンホーファー日本代表部・トップページ」より抜粋

フラウンホーファー研究機構はヨーロッパ最大の応用研究機関であり、ドイツ国内に点在する 74 の研究所および研究ユニットでは「社会に役立つ実用化のための研究」をテーマに、あらゆる科学技術分野において応用研究を行っています。 フラウンホーファー日本代表部はフラウンホーファー研究機構の日本における窓口として、日系企業の皆様のニーズに応えるべく多彩なサービスを提供しています。

次回は**「企業」編**です。今回はこれまで。



マック技報_20TR06

https://note.com/1960nobuyuki/n/na56ffe26b361

マックエンジニアリング株式会社・技報担当　2020 年 6 月 3 日　15:21

今回は、前回に引き続き Flow Chemistry（以下 **FC**）に関連する有用なサイトの紹介（その 2）の「企業」編です。**FC** 関連企業は、考えている以上に（国内外に）多くありますので、全部はとても紹介しきれません。悪しからずご了承下さい。

目次

1. 1. FC 関連企業
2. 2. マイクロスケール有機合成実験キットを販売している企業（厳選 3 社）

1. FC 関連企業

1-1. フロー精密合成コンソーシアム（FlowST）法人会員

公式ウェブサイトの「コンソーシアムの体制」の欄には、法人会員として（この文章を書い

ている時点で）102 社、掲載されています。その法人会員の会社公式サイトをご覧下さい。

1-2. フロー・マイクロ合成研究会（GRAMS）法人会員

公式ウェブサイトの「法人会員」の欄には、（この文章を書いている時点で）75 社、掲載されています。（リンクもありますので）その法人会員の会社公式サイトをご覧下さい。

2. マイクロスケール有機合成実験キットを販売している企業（厳選 3 社）

フロー合成を検討するに当たり、まずは少量の試薬によるバッチ合成を行う機会も多いと思います。その際には、マイクロスケールでの合成を検討してみては如何でしょう。

6-1. Ace Glass

スペード印で有名なガラス器具メーカーで、そのマイクロスケール実験器具は多くのマイクロスケール実験書にも記載されています。

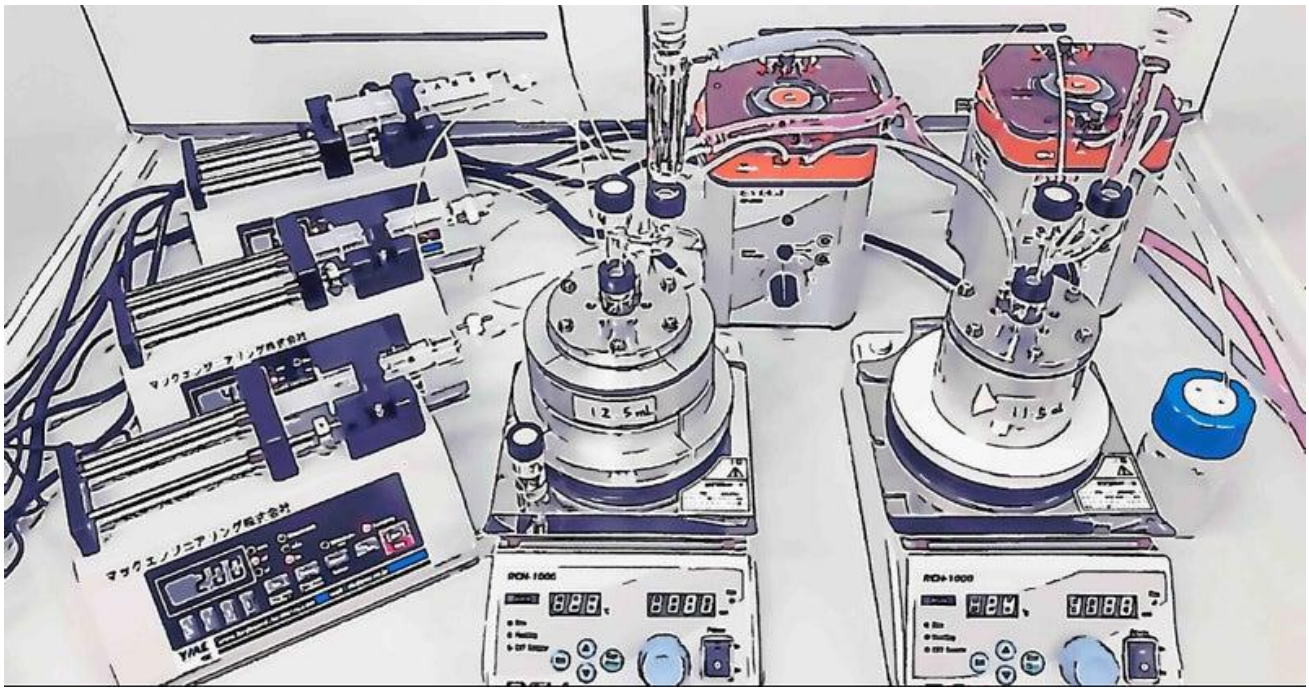
6-2. DWK Life Sciences（Kimble）

もともと、マイクロスケール実験器具を扱っていた Kimble が Duran や Wheaton 両ブランドと統合されたようです。

6-3. Sigma-Aldrich

有名な試薬メーカーですが、Aldrich ブランドだけでなく、Kimble/Kontes、Ace 両ブランドのマイクロスケール実験器具も扱っているようです。

今回はこれまで。



マック技報_21TR07

https://note.com/1960nobuyuki/n/nec44e1933d9c

マックエンジニアリング株式会社・技報担当　2021 年 2 月 12 日　17:28

　久し振りの技報アップです。コロナ禍の中、しぶとく、装置改良や実験に取り組んでおりますが、なかなか公開できませんでした。今回、速報ベースではありますが、興味深いデータが得られましたので報告させて頂きます。

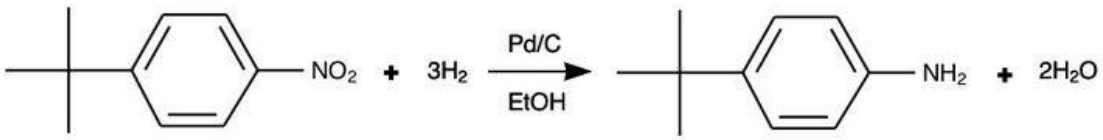
　今回のテーマは、「**CSTR による連続接触水素化**」です。当社のマイクロスケール CSTR の活用範囲を広げるべく、試作品を組み合わせるなどの工夫を凝らして実現しました。

　既報（マック技報_20TR04 の 4-3-3）で「固体の移送方法の検討が必要」と報告しましたが、今回の実験で解答のひとつが得られたと考えています。ただし、詳細な検討がまだまだ不足していますので、事実のみ淡々とお知らせします。

目次

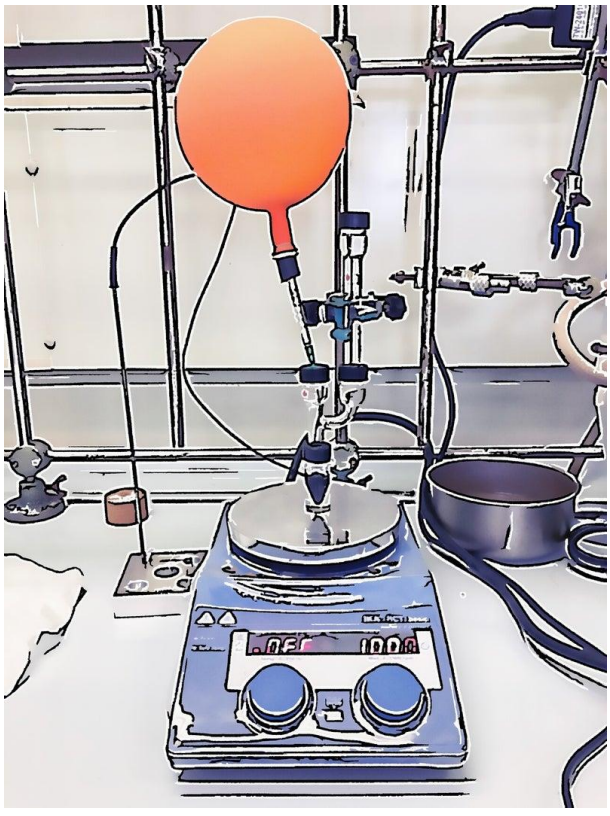
1. 1. 反応
2. 2. 器具等一式
3. 3. 操作
4. 4. 結果
5. 5. 備考

