



使用 picoSpin™ 台式核磁共振波谱仪监测 Phoenix 连续反应器中 N - 烷基化反应的优化过程

在本应用指南中，使用 Phoenix 连续反应器（Phoenix Flow Reactor™）进行咪唑烷基化反应，并应用 Thermo Scientific picoSpin™ 45 台式氢核磁共振波谱仪对该反应优化的过程进行监控。流动化学（flow chemistry）是化学合成领域内被广泛认可的技术，可快速便捷地优化反应。台式核磁共振波谱仪使化学家们能在反应通风橱中直接检测氢谱，对反应物进行伪实时地监测。本应用指南详细地讲解了高温下的流动合成反应及相应的分析过程。

仪器

流动化学反应器是化学家们进行各类反应的理想工具，可将溶液或反应混合物注入流动化学反应器内部一个体积较小的反应区域内进行反应。由于在流动化学反应器中反应物能够较好地混合且接触的比表面积较大，因此更容易控制反应进行，反应效率高于大批量进行的反应。使用流动化学技术能够有效减少优化反应时间。ThalesNano 的 H-Cube 系列反应器是具有革命性意义的台式连续流动反应系统，配有内置制氢系统和一次性催化剂样品盒，可安全快速地进行加氢反应。H-Cube 系列反应器，包括 H-Cube、H-Cube Pro™、H-Cube Mini™ 和 H-Cube Midi™，都无需外置的储氢装置，因此在大多数实验室环境中都可以安全使用。H-Cube 系列反应器每天的产出量可以从毫克级（mg）到半公斤级（half-kilo）。



ThalesNano 公司的 Phoenix 连续反应器（Phoenix Flow Reactor™）是可应用于 H-Cube 系列反应器的高温模块，可在高达 450°C、100 bar 的条件下进行实验。Phoenix 连续反应器中的反应区域可根据反应物和所需的样品量（从 mg / 天至 kg / 天）进行调整，均相反应和多相反应分别在固定床反应器和环流反应器中进行。该模块可与一个高压阀模块和一个液体供应单元连接，从而可与 H-Cube 系列反应器分开使用。

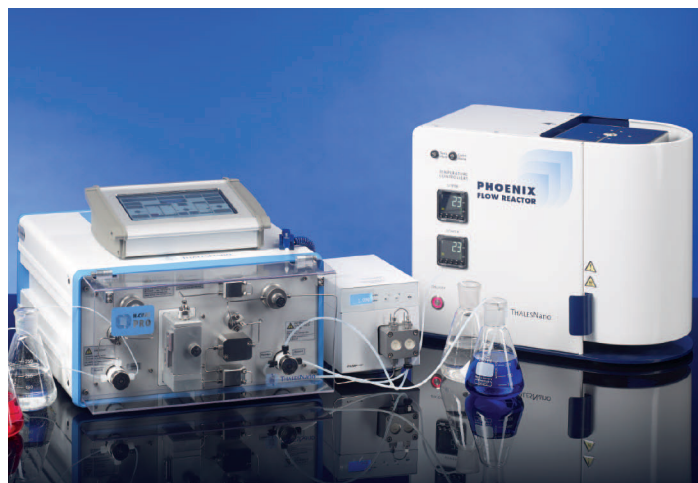


图 1 Phoenix 连续反应器与 H-Cube Pro、HPLC 泵连接

picoSpin™ 45 氢核磁共振波谱仪是真正具有突破性意义的化学仪器，其结构紧凑、价格经济，是一款可应用于研发、工业制造和教学等领域的核磁共振波谱仪。该核磁谱仪体积小、可方便移动使用，仅重 4.76 千克，体积为 20x14x29 厘米。

实验时可将液体样品通过前面挡板上的接口注入至内部的毛细管中，仅需 30 微升液体样品量就可测得一张核磁谱图。该液体通路处于一个毛细管进样系统内，如果其被阻塞或者被污染，操作者可以很容易地进行更换。



