

極端條件下的流動化學： 合成具有麝香氣味的大環化合物

背景介紹

流動反應器的使用已成為經常應用於藥物和藥物連續製備的關鍵使能技術。香水行業很可能也可以從這些技術發展中受益；迄今為止，只有在選定的情況下，才能以工業規模生產香氣分子，這方面的學術研究很少見。

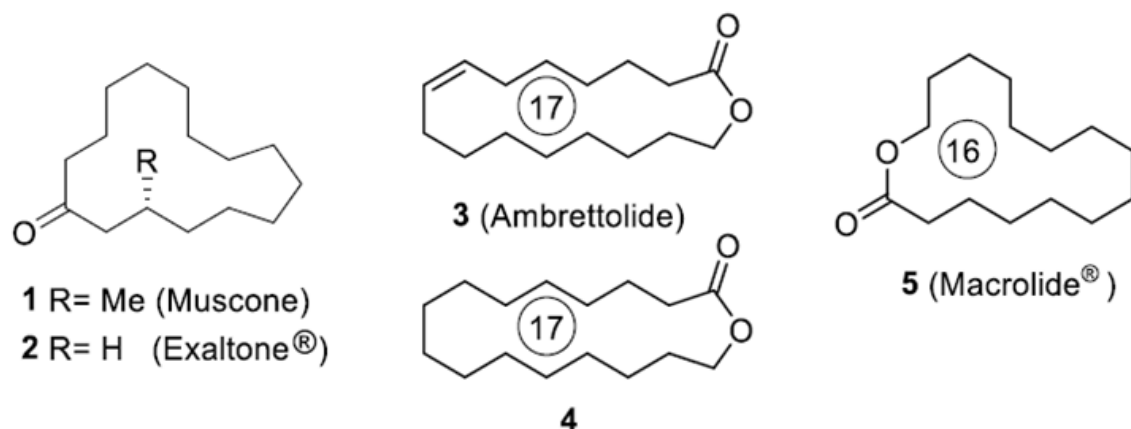
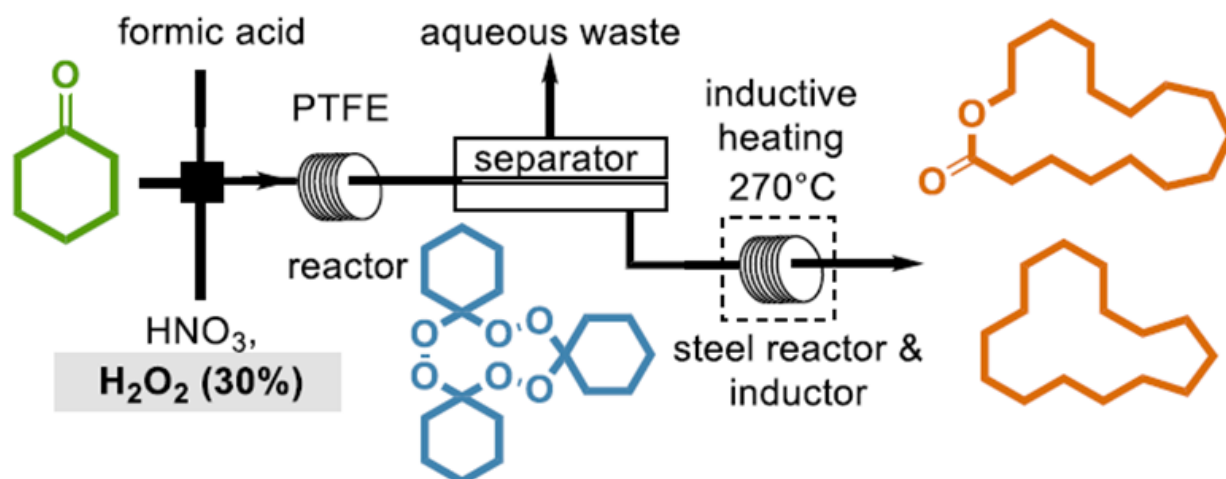
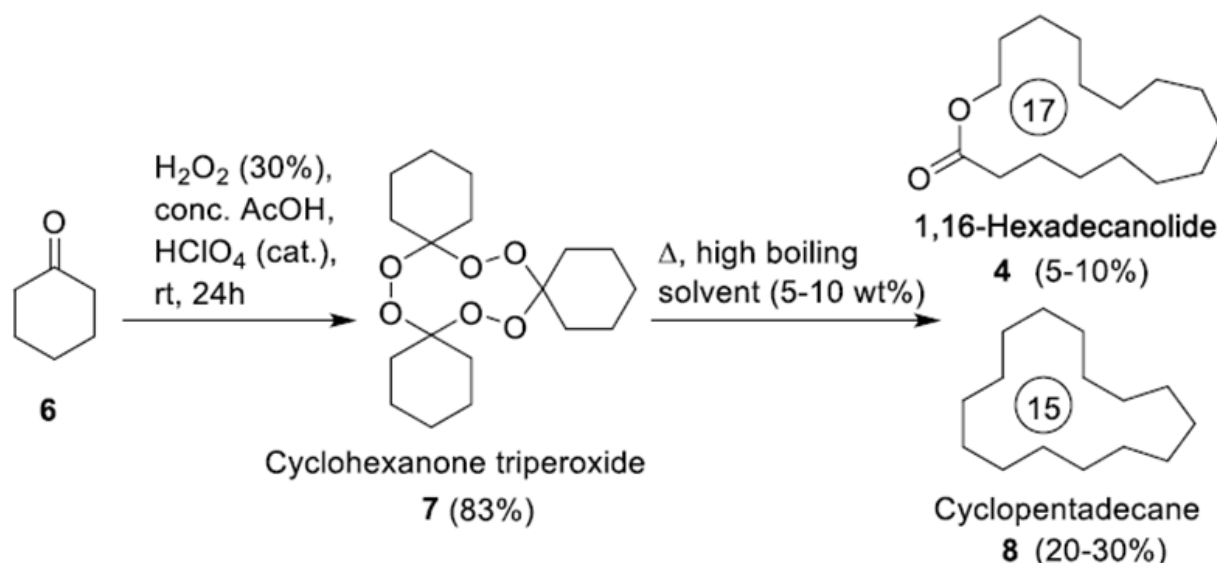