1. 反応



実施した反応は、上記の芳香族ニトロ化合物の接触水素化（還元）です。大学・学部生の練習実験レベルですので、イメージしやすいと思います。

練習実験がてらに、他のニトロベンゼン誘導体を出発物質として、同様の接触水素化をバッチ式にて行ったところ、室温、反応時間 1 時間で、ほぼ定量的に反応が進行しました（上記写真）。なお、水素の供給は風船からの微加圧で行いました。



2. 器具等一式

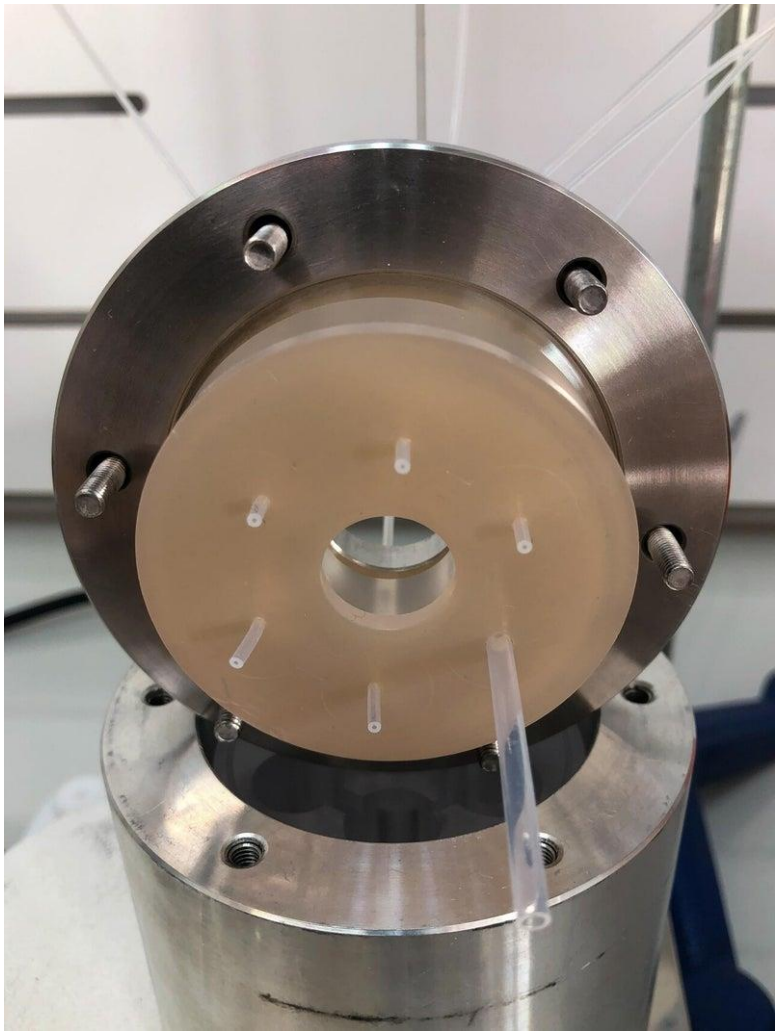
2-1. 全体イメージ

※水素ガス使用のため、必ずドラフト内で実験する必要あり。

反応装置は上の写真のとおりです。CSTR（マイクロスケール CSTR）以外の主な器具としては、スターラー、シリンジポンプ、チューブポンプといったマック技報では「お馴染みのもの」ばかりですが、これらに、水素ガスを吹き込むための工夫を加えました。

この装置は閉じた状態になっています。チューブポンプが反応液受器から気体（反応中は水素）を吸い込み、6 方ジョイントを経由して CSTR 内へ送ります。水素は、反応液受器に繋がる（重しを乗せた）テドラーバッグから供給されます。なお、水素の供給圧は、

（CSTR が常圧用のため）前述のバッチ式の練習実験に使われた「水素風船による微加圧」と同程度です。

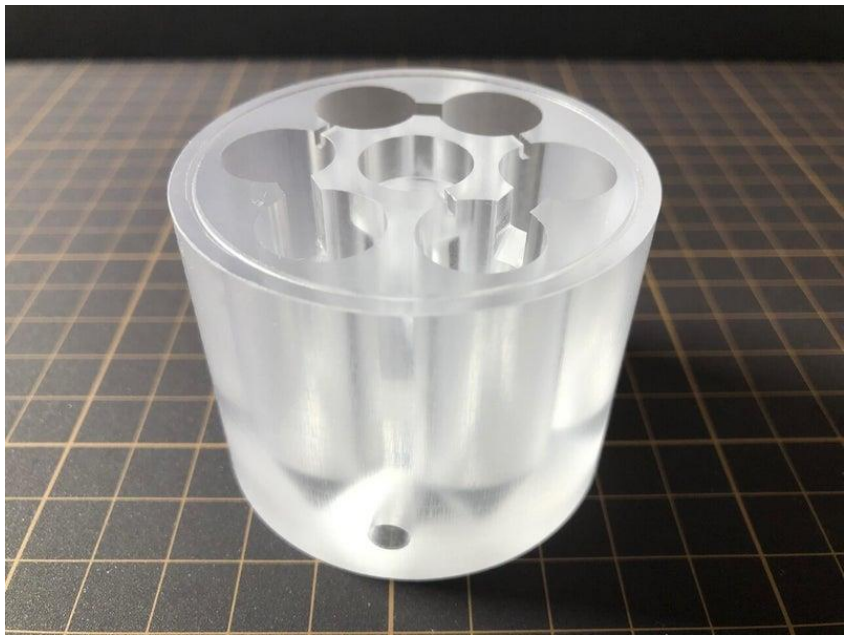


上の写真のとおり、6 方ジョイントに接続した外形 1/16 インチ PFA チューブは、CSTR の 5 箇所（第 1 から第 5 の槽の真上）へ繋がっています。ただし、撹拌子の回転を妨げないように反応液には浸かっていません。つまり、バブリング無しです。

2-2. 器具

2-2-1. マイクロスケール CSTR（1 セット）

・マックエンジニアリング製　※CSTR 本体のみ試作品です。
ガラスジョイント：TS15/25　撹拌羽根：第 1 槽から第 5 槽まで（計 5 個）　CSTR 本体（試作品）材質：ポリカーボネート　槽間流路：（スリットと斜め穴を交互に配置した）ハイブリッド型



