

# [ 染料工業的應用 ]

## 芳香基重氮鹽的連續流合成

重氮鹽是一類化學性質活潑的化合物，可以進行多種反應並轉化成許多其他類型的化合物。重氮化合物的合成在有機合成及染料工業中具有極其重要的意義。乾燥的重氮鹽極不穩定，受熱或震動易爆炸，在合成過程中有很大的難度和危險性。

近年來，隨著連續流技術的發展，重氮鹽的連續流合成得到大量研究者的關注。杜倫大學 (University of Durham) 的 Te Hu, Ian R. Baxendale 等人在 *Molecules* 期刊上發表了一篇文章 (*Molecules* 2016, 21, 918)，應用微反應器連續流技術實現了多種芳香基重氮鹽的製備。文章將反應條件分為水相體系、有機體系和固相體系，並從這三個方面對芳香基重氮鹽連續流製備進行了研究。

### 1 水相體系條件

很多重氮鹽的製備可以在水溶液中進行，基於傳統工藝流程，連續流裝

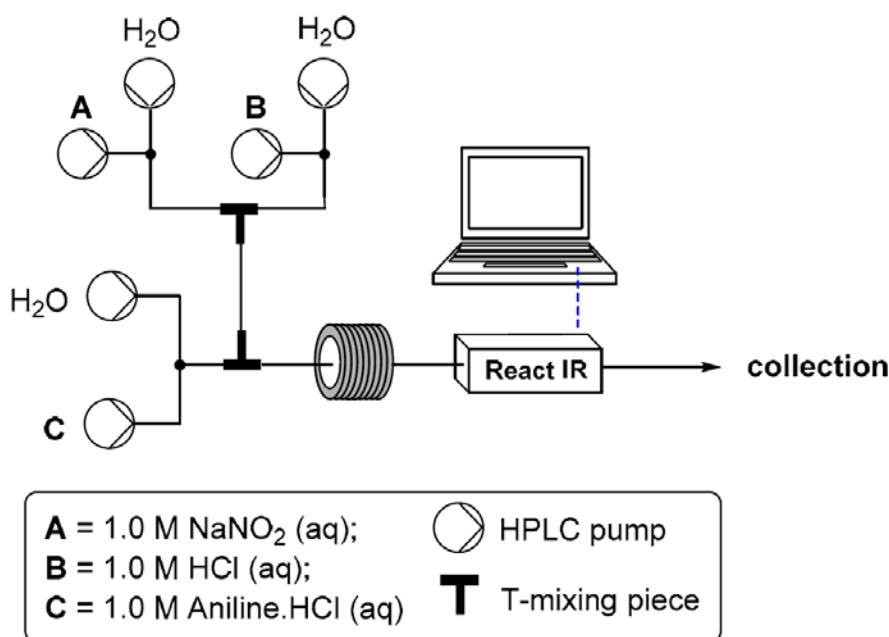


Figure 1 · Configuration of flow reactors for diazonium formation using aqueous conditions.

該裝置由進料系統、混合模塊、反應模塊、檢測系統幾個部分組成。物料由進料系統輸入，經過混合和反應模塊完成反應，然後進入檢測系統完成分析檢測。進料系統由6個HPLC泵組成，可以實現物料進料速度和濃度的控制。應用此裝置，對反應物的濃度、配比等條件進行了摸索，並針對反應溫度和流速的影響進行了系統研究，最終確定了用於研究的基本反應條件：反應溫度10℃，各股物料流速0.5mL/min，鹽酸-亞硝酸鈉-苯胺化合物配比为1.2:1.4:1.0，重氮化反應結束後與3.0eq的抗壞血酸反應，通過檢測反應得到的中間體及草酸衍生物，來評價重氮化反應的收率。根據以上研究條件裝置設置如Figure2。

