

[研究快报]

在微流控芯片上合成对甲氧基苯甲醛肟

穆金霞, 殷学锋, 王彦广

(浙江大学化学系, 杭州 310027)

关键词 微流控芯片; 相转移反应; 对甲氧基苯甲醛肟

中图分类号 O621

文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2006)11-2114-03

化学合成是研制新物质、新材料和新药的主要工具. 但传统的合成方法需要的试剂量大、反应过程中产生的环境污染物多, 合成实验室污染严重, 对研究人员的身体健康有一定的影响. 近年来, 在微流控芯片上进行化学合成的研究已经受到普遍的重视. 由于微通道宽度和深度比较小, 并具有常规玻璃反应容器所没有的特点, 比如表面积大, 分子扩散距离短, 热容小, 有利于高效的传质和传热, 同时可以避免在常规的玻璃容器里由于反应物混合不均匀而引起副反应和局部过热等缺点. 自1997年Harrison课题组^[1]发表了首篇在微流控芯片上合成化合物的文献后, 微流动反应器已成功用于多种有机反应, 展示了广阔的应用前景^[2,3]. 相转移催化反应已广泛地应用于提高烷基化、亲核取代、消除、缩合、加成、偶联和霍夫曼降解等反应的反应速度. 提高有机相和水相之间的传质速度是提高相转移反应速率和转化率的关键因素. 在常规有机合成反应中主要通过搅拌来加快两相之间的传质. 近来在微流控芯片的微通道中进行烷基化、偶氮和醛酮缩合反应已有报道^[4~6], 反应物不需搅拌即可充分接触, 比在玻璃反应瓶中通过快速搅拌得到的转化率还高. 微流控芯片的面积约为几平方厘米^[7], 微通道宽度为100~300 μm, 深度为100 μm左右^[4,5]. 在如此小的微流控芯片中进行合成反应, 为了保证足够的反应时间, 反应物通过微流控芯片的流量一般低于10 μL/min. 大多使用多个微量注射泵或电渗泵控制反应物低速通过微通道. 但是微量注射泵价格昂贵, 电渗泵的输液量不稳定. 通道的表面性质、被输送物质的pH值、离子强度等都会影响电渗流的大小, 从而改变输液量, 且离子强度太大的物质不能用电渗泵输送^[3]. 本文用负压进样的方法, 在自制的玻璃微流控芯片中进行了对甲氧基苯甲醛和盐酸羟胺合成对甲氧基苯甲醛肟的相转移反应^[8]. 测定了不同反应时间的产率, 并与常规方法进行了比较. 讨论了相接触面积和塞流对产率的影响.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器 对甲氧基苯甲醛、盐酸羟胺、碳酸氢钠、乙醇和乙醚等均为分析纯试剂.

CCD摄像装置, GC-MS, 自制玻璃微流控芯片和负压进样装置.

1.2 玻璃微流控芯片的制作 玻璃微流控芯片用光刻、湿法刻蚀及高温键合技术制作, 具体制作方法参见文献^[9]. 微通道构型如图1所示. 微通道入口呈“Y”形, 通道宽度为300 μm, 深度为100 μm, 长度分别为6, 12, 24, 36, 48和60 cm. 在芯片通道的进样口(A, B)和出口(D)处用环氧树脂分别粘接内径约为6 mm, 高度为20 mm的聚四氟乙烯管作为储液池, 储液池容积约为560 μL.

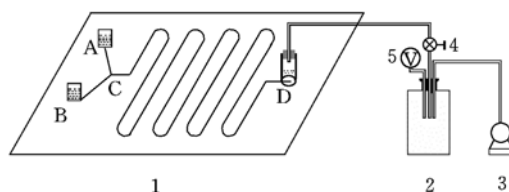


Fig. 1 Schematic diagram of the experiment system of microfluidic reactor

1. Microfluidic chip; 2. negative pressure vessel; 3. micro-vacuum pump; 4. pressure regulating valve; 5. vacuum gauge. A and B. Reactants reservoir for reactants; C. mixing point; D. products reservoir.

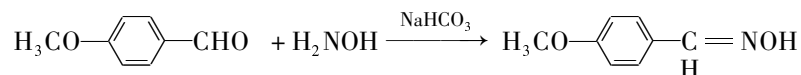
收稿日期: 2006-06-05.

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 20475049)资助.

