

# マイクロリアクタの現状と展開 - 合成実験、分析、製造への新規 アプローチ -

住友化学工業(株) 有機合成研究所

岡本 秀穂  
橋爪 新太

## Present and Future Features of Microreaction Technology

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Organic Synthesis Research Laboratory

Hideho OKAMOTO

Arata HASHIZUME

Recent developments regarding microreactors of which reaction volume is at  $\mu\ell$  order are reviewed from the viewpoint of system design for laboratory automation which is useful for process chemistry. Physical and chemical phenomena at  $\mu\text{m}$  level (size effects), structural elements, fabrication methods concerning microreactors are summarized. Applied reaction examples classified into seven categories are also surveyed. The advantages of microreactors are (1) easy of rapid and precise control of temperature, which is helpful in obtaining of heat-unstable compounds, (2) easy to reduce reaction (residence) time, (3) high yield of reaction products (one of the author's hypothesis) and (4) easy of scale-up of reaction volume by numbering-up procedures of each microreactor element without complicated calculations in chemical engineering. The productivity of chemical compounds by microreactors is much enough for cost-effective fine chemicals.

The importance of combination of computer-aided synthesis design and microreactors is also pointed out to swiftly validate the candidate reaction routes presented. In conclusion, microreactors have great potential for serving as a powerful tool for organic synthesis research, analytical science, and its production.

### 1. はじめに - マイクロリアクタとは -

反応容量が  $\mu\ell$  程度 ( $1\text{mm}^3 = 1\mu\ell$ ) の文字どおり微小反応容器のマイクロ[チャンネル]リアクタ (microreactor) が最近、研究開発されてきている<sup>1-11)</sup>。

1997年にドイツで微小反応技術に関する第1回の国際会議が開かれ<sup>2)</sup>、その後、欧米で交替で毎年開催され、2001年5月にはフランスのStrasbourgで第5回国際会議(5th International Conference on Microreaction Technology: IMRET5)が開催された<sup>11)</sup>。日本ではマイクロマシンセンターを中心に成形加工技術の検討が急ピッチで進められてきたほか、近畿化学協会合成部会ロボット合成研究会が1998年の8月に公開講演会を開催し<sup>3)</sup>、その後、化学技術戦略推進機構(JCII)でもマイクロリアクタ・ワーキンググループが発足し、産官学をつないだプロジェクト化への迅速な移行が強く期待されている。

反応場を小さくしていくと、従来のマクロなスケールでの反応とは異なった効果が出現してくる。本稿

では、どのような新規な効果が期待できるのか、この微小反応場工学とでも称すべき分野は、果たして化学工業に役立ち得るのかについて、プロセスケミストリーのための合成自動化システムを構築する立場から述べてみたい。この分野は今、ドイツ、アメリカを中心に立ち上がったばかりの研究開発領域である。

なお、ゼオライトのキャピティや、さらにはミセル・逆ミセルの中や人工ホスト分子などもマイクロリアクタと呼ばれることもあるが、これらはいずれも分子サイズの反応場であることから、むしろナノリアクタと呼ぶべきものである。本稿では、この分野の研究動向は瞥見するに止める。

代表的なマイクロリアクタを第1図に示す。これは、ドイツのBASF社がIMM社(Institut für Mikro-technik Mainz GmbH)と共同開発した微小反応容器で、発熱量が大きく反応基質と生成物がともに熱的に不安定で、通常の実験器では除熱が困難な反応の工業的製法(ビタミン前駆体)を検討していると言われている<sup>1)</sup>(実物は、長さ11cm、幅2cm幅位のハス

第1図 BASFとIMM共同開発のマイクロリアクタ<sup>1)</sup>



テロイ製板でリアクタ径は数百 $\mu\text{m}$ 位で、板の裏に熱輸送と物質輸送を考慮した化学工学設計による冷却回路[溝]がついている。その他のマイクロリアクタ形状に関しては<sup>3</sup>で述べる。

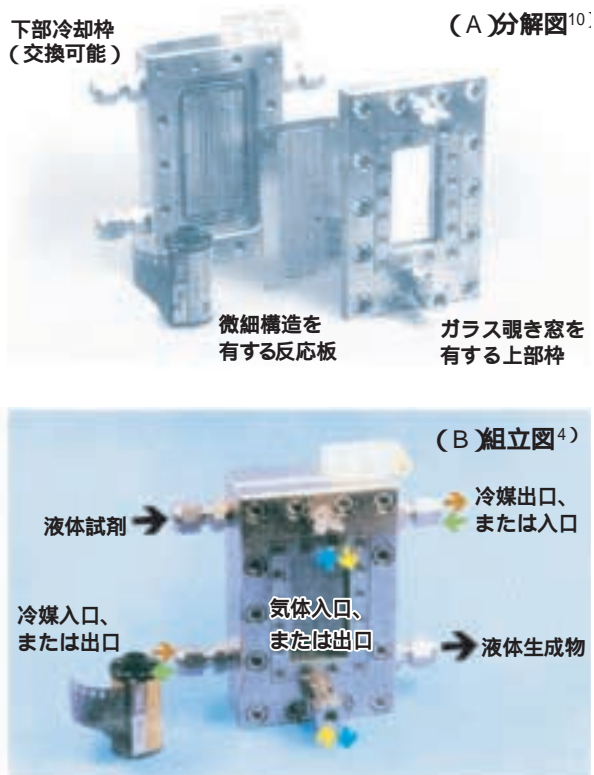
このようなマイクロリアクタが注目を集めだした背景には、かなり前から精密工学、医療・診断分野でのマイクロマシン加工技術の発展がある<sup>12,13)</sup>。マイクロリアクタは、マイクロマシンのなかの微小流体マシンに属するものである。この基本要素は、反応槽、流路、混合器(ミキサー)、送液ポンプ、流体フィルタ、フローセンサなどであり、半導体集積回路のように基板上にこれらの基本要素が集積されている<sup>14)</sup>。

一方、基板上に集積したマイクロ化学トータル分析システム(Micro/Miniaturized Total Analysis System ;  $\mu\text{TAS}$ )が欧州を中心に盛んに開発されている<sup>15,16,17)</sup>。東大の北森、澤田らは、顕微光熱変換分光法<sup>18,19)</sup>を開発してきている。

これらのマイクロリアクタの成形に半導体の微細加工が応用されている。なかでもドイツのカーlsruエ原子力研究所にいたDr. W. Ehrfeld(後IMM社)らが開発したシンクロトロン放射(SR)光による構造形成法、LIGA[Lithographie(リソグラフィ)、Galvanoformung(めっき)、Abformung(モールド)の頭文字]技術が有名である<sup>10,14)</sup>。LIGAの特長は、(1)高精度で高アスペクト比(高さ/線幅)の加工(最小線幅は $2\mu\text{m}$ 、高さは $300\mu\text{m}$ 程度)、(2)モールド(成形加工)による大量生産、(3)広範な材料選択(プラスチック、金属または合金、セラミックスなど)、(4)半導体プロセスとの併用(つまり、同じ基板上で、化学機械部品[マイクロリアクタ]と電気部品[制御部品]の統合)などが可能なことである<sup>20)</sup>。第2図にIMM社が気-液反応用に開発したFalling Film Microreactor(ぬれ壁マイクロリアクタ)を示す<sup>10)</sup>。このリアクタの基本は中央のガラス窓から見える反応プレートで、たとえば幅 $300\mu\text{m}$ 、深さ $100\mu\text{m}$ のスリット溝が $25\text{mm}$ 幅 $\times$  $80\text{mm}$ 長の反応板に彫っており、気-液の接触面積を稼いでいる。

現在、マイクロリアクタの形状としては、単層型(理研<sup>21)</sup>)など、積層型(DuPont<sup>22)</sup>、BASF<sup>23)</sup>)など、コンポーネント型(IMM社<sup>14,24,25)</sup>など<sup>26)</sup>)、ハイブリッド集積型( $\mu\text{TAS}$ 、東大/神奈川科学アカデミー

第2図 ドイツIMM社のFalling Film Microreactor



(KAST)、名大<sup>27)</sup>)などが提案されている。集積型のなかには、“Lab-on-a-chip”技術と呼ばれている“マイクロチップ上の化学実験室”というコンセプトがあり(第3図参照)<sup>28)</sup>、DNAの塩基配列解析などを目的に開発されている。数センチ角の集積回路を持つ基板上で、生化学反応や有機化学反応をさせようという発想である。1世紀以上続いた合成化学実験室での人間がフラスコに溶媒と反応試剤を手で入れて「混ぜてモノを分け取る」という行方古典的な手法は、その合成実験の自動化<sup>29,30,31)</sup>により、多くの化合物を短時間でつくり、素早く評価をおこなう新手法、コンビナトリアルケミストリー(Combinatorial Chemistry)やハイスループットスクリーニング(High-throughput Screening : HTS)の登場とともに、急速に変貌しつつある。そして今、マイクロリアクタの

