ラウンジ

マイクロリアクタは有機合成に役立つか

岡本 秀穂*

Are Microreactors Useful for Organic Synthesis?

Hideho OKAMOTO*

Recent developments regarding microreactors of which reaction volume is at μl order are reviewed from the viewpoint of system design for laboratory automation which is useful for process chemistry. Physical and chemical phenomena at μm level (size effects), structural elements, and 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) high reaction rate, (3) high yield of reaction products (the author's hypothesis) and (4) easy of scale-up of reaction volume 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.

Key word: Microreaction technology, Micromachine, Size effect, LIGA technology, Lab-on-a-chip, Diffusion mixing, Synthesis route design

1. はじめに—マイクロリアクタとは—

反応容量が μl スケール程度のマイクロリアクタ (microreactor) が最近、研究開発されてきている。第1回のマイクロリアクションテクノロジーの国際会議が97年春にドイツの化学工学会の主催で行われた¹⁾。98年3月には、アメリカの化学工学会で第2回の国際会議が行われた²⁾。第3回国際会議は、本年4月に再びドイツで開催された³⁾(14カ国から300名、日本からは3名参加)。日本でも、近畿化学協会ロボット合成研究会主催で98年8月にマイクロリアクション技術に関する国内初の国際講演会が開催された^{4,5)}。

代表的なマイクロリアクタを図1に示す。これは、ドイツのBASF社がIMM社 (Institut für Mikrotechnik 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、通常の反応器では除熱が困難な反応(ビタミン前駆体)の工

図1 BASFとIMM共同開発のマイクロリアクタ

業的製法を検討していると言われている⁶⁾(実物は、11 cm 長 X 2 cm 幅位の Hastelloy 製板でリアクタ径は数百 μm 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に関しては表1⁷⁾に示した。

このようにこの分野は今、立ち上がったばかりの研究開発領域である。果たしてマイクロリアクタは有機合成に役立ち得るのか、今後、どのようなことが期待されるのかについて、プロセスケミストリーのための合成自動化システム設計の立場から、最近の情報を基にして考察してみたい。

2. 有機合成におけるプロセスケミストリー

プロセスケミストリーでは、まず初めにターゲット

* 住友化学工業(株)有機合成研究所

()

* Sumitomo Chemical Co., Ltd., Organic Synthesis Research Laboratory ()

()

表1 合成実験自動化システム

目 的		反応規模	内 容	企業・大学の システム例	ロボッ ト有無
(a)	反応条件の 制御	1~2L	温度、流量等の制御 熱収支の精密速度 反応パラメータの解析	相互薬工(ARS),旭製作(NOVARA-1) Mettler(Contalab,RC-1,LabMax) H・E・L(Auto-Lab)など	無
(b)	少量サンプル 合成	100~200mL	合成/後処理/精製 (カラム分取)の自動化	武田薬品	無
(c)	反応条件の 最適化	1~30mL	仕込/合成/後処理 分析の自動化	元 Carnegie Mellon 大,現NCSU [Lindsey] Rhône-Poulenc Bristol-Myers Squibb SCITEC, 住友化学(ChemArm)	有
(d)	反応試剤スク リーニング		コンビナトリアルケミストリー/HTS 技術に基づいた合成自動化	Advanced ChemTech(ACT-496) Argonaut Tech(Nautilus) Bohdan(RAM),Tecan(CombiTec), モリテックス(L-COS) など多数開発中	
(e)	微小合成反応	1mL (10mm×20mm) (数mm程度) 10 ⁻⁴ mL 10 ⁻⁹ mL	気相水添反応(担持触媒面 積が大) 触媒反応(流量・温度)の制 御 反応基質/生成物が熱的に 不安定な反応(除熱有利;ビタ ンの前駆体の工業的製法) 超小型液体合成システム(合 成・分離・分析) ワンチップ化学実験装置 マイクロスケールの集積化化学実 験室(ICL)	Chemnitz Zwischen Tech.Univ./ Res.Cent.Karlsruhe[FZK] MIT/DuPont [BASF, Merck, DuPont, Hoechst]/ IMM マイクロマシセンター[通産省委託] オリンパス/オムロンなど Orchid Biocomputer Inc. 東大[澤田・北森] 神奈川科学技術アカデミー[KAST]	—