图 2 将样品注入 picoSpin™ 进样毛细管中

在本检测中无需使用氘代溶剂，但是当某一重要分析物的峰与溶剂峰相重叠时，可以使用氘代溶剂进行实验。picoSpin™ 核磁共振波谱仪使用稳定性较高的可控温永磁磁体，维护操作简便，无需任何制冷剂。与传统高场核磁共振波谱仪相比，picoSpin™ 核磁共振波谱仪所占空间小，无需专业知识和培训即可操作仪器。

picoSpin™ 核磁共振波谱仪得到的核磁数据是 JCAMP-DX 格式，可用标准核磁数据分析软件进行处理分析。

建立反应

在高温高压下，使用沸石催化剂进行咪唑的 N- 烷基化反应，与 H-Cube Pro™ 相连的 Phoenix 连续反应器提供了实验所需高压条件和液体流动系统，该反应器也作为该反应的中央控制单元。该反应在一个金属密封的高温样品仓中进行。产物溶液用 picoSpin™ 台式核磁共振波谱仪进行分析。

该反应中，将咪唑溶解在乙醇中得到 1M 溶液。在一个 250 mmx10 mm 的样品仓内装入酸性沸石，放置于 Phoenix 连续反应器内。

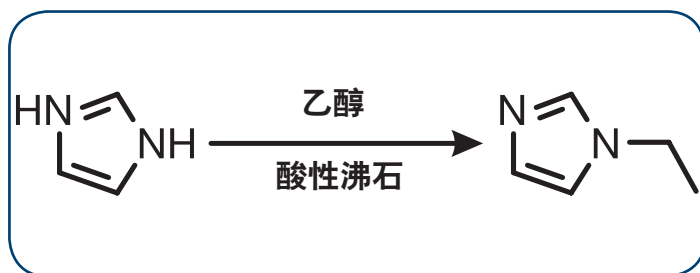


图 3 咪唑的 N- 烷基化

该反应的初始条件为温度 300°C，压力为 90 bar，液体流速为 1 mL/min。在获得第一次实验结果后，改变温度和流速来优化反应（相关结果见表 1）。

picoSpin™ 45 核磁共振波谱仪的匀场

picoSpin™ 45 核磁共振波谱仪的磁场相当稳定。如果保持谱仪一直处在通电状态且温度稳定在一个固定值，则每周仅需匀场维护几次即可。更换样品进行实验前，无需重新匀场。

样品制备与数据采集

当反应混合物挥发至 2-3 ml 时，滴入几滴 DMSO-d₆，避免剩余的咪唑结晶。所有样品都注入 picoSpin™ 核磁共振波谱仪中进行实验，且使用一台 300 MHz Bruker 核磁共振波谱仪进行平行实验。

picoSpin™ 核磁共振波谱仪无需使用氘代试剂进行锁场，但当较强的溶剂信号峰与重要的溶质信号峰相重叠时，可以使用氘代试剂进行实验。

实验所需样品量较小，因此样品浓度可低至 0.5 M 即可，当然纯液体样品也可以未经稀释直接分析。固体样品必须完全溶解在合适的溶剂中再进行分析。

如果样品的 T1 较短，可通过累加扫描次数增加谱图的信噪比（SNR）。单次扫描的采样时间要少于一秒种。

在本实验中，picoSpin™ 核磁共振波谱仪对每个样品的采集次数为 128 次。

结果

由于 picoSpin™ 核磁共振波谱仪的场强较低，因此谱图的信号峰比 300 MHz 谱图的信号峰宽。对于定量分析，picoSpin™ 核磁共振波谱仪的分辨率已经足够。使用 MestReNova™ 8.1 分析谱图。

