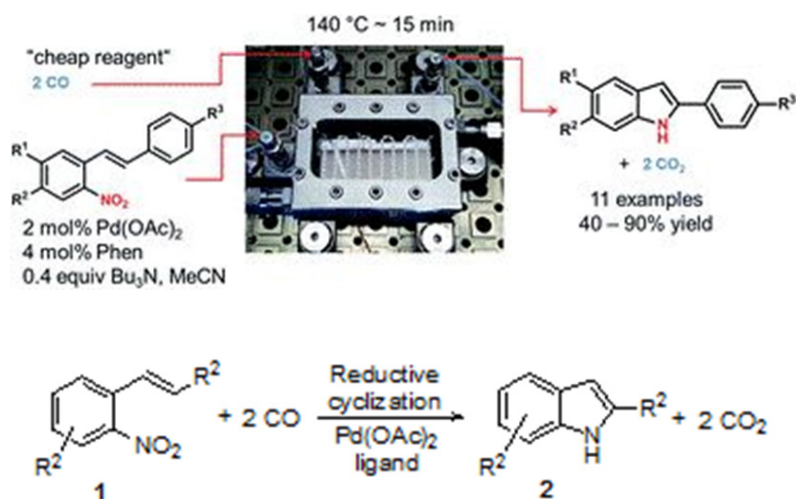


鈀催化吲哚類化合物的連續合成和線上分析

吲哚類化合物廣泛存在于天然產物中，吲哚也是很多合成藥物分子的重要骨架，吲哚環具有十分獨特的結構和生物活性[1]。儘管人們在100年前發現吲哚類化合物，目前，每年有數千個具有吲哚結構的化合物被合成和報導 [2]，足以看出這一類化合物的重要性。

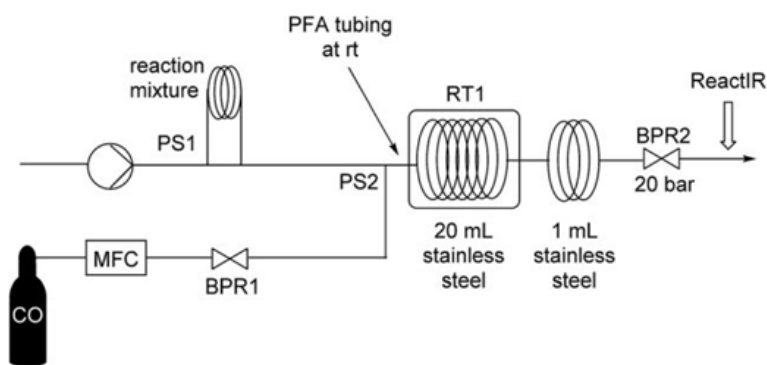
奧地利格拉茨大學 (University of Graz) 化學研究所的C. Olivier Kappe教授課題組的Gabriel Glotz等人使用連續流合成和線上分析技術，以鄰硝苯乙烯衍生物和便宜的一氧化碳為原料，以醋酸鈀為催化劑，合成了吲哚類化合物 (Scheme 1)。

醋酸鈀催化劑用量約1-2 mol%，反應溫度140°C，反應停留時間15-30分鐘，一氧化碳壓力10-20 bar，最高獲得了90%的分離收率。該研究成果發表在雜誌《RSC Advances》上 (RSC Adv., 2017, 7, 10469-10478)。



Scheme 1 Reductive cyclization of o-vinylnitrobenzenes

作者使用的連續流裝置示意圖如Scheme 2所示，系統由進料泵、混合器、壓力感測器、一氧化碳鋼瓶、流量計PFA管、不銹鋼管、背壓閥原位紅外分析儀等組成。底物肉桂酸值衍生物和催化劑及其配體、添加劑通過柱塞泵被送入反應器，一氧化碳直接通過鋼瓶、流量計、背壓閥進入反應器。



Scheme 2 Experimental setup for continuous flow deoxygenations with carbon monoxide.

反應的線上檢測使用的是React IR線上紅外分析系統。由於反應產生的CO₂在紅外的 2300-2400cm⁻¹區域有很強的非對稱拉伸帶。利用紅外光譜中的CO₂峰面積即可快速測算反應的轉化率 (Fig.1) 。

