

[新案例] 光催化溴化合成 對2-惡唑烷酮關鍵中間體

惡唑烷酮類化合物廣泛應用於抗生素和手性助劑中(圖1)。基於惡唑烷酮母環的抗生素主要有抑制革蘭氏陽性菌的利奈唑胺和特地唑胺。惡唑烷酮類化合物的合成在手性助劑中主要應用於不對稱合成而獲得。

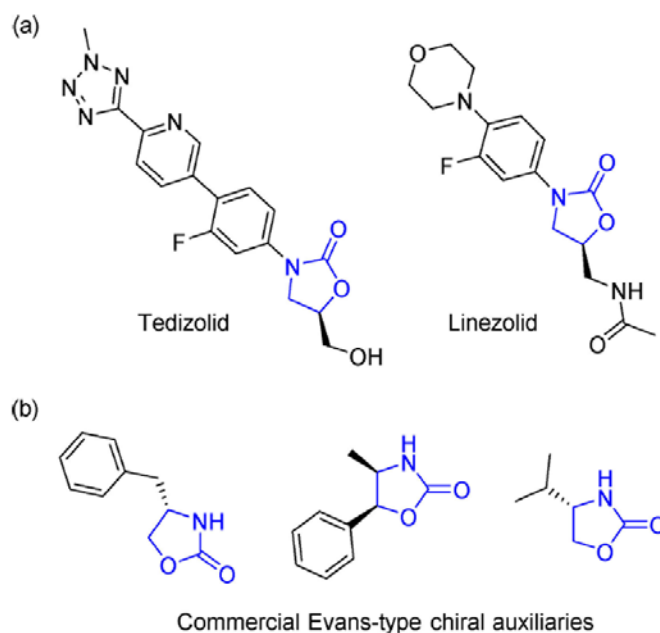


圖1. (a) 基於惡唑烷酮母環的抗生素示例
(b) 商用的Evans型手性助劑

[傳統反應模式] 2-惡唑烷酮5作為API的前體，目前報導的最新合成路線如下所示(圖2)。

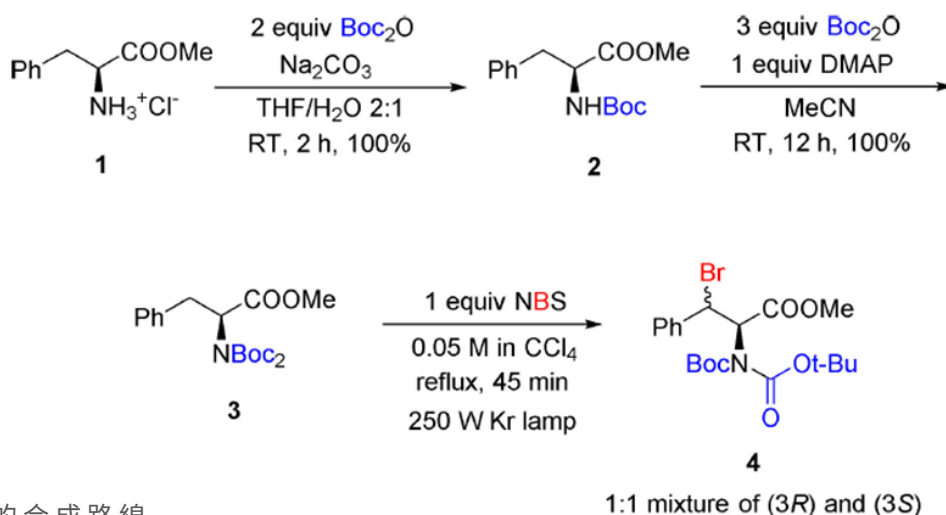


圖2. 已公開的2-惡唑烷酮5的合成路線

通過該合成路線最終能夠得到收率70%的2-惡唑烷酮5，5R和5S的非對映異構體比例為6:1。

[光化學工藝改進] 近期，Hawkins等人利用相同的步驟，通過對合成路線的第三步溴化進行改進，使用四氯化碳為溶劑，在80°C下經過紫外光照射1h，最終得到了只含4S,5R的非對映異構體。

