



# 连续光催化技术的研究

[2+2]环加成及自由基加成中连续光催化技术应用

2021年6月

PharmaBlock

有机反应物在光催化剂催化，或者无催化剂条件下，经过特定波长光的照射，发生化学反应的过程可称为光催化有机合成。反应过程通过使用光子激发的方式来活化有机分子，这种反应方式可以作为一种新的反应思路来制备传统的热化学及电化学不能得到的复杂分子，从而丰富了有机合成的方法学。另外，光作为能量源参与反应，避免了传统化学带来的污染，更加绿色清洁，高效节能的同时能使反应温和进行，提高安全性，这更加符合可持续的绿色化学的十二项指导原则。

尽管，光化学反应的优势很明显，但是之前存在的一些问题仍然是其快速发展道路上的障碍，导致该技术在化合物放大生产中很大程度上被忽略。这些问题很多都与光化学反应的复杂性有关，如光催化反应器设计的复杂性高、光化学工艺中要额外考虑光源和溶剂的兼容性。其中如何从实验室级别转向放大生产是光催化技术目前最主要的障碍，因为直接扩大反应器尺寸的传统放大策略会导致光子传输的衰减效应(Bouguer–Lambert–Beer law)，反应时间大大延长，进而导致很多副产物生成。

## 光催化与连续反应技术的结合

由于传统间歇方式光催化反应在商业化应用中存在一定的技术瓶颈，科学家们逐渐将目光转向连续流微反应技术，希望通过二者的结合找到更加有效的解决方案。相对传统间歇合成操作，连续光催化技术具有以下优点：极大的反应比表面积、高效的传热传质、精确控制的反应时间和温度、本质安全、基本无放大效应、很容易通过并联方式进行量产等等。

连续流微反应器应用于光催化反应后，解决了很多间歇光反应中碰到的难题，更是令很多不同类型反应的规模化放大生产成为可能。因此连续光催化技术得到了学术界和工业界广泛的关注，目前也成为活跃且蓬勃发展的前沿技术之一。



### 连续光催化技术特点:

- 微反应器固有的窄通道,可以保证整个反应物料被光均匀地照射,因此反应时间大大缩短,光催化剂用量也大幅减少。
- 可进行多相的化学反应,且可以快速混合及换热。
- 有效的改善了反应混合物的辐照,提高反应选择性和重现性。
- 反应器可进行商业化放大,相比传统反应器操作更加安全
- 能够进行自动化控制,并与在线分析技术(PAT)相结合

### 连续光催化技术应用及发展趋势:

常见的连续光催化技术应用的有机反应类型包括光催化加成、光催化异构化、光催化环化、光催化单线态氧介导的氧化、光催化断裂和脱保护、光诱导的卤代和脱卤、光催化脱羧等反应类型。连续光催化不仅为药物开发与生产提供解决方案,还经常运用于材料科学和水处理方面,以解决三废排放的环境污染问题。

### 连续光催化技术中的挑战

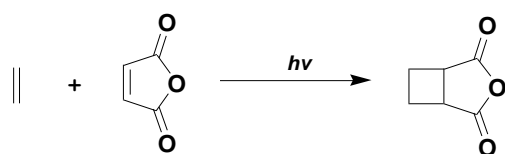
目前很多报道的连续光化学反应仍处于实验室级别,量级在克至公斤级。针对连续光化学设备方面,自制或者商品化的设备均有大量文献报道,但是对应的产量都不高。这种新技术的发展之路并非没有挑战,而是需要综合不同学科来克服障碍,包括有机化学、化工工程和设备工程等。因此,在推动一条安全稳定的从实验室规模转向工业生产规模的方案中,有几个方面需要研发人员做好调研:

1. 连续光催化过程中流体力学和传输现象的研究:建立精确的反应模型来预测光催化微反应器的反应现象
2. 明确微尺寸的概念/发展设备集成的能力:以此来指导光催化微反应器的工程设计,如并联放大思路的模式及关键点、光源与物料通量的匹配度等;
3. 运用光催化微反应器开发新的合成路线:此种连续流与光催化联用的新技术具有很多一些显著的优势,可以制备之前传统热反应难以合成的化合物、可以处理危险或者有毒的中间体、可以进行较苛刻的高温高压条件或有气体参与的非寻常反应。当然,在扩充连续光催化技术应用的同时,也要推进光催化剂的开发和回收工作,如此才可以更好地改善光化学工艺在环境和经济方面的影响力。

