

Retsch GmbH
Retsch-Allee 1-5
42781 Haan
Germany

Phone +49
(0)2104/2333-100 E-Mail
info@retschi.com

www.retschi.com

メカノケミストリー： サステナブルな未来のために

ボールミルによる無溶媒反応

環境負荷や廃棄物の軽減のため、溶媒を用いずにボールミルによって合成反応を実施するメカノケミカル合成が注目を集めています。大量生産性は溶媒ベースの反応等価物を上回り、作業手順も難しくはありません。2019年、IUPACはメカノケミストリーを化学分野に最も革命をもたらす方法論のひとつと認めました。この技術への関心の高さを証明する論文も増えてきています。

化学では、エネルギーの供給方法に基づいて反応を分類することが一般的です。最もよく知られている反応の種類は、熱反応（加熱によってエネルギーが供給される）、電気化学反応（電流によってエネルギーが供給される）、光化学反応（光波によってエネルギーが供給される）です。近年注目を集めているのが、溶媒を用いずにボールミルによって合成反応を実施するメカノケミカル合成です。21世紀に入ると、化学反応が環境に与える影響に対する意識が高まり、化学者たちは溶媒に代わるものを検討し始めました。こうしてメカノケミストリーは、有機化学のような分野で徐々に勢いを増し、クロスカップリング、酸化、還元、ペリシクロ反応のような定番反応がボールミルに移せることが示されました。

メカノケミカル反応の利点：

- 溶媒が不要なためコスト効率が高く、環境に優しく取り扱いが安全です。
- 不溶性遊離体も使用できるため中間体を安定化できます。
- 反応が溶媒ベースの反応とは単純に異なるため、新しい反応経路を調査できます。
- 通常は数分から数時間で反応が迅速に完了するため、時間を節約できます。
- 適切な条件が見つかった場合、達成される収量はさらに高くなる可能性があります"

メカノケミストリーの仕組み

メカノケミストリーの場合、エネルギー衝撃の様式が重要な役割を果たしているようです。遊星ボールミルでは摩擦が主な粉碎原理であるのに対し、ミキサーミルは衝撃で粉碎を行います。ある種の反応は遊星ボールミルの方が効率的に行われますが、他の反応はミキサーミルの衝撃によるエネルギー入力が必要とします。粉碎機のタイプの他に、科学者は、濃度や温度といった「古典的な」化学反応のパラメータをボールミルに移した場合、無溶媒環境では異なるため、再評価する必要があります。衝撃によって供給されるエネルギーなのか？混合効果によって同時に反応することができる、ボールによる表面の形成なのか？それとも、可溶性システムとは対照的に、エダクトの濃度が比較的高いことなのだろうか？ボールが衝突する際のボール間の温度の高さか？それともすべての混合物？これらの疑問に対する洞察を深めるため、レッチェ社、ルール大学ボーフム校、ブラウンシュヴァイク工科大学とのDFGプロジェクトが2020年にスタートしました（図1）「ボールミルの反応を促進するものは何か？メカノケミカル反応における力の定性と定量化」

