(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7175879号
(P7175879)

(45)発行日　令和4年11月21日(2022.11.21)

(24)登録日　令和4年11月11日(2022.11.11)

(51)国際特許分類

		FI		
B01J 8/02 (2006.01)		B01J	8/02	D
B01J 19/00 (2006.01)		B01J	19/00	321
B01J 19/24 (2006.01)		B01J	19/24	Z
B01J 23/40 (2006.01)		B01J	23/40	Z

請求項の数　41　（全30頁）

(21)出願番号　特願2019-512603(P2019-512603)
(86)(22)出願日　平成29年9月11日(2017.9.11)
(65)公表番号　特表2019-534778(P2019-534778A)
(43)公表日　令和1年12月5日(2019.12.5)
(86)国際出願番号　PCT/GB2017/052646
(87)国際公開番号　WO2018/046951
(87)国際公開日　平成30年3月15日(2018.3.15)
審査請求日　令和2年9月8日(2020.9.8)
(31)優先権主張番号　1615385.0
(32)優先日　平成28年9月9日(2016.9.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)

(73)特許権者　519069235
インテンシケム グループ リミテッド
英国 シーティー１３ ９エヌジェイ ケント サンドウィッチ ディスカバリー パーク ビー５３０
(74)代理人　100113376
弁理士　南条 雅裕
(74)代理人　100179394
弁理士　瀬田 あや子
(74)代理人　100185384
弁理士　伊波 興一朗
(74)代理人　100137811
弁理士　原 秀貢人
(72)発明者　テームズ オリバー アレクサンダー アルバート

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　水素化処理

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

水素化を行なうためのフロー式水素化装置であって、

熱交換器、混合容器、１つまたは複数の水素化反応器、背圧調節器、水素源、および、質量流量制御器を備え；

前記混合容器は、１つまたは複数の入口ポート、ここで少なくとも１つの入口ポートは、それを通して液体および／または前記水素源からの水素を受け入れるように構成される、および、前記の１つまたは複数の水素化反応器と流体連通した出口ポートを有し、ここで、前記混合容器は、前記液体および水素の少なくとも一方の流速の変動から生じる化学量論における変動を平均化するための保持手段を有し；

前記質量流量制御器は、前記水素源の下流および前記混合容器の上流に配置されて；

それぞれの１つまたは複数の水素化反応器は、前記混合容器と流体連通した入口ポートおよび出口ポートを有し、ここで、前記質量流量制御器は、規定の流速で水素を測定し、制御するように構成され；

それぞれの１つまたは複数の水素化反応器は、充填床反応器であり；

ここで、前記熱交換器は、前記の１つまたは複数の水素化反応器の下流および前記背圧調節器の上流に配置され、前記背圧調節器は、その上流の流圧を制限し、正確に制御するように構成される、

フロー式水素化装置。

【請求項２】

請求項１に記載の装置であって、
前記混合容器は、不活性充填材料を含む、
装置。
【請求項３】
請求項１に記載の装置であって、
前記混合容器は、加熱をもたらす加熱器を含む、
装置。
【請求項４】
請求項１から３のいずれかに記載の装置であって、
前記混合容器の上流に配置された加熱器をさらに備える、
装置。
【請求項５】
請求項１から４のいずれかに記載の装置であって、
２つの入口ポートおよび１つの出口ポートを有して前記混合容器の下流および前記の１つまたは複数の水素化反応器の上流に配置された、接合部をさらに備え；１つの入口ポートは、前記混合容器の出口ポートと流体連通していて、第二の入口ポートは、第二の液体を受け入れるように構成されて；前記出口ポートは、前記の１つまたは複数の水素化反応器と流体連通している、
装置。
【請求項６】
請求項５に記載の装置であって、
前記装置は、第二の液体を受け入れるように構成された前記入口ポートを介して前記接合部へ前記の第二の液体を送り込むために前記接合部の上流に配置されたポンプをさらに備える、および／または
前記装置は、第二の液体を受け入れるように構成された前記入口ポートと流体連通している液体貯蔵器をさらに備える、
装置。
【請求項７】
請求項１から６のいずれかに記載の装置であって、
前記の１つまたは複数の水素化反応器および前記混合容器の前記出口ポートの間に配置され流体連通している、反応器前熱交換器をさらに備える、
装置。
【請求項８】
請求項７に記載の装置であって、
前記反応器前熱交換器は、不活性材料が充填された１つまたは複数のパイプを介して前記の１つまたは複数の水素化反応器に接続される、
装置。
【請求項９】
請求項１から８のいずれかに記載の装置であって、
少なくとも１つの水素化反応器は、断熱反応器である、および／または少なくとも１つの水素化反応器は、液相水素化反応器である、
装置。
【請求項１０】
請求項１から９のいずれかに記載の装置であって、
少なくとも１つの水素化反応器は、触媒粒子を含む充填床を有する、
装置。
【請求項１１】
請求項１０に記載の装置であって、
前記触媒粒子のＤ５０値は、１００μｍ未満である、
装置。

【請求項１２】
請求項１０に記載の装置であって、
前記触媒粒子のＤ５０値は、５０μｍ未満である、
装置。
【請求項１３】
請求項１０に記載の装置であって、
スパンは１未満である、
装置。
【請求項１４】
請求項１から９のいずれかに記載の装置であって、
少なくとも１つの充填床水素化反応器は、不活性粒子を含む充填床を有する、
装置。
【請求項１５】
請求項１４に記載の装置であって、
前記不活性粒子のＤ５０値は、１００μｍ未満である、
装置。
【請求項１６】
請求項１４に記載の装置であって、
前記不活性粒子のＤ５０値は、５０μｍ未満である、
装置。
【請求項１７】
請求項１４に記載の装置であって、
スパンは１未満である、
装置。
【請求項１８】
請求項１から１７のいずれかに記載の装置であって、
水素圧縮機をさらに備える、
装置。
【請求項１９】
請求項１から１８のいずれかに記載の装置であって、
使用中に液体組成物の温度を測定するためにそれぞれの水素化反応器の前記の入口ポートおよび出口ポートに配置された温度センサーをさらに備える、
装置。
【請求項２０】
請求項１から１９のいずれかに記載の装置であって、
２以上の水素化反応器を備え、それぞれの水素化反応器は、前記熱交換器および前記混合容器の前記出口ポートの間に配置され流体連通している、
装置。
【請求項２１】
請求項２０に記載の装置であって、
前記の２以上の水素化反応器は、第一の水素化反応器および第二の水素化反応器を備える、
装置。
【請求項２２】
請求項２１に記載の装置であって、
前記装置は、前記の第一および第二の水素化反応器の間に配置されて流体連通している、さらなる熱交換器を備える、
装置。
【請求項２３】
連続フロー水素化処理であって、

ｉ）液体組成物を提供するステップ；
ｉｉ）質量流量制御器により一定流量で水素ガスを提供するステップ、ここで、前記質量流量制御器は、規定の流速で水素を測定し、制御するように構成され；
ｉｉｉ）混合容器内で前記水素ガスと前記液体組成物を混合するステップ、ここで、前記混合容器は、前記液体組成物および水素ガスの少なくとも一方の流速の変動から生じる化学量論における変動を平均化するための保持手段を有し；
ｉｖ）液体組成物および水素の混合物を充填床水素化反応器へ移して水素化をもたらすステップ；
ｖ）反応した液体組成物を熱交換器へ移して事前に決定された温度まで冷却し、背圧調節器により一定圧力で維持するステップ、ここで、前記背圧調節器は、その上流の流圧を制限し、正確に制御するように構成される、
を含む、
処理。
【請求項２４】
請求項２３に記載の処理であって、
ステップ（ｉｉ）の後、ステップ（ｉｉｉ）の前に、前記液体組成物を加熱器へ移して事前に決定された混合温度まで加熱をもたらすステップをさらに含む、および／または
ステップ（ｉｉｉ）は、事前に決定された混合温度で、前記混合容器内で前記水素ガスと前記液体組成物を加熱および混合するステップを含む、
処理。
【請求項２５】
請求項２４に記載の処理であって、
前記混合容器は、不活性充填材料を含む、
処理。
【請求項２６】
請求項２３から２５のいずれかに記載の処理であって、
ステップ（ｉｉｉ）の後に、事前に決定された混合温度で液体組成物および水素の前記混合物を反応器前熱交換器へ移して、液体組成物および溶解水素の前記混合物を充填床水素化反応器へ移す前に事前に決定された反応温度まで冷却をもたらして、ステップ（ｉｖ）における水素化をもたらすステップをさらに含む、
処理。
【請求項２７】
請求項２６に記載の処理であって、
液体組成物および水素の前記混合物は、不活性材料が充填されたパイプを介して、前記反応器前熱交換器から充填床水素化反応器へ移される、
処理。
【請求項２８】
請求項２３から２７のいずれかに記載の処理であって、
前記液体組成物は、水素化されるべき開始化合物を含む、または
前記処理は、
ａ）水素化されるべき開始化合物を含む第二の液体組成物を提供するステップ、および、
ｂ）ステップ（ｉｉｉ）の後、ステップ（ｉｖ）の前に、第二の液体組成物を、液体組成物および溶解水素の前記混合物に添加するステップをさらに含む、
処理。
【請求項２９】
請求項２３から２８のいずれかに記載の処理であって、
前記水素ガスは、１００バールよりも大きな圧力まで圧縮される、
処理。
【請求項３０】
請求項２３から２９のいずれかに記載の処理であって、

前記充填床水素化反応器は、触媒粒子を含む充填床を有する、
処理。
【請求項３１】
請求項３０に記載の処理であって、
前記触媒粒子のＤ５０値は、１００μｍ未満である、
処理。
【請求項３２】
請求項３０に記載の処理であって、
前記触媒粒子のＤ５０値は、５０μｍ未満である、
処理。
【請求項３３】
請求項３０に記載の処理であって、
スパンは１未満である、
処理。
【請求項３４】
請求項２３から２９のいずれかに記載の処理であって、
前記充填床水素化反応器は、不活性粒子を含む充填床を有する、
処理。
【請求項３５】
請求項３４に記載の処理であって、
前記不活性粒子のＤ５０値は、１００μｍ未満である、
処理。
【請求項３６】
請求項３４に記載の処理であって、
前記不活性粒子のＤ５０値は、５０μｍ未満である、
処理。
【請求項３７】
請求項３４に記載の処理であって、
スパンは１未満である、
処理。
【請求項３８】
請求項３４に記載の処理であって、
水素化は触媒の存在下でステップ（ｉｖ）においてもたらされる、
処理。
【請求項３９】
請求項２３から３８のいずれかに記載の処理であって、
ステップ（ｉｖ）において水素化をもたらすための前記充填床水素化反応器内の温度および圧力は、前記液体組成物が液相内に留まるようなものである、
処理。
【請求項４０】
請求項２３から３８のいずれかに記載の処理であって、
ステップ（ｉｖ）における前記水素化は、断熱処理である、
処理。
【請求項４１】
請求項２３から３８のいずれかに記載の処理であって、
水素ガスの送達は、充填床反応器における水素化の結果として、前記液体組成物の温度における事前に決定された増加を達成するように制御される、
処理。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】

