

# 重氮化反應之應用案例

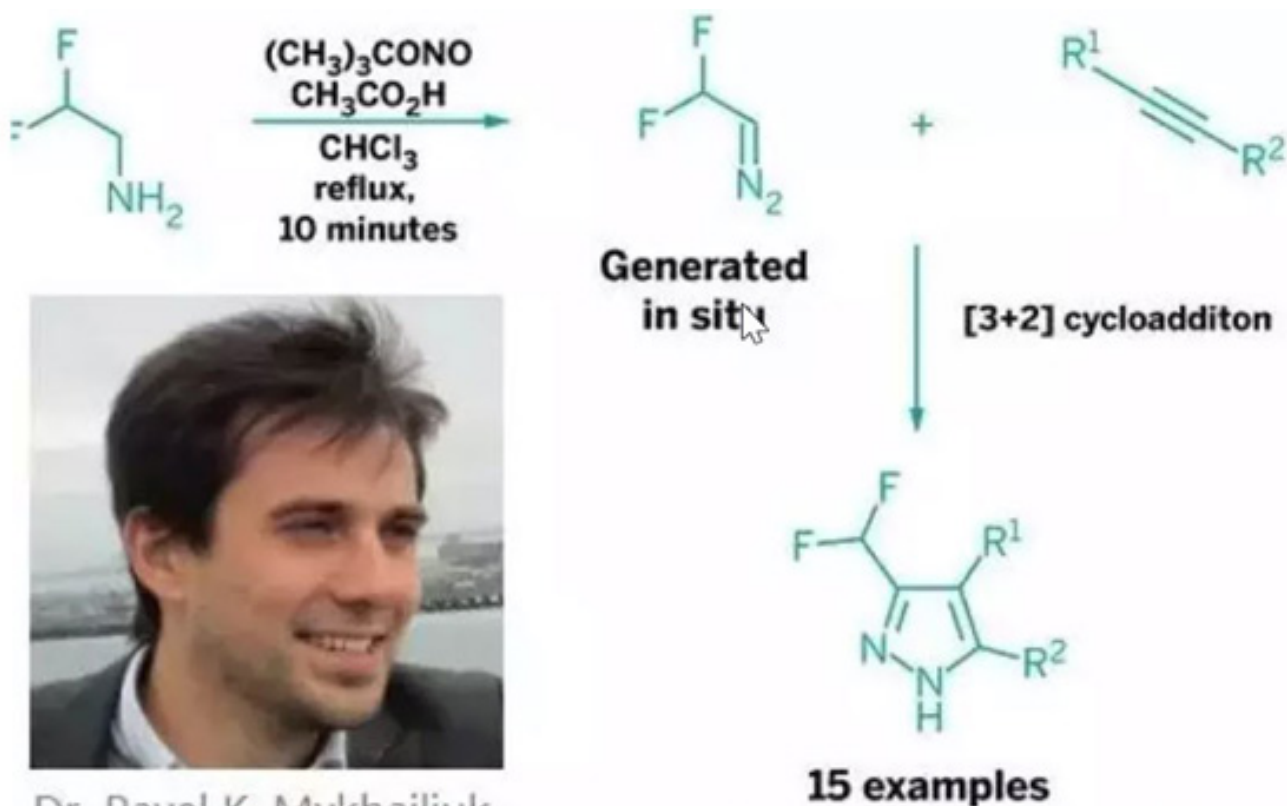
## Application of diazotization reaction

康寧最近發布的“危化反應在連續流技術中的應用”的系列文章引起了不少讀者強烈的反響，希望能看到更多的應用案例。今天，小編就給大家再介紹三則重氮化反應在農藥和染料中的應用案例。

### 案例1 二氟甲基重氮甲烷的製備和應用

最近，烏克蘭基輔國立塔拉斯-舍甫琴科大學及化學品供應商Enamine的Pavel K. Mykhailiuk成功製備了一種二氟甲基化新試劑——二氟甲基重氮甲烷（ $\text{CF}_2\text{HCH}=\text{N}_2$ ），並發表在《Angew. Chem. Int. Ed.》上。

