

微反應器合成公斤級2,4,5-三氟溴苯的連續流工藝研究

溴代芳香烴（a，圖1）是一類應用非常廣泛的精細化學品，被廣泛地應用於染料、阻燃劑、醫藥、農藥等方面。2,4,5-三氟溴苯（b，圖1）就是其中一種十分重要的合成抗菌藥物的中間體，代表性的抗菌藥物有環丙沙星（Ciprofloxacin），莫西沙星（Moxifloxacin），加替沙星（Gatifloxacin），培氟沙星（Pefloxacin），以及用於治療2型糖尿病的西他列汀（Sitagliptin）。（圖2）。

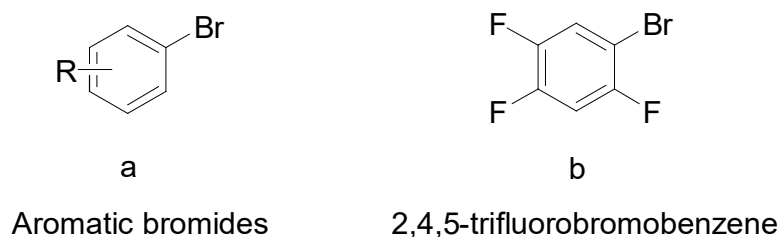


圖1. 溴代芳香烴

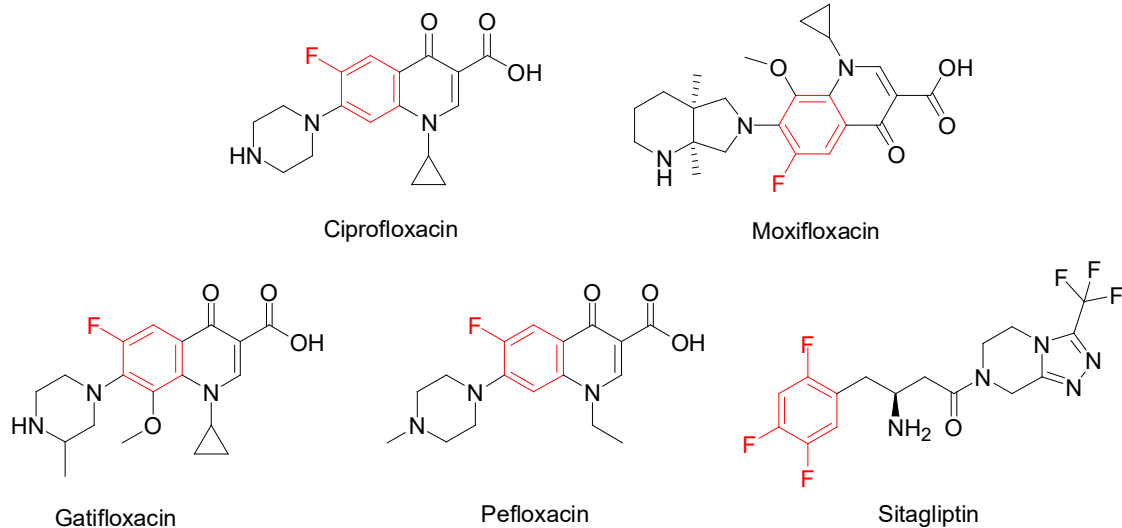


圖2. 幾種常見的抗菌藥物及西他列汀結構

溴代芳香烴通常是由苯胺類化合物經重氮化反應後，再通過經典的Gattermann反應制得（圖3）。

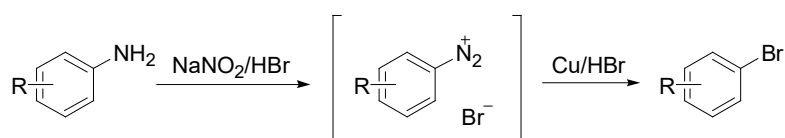


圖3. 傳統 溴代芳香烴的製備路線

但是，該路線存在一個問題：重氮化會劇烈放熱，而生成的中間體重氮鹽具有很高的反應活性，受熱十分不穩定。因此在釜式反應中，通常採取強烈攪拌和其它特殊手段控制反應溫度。即便如此，仍有不少中間體熱分解形成副產物（圖4），並且反應規模越大越不容易控制副反應的發生。

