

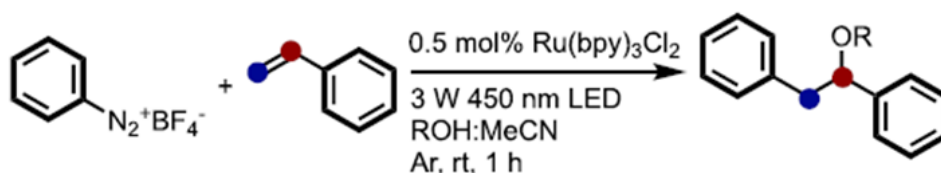
# 連續流光化學 在一鍋法反應中的應用

**[背景介紹]** 多成分反應 (multi-component reaction 或 MCRs) 是指三種或更多種化合物發生反應形成單一產物，是有機化學中最有用的反應之一。因為複雜的分子可以通過一鍋法中的簡單分子的組合快速合成，步驟比相應的逐步合成中所需的步驟少得多。此外，MCRs使化學家能夠實現各種分子的多樣化合成，這是一種可靠的藥物發現方法。在這種背景下，開發一種使用廉價且易得的原料的方法是實現產品多樣性的重要途徑。

2019年5月28日，來自日本岐阜藥科大學的Eiji Yamaguchi等一項成果發表在 *Reaction Chemistry & Engineering* 期刊上

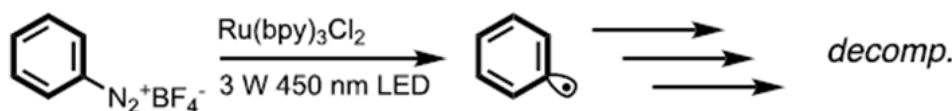
作者通過可見光光氧化還原催化 (方案1) 開發了烯烴與芳基重氮鹽的芳基烷氧基化的方案。雖然通過開發的反應過程，已經能夠將各種底物轉化為中等收率的相應的所需產物，但在使用條件下，仍會造成一定程度的重氮鹽分解，這會導致反應收率降低。因此，希望能有一種改進的方案，可以快速、可擴展地獲得目前可用的MCRs方法。這種改進方案需要實現的關鍵目標是快速捕獲產生的不穩定芳基，從而抑制不希望副反應。

● *A visible-light-photoredox-catalyzed aryl alkoxylation of olefins*



E. Yamaguchi, A. Itoh, et. al. 2019, *Chem. Asian J.*

● *Major side reaction: decomposition of diazonium salt*



**Scheme 1.** Previously developed aryl alkoxylation of styrenes and major side reaction.

為了提高苯乙烯的光催化氧化後進一步催化芳基烷氧基化的效率，作者使用微反應器技術來控制副反應。微反應器技術已被公認為合高效實驗室研發的新工具，可以提高反應收率，抑制副反應的發生。由於微反應技術的可擴展性，該技術也受到過程化學家的極大關注。

在此背景下，開發一種利用微反應技術結合光催化使得短壽命的活性中間體能夠快速用於有用的合成意義重大。作者在實驗室開發了一種微反應器的玻璃芯片，用於連續流動的光氧化反應來實現甲苯和甲苯衍生化合物的直接氧化。

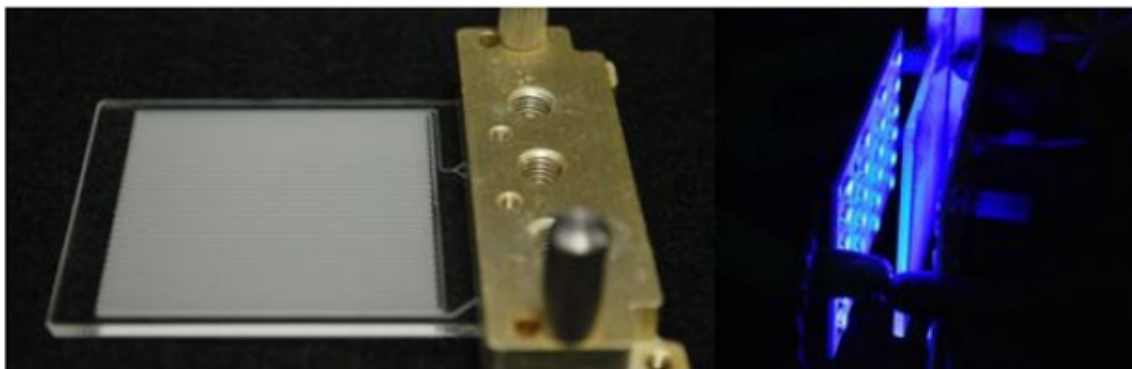


Figure 1. Glass chip of the microreactor (left). General reaction set-up of the photo-microreactor (right).