該試劑一經合成，就引起了研究者的廣泛關注，包括農業化學品公司，他們很樂意將這種試劑用於農藥化學品的合成中。



Dr. Pavel K. Mykhailiuk

*Angew. Chem. Int. Ed.*, DOI: 10.1002/anie.201501529

二氟甲基重氮甲烷和三氟甲基重氮甲烷一樣，是一種具有潛在毒性的爆炸性氣體，研究人員還沒有想到辦法來安全地使用它。40多年來，化學家們一直試圖製備並能安全地使用這種化合物，但卻一直沒有成功，直到Mykhailiuk這一研究成果的問世。

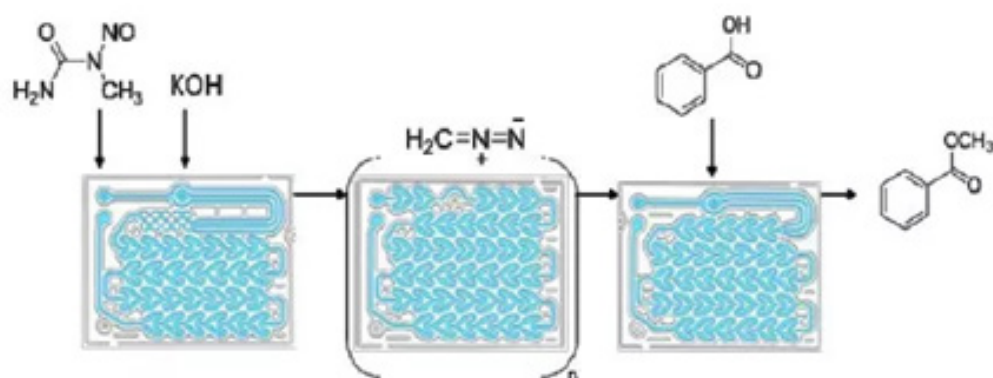
Mykhailiuk發現，在氯仿溶劑中加入二氟乙胺和亞硝酸叔丁酯以及催化量的乙酸，回流十分鐘就能得到一種新試劑。這種一鍋法不需要使用催化劑，也不需要分離危險試劑，大大降低了其風險性。由於重氮甲烷類化合物易燃易爆，所以還是有一定的風險。

然而，這類化合物假如使用微反應器來進行現場製備，由於其不需要分離，不僅可以現制現用，而且反應的持液量低，其風險可以得到數量級的降低。

總部設在瑞士的Syngenta Crop Protection（先正達）的殺蟲劑研發負責人Guillaume Berthon說，“這種全新的氟化重氮烷在合成化學中非常有用，雖然我們經常在新藥研發以及結構優化中引入含有三氟甲基的雜環，卻很少研究相應的二氟甲基雜環，這一新的發現可能會帶來令人驚訝的新活性和新性質。比如它可以用於製備Syngenta在2011年推出殺菌劑isopyrazam（吡啶萘菌胺），該化合物用於可以控制小麥、香蕉和其它農作物病害。



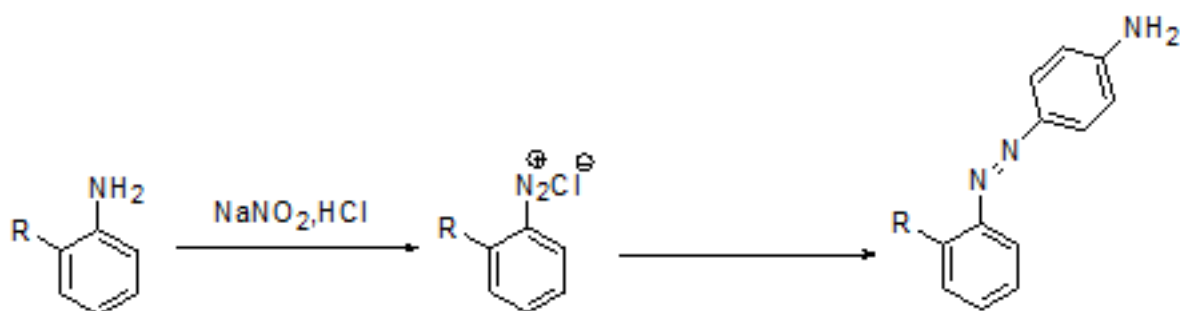
Mykhailiuk以吡唑類化合物為合成目標，因為它們是Syngenta（先正達）、Bayer（拜耳）以及BASF（巴斯夫）商業農藥的結構核心。Mykhailiuk相信這種新試劑也能有助於合成二氟甲基取代的環丙烷類、酮類、硼酸類化合物，以及其它有機合成中常見的中間體。



