

# 小分子催化的反应在药物合成中的应用

张泉盛，王冬军，何凤霞，蔡鸿妮

江苏联环药业股份有限公司，江苏 扬州 225000

**摘要：**目的：此次研究中对药物合成中的小分子催化反应进行分析。方法：本次研究确定目标合成药物为艾滋病治疗药物齐多夫定（AZT）与喹诺酮类药物，制备纤维素铜催化剂，在此基础上催化合成催化糖基三氮唑，反应完成后的催化剂洗涤干燥处理后可循环使用。结果：制备获得纤维素铜催化剂，催化合成糖基三氮唑。结论：小分子催化反应在药物合成中具有高度的应用价值。

**关键词：**药物合成；小分子催化；催化剂

## Application of Small Molecule-Catalyzed Reactions in Drug Synthesis

Zhang Quansheng, Wang Dongjun, He Fengxia, Cai Hongni

Jiangsu Lianhuan Pharmaceutical Co., Ltd., Yangzhou, Jiangsu 225000

**Abstract :** Objective: This study analyzes the small molecule-catalyzed reactions in drug synthesis. Methods: The target synthetic drugs for this study were zidovudine (AZT) for AIDS treatment and quinolone drugs. Cellulose copper catalyst was prepared and used to catalyze the synthesis of catalytic glycosyl triazole. The catalyst could be washed, dried, and reused after the reaction was completed. Results: Cellulose copper catalyst was successfully prepared and used to catalyze the synthesis of glycosyl triazole. Conclusion: Small molecule-catalyzed reactions have high application value in drug synthesis.

**Keywords :** drug synthesis; small molecule catalysis; catalyst

聚乙烯吡咯烷酮负载纳米 Cu<sub>2</sub>O 制备的催化剂，是现阶段催化药物合成反应的常用催化剂，尽管药物合成在这种催化剂影响下具有较高的产率，但是对温度具有特定的要求，且具有较长的反应时间，循环使用次数相对较少。小分子催化在药物合成反应中的应用具有反应时间短、催化剂循环次数多等优势，应当在药物合成中推广应用。

## 一、一般资料与方法

### （一）研究资料

本次研究选定的研究对象包括艾滋病特效药物 AZT、临床常用的抗菌药物喹诺酮类，AZT 在 Cu<sup>2+</sup> 催化作用下与其他药物小分子连接是现阶段药物研究中的常用方法。已知 AZT 化学结构为 3'-叠氮 -3' - 脱氧胸苷，使用纤维素铜作为催化剂，在 Cu<sup>2+</sup> 催化作用下合成含有 AZT 结构的喹诺酮衍生物。

### （二）研究方法

#### 1. 仪器与试剂

（1）仪器：①电感耦合等离子体原子发射光谱仪（厂家：赛默飞世尔科技）；② X 射线光电子仪（厂家：日联科技股份有限公司）；③核磁共振仪（厂家：牛津仪器科技）；④气相色谱仪（厂家：安捷伦科技有限公司）；⑤实验室自动搅拌器（上海科兴仪器有限公司）。

（2）试剂：① C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>（西格玛奥德里奇有限公司）；② C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O（前沿化学科技有限公司）；③ C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>F（江苏唯德化工科技有限公司）；④ C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N（上海麦克林生化科技有限公司）；⑤ C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O（西格玛奥德里奇有限公司）；⑥齐多夫定片（安徽贝克生物制药有限公司）。

作者简介：张泉盛（1976.12-），男，汉，山西繁峙，学士，中级工程师，化学制药。

公司，国药准字 H20113513）；⑥微晶纤维素（西格玛奥德里奇有限公司）；CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>（安徽兴宇化工有限公司）；⑦ C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> 溶液（西格玛奥德里奇有限公司）；⑧ MgSO<sub>4</sub>（圣川化工有限公司）。

（3）材料：①薄层硅胶胶版（青岛海洋化工）；②柱层析填料硅胶（青岛海洋化工）。

#### 2. 研究过程

##### （1）制备纤维铜催化剂

取 5.0g 微晶纤维素、50ml 蒸馏水、1g Cu (NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> · 3H<sub>2</sub>O，将其加入容积为 100ml 的烧瓶中，持续搅拌 15min。搅拌结束后取 1.5ml 体积分数为 80% 的 N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O，在 25℃ 下使用实验室自动搅拌器持续搅拌 12h。过滤负载催化剂，并使用蒸馏水反复冲洗负载催化剂 3 次后，再使用 CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> 冲洗 2 次。在恒温 50℃ 条件下对催化剂予以真空干燥处理，由此获得纤维素铜催化剂，催化剂含铜量 0.73mmol/g。

