

完美組合 計算和實驗對 [2 + 2]

環加成反應進行高效的連續流光催化放大

順丁烯二酸酐（1）作為一個便宜易得的原料，已經證實能夠與乙烯在光催化下進行[2 + 2]環加成反應，形成含有環丁烷的酸酐，該酸酐能夠在對稱和不對稱條件下游離出兩個羧酸基團，進一步進行酯化、醯胺化等各種反應，使得順酐衍生環丁烷成為一個多樣的功能化分子（圖1）。

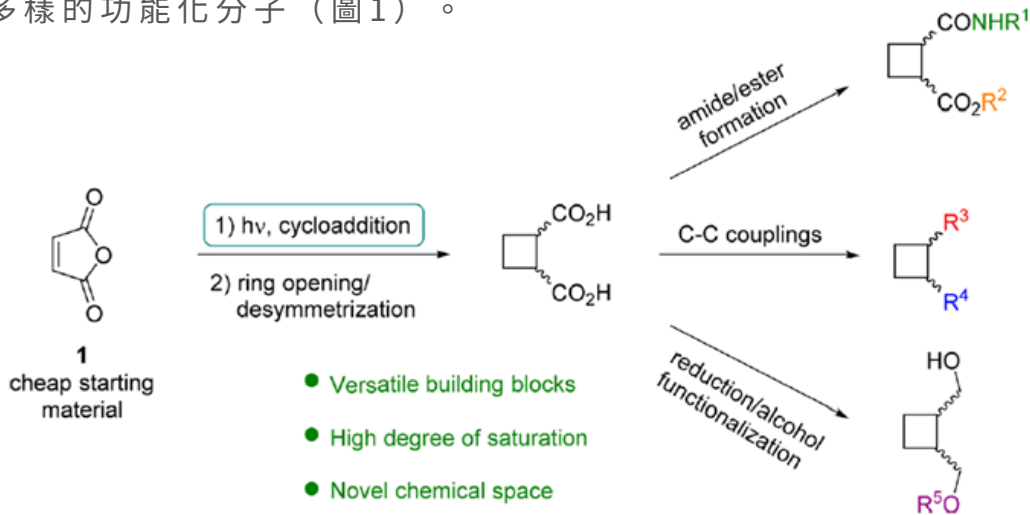


圖1. 順酐衍生環丁烷在原料藥合成中可能用途的描述

在實驗室利用現代合成光化學設備合成這些化合物是可以實現的，但是由於光的穿透性和氣液混合等問題，實現放大生產仍然存在問題。

近日，奧地利格拉茨大學，歐洲連續流微反應器著名專家專家C. Oliver Kappe教授等人，報導了使用Corning連續流光化學反應器，對順丁烯二酸酐類的光催化[2 + 2]環加成反應進行了深度研究。作者首先對順丁烯二酸酐與乙烯的反應進行了研究（圖2），由於LED光源提供了更高強度的光源，以及更小的反應器持液體積，使得該反應的時空產率與之前的報導相比得到了大幅度的提高（301 vs 90 g L⁻¹ h⁻¹）。

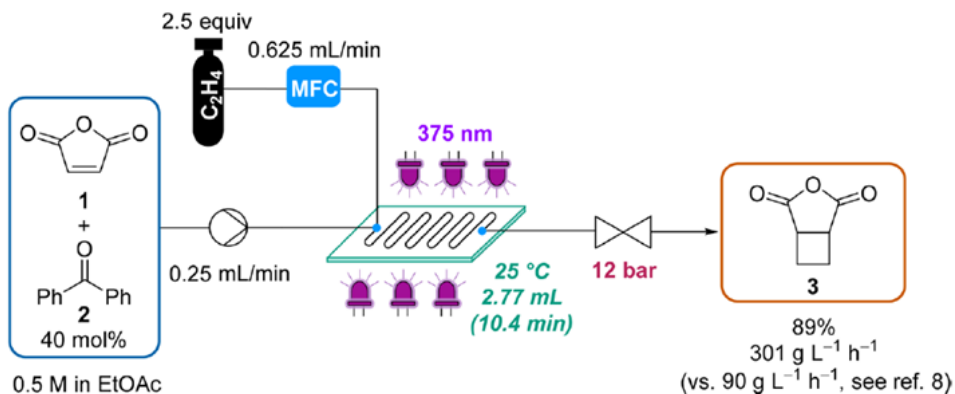


圖2. 順丁烯二酸酐與乙烯反應的最佳反應條件流動示意圖；
氣相色譜收率如圖所示，分離收率達到84%

在此條件基礎上作者對溫度、流速、LED波長等條件都進行了篩選，均無法進一步提高該反應的產能，同時該反應所需的光敏劑二苯甲酮的含量達到40 mol%，在放大過程的後處理提純回收光敏劑上存在較大問題，而且不符合原子經濟性，因此作者將目光轉向另外六種光敏劑（表1）。