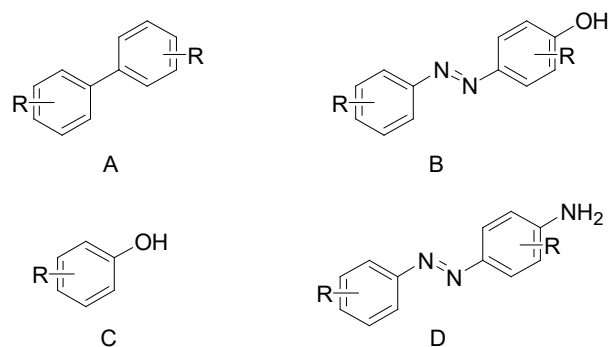


圖4. 副產物可能的結構

作者Qiulin Deng等為解決該問題，在2,4,5-三氟苯胺為原料製備2,4,5-三氟溴苯的過程中，創造性地在重氮化反應階段引入連續流微反應器技術（圖5），並對影響反應的因素：原料配比（表1）、流速（表2）、停留時間（表3）、溫度（表4）、催化劑的量（表5）、以及放大效果（圖6）等方面進行了優化研究。

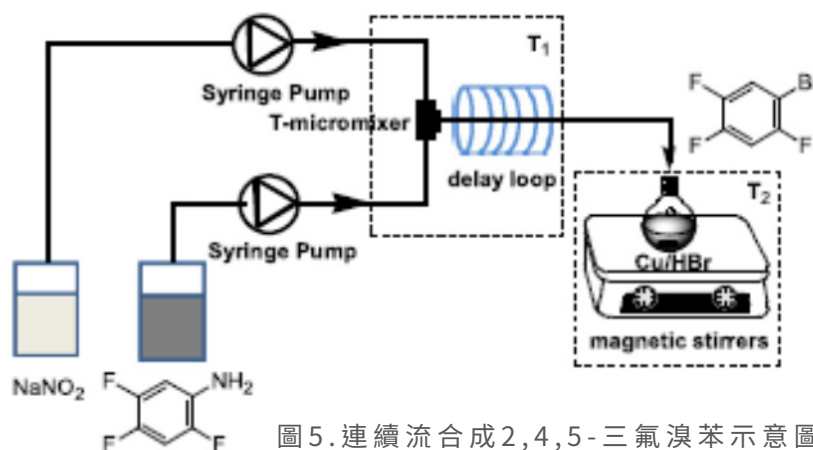


圖5. 連續流合成2,4,5-三氟溴苯示意圖

優化後反應條件：2,4,5-三氟苯胺（1.0M in HBr，6.8mL/min）；NaNO₂（6.0M in H₂O，1.2 mL/min）；微反應器溫度T₁=-10 °C；反應瓶中置有5g 銅粉和25mL HBr水溶液（47% wt），在T₂=70°C下提前攪拌30分鐘備用。反應瓶中接收15分鐘從微反應器中流出的產品後，在T₂=70°C下再攪拌30分鐘，含量大於98%的粗產品2,4,5-三氟溴苯便可由蒸汽蒸餾獲得，收率92-93%。

表1. 不同HBr/2,4,5-三氟苯胺摩爾比對反應收率的影響

Effect of mole ratio of 2,4,5-trifluoroaniline and hydrobromic acid on the yield.^a

Entry	Mole ratio/HBr: 2,4,5-trifluoroaniline	Yield/% ^b
1	6:1	93.3
2	5:1	91.9
3	4:1	93.1
4	3:1	- ^c

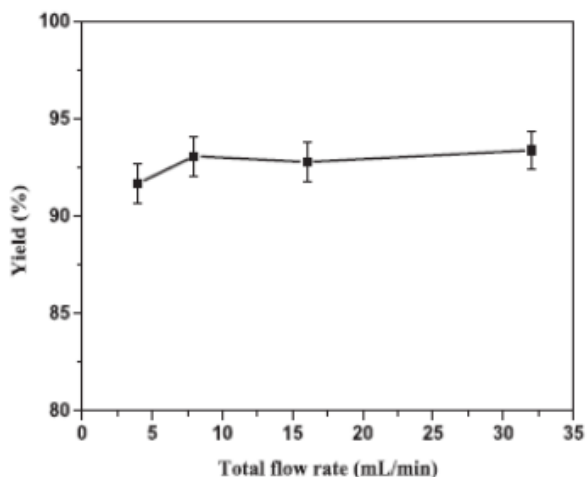
^a Conditions: residence time: 30 s, flow rate of 2,4,5-trifluoroaniline: 6.8 mL/min, flow rate of NaNO₂: 1.2 mL/min, T₁: 0 °C, T₂: 70 °C, Cu/HBr: 5.0 g/25 mL, the purity of the crude 2,4,5-trifluorobromobenzene is more than 98%.

