CORNING

[新案例] 在連續流中不對稱光氧化合成的選擇性如何？

研究背景

光合成作為一種綠色合成技術手段成為化工和製藥化學合成研究方向之一。傳統釜式光化學放大需要克服許多困難，而微通道光化學反應器能夠有效提升傳質、換熱效率，並且易於放大，越來越多地被應用於光的催化反應中。但是關於連續流微反應器中不對稱光催化的報導很少。

在連續流光化學新型反應形式下能否實現放大？收率如何？反應選擇性會受到影響嗎？

本文將介紹近期大連理工大學孟慶偉教授利用康寧光化學反應器進行可見光催化的氣-液-液三相不對稱氧化β-二羰基化合物的反應（圖1）。

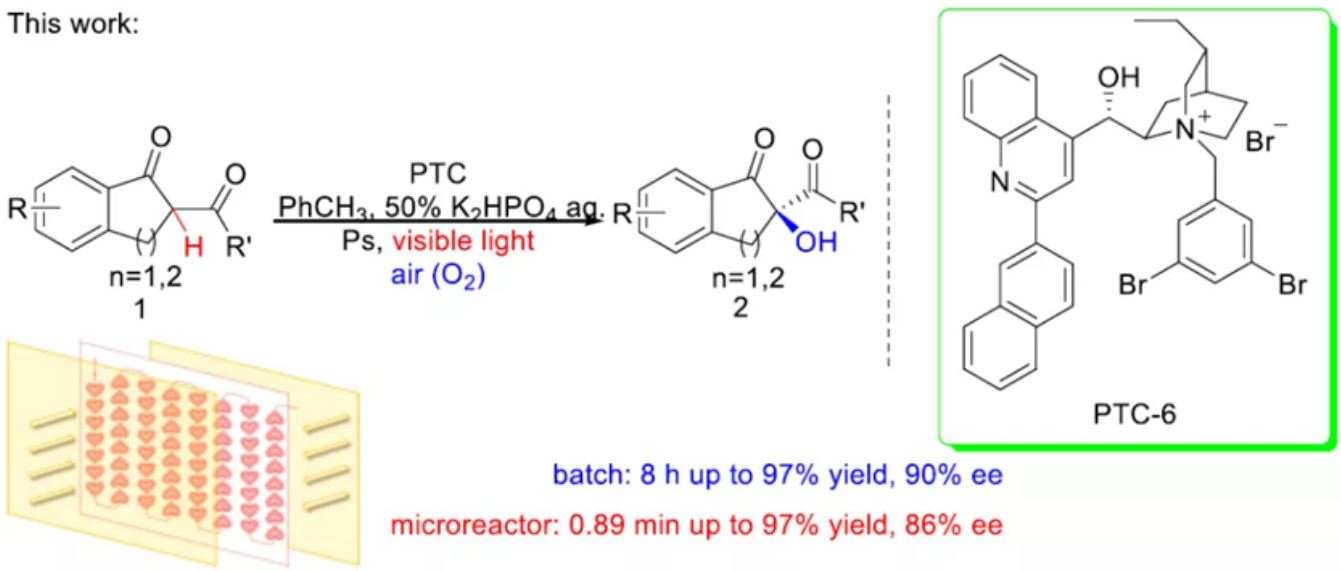


圖1. 釜式和微通道反應器中β-二羰基化合物的α-羥基化

實驗過程概述

1 作者首先對該反應所需的不同種類的金雞納寧相轉移催化劑（PTCs）進行了合成（圖2）

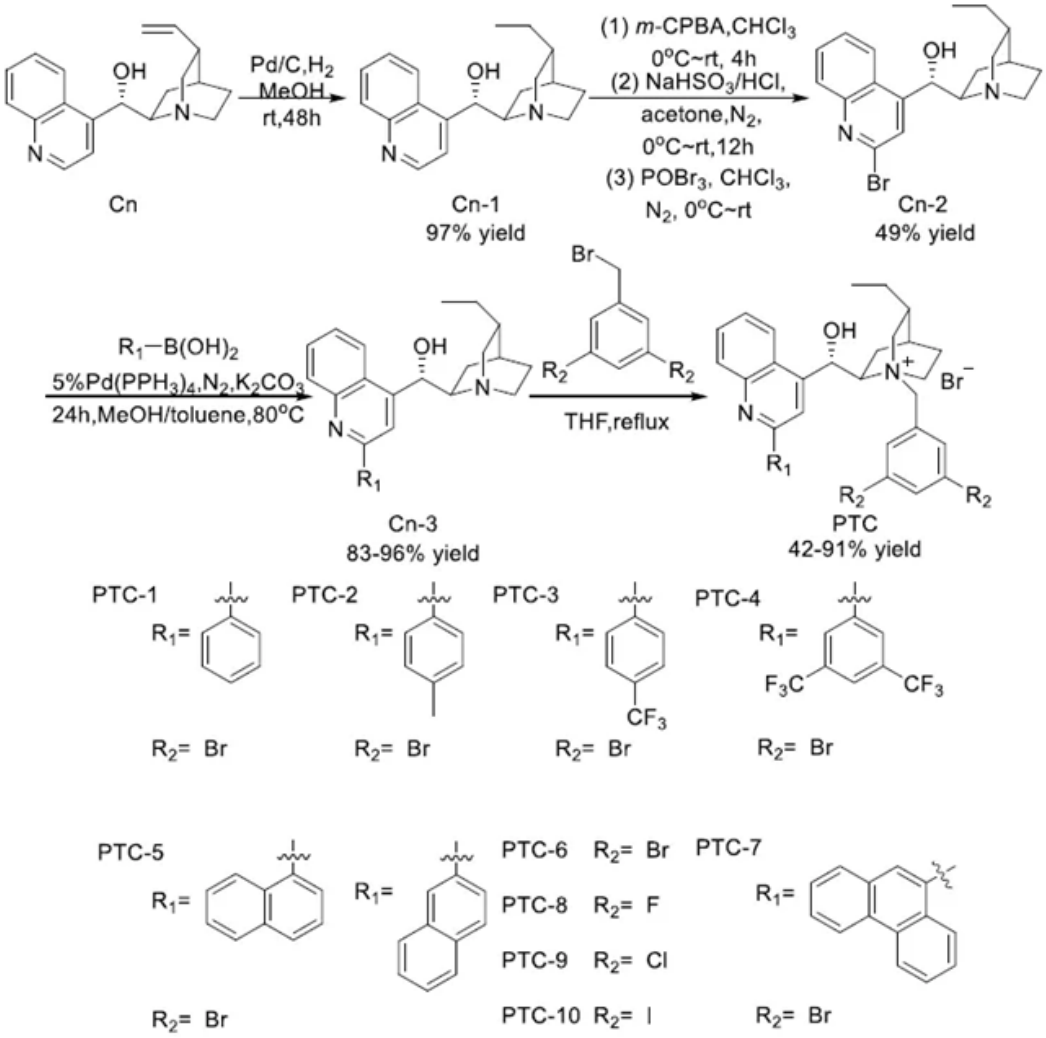
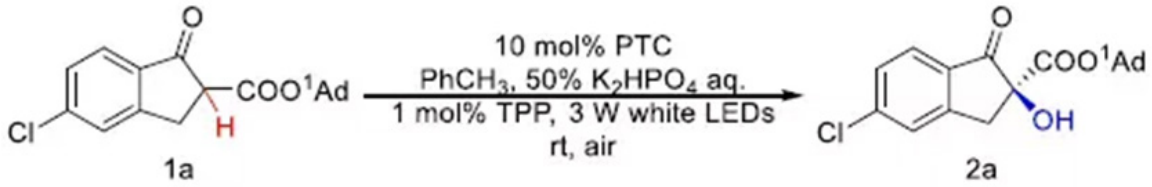


