



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201127484 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：099128895

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 27 日

(51)Int. Cl. : **B01J19/10 (2006.01)**

(30)優先權：2009/08/28 世界智慧財產權 PCT/EP2009/061143

組織

2009/09/14 歐洲專利局 09 011 726.8

2010/03/23 歐洲專利局 10 157 285.7

(71)申請人：隆薩股份公司 (瑞士) LONZA AG (CH)

瑞士

(72)發明人：羅伯格 多明尼克 ROBERGE, DOMINIQUE (CH)；拉伊諾 法比奧 RAINONE, FABIO (CH)；奎特曼 威廉 QUITTMANN, WILHELM (CH)；戈特施波納 米迦勒 GOTTSPONER, MICHAEL (CH)；伊霍爾策 馬庫斯 EYHOLZER, MARKUS (CH)

(74)代理人：劉育志

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：2 共 17 頁

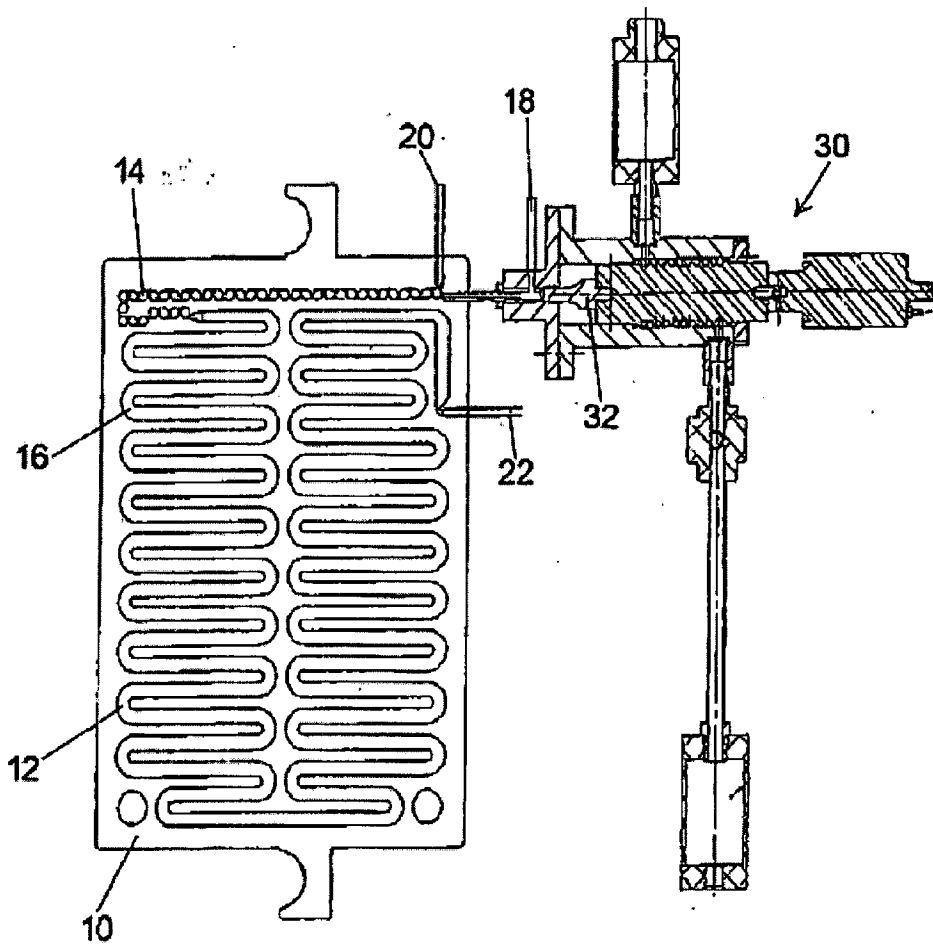
(54)名稱

防止連續反應通道系統堵塞之方法以及執行該方法之微反應器

METHOD FOR PREVENTING PLUGGING OF A CONTINUOUS-REACTION CHANNEL-SYSTEM AND MICRO-REACTOR FOR CARRYING OUT THE METHOD

(57)摘要

一種防止連續反應通道系統堵塞之方法及執行該方法之微反應器，該方法包括通過在多個工藝流體的至少一個工藝流體的流動方向中將至少一個超聲波耦合進入所述至少一個工藝流體以生成至少一個移動通過所述通道系統的超聲波的步驟。