2-2-2. ホットスターラー（1 セット）

・東京理化器械・型式：RCH-1000

2-2-3. シリンジポンプ（2 セット）

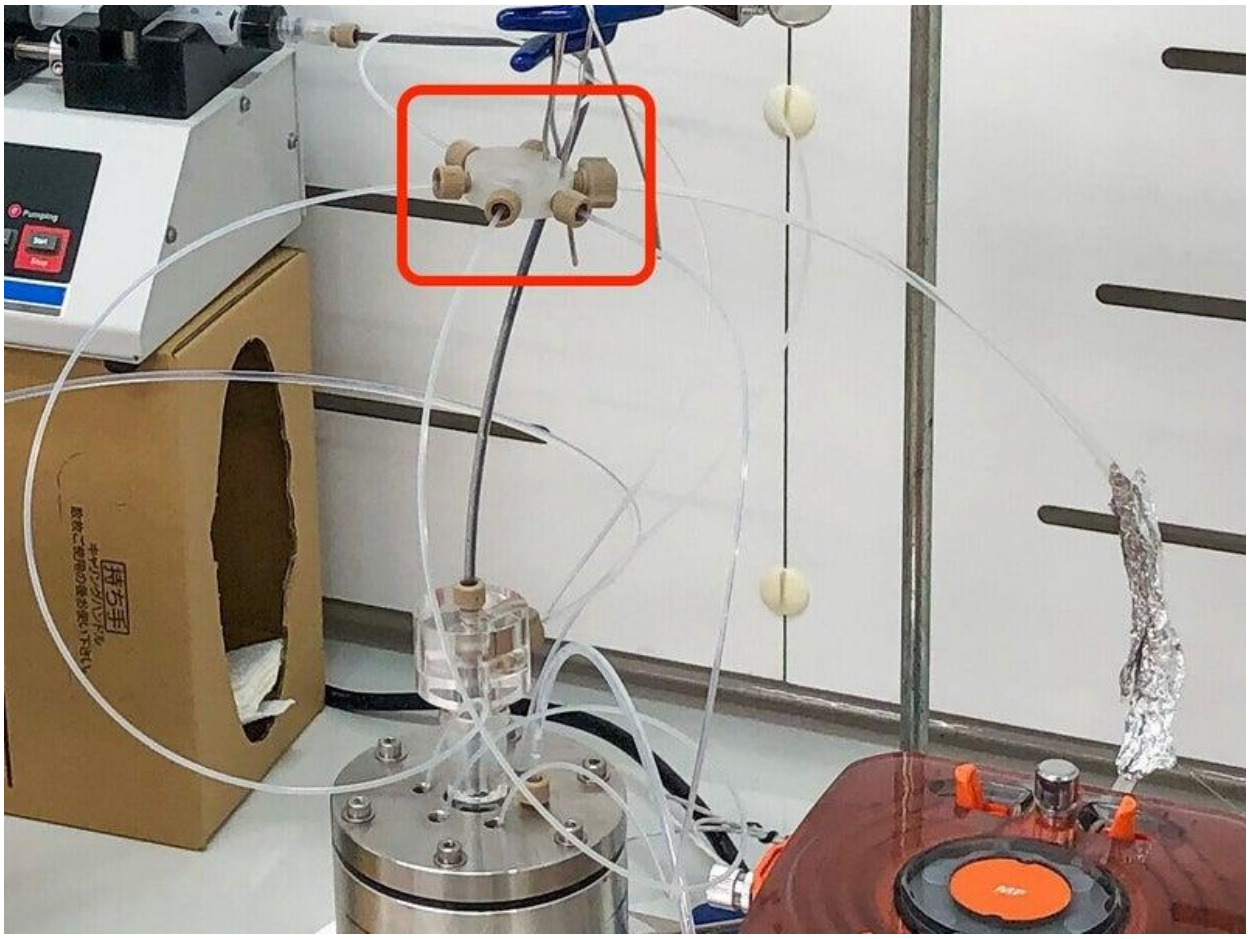
・ワイエムシイ・型式：YSP-101

2-2-4. チューブポンプ（1 セット）

・東京理化器械・型式：MP-4000

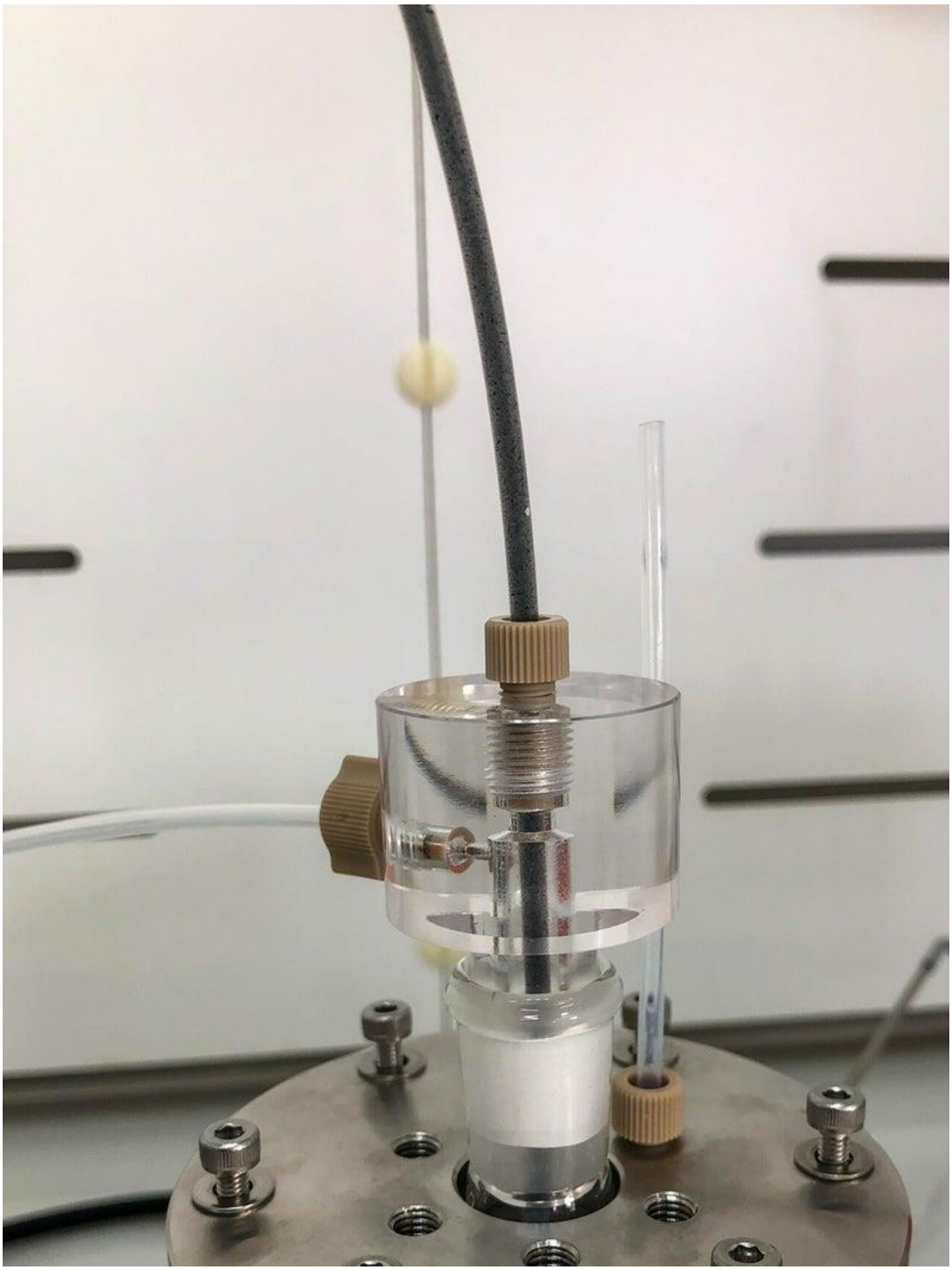
2-2-5. 6 方ジョイント（1 個）

・東京理化器械・型式：JYF-620



2-2-6. オリジナル・ジョイント(1 個) ※試作品です。

・マックエンジニアリング製　材質:ポリカーボネート　1/4-28UNF メネジ 2 箇所と TS15/25 摺合せ(オス)1 箇所あり



2-2-7. 反応液受器一式

・広口メジュームびん（100mL） アズワン品番：61-9717-12

・GL45 PP 穴あきスクリューキャップ　アイシス・コード番号：BL99945

・GL45 スクリューキャップ用 PTFE 張りシリコンガスケット　アイシス・コード番号：BL97345

2-2-8. その他の主な部品

・テドラーバッグ（1L） アズワン品番：1-2709-01

・ルアー接続 3 方バルブ　フロンケミカル型番：NR1130-001

・シリコンチューブ　外形 5mm、内径 3mm　アズワン品番：9-869-06

・シリコンチューブ用アース（DIY） 静電気対策　ステンレス製針金の一方をチューブに巻き、他方をドラフトのアースへ接続したもの

・外形 1/16 インチ PFA チューブ　内径 0.5mm　アズワン品番：2-9421-01

・外形 1/8 インチ PFA チューブ　内径 2.17mm　フロンケミカル型番：NR7032-013

・ナット＆フェルール（外形 1/16 インチチューブ用）推奨品　エムエス機器（IDEX 製品）型番：LT-115X＆P-260X

・ナット＆フェルール（外形 1/8 インチチューブ用）推奨品　エムエス機器（IDEX 製品）型番：LT-215X＆P-360X

・フランジレスナットタイトニングツール　推奨品　エムエス機器（IDEX 製品）型番：P-399

2-3. 試薬

2-3-1. 1-tert-ブチル-4-ニトロベンゼン（以下、BNB と略す）

CAS RN: 3282-56-2　bp.267℃

2-3-2. 水素

CAS RN: 12385-13-6　bp.-253℃

2-3-3. パラジウム-活性炭素（Pd 10%）（以下、Pd/C と略す）

CAS RN: 7440-05-3（Pd）　※富士フイルム和光純薬/和光一級

2-3-4. グリセロール（グリセリン）

CAS RN: bp.290℃　mp.18-20℃

2-3-5. エタノール（以下、EtOH と略す）

CAS RN: bp.78℃　mp.-130℃

2-3-6. ジフェニルエーテル（以下、DPE と略す）

CAS RN: 140-11-4　bp.257℃　mp.25-27℃

※GC 測定による収率算出のための内部標準物質として使用

【参考：目的物】4-tert-ブチルアニリン（以下、BAN と略す）

CAS RN: 769-92-6　bp.230℃　mp.15℃

3. 操作

3-1. 試薬調整　A 液として BNB および DPE の EtOH 溶液を、B 液として Pd/C および EtOH のグリセロール溶液を調整した。