【０００１】
本発明は、連続フロー水素化処理、および処理装置に関する。
【背景技術】
【０００２】
水素化は、典型的に触媒の存在下での、分子水素（H_2）および別の化合物またはエレメントの間の化学反応である。処理は一般に、有機化合物を還元または飽和するために用いられる。水素化処理（以降、水素化）は、化学産業、例えば医薬品産業において広く用いられる。
【０００３】
実験スケールの連続フロー水素化装置が知られる。
【０００４】
ＷＯ９７／３８９５５として公表される国際特許出願番号ＰＣＴ／ＧＢ９７／０１０１４およびＷＯ０３／０９９７４３として公表される国際特許出願番号ＰＣＴ／ＧＢ０３／０２１５７は、それらの内容は、全ての目的に関してそれらの全体で援用されて、両方とも、フロー式の実験スケールの水素化装置およびそのような装置を用いた水素化処理を開示する。関係する装置は、水素化されるべき物質またはその溶液を保管する貯蔵器、貯蔵器と連通した供給ポンプ、その入口の１つによって供給ポンプに接続された混合器、圧縮機を通って混合器のさらなる入口に接続された水素源、混合器の出口に接続された水素化反応器、加熱／冷却手段、および、反応器の出口に接続された減圧ユニットを備える。水素化反応をもたらすように触媒が反応器内に整えられる。減圧ユニットは弁を備え、少なくとも２つの出口を有する。弁は、反応器内で測定される流速を制御して、それにより、装置の流路内の圧力を制御する。水素化は、担体媒体（水素化に関して不活性である）において、担体媒体が超臨界流体であるような温度および圧力でもたらされる。非超臨界条件下で行なわれる水素化と比較した場合、超臨界水素化の利点は、非超臨界有機溶媒中にほとんど溶けない水素が、超臨界流体とほぼ完全に混和性であることであり、したがって、そのような流体を用いることにより、増大した量の水素が反応部位に送達され得る。したがって、装置は、超臨界水素化に必要とされる流体の供給を提供するためのユニットも備え；このユニットは、その出口を介して混合器の第三の入口へ接続される。水素化は装置内で生じるが、水素化に必要なサンプル溶液、流体および水素は、全て混合器へ供給されて、混合器内で形成された混合物は、それから、反応器へと通過する。
【０００５】
反応器内の圧力および温度の値は、混合物が超臨界流体であるようなものである。水素化は、超臨界状態で反応器内で生じて、混合物は、反応器を離れて、反応産物を含み、それから、減圧ユニットへ流れて、ここで、圧力を低減させることによって、反応産物は流体から分離されて、出口の１つを介して引き込まれる。反応で消費されなかった水素および流体は周囲に発散されて、または再生される。
【０００６】
ＷＯ９７／３８９５５として公表される国際特許出願番号ＰＣＴ／ＧＢ９７／０１０１４およびＷＯ０３／０９９７４３として公表される国際特許出願番号ＰＣＴ／ＧＢ０３／０２１５７に説明される、超臨界条件下で行なわれる水素化は、極めて高い圧力および温度を生じさせて超臨界流体を制御する装置を必要とすることが、上記の装置および処理の不利な点である。これは、産業スケールの生産に対して重大な壁を課す。それは、装置の運転リスクを著しく増大させて、装置の構築および運転ならびに水素化処理をより複雑にして、生産コストを著しく増大させる。さらに、超臨界条件は、溶媒の性質、例えば水素化されるべき化合物を溶解するその能力に根本的に影響を及ぼし得る。
【０００７】
ＷＯ２００５／１０７９３６として公表される国際特許出願番号ＰＣＴ／ＨＵ２００５／００００４６は、その内容は全ての目的に関してその全体で援用されて、フロー式の実験スケールの水素化装置およびそのような装置を用いた水素化処理を開示する。所定のサンプルを水素化するためのフロー式の実験スケールの水素化装置が記載されていて、貯蔵

器、供給ポンプ、２つの入口および１つの出口を有する回収エレメント、水素化反応器および圧力調節ユニット（全て流路へ接続される）、ならびに、ガス流を単一方向にのみ送って水素源と回収エレメントの第二の入口との間に接続される弁および水素源（供給ポンプは一定の容積率を生じるポンプであることで特徴付けられる）を備え、貯蔵器は、ベース溶液として、水素化されるべきサンプルの少なくとも溶媒を含み、ここで水素化反応器は、着脱可能な接続を介して流路に接合されて、流れ抵抗を増大させて液体およびガス状成分の混合を促進させる充填物をその内側空間に含む交換可能なカートリッジとして形成されて、ここで圧力調節ユニットは、水素化反応器の後に流路へ接続されて、少なくとも１：６の比の制御範囲を有する電気的に制御された規制によって提供される。水素化反応器は、水素化に必要な触媒を含む。少なくともその入口側に多方向構造を有する切替弁を通して流路へ接続される複数の水素化反応器を備える水素化装置が記載されるが、装置のスケールは、商業生産に適切でないようなものである。

【０００８】

加えて、この実験スケールの装置を商業規模にスケールアップするには多くの重大な壁が存在する。

【０００９】

液相内の有機化合物の接触水素化は、トリクルベッド反応器（ＴＢＲ）において商業規模で連続フロー処理として行なわれ得る。

【００１０】

この文脈において、トリクルベッド反応器（ＴＢＲ）は、反応が起きている間の（触媒）粒子の固定床を通る液体の下方移動およびガスの下方（並流）または上方（逆流）移動を使用する化学反応器である。

【００１１】

ＴＢＲのような固定床反応器は、処理産業において長く用いられている。典型的に、それらは、静止床内に充填された、ペレット形状の触媒を含む。

【００１２】

ＴＢＲは、精製所における水素化処理などの石油化学産業において広く用いられている。しかしながら、ＴＢＲは、例えば医薬品産業における、必要とされる敏感かつ複雑な化学中間体および産物の工業的製造を可能にするための十分な処理制御を提供しない。

【００１３】

水素化は発熱性の処理である。ＷＯ２００５／１０７９３６に記載の装置は、工業スケールに必要とされる熱的制御がない。ＷＯ２００５／１０７９３６に開示される装置における熱的制御は、交換可能なカートリッジ水素化反応器の固定された表面積によって決定される。カートリッジのサイズが増大すると、表面積対容積比が急速に低減して、結果として、スケーラブルな熱的制御が欠如する。

【００１４】

トリクルベッド反応器は典型的に外部から冷却されるが、触媒の表面積の大部分は反応器の壁と接触しない。熱的制御は、反応が生じる触媒床から過剰な熱を取り除くために、触媒から液相への熱伝導に依拠する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１５】

本発明の目的は、高い処理制御、特に熱的制御、水素化学量論の制御および質量移動の制御によって、商業規模での均一系および不均一系接触水素化に適切な連続的な水素化処理を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【００１６】

この文脈において、用語「水素」は、任意の同位体またはそれらの混合物、特に、天然起源の同位体^{1}Ｈ（プロチウム）、^{2}Ｈ（重水素）および^{3}Ｈ（トリチウム）を含む。用語「水素化」は、分子水素と物質の化学反応を含み、水素は任意の同位体またはそれらの混

合物として存在することが意図される。

【００１７】

本発明に係る水素化処理は、同位体標識化合物を調製するために用いられ得る。同位体標識化合物は、１つまたは複数の原子が、選択された原子質量または質量数を有する原子によって置換されている構造を有する。本発明の水素化処理を用いて化合物に取り込まれ得る水素の同位体の例は、^{2}Ｈおよび^{3}Ｈを含む。そのような同位体標識化合物は、例えば、代謝および反応速度試験の画像技術において有用である。さらに、より重い同位体、特に重水素（すなわち、^{2}ＨまたはＤ）による置換は、より大きな代謝安定性から生じる特定の治療的利点、例えばインビボ半減期の増大または必要用量の減少または治療的指標における改善を与え得る。そのようなより重い同位体、特に重水素の濃度は、同位体濃縮因子によって定義され得る。本明細書において用いられる用語「同位体濃縮因子」は、規定の同位体の同位体存在度と天然存在度の間の比を意味する。

【００１８】

用語「水素化」は、分子水素と化合物またはエレメントの化学反応を含むことが意図されて、ここで水素は、結合切断（例えば不飽和結合の減少）を伴わずに分子に付加されて、炭素－炭素または炭素－ヘテロ原子の単結合は切断される（水素化分解）。

【発明を実施するための形態】

【００１９】

本発明は、連続的な水素化処理を提供し、

ｉ）液体組成物を提供するステップ；

ｉｉ）水素ガスを提供するステップ；

ｉｉｉ）混合容器内で水素ガスと液体組成物を混合するステップ；

ｉｖ）液体組成物および水素の混合物を充填床水素化反応器へ移して水素化をもたらすステップ；

ｖ）反応した液体組成物を熱交換器へ移して事前に決定された温度まで冷却をもたらすステップ、を含む。

【００２０】

この文脈において、連続的な処理は、特定レベルで反応容量を維持する速度で連続的に新たな材料が添加されて産物が除去される方法として定義される。換言すれば、連続的な反応器は、安定した状態の運転を行なうために用いられ得る反応器である。

【００２１】

バッチ処理とは対照的に、決定的な容量の爆発する可能性のある水素または反応中間体が処理装置内に蓄積しないように、形成される水素化産物および任意の未反応水素ガスが連続的に除去されることは、本発明の連続フロー処理の重大な処理の利点である。さらに、可燃性溶媒の使用と関連する危険が最小限化される。特に、その他のバッチ処理では存在し得る空気および／または酸素は、連続的な処理において除去され得る。

【００２２】

本明細書において上記に述べたように、水素化は発熱反応である。本発明において、水素化液体組成物は、迅速な冷却のために充填床水素化反応器から熱交換器へ移行される。好適には、充填床水素化反応器は断熱反応器として運転して、水素化は反応器内で断熱処理に近似する。

【００２３】

この文脈において、断熱処理は、システムとその周囲の間で熱が移行されないものである。

【００２４】

断熱処理は、熱力学の第一法則を解釈するために用いられる理論に関する厳密な概念基礎を提供し、したがって、熱力学における主要な概念である。一部の化学的および物理的処理は急速に生じるので、「断熱近似」によって好適に説明され得て、システムおよびその周囲へまたはそこから熱としてのエネルギーの移行が生じるのに十分な時間がないことを意味する。