圖1. 自製光化學反應器 文章報導了使用該連續流光化學反應器，由釐多吡啶基絡合物催化烯烴芳基烷氧基化的改進方案。微反應裝置依賴於雙層硼矽酸鹽玻璃芯片，其中包含寬度為 $500\mu\text{m}$ ，深度為 $300\mu\text{m}$ ，長度為 $4800\text{ mm}$ 的通道，反應器內部反應液體積為 $0.72\text{ mL}$ （來自Dexerials Corporation）（圖1，左）。玻璃芯片用 $450\text{nm}$ 發光二極管（LED）（ $24\times 0.05\text{W}$ ）照射，放置在距玻璃芯片微反應器兩側 $15\text{mm}$ 的位置（圖1，右）

**[實驗部分]** 首先，使用微型反應器的玻璃芯片在 $450\text{ nm}$  LED照射下打入1a在乙腈（ $0.2\text{ M}$ ）中的溶液（流速為 $0.042\text{ mL/min}$ ）和2a和 $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ 在 $\text{MeOH}$ （ $0.4\text{ M}$ ）中的溶液。總流速為 $0.084\text{ mL/min}$ ，得到所需的芳基烷氧基化產物。

Table 1. Reaction optimisation study for the aryl alkoxylation of styrenes<sup>a</sup>

entry	$c_1$ (mol/L)	$c_2$ (mol/L)	$c_3$ (mol/L)	$f_t$ ( $\text{mL min}^{-1}$ )	$\tau$ (min)	yield (%) <sup>b, c</sup>
1 <sup>d</sup>	0.2	0.40	$1.0 \times 10^{-3}$	0.042	13.0	35
2 <sup>d</sup>	0.3	0.60	$1.5 \times 10^{-3}$	0.042	13.0	56
3 <sup>d</sup>	0.35	0.70	$1.75 \times 10^{-3}$	0.042	13.0	62
4 <sup>d</sup>	0.40	0.80	$2.0 \times 10^{-3}$	0.042	13.0	55
5 <sup>e</sup>	0.35	0.70	$1.75 \times 10^{-3}$	0.042	8.7	75
6 <sup>e</sup>	0.35	0.70	$1.75 \times 10^{-3}$	0.05	7.2	75
7 <sup>e</sup>	<b>0.35</b>	<b>0.70</b>	<b><math>1.75 \times 10^{-3}</math></b>	<b>0.058</b>	<b>6.2</b>	<b>(78)</b>
8 <sup>e</sup>	0.35	0.70	$1.75 \times 10^{-3}$	0.063	5.8	73

表1. 苯乙烯芳基烷氧基化反應優化研究

隨著反應物濃度的增加，反應收率得到改善。減少反應物的停留時間發現產物收率提高，這是由於快速短暫的光化學反應抑制了重氮鹽的分解。正如預期的那樣，隨著流速的增加，停留時間變短，反應的收率也增加，總流速為0.116 mL/min時得到了78%的收率。具體數據見表1所示

### [擴展實驗]

1. 選擇苯乙烯芳基烷氧基化反應最優的條件作為優化條件，對各種芳基重氮鹽與2a反應進行擴展實驗得到表2

**Table 2. Reaction using various aryl diazonium salt with 2a**

entry	1	Ar	conc. (mol/L)	2 conc. (mol/L)	3	yield (%) <sup>a, b</sup>
1	1a	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0.35	0.70	3aa	78 (46)
2	1b	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0.35	0.70	3ba	41(42)
3	1c	4- <sup>t</sup> BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0.35	0.70	3ca	40 (0)
4	1d	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0.35	0.70	3da	35 (0)
5	1e	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0.35	0.70	3ea	62 (49)
6 <sup>c</sup>	1f	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0.175	0.35	3fa	66 (58)
7 <sup>d</sup>	1g	2-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0.0875	0.175	3ga	58 (60)

表2. 各種芳香基重氮鹽與2a反應研究

a為連續流反應收率，b括號中的數字是間歇反應的收率，c流速為0.12 mL/min（總流速= 0.24 mL/min），d流速為0.23mL/min（總流速= 0.46 mL/min）。

2. 在此基礎上研究了各種取代苯乙烯與1a的反應，實驗結果（表3）。

**Table 3. Reaction using various styrenes with 1a**

entry	2	Ar	3	yield (%) <sup>a</sup>
1	2a	4- <sup>t</sup> BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3aa	78
2	2b	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3ab	69
3	2c	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3ac	62
4	2d	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3ad	56
5	2e	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3ae	60
6	2f	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3af	46

<sup>a</sup> Isolated yield.

