

加圧DSCと反応熱量計によるニトリル化合物の アミド化反応の熱危険性評価

若倉正英*, 篠原 誉, 金井武男**

(平成5年11月5日受理)

Hazard Evaluation of Amidation Reaction of Nitrile Compound Using Pressure DSC and Reaction Calorimeter

Masahide Wakakura*, Homare Sinohara and Takeo Kanai**

(Received November 5, 1993)

Fires and explosions at chemical plants were often caused by the thermal runaway reaction that occurred by loss of process control.

To avoid such incidents, we discussed how to establish the chemical reaction hazards test using some apparatus for thermal measurement of energid or unstable materials, such as hydrogen peroxide (H_2O_2) and chemical reactions.

In this paper we studied the hazard evaluation of the amidation reaction process of 5-amino-1,2,4-thiadiazole-3-yl-2-methoxy-iminoacetonitrile intermediate.

As the process contain H_2O_2 , decomposition characteristics of H_2O_2 mixtures were measured using pressure DSC.

Subsequently to determine safe operating conditions and the design of safety features of this process, further thermal measurement was done using reaction calorimeter (RC1).

And, following conclusions were given.

- (1) It was provided that pressure DSC is effective for the hazard evaluation of volatile and unstable substances.
- (2) Cyclic nitrile compounds such as M-14 sometimes occur rapid heat generation, and if the operation of the process is carried out under inadequate conditions, thermal runaway reaction may be induced.
- (3) Using RC1, safety and optimum condition of the actual process of the amidation reaction for the scale-up was decided.

1. 緒 言

化学反応にともなう災害は、火災や爆発のみならず毒性物質の噴出や漏洩による環境汚染や中毒など多岐にわたっている。これらの災害で、新物質や新規プロセスの開発にともなう反応の熱的暴走が主原因となる例が少ない。

そのため、プロセスの熱危険性評価の必要性が強く求

* 神奈川県工業試験所: 〒236 横浜市金沢区昭和町3173
Industrial Research Institute of Kanagawa Prefecture
3173, Showa-mati, Kanazawa-ku, Yokohama-shi 236,
Japan

** エーザイ化学(株): 〒314-02 茨城県鹿島郡波崎町砂山22
Eisai Chemical Co Ltd., 22, Sunayama, Hasakimati,
Kasima-gun, Ibaragiken 314-02, Japan

められている。

一方、過酸化水素や有機過酸化物は、合成反応原料や触媒として工業的な重要性が高く、また反応中間体として生成する例も少なくない。これらの化合物は不安定なペルオキシ結合(—O—O—)を有することから反応、貯蔵、輸送、処理工程での火災や爆発事故が数多く発生し、反応暴走事故の主要原因物質とみなされている。

われわれはこれらの過酸化物の反応中の熱危険性を検討しており、今回はアミノチアジアゾールニトリル誘導体のアミド化にともなう、熱危険性評価に関して報告する。熱的評価を行った5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-メトキシイミノアセトニトリル(以下M-14と略す)は、医薬品製造の中間体として知られている。

M-14と同時に、他の環状ニトリル化合物のアミド化反応での熱的挙動も検討した。

ニトリル化合物のアミド化は、概ねアルコール(ごくまれに水)溶媒中で、アルカリ、過酸化水素存在下で行われる。

過酸化水素は自己分解性が高く、また酸化剤として有機物に対する反応性が高いため、貯蔵時や反応時の爆発事故が時折報告される。その大部分は高濃度での災害である^{1)~5)}

一方、水により希釈された過酸化水素は比較的安定であるといわれるが、環状ニトリル化合物を用いたアミド化反応では、異常昇温とそれに由来する反応液の噴出例が報告されている⁶⁾。これらの異常反応は、ほとんどが研究開発の少量実験の段階で発生しており、大きな事故には至っていない。しかし実用規模へのスケールアップでは、反応の危険性評価と適正な運転条件についての検討を十分に行う必要がある。そこで、機能の異なる複数の熱量計を用い、反応の危険性評価に関する検討を行った。

2. 実 験

2.1 DSC

反応の熱危険性に関する評価では、試料量が大い熱測定自体が危険を伴うことがある。そこでまず、メトラー社製加圧差走査熱量計(pDSC)を用いスクリーニング試験を行った。