康寧法國反應器團隊在反應器上做過類似的化合物，現制現用，得到了很好的結果，對有些底物，其選擇性達到了97%。因此要製備二氟甲基重氮甲烷和三氟甲基重氮甲烷，在康寧反應器上也有非常高的可行性。

## 案例2 微反應器在染料合成中的應用

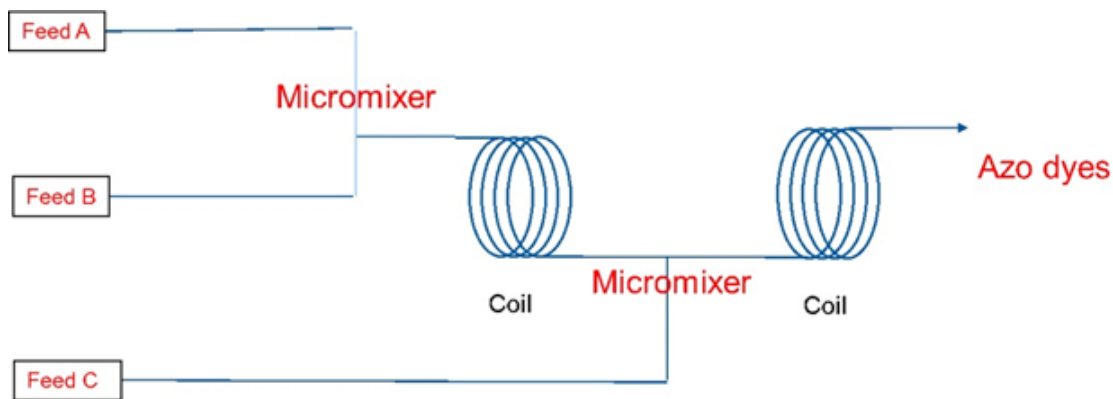
偶氮化合物是一類很重要的染料，大約佔染料總數量的70%。然而，由於這個反應是強放熱反應，在釜式反應中需要的時間很長，導致偶氮化合物分解，降低了收率。另外，由於批與批之間操作的時間和滴加速度不一致，會導致產品質量不一致，從而產生色差。