(): 商品名

(標的)化合物が定まっている。この化合物を得るために、多様な合成プロセス候補から、技術的に容易で、いかに安く、早く、安全につくれるかを総合的に判断して最適なプロセスを決定する。

これと対照的な研究方法はコンビナトリアル・ケミストリーである。ここではいろいろな手法が提案されているが、それらはすべて、ひとつの出発(骨格)化合物をもとに、他の化合物と反応させて異なる置換基を導入するなどして、化合物群(ライブラリー)を構築している。ここではプロダクトが多様である。

図2^{8,9)}からもわかるように、プロセス・ケミストリーにおける自動化とコンビナトリアル・ケミストリーで

は、その研究・開発方向が逆である。しかし両者は自動化やロボット化したシステムを活用しており、研究・開発の効率化・迅速化をはかる点では共通した手法をもっている。このコンビナトリアル・ケミストリーと通常の有機合成技術の方法論上の差はどこにあるのかといえ、前者は固相法と液相法のいずれでも、多様な合成化合物から目的の化合物を「選ぶ」のに対して、後者は「分ける(分離する)」ことを主眼においている^{8,9)}。

3. 合成実験自動化におけるマイクロリアクタ

一般に、合成自動化の目的⁸⁻¹⁰⁾は、開発者により異なっているが、大略、(a)反応条件(温度、圧力、流量な

図2 プロセスケミストリー(a)とコンビナトリアルケミストリー(b)

ど)の制御, (b)少量サンプルの合成, (c)反応条件の最適化, (d)反応試剤スクリーニング, (e)微小合成反応の5つに分類することができる。これらの目的に沿ったシステムと開発機関を表1に示す。本稿のマイクロリアクタは、表の分類の(e)に属するシステム開発に関するものである。

ところでマイクロマシンについては、かなり前から精密工学、医療・診断分野で研究・開発が進んでいる^{11,12)}。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、流路、混合器(ミキサー)、マイクロポンプ、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¹³⁾。

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; μ TAS)が欧州を中心に盛んに開発されている¹⁴⁻¹⁶⁾。東大の北森、澤田らは、顕微光熱変換分光法^{17,18)}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。なかでもカールスルーエ原子力研究所にいたDr. W. Ehrfeld(現在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¹¹⁾。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: $2\mu\text{m}$, 高さ: $\sim 300\mu\text{m}$ 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、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¹⁹⁾。

現在、マイクロリアクタの形状としては、単層型(理研²⁰⁾など)、積層型(DuPont²¹⁾, BASF²²⁾など)、コンポーネント型(IMM¹³⁾²³⁾²⁴⁾社など²⁵⁾), ハイブリッド集積型(μ TAS, 東大/KASTなど)が提案されている。集積型のなかには、“Lab-on-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²⁶⁾, DNAの塩基配列解析などを目的に開発されている。

4. マイクロリアクタの特長(関与する物理・化学現象⁷⁾)

反応容器を代表する寸法 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 $[\propto L^{-3}]$ (加熱, 冷却や放熱, 化学反応など)が体積に起因する効果 $[\propto L^3]$ (重力, 慣性力など)を凌駕してくる。

一方、表面張力は長さ L に比例する物理量である。従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起きやすい¹²⁾。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提案されている^{5,15,27)}。

ところで、マイクロリアクタが関与する領域では、寸法と流速がともに小さく、レイノルズ数は200以下である¹⁵⁾。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⁷⁾。

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、この2液で接する界面を通した拡散でしか混合できない。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¹⁵⁾。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

$$t \sim L^2/D \quad (1)$$

で表される。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は、1/100に短くなる。すなわち同じ反応でも、マイクロリアクタの方が短時間に混合されることになる。

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速度は速く、反応収率は高く、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。

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。いま、

図3 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
 ←→: 温度 T_1 における滞留時間域

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(図3(b)参照)では、熱容量が大きいために、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、一般には反応副生物 C を生じることが多いと推測される。

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 のほかに不純物 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図4に示した²⁸⁾。

ジベンジルチオエーテル1は、 -78°C でアニオン中間体2を捕捉して、目的生成物3を得ることができるが、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、従って反応収率が高いという特長をもつはずだというのが筆者の仮説であるが、実際、報告されている反応例でもそれが実証されている。表2は、ドイツ Merck 社ほか、今春発表したデータから採録したものである^{3)P.0.14}。対象は、カルボニル化合物

