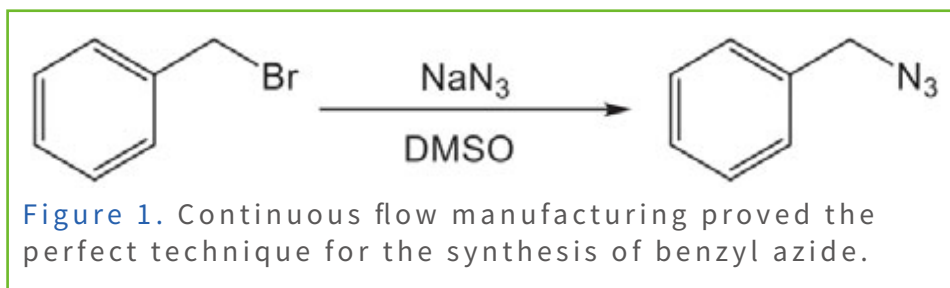


一種高效連續化合成純化疊氮化合物的方法

Chimica Oggi - Chemistry Today - vol. 32(6) November/December 2014

最近發表在chemistry today上新聞：

SAFC 小組近期利用連續化技術，成功開發連續生產，純化苄基疊氮新方法。

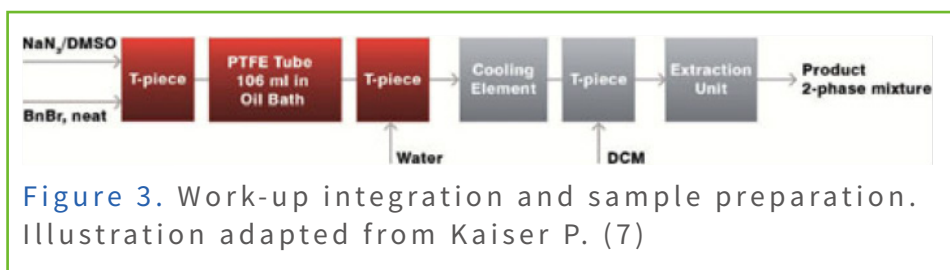


眾所周知的，疊氮化合物的製備與純化在化學反應中是很危險的。特別是大批量的萃取分離苄基疊氮是一個非常危險的工藝操作。然而通過連續化技術，將反應以及後處理過程在微反器中操作，由於反應器內部持液體積很小，產物的生成與分離幾乎是同時進行的，所以從本質上來說這是一個安全可靠的過程。在連續生產的最後一步分離操作中，產物苄基疊氮溶于DCM成為穩定的溶液，過量的原料試劑副產物等留在水相中被去除。

同間歇工反應相同，該連續化工藝的條件參數需要經過很多試驗的摸索：

首先通過實驗確定了NaN₃在DMSO中在室溫下的最大溶解度（0.55M），以及稀釋萃取的water, DCM與反應溶液的體積比(reaction mixture/water/DCM 1:1:1) 其次經過一系列的正交條件優化，反應的最佳溫度為75度，反應停留時間為4min，此時絕大部分溴苄被轉化；

實驗室級別的連續化工藝：原料總流速26ml/min, sodium azide 溶於DMSO與溴苄在T型混合器中混合，進入106mL PTFE盤管中加熱到75度；在另一端，水被引入第二個T型混合器稀釋反應液後進入冷卻器，與DCM在第三個T型混合器中混合後進入連續萃取段。最後產物隨DCM溶液層被分離出。這一連續化反應收率97%，產物轉化率接近100%。



在保持反應停留時間不變的情況下，該實驗室級別通量連續化過程可被平穩放大至總流速79ml/min，總通量達到3.3L/h。（此時使用300ml帶夾套的盤管用以延長停留時間）。且這一連續合成工藝並不局限於苜基溴的合成，通過改變流速與反應溫度，更多的azide合成微塊在此工藝上已實現了連續化製備。

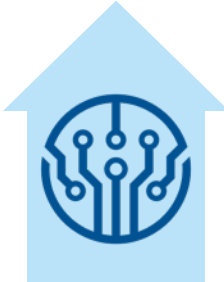
Experiments (75°C, 4 min RT)	Flow Familiarisation Run	+ Integration Flow Extraction	+ Scale up + On line Phase Separation
Reactor volume	106 ml	106 ml	300 ml
Flow rate	26 ml	26 ml	79 ml
Ratio product/starter	>100:1	>100:1	>100:1
Yield	97%	91%	92 %
Productivity	1.1 l/h	1.1 l/h	3.3 l/h

Table 1. Consistent quality during development and scale-up of the continuous flow process.

摘要：儘管60年代連續流化學就開始被使用了，但近十年來連續流化學越來越受到精細化工和醫藥企業的青睞。合成化學家和過程工程師把微通道連續流技術作為有效的工具來進行複雜反應過程的控制和優化，使一些較難合成和放大的化學品的生產成為可能。


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。



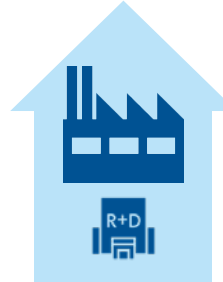
製程強化

- ✓ 質傳效率 ↑ 100X
- ✓ 熱傳效率 ↑ 1000X
- ✓ 達到反應極限而非設備限制



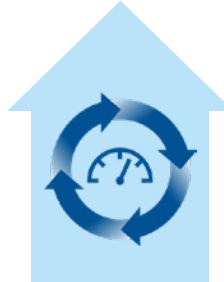
減少佔地

- ✓ 減少反應器佔地 1/1000
- ✓ 實現未來工廠的可能



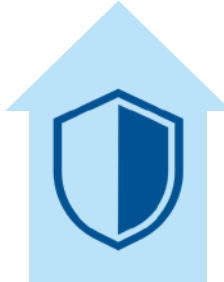
無縫放大

- ✓ 減少50%時間於工業化放大製程的開發



連續生產

- ✓ 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)



本質安全

- ✓ 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