本装置は真空から7MPaまでの加圧下での測定が可能であり、雰囲気ガスとして酸素、空気、不活性ガス、メタンなどの可燃性ガスなどが用いられる⁷⁾。

実験には内径5mm、高さ2.5mmのアルミニウム製液体用密封セルを用いた。市販の35%過酸化水素水溶液、過酸化水素水溶液の水またはアルコールによる希釈物と水酸化ナトリウム、環状ニトリル化合物等との混合物1~

5mgを秤りとったのち、試料の揮発を抑えるため窒素で1~5MPaに加圧して定速昇温させた。

さらに、比較のため消防法に対応するステンレス製密封セル(耐圧10MPa)による熱分析も試みた。

2.2 反応熱量計

実際の反応は、過酸化水素、溶媒(水またはアルコール)混合液に水酸化ナトリウムを溶解させ定温に保持して、M-14ニトリル化合物を添加する。このような単位操作をとまなう系の熱的測定では反応熱量計(メトラー社製、RC1)が有効である。この熱量計はスイスチバギー社により開発され、欧米を中心に化学プロセスの危険性予測の分野で広く使われている⁸⁾。

RC1を用いて行った、標準的なアミド化反応のフローをFig.1に、装置の概要をFig.2に示す。反応器本体は内容積2lのガラス製で、容器内部にpHセンサー、熱伝

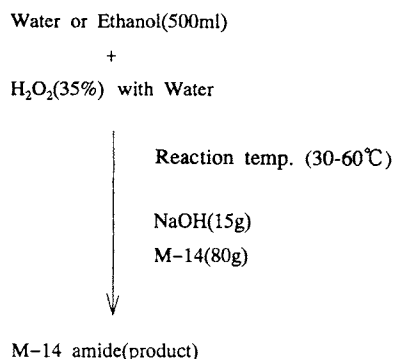
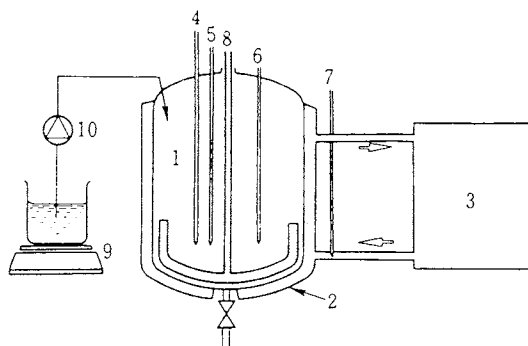


Fig.1 Basic flowchart of amidation reaction of M-14 using RC1.



1.Reactor 2.Jacket 3.Oil tank 4.Calibration heater 5.pH meter
6.Thermocouple (Reactor temp.) 7.Thermocouple (Jacket temp.)
8.Balance for sample dosing 9.Valve for sample dosing

Fig.2 Reaction calorimeter.

対、熱量校正用ヒータ、攪拌羽が挿入されている。反応器は二槽になっており、外槽(以下ジャケットと称する)にはシリコンオイルが循環される。シリコンオイルは加熱タンク、冷却タンクからの二液が指示温度に混合されて供給される。測定可能範囲は $-20\sim 200^{\circ}\text{C}$ である。

実験中にデータとして読み込まれるのは反応温度、ジャケット温度、試料供給速度、抜き出し速度、pH、反応温度の変化速度、攪拌モータのトルクなどである。測定終了後算出されるのは反応熱量(熱流束)、熱発生速度、比熱、断熱温度上昇、総括伝熱係数などである。

反応熱量の測定は、pH制御、温度制御が可能であるが、通常は温度制御で行う。温度制御は(1)反応温度制御、(2)ジャケット温度制御、(3)断熱制御の3モードから選定する。

RC1による基本的な反応熱量は以下の熱平衡より求められる(式1)。

$$Q_r = Q_{\text{flow}} + Q_{\text{accu}} + Q_{\text{dos}} + Q_{\text{eva}} + Q_{\text{loss}} \quad (1)$$

