

【MIT 案例】“金刚不坏”—碳化硅材质微反应器应用于 Wolff - Kishner 还原反应

背景介绍

Wolff-Kishner 还原反应是一种以醛或酮作为原料，在碱性条件下原料与肼作用使羰基被还原为亚甲基的反应。该反应的具体操作是先将反应物与氢氧化钾、肼和高沸点醇类的水溶液混合加热，生成腙后，将水和过量肼蒸出，待温度达到 195- 200°C 时回流 3- 4 h 即得目标产物。作为一种经典的还原反应，其在制药及化工领域已经有了一些摩尔级的应用^{[1][2]}。但想实现大规模的工业化，该反应还存在一些潜在风险，主要有三点：第一点，大量过量的肼的使用存在潜在的爆炸风险；第二点，大量氮气的产生存在潜在的高压风险；第三点，反应器材质的选择也很有限（不锈钢可能会参与反应，玻璃在高温下会被氢氧化钾所腐蚀）。同时，其同类型的其他反应各自都有较大缺陷，Clemmensen 还原会产生大量的金属废水，加氢还原的适用范围较窄。相较之下 Wolff-Kishner 还原反应还原剂为廉价的肼，副产物仅为氮气和水。具备很一定开发价值。MIT 的 Klavs F. Jensen 教授课题组开发了一种碳化硅材质的反应器，利用流动化学进行了 Wolff-Kishner 还原反应。有效的消除了一些隐患。相关成果发表在了化学类顶级期刊《Green Chemistry》上（*Green Chem.*, 2014, 16, 176–180）

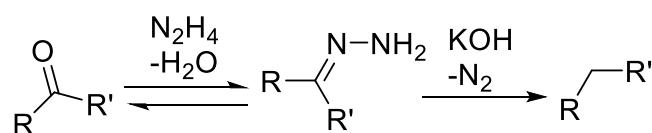


Table 1 经典的 Wolff-Kishner 还原反应

连续流方案

Step 1 反应器的开发

碳化硅作为一种具有优异化学相容性、温度稳定性和导热性能的陶瓷材料广泛应用于生活生产的各个领域。然而在精细化工领域还没有一种普适性较好的碳化硅材质的反应器。由此 Jensen 课题组开发出了一种新型的微反应器，该反应器是由两个具有相同外部尺寸和独立内部设计的 EKasic 碳化硅（3M 公司）板堆叠而成，两块碳化硅板上均有有两个入口、一个淬灭口及一个出口（fig. 1 a）。板上的流型通道均是通过 Nd: YAG 扫描激光冲蚀加工而形成（由于激光蚀刻致边缘挡住激光而使其形成了梯形而非矩形的横截面（fig. 1 b））。之后将两块板进口、出口、淬灭口精确对准，在惰性气体保护，1700°C，15 bar 均衡压力的条

件下，两块板惰性键合完全成为一个整体(fig. 1 c)。尽管由于在边缘施加压力略低而导致形成缝隙 (fig. 1 d)，但反应板内部的截面显示两块板已经完美的融为了一体 (fig. 1 e)。之后，对该反应器进行了测试，该微反应器在 300°C 高温，48 bar 压力的测试条件下没有发生故障。

