CORNING

# Diels-Alder反應的連續流合成方法研究

## 研究簡介

Diels-Alder反應是通過兩個C-C鍵形成途徑構建六元環的最有效工具之一，已廣泛用於合成許多天然和生物活性產物。

環戊二烯是一種化學活性很高的脂環族烴，它是通過與不飽和酯進行Diels-Alder加成反應生成雙環酯。雙環酯是一種重要的精細化工中間體，常用於高分子增塑劑和潤滑油添加劑。

由於二烯和/或親二烯烴的固有的不穩定性，傳統釜式條件下，尤其是對於高反應性試劑，反應存在競爭性副反應。例如快速、不受控的烯烴聚合等影響產物收率和產品純度，同時反應具有潛在的安全風險。

微反應器具有優異的傳質和換熱特性，可以精準控制反應溫度，而且反應停留時間短，因而可以極大地減少副反應的發生，提高反應收率和選擇性。與間歇反應相比，微反應器的持液量低，極大地減少了一些危險物質的在線反應量，使反應過程更加安全。

## 研究過程

環戊二烯和烯烴酯合成雙環[2,2,1]-5-庚烯-2-甲酯的連續流工藝研究

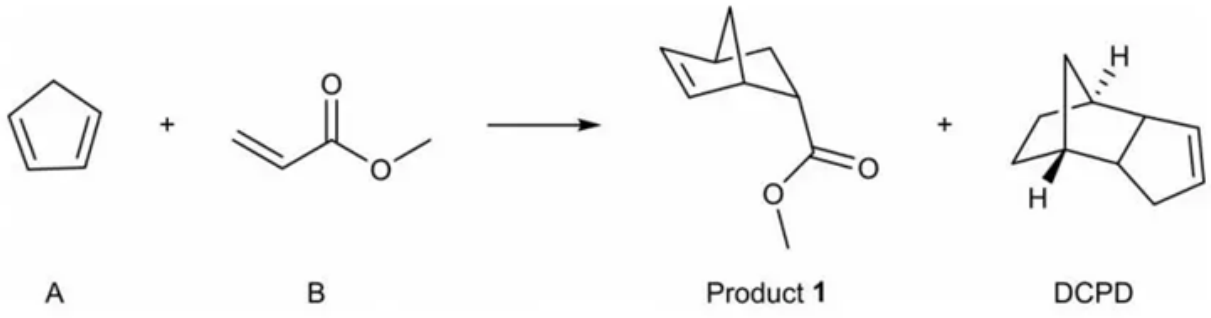


圖1. 雙環[2,2,1]-5-庚烯-2-甲酯的製備方法

環戊二烯與不飽和酯進行Diels-Alder加成反應生成雙環酯，副產物為二環戊二烯(DCPD)。

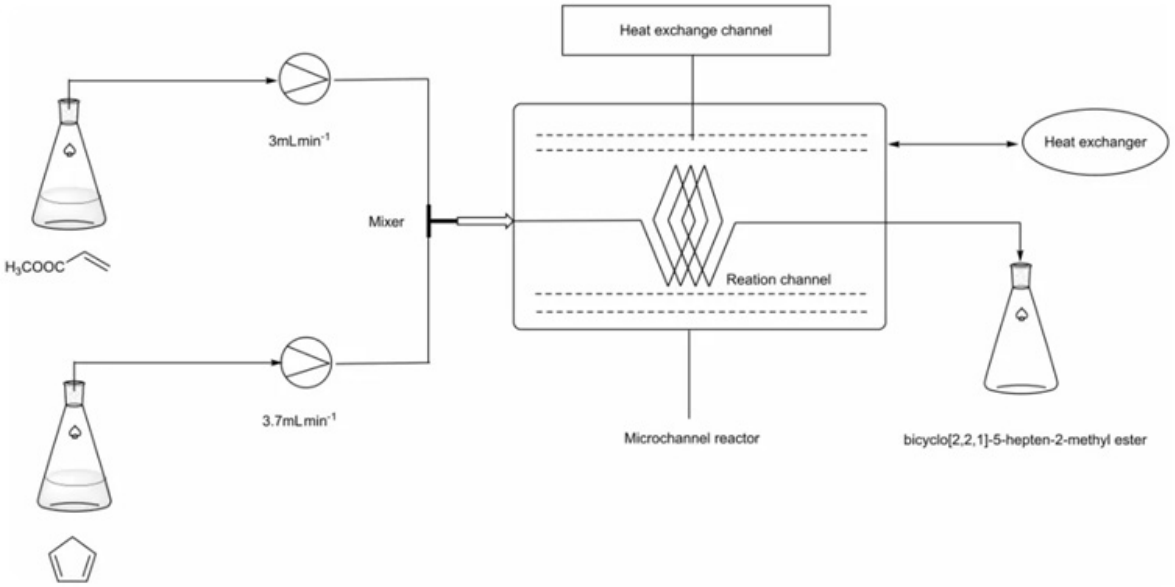


圖2. 合成金雞納寧衍生物相轉移催化劑

## 1 連續流反應條件優化

研究者對物料比、反應溫度和停留時間等進行了優化實驗。

1. 摩爾比的影響(環戊二烯：丙烯酸甲酯)

