ホフマン転位分解反応の連続化

(昭和39年8月14日受理)

小泉 博昭・高橋 哲雄*

5-メチル-3-アミノイソキサゾールはホフマン転位分解反応によって製造される。すでに確立されている反応機構にもとづいて反応速度論的解析を行ない、回分法による実験から反応速度定数を決定した。その結果、この反応は連続反応装置を用いる流通系反応操作によって有利に行なわれることを知った。典型的連続反応装置の一つである多段槽型反応装置に対して、デジタル電子計算機を用いて、種々の操作変数の組合わせについて理論計算を行なって合理的操作条件を予知し、実際に3段槽型連続反応装置により実験した結果は予期したとおりの好成績をおさめた。

1 緒 言

持続性サルファ剤 5-メチル-3-スルファニルアミド-イソキサゾール (商品名シノミン) の中間原料である 5-メチル-3-アミノイソキサゾール (Ⅲ) は、5-メチルイソキサゾール-3-カルボン酸アミド (Ⅰ') のホフマン転位分解反応によって製造される^{1, 2)}。一般に酸アミドに次亜ハロゲン酸塩とアルカリとを作用させて第一アミンを得るホフマン転位分解反応は古くから知られており、その反応機構については研究も多く、ほとんど確立されたものとなっている³⁻⁵⁾。これは有機化学においては多く利用される反応であるが、多くの副反応をとまう複雑な反応であるため、一般に工業的用途に使用されることは少ない。またその反応速度については、化学構造の変化による転位過程の速度論的研究が Hauser ら⁶⁾ によって報告されているが、アミンの生成するまでの全過程については論及されていない。

本反応の工業化にあたって、合理的反応装置設計ならびに反応操作を確立するために、まずガラスフラスコを用いて回分法による反応速度論的基礎研究を行なった。その結果、本反応の転位分解過程では反応温度の高いほど、また所定温度までの昇温時間の短いほど、目的物のアミン (Ⅲ) を高収率に得ることがわかった。このような条件は、連続反応装置を用いる流通系反応操作によって有利に満たされる。

連続反応装置としては種々の型が考えられるが、著者らはまず典型的な装置の一つとして多段槽型反応装置を選択した。これについて、回分法による実験から得られた反応速度式にもとづいて理論計算を行ない、予知された合理的操作条件にしたがって3段槽型反応装置を用いて行なった実験の結果は、期待どおりの好成績をおさめた。

2 反応速度式

一般にホフマン転位分解に対して示されている反応機構にしたがって本反応を表現すると、つぎようになる。

この反応をフラスコ内において回分法で行なうときは、固体のⅠ' を次亜塩素酸ナトリウム水溶液中に投入して、低温で完全に溶解したのち、反応液を急速に加熱昇温することにより、目的物であるアミンⅢが生成する。著者らは実際に各段階の生成物を検討することによって、上述の反応機構を実験的に確認した⁷⁾。ところでⅠ'→Ⅳの過程によって生じる副生物Ⅳは極めて微量であるので、この反応過程は低温では無視できる。またⅠ'→Ⅰの反応は低温ではほぼ定量的に進行し、かつ固体が完全溶解したときは反応はほとんど終了している。このような事実を考慮して、前段の固-液異相系反応過程の速度論的解析は省き、Ⅰを出発原料とする後段の転位分解過程について、反応速度論的解析を行なった。

2.1 理論的解析

上述の反応機構を便宜上つぎのように書き直し、各過程の反応速度定数を k_1 , k_2 , k_3 とする。

これは逐次反応をとまう併発反応である。各過程とも擬1次不可逆反応として⁷⁾、各成分の変化速度を考えるとつぎの連立微分方程式が得られる。

$$-\frac{dC_I}{dt} = k' C_I \quad (\text{ただし } k' = k_1 + k_3) \quad (1)$$

$$-\frac{dC_{II}}{dt} = k_2 C_{II} - k_1 C_I \quad (2)$$

$$\frac{dC_{III}}{dt} = k_2 C_{II} \quad (3)$$

$$\frac{dC_{IV}}{dt} = k_3 C_I \quad (4)$$

初期条件は $t=0$ で

$$C_I = C_{I0}, \quad C_{II} = C_{III} = C_{IV} = 0 \quad (5)$$

7) 高橋, 山本, 中川, 塩野義研究所年報 13, 51 (1963).