圖 1. 具有麝香氣味的大環分子 1-5 示例（帶圓圈的數字是指環的大小）。

典型的例子包括在香水中佔據特殊位置的麝香氣味，而 (R)-麝香酮 (1) 是最著名的例子，它是從麝的腺體分泌出來的。不僅是它的來源，多方面因素使麝香成為世界上最重要和最昂貴的香水之一。由於其溫暖的動物香味，它經常被用作香水的基調。這些包括來自麝香籽油的植物性麝香香料 (3) 和來自當歸根油的 5 (大環內酯)。1999年，大環內酯3和4首次被鑑定為蘭花香味中花香的成分。大環內酯5也是東方煙草中含有麝香調味的成分 (圖1)。

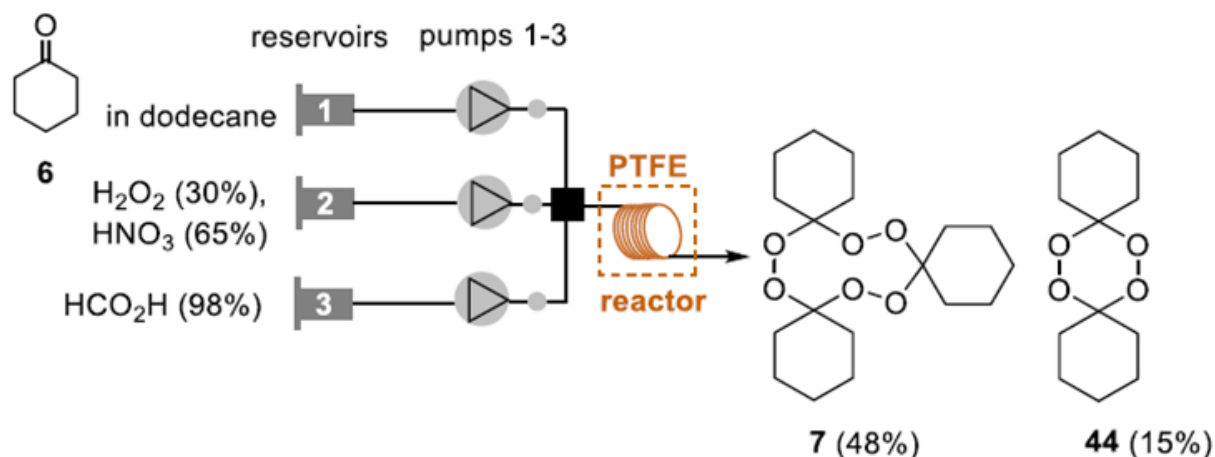
本文是漢諾威萊布尼茨大學有機化學研究所Alexandra Seemann等人於2021. 5. 15發表在JOC的一篇文章 (DOI 10.1021/acs.joc.1c00663)，傳統的合成方法使用高濃度的過氧化氫並且中間體三過氧化物 7 必須暴露在熱解條件下 (方案1，該過氧化物有衝擊風險)，作者通過連續流動合成用於生產與香料工業相關的中型環和大環。使用危險的試劑混合物 (30% H₂O₂、65% HNO₃) 和同樣有問題的過氧化物的熱解，證明了流動化學在香料行業的實用性。所有新的大環化合物都進行了與麝香相關的嗅覺特性測試。

