



(45)授权公告日 2017.05.24

多米尼克·奥默罗德

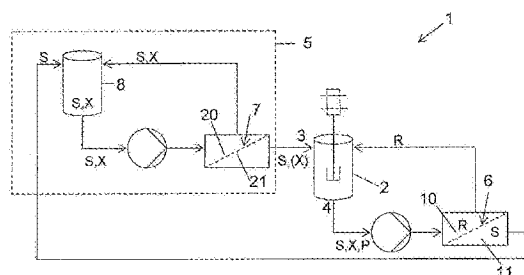
代理人 顾晋伟 彭鲲鹏

B01D 61/12(2006.01)

审查员 刘群

权利要求书2页 说明书16页 附图2页

本发明公开了一种用于进行环化反应、聚合反应、表现出底物抑制的酶促反应、表现出产物抑制的酶促反应、表现出底物或反应物沉淀的反应的方法,该方法包括以下步骤:a)用溶剂(S)稀释新鲜底物(X)以形成稀释的底物.溶剂混合物,并且将该混合物供应至反应器(2),b)使反应介质在所述反应器中反应,c)将包含反应产物、溶剂和未反应底物的反应混合物排放至第一滤膜(6),其对溶剂是可渗透的并且对底物和催化剂或至少一种反应物是不可渗透的,d)使溶剂从第一膜的渗透物侧(11)返回以稀释新鲜底物,以及e)使包含未反应底物的渗余物(10)从第一滤膜返回至反应器。



1. 一种用于在包含溶剂(S)的稀释反应混合物中进行底物(X)的化学反应的方法,所述反应选自环化反应、聚合反应、表现出底物抑制的酶促反应、表现出产物抑制的酶促反应、表现出所述底物或反应物沉淀的反应及其组合,所述方法包括以下步骤:

- a) 将稀释的溶剂/底物混合物供应至反应器(2)的入口(3),
- b) 使反应介质在所述反应器(2)中反应,
- c) 使包含反应产物、溶剂和未反应底物的反应混合物从所述反应器(2)的出口(4)排出,
- d) 将所述反应混合物引导至具有渗余物侧(10)和渗透物侧(11)的第一滤膜(6),由此所述第一滤膜(6)对所述溶剂(S)是可渗透的并且其底物(X)截留率为80%至100%,
- e) 使包含未反应底物(X)的渗余物(R)从所述第一滤膜(6)的所述渗余物侧(10)返回至所述反应器(2),

其特征在于,在步骤(a)中,将所述稀释的溶剂/底物混合物从稀释底物进料系统(5、15)供应至所述反应器(2)的所述入口(3),所述稀释底物进料系统(5、15)稀释来自底物进料罐(8、18)的底物;并且

其特征在于,所述方法还包括以下步骤:使渗透过所述第一滤膜(6)的溶剂(S)从所述第一滤膜(6)的所述渗透物侧(11)返回至所述稀释底物进料系统(5、15)以稀释所述稀释底物进料系统(5、15)中的所述底物,从而形成所述稀释的溶剂/底物混合物。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一滤膜(6)对选自反应产物、催化剂和一种或更多种使得与所述底物反应的反应物中的至少一种化合物的截留率为60%至95%,并且其中使所述至少一种化合物从所述第一滤膜(6)的所述渗余物侧(10)返回至所述反应器(2)。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述第一滤膜(6)的底物截留率为至少95%。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中用于将底物供应至所述反应器(2)的所述稀释底物进料系统(5)包括对所述溶剂(S)可渗透的第二滤膜(7),其中选择所述第二滤膜(7)对所述底物(X)的渗透性使得所述第二滤膜的渗透物(P2)具有期望浓度的在所述溶剂(S)中的所述底物(X),其中将所述具有期望浓度的在所述溶剂(S)中的所述底物(X)的渗透物(P2)从所述第二滤膜(7)的渗透物侧(21)供应至所述反应器(2)。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述第二滤膜(7)包括渗余物侧(20),并且将被所述第二滤膜(7)截留的底物(X)供应至底物进料罐(8)并与溶剂进一步混合,其中将包含溶剂和底物的混合物从所述底物进料罐(8)供应至所述第二滤膜(7)。

6. 根据权利要求4所述的方法,包括将溶剂(S)从所述第一滤膜(6)的所述渗透物侧(11)返回至所述底物进料罐(8),目的在于置换已供应至所述第二滤膜(7)的溶剂。

7. 根据权利要求4至6中任一项所述的方法,其中所述第二滤膜(7)的底物截留率为50%至99.5%。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述第二滤膜(7)的底物截留率为60%至95%。

9. 根据权利要求4至6中任一项所述的方法,其中所述第一和第二滤膜(6、7)是不同的。

10. 根据权利要求4至6中任一项所述的方法,其中所述第一和第二滤膜(6、7)具有相同的过滤特征。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述第一和第二滤膜(6、7)包含相同的膜材料。

12. 根据权利要求4至6中任一项所述的方法,其中所述第一和第二滤膜(6、7)独立地选自纳滤膜、微滤膜、超滤膜、反渗透膜及其组合。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述第一或第二滤膜、或所述第一和第二滤膜(6、7)两者是纳滤膜。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述第一滤膜(6)、或所述第二滤膜(7)、或所述第一和第二滤膜(6、7)两者是耐溶剂纳滤膜。

15. 根据权利要求1所述的方法,其中在所述稀释底物进料系统(5)中将浓缩的底物溶液从底物进料罐(18)供应至混合罐(19)并且在所述混合罐中使所述底物(X)与适当量的溶剂(S)混合。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中所述混合罐(19)包含底物稀释度为50升溶剂/摩尔底物至1000升溶剂/摩尔底物的溶剂/底物混合物。

17. 根据权利要求15所述的方法,还包括将包含渗透物的溶剂(S)从所述第一滤膜(6)的所述渗透物侧(11)引导至所述混合罐,并且使所述渗透物与从所述底物进料罐(18)供应至所述混合罐(19)的底物混合,并且将所述溶剂/底物混合物从所述混合罐(19)供应至所述反应器(2)。

18. 根据权利要求4至6或13至17中任一项所述的方法,其中所述稀释底物进料系统(5、15)的所述底物进料罐(8、18)中的所述底物的底物稀释度为0.5升溶剂/摩尔底物至25升溶剂/摩尔底物。

19. 根据权利要求4至6或13至17中任一项所述的方法,其中所述反应器入口(3)处的底物稀释度为50升溶剂/摩尔底物至1000升溶剂/摩尔底物。

20. 根据权利要求4至6或13至14中任一项所述的方法,其中所述第一滤膜(6)、所述第二滤膜(7)、或者所述第一和第二滤膜(6、7)两者以错流进行操作。

21. 根据权利要求1-2、4至6或13至17中任一项所述的方法,其中所述底物(X)是能够进行至少一种选自以下的化学反应的化合物:分子内反应、同种或异种分子间反应、或者分子内反应和同种或异种分子间反应二者。

22. 根据权利要求1-2、4至6或13至17中任一项所述的方法,其中所述底物(X)是有机化合物。

23. 根据权利要求1-2、4至6或13至17中任一项所述的方法,其中将所述底物进料连续地或分批间歇地供应。

24. 根据权利要求1-2、4至6或13至17中任一项所述的方法,其中所述反应器(2)以至少100升反应介质/摩尔底物的浓度包含反应介质。

具有膜分离步骤的改进的稀释的化学反应方法

技术领域

[0001] 本发明涉及用于进行化学反应的改进方法,所述化学反应因至少一个原因而需要稀释形式底物的反应,所述反应为环化反应、聚合反应、表现出底物抑制的酶促反应或者表现出底物或反应物沉淀的反应。

[0002] 根据本发明的方法还涉及使用稀释底物进料系统,以及涉及用于将底物供应至反应介质的方法。

背景技术

[0003] 上述类型的反应系统和底物稀释系统特别地旨在用于应以高稀释度的底物进行的化学反应,随之避免低产品收率和大量溶剂的使用。

[0004] 工业通常面临着一些反应必须在低浓度和/或高稀释度的一种或更多种底物下进行的问题。在一类反应的一个实例中,高底物稀释度应使用于形成不想要杂质的风险最小化。例如,在用于生产活性药物成分的环化反应,特别是分子内大环化(macrocyclisation)反应中就是如此。实际上,该类反应中过高的底物浓度有利于分子间反应,并且导致反应介质中的底物聚合或者其他不想要的副反应发生,从而严重地降低了期望产物的收率和产物纯度。为了使对期望的最终产物的选择性以及最终产物的纯度保持较高,通常用高稀释度的底物进行该反应。然而,高底物稀释度涉及大量溶剂的使用。当采用间歇反应时,经常用于该类型反应的溶剂稀释率达到100升/摩尔底物至1000升/摩尔底物,以允许将底物浓度保持得足够低。换言之,为了生产少量的最终产物,通常需要使用大体积的溶剂并且使用大反应器体积。这造成对工业的严格约束。在某些类型的聚合反应中,例如在环状聚合物的合成中,观察到了类似的不想要的分子间副反应。这些反应也明显地得益于高稀释度。具有底物抑制的酶促反应举例说明了优选在高稀释度的底物下进行的另一类反应,原因是过高的底物浓度经常导致酶的催化活性下降。在其他类型的反应中,低浓度的底物或其他反应物对于避免不想要的沉淀(通常在较高浓度下发生)是必需的。

