

# 流動化學的發展與應用

## Development and Application of Flow Chemistry

陳智庚、胡育朋、洪上程

Zhi-Geng Chen, Yu-Peng Hu, Shang-Cheng Hung

隨著環保意識抬頭，人們開始省思如何減少對大自然的危害，在化學界亦開啟了綠色化學 (green chemistry) 的探討，其目的是要在生產的過程中，能充分利用原料及能源、減少有害物質的釋放以及使反應效率能夠達到最高。其中流動化學 (flow chemistry) 即是因應此觀念而產生的一項新技術，雖然此技術在石油化工領域的使用已相當成熟，然而應用在實驗室的反應研究，則僅是近十年才開始發展，主要是希望能藉此技術提高質能轉換效率、減少溶劑的使用、降低污染物的生成以及達到全天候自動化工作的目標。近幾年應用於藥物和天然物合成的商品化儀器已被陸續開發出來，克服了許多利用傳統批次式反應器 (batch reactor) 進行反應時所產生的問題及限制，本文將介紹流動化學的原理、優勢和成功應用的實例。

The increasing environmental awareness leads to a rethinking of ways on how to reduce the harm done to nature. This perception has gradually been brought into the field of chemistry, launching the study of Green Chemistry. Green Chemistry aims to reduce the release of harmful substances and allow reactions to achieve maximum efficiency in the production process by fully utilizing raw materials and energy. To meet these challenges, flow chemistry tools have been developed. Originally used in the petrochemical field but applied in the laboratory only nearly a decade ago, flow chemistry can effectively improve heat/mass transfer opportunities, decrease the solvent usage, lessen waste generation, and make a working regime a possibility. This technique has been applied in drug development and natural product synthesis in nowadays, overcoming many problems caused by conventional batch reactors. Here, we introduce the principles and advantages of flow chemistry and some successful examples on the applications.

### 一、流動化學發展簡介

#### 1. 定義

流動化學 (flow chemistry) 又稱為連續式流動化學 (continuous flow chemistry)<sup>(1)</sup>，主要是以化合物進入反應器的型態做為區分：當化合物進入反應器的過程是以連續流動的方式進樣，且持續生成產物，則稱之為連續式流動反應器 (continuous flow reactor, CFR)；反之，化合物一次進樣之後，等待

產物生成，再進行下一次進樣，則稱之為批次式反應器 (batch reactor)，傳統化學反應即是利用此種運作模式。

#### 2. 理論簡介

在連續式流動反應器中，依據化學反應於反應器中進行的方式又可略分為連續式攪拌槽反應器與塞流式反應器 (圖 1)<sup>(2)</sup>，由於反應在真實的流場中十分複雜，為了能初步了解在不同反應器中所發生