圖2. 合成金雞納寧衍生物相轉移催化劑

2 釜式光合成反應

作者使用合成的相轉移催化劑在釜式條件下對化合物1a進行不對稱光催化反應作為模板反應來研究不同催化劑的反應效果。通過對催化劑、光敏劑、光源波長的篩選，確定了使用PTC-6作為催化劑，使用Pc作為光敏劑，光源為紅外光時有最佳的反應收率和ee值。



作者隨後利用PTC-6在釜式條件下對一系列β-二羰基化合物進行不對稱催化氧化，實驗結果表明該催化劑對大多數底物均有著較好的收率和對映選擇性。

3 連續流光合成反應

為了繼續放大反應，研究者將該反應由釜式轉移至康寧光化學反應器中（圖3）

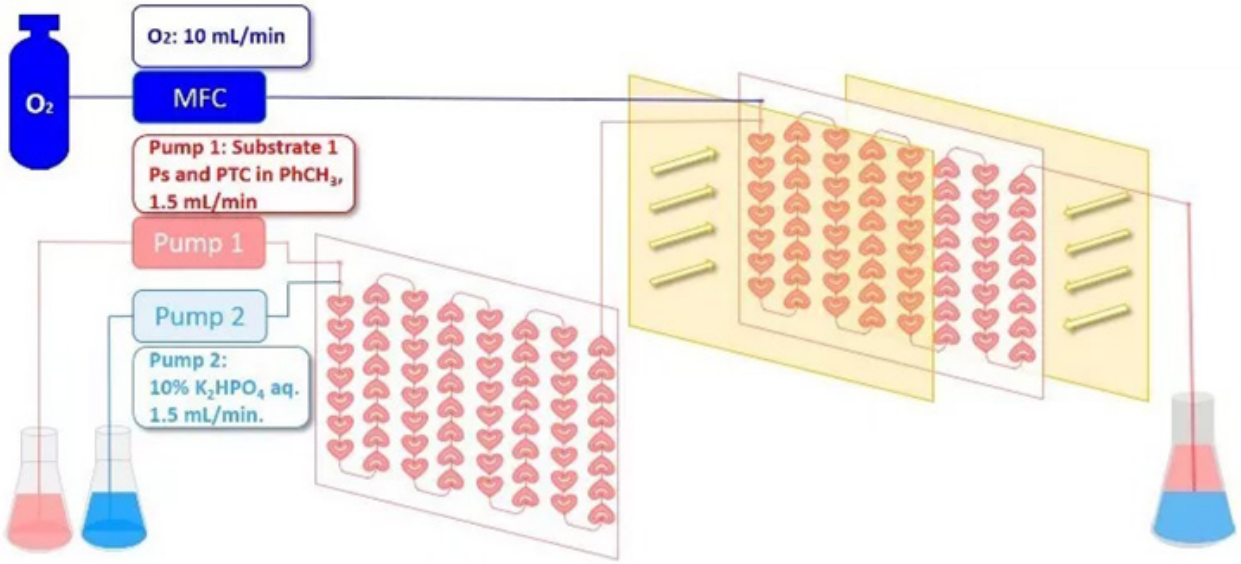
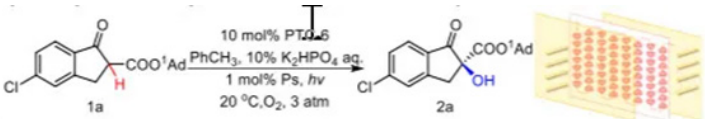


圖3：連續流反應裝置圖

連續流反應條件優化

考慮到低溫導致水的凝固和膨脹以及強鹼性溶液對玻璃的腐蝕性，研究者對反應條件做了調整和優化。反應產物以正己烷/異丙醇（80:20）為洗脫液，採用高效液相色譜法（Chiralcel AD-H）測定。

實驗最佳反應條件為：有機相：PTC-6（20 mol%）溶於PhCH3（10 mL）中；水相：10%K2HPO4溶液;有機相和水相流速：1.5ml/min;氧氣流速：10ml/min;光源：白色LED;光敏劑：TPP; 反應壓力：1atm; 停留時間：0.89min；反應溫度：0°C。

