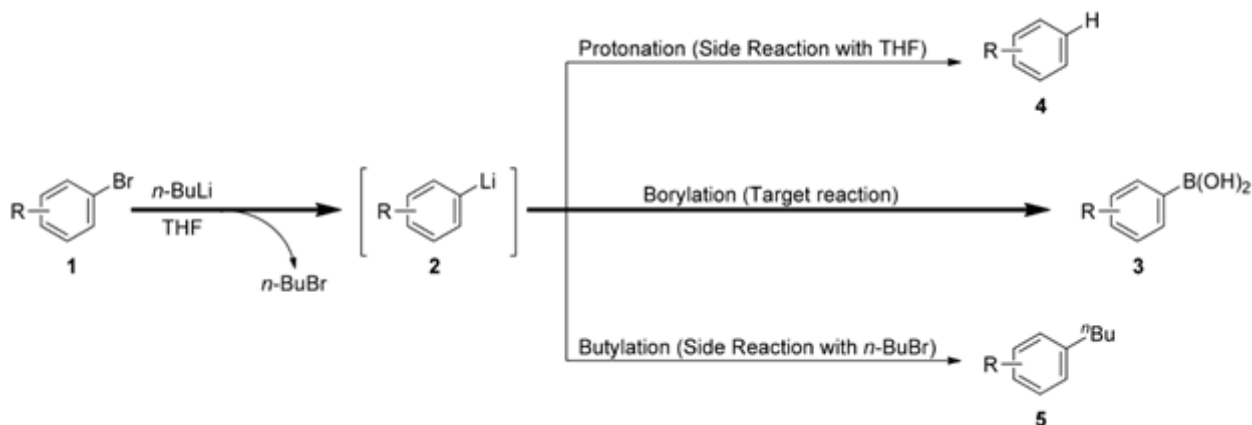


連續流實現可持續放大 苯硼酸低溫反應案例

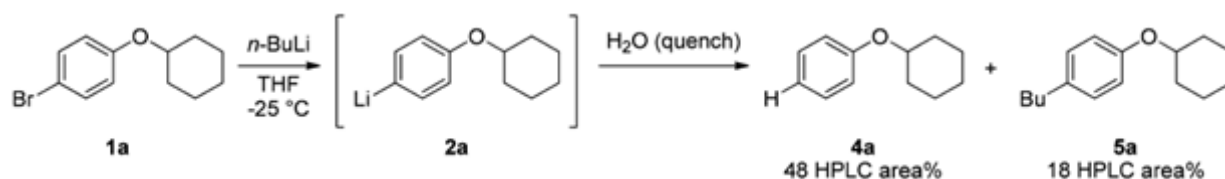
在20世紀90年代，世界範圍內已經開始了對流動化學的全面研究和開發，並且正在成為製藥和農藥等許多化學合成中必不可少的技術，流動化學的特點在於能夠提高反應收率和降低生產成本，以及與傳統釜式反應相比更加安全和高效。

正丁基鋰參與的溴-鋰交換反應,被廣泛地應用於合成成不穩定的有機鋰中間體。然而，伴隨著有機鋰中間體的生成，會產生相應的質子化和丁基化兩個處於競爭狀態的副反應（Scheme 1）。Hirotugu Usutani等人證實了利用流動化學能夠有效抑制這兩種典型的副反應，並且應用於控制苯硼酸合成中高度不穩定的有機鋰中間體，此外還公開了該反應公斤級放大生產的連續流工藝。



Scheme 1. 溴-鋰交換反應中主反應和副反應的發生順序

流動化學早已應用於苯硼酸的合成，但制約其在放大生產中應用的關鍵因素主要有混合效率、溫度控制和反應停留時間的控制。作者計畫利用連續流技術合成(4-(環己氧基)苯基)硼酸(3a)，當3a在釜式反應裡進行合成時，會不可避免的出現副反應，即使是在-25 °C下，丁基化副反應仍然是一個主要問題（Scheme 2）。為了抑制該副反應，釜式反應需要在低溫條件下進行。因此，利用連續流技術可以開發更溫和的反應條件以及進一步抑制副產物的生成。