表3. 各種取代苯乙烯與1a的反應研究

3. 同時還研究了在微反應器中除甲醇之外的親核試劑的影響（表4）。

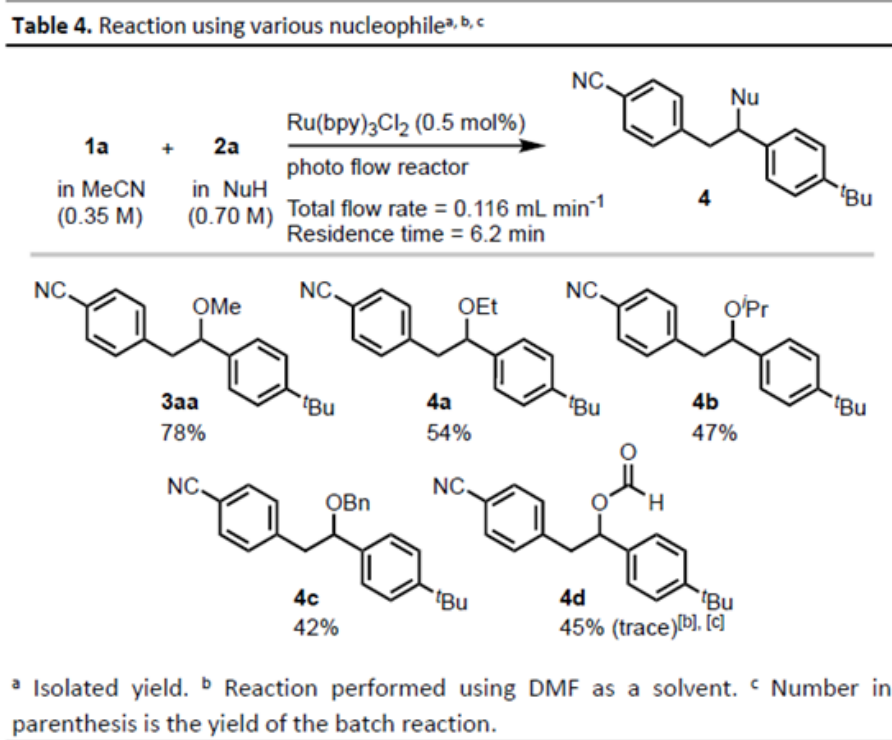


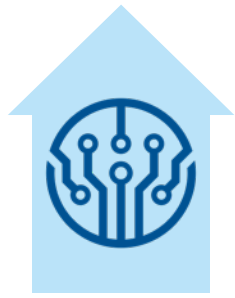
表4. 反應中不同親核試劑的研究

## [實驗總結]

- 通過實施更新後方案，幾乎所有檢測的烷氧基化反應都具有比相應的間歇反應更好的產率。
- 使用連續流微反應器光化學系統使研究人員能夠輕鬆地執行、拓展和放大MCR。
- 科學家們正在進行進一步的研究工作，旨在克服傳統反應系統的局限性，特別是使用微通道光催化反應器來應對不穩定中間體的反應，降低其降解比例，提升反應收率

# Advanced-Flow<sup>®</sup> 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。



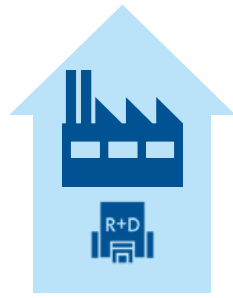
製程強化

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



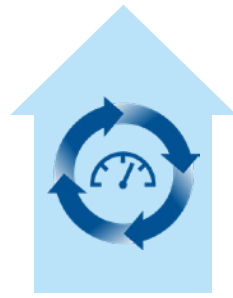
減少佔地

- ✓ 減少反應器佔地 1/1000
- ✓ 實現未來工廠的可能



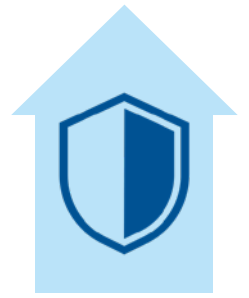
無縫放大

- ✓ 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](http://www.level.com.tw)

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