第3図 Lab-on-a-chip技術<sup>28)</sup>



登場である。現在のところマイクロリアクタは、反応スケールの小さいPCR(Polymerase Chain Reaction)などの生物化学反応や化学分析などを中心に用いられているが、広く一般の合成反応にも適用する試みが今後、活発になるものと予想されている。

## 2. 合成場のダウンサイジング化 - 関与する物理・化学現象<sup>4)</sup> -

化学反応容器を小さくしていくと、どのようなサイズ(寸法)効果が出現、または期待できるのだろうか。化学反応は分子の衝突から始まる。分子がどの位の距離を走れば、他の分子と衝突するかは、その平均自由行程を計算すればよい。

(平均自由行程)X(分子の衝突断面積)X(分子の数密度)<sup>-1</sup>[単位体積] (1) である。液体分子の平均半径が数 とすれば、平均自由行程は高々 10 程度である。反応容器の代表径が μmオーダーで、液相反応であれば、連続体の古典物理学が成立する領域が対象である。実際、円管内層流に対するハーゲン - ポアズイユの流れは μmオーダーのリアクタ流路でも成立することが確かめられている<sup>32)</sup>。

反応容器を代表する寸法(たとえばリアクタ径や長さ)Lを μmオーダー位に小さくしていくと、表面に起因する効果[ L<sup>2</sup> ](加熱、冷却や放熱、化学反応など)と体積に起因する効果[ L<sup>3</sup> ](重力、慣性力など)の比 1/L が大きくなっていく。

一方、表面張力は長さLに比例する物理量である。したがってマイクロリアクタ領域では、体積に起因する効果よりも、表面張力の影響が支配的になる。マイクロマシンでは、部品間や部品と基板間の液体のために固着現象がおきやすい<sup>13)</sup>。また、機械的な圧力ポンプやバルブを使わないように、電気浸透や電気泳動を利用した電圧制御の送液方法も後述するように提案されている<sup>3,16,33)</sup>。

ところで、マイクロリアクタが関与する領域では、流れ場の代表長さLと流速Uがともに小さく、動粘性係数(=粘性係数μ/密度)をとすると、無次元量のレイノルズ数  $Re = (慣性力)/(粘性力)$  は、

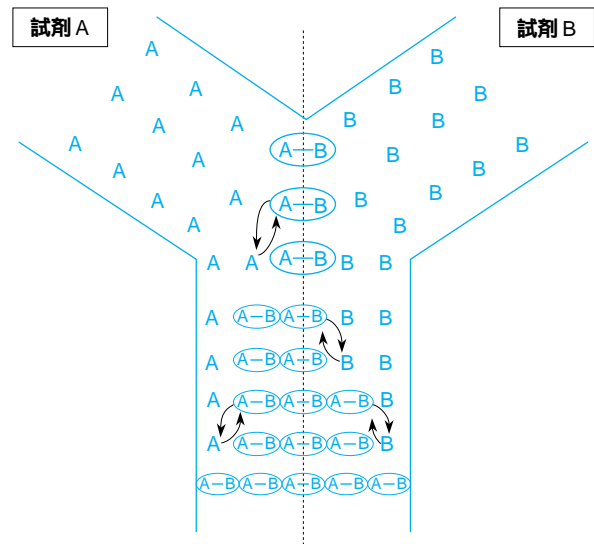
$$Re = UL / \nu \quad (2)$$

と定義でき、その値は200以下である<sup>4)</sup>。この領域は層流支配域であり、慣性力に対して、粘性力が相対的に大きく関与してくる<sup>4)</sup>。

層流支配域ではT字型の流路に2種類の試薬を投入しても、通常の乱流攪拌とは異なり、この2液で接する界面を通じた拡散でしか混合できない。ミクロ的なイメージは、たとえば第4図に示したようなY型リアクタでは、AとBの反応は層流界面を通してしか、AとBの相互拡散反応がおきない。したがって、反応場に強制的に分子同士を衝突させているので、バルク

第4図 Y型リアクタ内の拡散反応の模式図

(A + B → AB の付加反応：  
↻ は分子の位置の交換を示す。)



反応と比べて、反応収率が高くなることも予想される。混合に要する時間は、2液の接する界面の断面積と液層の厚さに依存する<sup>16)</sup>。ある空間にある液体(代表長さ:L)を拡散で混合する場合、混合に要する時間tは、拡散係数をDとすれば、拡散方向の濃度勾配に関するFick第2法則の解の

$$t \sim L^2 / D \quad (3)$$

であらわされる。リアクタを1/10のスケールに小さくすれば、拡散による混合時間(リアクタ内の滞留時間)は、1/100に短くなる。すなわち同じ反応でも、反応速度が大きい場合(すなわち拡散律速の場合)には、釜によるバッチ反応と比べて、マイクロリアクタによる反応の方が短時間に混合されることになる。

またよく質問を受けるFAQ(Frequently Asked Question)として、「バッチ反応釜で強力な攪拌を行えば、マイクロリアクタでなくても、反応収率を上げることができるのではないか」というのがある。これは本当であろうか。

レイノルズ数が10<sup>5</sup>以上の乱流域では、渦が発生する。この渦を局所的にみると、粘性によるエネルギーの散逸が、高波数(すなわち小さなスケールの運動成分)領域で最大になる渦運動が存在する。この領域をコルモゴロフのマイクロスケールとよび、で表すと、

$$= (\nu^3 / \epsilon)^{1/4} \quad (4)$$

となる<sup>34-a)</sup>。ここで、 $\nu$  は前出の動粘性係数、 $\epsilon$  は粘性散逸率である。この  $\lambda$  は、大きい渦から小さい渦へとエネルギーが移動し、最後にはある大きさの渦になって熱(液体分子の運動エネルギー)となって液体系から散逸していく平均エネルギー散逸量を表している。流体の平均流速u内で渦内の速度変動を  $u'$ 、乱流の大きさのオーダーを  $l$  とすると、

$$\sim (u)^3 / \ell \quad (5)$$

となる<sup>35)</sup>。

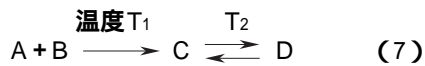
いま水系(  $\nu = 1.3 \times 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$  )に対して、 $u$  が平均速度  $u$  (  $= 1 \text{ m/s}$  と仮定 [ 小実験室での攪拌翼を直径 5cm とし、羽根の先端の周速度が流速  $u$  と同じと仮定すると、攪拌羽根の回転数は 390rpm となり、妥当な値である ] ) の 5% 程度、 $\ell = 2 \text{ cm}$  とみなして、(5) と (6) より、コルモゴロフスケール を求めてみると  $140 \mu\text{m}$  程度となる。

しかも(運動量の移動のしやすさ)/(物質の移動のしやすさ)の比を表すシュミット数  $Sc$  は、 $D_{AB}$  を相互拡散係数として

$$Sc = \nu / D_{AB} \quad (6)$$

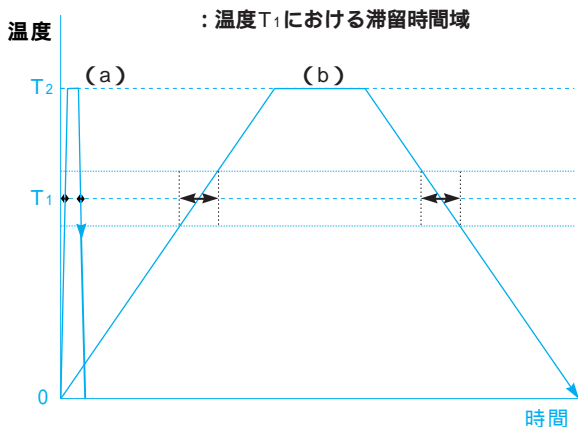
で表されて、液体(水 - エタノール系)では  $10^3$  と大きい<sup>36)</sup>。このことはコルモゴロフ領域(サブ mm 程度)内の反応試剤(たとえば A, B 液)の境界面での相互拡散の程度は小さく A - B 液の界面は明瞭であり、しかもこのような混合に寄与する渦は攪拌の全空間体積の 20% 位しか占めていない(乱流の間欠性; エネルギー散逸域が空間的に局在<sup>34-b)</sup>)。したがって、 $100 \mu\text{m}$  程度のスケールでのマイクロリアクタ内での反応と比較して、乱流攪拌により均一に混合することは難しいことがわかる。