[光化學放大受阻] 然而，2-惡唑烷酮5的規模化放大會被第三步光溴化所阻礙，主要是由於光的穿透力有限，導致在釜式放大時反應液照射不均勻，使這一步反應難以放大。

[流動光化學助力] 流動化學微反應器由於比表面積大，能夠最大程度保證反應液受到光的均勻照射，因此能夠有效克服傳統光化學反應放大困難的特點。

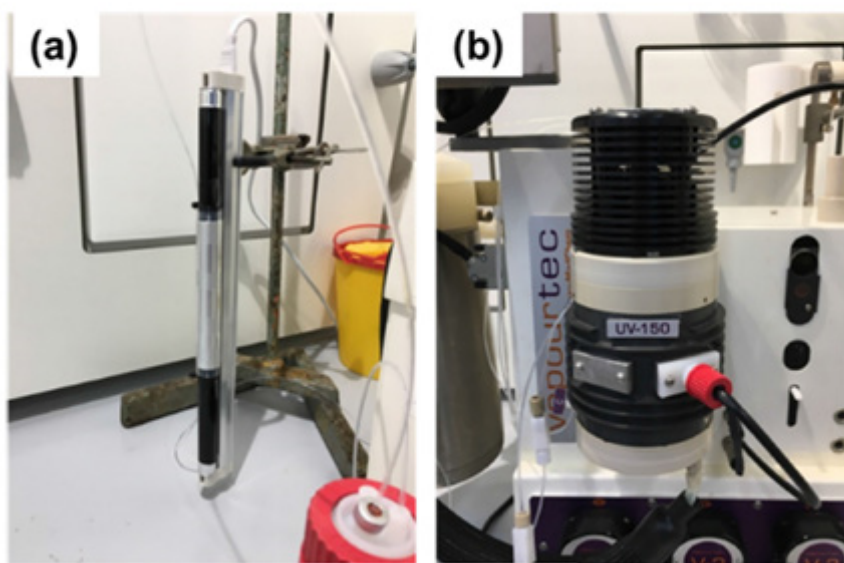
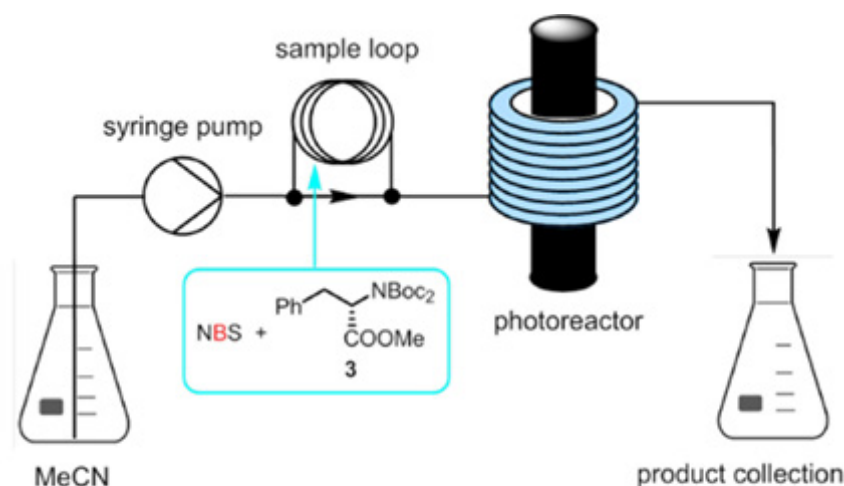


圖3. 對化合物3進行溴化的連續流反應器：(a)利用8W的紫外線照射裝置製成的自製反應器 (b)Vapourtec UV-150流動反應器

C. Oliver Kappe等人利用三種不同的流動化學反應器(圖3)，對第三步光溴化反應進行了實驗優化和放大的研究。為了能夠更好的溶解NBS及其反應產生的副產物，避免產生固體堵塞反應器，作者將溶劑由四氯化碳改為乙腈。

方案一：自製反應器 首先作者利用自製的反應器對該步反應的停留時間和NBS的當量進行了研究(圖4)。從圖中可以看出，該反應包含主產物一溴代物4、二溴代物6以及最終產物2-惡唑烷酮5，作者嘗試採用稀釋反應液、降低反應溫度等方法來減少二溴代物6的生成，但效果不明顯；

