

## 1 背景介紹

隨著技術的發展，合成有機化學正在不斷進步。從更簡單的前體獲得複雜分子的技術涉及到創造性地設計多步驟策略，重點是最小化操作步驟、節約能源和以最少的浪費提供大量產品。

如今，將創新方法與連續流動技術相結合已成為簡化多步合成的一種非常有趣的方法。多步驟流動合成引進了連續分離單元以及在線分析工具來監測特定步驟，這是一個在醫藥、農藥和材料科學中非常有價值的平台。

硒是生命的重要元素，70多年來，元素硒的化學反應得到了深入的研究和廣泛的應用。有機硒化合物生理活性引起了許多科學工作者的極大興趣。很多硒醚、含硒雜環、二硒醚及硒氰類藥物相繼問世，並對其藥性展開了細緻的研究。含硒藥物的開發是目前乃至今後有機硒化學研究的一個熱點。

有機硒化合物在藥物和材料科學中有著極其重要的地位。有機硒化合物的重要性表現在：這些硒化合物可表現為親電、親核或自由基物種；由於硒鍵的存在，二硒化物具有獨特的特性，二硒化物被用作許多有機轉化的催化劑，其中一些提供了藥理活性分子；此外，有機硒化合物廣泛存在於有機分子中，具有有趣的生物活性，如抗腫瘤劑、抗氧化劑、抗炎和抗真菌特性；

掌性硒化物還作為掌性催化劑或掌性配體在不對稱有機合成中起著重要作用。在這方面，已經進行了無數的選擇性化學轉化，涉及化學計量的含硒分子作為掌性轉移劑；

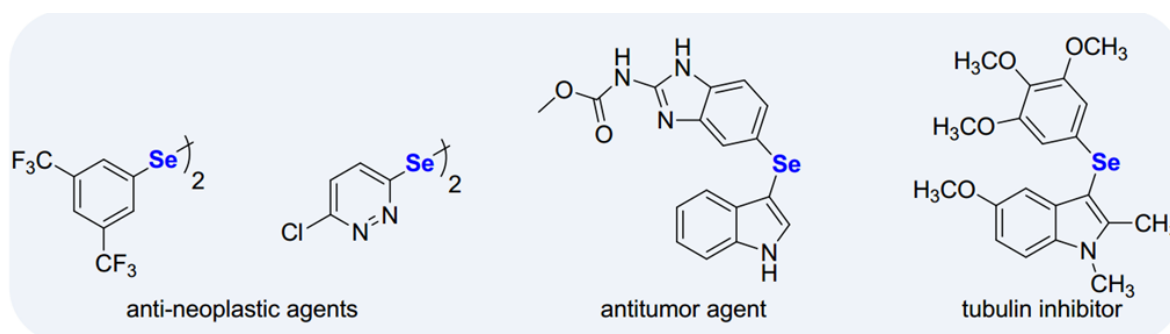


圖1. 生物活性二硒化物和不對稱有機硒化物的實例

隨著合成二硒化物和不對稱硒化物的可持續戰略的發展，為了獲得高純度的掌性硒化物和二硒化物，人們一直致力於開發新的合成方法。條件溫和、收率高、過程簡便的合成方法在此領域顯得非常重要。

## 2 有機硒化物連續合成

Universidad de El Salvador 阿根廷科爾多瓦國立大學化學科學學院的 Adrián A. Heredia 等人考慮到多步連續流動合成在藥物活性成分 (API)、天然產物和化學品合成中的應用，提出了一種不對稱硒化物多步連續流動合成的新方法。採用連續流技術，將化學還原與光化學 Csp<sup>2</sup>-H 活化反應相結合，實現了具有生物活性的電子芳烴硒化反應的高效合成。

首先，烷基的還原通過 Rongalite® 實現了芳基硒氰酸酯的合成，得到了相應的二硒化物；其次，硒-硒鍵的光活化導致了富電子芳烴的硒化，這兩個步驟都得到了非常好的收率。該方法與間歇反應相比，反應時間縮短、分離收率提高、在不需分離的情況下可實現兩步連續反應。