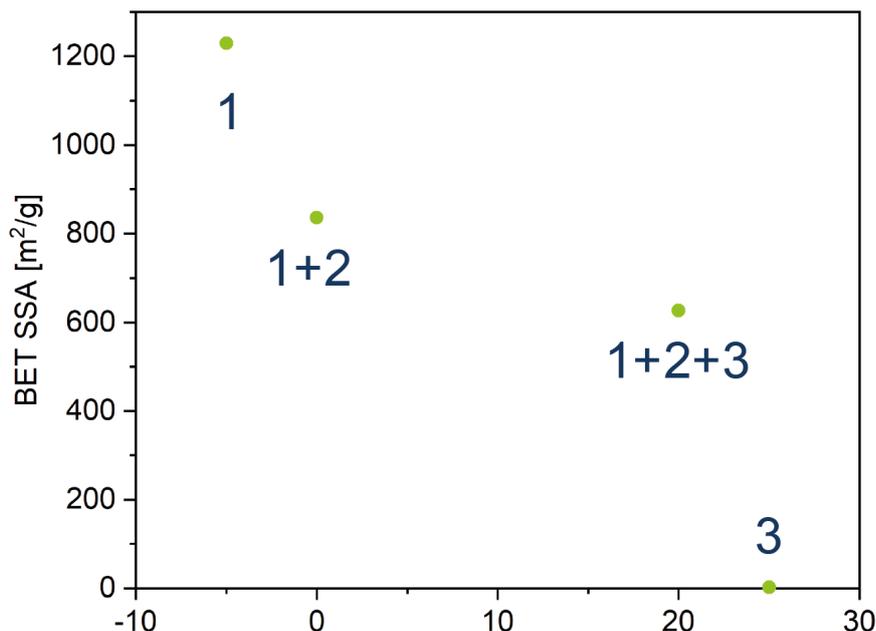


図1：DFGプロジェクトで扱われたテーマ：「ボールミルにおける反応の原動力は何か？メカノケミカル反応における力の定性と定量化」。



図2：遊星ボールミルと高エネルギーボールミルEmax

粉碎ボールのサイズも重要です。なぜなら、ボール自体が反応を開始し、反応した層を除去して新しい反応面を作らなければならないからです。ボールが小さすぎると、供給されるエネルギーが不足し、粒子も凝集する傾向があります。ボールが大きすぎると、反応は始まるが、反応衝突の回数が少なく、反応生成物が粒子表面から効率的に除去されないため、反応速度が小さくなることがあります。したがって、適切なボールの直径は5~15mmと言われています。材質もメカノケミカル用途では非常に重要です。ジルコニアやステンレスのような材料は、化学薬品に耐性があり、反応そのものを妨げないものでなければなりません。



図3：ミキサーミル クライオミル

メカノケミストリーに最適なボールミル

メカノケミストリー反応に一般的に使用される粉碎機は、遊星ボールミルとミキサーミルです。かつて使われていた乳鉢とは異なり、ボールミルは反応条件の精密な制御、高いエネルギー入力、密閉容器内での反応が可能です。

遊星ボールミルとミキサーミルでは粉碎原理が異なります。遊星ボールミル（図2）の粉碎ジャーは自転するだけでなく、公転テーブルの上を自転とは反対方向に公転します。このため絶えず遠心力が重なり合う合力効果が粉碎ジャーの内部に生じます。その比率は1:-2（メカノケミストリー用の特別仕様では1:-2.5または1:-3）です。中の粉碎ボールは粉碎ジャー内壁に押し付けられながら半円を移動し、反対側の内壁に激突する運動を繰り返します。遊星ボールミルは非常に効果的な粉碎を行うことができます。レッチェの遊星ボールミルは3種類あり、粉碎ジャー装填台数：1個、2個、4個のタイプがあり、粉碎ジャーサイズは12~500mlからお選びいただけます。

高エネルギーボールミルEmax は、異なる種類の粉碎機が持つ利点を統合した、これまでのボールミルにはない粉碎メカニズムを採用しています。高振幅が生む衝撃力（ミキサーミル）、集中的な摩擦力（振動ディスクミル）、そしてコントロールされた円運動（遊星ボールミル）、これらの利点を融合し、最強の粉碎能力を発揮します。このユニークな組合せによる運動は、楕円形にデザインされた粉碎ジャーと独自の粉碎メカニズムにより生まれます。粉碎ジャーホルダーは、それぞれ、同じ方向に回転する2つのディスク上に設けられています。そのため、各ジャーは方向を変えずに、円形軌道を辿ります。独自の形状を持つ粉碎ジャーと、この粉碎メカニズムの相互作用により、ボール、試料、そしてジャーの内壁の間に強力な摩擦力を引き起こします。同様に急速な加速力により、ボールの衝撃力は更に高まり、試料を強力な力で粉碎します。その結果、試料の混合粉碎は劇的に促進され、これまでのボールミルでは到達できない様な微粒子を、シャープな粒度分布で作製できるのです。Emaxには独自の水冷システムが装備されており、粉碎による発熱を気にすることなく非常に高い投入エネルギーでの粉碎が可能です（ほとんどの場合100℃以下に制御）。

