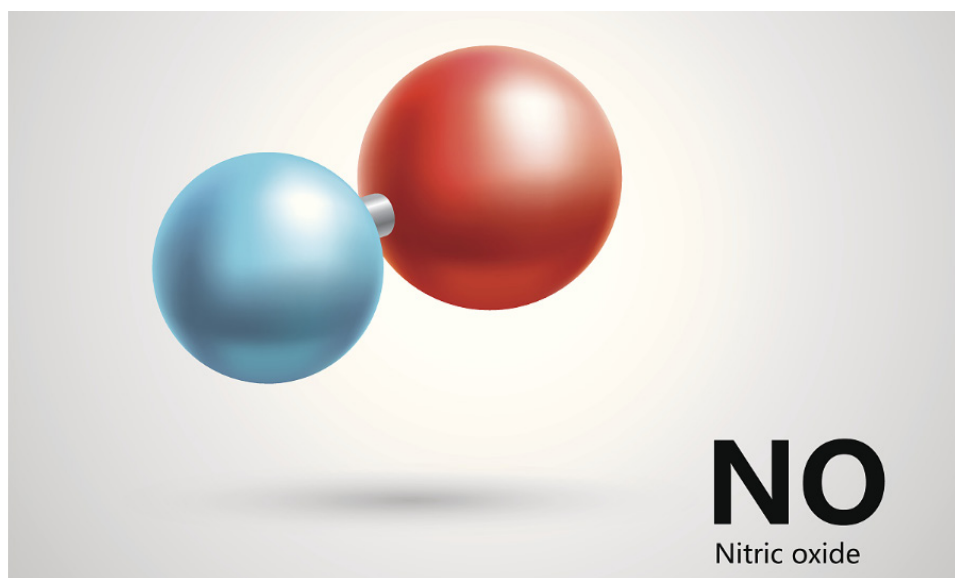




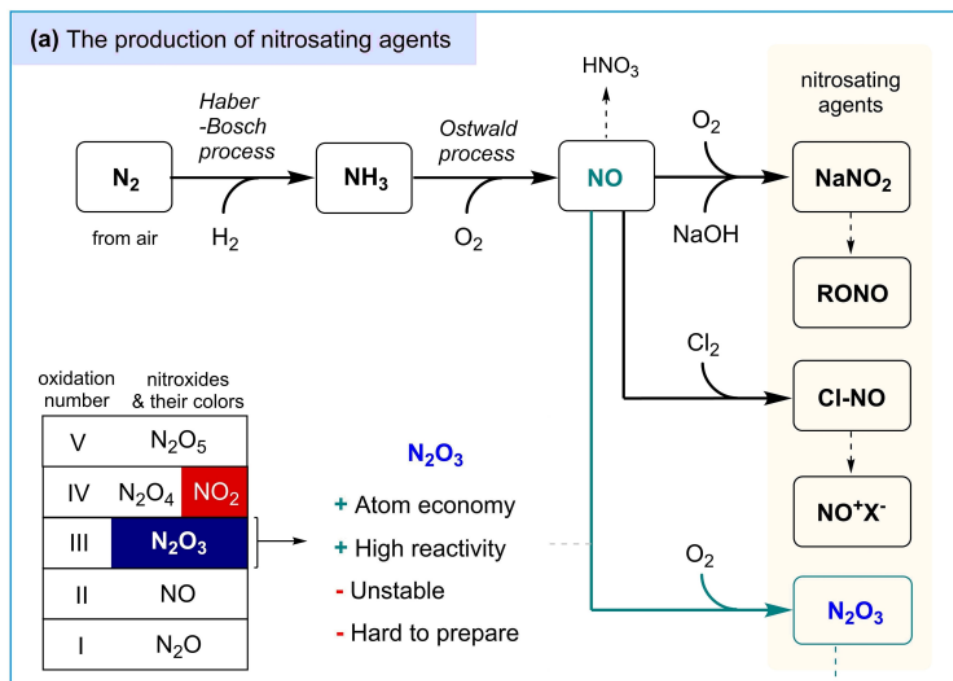
[康寧歐洲認證實驗室] 由氮氣變一氧化氮、三氧化二氮 亞硝化試劑的連續合成及綜合利用