[0005] 明显地,进行如本领域已知的这种反应的方法需要反应介质中底物和/或一种或更多种反应物的高稀释度,并因此固有地需要使用大体积的溶剂,随之需要使用大体积反应器,以仅生产出小量的最终产物,具有低的反应产物收率/单位体积反应器。

[0006] US 2004/0220416 A1公开了用于单线态氧氧化有机底物的所谓的“分批补料(fed-batch)”方法,期间通过膜从反应混合物中选择性地移除水。首先将必须可溶于水或与水可混溶的有机溶剂的有机底物与溶剂和催化剂一起引入反应器中。然后将2%至90%强度的 H_2O_2 缓慢地或分批引入该反应器中。水与 H_2O_2 被一起引入,并且其也在 H_2O_2 的催化歧化期间形成。经由泵使反应混合物进入膜单元中,在其中使催化剂、未反应底物和已形成的产物保留在渗余物中并立即将其再引入反应器中。水作为穿过膜的渗透物穿过膜分离出来。任选地,还可同时使存在的与水混溶的有机溶剂与反应混合物分离,其后发生水与有机溶剂的蒸馏分离,弃去水并将有机溶剂再引入反应器中。US 2004/0220416 A1的方法是所谓的“分批补料”方法,需要从其中移除反应中形成的以及与 H_2O_2 反应物一起进入的水,以避

免反应混合物通过水变得越来越稀。因此,防止收率和单线态氧¹O₂效率的损失,以及对溶解度的负面影响,例如分层。US 2004/0220416 A1的方法的目的是避免底物的稀释,这是本发明所解决问题的对立面。

[0007] 作为上述问题的一个解决方案,关于改善高稀释度下进行化学反应的效率,提出了应用假高稀反应条件(K.Ziegler,“Methoden der Organischen Chemie”(Houben-Weil),第4/2卷,E.Müller,Ed.Georg Thieme Verlag,Stuttgart,1955)。“模拟的高稀释度条件”涉及将有关的底物的高度稀释溶液以低供应速率添加至反应器,所述反应器包含相对高浓度的其他反应物。在一些情况下,该方法允许使所使用的溶剂稀释率降低至通常为10l/mol至100l/mol底物。然而,当与通常在0.5l/mol至5l/mol中变化的常规反应中所使用的稀释相比时,该方法还涉及使用相对大的溶剂体积,并且与此相关的有限的反应器容量对于低生产率和低产物收率还需要使用大反应器体积。此外,模拟的高度稀释法倾向仅对形成动力学产物的那些反应有效,而对于在任何明显程度上可逆的反应不起作用。

[0008] 因此,需要特别适合用于必须在低浓度的一种或更多种底物下进行的反应的设备和方法。特别地,需要这样的设备和方法,其允许在减小体积的反应器中使用减少量的溶剂进行应在高度稀释下进行的反应,同时为期望的反应产物提供足够高的反应收率和良好的选择性。本发明为这些需要提供了解答。

发明内容

[0009] 根据本发明,使用由如下所限定的方法来解决这个问题:

[0010] 一种用于在包含溶剂(S)的稀释反应混合物中进行底物(X)的化学反应的方法,所述反应选自环化反应、聚合反应、表现出底物抑制的酶促反应、表现出产物抑制的酶促反应、表现出所述底物或反应物沉淀的反应及其组合,所述方法包括以下步骤:

[0011] a) 在稀释底物进料系统(5、15)中用溶剂稀释所述底物进料以形成稀释的底物-溶剂混合物,并且将所述稀释的底物-溶剂混合物供应至反应器(2)的入口(3),

[0012] b) 使所述反应介质在所述反应器(2)中反应,

[0013] c) 使包含反应产物、溶剂和未反应底物的反应混合物从所述反应器(2)的出口(4)排出,

[0014] d) 将所述反应混合物引导至具有渗余物侧(10)和渗透物侧(11)的第一滤膜(6),由此所述第一滤膜(6)对所述溶剂(S)是可渗透的并且被设置成对所述底物(X)是不可渗透的,

[0015] e) 使渗透过所述第一滤膜(6)的溶剂(S)从所述第一膜(6)的所述渗透物侧(11)返回至所述稀释底物进料系统(5、15)以稀释所述稀释底物进料系统中的所述底物,以及

[0016] f) 使包含未反应底物(X)的渗余物(R)从所述第一滤膜(6)的所述渗余物侧(10)返回至所述反应器(2)。

[0017] 在一个实施方案中,本发明提供了一种用于在包含溶剂(S)的稀释反应混合物中进行底物(X)的化学反应的方法,所述反应选自环化反应、聚合反应、表现出底物抑制的酶促反应、表现出产物抑制的酶促反应、表现出底物或反应物沉淀的反应及其组合,所述方法包括以下步骤:

[0018] a) 在稀释底物进料系统中用溶剂稀释底物以形成稀释的底物-溶剂混合物,并且

将稀释的底物-溶剂混合物供应至反应器的入口，

[0019] b) 使反应器中的反应介质反应，

[0020] c) 将包含反应产物、溶剂和未反应底物的反应混合物从反应器的出口排出，

[0021] d) 将反应混合物引导至具有渗余物侧和渗透物侧的第一膜，由此第一膜对溶剂(S)是可渗透的并且被设置成对底物(X)以及由催化剂、使得与底物反应的反应物及其组合组成的组中的至少一种是不可渗透的，

[0022] e) 使渗透过第一膜的溶剂(S)从第一膜的渗透物侧返回至稀释底物进料系统以稀释在稀释底物进料系统中的底物，以及

[0023] f) 将包含未反应底物(X)的渗余物(R)从第一膜的渗余物侧返回至反应器。

[0024] 此外，用于本发明方法的设备的特征在于，反应器出口与具有渗余物侧和渗透物侧的第一膜或滤膜连接，其中所述第一膜对溶剂是可渗透的并且被设置成对底物是不可渗透的，其中所述第一膜的渗透物侧与稀释底物进料系统相连接以将渗透过所述第一膜的溶剂返回至稀释底物进料系统，从而在稀释底物进料系统中提供底物的稀释，并且其中所述第一膜的渗余物侧与反应器相连接以将包含未反应底物的渗余物返回至反应器。

[0025] 对此，本发明使用了一种设备，其包括：

[0026] 一稀释底物进料系统，通过其可将具有低底物浓度的底物-溶剂混合物供应至反应器，其开始是在溶剂中具有高底物浓度的进料溶液，以及

[0027] 一膜或滤膜，其与反应器出口相连接，以允许设备内连续的原位溶剂再生和溶剂再循环。

[0028] 稀释底物进料系统能够控制具有低底物浓度的底物-溶剂混合物的供应，完全不依赖于进料溶液中的底物浓度程度，其可显著地更高。因为仅对实际上供应至反应器的底物体积应用了高度底物稀释，所以可使用显著减少量的溶剂来进行需要一种或更多种对底物或反应物的高度稀释的反应，同时可实现相对高的反应收率，即使在具有相对小体积的反应器中也是如此。因此，本发明允许将所述方法中所用溶剂的体积降至0.5l/mol至25l/mol底物，同时所实现的产物收率通常与在100l/摩尔至1000l/摩尔底物的大反应体积中高度稀释下进行的反应所实现的产物收率一样高。通常，产物收率通过反应器入口处的底物浓度来测定，并且其至少等于在相同的低浓度下进行的标准间歇反应所获得的收率。

附图说明

[0029] 图1示出本发明的第一优选实施方案的示意图，其中所述设备包括基于具有高溶剂-底物比率的混合罐的稀释底物进料系统。

[0030] 图2示出本发明的第二优选实施方案的示意图，其中所述设备包括包含具有高底物截留率的第二膜的稀释底物进料系统。

具体实施方案

[0031] 在下文中，将针对具体实施方案并且参照特定附图对本发明进行描述，但是本发明并不限于此而仅由权利要求书限定。所述的任何附图都仅是示意性的并且是非限制性的。在附图中，为了说明的目的，一些元件的大小可被放大而不按比例绘制。尺寸和相对尺寸不必与本发明实施的真实缩图相对应。

[0032] 此外,在说明书和权利要求书中,术语第一、第二、第三等用于区分类似元件,而不必用于描述顺序或时间次序。术语在适当环境下是可互换的,并且本发明实施方案可以以不同于本文描述或说明的顺序来操作。