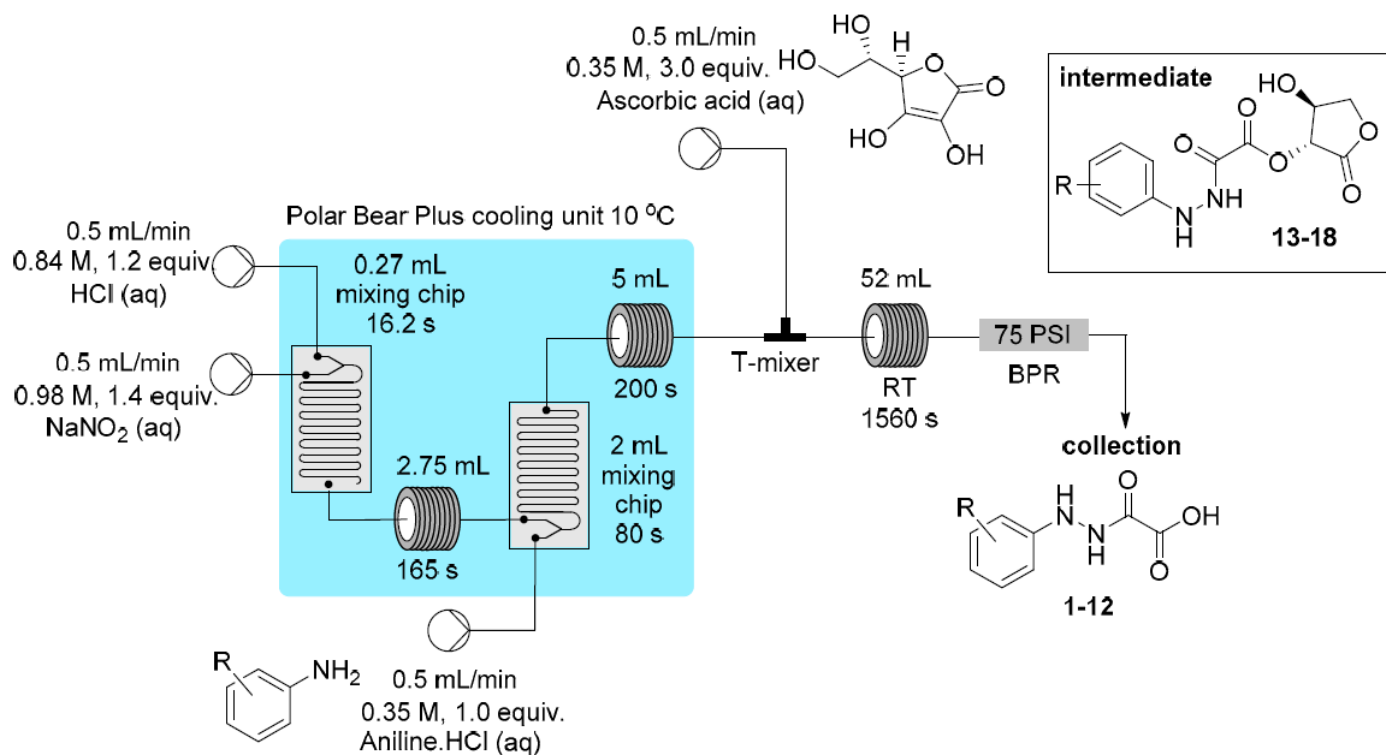


Figure 2 · Flow preparation of masked hydrazine derivatives.

使用此套裝置，文章使用了多種不同取代的苯胺化合物作為底物，進行了重氮化反應的研究，多數反應都取得了良好的反應結果，獲得了較高的收率，見Table 1。

**Table 1.** Flow in situ formation of hydrazine derivatives from diazonium salts.

Product <sup>A</sup>	Aniline Substrate	Yield (%)
1	2-Br	79
2	3-Br	80
3	4-Br	94
4	2-Cl	68
5	3-Cl	83
6	4-Cl	90
7	2-NO <sub>2</sub>	89
8	3-NO <sub>2</sub>	92
9	4-NO <sub>2</sub>	90
10	2-OMe	67
11	3-Me	72
12	4-Me	77

<sup>A</sup>: The products were isolated by basification of the reaction mixture pH ~8 followed by extraction with EtOAc. The aqueous solution was then acidified to pH ~4 and extracted with EtOAc, the organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>, the solvent evaporated and the isolated compound characterized.

## 2 有機相體系研究

在以上研究基礎上，作者又進行了無水條件下苯胺化合物重氮化反應的研究，主要採用亞硝酸烷基酯作為重氮化試劑，其中叔丁基亞硝酸酯使用方便安全性較高，此外作者還對亞硝酸正丁酯、亞硝酸異丁酯、亞硝酸異戊酯、亞硝酸戊酯和亞硝酸異丙酯進行了實驗，使用的反應器設置如Figure 3，制得的重氮鹽按照Figure 2 裝置進行反應，均取得了良好的結果。使用亞硝酸叔丁酯替代傳統的重氮化試劑進行重氮化反應，收率及純度沒有影響，亞硝酸酯用量為1.1當量，反應溫度為20℃。使用有機體系進行重氮化反應有一點需要注意，反應原料的濃度不宜太高，以免反應過程析出固體堵塞反應器。