【００２５】
当業者は、断熱処理が、近似として働く理論概念であることを理解している。
【００２６】
この文脈において、断熱反応器は、故意に冷却または加熱されない反応器であることが理解される。
【００２７】
好適には、断熱反応器は、反応器の周囲へまたはそこから熱が実質的に損失または獲得されない反応器である。
【００２８】
一実施態様では、充填床水素化反応器は、周囲への熱のいかなる損失も阻害するように断熱される。
【００２９】
代替の実施態様では、熱が充填床水素化反応器に加えられて、反応器から周囲への熱の任意の損失を補う。好適には、熱は、熱伝達係数が低い流体（特にガス）から熱伝導を介して充填床水素化反応器に加えられて、反応器から周囲への熱の任意の損失を補う。
【００３０】
当業者は、いったん処理が開始されて安定した状態の条件が達成されると、本発明の連続的な処理は、何ヶ月もの間、連続して運転し得ることを理解する。
【００３１】
一実施態様では、処理が開始された場合に、事前に決定された水素化反応温度が達成されるまで、熱が充填床反応器に加えられてよい。充填床水素化反応器を事前に加熱することは、いったん本発明の処理が開始されると、安定した状態の条件が達成されるのに必要とされる時間の長さを減少させる利点を有する。
【００３２】
充填床水素化反応器（好適には、断熱処理に近似する）における連続的な水素化の後の迅速な冷却が、例えば医薬品産業のための、熱に敏感な化学中間体および産物の工業的製造を可能にするための十分な熱的制御を提供することは、本発明の処理の利点である。
【００３３】
水素化反応器への移行前の液体組成物および水素ガスの混合が、化学量論の制御を維持することは、本発明の処理のさらなる利点である。液体組成物および水素ガスは、別個の流体の流れとして提供されて、それぞれ流速の変動を示し得て、これらの変動は小さくあり得るが、それらは、その結果として、副産物および／または分解産物の形成の観点から、水素化反応に重大である可変の化学量論をもたらし得る。反応器への移行前の混合容器における液体組成物および水素ガスの混合は、これらの変動を平均化して、化学量論をより効果的に制御する。
【００３４】
好適には、水素化は触媒の存在下で行なわれる。
【００３５】
一実施態様では、本発明の連続的な水素化処理は、不均一系接触水素化である。
【００３６】
この文脈において、不均一系接触水素化は、触媒が反応物質とは異なる相において作用する水素化処理である。最も不均一系の触媒は、液体またはガス状反応混合物において基質に対して作用する固体である。固体の総表面積は、反応速度に対して重要な効果を有する。触媒粒子サイズが小さければ小さいほど、所定の質量の触媒粒子に関する固体表面積は大きくなる。さらに、より小さな触媒粒子サイズは、触媒床を通過する水素ガスのより小さな気泡をもたらし、所定の容量の水素ガスに関するガス－液体表面積を増大させて、反応速度に対しても重要な効果を有する。
【００３７】
不均一系触媒は、典型的に「担持」されて、それは、触媒が、有効性を高めてまたはそれらのコストを最小限にする第二の材料、担持基質（以降、「担持」）上に分散されるこ

とを意味する。担持は、小さな触媒粒子の凝集および焼結を防止または減少させて、より多くの表面積を曝露させて、したがって触媒は、担持上でより高い比活性（グラムあたり）を有する。ときには、担持は、その上に触媒が広がって表面積を増大させる単なる表面である。あるいは、担持と触媒は相互作用し得て、触媒反応に影響を及ぼす。

【００３８】

担持は、好適には、高い表面積を有する多孔質性材料、特に、アルミナ、ゼオライト、珪藻土、または様々な種類の活性炭である。特殊化された担持は、二酸化ケイ素、二酸化チタン、炭酸カルシウム、硫酸バリウムおよび金属スポンジおよびフォームを含む。

【００３９】

代替の実施態様では、本発明の連続的な水素化処理は、均一系接触水素化である。

【００４０】

この文脈において、均一系接触水素化は、触媒が反応物質と同一の層において作用する水素化処理である。典型的に、均一系触媒は、基質を含む溶媒内で溶解される。

【００４１】

液体組成物における水素ガスの溶解度は、温度および／または圧力を増大することによって増大され得る。

【００４２】

一実施態様では、ステップ（ｉｉｉ）は、不活性充填材料を含む混合容器内で水素ガスと液体組成物を混合するステップを含む。

【００４３】

この文脈において、「不活性」は、充填材料が、開始化合物、均一系触媒または水素ガスと反応もせず、水素化を触媒もしないことを意味する。

【００４４】

不活性充填材料は、水素ガスと液体組成物の混合を促進して、化学量論の制御をさらに改善する。小さな粒子サイズを有する充填材料は、小さくてよく分散された水素ガスの気泡をもたらし、したがって、液体組成物および水素ガスの混合物内の均一性をもたらす。さらに、小さな気泡サイズは、ガス／液体の表面積を増大させて、それにより、相境界を横切るガスの質量移動を加速させる。

【００４５】

当業者は、粉末、または粒状材料、または流体内に分散された粒子の粒子サイズ分布（ＰＳＤ）が、サイズに従って存在する粒子の相対量を規定する値のリストまたは数学関数であることを理解する。

【００４６】

粒子サイズ分布Ｄ５０は、粒子サイズ分布の中央値またはメジアン直径としても知られ、累積分布における５０％での粒子直径の値である。例えば、Ｄ５０＝５０μｍならば、その結果、サンプル内の粒子の５０％は５０μｍよりも大きく、５０％は５０μｍよりも小さい。

【００４７】

Ｄ１０は、累積分布における１０％での粒子直径の値である。例えば、Ｄ１０＝３５μｍならば、その結果、サンプル内の粒子の９０％は３５μｍよりも大きく、１０％は３５μｍよりも小さい。

【００４８】

Ｄ９０は、累積分布における９０％での粒子直径の値である。例えば、Ｄ９０＝６５μｍならば、その結果、サンプル内の粒子の１０％は６５μｍよりも大きく、９０％は６５μｍよりも小さい。

【００４９】

当業者は、粒子の８０％は、Ｄ１０およびＤ９０値と等しいまたはその間の値の粒子直径を有することを理解する。

【００５０】

Ｄ１０値に対するＤ９０値の比（Ｄ９０／Ｄ１０）は、粒子サイズの均一性の示度であ

る。
【００５１】
分布幅は、スパンによって定義されてもよく、ここで：
スパン＝（Ｄ９０－Ｄ１０）／Ｄ５０
ＰＳＤは、それが決定される方法の関連において典型的に定義される。
【００５２】
本発明の目的に関して、粒子サイズは、それらの光散乱特性の分析を通した粒子のサイズ分布測定および機器適格性に対する手引きを提供するＩＳＯ１３３２０：２００９に従って、レーザ回折法を用いて決定される。
【００５３】
レーザ回折法は、空中または液体中の粒子の分散をレーザー光が通過するときに生じる回折光の「ハロー」の分析に依存する。回折の角度は、粒子サイズが低減すると増大するので、この方法は特に、０．１～３，０００μmの測定サイズに適する。精緻なデータ処理および自動化の進歩は、これが産業用のＰＳＤ決定において用いられる主要な方法になるのを可能にしている。この技術は相対的に迅速であり、非常に小さなサンプルに対して行なわれ得る。特定の利点は、その技術が、処理の流れを分析するための連続的な測定を生産することができることである。レーザ回折は、分散した微粒子サンプルを通過するレーザー光として散乱される光の強度における角度変化を測定することにより、粒子サイズ分布を測定する。大きな粒子は、レーザー光と比較して小さな角度で光を散乱して、小さな粒子は、大きな角度で光を散乱する。それから、角度散乱強度データを分析して、光散乱のＭｉｅ理論を用いて散乱パターンを作製するのを担う粒子のサイズを計算する。粒子サイズは、体積が同等の球径として報告される。
【００５４】
一実施態様では、混合容器内の不活性充填材料の体積平均粒子直径は、５０００μm未満、特に１０００μm未満、特に５００μm未満、特に１００μm未満、特に７５μm未満、特に５０μm未満、より特に３０μm未満、より特に２０μm未満である。
【００５５】
この文脈において、体積平均粒子直径は、体積平均直径、ｄｅ　Ｂｒｏｕｋｅｒｅ平均およびＤ［４，３］と同義である。
【００５６】
一実施態様では、混合容器内の不活性充填材料のＤ５０値は、５０００μm未満、特に１０００μm未満、特に５００μm未満、特に１００μm未満、特に７５μm未満、特に５０μm未満、より特に３０μm未満、より特に２０μm未満である。
【００５７】
さらなる実施態様では、混合容器内の不活性充填材料のスパンは、２未満、特に１．７５未満、より特に１．５未満、より特に１．２５未満、より特に１未満、より特に０．９未満、より特に０．８未満、より特に０．７５未満である。
【００５８】
粒子サイズの均一性は、不活性充填材料の効果的な充填を可能にする。
【００５９】
一実施態様では、混合容器内の不活性充填材料の粒子サイズ分布は、単峰形分布に近似する。
【００６０】
さらなる実施態様では、粒子サイズ分布は、対数正規分布に近似する。
【００６１】
一実施態様では、粒子サイズ分布に対して異常値である粒子は、除去されている。
【００６２】
さらなる実施態様では、粒子サイズ分布よりも小さな粒子直径を有する結果として異常値である過剰粒子（以降、「微粉」）は、除去されている。またさらなる実施態様では、微粉は、ふるいによって除去されている。