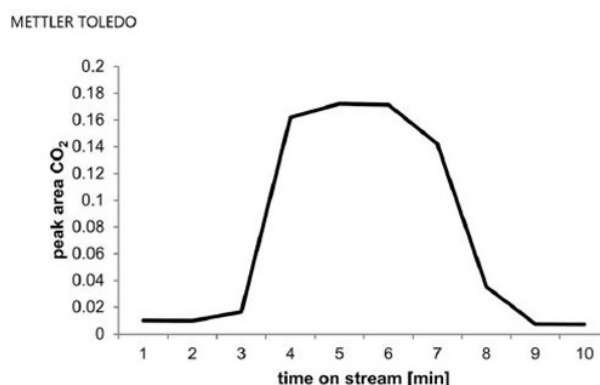
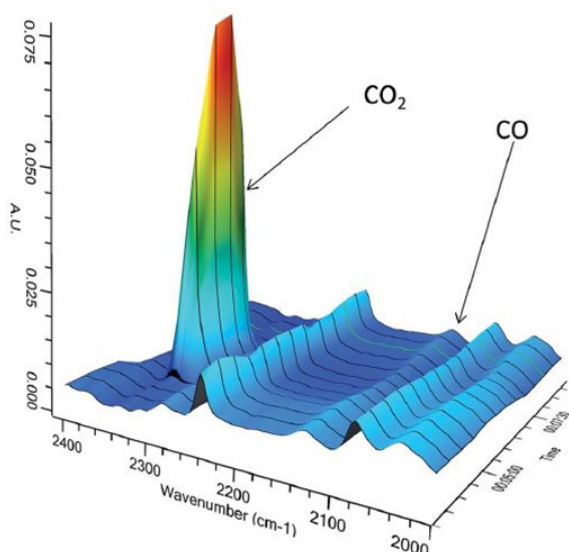
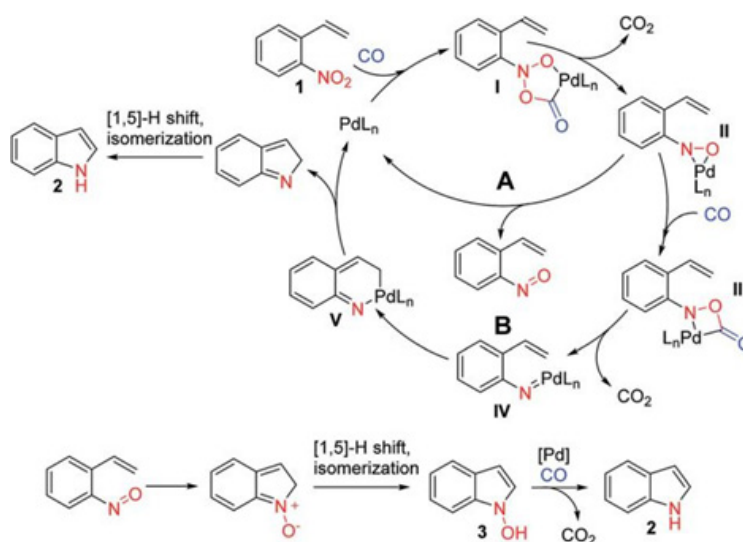


Fig. 1 Top: 3-D surface image showing for the strongly IR active asymmetrical stretch band of CO₂ in the region from 2300 to 2400 cm⁻¹, and the weaker CO absorption in the region of 2100 to 2200 cm⁻¹. Bottom: evolution of CO₂ during a reaction.

作者對MeCN、DMF、Dioxane、EtOAc、Toluene 和 i-PrOH等進行了篩選，發現MeCN和DMF這兩種溶劑反應效果最好。作者根據文獻資料和實驗檢測到的中間體，對反應的機理進行了推導，如圖Scheme 3所示。



Scheme 3 Putative mechanisms for palladium-catalyzed indolization of o-nitrostyrene (coordination of Pd to the double bond of the o-nitrostyrene has been omitted for clarity).

另外，作者還對催化劑用量、配體用量、配體種類、添加劑種類、反應溫度和反應停留時間等參數進行了詳細的優化。並在優化條件下對底物普適性進行了拓展，發現該方法在其他底物的合成中，也具有很好的效果，最高獲得了98%的轉化率和40-90%的分離收率。

從作者文章中的的大量資料可以看出，連續合成和線上分析手段，幫助研究人員大大提高了研究的效率。

參考文獻：

1. Gabriel Glotz, Bernhard Gutmann, Paul Hanselmann, Anna Kulesza, Dominique Roberge and C. Oliver Kappe, RSC Adv., 2017, 7, 10469-10478.
2. Indoles A volume in Best Synthetic Methods, R.J. Sundberg, Elsevier Ltd., 1996

康寧一體化平臺

康寧專注於微反應技術的創新，多年來和麻省理工學院，Zaiput科技公司以及梅特勒線上分析 FTIR，Magritek Benchtop NMR等世界一流創新團隊緊密合作，打造“微反應+微分離+線上控制：連續化學反應快速篩選平臺”並取得成功。

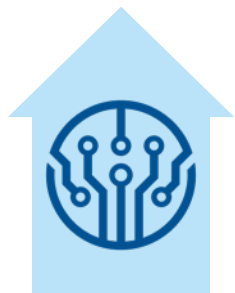
該工藝平臺自動化程度高，可對工藝條件進行快速篩選，反應結果瞬間可知。可在短時間內建立強大的化合物庫，並可無縫放大，在實驗室條件下提供批量產品供臨床使用。

使用康寧一體化平臺可以開發釜式反應不能完成的一系列困難反應，產生新的智慧財產權，在激烈的市場競爭中保持競爭優勢。同時可以大大縮短研發和工藝放大的時間，快速應對市場的變化。該平臺的使用將徹底改變傳統的“一人一個通風櫃，一天一個實驗”的局面，節省實驗操作人員，減少人為的實驗誤差，將對傳統的化學合成實驗室產生巨大的影響。



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。



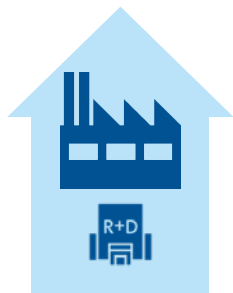
製程強化

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



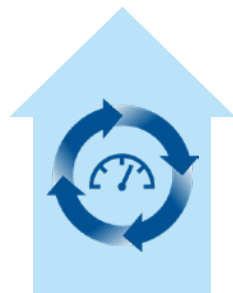
減少佔地

- ✓ 減少反應器佔地 1/1000
- ✓ 實現未來工廠的可能



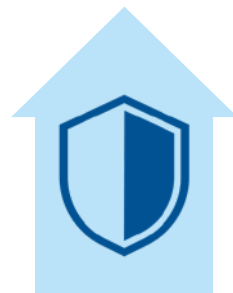
無縫放大

- ✓ 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