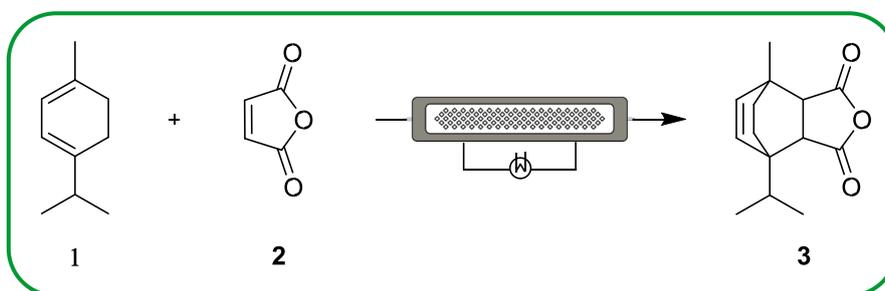


Application Note 3

HANU reactor と特異的インラインラマン分光法を組み合わせた Diels-Alder 反応のリアルタイム・速度論的研究のためのツールとして



Scheme 1. α -テルピネンと無水マレイン酸の Diels-Alder 反応

1. 要旨

HANU™を用いて α -テルピネンと無水マレイン酸の Diels-Alder 反応を行い、ラマン分光法を用いてプロセスウィンドウを通して反応速度を測定しました。

2. 背景

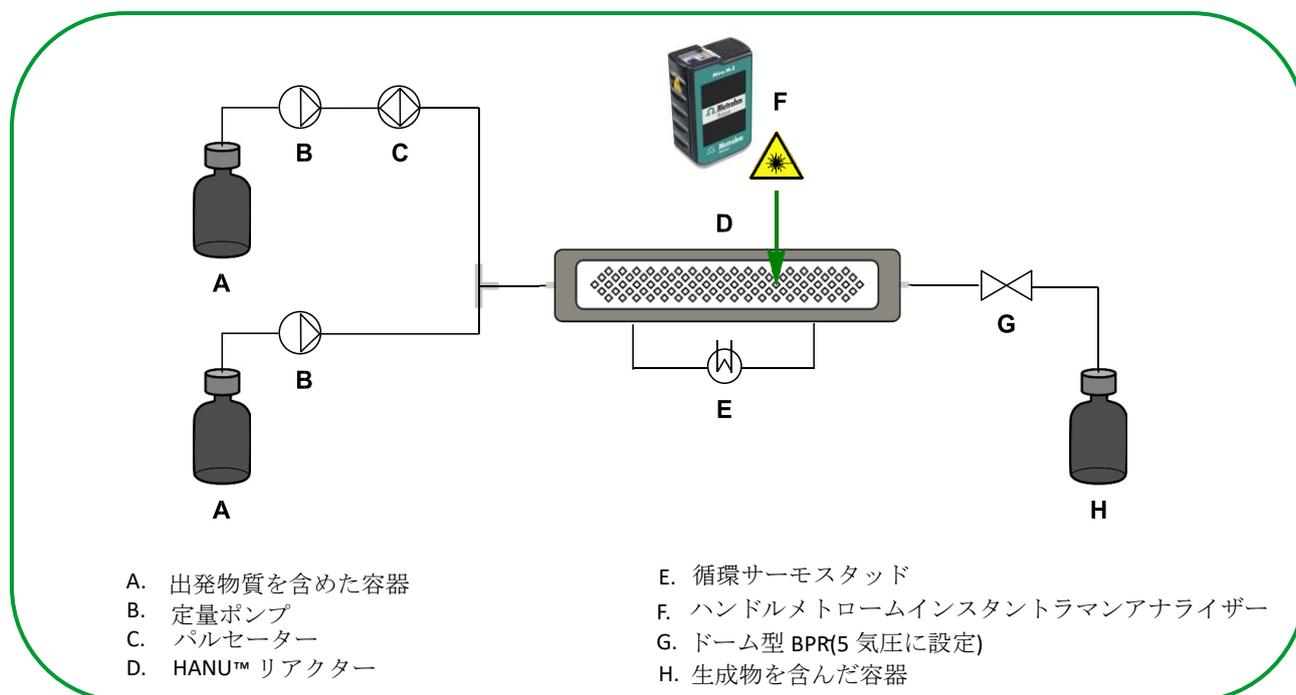
HANU™リアクターには、反応混合物に光を照射して光化学反応を促進させるために、プロセス全体を覆う透明なウィンドウが装備されています。さらに、このウィンドウは光化学反応以外の用途でも、色の変化や沈殿などを検出するウィンドウとして使用することができます。さらに、ウィンドウ越しに特定のプロセス分析技術 (PAT) を適用して、プロセスチャネルの各段階における反応成分の濃度変化を監視することもできる。2003 年に Fletcher らが予測したように (Electrophoresis, 2003, 24, 3239-3245)、ラマン分光法は、マイクロリアクターチャネルにおける信頼性の高い化学的イメージングツールとなっています。特に、リアクターチャネル内の熔融石英スクリーンを介したインラインラマン測定は、特にチャネル全体の異なる場所でリアルタイムモニタリングを行うことができるため、マイクロリアクター内のキネティックデータを取得するための高速かつ効率的な特定の方法として説明されています (Röder, Org. Process Res. Dev., 2015, 19, 1286-1292)。