【００６３】
微粉は、充填された不活性材料内の遊走性材料を表わしてよく、混合容器内の不必要に高い背圧および不安定性をもたらし得る。
【００６４】
さらなる実施態様では、粒子サイズ分布よりも大きな粒子直径を有する結果として異常値である過剰粒子（以降、「特大」）は、除去されている。またさらなる実施態様では、特大は、ふるいによって除去されている。
【００６５】
一実施態様では、粒子は実質的に球状である。
【００６６】
一実施態様では、処理は、ステップ（ｉｉ）の後、ステップ（ｉｉｉ）の前に、液体組成物を加熱器へ移して事前に決定された混合温度まで加熱をもたらすステップをさらに含む。
【００６７】
別の実施態様では、ステップ（ｉｉｉ）は、事前に決定された混合温度で、混合容器内で水素ガスと液体組成物を加熱および混合するステップを含む。
【００６８】
一実施態様では、処理が開始された場合、事前に決定された混合温度が達成されるまで、熱が混合容器に加えられてよい。混合容器を事前に加熱することは、いったん本発明の処理が開始されると、安定した状態の条件が達成されるのに必要とされる時間の長さを減少させる利点を有する。
【００６９】
さらなる実施態様では、処理は、ステップ（ｉｉ）の後、ステップ（ｉｉｉ）の前に、液体組成物および水素ガスを加熱器へ移して、事前に決定された混合温度まで加熱をもたらすステップをさらに含む。
【００７０】
任意選択で、事前に決定された混合温度は、超臨界流体になるように液体組成物が加熱されるものである。
【００７１】
この文脈において、超臨界流体は、明確な液相および気相が存在しない、その臨界点より上の温度および圧力での任意の物質である。非超臨界条件下で行なわれる水素化と比較した場合の超臨界水素化の利点は、非超臨界有機溶媒中でほとんど溶けない水素が、超臨界流体とほぼ完全に混和性であることであり、したがって、そのような流体を用いることによって、増大した量の水素が反応部位に送達され得る。
【００７２】
さらなる実施態様では、プロセスは、ステップ（ｉｉｉ）の後に、事前に決定された混合温度で液体組成物および水素の混合物を反応器前熱交換器へ移して、液体組成物および水素の混合物を充填床水素化反応器へ移す前に事前に決定された反応温度まで冷却をもたらして、ステップ（ｉｖ）における水素化をもたらすステップをさらに含む。
【００７３】
好適には、ステップ（ｉｖ）において水素化をもたらすための充填床水素化反応器内の温度および圧力は、液体組成物が液相内に留まるようなものである。
【００７４】
またさらなる実施態様では、液体組成物および水素の混合物は、不活性材料が充填されたパイプを介して、反応器前熱交換器から充填床水素化反応器へ移される。本明細書において上記に述べたように、液体における水素ガスの溶解度は、典型的に、温度に伴い増大する。反応器前熱交換器における液体組成物および水素の混合物の冷却は、水素ガスの気泡の核形成をもたらし得る。粒子サイズが小さな不活性充填材料は、水素ガスの小さくてよく分散された気泡を生じさせて、したがって、液体組成物および水素ガスの混合物内の均一性を維持し、したがって化学量論を維持する。

【００７５】
一実施態様では、パイプ内の不活性充填材料の体積平均粒子直径は、５０００μｍ未満、特に１０００μｍ未満、特に５００μｍ未満、特に１００μｍ未満、特に７５μｍ未満、特に５０μｍ未満、より特に３０μｍ未満、より特に２０μｍ未満である。
【００７６】
一実施態様では、パイプ内の不活性充填材料のＤ５０値は、５０００μｍ未満、特に１０００μｍ未満、特に５００μｍ未満、特に１００μｍ未満、特に７５μｍ未満、特に５０μｍ未満、より特に３０μｍ未満、より特に２０μｍ未満である。
【００７７】
さらなる実施態様では、パイプ内の不活性充填材料のスパンは、２未満、特に１．７５未満、より特に１．５未満、より特に１．２５未満、より特に１未満、より特に０．９未満、より特に０．８未満、より特に０．７５である。
【００７８】
粒子サイズの均一性は、不活性材料の効果的な充填を可能にする。
【００７９】
一実施態様では、パイプ内の不活性充填材料の粒子サイズ分布は、単峰形分布に近似する。
【００８０】
さらなる実施態様では、粒子サイズ分布は、対数正規分布に近似する。
【００８１】
一実施態様では、粒子サイズ分布に対して異常値である粒子は、除去されている。
【００８２】
さらなる実施態様では、粒子サイズ分布よりも小さな粒子直径を有する結果として異常値である過剰粒子（以降、「微粉」）は、除去されている。またさらなる実施態様では、微粉は、ふるいによって除去されている。
【００８３】
微粉は、充填された不活性材料内の遊走性材料を表わしてよく、パイプ内の不必要に高い背圧および不安定性をもたらし得る。
【００８４】
さらなる実施態様では、粒子サイズ分布よりも大きな粒子直径を有する結果として異常値である過剰粒子（以降、「特大」）は、除去されている。またさらなる実施態様では、特大は、ふるいによって除去されている。
【００８５】
一実施態様では、粒子は実質的に球状である。
【００８６】
一実施態様では、液体組成物は、水素化されるべき開始化合物を含む。
【００８７】
さらなる実施態様では、液体組成物は、溶媒中に溶解された開始化合物を含む。
【００８８】
本発明の処理が均一系接触水素化である別の実施態様では、液体組成物は、溶媒中に溶解された均一系触媒および開始化合物を含む。
【００８９】
任意選択で、ステップ（ｉ）における液体組成物は、水素化されるべき開始化合物を含まない。ステップ（Ｉ）における液体組成物は、溶媒であってよい。本発明の処理が均一系接触水素化である場合、ステップ（Ｉ）における液体組成物は、均一系触媒を含んでもよい溶媒であってよい。ステップ（ｉ）における液体組成物が水素化されるべき開始化合物を含まない場合、水素化されるべき開始化合物は、第二の液体組成物において提供されてよく、ステップ（ｉｉｉ）の後に液体組成物および水素の混合物に添加される。
【００９０】
したがって、代替の実施態様では、処理は、ａ）水素化されるべき開始化合物を含む第

二の液体組成物を提供するステップ、および、ｂ）ステップ（ｉｉｉ）の後に、ステップ（ｉｖ）の前に、第二の液体組成物を、液体組成物および水素の混合物に添加するステップをさらに含む。

【００９１】

さらなる実施態様では、第二の液体組成物は、溶媒中に溶解された開始化合物を含む。

【００９２】

本発明の処理が均一系接触水素化であるさらなる実施態様では、第二の液体組成物は、溶媒中に溶解された均一系触媒および開始化合物を含む。

【００９３】

一実施態様では、開始化合物は、不飽和有機化合物である。

【００９４】

不飽和有機化合物は、隣接炭素原子の間に１つまたは複数の二重または三重共有結合を有する炭素含有分子である。

【００９５】

さらなる実施態様では、不飽和有機化合物は、アルケン類、アルキン類および芳香族類から選択される。

【００９６】

別の実施態様では、開始化合物は、アルデヒド類、イミン類、およびニトリル類から選択される。

【００９７】

代替の実施態様では、開始化合物は、水素化分解に適切な化合物であり、それによって、炭素－炭素または炭素－ヘテロ原子の単結合が、水素によって切断される。特に、開始化合物は、Ｓ、Ｏ、Ｎおよびハロゲンから選択されるヘテロ原子を含む。

【００９８】

当業者は、出発原料の選択は重大ではなく；それとは逆に、非常に異なる基質に適用され得ることは、処理の別の利点であることを理解している。

【００９９】

一実施態様では、ステップ（ｉｖ）に供せられる水素化されるべき開始化合物を含む液体組成物は、ステップ（ｉｖ）に供せられる液体組成物および溶解水素の混合物の合計重量に基づいて、好適には１～９９％、より好適には２～５０重量％、より好適には４～２５ｗｔ％、最も好適には７．５～１０ｗｔ％の化合物を含む。

【０１００】

別の実施態様では、液体組成物は、開始化合物（すなわち、溶媒の不存在下で液体である開始化合物）からなる。

【０１０１】

水素化反応のために、水素化に安定な芳香族または非芳香族溶媒を用いることが適切である。溶媒は、水素化での使用に適切でなければならない。適切な溶媒は、限定されないが、トルエン、メタノール、エタノール、アセトン、メチルエチルケトン、ベンゼン、酢酸エチル、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、石油エーテル、ピリジンおよび水を含む。

【０１０２】

ガス状水素は、潜在的に極めて危険な材料である。水素ガスの取扱いおよび保管は、典型的に、専門家の知識の使用および必須の安全策の追従を要する。

【０１０３】

任意選択で、水素は、そのような心配を最小限にするためにインサイチュで生産され得て、例えば、水素は、電気分解を用いて、例えば、固体酸化物電気分解セル（ＳＯＥＣ）、高分子電解質膜セル（ＰＥＭ）またはアルカリ電気分解セル（ＡＥＣ）を用いて、水から得てよい。

【０１０４】

一実施態様では、水素ガスは、水素発生器によって提供される。

【０１０５】
さらなる実施態様では、水素発生器は、電解セルである。発生水素の量は、電解直流の強度によって制御される。
【０１０６】
一実施態様では、生産される水素の混合容器へのその供給前の圧力は、１～１０００バール、特に１００～１０００バールである。
【０１０７】
別の実施態様では、水素ガスは、シリンダー弁を備える水素保管シリンダーによって提供される。
【０１０８】
一実施態様では、水素ガスは、混合容器への導入前に、最初に圧縮される。さらなる実施態様では、水素ガスは、適切な圧縮機の使用によって、所望の圧力範囲に適切に圧縮される。さらなる実施態様では、圧縮された水素の絶対圧力は、１～１０００バールの範囲、特に１００～１０００バールである。
【０１０９】
一実施態様では、水素ガスは、１００バールよりも大きな圧力まで圧縮される。
【０１１０】
圧縮された水素ガスは、ステップ（ｉｉｉ）において液体組成物に添加される。
【０１１１】
充填床反応器は、充填材料で満たされた中空のチューブ、パイプ、または他の管である。充填は、ラシヒリングのような小さな物体によってランダムに満たされてよく、そうでなければ、明確に設計された構造の充填であってよい。充填床は、触媒粒子および／または吸着剤、例えば、ゼオライト、粒状活性炭などを含んでもよい。
【０１１２】
一実施態様では、本発明の処理が不均一系接触水素化である場合、充填材料は触媒を含む。
【０１１３】
固形触媒の総表面積は、反応速度に対して重要な効果を有する。触媒粒子サイズが小さければ小さいほど、所定の質量の触媒粒子に関する表面積は大きくなる。さらに、より小さな触媒粒子サイズは、触媒床を通過する水素ガスのより小さな気泡をもたらし、所定の容量の水素ガスに関するガス－液体表面積を増大させて、反応速度に対しても重要な効果を有する。
【０１１４】
不均一系接触水素化の場合は、水素の質量移動の制御が律速である。
【０１１５】
伝統的なＴＢＲは、重大な過剰水素ガスおよび大きな触媒ペレットを用いる。水素の質量移動は、主に、触媒ペレットの表面上で生じる。触媒構造を突き抜ける水素ガスは、反応によって急速に消費されて、触媒の表面上よりも小さな速度で再び満たされる。その結果として、触媒床内に２つの別個の環境；触媒構造内の低水素濃度および触媒表面上の高濃度が存在する。さらに、反応質量の分割可能部分（ｄｉｖｉｓｉｂｌｅ　ｐａｒｔ）によって観察される反応時間は、床（ｂｅｄ）を通る特定の経路に大いに依存する。反応溶液は、粒子の上を単に通過する場合よりもかなり長い間、大きい粒子内に留まり；粗い充填を含む充填床を通って多くの異なる道が取られ得て、幅広い反応時間分布をもたらし得る。反応条件におけるこの可変性は、必要とされる敏感かつ複雑な化学中間体および産物の製造に関して、例えば医薬品産業において、不十分な反応制御をもたらす。
【０１１６】
より小さな粒子サイズ触媒が、触媒床を通過する水素ガスの気泡および触媒の両方に関して、より高い表面積対体積比をもたらすことは、本発明の処理の利点であり、水素の質量移動の制御を著しく増大させる。
【０１１７】