- 10：微反應器板
- 12：通道系統
- 14：混合區
- 16：滯留區
- 18：第一投料口
- 20：第二投料口
- 22：出口
- 30：超聲波發生器
- 32：超聲焊極



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201127484 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：099128895

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 27 日

(51)Int. Cl. : **B01J19/10 (2006.01)**

(30)優先權：2009/08/28 世界智慧財產權 PCT/EP2009/061143

組織

2009/09/14 歐洲專利局 09 011 726.8

2010/03/23 歐洲專利局 10 157 285.7

(71)申請人：隆薩股份公司 (瑞士) LONZA AG (CH)

瑞士

(72)發明人：羅伯格 多明尼克 ROBERGE, DOMINIQUE (CH)；拉伊諾 法比奧 RAINONE, FABIO (CH)；奎特曼 威廉 QUITTMANN, WILHELM (CH)；戈特施波納 米迦勒 GOTTSPONER, MICHAEL (CH)；伊霍爾策 馬庫斯 EYHOLZER, MARKUS (CH)

(74)代理人：劉育志

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：2 共 17 頁

(54)名稱

防止連續反應通道系統堵塞之方法以及執行該方法之微反應器

METHOD FOR PREVENTING PLUGGING OF A CONTINUOUS-REACTION CHANNEL-SYSTEM AND MICRO-REACTOR FOR CARRYING OUT THE METHOD

(57)摘要

一種防止連續反應通道系統堵塞之方法及執行該方法之微反應器，該方法包括通過在多個工藝流體的至少一個工藝流體的流動方向中將至少一個超聲波耦合進入所述至少一個工藝流體以生成至少一個移動通過所述通道系統的超聲波的步驟。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種防止由連續反應通道系統中進行的連續反應的副產物引起所述通道系統堵塞的方法，以及支援用於實施該方法的連續反應通道系統的微反應器。

【先前技術】

在微反應器連續反應技術中，微反應器被的各種化學物質連續通過，該化學物質包括流入該微反應器並在其中形成流出該微反應器的產物的多種反應物（離析物）。該種微反應器揭露於例如相同申請人的EP1 839 739 A1。在部分化學反應（如發生氫-金屬或鹵素-金屬交換的金屬化反應）中，該通道系統中存在的水可與一種或多種化學物質反應，形成了堵塞該通道的沉澱物。發生該種堵塞的局部機率在整個微反應器中並不相同，但該機率在下文所稱的易堵塞區域最高，易堵塞區域為匯合和混合區域，其中各種反應物交匯在一起，被混合並彼此反應。

應當指出，由於相對於使用幹投料，即使中等的堵塞也可導致壓強的上升，並可能導致產率下降，因而僅使用幹投料/溶劑，而後者成本很高，因為它涉及了大量的乾燥步驟。例如，許多醚（例如，二乙醚、甲基叔丁醚(MTBE)、四氫呋喃(THF)）或二甲亞砜(DMSO)等溶劑，極難與痕量的水完全分離，因此這種分離也非常昂貴。此外，乾燥有時候也會產生問題。例如，上述反應(1)已知會極為劇烈地進行，而其他物質如有機硝酸鹽或疊氮化物甚至是易爆的。有機硝酸鹽或疊氮化物僅作為一般