^b Isolate yield, error range ±1%.

^c Clogging in microchannel.

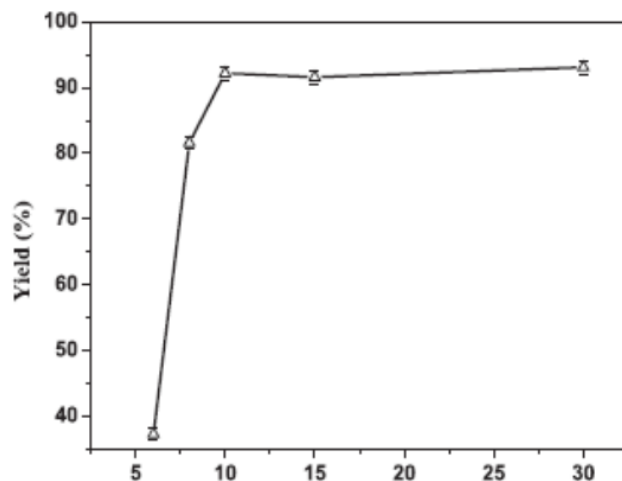
（反應條件：停留時間：30秒，2,4,5-三氟苯胺流速：6.8mL/min，NaNO₂：1.2mL/min，T₁=0°C，T₂=70°C，Cu/HBr=5.0g/25mL）

表2. 流速對反應收率的影響



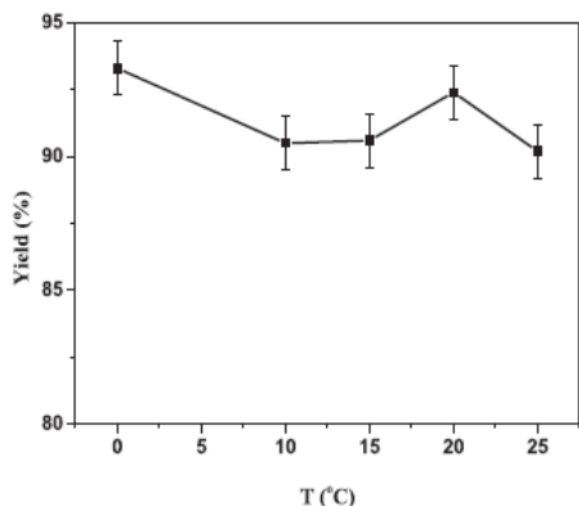
(反應條件：停留時間：30秒，2,4,5-三氟苯胺流速：6.8mL/min, NaNO₂: 1.2mL/min, T₁=0°C, T₂=70°C, Cu/HBr=5.0g/25mL)

表3. 不同停留時間對反應收率的影響



(反應條件：總流速：8.0mL/min, 摩爾比 (HBr/2,4,5-三氟苯胺) = 4:1, T₁=0°C, T₂=70°C, Cu/HBr=5.0g/25mL)

表4. 不同反應溫度對反應收率的影響



(反應條件：總流速：8.0mL/min, 摩爾比 (HBr/2,4,5-三氟苯胺) = 4:1, T₂=70°C, Cu/HBr=5.0g/25mL)

表5. 不同2,4,5-三氟苯胺/Cu摩爾比對反應收率的影響

Entry	Mole ratio/2,4,5-trifluoroaniline: Cu	Unreact Cu/mol% (mol) ^b	Yield/% ^c
1	1:2.14	82.3(0.38)	93.3
2	1:1.34	81.8(0.24)	92.7
3	1:0.67	75.9(0.16)	86.3
4	1:0.27	51.7(0.13)	86.2
5	1:0.22	53.9(0.10)	83.0
6	1:0.11	41.7(0.06)	72.2

