

有機金屬，是一種具有碳金屬鍵的物質，被用來形成有機化合物的碳-碳骨架，是有機合成中的重要原料，尤其在高效合成藥物中間體有廣泛的應用。在金屬有機化合物中，有機鋰的反應活性非常高，因此應用最多。然而，有機鋰的高活性也同時限制了其應用範圍，尤其是使用傳統の間歇釜工藝收到的限制比較多，原因如下：

1. 有機鋰不穩定，它們必須在很低的溫度下合成，溫度一高則容易發生分解；
2. 有機鋰參加的反應往往是非常迅速的，並且伴隨著強放熱過程，在傳統の間歇釜反應器中很難控制，且存在較大安全隱患，所以有機鋰參與的反應往往需要非常低的溫度（比如低於 $-78^{\circ}\text{C}$ ）；
3. 有機鋰鹽過量時有可能導致沉澱物的形成，會給反應後處理帶來問題。

因為有機鋰在傳統間歇釜裡的工業化應用受到很大的限制。微反應器技術具有比傳統間歇釜反應器高的傳質與傳熱係數，可以精準控制各反應參數，避免局部過溫引起有機鋰的分解和降低雜質的生成，可以大大提高工藝的穩定性和安全性。

本文是愛爾蘭科克大學化學學院 Mark Power 等人於2020年4月30日發表在 OPR&D 的一篇綜述 (<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.oprd.0c00090>)，對使用有機鋰試劑在連續流微通道反應器平台上進行去質子化反應的專利文獻進行了匯總和討論。

本文涉及的有機鋰鹼的結構如下：

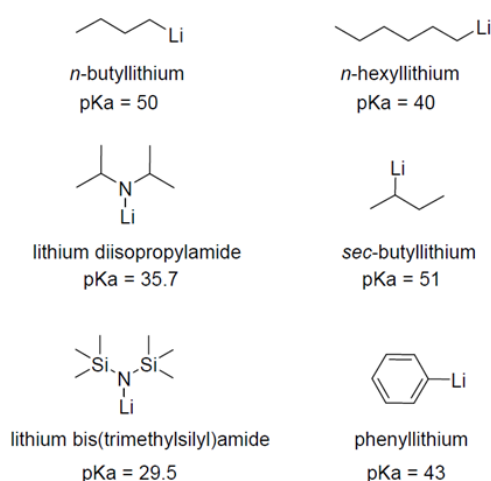


圖1. 有機鋰鹼的化學結構

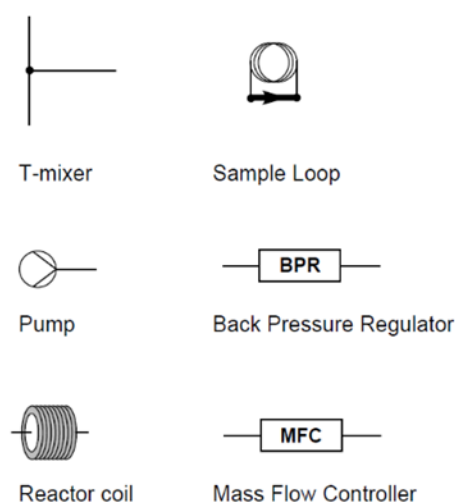


圖2. 連續流符號概述

## 1 正丁基鋰 (nBuLi)

正丁基鋰是有機合成中最常用的有機鋰試劑之一。Schuster及其同事報告了用於合成原料藥Vaborbactam的關鍵中間體1的連續流動反應裝置。Vaborbactam是一種環狀硼酸β-內酰胺酶抑制劑，通常用於治療複雜的細菌性尿路感染。該反應除了對試劑的化學計量和混合效率比較敏感之外，還需要極低的溫度。優化後應用流動平台。原本釜式反應溫度需要-95至-100℃，產物具有85:15的非對映異構體比率（d.r.），產生75%的目標化合物。