[0033] 此外,在说明书和权利要求书中,术语顶部、底部、之上、之下等用于描述性目的,而不必是用于描述相对位置。所使用的术语在适当环境下是可互换的,并且本文所述的本发明实施方案可以以在不同于本文描述或说明的方向操作。

[0034] 权利要求书中使用的术语“包括”不应解释为限制于其后所列举的方法;其并不排除其他元件或步骤。其应解释为指定所述特征、整数、步骤或部件的存在,而并不排除一个或更多个其他特征、整数、步骤或部件或其中的组的存在。因此,表述“包括装置A和B的设备”的范围不应限于仅由组件A和B组成的设备。这意味着,就本发明而言,设备中仅仅有关的组件是A和B。因此,术语“包括”和“包含”涵盖更具限制性的术语“基本由……组成”和“由……组成”。

[0035] 在本发明的上下文中,术语“膜”和“滤膜”可交换地使用。

[0036] 在本发明的上下文中,底物优选地是能够以分子内和/或分子间途径反应的化合物。分子内化学反应是特定分子与自身的反应,例如环化反应。分子间反应是一个分子与另一个分子的反应。分子间反应可以是同种分子间反应,由此两个分子为相同的化合物。分子间反应也可以是异种分子间反应,由此两个分子为不同种类或化合物。本发明主要涉及这样的反应并且可具有作为减少有利于竞争的那些反应或期望反应之一的发生或甚至避免其的目标,并且其可通过在高度稀释的底物条件下进行反应来促成。

[0037] 在一个实施方案中,底物是有机化合物,意指分子包含多个彼此共价键合的原子。在一个实施方案中,有机底物的分子包含多个碳原子和氢原子,但是也可存在其他原子,简称为“杂原子”,例如氧、氮、硫。有机化合物还可具有离子部分,并且例如可作为盐存在。

[0038] 优选地,根据本发明的方法与新鲜底物至反应器的持续进料一起操作,优选使得反应器中存在的底物的量在其消耗时而补足。因此,该方法可包括“分批补料”操作,其中将底物以一部分或更多部分随时间缓慢地或间歇地进料至包含进行反应所需要的其他成分的反应器中。还可将新鲜底物连续地进料至反应器中。本发明还涉及在底物可变得暴露于可使其反应的环境中之前用溶剂稀释底物。

[0039] 在根据本发明的方法中,任选地,可将反应产物从反应器中移除,优选选择性地将反应产物从反应器中移除。反应产物的移除可连续地或间隔地且分批进行。

[0040] 在本发明的上下文中,环化反应是由此形成至少一个环的化学反应。可通过分子的一个部分与同一分子的另一个部分发生化学缩合来成环,在这种情况下所述反应为分子内环化反应。也可通过第一分子的第一部分与第二分子的第一部分化学连接或缩合,然后第二分子的第二部分与第一分子的第二部分连接或缩合来成环,在这种情况下所述反应为分子间环化反应。在这样的分子间环化反应中,还可存在三个或更多个形成一个环的分子。

[0041] 本发明方法的设备中存在的的第一滤膜用于分离或分开溶剂与反应产物,并且期望地分离或分开溶剂与反应混合物所含的其他组分。由此分离的溶剂可连续地在稀释底物进料系统与反应器之间的系统内再循环,从而使溶剂消耗和浪费最小化。从反应器返回至稀释底物进料系统的渗透物中所包含的溶剂补充由稀释底物进料系统供应至反应器的溶剂,并且有助于实现底物供应至反应器中所设想的底物稀释度。反应完成后,将包含产物的溶

液移除并使其经历传统的分离步骤,或者根据以下合成步骤的约束调节直接用于后续反应。使用膜辅助溶剂回收,从而允许在设备和方法中回收溶剂,并且使所使用溶剂的量最小化,同时允许期望底物浓度的底物供应。此外,其提供了在液-液加工条件下进行化学反应的可能性,进而意味着包括生产,其导致操作者更少暴露于化学实体和可具有生物活性的化合物,并且工艺操作减少。通过在工艺内用膜使溶剂再循环,本发明允许克服与常规溶剂回收技术相关的问题并且实现如下所解释的显著的工艺经济性。

[0042] 通过使用滤膜在系统内进行溶剂回收,可使回收溶剂另外需要的能量消耗保持较低。实际上,用于从反应产物或底物或反应物中回收溶剂和/或分离溶剂的已知和常规技术通常是消耗能量的,例如蒸馏、蒸发和结晶就是这种情况。此外,溶剂回收效率用常规技术进行通常相当低(仅50%至80%),有时需要添加额外的化学品作为共沸剂,并且在许多情况下,这些操作不适用于所涉及的反应或所用的反应条件。因而,这些常规的溶剂回收操作并不适合于与反应器直接连接,并且可能不提供连续的工艺中溶剂回收,本发明就是这种情况。此外,通过使用膜,可在温和的温度下进行反应混合物中溶剂的回收。这在热敏化合物(例如,药物活性成分和功能食品成分)的情况下可能是特别重要的,从而使所述热敏感化合物丧失其活性、其结构和/或其颜色或者将经历热降解的风险最小化。

[0043] 同样地,本发明促进化学工业向更具可持续性的方向努力。为了举例说明以上内容,参照致力于将关键药物带给患者并产生最小环境影响的制药工业。近年来,已投入了很大的努力来改善效率、减少浪费以及提高药物研发及制造的质量和控制在控制。该努力不仅由降低成本驱动,而且由增加制造方法的可持续性驱动。资源使用的优化是可持续性和绿色化学的目标之一。这个挑战导致采用工艺质量强度(Process Mass Intensity, PMI)作为目的在于驱动药物合成的更高效率的优选量度。Jimenez-Gonzalez等在Org. Process Res. Dev., 15 (2011) 912-917中给出了关于为何选择该量度的解释。PMI定义为用于生产指定质量产品的材料的总质量。材料包括反应物、试剂、用于反应和纯化的溶剂以及催化剂。理想地,该总和等于不产生浪费并且所有材料合并到产品中时的整体。实际上,制药工业的PMI值通常为25至100。在提供允许组合使用显著较少量的溶剂与可接受产物收率的高度稀释反应的解决方案时,本发明允许使该类型反应的PMI值减小至典型的设想值。

[0044] Sereewatthanawut等在最近发布的文章Org. Process Res. Dev. 14 (2010) 600-611中公开了使用用于溶剂纯化的膜技术,其中使用耐溶剂的纳滤膜来纯化和再循环有机溶剂。溶剂纯化被认为是完全不依赖于所述反应发生的反应后工艺。该文章既未公开使用膜用于进行原位溶剂再生,也未公开使用该特征来实现底物向反应器的控制进料。

[0045] 在现有技术水平下,滤膜主要用于反应后纯化工艺。公知的实例是膜生物反应器(MBR),其中超滤膜与污泥生物反应器连接以滤出并生产出纯化水。在文献中可发现使用耐溶剂纳滤膜的另一些实例,Vankelecom等在Chem. Soc. Rev., 37 (2008) 365-405中以综述文章呈现了其全面总结。

[0046] 溶剂稳定膜与反应器系统连接并且在其中起作用的实例少得多,并且其中,在所谓的“膜生物反应器”或MBR(以Valadez-Blanco等在J. Membr. Sci. 317 (2008) 50-64中的文章为代表)中用于使用生物催化剂进行生物转化的那些膜是主要的。用于生物转化的膜生物反应器或MBR被用作直接接触两相生物反应器的替代物。在这些膜生物反应器中,耐溶剂膜在反应器中使水(生物催化剂)相和有机(底物和产物)相分开。然而,虽然这些膜生物反

反应器出于许多原因相对于直接接触反应器是有利的,但是其确实存在比后一种生物反应器低2至3倍的体积生产率的事实。其中膜被用作两种溶剂之间的屏障的另一些实例包括抗溶剂膜结晶,其通过Di Profio等在J.Pharma Sci.,98(2009)4902-4913公布的文章中进行举例说明。此外,结晶在与反应中分开发生并且用于控制所分离产物的晶形。

[0047] 在Biochem.Eng.J.12(2002)223-229中,Gan公开了用于酶促水解结晶纤维素和半结晶纤维素的方法,其通过将反应与分离区整合在一个由超滤膜隔开的设备中的反应器中的真菌纤维素酶来进行。超滤膜允许从反应混合物中进行原位产物分离。通过连续的即时进料和原位电动膜清洗对反应器进行补充,以保持分离和反应器效率。没有对可用于即时进料的溶剂再生进行描述。

[0048] 最近公布了一些实例,由此纳滤膜在并非生物转化的反应器设置中发挥作用。这些实例包括Janssen等在Angew.Chem.Int.Ed.49(2010)7738-7741公布的以及So等在Org.Process Res.Dev.14(2010)1313-1325中的文章,但是必须注意,后者用于移除过量试剂并且在反应完成后进行溶剂交换,因此并非真的将其整合至反应器或反应工艺。前一个研究涉及催化剂与反应产物的原位分离,以增大催化剂转化数。