Scheme 2. 無法避免的副反應（釜式反應結果）

首先，作者對該類型反應進行了可行性的研究，在圖1所示的流裝置中進行了鹵素-鋰交換反應並用甲醇對該反應進行淬滅用來模擬生成的產物和雜質（表1）。

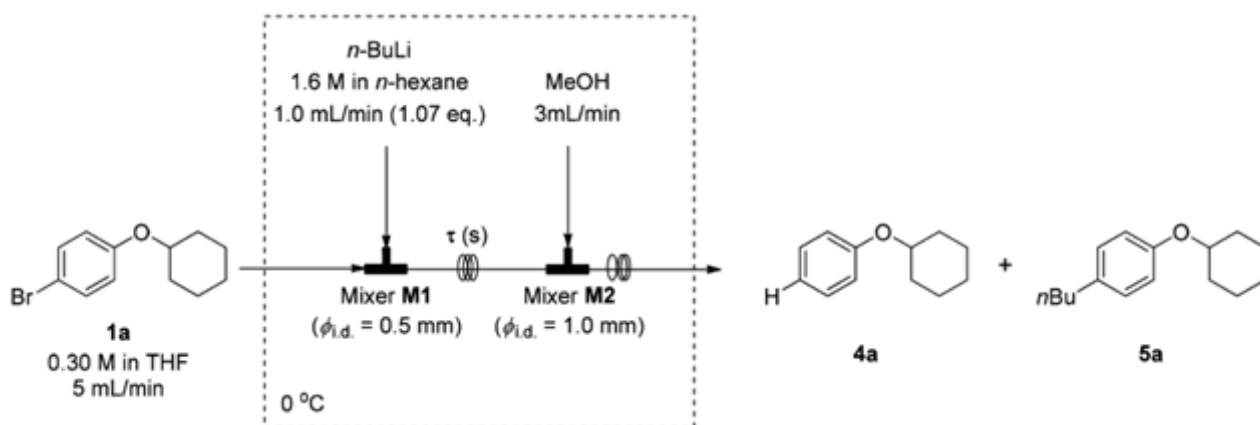


圖1. 鹵素-鋰交換反應流動化學可行性研究裝置的搭建

entry	lithiation residence time τ (s)	HPLC area %		
		1a	4a	5a
1	0.24	45.9	51.9	0.0
2	0.98	1.2	95.7	0.3
3	3.93	0.0	96.0	1.1
4	15.71	0.0	92.7	3.5
5	31.42	0.0	90.2	6.0

表1. 鋰化反應可行性研究

可行性反應的初始條件為1.07當量的正丁基鋰溶液，反應溫度設置為0 °C，反應停留時間為0.24-31.42 s。從表1中可以看出，當停留時間低於1 s時，原料不能完全轉化，當停留時間大於3.93 s時，原料能夠轉化完全，且質子化產物4a收率達到最高（entry 3），隨著反應停留時間的延長，4a的收率逐漸下降，此外，丁基化反應（5a）隨著反應停留時間的延長而增加，該實驗結果表明1.07當量的正丁基鋰溶劑對於鹵素-鋰交換反應是足夠的，同時4 s的反應停留時間能夠有效避免副反應生成5a，太長的停留時間會導致副反應的增加。因此，利用該條件可以合成苯硼酸化合物3a（圖2），結晶後的分離收率為75%。

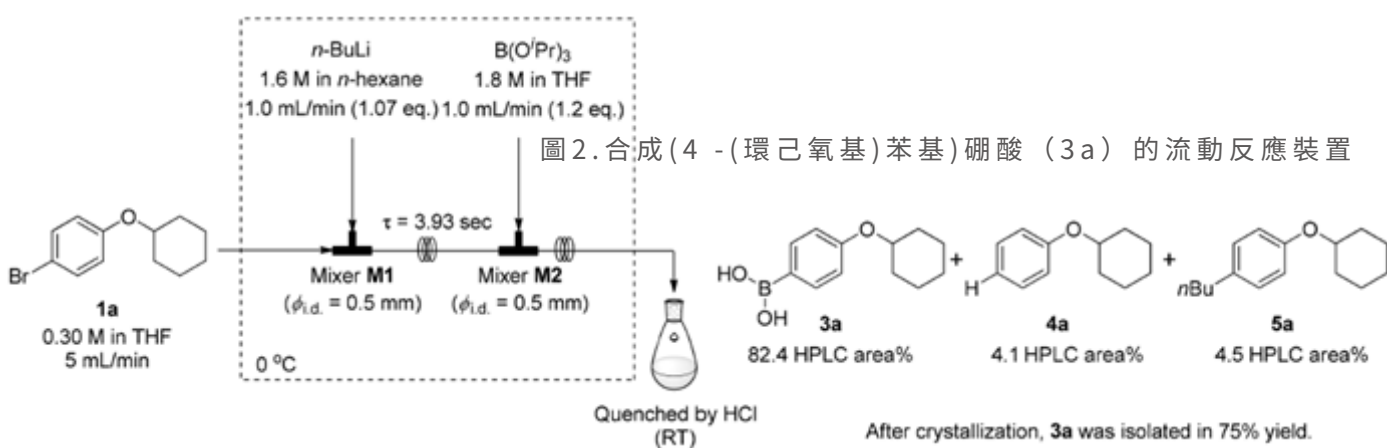


圖2. 合成(4-(環己氧基)苯基)硼酸(3a)的流動反應裝置

化合物3a的連續流工藝已經在實驗室規模獲得成功，作者在此基礎上建立了以芳基溴代物為原料合成苯硼酸的流程圖（圖3），同時對一系列苯硼酸的合成進行了反應停留時間和正丁基鋰摩爾當量的篩選優化，並進行了總結（表2）。這些應用表明，連續流技術可以通過合成許多不穩定的中間體來合成不同種類的苯硼酸。此外，該技術在化合物庫的合成中非常有用。

