

DOI:10.14159/j.cnki.0441-3776.2023.01.006

微通道反应器在不对称催化中的应用

唐晓飞¹ 冯世豪² 孟庆伟³ 廉鹏^{1*}¹西安近代化学研究所 西安 710065; ²中汽研汽车检验中心(天津)有限公司 天津 300300;³大连理工大学化工学院 精细化工国家重点实验室 大连 116024)

摘要 不对称催化是合成手性化合物的重要手段,针对该领域已开展了大量的研究工作并获得了引人瞩目的研究成果。相比于传统的釜式反应器,微通道反应器具有传质/传热效率高、反应时间短、易于自动化和提高安全性等优势。因此,将微通道反应器应用于不对称催化领域已成为当前的研究热点,并且在耦合在线分析、多相催化和光催化等领域已展现出良好的应用前景。本文对近年来微通道反应器在不对称催化领域中的最新研究进展进行总结和综述,并对未来的发展方向进行展望。

关键词 微通道反应器 不对称催化 金属催化 有机小分子催化 绿色化学

Application of Microreactors in Asymmetric Catalysis

Tang Xiaofei¹, Feng Shihao², Meng Qingwei³, Lian Peng^{1*}¹ Xi'an Modern Chemistry Research Institute, Xi'an, 710065; ² CATARC AutomotiveTest Center (Tianjin) Co., Ltd, Tianjin, 300300; ³ State Key Laboratory of Fine Chemicals,

School of Chemical Engineering, Dalian University of Technology, Dalian, 116024)

Abstract Asymmetric catalysis is a significant method to synthesize chiral compounds. Extensive research efforts have been carried out for asymmetric catalysis, which has obtained remarkable results. Compared with the batchwise counterpart, asymmetric catalysis in microreactors has the advantages of excellent mass-and heat-transfer, decreasing residence time, facile automation and improving safety. Therefore, application of microreactors in asymmetric catalysis has become a current research hotspot. And there have been successful examples in integrated online analysis, heterogeneous catalysis and photocatalysis. This review mainly summarizes the recent progress in asymmetric catalysis in microreactors with chiral organocatalysts and chiral metal complexes, and the prospects of further development are also proposed.

Keywords Microreactor, Asymmetric catalysis, Metal catalysis, Organocatalysis, Green chemistry

2021年揭晓的诺贝尔化学奖颁给了 Benjamin List 和 David W. C. MacMillan 两位科学家,以表彰他们在不对称有机催化领域的突出贡献,这一成就也让大众的目光聚焦到了“不对称催化”和“手性化合物”。由于手性化合物的特殊性,使光学纯的手性化合物在医药和生物等领域极具研究价值^[1-3]。可以通过手性拆分、手性诱导和不对称催化等方法获得单一构型的手性化合物^[4,5]。其中,不对称催化是目前合成手性化合物最经济有效的途径。能够利用催化量的手性催化剂便实现由非手性原料合成手性化合物的过

程,实现手性“增殖”^[6]。迄今为止,不对称催化领域已取得了快速的发展和巨大的成就^[7,8]。

然而,传统的不对称催化反应仍以间歇的釜式反应为主^[9]。直到近几年连续合成工艺才逐渐应用于不对称催化领域^[7,9-16]。在微通道反应器中实现不对称催化反应将同步获得“微通道”的优势^[17,18]。特别是:(1)通道尺寸小,增大了比表面积,提高了传质、传热效率,可以使反应放出的热量快速移除^[19-21]。由此,一是可以实现反应过程中温度的精准控制;二是对于强放热或吸热反应,避免了低温或高温条件。可适当提高低温

* 联系人,廉鹏 硕士,研究员,主要从事有机合成和反应过程强化研究,E-mail: laneph@126.com

国家自然科学基金项目(U20A20143)资助

2022-05-12 收稿,2022-06-30 接受

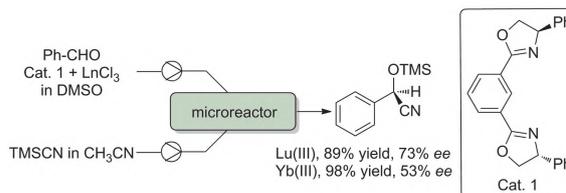
反应的温度,减少冷媒的消耗,实现节能的目的,使反应过程更加绿色;三是对于危险工艺,较小的持液量和热量的快速移出,提高了操作的安全性,实现反应的本质安全^[17]。(2)通过精确的停留时间控制,可以避免停留时间过长而生成副产物,也可避免使用辅助物质(例如保护基),实现高原子经济性和步骤经济的直接合成^[18]。(3)微反应器技术多采用模块化、集成度高,可在小空间内实现反应的连续化放大,提高了空间经济效益,也可实现按需合成和现场合成,这也符合当下“绿色化学”的需求^[22]。然而,不对称催化与微通道反应器也并非完全契合。例如,在实际的反应中许多不对称催化反应是通过降低反应温度、以较慢的反应速率实现提高产物的对映选择性。然而,受制于微通道反应器的体积或造价等因素导致通道长度有限,使得在微通道反应器中通常是在较高温度下尽可能地缩短反应停留时间。这也使得在微通道反应器中进行的不对称催化产物的对映选择性会低于间歇釜式反应器,这也是微通道反应器进行不对称催化反应的一大挑战^[8]。

目前,微通道反应器中涉及的不对称催化类型很多,但根据相态和反应形式,大致可以分为(1)单一相态(液相)的均相反应;(2)气-液或气-液-液等的非均相反应;(3)光催化反应。由于固载型(或聚合物大分子型)的手性催化剂通常装填在管道中,管道尺寸通常大于 1mm,在此不作探讨。本文主要针对近年来微通道反应器在有机小分子催化剂或金属有机配合物催化剂在不对称催化中的最新研究进展进行总结。