[0049] 其他的还使用膜来分离催化剂和反应混合物,从而回收催化剂并因此有效地增加其转化数,但不必是原位的。实例包括Laue等在Adv.Synth.Catal.343(2001)711-720中以及Nair等在Org.Process Res.Dev.13(2009)863-869中的文章,两者均集中于氢化催化剂。Plenio等在Adv.Synth.Catal.345(2003)333-336和Organometallics 28(2009)3922-3927中证明了经由膜再循环钯催化剂。另外,Ronde等在ChemSusChem 2(2009)558-574中以及Tsoukala等在ChemSusChem 5(2012)188-193中公开了基于分离钯催化剂和产物的膜。在多篇文章,包括由Keraani等在ChemSusChem 1(2008)927-933和Catal.Today 156(2010)268-275中,Schoeps等在Chem.Eur.J.15(2009)2960-2965中以及van der Gryp等在J.Membr.Sci.353(2010)70-77中公开的许多文章中证明了复分解催化剂(特别是Grubbs和Hoveyda-Grubbs催化剂的衍生物)的再循环。再循环的其他金属催化剂包括Branco等在Adv.Synth.Catal.350(2008)2086-2098中公开的钌二羟基化催化剂和Cano-Odena等在Chem.Eur.J.16(2010)1061-1067中公开的铜催化剂。

[0050] 在以上讨论的所有文献实例中,膜的作用被限制为其仅用作分离构件,即用于其分离功能。所引用的文献实例中没有一个公开膜会适合用于控制反应(特别是向反应的底物供应)和反应结果(特别为收率和选择性)。

[0051] 在本发明的框架内,选择第一滤膜使得其对底物是不可渗透的。“不可渗透”意指第一膜对底物优选具有80%至100%,优选大于95%的典型截留率。进一步选择第一滤膜使得其对溶剂是高度可渗透的,从而确保稀释底物进料系统中通过溶剂实现适当的底物稀释。

[0052] 优选地,第一滤膜对一种或更多种反应产物、催化剂以及一种或更多种导致与底物反应的反应物也是不可渗透的。优选地,第一滤膜的渗余物侧与反应器相连接以将这些反应物种的一种或更多种返回至反应器。为了允许优化反应混合物中所含所有组分的使用并且使损失最小化,第一膜对于反应组分,特别地对于提供以与底物反应的任意反应物、反应混合物中所含的反应产物以及催化剂反应,优选具有80%至100%、优选至少95%的典型截留率。第一膜对所有这些组分的截留率可以是相同或不同的。但是如果需要,则可允许这

些组分的一种或更多种渗透,并且在此情况下可允许所涉及组分更低的截留率。

[0053] 在本发明的范围内,第一滤膜可由各种各样的材料制成,并且可使用具有不同截止值的各种各样的滤膜。由此,截止或截止值意指90%被膜截留的分子的分子质量。将膜旨在截留的溶剂、底物或其他反应组分的性质考虑在内,技术人员将选择第一膜。根据所涉及反应、底物、反应物和溶剂的性质,第一膜可以是典型截止为2kDa至500kDa的超滤膜,或者典型截止为高于500kDa分子量的微滤膜,因为这在酶促反应或聚合反应的情况下可能更合适。对于涉及较小分子的反应,例如大环化反应,膜将更可能是典型截止值为200Da至2kDa的纳滤膜或者甚至是典型截止低于200Da的反渗透膜。

[0054] 在本发明的一个实施方案中,稀释底物进料系统可包括用于混合底物和溶剂的常规混合系统。根据该实施方案,稀释底物进料系统包括包含浓缩底物溶液的底物进料罐,其底物进料罐与混合罐相连接以将底物供应至混合罐,目的在于使底物在混合罐中与适当量的溶剂混合以获得对待供应至用于在其中反应的反应器的底物的适当稀释。

[0055] 根据另一个实施方案,用于将底物供应至反应器的稀释底物进料系统可包括对溶剂可渗透的第二滤膜,其中第二滤膜的底物截留应使得第二膜的渗透物具有期望的底物浓度,其中第二滤膜的渗透物侧与反应器相连接以将具有期望浓度的渗透物供应至反应器。因此第二滤膜的功能为控制供应至反应器的底物的渗透。通过调整第二膜的底物截留,可控制到反应器的底物浓度。

[0056] 将通常选择致力于以低浓度添加底物至反应器的第二膜,使得其几乎对底物是不可渗透的,或换言之显示出高至非常高的底物截留率。第二膜的典型底物截留率将通常在50%至99.5%,优选60%至95%的范围内变化。对包含于待供应至反应器的混合物中的任何其他组分(例如任何其他反应物或催化剂等)而言,第二膜将通常也具有高截留率,但是这并非强制性的。根据所涉及反应和底物或反应物,适当的第二膜可以是微滤膜、超滤膜、纳滤膜或反渗透膜。

[0057] 在许多情况尤其是涉及药物制造的情况下,第一和第二滤膜优选是纳滤膜,更优选是耐溶剂纳滤膜。纳滤通过简单地选择性膜施加压力梯度,提供在分子尺度上分离和/或分开具有类似物理性质的分子的可能性。分离以待分离种类的不同分子尺寸和/或与膜的不同亲和力为基础。纳滤通常可在任意温度下,在不添加反应物的情况下在反应介质上直接进行,由此最小化分子降解或自反应的风险,以及活性、颜色或结构改变的风险。

[0058] 在本发明的框架内,第一膜和第二膜可相同或不同。然而,通常它们是不同的,因为第一膜的功能是截留除溶剂以外的反应混合物中所含的底物、反应物、反应产物、催化剂和任何其他化合物中的一种或更多种,而第二膜的功能是允许底物的小的可控量的底物渗透,但是第二膜还可起到以期望程度截留一种或更多种反应物的作用。

[0059] 微滤膜、超滤膜、纳滤膜和反渗透膜以及其在水性介质中用于过滤技术上的用途在本领域中是公知的。适合于水性介质中过滤的各种膜是市售的。当过滤介质包含有机溶剂时,如通常将在可使用本发明的许多反应的情况下,可建议以这样的方式选择膜:其与反应介质化学地且热力学地相容。自90年代末以来,适合用于在不同有机溶剂介质中过滤的特定耐溶剂膜已成为市售的,尤其是纳滤范围内的滤膜。

[0060] 优选地,选择第一和第二滤膜使得膜截留率、截止值和渗透通量满足工艺以及工艺中所涉及的底物、溶剂和反应产物所施加的要求。优选地,选择第一和第二滤膜使得其显

示出与其所暴露于的混合物中所含组分反应以及其所暴露于的混合物中组分的降解的最小风险,以及溶胀的最小风险,因为其可改变通过膜的通量及其截留性质。由此,优选地,选择膜使得膜显示出与所选反应溶剂接触数月至数年的稳定性。

[0061] 在本发明设备中适合用作第一和第二滤膜的材料包括聚合物材料或陶瓷材料。优选的材料包括那些适于制造微滤膜、超滤膜、纳滤膜或反渗透膜的聚合物材料,包括但不限于聚乙烯(PE)、聚丙烯(PP)、聚四氟乙烯(PTFE)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚砜(PSf)、聚醚砜(PES)、聚丙烯腈(PAN)、聚酰胺(PA)、聚酰亚胺(PI)、聚醚酰亚胺(PEI)、聚酰胺酰亚胺(PAI)、乙酸纤维素(CA)、聚苯胺(PAn)、聚苯并咪唑(PBI)、聚醚醚酮(PEEK)及其组合和混合物。

[0062] 适合用于本发明的膜材料的具体实例包括包含支撑物和薄选择渗透顶层的复合材料,其中后者可由一种或更多种聚合物形成或包含一种或更多种聚合物,所述聚合物选自但不限于(改性的)聚硅氧烷基弹性体,包括聚二甲基硅氧烷(PDMS)基弹性体、乙烯-丙烯-二烯(EPDM)基弹性体、聚降冰片烯基弹性体、聚辛烯基弹性体、聚氨酯(PU)基弹性体、丁二烯和丁腈橡胶基弹性体、天然橡胶和丁基橡胶基弹性体、聚氯丁二烯(氯丁橡胶)基弹性体、环氧氯丙烷弹性体、聚丙烯酸酯弹性体、聚偏二氟乙烯(PVDF)基弹性体、聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯(PTFE)、聚酰胺、聚醚嵌段酰胺(PEBAX)、聚(1-三甲基甲硅烷基-1-丙炔)(PTMSP)和其他多炔、聚酰胺、聚苯胺、聚吡咯及其组合和混合物。

[0063] 可通过本领域已知的任何技术来制备聚合物膜,包括相转化、烧结、拉伸、径迹蚀刻、模板浸析、界面聚合、溶剂浇铸、浸涂、旋涂和喷涂。膜可以是交联的或进行另外处理从而改善其在反应溶剂中的稳定性。