またマイクロリアクタのように反応場が小さくなると、表面効果のため反応時間は短く、反応率は高く、かつ副生成物は少ないという利点が出てくる可能性がある<sup>4)</sup>。ここでマイクロリアクタと製造規模の装置を比較してみる<sup>4)</sup>。いま、



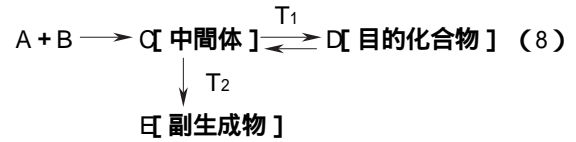
の逐次反応を考える。すなわち低温  $T_1$  で中間体 C が生成され、さらに高温  $T_2$  に加熱することによって目的とする反応生成物 D が得られる。大規模反応装置(第 5 図(b)参照)では、熱容量が大きいために、生

第 5 図 マイクロリアクタ(a)と大規模反応装置(b)の反応温度制御



成物 D を“凍結”して得ることができるマイクロリアクタの系(同図(a))とは異なって加熱、冷却に比較的時間を要し、中間体生成の温度  $T_1$  での滞留時間が長いために、可逆反応であればせっかく得られた反応生成物 D も C にまた転化し、反応収率  $(D / (C + D))$  は低下すると推測される。

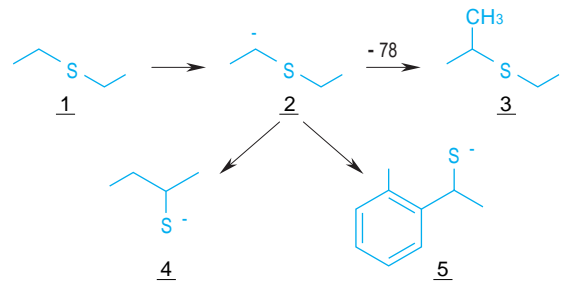
あるいは、並列反応で



において ( $T_1 < T_2$ )、生産設備では温度制御の困難さから目的化合物 D のほかに副生成物 E の生成により、反応収率の低下が、マイクロリアクタより大きいことが予想される。

このような反応例として推定される反応のひとつを第 6 図に示した<sup>37)</sup>。

第 6 図 ジベンジルチオエーテル 1 の転位反応



ジベンジルチオエーテル 1 では、 $-78$  でアニオン中間体 2 が捕捉されて、目的生成物 3 が生成するが、より高温では転位して 4 や 5 の副生成物を生ずることになる。この反応をもしマイクロリアクタで合成すれば、反応率は向上すると予測できる<sup>5)</sup>。

このようにマイクロリアクタにおいては、反応時間は短くて副生成物が少なく、したがって反応率が高いという特長をもつはずだというのが筆者のひとりの仮説<sup>4,5)</sup>であったが、実際、報告されている反応例

第 1 表 実生産とマイクロリアクタの反応収率比較例<sup>8)</sup>

	実生産	フラスコ実験	マイクロリアクタ (パイロット) (ラボ)	
反応温度	-20	-40	-10	-10
反応時間	5h	0.5h	<10秒	<10秒
反応収率	72%	88%	92%	95%

流量:  $2 \ell/\text{h}$

でもそれが実証されている。第1表は、ドイツMerck社ほか、1999年に発表したデータである<sup>38)</sup>。対象は、カルボニル化合物と有機金属試薬の反応である(後述の第3表の項目3参照)。彼らはマイクロリアクタを使えば、反応収率は実生産よりも20%向上したと結論づけている。

### 3. マイクロリアクタの特長を活かした合成、分析反応への適用例<sup>5)</sup>

マイクロリアクタの特長を活かした合成反応では、通常のフラスコを用いた反応には見られないいくつかの特長がある。それを最近、報告された論文から以下、紹介してみたい。

#### (1) 温度制御が効率よく行える。

これは反応液の体積に対する表面積の効果がダウンサイジング化に伴って相対的に大きくなり、熱交換の効率が極めて高いためである<sup>4)</sup>。したがって通常のフラスコ中の反応では発熱により暴走する危険のある反応でも、反応制御できる。また、この特長は精密な温度制御が必要な反応や、急速な加熱または冷却を必要とする反応でもマイクロリアクタで容易に行える可能性を示唆している。第1図のビタミンの中間体合成はこの例に該当する。

また F<sub>2</sub> ガスによる反応は一般に発熱が激しく制御が難しい。しかし医薬や農業分野のファインケミカル領域では含フッ素化合物には有効なものが多い。従来はフッ素導入に際しては、あらかじめフッ素置換基をもつ比較的簡単な構造の化合物をビルディングブロックとして、目的の分子骨格を形成していた。これが直接フッ素化できればその効果は大きい。

最近、英国のChambers と Spink はマイクロリア

クタを用いて有機化合物の効率的な直接フッ素化に成功した<sup>39)</sup>。すなわちフッ素化が、第7図に示すようなマイクロリアクタを用いると安全にしかも収率よく行える。ニッケルまたは銅の基板上の幅および深さ約500ミクロンの溝(マイクロチャンネル)の一方の端から基質となる有機化合物の溶液をシリンジポンプで流す。溝の途中から N<sub>2</sub> ガスで希釈した F<sub>2</sub> ガスをマスフローコントローラを用いて注入して両者の反応を起こす。溝の中では円筒流(液が溝壁に沿って流れ、中央部を気体が行く)ができ、反応が効率よく起こるものと考えられる。また、有機化合物のフッ素化の際に非常に多量の熱が発生するが、基板の中に冷却用の流路をつくり冷媒を流すことにより効率的に熱交換をおこなっている。(表面積/体積)比が大きく熱交換効率の高いマイクロリアクタの特長が本フッ素化反応ではうまく活かされている。このようなマイクロリアクタを用いることによりジスルフィドやケトエステルの効率的フッ素化が行える。

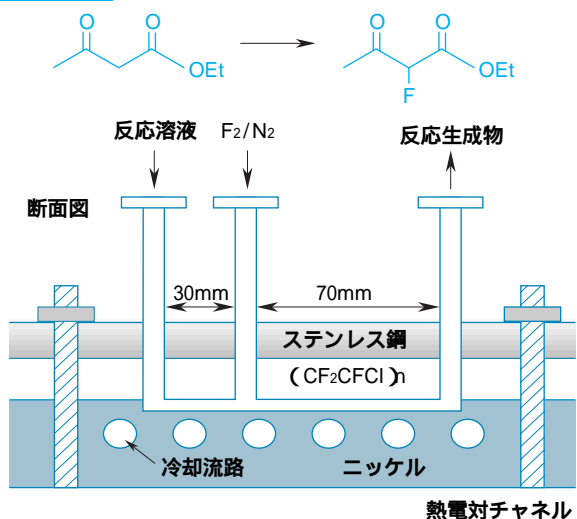
#### (2) 不均一反応が効率よく行える。

(1)と同じ理由で単位体積あたりの表面積が非常に大きいので、温度や流速の精密な制御が可能で、気-液反応のような不均一反応が効率よく行える。このような特長は気-液反応だけでなく、器壁と液相あるいは気相のような固-液あるいは固-気反応にもあてはまる。実際、マイクロチャンネルの壁に担持した金属触媒を用いた有機化合物の酸素酸化や水素添加反応<sup>40)</sup>がすでに報告されている。また、このような特長は電極反応など固-液界面で起こる反応の効率を格段に向上させる可能性も示している。

上記報告では1,5,9-シクロデカトリエンの部分水素化反応が検討されている[第8図参照]。この研究の目的は、適切なマイクロリアクタを開発し、シクロデカトリエン(CDT)とシクロデカジエン(CDD)をほとんど完全にシクロデセン(CDE)へ変換する条件を得ることにある。

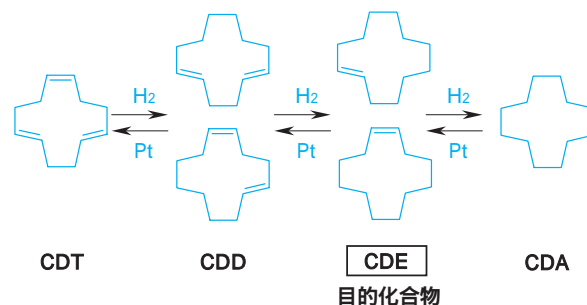
この装置の作成にあたって、効率を高めるために、マイクロチャンネルリアクタの改良と反応の最適化が検