研究背景

一氧化氮 (NO) 通常來自汽車廢氣，是Ostwald過程的產物，也是硝酸工業生產的重要中間體。透過NO還可以得到 NaNO_2 、 Cl-NO 及 N_2O_3 等重要的亞硝化試劑。



亞硝化是一種將NO部分引入有機物質的多功能方法支架。雖然NO對有機物沒有反應性，但NO的下游產品已被用作有機合成中的亞硝化劑，有著非常廣泛的應用。



康寧歐洲認證實驗室，列日大學綜合技術與有機合成中心 (CITOS) Jean-Christophe M. Monbaliu教授對NO合成 N_2O_3 以及 N_2O_3 的下游應用進行了連續流研究，解決了 N_2O_3 在反應中的高活性和不穩定性所帶來的安全問題。這種線上製備、線上監測的新方法為 N_2O_3 的綜合利用帶來極大的應用價值。

圖1. NO的來源及亞硝化試劑

研究過程

01 N₂O₃ 在線製備

如下圖所示，氣體和非質子溶劑在X型混合器(M1)中接觸，0°C溫度下在反應器I中反應。當NO和O₂的流速達到4:1時，反應器I中出現無氣泡的N₂O₃藍色溶液。生成的N₂O₃藍色溶液與含反應底物的溶液在第二個X型混合器(M2)中接觸，並在一定溫度下在反應器II中完成亞硝化反應。

透過MFC和進料泵實現物料的精準輸送，使得該裝置在運作狀態下能獲得濃度可控的N₂O₃溶液。且該設備能在40分鐘內穩定運行，產生均勻的N₂O₃溶液且濃度穩定(波動 < 0.5%)。