1 微通道反应器在均相反应中的应用

在微通道反应器中实现不对称催化反应,首先需要研究的便是微通道反应器在不对称催化中的可行性、不对称催化的反应过程是否发生在微通道内部。2004 年, Moberg 等^[23]在 T 型微通道反应器中利用镧系有机金属配合物催化苯甲醛的硅氰化反应(图式 1)。与间歇反应相比,在更短的反应时间内得到更高的转化率。以 Lu(III)为中心金属时,在微反应中得到了与间歇反应相近的产物对映选择性(微通道反应器 73% ee; 间歇 76% ee);利用 Yb(II)时,微通道反应器的产物对映选择性低于间歇反应(微通道反应器 53% ee, 间歇 72% ee)。研究证明在流动式微反应器进行

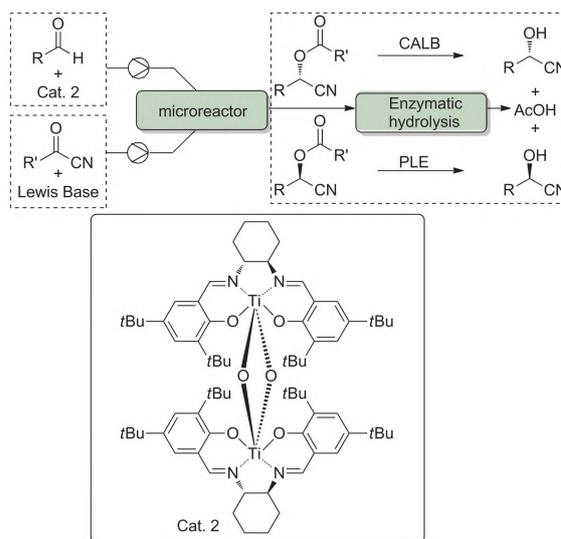
不对称催化的可行性,同时确定催化反应是在微通道中进行,而不是在收集池。



图式 1 三甲基硅氰与苯甲醛的不对称加成反应
Scheme 1 Enantioselective addition of trimethylsilyl cyanide to benzaldehyde

1.1 实现与在线分析的结合

微通道反应器的一大优势就是可与在线分析仪器整合在一个系统中实现实时监测,例如与在线质谱、在线红外等仪器相结合。2007 年, Moberg 等^[24]将微通道反应器与在线分析结合,实现高通量合成与酶水解在线分析的组合(图式 2)。

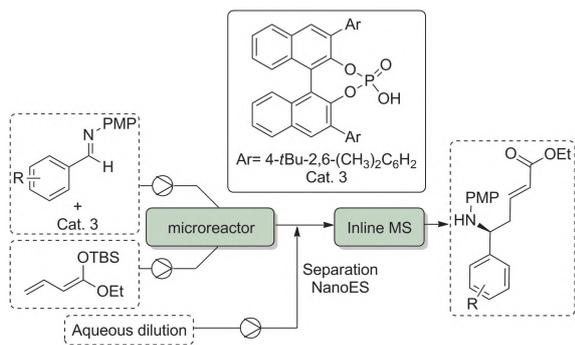


图式 2 不对称氰化反应与在线酶分析法组合
Scheme 2 Enantioselective cyanation followed by inline enzymatic analysis method

利用酶的方法可以准确地测得产物的产率和对映选择性。反应剩余的醛在酶催化还原(NADH/HLADH)至醇后,通过光谱测定法测定剩余醛的量。随后,通过两个酶分析两个对映体产物的水解产物。由于酶法检测结果和气相检测结果之间存在线性关系,实现在不分离提纯的情况下完成手性氰醇产物的在线分析。微通道反应器与高通量分析的结合,为筛选产率和对映选择性提供了有效方法。

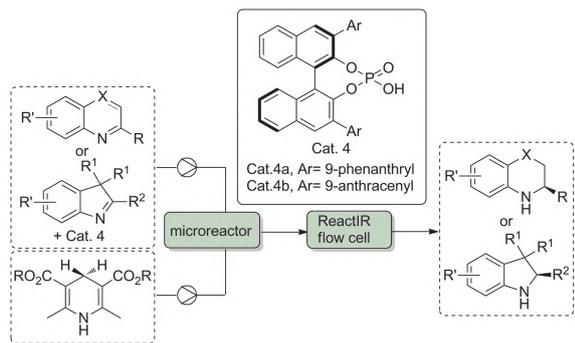
2011 年, Frizsche 等^[25]将微通道反应器与在线质谱结合实现不对称 Mannich 反应(图式 3)。

在研究工作中,他们设计一种集成了进料混合模块、有机合成模块、水稀释模块和分离模块的新型微流控芯片,并且将分离模块与质谱耦合。在微反应器中对催化剂筛选,在室温条件下,产物最高获得了 $66 \pm 4\%$ ee。该芯片同时实现了不对称催化反应的催化剂筛选、质谱分析和产物分离,该研究工作有助于微流控芯片在反应机理研究中的应用。



图式 3 不对称 Vinylogous Mannich 反应与在线质谱组合
Scheme 3 Enantioselective vinylogous Mannich reaction followed by inline MS

2012年 Rueping 等^[26]将微通道反应器与在线红外结合,并开展了不对称氢转移反应的研究(图式4)。将微反应器与在线红外池进行耦合,实现对反应过程的检测,快速、方便地进行反应条件筛选和优化。研究工作以苯并噁唑类、喹啉类、喹啉类和 3H-吡啶类四类化合物为底物时,产物获得 41%~98%收率和 76%~99% ee。