* Hiroaki KOIZUMI, Tetsuo TAKAHASHI, 塩野義製薬株式会社研究所: 大阪市福島区鷺洲。

- 1) 加納, 橘川, 牧角, 高橋, 尾形, 特許 303134 号, 1962 年 12 月 6 日。
- 2) H. Kano, I. Kikkawa, Y. Makisumi, S. Takahashi, M. Ogata, U. S. P. 3,073,839, Jan. 15, 1963.
- 3) E. S. Gould, "Mechanism and Structure in Organic Chemistry" A Holt-Dryden Book, Henry Holt and Co., New York (1959) p.135, 621.
- 4) E. S. Wallis, J. F. Lane, "Organic Reactions III" John Wiley & Sons, Inc., New York (1949) p.268.
- 5) L. F. Fieser, M. Fieser, "Textbook of Organic Chemistry" Maruzen Co. Ltd., Tokyo (1952) p.221.
- 6) C. R. Hauser, W. B. Benfrow, Jr., J. Am. Chem. Soc., 59, 121 (1937).

(1)~(4) 式を (5) の初期条件で解くと、 $k' \neq k_2$ のときは

$$\frac{C_I}{C_{I0}} = e^{-k't} \quad (6)$$

$$\frac{C_{II}}{C_{I0}} = \frac{k_1}{k_2 - k'} (e^{-k't} - e^{-k_2 t}) \quad (7)$$

$$\frac{C_{III}}{C_{I0}} = \frac{k_1}{k'} (1 - e^{-k't}) - \frac{k_1}{k_2 - k'} (e^{-k't} - e^{-k_2 t}) \quad (8)$$

$$\frac{C_{IV}}{C_{I0}} = \frac{k_3}{k'} (1 - e^{-k't}) \quad (9)$$

もし $k' = k_2$ のときは、(7), (8) 式はそれぞれ

$$\frac{C_{II}}{C_{I0}} = k_1 t e^{-k't} \quad (7')$$

$$\frac{C_{III}}{C_{I0}} = \frac{k_1}{k'} - \left(\frac{k_1}{k'} + k_1 t \right) e^{-k't} \quad (8')$$

となる。これらの式からつぎのようにして各速度定数が求められる。

① $k' \neq k_2$ のとき……一定時間に対する C_I , C_{III} , C_{IV} の実測値より (6), (8), (9) 式を用いて算出する。すなわち、 t , C_I , C_{IV} の実測値より (6), (9) 式を用いて k' , k_3 が得られ、 k_1 は $k' = k_1 + k_3$ より得られる。こうして得た k_1 , k' の値と t , C_{III} の実測値とから (8) 式を答試法により解いて k_2 が得られる。

② $k' = k_2$ のとき……一定時間に対する C_I , C_{III} の実測値から (6), (8') 式を用いて k_1 , k' が得られる。

2.2 回分法による反応速度実験の結果

本反応において、原料 I のアルカリ性水溶液は常圧では 104°C で沸騰する。したがって回分法による反応速度実験は 60~104°C の範囲で行なった。

各成分の定量はつぎのようにして行なった⁷⁾。すなわち、反応液を氷浴で急冷して反応を停止させてのち、ヨウ素滴定法によって I を定量する。III はクロロホルム抽出法により定め、IV は反応