重氮偶合反應

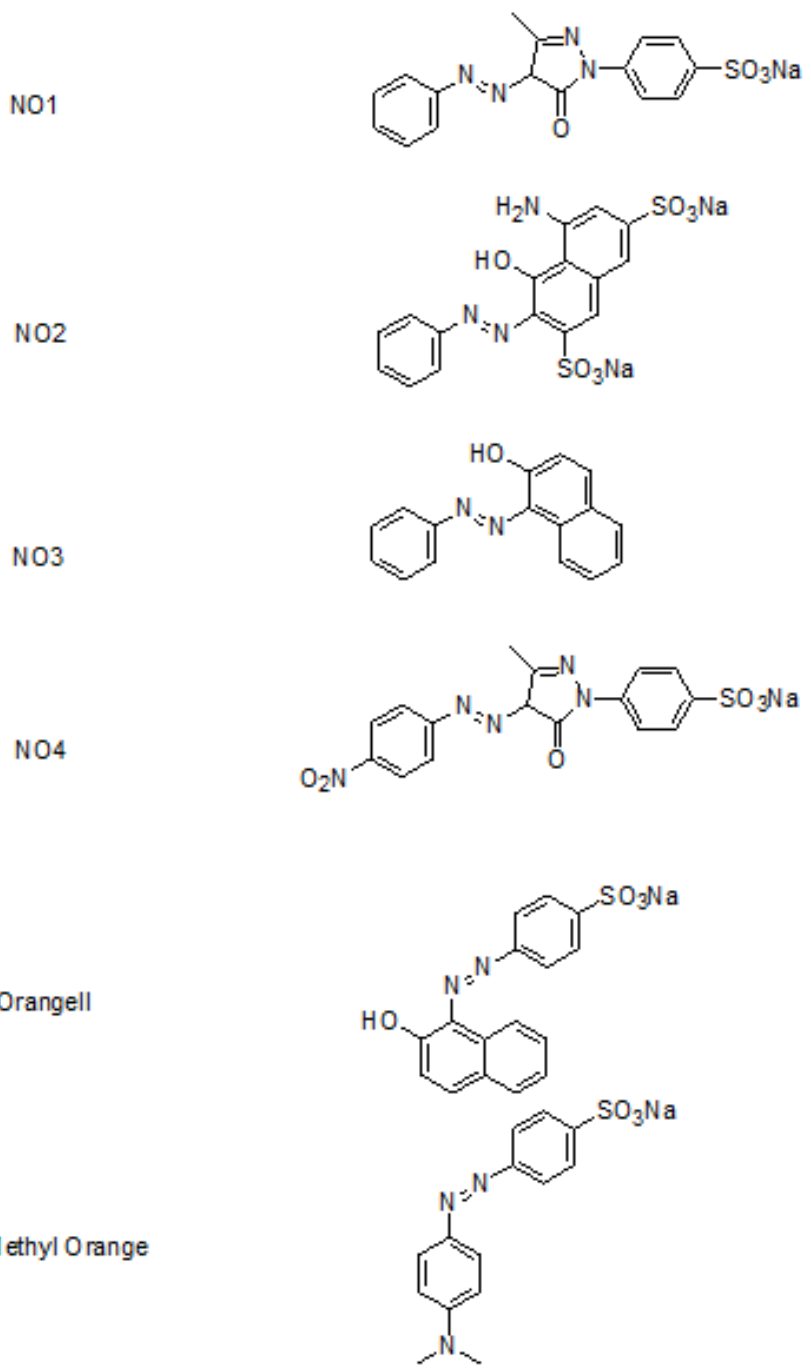
利用微通道反應器可以充分解決這些問題，比如強換熱，精確控制反應時間，充分保障產品質量。文獻報導了這類反應在微通道中的應用，取得了很好的效果。

### 裝置示意圖



### 研究的底物

該文獻研究了6個底物，有不同的反應類型，比如含-OH的，含N烷基的等。



## 結果

從文獻的結果來看，雖然底物不一樣，合成方法也有不少差別，然而總體的收率都比較高。這說明了使用微通道反應器合成偶氮化合物有很強的普適性。

AZO Dye	Yield(%)
No1	98.73
No2	98.86
No3	90.24
No4	96.71
Orangell	94.24
Methyl Orange	95.01

## 優化數據

- 停留時間的影響：從結果來看，停留時間極短，有的底物只要1秒反應時間。如此快的反應也只有微通道反應器能很好地進行控制。
- 溫度的影響：反應釜進行該類反應，一般要在0-5度，而微通道具有很廣的範圍，即使到20度，收率也比較高。這在生產中可以大大節省能耗。
- pH值的影響：從結果來看，PH對收率的影響很大，這是由於該反應的本質特點決定的。