3. 実験

3.1 セットアップ

HANU™ リアクターのセットアップの様子を Scheme 2 に示します。HANU™ リアクター (モデル: HANU HX 15-316L-CUB) は、熱交換器とサーモスタットが一体化した立方体の混合ユニットを含むベースプレートと、リアクター (容量 15 mL) で構成されており、材質は SUS316L です。HANU™リアクターは、熱損失を最小限に抑えるために PTFE 製の専用ハウジングに入れ、Huber 社のサーキュレーターに接続しました。手持ちのメトロ

ーム社製インスタントラマンアナライザー (MIRA M-3 Advanced Package) に XLWD アタッチメントレンズ (焦点距離 18 mm) を装着し、石英製リアクターのウィンドウを通してプロセスチャネルの異なる位置で測定を行いました (図 1A)。



Scheme 2. 設備のセットアップ

3.2 手順

第 1 の反応容器には THF 中の無水マレイン酸の 3.0M 溶液 250mL を、第 2 の反応容器には α -テルピネン 250mL を充填した。ドーム型 BPR は 5 気圧に加圧された。滞留時間が 10 分となるように 0.97mL/min と 0.53mL/min で等モルになるよう液を送り、HANU™ 反応器に入る前に T ピースを介して混合されました。脈動周波数は 3Hz、脈動振幅は 0.06mL (プロセスチャネルの中心からピークまでの振幅は 2.1mm) でした。反応は 80°C で行いました。30 分後、ポータブル型分光器を用いて、プロセスチャネルに沿った石英リアクターウィンドウを通してラマンスペクトルを記録し、粗精製のサンプルを採取した。

3.3 結果

1H NMR で分析した結果、 α -テルピネンの転化率は 65% で、これは HANU™ 反応器の代わりに 15mL (内径 1mm) のステンレス製コイルチューブを使用した場合 (温度と滞留時間は同じ) に得られた 66% の転化率とよく似ていました。その後、温度 (18~60°C) と滞留時間 (2~4~8~16 分) を変えて、この手順を繰り返しました。ラマンスペクトルと 1H NMR の変換結果をもとに、Unscrambler ソフトウェア (Camo Analytics 社) を用いて多変量モデルを構築しました。このモデルを使って、HANU™ 反応器のさまざまな場所で測定したラマンスペクトルから転化率を計算し (図 1B)、調べた Diels-Alder 反応の速度論上のプロファイルを作成しました (図 1C)。最後に、DynoChem モデリングソフトウェア (Scale-up Systems 社) を導入して、速度論的パラメータ (k および E_a) を適合させ、フロープロセス開発の目的で等高線プロット (図 1D) などを簡単に作成しました。図 1 はプロセスチャネル内のそれぞれの位置における試薬の変換予測を示します。