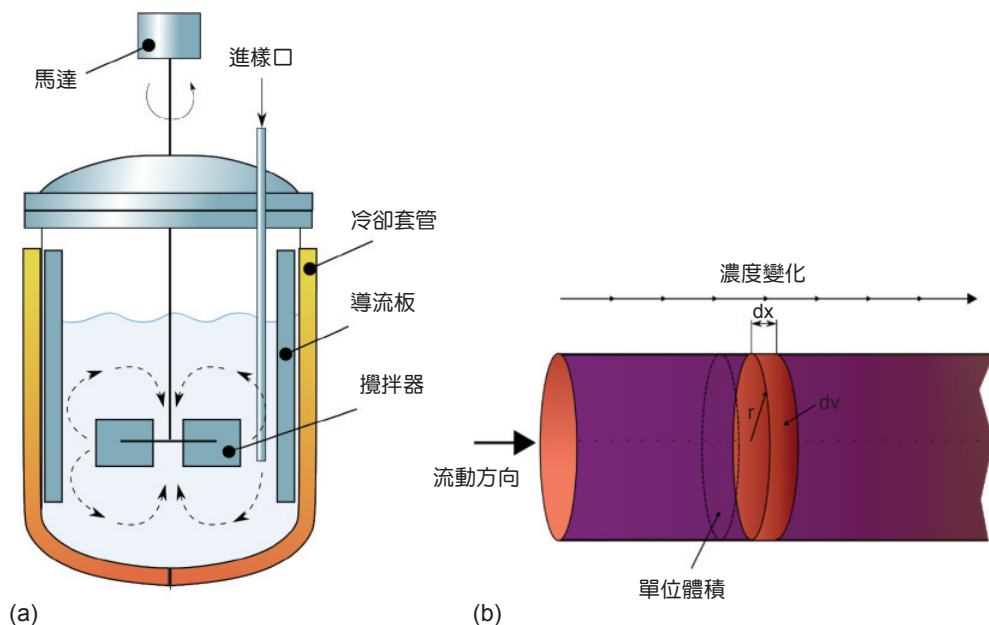


圖 1. 連續式流動反應器類型：(a) 連續式攪拌槽反應器 (b) 塞流式反應器 (2)。

的現象，可忽略流體的黏滯性並假設流場為不可壓縮，在此假設下的流體稱為理想流動模式 (ideal flow pattern)，化合物在連續式攪拌槽反應器反應時，假設容器中的反應物是完全均勻混合，而於塞流式反應器之中，則假設化合物朝單一方向同速流動，具有相同的停滯時間與前後的流體無任何混合現象發生。所以，當使用連續攪拌槽反應器時，由於起始物進入反應器的瞬間達到完全均勻混合，故反應器內的濃度隨時間的變化維持一固定值 (圖 2(a))，且維持相對較小的反應速率，而在塞流反應器 (圖 2(b)) 中<sup>(3)</sup>，起始的反應物濃度及反應速率較快，而隨著時間的變化逐漸降低，一般在塞流反應器中的濃度差 ( $\Delta C$ ) 會大於連續攪拌槽反應器中的濃度差，因此具有較快的反應速率，所以對生成相同量的產物而言，連續攪拌槽反應器需要較大體積的反應器，而針對不同型態的反應，可利用理論計算的方式預先得知最佳的反應時間和反應器所需的體積，以下將探討反應在理想流動模式的假設之下於不同反應器所發生的情況。

### (1) 連續式攪拌槽反應器 (Continuous Stirred Tank Reactor, CSTR)<sup>(4)</sup>

在理想流動模式的條件下，當使用連續攪拌槽反應器的反應質量平衡方程式為：

「起始物」-「生成物」+「副產物」=「累積物」  
又可表示為：

$$F_{A0} - F_A + r_A V = 0$$

$F_{A0}$ ：單位時間內起始物的莫耳數、 $F_A$ ：單位時間內生成物的莫耳數、 $r_A V$ ：單位時間內副產物的生成量 ( $r_A$  為反應速率， $V$  為反應器體積)。

由於在連續式攪拌槽反應器中，是假設反應物完全均勻混合，所以起始物濃度與生成物濃度相同，故在此反應速率  $r_A$  為一固定的值，進一步可將方程式轉換為：

$$V = \frac{F_{A0} - F_A}{-r_A} \quad \text{又因 } F_A = F_{A0}(1 - X_A)$$

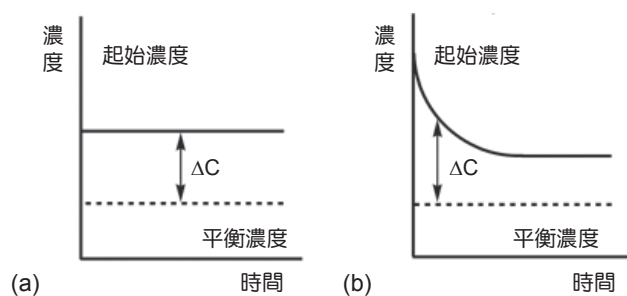


圖 2. 反應濃度時間變化圖 (a) 連續式攪拌槽反應器 (b) 塞流式反應器。

(轉化率  $X_A$ ：起始物轉換為生成物的比例)

帶入上述方程式可得：

$$\frac{X_A}{-r_A} = \frac{V}{F_{A0}} \quad \text{又因 } F_{A0} = C_{A0}v_0$$

( $C_{A0}$  = 起始物濃度、 $v_0$  = 進樣流速) 且  $\tau = V/v_0$  ( $\tau$ ：

反應物於反應器中所停留的時間，稱為空間時間)

帶入上述方程式可得：

$$\frac{X_A}{-r_A} = \frac{V}{F_{A0}} = \frac{V}{C_{A0}v_0} = \frac{\tau}{C_{A0}}$$