entry	sensitizer	E_T [kcal mol ⁻¹]		λ_{max} [nm]	exptl yield of 3 [%] ^c
		calcd ^b	exptl		
1	xanthone (4)	74.6	74.2 ^d	338	0
2	acetophenone (5)	72.4	73.6 ^d	318	0
3	benzaldehyde (6)	70.7	71.9 ^d	325	0
4	4,4'-dimethoxybenzophenone (7)	72.7	69.4 ^e	335	4
5	benzophenone (2)	69.2	68.5 ^d	343	12
6	thioxanthone (8)	65.5	65.5 ^d	377	4
7	fluorenone (9)	54.8	53.3 ^d	397	0

表1. 使用不同光敏劑對順丁烯二酸酐與乙烯的反應進行篩選，同時顯示了它們計算得到的三重態能量與文獻數值的比較，以及它們的最大吸收波長 (λ_{max})

^aReaction conditions: 0.05 equiv sensitizer loading, 0.5 M concentration in EtOAc, 0.5 mL/min substrate flow rate, 1.25 mL/min ethylene flow rate. ^bSee ref 23 for details. ^cCalculated as the ratio of the starting material to the product by GC since only one product was observed. ^dFrom ref 22a. ^eFrom ref 15c.

由於噻噸酮（8）的最大吸收光譜與365 nm、375 nm、385 nm下的LED波長重疊，且近期有許多文獻發現噻噸酮及其衍生物作為光敏劑能夠在低負載條件下進行[2 + 2]環加成反應。此外，由於噻噸酮（8）三重態能量較低，順丁烯二酸酐（1）使用噻噸酮（8）作為光敏劑並無產物生成，因此作者將反應的原料由順丁烯二酸酐（1）變為甲基順丁烯二酸酐，增加一個甲基基團能夠有效降低其三線態能量，提高底物的反應活性，同時將光敏劑噻噸酮（8）的使用量降低至2.5 mol%，短時間內能夠達到99%的轉化率（圖3）。光敏劑含量降低的原因在於兩種光敏劑的消光係數不同，噻噸酮（8）的消光係數接近二苯甲酮（2）的200倍，導致在反應中噻噸酮（8）可以以低得多的濃度吸收所有的光線。

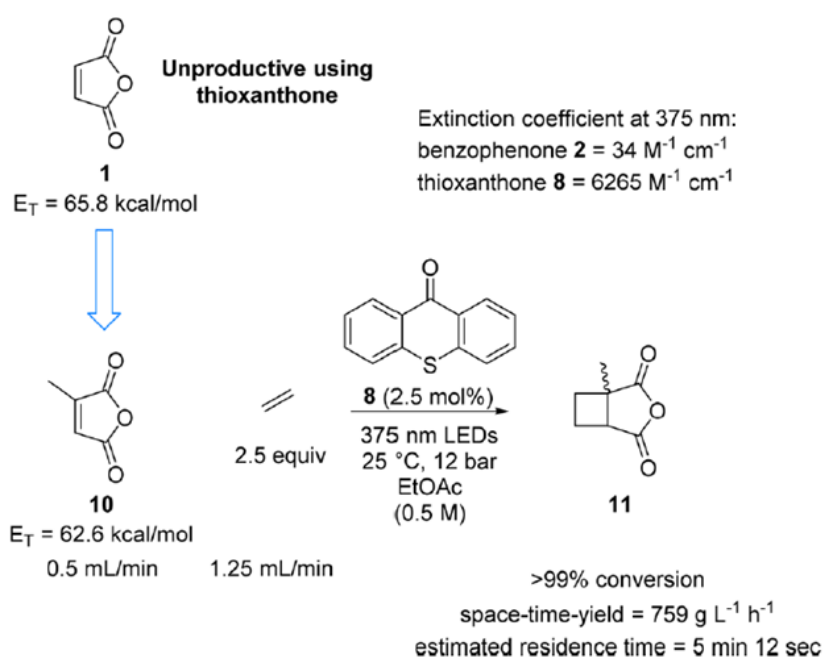
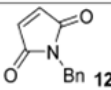
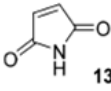
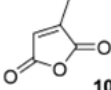
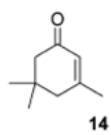
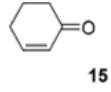
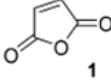