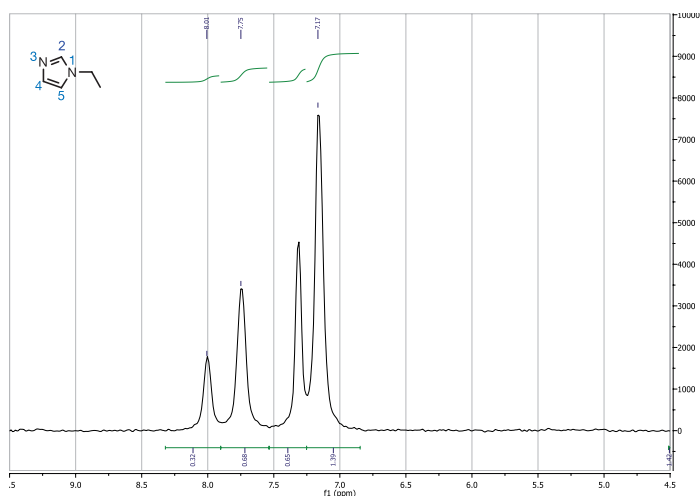


图 4 样品 5 芳环区信号峰的积分。插图：picoSpin™ 采样参数

图中 8.01 ppm 处单峰为咪唑的 C2 号氢的峰，而产物的 C2 号氢的峰为 7.75 ppm 处的单峰。值得注意的是，烷基化之后咪唑上的 C4-5 号氢的峰没有裂分，为 7.17 ppm 处的单峰。7.31 ppm 处的峰为咪唑上 C4-5 号氢的信号峰。

反应物至产物的转化率可以根据相应谱峰的积分面积计算得出。由两个核磁共振谱波谱仪得到的转化率值相吻合。

实验所得结果见表 1。GC 和 HPLC 可以证实咪唑的烷基化具有选择性，反应混合物中不存在其他成分。

在该反应的产物核磁谱图中仍能明显看到最低量的初始反应物 - 根据 8.01 ppm 处的信号峰得到其剩余含量约为 5%。

No.	T (°C)	p (bar)	流速 (mL/min)	转化率 (300 MHz NMR)	转化率 (picoSpin™)
1	300	90	1	31	37
2	300	90	0.75	44	43
3	300	90	1.25	32	30
4	300	90	1.5	27	26
5	320	90	1	67	68
6	340	90	1	89	90
7	350	90	1	94	93
8	350	90	0.75	97.5	100

表 1：两种核磁共振波谱仪所测得的反应参数和转化率。

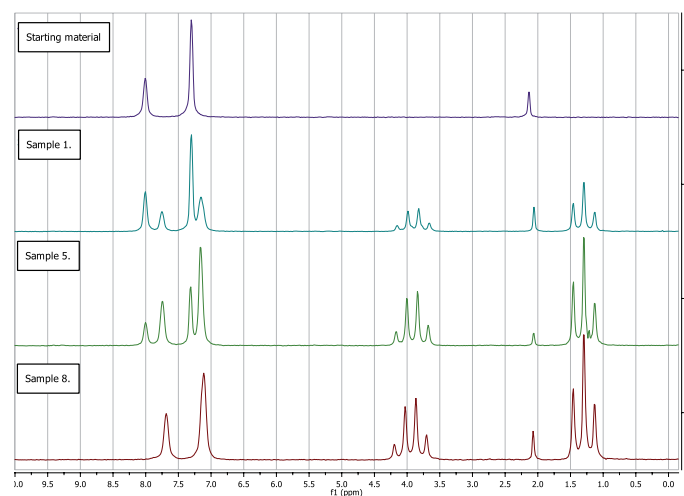


图 5：初始反应物的氢谱和 picoSpin™ 45 所采集的 3 种反应样品 (1,5,8)。溶剂：DMSO-d₆。

由于累加所需时间较长，本实验还研究了获得适合定量的谱图所需的最少累加次数。该实验温度为 350°C，压力为 90 bar，样品浓度为 2 M，流速为 1 mL/min，累加次数为 16 次、32 次、64 次和 128 次，此时产物量大大超出初始反应物的量，picoSpin 45 核磁共振波谱仪测得的转化率为 85%。