轉換之後即可計算出反應所需時間：

$$\tau = \frac{C_{A0}X_A}{-r_A}$$

然而反應速率 ( $r_A$ ) 與反應濃度 ( $C_A$ ) 的關係隨著不同反應速率式而有所差別，以下將舉例當反應為一級反應時，所需的反應時間。

範例 1：一級反應速率定律式 (1<sup>st</sup> order rate law) 可表示為：

$$-r_A = \frac{-d[C_A]}{dt} = k \cdot [C_A]$$

$k$  是速率常數 (單位：濃度/時間)

又因  $C_A = C_{A0}(1-X_A)$

可將方程式簡化為：

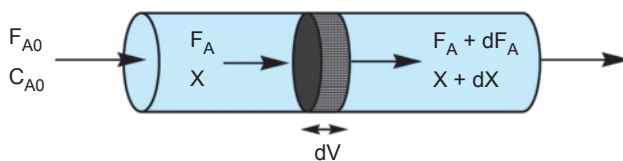
$$-r_A = k \cdot C_{A0}(1-X_A)$$

帶入推導出的方程式可得：

$$\tau = \frac{C_{A0}X_A}{-r_A} = \frac{C_{A0}X_A}{kC_{A0}(1-X_A)} = \frac{X_A}{k(1-X_A)}$$

利用此公式即可預測反應在不同轉化率 ( $X_A$ ) 時，所需的反應時間。

## (b) 塞流式反應器 (Plug Flow Reactor, PFR)



塞流反應器可視為由無限個連續攪拌槽反應器所組成，當起始物流進反應器時莫耳數為  $F_A$ ，所以反應質量平衡方程式可表示為：

「起始物」-「生成物」+「副產物」=「累積物」

$$F_A - (F_A + dF_A) + r_A dV = 0$$

方程式簡化後可得：

$$dF_A = r_A dV$$

又因  $F_A = F_{A0}(1-X)$

$$\therefore dF_A = d[F_{A0}(1-X)] = -F_{A0}dX = r_A dV$$

移項後方程式可得到：

$$\frac{V}{F_{A0}} = \int_0^{X_f} \frac{dX}{-r_A} \quad (X_f: \text{反應時間為 } f \text{ 時的轉化率})$$

從前述推導得到

$$\frac{V}{F_{A0}} = \frac{\tau}{C_{A0}} \quad \therefore \frac{\tau}{C_{A0}} = \int_0^{X_f} \frac{dX}{-r_A}$$

$$\tau = C_{A0} \int_0^{X_f} \frac{dX}{-r_A}$$

又因  $C_A = C_{A0}(1-X)$ ，將其移項並微分後可得到

$$dX = -\frac{dC_A}{C_{A0}}$$

代入推導出的式子後可得：

$$\tau = C_{A0} \int_0^{X_f} \frac{dX}{-r_A} = -\int_{C_{A0}}^{C_{Af}} \frac{dC_A}{-r_A}$$

所以根據上述方程式，可計算出欲達到所需的轉化率時反應所需的時間或可用來計算反應器所需的體積或是進樣速率 ( $\tau = V/v_0$ )。

### 3. 流動化學的優勢<sup>(1, 5)</sup>

流動式化學反應，相較於批次式反應具有多項優勢：(1) 試劑混合時間短且均勻，因而進樣分配較精確，降低因試劑濃度瞬間提升造成副產物的生成、(2) 傳熱效率高，使得反應過程，較無出現瞬間放熱或吸熱情形，有利於反應溫度的控制，減少因溫度變化過大而造成產率及選擇性降低、(3) 滯留時間短，避免反應過程中形成的不穩定中間體因停留時間過久分解，導致產率下降、(4) 反應的化學試劑少，由於反應為流動式，因此單位時間內進樣的試劑相對於傳統反應少許多，可提升進行量產時的安全性以及 (5) 縮短研發時間。因所需的反應器體積小，便於同時進行多種反應條件的試驗，縮短從研發到量產的時間。若應用上述幾項優勢於藥物的開發或工業化生產，不僅能提高生產力、並且可以在較安全的情況之下達成自動化控制且全天候生產，因此近十年來，除了應用於石化工業之外，流動化學也應用於藥物開發和傳統化學反應，以下將列舉一些成功的例子來做說明。

