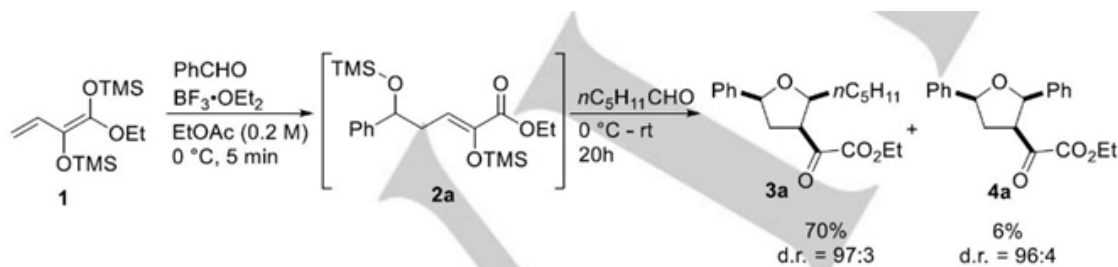


[背景介紹]

含氧雜環，特別是四氫呋喃環，是很多天然產物和合成藥物的重要骨架結構單元，含有該類結構的化合物在合成抗生素、抗腫瘤、抗病毒以及抗真菌等藥物方面具有重要的價值。取代四氫呋喃骨架結構中一般含有多個立體中心，合成難度較大。近年來發展了多種合成方法，Lewis酸催化的高烯丙醇與醛的Prins反應，是一種簡便可靠的方法。但反應原料之一的高烯丙醇需要在單獨的一步反應中得到，為了克服這一缺點，Santelli團隊開發了一種選擇性非對稱四氫呋喃合成方法，該合成方法使用雙烯丙基矽烷和醛。該方法限於使用相同的醛，導致2,5-等取代的產物；Cho等人使用了具有醛基的各種末端取代的炔醇，能夠製備差異取代的四氫呋喃環，但在該方法中採用的炔醇同樣需要單獨製備。

[研究內容]

來自萊比錫大學有機化學研究所的Patrick Hoffmeyer團隊報導了一種高選擇性的三氟化硼乙醚催化的、新穎的連續流合成非對映2,3,5-三取代四氫呋喃的方法。該方法包括使用二甲矽基二烯醇醚與苯甲醛得到縮醛產物後原位發生Prins環合得到產物。但在產物選擇性方面顯示出一些限制，特別是當使用兩種不同的醛時。即使在最佳條件下，也形成了大量的2,5-等取代的副產物4a (Scheme 1)。



Scheme 1. Synthesis of 2,3,5-trisubstituted tetrahydrofurans under batch conditions.^[5a]

一、第一步連續化反應

通過詳細了解反應機理，團隊採用連續流合成方法巧妙的提高了反應的選擇性。具體來說就是在連續流動條件下將二甲矽基二烯醇醚和苯甲醛與三氟化硼乙醚在乙酸乙酯中混合，以獲得縮醛產物2a，然後和正己醛/乙酸乙酯溶液混合實現Prins環化（Table 1）。

Table 1. Reaction optimization of the “semi-flow” process^[a,b]

Entry	\dot{V} [ml/min]	Equiv of 1	C [mol/L]	τ [min]	Yield 3a [%]	Yield 4a [%]
1	4	1	0.2	0:51	61	8
2	4	1.03	0.2	0:51	69	6
3	4	1.06	0.2	0:51	71	5
4	4	1.06	0.1	0:51	67	4
5	2	1.06	0.1	1:42	71	4
6	1	1.06	0.1	3:24	69	3
7	0.5	1.06	0.1	6:48	70	2

[a] Reactions were run on a 0.5 mmol scale with a reactor volume of 3.4 mL

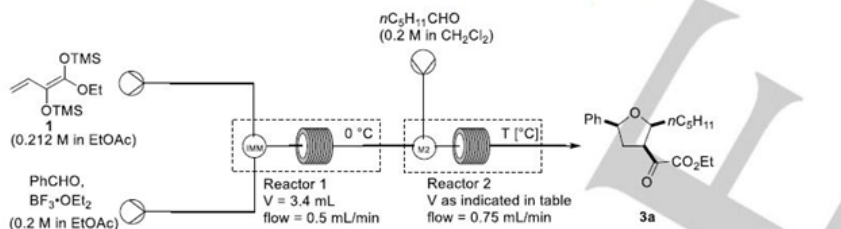
[b] Yields refer to chromatographically pure material