對於連續流合成來說，溶劑的選擇非常重要。作者首先對溶劑進行了篩選，通過對溶解度和轉化率的對比，選擇甲醇作為兩步反應的實驗溶劑。

### 1. Rongalite® 還原反應

首先，作者進行 Rongalite® 還原反應的連續合成研究，二硒化物 2a 在 1 分鐘的停留時間，收率可達 74%。

隨後，作者又選取了不同取代基的底物進行拓展實驗，不論取代基是供電子基團、吸電子基團、電中性基團還是鹵素，分離收率都很可觀。

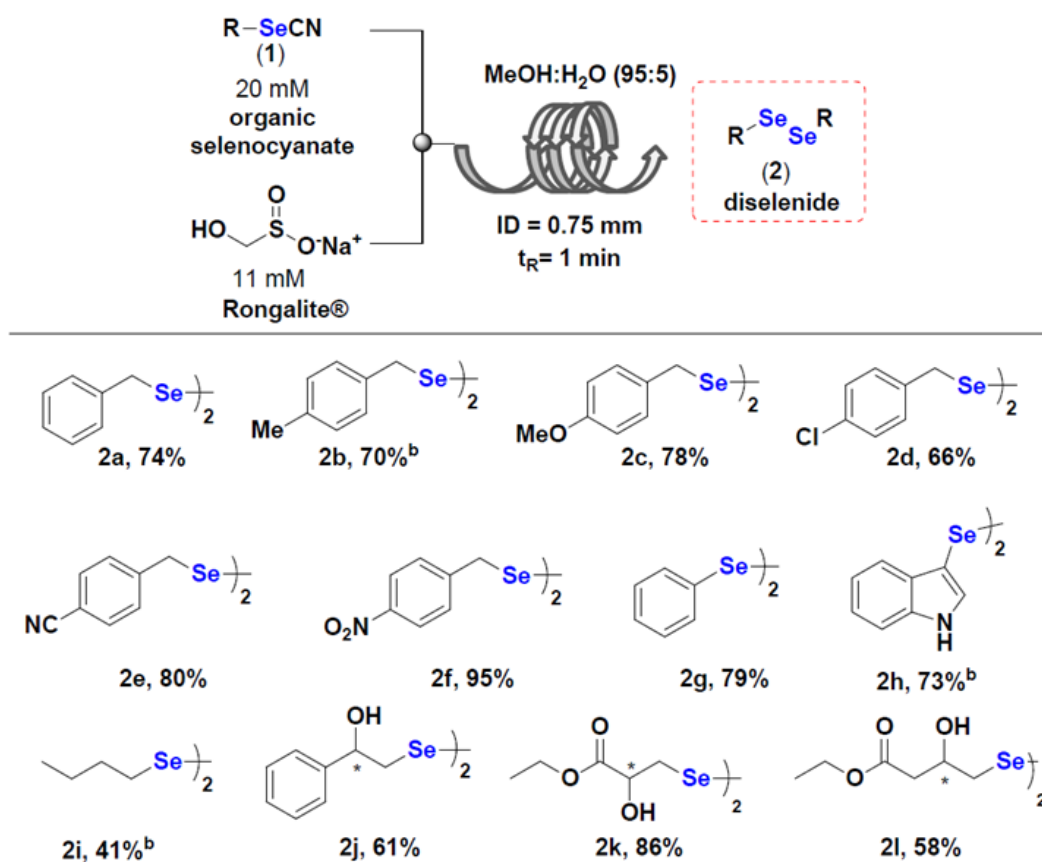


圖 2：不同取代基底物的分離收率（2i 只有 41% 是因為揮發性太強）

烷基二硒醚 2i 的轉化率高，但由於其揮發性，其分離收率（41%）有所降低。含有  $\alpha$ -羥基酯的更複雜的手性產品 -（2k），- $\beta$ -羥基酯 -（2l）和苄基羥基（2j）使用所述方法都可以有效地合成，且具有良好到優異的分離收率。

