

萬噸級硝化反應， 微通道技術可以實現嗎？

康寧萬噸級裝置穩定運行600天，且無放大效應的新聞，讓醫藥化工界為之振奮。目前國內微化工技術很難做到微反應工藝的一步放大，而康寧反應器技術的無縫放大，不但為客戶的工業化實施節省時間，更是大大減低因放大測試而付出的成本和風險。

微反應技術的優勢如此明顯，極大地激發了客戶的興趣。許多客戶找到康寧，希望進一步了解微反應器究竟能做什麼樣的化學反應？就讓我們帶領大家結合實例來了解一下什麼樣的反應在微反應器中有著釜式工藝達不到的效果。

微反應技術適用於：

- 強放熱的反應，反應動力學本來很快的反應，物料混合不好的反應等；
- 強放熱-鈀碳催化劑-加氫反應、快速氧化（用純氧、中/高濃度雙氧水等）、溴化、快速氯化、金屬有機合成（丁基鋰）、格氏試劑和反應、重氮化、貝克曼重排；
- 放熱量大、有過度反應反應風險、有安全風險的反應；
- 難於放大生產或有放大效應的反應；
- 中間體不穩定，反應選擇性差，轉化率低，過量使用溶劑的反應等；
- 很多釜式反應有困難的反應，都可以嘗試微通道連續流的技術；
- 傳統釜式反應想做連續流生產。

今天我們以硝化反應為例，對比釜式工藝與微反應器工藝的差異。硝化是向有機化合物分子中引入硝基（ $-NO_2$ ）的過程，如果引入多個硝基，其氧化功能會非常強，因此成為爆炸性物質。

硝化反應往往是水和油兩相，大多屬於強放熱反應。其對換熱和攪拌的要求都非常高。生產上工藝放大難，操作成本高，安全風險大。微通道反應器卓越的換熱和傳質特性可以非常好地解決目前硝化反應在工業生產中的難題。

連續流工藝在製藥方面有廣泛的應用，具有好的經濟性，安全，穩定等多種優點。另外，整個流程是自動化控制，有利於數據的追溯，極其符合FDA對於追溯性和品質控制的要求，所以這個技術也一直受到FDA的極力推薦。

諾華(Novartis)作為世界聞名的製藥企業，很早就進入了連續合成這個領域，也一直在加大投資。本文的反應就是諾華實驗室在2011年發表在OP&D雜誌上，主要討論了使用微通道反應器進行硝化反應的應用。

[案例一] 8-溴-1H-2-喹啉酮硝化反應

8-溴-1H-2-喹啉酮在硝化的過程當中放熱量很大，達到1374 J/g，熱分析儀顯示130度下就開始分解，而反應溫度就達到110 度，所以很容易超溫。而一旦超溫又會到200度就會發生次生分解，最終溫度會達到800度而發生爆炸。