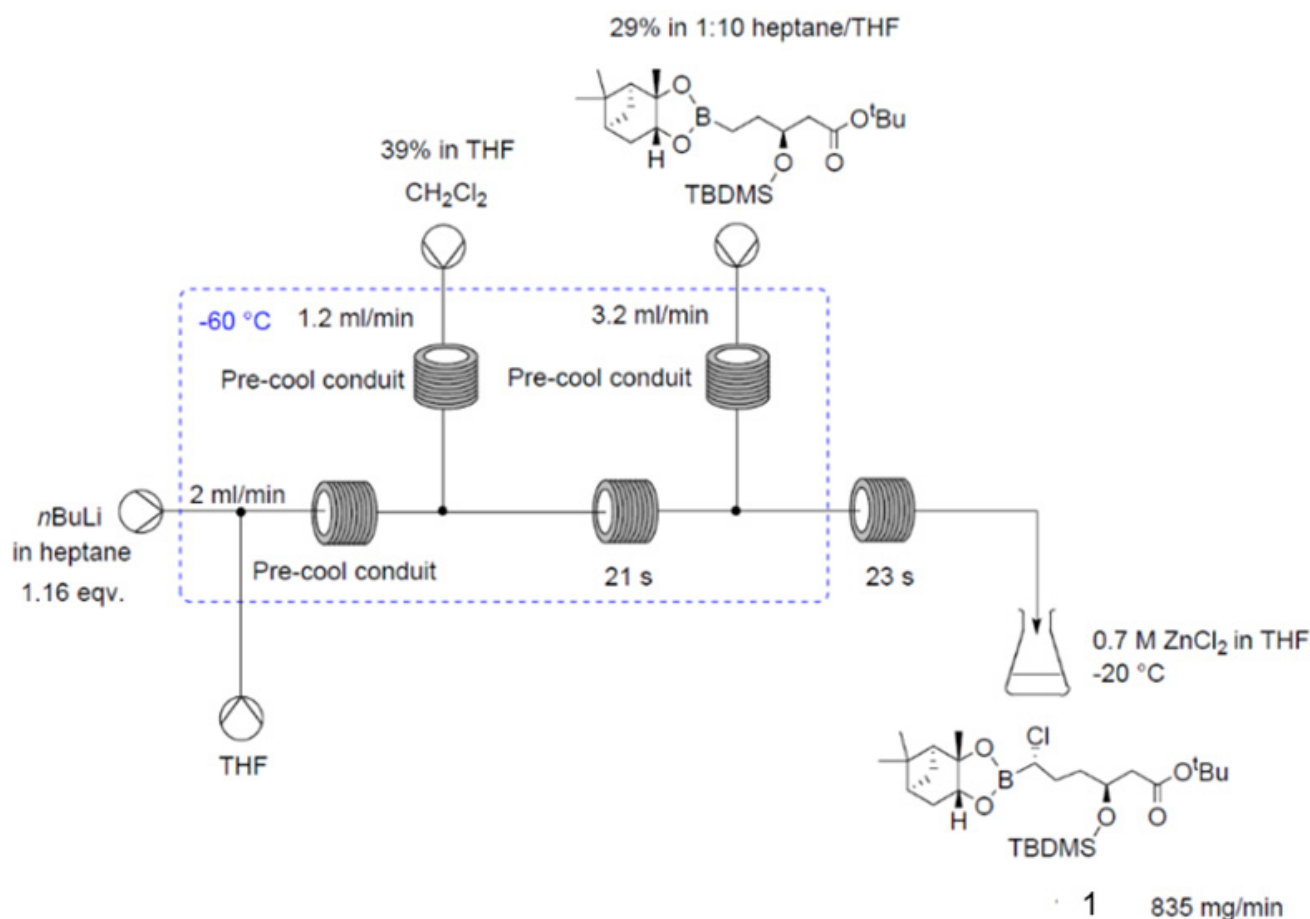


圖3. 合成Vaborbactam中基本Matteson同源的連續過程

改用流動反應在Vaborbactam合成中產生835 mg/min的中間體1（圖3）

- 應用連續流動技術的可以使反應溫度升高-60℃；
- 流動中的反應性能促使d.r.增加至95:5，產率可達到91%；
- 且流動合成的重現性遠遠大於釜式的相應反應。