然而，當作者嘗試用過量的NBS來制取純的二溴代物6時卻發現結果大相徑庭，在反應停留時間為12.5 min時僅產生少量的二溴代物6，作者通過相應的機理解釋了造成這一現象的原因(圖5)，主要是由於過量的NBS在避光條件下能夠促進一

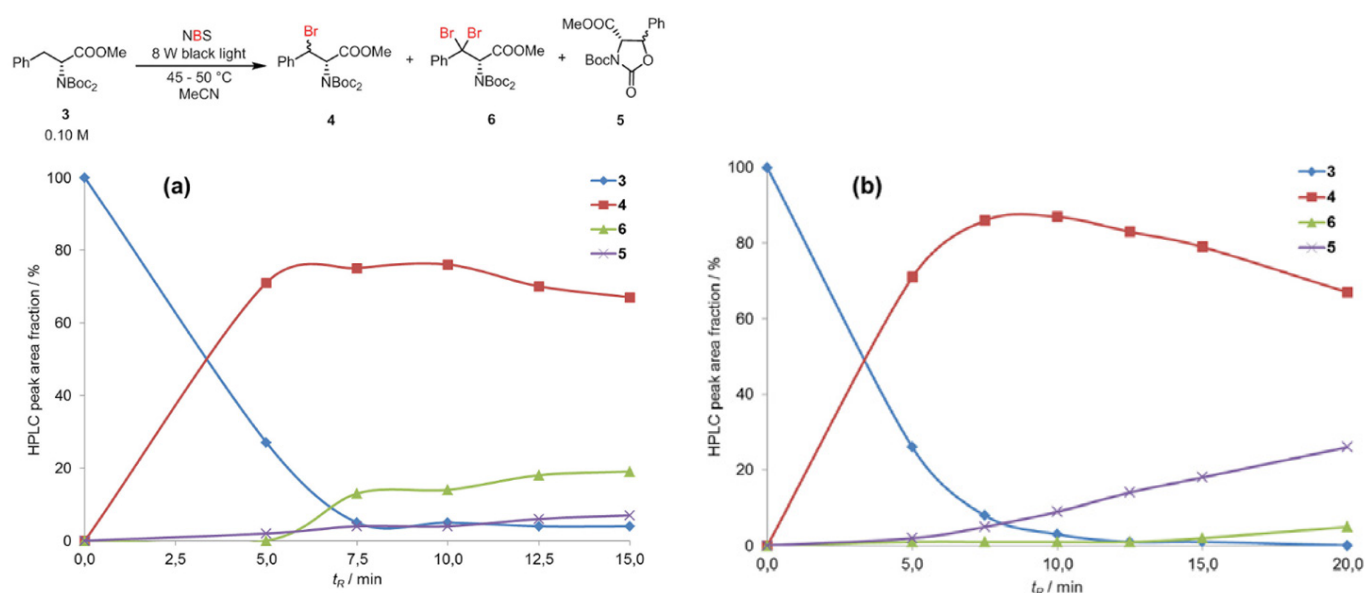


圖4.在不同停留時間下用HPLC(215nm)對 (a)1.05 eq NBS 和 (b)2 eq NBS下的溴化反應液進行監控

溴代物4到2-惡唑烷酮5的合環反應，因此，化合物5在收集瓶和樣品處理時開始逐漸形成。作者通過相應的實驗驗證了這一機理，在純的一溴代物4的乙腈溶液中加入過量的NBS，保持反應液在室溫避光條件下攪拌20 min後，能夠通過HPLC觀察到2-惡唑烷酮5的生成，並產生Br₂，Br₂可以通過反應液變紅的實驗現象以及澱粉碘化鉀試紙的變色來進行確認。