ミキサーミル(図3)は、主に衝撃によって20mlまでの少量の試料を乾式・湿式・凍結で粉碎を行える汎用性の高いボールミルです。水平に装着された粉碎ジャーを高速で往復運動させることで、中の粉碎ボールがジャー内壁に衝突させ試料を粉碎します。また、メカノケミストリー用途のほかにも、混合・ホモジナイジング効果があり、ガラスビーズなどの極小のボールを使って、細胞破碎に使用することもできます。

ミキサーミルMM400は、その使いやすさと小型コンパクトな設計から、メカノケミストリーによく使われています。温度が反応に影響する場合は、ジャー内の試料を常時液体窒素を使用して-196℃まで冷却する凍結粉碎機クライオミルもよく使用されます。

MM500シリーズでは、長時間プロセスにも適した3種類のモデルがあります。MM500VARIO 6 検体の同時粉砕が可能で、最大周波数35HzとMM400よりも高い粉砕能力があります。MM500NANOは、ナノ粒子を作製するために設計されていますが、長時間粉砕や最大35Hzの高エネルギー入力など、メカノケミストリーにも使用できます。このシリーズの中でメカノケミストリーの目的に最も興味深いモデルはMM500コントロールで、-100 °Cから+100 °Cの温度範囲で温度制御を行いながら粉砕が可能です。

温度の影響

粉砕原理、アクセサリの材質、粉砕ボールのサイズと数、投入エネルギーに加え、温度も反応に大きな影響を与えています。メカノケミストリー会議であるINCOME2022（2022年6月カリアリ）では、加熱式粉砕機に大きな関心を寄せていることを目の当たりにしました。冷却だけでなく、加熱も反応に影響を与えることがあるということです。図4は、レッチェのボールミルが適している温度範囲を示しています。

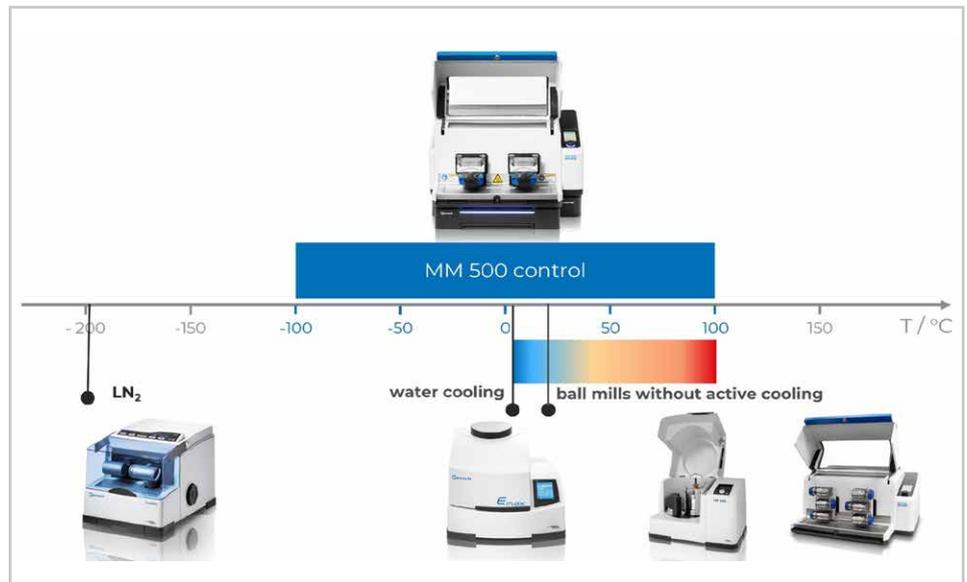


図4: クライオミルは-196°Cを保った状態で粉砕を行います、Emaxは水冷式でいくつかの冷却オプションがあります。MM500コントロールで、-100 °Cから+100 °Cの温度範囲で温度制御を行いながら粉砕が可能です。その他の遊星ボールミルやミキサーミルには、冷却、加熱のオプションはありません。