Hughes等報告了用於克服乾眼症的API Lifitegrast的連續流動合成，Lifitegrast是通過3個片段製備的，一個片段的製備涉及低溫羧化步驟，該步驟放大導致了較低的產量和焦油雜質，為了解決這些問題，研究人員設計了連續流方案

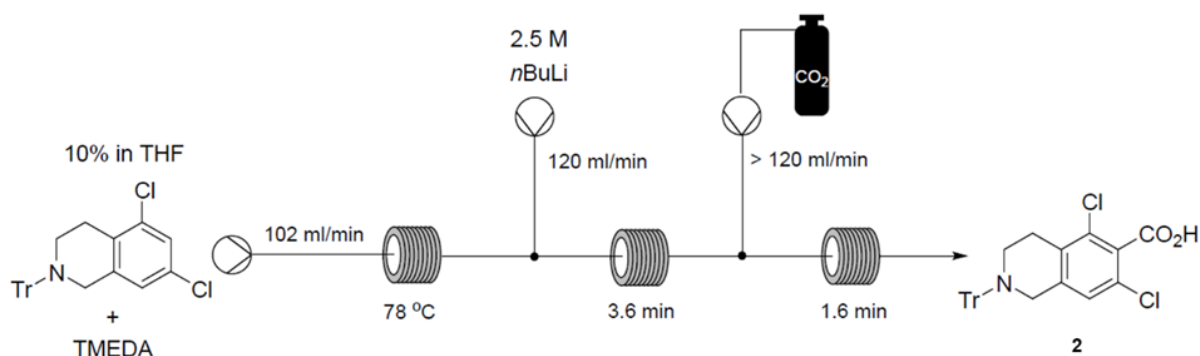


圖4. 連續流動羧化反應生成Lifitegrast的中心片段

測試結果

- 起始物料和TMEDA在 $-78^{\circ}\text{C}$ 引入；
- 起始物料濃度提高至10%，拔氫反應停留時間3.6分鐘；
- 生成中間體在反應器中與 $\text{CO}_2$ 反應，停留時間1.6分鐘，實現原料的100%轉化；
- 在4-5 kg規模的幾次運行中，可重複獲得88-91%的產品收率，穩定的產品純度為97-98%。

研究表明，相比於傳統間歇釜工藝，使用連續流技術，可以獲得更高的收率和產量，且工藝重複性好、產品純度更高。

## 2 二異丙基氨基鋰（LDA）

LDA是由二異丙胺和 $n\text{BuLi}$ 生成的強非親核鹼。對於大多數有機金屬而言，LDA的使用通常需要低溫且需要嚴苛的反應條件。

Wong及其同事利用在線生成的LDA來構造有機電子材料。以先鋰化再硼化的順序，用於合成噻吩結構單元，直接得到各種高性能有機電子材料。如圖5所示利用LDA的位阻特性，促使5位選擇性地鋰化：