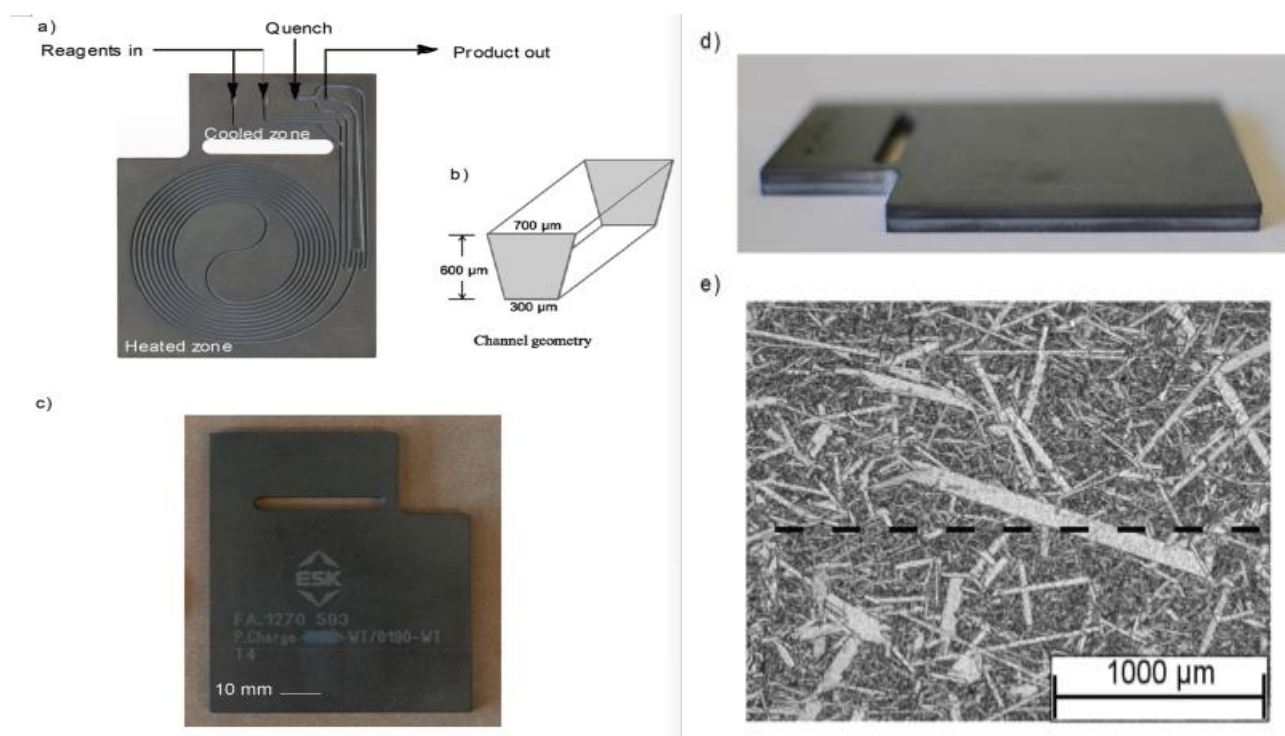


Fig. 1 Jensen 课题组开发的微反应器

Step 2 反应条件的优化及底物拓展

作者以二苯甲酮作为反应底物对压力、温度、停留时间、底物浓度、肼当量、KOH 当量和溶剂等反应条件进行了一系列优化 (Table. 1)。最终以 200 psi 的压力，200°C 的反应温度，5 min 的停留时间，0.8 M 的底物浓度，1.5 个当量的肼，3 个当量的 KOH，二乙二醇单乙醚为溶剂这一条件为最优条件。在此条件下，二苯甲烷产率为 83%。相比于普通的釜氏反应而言，流动化学反应中反应速度加快了 100 倍，肼的用量由大量过量降至 1.5 个当量，同时得益于碳化硅材质的稳定性解决了反应器材质适用性的问题。大大的提高了反应的效率和安全性。随后作者进行了一系列的底物拓展 (Table. 2)，表明了该项反应技术可以适用于绝大部分类型醛、酮的 Wolff-Kishner 还原反应。

Table. 2 底物适用性研究

Entry	Substrate	Product	t_{res} (min)	Yield ^b [%]
1			5	82% 84% ^c
2			15	82
3			3	94
4			3	84
5			10	76
6			15	78
7			10	96 ^d
8			2	83
9			3	91
10			5	90
11			5	87

^a Typical reaction conditions: substrate **1** (4 mmol), $N_2H_4 \cdot H_2O$ (6 mmol), KOH (12 mmol), 0.8 M in carbitol, 200 °C. Concentration varied per entry. See ESI. ^b Yield of isolated product. ^c 3 equiv. additional H_2O added. ^d 220 °C.

