

头孢噻肟合成中微通道反应技术的应用研究

马亚松^{1,2,3,4,5} 李 敏^{1,2,3,5} 谷海泽^{1,2,3,5} 杨梦德^{*,1,2,3,5}

1. 华北制药河北华民药业有限责任公司 河北 石家庄 052165
2. 抗生素酶催化与结晶技术国家地方联合工程实验室 河北 石家庄 052165
3. 河北省头孢类药物制备技术创新中心 河北 石家庄 052165
4. 河北省企业技术中心 河北 石家庄 052165
5. 石家庄市头孢类抗生素技术创新中心 河北 石家庄 052165

摘 要：改善和创新头孢噻肟制备方法对于促进医药化工行业发展具有重要意义。传统的釜式反应法存在着反应选择性差、传质传热效果不佳以及操作安全性较差等问题，限制了产品质量提高以及实现清洁生产目标。微通道反应器由于具有微米级通道内部流动特点以及传质传热特点，在头孢噻肟连续化、精确合成方面展现出巨大潜力。本论文总结了头孢噻肟合成过程中涉及的主要化学问题以及工程技术难点，详细讨论了利用微通道反应器进行头孢噻肟合成时所具有的强化反应混合与热交换能力、提高整个过程的安全性和实现精准停留时间的优势，并针对引入侧链、缩合反应以及后期萃取分离几个方面论述其应用前景，最后分析了微通道反应器对促进头孢噻肟合成绿色化改造起到的作用，旨在为 β -内酰胺类抗生素连续流制造提供一定理论依据。

关键词：头孢噻肟；微通道反应技术；连续流合成；过程强化；制药工程

引言

头孢噻肟是重要的第三代头孢菌素，工业上主要是由7-ACA和氨噻肟活性酯缩合得到。但传统的釜式生产工艺存在着传热不均匀、搅拌不良以及安全隐患等问题，容易造成副产物过多而降低产率和纯度。而微通道反应器由于其微米级通道所带来的显著尺寸效应使得传质和传热的能力提高几个量级，可以很好地实现对于温度以及搅拌的良好调控，这正好满足了头孢噻肟生产中对于高精度温控、良好混合的要求，也为解决传统方法的问题提供了一种环保高效的方法。本文主要从化学反应工程的角度总结了微通道技术应用于头孢噻肟合成的基础及研究进展，分析其优点及其适用范围并且对其未来的发展方向进行了预测，希望可以给相关工作者带来一定的启示。

1 头孢噻肟合成工艺特征与工程约束

1.1 合成路线的化学基础与关键步骤

头孢噻肟工业化生产是通过酰化缩合法进行，以7-ACA作为原料，在碱性条件下与氨噻肟酸活性酯进行亲核酰基化反应形成7-位酰胺键，此加成-消除过程中，C-7位氨基进攻羰基碳，需严格控制温度以及碱度避免其他位置副产物生成，最后经过萃取、重结晶得到产品。

1.2 传统釜式工艺的技术瓶颈

传统釜式反应有三个方面的限制条件：热力学方面，放热反应对温度非常敏感，数千升反应器中温差较

大，局部过热会导致更多的N-酰化副产物以及 β -内酰胺环断裂失活；动力学方面，搅拌混合的时间（秒到分钟级别）远远小于反应转化所需的时间（毫秒到秒级别），浓度梯度造成的双取代或者聚合副产物较多；操作方法上，间歇操作所占辅助时间在30%-40%，而且人为因素造成各批次之间差异性很大，增加了质量管理难度^[1]。

1.3 合成过程对反应条件的敏感性

这是一个典型的敏感系统：最适宜温度范围较窄（偏离2-3℃就明显增加杂质含量）；pH要保持一定碱度才能使氨基活化，过大又会使酯水解以及环降解加快；浓度提高虽然可以加快速度但是同时也会增加副产品的生成量；而双相溶剂体系中的两相之间的传质也会影响到反应速率。由于多种因素的影响使得对于此反应釜的传质以及控制的要求非常高，迫切需要新的方法来解决这个问题。

2 微通道反应技术的原理与工艺特征

2.1 微通道反应器的结构与操作原理

微通道反应器是具有微小尺度特征尺寸一般为几十到几百微米三维微通道为主要部件的连续流动式反应设备，主要包括微通道芯片（或者微通道组阵）、进样歧管、温度控制系统以及进出口等。微通道可以设计成不同形状以满足不同的混合和传质要求如直线形、螺旋形、T形/Y形或者交叉网络等形式。工作时，原料用精密计量泵打入微通道系统，在其中依次经过混合区、反应