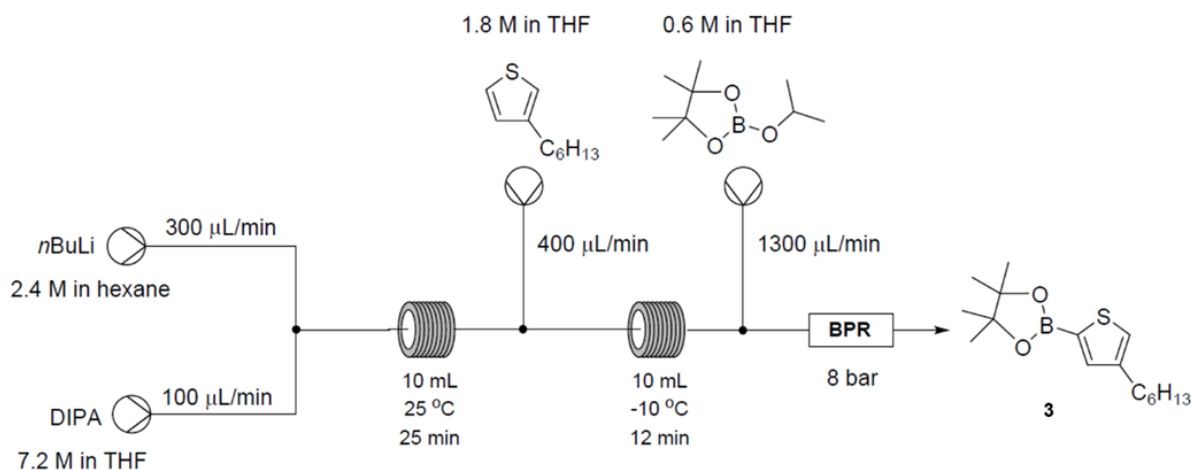


圖5. 3-己基噻吩的區域選擇性鋰化-硼化的連續過程

## 測試結果

- LDA在線生成並與噻吩底物反應；
- 合成的總停留時間為37分鐘，反應在常溫和-10°C下進行；
- 隨後與硼酸酯反應，獲得了17:1的高區域選擇性和88%的優異產率的化合物3。