[0064] 合适膜材料的其他具体实例包括使用本领域技术人员已知的任何技术(例如烧结、浸析、水热或溶胶-凝胶加工)制备的由无机材料(例如碳化硅、氧化硅、氧化锆、氧化钛、沸石及其组合或混合物)产生的那些。由Inopor GmbH(德国)提供的无机膜(覆盖了微滤至纳滤的全部范围),提供了一个实例。

[0065] 本发明所用的膜还可包括具有粉状固体形式的分散的有机或无机颗粒的聚合物膜(混合基质膜)。该粉状固体将通常以高达20重量%聚合膜的量存在并且包括碳分子筛颗粒,沸石,金属氧化物例如二氧化钛、氧化锆、氧化锌和二氧化硅。实例为可得自于Evonik Degussa AG(德国)的材料,其商标为Aerosol和AdNano。还可使用混合的金属氧化物,例如铈氧化物、锆氧化物和镁氧化物的混合物。优选地,基质颗粒的数均直径小于1.0微米,更优选小于0.1微米,并且最优选小于0.01微米。

[0066] 可通过本领域已知的任何技术制得这些混合基质膜,包括烧结、拉伸、径迹蚀刻、模板浸析、界面聚合或相转化。膜中的聚合物可以是交联的,或可对膜进行另外的处理从而改善其在反应溶剂中的稳定性。

[0067] 适合用于本发明的溶剂的实例包括水、芳族化合物、烷烃、酮、甘醇、氯化溶剂、酯、醚、胺、腈、醛、酚、酰胺、羧酸、醇、呋喃和偶极非质子溶剂以及两种或更多种上述溶剂的混合物以及一种或更多种上述溶剂与水的混合物。适当溶剂的具体实例包括甲苯、二甲苯、苯、苯乙烯、苯甲醚、氯苯、二氯苯、氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、甲基醚酮(MEK)、甲基异丁基酮(MIBK)、丙酮、乙二醇、乙醇、甲醇、丙醇、丁醇、己烷、环己烷、二甲氧基乙烷、甲基叔丁基醚(MTBE)、乙醚、己二腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、N,

N-二甲基乙酰胺、二噁烷、硝基甲烷、硝基苯、吡啶、二硫化碳、四氢呋喃 (THF)、甲基四氢呋喃、N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、N-乙基吡咯酮 (NEP)、乙腈、以及两种或更多种上述溶剂的混合物以及一种或更多种上述溶剂与水的混合物。

[0068] 可有利地使用本发明方法进行的反应实例包括其中需要反应介质中一种或更多种底物的高度稀释的那些反应。这样的方法的实例包括大环化反应，其中链末端彼此靠近导致环化的可能性随着链长度增加而降低，原因是负熵随着无序开链分子转变为环形过渡态而改变。通过这样的反应，环化仅在低底物浓度下是有利的，而聚合在较高底物浓度下变得更有利。大环化反应的实例包括大内酰胺化反应 (macrolactamisation reaction)、大内酯化反应 (macrolactonisation reaction)、金属催化的大环化、可逆的大环化、通过杂分子取代-环化顺序进行的大环化作用等。活性药物成分 (API) 通常是大环产物。在这些反应中典型的底物稀释在1001溶剂/摩尔至10001溶剂/摩尔底物的范围内变化。

[0069] 类似地，不想要的分子间副反应可在一些聚合反应中发生，例如在环状聚合物的合成中。同样，这些反应可明显地得益于本发明。需要底物高度稀释的另一些反应是表现出底物抑制的酶促反应。在该情况下，过高浓度的底物可导致酶催化活性下降。在另一些反应中，需要底物或反应物的低浓度以避免高浓度下的沉淀。在所有这些和类似的情况下，在高度稀释下进行反应是有利的，并且使用本发明可导致高收率以及少量溶剂的使用。

[0070] 适合用于本发明的反应器的实例实际上可广泛变化，并且包括常规的间歇反应器以及连续搅拌反应器、流动反应器或微型反应器。适合的反应器还包括错流膜过滤单元的进料罐或死端过滤单元的搅拌进料罐。

[0071] 本发明还利用了稀释底物进料系统，用于由浓缩的底物-溶剂混合物产生具有期望底物浓度的稀释底物-溶剂混合物，其特征在于，所述稀释底物进料系统包括：

[0072] 一包含第一浓度比率的底物和溶剂的底物进料，

[0073] 一用于供应浓缩的底物/溶剂混合物的装置，

[0074] 一对底物和溶剂可渗透的滤膜，其中膜对溶剂的渗透率高于膜对底物 (X) 的渗透率，并且选择其使得膜的渗透物包含期望浓度的溶剂中的底物。

[0075] 如上所讨论的，膜的底物截留率优选为50%至99.5%，优选60%至95%。

[0076] 本发明还涉及一种用于进行化学反应的方法，其通过使底物在包含溶剂的稀释反应混合物中反应来进行。

[0077] 现在在附图所示的图中以及以下的附图描述详细地说明本发明。

[0078] 图1示出了本发明第一优选实施方案的示意图，其中所述设备包括基于具有高溶剂-底物比率的混合罐的稀释底物进料系统。

[0079] 图2示出了本发明第二优选实施方案的示意图，其中所述设备包括包含具有高底物截留率的第二膜的稀释底物进料系统。

[0080] 在图1和图2所示的优选实施方案中，用于本发明方法的设备 (1) 包括反应器 (2)，其被设置成包含使溶剂 (S) 中所含底物 (X) 在其中反应的液体反应介质。反应器 (2) 包括用于将底物 (X) 和溶剂 (S) 的溶液供应至反应器的入口 (3)。所述溶液优选为均匀溶液。入口3还可用于将反应物、催化剂和其他活性物种供应至反应器 (2)。反应器 (2) 包括用于将包含任何未反应底物 (X) 的液体流从反应器 (2) 中排出的出口 (4)。反应器出口 (4) 还可用于将反应混合物中所含的反应产物 (P)、溶剂 (S) 和任何其他产物排出。反应器出口 (4) 与第一膜

(6) 相连接, 目的在于将包含溶剂(S)、产物(P)、未反应底物(X)和参与反应的其他可能种类的溶液从反应器(2)中传导至第一膜(6)。优选地, 选择第一膜(6)使得其对溶剂(S)是高度可渗透的, 并且对底物(X)具有高截留率。该膜的底物(X)截留率通常为80%至100%, 优选至少95%。

[0081] 第一膜(6)具有渗余物侧(10)和渗透物侧(11)。第一膜(6)的渗透物侧(11)与稀释底物进料系统(5、15)相连接以将第一膜(6)的渗透物传导至稀释底物进料系统(5)。稀释底物进料系统(5、15)通过反应器入口(3)与反应器(2)相连接。以这种方式, 允许系统内渗透物的再循环, 并且使由反应器(2)进料至第一膜(6)并且渗透过第一膜(6)的溶剂(S)从第一膜(6)的渗透物侧(11)经由稀释底物进料系统(5、15)返回至反应器(2)。因此可产生具有期望稀释度的底物/溶剂混合物并且将其进料至反应器(2)。相比于底物进料(8、18), 稀释底物进料系统(5、15)被设置成允许将具有高度稀释底物(S)的底物-溶剂混合物供应至反应器(2), 其目的在于使形成不想要杂质的风险最小化。换言之, 稀释底物进料系统(5、15)的功能是在将底物(X)供应至反应器(2)前将其稀释至任何期望的程度。底物/溶剂比率或稀释度可以在宽范围内变化, 但是在反应器入口(3)处优选为在50L/mol至1000L/mol中变化。

[0082] 为了实现液体流, 可将压力用作驱动力, 如将压力常规施加于微滤、超滤、纳滤和反渗透。

[0083] 第一膜(6)的渗余物侧(10)与反应器(2)相连接以使被第一膜(6)截留的组分(特别是底物(X))再循环或返回至反应器(2)。以这种方式, 任何未反应底物(X)都可在系统内循环或再循环, 并且已反应的底物(X)可通过稀释底物进料系统(5、15)来补充。如果需要, 则可选择第一膜(6)使得其截留反应混合物中所含的反应产物(P)和任何催化剂和/或其他反应物。这些截留的反应组分优选地也返回至反应器(2)。然而, 如果需要, 则可进一步处理渗余物以允许回收渗余物中所含的一种或更多种化合物, 例如使反应产物(P)与截留流的剩余物分离。还可选择第一膜(6)使得其对反应混合物中所含的一种或更多种反应产物(P)、催化剂和/或其他反应物是可渗透的, 例如以允许回收反应产物(P)。由此应小心避免渗透物中所含组分彼此反应。

[0084] 如可由以上描述理解的, 还可以以渗滤模式操作本发明设备中的膜。渗滤模式涉及液体过滤技术, 其中使包含至少两种化合物(即溶剂和底物)的进料液体与膜相接触并且加压以迫使部分液体通过膜。膜对底物具有较高的截留率而对溶剂具有较低的截留率。在过滤期间, 向膜的进料侧补充新鲜溶剂以补偿渗透穿过膜的液体, 从而能够在恒定的进料体积下工作。第一膜(6)可以以死端过滤模式操作, 其中渗透过膜的液体以垂直于膜的方向供应。然而, 第一膜(6)优选地以错流过滤模式操作, 其中渗透过膜的液体以平行于膜的方向供应, 因为这确保了膜表面上足够的湍流度。