Q_r : 熱発生速度

Q_{flow} : 反応系からジャケットへの熱流束

Q_{accu} : 反応系への熱の蓄積

Q_{dos} : 試料添加での熱量変化

Q_{eva} : 蒸留、還留での熱流束

Q_{loss} : 外気温などに対する熱補正

Q_{flow} は反応器からジャケットへの熱流束であり、反応温度(T_r)とジャケット温度(T_j)の差と、総括伝熱係数の積である。なお、総括伝熱係数は熱量既知のヒータを用いたキャリブレーションにより求める。

$$Q_{\text{flow}} = UA(T_r - T_j) \quad (2)$$

U : 伝熱係数

A : 伝熱面積

Q_{accu} は Q_{flow} と並んで重要な値であり、(3)式で求められる。

$$Q_{\text{accu}} = m \cdot c_p \cdot dT_r/dt \quad (3)$$

m : 反応物の重量

c_p : 反応物の熱容量

2.3 試料

M-14は独自方法で合成し、それ以外の試料については試薬特級をそのまま使用した。

生成するアミド化合物の定量には高速液体クロマトグラフィー、ODSカラムを用い、UV254nmでの吸収強度から反応収率を求めた。その他の生成物の定性定量にはガスクロマトグラフィーを用いた。

過酸化水素は市販の35.5%過酸化水素水をそのまま用

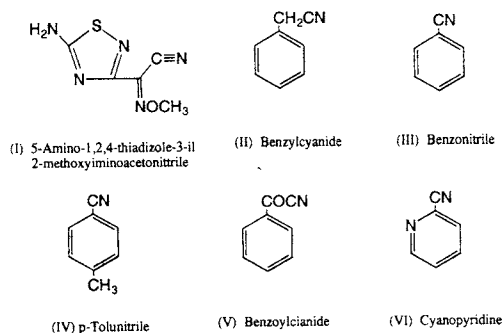


Fig.3 Structural formula of nitrile compounds.

い、その定量は過マンガン酸カリウム滴定で行った。

実験に用いたニトリル化合物の構造式を Fig.3 に示す。

3. 結果と考察

3.1 熱分析

3.1.1 圧力の影響

過酸化水素は金属や酸、アルカリなどが存在しない限り、 100°C 以上でも比較的安定である⁹⁾。一方、今回の実験では水やエチルアルコールなど比較的沸点の低い溶媒を用いるため、常圧の熱分析では反応熱がそれらの溶媒の気化潜熱と重なる可能性が高い。そこで、pDSCにより、窒素加圧下での過酸化水素の発熱挙動を検討した。

Fig.4, Fig.5は過酸化水素35.5%ならびに12%水溶液のDSC測定での圧力の影響である。常圧では分解による発熱と水の気化潜熱が重なり、35.5%過酸化水素水では発熱がほとんど検知されず、12%水溶液は大きな吸熱ピークがみられる。

DSCの雰囲気圧力を高くするに従い、溶媒である水の揮発が抑制されることにより発熱が検出され、3.5MPa以上ではほとんど過酸化水素の理論分解熱量と一致している。

揮発性試料の熱分析では、消防法に規定されたステンレス製耐圧密封セルを用いる例が多い。ステンレス製耐圧セルによる結果をTable 1に示す。発熱量は過酸化水素の分解熱とはほぼ一致するが、発熱開始温度がかなり低下している。ステンレスが過酸化水素の分解触媒として作用したものとみられる。不安定物質の多くは金属に対して鋭敏であり、化学物質の熱危険性評価を行う場合試料容器の材質には十分に気を配る必要がある。

3.1.2 過酸化分解に対する共存物の影響

M-14のアミド化ではM-14、過酸化水素以外に水酸化

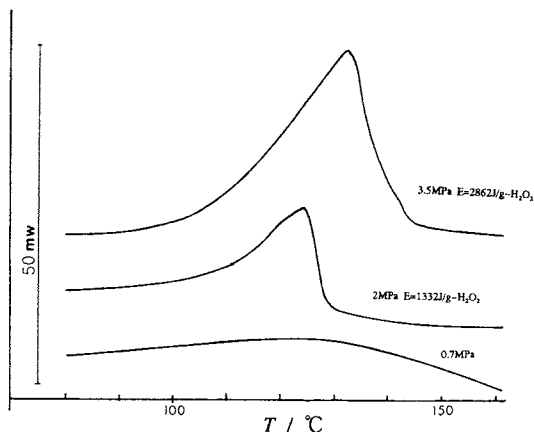


Fig.4 Influence of atmospheric pressure upon the DSC measurement of the decomposition heat of H_2O_2 (35%).