歐洲著名連續流專家 Kappe教授和同事在連續流系統中在線生成LDA，並通過烯醇化直接實現酯是 $\alpha$ -位官能化（圖6）

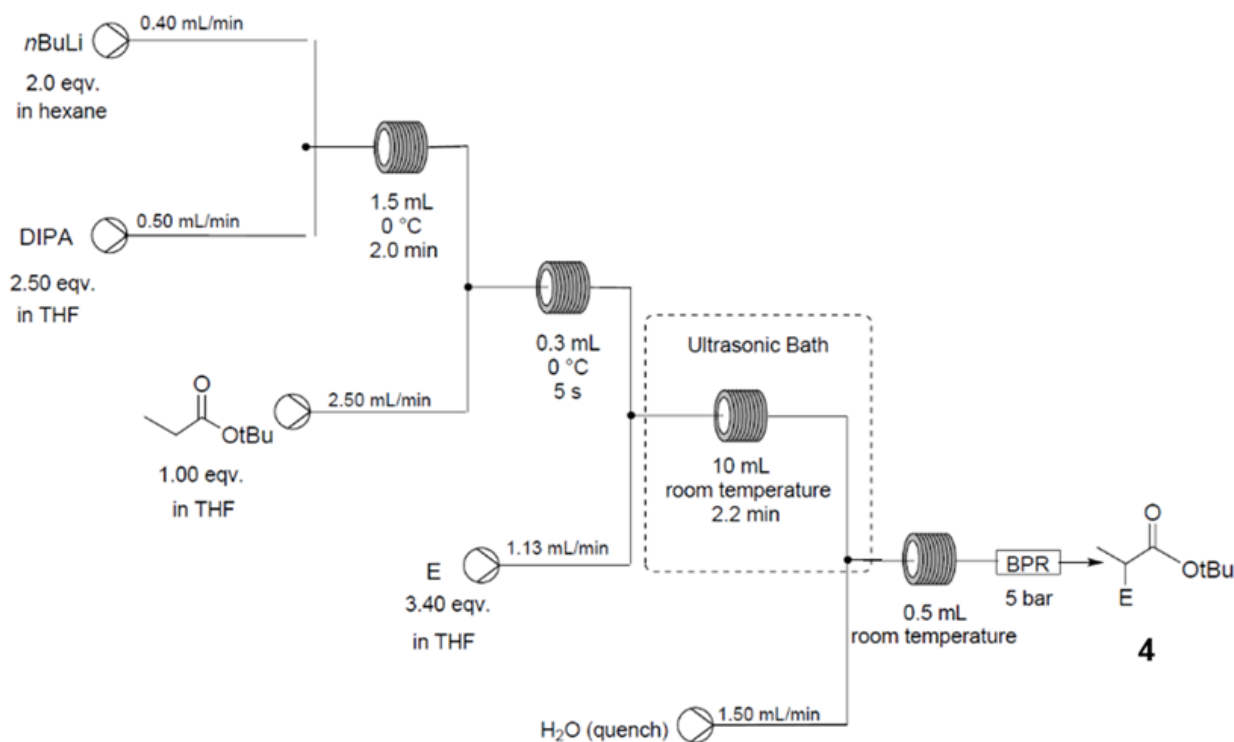


圖6. 酯去質子和 $\alpha$ -官能化的連續流動合成

使用丙酸叔丁酯優化了反應順序，丙酸叔丁酯為底物，使用兩當量的LDA在0°C下進行 $\alpha$ -位拔氫，最終以高達90%的收率獲得目標化合物4。

## 測試結果

- 可以在室溫下實現烯醇化物形成；
- 工藝過程更加簡潔，可以連續操作，僅需延長反應混合液的收集時間即可為客戶提供所需量的產品。
- 流動化學平臺可以有效地進行規模放大。

連續流工藝無需低溫條件，也不會犧牲反應的選擇性，易實現過程放大。

### 3 六甲基二矽氮化鋰 (LiHMDS)

六甲基二矽氮化鋰 (即LiHMDS) ，是一種鋰化有機矽化合物，通常用作強的非親核鹼。

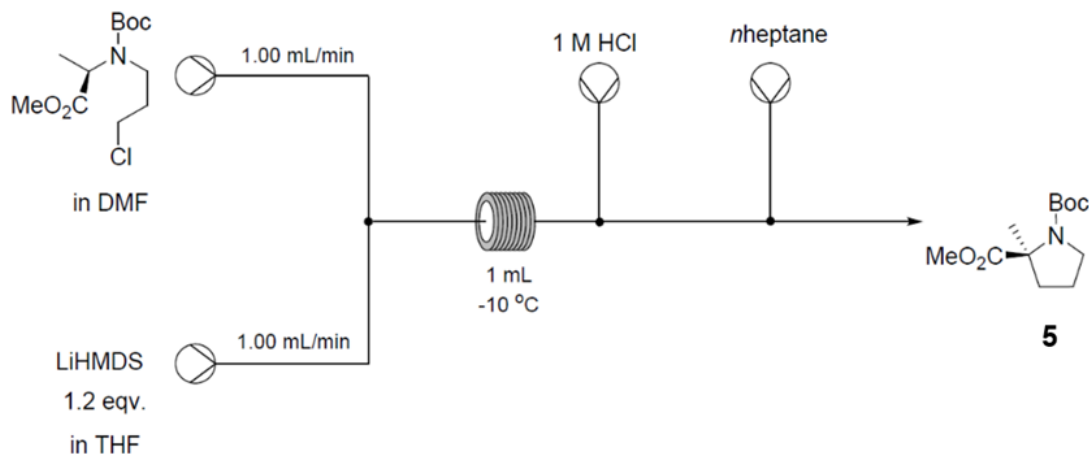


圖7. 有機鋰對不對稱分子內環化

#### 測試結果

- Vile等人在應用連續流工藝在反應器盤管中滿足1.2當量的 LiHMDS 以1 g規模進行反應，其中使用LiHMDS可使分離出的中間體5產率達到96%，ee達到97%。
- 然後，又將1 g工藝按比例放大以連續運行6小時，生產率為11g / h，產生66 g的純產物，同時保持對映選擇性。
- 設計的流動工藝優於相應的釜式操作，與釜式反應的-60 °C的反應溫度和2小時的反應時間相比，其操作溫度為-10 °C，停留時間僅為30秒。另外，連續設置使該過程易於按比例縮放至數十克級別。

