

## Twin-screw extruder

## 反応押し出し

## 二軸スクリューエクストルーダーを利用した連続有機合成

著者 Dirk Hauch

## はじめに

より単純な出発物質から複雑な分子を構築するプロセスは、化学の基礎であり、医薬品、農薬、ポリマー、特殊化学品に幅広く応用されています。従来、有機合成はバッチ反応器で実施されており、複数のステップ、長い反応時間、および大量のエネルギー消費が必要でした。近年の連続製造の発展により、有機合成反応のための混合、加熱、化学変換を1つの連続プロセスとして組み合わせた二軸スクリューエクストルーダー（二軸押し出機）を使用した新しい手法が開発されました。

## 仕組み

Thermo Scientific™ Process 11二軸スクリューエクストルーダーは、セグメント式スクリュー設計の2本の同方向回転セルフワイプ式スクリューで構成され、複数の供給ポートと脱気ポートを備えた上下分割式バレルに収納されています。投入された材料がバレル内を移動しながら混合され、機械的せん断と外部ヒーターによって与えられた熱が化学反応を開始し、維持する役割を果たします。スクリューがセグメント式構造を採用しているため、設計のカスタマイズが可能であり、特定の反応ゾーンの作成、混合強度の制御、滞留時間の管理ができます（図1 参照）。これにより、反応が起こる条件を正確に制御できます。定常状態に達すると、反応生成物は安定的に形成され、押し出機の出口で回収できるため、連続生産が可能になります。

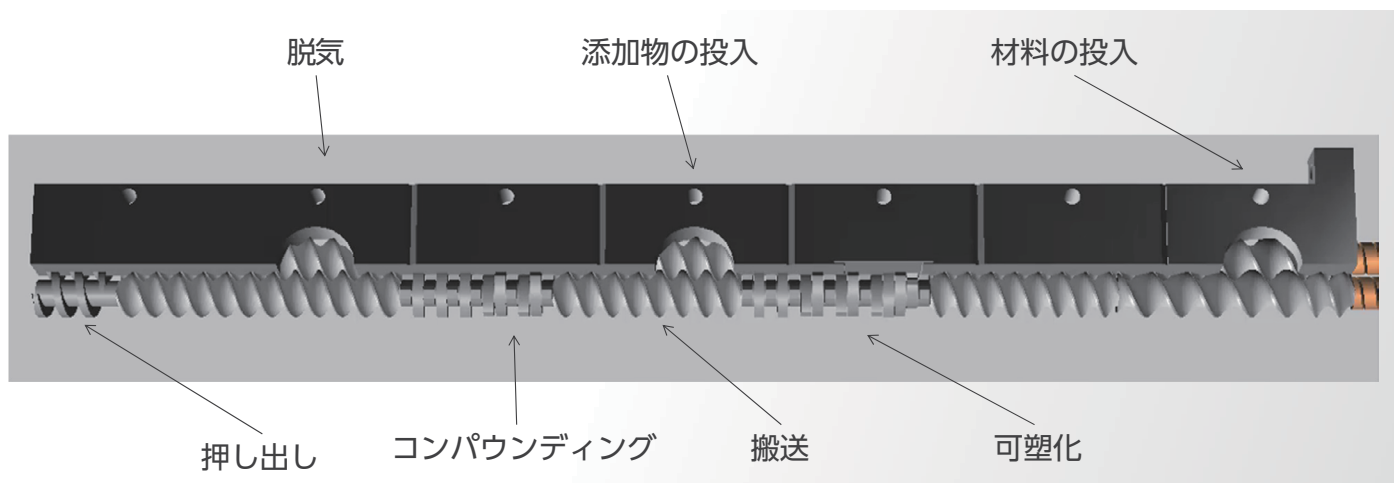


図1. 二軸スクリューバレルとそのプロセスゾーンの概略

## 二軸押出機における有機反応の例<sup>1</sup>

数多くの化学反応が連続反応押出プロセスによって実施されています。

### 重合

ポリスチレンやポリエチレンなどのポリマーの製造によく使用されるポリエステルやポリアミドの合成、またラジカル重合などの重縮合反応は、二軸押出機で一般的に実施されています。押出機のスクリー設計と正確な温度制御により、不要な副反応を起こすことなく反応を進行させられます<sup>2,3,4,5</sup>。