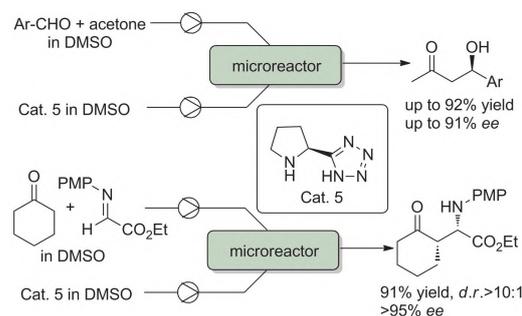


图式 4 不对称氢转移反应
Scheme 4 Enantioselective transfer hydrogenation

1.2 实现催化剂用量的降低

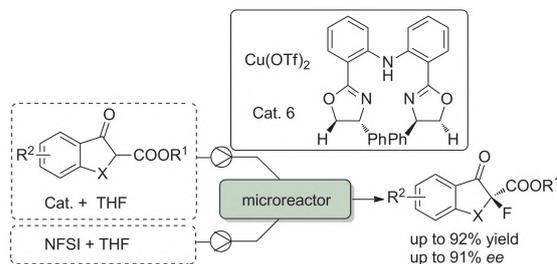
2009年, Odedra 等^[27]在微通道反应器中利用吡咯烷衍手性催化剂,在低催化剂用量下实现不对称 Aldol 反应和 Mannich 反应(图式5)。针对不对称 Aldol 反应研究中发现,在保持产物收率和对映选择性的前提下,在微反应器中可以在

更高的反应温度下进行。催化剂用量下降(用量为 5 (mol)%)时,产物收率和对映选择性也能几乎一致。利用 5 (mol)~10 (mol)% 手性催化剂在 60℃ 反应,筛选了 8 个底物,停留时间为 5~10 min,产物获得了 36%~77% 收率和 57%~75% ee。之后将反应进一步拓展至 Mannich 反应,α-亚氨基乙醛酸酯与环己酮在 5 (mol) % 催化剂 60℃ 下反应 10min,产物获得了 91% 收率、d. r. > 10:1 和 >95% ee。这些工作显示利用微反应器进行 Aldol 反应和 Mannich 反应时,可以降低催化剂用量、提高产物收率。



图式 5 不对称 aldol 反应和不对称 Mannich 反应
Scheme 5 Enantioselective aldol and Mannich reactions

2020年, Wang 等^[28]在微通道反应器中以手性 Cu(II)-双(噁唑啉)配体催化β-酮酸酯的不对称氟化反应(图式6)。在微通道反应器内,对不同的中心金属、配体和催化剂用量等条件进行了考察。催化剂用量由 5 (mol) % 降低至 1 (mol) %,产物仍保持了极高的收率和对映选择性。最终筛选了 14 个底物,产物获得了最高 99% 收率和 99% ee。

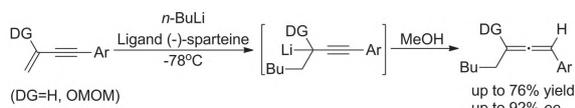


图式 6 不对称氟化反应
Scheme 6 Asymmetric fluorination of β-keto esters

1.3 实现多步连续反应的串联

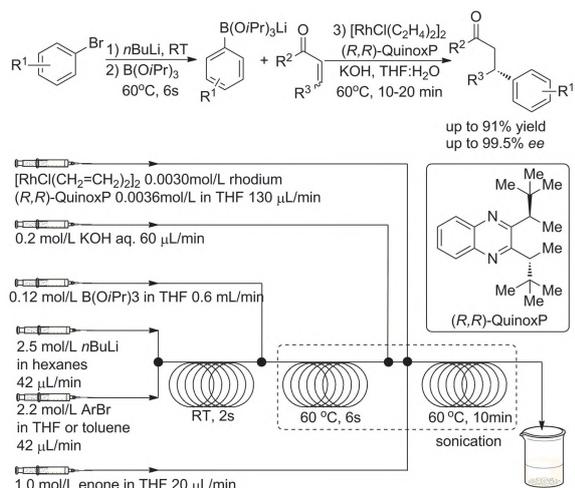
微通道反应器对反应停留时间的精准控制,使不稳定中间体的快速转化成为可能。实现多步连续反应的串联可以简化操作条件、减少了中间体的处理和提纯步骤,提高了生产效率。但最大

挑战就是必须要考虑不同反应步骤中溶剂或催化剂对后续反应的影响。2011 年, Tomida 等^[29] 根据“快速化学”的概念, 利用微通道反应器对停留时间进行精确控制, 在反应系统中生成构型不稳定的手性有机锂中间体, 并在其异构化之前与亲电试剂发生反应(图式 7)。根据这一方法, 实现了共轭烯炔的不对称羰基化反应的快速化学合成。在微通道反应器中以(-)-sparteine 为手性配体, 有机锂试剂与共轭烯炔生成手性有机锂中间体, 之后与亲电试剂反应生成产物联烯, 产物最高获得了 76% 收率和 92% *ee*。



图式 7 共轭烯炔与亲电试剂实现不对称碳锂化反应
Scheme 7 Enantioselective carbolithiation of conjugated enynes followed by trapping with electrophiles

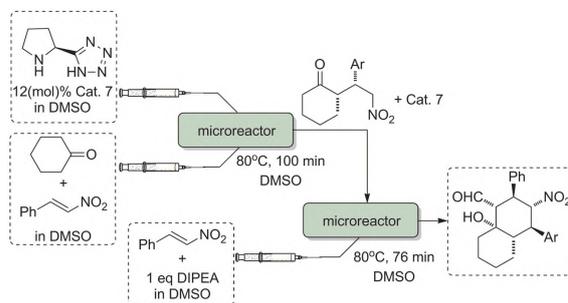
2012 年, Shu 等^[30] 在微通道反应器中实现连续多步反应合成手性 β -芳基酮(图式 8), 而且在反应中利用超声防止固体的生成。使用微反应器在室温条件下快速、安全、高效地将芳基溴化物锂化, 进而转化为芳基三异丙基硼酸锂, 随后在铑配合物催化下进行不对称 1,4-加成反应。该方法大幅缩短了反应时间, 避免了昂贵的硼酸酯的使用, 其底物适用范围广, 对具有供电子或吸电子的溴代芳烃都有良好的适用性, 最终产物得到了 67%~91% 收率和 83%~99.5% *ee*。



图式 8 锂化/硼化/不对称 1,4-加成的连续流装置
Scheme 8 Continuous-flow setup for the lithiation/borylation/asymmetric 1,4-addition sequence