## 二、流動化學的相關應用

### 1. 利用流動化學進行光化學單態氧反應

一般單重態氧 ( $^1O_2$ ) 反應的程序，是先將反應

物及光敏感劑 (photosensitizer) 加入溶劑中，再將氧氣 ( $^3O_2$ ) 通入反應溶液，之後以鹵素燈照射，使氧氣於反應中激發成單重態氧，並進一步與反應物作用。在傳統方法裡，若以批次式反應器進行單重態氧反應，最大的問題在於大量化生產時，會遭遇以下兩點問題：(1) 氣體與液體之間的異相反應，氧氣無法有效且均勻的分布於反應溶液中、(2) 根據比爾-朗伯定律 (Beer-Lambert law,  $A = \epsilon bc$ )，其中 ( $A$ : 光的吸收度,  $\epsilon$ : 物質的莫耳吸收係數,  $c$ : 溶液濃度,  $b$ : 光徑長)，由於光的吸收度會與通過的光徑長和溶液濃度成正比，所以當反應的體積放大，將導致反應內層所照射到的光線強度會因此而減弱。為了改善這些問題，德國馬克斯普朗克的 Seeberger 教授於 2011 年將流動化學的概念應用於光化學誘導的單重態氧反應當中<sup>(6, 7)</sup>，此裝置設計如圖 3 所顯示，1 為 HPLC 泵，可抽取反應物進入流動反應器，2 為氧氣的流速控制器連接到氧氣的氣壓計 3，而在反應物端與氧氣端之間使用一個聚四氟乙烯 (PTFE) 的 T 型混合器混合氧氣與反應溶液，之後於 FEP (fluorinated ethylene propylene) 管中 4 流動，由於管子纏繞於水銀燈管 7 外，反應溶液可均勻照光，並且因為流動式反應可增加氣體與液體反應面積的接觸，藉此能讓反應得到極佳的產率與轉換率。

