如何判断化学反应是否采用连续还是间歇

背景介绍

本期关键词

流动化学

本质安全性反应器

无缝放大

非均相混合

光化学反应器

固体处理

连续流技术在化学合成中具有诸多优势，被认为是二十一世纪颠覆性的技术。连续流技术过程安全，自动化程度高，是未来智能制造的基石。而智能制造是各国发展的战略重点，全球各大制药公司及精细化工公司都积极地投入到连续流技术的研发及技术改造中，并取得了巨大的进步。

对微反应连续流这样一个新技术，国内很多企业刚刚开始接触，首先关注的是现有工艺能否通过连续流技术进行技术改造，或如何选择合适的反应进行连续流工艺开发。

今天给大家介绍一个大致的决策分析的流程，帮助您对一个项目是否适合连续化反应进行初步判断，并对其中一些要点进行说明和总结。

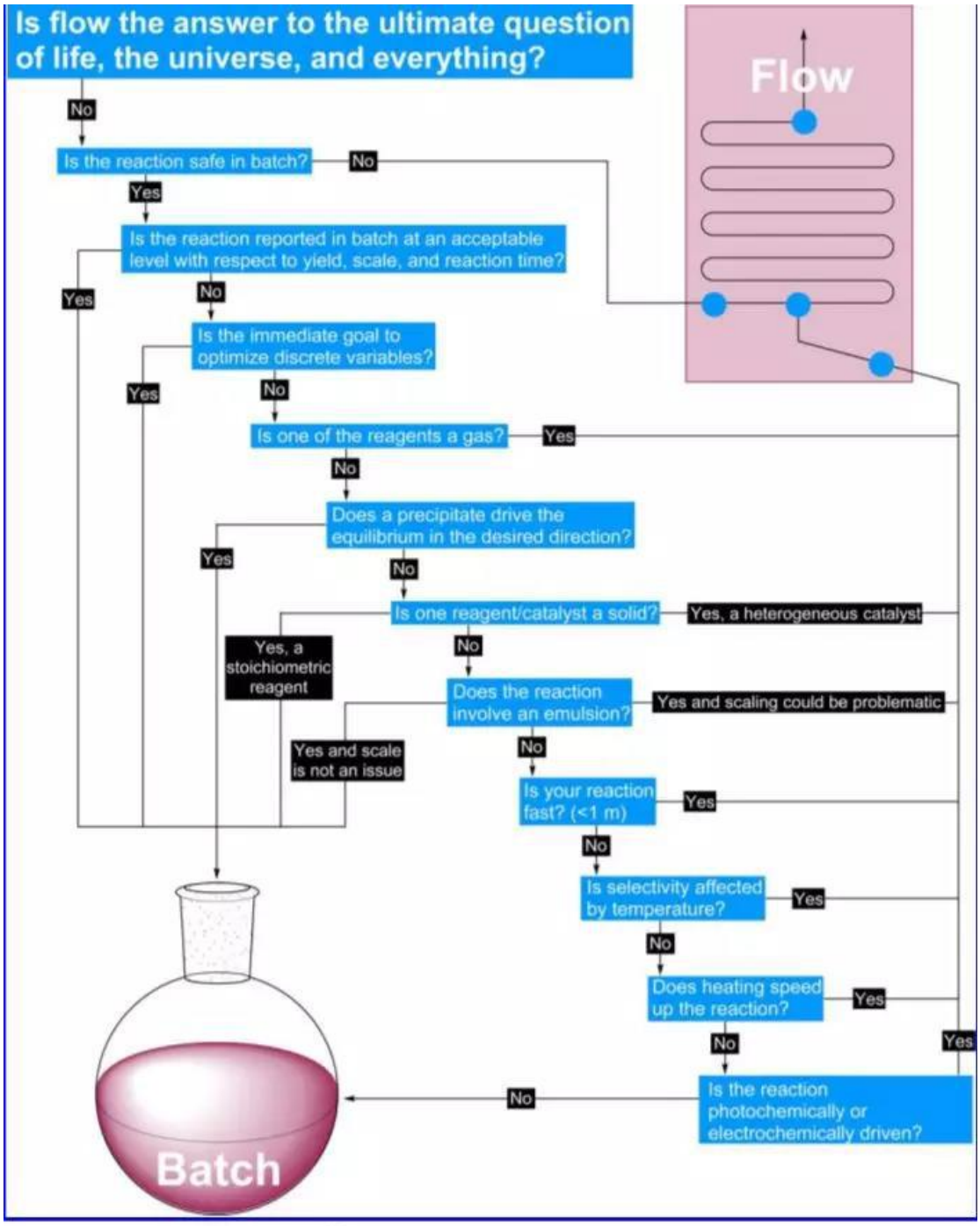


Figure 9. Decision diagram for flow chemistry.[118]