Sample; 5mg, Heating rate; $10^\circ C/min$

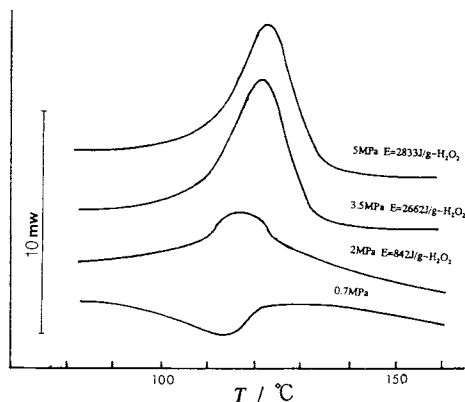


Fig.5 Influence of atmospheric pressure upon the DSC measurement of the decomposition heat of H_2O_2 (12%).

Sample; 5mg, Heating rate; $10^\circ C/min$

ナトリウム、エチルアルコールなどの存在下で反応が進行する。そこでこれらの混合系でのDSC測定を試みた。

Table 1に示すように、水酸化ナトリウムの存在により発熱開始温度が低下し、発熱量も過酸化水素の理論分解熱量以上であった。

35%過酸化水素水をエチルアルコールで12%に希釈した試料の発熱開始温度は、同一濃度の水溶液に比較して高くなるが、発熱量がかなり大きくなる。これは過酸化水素の分解生成物の酸素による、エチルアルコールの酸化熱ではないかと推定される。一方、過酸化水素がメチ

Table 1 Decomposition of H_2O_2 by Pressure DSC.

No	H_2O_2 (%)	Coexist materials* (%)	Exotherm. temp.($^\circ C$)	Peaktop temp.($^\circ C$)	Heat of reaction (J/g- H_2O_2)
1	35.5		86	140	2862
2	30.0	stainless steel**	32	86	2994
3	12.0		97	132	2662
4	12.0	NaOH(2)	68	110	3916
5	12.0	EtOH(66)	109	172	6525
6	12.0	NaOH(2),EtOH(66)	68	100	7325
7	12.0	NaOH(2),EtOH(66), M14(10)	95	154	8191

Sample; 5mg, Heating rate; $10^\circ C/min$, Atmospheric gas; N_2 3.5MPa, Sample cell; Al

* Contain water as solvent ** Pressure cell made by stainless steel

ルアルコール、ブチルアルコールと反応して反応性物質をつくる例も報告されており^{9),10)}、エチルアルコール、過酸化水素混合物の熱危険性についても検討する必要がある。

水酸化ナトリウム、エチルアルコール、過酸化水素の混合系では発熱開始温度が低下し、発熱量はさらに増加した。

この系にM-14を10%添加すると、アミド化反応熱に相当するとみられる発熱量の増加があるが、熱の発生は比較的緩やかであった。

3.1.3 生成物、中間体の熱安定性

反応の熱的暴走では、原料や生成物の分解が誘起されて災害規模が拡大する例が多い。

そこで、pDSCにより原料のニトリル化合物、最終生成物のアミド化合物の熱分析を行ったが、いずれの物質も $200^\circ C$ 以下ではきわめて安定であった。

3.2 反応熱量測定

DSC測定によりM-14のアミド化は適当な温度条件下では、反応が比較的安全に進行する可能性が示唆された。

M-14のアミド化反応は実験室段階の開発研究がほぼ終了し、実用規模へのスケールアップが計画された。そこで、RC1を用いて実際のプロセスに対応した条件下で、熱危険性の評価と実規模プラントでの最適運転条件の設定などを試みた。

3.2.1 定温測定

実規模プラントに対応した試料比、攪拌速度、反応温度を設定し、M-14のアミド化反応の定温操作での熱量を検討した。Table 1はM-14ならびにその他のニトリル化合物のRC1による反応熱量測定の結果である。なお、

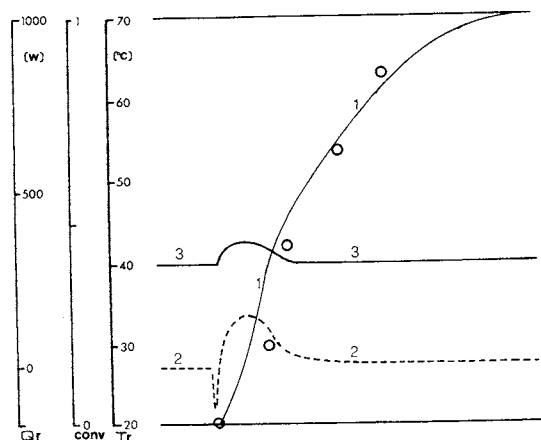


Fig.6 RC1 measurement of amidation of M-14 (temp.40).