以下の例は、温度が化学反応に影響を与えるかどうか、またどのように影響を与えるかを示しています：

A) 温度による影響がない場合：

興味深い結果がStuart Jamesのグループによって発表されました[1]。彼らは、温度と粉砕頻度を変えてMM400で化学反応を行い、頻度だけが反応の速度論に影響を与えることを示しました（図5）。この例はまた、周波数を上げると、ボールが試薬に当たる回数がΔtあたりより多くなるため、反応が加速されることを示しています。

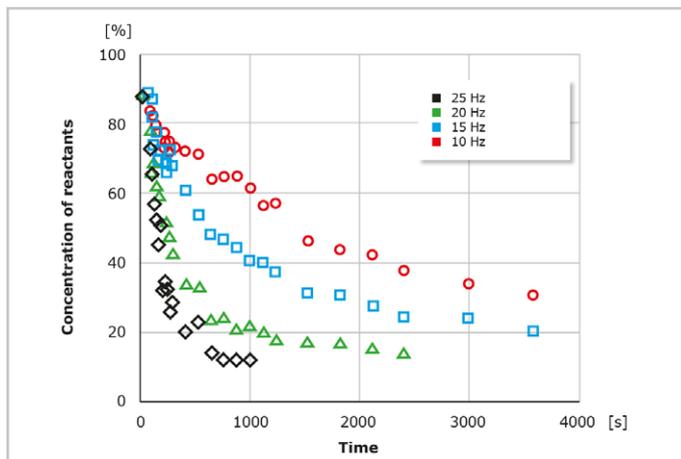


図5：レッチェ社製ミキサーミルMM400を使用し、投入エネルギーを10~25Hzに変化させた場合の、時間に対する未反応反応物の反応速度を示しています。反応速度は周波数とともに増加します。

B) 冷却は中間生成物（誘導体）の安定化を可能にします：

熱が加わることにより不安定になる中間体は、例えばMM500コントロールで-5℃に冷却することで制御することができます。不安定な中間体は安定化し、収量が増加します。MM500コントロールの温度制御は、全く新しい反応を可能にします。これは、2-メチルイミダゾリウムと酸化亜鉛からZIF-8を合成した例で示されています（図6）。

MM500コントロールの温度制御機能は、メカノケミカルプロセスで生成される生成物を非常にうまくコントロールすることができます。MM500は、クライオパッドを使用すれば、液体窒素、クライオスタート、チラーなどを使用し、-100~0℃の範囲で特定の冷却温度を選択して維持することができます。

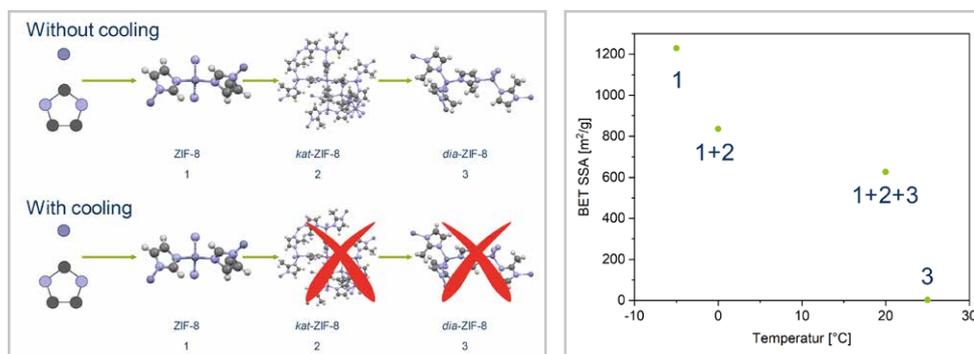


図6：サーマルプレート温度を冷却装置で-5℃に設定すると、kat-Zif-8とdia-Zif-8へのさらなる反応が停止した。5℃上昇させると、やはり第二の中間体kat-Zif-8が生成した。サーマルプレート温度20℃では、3つの生成物すべてが見つかった。冷却せずに合成すると、実際の反応はジア-Zif-8のみで終了する。反応スキームと実験の性能：