表 1 反応速度データ

反応時間 t (min)	濃 度			変化率 ^{a)}		
	C_I (mol/l)	C_{III} (mol/l)	C_{IV} (mol/l)	f_I (%)	f_{III} (%)	f_{IV} (%)
(45°) {	0	0.685	0	0	0	0
128 day	—	—	0.444	0.162	64.8	23.7
(60°) {	0	0.682	0	0	0	0
11580	—	—	0.533	0.120	78.1	17.6
(72°) {	0	0.689	0	0	0	0
140	0.534	—	—	22.5	—	—
380	0.306	—	—	55.6	—	—
1280	0.025	—	—	96.4	—	—
2780	—	0.516	0.114	—	75.0	16.6
(72°) {	0	0.682	0	0	0	0
20	0.653	—	—	4.3	—	—
40	0.627	—	—	8.0	—	—
60	0.600	—	—	12.0	—	—
(85.6°) {	0	0.684	0.001	—	0	—
52	0.345	0.085	—	49.5	12.3	—
100	0.182	0.206	—	73.4	30.0	—
150	0.102	0.334	—	85.1	48.6	—
200	0.046	0.460	—	92.3	67.1	—
(90°) {	0	0.675	0.001	0	0	0
31	0.339	0.089	—	49.7	13.0	—
60	0.171	0.213	—	74.7	31.4	—
90	0.088	0.347	—	87.0	51.3	—
120	0.044	0.450	—	93.5	66.6	—
(90°) {	0	0.682	0	0	0	0
220	—	—	0.605	0.068	88.7	9.9
(97°) {	0	0.651	0.003	—	0	—
26	0.181	0.197	—	72.2	29.5	—
51	0.055	0.432	—	91.6	66.0	—
75	0.017	0.583	—	97.4	89.1	—
100	0.004	0.638	—	99.4	97.5	—
(104°) {	0	0.614	0.002	—	0	—
10	0.207	0.173	—	66.3	27.8	—
20	0.062	0.363	—	90.0	58.8	—
31	0.017	0.535	—	97.3	86.8	—
51	0.002	0.604	—	99.8	98.0	—
(104°) {	0	0.682	0	0	0	0
50	—	—	0.618	0.046	90.7	6.8

^{a)} $f_I = (C_{I0} - C_I)/C_{I0}$, $f_{III} = C_{III}/C_{I0}$, $f_{IV} = C_{IV}/C_{I0}$

終期近くの反応液から、クロロホルム抽出で III を除いたあとの抽残液を塩酸性にして、エーテルで抽出することにより定めた。II の定量法はかなり厄介である⁷⁾ ので、必要あれば、上で得た I, III, IV の濃度と I の初濃度との物質収支から算出することができる。

1 mol の I に対してカセイソーダ 2 mol の割合で、かつ I の初濃度 $C_{I0} = 0.6 \sim 0.7$ mol/l なるように調製された反応液について、反応速度実験を行なった結果得られた速度データは表 1 に示した。またこのうちの一例を反応速度線図として示したのが図 1 である。これらのデータから、2・1① に述べた方法で 104°C, 90°C における反応速度定数を算出したところ、たまたまこの実験範囲では近似的に $k' \cong k_2$ が成立つことがわかったので、そのほかの温度における実験データについては、2・1② の方法で各速度定数を算出した。

こうして得た各速度定数と絶対温度の逆数とを片対数紙にプロットしたのが図 2 であって、いずれも良好な直線性を示し、アレニウス式のよく満足されることがわかった。この図から各速度定数と温度との関係式ならびに活性化エネルギーを求めると

$$k_1 = 10^{18.1-7200/T} \text{ (1/min)}, \quad E_1 = 32.9 \text{ (kcal/mol)} \quad (10)$$

$$k_2 = 10^{17.6-7000/T} \text{ (1/min)}, \quad E_2 = 32.0 \text{ (kcal/mol)} \quad (11)$$

図 1 反応速度線図の一例 (90°C)

破線：物質収支より算出した II の変化率

図 2 反応速度定数と温度との関係

○: k' , □: k_1 , +: k_2 , △: k_3

$$k_3 = 10^{12.1-5350/T} \text{ (1/min)}, \quad E_3 = 25.0 \text{ (kcal/mol)} \quad (12)$$