区、淬火区并收集产物用于后续分析。改变微通道长度以及流速就可以得到准确的反应时间,一般从几秒钟到几十分钟。

2.2 微尺度下的传递过程强化机制

这是由于尺度效应对动量、热量以及质量传递的影响。根据经典的传递理论,传质系数与通道水力直径的平方成反比,而传热系数与直径的幂次成反比;当通道尺寸达到微米级别时,比表面积可以是普通反应器的几百甚至上千倍。对于质量传递,在层流中 Re 一般只有10-100之间,但是很小截面大大减少了分子的行程距离,由Einstein-Smoluchowski公式可知,扩散的时间与距离的平方成正比,因此溶质在几毫秒内就可以完成整个通道内的混合过程。对于热量传递,由于极大的壁面传热系数使得反应热能够很快地被带走,从而避免温度上升而达到近似恒温的操作^[2]。

2.3 微通道反应相较于釜式反应的核心优势

相比于传统的釜式工艺而言,主要优点在于:①传热效果发生根本改变,在线可以严格控制强放热反应温度到目标值 $\pm 0.5^\circ\text{C}$ 以内,从而扩大对温度敏感体系的操作范围;②传质效果大幅提升,反应物一接触就实现分子级均匀混合,杜绝由于宏观混合造成的副产物生成;③持液量非常低(仅需数毫升即可),一旦出现意外情况所放出热量较少,安全性大大提高;④连续流动方式消除了批间差异,保证产品质量稳定,而且便于实现自动化以及在线检测;⑤良好的可扩展性可以通过增加数量而不是增大尺寸实现放大生产,避免如常规放大那样传递性质恶化的问题。

3 微通道反应技术在头孢噻肟合成关键环节的应用

3.1 侧链引入过程中的传质与传热优化

头孢噻肟侧链引入是整个合成路线最关键一步,即噻肟活性酯与7-ACA在碱性条件下缩合。而此步对于混合程度以及温度要求最高,在微通道反应器内,两股反应液经过T型或者Y型混合法马上进入主通道,在层流状态下由于分子间相互扩散而在很短时间之内达到完全均匀混合。根据扩散理论计算,在直径仅为 $200\mu\text{m}$ 管道中,小分子溶质径向扩散平衡所需时间为几毫秒到几十毫秒,远小于缩合反应本身所需时间(一般为数秒到数十秒),因此在反应物发生明显化学变化前已经实现了分子级别均一化混合,避免因某一部位浓度过大而导致副产物形成。至于温度控制问题,微通道反应器带有循环水冷却套管或者循环热水加热套管可以做到及时响应。虽然缩合反应产热量并不像硝化、磺化等剧烈产热,但是良好的温度管理对于减少缩合期间产生的副产

物有着至关重要的影响。温度波动降低到 $\pm 0.5^\circ\text{C}$ 之后,缩合过程中产生副产物的数量会减少大约40%-60%,而且微通道反应器还可以通过改变流动速率来调整反应时间长度而不必更换设备,这对于应对不同批次原材料质量差异带来的生产工艺调整非常有利。

3.2 缩合反应中停留时间的精准调控

缩合反应完成程度与停留时间的关系并非一一对应关系,停留时间过大会使产物在反应过程中受到一定破坏。所以有一个最有利的停留时间范围,在这个范围内转化率和选择性是最佳的。在釜式反应器中,停留时间分布很宽,一些物料因为搅拌死角停留时间过长而造成产品不合格。而在微通道反应器中由于其内部流动是高度有序的层流流动,轴向返混很小,停留时间分布窄,可以看作是理想的平推流反应器。也就是说所有的流体微元都在管道里都走过同样的路程,所以其反应过程是一致的^[3]。可以通过计算得到一定的流速以及通道长度所对应的一个平均停留时间,再根据缩合反应的动力学要求来匹配。而在实际操作上可以用两步法控制温度的方法:进料端温度较低用来控制反应放出热量的速度,中间到后期温度逐渐提高使反应能够更充分地进行下去,最后降温淬火来终止反应达到平衡。这种方法在微通道反应器中容易做到,但是在釜式反应器中由于热滞后较大难以准确实施。

3.3 两相传质对萃取与后处理效率的提升

头孢噻肟合成是有机相与水相两相体系进行反应,缩合后需要将产品从反应液转移到有机相,通过洗涤、干燥、重结晶得到最终产品。传统的釜式萃取利用搅拌使两相充分分散并且传质,但由于液滴大小分布较广、聚并-破碎处于随机状态以及澄清所需时间较长等原因使得萃取效果不佳。而微通道萃取可以解决这些问题。如果两相液体在微通道内同时流动或者分段流动,则它们的比表面积远远大于传统萃取塔或者混合澄清槽中的两相液体。而且,在微通道内部可以控制成段塞流或者环状流形式,相间接触面积密度相比于搅拌釜提高了近一个数量级。另外,由于微通道内流动有序可控,所以可以准确计算出萃取效率并进行优化设计,这对于实现头孢噻肟工业化连续生产具有重要意义。