研究人員將反應分為兩步，以連續流技術合成製備縮醛產物2a，再以傳統間歇式條件進行Prins環化。在第一次嘗試中，苯甲醛溶液流速為4ml/min，停留時間(單位)為51秒，產物3a收率 71%，副產物4a含量 5%。為了提升反應選擇性，降低原料濃度，收率可達71%，副產物4a含量降至2%，具體數據如表1所示。

二、兩步反應連續化

作者將兩步反應都以連續流的形式完成，在上述一步連續的基礎上，通過第三泵加入正己醛，由於在二氯甲烷中Prins環化速度快得多，第一步反應完成後產物選擇性不再是問題，在25°C時使用體積較大的反應器設備延長停留時間獲得了72%的產物收率，副產物3%。

Table 2. Reaction optimization of the THF synthesis completely in flow^[a,b]

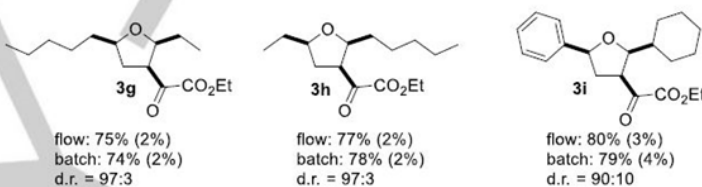
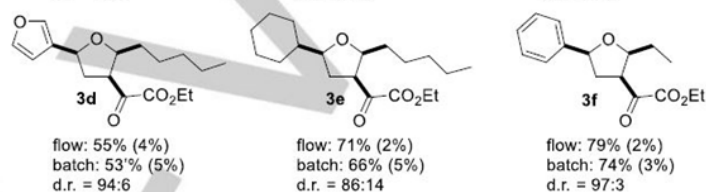
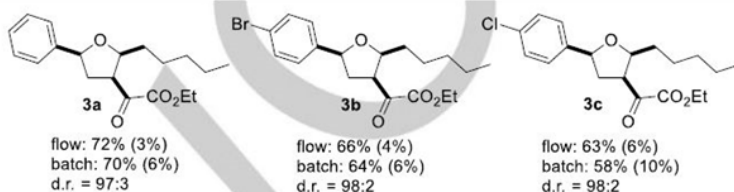
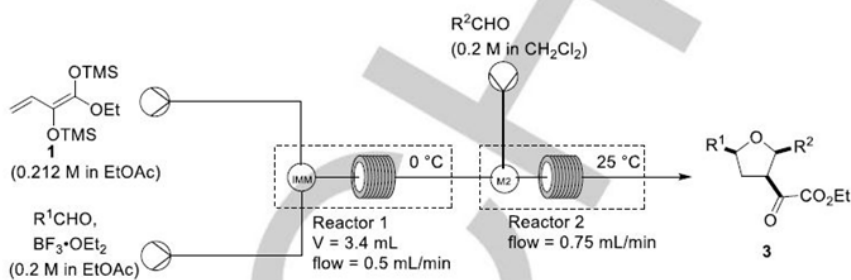