2013 年, Luisi 等^[31] 在微通道反应器中实现

有机催化的多米诺反应, 合成具有 6 个相邻立体中心的双环[4.4.0]癸烷(图式 9)。整个合成过程的关键即环己酮与烯炔的不对称加成反应。以 8(mol)% 脯氨酸衍生催化剂、环己酮和烯炔摩尔比为 1:1 和 DMSO 为溶剂, 在 80°C 反应, 停留时间 100min, 拓展了 11 个底物, 产物获得了 83%~98% 收率、81:19~92:8 *d.r.* 和 61:39~85:15 *er*。之后产物不经处理, 直接流入下一微通道模块与肉桂醛反应, 得到双环[4.4.0]癸烷。同时发现, 虽然第一步 Michael 加成的对映选择性并不高, 但第二步的 Aldol 反应中产物的立体选择性很高, 最终产物获得了 89:11 *er*。通过串联两个微反应器和一种催化剂, 实现均相的多米诺反应。

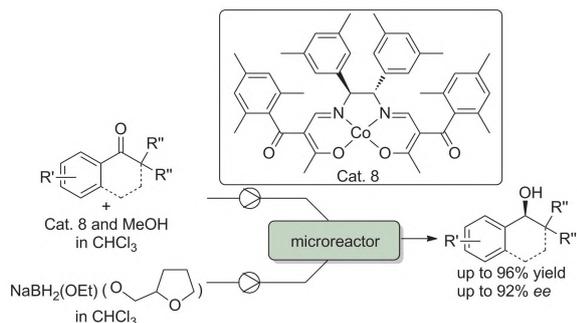


图式 9 有机催化的多米诺反应
Scheme 9 Organocatalysed domino reactions

1.4 实现快速筛选和反应放大

目前, 不对称催化反应在微通道反应器中比较明显的优势便是可以明显地缩短反应时间。反应时间的缩短也使不对称催化反应在微通道反应器中进行快速的反应筛选和反应放大成为可能。2012 年, Hayashi 等^[32] 在微通道反应器中利用 Salen-Co(II) 配合物不对称催化四氢萘酮衍生物的硼氢化还原反应(图式 10)。反应在 5(mol)% Salen-Co(II) 配合物催化剂、1.2 倍量硼氢化物、甲醇和氯仿混合溶剂下进行, 拓展了 6 个底物, 反应停留时间仅 12min, 获得了与间歇式相近的收率和对映选择性(连续 37%~92% 收率和 67%~91% *ee*; 间歇 32%~96% 收率和 67%~92% *ee*)。通过增大流速和延长反应管长度实现反应处理量的放大, 产物(3.0g)也获得了 96% 收率和 92% *ee* (总操作时长 9.75h)。同时也指出可以通过增加平行反应的方法实现反应的放大。

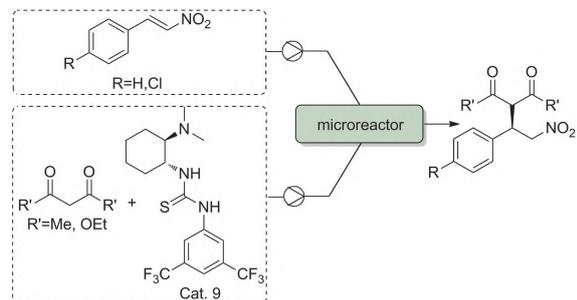
2015 年, Rossi 等^[33] 在微通道反应器中利用手性环己二胺衍生催化剂催化硝基苯乙烯的亲核加成(图式 11)。通过反应条件的优化, 以 0.5 倍量硝基苯乙烯、0.05(mol)% 催化剂在 70°C 反应,



图式 10 不对称硼氢化还原反应

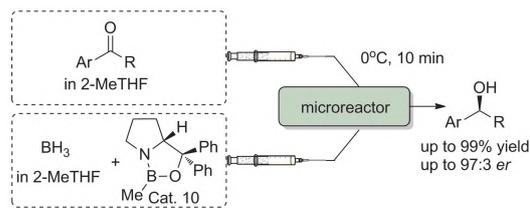
Scheme 10 Enantioselective borohydride reduction

产物获得了 91% 收率和 80% *ee*。值得注意的是,在不改变底物摩尔比的情况下,增加硝基苯乙烯和乙酰丙酮的浓度,产物的对映选择性降低至 70%。进一步由乙酰丙酮拓展至丙二酸二乙酯,发现以丙二酸二乙酯自身为溶剂时会大幅增加产物收率,通过优化,以 0.33 倍量烯炔, 6.7 (mol)% 催化剂在 80°C 反应,获得了 98% 收率和 85% *ee*。通过微反应器对反应条件进行快速筛选,获得了较高的收率和立体选择性,这也显示了在不对称催化中微反应器的巨大应用潜力。

图式 11 β -硝基苯乙烯的不对称加成反应Scheme 11 Enantioselective additions of activated nucleophiles to β -nitrostyrenes

2016 年, Luisi 等^[34]在微通道反应器中实现手性噁唑硼烷催化酮的不对称还原反应(图式 12)。经过反应条件优化,在 8 (mol)% 的手性噁唑硼烷催化剂、1.5 倍量 BH_3 和 2-甲基四氢呋喃为溶剂、反应温度为 0°C 时,反应停留时间仅 10min,拓展了 17 个底物,产物最高获得了 99% 收率和 94% *ee*。

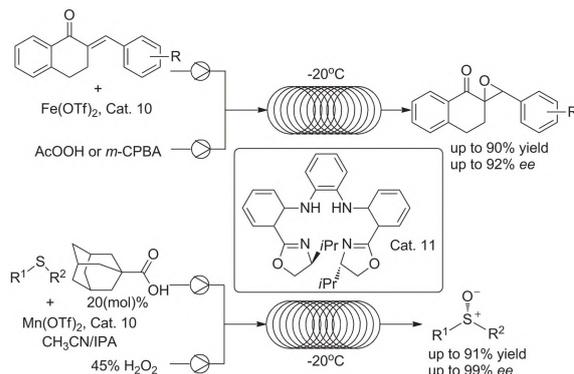
2016 年, Dai 等^[35]利用微通道反应器实现不对称环氧化反应(图式 13)。利用手性氨基醇衍生的卟啉类仿生催化剂与 Fe(II) 形成配合物, 15 (mol)% 手性 Fe(II) 配合物催化剂和 2.5 倍量氧化剂间氯过氧苯甲酸 (*m*-CPBA), 停留时间 2~4min, -20°C 反应,拓展了 9 个底物,产物获得