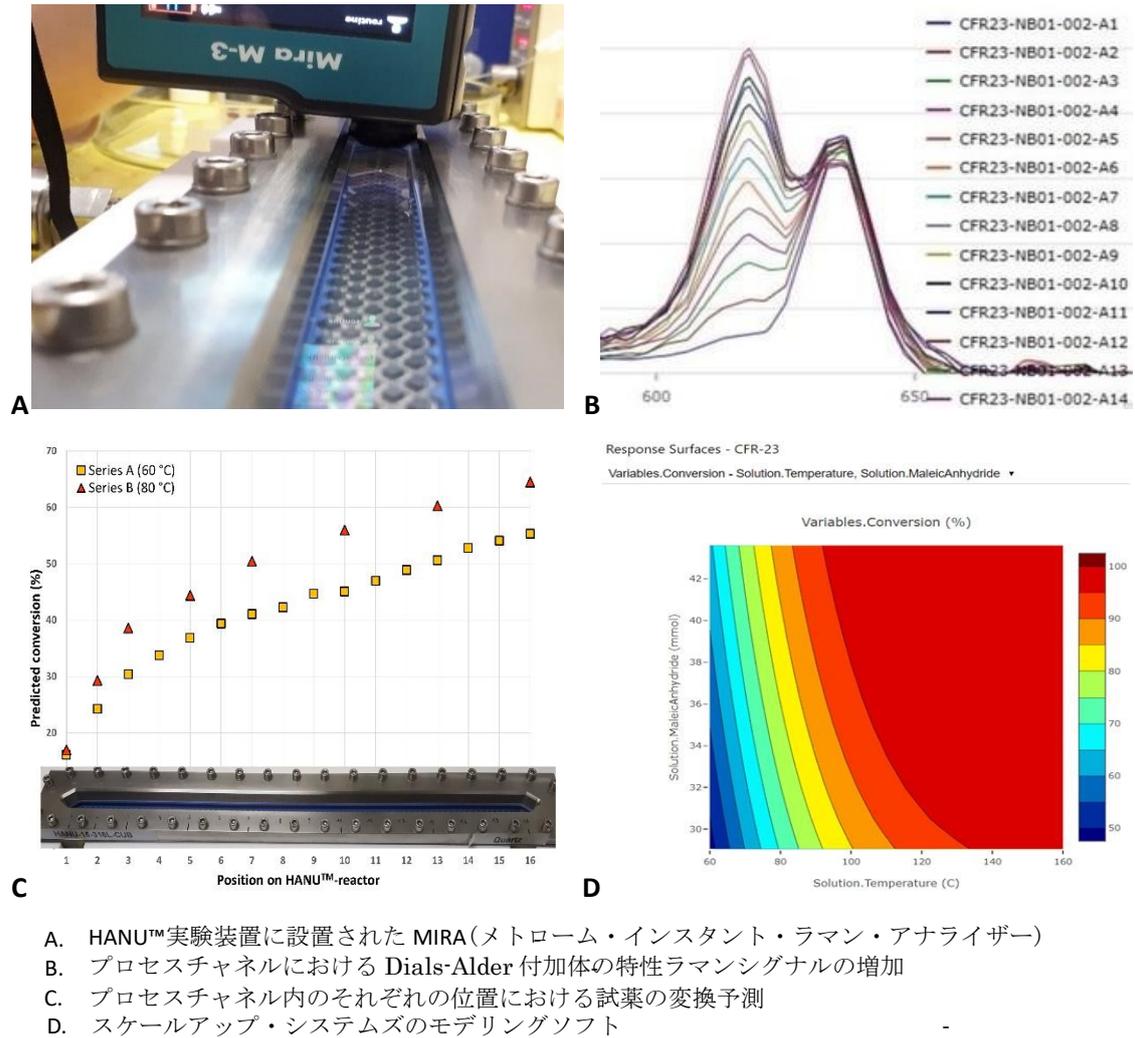


図 1. α -テルピネンと無水マレイン酸の Diels-Alder 反応の速度論的説明

4. 結論

以上のように、HANU™リアクターの様々な場所で窓越しに携帯型ラマン分析を行うことで、異なる温度での Diels-Alder 反応の速度論的プロファイルを迅速に決定することができ、フロープロセス開発を加速するための貴重な速度情報をリアルタイムかつ特定して取得できる HANU™リアクターの可能性が示されました。

このアプリケーションノートや HANU-reactor に関する詳細
[Creaflow\(info@creaflow.be\)](mailto:info@creaflow.be)までお問い合わせください。