[0085] 如将由以上和以下描述所理解的, 与反应器(2)相连接的第一膜(6)的存在允许连续的原位溶剂再生和设备内溶剂(S)的再循环, 从而使溶剂损失最小化。溶剂(S)与反应混合物分离允许系统内溶剂(S)的再循环, 并且允许将再循环溶剂(S)与底物(X)进料混合以实现底物(X)的预想稀释度, 同时使溶剂消耗和浪费最小化。

[0086] 根据图2所示的稀释底物进料系统(5)的一个优选实施方案, 稀释底物进料系统(5)包括底物进料罐(8), 其中底物(X)可原样存储或存储在溶剂溶液中。稀释底物进料系统(5)还包括第二滤膜(7)。选择该第二滤膜(7)使得其对溶剂(S)的渗透率高于其对底物(X)

的渗透率。选择第二滤膜(7)对底物(X)的渗透率使得第二膜(7)的渗透物P2包含期望浓度的在溶剂(S)中的底物(X),使得其适合于供应至反应器(2)。第二膜(7)的渗透物侧(21)与反应器(2)相连接,用于将具有期望浓度的在溶剂(S)中的底物(X)的渗透物(P2)供应至反应器(2)。

[0087] 第二膜(7)可以以死端过滤模式操作,其中渗透膜的液体以垂直于膜的方向供应。然而,第二膜(7)优选地以错流过滤模式操作,其中渗透膜的液体以平行于膜的方向供应,原因是这确保了膜表面上足够的湍流度。

[0088] 底物进料罐(8)中底物(X)的浓度对本发明不是关键的并且可更低或更高,因为实际供应至反应器(2)的底物浓度将由第二膜(7)确定。通常进料罐中的底物稀释可在0.1升溶剂/摩尔至100升溶剂/摩尔底物的范围内变化,优选0.1升溶剂/摩尔至50升溶剂/摩尔底物,更优选0.5升溶剂/摩尔至25升溶剂/摩尔底物。因为第二膜(7)对底物X的截留率相对较高(虽然不完全),添加到反应器(2)中的底物可在低底物浓度下发生,甚至当进料罐(8)中底物浓度也可以相对更高时发生。优选地,第二膜(7)的底物截留率为50%至99.5%,更优选60%至95%。可通过调节剂量速率(dosing rate)(即稀释的底物-溶剂混合物至反应器的流速)来进一步控制至反应器的底物添加。可通过易于获取的操作参数例如可透膜压和温度来调节并控制剂量速率。

[0089] 可将第二膜(7)的渗余物(20)返回至底物进料罐(8)并再次供应至第二膜(7)用于供应至反应器(2)。根据一个替代实施方案,如果有必要,则可用底物或溶剂补充渗余物(20)。

[0090] 第一膜(6)和第二膜(7)可具有相同或不同的过滤特征。然而,其通常将具有不同的过滤性质,因为第一膜(6)的功能是对反应混合物中所含的除溶剂(S)之外的底物(X)、反应物、反应产物(P)、催化剂和任何其他化合物的一种或更多种进行截留,而第二膜(7)的功能是允许底物(X)的小的可控量渗透。

[0091] 然而,第二膜(7)的功能还可以是,以某一期望程度截留一种或更多种反应物,特别是在底物进料罐(8)除底物之外还包含一种或更多种反应物的情况下。

[0092] 第一膜(6)和第二膜(7)可由相同材料制得,但是其通常将由不同材料制得。

[0093] 各种各样的材料都是市售的,并且可通过技术人员将如上所述的反应混合物中所含的溶剂、底物、反应物和其他组分考虑在内进行选择。

[0094] 底物进料罐(8)的体积可在宽范围内变化,但是通常将反应器容积考虑在内使其尺寸保持尽可能小以使所用溶剂体积最小化。稀释底物进料系统(5)的该实施方案允许由较高度浓缩的底物进料溶液实现低浓度(即溶剂中高度稀释)的底物供应至反应混合物,同时避免了与高度浓缩底物的液滴供应相关的问题。以低浓度添加底物至反应器对于因其固有特征而必须在低浓度下进行以使不想要杂质的风险最小化的那些反应是特别重要的,例如用于生产活性药物成分的环化反应,特别是分子内大环化反应,其中在相对大的反应容器中生产相对小量的反应产物。

[0095] 在图1所示的稀释底物进料系统(15)的另一个实施方案中,用于本发明方法中的设备包括一个单膜(single membrane),并且稀释底物进料系统(15)包含用于生产具有期望底物浓度的底物-溶剂混合物的混合罐(19)。该实施方案还允许实现以下的多个目标:将低浓度的底物从高浓度进料溶液中供应至反应容器并且避免与高浓度溶液的逐滴添加相

关的问题。

[0096] 根据该实施方案,稀释底物进料系统(15)包括底物进料罐(18)以生产溶剂(S)中期望稀释的底物(X)。底物进料罐(18)可包含底物本身,或者其可包含底物(X)和溶剂(S)的混合物。底物进料罐(18)还可包含与反应相关的任何其他化合物,例如一种或更多种反应物、催化剂、引发剂等。然而,这些其他反应性物种的供应也可与底物分开发生。罐(18)将通常包含相对高浓度的底物(X)。

[0097] 稀释底物进料系统还包括混合罐(19)。该混合罐(19)与底物进料罐(18)相连接,允许将浓缩的底物溶液从底物进料罐(18)输送至混合罐(19)。混合罐(19)还与第一膜(6)的渗透物侧(11)相连接以允许来自反应器(2)的溶剂的再利用。适当量的底物(X)和溶剂(S)的混合允许生产具有目标浓度比率的底物/溶剂混合物。底物/溶剂混合罐(19)中的底物稀释可在宽范围内变化,并且将通常在25升溶剂/摩尔底物至2500升溶剂/摩尔底物的范围内变化,优选为50升溶剂/摩尔底物至1000升溶剂/摩尔底物。混合罐(19)的容积可在宽范围内变化,但是通常将反应器容积考虑在内使其尺寸将保持尽可能小以避免使用太大的溶剂体积。

[0098] 混合罐(19)经由反应器入口(3)与反应器(2)相连接。因此可将混合罐(19)中所包含的期望底物浓度下的底物/溶剂混合物供应至反应器(2)。可提供装置以控制稀释溶剂/底物混合物向反应器的供应速率,例如可通过操作性的膜过滤参数(例如可透膜压和温度)来控制液体流速。混合罐(19)内的溶剂/底物速率可在宽范围内变化并且将由技术人员考虑所涉及方法的性质、反应容器内发生不想要副反应的风险等在内时进行选择。

[0099] 可设计本发明的设备以便于允许其他组分而不是仅底物向混合罐(19)的可控添加。

[0100] 还可构想用于本发明方法的设备包括与如图1所示的稀释底物进料系统(15)相结合的如图2所示的稀释底物进料系统(5)。根据另一个实施方案,本发明的设备可包括如图2所示的用于将第一底物供应至反应器的稀释底物进料系统(5)以及图1所示的用于将第二底物供应至反应器的稀释底物进料系统(15)。根据又一个实施方案,本发明的设备可包括如图1或图2所示的用于将第一底物供应至反应器的多个稀释底物进料系统和/或其组合。

[0101] 使用本发明的设备,可如下地进行化学反应。

[0102] 在图1所示的实施方案中,通过将浓缩的底物溶液从底物进料罐(18)供应至混合罐(19)并且使底物(X)与适当量的溶剂(S)混合,获得溶剂(S)中期望程度的底物(X)稀释。通过反应器入口(3)将由此在溶液中稀释的底物(X)以适当的流速供应至反应器(2),并使之与反应器(2)中所含的任何其他反应物和/或催化剂反应。同时,通过反应器(2)的出口(4),将反应介质以适当流速排出并且向第一滤膜(6)传导并经历膜过滤。该第一膜对溶剂(S)是可渗透的并且对底物(X)是不可渗透的。渗透过第一膜(6)的溶剂(S)返回至稀释底物进料系统(15),以在稀释底物进料系统(15)中提供底物(X)的稀释。使包含未反应底物(X)、反应产物(P)、催化剂和其他反应物的第一滤膜(6)的渗余物(10)返回至反应器(2)。可重复上述步骤直至所有底物(X)发生反应。根据另一个实施方案,可提供装置来补充底物(X),并且可随着反应产物(P)产生使其与反应混合物分离。

[0103] 根据图2的实施方案,通过将底物进料罐(8)中所包含的浓缩底物/溶剂混合物供应至对溶剂(S)的渗透率高于对底物(X)的渗透率的第二滤膜(7),获得溶剂(S)中底物(X)