图 6 为累加次数为 16、32、64 和 128 次的样品谱图的叠加图。随着累加次数的增加，谱图的基线变得更加平滑；图中最低强度的峰（7.95 ppm）的信噪比从 22 增加至 66。



即使累加次数为 16 次的谱图仍然可以进行积分。图 2 总结了每张谱图的积分值（只对芳环区进行积分）。值得注意的是不同累加次数得到的值并没有明显的偏离。当分析时间比较紧张时，累加次数为 16 次就可以得到较好的数据，采样时间少于 3 分钟。

另外一个现象是尽管磁场强度较低，谱图中咪唑的 NH 峰却比较尖锐，其积分得到的比例与其他峰得到的比例相一致。

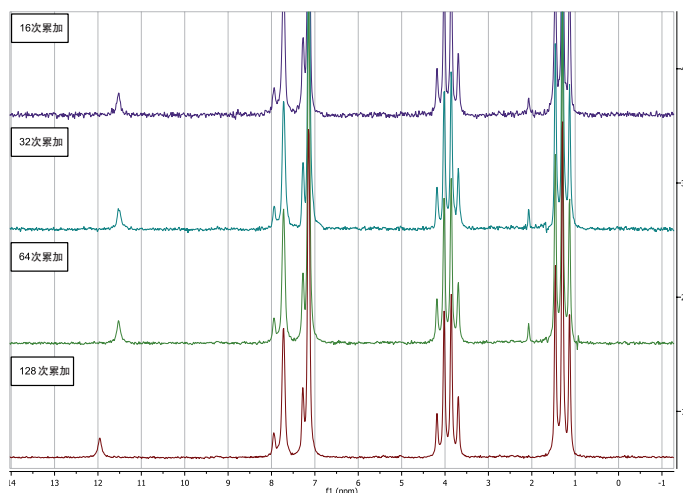


图 6 不同累加次数的样品 9 的谱图

累加次数	谱峰积分面积			剩余初始 原材料 (%)
	11.5 ppm (NH)	7.95 ppm (C2)	7.28 ppm (C3-4)	
16	0.16	0.17	0.195	17
32	0.17	0.14	0.145	14
64	0.18	0.14	0.17	14
128	0.16	0.15	0.165	15

表 2：不同累加次数得到的积分值

结论

在 Phoenix 连续反应器中优化咪唑烷基化反应，咪唑完全转化的条件是初始反应物的温度为 350°C，压力为 90 bar，流速为 0.75 mL/min，这一优化过程由 Thermo Scientific 公司 picoSpin™ 台式核磁共振波谱仪进行监测与确定。不仅如此，该实验还证实该反应生成 N-烷基化产物的过程具有选择性。

场强为 45 MHz 的 picoSpin™ 核磁共振波谱仪可以有效地监测咪唑 N-烷基化流动反应的转化过程。该谱仪得到的实验数据与 300 MHz 核磁共振波谱仪得到的数据相一致，但 picoSpin™ 核磁共振波谱仪可与合成反应器放置在同一个通风橱中进行实验，仅需几分钟即可获得一张核磁谱图。

合法性

Thermo Scientific 与 picoSpin 属于 Thermo Fisher Scientific 公司及其子公司的商标。

H-Cube 为注册商标，其余的商标为 ThalesNano Inc 公司所有。

ThalesNano Nanotechnology Inc.
Zahony u. 7.
H-1031 Budapest
Hungary
电话 : +36 1 880 8500
传真 : +36 1 880 8501
E-mail: sales@thalesnano.com

美国办公室
50 S. Penn St. Suite B-2
Hatboro
PA. 19040
USA
电话 : +1 732 274 3388
E-mail: USAsales@thalesnano.com