### 2. 利用流動化學進行醣鏈結 (Glycosylation) 反應

隨著生物分析技術與科學儀器的發展，醣生

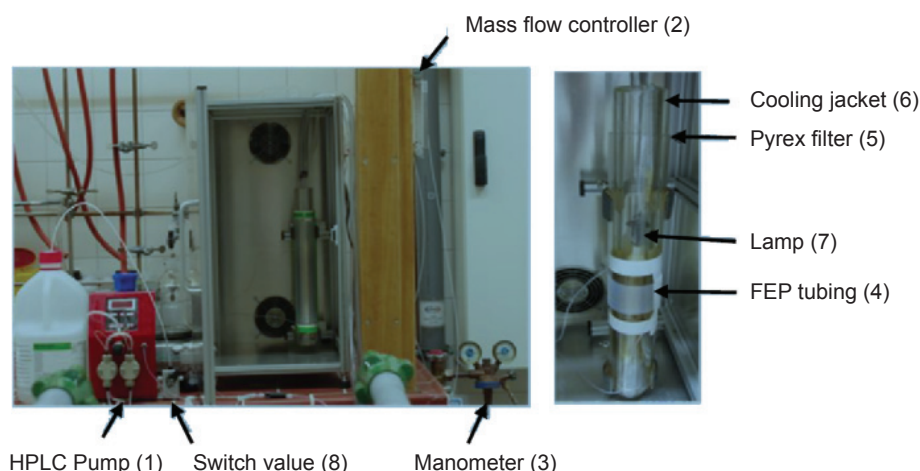


圖 3. Peter H. Seeberger 教授所設計的流動式光化學反應器<sup>(7)</sup>。

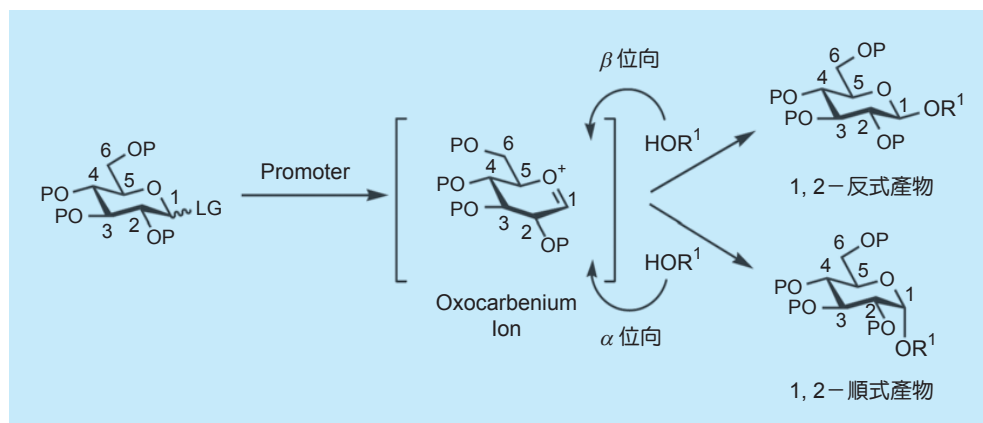


圖 4. 醣鏈結反應的反應機構。

物分子在人體中所扮演的角色日漸受到重視，它們作用像是細胞對外溝通的窗口，和多種疾病的傳染與癌細胞的轉移都有關連。由於從天然來源不易獲得成分單一且結構確定的醣類分子，因此如何以化學合成的方式來獲得，是當前的一大挑戰。其中如何有效的進行醣鏈結反應是重要的課題之一，有關這類型反應機制描述在圖 4，首先，醣予體第一號碳上的離去基 (leaving group, LG) 先被啟動劑 (promoter) 活化脫去，形成氧原子帶正電荷 (oxocarbenium ion) 的中間體，接著醣受體與 1 號碳作用形成新的醣鏈結，完成醣鏈結反應。由於醣受體在攻打時可能從中間體的上方 (β 位向) 進來形成 1,2-反式產物，或者從下方進來得到 1,2-順式產物，此兩異構物常造成純化上的困擾，因此在醣鏈

結反應中，如何控制醣苷鍵的位向選擇性是一項非常重要的課題。

基於上述所遭遇的困難，日本大阪大學 Fukase 教授發展利用流動式化學反應器來進行醣鏈結反應，並且成功地運用於合成 α 式的唾液酸 (sialic acid)<sup>(8-10)</sup>、β 式的甘露糖 (D-Mannose)<sup>(11)</sup>、以及 α 式 3-Deoxy-D-manno-oct-2-ulosonic acid (Kdo) 化合物的合成應用<sup>(12)</sup>，Fukase 教授認為，流動化學反應器可幫助醣予體與路易士酸更均勻的混合，並且在此條件下，試劑混合所放出的反應熱可以更快速的被傳導出來，因此達到較精確的溫度控制，進一步提供反應更良好的位向選擇性與產率。舉圖 5 的例子來說，若於一般反應瓶中進行反應，產率最高只能達到 77%，且 α/β 比例為 96/4，但