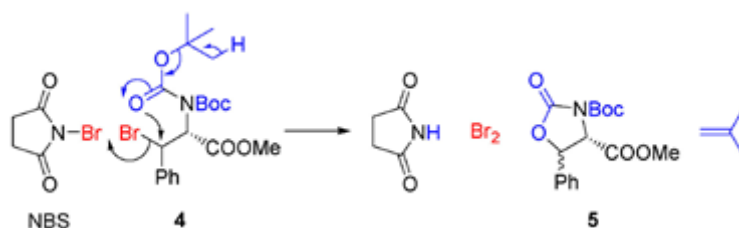


圖5.在過量NBS存在下由一溴代物4生成2-惡唑烷酮5的假設機理

方案二：Vapourtec UV-150型反應器 由於自製的反應器無法對反應溫度進行精確控制，為了進一步研究溫度對該反應的影響，作者採用商用的Vapourtec UV-150型反應器(一款傳統的微通道反應器，能夠對反應進行控溫，配備了365nm LED光源)來進行實驗。

作者利用該反應器在10min停留時間時考察了不同溫度和不同當量的NBS對溴化反應的影響(圖6)。由圖中可以看出：

■ 原料3能夠在30°C時基本轉化完全，而主產物一溴代物4在使用2當量NBS時在20°C有最高的選擇性。

■ 副產物二溴代物6在溫度較高時生成較多，2-惡唑烷酮5的含量與NBS的當量成正比。

作者在此基礎上對反應條件進行了進一步的優化(表1)。由表中可以看出：在0.1 M(38 g/L)濃度的反應液中，3號條件能夠取得最佳的轉化率和選擇性。為了減少反應溶劑回收費用以及提高該工藝的產能，在進一步放大之前，作者對該反應的反應液濃度進行了考察，由表中可以看出，當反應液濃度提高至0.3 M時，可以通過適當延長反應停留時間得到相對較優的實驗結果。