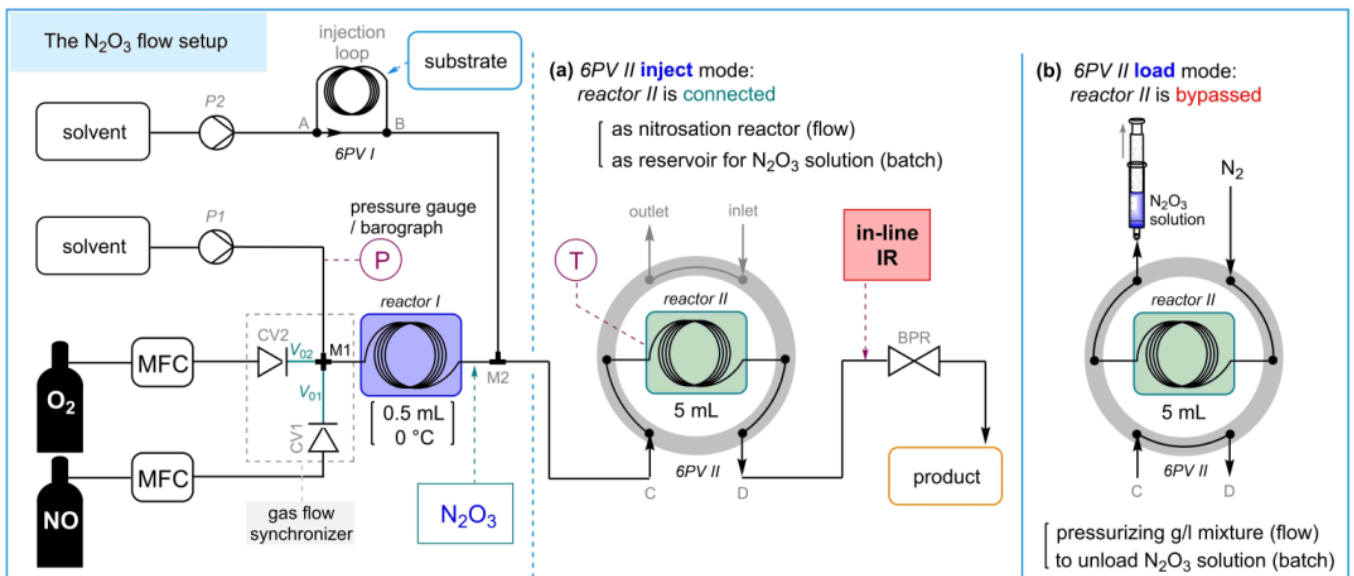


圖2. N₂O₃生成與反應的連續流動裝置

值得一提的是，在反應器II的設計中，作者使用了六通閥設計。此設計既能滿足連續亞硝化反應，也能進行N₂O₃溶液的收集，再配以製程檢測技術 (PAT)，可以獲得批量穩定的N₂O₃溶液。