## 2. 第二步光催化連續合成研究

接著，作者進行第二步光催化連續合成研究，使用LED藍燈，2小時停留時間可轉化99%。相同的停留時間，釜式使用15個藍燈轉化率僅為61%。

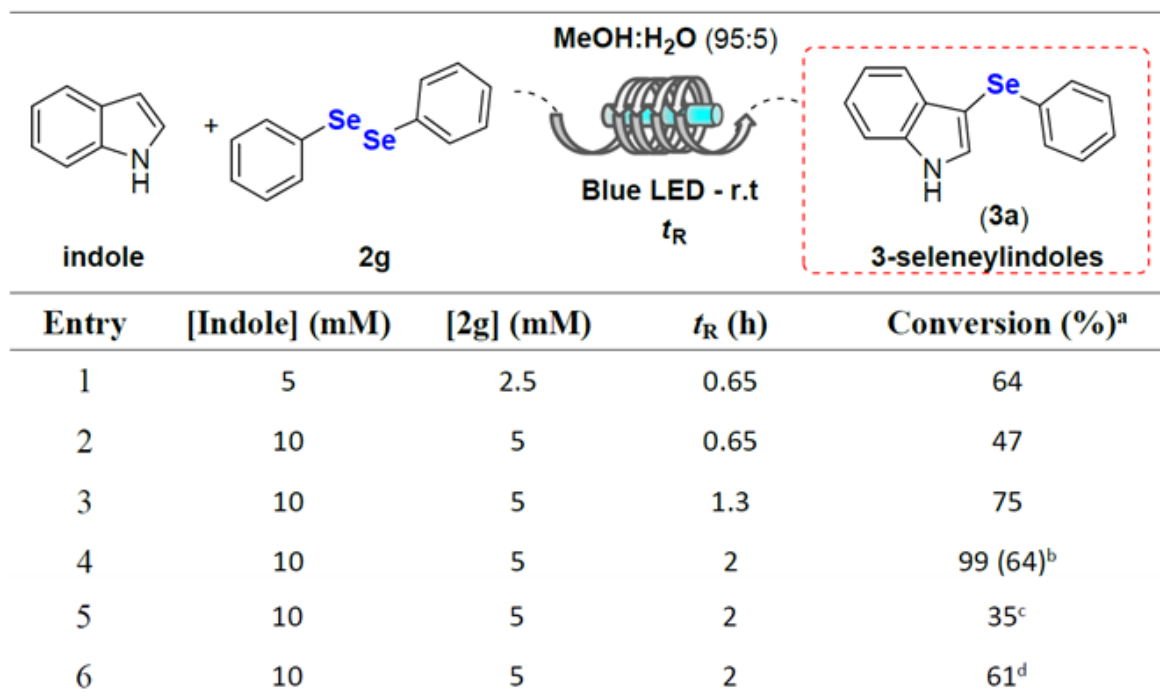


圖3：光催化連續合成研究（5和6為釜式結果，分別採用1個和15個3W LED藍燈）

作者利用連續流實驗初步結果，探索了光化學Csp<sup>2</sup>-H流動活化反應的範圍。這種連續流動硒化反應對富含活性電子的芳烴吲哚、N-甲基吲哚和間苯三酚有效，對合成3-硒吲哚和不對稱二芳基硒醚（3a-e）具有重要貢獻（圖4）。