図4 ジベンジルチオエーテル1の転位反応

表2 実生産とマイクロリアクタの反応収率比較^{3)P.0.14}

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

流量: 2l/h

と有機金属試薬の反応である(表3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。

5. マイクロリアクタの合成反応への適用例

これまで報告されているマイクロリアクタを用いた有機合成への適用例を表3に示した(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。激しい発熱反応の除去や、反応温度域の制御が問題になる直接フッ素化反応への適用にも有効である。

6. 今後の展開

6.1. 期待される有機合成反応

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) 小型リアクタのため省スペースで移設も容易であ

表3 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 / FZK	パラジウム触媒を固定化 200時間連続反応 (生成物 14g)	1) p. 20
	$\text{CH}_3\text{NHCHO} + 1/2\text{O}_2 \rightarrow \text{CH}_3\text{NCO} + \text{H}_2\text{O}$	MIT / DuPont	T型リアクター プラチナ触媒をコーティング	1) p. 2 38)
	Bayer	μ-材料' 酸化液相反応	29)
	$\text{CH}_4 + \text{NH}_3 + 3/2\text{O}_2 \xrightarrow[\text{Side Reactions}]{\text{Pt}} \text{HCN} + 3\text{H}_2\text{O}$ $\text{CH}_4 + \text{NH}_3 \xrightarrow[\text{HCN}]{\text{O}_2} \text{CO}, \text{CO}_2, \text{N}_2$	IMM, Rhone-Poulenc, BASF		3) p. 0. 11
	Chemnitz工科大, Forschungszentrum Karlsruhe, Bayer	Solution reaction in Micro-Reactor	3) p. 0. 18
	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2 \xrightarrow{\text{O}_2} \text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2$	Chemnitz工科大, Forschungszentrum Karlsruhe, Bayer	Solution reaction in Micro-Reactor	3) p. 0. 18
	Chemnitz工科大, Forschungszentrum Karlsruhe, Bayer	Solution reaction in Micro-Reactor	3) p. 0. 18
	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3 \rightarrow \text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_3$	Erlangen-Nuremberg大, Inst. Angew. Chem., Akzo Novel, LSGC-CNRS, Du Pont, Karl-Winnacker- Institut der Dechema, IMM, ILGRC-EPFL		3) p. 0. 19
	Erlangen-Nuremberg大, Inst. Angew. Chem., Akzo Novel, LSGC-CNRS, Du Pont, Karl-Winnacker- Institut der Dechema, IMM, ILGRC-EPFL		3) p. 0. 19
2 ハロゲン化 ・ニトロ化		Univ. Durham (UK)	Direct fluorination	32)
	IMM, Inst. Mikrotechnik, Inst. Angew. Chem.	Direct fluorination	3) p. 0. 42
	液/液反応例 Acid-Base	Central Res. Lab. (英)	micro chemical processing unit 開発, エル反応: nitration, monofluorination	34)
3 付加・分解 反応	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}_3 + \text{H}^+\text{Cl}^- \rightarrow \text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{Cl})(\text{CH}_3)-\text{CH}_3 + \text{H}_2\text{O}$	Integrated Chemical Synthesizers	モジュール型反応器	33)
	Integrated Chemical Synthesizers	モジュール型反応器	33)
	$2 \left(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCl} \right) + 2\text{NaOH} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3 + 2\text{H}_2\text{O} + 2\text{NaCl}$	MIT	propionyl peroxide synthesis	3) p. 0. 13
	Merck, Ilmenau 工科大	Modified Landolt Reaction	3) p. 0. 14