### エステル化とエステル交換

これらは、バイオディーゼルおよび特殊エステルの合成の基礎となる重要な反応です<sup>6,7</sup>。

### 酸化反応と還元反応

ファインケミカルや医薬品の製造において重要なこれらの反応には、押出機の複数のゾーンでの温度制御や酸素曝露の最適化が求められます<sup>8,9</sup>。

### 炭素-炭素結合形成反応

鈴木・宮浦カップリングやHeck反応のようなクロスカップリング反応は、バッチ反応器での実施が困難です。二軸押出機では、これらの反応を連続混合下で効率的に実行できるため、収率と選択性が向上します<sup>10,11</sup>。

## 二軸押出機における有機合成の利点と課題

有機合成において二軸押出機を使用する主な利点の1つは、バッチ処理から連続処理に移行できることです。バッチ反応器では、多くの場合、複数の反応ステップ、長い処理時間、溶媒の使用に加え、工程間における労働集約的な作業を必要とします。対照的に、二軸押出機は、連続的な反応物の供給と製品の生産を可能にします。これにより、効率や拡張性が向上し、環境への負荷が低減します。

連続システムでは反応の監視と制御が困難な場合があります。反応の進行状況を監視するためにさまざまな時点でサンプルを採取できるバッチ反応器とは異なり、二軸押出機では、製品の品質と一貫性を確保するために、NIRやラマン分光計などの高度なインライン監視ツールを使用できます。

一部の有機試薬または反応中間体は、ステンレス鋼など、押出機で使用される材料に対して腐食性または反応性を示す可能性があります。特に反応性または腐食性の化学物質を扱う場合は、材料の選択に特別な注意を払う必要があります。

## ケーススタディ - クネーフェナーゲル反応

Process 11二軸スクリーエクストルーダーによる反応性押し出しの例として、バニリンとバルビツール酸の間のクネーフェナーゲル反応を紹介します。この例はボールミル反応の典型的な例であり、多くの論文にも掲載されています。Deborah Crawford<sup>12</sup>が率いる研究グループは、この例を二軸押出機で実施することに成功しました。バニリンとバルビツール酸のプレミックスを、減量式MiniTwinフィーダーを使用してProcess 11二軸スクリーエクストルーダーに投与しました。プレミックスのモル比は1:1に設定し、二軸押出機への供給速度は0.5 kg/hとしました。2つの混練ゾーンで構成されたスクリーを備えた二軸押出機は、全長にわたって160 °Cに加熱され、スクリー速度は50 rpmで一定に保たれました。



図2. 造粒機キットを装備したProcess 11二軸スクリーエクストルーダー

二軸押出機の末端は、ダイを取り付けずに造粒機として構成しました（図2参照）。この無圧で開いた出口により、材料を粉末として二軸押出機から回収できました。2つの出発物質は白色の粉末ですが、回収された生成物の明るい黄色は、反応が起こったことを示しています。

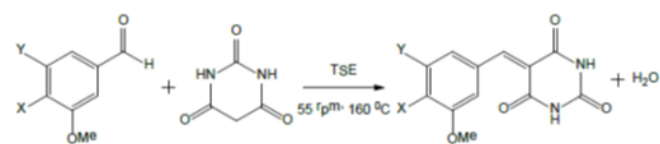


図3. クネーフェナーゲル反応式

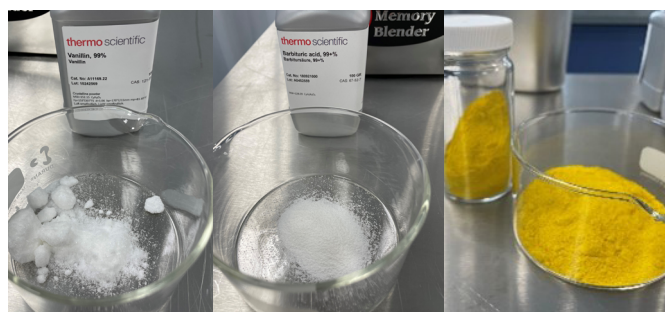


図4. 白い粉末の反応変化

反応後に明るい黄色の生成物になります。

反応の結果は、2つの異なる手法で分析しました。まず、Thermo Scientific™ MarqMetrix™ All-In-Oneプロセスラマンアナライザーを用いて、出発物質と生成物のスペクトルを比較しました。次に、Thermo Scientific™ ARL™ EQUINOX 100 X線回折装置 (XRD) を使用して材料を評価しました。