图式 12 酮的不对称还原反应

Scheme 12 Enantioselective reduction of arylketones

了 42%~90% 的收率和 63%~92% *ee*。通过微反应器缩短了反应时间,获得了更高的安全性和实现反应的精准控制。同年,他们^[36]进一步将微通道反应器和仿生的配合物催化剂应用到硫醚的不对称氧化。0.35 (mol)% 手性 Mn(II) 配合物催化剂、20 (mol)% 1-金刚甲酸和 1.5 倍量 H_2O_2 为氧化剂时,拓展了 17 个底物,反应停留时间仅 1~4min,产物获得了 82%~91% 收率和 90%~99% *ee*。与间歇釜式反应相比,利用微通道反应器缩短了反应时间、降低了催化剂用量,并且反应更易放大。在该研究中通过增加平行反应, 20min 合成了 5g 不对称氧化产物。

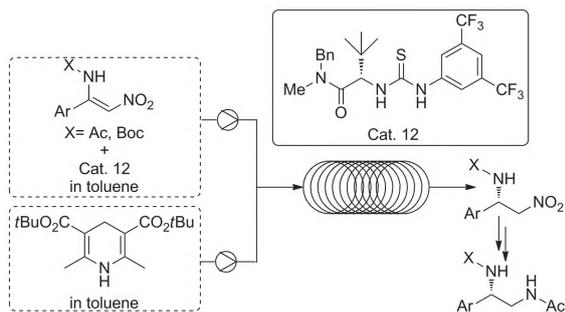


图式 13 不对称环氧化反应和不对称硫醚氧化反应

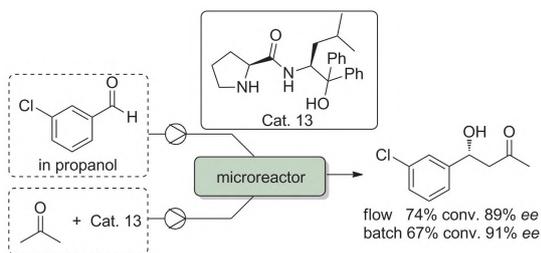
Scheme 13 Enantioselective epoxidation and sulfoxidation

2018 年, Pirola 等^[37]在微通道反应器中实现芳基取代亚硝胺的不对称还原反应(图式 14)。反应在 10 μL 的微反应器中进行筛选,在反应温度 60°C、停留时间 2.5min 时,得到 80% 转化率和 91% *ee*;随后在 0.5mL 的反应器中进行放大,产物仍获得了 80% 转化率和 93% *ee*。不对称还原产物在微反应器中继续利用镍催化加氢或三氯氢硅还原硝基得到手性 1,2-二氨基衍生物。

2019 年, Schober 等^[38]报道了以水为介质在微通道反应器中实现不对称有机催化 Aldol 反应(图式 15)。通过增加催化剂用量,在室温下微反应器中反应 60min,得到了 74% 转化率和 89% *ee*



图式 14 手性 1,2-二氨基衍生物的多步连续合成
Scheme 14 Multistep in-flow synthesis of chiral 1,2-diamino derivatives



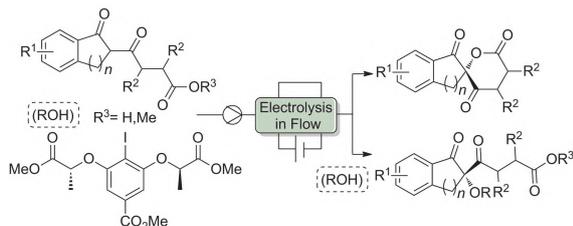
图式 15 有机催化的不对称 Aldol 反应

Scheme 15 Asymmetric organocatalytic aldol reaction

(间歇 67% 转化率和 91% *ee*)。研究中发现,在保持相同停留时间情况下,高流速的转化率高于低流速;在较长管路的反应器中也可以发现转化率高于较短的反应器,这些都表明湍流对反应过程有积极的影响。

1.5 实现与电化学的结合

微通道反应器具有较大的表面积/体积比,这对于电化学反应也是十分有利的。2019 年, Gao 等^[39]在微通道反应器中以手性碘酸盐为氧化还原介质实现 β -二羰基衍生物的不对称电化学反应(图式 16)。反应中以铂为阳极和阴极材料,使用 1.2 倍量手性碘代芳烃,在电化学微反应器中实现不对称内酯化反应和 α -烷氧化反应,分别得到了 40%~87% 收率和 47%~71% *ee* 以及 38%~66% 收率和 31%~79% *ee*。



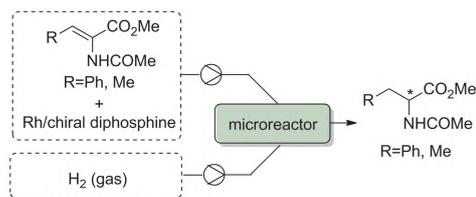
图式 16 不对称电化学内酯化反应

Scheme 16 Enantioselective electrochemical lactonization

2 微通道反应器在非均相反应中的应用

氧化、加氢、氯化等反应通常是非均相反应。在非均相反应中,相间的传质过程多成为反应速率的决定步骤。如何增大相间界面的接触面积将极大地影响反应速率^[9]。在通常的间歇釜式反应中,普遍存在着相间界面面积小或界面不清的情况。但在微反应器中由于通道尺寸小,具有更大的相间界面面积,能够有效增加相间的传质。但微反应器作为一种较新的反应器,并不如传统的玻璃釜式反应器廉价易得。因此,在微反应器实现非均相的不对称催化的案例仍然很少。