的範例，表明有些物質不能被乾燥，因為乾燥過程是危險的。因此，從這個方面考慮，也需要不經過乾燥的方法。

【發明內容】

因此，本發明之一目的是提供防止連續反應通道系統堵塞的方法，該方法相比現有方法更為便宜，適用於使用非幹投料/溶劑的情況，不存在危險，且是經濟的。

本發明進一步之目的是提供實施該方法的微反應器。

上述目的可分別通過申請專利範圍第1項和申請專利範圍第8項的特徵實現。附屬申請專利範圍中定義了有利的方面。

為達到上述目的，根據本發明（申請專利範圍第1項），防止由連續反應通道系統中進行的連續反應的副產物引起的所述通道系統的堵塞的方法包括通過在多個工藝流體中的至少一個工藝流體的流動方向中將至少一個超聲波耦合(coupling)進入所述至少一個工藝流體以生成至少一個移動通過所述通道系統的超聲波的步驟，其中如本發明所述的“防止堵塞”包括“避免堵塞形成”和“去除已經存在的堵塞”。因此，該至少一個超聲波由該通道系統或該通道系統的部分所引導，並沿著該通道系統或該通道系統的部分到達它的易堵塞區域，如同電磁波在光纖維中被引導那樣，該至少一個工藝流體被用作該至少一個超聲波的載體介質。優選地，該至少一個超聲波盡可能靠近該易堵塞區域生成，從而減少衰減作用。最優選地，該至少一個超聲波在外部生成，但非常靠近該微反應器。對於生成該至少一個超聲波的超聲探頭或裝置的具體構造並無限制，只要它能被用於將該至少一個超聲波傳遞至一個或多個工藝流體，從而被傳輸至易堵塞區域4。通常，根據其應用領域在設計和功

率上進行改造的壓電換能器被用於該目的。作為大量實施例中的一個，在文獻US 2009169428中披露了一種具有壓電換能器的流式細胞的醫學應用，其中超聲能被應用至連續的懸浮液流。在文獻EP 1 570 918 A2中揭露了將超聲能傳輸進入增壓流體。在文獻US 5,830,127中揭露了一種清潔伸長的管狀儀器（例如內視鏡）的內部通道的方法，其包括在該內部通道內的液體介質中生成超聲波。在文獻DE 10 2005 025 248 A1中揭露了一種流體導向系統，其中為了防止該系統的微通道中的沉積，超聲信號被耦合進入該流動的流體。然而應當指出，根據本發明，堵塞是在該微反應器的常規操作中被防止的，這可由申請專利範圍第1項中的描述“在所述通道系統中進行”和“在至少一個工藝流體的流動方向”看出，且一種工藝流體或多種工藝流體被用於為該目的將至少一個超聲波傳輸進入微反應器。實驗顯示對於一些反應，當應用該至少一個超聲波時，可耐受水含量的限度可被擴展至約500 ppm。在此基礎上，該至少一個超聲波可在與一個或多個工藝流體基本相同或基本相反的方向上移動，其中後一方向可能在堵塞位置最接近該微反應器中該工藝流體流動方向末端時更為有利。

因此，該超聲波能量並不主要通過該微反應器的外殼傳輸至易堵塞區域，例如，儘管該外殼及其振動相關的物理特性理所當然地不能在這個方面被完全忽略。例如，微反應器的材料決定了衰減，且部分超聲波能量可通過外殼從該耦合區域傳輸至易堵塞區域。然而，這被視為副作用。大致上，該至少一個超聲波的頻率優選在16 kHz至50kHz或更高的範圍內，但應當適合微反應器的設計和尺寸、工藝流體的流速和粘度以及發生的化學反應等。有利的情況下，該頻率和/或功率並非保持在恒

定值，而是變化的(swepted)，從而減少由節點表徵的駐波形成的風險，在該節點，由於超聲能沉積的缺失，沉澱物可能聚集並堵塞流動路徑/通道。此外，該頻率可以被更高的頻率調節，該更高頻率進而也可變化。

為了將至少一個超聲波以上述方式耦合進入微反應器，本發明採用了定制生產的Branson 400 W超聲系統，其具有5 mm長的超聲焊極(sonotrode)，頻率調整至約40 kHz。當然，任意其他的超聲裝置也可等同使用，只要它適於將至少一個超聲波傳輸至正使用的流體，此處為流入該微反應器的包含反應物的工藝流體，或者是流出該微反應器的包含一種或多種在微反應器內生成的產物以及可能由於環境還包含一種或多種反應物的工藝流體。

根據本發明的優選方面（申請專利範圍第2項），該多個工藝流體包括至少一個投料流、至少一個產物流和/或至少一個溶劑流。即，在根據本發明的方法中，該至少一個超聲波可被耦合進入任意類型的工藝流體，並且進入相等或相同類型的一個或多個工藝流體。應當指出，在申請專利範圍1中定義的特徵“在流動方向中”並不與以下特徵相矛盾：該至少一個超聲波被耦合進入產物流，因為該產物流可能由於化學或其他原因而在該通道系統中具有特定的路徑。