## ラマン

バニリンとバルビツール酸の2つの出発物質、生成物を、MarqMetrix All-In-Oneプロセスラマンアナライザーで測定しました。

ラマンスペクトルパターンを比較した結果、反応前に存在していた出発物質由来のピークは、反応後には消失し、生成物に由来する新しいピークが確認されました。



図5. MarqMetrix All-In-Oneプロセスラマンアナライザー

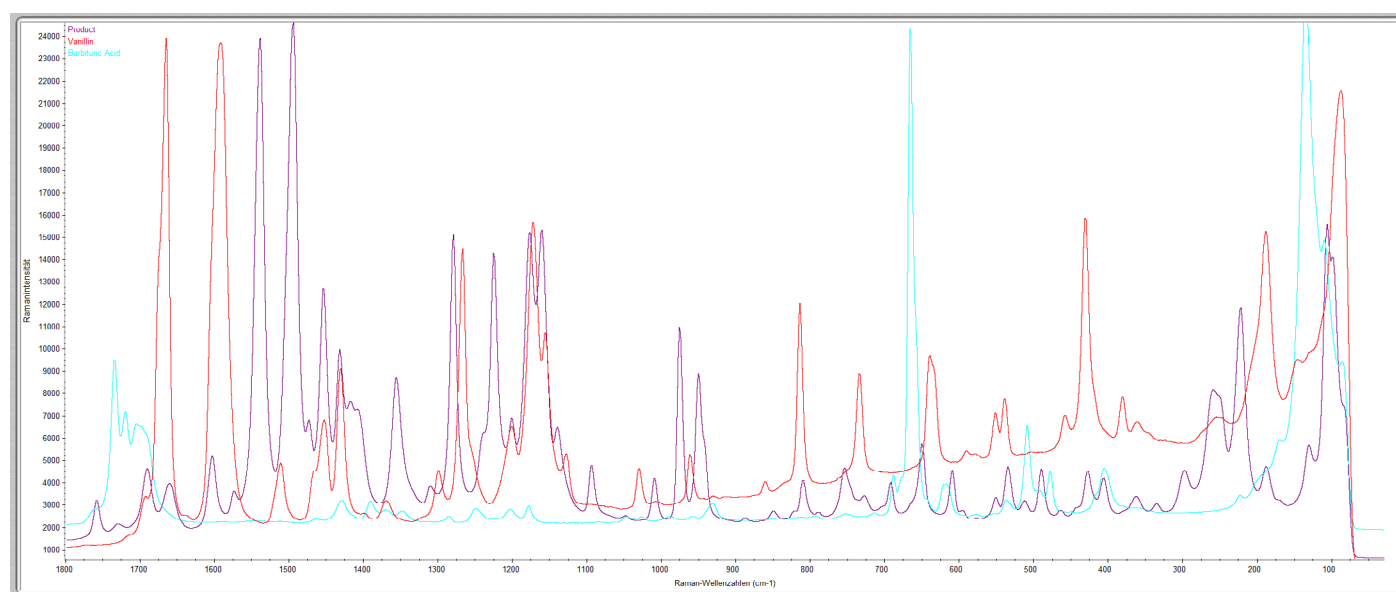


図6. 生成物 (紫) と出発物質バニリン (青) とバルビツール酸 (赤) のラマンスペクトルパターン

## XRD

生成物のXRDパターンと出発物質のそれと比較すると、両方の出発物質に対応するピークが消失していることがわかります。生成物のパターンは、共有結合有機フレームワーク (COF) 構造に典型的な低角度 ( $d_1 = 13.5 \text{ \AA}$ ,  $d_2 = 9.3 \text{ \AA}$ ) での反射を伴う新しい相に類似していました。ただし、COF構造体の正確なタイプは特定できませんでした。

## 実験

X線粉末回折測定にはThermo Scientific™ ARL™ X' TR Companion DiffractometerベンチトップX線回折装置を使用し、Cu K $\alpha$  放射 (Ni フィルター) を用い、ブラッグ・ブレンターノ型で実行しました。粉末サンプル (バニリン、バルビツール酸、および黄色の生成物) をトップローディングゼロバックグラウンドカップで調製し、測定時間は各10分間としました。相分析は、Profex13とCOD構造データベースを使用しました。