方案1. Story的從環己酮 (6) 兩步批量合成 1,16-十六烷內酯 (4) 和環十五烷 (8)



作者通過製備氣相色譜法分離了內酯和大環碳氫化合物。使用感應加熱技術對三過氧化物7進行熱解，從而形成具有重要工業意義的大環產物。作者優化了流動條件下環己酮三過氧化物 (7) 的氧化生成。該裝置將三種組分 (環己酮 (6)、98% 甲酸和30% 過氧化氫以及65% 硝酸) 放置在三個單獨的貯存器中 (泵1-3, 方案4)。出於安全和成本考慮, 使用甲酸而不是最初報告的高氯酸。通過三個單獨的HPLC泵 (泵1: 十二烷中的環己酮 (6), 泵2: 98% 甲酸, 泵3: 過氧化氫混合物;) 泵送後, 在一個小接頭中混合成分。然後在室溫下將反應混合物泵送至PTFE反應器 ($V=50\text{ mL}$, $d=1.6\text{ mm}$)。當使用小內徑管道或存在靜態混合器時, 兩相系統的均勻性達到最佳。環己酮三過氧化物 (7) 的產率為48%。

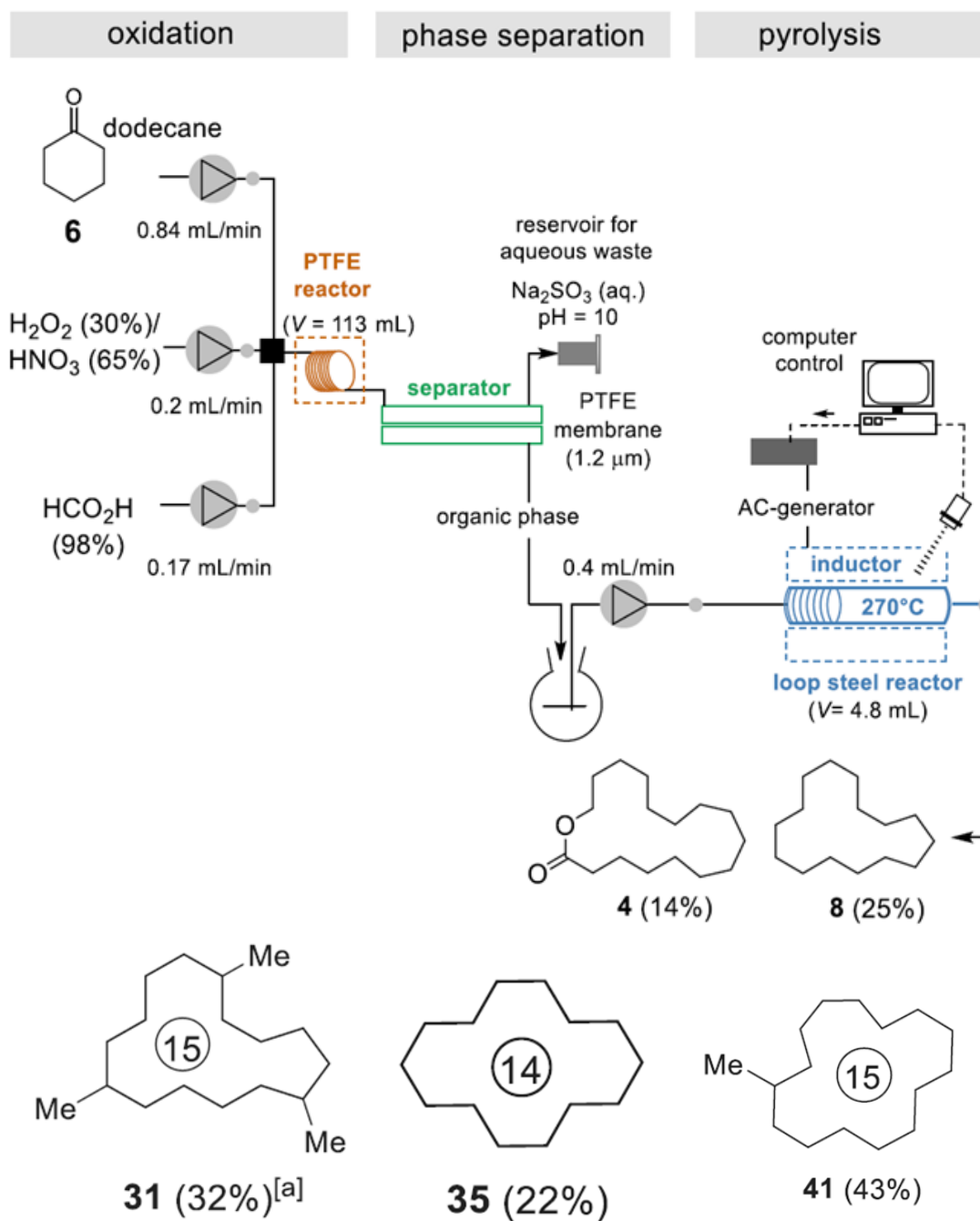
方案4. 環己酮 (6) 氧化成環己酮三過氧化物 (7) 的流程設置



^abpr = back pressure regulator.

因為4和8具有商業重要性。期望開發額外的分離步驟並將其集成到流動系統中（方案5）。必須在反應器1出口處將含有過氧化氫的水相從產物相中移除，以避免將多餘的H₂O₂暴露在反應器2中的熱解條件下。作者研究了由兩塊不銹鋼板組成的膜分離器，其中含有不同孔徑的疏水PTFE膜。1.2 μm的孔徑證明最適合結合這兩種化學過程。離開分離器的有機相收集在燒瓶中，反應混合物從燒瓶中通過另一台HPLC泵直接泵入不銹鋼反應器，並通過感應加熱進行熱解。將離開分離器的有機相收集在燒瓶中，並通過HPLC泵直接泵送至不銹鋼環形反應器，感應加熱至270°C。初始氧化在PTFE反應器中進行（V=113 mL， \square = 2.4毫米），室溫下。第一步的停留時間為93分鐘，而第二步為12分鐘。