これらの結果から、種々の温度における最高収率を算出することができる。すなわち、反応が十分に進行して、もはやそれ以上は反応が進まないというときの収率を f_∞ で表わすと、(8)式および(9)式から

$$f_{III\infty} = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{C_{III}}{C_{I0}} = \frac{k_1}{k'} \quad (13)$$

$$f_{N\infty} = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{C_N}{C_{I0}} = \frac{k_3}{k'} \quad (14)$$

(10) 式および (12) 式を用いて上式の数値計算を行なった結果を各温度に対して図示すると、図 3 の実線のようになり、これは同じ図にプロットした実測値とよく一致している。ただし、図中 150°C 以上の実測値は加圧反応管を用いて収率のみを測定して得られたデータである。

図 3 各温度における最高収率

理論値：実線，実測値○：Ⅲの収率，△：Ⅳの収率

このような回分法による反応速度論的検討から、この反応は反応温度の高いほど主反応に有利に進行することがわかり、また所定反応温度にまで可能な限り急速に昇温することが望ましい。このような条件は、処理量に対して伝熱面積の割合を大きくとれる連続反応装置を用いることによって満たし得る。とくに多段槽型連続反応装置では、定常状態において第 1 槽を所定温度に維持することにより、低温で流入する原料水溶液が瞬時にその温度にまで昇温されるので好都合である。

3 3 段槽型連続反応装置による流通反応

3.1 理論的解析

一般に、図 4 に示すような等しい容積 V の完全混合槽が n 個直列につながった、 n 段直列完全混合槽列について考えてみる。

系内を通じて反応液流量 F は一定とし、各段の完全混合槽に本反応の反応速度式を適用すると、定常状態における $(i+1)$ 段目の槽のまわりの各成分に関する物質収支から、つぎの式を得る。

$$F(C_{Ii} - C_{Ii+1}) = V k' C_{Ii+1} \quad (15)$$

$$F(C_{IIi} - C_{IIi+1}) = V(k_2 C_{IIi+1} - k_1 C_{Ii+1}) \quad (16)$$

$$F(C_{IIIi+1} - C_{IIIi}) = V k_2 C_{IIi+1} \quad (17)$$

$$F(C_{N i+1} - C_{Ni}) = V k_3 C_{Ii+1} \quad (18)$$

ただし $i=0, 1, 2, \dots, (n-1)$ である。

図 4 n 段直列完全混合槽列の模型図

ここで一段あたりの平均滞留時間は $\tau = V/F$ であるが、系全体の平均滞留時間を τ_T とすると、 $\tau = \tau_T/n$ となる。また各成分に対して $C_i/C_{I0} = f_i$ として (15)~(18) 式を書きなおすと、つぎの連立差分方程式が得られる。

$$f_{Ii} - f_{Ii+1} = \frac{\tau_T}{n} k' f_{Ii+1} \quad (19)$$

$$f_{IIi} - f_{IIi+1} = \frac{\tau_T}{n} (k_2 f_{IIi+1} - k_1 f_{Ii+1}) \quad (20)$$

$$f_{IIIi+1} - f_{IIIi} = \frac{\tau_T}{n} k_2 f_{IIi+1} \quad (21)$$

$$f_{N i+1} - f_{Ni} = \frac{\tau_T}{n} k_3 f_{Ii+1} \quad (22)$$

また初期条件は、 $i=0$ で

$$f_{I0} = 1, \quad f_{II0} = f_{III0} = f_{N0} = 0 \quad (23)$$

(19)~(22) 式を (23) 式の初期条件で解くとつぎのようになる。

$$f_{In} = \frac{1}{\left(1 + k' \frac{\tau_T}{n}\right)^n} \quad (24)$$

$$f_{II n} = \frac{k_1}{k_2 - k'} \left\{ \frac{1}{\left(1 + k' \frac{\tau_T}{n}\right)^n} - \frac{1}{\left(1 + k_2 \frac{\tau_T}{n}\right)^n} \right\} \quad (25)$$

$$f_{III n} = \frac{k_1 k_2}{k_2 - k'} \left[\frac{1}{k'} \left\{ 1 - \frac{1}{\left(1 + k' \frac{\tau_T}{n}\right)^n} \right\} - \frac{1}{k_2} \left\{ 1 - \frac{1}{\left(1 + k_2 \frac{\tau_T}{n}\right)^n} \right\} \right] \quad (26)$$

$$f_{N n} = \frac{k_3}{k'} \left\{ 1 - \frac{1}{\left(1 + k' \frac{\tau_T}{n}\right)^n} \right\} \quad (27)$$