図7. ARL EQUINOX 100 XRD

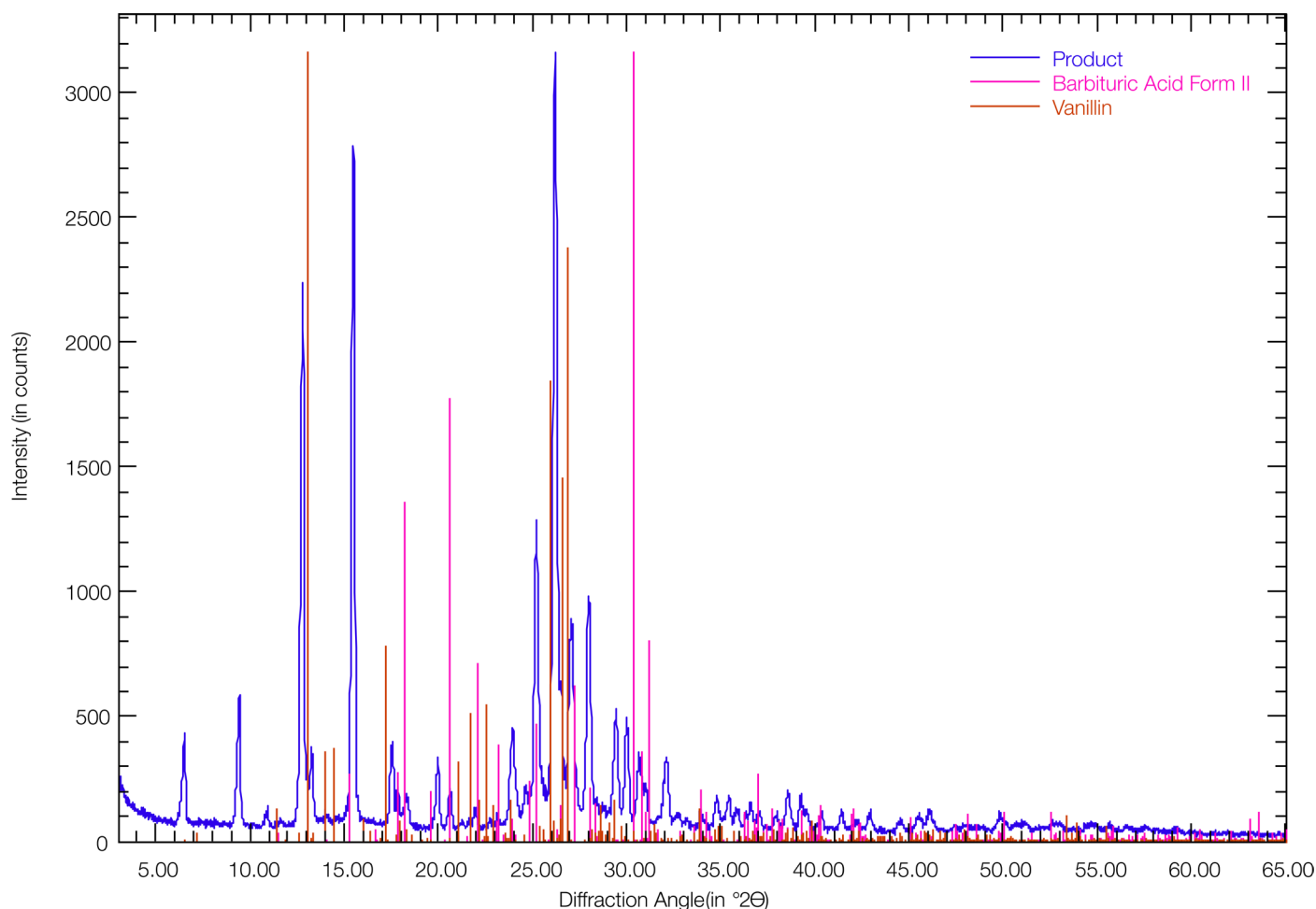


図8. 生成物のXRDパターン (10分)

インジケーターライン (ピンク:バルビツール酸II型、茶色:バニリン) を追加しました。

## まとめ


有機合成に二軸押出機を使用することは、化学処理における革命的な進展を示しており、効率性、拡張性、持続可能性の点で大きなメリットをもたらします。二軸押出機は、化学反応と材料処理を連続システムに統合できるため、医薬品やファインケミカルから特殊ポリマーに至るまで、複雑な有機分子の合成に新たな可能性をもたらします。

一方で、滞留時間の制約や熱感受性の高い反応への対応など、いくつかの課題も依然として存在します。しかし、スクリュ設計、モニタリング技術、材料選択における継続的な研究と最適化により、二軸押出機の応用範囲は着実に拡大し、性能も向上し続けています。産業界が連続製造とグリーンケミストリーの実践を積極的に採用していく中で、二軸押出成形による有機合成は、今後ますます重要な役割を担い、幅広い分野における化学処理の革新を推進する原動力となります。