第7図 直接フッ素化反応例



第8図 選択的水素添加反応への適用例

CDA: シクロデカン



討されている。表面積を増やすためにチャンネルのアルミ壁は陽極酸化により規則的な細孔システムを持つアルミナ層の表面に変えている。この表面はナノメートルサイズの孔径とマイクロメートルサイズの孔長をもち、マイクロチャンネルの表面積は1～3オーダー増加している。そこにPd触媒を担持させて反応に用いている。

改良型のマイクロチャンネルリアクタを使って、CDTの部分還元を行ったところ、非常に高い収率(90%)と変換率(98%)でCDEが得られた。

(3) 微量での合成が可能となる。

マイクロリアクタでは、用いる試薬の量、廃棄量やコストをおさえることができるという利点がある。生成物の分析能力の限界まで反応スケールを小さくすることにより環境への負荷もかなり小さくできる。この意味で、マイクロリアクタは持続可能な社会におけるグリーンケミストリー、あるいはサステナブルケミストリー(Sustainable Chemistry)のキーテクノロジーである<sup>41)</sup>と考えられる。

(4) 反応収率が高いことが予想される。

マイクロリアクタでは、熱容量が小さいために反応温度の昇温/降温の制御が迅速かつ正確に行える。また流路が細いため反応液のレイノルズ数(Re)も200以下と小さく、拡散混合が支配的である。したがって拡散による混合時間は、リアクタの大きさの2乗に比例するので、リアクタサイズを1/10にすれば、反応時間は1/100と極端に短くなる。IMRET3において、2で述べたようにカルボニル化合物と有機金属化合物の反応では、(反応時間、反応収率)が実生産6m<sup>3</sup>プラントでは(5時間、72%)であるのに対して、実験室マイクロリアクタでは(10秒以下、95%)であると報告しており<sup>4,5,38)</sup>、この仮説はほぼ正しいものと確信している。

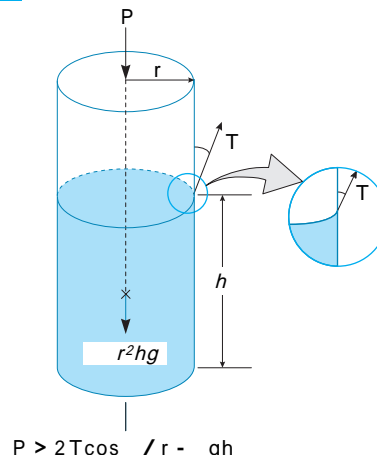
(5) 電気化学的送液が活用できる。

いまマイクロリアクタを簡略化して、上下方向に置いた半径rの円筒(キャピラリー)を考えてみる。管の一端から圧力Pをかけて、管内の流体(密度、液柱h)を移動させるためには、

$$P > 2T \cos \theta / r - gh \quad (9)$$

でなければならない(第9図参照)<sup>4)</sup>。ここでTは表面張力、θは液体と管の接触角、gは重力加速度である(もちろん管が水平(h=0)に置かれておれば、(9)式の第2項は考慮する必要はない)。したがって、もしθが90°よりも小さければ、管内の液体を移動させるに要する圧力は、rが小さくなればなるほど、大きな値が必要となる。このため管の材質表面を液体の

第9図 円管内の液体の移動



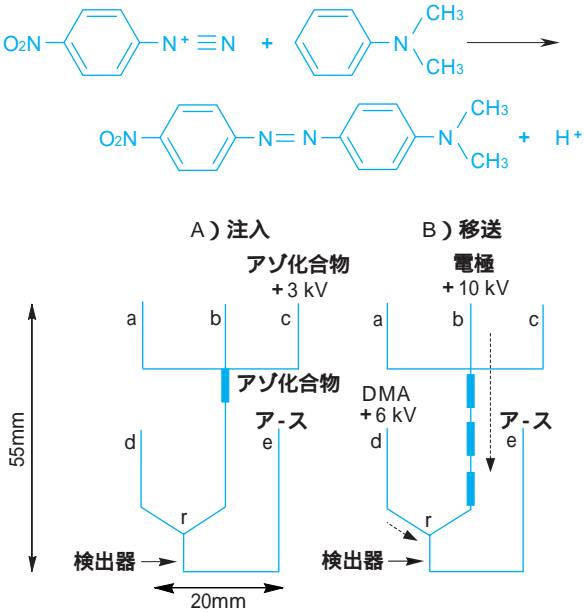
ぬれがよいように改質することが重要である。微細加工技術のリソグラフィ法では、表面を、たとえば親水性や疎水性に変えることは容易である<sup>15)</sup>。

しかし微小かつ複雑な流路をもつマイクロリアクタではこのような圧送液法ではうまく働かないことがあり、このような場合は電気浸透性を利用した送液法が用いられる<sup>3)</sup>。この方法は有機溶媒にはなかなか適用しづらい面があったが、最近有機溶媒を用いて電気浸透や電気泳動を利用した電圧制御の送液方法が報告されている。

Salimi-Moosaviらはメタノールやアセトニトリルのような有機溶媒でも電気浸透送液法が使えることを、ジアゾニウム塩とジメチルアニリンのカップリング反応を用いて実証した<sup>42)</sup>。この送液法では電解質が必要なため、彼らは0.001M過塩素酸テトラエチルアンモニウムを電解質として用いた。第10図に示すように、まずジアゾニウム塩の溶液をいれた容器に3kVの電圧をかけ反応部につながる流路に導入する。次に電解質のみを入れた容器に10kVの電圧をかけることにより液を前方に送る。これを繰り返すことにより、パルス状に基質が反応部に送られる。反応部では別の流路からジメチルアニリンの溶液が送られてくる。反応で生成したアゾ化合物は検出部で光吸収をIR測定することにより検出する。このようにして反応を行うと、送液パルス(液滴)ごとに反応が起こり、生成物の光吸収がパルスとして検出される。この研究は、有機化合物の溶液を電気浸透法で自由自在に送液することにより、液滴ごとに反応条件を変えたり、基質や試薬の組み合わせを変えることが可能であることを示している。このことは将来、実験室での有機合成のあり方が根本的に変わる可能性を示しており興味深い。

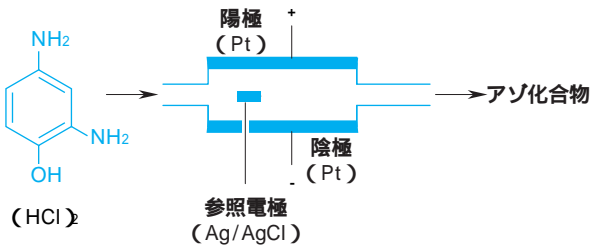
一方、シリコンウェハー3層構造のマイクロリアクタを用いた電極反応に関する論文も報告されている<sup>43)</sup>。第11図に示したように、第1層と第3層のシリコン

**第 10 図** 電気浸透送液法を利用したマイクロリアクタ



アゾ化合物(p-ニトロベンゼンジアゾニウム・テトラフルオロボレート)とN,Nジメチルアニリン DMA の反応(電解質液は過塩素酸テトラエチルアンモニウム塩) 注入段階では、+3kV、移送段階では+10kV、+6kV の電圧をかける。

**第 11 図** ヒドロキシフェニルジアミン塩酸塩の電気酸化反应用マイクロリアクタ



ウェハーには白金をコーティングし、それぞれ陽極と陰極にする。第2層の真ん中には穴があいていてこの部分が反応部になる。反応部には入り口と出口が切り込んである。電気化学的なマイクロポンプを用いて送液を行っている。また第2層の側面は銀/塩化銀の参照電極がコーティングされている。このリアクタを用い4-hydroxy-1,3-diaminobenzene 塩酸塩の電解酸化によりアゾ化合物を得る反応を行っている。溶媒はpH5(HCl)の水である。まず、サイクリックボルタンメトリーを行ったところ0.6V にピーク電位があった。そこで、0.6V の電位で定電位電解をおこなったところ暗赤色に溶液が変化して生成物が得られた。IR スペクトルからこの化合物をアゾ化合物と推定している。

(6) 安全な合成実験が行える。

前記(3)で述べた微量量の合成反応であれば、相対的に合成反応時の危険性は低減できる。当所では、目下、第2図で示したFalling Film Microreactor

(ぬれ壁マイクロリアクタ)を用いて、危険性が高い気体と液体の反応に適用することを検討している。マイクロリアクタを用いた連続反応であれば、少量生産の化合物の生産には、有効になる可能性を秘めている。バッチ反応系と比べて、たとえ反応収率が多少、劣っても、マイクロリアクタにすることで危険性気体の安全対策のための固定費を低減できれば、大きなメリットがある。