これらの解は $n \rightarrow \infty$ とするとき押し出し流れ系の解になり、この場合は τ_T を t に対応させると回分系の解 (6)~(9) に完全に一致する。

(24)~(27) 式および (10)~(12) 式から、定常状態における反応温度 θ (°C)、平均滞留時間 τ_T (min)、段数 n の各操作変数の種々の組合わせに対して、反応率を算出することができる。これらの計算を実際にデジタル電子計算機を用いて、 $\theta = 130, 150, 160, 170, 180^\circ\text{C}$, $\tau_T = 5, 10, 20, 30, 40, 60$ min, $n = 3, 5, 7, 10, 15, 20$ 段の各組合わせについて行なった。また $n = 1, 2$ については、電動計算機により数値計算を行なった。その結果の例

図 5 多段槽型連続反応器における反応率の理論線の例

として、 $\tau_T=5$ min, $\theta=130$, 160°C の場合についてそれぞれ図 5 (a), (b) に示した。

実験に先立って行なったこのような理論的解析の結果、つぎのようなことがわかった。

① 反応温度が高いほど、収率は増大するが、各温度に対して到達最高収率は定まる。その値を表 2 に示す。

表 2 各温度における最高収率

反応温度 θ ($^\circ\text{C}$)	最高収率 $f_{\max}(\%)$	最高収率を示す範囲
130	96.25	$\tau_T \geq 60 (n=3)$, $30 (n=5)$ $20 (n=7, 10, 15)$; $n \geq 20 (\tau_T \geq 5)$
150	97.69	$\tau_T \geq 10 (n=3)$; $n > 3 (\tau_T \geq 5)$
160	98.16	$n > 1 (\tau_T > 5)$
170	98.52	$n > 1 (\tau_T > 5)$
180	98.80	$n > 1 (\tau_T > 5)$

② $\theta=130^\circ\text{C}$ のとき…… $\tau_T=5$ min に対して段数を 3 より少なくするとⅢの収率は急激に低下し、Ⅰの残存率が急増する。また段数が 3 から 5 までは段数の増加にともなう収率は徐々に増大するが、5 以上に増やしても収率増加の割合はそれほど大きくならない。また $\tau_T \geq 10$ min に対しては、段数を増やすことによる収率増加はそれほど大きくならない。

③ $\theta > 160^\circ\text{C}$ のとき…… $\tau_T > 5$ min, $n > 1$ でほとんど各温度における最高収率に近い値を示し、かつ温度増大にともなう収率増加の割合はそれほど大きいものではない。

したがって反応操作条件の限界として、 $\theta=130^\circ\text{C}$, $\tau_T=5$ min, $n=3$ 段より下の条件で操作することは不利であり [下限値], $\theta=160^\circ\text{C}$, $\tau_T=5$ min, $n=1$ 段より上の条件で操作してもそれ以上の収率向上は大きくは望めない [上限値], ということが認められる。このような限界におけるⅢの収率の範囲は $91\% \leq f_{\text{Ⅲ}} \leq 97\%$ である。これらのことから、合理的反応操作条件としては上述の上限値付近が望ましいと考えられる。

3.2 実験装置ならびに実験方法

以上のような理論的解析にもとづいて、3 段槽型連続反応装置による実験を行なった。使用した装置はフローシートとして図 6 に示した。図中、 R_1, R_2, R_3 はジャケット付反応槽であり、各槽とも直径 240 mm, 深さ 290 mm で、4 枚の邪魔板を具備している。カキマゼ翼は櫛型 4 枚羽根で、その径は槽径の 0.4 倍である。軸封にはメカニカルシールを用いた。また各反応槽ともかきまぜの回転数は 200 rpm であって、この条件においては各槽とも完全混合状態にあることを、実験的に系の残余濃度曲線を検討することによって確かめた。なお図中の C_1, C_2 は反応液の冷却器として使用した。反応槽の加熱源としては $3.4 \text{ kg/cm}^2 (\text{g})$ の水蒸気を用いた。