### 4 其它有機鋰

苯基鋰 (PhLi) 是上述有機鋰鹼的替代。在Dunn等人的論文中。 PhLi被用作有機鋰鹼，以實現4-氟-2-(三氟甲基)-苄腈的碘化。

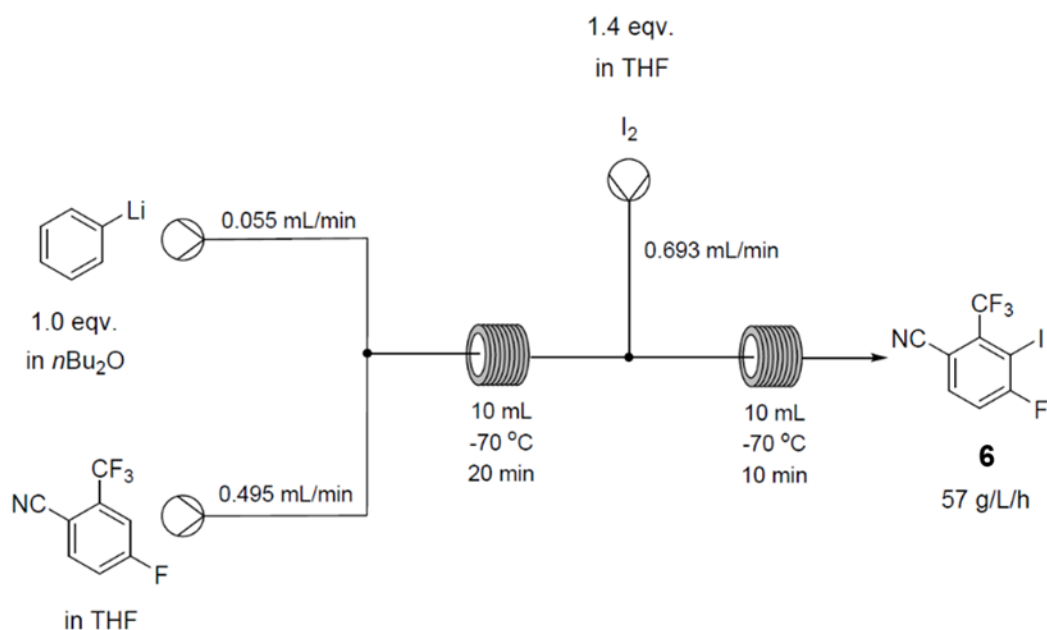


圖8. 通過PhLi去質子化進行API開發的關鍵中間體的連續流合成

PhLi比LDA更大程度地促進了3-碘異構體的形成； · 初始連續過程在反應器盤管中於-70°C混合20分鐘的PhLi和4-氟-2-(三氟甲基)-苄腈，以促進鋰化步驟； · 通過注射泵在第二個反應器盤管中輸送I<sub>2</sub>的四氫呋喃溶液，停留時間10分鐘，生成所需的3-位碘代產物6，產量為57 g / L / h，產率為63%； · PhLi比LDA更大程度地促進了3-位碘代產物的形成。作者隨後嘗試在小規模放大連續生產裝置上進行該過程，在大約10分鐘內可以產生了6.85 kg的產品，並且連續運行了7天。 正己鋰（n-Hexyllithium） 正己基鋰通常可以代替正丁基鋰使用。通常在生產規模下使用，被視為高效且工業安全的有機鋰試劑。另外，就流動化學而言，液態副產物通常比其氣態副產物更易於處理。 Luisi等在連續流系統中使用n-HexLi生成環戊基扁桃酸（CPMA）合成中關鍵的中間體烯醇二鋰。具體做法是：