图 1. 连续流工艺的可行性初步判断

下面我们就其中一些要点作详细讨论和总结。讨论与总结

一．对于有安全风险的反应

安全是首先要考虑的因素。易燃易爆的危险物质、中间体不稳定、强放热和加压反应构成安全危害，这在微反应条件下可以减轻或消除危害。

对于有害物质参与的反应，使用小规模的芯片反应，可以让化学家在发现阶段使用非常少量的有害物质，降低了化学家的暴露风险。此外，连续流在线淬灭可以避免因设备误操作可能导致泄漏而导致的危险。

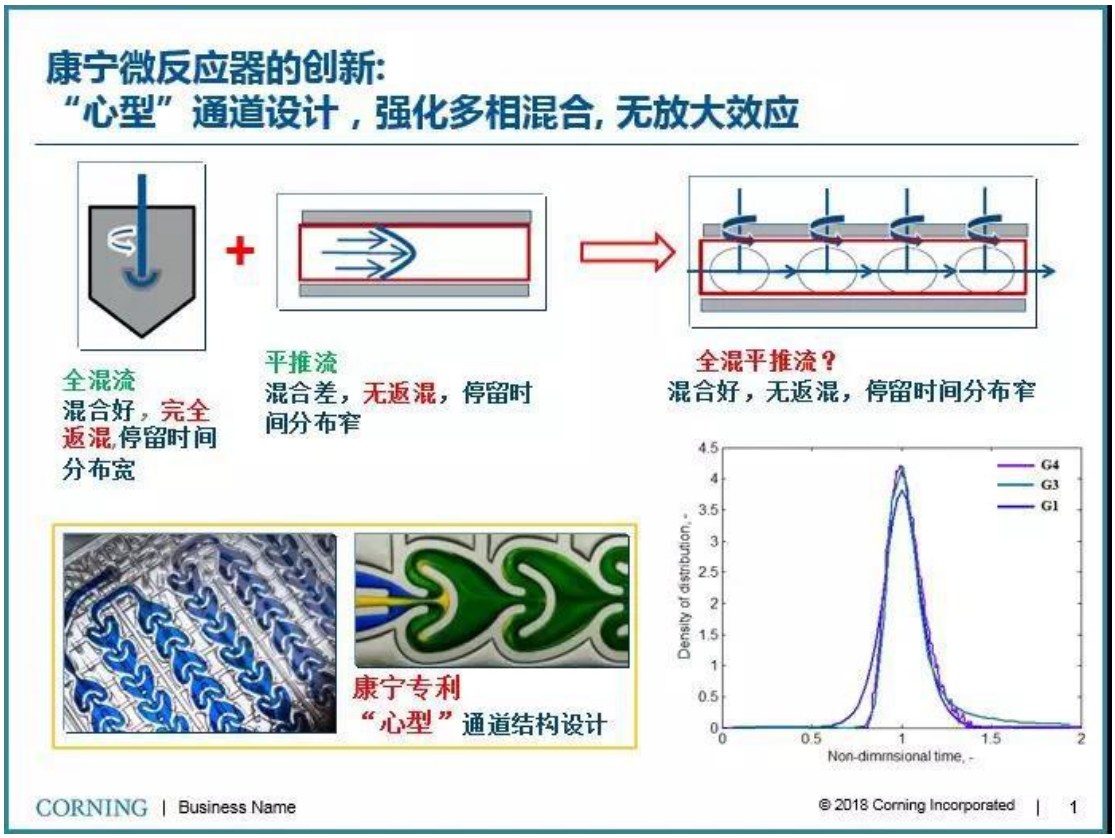
对于工业化规模的微反应技术，目前微反应器制造的行业标准还未出台，企业在选择反应器时更需谨慎。反应器的本质安全性是一个前提条件，没有本质安全的设计和可靠的的反应器制造作为支撑，任何危险间歇反应工艺即使改成连续流，它的安全性都没有保障。