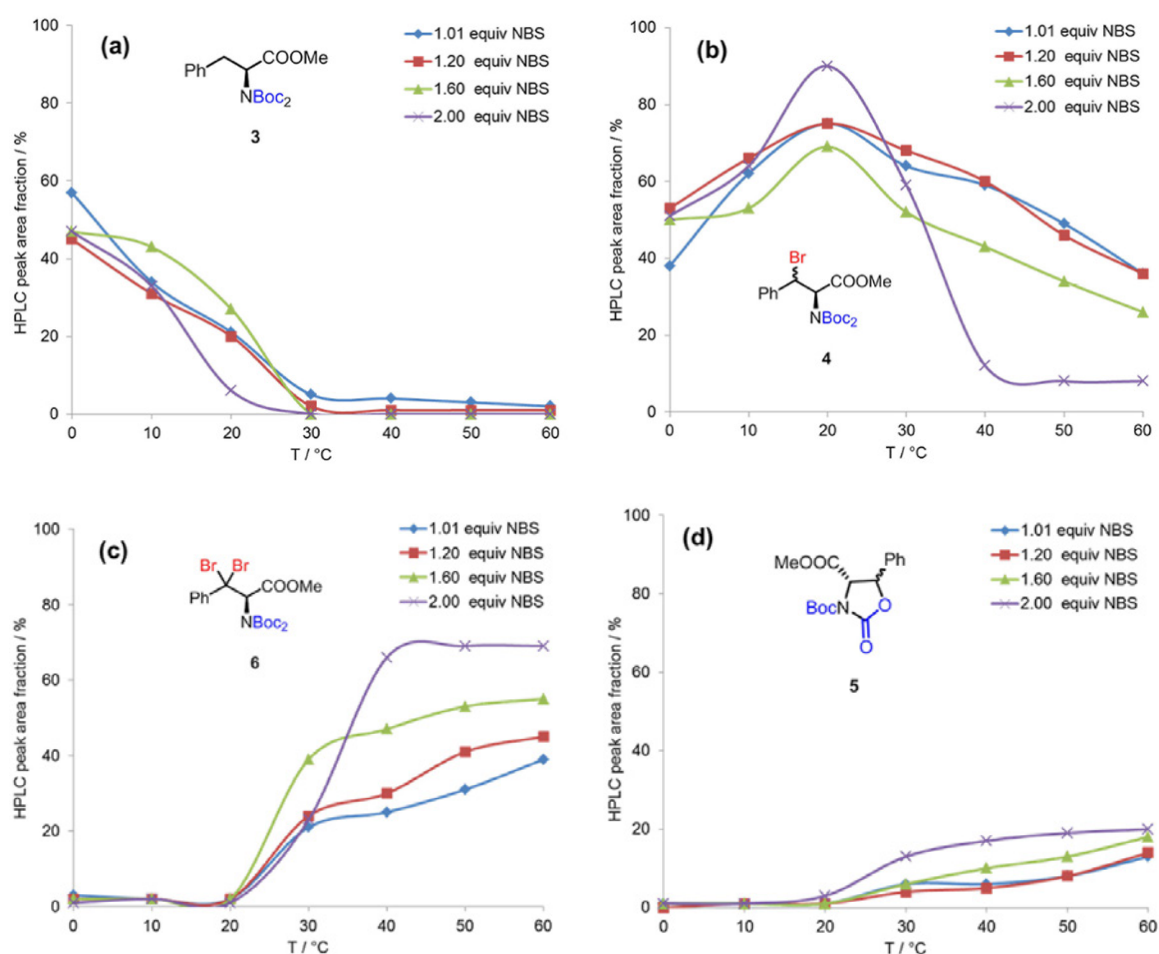


圖6. 連續光催化溴化反應的溫度、NBS用量等條件的考察(反應液濃度0.1 M，停留時間10min)

Table 1. Optimization of conditions for the photochemical bromination of **3** in a Vapourtec UV-150 reactor equipped with 365 nm LEDs.^[a]

Entry	3 [M]	NBS [equiv]	Time [min]	Molar fraction [%] ^[b]			
				3	4	6	5
1	0.1	1.2	5	2	64	25	6
2	0.1	1.6	5	8	89	3	0
3	0.1	2.0	5	0	89	0	10
4	0.2	2.0	5	2	94	1	4
5 ^[d]	0.2	2.0	5	2	88 (73) ^[c]	<1	10 (trace)
6	0.2	2.0	10	<1	77	4	16
7	0.3	2.0	5	14	83	1	8
8	0.3	2.0	10	2	89	1	8
9 ^[d]	0.3	2.0	10	7	81 (75) ^[c]	<1	12 (trace)
10	0.3	2.0	20	1	70	7	22

[a] 0.5 mL injected for each run. [b] Determined by HPLC peak area integration at 215 nm. [c] Yield of isolated product. [d] 0.5 mmol scale.

表1. 微反應器中化合物3的光溴化條件的優化

方案三：康寧光化學反應器 在前面實驗條件的基礎上，作者採用康寧實驗室光化學反應器 (AFR[®]-Lab Photo Reactor) 對該反應進行克級規模的放大。康寧反應器的核心為一塊持液量2.77 mL的玻璃模組，其“心型”混合單元具有優秀卓越的傳質效果，同時玻璃的兩邊被LED光源所包圍(圖7)，LED光源提供6種波長(340、375、395、420、455、530 nm)，並可調節不同波長的輸出功率。