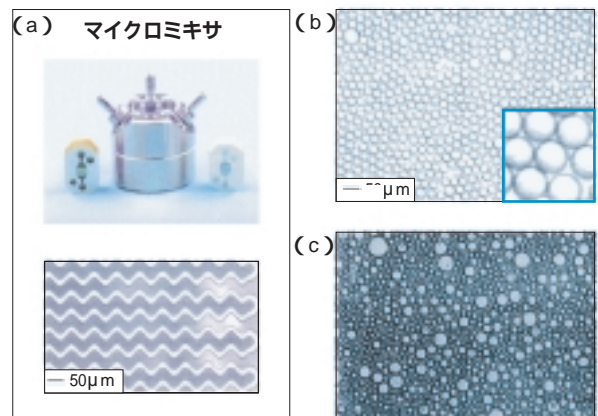
(7) 新機能をもった重合反応が期待できる。

マイクロミキサを用いると乳化剤を用いなくとも、極めて粒径が揃ったエマルジョンを形成できる。第12図(a)はドイツIMM社のスタティックミキサ(高さ数cm)の構造、同(b)は乳化剤なしで(a)で得られたエマルジョンの形状、同(c)は乳化剤を用いて、しかも10MPaの高圧をかけた場合のエマルジョン形状(BASF社)である。この(c)に比べて、マイクロミキサだけを用いた(b)の方が格段に均質なエマルジョンを得ることができている<sup>3)</sup>。

また乳化重合では反応の場が微小体積内に限定されるので、特徴的な分子量分布(大きな重合度とシャープな分子量分布)を示すことがシミュレーション結果からも報告されている<sup>44)</sup>。

このようにマイクロリアクタは、高分子マイクロスフィア(ラテックス)の製造、乳化重合における架橋高分子の生成や共重合体の微細構造設計に適用できると考えられる。

**第 12 図** マイクロミキサ(a)を用いたエマルジョン(b)と高圧攪拌で作成して得られたエマルジョン(c)



(8) スケールアップ生産が容易である。

通常の化学反応では、そのスケールアップに際して煩雑な化学工学的な検討を要する。しかしマイクロリアクタの場合には、リアクタの配列数と積層枚数を増やすだけで、1000倍程度のスケールアップを行うことも容易である。この場合、マイクロリアクタでは所詮、

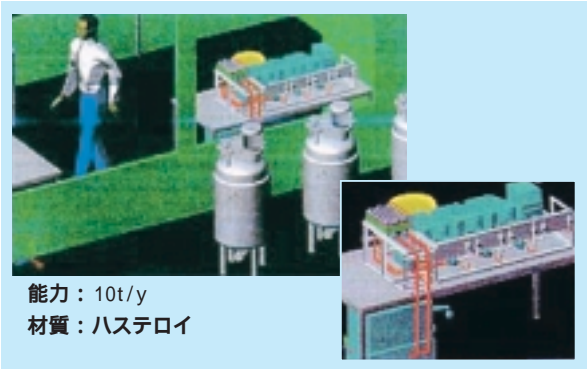
実生産には不向きではないかという素朴な質問(FAQ)をよく聞く。確かに反応場は小さいが、拡散反応に基づく反応時間は短くて済む(=流通量は確保できる)ので、医薬・化粧品などのファインケミカル分野で要求される生産量は充分、確保することができる。

Bayer などの特許<sup>45)</sup>の実施例では、仕込みミキサー部分の通液量は38kg/hで、生成物ジスルホン化合

**第13図** Chemnitz 工科大学とドイツFZK (Forschungszentrum Karlsruhe)で開発されたマイクロリアクタモジュール(a)と積層体(b)<sup>47)</sup>



**第14図** ドイツCPC社のマイクロリアクタ生産設備(10t/年プラント概念図)<sup>49)</sup>



能力：10t/y  
材質： Hastelloy

物換算で11.5kg/h(年間100t)の通液量である。

またドイツのKarlsruhe 中央研究所(Forschungszentrum Karlsruhe : FZK)とChemnitz 工科大学で共同開発された2つのマイクロリアクタ<sup>46,47)</sup>では、熱交換能力が20KWと200KWで、通液量がそれぞれ700kg/h(6,100t/y)と7,000kg/h(61,000t/y)であり(第13図(a)は各種モジュール、同(b)は積層体例を示す)、ファインケミカルの工業的な反応に対しては充分すぎる生産量といえる(なお、この数字は桁が間違っているのではないかとFZKに問い合わせたところ、水でチェックした最大量とのことであった<sup>48)</sup>)、

またドイツのCPC(Cellular Process Chemistry)社<sup>48)</sup>では、汎用型卓上マイクロリアクタを製造しており、生産量は年間数トン以上の能力があると説明している(第14図)。

以上述べたマイクロリアクタの特長とそれに基づく期待効果をまとめたものが第2表<sup>7,9,49~53)</sup>である。

**第2表** マイクロリアクタの特長とそれに基づく期待効果

特長	期待効果
1) 反応容積は小(μℓオーダー) 表面効果(加熱、冷却、化学反応)> 体積効果 熱交換が効率的	(1) 温度制御が効率よく行える。 ・急激な発熱反応、爆発性反応への適用が可能 ・熱的に不安定な化合物、毒性の高い化合物の合成には有利。 必要な時に必要な量だけをつくるオンサイト合成により貯蔵や輸送時のロス危険性を回避できる。
2) Reynolds数が小さい粘性力 層流)支配域での反応	(2) 不均一反応が効率よく行える。
3) 拡散混合支配： 拡散反応時間： $t \sim L^2/D$ (D：拡散係数、L：代表長さ)	(3) 反応時間が短くて済む。 (4) 微量での合成が可能となる。 試薬量が少ないので、実験コスト、廃棄物、環境負荷の低減に寄与できる。 小型リアクタのため省スペースで移設も容易。
4) 小型で反応時間が短い	(5) スケールアップ生産が容易。 スケールアップに対する煩雑な化学工学的検討が不要。 少量生産用には有利。 リアクタの配列数と積層枚数の増大だけで対応可能。
5) 反応収率が高い(著者の仮説) 少ない副生成物	(6) 標的化合物への最適合成ルートとの統合 (2 合成可能性の検証)が可能 (7) コンピナトリアル化学におけるパラレル合成が可能。 (8) 分子レベルでの反応機構解析が可能

1 生産性あり



第3表 マイクロリアクタで実施された有機合成反応

分類	有機合成反応	研究機関	特徴	文献No.
1 酸化・還元 反応		Chemnitz 工科大, FZK	パラジウム触媒を固定化 200時間連続反応	2) p.20 40)
	$\text{CH}_3\text{NHCHO} + 1/2\text{O}_2 \longrightarrow \text{CH}_3\text{NCO} + \text{H}_2\text{O}$	MIT, DuPont	T型リアクター プラチナ触媒をコーティング	2) p.2 50)
		Bayer	パーオキサイド酸化液相反応	44)
	$\text{CH}_4 + \text{NH}_3 + 3/2\text{O}_2 \xrightarrow[1000 \sim 1200]{\text{Pt}} \text{HCN} + 3\text{H}_2\text{O}$ Side Reactions $\text{CH}_4 + \text{NH}_3 \xrightarrow{\text{O}_2} \text{CO}, \text{CO}_2, \text{N}_2$ $\text{CH}_4 + \text{NH}_3 \xrightarrow{\text{HCN}}$	IMM, Rhône-Poulenc, BASF		8) p.151
		Chemnitz工科大, FZK, Bayer	Solution reaction in Micro-Reactor	8) p.213
	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2 \xrightarrow{\text{O}_2} \text{H}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$	Chemnitz工科大, FZK, Bayer	Ag/Al-catalytic gas phase reaction	8) p.213
		IMM	Micromixer reactor gas phase reaction	51)
	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_3 + 1/2\text{O}_2 \xrightarrow[500]{1 \text{ bar } 30} \text{Allyl radical} \xrightarrow[300]{1/2\text{O}_2} \text{Product}$	IMM	gas phase reaction	52)
		Chemnitz工科大, FZK, Bayer	Solution reaction in Micro-Reactor	8) p.213
	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3 \longrightarrow \text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_3$	Erlangen大, Inst. Angew. Chem., Akzo Novel, LSGC-CNRS, Du Pont, Karl-Winnacker-Inst. Dechema, IMM, ILGRC-EPFL	酸化/非酸化 脱水素交互反応	8) p.224
	Erlangen大, Inst. Angew. Chem., Akzo Novel, LSGC-CNRS, Du Pont, Karl-Winnacker-Inst. Dechema, IMM, ILGRC-EPFL		8) p.224	
	九州大学	Pt coated microchannel reactor	53)	
2 ハロゲン化 ・ニトロ化		Durham大(UK) British Nuclear Fuels PLC	Direct fluorination	38) 54)
		IMM, Inst. Mikrotechnik, Inst. Angew. Chem.	Direct fluorination	8) p.526
		British Nuclear Fuels PLC		55)
	液/液反応例 	Central Res. Lab.(UK)	micro chemical processing unit 開発, モデル反応: nitration, monofluorination	56)
3 付加・分解 反応	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2 + \text{H}^+\text{Cl}^- \longrightarrow \text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{Cl})(\text{CH}_3)_2 + \text{H}_2\text{O}$	Integrated Chemical Synthesizers	モジュール型反応器 多くの反応例あり	57)
		Integrated Chemical Synthesizers	モジュール型反応器	57)
	$2(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCl}) + 2\text{NaOH} + \text{H}_2\text{O}_2 \longrightarrow \text{Product} + 2\text{H}_2\text{O} + \text{NaCl}$	MIT	propionyl peroxide synthesis	8) p.171
	$\text{R}_2\text{C}=\text{O} + \text{M}(\text{CH}_2)_n \longrightarrow \text{R}_2\text{C}(\text{OM})\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n$ Carbonyl compound      Organometallic Reagent	Merck, Ilmenau工科大	Modified Landolt Reaction	8) p.181
		FZK, Bayer	Micromixer	58)