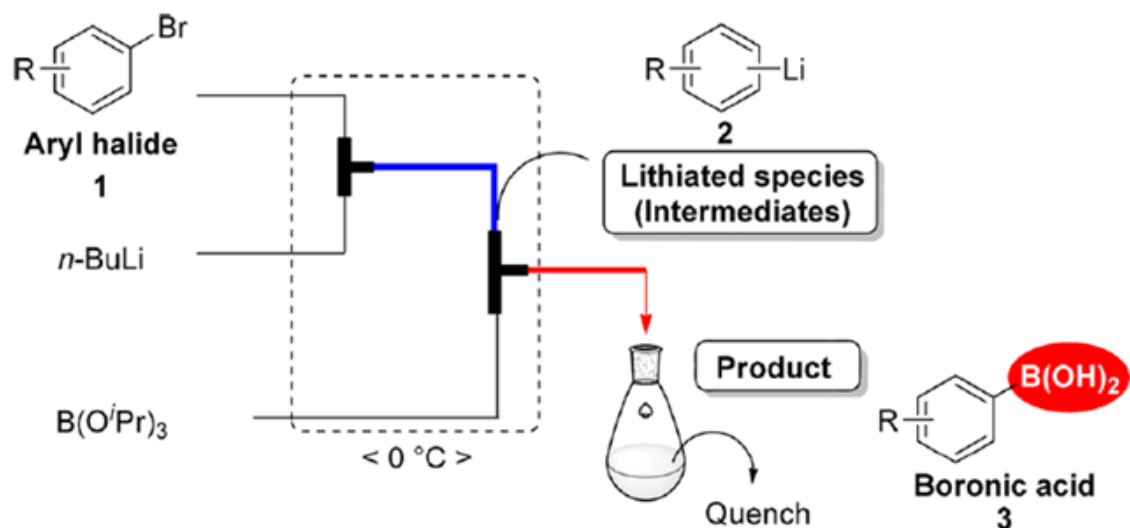
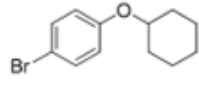
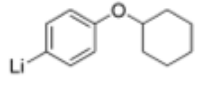
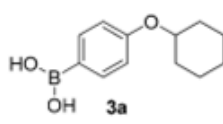
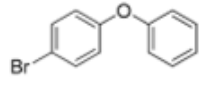
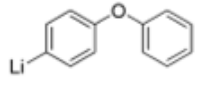
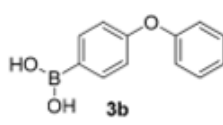
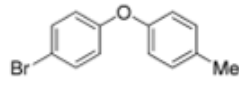
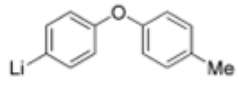
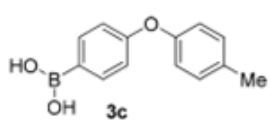
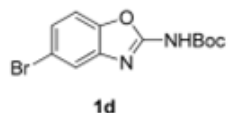
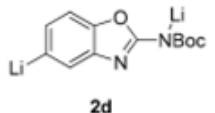
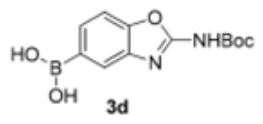
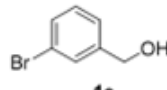
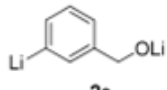
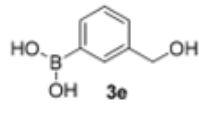
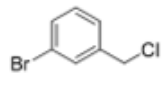
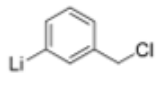
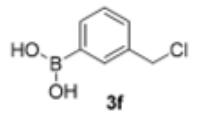
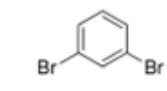
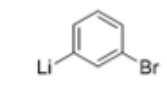
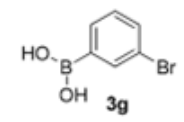


圖3. 苯硼酸的流動化學合成過程

作者同時對化合物3a和3b進行了放大生產，為了提升產率，在實驗室條件的基礎上對底物濃度和反應流速進行了提升，同時考慮到熱交換能力的下降，將反應溫度降至 $-15\text{ }^\circ\text{C}$ ，最終，通過2小時45分鐘的運行，結晶後得到0.76 kg的3a，收率為79%，純度為97.4%，且產物中並不包含副產物4a和5a；另外，作者以84%的收率得到1.55 kg的3b，純度為97%。

entry	Aryl halide	Intermediates	Products	τ (sec)	<i>n</i> -BuLi (eq.)	Yield ^a
1				3.9	1.07	82
2				9.4	1.07	83
3				3.9	1.07	89
4 ^b				0.25	2.2	88
5				13	2.4	90
6				1.9	1.2	80
7				7.8	1.1	91

^aHPLC area %. ^bPreviously reported in ref 5.