康宁 AFR 高通量微通道反应器经过权威机构严格的爆破危害性实验评估，是具备本质安全性设计的反应器。

二．对于放大困难的反应

对于在间歇工艺中已经评估为“安全”的反应，必须先判断一下已有的小试条件是否满足现实生产的需要。有些小试工艺因反应条件苛刻，即使能完成小试条件的优化，但受工业化条件的限制，不一定具有工艺放大的可行性。

因此对于新工艺开发，不仅需要在烧瓶里进行优化实验，但同时也需要考虑工业化实施的可行性。这类反应可以考虑用微反应连续流的方法进行工艺开发和优化。



实验室微通道反应器工艺开发平台，自动化程度高，可进行在线检测，在起始原料很少的情况下，使用小持液体积的反应器可使化学家能够使用最少的试剂尝试反应并得到大量的分析数据。此外，温度和时间的优化通常在流动化学中更容易，因为反应器温度可以很容易地改变，反应时间可以通过流速变化轻易控制 。

三．气液相反应

进一步分析该反应是否涉及气液体系。一般来说，当其中一种试剂是气体时，流动反应优于间歇反应。对反应器加压增加了气体在溶液中的溶解度，良好的通道结构设计可以强化非均相体系的混合，加速反应的进程；康宁反应器的专利通道结构设计可以大大强化气液两相的混合效果，使反应加速进行。

四．液液非均相反应

对于液液非均相反应，虽然在间歇生产中，剧烈搅拌可以有效地生产很好的乳液混合，而使生产变得简单。但是，当需要高均一性混合时，连续工艺是必须的。

此外，对于复杂串联反应机理控制的反应，且又涉及到非均相，连续化技术可能是唯一的改进工艺的方法。这里微反应器通结构设计是否可以使混合达到均一显得尤为的重要。

下图直观的阐述了混合的效率是如何影响串联化学反应的选择性的。

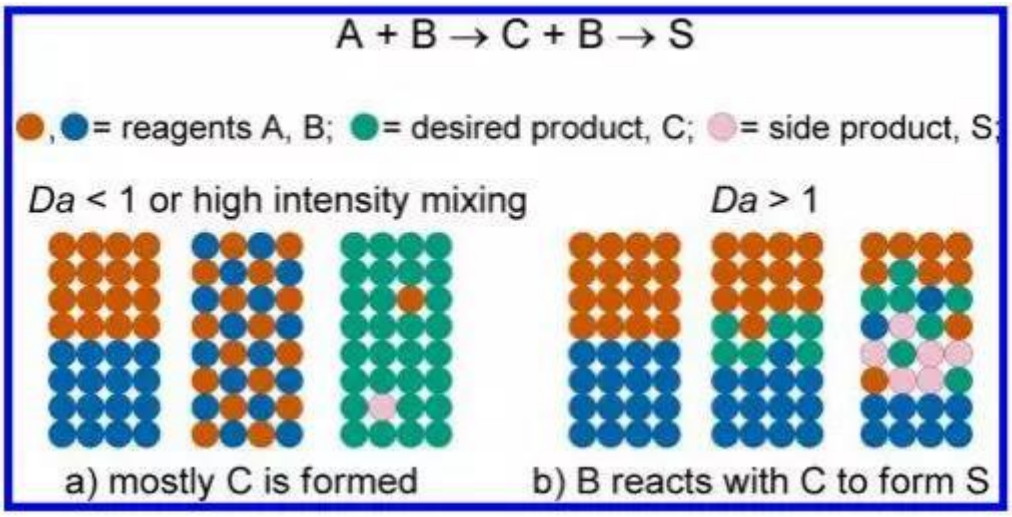


Figure 5. (a) Reactions where the Damköhler number is less than 1 and/or high-intensity mixing is applied. Homogeneity is reached resulting in high selectivity for the formation of the desired product C. (b) Poorly mixed reactions where the Damköhler number is greater than 1. The reaction is too fast to achieve homogeneity, creating local concentrations of B and C which react to give higher quantities of side-product S. Adapted from *Handbook of Industrial Mixing: Science and Practice.*[94]