3-1-1. A 液

BNB　1mmol

DPE　0.4mmol

EtOH　25.2mL

3-1-2. B 液

Pd/C　10mg

EtOH　0.5g

グリセロール　5g

3-2. 非定常運転（立ち上げ）

3-2-1. 運転条件

・設定温度（内温）：室温

・圧力：常圧に限りなく近い微加圧

・撹拌回転数：1000rpm

3-2-2. 液張り量確認

・実測値：14mL

確認方法は、マック技報_20TR04 に記載された方法に限定されない。例えば、蓋をいつでも開けられる（固定しない）状態で、CSTR 本体に撹拌子 5 個をセットし、**EtOH**15mL 程度を注入後、1000rpm で数秒撹拌すると、**EtOH** が第 1 槽から第 6 槽に分配される。この状態で第 6 槽に溜まった **EtOH** 量を測定し、注入量と差し引きすれば、液張り量が算出できる。

3-2-3. 立ち上げ操作

マイクロスケール CSTR に **EtOH**14mL を注入した後、チューブポンプを動かしながら反応装置内を窒素置換し、続いて水素置換した。次に、テドラーバッグに水素を入れ、重し（300g 程度）を乗せ

て微加圧した。その後、運転条件に従い反応装置を運転開始した。

3-3. 定常運転

3-3-1. 運転条件（反応条件）

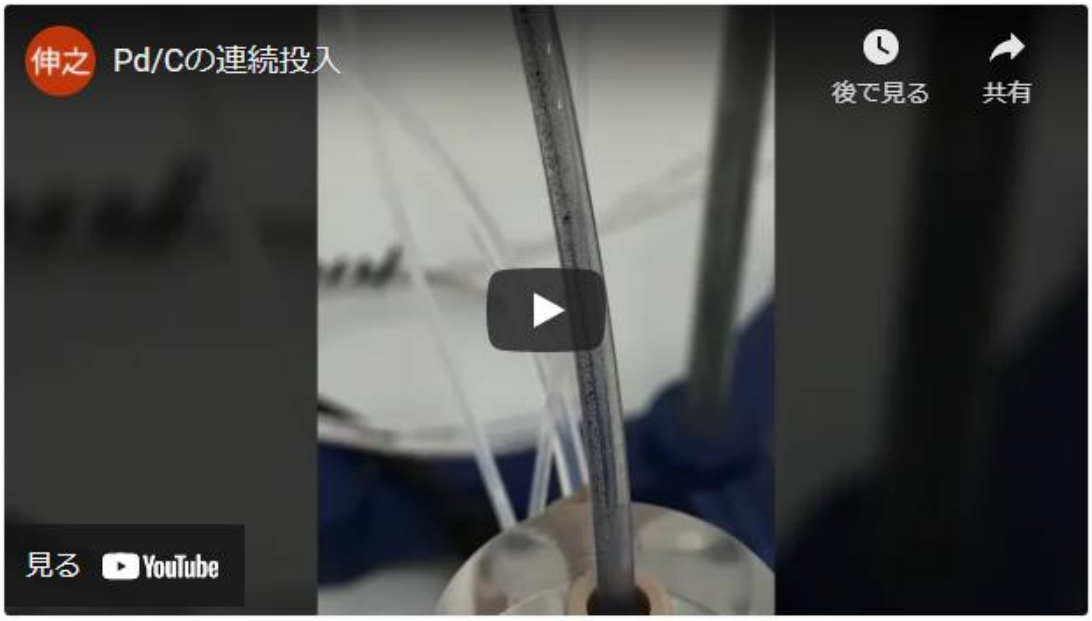
・設定温度（内温）：室温

・圧力：常圧に限りなく近い微加圧

・撹拌回転数：1000rpm

・送液量　※目標滞留時間：1h

A 液：12.6mL/h　B 液：1.4mL/h



・流量：5mL/min.

チューブポンプが反応液受器から CSTR 内へ送る気体の流量（6 方ジョイントに接続した PFA チューブ 5 本によって送られる気体の合計）

3-4. 非定常運転（反応停止操作） 反応を停止するために、まず、反応液をチューブや CSTR 本体から追い出し、その後、反応装置全体を停止した。

3-4-1. 運転条件（追い出し条件 ≒ 反応条件）

・設定温度（内温）：室温

・圧力：常圧に限りなく近い微加圧

・撹拌回転数：1000rpm

・送液量

A 液用ポンプからの EtOH：12.6mL/h　B 液用ポンプからの EtOH：1.4mL/h

3-4-2. 反応停止操作

A 液および B 液を送るシリンジポンプに、それぞれ EtOH を 20mL 程度注入したシリンジをセットし、定常状態と同じ送液量で EtOH を 1 時間以上送液して、A 液、B 液、ならびに、反応液をチューブや CSTR 本体から追い出した。

反応装置全体を停止させた後、水素ガスに注意を払いながら開放した。

3-5. GC-FID 測定

測定データをもとに、内部標準法により収率を算出した。

内部標準物質：DPE（ジフェニルエーテル）

4. 結果

4-1. 収率について

・収率：96%

・GC-FID 測定（内部標準法）

4-2. 運転（反応）条件について

今回の条件では、反応液中の目的物濃度を 1wt%程度に設定しました。この濃度を上げると、収率が低下する傾向が見られました。恐らく、微加圧では反応に必要な量の水素が EtOH ないし Pd/C へ（タイムリーには）供給されていない（反応速度に追いついていない）のではないかと考えています。

