



PHOTOCUBE

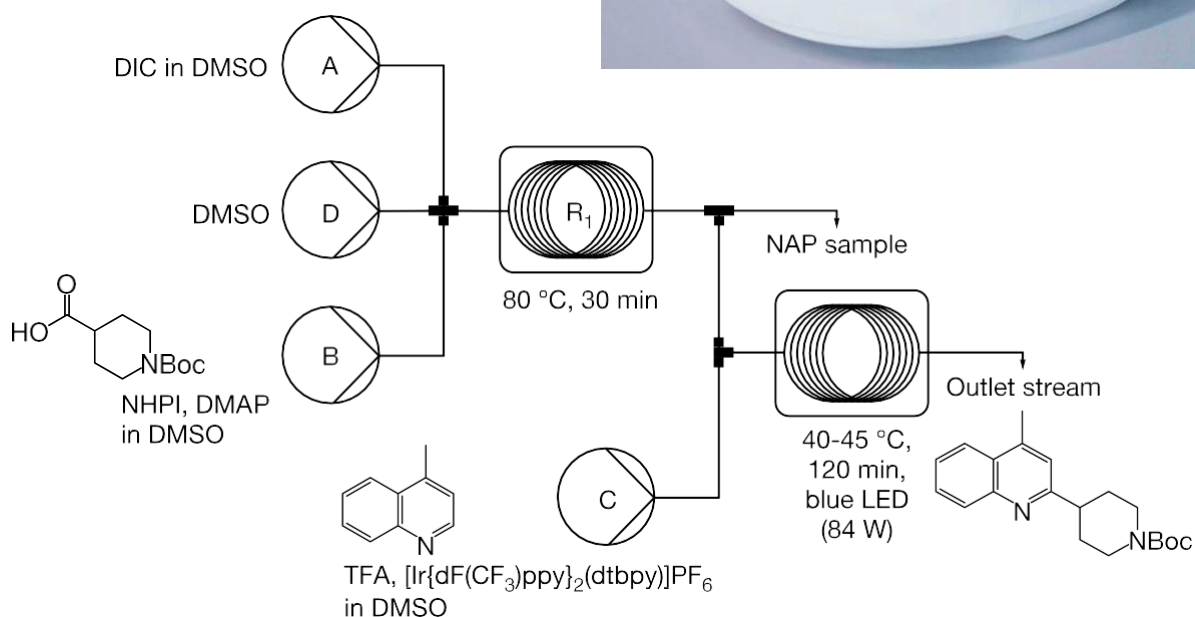
兩步驟光催化MINISCI連續流動反應，採用PHOENIX流動式反應器™和PHOTOCUBE™進行

介紹

光化學，特別是有據可查的Minisci反應為創建新的 C (sp²) -C (sp³) 鍵提供了一種特別有用的方法，然而，傳統的批量是反應通常需要較長的反應時間 (27-44 小時)¹⁻³

連續流動式技術可以加速反應，此外，可以通過仔細規劃將多個合成步驟合併到一個序列中，實現更高的產量⁴。

根據這些優點，我們的目標是縮短反應時間並提高兩步合成過程的產量，包括形成 N- (醯氧基) 鄰苯二甲醯亞胺 (NAP) 中間體和從瘦啶 (4-甲基喹啉，**方案1**) 開始的Minisci反應。



方案 1. 用PhotoCube™進行的兩步驟Minisci反應

(P1、P2、P4：注射泵，P3：MicroHPLC泵，R1：鳳凰流反應器™，R2：PhotoCube

儀器

對於NAP中間體的形成，使用PHOENIX高溫連續式反應器™。該儀器設計用於執行高達 450 °C 的廣泛反應。使用背壓調節器，壓力範圍可擴展至 200 bar。

再使用 PhotoCube 進行光催化實驗，PhotoCube 是一種多功能光反應™器，用於批量和流動式反應的應用，具有 7 種同時可使用的波長 (365、395、457、500、523、595、623 nm) 和白光。間歇式和流動式反應都可以在同一反應室內進行，使用小瓶或不同體積的FEP/PFA管。反應室溫度範圍為 20 至 80 °C。可以獨立和/或同時調節每個波長的光強度，這為需要多波長或多步驟應用的反應提供了方向⁵。