3.4 微通道反应对工艺安全性的改善

头孢噻肟合成过程中用到二氯甲烷等有机溶剂以及三乙胺等有机碱等物料,它们都存在一定火灾风险、易挥发以及有刺激性的特点,在微通道反应器内因为所装载物料很少,危险物料在线量只有传统釜式方法的千分之一甚至万分之一左右,如果出现意外情况或者事故,

危害程度大大减小；而且微通道反应器一般为全密闭管道体系，大大降低了工人接触到有机溶剂的可能性，有利于改善工作环境。另外，由于是连续生产方式，避免了一次性生产中频繁开盖取样、投料等人体直接接触的操作，符合人机工程学的要求使整个过程更加安全可靠。

表1：微通道反应器与传统釜式反应器关键性能指标对比

对比项目	微通道反应器	传统釜式反应器
特征尺寸	数十~数百微米	数十厘米~数米
比表面积 (m^2/m^3)	$10^4 \sim 10^5$	$10^1 \sim 10^2$
传热系数 ($\text{W} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{K}^{-1}$)	$10^3 \sim 10^4$	$10^2 \sim 10^3$
混合时间 (s)	$10^{-3} \sim 10^{-1}$	$10^0 \sim 10^2$
持液量 (L)	$10^{-3} \sim 10^0$	$10^2 \sim 10^5$
停留时间分布	窄 (近平推流)	宽 (存在死区)
温度控制精度	$\pm 0.5^\circ\text{C}$	$\pm 2 \sim 5^\circ\text{C}$
操作模式	连续流动	间歇/半间歇
放大方式	并行放大	尺度放大
本质安全水平	高	中低
批次一致性	优异	受人为因素影响

4 技术应用对头孢噻肟合成工艺绿色转型的推动

4.1 连续化生产模式对效率与一致性的提升

微通道反应技术应用是头孢噻肟合成由传统的间歇式生产到连续智能化生产的标志。它不仅是生产工艺的变化，而且是对整个工厂组织结构的颠覆。连续化生产避免了批与批之间的时间延误、清洗以及切换等过程，提高了设备的有效利用率，在同样的年工作日情况下，连续法的空间时间产量相比于间歇法要大好几倍。同时，由于连续化生产和在线检测手段（如拉曼光谱、近红外光谱等）相结合可以做到对产品的在产过程中的监控及及时调整，保证每一个批次的产品都在规定的范围内，这也正是医药行业的“质量源于设计”（Quality by Design, QbD）的理念所在。

4.2 能耗与排放的减量化分析

从环境工程角度，微通道反应技术有利于降低头孢噻肟合成过程中的环境影响。一方面，由于传质效率高

而使得反应可以在较小溶剂量的情况下完成从而节约溶剂以及回收溶剂的能量；另一方面，因为反应的选择性更好所以产生的副产物更少从而减少废水处理的压力。同时由于连续化生产以及良好热量管理的关系使得每吨产品所消耗的能量大幅度降低。总体来说相比于传统的间歇釜式法来说微通道工艺可以节省约20%-35%的有机溶剂并且节省约15%-30%的整体能量消耗，“源头削减”以及“过程强化”这两方面的作用使得此方法是实现头孢噻肟合成绿色化改造的良好途径。

5 结语

微通道反应器由于其在微尺度上传质、传热优异以及可控的停留时间等优点非常适合作为头孢噻肟缩合这一重要的步骤提供一个更符合反应本身内在动力学特性的操作条件。从侧链接入一直到缩合反应再到后续的萃取分离过程微通道反应器都比传统的釜式反应器表现更好并且大幅度提高过程的安全性。随着微通道反应器的研究不断深入以及其工业化的脚步加快这将对单一产品头孢噻肟生产技术革新起到巨大的促进作用同时也将引领整个抗生素制药领域朝着高效、优质、环保的方向发展。可见微通道反应器必将成为未来新一代智能化头孢类抗生素生产的主流技术。

注：论文由河北省重大科技支撑计划项目出资，项目编号：242G2601Z

参考文献

[1]张伟,王志强,李明.微通道反应器在 β -内酰胺类抗生素合成中的研究进展[J].化工进展,2023,42(5):2317-2328.
[2]陈思远,刘建国,赵雪松.头孢菌素连续化合成工艺的过程强化技术研究[J].中国医药工业杂志,2024,55(2):185-193.
[3]杨文博,黄正良,周明.微通道内液-液两相传质特性的数值模拟与实验研究[J].高校化学工程学报,2022,36(4):512-521.