第3表 マイクロリアクタで実施された有機合成反応(続)

分類	有機合成反応	研究機関	特徴	文献No.	
3	付加・分解反応(続)		FZK, Bayer	Micromixer	59)
		$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2 \longrightarrow \text{H}_2\text{C} = \text{CH}_2 + \text{NH}_3$	Erlangen大, Inst. Angew.Chem., Akzo Novel, LSGC-CNRS, Du Pont, Karl-Winnacker-Inst Dechema, IMM, ILGRC-EPFL	Catalytic dehydration	8 講演 0.19
		$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} \longrightarrow \text{H}_2\text{C} = \text{CH}_2 + \text{H}_2\text{O}$	Erlangen大, Inst. Angew.Chem., Akzo Novel, LSGC-CNRS, Du Pont, Karl-Winnacker-Inst Dechema, IMM, ILGRC-EPFL		8 p.224
		主反応 $\text{CH}_3\text{OH} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{220 \sim 300} 3\text{H}_2 + \text{CO}_2$ 2次反応 $\text{CO}_2 + \text{H}_2 \xrightarrow{250 \sim 300} \text{CO} + \text{H}_2\text{O}$	FZK, Erlangen大		8 p.372
		$\text{CH}_3\text{OH} \longrightarrow \text{CH}_2\text{O} + \text{H}_2 \quad \text{H} = 85\text{kJ/mol}$ $\text{CH}_2\text{O} \longrightarrow \text{CO} + \text{H}_2$	Swiss Federal Inst. Tech.	Dehydrogenation of methanol to formaldehyde	8 p.514
			PHENOCHEMIE GmbH		60)
			Hull大(UK)	T型リアクタ 多くの反応例あり	61)
4	熱的不安定化合物	ビタミン中間体の製造	BASF, IMM	熱的に不安定な化合物の取り扱いが可能	2 p.72
5	分離抽出	ニッケルジメチルグリオキシムの抽出	東京大学	高効率かつ単純な分子輸送 マイクロチャネル10秒(分液ロート600秒) 多くの反応例あり	19 p.51
6	電極反応	$\text{O}=\text{C}_6\text{H}_4=\text{O} + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$	Integrated Chemical Synthesizers	モジュール型反応器	57)
			IMM	Induced electro-organic reaction	8 p.136
			IMM	Induced electro-organic reaction	8 p.136
			IMM	Induced electro-organic reaction	8 p.136
			Alberta大(Canada)	電圧輸送液相反応 モデル反応: AZO + DMA カップリング	42)
			IMT Bucharest	電解酸化反応	43)
7	微量分析		Zeneca, SmithKline Beecham	HPLC前処理反応 モデル反応: アミノ酸 / NBDF	62)
		$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{luminol} \longrightarrow \text{light emission}$	Zeneca, SmithKline Beecham, Imperial College		8 講演 0.20
		A) $\text{NH}_3 + \text{OCl}^- \longrightarrow \text{NH}_2\text{Cl} + \text{OH}^-$ B) $\text{NH}_2\text{Cl} + \text{(I)} \longrightarrow \text{Cl-N} \text{(II)}$ C) $\text{(II)} + \text{(III)} \longrightarrow \text{(IV)}$	Illinois大	Berthelot reaction (土中、微量NH <sub>3</sub> のFIA検出)	8 p.410 66)

さらに、マイクロリアクタを用いた有機合成への適用例を第3表にまとめて示した(ただしC1化学関係は除外した)。この分類に従えば、金属触媒を用いた酸化還元反応例が多い。また直接フッ化も興味深い。

なお、高分子重合反応関連を補足すると、要素反応が拡散律速反応であれば、同様な利点として挙げることができる。さらに高分子重合反応では、少量多品種の品目に対して、設備投資額が少ないことが有利に働くのではないかと考えている。

アクリレートのラジカル溶液連続重合を行った実験系<sup>64)</sup>で、プレミキサーにSulzer Chemtech社のSMXスタティックミキサー<sup>55)</sup>を用いている。一般に反応収率は、攪拌効率に依存する。処理量は6~8kg/h(年間稼働330日で60T)の生産ができ、複数並列生産で年間数千トンも可能であると報告している。またマイクロスケールの攪拌は、低密度ポリエチレンの重合のような速い反応の制御ができ、副生成物を削減することも指摘されている<sup>66)</sup>。

#### 4. マイクロリアクタの生産設備の可能性

##### 4-1. プロセス強化(Process Intensification)<sup>67,68,69,70)</sup>

イギリスのC. Ramshawは「特定の生産目的を達成するために化学プラントのサイズを劇的に縮小する戦略」をプロセス強化(Process Intensification; PI)と定義することを提唱した<sup>67)</sup>。この概念は、当時ICIに在籍していたRamshawが1970年代末に提案し、製造システムの費用を削減することを目的としていた。当初、反応、熱交換、精製などのプロセスの主要な部分にかかる費用は全体の20%しか占めておらず、配管、支持構造、用役部分の負担分が大きかった。このため、反応、熱交換、精製などの工程装置の縮小化を行うことに加えて、支持構造や長い配管を省いたコンパクトな構造にすることにより費用を節約しようとした。

ところが最近では、設備の縮小化以外のPIの別の効果が認識されるようになってきた。それは、化学プラントの安全性の向上、環境負荷とエネルギー使用量の低減、プラントの早期起業化、製造拠点の分散配置などである<sup>67)</sup>p.17。

PIの手法としては、次のような設備や手段がある<sup>70)</sup>。

##### I. 設備

- A. 化学反応設備：回転盤リアクタ、スタティックミキサー、マイクロリアクタ、熱交換リアクタ、超音波気-液リアクタなど。このマイクロリアクタが本稿と関連がある領域である。
- B. 化学反応を伴わない設備：スタティックミキサー、コンパクト熱交換器、マイクロチャンネル熱交換器、回転固定床など。

##### II. 手段

- A. 多機能反応器：逆流リアクタ、反応蒸留、反応抽出、反応晶析、膜リアクタなど。
- B. ハイブリッド分離：膜吸収、膜蒸留、吸着蒸留
- C. 代替エネルギー源：超音波、太陽光、マイクロウェーブ、プラズマ、電場など。
- D. その他の手段：超臨界流体、動的(周期的)反応操作

PIは、本来、既存のプロセスの合理化研究から出発したアプローチではあるが、その後のマイクロリアクタの開発動向と重なっている部分が少なくない。

なお、Ramshawは、現在はNewcastle大学のCentre for Process Intensification and Innovationの教授で、PIの国際的な普及にあたっている。PI国際会議は1995年からベルギーのアントワープで2年ごとに開催されている<sup>67,68)</sup>。

##### 4-2. スケールアップからナンバリングアップへ

3.(8)で述べたように、通常の化学反応では、そのスケールアップに際して煩雑な化学工学的な検討を要する。しかしマイクロリアクタの場合には、確かに反応場は小さいが、反応時間は短くて済むので、リアクタの配列数と積層枚数を増やせば(ナンバリングアップ)、処理量(throughput)は稼げ、たとえば年間、数トンから数十トン程度の医薬・化粧品などのファインケミカル分野で要求される生産量は充分、確保することができる。