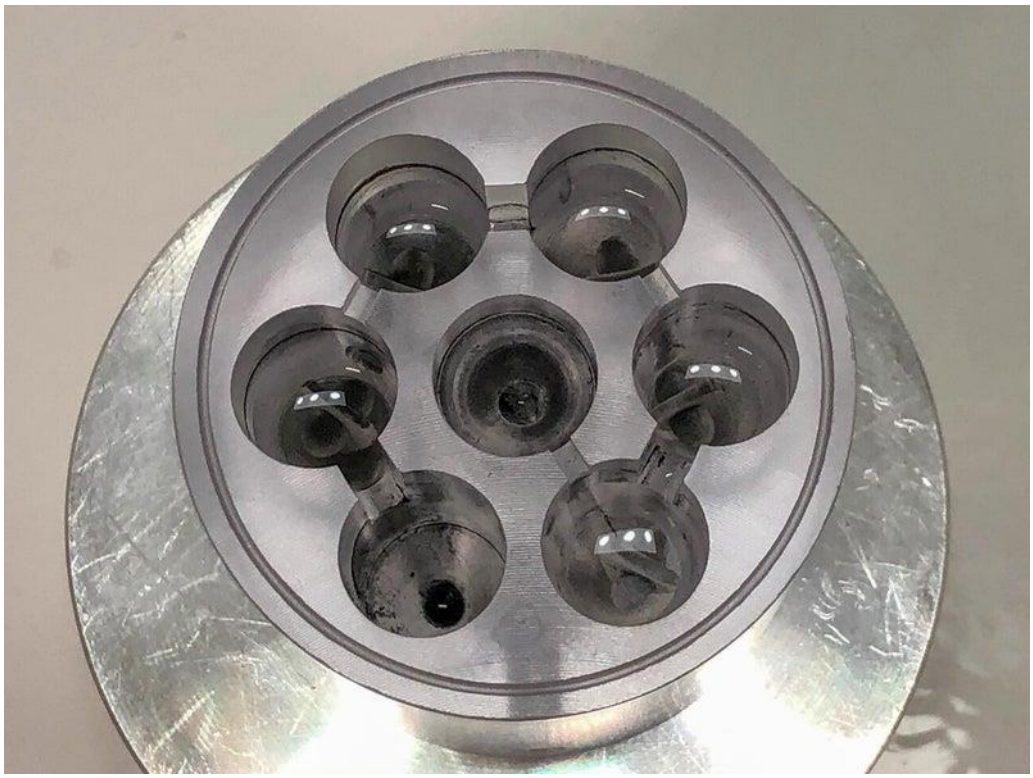
4-3. バッチ合成から連続フロー合成へ移行するにあたり、工夫が必要な点

4-3-1. 固体触媒（Pd/C）の連続投入

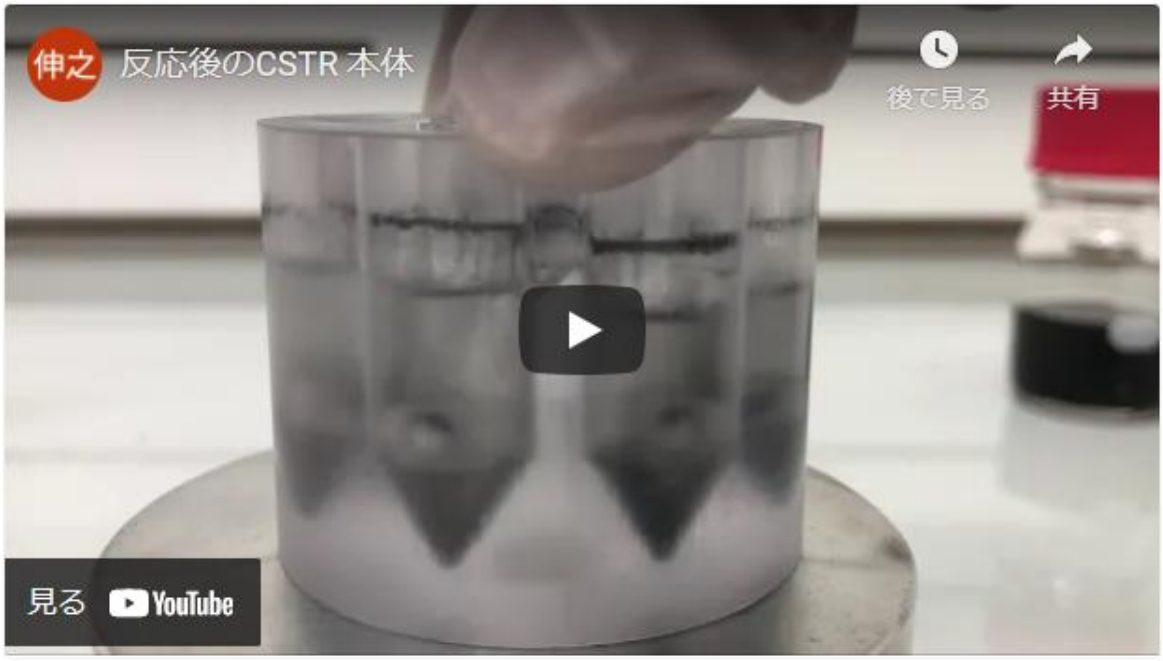
今回の実験では、Pd/C をグリセロール（EtOH 添加）に分散することにより、一般的なシリンジポンプを使用して CSTR に連続投入することができました。まだまだ改良の余地が残っていますが、その方向性も見えてきました。

重要な点は、固体を適切な溶媒に分散すれば、シリンジポンプで連続投入可能だという事実が確認できたことです。なお、この方法は、バッチ式主体の有機合成実験室では見かけませんが、工場ではよくある方法だそうです。私は知りませんでしたが、今回色々と調べてみると、その事実が明確になりました。

4-3-2. 固体触媒（Pd/C）の連続抜き出し



上の写真のとおり、反応後、蓋を開けて CSTR 本体の中を見てみると、多少残ってはいるものの、大部分の Pd/C を連続的に抜き出せました。



上の動画のとおり、槽間流路を（スリットと斜め穴を交互に配置した）ハイブリッド型試作品を使用しました。

《スリット（3 箇所）の配置》第 1 から第 2 の槽間、第 3 から第 4 の槽間、第 5 から第 6 の槽間　※スリットの深さは、順々に深くなります。
《斜め穴（2 箇所）の配置》第 2 から第 3 の槽間、第 4 から第 5 の槽間　※斜め穴の位置は、同じ高さにあります。

　この様な設計により、次の効果も得られたと考えています。

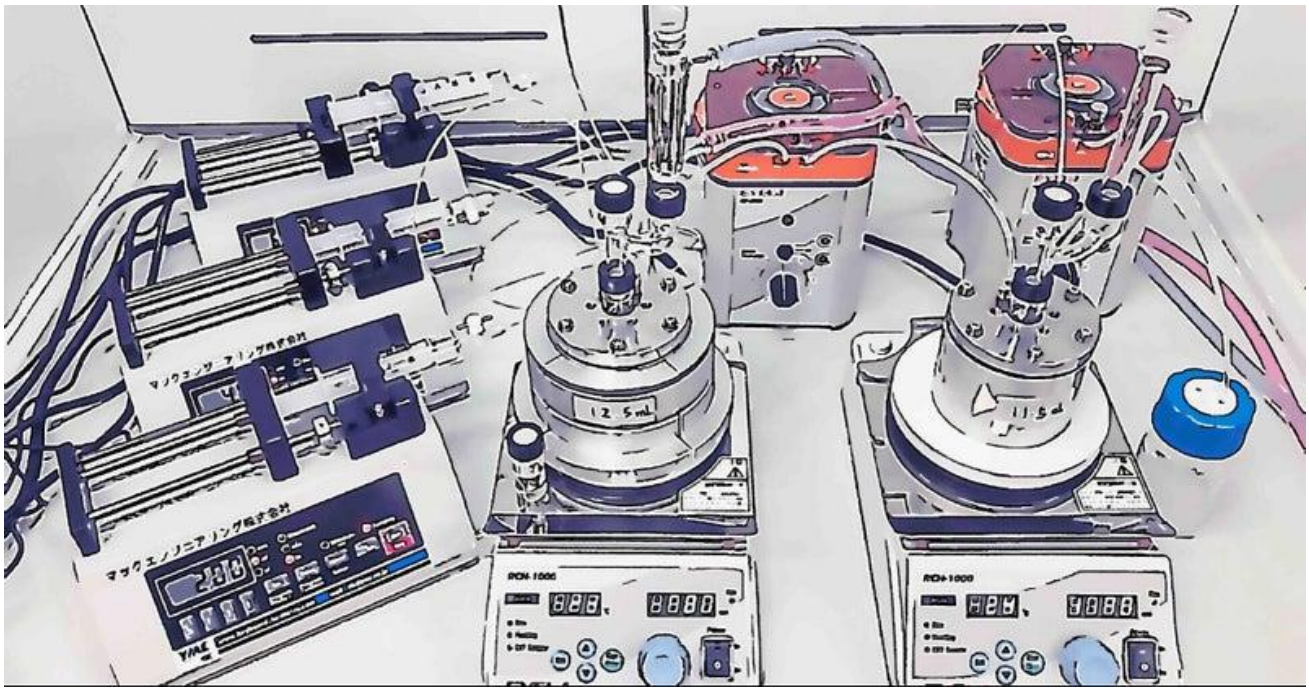
・スリット（3 箇所）の効果による、液や固体の「**逆流低減**」
・斜め穴（2 箇所）の効果による、液や固体の「**上滑り（短絡）防止**」