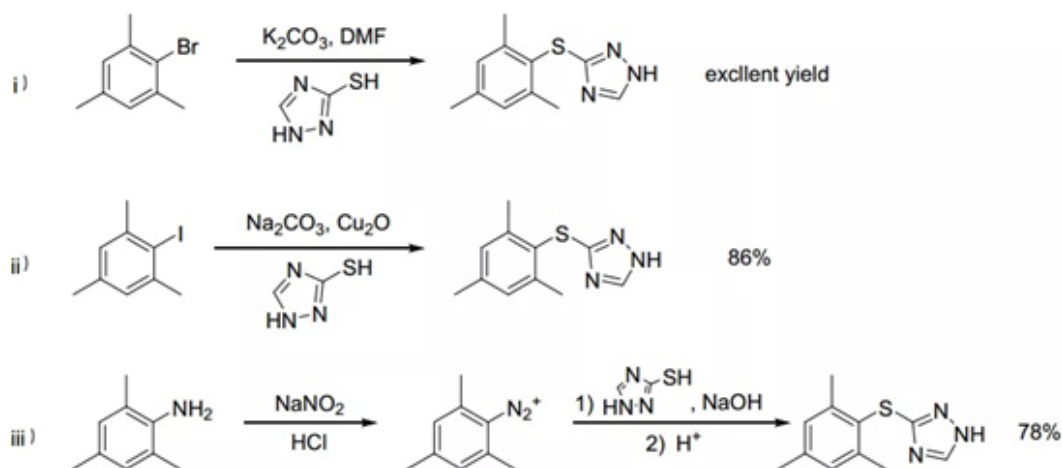
參考文獻：Chemical Engineering and Processing (DIO:10.1016 / j.cep. 2018 .03.014)

## 案例3 重氮化及重氮耦合連續流合成啞草胺關鍵中間體

啞草胺是由日本中外製藥研製出的除草劑，因其能抑制脂肪酸延長酶的活性，阻斷長鏈脂肪酸的合成，可防除稻田大多數一年生與多年生闊葉雜草，如稗草、鴨舌草等，對稗草有特效，是一種較為廣泛使用且毒性較低的有效農藥。

## 傳統工藝介紹

3-(mesitylthio)-1H-1,2,4-triazole是合成啞草胺的關鍵中間體。現有的文獻中，合成該關鍵中間體合成主要有以下三種方案。



啞草胺關鍵中間體的傳統合成方法



第一種方案總的來說，具有很好的轉化率，但是由於反應為固液兩相反應，攪拌不充分，反應時間比較長，碳酸鉀的用量較大。

第二種方案收率不錯，但使用重金屬催化，後續的廢水處理和產品的檢測帶來很多麻煩，環境不友好。

第三種方案和前兩種相比，無論在收率還是在操作上都沒有優勢，尤其是反應中產生的重氮鹽穩定性差，容易分解，稍有不慎就有可能發生爆炸，引發事故。

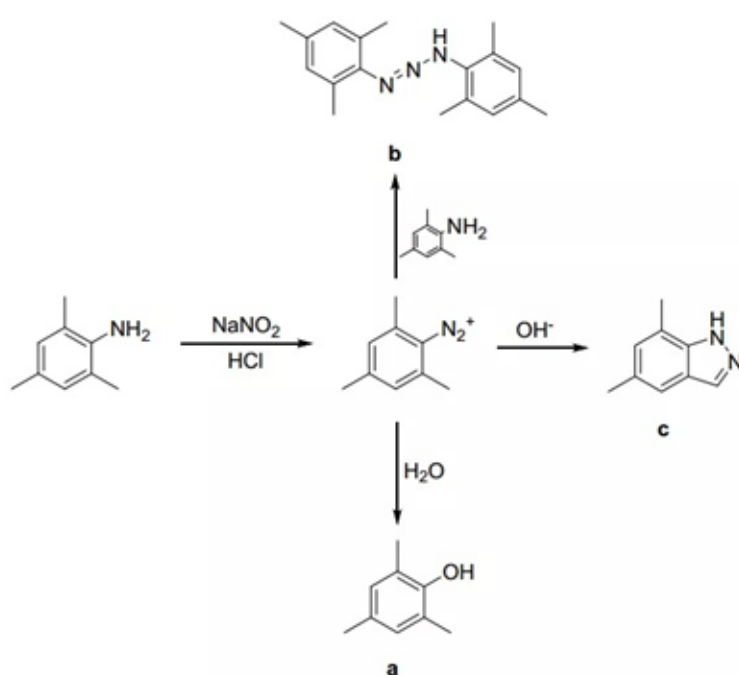
在如今環保和安全形勢嚴峻的情況下，對其工藝的改進，降低安全風險的同時又能很好地得到產品是具有重大意義的。