Dr. Sven Grätz, Ruhr-University Bochum, Faculty of Chemistry and Biochemistry, AG Prof. Borchardt.

C) 加熱により異なる結果が出る場合 :

熱によるエネルギー投入も反応に有益であり、収率の向上や異なる反応タイプにつながる可能性があります。例えば、鈴木・宮浦クロスカップリング反応のように、ブンゼンバーナーを使う古典化学と同様に、高温で反応を促進する反応経路があります[2]。

この場合、MM400の粉碎ジャーを加熱するためにヒートガンが使用されました。MM500はクライオスタットに接続することができ、クライオスタットは熱流体の助けを借りてサーマルプレートに100℃まで加熱することができます。メカノケミカル反応を加熱する別の例を図7に示します。このプロジェクトでは、プライマリアミンと無水フタル酸の反応を行いました。室温でのプロセス（MM 500 varioで実施、室温でのMM 500コントロールでも同様の結果）ではモノアミドのみが得られるが、80℃で3時間粉碎すると、約75%の単離収率で目的のイミドが得られます。

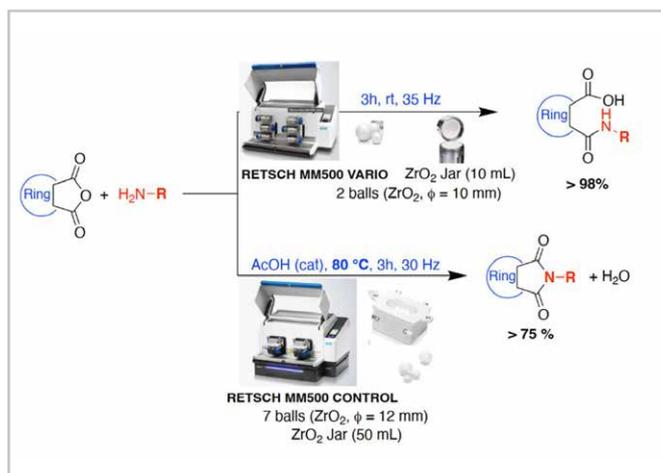


図7：この例のように、ボールミルでは温度で反応の種類を決定することができます。反応スキームと実験結果：Prof. Andrea Porcheddu, University of Cagliari, Chemicaland Geological Science Department (Italy).

[1] Ma, X., Yuan, W., Bell, S. E., & James, S. L. (2014). Better understanding of mechanochemical reactions: Raman monitoring reveals surprisingly simple 'pseudofluid' model for a ball milling reaction. *Chemical Communications*, 50(13), 1585-1587.

[2] Kubota, Ito et al., Tackling Solubility Issues in Organic Synthesis: Solid-State Cross-Coupling of Insoluble Aryl Halides. *Journal of the American Chemical Society*, March 30, 2021. DOI:10.1021/jacs.1c00906; Tackling Solubility Issues in Organic Synthesis: Solid-State Cross-Coupling of Insoluble Aryl Halides.

Find out more at
www.retschi.jp

ヴァーダー・サイエンティフィック株式会社

東京本社：〒151-0061 東京都渋谷区初台1丁目46番3号 シモモトビル
1階（アプリケーションラボ、サービス） 10階（オフィス）
TEL：03-6276-0073
FAX：03-6276-0076

大阪営業所：〒559-0031 大阪市住之江区南港東8丁目2番52号
TEL：06-6655-0003