より小さな粒子を含む充填床反応器のさらなる利点は、エアロゾルの形成の予防である。

【０１１８】

一実施態様では、触媒粒子の体積平均粒子直径は、１００μｍ未満、特に７５μｍ未満、特に５０μｍ未満、より特に３０μｍ未満、より特に２０μｍ未満である。

【０１１９】

一実施態様では、触媒粒子のＤ５０値は、１００μｍ未満、特に７５μｍ未満、特に５０μｍ未満、より特に３０μｍ未満、より特に２０μｍ未満である。

【０１２０】

さらなる実施態様では、触媒粒子のスパンは、２未満、特に１．７５未満、より特に１．５未満、より特に１．２５未満、より特に１未満、より特に０．９未満、より特に０．８未満、より特に０．７５である。

【０１２１】

粒子サイズの均一性は、触媒床の効果的な充填を可能にする。

【０１２２】

一実施態様では、触媒粒子の粒子サイズ分布は、単峰形分布に近似する。

【０１２３】

さらなる実施態様では、粒子サイズ分布は、対数正規分布に近似する。

【０１２４】

一実施態様では、粒子サイズ分布に対して異常値である粒子は、除去されている。

【０１２５】

さらなる実施態様では、粒子サイズ分布よりも小さな粒子直径を有する結果として異常値である過剰粒子（以降、「微粉」）は、除去されている。またさらなる実施態様では、微粉は、ふるいによって除去されている。

【０１２６】

微粉は、充填床内の遊走性材料を表わしてよく、反応器内の不必要に高い背圧および床不安定性をもたらし得る。

【０１２７】

さらなる実施態様では、粒子サイズ分布よりも大きな粒子直径を有する結果として異常値である過剰粒子（以降、「特大」）は、除去されている。またさらなる実施態様では、特大は、ふるいによって除去されている。

【０１２８】

一実施態様では、触媒粒子は実質的に球状である。

【０１２９】

別の実施態様では、触媒は担持される。

【０１３０】

担持触媒の粒子サイズの関連において、触媒粒子は、本明細書において、触媒担体材料および触媒を含む粒子として定義される。

【０１３１】

当業者は、触媒担体材料が不均一系接触水素化に重要であることを理解している。上記に述べたように、触媒は、適切な担持上に分散され得て、触媒ナノ粒子を安定にさせて、そして最適な性能を得て、利用される高価な金属の量を低減させて、したがって、合計の触媒費用を低減させる。さらに、多孔質性の特徴により、担持材料は、ナノ粒子触媒の高い分散を提供および電子移動を単純化することができ、その両方とも、触媒活性の改善に寄与する。

【０１３２】

質量移動の制限は、触媒系においても、反応速度；転換および産物形成の速度に対して重要な役割を果たす。全ての物質（反応物質（単数または複数）、産物（単数または複数）、および触媒）が同一相にある均一系触媒反応では、相間の質量移動の効果はほとんど無視できる。不均一系触媒反応では、触媒は、反応物質（単数または複数）とは異なる相にある。典型的に、触媒は固相にあり、一方で、反応種は液相または気相にある。その結

果として、反応速度は主に、これらの相間の質量移動または拡散に依存する。
【０１３３】
理論によって拘束されないが、固形触媒によって触媒される反応は、反応物質分子が活性部位（通常、触媒ポアの内側に位置する）と接触した場合に生じる。触媒反応は、反応物質分子が、触媒粒子を囲んでいる流体層を通って拡散して（外部拡散またはフィルム拡散）、それから、粒子内のポアを通って拡散（内部拡散）した後に生じる。分子の内部拡散は、反応と競合して；同時に、外部の質量移動は、流体フィルムの厚さおよび外側層上での活性に依存する。それ故に、分子の拡散は、他の分子によって妨げられるだけでなく、物理的妨害によっても妨げられる。触媒反応は、７つのステップ、すなわち（１）バルク相（境界層）から触媒粒子の外部表面への反応物質の拡散（フィルム拡散または相間拡散）、（２）ポアマウスから触媒ポアを通って内部触媒表面（化学変換が生じる部位）のすぐ近くへの反応物質の拡散（ポア拡散または粒子内拡散）、（３）内側触媒表面上の反応物質の吸着、（４）触媒表面上の特定の活性部位における反応、（５）内側表面からの産物の脱離、（６）触媒粒子の内部から外部表面のポアマウスへの産物の拡散、および（７）外部触媒表面からバルク流体への産物の拡散（相間拡散）で説明され得る。
【０１３４】
選択された担持材料の形態およびポアサイズは、したがって、不均一系触媒の安定性および性能において重要な役割を果たし得る。
【０１３５】
さらに、触媒担体の物理的構造は、典型的に、充填床の機械的特性、例えば破砕性に大いに寄与する。
【０１３６】
当業者は、担持触媒は、当技術分野で知られている方法を用いて調製され得ることを理解している。担持触媒を調製するために典型的に用いられる２つの方法は、含浸法および共沈殿法である。含浸法では、固体担持懸濁液は、プレ触媒の溶液によって処理されて、生じる材料は、それから、プレ触媒（例えば金属塩）をより活性状態、例えば金属自体に転換する条件下で活性化される。あるいは、担持触媒は、共沈殿によって均一系溶液から調製され得る。例えば、プレ触媒およびアルミニウム塩の酸性溶液は、塩基によって処理されて、混合された水酸化物を沈殿させて、それは続いて焼成される。
【０１３７】
担持は、典型的に熱に非常に安定であり、必要な処理がプレ触媒を活性化するのに耐える。例えば、プレ触媒は、高温で水素の流れに曝すことによって活性化され得る。
【０１３８】
さらなる実施態様では、担持材料は、アルミナ、シリカ、チタニア、ゼオライト、珪藻土、または、金属スポンジまたはフォームである。
【０１３９】
またさらなる実施態様では、担持材料はアルミナである。
【０１４０】
好適には、触媒は金属であり、制限されないが：白金族金属、特に白金、パラジウム、ロジウム、またはルテニウム；非白金族金属、特にニッケル（例えばラネーニッケルおよび漆原ニッケル）、鉄、またはコバルト；またはそれらの混合物を含む。
【０１４１】
好適には、触媒は、アルミナ担持白金族金属、特にアルミナ担持白金またはアルミナ担持パラジウムである。さらなる実施態様では、触媒粒子の体積平均粒子直径は、１００μｍ未満、特に５０μｍ未満、より特に３０μｍ未満、より特に２０μｍ未満、より特に１０μｍ未満である。
【０１４２】
代替の実施態様では、本発明の処理は均一系接触水素化である場合、充填材料は不活性である。
【０１４３】

この文脈において、「不活性」は、充填材料が、開始化合物、均一系触媒または水素ガスと反応せず、水素化を触媒もしないことを意味する。

【０１４４】

粒子サイズがより小さい充填材料は、充填床を通過する水素ガスのより小さな気泡をもたらし、所定の容量の水素ガスに関するガス－液体表面積を増大させて、水素の質量移動を高めて、したがって、反応速度に対して重要な役割を有する。

【０１４５】

一実施態様では、反応器内の不活性充填材料の体積平均粒子直径は、１００μｍ未満、特に７５μｍ未満、特に５０μｍ未満、より特に３０μｍ未満、より特に２０μｍ未満である。

【０１４６】

一実施態様では、反応器内の不活性充填材料のＤ５０値は、１００μｍ未満、特に７５μｍ未満、特に５０μｍ未満、より特に３０μｍ未満、より特に２０μｍ未満である。

【０１４７】

さらなる実施態様では、反応器内の不活性充填材料のスパンは、２未満、特に１．７５未満、より特に１．５未満、より特に１．２５未満、より特に１未満、より特に０．９未満、より特に０．８未満、より特に０．７５未満である。

【０１４８】

粒子サイズの均一性は、床の効率的な充填を可能にする。

【０１４９】

一実施態様では、反応器内の不活性充填材料の粒子サイズ分布は、単峰形分布に近似する。

【０１５０】

さらなる実施態様では、粒子サイズ分布は、対数正規分布に近似する。

【０１５１】

一実施態様では、粒子サイズ分布に対して異常値である粒子は、除去されている。

【０１５２】

さらなる実施態様では、粒子サイズ分布よりも小さな粒子直径を有する結果として異常値である過剰粒子（以降、「微粉」）は、除去されている。またさらなる実施態様では、微粉は、ふるいによって除去されている。

【０１５３】

微粉は、充填床内の遊走性材料を表わしてよく、反応器内の不必要に高い背圧および床不安定性をもたらし得る。

【０１５４】

さらなる実施態様では、粒子サイズ分布よりも大きな粒子直径を有する結果として異常値である過剰粒子（以降、「特大」）は、除去されている。またさらなる実施態様では、特大は、ふるいによって除去されている。

【０１５５】

一実施態様では、粒子は実質的に球状である。

【０１５６】

好適には、均一系触媒は、ロジウム系ウィルキンソン触媒、イリジウム系クラブトリー触媒、Ｎｏｙｏｒｉ触媒（ルテニウム金属中心、キラルジホスフィンおよびキラルジアミンリガンドを含む、ルテニウム－ＢＩＮＡＰ系または「二世代」触媒）である。

【０１５７】

連続的な水素化が、マイクロ反応器技術を使用せずに行なわれ得ることは、本発明の処理の利点である。マイクロ反応器は高価であり、ＷＯ２００５／１０７９３６に開示される装置の関連において上記に説明したように、製造スケールまでスケールアップするのを克服されなければならない重大な技術的ハードルが存在する。