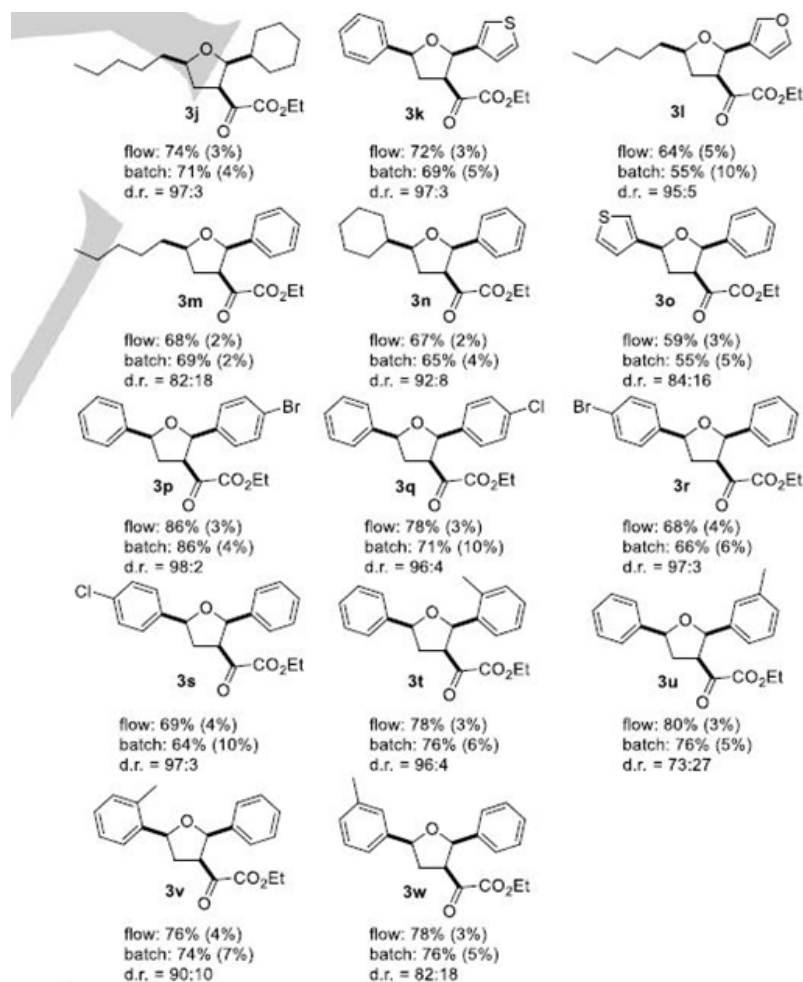
Entry	V [mL]	τ [min]	T [°C]	Yield 3a [%]
1	19.8	26:24	25	53
2	19.8	26:24	40	11
3 ^[c]	19.8	26:24	25	14
4	33.2	44:16	25	72 ^[d]

[a] Reactions were run on a 0.5 mmol scale [b] Yields refer to chromatographically pure material [c] Additional one equiv of $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ together with the second aldehyde [d] 3% Yield of THF byproduct 4a.

三、底物拓展反應 研究人員對不同底物進行了連續流與間歇式反應結果比較，在表3提供的23個實驗結果中，有15個反應的結果顯示連續流反應的選擇性優於間歇式反應的結果。研究人員還對反應結果進行了放大及不同醛參與反應的速率進行了研究。

Table 3. Substrate scope for differentially substituted THFs





[a] Yields in parenthesis refer to the equally substituted side product [b] Diastereomeric ratios determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy of crude products [c] Reactor volume in the second step for aliphatic aldehydes is 33.3 mL, for cyclic aliphatic or heteroaromatic aldehydes 43.3 mL and for aromatic aldehydes 48.3 mL

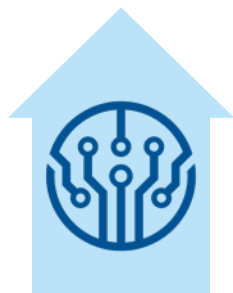
[實驗總結]

- A** 利用連續流合成開發了一種高選擇性的非對映2,3,5-三取代四氫呋喃衍生物的合成方法；
- B** 與間歇合成相比可以增加產率和選擇性，減少的反應時間；
- C** 該工藝可進行連續流合成工藝放大，且保持較好的反應選擇性；
- D** 相比間歇式反應簡化了後處理過程。

參考文獻：Eur. J. Org. Chem. 10.1002/ejoc.201900421

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。



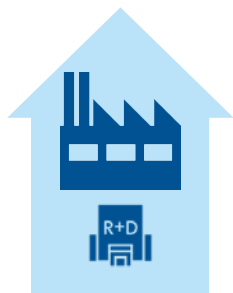
製程強化

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



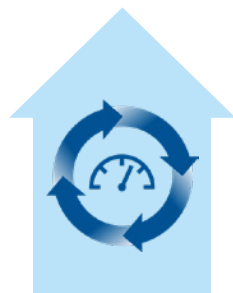
減少佔地

- ✓ 減少反應器佔地 1/1000
- ✓ 實現未來工廠的可能



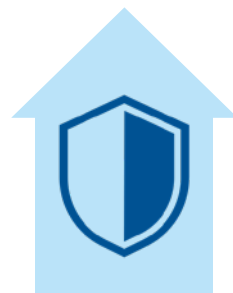
無縫放大

- ✓ 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