根據本發明的優選方面（申請專利範圍第3項），參與該連續反應的化學物質包括多種連續流入該通道系統的反應物，且通過混合和互變該多種反應物在該連續反應中形成產物並連續流出該通道系統，其中該多種反應物中的至少一種包括具有鹼金屬和有機部分的化合物，其與至少一個投料中的水雜質反應形成副產物。

根據本發明的優選方面（申請專利範圍第4項），該鹼金屬選自鋰、鈉或鉀。

一般而言，堵塞的原因是固化的NaOH、LiOH、KOH或RbOH，其在包含鹼金屬和有機部分的化合物與水雜質的副反應中形成。此類化合物的範例為甲基鋰、乙基鋰、丙基鋰、異丙基鋰、丁基鋰、異丁基鋰、仲丁基鋰、叔丁基鋰、戊基鋰、異戊基鋰、仲戊基鋰、叔戊基鋰、仲異戊基鋰、己基鋰、異己基鋰、仲己基鋰、環己基鋰、辛基鋰、苯基鋰、鄰甲苯基鋰、間甲苯基鋰、對甲苯基鋰、三甲基矽烷基甲基鋰、苯基鈉、鄰甲苯基鈉、間甲苯基鈉、對甲苯基鈉、丁基鋰/鉀-叔丁氧基、丁基鋰/鈉-叔丁氧基等，優選異丙基鋰、仲丁基鋰、叔丁基鋰、仲戊基鋰、叔戊基鋰、仲-異戊基鋰、仲己基鋰、環己基鋰、辛基鋰和苯基鋰，更優選丁基鋰（正、仲或叔）或己基鋰。

例如，當金屬化反應中的金屬是鋰時，該反應被稱為鋰化反應，例如 $n\text{-BuLi}$ （丁基鋰）與水的反應，其中根據如下方程式形成固體LiOH：



如上所述，LiOH易於在微反應器入口附近形成。一般而言，痕量的水雜質便足以引起堵塞。儘管通道系統內可耐受水含量的確切限度無法一般地規定，因為它取決於多種參數，例如反應物、溶劑（的類型）、它們的流速以及化學環境（壓強、溫度），但可將10ppm的值作為實際基準。此處，“可耐受”表示該種條件下的反應器不會產生“嚴重的”堵塞。

根據本發明的一個方面（申請專利範圍第5項），至少一個超聲波被連續地、不連續地或“按需地”耦合進入通道系統。在第一種情況下，該至少一個超聲波所需的能量可能非常低，因

為堵塞在開始形成時便被連續停止，且無需進行控制，而在其他情況下可能需要進行控制來標示即將形成的堵塞並適當地抵消。被連續耦合進入通道系統的該至少一個超聲波的能量可隨時間規律地或不規律地變化或保持不變。在第二種情況下，該至少一個超聲波根據預定或固定的耦合模式被耦合進入通道系統，而在第三種情況下，該耦合模式不固定，但根據當前的情況而變化。該耦合模式可以，例如，通過該至少一個工藝流體的一個的特徵壓強來確定，所述特徵壓強可隨後用作控制變數（申請專利範圍第6項），並將該特徵壓強與目標壓強範圍進行比較。該至少一個超聲波可隨後在，例如，僅當該特徵壓強在預定目標壓強範圍之外時被耦合進入該通道系統。預定的目標壓強已通過實驗確定為每條投料管中正常壓強以上的0和10 bar之間的範圍，優選在正常壓強以上0和10 bar之間的範圍，最優選0和3 bar之間的範圍，其中正常壓強是在水敏感性反應中僅採用幹投料（投料工藝流體）時系統的壓強。正常壓強取決於投料流速、尺寸（直徑）和投料的粘度等。耦合模式還可通過一些定義耦合時間相對非耦合時間的直角函數進行確定。在該情況下的時間安排可以是，例如，與傳遞投料的泵的脈動或與發生的化學反應相關。替代性地，該至少一個超聲波的連續生成可與壓強的測定相結合，以使該連續的至少一個超聲波應用的強度適應於該微反應器內的堵塞情況。綜上，被耦合進入通道系統的該至少一個超聲波的功率可以是任意的時間函數，既可以是預定的，也可以是隨情況變化的。