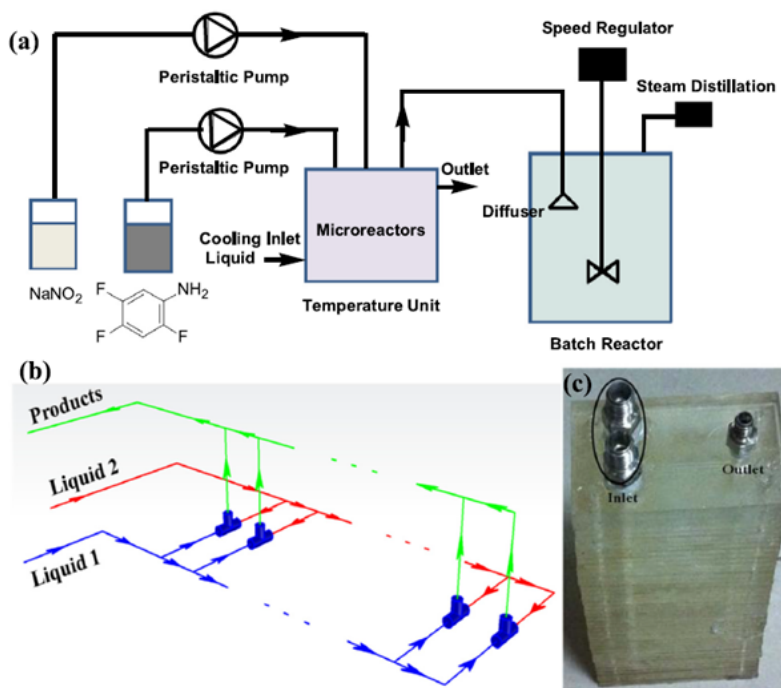
^a Conditions: total flow rate: 8.0 mL/min, mole ratio_{HBr:2,4,5-trifluoroaniline}: 4:1, residence time: 30 s, T₁: 0 °C, T₂: 70 °C.

^b 1 mol of 2,4,5-trifluoroaniline consumes practically Cu in parentheses.

^c Isolate yield, error range ±1%.

(反應條件：總流速：8.0mL/min, 摩爾比 (HBr/2,4,5-三氟苯胺) = 4:1, T₁=0°C, T₂=70°C)

圖6. 製備公斤級2,4,5-三氟苯胺流程图及實物圖



隨後，作者並聯數個相同微反應器（直徑2.0 mm的 PTFE 管道）進行放大，並根據之前優化的結果，確定放大後的反應條件：2,4,5-三氟苯胺（1.0M in HBr，254 mL/min）；NaNO₂（6.0M in H₂O，46 mL/min）；微反應器溫度T₁=-10 °C，停留時間30秒；反應釜中置有0.5kg 銅粉和3.65kg HBr水溶液（47%wt），在T₂=70 °C下提前攪拌30 分鐘備用。反應釜中接收40 分鐘從微反應器中流出的產品後，在T₂=70 °C下再攪拌30分鐘，粗產品2,4,5-三氟溴苯再由蒸汽蒸餾獲得，平均收率90%（1.93kg，含量96%），產品顏色深於放大前，收率和含量略微降低，基本實現公斤級放大。

作者認為使用微通道反應器，大大縮短了反應時間，提高了反應收率，更重要的是利用微通道反應器和間歇釜相結合的方法，可以實現含有液-液反應和液-固反應兩步串聯反應的公斤級樣品的快速合成。

參考文獻：Chem. Eng. J, 313(2017),1577-1582

Advanced-Flow® Reactors : Disrupting the Industry, Changing Lives

康寧反應器在具有天然的安全優勢，質傳與熱傳效率相較傳統反應器有百倍到千倍的提升，在許多製程上也有很好的應用案例，歡迎感興趣的客戶電話或郵件諮詢。



- 質傳效率 ↑ 100X
 熱傳效率 ↑ 1000X
 達到反應極限而非設備限制
- 減少反應器佔地 1/1000
 實現未來工廠的可能
- 減少50%時間於工業化放大製程的開發
- 在中國與其他區域已經有整合完成年產萬噸之工廠連續生產中(>500天)
- 各國制定的安全規範引領產業朝向使用更安全有效率的生產技術



進階生物科技股份有限公司
Level Biotechnology Inc. www.level.com.tw

台北總公司 (02) 2695-9935
免付費專線 0800-251-302