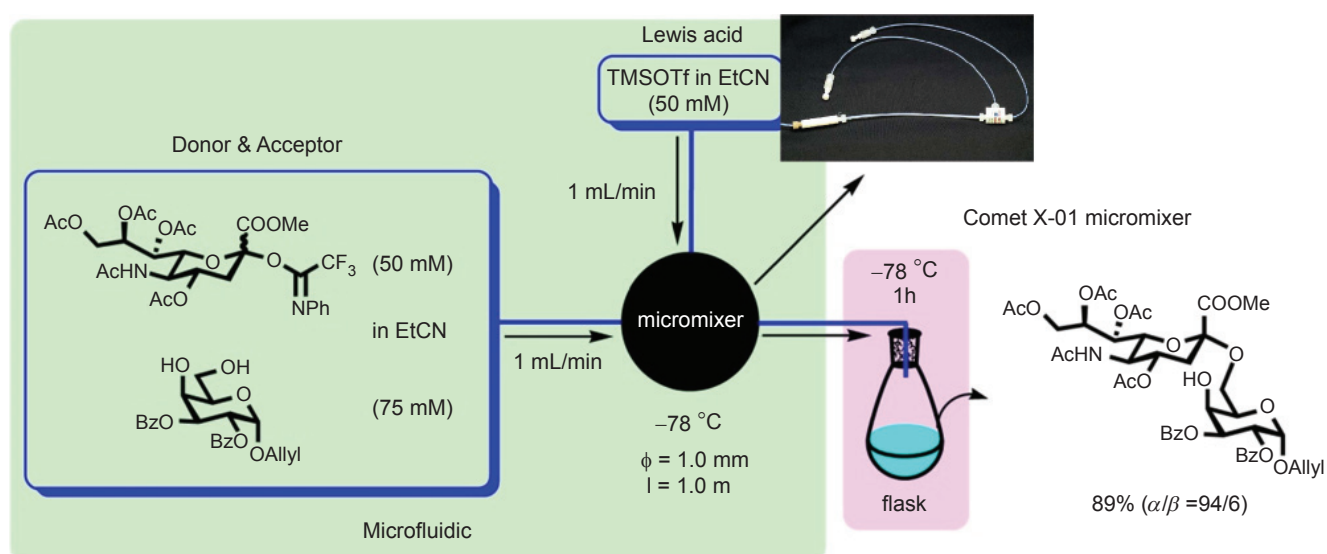
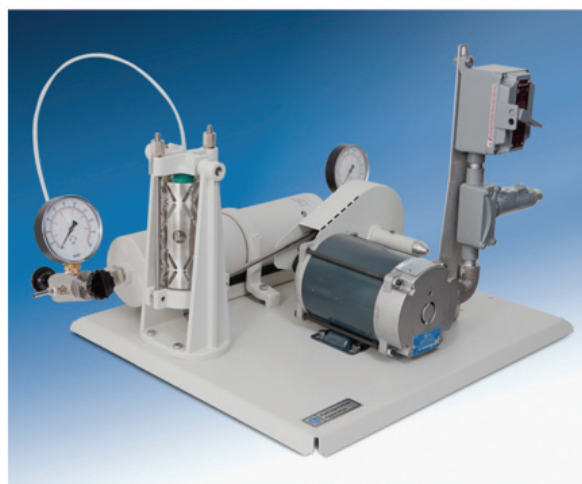


圖 5. 利用流動化學反應器來進行唾液酸的醣鏈結反應。



(a)



(b)

圖 6.  
實驗室氫化反應的操作方式  
(a) 常壓式 (b) 加壓式氫化反應器<sup>(14)</sup>。

若使用流動化學反應器來進行醣予體與啟動劑混合 (在這例子中所使用的微混和器是 Comet X-01)<sup>(13)</sup>，則可將產率提升至 89% 且  $\alpha/\beta$  的比例仍維持在 94/6，Fukase 教授進一步闡述，一般流動化學反應都在管道內進行，但若反應無法在短時間內結束，通常只能減緩流速或是增長管道的長度來延長反應的時間，而在這例子中，巧妙利用傳統批次式反應瓶來延長反應所需的時間，更增加了流動化學反應的應用性。

### 3. 利用流動化學進行氫化 (hydrogenation) 或氫解 (hydrogenolysis) 反應

氫化反應一般而言是指，將一對氫原子加成至一含有不飽和鍵的分子當中，例如烯類化合物可經由氫化反應轉變為烷類；而氫解反應則是指利用氫氣來切斷碳原子與氫原子之間的單鍵，例如碳—氧、碳—氮、碳—硫鍵等。

在實驗裡的傳統製程，氫化與氫解反應的操作方式是相似的，通常是將反應物、金屬催化劑和溶劑混合置於反應瓶中，經去氧處理後，再通入氫氣進行反應，依所需反應可再分為常壓式或加壓式兩種方法，常壓反應可直接使用氫氣球來通入氫氣，並可使用一般的反應瓶 (Pyrex flask) 進行反應，如圖 6(a) 所表示；另一加壓式反應，則須以特製加厚瓶壁的反應瓶，再配合搖動式氫化反應器來進行反應<sup>(14)</sup>，如圖 6(b) 顯示，並利用氫氣鋼瓶通入氫氣，此類型儀器通常最高可加壓至 5 atm。可是不可

論是常壓或加壓製程，操作此類型反應都具有相當大的危險性，因為金屬催化劑通常具有高活性，在空氣中容易起火燃燒，更尤其是在氫氣環境下，萬一引發火勢，後果更是難以收拾。