5. 備考

　今回紹介した「**CSTR による連続接触水素化**」は、接触水素化の一例に過ぎませんが、固体触媒を連続投入・連続抜き出しする（気液固相）反応へ応用できる可能性が大きく広がる第一歩と考えています。

上述の繰り返しになりますが、「実験室では馴染みが無いが、工場では珍しくない」手段がたくさんあります。「道はひとつしかない」という訳ではないので、化学工学系の書籍にも目を通して、効果的な手段があれば積極的に実験に取り入れることも必要ではないかと思います。

今回はこれまで。次回もお楽しみに。



マック技報_21TR08

https://note.com/1960nobuyuki/n/n074145e1e33e

マックエンジニアリング株式会社・技報担当 2021 年 6 月 14 日 21:17

今回は、マイクロスケール CSTR（弊社製品）には欠かせない「反応液抜き出し装置」のご紹介です。

既報（マック技報_20TR03 の 3）にてチューブポンプ（ローラーポンプ）の使い方をご紹介しましたが、ポンプに少し無理をさせて反応液を抜き出していました。そこで、チューブポンプを負担無しで使用する「反応液抜き出し装置」を新たにご紹介します。

目次

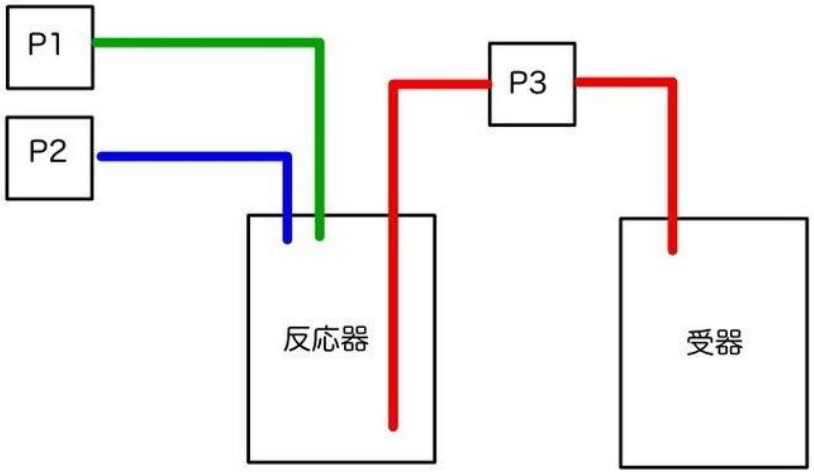
1. 1. 装置
2. 2. 使用例

1. 装置

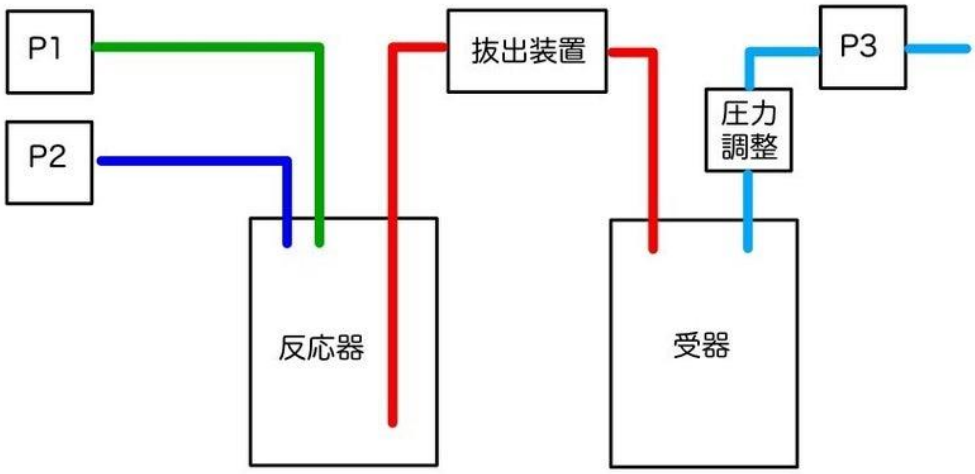
1-1. 反応装置全体イメージ

既報（マック技報_20TR03 の 3）は図の**パターン 1** ですが、今回ご紹介するのは、**パターン 2** です。このパターン 2 には、反応液抜き出し装置が含まれています。