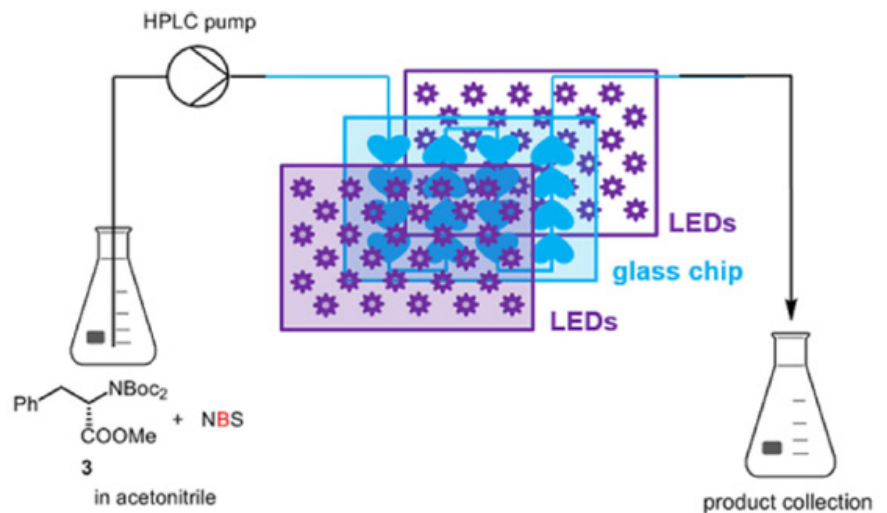
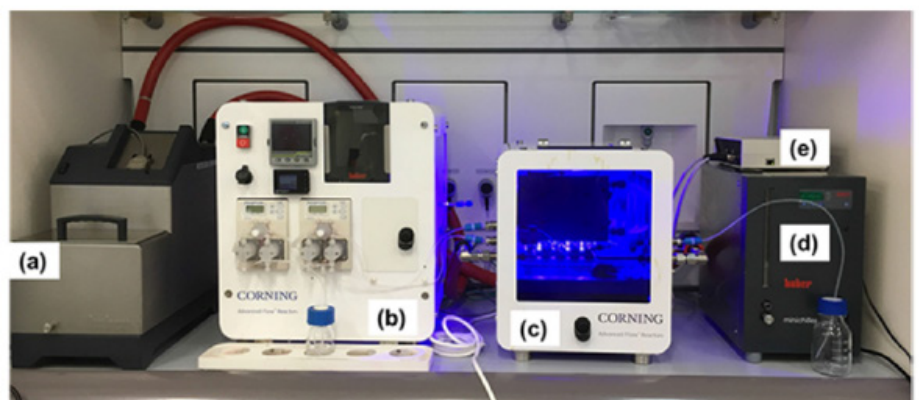


圖7. 康寧AFR[®]-Lab光化學反應器的示意圖和實物圖：

- (a) 反應器控溫設備；
- (b) 包含泵的控制單元；
- (c) 光反應器；
- (d) 設置溫度為10°C的用於LED光源冷卻的控溫設備；
- (e) LED光源控制系統



考慮到有好幾個波長都在Br₂的最大吸收波長(393 nm)範圍內，作者決定在之前的實驗條件基礎上對不同波長進行考察(表2)。由表中可以看出，當波長為395 nm時，實驗結果最佳，除了該波長與Br₂的最大吸收波長(393 nm)相匹配以外，395 nm波長下的LED光源輸出功率最高，當395 nm波長光源輸出功率低於41 W時，反應轉化率會明顯下降。

Table 2. Photochemical bromination of 3 under different irradiation wavelengths and LED output power.^[a]

Entry	λ [nm]	Power [W]	Molar fraction [%] ^[b]				Remarks
			3	4	6	5	
1	340	2.2	82	18	0	0	
2	375	46	7	88	1	3	
3	395	54	1	95	1	3	
4	420	50	12	85	0	3	
5	455	27	12	84	1	3	
6	395	41	1	94	1	4	75% power
7	395	27	5	74	0	21 ^[c]	50% power
8	395	14	22	62	0	15 ^[c]	25% power
9	395	5.4	47	48	0	5	10% power

[a] 0.5 mL solution was injected for each run; 100% power is used unless otherwise mentioned; flow rate 0.800 mL/min (3.46 min residence time); [b] determined by HPLC peak area integration at 215 nm; [c] larger amount of 5 formed due to a prolonged time between collection and HPLC analysis.