02 亞硝化反應的實際應用

苯並三唑和西德酮（Benzotriazole和Sydnone）類的化合物是重要的API中間體（圖3），其骨架雜環通常以亞硝化反應進行建構。

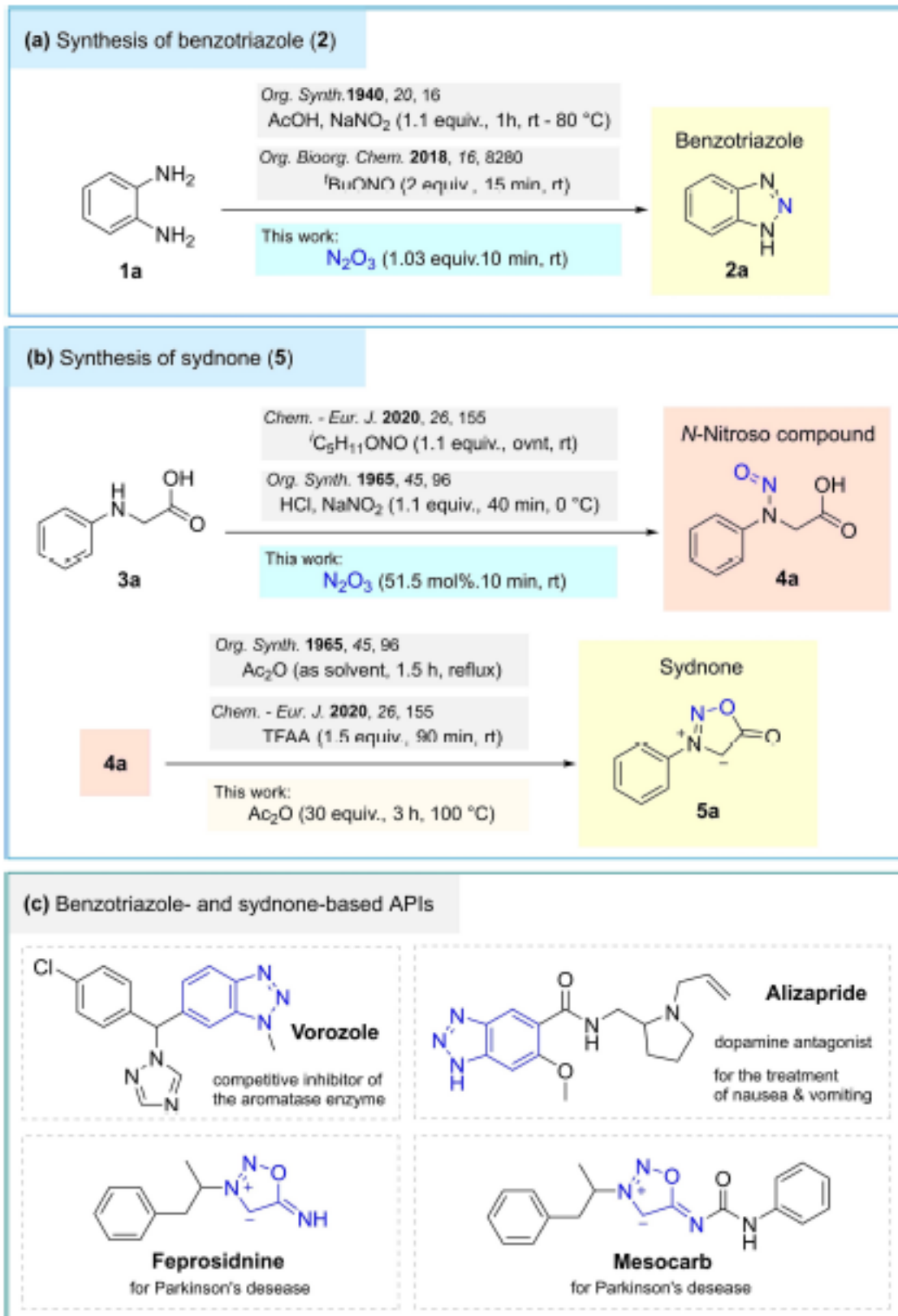


圖3. 苯並三唑類和西德酮類：合成和相關API中間體

作者基於上面的連續流裝置的設計，透過篩選反應溫度、反應溶劑、反應壓力以及 N_2O_3 使用當量，系統性地合成了這兩類化合物（圖4），並且均獲得較高收率。其中 Benzotriazole 最高收率96%，Sydnone 最高收率99%。