除了上述傳統的實驗方式，匈牙利的 Thalesnano 公司所生產的 H-Cube<sup>®</sup> 連續式高壓氫化反應器 (如圖 7 所表示)<sup>(15)</sup>，可提供另一種更安全且更有效率的實驗方式，此儀器是利用塞流式反應器的原理去設計的，其操作手續相當容易，首先將反應物溶於溶劑當中，經由 HPLC 泵將溶液吸入，並在機器的管道內與氫氣混和，氫氣的來源是由本身配備的氫氣產生器經由電解水所提供，無須外接氣體鋼瓶，之後，此氣體液體混合物會流經填充金屬催化劑的管柱 (CatCart<sup>™</sup> cartridge)，於此同時，放置催化劑的管柱的槽體可調整需要的反應溫度，最高可加熱至 100 °C，最後反應溶液會收集在樣品槽，實驗程序通常能在幾分鐘內結束。與傳統的氫化方法相比較，以 H-Cube<sup>®</sup> 反應器來進行反應有幾項明顯的優點：(1) 安全：因為金屬催化劑填充於管柱內，無論是反應前後，都無需多餘的處理步驟，因此不會有催化劑起火燃燒的危險、(2) 經濟：不像一般傳統方法，所加入的金屬催化劑都會棄置，金屬催化劑管柱可以重複使用、(3) 快速：一般利用搖動或是攪動混和的反應，通常需要數小時至一天的反應時間，而連續式流動反應可縮短至數分鐘至數十分鐘，目前已有文獻報導<sup>(16)</sup>，利用 H-Cube<sup>®</sup> 對單醣分子進行氫解反應能在 1 毫升/分

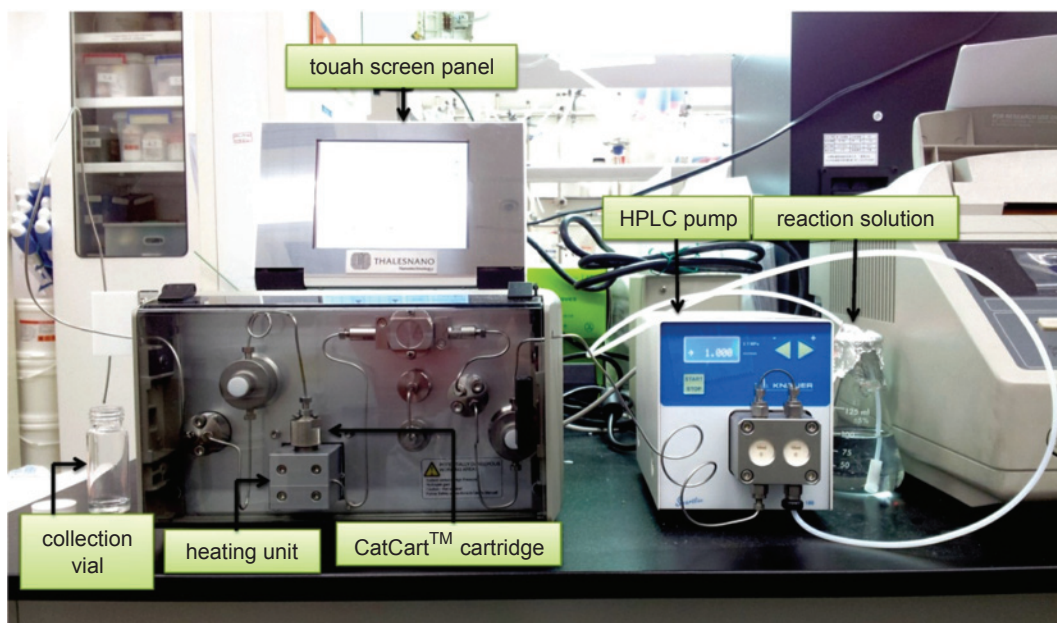


圖 7.  
H-Cube<sup>®</sup> 連續式高  
壓氫化反應器。

鐘的流速下，得到 90% 以上的產率、以及 (4) 選擇性：流動式氫化反應由於與催化劑接觸的時間很短暫，因此有機會幫助反應得到較佳的選擇性，如 2012 年有文獻指出<sup>(17)</sup>，利用 H-Cube<sup>®</sup> 能在具有多個苯甲醚 (benzyl ether) 的情況下，選擇性的將疊氮基 (azido) 與苯甲氧羰基 (Benzyloxycarbonyl) 還原，得到 90% 的產率。