Damkö维勒(Da)数量

$$Da = \frac{\chi d_t^2}{4\tau D}$$

这个无量纲单位是反应速率与扩散传质速率之比。对于 Da 小于 1 的反应，可以在反应发生前进行混合均匀(>95%)。然而，对于 Da 大于 1 的反应，反应速度大于传质速度，导致系统内局部产生浓度梯度。

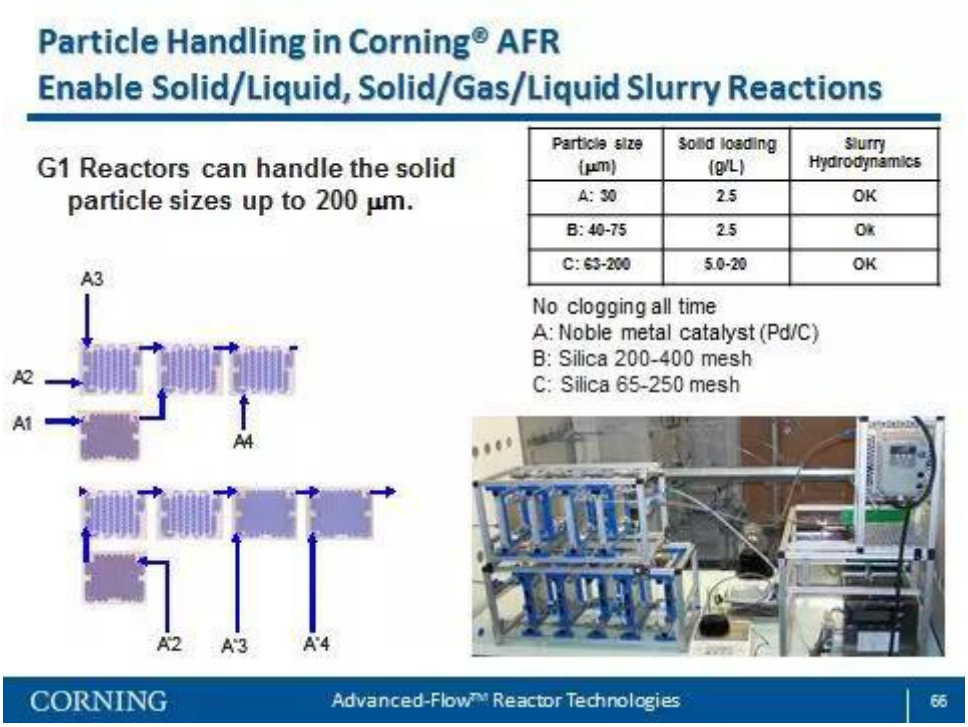
通常，这种梯度会产生会影响反应的整体选择性。所以比较差的混合极大地影响主反应的竞争力，使得副反应产生, A+ B→C + B→S (Da > 1)。由于扩散速度慢于反应速率，A 和 B 在达到完全混合前先发生反应。在靠近 C 的地方产生了相当浓度的 B，然后反应生成更多的副产物 S。

