

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：13801

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03844

研究課題名(和文) マイクロバブル・ナノバブル手法による次世代型気相-液相グリーン化学プロセスの開発

研究課題名(英文) Next-generation gas-liquid phase green chemical synthesis with microbubble / nanobubble strategy

研究代表者

間瀬 暢之 (Mase, Nobuyuki)

静岡大学・工学部・教授

研究者番号：40313936

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：気相-液相反応は、気相を液相から取り除く操作のみで精製可能なため、シンプルかつクリーンであり、グリーンケミストリーを指向した反応様式である。しかし、耐圧容器中、高圧・高温下にて反応効率化しており、安全・コストの面に課題があった。難溶性の気体をシンプルかつ効率的に液相に分散・溶解させることが鍵であり、マイクロバブル・ナノバブルを用いた常圧下での手法を開発した。通常のパブリングに比べ、空気酸化、接触水素化、光酸化で反応性向上を達成した。さらに、有機溶媒中のナノバブル個数をミクロブラウン運動トラッキング解析法により定量化した。本手法の適用範囲は広く、様々なファインケミカルズ合成への貢献が期待される。

研究成果の概要(英文)：We applied micro- and nanobubbles (MNB) to use in gas-related multiphase reactions, which are clean and simple systems because reactive gases are easily removed from a reaction mixture to isolate products. We aim to develop a new experimental methodology using MNB for gas-related multiphase reactions under room temperature, atmospheric pressure, and no vigorous mechanical stirring conditions. We investigated, 1) TEMPO-catalyzed aerobic oxidation of alcohols, 2) the gas-liquid-solid multiphase palladium-catalyzed hydrogenation of alkenes and nitroarenes, 3) one-pot synthesis of hydrogen peroxide solution via anthraquinone method, and 4) oxidative dehydrogenations and addition reactions using photo-induced singlet molecular oxygen. We have achieved a significant improvement with environmentally-friendly MNB-based technique. We believe that this new methodology is an important contribution to general gas-related multiphase reactions with simple, safe, autoclave-free, and green protocols.

研究分野：有機化学

キーワード：グリーンケミストリー マイクロバブル ナノバブル ファインバブル ウルトラファインバブル 気相-液相反応 多相系反応 グリーン化学プロセス

### 1. 研究開始当初の背景

気相 - 液相 (- 固相) 反応は研究室から工業的スケールまで幅広く活用されている。身近な例として、植物油 (液体) を水素 (気体) で還元することによりマーガリンが製造されている。これ以外にも、気体成分を除去することが容易であるため、医薬・農業・液晶・機能性材料などのファインケミカルズ合成において鍵反応として用いられている (Figure 1)。

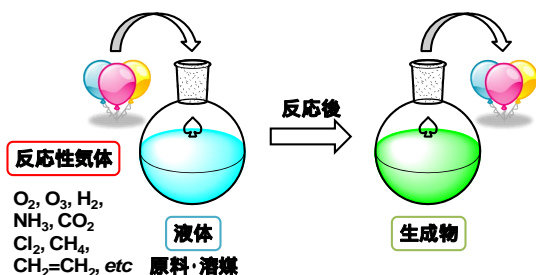


Figure 1. クリーンかつシンプルな気相 - 液相 (- 固相) 反応

気体は固体と異なり、低温になればなるほど液体に溶解し、溶存気体濃度を向上させることができる。しかし、一般的に化学反応は低温になればなるほど、その反応性は低下する。相反するこれら二つの特性を共存させるために、密閉された耐圧容器やポンプなどによる加圧がこれまで必要とされてきた (Figure 2 左)。またはセラミックフィルターなどによる気泡の微細化が検討されてきたが、気泡サイズに限界があり、高転換率で生成物を得るために過剰な気体送気量を必要としてきた。このように耐圧反応容器中、高压で反応する方式は1世紀以上変わっていない。そのため反応装置の初期コスト、さらに導入後の維持管理コストがかかり、クリーンかつシンプルな反応様式であるにも関わらず“ものづくり”における適用範囲は限定されてきた。