圖3. 將反應的原料由順丁烯二酸酐（1）變為甲基順丁烯二酸酐，使用噻噸酮（8）作為光敏劑並降低光敏劑的負載量

光敏劑含量降低的原因在於兩種光敏劑的消光係數不同，噻噸酮（8）的消光係數接近二苯甲酮（2）的200倍，導致在反應中噻噸酮（8）可以以低得多的濃度吸收所有的光線。

由於之前光敏劑計算得到的三重態能量與文獻數值有著較好的關聯性，作者將這種方法拓展到反應底物和光敏劑的比較和選擇中（表2），這樣能夠有效的評估不同底物所需的光敏劑，同時根據不同的光敏劑可以選擇相適宜的波長，減少在反應篩選過程中時間和資源的浪費。

Entry	Substrate	Calculated E_{T1} [kcal mol ⁻¹] ^a	Conversion with thioxanthone 8 ($E_T = 65.5$) [%] ^b	Conversion with benzophenone 2 ($E_T = 68.5$) [%] ^c
1	 12	60.0	>99	>99
2	 13	62.5	>99	>99
3	 10	62.6	>99	>99
4	 14	72.1 ^d	52	84
5	 15	65.2	12	72
6	 1	65.8	4	89

^aTriplet energies calculated by DFT at the M06-2X/TZVP level. Conditions: LED irradiation at 375 nm. ^bThioxanthone conditions: 2.5 mol % sensitizer, 0.5 mL/min solution flow rate, 1.25 mL/min (2.5 equiv) gas flow rate, residence time \approx 5.2 min. ^cBenzophenone conditions: 40 mol % sensitizer, 0.25 mL/min solution flow rate, 0.625 mL/min (2.5 equiv) gas flow rate, residence time \approx 10.4 min. ^dThe calculated triplet energy is likely erroneous, particularly considering the experimental conversion observed and versus entry 5.

表2. 使用噻噸酮(2.5 mol %)或二苯甲酮(40 mol %)作為光敏劑對不同底物經過計算得到的三重態能量與它們的反應活性進行了比較

由表2中可以看出，底物12和13有著較低的三重態能量，所以在兩種光敏劑下均能反應完全，底物15由於三重態能量與噻噸酮接近，但低於二苯甲酮，所以在噻噸酮作為光敏劑條件下反應較少，底物14在噻噸酮作為光敏劑條件下的反應活性比底物15更高，根據之前的資料顯示底物活性越高其三重態能量越低，因此底物14的三重態能量存在計算錯誤。

在對底物10進行了反應條件的優化後，作者使用Corning G1光化學反應器對該反應進行了無縫放大，使用5塊2.77 ml持液體積的模組進行串聯，總持液體積13.85 ml（圖3和圖4），持續運行了10 h，得到101.3 g的產物，收率達到96%。