ただし、たとえば1000個以上の多数のリアクタを積層した合成システムを構築する場合、個々のリアクタの温度、流量を短時間に反応制御するには、新たな自動化制御技術の開発が必要である。またシステムの故障診断的技術の開発も必要であろう。

#### 5. 今後の展開 - 期待される効果 -

以上述べたマイクロリアクタの特長から、次の効果が期待される。すなわち、

- 1) 熱交換が効率的なので、急激な発熱反応、爆発性の反応への適用が可能である。
- 2) 熱的に不安定な化合物、毒性の高い化合物の合成には有利である。すなわち必要な時に必要な量だけをつくるオンサイト合成により、貯蔵や輸送時のロスと危険性を回避できる。
- 3) 試薬量が少なくすむので、実験コスト、廃棄物、環境負荷の低減に寄与できる。
- 4) 小形リアクタのため省スペースで移設も容易である。
- 5) コンビナトリアル化学におけるパラレル合成が可能。
- 6) 分子レベルでの反応機構解析が可能となる。

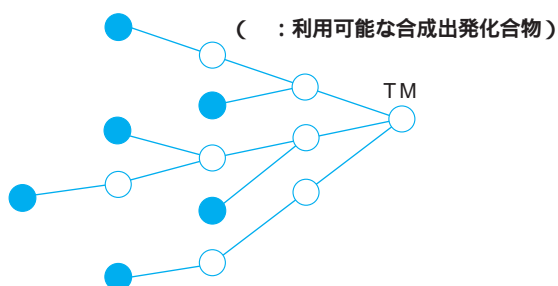
この中でも、特に(I)反応生成物が熱的に不安定な化合物であり、かつ(II)その化合物が医療用で、微量でも高価な化合物(たとえばホルモン)であれば、マイクロリアクタによる生産は有効であると考えられる。

また、マイクロリアクタとコンビナトリアルケミストリーとの接点について触れると、同種の反応を同一のチップを数多く複製して行うパラレル合成的手法は近い将来に十分可能になるであろう。現実にOrchid Biocomputer社では2.5cm<sup>2</sup>のチップ上に144個の反応ユニットを組み込んだ反応装置をすでに開発している<sup>33)</sup>。また、将来的には生成物の出口を分岐させ、それぞれに異なるチップをつける連続反応システムも十分現実性がある。

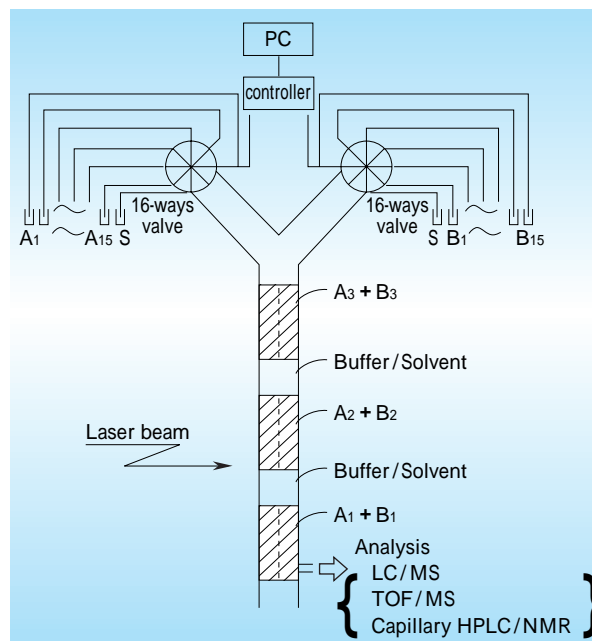
最後に、第2表で述べたマイクロリアクタによる<sup>29-b)</sup>「合成可能性の検証」用の新規ツールの可能性について触れておく。プロセスケミストリーの目的は、標的化合物(Target Molecule: TM)が決まっている、最適合成ルートを設定することである<sup>29-b)</sup>。このための合成デザインをどう行なうかは、従来、有機合成研究者の経験と勘に依存することが多かった。しかし1960年代後半からHarvard大学のCoreyらによって行われたLHASAプログラムをはじめ、合成反応に関する計算機化学がいくつかのシステムで試行されている<sup>71)</sup>。標的化合物をこれらのシステムに入力すると、いくつかの合成ルートが提案されてくる。そのルート数が500を超えることも稀ではない(第15図参照)。われわれは、このなかでどの合成提案ルートが現実に起りうるものなのかを迅速に確認したい。4で述べたようにマイクロリアクタでは副反応が少ない可能性があるため、もし起きうる反応であれば、その合成可能性を確実に検証することができる。しかも小形デスクトップ型のリアクタができれば、研究者の机上で簡単、安全かつ迅速に確認することができる。このコンピュータによる合成ルート設計とマイクロリアクタによる検証という統合システムは、特に液相反応の有機合成にとって、革新的な合成支援ツールになると著者のひとりには主張してきている<sup>4,5)</sup>。

従来、マイクロリアクタは、たとえば触媒を管状反応器に担持させるような連続反応に適していると考え

第15図 標的化合物(TM)に対する合成提案ルート



第16図 反応検証システム<sup>72)</sup>



られてきた。しかし、連続流路を空間的、かつ時間的に分割して多数のバッチ反応を同時に進行させて、その反応性を迅速にチェックするという考えも著者のひとりにより提案されている(第16図参照)<sup>72,73)</sup>。

しかし現在のマイクロリアクション技術では、仕込み、保温(加熱冷却)、分離(分液)は可能であるが、濾過、晶析、乾燥、蒸留といった単位操作や、スラリー系の反応や、塩の析出反応についても解決すべき実質的な課題は多い。

さらに、微小反応場(マイクロリアクタ)に関する基盤技術の観点からは、(1)報告されている実験結果とは異なって、反応速度は反応場のスケールに依存しないのではないか、(2)直接フッ素化反応など位置選択性が微小反応場とどう関係しているのか、(3)バックミキシング(逆混合)は本当に起こらないのか、(4)連続反応で通常のチューブラーリアクタと比較した場合、マイクロリアクタの最適径は存在するのか(場合によっては、ミリリアクタの方が工業化技術としては有効なのではないか)など基礎的な検討を要する課題が山積していると筆者は考えている。

当所ではマイクロリアクタでなければ性能が発揮できないか、マイクロリアクタだからこそ新規性能が発現できる反応系を多く見出して、実用化研究の検討を行い、またその基盤技術に関する課題の検討をフォローしていく予定である。また、環境調和型の化学品生産(グリーンケミストリー)や、遺伝子工学の発展によるテーラーメイド医薬品合成はこれまでのプロセスケミストリーに変革をうながす時代の要請でもある。マイクロリアクタはそれに応える有望なアプローチであると確信して、合成実験自動化システム

を構築する立場<sup>31)</sup>から、マイクロリアクタの合成実験、分析、製造面への活用課題のフォローをしていきたいと考えている。

わが国は、箱庭、盆栽、トランジスタラジオ、電卓、テープレコーダ、液晶テレビといったミニチュア化に対する精神的・思想的な伝統志向をもっている。またマイクロマシンの技術伝統(強み)<sup>74)</sup>もある。結論として、マイクロリアクタは有機合成の実験、分析、製造に役立つものと筆者は確信している。産官学のコンソーシアムをさらに活性化して、日本から世界に情報発信ができるように努めたいものである。またこのためには、有機合成、化学工学、物理、エレクトロニクス、制御技術、バイオサイエンスなど学際的な研究者・技術者の結集が必須である。