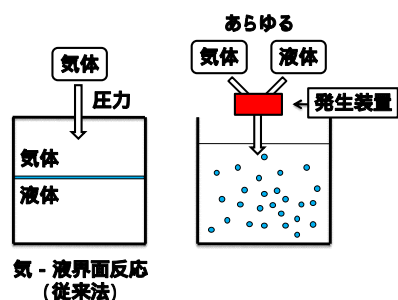


Figure 2. 気相 - 液相反応手法の比較

有用物質合成における水素添加反応、超臨界二酸化炭素を用いた酵素反応ならびに有機分子触媒のポリ乳酸合成などをこれまで実施してきた。しかし、常温・常圧下では実用的な反応速度にならなかったため、高压下、耐圧容器を使用する従来法に頼らざるを得なかった。1世紀以上変わらない反応様式を

変更するには「発想の転換」が必要であり、「気相を液相に無理矢理押し込むのではなく、気相を液相にマイクロからナノレベルで分散させる」という有機化学合成で実例がない着想に至った (Figure 2 右)。

### 2. 研究の目的

これまで科学研究費挑戦的萌芽において、「マイクロ・ナノバブルを用いた環境調和型新規有機合成手法の開発 (H21~H22 年度)」、「マイクロ・ナノバブルを用いた金属フリー過酸化水素合成による不斉酸化反応の開発 (H23~H24 年度)」が採択され、マイクロバブル・ナノバブル (MNB) を有機合成に活用できる可能性について挑戦してきた。その結果、MNB の高い溶解力と圧壊効果で空気酸化反応を常温・常圧下で達成できることを世界に先駆けて示してきた。本研究課題では次のステージ、すなわち一般性・実用性を追究し、高压を必要としない、そして有機化学合成で実例がない次世代型気相 - 液相 (- 固相) 反応プロセス、ならびにバブル発生装置を創製する。これにより日本発 (初) の新たな合成技術を確認し、化学プロセスのグリーン化に貢献する (Figure 3)。

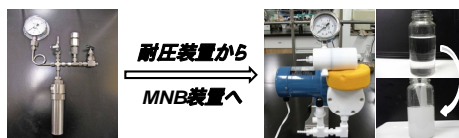


Figure 3. 浪費型から安全・節約型プロセスへ

### 3. 研究の方法

研究の全体構想である「MNB 手法による次世代型気相 - 液相 (- 固相) グリーン製造化学プロセスの確立」を達成するために、本研究開発において挑戦するポイントは三つある。

- Stage 1: 改良型 MNB 発生装置の開発
- Stage 2: MNB 手法による有機反応・合成の一般化
- Stage 3: MNB 手法の定量化

まずはこの三つのポイントに焦点を絞り、本手法の優位性を確立する。本研究課題を達成後、MNB 手法の単位操作化・集積化・自動化することにより実用化への道が開かれる。各ステージにおいて検討する検討項目について順次説明する。

#### Stage 1: 改良型 MNB 発生装置の開発

##### 1-1. MNB 発生装置の小型化・シンプル化

これまで耐薬品性の高い MNB 発生装置を開発し、空気酸化反応に活用してきた。しかし、現状の MNB 発生装置はダイヤフラムポンプを用いているため、耐熱性・耐圧性の向上と装

置の小型化に限界がある。種類・サイズが豊富なギヤポンプを用い、MNB 発生装置の耐熱化・耐圧化・小型化に取り組み、水素還元反応に適した耐圧型装置を開発する。

1-2. 腐食性ガス対応型 MNB 発生装置の開発  
実験を進めていく過程で、オゾン、塩素、アンモニアなどの腐食性ガスにも対応できる MNB 発生装置が必要である。我々が開発した現状の発生装置にはステンレスを使用している部分があるため耐腐食性の高いテフロンに交換する。

Stage 2: MNB 手法による有機反応・合成の一般化

MNB は発生装置の原理上、種々の液体と気体で発生することが可能であり、その高い溶解力と圧壊効果で種々の有機反応に適用できると考えられる。

#### 2-1. 水素還元反応の確立

水素 (モル溶解度 0.8) は酸素 (モル溶解度 1.4) より液相に溶解しないため高压を必要とし、特にベンゼン環の核還元反応は高温・高压下で実施するのが一般的である。MNB 手法を適用する上で、高濃度に水素を溶解させるために MNB の発生機構において瞬間的に圧力をかける必要がある。検討項目 1-1 で開発する耐圧型 MNB 発生装置を用い高濃度 H<sub>2</sub>-MNB を発生させ、常温・常圧下での水素還元反応を確立する。