2004 年, Abdallah 等^[40]利用网状微通道反应器实现“气-液”和“气-液-固”多相的不对称催化反应(图式 17)。研究了基于金属铑的手性磷配体催化 *Z*-甲基乙酰氨基甲酸酯的“气-液”两相不对称加氢反应。对比了间歇反应与微反应器中连续反应,发现反应的停留时间由间歇的 30min 缩短至 1min。之后他们^[41]又报道了在连续微通道反应器中实现“气-液-固”多相的不对称加氢反应。在辛可尼丁为催化剂时,产物获得了 21% 收率和 63% *ee*。然而在相同反应条件下,在连续微通道反应器中反应效果明显低于间歇反应(90% *ee*)。推测原因为,一是“反应器”效应导致两种反应器中 Pt/ γ -Al₂O₃ 催化剂表面的手性催化剂的浓度不同;二是溶剂的性质对催化剂表面的解吸速率等有很大影响。

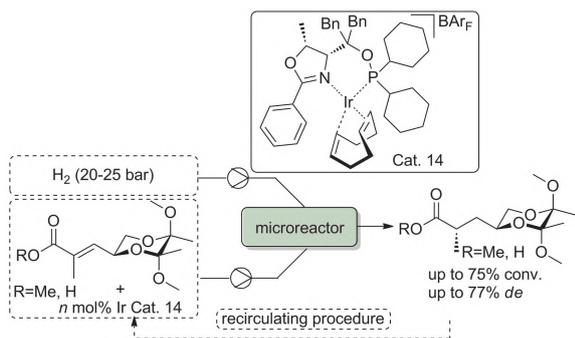


图式 17 不对称氢化反应

Scheme 17 Enantioselective hydrogenation catalyzed by Rhodium catalysts

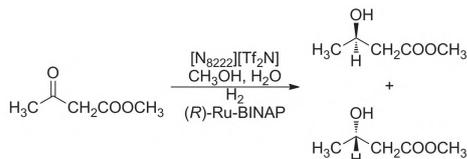
2012 年, Newton 等^[42]在管式反应器内利用铱或铑的手性催化剂实现烯烃的“气-液”两相的不对称加氢反应(图式 18)。在 1 (mol)% 手性 Ir 配体催化剂,反应压力为 2×10^6 Pa、反应 480min,得到了 75% 转化率和 77% *de*。

2017 年, Kluson 等^[43]在微流控芯片中以 [N₈₂₂₂][Tf₂N] 手性离子液体/甲醇/水混合溶剂,



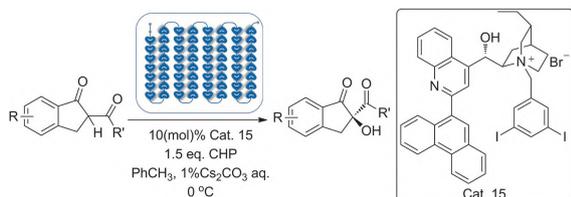
图式 18 铱催化剂催化的不对称氢化反应
Scheme 18 Enantioselective hydrogenation catalyzed by Iridium catalysts

以 (*R*)-Ru-BINAP 催化乙酰乙酸甲酯与 H₂ 的不对称氢化反应,产物获得了大于 99% 转化率和 99% *ee* (图式 19)。对比以甲醇为溶剂和 [N₈₂₂₂] [Tf₂N]/甲醇/水混合溶剂的溶剂性质变化,验证了乙酰乙酸甲酯和 (*R*)-Ru-BINAP 的加入对溶剂的粘度、反应器中流体的压降等没有影响。对溶剂的研究中发现,溶剂参与了催化配位,改变反应焓值,进而影响反应的机理过程。



图式 19 (*R*)-Ru-BINAP 催化不对称氢化反应
Scheme 19 Enantioselective hydrogenation catalyzed by (*R*)-Ru-BINAP

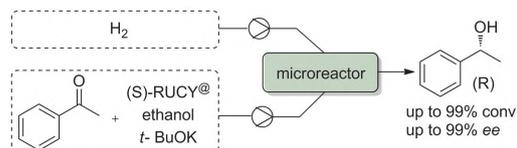
2020 年, Tang 等^[44]报道了在微通道反应器中实现“液-液”两相的不对称氧化反应(图式 20)。通过辛可宁衍生物转移催化剂,在甲苯和碳酸铯水溶液两相中实现 β-二羰基化合物的不对称氧化反应。反应时间由间歇的 24h 缩短至 2h,产物获得 83%~93% 收率和 78%~84% *ee*。



图式 20 β-二羰基化合物的不对称 α-羟基化反应
Scheme 20 Enantioselective photoredox α-alkylation

2020 年, Yamamoto 等^[45]在 T 型微通道反应器实现 (*S*)-RUCY[®] (RuCl[(*S*)-daipena][(*S*)-xylbinap]) 催化苯乙酮的不对称加氢反应,在停

留时间 10min,产物获得了 >99% 转化率和 >99% *ee* (图式 21)。研究显示,相比于传统的间歇式的搅拌反应器,微通道反应器能够有效提高氢气进入液相的速率。在微通道反应中的反应时间仅为几秒,是间歇反应的几百分之一。并且可以通过调整通道的尺寸和流速从而提高了单个反应器的生产量。

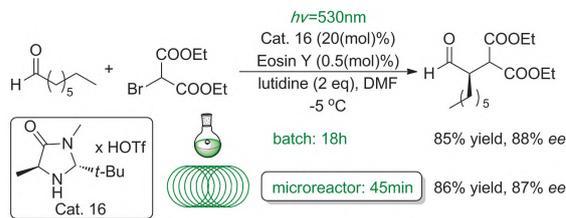


图式 21 (*S*)-RUCY[®] 催化苯乙酮的不对称加氢反应
Scheme 21 Enantioselective hydrogenation catalyzed by (*S*)-RUCY[®]

3 微通道反应器在光催化反应中的应用

可见光作为一种“绿色试剂”,引起了人们对光化学的极大兴趣^[46-57]。然而,可见光在反应的实际应用中需要面对的一大问题就是光在传播过程中的衰减(Bouguer-Lambert-Beer 定律),这极大阻碍了光化学反应“体积”的放大。而微通道反应器恰好可以解决这一问题^[58-64]。