联系人简介: 殷学锋(1945年出生), 男, 教授, 博士生导师, 主要从事微流控芯片研究. E-mail: yinx@zju.edu.cn

1.3 实验方法 图1是微流控芯片上进行合成反应的实验装置示意图,其中1是微流控芯片,2是负压瓶,3是微型真空泵(PS5008B型,成都锐意机械设计中心),4是调压阀,5是真空表. A和B是微流控上的反应物储液池,C处反应物开始混合并反应,C和D间为反应管道,D为生成物储液池.

对甲氧基苯甲醛和盐酸羟胺合成对甲氧基苯甲醛肟的化学方程式:



在A储液池中加入对甲氧基苯甲醛的乙醇溶液(2.0 mol/L)0.1 mL,在B储液池中加入盐酸羟胺(2.4 mol/L)和碳酸氢钠(2.4 mol/L)的混合水溶液0.1 mL,在D生成物储液池中加入20 μL 乙醚. 用外径2 mm、内径1 mm的聚四氟乙烯管通过一个微型调压阀连接负压瓶和生成物储液池. 为保证生成物储液池和聚四氟乙烯管连接的密闭性,将聚四氟乙烯管先插入一段长度为8 mm、外径为6.1 mm、内径为1.9 mm的硅橡胶管,再将硅橡胶管插入生成物储液池D上部. 关闭调压阀,用真空泵将容积为1 L的负压瓶抽真空,使负压瓶中真空度为 -2×10^4 Pa后停真空泵. 再慢慢开启调压阀,使反应物以2 mm/s的线流速流过微流控芯片CD间的反应管道(流速为3.6 $\mu\text{L}/\text{min}$). 分别在反应管道长度为6, 12, 24, 36, 48和60 cm的微芯片上进行实验,5 min后在D口收集乙醚萃取物,用GC-MS分析测试不同反应时间对甲氧基苯甲醛肟的产率.

1.4 常规反应实验 在室温条件下,将10 mL盐酸羟胺(2.4 mol/L)和碳酸氢钠(2.4 mol/L)的水溶液加入到50 mL烧瓶中,再加入10 mL对甲氧基苯甲醛的乙醇溶液(2 mol/L),剧烈搅拌,取不同反应时间的产物用乙醚萃取后进行GC-MS检测.

2 结果与讨论

2.1 微管道中反应条件的控制 通过控制生成物储液池D上方的真空度,使反应物以2 mm/s流速流过微流控芯片CD间的反应通道. 微通道的横截面积为0.03 mm^2 ,因此,反应物的总流量为3.6 $\mu\text{L}/\text{min}$. A和B储液池中的反应物均以1.8 $\mu\text{L}/\text{min}$ 流量流出,在C点混合开始反应. 由于负压瓶的容积远大于微流控芯片的死体积和反应期间流过微通道反应物的体积,因此,负压瓶的负压可以保证微反应器中反应物以设定的速度流过微流控芯片.

反应物在反应管道为6, 12, 24, 36, 48和60 cm的微流控芯片中的反应时间分别为0.5, 1, 2, 3, 4和5 min. 合成产物进入生成物储液池后,反应液中非极性的对甲氧基苯甲醛肟和甲氧基苯甲醛被生成物储液池中的乙醚萃取,水相和有机相分层,反应停止. 用微量注射器从生成物储液池中乙醚相中吸取1 μL 生成液,注入GC-MS系统中,用归一法测得对甲氧基苯甲醛肟的产率. 图2是从在反应管道为60 cm长的微流控芯片中得到生成物的GC-MS色谱图. 由图2可以看出,虽然用微流控芯片作为反应器得到的产品量较少,但已足够用于GC-MS定性定量分析.

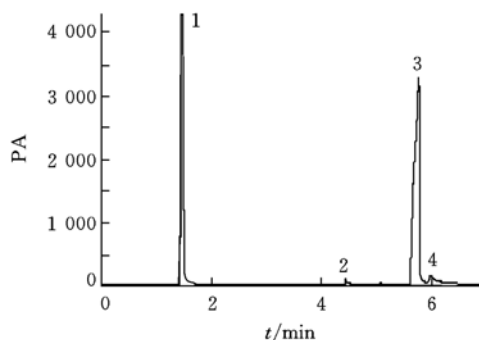


Fig. 2 Chromatogram of the product in ether solution

Peak 1: solvent; peak 2: 4-methoxybenzaldehyde; peak 3: 4-methoxybenzaldehyde oxime; peak 4: unknown.