#### 2-2. 種々の気体を用いた有用物質合成

これまでの予備的研究により air, N<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, CO, NH<sub>3</sub>, CH<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>, HC CH が水だけでなく DMSO, DMF, MeOH などの有機溶媒中でも MNB を発生することを確認している。従来、高压容器を用いて実施してきた反応に対して MNB 手法の優位性を追求する。

#### 2-3. 気相 - 液相 - 液相反応手法の確立

MNB 手法の反応様式として、気相 - 液相反応 (均一系反応) と気相 - 液相 - 固相反応 (不均一系反応) だけでなく、気相 - 液相 - 液相反応にも応用できる。しかし、反応装置工学の観点から「気相 - 液相 - 液相反応は 2 種類の移動相 (液相) の混合と、溶解性の低い気体と移動相の混合を同時に達成」する必要があり、複雑な装置が必要となる難易度の高い反応様式である。化成品合成に実用されている相間移動触媒反応に MNB 手法を適用し、反応性を評価するとともに新しい気相 - 液相 - 液相反応装置として MNB 発生装置の拡張利用を実施する。

Stage 3: MNB 手法の定量化

#### 3-1. 溶存気体量など基礎的物理データの定量化

MNB 手法を実用化する上で、基礎的物理データを定量化し、モニタリングしながら定常

状態で操作することは最も重要な要件である。特に溶存気体濃度は反応に直接関与するパラメータであり、本研究課題において O<sub>2</sub> ならびに H<sub>2</sub> の各種液体における溶存気体量の定量化を実施し、従来法と MNB 手法を比較する。ただし、有機溶媒中で溶存気体濃度を測定できるのは O<sub>2</sub> に限られる。また、CO<sub>2</sub> や NH<sub>3</sub> などは pH 測定により定量化し、MNB 手法の優位性を評価する。

#### 3-2. 気泡サイズ、個数濃度の定量化

MNB を可視化するとともに、気泡サイズならびに個数濃度の定量はチャレンジングな課題である。近年の測定装置の進歩により水中の MNB の挙動は少しずつ明らかになってきているが、有機溶媒中の挙動についての例は皆無に等しい。これまでの予備的研究において、粒子トラッキング法によりメタノール中に存在する空気ナノバブルの可視化に成功している。しかし、気泡サイズならびに個数濃度の定量化は不十分であり、種々の気体と液体における MNB を網羅的に測定し、精度の高い定量化を実施する。これにより気体・液体導入手量・圧力・オリフィス径・粘度・誘電率・温度などの物理パラメータと、反応収率・選択性等の化学パラメータとの相関を求め、総合的に MNB 手法を評価する。

#### 4. 研究成果

MNB 発生装置の小型化・シンプル化を指向したギヤポンプ型 MNB 発生装置を開発した。従来品より、高压化が可能であることから、MNB の発生量の向上が達成された。また、ダイヤフラム型 MNB 発生装置の耐腐食性化も達成し、多種多様な気体・液体に対応できる MNB 発生装置の開発に成功した。しかし、ギヤポンプ型発生装置では熱の除去が難しく、また、ダイヤフラム型では吐出圧の向上が難しいなどの課題がある。

空気酸化に代表される気相 - 液相反応、接触水素化に代表される気相 - 液相 - 固相反応の反応速度はどちらも気体分圧に依存し、溶液中の気体濃度を高めることにより加速される。そのため、気体をマイクロナノバブル化することでこれら反応を効率的に進行させることが期待される。本研究では、開発した MNB 発生装置を用いて、Pd 触媒を用いた接触水素化反応について検討した。その結果、常温・常圧下、機械的攪拌を必要とすることなく接触水素化反応が効率的に進行することが明らかとなった (Figure 4)。