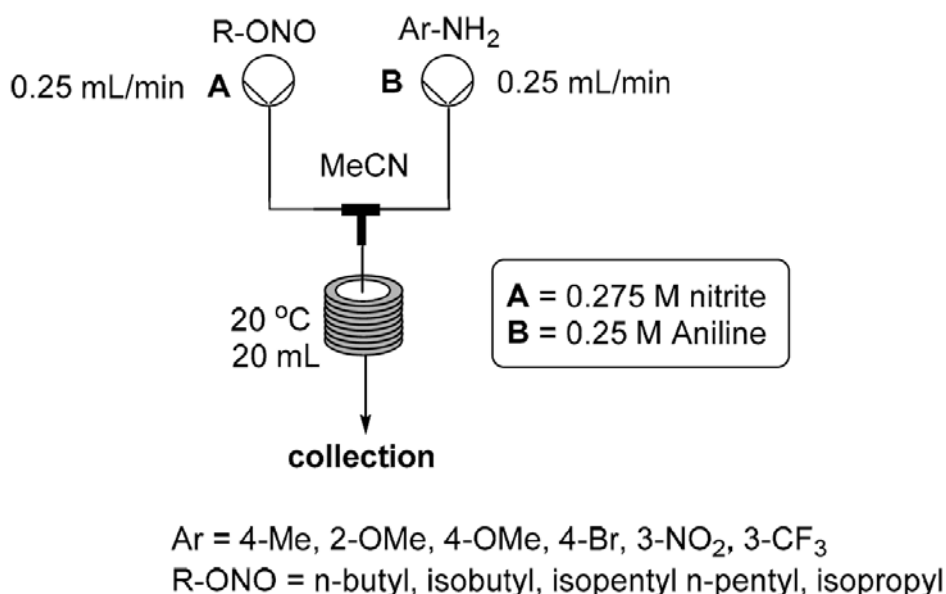


Figure 3 · Flow reactor for diazonium formation under anhydrous conditions (material not isolated—anion not determined)

此外，文章還嘗試了使用亞硝酰鹵作為重氮化試劑進行反應，此類反應特別適合酸性條件下不穩定的苯胺底物，亞硝酰鹵可以使用鹵素取代的三甲基矽烷與亞硝酸烷基酯反應制得，反應裝置如figure 4，反應轉化率可以達到98%以上。

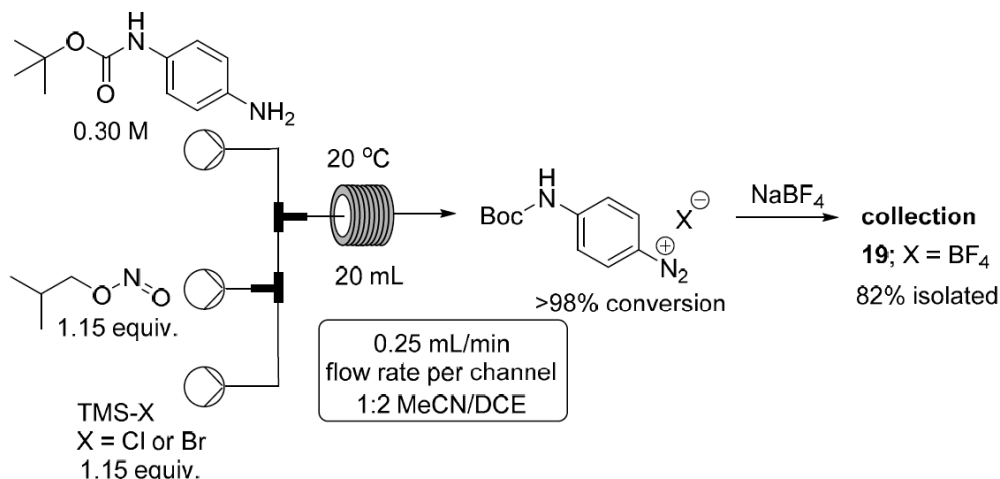


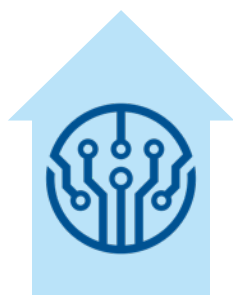
Figure 4 · Flow reactor for diazotization of tert-butyl 4-aminophenylcarbamate.

### 3 固相體系研究

作者對固相技術製備芳基重氮鹽也進行了研究，基本做法是將反應物與溶劑混合，通過磺酸功能化的固定相，最終生成芳基重氮硫酸鹽，實驗也比較成功。但此技術限制條件較多，相比水相體系和有機相體系，此方法並無優勢，在此不再列舉。從整個文章及研究結果來看，對於芳基重氮化反應，連續流技術充分發揮了其技術優勢。連續流微反應器高效的傳熱傳質特點，保證了反應快速平穩的進行；微反應器本身持液量小的特點，大大提高了反應的安全性；而重氮鹽的連續產出，很好的滿足了現制現用的要求。綜合來看，連續流工藝對於重氮化反應尤為適用。

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

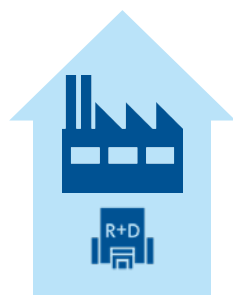
康寧反應器在具有天然的安全優勢，質傳與熱傳效率相較傳統反應器有百倍到千倍的提升，在許多製程上也有很好的應用案例，歡迎感興趣的客戶電話或郵件諮詢。



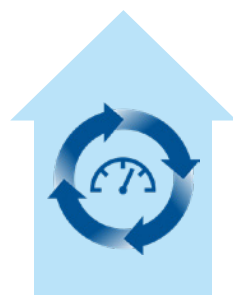
製程強化



減少佔地



無縫放大



連續生產



本質安全

- ✓ 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



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