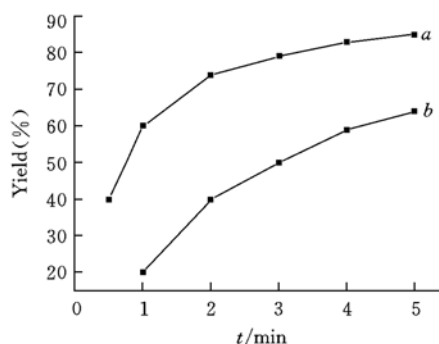


Fig. 3 Effect of reaction time on the yield carried out in different reactors

a. Microfluidic chip;
b. standard batch system.

2.2 常规条件与微流控芯片中进行合成反应的比较 不同反应时间在微流控芯片中得到的对甲氧基苯甲醛肟产率曲线示于图3曲线a,在常规玻璃容器中得到的产率示于图3曲线b. 由图3可以看出,

在相同的反应时间下,在微流控芯片中得到的产率大于在常规玻璃容器中的产率.反应 5 min 时,在微流控芯片反应器中得到的产率达到 84%,而在常规的玻璃烧瓶中产率低于 70%,把反应时间延长到 30 min 时,常规反应产率才达到 82%.这说明在微流控芯片反应器中的反应比在常规玻璃烧瓶中的反应要快得多.

用 CCD 观察反应液在微通道中的流型照片示于图 4.当有机相和水相连续流过微通道时,有机相分散在水相中以水包油的塞流状态向前流动.从图 4 中可以观察到分散在水相中的有机相液滴大小约为 250 μm ,其比表面积约为 12 000 m^2/m^3 ,文献 [5]报道了剧烈搅拌时,在水相中产生的有机相液滴的比表面积为 4 000 m^2/m^3 .由于在微通道中进行相转移反应时,两相间的接触面积大大增加,不需机械搅拌就能达到较高的混合程度,因此,相转移反应的速度更快.

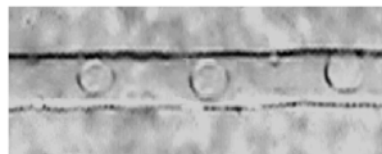


Fig. 4 Charge-coupled device (CCD) image of flow type in microchannel

参 考 文 献

- [1] Salimi-Moosavi H., Tang T., Harrison D. J. . J. Am. Chem. Soc. [J], 1997, **119**: 8716—8717
- [2] Jahnisch K., Hessel V., Lowe H. *et al.* . Angew. Chem. Int. Ed. [J], 2004, **43**: 406—446
- [3] Brivio M., Verboom W., Reinhoudt D. N. . Lab on a Chip [J], 2006, **6**: 329—344
- [4] Ueno M., Hisamoto H., Kitamori T. *et al.* . Chem. Commun. [J], 2003: 936—937
- [5] Hisamoto H., Saito T., Tokeshi M. *et al.* . Chem. Commun. [J], 2001: 2662—2663
- [6] Mu J. X., Yin X. F., Wang Y. G. . Synlett. [J], 2005, **20**: 3163—3165
- [7] FANG Zhao-Lun(方肇伦). Microfluidic Analysis Chip(微流控分析芯片)[M], Beijing: Science Press, 2003: 8—9
- [8] ZHAN Jian-Jie(湛建阶), ZHOU Xu-Zhang(周旭章), ZOU Li-Peng(邹利鹏) *et al.* . Journal of National University of Defense Technology(国防科技大学学报)[J], 2002, **24**(2): 17—18
- [9] LIU Jin-Hua(刘金华), YIN Xue-Feng(殷学锋), XU Guang-Ming(徐光明) *et al.* . Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报)[J], 2003, **24**(2): 232—235

Synthesis of 4-Methoxybenzaldehyde Oxime in a Microfluidic Chip

MU Jin-Xia, YIN Xue-Feng*, WANG Yan-Guang

(Department of Chemistry, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China)

Abstract In this paper the design and development of a novel experiment system and method for organic synthesis in a microfluidic were described chip. The phase-transfer reaction for the synthesis of 4-methoxy-benzaldehyde oxime from 4-methoxybenzaldehyde and hydroxylammonium chloride was carried out in glass microfluidic chips by using a negative pressure system to control the transformation reactants through the microchannels at a constant flow rate. The effect of reaction time on the yield was determined and compared with the standard batch system. The demonstrated advantages of organic synthesis in microfluidic chip included faster reaction rate, less consumption of reactants and labor contaminant, which proved microfluidic chip to be a powerful tool for synthetic applications.

Keywords Microfluidic chip; Phase transfer reaction; 4-Methoxybenzaldehyde oxime

(Ed.: H, J, Z)