根據本發明（申請專利範圍第8項），進行該方法的微反應器包括至少一個投料通道，其為該至少一個工藝流體的每一個均提供且在至少一個匯合區域彼此連接；臨近所述匯合區域

的混合部分；臨近所述混合部分的滯留部分；卸料通道以及至少一個耦合裝置，其用於將該至少一個超聲波以流動方向直接耦合進入該至少一個工藝流體。該微反應器可以是，例如，EP 1 839 739 A1 中揭露的微反應器，或者具有類似通道結構並優選用於相同目的的任意其他微反應器。

【實施方式】

以下結合附圖對本發明的技術方案進行詳細說明。

第1圖示意性地顯示了EP 1 839 739 A1中更具體描述的，例如耦合至超聲波發生器30的微反應器板10的橫截面示意圖。微反應器板10包括了分為混合區14和滯留區16的迂回通道系統12。微反應器板10包括第一和第二投料口18和20，其分別用於連續引入包含了參與該微反應器中發生的連續反應的化學物質的工藝流體的投料流；還包括出口22，在此排放包含在工藝流體中的反應產物（稱為反應流體）。超聲波發生器30包括了與通過第一投料口18流入微反應器的工藝流體接觸的超聲焊極32，並將由超聲焊極32的往復運動生成的超聲能傳遞至投料工藝流體或簡單的投料流。由第1圖可明顯看到，超聲能在微反應器外部該投料流的入口側耦合。然而，根據通道系統16的確切結構，該超聲焊極32與投料流的接觸位置可位於微反應器內部。此外，儘管第1圖中所示的超聲波發生器30是BransonTM發生器，可採用任意其他的超聲波發生器，只要它能將超聲能傳遞至進入微反應器的一個或多個投料流。如上所述，該超聲波採用投料流作為介質引導通過通道系統12。

第2圖係繪示構建耦合至超聲波發生器30的微反應器板10的堆疊。圖“A”表示了入口區，其中化學物質通過第一和第

二投料口 18、20 連續流入通道系統 12 以在其中被混合和化學互換。

綜上所述，雖然本發明已用較佳實施例揭露如上，然其並非用以限定本發明，本發明所屬技術領域中具有通常知識者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可作各種之更動與潤飾，因此本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

【圖式簡單說明】

第1圖係繪示根據本發明之較佳實施方式用於實施申請專利範圍第1至7項之方法之耦合至超聲波發生器的微反應器板的橫截面示意圖；以及

第2圖係繪示第1圖之裝置的透視示意圖。

【主要元件符號說明】

10	微反應器板
12	通道系統
14	混合區
16	滯留區
18	第一投料口
20	第二投料口
22	出口
30	超聲波發生器
32	超聲焊極
A	圈

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 99128895

※申請日： 99.8.27

※IPC 分類： B01J19/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

防止連續反應通道系統堵塞之方法以及執行該方法之微反應器
/METHOD FOR PREVENTING PLUGGING OF A
CONTINUOUS-REACTION CHANNEL-SYSTEM AND
MICRO-REACTOR FOR CARRYING OUT THE METHOD

二、中文發明摘要：

一種防止連續反應通道系統堵塞之方法及執行該方法之微反應器，該方法包括通過在多個工藝流體的至少一個工藝流體的流動方向中將至少一個超聲波耦合進入所述至少一個工藝流體以生成至少一個移動通過所述通道系統的超聲波的步驟。

三、英文發明摘要：

A method for preventing plugging of a continuous-reaction channel-system caused by a by-product of a continuous-reaction being carried out in said channel-system comprises the step of generating at least one ultrasonic wave travelling through said-channel system by coupling in a flow direction of at least one process fluid of a plurality of process fluids said at least one ultrasonic wave into said at least one process fluid.