的适当稀释。因此,优选地选择第二膜(7)使得第二膜(7)的渗透物P2具有期望浓度的底物(X)。将由此获得的第二滤膜(7)的渗透物P2以适当的流速沿着反应器入口(3)供应至反应器(2),并且使其与反应器(2)中所含的任何其他反应物和/或催化剂反应。同时,沿着反应器(2)的出口,将反应介质以适当的流速(4)排出并且向第一滤膜(6)传导并经历膜过滤。可将渗透过第一膜(6)的溶剂返回至稀释底物进料系统(5),更特别地返回至底物进料罐(8),以在稀释底物进料系统(5)中提供底物(X)的稀释。将包含未反应底物(X)、反应产物、催化剂和其他反应物的第一滤膜(6)的渗余物(10)返回至反应器(2),以具有可用于反应的残余底物。在工艺开始时,反应器(2)将通常包含使得与底物(X)反应的高浓度的反应物,底物通过膜(7)或混合器(19)以可控的浓度供应至反应器(2)。

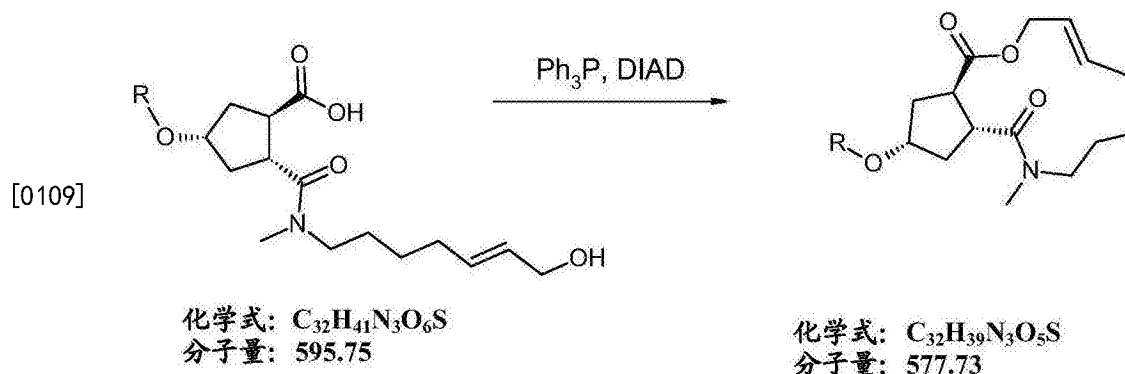
[0104] 本发明方法使用的设备显示出几个优点。模块化构造有利于按比例放大。相比于现有技术设备,可保证改善的传质,并因此,在可通过控制单体:引发剂比率来控制聚合物分子量并且应避免单体的分子间反应的反应中,该设备在用于以下工艺方面是特别引入关注的,其中应避免在高底物浓度下发生存在底物沉淀或中毒风险的不想要的副反应,从而确保底物尽可能完全地反应。

[0105] 因为膜控制底物供应至反应器中以及在反应容器内从混合物中分离和再循环溶剂,所以相比于目前工业中所用的标准高度稀释反应条件,可充分地增加产物收率。

[0106] 在以下实施例中进一步说明本发明。

[0107] 实施例

[0108] 实施例1



[0110] 方案1

[0111] 方案1所示的反应是Mitsunobu内酯化以形成13元环的模式。

[0112] 对于环化的开环前体的分子质量为595.75g/mol并且内酯产物的分子质量为577.73g/摩尔。化学交联的聚酰亚胺膜(DuraMem™-200, Evonik-MET UK)用于进行原位溶剂回收(第一膜6)。底物和产物两者的截留率均 $\geq 99\%$ 并且用于进行Mitsunobu内酯化的试剂的截留率 $\geq 99\%$ 。

[0113] 使用图1所示的设备,如下进行反应。向在氮气气氛下并冷却至0℃的三苯基膦(10.7g)在二氯甲烷(272ml)中的溶液逐滴添加偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD, 8.25g)并将所得混合物在0℃下搅拌30分钟。然后将该溶液添加至过滤循环(loop)进料罐中(在该实验中展示为反应器(2))。该循环装配有包括预处理膜的过滤池。

[0114] 在混合罐(19)中使用溶解于二氯甲烷(500ml)中的内酯化起始物料(595mg)的溶液使过滤循环回路中的溶液经历恒定体积渗滤。因此,混合罐(19)中起始物料的浓度为2毫

摩尔浓度 (5001/mol)。将渗透物再循环至混合罐 (19) 中, 并且为了维持渗滤溶液的浓度, 以使得混合罐 19 中溶液的浓度维持恒定的速率向其中添加来自进料罐 (18) 的浓缩内酯化起始物料。在该实例中, 进料罐 (18) 填充有溶解于二氯甲烷 (112ml) 中的内酯化起始物料 (2.7g) (即 40.5 毫摩尔的浓度 (251/mol))。在将进料罐 (18) 中的浓缩起始物料溶液添加至混合罐 (19) 中的溶液中结束时, 继续渗滤直至添加了最小 3 倍的渗滤体积 (过滤循环回路中的起始体积)。

[0115] 通过 UPLC 测定转化率 (100%)。产物收率为 74%, 与在 2 毫摩尔的浓度 (5001/mol) 下进行的间歇反应的收率相当。

[0116] 实施例 2

[0117] 使用图 1 所示的设备, 如下进行相同的反应。向在氮气氛围并冷却至 0℃ 的三苯基膦 (10.7g) 在二氯甲烷 (272ml) 中的溶液逐滴添加偶氮二甲酸二异丙酯 (DIAD, 8.25g), 并将所得混合物于 0℃ 下搅拌 30 分钟。然后将该溶液添加至过滤循环进料罐 (本文中展示为反应器 (2)) 中。该循环装配有包括预处理 DuraMem™200 膜的过滤池。

[0118] 在混合罐 (19) 中使用溶解于二氯甲烷 (500ml) 中的内酯化起始物料 (1.49g) 的溶液使过滤循环回路中的溶液经历恒定体积渗滤。因此, 混合罐 (19) 中起始物料的浓度为 5 毫摩尔 (2001/mol)。将渗透物再循环至混合罐 (19) 中, 并且为了维持渗滤溶液的浓度, 以使得混合罐 (19) 中溶液的浓度维持恒定的速率向其中添加来自进料罐 (18) 的浓缩内酯化起始物料。在该实例中, 进料罐 (18) 填充有溶解于二氯甲烷 (112ml) 中的内酯化起始物料 (2.7g) (即 40.5 毫摩尔的浓度 (251/mol))。在将进料罐 (18) 中的浓缩起始物料溶液添加至混合罐 (19) 中的溶液中结束后, 继续渗滤直至添加了最小 3 倍的渗滤体积 (过滤循环回路中的起始体积)。通过 UPLC 测定转化率 (100%)。产物收率为 66%, 与在 5 毫摩尔的浓度 (2001/mol) 下进行的间歇反应的收率相当。

[0119] 实施例 3

[0120] 在图 1 所示的设备中, 使用相同模式的反应以证明使用 0.9nm TiO₂ 陶瓷膜 (Inopor, 德国) 的本发明的原理。反应起始物料和产物两者的截留率均 ≥ 95%, 并且用于进行 Mitsunobu 内酯化的试剂的截留率 ≥ 81%。

[0121] 向在氮气氛围下并且冷却至 0℃ 的三苯基膦 (10.7g) 在二氯甲烷 (272ml) 中的溶液逐滴添加偶氮二甲酸二异丙酯 (DIAD, 8.25g), 并将所得混合物于 0℃ 下搅拌 30 分钟。然后将该溶液添加至过滤循环进料罐 (本文中展示为反应器 (2)) 中。该循环装配有干膜。

[0122] 在混合罐 (19) 中使用溶解于二氯甲烷 (500ml) 中的内酯化起始物料 (595mg) 的溶液使过滤循环中的溶液经历恒定体积渗滤。因此, 混合罐 (19) 中起始物料的浓度为 2 毫摩尔 (5001/mol)。将渗透物再循环至混合罐 (19) 中, 并且为了维持渗滤溶液的浓度, 在使得混合罐 19 中溶液的浓度维持恒定的速率下, 向其中添加来自进料罐 (18) 的浓缩内酯化起始物料。在该实例中, 进料罐 (18) 填充有溶解于二氯甲烷 (112ml) 中的内酯化起始物料 (2.7g) (即浓度为 40.5 毫摩尔 (251/mol))。在将进料罐 (18) 中的浓缩起始物料溶液添加至混合罐 (19) 中的溶液中结束时, 继续渗滤直至添加了最小 3 倍的渗滤体积 (过滤循环回路中的起始体积)。通过 UPLC 测定转化率 (100%)。产物收率为 84%, 与在 < 2 毫摩尔的浓度 (> 5001/mol) 下进行的间歇反应的收率相当。