Reaction volume; 700ml, M-14; 80g, 35%-H₂O₂; 200g, Temp.; 40°C, 175rpm line 1; Heat generation rate, line 2; Heat flow, line 3; Reaction temp.

○; Decomposition ratio of H₂O₂.

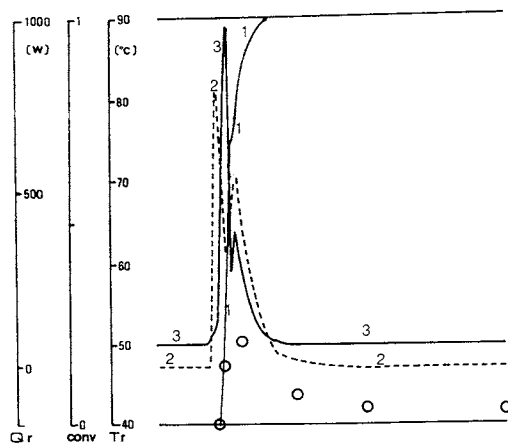


Fig.7 RC1 measurement of amidation of M-14 (temp.50).

Reaction volume; 700ml, M-14; 80g, 35%-H₂O₂; 200g, Temp.; 50°C, 175rpm line 1; Heat generation rate, line 2; Heat flow, line 3; Reaction temp.

○; Decomposition ratio of H₂O₂.

表の断熱温度上昇(反応系の熱が外部へ放散しないとときの内部温度の上昇)速度は、ニトリル化合物を投入したときに生じる初期発熱で、熱的暴走の危険性評価の目安となる。

DSC測定の結果、M-14は60°C以下では比較的穏やかに反応が進行するとみられたので、まず、40°Cおよび50°Cでの定温反応を試みた。Fig.6は40°C、Fig.7は50°CでのRC-1による反応温度、発熱量、発熱速度、アミド化収率である。

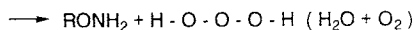
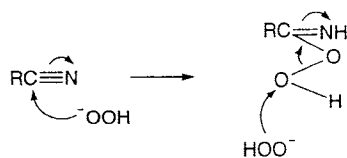
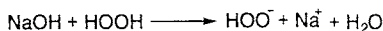
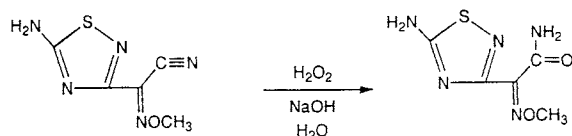
50°CでM-14を80g添加すると、わずか1分で反応温度が90°Cまで上昇したため、氷50gを投入した。氷の投入により発熱は一旦停止したが、その後すぐに反応熱が上昇した。45°Cでも同様に温度制御が不能となり緊急冷却が必要であった。

40°CではM-14投入時に大きな発熱が生じるが、反応温度は50°C程度までしか上昇せず、強制的な冷却を行うことなく反応を終了することができた。

40°Cでの収率は発熱曲線とはほぼ一致していた。一方、反応が暴走的に進行した50、45°Cではアミド化収率は極めて低かった。

M-14のアミド化は下記の反応式のようにイオン反応で進行するものとみられるが、設定温度が高いか冷却量が少ないと、アミド化がほとんど進行せず過酸化水素がラジカル的に分解するものと推定された。

ついで種々の環状ニトリル化合物のアミド化における



過酸化水素との反応性を比較した。発熱危険性が十分に把握されていないため、M-14以外のニトリル化合物の添加量を化学量論量の1/5~1/3とした。

p-トリニトリル(Fig.3, IV)のアルコール溶媒中でのアミド化反応で、反応温度が50°Cを越えたとき過酸化水素が急激に分解して、反応液が噴出したという報告がある⁶⁾。しかし、今回の実験ではトリニトリル添加時の熱発生量は小さく、冷却が不十分でも異常反応にいたる可

Table 2 Heat of amidation reaction and hazard evaluation.