### 連續流工藝簡述

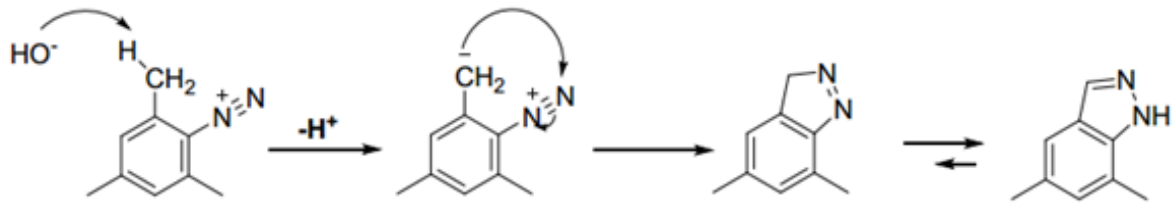
近年來，連續流微通道反應備受學術界及工業界的關注。和傳統間歇釜工藝相比較，連續流技術具有許多優勢。

近日，浙江工業大學的研究人員在OPRD上發表了一篇文章（DOI: 10.1021 / acs. oprd. 8b00362）介紹了啞草胺關鍵中間體的連續流合成。

考慮到合成3-(mesitylthio)-1H-1,2,4-triazole是由兩步反應串聯而成的，同時兼顧連續流工藝的特點，所以研究人員嘗試對傳統第三種方案進行優化，首先需要對第一步-製備重氮鹽做出系統地研究然後再研究脫重氮基反應。



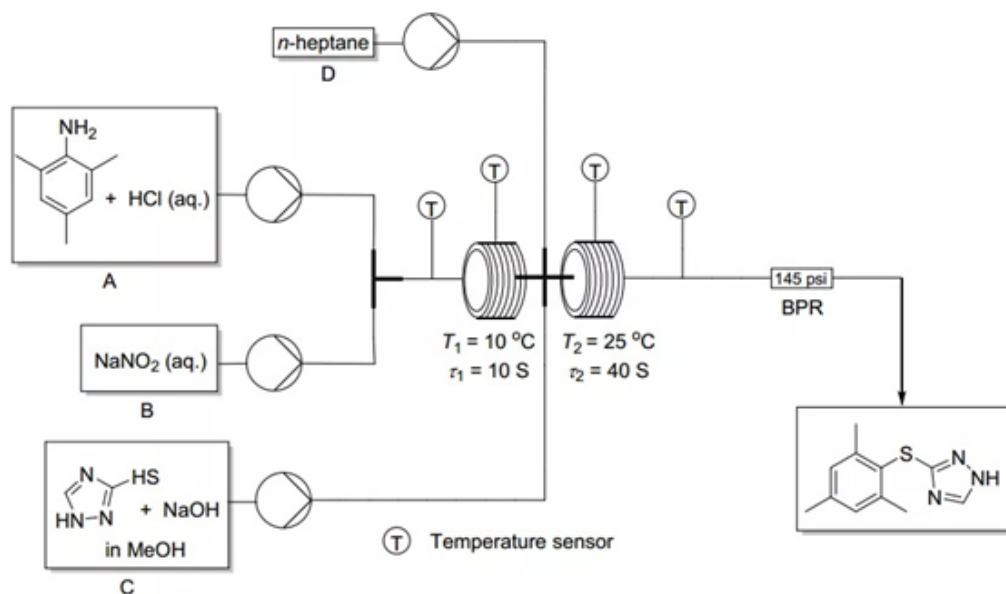
反應過程副產物產生原因分析



產物的可能合成原理

1. 微通道連續流反應器可以精準控溫物料參數，溫度不會有很大的波動。
2. 同時產生的重氮鹽隨反應液流出，沒有返混過程，所以連續流工藝有機會避免副反應的產生。
3. 對於NaOH的用量，可以精準進料，在工藝優化過程中可以優化出最為理想的鹼濃度。