表3 マイクロリアクト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)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2 \longrightarrow \text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2 + \text{NH}_3$	Erlangen-Nuremberg大, Inst. Angew. Chem., Akzo Novel, LSGC-CNRS, Du Pont, Karl-Winnacker- Institut der Dechema, IMM, ILGRC-EPFL		3)p. 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-Nuremberg大, Inst. Angew. Chem., Akzo Novel, LSGC-CNRS, Du Pont, Karl-Winnacker- Institut der Dechema, IMM, ILGRC-EPFL		3)p. 0. 19
	主反応 $\text{CH}_3\text{OH} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{220\sim 300^\circ\text{C}} 3\text{H}_2 + \text{CO}_2$ 2次反応 $\text{CO}_2 + \text{H}_2 \xrightarrow{250\sim 300^\circ\text{C}} \text{CO} + \text{H}_2\text{O}$	Forschungszentrum Karlsruhe, Erlangen- Nuremberg大		3)p. 0. 27
	$\text{CH}_3\text{OH} \longrightarrow \text{CH}_2\text{O} + \text{H}_2 \quad \Delta H = 85 \text{ kJ/mol}$ $\text{CH}_2\text{O} \longrightarrow \text{CO} + \text{H}_2$	Swiss Federal Inst. Tech.	Dehydrogenation of methanol to formaldehyde	3)p. 0. 41
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	1)p. 72
5 分離抽出	ニッカルジメチルグリキシルの抽出	東京大学	高効率かつ単純な分子輸送 マイクロパルス10秒 (分波ロート600秒)	18)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	33)
	$\text{CH}_2\text{OH} \xrightarrow{\text{Ox.}} \text{CHO}$	IMM	Induced electro-organic reaction	3)p. 0. 10
	$\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH} \xrightarrow{\text{Red.}} \text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$	IMM	Induced electro-organic reaction	3)p. 0. 10
	$\text{OCH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3 + 2\text{CH}_3\text{OH} + 4\text{e}^- \longrightarrow \text{OCH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHO} + 2\text{CH}_3\text{O}^-$ 4-methoxybenzaldehyde	IMM	Induced electro-organic reaction	3)p. 0. 10
	$\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_3)_2 + \text{H}^+ \longrightarrow \text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_3)_2 + \text{H}^+$ Red Dye	Univ. Alberta (USA)	電圧輸送液相反応 ミセル反応: AZO + DMA カップリン グ MeOH/MeCN混合溶媒下、試料輸 送に電気浸透流を適用して反 応	35) 31)p. 16
7 微量分析	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R})-\text{COOH} + \text{F}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2 \longrightarrow \text{Product}$	Zeneca / SmithKline Beecham	HPLC前処理反応 ミセル反応: 7ミ/酸 / NBDF 2min. 60℃	36)
	$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{luminol} \longrightarrow \text{light emission}$	Zeneca, SmithKline Beecham, Imperial College		3)p. 0. 20
	A) $\text{NH}_3 + \text{OCl}^- \longrightarrow \text{NH}_2\text{Cl} + \text{OH}^-$ B) $\text{NH}_2\text{Cl} + \text{Phenol} \longrightarrow \text{Product}$ C) $\text{Phenol} + \text{Cl}_2 \longrightarrow \text{Product}$ D) $\text{Product} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{Product} + \text{H}^+$	Univ. of Illinois	Berthelot reaction (土中、微量 NH_3 のFIA検出)	3)p. 0. 30 37)

る。

- 5) スケールアップをする場合、マイクロリアクタの積層数を増加させるだけでよく、従来のような化学工学的検討を必要としない。少量生産用には有利である。
- 6) コンビナトリアル化学におけるパラレル合成が可能である。
- 7) 分子レベルでの反応機構解析が可能となる(分子1個でも検出できる)。

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(例えばホルモン)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える。

6.2. 生産設備としてのマイクロリアクタ

この微量合成用のマイクロリアクタで果たして工業的な生産が可能なのかという素朴な疑問をよく聞く。

Bayer などの特許²⁹⁾の実施例では、仕込みミキサー部分の通液量は 38 kg/h で、生成物ジスルホン化合物換算で 11.5 kg/h(年間 100 t)の通液量である。

またドイツの Chemnitz 工科大学で開発された 2 つのマイクロリアクタ³⁰⁾では、熱交換能力が 20 KW と 200 KW で、通液量がそれぞれ 700 kg/h(6,100 t/y)と 7,000 kg/h(61,000 t/y)であり、6.1. で述べた反応に対しては十分な生産量といえる。

さらにマイクロリアクタであれば、化学工学的な検討をしないで、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も容易である。

6.3. 有機合成反応の新しい合成ツール

1. で述べたように、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、最適合成ルートを開設計することである⁹⁾。このための合成デザインをどう行うかは、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¹⁰⁾。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 100 を越えることも稀ではない(図 5 参照)。我々は、このなかでどの合成提案ルートが現実にな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のも、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。しかも小型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

図 5 標的化合物(TM)に対する合成提案ルート
(●: 利用可能な合成出発化合物)

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考えられる。

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、ろ過、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際的な課題は多い。