No	Temp. (°C)	Solvent H ₂ O:EtOH	Nitrile (mol/l)	Heat of reaction (kJ)	Adiabatic temp. rise (°C/min)**	Heat rate*** (kJ/min)
1*	50	1:1	M14(0.84)	210	37.1	105 (210)
2	40	1:1	M14(0.84)	192	9.5	27 (104)
3	40	1:1	M14(1.68)	321	10.9	31 (90)
4*	45	1:1	M14(0.84)	191	24.2	65 (161)
5	40	1:0	II(0.31)	131	0.7	2.3 (82)
6	50	1:0	II(0.31)	214	1.9	6.1(132)
7*	50	1:1	II(0.31)	197	33.2	100 (195)
8	50	1:1	II(0.15)	90	10.3	32 (85)
9	40	1:1	II(0.31)	188	19.2	58 (162)
10	40	0:1	II(0.31)	182	9.7	29 (116)
11	50	1:1	III(0.32)	2	0.01	0.3
12	50	0:1	III(0.32)	16	0.02	0.6
13	50	0:1	IV(0.11)	≤1	≤1	≤1
14	50	0:1	IV(0.84)	48	2.2	7.2(41)
15	50	0:1	V(0.31)	174	9.1	24 (132)
16	50	1:1	V(0.31)	173	7.5	21 (119)
17	50	1:1	VI(0.31)	50	1.0	3.5(36)

Solvent+H₂O₂ with water; 700ml, H₂O₂; 2.9mol/l, NaOH; 0.44mol/l, Stir.rate; 175 rpm

* Loss of temperature control, ice was added

** Adiabatic temperature rise at the primary heat generation

*** Heat of the primary heat generation

能性は小さいものと推定された。またトリニトリルの反応性はオルト、メタ、パラ体ともほぼ同様であった。トリニトリルのように、ニトリル基が複素環や芳香環に直接結合している環状ニトリル化合物(Fig.3 III, VI, など)は、いずれも反応性がかなり低かった。

一方、ベンジルシアナイド(II)は化学量論量の1/3量を添加した場合でも、水-エタノール混合溶媒中で激しく反応した(Table 2, No.7)。当量のベンジルシアナイドによる反応では、急激な反応温度上昇により溶媒の噴出、蒸気圧の急上昇などが発生するものと想定される。

一方、ベンジルシアナイドの反応性は溶媒の影響を強く受ける。通常のアミド化反応ではエタノール溶媒が収率の向上に有効であるとされるが、ベンジルシアナイドは激しい反応を生じる。水を溶媒とすると不均一反応に

なるため熱発生は穏やかで、アミド化収率は大きく向上した(Table 2, No.6)。

ベンゾイルシアナイドも比較的大きな発熱がみられるが、制御可能な範囲である。

3.2.2 断熱反応

ついで、ジャケット温度の制御により反応系から外部への熱流束をゼロにする、いわゆる断熱反応を試みた。

この実験は、反応の熱的暴走等による急激な温度上昇に冷却機能が対応できなかったり、冷却が停止した場合を想定したもので、実際のプロセスでの危険性を評価するうえで重要である。

反応容器内を30℃に保持した後、当量のM-14を添加した。添加と同時に昇温が開始され、温度が高くなるにつれて熱発生速度が急上昇した。反応温度はわずか8分

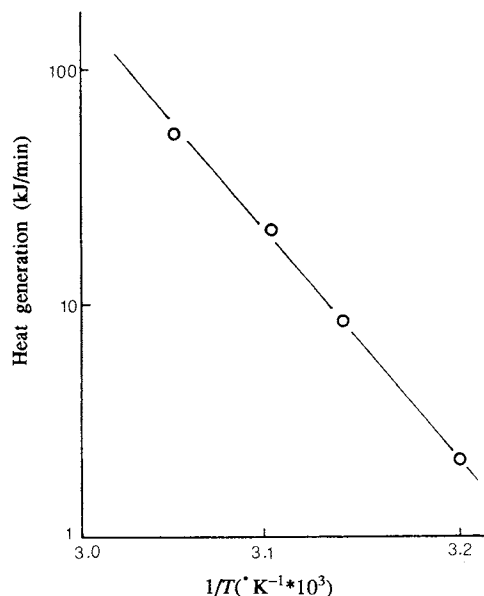


Fig.8 Arrhenius plot of the amidation of M-14.
Reaction volume; 700ml, M-14; 80g, 35%-H₂O₂;
200g, 175rpm.