Table. 1 条件优化

Entry	Change from standard conditions	Yield ^d
1	None	83%
2	100 psi	44%
3	185 °C ^b	73%
4	$t_{res} = 3$ min	71%
5	1.1 equiv. $N_2H_4 \cdot H_2O$	65%
6	0.4 M	65%
7	0.4 M, 1.0 equiv. KOH	33%
8	0.4 M, diethylene glycol instead of carbitol	36%

^a Yield determined by GC with dodecane as internal standard.
^b Temperature below 185 °C lead to clogging of the reactor.

实验讨论

1 文中设计的碳化硅微反应器（3M 公司，荷兰 Chemtrix）能够进行一些常规材质（玻璃、不锈钢等）的反应仪器无法进行的反应，为一些特定（腐蚀性强等）的反应试剂提供了一种可靠的反应容器。同时较釜氏反应而言，碳化硅微反应器可以在高温、高压条件下下较为安全的进行反应。

2 从釜氏反应向连续流反应的转变使得 Wolff-Kishner 还原反应变得更加便捷，更加高效，更加安全。为该反应的规模化、工业化生产提供了一条崭新的思路。

参考文献: *Green Chem*, **2014**, *16*, 176–180（文中图片均来自于该文）

Chemtrix 公司简介:

Chemtrix BV. 公司一直致力于研究实验室化工厂——用于制药和化学工业的研究和生产的流动化学合成系统, 拥有从应用于研发阶段的低通量微通道反应器 (Labtrix Start, Labtrix S1) 到生产阶段的高通量微通道反应装置 (3D-Print, KiloFlow, Protrix, Plantrix), 让使用者可以实现从研发到生产的直接跳跃。Chemtrix BV. 公司是世界领先的连续流化学合成技术和连续流动化学合成仪器的供应商, 在流动化学领域拥有多项专利技术, 公司拥有世界一流的应用研究团队, 总部设在荷兰, 应用研发部门 Chemtrix R&D 实验室设在英国赫尔大学。由于公司强大的技术支持, Chemtrix 除了提供流动化学反应系统产品以外, 还提供以下服务:

- 1、合同研究、研发外包
- 2、化学可行性研究
- 3、工艺优化
- 4、放大研究
- 5、设备工艺研究
- 6、合同制造
- 7、培训

反应器采用玻璃材质或无压烧结碳化硅材质, 化学兼容性强, Chemtrix 产品系列 Labtrix Start, Labtrix S1, KiloFlow, Protrix, Plantrix 为用户提供了从研发到生产阶段各种用途的流动反应合成系统。



深圳市一正科技有限公司，作为荷兰 Chemtrix 公司（微通道反应器）、英国 AM 公司（连续搅拌多级反应器、催化加氢系统）、英国 NiTech 公司（连续结晶仪、连续合成仪）在中国区的独家代理商和技术服务商，为广大高校和企业提供连续合成、在线萃取、连续结晶、在线过滤干燥、在线分析等整套连续工艺解决方案。

公司与复旦大学、南京大学、中山大学、华东理工大学、南京工业大学、浙江工业大学、河北工业大学等高校研究机构合作成立微通道连续流化学联合实验室，致力于推动连续流工艺在有机合成、精细化工、制药行业、能源材料、食品饮料等领域的应用，合作实验室可以为客户的传统间歇釜式工艺在连续流工艺上的转变提供工艺验证、连续流工艺开发工作，促进制药及精细化工企业由传统间歇工艺向绿色、安全、快速、经济的连续工艺转变。

公司与荷兰 Chemtrix B.V.在浙江台州、江苏南京合作组建了连续流微通道工业化应用技术中心（以下简称“工业化技术中心”），旨在打造集连续流微通道工艺开发、中试试验、工业化验证、技术交流于一体的综合性连续流微通道应用技术服务中心，为广大生物医药企业、化工类企业提供专业、完善的智能化连续流工艺整套系统解决方案及一流的技术服务方案。

公司网址：www.e-zheng.com 联系电话：0755-83549661

联系人：钟明 13510708367