### 三、結論

流動化學技術已逐漸應用於許多傳統化學反應<sup>(18)</sup>，包括 (1) 有機金屬催化反應、(2) 光化學反應、(3) 氣-液兩相反應、(4) 微波反應、(5) 超臨界流體的應用、以及 (6) 生物有機合成等。在藥物合成方面，也愈來愈多國際知名的製藥公司，利用此技術成功完成多步全合成反應。此外，流動化學技術也被應用於醫藥、農藥、材料、食品及其他精細化工等多個行業的研發和實際生產過程中，雖然流動化學於學術界的發展僅短短近十年，目前尚無法完全取代傳統化學反應，但伴隨著更多商業化儀器及以流動化學為命名的國際期刊的出現，相信在未來的不久，流動化學在學術界的應用將愈來愈廣泛。

### 參考文獻

1. J. Wegner, S. Ceylan, and A. Kirschning, *Chem. Commun.*, 4583, 47 (2011).
2. L. D. Schmidt, *The Engineering of Chemical Reactions*, 1st ed. New York : Oxford University Press (1998).
3. E. Heinze, *Technische Chemie I, WS2009: Chemical Reactors* (2009).
4. H. Scott Fogler, *Essentials of Chemical Reaction Engineering*, 1st ed. New Jersey : Prentice Hall (2010).
5. Z. Dongbo, *Chin. J. Org. Chem.*, 389, 33 (2013).
6. F. Levesque and P. H. Seeberger, *Org. Lett.*, 5008, 13 (2011).
7. F. Levesque and P. H. Seeberger, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1706, 51, (2012).
8. S. Tanaka, T. Goi, K. Tanaka, and K. Fukase, *J. Carbohydr. Chem.*, 369, 26 (2007).
9. K. Tanaka, Y. Fujii, H. Tokimoto, Y. Mori, S. Tanaka, G.-m. Bao, E. R. O. Siwu, A. Nakayabu, and K. Fukase, *Chem. Asian J.*, 574, 4 (2009).
10. Y. Uchinashi, M. Nagasaki, J. Zhou, K. Tanaka, K. Fukase, *Org. Biomol. Chem.*, 7243, 9 (2011).
11. K. Tanaka, Y. Mori, and K. Fukase, *J. Carbohydr. Chem.*, 1, 28 (2009).
12. A. Shimoyama, Y. Fujimoto, and K. Fukase, *Synlett*, 2359, 16 (2011).
13. Comet X-01 micromixer : <http://homepage3.nifty.com/techno-applications/>
14. 搖動式氫化反應器 : <http://www.parrinst.com/or> <http://www.zimmerman.com.tw/>
15. H-Cube<sup>®</sup> 連續式高壓氫化反應器 : <http://www.thalesnano.com>

com/products/h-cube

16. F. S. Ekholm, I. M. Mandity, F. Fulop, and R. Leino, *Tetrahedron Lett.*, 1839, **52** (2011).
17. A. Manikowski, A. Koziol, and E. Czajkowska-Wojciechowska, *Carbohydr. Res.*, 155, **361** (2012).
18. J. Wegner, S. Ceylan, and A. Kirschning, *Adv. Synth. Catal.*, 17, **354** (2012).
- 



陳智庚先生為國立清華大學化學系博士，現任中央研究院基因體研究中心博士後研究員。

Zhi-Geng Chen received his Ph.D. in chemistry from National Tsing Hua University. He is currently a postdoctoral fellow in the Genomics Research Center at Academia Sinica.



胡育朋先生為國立清華大學化學系博士，現任中央研究院基因體研究中心博士後研究員。

Yu-Peng Hu received his Ph.D. in chemistry from National Tsing Hua University. He is currently a postdoctoral fellow in the Genomics Research Center at Academia Sinica.



洪上程先生為國立清華大學化學系博士，現任中央研究院基因體研究中心特聘研究員。

Shang-Cheng Hung received his Ph.D. in chemistry from National Tsing Hua University. He is currently a distinguished research fellow in the Genomics Research Center at Academia Sinica.