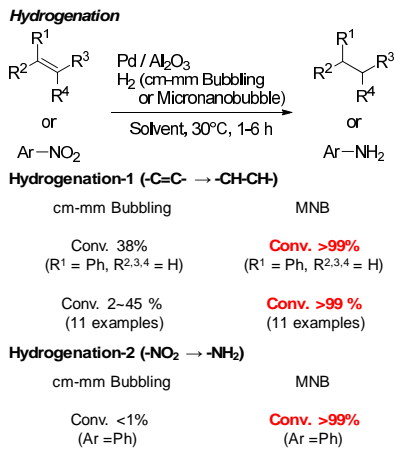


Figure 4. クリーンかつシンプルな気相 - 液相 (- 固相) 反応

さらに、本研究では気体成分の MNB 化によるクリーンで高効率な新規有機合成手法を開発し、従来法に比べ省エネルギーでの物質生産を行うため空気酸化と接触水素化を組み合わせた過酸化水素(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)合成を検討した。過酸化水素(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)は様々な有機反応に利用されており、酸素よりも高い酸化還元電位を持つため、より幅広い基質に対して酸化能力を示す。さらに、共生成物が水のみであるため、環境調和型の酸化剤として注目されている。現在、工業的な H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 合成ではアントラキノン法が用いられるが、接触水素化・空気酸化・抽出・減圧蒸留・反応容器の移し替え・濾過など多工程になるため合成プロセス全体の簡略化が望まれている。本研究において MNB による H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 合成の効率化および多工程プロセスの簡略化を目指した結果、溶液流路と気体成分の切り替えにより、還元・酸化・H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 抽出の3工程をワンポットで実施することが可能となり、オキドール濃度(3 wt%)の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>aq 合成を達成した(Figure 5)。また、合成した H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>aq の直接的利用を検討し、スルフィドの酸化、アルコールの酸化、オレフィンのエポキシ化などの有機合成反応に活用できた。さらに、種々の気体を用いた有用物質合成を検討し、本手法が一般化できる知見を得た。

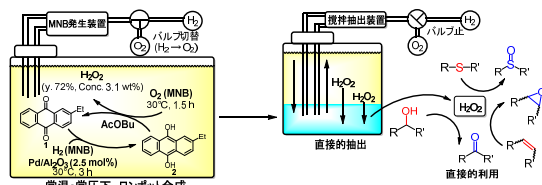


Figure 5. MNB 発生装置を用いた H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ワンポット合成

従来、気相 - 液相 - 液相反応は、気体の低溶解性の改善とともに、有機相と水相の効率的な攪拌が反応性の向上に必要となる。しかし、3 相がすべて移動相であるため反応装置工学的に難易度の高い反応様式である。MNB 手法を応用した常圧下・機械的攪拌を必要と

しない気相 - 液相 - 液相反応の開発について検討した結果、従来手法と比較して、2 倍以上の反応性で気相 - 液相 - 液相反応(相間移動反応)が進行することが明らかになった。

FB 発生装置から発生したマイクロバブル(MB)が自己加圧効果によりナノバブル(NB)化し液相中に素早く溶解することで飽和になるため、FB 手法により反応性が向上すると考えた。さらに、反応により溶存気体が消費されても、系中に滞在し続けている FB が連続的に液相に溶解することで飽和が維持され、反応性向上に寄与していると推定した(Figure 6 左)。本予測を明らかにするために、異なる FB 発生量となるように反応条件を設定し、NB 数、溶存気体濃度、収率を定量化することで NB の効果を追究した。モデル反応として接触水素化を選択し、液中のナノ粒子を観測できる NanoSight (マイクロブラウン運動トラッキング解析法)を用いて NB 個数を定量化した。結果、NB が最も多く観測される条件にて、溶存酸素濃度が高くなり、高収率になることが明らかになった(Figure 6 右)。NB が観測されない条件では、最大酸素濃度および収率は同程度であった。一方、NB が観測された条件では、されない条件と同程度の最大酸素濃度であったが、収率が 2.5 倍に向上した。したがって、反応により溶存酸素が消費された際、系中に滞在し続けている NB が連続的に液相に溶解することで溶存酸素濃度が飽和に維持され、反応性向上に寄与することが明らかとなった。さらに種々の溶媒にて NB 個数の定量化をしたところ、誘電率および粘度が高い溶媒にて多くの NB が観測される傾向が得られた。

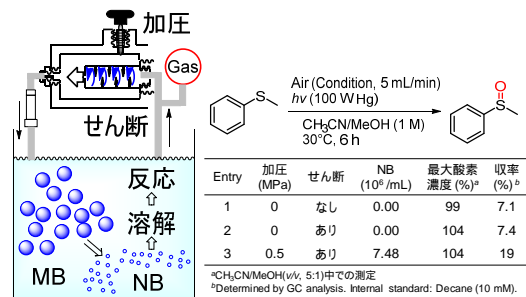


Figure 6. NB 数の水素濃度および収率への影響:(左)反応性向上メカニズム、(右)光酸化

以上、本手法の適用範囲は広く、耐圧容器フリーの常圧下、安全/低エネルギー消費型/低環境負荷型な反応プロセスであり、様々なファインケミカルズ合成への貢献が期待される。なお、ページ制限のために紹介できなかった結果については、主な発表論文等でご参照いただくと幸いです。



## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計2件)

**Mase, N.** ファインバブル有機合成：目に見えない泡の活用 (Fine bubbles-based organic synthesis: Utilization of invisible bubbles) オレオサイエンス, 2018, 18 (1), 23-30 (査読あり).

**Mase, N.;** Nishina, Y.; Isomura, S.; Sato, K.; Narumi, T.; Watanabe, N. "Fine-bubble-based strategy for the palladium-catalyzed hydrogenation of nitro groups: Measurement of ultrafine bubbles in organic solvents" *Synlett* 2017, 28(16): 2184-2188, DOI 10.1055/s-0036-1588869 (査読あり).

### 〔学会発表〕(計34件)

永井公平・佐藤浩平・鳴海哲夫・**岡瀬暢之**「ファイバブルフロー法による高効率光酸化反応」日本化学会第98春季年会、2018

飯尾卓也・佐藤浩平・鳴海哲夫・**岡瀬暢之**「ファインバブルフロー法による低環境負荷型水素化反応の開発」日本化学会第98春季年会、2018

大石知沙・佐藤浩平・鳴海哲夫・**岡瀬暢之**「無気泡ガス溶解による水素添加反応手法の開発」日本化学会第98春季年会、2018

**岡瀬暢之**「10年間研究して、ちょっと分かったこと：ファインバブル有機合成」大阪大学 特別講演、2018、招待講演

**岡瀬暢之**「静岡大学からのお便り：10年間研究して、ちょっと分かったこと」豊橋技術科学大学 リーディング大学院特別講演会、2018、招待講演

永井公平・佐藤浩平・鳴海哲夫・**岡瀬暢之**「ファインバブルによる新規気相-液相連続フロー手法の開発」第48回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2017

飯尾卓也・佐藤浩平・鳴海哲夫・**岡瀬暢之**「ファインバブルフロー法による高効率水素添加反応の開発」第48回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2017

飯尾卓也、佐藤浩平、鳴海哲夫、**岡瀬暢之**「ファインバブル法によるフェノール類の官能基選択的水素化反応」日本プロセス化学会 2017 サマーシンポジウム、2017

**岡瀬暢之**「ファインバブル有機合成：10年間取り組んでやっと分かってきたこと」第10回マイクロリアクターシステム研究所シンポジウム、2017、招待講演  
永井公平、佐藤浩平、鳴海哲夫、**岡瀬暢之**「水素ならびに酸素ファインバブルフロー手法による物質合成」日本プロセス化学会 2017 サマーシンポジウム、2017

**岡瀬暢之**「地方大学からのお便り：ファインバブル有機合成と連続フロー手法による反応条件迅速最適化」日本プロセス化学会 2017 サマーシンポジウム、2017、招待講演

飯尾卓也・大石知沙・佐藤浩平・鳴海哲夫・**岡瀬暢之**「ファインバブル有機合成：フェノール類の水素化反応」第6回 JACI/GSC シンポジウム、2017

**岡瀬暢之**「ファインバブル有機合成：研究事例と今後の展望」高分子同友会、2017、招待講演

**岡瀬暢之**「ファインバブルフロー有機合成：使える技術にするために」触媒学会 ファインケミカルズ合成触媒研究会、2017、招待講演

永井公平・佐藤浩平・鳴海哲夫・渡辺修治・**岡瀬暢之**「ファインバブルフロー法の開発：炭素-炭素多重結合の連続水素添加反応」日本化学会第97春季年会、2017

仁科裕樹・佐藤浩平・鳴海哲夫・渡辺修治・**岡瀬暢之**「ファインバブル手法による環境調和型光酸化反応の開発」日本化学会第97春季年会、2017

**岡瀬暢之**「ファインバブル有機合成：バッチからフローまで」日本化学会第97春季年会、2017、招待講演

飯尾卓也・佐藤浩平・鳴海哲夫・渡辺修治・**岡瀬暢之**「ファインバブル法の水素添加反応への応用と反応性向上機構の解明」日本化学会第97春季年会、2017

仁科裕樹・佐藤浩平・鳴海哲夫・渡辺修治・**岡瀬暢之**「気相が関与する多相系反応における常圧下ファインバブル有機合成」第47回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2016