在產品1的連續流製備中，預先向環戊二烯中加入阻聚劑。反應時間固定在335s，反應溫度為340K，在反應中測試了不同的摩爾比(環戊二烯：丙烯酸甲酯)進行比較。結果如表1所示。

表 1. 摩尔比(环戊二烯/A:丙烯酸甲酯/B)对产物 1 的影响

| 组号 | 摩尔比(A:B) | 产率(%) |
|---|---|---|
| 1 | 1.05:1 | 90.2 |
| 2 | 1.07:1 | 93.7 |
| 3 | 1.10:1 | 95.5 |
| 4 | 1.13:1 | 94.3 |
| 5 | 1.15:1 | 92.6 |

根據表1，結果顯示,環戊二烯為1.1 mol，丙烯酸甲酯為1 mol是最佳選擇。

2. 反應溫度的影響

反應溫度在連續流動微反應器中的Diels-Alder加成反應中起著至關重要的作用。在該實驗中，A:B的摩爾比固定為1.1:1，反應時間為335s，反應在338-363K的不同溫度下進行。結果總結在表2中。

表 2. 反应温度对产物 1 的影响

| 组号 | 温度(K) | 产率(%) |
|---|---|---|
| 1 | 338 | 92.5 |
| 2 | 343 | 93.9 |
| 3 | 348 | 95.5 |
| 4 | 353 | 96.7 |
| 5 | 358 | 94.4 |
| 6 | 363 | 92.8 |

根據表2，反應溫度353K為合適溫度。

3. 反應時間的影響

該實驗集中於詳細探索各種反應時間，以闡明在連續流微反應器中產物1的合成。通過改變A、B的流量來控制反應時間。 A、B的摩爾比為1.1:1，反應溫度為353K，反應時間從180 ~ 420s變化。結果列於表3。

表 3. 反应时间对产物 1 的影响

| 组号 | 反应时间(s) | 产率(%) |
|---|---|---|
| 1 | 180 | 92.6 |
| 2 | 240 | 94.7 |
| 3 | 300 | 95.2 |
| 4 | 335 | 96.7 |
| 5 | 355 | 96.5 |
| 6 | 420 | 95.6 |

根據表3的結果，最佳反應時間應確定在335s。

## 2 連續流條件對副產物DCPD的影響

研究者對副產物DCPD進行了分析。得到了單因素實驗條件下DCPD含量的變化(圖3和圖4）結果分析：當A、B摩爾比為1.1:1，反應溫度為353K，反應時間420s時，原料幾乎完全轉化，DCPD含量保持穩定。

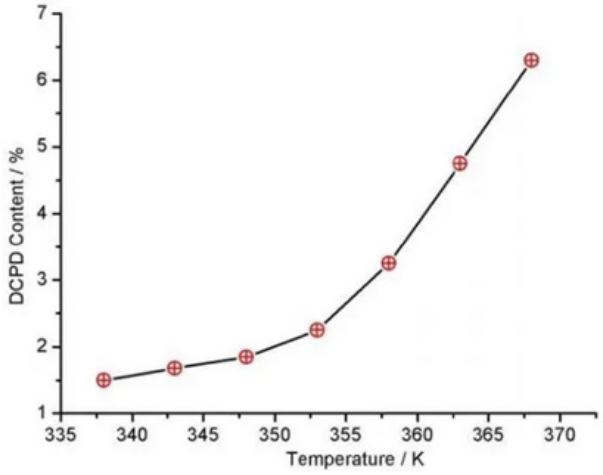


圖3.溫度對副產物DCPD含量的影響

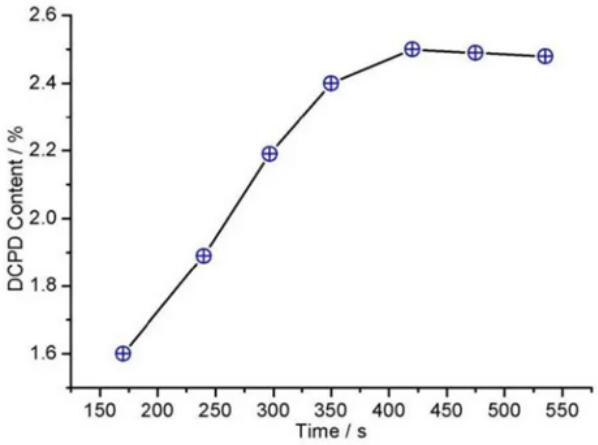


圖4.反應時間對副產物DCPD含量的影響

## 3 連續流與釜式結果的比較

從表4可以看出，與間歇反應4.5h相比，連續流反應只需335s即可實現反應物的完全轉化。產率由93.2%提升到96.7%，產品純度也由95.7%提升到99.1%，而且連續流反應的副產物DCPD的比例低於間歇反應。