圖3. 苯硼酸的流動化學合成過程

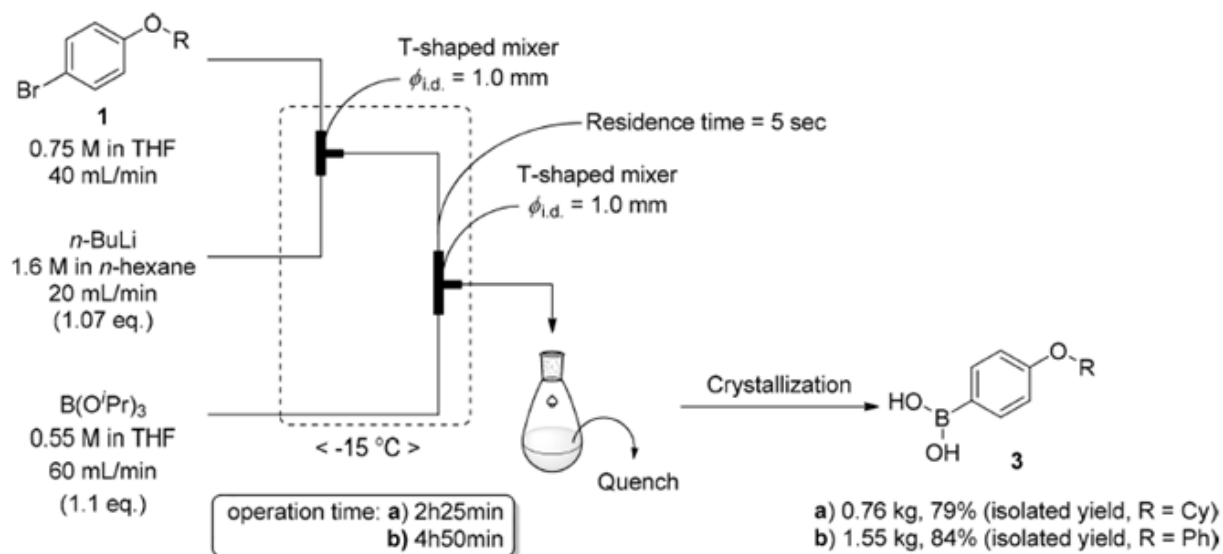


圖4. 化合物3的放大試驗

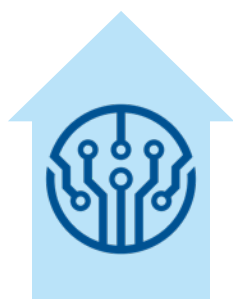
作者通過本文證實了利用流動化學在合成不穩定的有機鋰中間體時可以有效降低溴-鋰交換反應中質子化和丁基化等副反應的生成。同時，流動化學也被證明是一種合成不同種類苯硼酸的有效方法，並對產物進行了公斤級的放大生產。該結果對流動化學在醫藥、農藥、塑膠和化學品的製造過程會起到良好的推動作用。

康寧微通道-高通量反應器以其卓越的傳熱、傳質效率以及從實驗室研究到工業化生產無放大效應的特定，在這一類低溫反應中相比傳統的釜式反應器和簡單的管式反應器而言，有著更大的優勢。類似的項目，我們2015年在西班牙Medichem公司用康寧G4反應器（最大通量2000噸/年）進行了規模化生產，說明客戶降低了近40%的生產成本。

參考文獻：Org. Process Res. Dev. 2018, 22, 741–746
DOI: 10.1021/acs.oprd.8b00118

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。



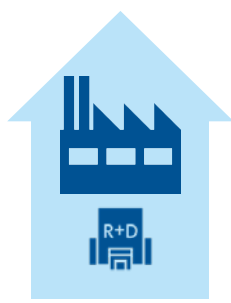
製程強化

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



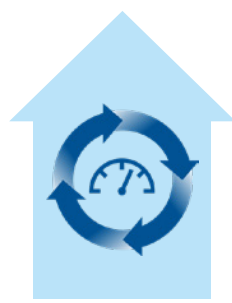
減少佔地

- ✓ 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

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