足に下駄をあわせるのではなく、下駄に足をあわせるように、マイクロリアクタに最適な反応系をはやく見いだすことが、今後の有機合成研究の鍵となろう。

結論として、マイクロリアクタは有機合成に役立つものと筆者は確信している。我が国は、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)³⁹⁾もある。産官学のコンソーシアムをさらに活発化して、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。

最後に、本稿をまとめるにあたって表 3 の有機合成反応の分類に関しては当研究所の池平秀行博士、文献調査については橋爪新太氏の協力を得ました。ここに記して感謝します。

(平成 11 年 7 月 7 日受理)

文 献

- 1) W. Ehrfeld ed. Microreaction Technology, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, (1998)
- 2) Proceedings of the Second AIChE International Conference on Microreaction Technology (1998)
- 3) Books of abstracts: 3rd International Conference on Microreaction Technology (IMRET3), 18-21, April, 1999, Frankfurt am Main / Ger-

many

- 4) 近畿化学協会合成部会ロボット合成研究会 (1989.8.7, 於・千里ライフサイエンスセンター)
- 5) 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)
- 6) Chem. Eng., March 1997, 30
- 7) 岡本秀穂, 化学工学, **63**, 27 (1999)
- 8) 岡本秀穂, 近畿化学協会セミナー [Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening—Theory to Practice—] 要旨集, pp.2-5, 1997.1.30-31 (於・大阪市立大学学術交流会館)
- 9) 銅金蔵, 岡本秀穂, コンビナトリアルケミストリー研究会編, コンビナトリアルケミストリー, 第3章, 化学同人 (1997)
- 10) 銅金蔵, 岡本秀穂, 高島哲彦: 研究開発マネジメント, 1997年8月号, pp.30-39
- 11) 藤田博之, マイクロマシンの世界, 工業調査会 (1992)
- 12) 下山勲, J. IEE, **117**, 840 (1997)
- 13) IMM (Institut für Mikrotechnik Mainz GmbH) ホームページ; <http://www.imm-mainz.de/english/developm/products.html>
- 14) K. Hosokawa, T. Fujii, I. Endo, 3rd Intnt'l Symp. Micro Total Analysis System (October 13-16, 1998)
- 15) 庄子習一, 電気情報通信学会論文誌, **J81-C-I** (7), 385 (1998)
- 16) 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 (1997)
- 17) 北森武彦, 澤田嗣郎, ぶんせき, 178 (1994年3月号)
- 18) 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)
- 19) 高田博史ほか: 電気学会論文集, **C, 116** (12), 1334 (1996)
- 20) 理研, 特開平 10-337173 (1998.12.23)
- 21) E. I. Du Pont, USP5,534, 328 (July 9, 1996), WO9421372 (Sept. 29, 1994), 特表平 8-508197
- 22) BASF: USP5, 658, 537 (August 19, 1997)
- 23) IMM: WO9732687 (September 12, 1997)
- 24) W. Ehrfeld, et al., *Ind. Eng. Chem. Res.*, **38**, 1075 (1999)
- 25) FZK (Forschungszentrum Karlsruhe): 特開昭 63-12351 (1988.1.19)
- 26) Chem. Eng. News, February 22, 27 (1999)
- 27) Orchid Biocomputer Inc. 社カタログ資料
- 28) J.F. Biellmann, J.L. Scmitt, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 4615 (1973)
- 29) Bayer, Forschungszentrum Karlsruhe: EP 903174 (Mar 24, 1999)
- 30) Chemie Technik, **27**, 124 (1998)
- 31) Books of abstracts: 1st International Conference on Microreaction Technology, 23-25, Feb., 1997
- 32) R.D. Chambers, et al., *Chem. Commun.*, **1999**, 883
- 33) Integrated Chemical Synthesizers: WO 9526796 (Oct 12, 1995); 特表平 10-501167
- 34) Bernard, David, et al., *Spec. Chem.*, **18**, 174 (1998)
- 35) H. Salimi-Moosavi, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 8716 (1997)
- 36) Jan C.T. Eijkel, et al., *J. of Chromatography A*, **815**, 265 (1998)
- 37) E.D. Rhine, et al., *Soil Sci. Soc. Am. J.*, **62**, 473 (1998)
- 38) J.J. Lerou, et al., DECHEMA Monographs, **132**, "Microsystem Technology from Chemical and Biological Microreactors", 51-69 (VCH, 1996)
- 39) 江刺正喜, 日本ロボット学会誌, **14**, 1086 (1996)