Batch: only allowed on < 0.1 mol scale

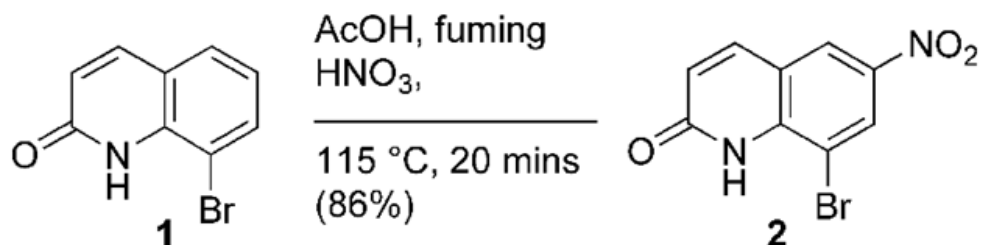


圖1. 8-溴-1H-2-喹啉酮釜式硝化條件

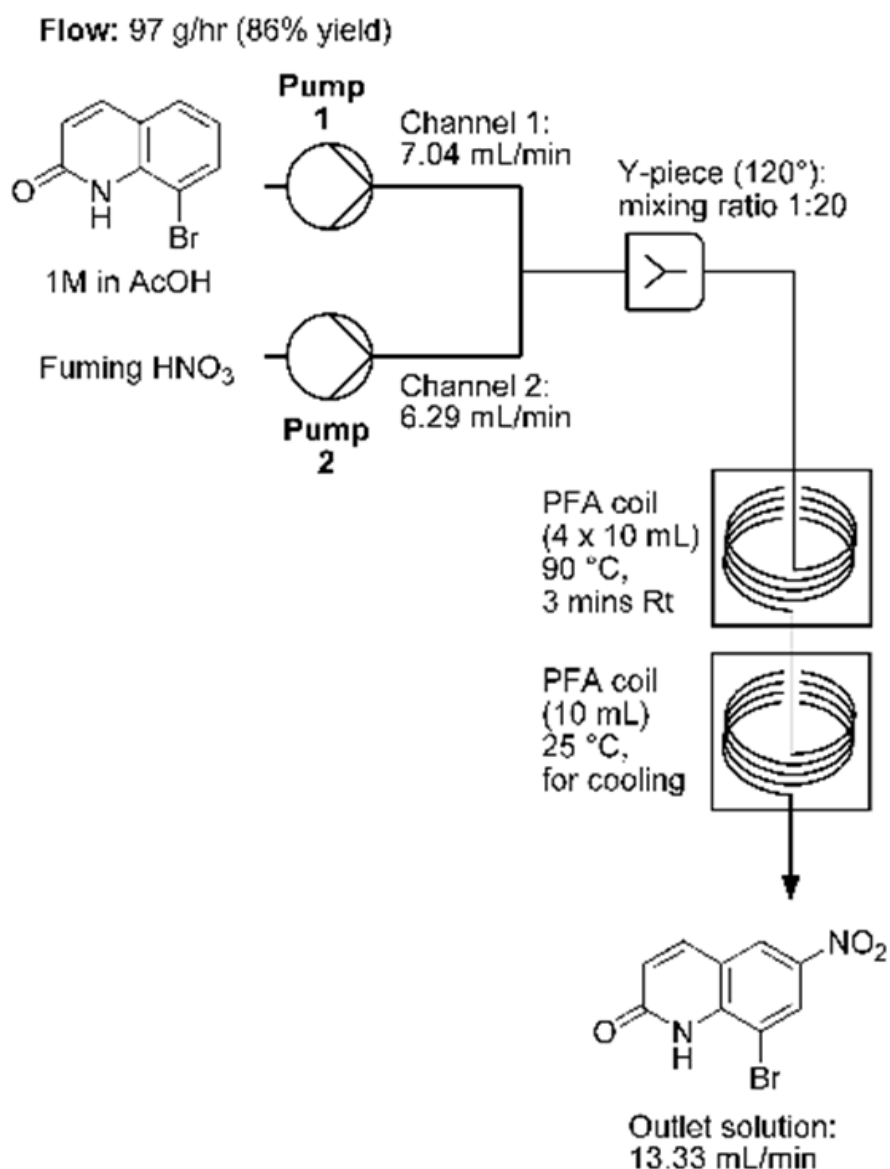


圖2. 8-溴-1H-2-喹啉酮連續化硝化條件

Table 1. Screening experiments for the nitration of 8-bromo-1H-quinolin-2-one 1 using a 2-mL PFA coil and collecting the outlet in water¹⁹

entry	Rt (mins)	temp. (°C)	stoichio-metric ratio (1:HNO ₃)	1 (%) ^a	2 (%) ^a	by-product (%) ^{a, b}
1	5	120	1:20	1	96	3
2	5	105	1:20	0	98	2
3	5	90	1:20	1	97	2
4	3	120	1:20	1	97	2
5	3	90	1:20	0	100	0
6	3	70	1:20	8	92	0
7	2	90	1:20	2	98	0
8	1	90	1:20	2	98	0
9	5	90	1:15	11	86	3
10	5	90	1:11	52	47	1

^a Area percentage determined from HPLC (254 nm). ^b Baseline impurities in HPLC of which the structures were not confirmed.

表1. 8-溴-1H-2-喹啉酮在硝化反應結果

使用微反應器合成化合物2，選擇性和轉化率都達到了100%。反應溫度易於控制，安全風險降低；

- 另外硝化反應結束在釜式反應器中不能及時淬滅，容易產生雜質；
- 使用微通道反應器採用兩個溫區進行該反應，第一個溫區進行反應，第二個溫區降溫進行淬滅以減少副反應的發生；
- 微通道反應器卓越的混合和換熱能力，對於多相反應和強放熱反應有著釜式反應無可比擬的優勢。

[案例二] 2-氨基-4-溴苯甲酸甲酯的硝化反應

2-氨基-4-溴苯甲酸甲酯的硝化反應，使用傳統反應器進行該反應，會有25-30%的醯基化的副產物5，給產品的分離造成困難。且產品品質變化特別大，批次與批次之間經常變化，導致後處理很麻煩。另外副產物控制很艱難，放大效應特別明顯。