七、申請專利範圍：

1. 一種防止由連續反應通道系統中進行的連續反應的副產物引起所述通道系統堵塞的方法，所述方法包括通過在多個工藝流體的至少一個工藝流體的流動方向中將至少一個超聲波耦合進入所述至少一個工藝流體以生成至少一個移動通過所述通道系統的超聲波的步驟。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中所述多個工藝流體包括至少一個投料流、至少一個產物流及/或至少一個溶劑流。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之方法，其中於參與所述連續反應的化學物質包括連續流入所述通道系統的多種反應物，且通過混合和互變所述多種反應物在所述連續反應中形成產物並連續流出所述通道系統，其中所述多種反應物中的至少一種包括具有鹼金屬和有機部分的化合物，其與至少一個投料中的水雜質反應形成所述副產物。

4. 如申請專利範圍第 3 項所述之方法，其中所述鹼金屬選自鋰、鈉或鉀。

5. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之方法，其中所述至少一個超聲波被連續地、不連續地或按需地耦合進入所述通道系統。

6. 如申請專利範圍第 5 項所述之方法，其中當所述至少一個超聲波被按需耦合進入所述通道系統時，所述至少一個工藝流體的特徵壓強被用作控制變數。

7. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之方法，其中所述通道系統是連續反應微反應器的一部分。