パターン1



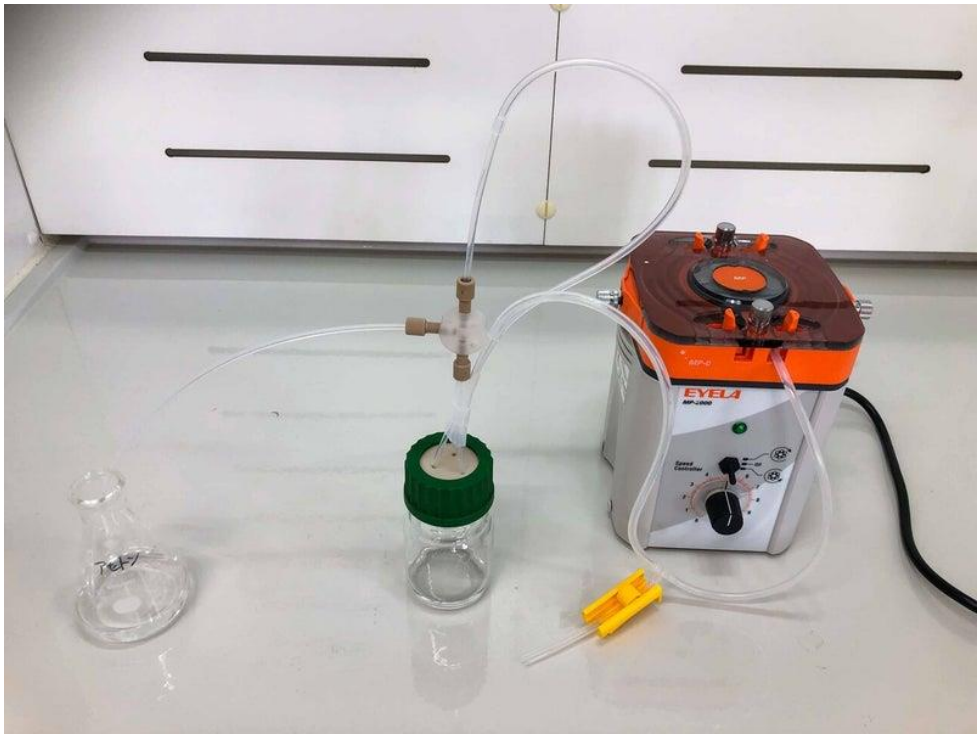
パターン2



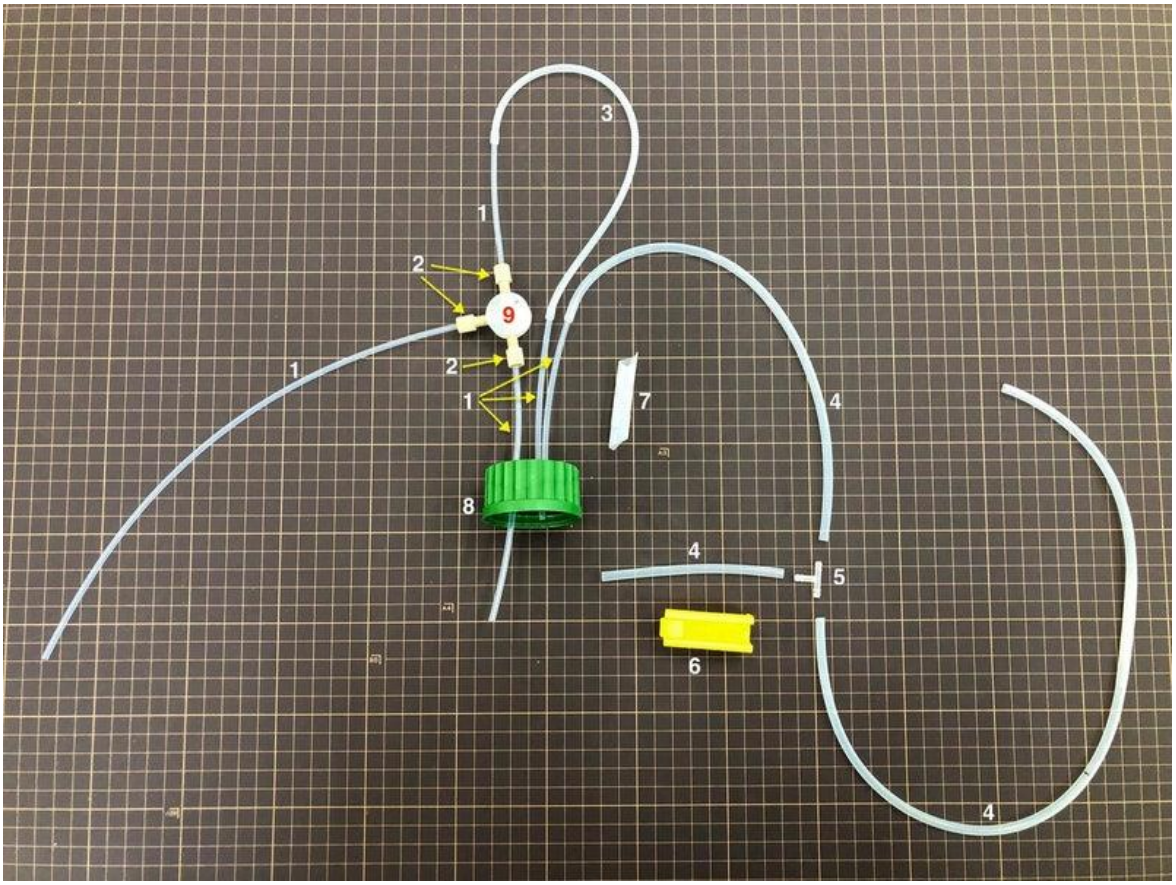
P1：シリンジポンプ
P2：シリンジポンプ
P3：チューブポンプ（ローラーポンプ）

反応液の抜き出し装置（方法）は、ご紹介するパーツの組み合わせに限定されるわけではありません。その他の組み合わせでも抜き出し可能な場合があります。弊社における検討でも、抜き出し可能な組み合わせをいくつか見出していますが、その中でもお奨めの組み合わせを 2 例ご紹介します。

1-2. 反応液抜き出し装置・具体例：その 1



1-2-1. パーツ一覧



【上掲写真説明】 ※括弧付き番号は、写真内のパーツ付与番号を示す。

(1)PFA チューブ(外径 1/8 インチ、内径 2.17mm)

購入例:フロンケミカル・NR7032-013

(2)ナット&フェルール(外径 1/8 インチチューブ用)

購入例:エムエス機器(IDEX)・P-331X&P-350X

(3)シリコンチューブ(外径 4mm、内径 2mm)

購入例:アズワン・9-869-05　※(4)と同じチューブでも良い。

(4)シリコンチューブ(外径 5mm、内径 3mm)

購入例:アズワン・9-869-06

(5)T 型コネクター(PP 製)

購入例:アイシス・OB870504

(6)ローラークランプ(KT-6)⇒用途:圧力調整

購入例:アズワン・6-655-02

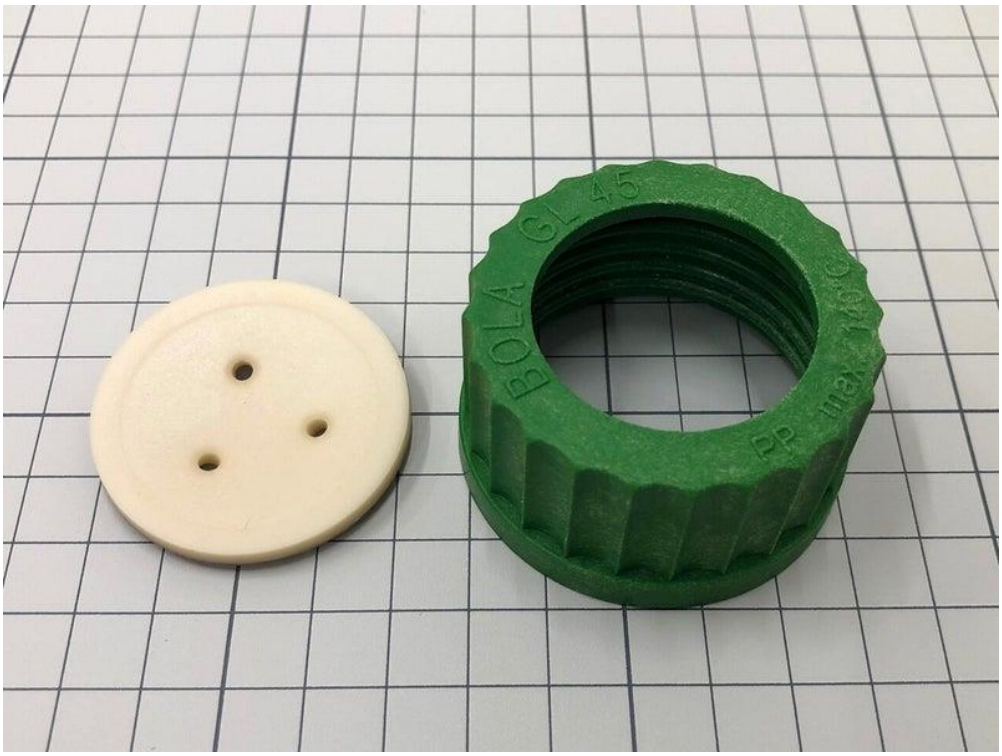
(7)スパイラルチューブ(PE 製)

購入例:近所のホームセンター

(8)キャップ&ガスケット(GL45)