図 6 3 段槽型連続反応装置の系統図

R_1, R_2, R_3 : 反応槽, C_1, C_2 : 冷却槽

原料Ⅰの水溶液は、あらかじめ回分法によってつぎのようにして調製した。即ちアルカリ性次亜塩素酸ナトリウム水溶液を 10°C 以下に冷却しておき、これに固体の原料Ⅰ'を投入して、 $15 \sim 20^\circ\text{C}$ で約 30 分かきまぜると固体は完全に溶解する。この均一相水溶液が本連続反応に用いる原料水溶液であって、その比重は 23°C で 1.157 であり、また初濃度は $C_{10}=0.970 \text{ mol/l}$ である。

連続反応実験は次のようにして行なった。既に調製された常温の原料水溶液をミルトンロイ定量ポンプにより 3.0 l/min の流量で定量的に連続反応槽に圧入し、第 1 段～第 3 段反応槽 ($R_1 \sim R_3$) においてホフマン転位分解反応を行わせ、第 4 段、第 5 段 ($C_1 \sim C_2$) で冷却されて、パルプより大気圧に開放して流出させる。

反応中、各槽内温度および R_1 の内圧を記録し、また定常状態において系より排出される反応液から数回、約 0.5 l を採取してこれを二分し、おのおの別々にクロロホルムによってⅢを抽出して反応率を測定した。なお反応温度の調節は、 R_1 の加熱用水蒸気パルプは全開とし、 R_2, R_3 についてはオン-オフ制御を行なった。また内圧の制御は、 C_2 出口パルプを手動で操作することにより行なった。

3.3 実験結果

上述のような方法で連続反応を行なった結果は、つぎのようであった。

まず各反応槽内温度は、運転開始後 30 分ではほぼ定常になり、各槽ともほとんど一定温度に保たれた。すなわち、第 1 槽 116°C 、第 2 槽 152°C 、第 3 槽 156°C であった。反応槽内圧は平均 $3.7 \text{ kg/cm}^2 (\text{g})$ であった。また 3 段反応槽の全ホールドアップは 23.2 l であって、これから反応槽内の平均滞留時間を算出すると $\tau_T=7.73 \text{ min}$ となる。

つぎに連続反応の運転中に定常状態において適宜に数回サンプリングして得た目的成分Ⅲの平均収率は 92.3% であって、この反応操作条件に対する収率の理論値約 93% とかなりよく合っていることがわかる。

4 考 察

回分反応法における各温度とその時の最高収率を示す図 3 において、実線で示した曲線は、 $60 \sim 104^\circ\text{C}$ の範囲で行なった速度実験の結果得られた反応速度定数を、 200°C まで外挿して算出したものであるが、加圧反応管を用いて行なった高温反応の収率とよく一致している。したがって反応速度定数に対する式(10)～(12)は、 200°C 付近まではそのまま適用することができる。

つぎに連続反応の実験において、加熱源として $3.4 \text{ kg/cm}^2 (\text{g})$ の飽和水蒸気 (飽和温度 137°C) を用いたにもかかわらず、第 2 槽、第 3 槽で槽内温度が 150°C を超えているのは、反応熱によるものと考えられる。ここでは水蒸気はむしろ冷媒として使われていることになる。一方、第 1 槽では逆に槽内温度が低くなっているが、これには流入液の顕熱による除熱効果が含まれている。しかしながら、顕熱の影響を避けるために流入液を予熱することは、Ⅳの副生を増加させるので好ましくない。

したがって反応操作をより合理的に行なうためには、さらに熱移動論的な検討が加えられねばならない。しかし、本実験における操作条件に対しては実測の結果が理論的に予知される収率とよく一致したという事実は、このホフマン転位分解反応に対する生産設備を考えるうえに極めて有益な資料を与えるものである。