8. 一種進行申請專利範圍第 1 至 7 項其中一項所述之方法

之微反應器，所述微反應器包括：

至少一個投料通道，其每一個用於所述至少一種工藝流體中的一種且與至少一個匯合區域連接；

臨近所述匯合區域的混合部分；

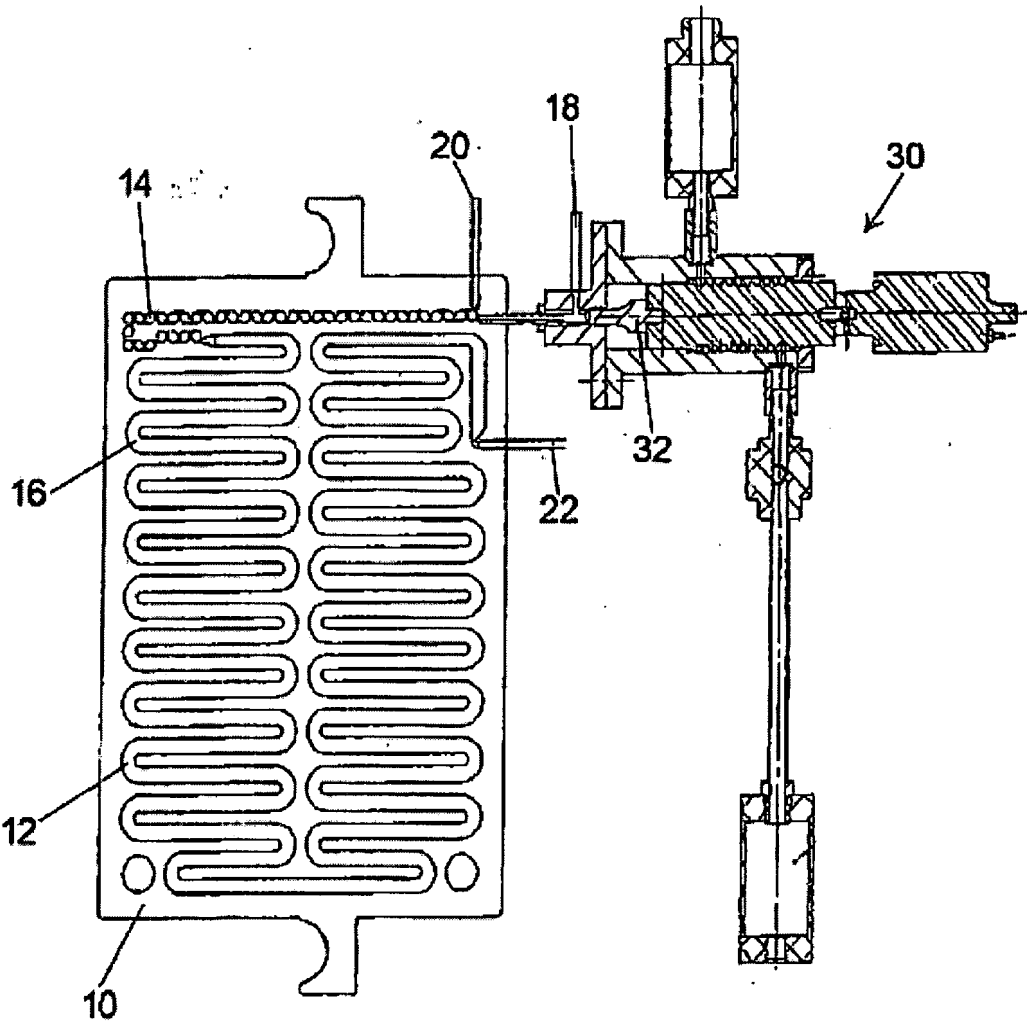
臨近所述混合部分的滯留部分；

臨近所述滯留部分的卸料通道；以及

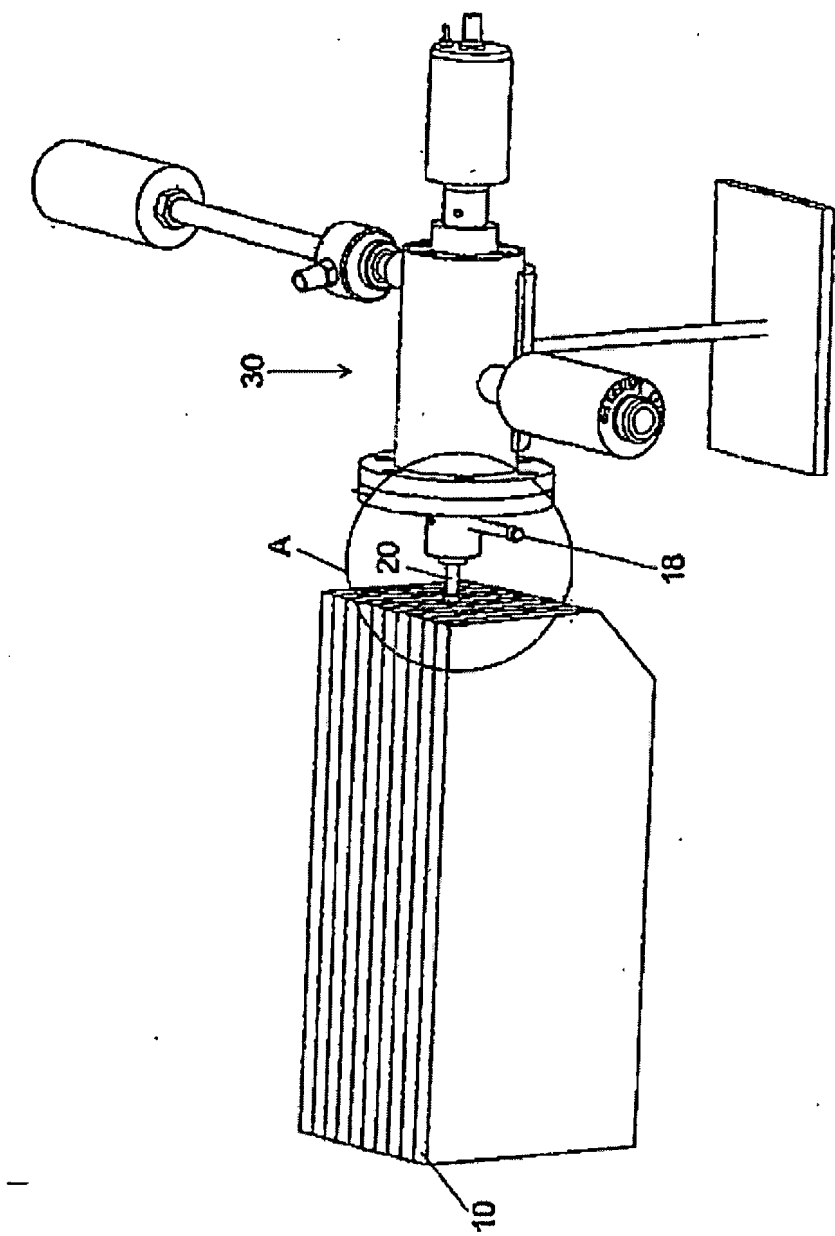
至少一個耦合裝置，其用於將所述至少一個超聲波以流動方向直接耦合進入所述至少一個工藝流體。

9. 如申請專利範圍第 8 項所述之反應器，進一步包括一壓強感測器，其用於檢測傳輸所述至少一個超聲波的所述至少一個工藝流體的特徵壓強，其中所述特徵壓強被用作控制變數。

八、圖式：



第 1 圖



第 2 圖

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

10	微反應器板
12	通道系統
14	混合區
16	滯留區
18	第一投料口
20	第二投料口
22	出口
30	超聲波發生器
32	超聲焊極

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：