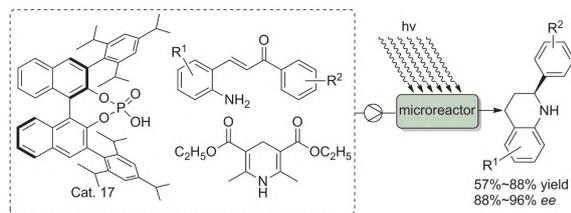
2012 年, Neumann 等^[65]利用微通道反应器对光催化醛的 α-烷基化反应进行了研究(图式 22)。研究发现,将反应温度由室温降至 -5℃,对映选择性由 76% 提高到了 87%;降低催化剂用量时,产物的收率和对映选择性都有明显的下降。在优化反应条件下,产物获得了最高 86% 收率和 87% *ee*。反应时间由 18h (间歇条件) 缩短至 45min。



图式 22 光催化不对称 α-烷基化反应
Scheme 22 Enantioselective photoredox α-alkylation

2013 年, Rueping 等^[66]在微通道反应器实现手性 BINOL 衍生的磷酸酯为催化剂不对称催化合成四氢喹啉(图式 23)。反应以 2-氨基查尔酮类为底物时,在 150W 高压汞灯照射下 55℃ 反应 60min,产物获得最高 88% 收率和 96% *ee*。对照

试验表明,在相同反应条件下,相比于间歇反应,在连续条件下产物的收率更高。



图式 23 光催化不对称环化-还原串联反应

Scheme 23 Enantioselective photocyclization-reduction cascade

2019 年 Meng 等^[67-69]在微通道反应器中实现可见光条件下氧气参与的“气-液-液”多相的不对称氧化反应(图式 24)。利用金鸡纳碱辛可宁衍生相转移催化剂催化 β -二羰基化合物的不对称 α -羟基化反应。在微反应器中反应压力为 3.03×10^5 Pa,反应温度 0°C ,在白光条件下反应停留时间大幅缩短至 54s,产物获得最高 97%收率和 86% ee;并进行了克级放大反应,产物保持了 97%收率和 85% ee。



图式 24 光催化 β -二羰基化合物的不对称氧化反应

Scheme 24 Enantioselective photo-oxidation of β -dicarbonyl compounds

4 结语

综上所述,得益于微通道反应器的自动化、对停留时间的精准控制,使不对称催化反应实现了在集成在线分析、多步串联反应、多相反应和光催化等方向的应用。然而在多数的研究中,不对称催化反应在微通道反应器中仍存在一些需要解决或完善:(1)在多数情况下,产物的对映选择性相较于间歇釜式反应并无明显提高;(2)在放大反应中,通常不会改变反应的浓度或停留时间,仍然是通过增加平行反应的数量或延长整体反应时间,这反而提高了设备成本或时间成本;(3)相比于传统的釜式反应器,微通道反应器的设备价格昂贵,实验室用的设备价格通常从几万元到百万元不等,如何降低微通道反应器的成本,使微通道反应器“飞入寻常百姓家”,对于拓展微通道反应器在不对称催化中的应用乃至其他领域和学科

的应用都将大有裨益;(4)对于微通道反应器的设计和开发仍需深入研究,提高多相混合效率、拓宽反应器材质等,例如,光催化反应在微通道反应器中仍以玻璃材质为主,但玻璃材质却限制了反应温度和压力;(5)拓展不对称催化在微通道反应器中与电化学、光化学等手段结合的研究,期待能够获得更加理想的结果。随着诺贝尔化学奖的影响力和微通道反应器在不对称催化领域中显露出的独特优势,有理由相信微通道反应器将会进一步促进不对称催化领域的发展。

参考文献

- [1] Alemán J, Cabrera S. Chem. Soc. Rev., 2013, 42(2): 774~793.
- [2] Huo H, Shen X, Wang C, et al. Nature, 2014, 515: 100~103.
- [3] Zhang L, Meggers E. Acc. Chem. Res., 2017, 50(2): 320~330.
- [4] Lu Z, Ma S. Angew. Chem. Int. Ed., 2008, 47(2): 258~297.
- [5] Gu Z, Zhan C, Zhang J, et al. Chem. Soc. Rev., 2016, 45(11): 3122~3144.
- [6] Soai K. Proc. Jpn. Acad., Ser. B, 2019, 95(3): 89~110.
- [7] Atodiresi I, Vila C, Rueping M. ACS Catal., 2015, 5(3): 1972~1985.
- [8] Zhao D, Ding K. ACS Catal., 2013, 3(5): 928~944.
- [9] Porta R, Benaglia M, Puglisi A. Org. Process Res. Dev., 2016, 20(1): 2~25.
- [10] Fukuyama T, Rahman Md T, Sato M, et al. Synlett, 2008, 2: 151~163.
- [11] Hessel V. Chem. Eng. Technol., 2009, 32(11): 1655~1681.
- [12] Webb D, Jamison T F. Chem. Sci., 2010, 1(6): 675~680.
- [13] Malet-Sanz L, Susanne F. J. Med. Chem., 2012, 55(9): 4062~4098.
- [14] Su Y, Straathof N J W, Hessel V, et al. Chem. Eur. J., 2014, 20(34): 10562~10589.
- [15] Gutmann B, Cantillo D, Kappe C O. Angew. Chem. Int. Ed., 2015, 54(23): 6688~6728.
- [16] Munirathinam R, Huskens J, Verboom W. Adv. Synth. Catal., 2015, 357(6): 1093~1123.
- [17] 程荡, 陈芬儿. 化工进展, 2019, 38(01): 556~575.
- [18] Yoshida J, Kim H, Nagaki A. ChemSusChem, 2011, 4(3): 331~340.
- [19] Hartman R L, McMullen J P, Jensen K F. Angew. Chem. Int. Ed., 2011, 50(33): 7502~7519.
- [20] Hartman R L. Org. Process Res. Dev., 2012, 16(5): 870~887.
- [21] Wiles C, Watts P. Green Chem., 2012, 14(1): 38~54.