**岡瀬暢之**「静岡県から発信するグリーンケミストリー ~ ファインバブル有機合成法の開発 ~」静岡大学産学連携協力会科学技術講演会、2016、招待講演

21 仁科裕樹、佐藤浩平、鳴海哲夫、渡辺修治、**岡瀬暢之**「ファインバブル手法を用いた効率的気相-液相反応のメカニズム解明」日本プロセス化学会 2016 サマーシンポジウム、2016

22 仁科裕樹・**岡瀬暢之**「ファインバブル手法による多相系グリーン有機合成」第5回 JACI/GSC シンポジウム、2016

23 **岡瀬暢之**「有機合成反応へのファインバブル手法の適用事例と今後の可能性」第17回「微細気泡の応用技術」講演会、2016、招待講演

24 仁科裕樹・酒井秀徳・齋藤隆之・佐藤浩平・鳴海哲夫・渡辺修治・**岡瀬暢之**「ファインバブル手法による環境調和型多相系有機合成反応のメカニズム解明」日本化学会第96春季年会、2016

25 **岡瀬暢之**「ファインバブル有機合成 ~

- 研究事例と今後の展望～」RIKEN CSRS SEMINAR、2016、招待講演
- 26 増田 嗣也・武田 和宏・佐藤 浩平・鳴海 哲夫・渡辺 修治・**間瀬暢之**「有機合成反応におけるフロー型マイクロ波装置のシステム化」日本化学会第 96 春季年会、2016
- 27 **Mase, Nobuyuki**; Nishina, Yuki; Sato, Kohei; Narumi, Tetsuo; Watanabe, Naoharu「Green organic synthesis in gas-related multiphase reactions using micro- and nanobubbles strategy」the Pacificchem 2015、2015
- 28 **間瀬暢之**「マイクロバブル・ナノバブル手法による次世代型気相 - 液相グリーン化学プロセスの開発」第 46 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2015、招待講演
- 29 **間瀬暢之**「マイクロバブル・ナノバブル有機合成 ～研究事例と今後の展望～」平成 27 年度 後期 (秋季) 有機合成化学講習会、2015、招待講演
- 30 仁科裕樹・酒井秀徳・佐藤浩平・鳴海哲夫・渡辺修治・**間瀬暢之**「マイクロバブル・ナノバブル界面手法による常圧下での光気相 - 液相反応の開発」日本油化学会第 54 回年会、2015
- 31 Nishina, Yuki; Tsuboi, Takuya; Narumi, Tetsuo; Watanabe, Naoharu; **Mase, Nobuyuki**「Development of green organic synthesis in multiphase reactions using micro- and nanobubbles strategy」the GSC-7 and 4th JACI/GSC Symposium、2015
- 32 Yuki Nishina, Kohei Sato, Tetsuo Narumi, Naoharu Watanabe, **Nobuyuki Mase**「Efficient gas-related photo reactions using micro- and nanobubble strategy under atmospheric pressure」the 3rd International Symposium on Process Chemistry (ISPC 2015)、2015
- 33 **間瀬暢之**「静岡から発信する環境調和型有機合成：マイクロバブル・ナノバブルの活用」第 5 回有機分子構築法夏の勉強会、2015
- 34 **間瀬暢之**「静岡から発信する環境調和型有機合成：マイクロバブル・ナノバブルの活用」第 89 回ファインケミカルズ研究会、2015、招待講演

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<https://wpp.shizuoka.ac.jp/mase/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

間瀬暢之 (MASE, Nobuyuki)  
静岡大学・工学部・教授  
研究者番号：40313936

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

齋藤 隆之 (SAITO, Takayuki)  
静岡大学・グリーン科学技術研究所・教授  
研究者番号：10324328

立元 雄治 (TATEMOTO, Yuji)  
静岡大学・工学部・准教授  
研究者番号：00324335

河野 芳海 (KOHNO, Yoshiumi)  
静岡大学・工学部・准教授  
研究者番号：50334959

### (4) 研究協力者

なし