五．有固体参与的反应

有机化学反应中出现固体几乎是不可避免的，如何解析和处理微反应器的固体是大家都关注的问题。下面分几种情况给大家介绍，如何应对微反应器中的固体。

1.有固体参与的反应

在有固体参与的反应中，固体物料是反应物之一。可以首先看看是否可以寻找合适的溶剂把它溶解后按液态处理，或者是否可以加热溶化，在高温熔熔状态下进料。

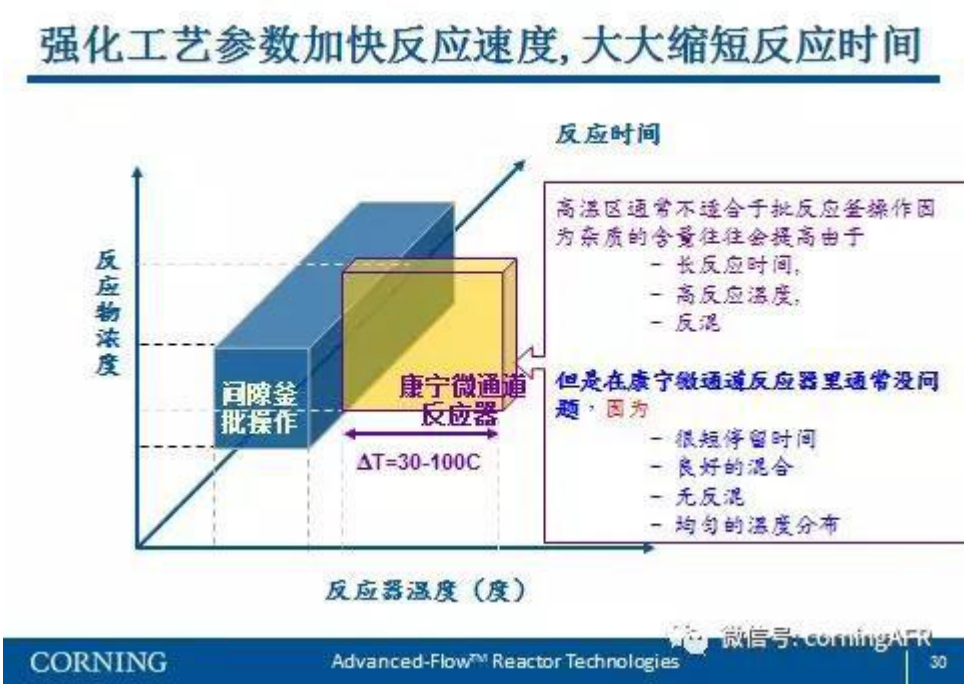


如果这两项都不能实现，那就需要把固体分散在溶剂或反应液中形成浆料，在进料系统中，通常需要外部驱动场，并且相应的分散效果取决于粒子的大小，密度和浓度。康宁反应器对于处理 200 微米以下的固体，固含量 10%以下是没有问题的。

反应通道中的固体的行为是由颗粒，流体和反应器的表面之间的相互作用所控制，并且，如果适用的话，也可以考虑增加外部力量（如超声波）。康宁反应器可以管理这些复杂的相互作用，成功处理固体在实验室或规模生产。

2.在反应过程中生产的固体

在反应过程中产生固体的情况比较复杂。根据不同的情况，我们可以采取不同的应对方法。



应对策略之一：釜式工艺和微反应器工艺条件具有比较大的差异，釜式反应因为受到传质和换热的限制，反应温度和浓度都有一定的要求，只能通过延长反应时间来控制反应。而微反应器具有强大的传质和换热功能，通过强化温度让反应时间大大缩短。温度的提升对产物的溶解性有一定的影响，反应过程中的产物有可能不会析出固体。

应对策略之二：微反应器传质好，反应停留时间短，可以很好地控制反应的选择性。对于有些反应中的固体是因为副反应发生而产生的反应有很好地控制效果。

应对策略之三：反应产物确实是固体的情况，可以考察该固体是否可以在反应进程中加入某种溶剂萃取而使之溶解。例如生成某种盐，在反应器中段或后段导入水使之溶解。

应对策略之四：反应产物确实是固体的情况，我们必须仔细研究固体的形态，颗粒的大小，产生的量的多少以及流体的流动性来决定是否合适使用微通道反应器。。

六．光化学反应

最后，光化学或电化学反应通常比较适合流动的条件。Lambert−Bouguer law 定律描述了光的衰减随着路径长度增加。因此，由于反应釜的尺寸较小，反应混合物在流动中会受到更均匀的光的照射。

如果反应是采用气液两相，则在流动条件下反应会得到进一步加强。电化学反应也得益于小尺度的流动条件。由于反应可以在不需要电解质的情况下进行，因此可以降低成本，简化提纯的过程。

但对于光化学反应，因大多大产能的反应器会光的照射大多会随着光反应器的增大而衰减，所以一般这类大通量光反应器需要特殊的架构设计来规避这种放大效应。

康宁光化学反应器系列提供从克级至吨级产能的反应器，通过特殊结构设计使得在放大过程中光照射强度无衰减，从而使光化学反应的无缝放大成为可能。