表 4.连续流微反应器和间歇反应器的反应时间比较

| | 间歇反应器 | 连续流微反应器 |
|---|---|---|
| 产率（%） | 93.2 | 96.7 |
| 纯度（%） | 95.7 | 99.1 |
| 反应时间 | 4.5 h | 335 s |

## 4 Diels-Alder加成反應的拓展研究

研究者對其它Diels-Alder加成反應分別採用間歇反應和連續流微反應器進行了比較研究。結果如圖5和表5所示

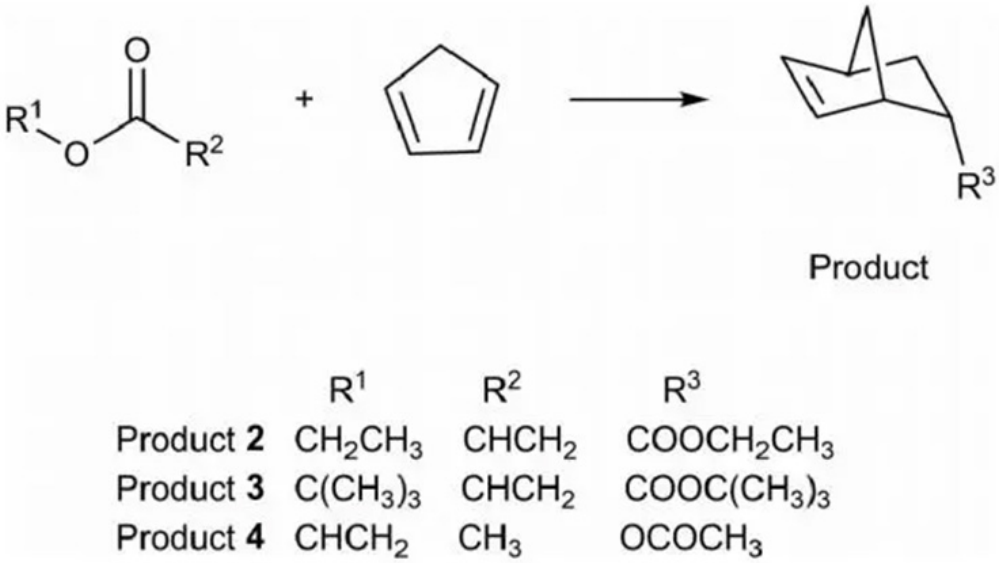


圖5. 其它雙環酯的製備工藝

研究者製備了三種不同的雙環酯。連續流微反應器與傳統釜式反應相比，反應時間明顯縮短，反應產率和產品純度都得到顯著的提高。

表 5.Diels-Alder 加成反应各种产物的比较

| 产品 | 间歇反应器 | | | 连续流微反应器 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 产率(%) | 纯度(%) | 反应时间 | 产率(%) | 纯度(%) | 反应时间 |
| 2 | 88.6 | 95.8 | 5.0 h | 95.8 | 98.4 | 6.5 min |
| 3 | 89.4 | 94.5 | 5.1 h | 95.3 | 98.9 | 6.5 min |
| 4 | 92.1 | 96.5 | 4.0 h | 97.5 | 99.8 | 5.0 min |

## 結果討論

- 研究者開發了一種快速、連續流動的方法合成雙環酯；
- 該方法在顯著縮短反應時間的同時還提高了反應收率和產品純度；
- 該方法具有一定的普適性，可快速建立化合物庫；
- 該方法安全性好，具有極高的可放大性。

參考文獻：Chemistry Select, 2020,5, 952 –956

## 編者語

康寧反應器在Diels-Alder加成反應中的應用也非常成功。康寧反應器在處理反應過程中不穩定中間體以及危險化學品具有極大的優勢。

康寧反應器一體化研發平台結合了連續流液液分離器和在線核磁檢測系統，自動化程度高，可以在短時間內完成工藝研發並根據市場需求快速進行無縫放大生產。

## Advanced-Flow® Reactors：Disrupting the Industry, Changing Lives

康寧反應器在具有天然的的安全優勢，質傳與熱傳效率相較傳統反應器有百倍到千倍的提升，在許多製程上有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

level
Discovering new boundaries
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