在這樣的設想下，研究團隊展開了連續流工藝的優化。他們設計了工藝流程，對每一步的參數都做了細細研究，最終得到了令人滿意的結果。



連續流工藝流程示意圖

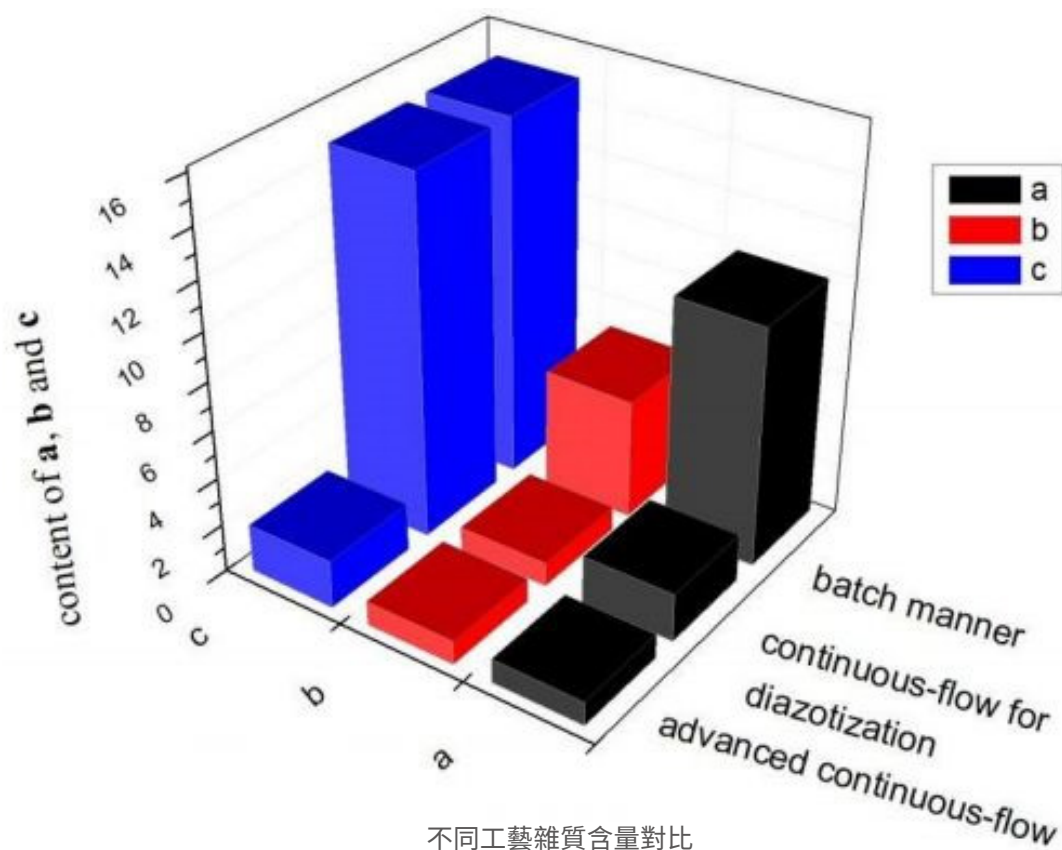
研究結果顯示，在兩步連續的情況下，總反應停留時間為50秒，反應溫度分別為10°C和25°C，反應收率可達85%，產物純度98%。連續流工藝和釜式工藝相比，不僅縮短了反應時間、提高了反應收率、產品的純度、很好地避免了副反應的產生（表1），更重要的是大大提高了工藝的安全性。

reaction attribute	batch	advanced continuous-flow
reaction yield/% <sup>a</sup>	60	85
reaction time	3 h	50 s
temperature/°C	diazotization	0
	dediazonation	10
purity of crude product/%	91	98

<sup>a</sup> Reaction yield was determinate by external standard method.

表1. 連續流和釜式工藝結果對比

從雜質的產生來看，連續流工藝具有明顯的優勢，如下圖所示。



### 實驗總結

- 該重氮化及重氮偶合反應可以在連續流微反應器中順利實現；
- 反應過程連續化，易於操作和放大，且過程安全性大大提升；
- 和傳統釜式反應比，反應時間短、收率高、雜質含量低，是一種較為綠色化的合成工藝。





康寧反應器設計新穎，產品覆蓋面廣，研發和工業化成功案例多。最為重要的是康寧人的專業性和責任感。成功來自精湛的技術和精誠的合作，康寧願為您的連續製造架設成功之橋。

## 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