表2. 化合物3在康寧AFR[®]-Lab光化學反應器不同波長和光源輸出功率下的光溴化反應結果

作者嘗試對該反應進行放大(表3)。由表中可以看出，隨著反應規模的變大，原料轉化率會逐漸下降。主要原因是由於條件篩選時反應液進樣量僅有0.5 mL，使得反應液在溶劑中發生了擴散，導致該段的反應液前後兩端濃度變低，有利於反應轉化率提升。

因此，為了確保在長時間運行時反應能夠完全轉化，將反應停留時間延長至6.6 min，同時，將反應液濃度降低至0.25 M(95 g/L)，在此條件下，經過放大生產，化合物3的轉化率達到96 %。

由於反應液在接收瓶裡長時間的停留，在過量NBS作用下，促進了2-惡唑烷酮5的形成，最終，通過後處理得到2 g的一溴代物4(52 %收率)和1.4 g的2-惡唑烷酮5(42 %收率)，總收率達到94 %，該條件下產能達到90 mmol/h，且生成的2-惡唑烷酮5均為4S,5R構型。

表3. 在康寧高通量微通道光化學反應器中對反應進行放大

Table 3. Upscaling on Corning Advanced Flow reactor.^[a]

Entry	[3] [M]	Flow rate [mL/min]	Time [min]	Scale [mmol]	Molar fraction [%] 3 ^[b] 4 ^[b] 6 ^[b] 5 ^[c]			
1	0.3	0.545	5.08	1.02	2	61	0.3	32
2	0.3	0.545	5.08	9.52	10	47	2	34
3	0.25	0.418	6.63	10.0	4	52	2	42

[a] 0.3 M concentration were used unless otherwise mentioned; [b] 3, 4 and 6 are isolated as a mixture; their respective molar fractions were determined by HPLC peak area integration at 215 nm wave length; [c] Yields of isolated products.

[反應器總結] 作者利用3種流動反應器，通過停留時間、溫度、NBS用量、濃度、波長、波長輸出功率等因素對合成2-惡唑烷酮5中關鍵的光溴化步驟進行了條件優化，得到了一個可放大的連續流工藝。

最終使用康寧實驗室光化學反應器對該反應進行了放大實驗，結果與傳統釜式相比，反應時間由原來的1 h大大縮短至7 min，反應液濃度也由釜式的0.05 M 提升至0.25 M，最終一溴代物4加上2-惡唑烷酮5的總收率達到94 %，產能達到90 mmol/h；

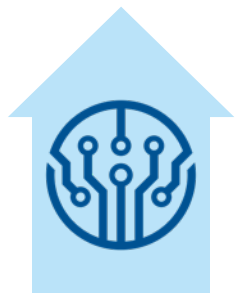
此外，從安全和可持續發展觀點而言，使用乙腈作為溶劑相比四氯化碳有著進一步的優勢。使用康寧光化學反應器可以在實驗室中使用少量原料對反應條件進行篩選和優化，康寧實驗室光化學反應器作為一個可以無縫放大的實驗室平臺，不需要通過中試可以直接放大到康寧G1和G3光化學生產型反應器平臺上進行批量生產。

康寧G3高通量微通道光化學反應器(Advanced-Flow® Photo Reactor)，最大可達1000噸年通量，且擁有透光率高、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。在光化學反應中有獨特的技術優勢和廣泛的應用前景。

參考文獻：ChemPhotoChem 2018, 2, 1-8 DOI: 10.1002/cptc.201800114 C. Oliver Kappe, Center for Continuous Flow Synthesis and Processing (CC FLOW), Research Center Pharmaceutical Engineering GmbH (RCPE), Inffeldgasse 13, 8010 Graz (Austria)

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。



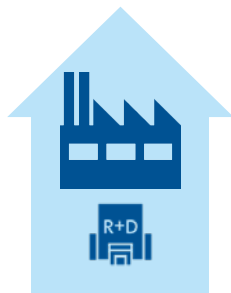
製程強化

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



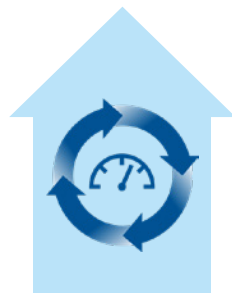
減少佔地

- ✓ 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



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