通過GC分析，將兩步的總收率標準化為添加劑二十烷（4:10%；8:25%）。這些產率與分批條件下獲得的產率相似（4:14%；8:23%）。最後，對脂肪族和乳糖大環進行GC-O（氣相色譜-嗅覺測定）氣味分析，結果表明，不同R基合成的中間體7所形成的31、35、41的大環內酯顯示出強烈的麝香酮樣氣味。

方案5. 用於泵 1-3 的伸縮氧化相分離-熱解的流量設置和參數

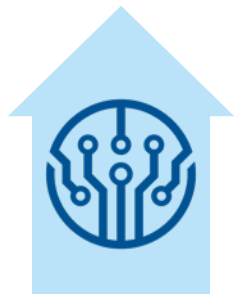


結論

1. 作者提出了一個三步流通協議 (在感應加熱條件下氧化、分離和熱解)，用於從環己酮 (6) 開始生產大環 16-十六烷內酯 (4) 和環十五烷 (8)。
2. 該工作展示了在處理危險材料 (在本例中為 65% HNO₃ 中的 30% H₂O₂) 或在 Story 反應是一個說明性示例的極端條件 (>250°C) 下使用微型流通裝置的連續操作過程的性能。因為大量和高濃度的三過氧化環己烷 (7) 存在潛在的安全隱患。
3. 香水行業可以從先進的流動化學中受益，因為它為在大規模批量環境中被認為太不安全的工藝打開了大門。

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

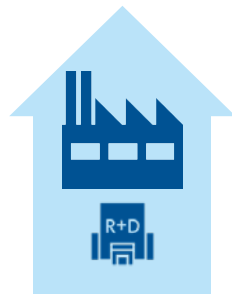
康寧反應器在具有天然的安全優勢，質傳與熱傳效率相較傳統反應器有百倍到千倍的提升，在許多製程上也有很好的應用案例，歡迎感興趣的客戶電話或郵件諮詢。



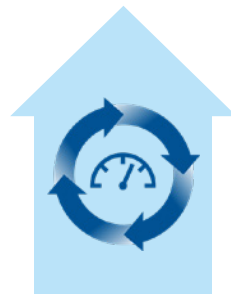
製程強化



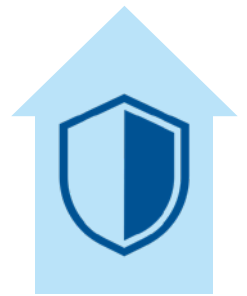
減少佔地



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

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