## 参考文献

1. Mechanochemistry and Emerging Technologies for Sustainable Chemical Manufacturing, Edited by Evelina Colacino, Felipe Garcia, Edition 1st Edition, First Published 2023, eBook Published 6 July 2023, Pub. Location Boca Raton, Imprint CRC Press, <https://doi.org/10.1201/9781003178187>
2. Hui-Ju Shao, Bin Wu, Jian-Bing Guo, Shu-Hao Qin, Sheng-Jun Lu, High performance polyamide 6 composites prepared by reactive extrusion, First published: 29 October 2013 <https://doi.org/10.1002/pc.22744>
3. P. R. Hornsby, J. F. Tung, K. Tarverdi, Characterization of polyamide 6 made by reactive extrusion. I. Synthesis and characterization of properties, First published: 15 August 1994 <https://doi.org/10.1002/app.1994.070530705>
4. Jianan Cai, Zhipeng Liu, Bo Cao, Xiaoxiao Guan, Shumei Liu, and Jianqing Zhao, Simultaneous Improvement of the Processability and Mechanical Properties of Polyamide-6 by Chain Extension in Extrusion, Industrial & Engineering Chemistry Research 2020 59 (32), 14334-14343, DOI: 10.1021/acs.iecr.0c02022
5. Bastien Turlier, Jérôme Gimenez, Laurent Goujard, Alain Rousseau, Noëllie Ylla, Véronique Bounor-Legaré, Françoise Fenouillot, Synthesis of potentially biobased poly(hexamethylene sebacate) via reactive extrusion, Polymer, Volume 226, 2021, 123644, ISSN 0032-3861, <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2021.123644>
6. Makoure, D., Arhaliass, A., Echchel, A. et al. Valorization of Fish By-Products Using Reactive Extrusion for Biodiesel Production and Optimization. Waste Biomass Valor 11, 6285–6293 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12649-019-00840-5>
7. Graeme Moad, Chemical modification of starch by reactive extrusion, Progress in Polymer Science, Volume 36, Issue 2, 2011, Pages 218-237, ISSN 0079-6700, <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2010.11.002>
8. Vogt, Henning, Madsen, Robert, Nordstrøm, Lars Ulrik, Amide Synthesis from Alcohols and Amines by the Extrusion of Dihydrogen, Journal of the American Chemical Society, 2008/12/31, doi: 10.1021/ja808129p
9. Brenno A. DaSilveira Neto, Aline S. Lopes, Martina Wüst, Valentim E.U. Costa, Günter Ebeling, Jairton Dupont, Reductive sulfur extrusion reaction of 2,1,3-benzothiadiazole compounds: a new methodology using NaBH<sub>4</sub>/CoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O(cat) as the reducing system, Tetrahedron Letters, Volume 46, Issue 40, 2005, Pages 6843-6846, ISSN 0040-4039, <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.08.017>
10. Robert R. A. Bolt, Sarah E. Raby-Buck, Dr. Katharine Ingram, Dr. Jamie A. Leitch, Dr. Duncan L. Browne, Temperature-Controlled Mechanochemistry for the Nickel-Catalyzed Suzuki–Miyaura-Type Coupling of Aryl Sulfamates via Ball Milling and Twin-Screw Extrusion. First published: 09 September 2022 <https://doi.org/10.1002/anie.202210508>
11. Frank S. Guziec, Lynn James Sanfilippo, Synthetically useful extrusion reactions of organic sulfur, selenium and tellurium compounds, Tetrahedron, Volume 44, Issue 20, 1988, Pages 6241-6285, ISSN 0040-4020, [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)89815-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)89815-X)
12. Crawford, D. E., Miskimmin, C. K. G., Albadarin, A. B., Walker, G., & James, S. L. (2017). Organic synthesis by Twin Screw Extrusion (TSE): continuous, scalable and solvent-free. Green Chemistry, (6), 1507-1518. <https://doi.org/10.1039/C6GC03413F>
13. N. Döbelin, R. Kleeberg, J. Appl. Crystallogr. 2015, 48, 1573-1580.

 詳細はこちらをご覧ください [thermofisher.com/extruders](https://thermofisher.com/extruders)

研究用のみ使用できます。診断用には使用いただけません。

© 2025 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved.

All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified.

実際の価格は、弊社販売代理店までお問い合わせください。

価格、製品の仕様、外観、記載内容は予告なしに変更する場合がありますのであらかじめご了承ください。

標準販売条件はこちらをご覧ください。 [thermofisher.com/jp-tc](https://thermofisher.com/jp-tc) **MC512-A25120B**

**サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社**

お問い合わせはこちら [thermofisher.com/contact](https://thermofisher.com/contact)

**thermo** scientific