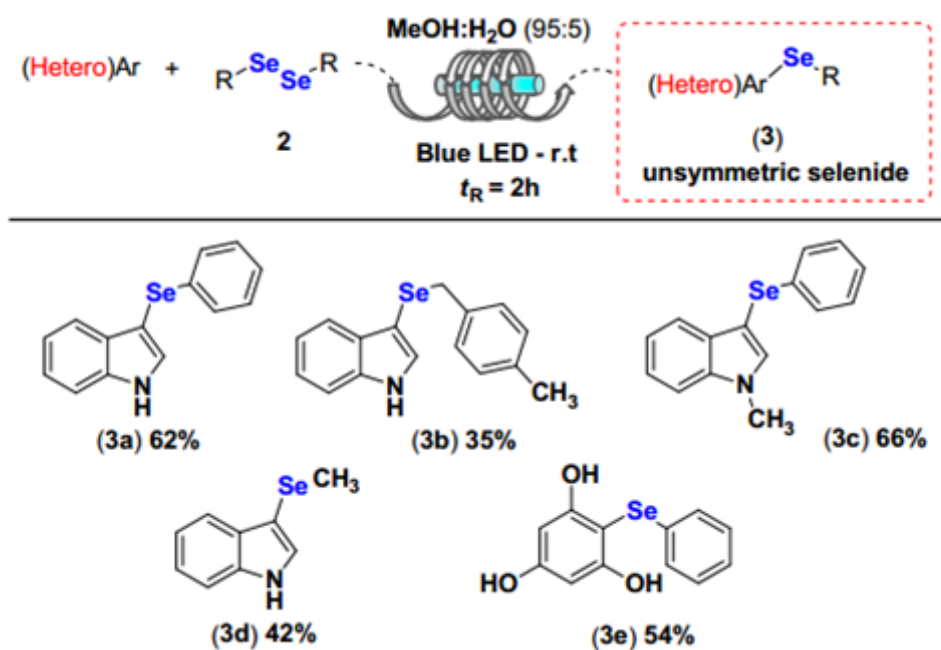


圖4. 硒化反應的拓展

## 2. 無需分離，兩步連續合成

最後，作者將兩步反應整合形成無需分離的兩步連續合成：

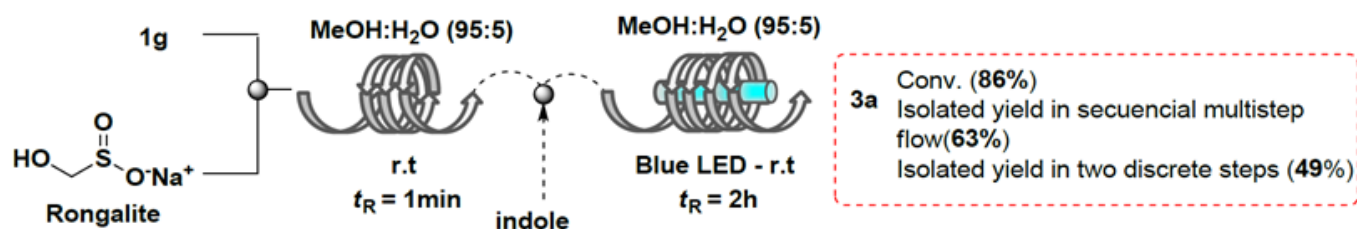


图4：两步连续合成

從硒氰酸苯酯(1g)合成二硒二苯，無需純化與甲醛次硫酸鈉反應1分鐘，再與吲哚進行光催化反應，停留時間2小時得到最終產物3a，轉化率可達86%，兩步綜合產品分離收率49%，均優於釜式。

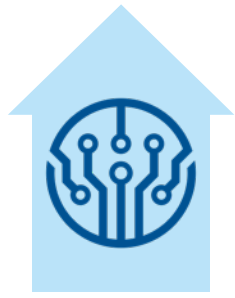
## 3 實驗總結

1. 使用連續流開發出了一條非常簡易的合成硒化物的方法；
2. 該方法大大縮短了合成所需的時間，且轉化率和收率均高於釜式；
3. 反應過程中，中間體無需純化即可進行第二步反應，省去了繁瑣的純化操作；
4. 通過簡單的光激發即可將含硒基團引入到吲哚和富電子芳烴。

參考文獻：Org. Process Res. Dev., · DOI: 10.1021/acs.oprd.9b00548 ·  
Publication Date (Web): 27 Feb 2020

# 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。



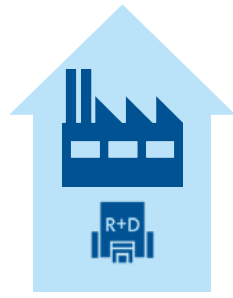
製程強化

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



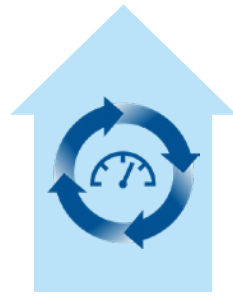
減少佔地

- ✓ 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