で57℃まで達したが、そこでRC1の安全システムが作動して、強制冷却が開始された。

断熱反応での温度と熱発生速度のアレニウス型プロットは直線となった。Fig.8から活性化エネルギーが求められ、その値は43.0kcal/molであった。

3.2.3 昇温反応

この実験では反応温度を定速で昇温させた。

25℃でM-14を添加し、毎分1℃で60℃まで昇温させたところ、断熱反応と異なり緩やかに反応が進行し、良好なアミド化収率が得られた。この結果から、昇温法も適当な昇温速度を選ぶことにより、ニトリル化合物のアミド化反応に対して、安全かつ効率的な手法として有望であることが示唆された。

4. 結 語

以上の測定より得られた知見を整理する。

- (1) 加圧DSCは揮発性のある試料の熱的評価に有効であり、加圧窒素下での熱分析により過酸化水素の分解危険性に対する共存物の影響を検討をした。
- (2) ニトリル化合物のアミド化ではニトリル化合物や溶媒の種類、濃度、反応温度などにより、反応が熱的に暴走する可能性があることが明らかになった。
- (3) ニトリル基と芳香環(複素環)との位置により反応性に大きな差がみられた。これは生成するニトリルラ

ジカルの安定性の相違によるものと推定される。

- (4) 反応熱量計(RC1)を用いることで溶媒の選定や温度条件、攪拌速度、冷却能力など、実規模へのスケールアップに対応したプラントの適切な条件設定にきわめて有効であった。

文 献

- 1) G.B. Payne, *J. Org. Chem.* **27**, 627 (1962).
- 2) P.G. Cookson, *et al.*, *J. Organomet. Chem.* **99**, C-31 (1975).
- 3) W. Berthold, *Proc. 3rd Int. Symp. Loss Prev. Safety Prom. Chem. Ind.* 1431 (1980).
- 4) M.C. Clarkn, *et al.*, *Chem. & Ind.*, 113 (1983).
- 5) W. James and T.T. Romeo, *Food Tech.*, (11), 60 (1986).
- 6) A.F. Grafe, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 3939 (1985).
- 7) 森崎 繁, 安藤孝之, 産業安全研究所安全資料, RIIS-SD-88 (1988).
- 8) 若倉正英, 安全工学 **28**, 319 (1989).
- 9) T.A. Schneach, *Chem. Eng. News* **51** (6), 39 (1973).
- 10) F.W. Schierwater, *Jahresber.*, 77 (1981).

要 旨

石油化学工業の災害は依然として減少の兆しを見せていないが、それらの災害では反応の熱的暴走が主原因となる例が少なくない。

化学災害を防止を目的とする、種々の熱的測定装置の開発が進み、反応性化学物質や化学プロセスの熱危険性予測の重要性が認識されつつある。

一方、過酸化水素や有機過酸化物は、合成反応原料や触媒として工業的な重要性が高く、また反応中間体として生成する例も少なくない。これらの化合物は不安定なペルオキシ結合を有することから反応、貯蔵、輸送、処理工程での火災や爆発事故が数多く発生し、反応暴走事故の主要原因物質とみなされている。

われわれはこれらの過酸化物の反応プロセスにおける熱危険性を検討しており、今回はアミノチアジアゾールニトリル誘導体のアミド化にともなう、熱危険性評価を加圧DSC、反応熱量計を用いて行った。

試料の5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-メトキシイミノアセトニトリル(以下M-14と略す)は、医薬品製造の中間体として知られている。

M-14と同時に、他の環状ニトリル化合物のアミド化反応での熱的挙動も検討した。

以上の測定より得られた知見を整理する。

- (1) 加圧DSCは溶剤に希釈されていたり、揮発性のある不安定化学物質試料の熱的評価に有効であった。また、熱分析での測定結果は比較的試料量の多い反応熱量測定のための安全な測定条件を設定するためにも必要である。
- (2) ニトリル化合物のアミド化ではニトリル化合物や溶媒の種類、温度、反応温度などにより、反応が熱的に暴走する可能性があることが明らかになった。
- (3) ニトリル基と芳香環(複素環)との位置により反応性に大きな差がみられた。これは生成するニトリルラジカルの安定性の相違によるものと推定される。
- (4) 反応熱量計(RC1)を用いることで溶媒の種類や温度条件、攪拌速度、冷却能力などの適切な設定が可能となった。