Batch: 25-35 % formation of by-product 5

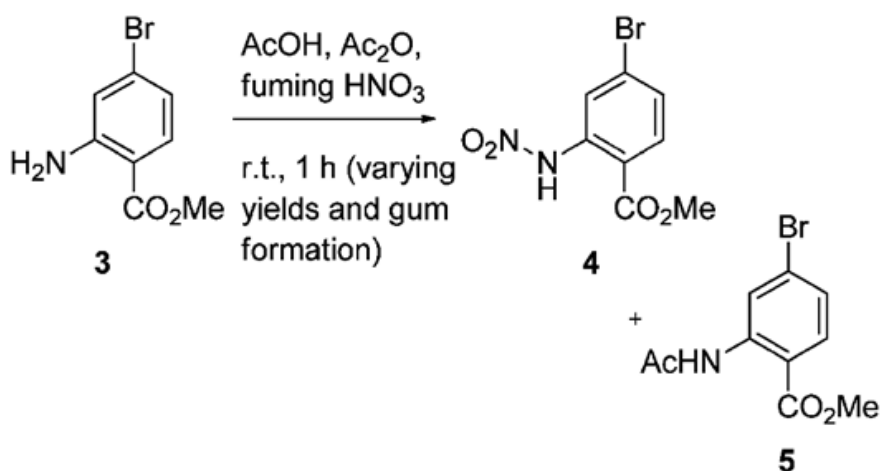


圖3. 2-氨基-4-溴苯甲酸甲酯的釜式硝化反應工藝

Flow: 70 g/hr (84% yield); no by-product observed

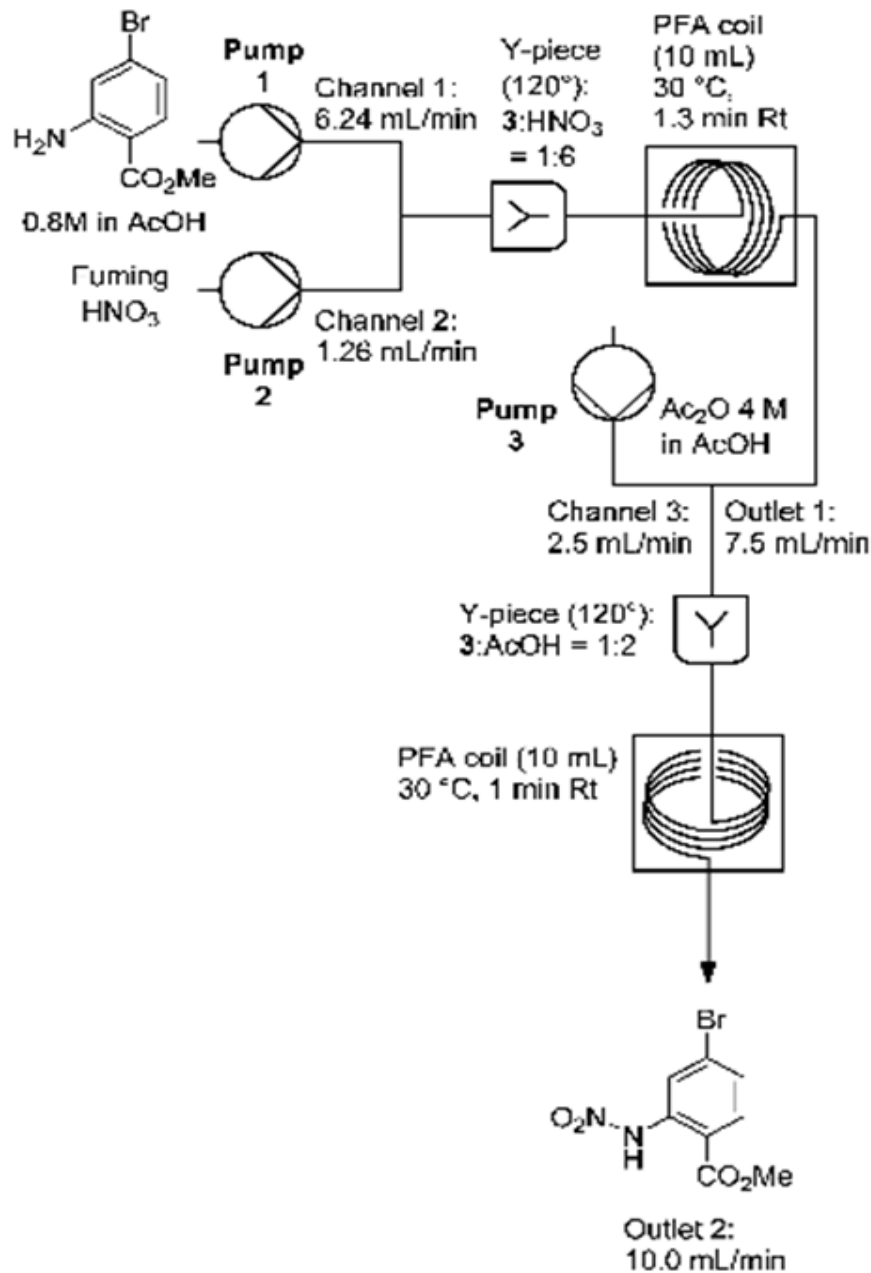


圖4. 2-氨基-4-溴苯甲酸甲酯的連續流硝化反應工藝

使用微反應器合成這個化合物4，選擇性得到了極大的提升，而在傳統釜式反應中很難避免化合物5的生成。

- 在微通道反應器中，通過分步進料法，讓原料與硝酸直接反應，等反應進行不下去之後，再加入乙酸酐促進反應繼續進行，這樣可以完全避免副產物的產生。
- 使用連續流之後，因為控制了副產物5的生成，反應物的後處理變得較易進行，產品品質得到了極大的改善。

[反應結果與討論]

對於硝化反應，使用連續流反應器進行化合物製備，優勢明顯：

- 1 效率提升** 使用微反應器之後極大縮短了反應時間，提升了效率。第一個反應只使用了幾個分鐘就得到了100%的轉化率和100%的選擇性；第二個反應比較複雜，但也只用了2個星期左右進行優化就得到了很好的結果；
- 2 轉化率和選擇性** 得到了很大的改變，第二個反應的雜質在傳統釜式中達到25%~30%，而使用微通道反應器之後副產物消失了，這是明顯的進步；
- 3 穩定性** 使用連續流之後，所有的化合物製備的品質都很穩定，雜質的種類減少，含量穩定，這對於製藥企業是一個很大的優勢；
- 4 安全性** 高溫下進行硝化反應，尤其使用乙酸酐作為硝化的催化劑時異常危險。因為乙酸酐與硝酸會產生爆炸性混合物，在傳統釜式中有很大的安全隱患。而在微通道反應器上很容易解決這個問題，一是因為持液量低，另外一點就是停留時間短，爆炸性混合物產生的概率也大幅度降低。

參考文獻：Org. Process Res. Dev. 2011, 15, 1447`1452