これまで討論していただいた社内外の多くの方々に感謝する。

## 引用文献

- 1) N. P. Chohey, G. Ondrey, G. Parkinson : Chem. Eng., March 30 (1997)
- 2) W. Ehrfeld Ed. : " Microreaction Technology (IMRET1)", Springer, Berlin-Heidelberg(1998)
- 3) 近畿化学協会編 : " マイクロリアクター技術の現状と展望 ", 住化技術情報センター(1999)
- 4) 岡本 秀穂 : 化学工学, 63, 27 (1999)
- 5) 岡本 秀穂 : 有機合成化学協会誌, 57(9), 805 (1999)
- 6) 吉田 潤一, 岡本秀穂 : ファインケミカル, 28(18), 14(1999)
- 7) 岡本 秀穂: 日本化学会第78春季年会特別企画「ダウンサイジングケミストリー」講演, 講演予稿集I, p.629(2000.3)
- 8) W. Ehrfeld Ed. : " Microreaction Technology : Industrial Prospects(IMRET3)", Springer, Berlin-Heidelberg (2000)
- 9) 岡本 秀穂: 石油学会誌ペトロテック, 23(11), 918 - 923, 962(2000)
- 10) W. Ehrfeld, V. Hessel, H. Loewe : " Microreactors-New Technology for Modern Chemistry- ", Wiley-VCH, Weinheim(2000)
- 11) Books of Abstracts IMRET5(5<sup>th</sup> International Conference on Microreaction Technology) May 27 - 30, 2001(於・Strasbourg)
- 12) 藤田 博之 : " マイクロマシンの世界 ", 工業調査会 (1992)
- 13) 下山 勲 : J. IEE, 117(12), 840 - 842(1997)
- 14) IMM(Institut für Mikrotechnik Mainz GmbH) ホームページ ; <http://www.imm-mainz.de/english/developm/products/products.html>
- 15) K. Hosokawa, T. Fujii, I. Endo : 3rd Intnt I Symp. Micro Total Analysis System(October 13 - 16, 1998)
- 16) 庄子 習一 : 電気情報通信学会論文誌, J81-C-1 (7), 385 - 393(1998)
- 17) 三宅 亮, 都築 浩一, 高木 武夫, 今井 一成 : 電気学会E 論文集, 117(3), 11 - 18(1997)
- 18) 北森 武彦, 澤田 嗣郎 : ぶんせき, 178 - 187(1994年3月号)
- 19) 北森 武彦ほか : 日本学術振興会 116 委員会合同分科会資料(1998. 1. 19 - 20) ; 同資料(1999. 1. 18 - 19)
- 20) 高田 博史ほか : 電気学会論文集, C, 116(12), 1334 - 1340(1996)
- 21) 理研 : 特開平 10-337173(1998. 12. 23)
- 22) E. I. Du Pont : USP5,534,328(July 9, 1996) WO 94/21372(Sept. 29, 1994) 特表平 8-508197
- 23) BASF : USP5,658,537(August 19, 1997)
- 24) IMM : WO97/32687(September 12, 1997)
- 25) W. Ehrfeld et al. : Ind. Eng. Chem. Res., 38, 1075 - 1092 (1999)
- 26) FZK(ドイツ・カールスルーエ中央研究所) : 特開昭 63-12351 (1988.1.19)
- 27) 生田 幸士 : OPTRONICS, No.4, 103(1996)
- 28) Chem. Eng. News, February 22, 27 - 36(1999)
- 29) たとえば, (a) 吉田 潤一 : " コンピナトリアルケミストリー ", コンピナトリアルケミストリー研究会編, 化学同人(1997) 第III章.(b) 銅金 巖, 岡本 秀穂 : 同上, 第III章.
- 30) H. Okamoto, K. Deuchi, : Lab. Robot. Automat., 12, 2(2000)
- 31) 岡本 秀穂, 岩田 篤和 : 住友化学, 2000-I, 93 - 104
- 32) 江刺 正喜 : 応用物理, 60(3), 227(1991)
- 33) Orchid Biocomputer Inc.社技術資料, ホームページ ; <http://www.orchidbio.com/>
- 34) a) 数値流体力学編集委員会編 : " 乱流解析 ", 東京大学出版会, 第4章(1995) ; b) 木田 重雄 : " 乱流の不思議なふるまい ", 丸善, 第4章(1988)
- 35) エリ・ランダウ=イエ・リフシッツ(竹内均訳) : " 理論物理学教程 : 流体力学I ", 東京図書, 31節, 32節(1970)
- 36) 国井 大蔵 : " 移動速度論I(基礎工学17)", 岩波書店, 第1章(1988)
- 37) J. F. Biellmann, J. L. Scmitt : Tetrahedron Letters, No.46, 4615 - 4618(1973)
- 38) H. Krummradt, U. Koop, J. Stoldt : 文献8)所収, pp.181 - 186

- 39) R. D. Chambers, R. C. H. Spink : Chem. Commun., 883(1999)
- 40) (a) D. Hönicke : Reaction Kinetics and the Development of Catalytic Processes, 47 (1999); (b) G. Wiessmeier, D. Hönicke : Ind. Eng. Chem. Res. 35, 4412(1997)
- 41) 岡本 秀穂 : “マイクロリアクタ”『グリーンケミストリー - 持続的社会的のための化学』(御園生 誠, 村橋 俊一編) 講談社, pp.61 - 63(2001)
- 42) H. Salimi-Moosavi, T. Tang, H. D. Thompson: J. Am. Chem. Soc., 119, 8716(1997)
- 43) M. Gheorghe, D. Dascalu, M. Ghita : Proc. SPIE-Int. Soc. Opt. Eng., 3680, 1159(1999)
- 44) 飛田 英孝, 埜村守 : 高分子加工, 45(12), 542 (1996)
- 45) Bayer, Forschungszentrum Karlsruhe : EP903174(Mar 24, 1999); 特開平 11-171857
- 46) Chemie Technik, 27(10), 124(1998)
- 47) FZK(Forschungszentrum Karlsruhe)技術資料
- 48) FZK(Dr.Schubert), private communication
- 49) CPC 社技術資料, ホームページ  
http://www.cpc-net.com/
- 50) J. J. Lerou et al : DECHEMA Monographs, 132, “Microsystem Technology from Chemical and Biological Microreactors”, 51 - 69 (VCH, 1996)
- 51) IMM : DE19748481(May 12, 1999)
- 52) IMM : WO00/1681(Jan.13, 2000)
- 53) K. Kusakabe, et al. : J. Chem. Eng. Japan, 34, 441 - 443(2001)
- 54) British Nuclear Fuel PLC : WO99/22857(May 14, 1999)
- 55) British Nuclear Fuel PLC : WO99/22859(May 14, 1999)
- 56) Bernard, David et al. : Spec.Chem., 18(4) 174, 177(1998)
- 57) Integrated Chemical Synthesizers : WO9526796 (Oct 12, 1995); 特表平 10-501167
- 58) Forschungszentrum Karlsruhe, Bayer : DE19800529(Jul.15, 1999)
- 59) Forschungszentrum Karlsruhe, Bayer : WO95/30476(Nov.16, 1995) 特表平 09-512742 : WO 97/17130(May 15, 1997) 特表平 11-514574
- 60) Phenochemie GmbH : DE19950952(Apr.26, 2001)
- 61) Stephen J. Haswell, et al.: Chemm. Commun., 391 - 398(2001)
- 62) Jan C. T. Eijkel, et al.: J. of Chromatography A, 815, 265 - 271(1998)
- 63) E. D. Rhine et al.: Soil Sci. Soc. Am. J., 62, 473 - 480(1998)
- 64) T. Bayer, D. Pysall, O. Wachsen: 文献 8) 所収, pp.165 - 170
- 65) Sulzer Chemtech 社ホームページ;  
http://www.sulzerchemtech.com/t1\_mixers.htm
- 66) D. Hairston : Chem. Eng., June 1999, 30
- 67) J. Semel Ed. : “2<sup>nd</sup> International Conference on Process Intensification in Practice-Applications and Opportunities- (BHR Group Ltd., London, 1997)
- 68) A.Green Ed. : “3<sup>rd</sup> International Conference on Process Intensification in Practice-Applications and Opportunities- (BHR Group Ltd., London, 1999)
- 69) A. Green, et al. : Chem. Eng., 106(13), 66 (1999)
- 70) A. I. Stankiewicz, J. A. Moulijn : Chem. Eng. Prog., 96(1), 22(2000)
- 71) 銅金 巖, 岡本 秀穂, 高島 哲彦 : 研究開発マネジメント, 1997年8月号, p.30 - 39
- 72) 住友化学工業(岡本 秀穂) : 特願 2000-090949 (2000)
- 73) 岡本 秀穂 : “生産プロセスとしてのマイクロリアクタ・システムの可能性”, 化学工学会関西支部セミナー(2001. 4. 17, 於・大阪)講演要旨集, pp.23 - 28
- 74) 江刺 正喜 : 日本ロボット学会誌, 14(8), 1086 (1996)

PROFILE



岡本 秀穂

Hideho OKAMOTO

住友化学工業株式会社  
有機合成研究所 研究グループ(開発)  
グループマネージャ, 主席研究員  
名古屋工業大学・共同研究センター 客員教授  
工学博士



橋爪 新太

Arata HASHIZUME

住友化学工業株式会社  
有機合成研究所  
研究グループ(開発)