[0123] 实施例 4

[0124] 根据图2,使用相同模式的反应来证明使用聚合物膜以允许底物可控添加至反应容器的本发明的原理。化学交联的聚酰亚胺膜 (DuraMem™-300, Evonik-MET UK) 用作第二膜7以将反应起始物料的低浓度溶液从如图2所示的进料罐 (8) 中的高浓度溶液递送至反应容器中。内酯化起始物料的截留率为 $\geq 79\%$ 。对第一膜6而言,使用化学交联的聚酰亚胺膜 (DuraMem™-200, Evonik-MET UK)。

[0125] 将四氢呋喃 (THF) (170ml) 中内酯化起始物料 (2.4g) 的溶液 (即浓度为23.7毫摩尔 (42l/mol)) 添加至进料罐 (8) 中,并且以THF作为渗滤溶剂在已用四氢呋喃 (THF) 预处理的第二膜7上使其经历恒定体积渗滤。将来自该渗滤的渗透物直接添加至Mitsunobu内酯化试剂的悬液中,所述悬液通过如下预先制备:将偶氮二甲酸二异丙酯 (DIAD, 2.2g) 逐滴添加至升温至22℃前使其在0℃下搅拌30分钟的三苯基膦 (2.9g) 在四氢呋喃 (18.5ml) 中的溶液中 (在0℃时在氮气气氛下)。使足够体积的溶剂渗透到反应容器 (2) 中后,反应容器的内容物就经过第一膜 (6),并且将来自该过滤的渗透物添加至进料罐8中。结果显示出转化率为55%并且产物收率为68%,与在5毫摩尔的浓度 (200l/mol) 下进行的间歇反应的收率相当。

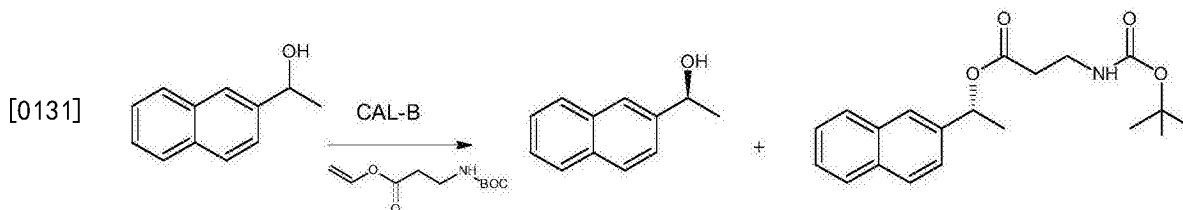
[0126] 实施例5

[0127] 根据图2,使用方案1的模式反应来证明使用聚合物膜以允许反应起始材料可控添加至反应容器中的本发明的原理。将化学交联的聚酰亚胺膜 (DuraMem™-200, Evonik-MET UK) 用作第二膜7以将反应起始物料的低浓度溶液从进料罐 (8) 中的高浓度溶液递送至反应容器中。内酯化起始物料的截留率为 $\geq 98\%$ 。在该实施例中不进行溶剂再循环。

[0128] 将内酯化起始物料 (2.5g) 在四氢呋喃 (THF) (170ml) 中的溶液 (即24.7毫摩尔的浓度 (40l/mol)) 添加至进料罐 (8) 中,并以THF作为渗滤溶剂在已用四氢呋喃 (THF) 预处理的第二膜7上使其经历恒定体积渗滤。将来自该渗滤的渗透物直接添加至Mitsunobu内酯化试剂的悬液中,所述悬液通过如下预先制备:将偶氮二甲酸二异丙酯 (DIAD, 22g) 逐滴添加至升温至22℃前使其在0℃下搅拌30分钟的三苯基膦 (29g) 在四氢呋喃 (42ml) 中的溶液中 (在0℃时在氮气气氛下)。结果:转化率为100%并且收率为95%,与在无限小低浓度下进行的间歇反应相当。

[0129] 实施例6

[0130] 方案2



[0132] 方案2中所示的反应是基于M. Brossat等在Org. Process Res. Dev. 13 (2009) 706-709中所公开步骤的生物催化的动力学拆分模式,选择其以证明使用如图2所示的结构并且将5nm TiO₂陶瓷膜 (Inopor, 德国) 作为第一膜6的本发明的原理。将脂肪酶南极假丝酵母 (Candida antarctica) 脂肪酶B (CAL-B) 的截留率设计为 $\geq 99\%$,并且试剂、起始物料以及反应产物的截留率 $< 20\%$ 。第二膜7由0.9nm TiO₂陶瓷膜 (Inopor, 德国) 组成。将反应起始物料和酰基供体的截留率设计为 $< 50\%$,并且产物的截留率 $\geq 75\%$ 。因为使醇起始物料溶液中的酰化醇产物的浓度在反应器内维持为低浓度,所以避免了酶的产物抑制。

[0133] 实施例7



[0135] 方案3

[0136] 选择通过类似于Li等在Tetrahedron 54 (1998) 2347中所公开的barbier型反应的碳环扩展模式,以证明使用Dow Filmtech BW膜作为第一膜(6)的图1的原理。将除水性溶剂之外的所有反应组分的截留率设计为 $\geq 99\%$ 。

[0137] 使用图1所示的设备,如下进行反应。将环己酮起始物料(3.10g)溶解于水(225ml)和甲醇(75ml)的300ml混合物中,因此该溶液的浓度为40毫摩尔(251/mol)。在该实验中使用该溶液进入进料罐(18)中。将37.5ml的该溶液添加至混合罐(19)中并用具有与用于制备先前溶液相同组分比率的水-甲醇混合物稀释至300ml的体积。因此混合罐(19)中的浓度为5毫摩尔(2001/mol)。向过滤循环回路(在该实验中以经反应器(2)循环为特征)中添加水(90ml)和甲醇(30ml)的120ml混合物中的2.75g铜粉末。

[0138] 使用混合罐(19)中的溶液使过滤循环回路中的混合物经历恒定体积渗滤。将渗透物(11)再循环至混合罐(19)中,并且为了维持渗滤溶液的浓度,以使得混合罐(19)中渗滤溶液的浓度维持恒定的速率向其中添加来自进料罐(18)的浓缩环己酮溶液。在将进料罐(18)中的浓缩起始物料溶液添加至混合罐(19)中的溶液中结束时,继续渗滤直至添加了最小3倍的渗滤体积。通过GC测定转化率(100%)。产物收率为70%。

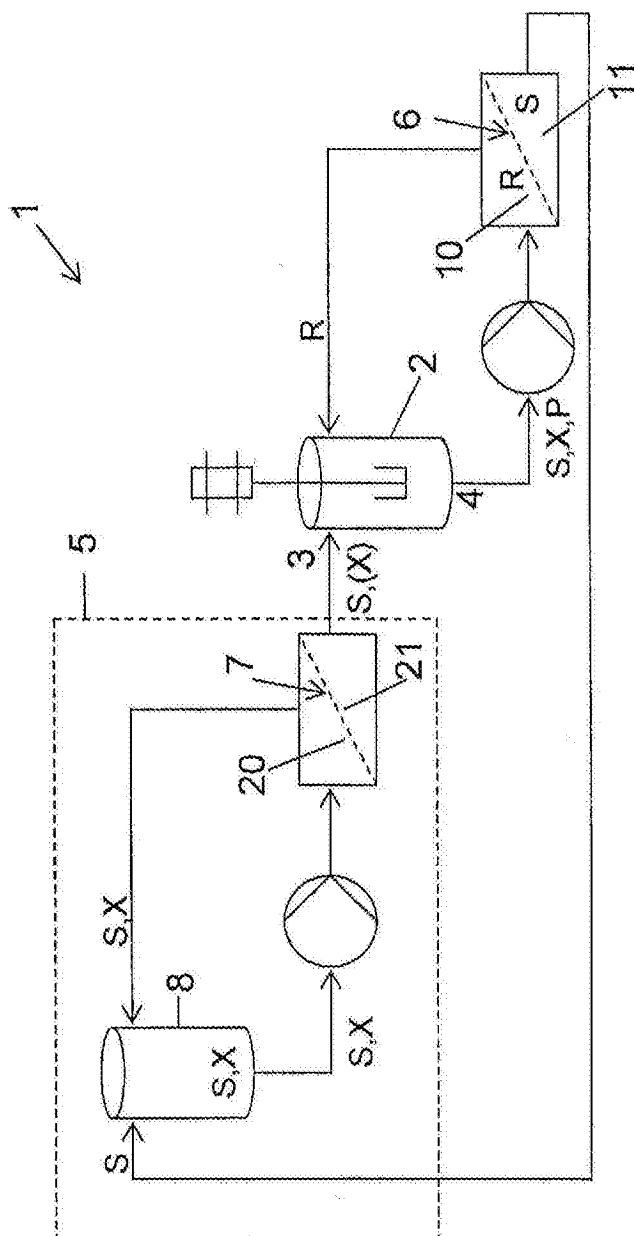


图2