##### （2）合成 N- 糖基 -1-H-1,2,3- 三氮唑

在 1ml 蒸馏水中加入 1mmol 的 C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>（上海瀚香生物科技有限公司）、1mmol 的有机炔，取制备获得的 137mg 纤维素负载铜催化剂加入其中，在恒温 60℃ 条件下持续搅拌进行，搅拌时长 20min。反应完成后将反应液滤去并获得过滤产物，使用 C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>

溶液反复冲洗3次，使用 $MgSO_4$ 作为干燥剂予以干燥处理，使用旋转蒸发仪将有机溶剂去除，配合硅胶逐层分析法纯化产物。

### (3) 循环使用催化剂

在1mL蒸馏水中加入1mmol的 $C_{14}H_{19}N_3O_9$ 、1mmol $C_8H_6$ 、137mg纤维素铜催化剂，恒温60℃条件下使用自动搅拌器持续搅拌12h。反应结束后过滤获得产物并使用 $C_4H_8O_2$ 洗涤，再使用蒸馏水、 $C_3H_6O$ 洗涤，恒温50℃条件下持续干燥4h，可循环使用。

## 二、结果

### (一) 糖基三氮唑合成

表1所示为糖基三氮唑合成。尽管 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ 与作为还原剂的抗化学酸钠共同构成的催化体系是催化反应中的常用方法，但是这一方法在本次研究中并不具备理想的催化效果，表现为糖基叠氮与 $C_8H_6$ 未能实现充分反应，经过24h反应后，作为主要产物的乙酰阿拉伯糖基-1,2,3-三氮唑仅具备54%的反应吸收率。为进一步增强反应效果，本次研究中分别使用 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ 、体积分数为10%的纤维铜、 $Cu(NO_3) \cdot 3H_2O$ 、体积分数为10%的CuI作为催化剂。通过观察表1数据发现，体积分数为10%的纤维铜催化下产率高达93%，在所有催化剂下的产量最大，由此说明纤维铜具有较强的催化活性，可获得较高的产量。

表1 糖基三氮唑合成

序号	催化剂	溶剂	时间	产率(%)
1	$CuSO_4 \cdot 5H_2O$	$C_4H_8O$	24	54
2	纤维铜(10%)	$CH_3CN$	10	93
3	$Cu(NO_3) \cdot 3H_2O$	$CH_3CN$	24	持续追踪
4	CuI(10%)	$CH_3CN$	24	持续追踪

### (二) 反应条件优化

表2所示为反应条件优化。

表2 反应条件优化

序号	催化剂(mol%)	溶剂	时间(h)	产量(%)
1	纤维铜(10%)	$CH_2Cl$	10	92
2	纤维铜(10%)	$C_7H_8$	10	89
3	纤维铜(10%)	$C_2H_5OH$	10	67
4	纤维铜(10%)	$CH_3CN$	10	93
5	纤维铜(10%)	$CH_3COCH$	10	92
6	纤维铜(10%)	$H_2O$	10	81
7	纤维铜(10%)	$H_2O$	12	93

### (三) 糖基叠氮化物与炔烃间反应

表3所示为糖基叠氮化物与炔烃间反应。研究中进一步分析了纤维铜催化下对不同反应底物的适应性，以水作为溶剂、选择体积分数为10%的纤维铜作为催化剂，在恒温60℃条件下，糖基叠氮和炔进行持续12h的反应。 $C_8H_6$ 与酰基将 $\alpha-L-\beta$ -吡喃阿拉伯糖基叠氮、 $\beta-D-\beta$ -吡喃葡萄糖基叠氮的反应取代，产率相对理想。位于苯环上的不同基团将 $C_8H_6$ 取代，相应的 $C_9H_8O$ 、 $C_8H_5F$ 均可与糖基叠氮发生反应，反应期间 $C_9H_8O$ 取代基电子效应并未对反应过程产生明显影响。

表3 糖基叠氮化物与炔烃间反应

序号	甘氨酸	R	产率(%)
1			93
2			84
3			87
4		$-(CH_2)_2OH$	89
5			94
6			89
7			83
8			85
9		$-(CH_2)_2OH$	85
10			92
11			90
12			80
13			85
14		$-(CH_2)_2OH$	83
15			94

## 三、讨论

铜催化叠氮与炔反应通常被认为最理想的催化反应，二者间进行1,3-偶极环加成反应( $CuAAC$ )，1,2,3-三氮唑类化合物是该反应的主要反应产物。铜催化叠氮与炔反应过程中， $Cu^{2+}$ 被还原为 $Cu^+$ ，随后进行催化环加成反应。 $Cu^+$ 盐在碱的作用下可达到