購入例:アイシス・BL99945&BL97345

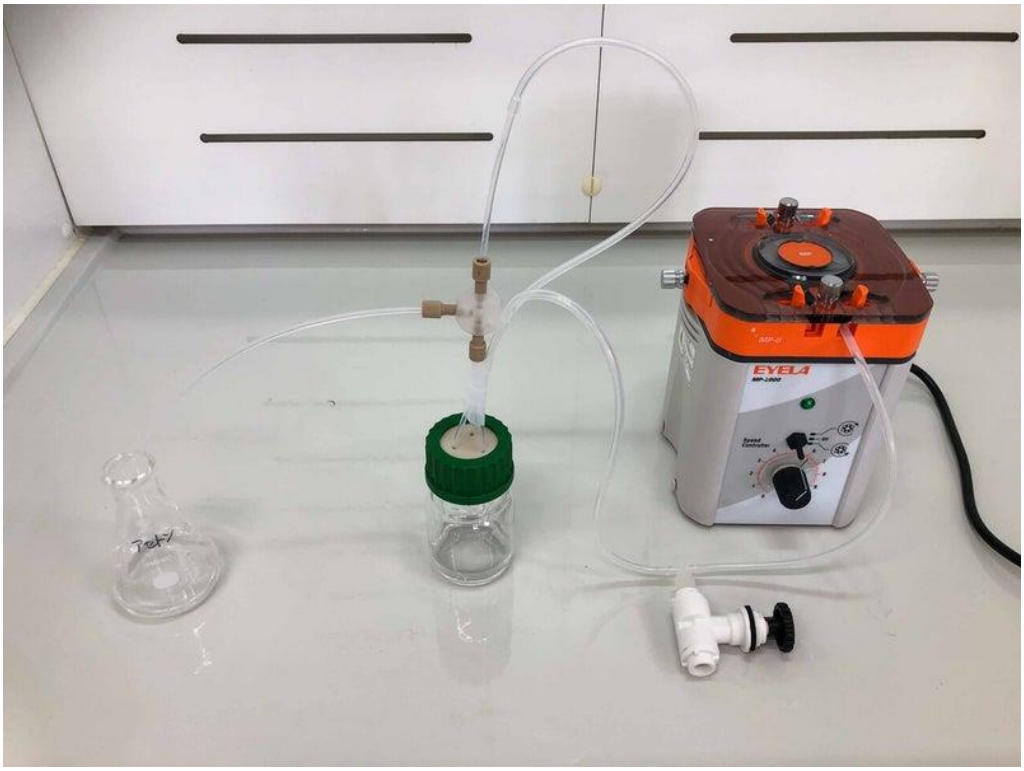
※ガスケットの穴は、必ずポンチを使って開けること。



(9)T 字 3 方ジョイント

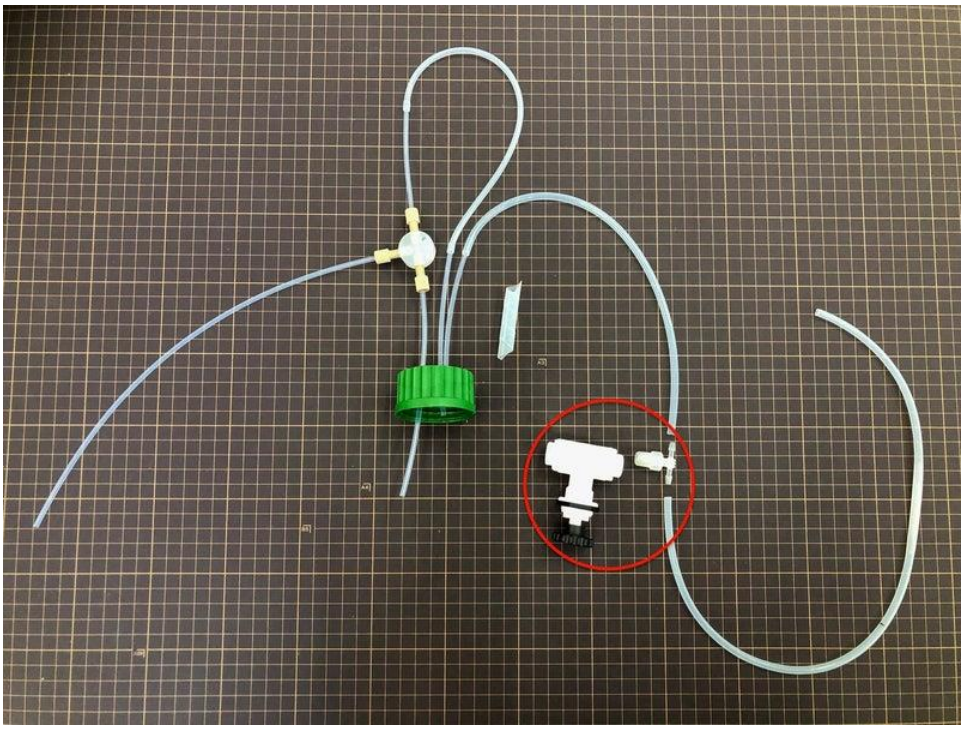
購入例:東京理化器械:JTF-320

1-3. 反応液抜き出し装置・具体例：その 2



1-3-1. パーツ一覧

前掲（1-2-1.）のパーツ一覧と大部分が同じなので、異なるパーツ 2 点（赤丸内）のみ説明します。



【赤丸内拡大写真】

【上掲写真説明】

（写真左）PP 隔壁ニードルバルブ（1/8-27NPT メスネジ）⇒用途：圧力調整

購入例：アイシス・IMPN118

（写真右）PP 1/8-27NPT オスネジ付き T 型アダプター（10 個/袋）

購入例：アイシス・IMJNT036

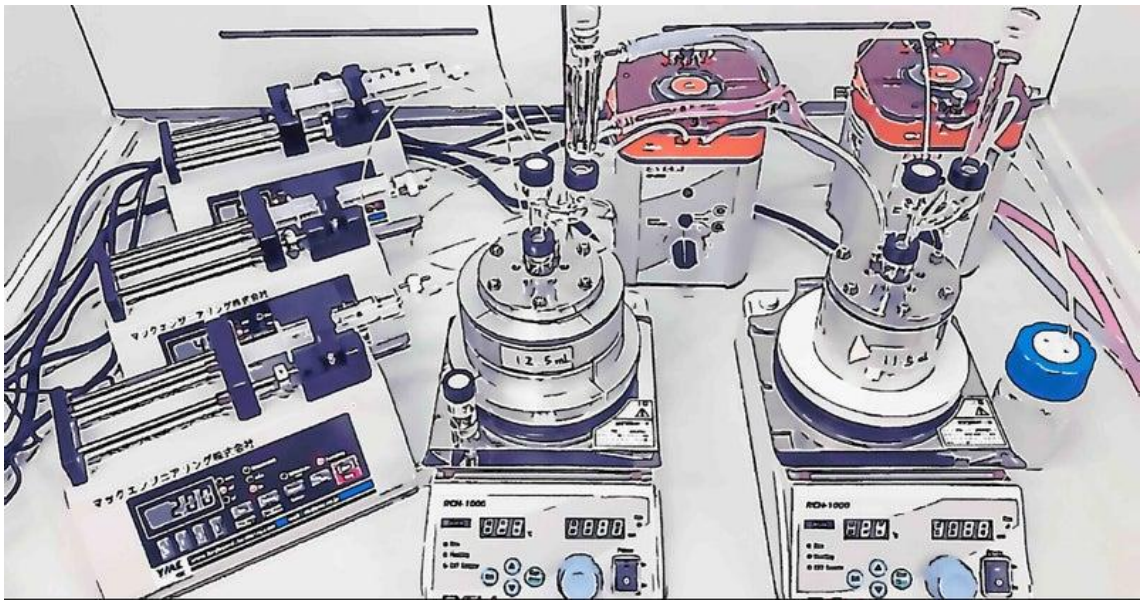
2. 使用例

・連続還元反応の場合　※反応の詳細は、別途、当技報にて紹介予定。

お奨めの反応液抜き出し装置（抜き出し可能な組み合わせ）とは異なりますが、同じ「反応装置全体イメージ・パターン 2」です。

今回はこれまで。

次回は、「マイクロスケール CSTR による初めての連続生産」と題して、具体的な実験操作を詳しくお伝えします。



マック技報_21TR09

https://note.com/1960nobuyuki/n/n92bf241e30ad

マックエンジニアリング株式会社・技報担当 2021 年 8 月 26 日 14:00

《マイクロリアクター専用ウェブサイト》

この度、マック技報を「より分かりやすく、より充実させる」ために、執筆者を増員するとともに、下記のとおり、テーマ別に 3 分割して読者の皆様にお届けすることとしました。

1. マック技報 Talk

2. マック技報 Products

3. マック技報 Applications

※各マガジンの詳細につきましては、それぞれの初回号をご確認下さい。

新たなスタートを切るマック技報シリーズを、今後ともどうぞ宜しくお願い致します。