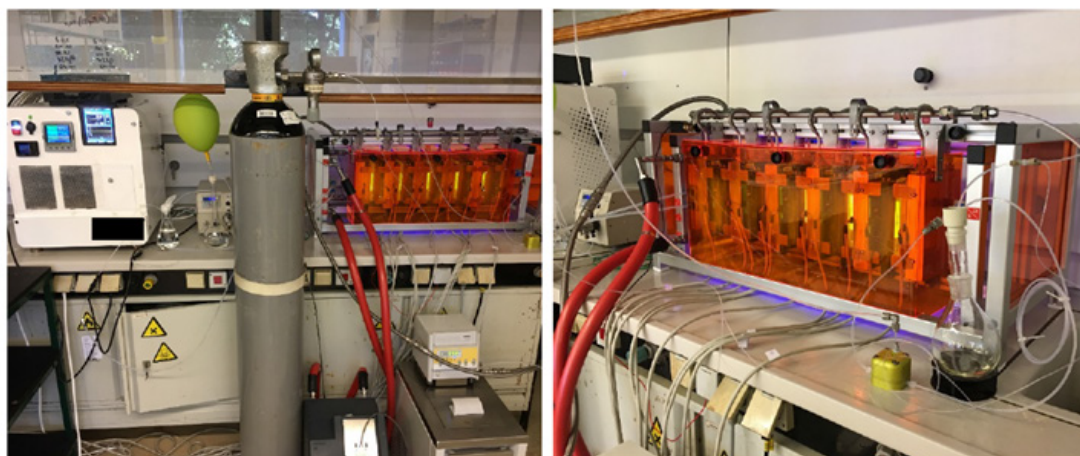


圖3.利用含有5塊2.77 ml持液體積反應模組的 Corning G1光化學反應器組成的放大反應裝置

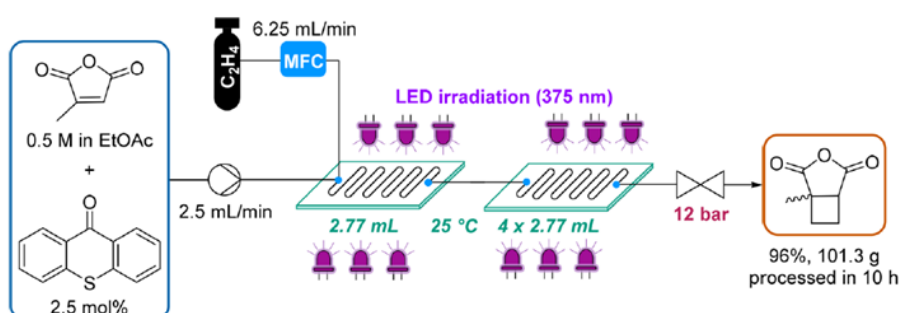
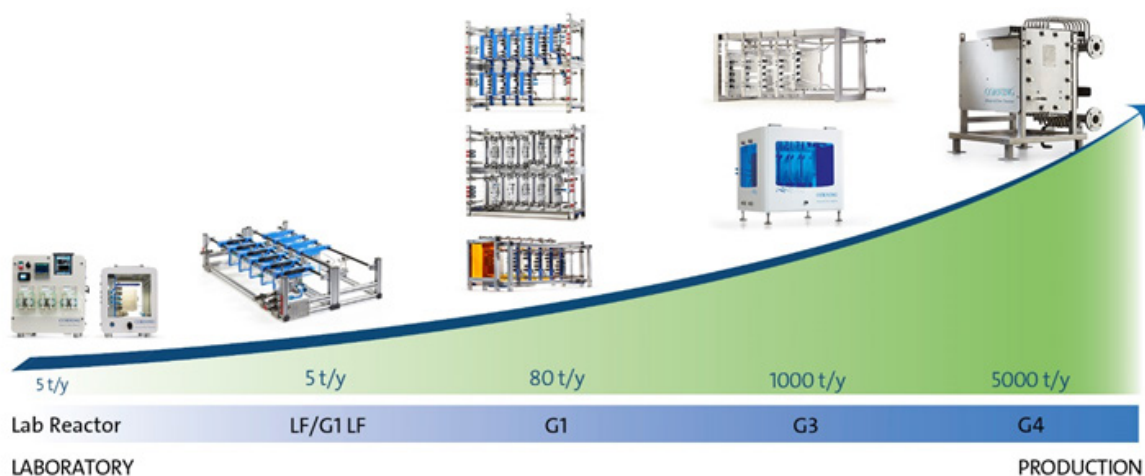


圖4. Corning G1光反應器用於長時間運行條件下的流動示意圖

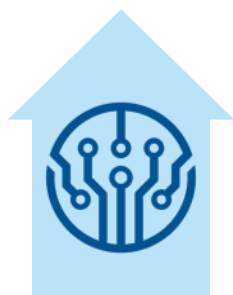
作者結合計算和實驗對 [2 + 2] 環加成反應進行了深入研究，該方法具有加快化學工藝開發和節省資源的潛力。同時，通過篩選找到了合適的光敏劑，大大降低了反應所需光敏劑的負載量。最後，利用Corning G1光化學反應器實現了放大反應，在10 h的執行時間裡得到超過100 g的產物，證實了該系統具有持續穩定運行的能力。



康寧高通量微通道光化學反應器 (Advanced-Flow® Photo Reactor)，擁有透光率高、耐高溫、耐高壓、光強度大、光源純淨，控溫精準、無放大效應等特點，在光化學反應中有獨特的技術優勢和廣泛的應用前景。

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

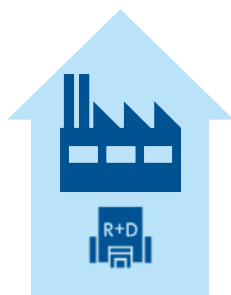
康寧反應器在具有天然的安全優勢，質傳與熱傳效率相較傳統反應器有百倍到千倍的提升，在許多製程上也有很好的應用案例，歡迎感興趣的客戶電話或郵件諮詢。



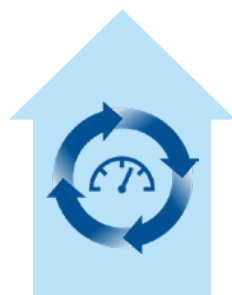
製程強化



減少佔地



無縫放大



連續生產



本質安全

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

- ✓ 減少反應器佔地 1/1000
- ✓ 實現未來工廠的可能

- ✓ 減少 50% 時間於工業化放大製程的開發

- ✓ 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)

- ✓ 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



進階生物科技股份有限公司
Level Biotechnology Inc. www.level.com.tw

台北總公司 (02) 2695-9935
免付費專線 0800-251-302