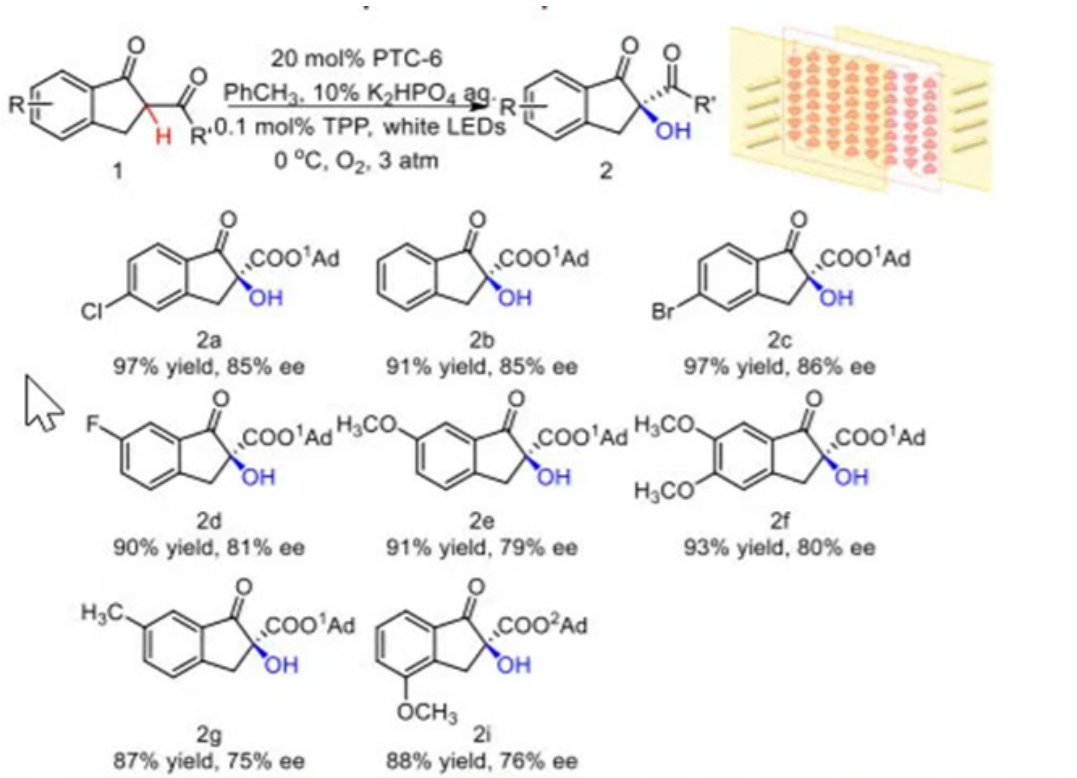


entry	Ps	Light	T / °C	Res. Time /min	yield /%[b]	ee /%[c]
1	Pc	white LEDs	20	10.92	95	79
2	TPP	white LEDs	20	0.86	97	81
3	TPP	violet LEDs	20	0.86	97	77
4	TPP	red LEDs	20	0.86	96	79
5	TPP	white LEDs	30	0.85	97	76
6	TPP	white LEDs	0	0.89	97	82
7[d]	TPP	white LEDs	0	0.44	88	80
8[e]	TPP	white LEDs	0	1.12	97	79
9[f]	TPP	white LEDs	0	0.89	97	84
10[g]	TPP	white LEDs	0	0.89	97	76
11[f,h]	TPP	white LEDs	0	0.89	97	85
12[f,i]	TPP	white LEDs	0	0.89	93	83

表2：連連續流反應工藝條件優化
d(反應壓力1 atm)；e(反應壓力5 atm); f(20mol%PTC-6)；g(5mol%PTC-6)；h(0.1mol%Ps)；i(0.01mol%Ps)