應用系統依照方案2搭建。用DMSO洗滌管路。進料A、B和C以注射幫浦引入，而進料D則以微型HPLC幫浦裝入。進料A、B和D透過交叉混合器連接。將混合器的出口引入第一反應器 (4或16mL加熱不銹鋼管)。將現有的反應流連接到另一個交叉混合器，其中引入進料C。此混合器有兩個出口：一個用於偶爾對中間體進行採樣，另一個連接到 PhotoCube™ 的反應管中 (20 mL，3 層，FEP)。

除了第一個反應器的不銹鋼盤管外，還使用內徑為 1 mm 的 FEP 管來組裝系統。

設置和執行反應

將 Phoenix 連續式反應器™的不銹鋼盤管 (4 mL) 加熱至 80 °C，並啟動Photocube™光反應器 (藍色 LED)。每個進料的管道都裝滿了交叉混合器的相應溶液。然後，在泵上設置流速 (進料 A 和 B 為 0.067 mL/min，進料 C 為 0.033 mL/min) 和要輸送的體積 (進料 A 和 B 為 2.5 mL，進料 C 為 0.5 mL)，然後對進料 A 和 B 啟動。microHPLC泵的流速設定為0.133 mL/min。注射期結束後，關閉注射泵，打開 microHPLC 泵以輸送 DMSO。在第一個反應器中的停留時間為30 min。當NAP中間體的進料到達交叉混合器時，啟動進料C的泵。

當注射期結束時，停止注射泵，將 microHPLC 泵設置為 0.166 mL/min，以提供第二個反應，停留時間為 2 小時。從輸出中收集的反應混合物用 DCM 稀釋並用 25% NH₃ 溶液洗滌。用DCM萃取水相，然後用純水和鹽水洗滌合併的有機相。將溶液用Na₂SO₄乾燥並真空濃縮。

粗產物的純化是通過在矽膠上進行快速色譜法，使用環己烷/乙酸乙酯 (10-15%乙酸乙酯) 混合物作為洗脫劑，得到所需產物 (64mg，65%)。

結果與討論

優化後，NAP中間體形成選擇30 min停留時間，而Minisci反應則選擇30 min或2 h停留時間，具體取決於所選底物。

精確瞭解每個系統元件中的死體積和停留時間分佈，使用戶能夠精確地確定試劑進樣的時間，從而避免材料損失。這在處理少量樣品 (即反應溶液的體積 << 反應器的體積) 時尤為重要。我們使用紫外光譜法來測量這些參數並觸發產品收集。或者，可以使用染料進行死體積測量。但請注意，氣體形成發生在 Minisci反應期間，可能會影響停留時間。

使用該方案，成功合成了一系列化合物，並在通過柱色譜純化后獲得了良好的總產量。表 1. 包含一些選定的範例，與文獻資料進行比較。⁴ 在所有情況下，使用PhotoCube™的連續流動實驗都獲得了與之前報導的相似的產量，但反應時間顯著縮短。

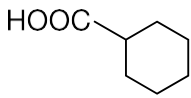
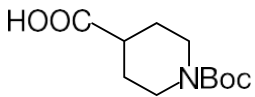
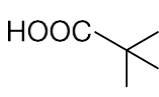
Entry	Starting material	Yield obtained	Yield (from literature)
1		81-92%	83%
2		65%	62%
3		88%	88%

表 1. 連續式反應器 (使用 PhotoCube™) 獲得的產量與文獻數據的比較⁴

在濃度6mmol上成功進行了lepidine和環己烷羧酸的放大實驗，表明在連續生產過程中可以達到1.2-1.3 g/h的產量。且反應過程 (包括加熱和洗滌時間段) 在 3 小時內完成，而兩步批量過程大約需要 27 小時。

綜上所述，我們開發了一種NAP中間體形成-Minisci反應序列，顯示出有希望的結果。達到了實際有用的輸送量和方便的處理時間。



Utek 友德國際



官方line 官方網站 官方FB



台北：02-2799-3339 台南：06-311-3636
台中：04-2222-3998 高雄：07-555-5595



info@utekinco.com.tw



www.utekinco.com.tw