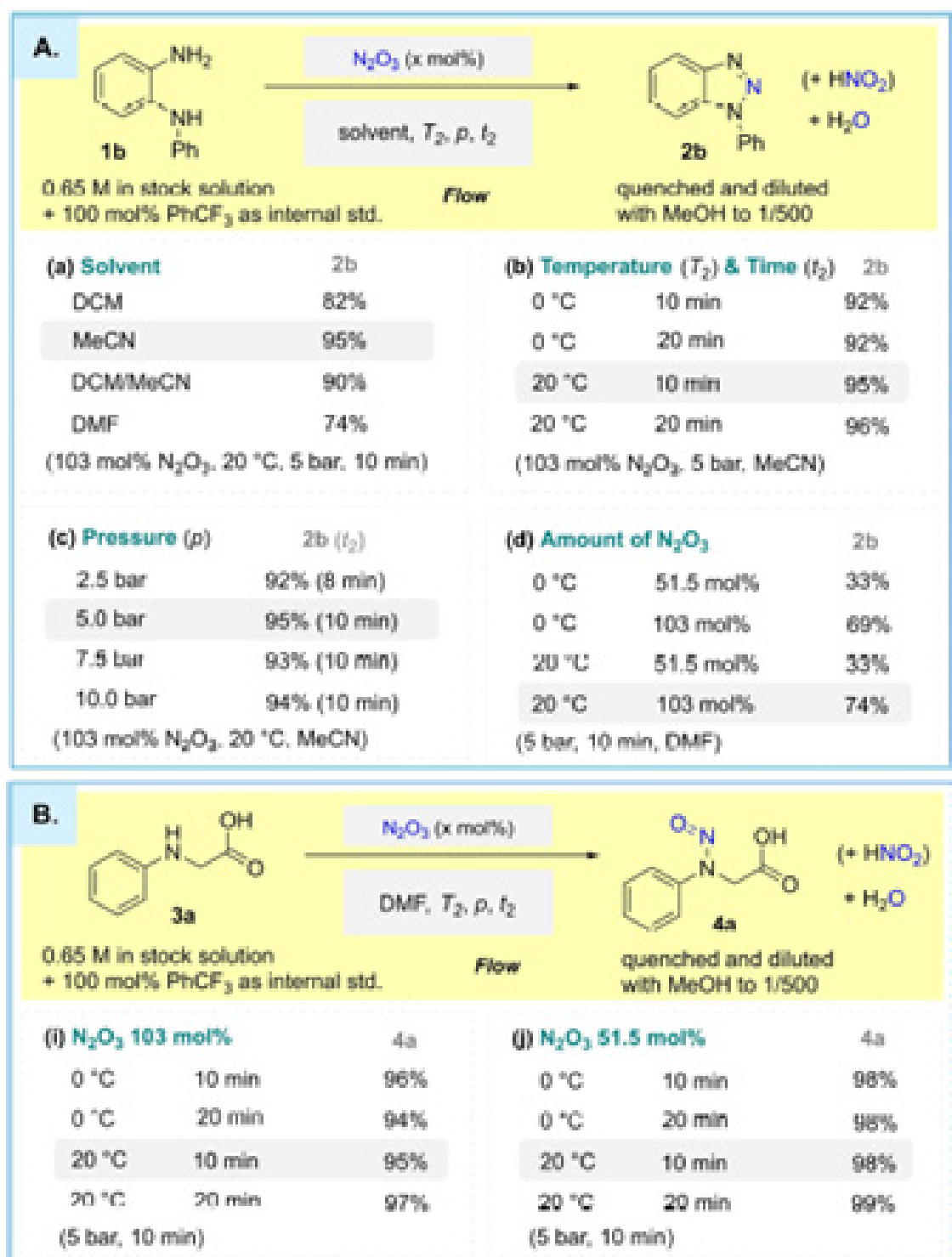


圖4. 反應條件優化

03 底物拓展實驗

進一步在基礎骨架化合物的基礎上，作者拓展了反應底物。

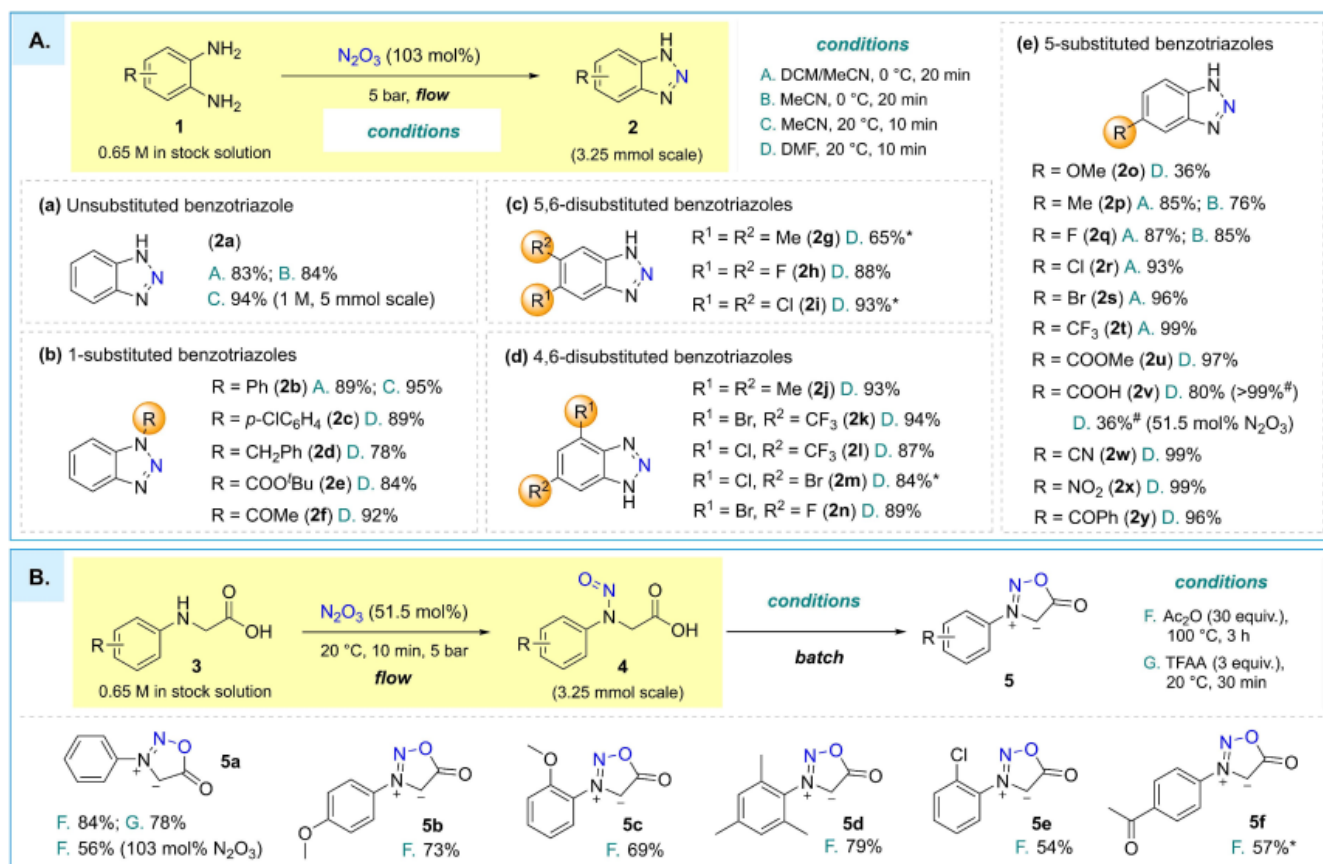


圖5. 底物拓展實驗

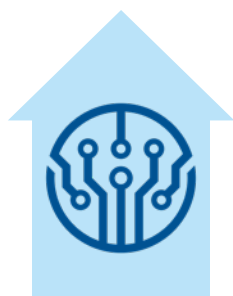
如上圖所示，借助於連續流的優勢，合成了大量的含官能基的骨架化合物，結果顯示其產率普遍良好。

研究小結

- 線上製備：透過連續流技術實現濃度可控的無水N₂O₃溶液在線製備，解決常規釜式製程中氣液傳質受限的問題；
- 線上消耗：結合連續流裝置和PAT製備穩定濃度的N₂O₃溶液，用於連續或批量亞硝化反應，結果顯示可以獲得較高或良好的產率；
- 提升安全性：透過使用連續流反應器，有毒氣體和放熱劇烈的安全問題被最小化；
- 快速製程開發效率：借助於連續流高效製程開發的優勢，實現更快製程條件篩選。

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。



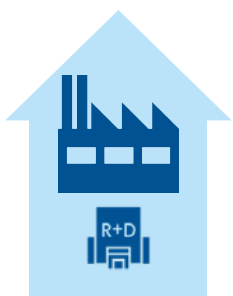
製程強化

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



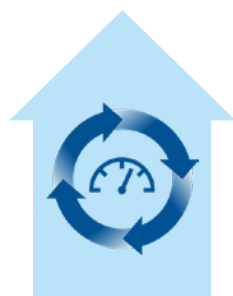
減少佔地

- ✓ 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)



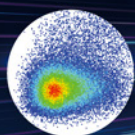
本質安全

- ✓ 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

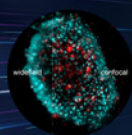


THE FUTURE LAB | FUTURE CMC

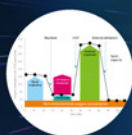
進階與您一同邁入新未來



Multi-color Flow



Confocal Live Image



Energy Metabolism



Bioreactor



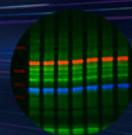
Organ Chip



Digital PCR



Multiplex Assay



IP Western



進階生物科技股份有限公司

台北總公司 02-26959935

免付費專線 0800251302

傳真 02-26958373

www.level.com.tw



進階官網



FB粉絲團