【０１５８】

マイクロ反応器は、マイクロメートル～ミリメートル（好ましくは０．０１ｍｍ～１０

．０ｍｍ）の特徴的な寸法（チャネルまたはプレート幅）を有する小型化反応器（ミニ－またはマイクロ反応器）として一般に定義される。マイクロ反応器の特徴的な特性は、典型的に、反応空間の３つの空間次元の少なくとも１つが、１～２０００μｍの範囲内であることである。マイクロ反応器は、高い移動特異的な内側表面、反応物質の短滞留時間および高い特異的な熱および質量移動レベルによって、他の反応器から区別される。マイクロ反応器は典型的に、連続的なマイクロ反応器、すなわち、連続的な処理での使用に適切なマイクロ反応器である。マイクロ反応器は典型的に、反応物質（ガス状または液体）が入って連続的に流れるのを可能にするデバイスを備える。反応物質は、デバイス内で互いに接触されて、化学反応がチャネルのような狭い閉鎖空間内または２つのプレート間で生じるのを可能にする。マイクロ反応器の１つ（プレートの場合）または２つ（チャネルまたは溝の場合）の寸法は、熱移動および／または質量移動に関する特徴的な時間が非常に低いように選択される。これにより、高速の反応および熱移動は、制御された様式で扱われ得る。熱は、反応物質または産物と接触しない熱移動流体へ、またはそこから移動される。マイクロ反応器の壁は、触媒活性を含んでよい。（生体）触媒は、壁上に沈着、固定化、または被覆され得る。多くのマイクロ反応器は、並行して組み合わされて「構造化反応器」、したがって、マイクロ反応器の単なる配置を形成し得る。入ってくる反応物質は、個々のマイクロ反応器へ、マニホールドシステムまたは他の分配システム上に分配される。それぞれのマイクロ反応器は、入ってくる反応物質および／または反応媒体を混合するための混合ゾーンを含んでよい。それぞれのマイクロ反応器は、反応媒体が十分な転換を得るのを可能にする滞留ゾーンを含んでよい。マイクロ反応器は、十分な生産能力を得るためのナンバリングアップ概念における多くの並行サブユニット（滞留ゾーンを有する混合ゾーン）で構築されてよく、または含んでよい。したがって、反応に利用可能な容量は、マイクロ反応器の直径および長さに依存し、または、マイクロ反応器が用いられる場合は、平行チャネルの寸法および平行チャネルの数に依存する。マイクロ－反応器またはマイクロ反応器の容量は、典型的に、１ｍｌ～１ｍ^3、好ましくは１０ｍｌ～５０ｌの範囲内である。典型的に、マイクロ反応器は、２０ｍｍ以下の水圧直径を有するチャネルを有する反応器として定義される。マイクロ反応器および構造化反応器におけるそれらの配置の詳説は、例えば、Ｊａｈｎｉｓｃｈ　ｅｔ　ａｌ．により、Ａｎｇｅｗａｎｄｔｅ　Ｃｈｅｍｉｅ，Ｖｏｌ．１１６，４１０－４５１（２００４）において提供されて、参照により本明細書中に援用される。

【０１５９】

水素化は、好適には、典型的に２０℃～２５０℃の温度で行なわれる。

【０１６０】

水素は、水素化されるべき開始化合物のモル量に対して計算して０．９～１０モル当量のモル範囲で、好適には０．９～６モル当量の範囲で、ステップ（ｉｖ）において反応混合物へ導入され得る。好適には、水素は、水素化反応の化学量論および水素化されるべき開始化合物のモル量によって決定されるように、必要な水素のモル量に対して計算して０．９～５化学量論的モル当量のモル範囲で、好適には０．９～３化学量論的モル当量、特に、０．９～２化学量論的モル当量の範囲で、ステップ（ｉｖ）において反応混合物へ導入され得る。

【０１６１】

水素化は、好ましくは、前述の範囲内の圧力で行なわれる。

【０１６２】

水素化に対する開始化合物と水素の反応は、好適には、０．１～１００００ｇ／分の流速、特に１～１０００ｇ／分の流速、より特に１０～１０００ｇ／分の流速で生じる。

【０１６３】

一実施態様では、水素ガスの送達は、ステップ（ｉｖ）での充填床反応器における水素化の結果として、液体組成物の温度における事前に決定された増加を達成するように制御される。液体組成物の温度が、事前に決定された範囲内に維持されることは、そのような条件の利点である。

【０１６４】
一実施態様では、反応された液体組成物が部分的に水素化される場合、本発明の処理は、ステップ（ｖ）（すなわち、部分的に水素化された液体組成物を熱交換器へ移して事前に決定された温度まで冷却をもたらすステップ）の後に、
ａ）部分的に水素化された液体組成物を第二の充填床水素化反応器へ移してさらなる水素化をもたらすステップ；
ｂ）水素化された液体組成物を第二の熱交換器へ移して第二の事前に決定された温度まで冷却をもたらすステップをさらに含む。
【０１６５】
一実施態様では、水素ガスの送達は、第二の充填床反応器における水素化の結果として、液体組成物の温度における事前に決定された増加を達成するように制御される。液体組成物の温度が、事前に決定された範囲内に維持されることは、そのような条件の利点である。
【０１６６】
本発明の連続的な水素化処理は、したがって、多くの別個の水素化ステップを用いて反応の温度を正確に制御し得る。当業者は、ステップａ）およびｂ）、すなわち
ａ）部分的に水素化された液体組成物をｎ番目の充填床水素化反応器へ移して、さらなる水素化をもたらすステップ；
ｂ）水素化液体組成物をｎ番目の熱交換器へ移して、ｎ番目の事前に決定された温度まで冷却をもたらすステップは、反復ステップとして繰り返され得ることを理解している。
【０１６７】
一実施態様では、水素ガスの送達は、ｎ番目の充填床反応器における水素化の結果として、液体組成物の温度における事前に決定された増加を達成するように制御される。液体組成物の温度が、事前に決定された範囲内に維持されることは、そのような条件の利点である。
【０１６８】
別の態様では、本発明は、水素化を行なうためのフロー式水素化装置を提供し、熱交換器、混合容器、１つまたは複数の水素化反応器、背圧調節器、水素源、および、質量流量制御器を備え；
混合容器は、１つまたは複数の入口ポート（ここで前記またはそれぞれの入口ポートは、それを通して液体および／または水素源からの水素を受け入れるように構成される）、および、１つまたは複数の水素化反応器と流体連通した出口ポートを有し；
質量流量制御器は、水素源の下流および混合容器の上流に配置されて；
前記またはそれぞれの水素化反応器は、混合容器と流体連通した入口ポートおよび出口ポートを有し；
前記またはそれぞれの水素化反応器は、充填床反応器であり；
ここで、熱交換器は、１つまたは複数の水素化反応器の下流および背圧調節器の上流に配置される。
【０１６９】
好適には、本発明の装置は、液相水素化を行なうためのフロー式の水素化装置である。
【０１７０】
この文脈において、「液相水素化」は、水素化されるべき開始化合物が液体組成物内に含まれて、１つまたは複数の水素化反応器内での水素化の間、液相内に留まることを意味する。当業者は、液体組成物および水素ガスの混合物が、１つまたは複数の水素化反応器内に存在することを理解している。
【０１７１】
この文脈において、「背圧調節器」は、ガスまたは液体の上流圧力を制限して正確に制御するデバイスである。
【０１７２】
この文脈において、「質量流量制御器」は、液体およびガス、好適には水素の流れを測

定して制御するデバイスである。質量流量制御器は、特定のタイプの液体またはガスを特定の範囲の流速で制御するように設計および校正される。

【０１７３】

一定流量の水素ガスを提供して、それにより、水素ガスを安定かつ有用な水素濃度で提供することは、この配置の利点である。

【０１７４】

当業者は、水素化学量論の制御が、望ましくない副産物の部分的な水素化および／または形成を防ぐのに重要であることを理解している。

【０１７５】

一実施態様では、装置は、液体を受け入れるように構成された混合容器入口ポートと流体連通した液体貯蔵器をさらに備える。

【０１７６】

当業者は、液体の流れをもたらすためには、システム内の圧力差が必要であることを理解している。一実施態様では、装置は、液体を受け入れるように構成された入口ポートを介して液体を混合容器へ送り込むための混合容器の上流のポンプをさらに備える。代替の実施態様では、装置は、液体貯蔵器をさらに備え、水圧が貯蔵器内の液体にかけられる。さらなる代替の実施態様では、システム内の圧力は、液体に作用する重力によって提供され得る。

【０１７７】

当業者は、一実施態様では、混合容器は、液体および水素源からの水素を受け入れるように構成された単一の入口ポートを備えることを理解している。代替の実施態様では、混合容器は、液体を受け入れるように構成された第一の入口ポートおよび水素源と流体連通した第二の入口ポートを備える。

【０１７８】

一実施態様では、混合容器は、不活性充填材料を含む。

【０１７９】

不活性充填材料は、水素ガスと液体組成物の混合を促進して、化学量論の制御をさらに改善する。小さな粒子サイズを有する充填材料は、水素ガスの小さくてよく分散された気泡をもたらし、したがって、液体組成物および水素ガスの混合物内の均一性をもたらす。

【０１８０】

一実施態様では、混合容器内の不活性充填材料の体積平均粒子直径は、５０００μｍ未満、特に１０００μｍ未満、特に５００μｍ未満、特に１００μｍ未満、特に７５μｍ未満、特に５０μｍ、より特に３０μｍ未満、より特に２０μｍ未満である。

【０１８１】

一実施態様では、混合容器内の不活性充填材料のＤ５０値は、５０００μｍ未満、特に１０００μｍ未満、特に５００μｍ未満、特に１００μｍ、特に７５μｍ未満、特に５０μｍ未満、より特に３０μｍ未満、より特に２０μｍ未満である。

【０１８２】

さらなる実施態様では、混合容器内の不活性充填材料のスパンは、２未満、特に１．７５未満、より特に１．５未満、より特に１．２５未満、より特に１未満、より特に０．９、より特に０．８未満、より特に０．７５である。