## 药石案例分享

### 案例一：光催化[2+2]环加成

分享的产品是药石科技四元环系列中间体之一，其常规的制备条件是在传统间歇光催化反应瓶中进行。但是因为受光的透射不佳，气液传质差等方面影响，传统工艺所需的反应时间很长，十克级规模的制备就需耗时 20-30 h，后续的进一步放大投产，基于 Lambert-Beer law 及气液传质程度的进一步下降会导致反应非常慢，加上无匹配的放大型光反应器，导致放大很难实现。



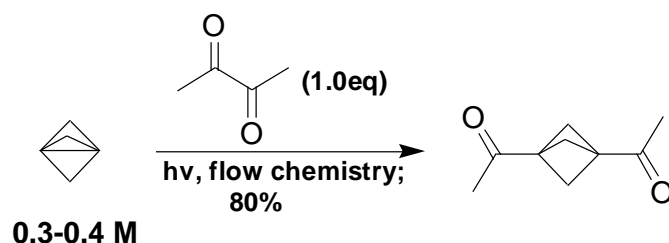
表格 1 光催化[2+2]环加成反应工艺对比

	传统间歇工艺	连续光催化工艺
工厂投产可行性	无匹配光催化反应釜	可放大
反应时间	30 h	40-50 min
收率	n/a	75-80 %
规模	难以放大	500 kg
放大安全风险	高	低

连续流团队已经运用连续光催化技术进行了多次投产，投产规模达到 500 kg，并且反应工艺基本没有任何三废产生，溶剂也可以进行回收套用，实现真正的绿色环保高效工艺。

## 案例二：光催化自由基加成

案例二中展示的化合物是药石科技 BCP 系列重要中间体之一，往后衍生可以做很多 BCP 系列化合物。在 2017 年，药石团队已成功运用光催化技术开发了工艺，为了能够继续放大生产。在不懈努力的优化后，现在的工艺可以应用光反应技术，生产也更为安全，效率更高。



表格 2 光催化自由基加成反应工艺对比

	传统间歇工艺	连续光催化工艺
工厂投产可行性	无匹配光催化反应釜	可放大
反应时间	5-8 h	15 min
收率	58 %	80-85 %
规模	难以放大	500 kg
放大安全风险	高	低

连续光催化技术的应用不仅大大提高了反应效率，放大操作更加安全，该团队也已多次实现该反应的放大投产，规模达到百千克级别。

## 药石的优势与亮点

药石科技连续流团队拥有丰富的工艺开发及优化经验，以及对化学反应本身和微通道反应器工作原理的深入理解，该团队不仅可以根据客户项目需求开发工艺，同时也不断优化升级核心原料的反应工艺，奠定项目基础，为规模化放大生产保驾护航：

1. 连续流团队不断扩大反应设备的适用范围，可做酸碱等耐腐蚀反应、高低温类反应（高温 $\leq 200^{\circ}\text{C}$ ）、耐一定压力反应（ $\leq 2\text{ MP}$ ）等等类型。
2. 该团队还具备机械、电子和自动化工程等不同背景的专家，自主设计、集成满足车间防爆邀请和工业生产规模的连续流反应设备，反应体积可随需求调整，占地面积小，可灵活移动，且产能高通量大

通过不断创新的连续流工艺开发以及自主设计搭建最适用的反应器，药石科技能够加速项目的交付，降低制造成本，为客户的定制项目和核心原料选购都节约了成本和时间。



## 展望未来

光化学反应可以通过简单的方式合成复杂的有机分子，其应用隶属于绿色化学和工程原理的范畴，而连续流化学扮演着一座跨越有机合成过去和将来的桥梁，因而连续光催化反应技术作为一种可持续的绿色合成技术受到学界和工业界越来越多的关注，在制药行业里成为一种具吸引力的合成工具。

在该技术领域中，对于光化学家和工程师来说的挑战是制药工业界连续光催化工艺方法论的基础研究和发展。随着技术的进步，连续光化学技术成功应用于多步工艺中，可在温和、安全及可持续性的条件下实现 APIs 的需求，将来的挑战会涉及到在连续流的条件下多功能模块的联合应用(光催化、酶催化、有机催化、金属催化)来制备具有生物学意义的手性化合物。从设备角度出发，可将连续光催化技术与先进的自动化理念匹配，以打造更加安全智能化的高端设备平台。

## 关于作者

---



### 张峰

药石科技工艺化学副总监

“微反应微管道中窥真谛，流技术流动相中晓洞天”

## 联系我们

### 南京药石科技股份有限公司

电话: +86-400 025 5188

邮箱: [sales@pharmablock.com](mailto:sales@pharmablock.com)

官网: [www.pharmablock.com](http://www.pharmablock.com)

### 美国药石公司

电话 : 1-877 878 5226 / 1-267 649 7271

邮箱: [salesusa@pharmablock.com](mailto:salesusa@pharmablock.com)



# PharmaBlock