底物擴大研究

然後，研究者擴大了底物範圍。底物（1a-1g和1i）可以轉化成相應的產物（表3、2a-2g和2i），產率高（87-97%），對映選擇性好（75-86%ee）。在康寧微通道反應器中，停留時間從8h縮短到0.89min。最後在（1.03g，3mmol，1a）對反應進行了克級放大。沒有損失產率和對映選擇性。



[a]General conditions: pump 1: substrate 1 (0.1 mmol), PTC-6 (20 mol%) and TPP (0.1 mol%) in $PhCH_3$ (10 mL), 1.5 mL/min; pump 2: 10% K_2HPO_4 aq., 1.5 mL/min. O_2:10 mL/min. The reaction was performed under white light at 0 °C and 3 atm. All yields are isolated yields and enantiomeric ratios were determined by chiral HPLC.

表3：底物研究

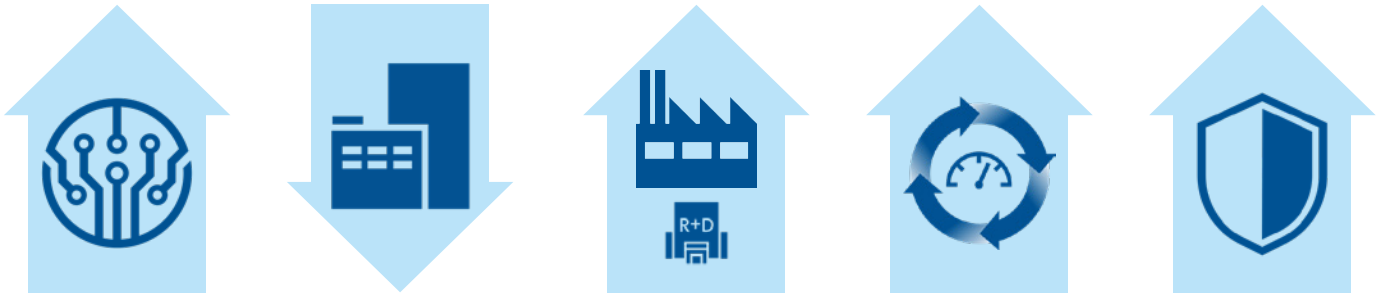
4 實驗結果討論

- 本實驗通過康寧微通道反應器實現了可見光催化的非均相氣液不對稱氧化β-二羰基化合物，且實現了克放大。康寧反應器無縫放大的優勢對後續產能進一步擴大，實現工業化生產提供了保障。
- 連續流光化學反應條件下得到了較好的收率和對映體選擇性，並大大縮短了停留時間，反應效率提升。
- 連續流光化學反應條件下選擇性並沒有受到影響。
- 康寧微通道反應器的高效傳質和傳熱使反應在0°C（釜式需要-15°C）的反應溫度既獲得了很好的收率和選擇性。

Reference：X. Tang, J. Zhao,Y. Wu, Z. Zheng, S. Feng, Z. Yu, G. Liu and Q. Meng,
Org. Biomol. Chem., 2019, DOI:10.1039/C9OB01379B

Advanced-Flow® Reactors：Disrupting the Industry, Changing Lives

康寧反應器在具有天然的的安全優勢，質傳與熱傳效率相較傳統反應器有百倍到千倍的提升，在許多製程上有也有很好的應用案例，歡迎感興趣的客戶電話或郵件諮詢。



製程強化

- 質傳效率↑100X
- 熱傳效率↑1000X
- 達到反應極限而非設備限制

減少佔地

- 減少反應器佔地1/1000
- 實現未來工廠的可能

無縫放大

- 減少50%時間於工業化放大製程的開發

連續生產

- 在中國與其他區域已經有整合完成年產萬噸之工廠連續生產中(>500天)

本質安全

- 各國制定的安全規範引領產業朝向使用更安全有效率的生產技術

level Discovering new boundaries

進階生物科技股份有限公司

台北總公司 02-26959935　免付費專線 0800251302　傳真 02-26958373

www.level.com.tw

進階官網　FB粉絲團