【０１８３】

粒子サイズの均一性は、不活性充填材料の効果的な充填を可能にする。

【０１８４】

一実施態様では、混合容器内の不活性充填材料の粒子サイズ分布は、単峰形分布に近似する。

【０１８５】

さらなる実施態様では、粒子サイズ分布は、対数正規分布に近似する。

【０１８６】

一実施態様では、粒子サイズ分布に対して異常値である粒子は、除去されている。

【０１８７】
さらなる実施態様では、粒子サイズ分布よりも小さな粒子直径を有する結果として異常値である過剰粒子（以降、「微粉」）は、除去されている。またさらなる実施態様では、微粉は、ふるいによって除去されている。
【０１８８】
さらなる実施態様では、粒子サイズ分布よりも大きな粒子直径を有する結果として異常値である過剰粒子（以降、「特大」）は、除去されている。またさらなる実施態様では、特大は、ふるいによって除去されている。
【０１８９】
一実施態様では、粒子は実質的に球状である。
【０１９０】
好適には、装置は、液体を加熱するための加熱器を備える。任意選択で、加熱器は液体および水素ガスを加熱する。
【０１９１】
一実施態様では、混合容器は、混合に加えて加熱をもたらす加熱器を備える。
【０１９２】
一実施態様では、混合容器は、水素化処理が開始された場合に、事前に決定された混合温度が達成されるまで、熱が混合容器に加えられ得るように、加熱器を備える。混合容器を事前に加熱することは、いったん処理が開始されると、安定した状態の条件が達成されるのに必要とされる時間の長さを減少させる利点を有する。
【０１９３】
別の実施態様では、装置は、混合容器の上流に配置された加熱器を備える。
【０１９４】
一実施態様では、装置は、２つの入口ポートおよび１つの出口ポートを有して混合容器の下流および１つまたは複数の水素化反応器の上流に配置された接合部をさらに備え；１つの入口ポートは、混合容器の出口ポートと流体連通していて、第二の入口ポートは、第二の液体を受け入れるように構成されて；出口ポートは、前記またはそれぞれの水素化反応器と流体連通している。
【０１９５】
さらなる実施態様では、装置は、第二の液体を受け入れるように構成された入口ポートを介して接合部へ第二の液体を送り込むために接合部の上流に配置されたポンプを備える。
【０１９６】
好適には、装置は、第二の液体を受け入れるように構成された入口ポートと流体連通している液体貯蔵器をさらに備える。
【０１９７】
好適には、使用において、事前に決定された混合温度での液体組成物および溶解水素の混合物は、混合後および液体組成物および溶解水素の混合物を充填床水素化反応器へ移す前に、事前に決定された反応温度まで冷却されて、水素化をもたらす。したがって、一実施態様では、装置は、１つまたは複数の水素化反応器および混合容器の出口ポートの間に配置されて流体連通している、反応器前熱交換器をさらに備える。
【０１９８】
好適には、反応器前熱交換器は、不活性材料が充填された１つまたは複数のパイプを介して１つまたは複数の水素化反応器に接続される。本明細書において上記に述べたように、液体における水素ガスの溶解度は、典型的に、温度に伴って増大する。反応器前熱交換器において液体組成物および水素の混合物を冷却することは、水素ガスの気泡の核形成をもたらし得る。粒子サイズが小さな不活性充填材料は、水素ガスの小さくてよく分散された気泡を生じさせて、したがって、液体組成物および水素ガスの混合物内の均一性を維持し、したがって化学量論を維持する。
【０１９９】
一実施態様では、パイプ内の不活性充填材料の体積平均粒子直径は、５０００μｍ未満

、特に１０００μｍ未満、特に５００μｍ未満、特に１００μｍ未満、特に７５μｍ未満、特に５０μｍ未満、より特に３０μｍ未満、より特に２０μｍ未満である。

【０２００】

一実施態様では、パイプ内の不活性充填材料のＤ５０値は、５０００μｍ未満、特に１０００μｍ未満、特に５００μｍ未満、特に１００μｍ未満、より特に７５μｍ未満、特に５０μｍ未満、より特に３０μｍ未満、より特に２０μｍ未満である。

【０２０１】

さらなる実施態様では、パイプ内の不活性充填材料のスパンは、２未満、特に１．７５未満、より特に１．５未満、より特に１．２５未満、より特に１未満、より特に０．９未満、より特に０．８未満、より特に０．７５未満である。

【０２０２】

粒子サイズの均一性は、不活性材料の効果的な充填をもたらす。

【０２０３】

一実施態様では、パイプ内の不活性充填材料の粒子サイズ分布は、単峰形分布に近似する。

【０２０４】

さらなる実施態様では、粒子サイズ分布は、対数正規分布に近似する。

【０２０５】

一実施態様では、粒子サイズ分布に対して異常値である粒子は、除去されている。

【０２０６】

さらなる実施態様では、粒子サイズ分布よりも小さな粒子直径を有する結果として異常値である過剰粒子（以降、「微粉」）は、除去されている。またさらなる実施態様では、微粉は、ふるいによって除去されている。

【０２０７】

さらなる実施態様では、粒子サイズ分布よりも大きな粒子直径を有する結果として異常値である過剰粒子（以降、「特大」）は、除去されている。またさらなる実施態様では、特大は、ふるいによって除去されている。

【０２０８】

一実施態様では、粒子は実質的に球状である。

【０２０９】

一実施態様では、前記またはそれぞれの充填床水素化反応器は、断熱反応器である。

【０２１０】

一実施態様では、前記またはそれぞれの水素化反応器は、液相水素化反応器である。

【０２１１】

この文脈において、「液相水素化反応器」は、水素化されるべき開始化合物が液体組成物内に含まれて、水素化の間、液相内に留まる水素化反応器を意味する。当業者は、液体組成物および水素ガスの混合物が、水素化反応器内に存在することを理解している。

【０２１２】

一実施態様では、前記またはそれぞれの充填床水素化反応器は、周囲へのいかなる熱の損失も阻害するために断熱される。

【０２１３】

一実施態様では、前記またはそれぞれの充填床水素化反応器に熱が加えられて、反応器から周囲への熱の任意の損失を補う。さらなる実施態様では、熱は、熱伝達係数が低い流体（特にガス）から熱伝導を介して充填床水素化反応器に加えられて、反応器から周囲への熱の任意の損失を補う。

【０２１４】

一実施態様では、前記またはそれぞれの充填床水素化反応器は、加熱器を備える。

【０２１５】

さらなる実施態様では、前記またはそれぞれの水素化反応器は、処理が開始された場合に、それぞれ反応器において事前に決定された水素化反応温度が達成されるまで、１つま

たは複数の充填床反応器に熱が加えられ得るように、加熱器を備える。１つまたは複数の充填床水素化反応器を事前に加熱することは、いったん本発明の処理が開始されたときに、安定した状態の条件が達成されるのに必要とされる時間の長さを減少させる利点を有する。

【０２１６】

一実施態様では、装置が不均一系接触水素化に適切である場合、充填床水素化反応器は、触媒粒子の充填床を備える。

【０２１７】

一実施態様では、触媒粒子の体積平均粒子直径は、１００μｍ未満、特に７５μｍ未満、特に５０μｍ未満、より特に３０μｍ未満、より特に２０μｍ未満である。

【０２１８】

一実施態様では、触媒粒子のＤ５０値は、１００μｍ未満、特に７５μｍ未満、特に５０μｍ未満、より特に３０μｍ未満、より特に２０μｍ未満である。

【０２１９】

さらなる実施態様では、触媒粒子のスパンは、２未満、特に１．７５未満、より特に１．５未満、より特に１．２５未満、より特に１未満、より特に０．９未満、より特に０．８未満、より特に０．７５未満である。

【０２２０】

粒子サイズの均一性は、触媒床の効果的な充填を可能にする。

【０２２１】

一実施態様では、触媒粒子の粒子サイズ分布は、単峰形分布に近似する。

【０２２２】

さらなる実施態様では、粒子サイズ分布は、対数正規分布に近似する。

【０２２３】

一実施態様では、粒子サイズ分布に対して異常値である粒子は、除去されている。

【０２２４】

さらなる実施態様では、粒子サイズ分布よりも小さな粒子直径を有する結果として異常値である過剰粒子（以降、「微粉」）は、除去されている。またさらなる実施態様では、微粉は、ふるいによって除去されている。

【０２２５】

さらなる実施態様では、粒子サイズ分布よりも大きな粒子直径を有する結果として異常値である過剰粒子（以降、「特大」）は、除去されている。またさらなる実施態様では、特大は、ふるいによって除去されている。

【０２２６】

一実施態様では、触媒粒子は実質的に球状である。

【０２２７】

別の実施態様では、触媒は担持される。

【０２２８】

さらなる実施態様では、担持材料は、アルミナ、シリカ、チタニア、ゼオライト、珪藻土、または、金属スポンジまたはフォームである。

【０２２９】

またさらなる実施態様では、担持材料はアルミナである。

【０２３０】

好適には、触媒は金属であり、制限されないが：白金族金属、特に白金、パラジウム、ロジウム、またはルテニウム；非白金族金属、特にニッケル（例えばラネーニッケルおよび漆原ニッケル）、鉄、またはコバルト；またはそれらの混合物を含む。

【０２３１】

好適には、触媒は、アルミナ担持白金族金属、特にアルミナ担持白金またはアルミナ担持パラジウムである。さらなる実施態様では、アルミナ担持白金族金属触媒粒子の体積平均粒子直径は、１００μｍ未満、特に５０μｍ未満、より特に３０μｍ未満、より特に２

０μｍ未満、より特に１０μｍ未満である。
【０２３２】
代替の実施態様では、装置が均一系接触水素化に適切である場合、充填床水素化反応器は、不活性粒子の充填床を備える。さらなる実施態様では、装置は、均一系触媒をさらに含む。
【０２３３】
一実施態様では、反応器内の不活性充填材料の体積平均粒子直径は、１００μｍ未満、特に７５μｍ未満、特に５０μｍ未満、より特に３０μｍ未満、より特に２０μｍ未満である。
【０２３４】
一実施態様では、反応器内の不活性充填材料のＤ５０値は、１００μｍ未満、特に７５μｍ未満、特に５０μｍ未満、より特に３０μｍ未満、より特に２０μｍ未満である。
【０２３５】
さらなる実施態様では、反応器内の不活性充填材料のスパンは、２未満、特に１．７５未満、より特に１．５未満、より特に１．２５未満、より特に１未満、より特に０．９未満、より特に０．８未満、より特に０．７５未満である。
【０２３６】
粒子サイズの均一性は、床の効果的な充填を可能にする。
【０２３７】
一実施態様では、反応器内の不活性充填材料の粒子サイズ分布は、単峰形分布に近似する。
【０２３８】
さらなる実施態様では、粒子サイズ分布は、対数正規分布に近似する。
【０２３９】
一実施態様では、粒子サイズ分布に対して異常値である粒子は、除去されている。
【０２４０】
さらなる実施態様では、粒子サイズ分布よりも小さな粒子直径を有する結果として異常値である過剰粒子（以降、「微粉」）は、除去されている。またさらなる実施態様では、微粉は、ふるいによって除去されている。
【０２４１】
さらなる実施態様では、粒子サイズ分布よりも大きな粒子直径を有する結果として異常値である過剰粒子（以降、「特大」）は、除去されている。またさらなる実施態様では、特大は、ふるいによって除去されている。
【０２４２】
一実施態様では、粒子は実質的に球状である。
【０２４３】
当業者は、体積平均粒子直径が１００μｍ未満である粒子を含む充填床システムは、繰り返し使用によって粒子移動を示し得て、したがって、水素化反応器の性能にとって有害である床内の割れ目のような欠陥が発生し得ることを理解している。
【０２４４】
好適には、本発明の装置は、弁を介して前記またはそれぞれの水素化反応器と流体連通しているガス貯蔵器をさらに備えてよい。制御された圧力差を用いて粒子を再分配して床内の割れ目を修復することが可能であることは、この配置の利点である。この実施態様では、水素化反応器は、高い圧力で溶解水素ガスおよび液体溶媒の混合物によってパージされる。ガス貯蔵器は、標準的な温度および圧力で、窒素またはアルゴンのような不活性ガスを含む。ガス貯蔵器へ弁を開くことは、制御されているが即時性の水素化反応器内の圧力低下および床からの水素ガスおよび液体の突然放出をもたらす。この減圧イベントは、床内で力を作りだし、粒子の再分配をもたらす。
【０２４５】
一実施態様では、本発明の装置は、２以上の水素化反応器を備え、それぞれの水素化反