- [22] Mason B P, Price K E, Steinbacher J L, et al. *Chem. Rev.*, 2007, 107(6): 2300~2318.
- [23] Jönsson C, Lundgren S, Haswell S J, et al. *Tetrahedron*, 2004, 60(46): 10515~10520.
- [24] Hamberg A, Lundgren S, Wingstrand E, et al. *Chem. Eur. J.*, 2007, 13(15): 4334~4341.
- [25] Frizsche S, Ohla S, Glaser P, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, 50(40): 9467~9470.
- [26] Rueping M, Bootwicha T, Sugiono E. *Beil. J. Org. Chem.*, 2012, 8(1): 300~307.
- [27] Odedra A, Seeberger P H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, 48(15): 2699~2702.
- [28] Wang Y F, Jiang Z H, Chu M M, et al. *Org. Biomol. Chem.*, 2020, 18(26): 4927~4931.
- [29] Tomida Y, Nagaki A, Yoshida J. *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133(11): 3744~3747.
- [30] Shu W, Buchwald S L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, 51(22): 5451~5454.
- [31] Carroccia L, Musio B, Degennaro L, et al. *J. Flow Chem.*, 2013, 3(2): 29~33.
- [32] Hayashi T, Kikuchi S, Asano Y, et al. *Org. Process Res. Dev.*, 2012, 16(6): 1235~1240.
- [33] Rossi S, Benaglia M, Puglisi A, et al. *J. Flow Chem.*, 2015, 5: 17~21.
- [34] De Angelis S, De Renzo M, Carlucci C, et al. *Org. Biomol. Chem.*, 2016, 14(18): 4304~4311.
- [35] Dai W, Mi Y, Lv Y, et al. *Synthesis*, 2016, 48(16): 2653~2658.
- [36] Dai W, Mi Y, Lv Y, et al. *Adv. Synth. Catal.*, 2016, 358(4): 667~671.
- [37] Pirola M, Compostella M E, Raimondi L, et al. *Synthesis*, 2018, 50(07): 1430~1438.
- [38] Schober L, Ratnam S, Yamashita Y, et al. *Synthesis*, 2019, 51(05): 1178~1184.
- [39] Gao W C, Xiong Z Y, Pirhaghani S, et al. *Synthesis*, 2019, 51(01): 276~284.
- [40] Abdallah R, Meille V, Shaw J, et al. *Chem. Commun.*, 2004, 4: 372~373.
- [41] Abdallah R, Fumey B, Meille V, et al. *Catal. Today*, 2007, 125(1-2): 34~39.
- [42] Newton S, Ley S V, Arcé E C, et al. *Adv. Synth. Catal.*, 2012, 354(9): 1805~1812.
- [43] Kluson P, Stavarek P, Penkavova V, et al. *Chem. Eng. Process.*, 2017, 115: 39~45.
- [44] Tang X F, Zhao J N, Wu Y F, et al. *Synth. Commun.*, 2020, 50(16): 2478~2487.
- [45] Yamamoto T, Tonomura O, Nagaki A. *J. Chem. Eng. Jpn.*, 2020, 53(2): 73~77.
- [46] Cambié D, Bottecchia C, Straathof N J W, et al. *Chem. Rev.*, 2016, 116(17): 10276~10341.
- [47] Nicewicz D A, Macmillan D W C. *Science*, 2008, 322: 77~80.
- [48] Yoon T P, Ischay M A, Du J. *Nat. Chem.*, 2010, 2(7): 527~532.
- [49] Xuan J, Xiao W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, 51(28): 6828~6838.
- [50] Schultz D M, Yoon T P. *Science*, 2014, 343(6174): 1239176.
- [51] Du J, Skubi K L, Schultz D M, et al. *Science*, 2014, 344(6182): 392~396.
- [52] Yoon T P, Stephenson C R J. *Adv. Synth. Catal.*, 2014, 356(13): 2739.
- [53] Brimiouille R, Lenhart D, Maturi M M, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, 54(13): 3872~3890.
- [54] Bach T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, 54: 11294~11295.
- [55] Liu Q, Wu L. *Natl. Sci. Rev.*, 2017, 4(3): 359~380.
- [56] Proctor R S J, Davis H J, Phipps R J. *Science*, 2018, 360(6387): 419~422.
- [57] Silvi M, Melchiorre P. *Nature*, 2018, 554: 41~49.
- [58] Sakeda K, Wakabayashi K, Matsushita Y, et al. *J. Photochem. Photobiol. A*, 2007, 192(2-3): 166~171.
- [59] Wang X, Cuny G D, Noël T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, 52(30): 7860~7864.
- [60] Schroll P, König B. *Eur. J. Org. Chem.*, 2015, 2015(2): 309~313.
- [61] Straathof N J W, Cramer S E, Hessel V, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, 55(50): 15778~15782.
- [62] Chandrasekhar D, Borra S, Nanubolu J B, et al. *Org. Lett.*, 2016, 18(12): 2974~2977.
- [63] Yunus I A, Basheer C, Al-Muallem H A. *J. Environ. Chem. Eng.*, 2016, 4(3): 2802~2806.
- [64] Borra S, Chandrasekhar D, Adhikary S, et al. *J. Org. Chem.*, 2017, 82(4): 2249~2256.
- [65] Neumann M, Zeitler K. *Org. Lett.*, 2012, 14(11): 2658~2661.
- [66] Sugiono E, Rueping M. *Beil. J. Org. Chem.*, 2013, 9(1): 2457~2462.
- [67] Tang X F, Zhao J N, Wu Y F, et al. *Org. Biomol. Chem.*, 2019, 17(34): 7938~7942.
- [68] Tang X F, Zhao J N, Wu Y F, et al. *Adv. Synth. Catal.*, 2019, 361(22): 5245~5252.
- [69] 冯世豪, 唐晓飞, 都健, 等. *化工学报*, 2019, 70(8): 3202~3209.