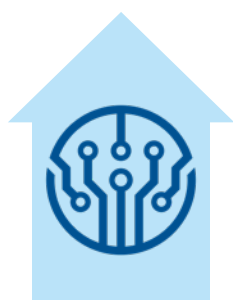
康寧從事微反應技術17年，積累了大量的工藝開發和工業化經驗。部分適用於微反應器的反應類型列表如下：

反應類型	反應方程式	反應類型	反應方程式	反應類型	反應方程式
氧化反應		重排反應		環氧化反應	
催化加氫		邁克爾加成		重氮化反應	
硝化反應		過氧化物製備		疊氮化反應	
氟化反應		甲基化反應		水解反應	
氯化反應		低溫反應		聚合反應	
環氧氯炳烷製備		環化反應		光催化加成	
偶聯反應		酰胺化反應		多步反應串聯	
光催化氧化		溴化反應		格氏反應	

- 微通道反應器技術被認為是一項21世紀顛覆性化學合成技術，在多個領域已經實現了化學品的連續合成生產；
- 與傳統的間歇反應釜合成工藝技術相比，微反應技術既能節省空間、人力、時間和成本，又能提升收率、產品純度、產能；
- 微反應技術反應器持液量極低，過程連續可控，自動化程度高，被公認為一項本質安全的化學品生產技術，具有顯著的經濟效應和社會效益，是未來實現智能製造的重要平臺技術之一；
- 康寧反應器技術已成功應用於萬噸級通量的硝化反應；如果您的硝化反應存在安全等問題，請聯繫康寧。

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

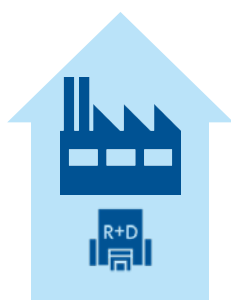
康寧反應器在具有天然的安全優勢，質傳與熱傳效率相較傳統反應器有百倍到千倍的提升，在許多製程上也有很好的應用案例，歡迎感興趣的客戶電話或郵件諮詢。



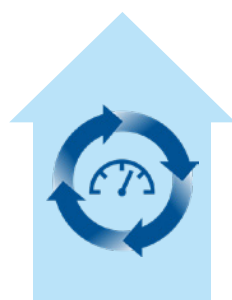
製程強化



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

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