応器は、熱交換器および混合容器の出口ポートの間に配置されて流体連通している。
【０２４６】
本発明の装置のさらなる実施態様では、２以上の水素化反応器は、第一の水素化反応器および第二の水素化反応器を備え、装置は、第一および第二の水素化反応器の間に配置されて流体連通しているさらなる熱交換器を備える。
【０２４７】
当業者は、水素ガスがインサイチュで適切に生産され得ることを理解している。したがって、水素源は、水素発生器を備えてよい。
【０２４８】
好適には、水素ガスは、高い圧力である。したがって、装置は、水素圧縮機をさらに備えてよい。
【０２４９】
一実施態様では、装置は、水素貯蔵器をさらに備える。
【０２５０】
一実施態様では、水素圧縮機は、電気化学水素圧縮機である。電気化学水素圧縮機は、水素がアノードへ供給されて、圧縮された水素がカソードで集められる水素圧縮機である。多段式電気化学水素圧縮機は、プロトン交換膜（ＰＥＭ）によって隔離された膜／電極接合体（ＭＥＡ）を直列で組み込み、より高い圧力に到達する。電流がＭＥＡを通過すると、プロトンおよび電子がアノードにおいて発生する。プロトンは、膜を横切ってカソードへ電気化学的に移動されて、その後に、それらはカソードで再結合して高い圧力で水素を生じる。
【０２５１】
電気化学水素圧縮機の利点は、高圧水素ガスの一定で安定した流れが、高圧水素貯蔵器の必要なくオンデマンドで生産され得ることである。当業者は、高圧水素の貯蔵が重大な技術的および安全問題を抱えていることを理解している。
【０２５２】
好適には、装置は、水素源の下流および混合容器の上流に配置された一方向弁を備える。
【０２５３】
さらなる実施態様では、装置は、水素送達圧力調節器および一方向弁を備え、一方向弁は、弁の上流の圧力が下流の圧力よりも大きい場合に水素が流れるのを可能にして、水素送達圧力調節器は、（ｉ）三方向弁が「閉じた」位置である場合、過剰水素が排気孔を通って発散する、および（ｉｉ）三方向弁が「開いた」位置である場合、一方向弁の上流の水素の圧力が増大して一方向弁を開けさせて混合容器への水素の流れを可能にする、三方向弁および排気孔を備える。
【０２５４】
水素送達圧力調節器は、三方向弁が開いた位置に向けられて、一方向弁を通って混合容器への水素の流れが可能である場合に、突然の水素パルスが混合容器内に導入されないように、上流圧力が作られるのを防ぐように穴が開けられる。上述したように、非常に発熱性の水素化反応を制御するために、水素付加は十分に制御されることが非常に好ましい。
【０２５５】
一実施態様では、装置は、使用中に液体組成物の温度を測定するために、前記またはそれぞれの水素化反応器の入口ポートおよび出口ポートに配置された温度センサーをさらに含む。
【０２５６】
好適には、装置は、温度センサーと連通した制御器をさらに備える。
【０２５７】
好適には、制御器は、質量流量制御器と連通している。
【０２５８】
好適には、装置は、一方向弁、および水素圧力調節器をさらに備える場合、一方向弁、および水素圧力調節器は、制御器と連通している。

【０２５９】
さらなる実施態様では、装置がポンプをさらに備える場合、ポンプは、制御器と連通している。
【０２６０】
好適には、制御器は、温度センサーおよび質量流量制御器と連通しているので、使用中、それぞれの反応器内の水素化の結果として、液体組成物の温度における事前に決定された増加を達成するために水素ガスの送達が制御される。
【０２６１】
用語「実施態様」および「本発明の実施態様」は、本明細書において定義または説明される本発明の任意の実施態様または態様を指すことが理解されるべきであることが認識されるべきである。したがって、特定の実施態様の特性は、本明細書において説明される１つまたは複数の他の特定の特性と組み合わせられ得て、または、本明細書において説明される本発明の任意の態様または実施態様と組み合わせられ得ることが、理解されるべきである。特性のそのような組み合わせは全て、特許請求の範囲において定義される本発明の範囲内であると考えられる。
【０２６２】
ここで、本発明の実施態様を、付随する図面に関して、ほんの一例として説明する。
【０２６３】
誤解を避けるために、当業者は、この明細書において、用語「上流」および「下流」は、処理の流れに関して定義される正常な使用において装置内に見られるコンポーネントの位置を指すことを理解している。
【０２６４】
本発明に係るフロー式水素化装置１を図１に示す。
【０２６５】
フロー式水素化装置１は、水素源２０、水素圧縮モジュール３０、水素送達システム４０、液体送達モジュール５０、混合モジュール６０、水素化モジュール７０、および、背圧調節器８０を備える。水素源２０は、水素圧縮モジュール３０と流体連通していて；水素圧縮モジュール３０は、水素送達モジュール４０と流体連通していて；水素送達モジュール４０および液体送達モジュール５０は、両方とも、混合モジュール６０と流体連通していて；混合モジュール６０は、水素化モジュール７０と流体連通していて；水素化モジュールは、背圧調節器８０と流体連通している。
【０２６６】
水素圧縮モジュール３０は、水素圧縮機３１および水素貯蔵器３２を備える。圧縮機３１への水素の供給圧力は、水素圧力調節器３３によって制御される。貯蔵器３２からの水素の供給圧力は、圧力調節器３４によって制御される。水素の流れは、一方向弁３５によって制御される。
【０２６７】
水素送達システム４０は、質量流量制御器４３、および一方向弁４４を備え、水素貯蔵器３２および混合モジュール６０と流体連通している。一方向弁４４は、弁の上流の圧力が下流の圧力よりも大きい場合に、水素ガスが流れるのを可能にする。上述したように、非常に発熱性の水素化反応を制御して、過剰に還元された不純物を制限するために、水素付加は十分に制御されることが非常に望ましい。
【０２６８】
液体送達モジュール５０は、液体貯蔵器５１、ポンプ５２、およびパルス緩衝装置５３を、一定かつ安定した液体の流れを提供するために備える。
【０２６９】
混合モジュール６０は、混合をもたらすことのできる混合容器６２および加熱器６１を備える。混合容器６２は不活性充填材料を含み、充填材料の平均粒子直径は、１００μｍ未満である。
【０２７０】

水素化モジュール７０は、充填床水素化反応器７１および熱交換器７２を備える。

【０２７１】

水素化反応器７１は、触媒粒子を含む充填床を有し（図示せず）、触媒の体積平均粒子直径は、１００μｍ未満である。例として、触媒は、アルミナ担持白金であってよく、触媒粒子のＤ５０値は７０μｍであり；Ｄ１０は４５μｍであり；Ｄ９０は１１０μｍである。

【０２７２】

水素化モジュール７０は、使用中に液体組成物の温度を測定するための、水素化反応器７１の入口ポートおよび出口ポートに配置された一組の熱電対７３（図示せず）をさらに備える。

【０２７３】

ポンプ５２は、開始化合物を含む液体組成物を液体貯蔵器５１から加熱器６１へ送り込み、そこで、水素送達システムを介して送達された水素ガスによって、事前に決定された混合温度、例えば２００℃に加熱されて、混合容器６２へ移される。液体組成物および水素の混合物は、それから、充填床水素化反応器７１へ移されて水素化をもたらす。水素ガスの送達は、水素化の結果として液体組成物の温度における事前に決定された増加（使用中に熱電対７３によって測定される、例えば１５０℃～１７０℃）を達成するように制御される。水素化液体組成物は、それから、熱交換器７２へ送られて、事前に決定された温度、例えば４０℃まで冷却をもたらす。水素化液体組成物はそれから、集める前に背圧調節器の弁８０を通過する。

【０２７４】

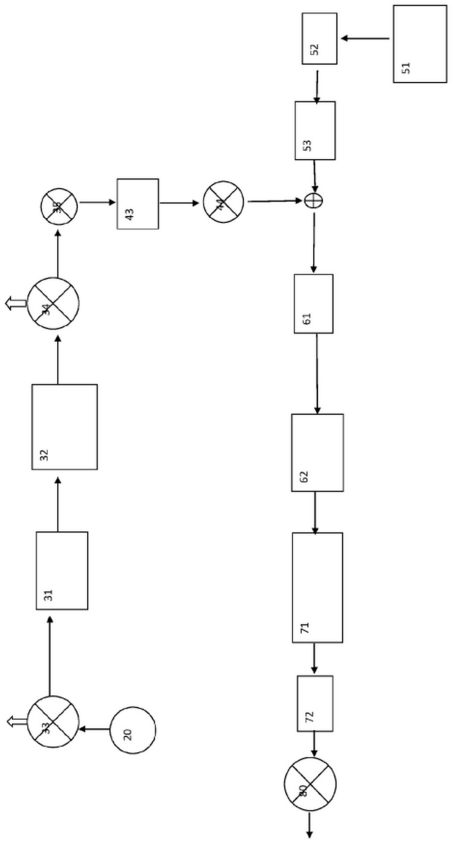
当業者は、さらなる水素化反応器が、上記に説明した実施態様に加えられ得ることを理解する。部分的に水素化された液体組成物をさらなる水素化反応器内で反応させて、それから、さらなる熱交換器において冷却するステップに従う限り、任意の数の水素化反応器が理論的に加えられ得る。

【図面の簡単な説明】

【０２７５】

【図１】図１は、本発明に係る、水素化を行なうためのフロー式水素化装置の概略図である。

【図面】
【図１】



フロントページの続き

英国 シーティー１３ ９エヌジェイ ケント サンドウィッチ ディスカバリー パーク ビー５３０
インテンシケム グループ リミテッド

審査官 松井 一泰

(56)参考文献
特表２００３－５１７０２８（ＪＰ，Ａ）
特表２０００－５０７６１５（ＪＰ，Ａ）
特表２００７－５３６３６４（ＪＰ，Ａ）
特表平０１－５０３４５４（ＪＰ，Ａ）
米国特許出願公開第２０１３／０２８９３０６（ＵＳ，Ａ１）
特開２００５－０９５８７２（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｂ０１Ｊ ８／００－ ８／４６
Ｂ０１Ｊ １０／００－ １２／０２
Ｂ０１Ｊ １４／００－ １９／３２
Ｂ０１Ｊ ２１／００－ ３８／７４