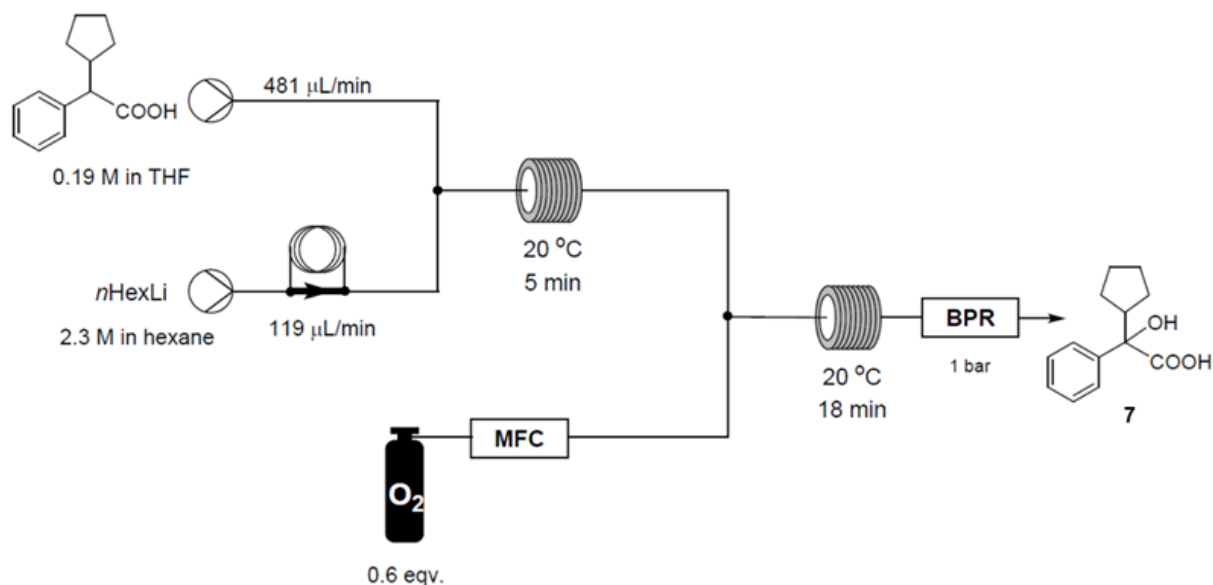


圖9. nHexLi介導的 $\alpha$ -鋰化及後續氧化的連續流動

## 測試結果

- 將n-HexLi和苯基環戊基乙酸在20°C的盤管反應器中混合，停留時間5分鐘，得到烯醇二鋰中間體；
- 中間體在第二個反應器中20°C與氧氣進行反應，生成所需的產物7（CPMA，圖9），轉化率為57%，產率為44%；
- 對系統的優化得到轉化率和分離收率分別為90%和65%；
- 使用nHexLi且N<sub>2</sub>中的O<sub>2</sub>含量小於10%具有工業安全性和可擴展性。

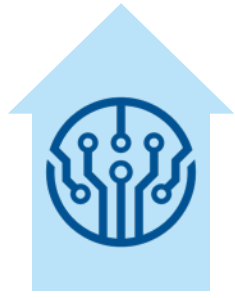
## 5 結論

實際上不僅僅限於有機鋰參與的反應，如果您的反應遇到下列問題：

- 劇烈放熱的反應；
  - 反應物或產物不穩定的反應；
  - 多相需要好的混合的反應；
  - 反應物配比要求很嚴的反應；
  - 能耗高，收率低的反應；
  - 危險化學反應以及高溫高壓反應
- 可以考慮通過連續流的方式來實現。

# 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。



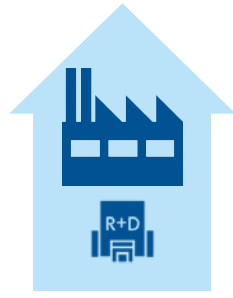
製程強化

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



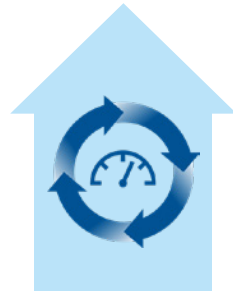
減少佔地

- ✓ 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



進階生物科技股份有限公司  
Level Biotechnology Inc. [www.level.com.tw](http://www.level.com.tw)

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