同样的效果<sup>[1]</sup>。尽管 CuAAC 反应具有反应充分、产率高等一系列优势，但是反应产物中存在一定量的铜复合物，这些铜复合物是有色物体且难以将其从最终产品中分离出来，CuAAC 反应产物具有一定的毒性，将其应用于药物合成中会影响生物活性评价效果。以固体材料为载体，在铜催化剂的支持下可降低 CuAAC 反应产物对药物合成生物活性效果评价，负载铜催化剂具有便于回收、提升反应活性、增强底物适应性等一系列优势，鉴于此在 CuAAC 反应中应用负载铜催化剂成为未来小分子催化反应药物合成的主流研究趋势<sup>[2]</sup>。制备聚乙烯吡咯烷酮负载纳米 Cu<sub>2</sub>O 催化剂，将制备获得的催化剂应用于 Huisgen 环加成反应中，反应全程温度恒定 37℃。Cu<sub>2</sub>O 催化剂相比 CuI 拥有更大的表面积，相应地拥有更为理想的反应活性，反应后产率超过 90%。尽管使用 Cu<sub>2</sub>O 作为催化剂拥有更高的产率、展现出更为理想的生物相容性，但是需要消耗更长的反应时间。邻菲罗啉分子与铜展现出较强的配位能力，将邻菲罗啉官能团化丙烯酰胺与二乙烯苯聚合，获得全新的多孔材料，将获得的多孔材料与醋酸铜反应，由此获得全新的负载铜催化剂，这种催化剂在苄基叠氮和的炔的反应中展现出理想的催化效率，且反应时间更短、产出率更高，循环使用次数超过 10 次。C. Girard, E (2006) 在研究中选择在 炔和有机叠氮的环加成反应中使用 CuI 作为催化剂，反应全程以二氯甲烷为环境，产出率高达 99%。尽管对 CuI 循环回收 4 次后使用，仍具有较高的催化效果，但是 CuI 与二甲氨基并不具备理想的结合力，相应的部分铜脱离了负载材料，增加了反应后续工作的处理难度。基团修饰树脂具有更强的能力与 Cu<sup>+</sup> 结合，结合后有效降低了反应后续工作的处理难度<sup>[3]</sup>。

活性炭孔隙多、表面积大、吸附性能好、性质稳定，在化学反应中通常被作为理想的催化剂载体将硝酸铜与活性炭作为原料，制备获得碳负载铜催化剂，Z. F. Zhang (2010) 在研究中将碳负载铜催化剂应用于 Huisgen 环加成反应中，苄基叠氮与脂肪炔在不使用配体的作用下高效反应，为了缩短反应时间使用微波提升反应温度，相应的产率也得到提升，而将碱式硝酸铜应用在 Huisgen 反应中同样可达到催化剂的效果。使用不同的方法制备活性炭负载纳米铜催化剂，将新的纳米催化剂应用于溴代物、叠氮钠、有机炔反应，可获得 1,2,3- 三氮唑。尽管反应速率在催化剂的作用下显著提升，但是反应需要阿紫高温环境下进行，因此对反应温度环境存在特定要求<sup>[4]</sup>。沸石作为天然铝硅酸盐矿石，属于典型的酸性多孔材料，可与金属离子进行交换。使用氯化亚铜、沸石联合制备负载催化剂，并将这种催化剂应用在 Huisgen 环加成反应中，尽管反应最终的产收率并未达到理想水平，但催化剂的循环使用高达 4 次，同时可应用于有机合成反应催化中。

蒙脱石是天然的粘土矿物质，其主要成分为水合铝硅酸盐，分子中心呈现碱性，具有交换或、吸附离子的效果。Girard 在后续研究中使用怀俄明钠基蒙脱石、碘化亚铜作为材料制备催化剂，这种催化剂可在二氯甲烷环境下可实现对苄基叠氮和丙炔酸甲酯反应的催化，尽管有助于催化苄基叠氮和丙炔酸甲酯反应，但是需要较长的反应时间<sup>[5]</sup>。使用氧化铝同样与铜结合制备催化剂，实际制备工作中使用氧化铝粉末、氯化亚铜为原料，制备获得氢氧化铜催化剂。尽管氢氧化铜催化剂在有机溶剂环境下具有较高的催化效率，

但是需要以特定的反应温度、惰性气体作为反应条件。

本次研究中使用纤维铜作为催化剂，将其应用在铜催化糖基叠氮、炔环加成反应中，最终产物为三氮唑类化合物。三氮唑类化合物展现出一定的药理活性，这种药理活性体现在碳酸酐酶抑制、糖苷酶抑制、抗肿瘤、抗菌方面。尽管使用硫酸铜与抗坏血酸钠构成催化体系，可以合成葡萄糖基取代三氮唑类化合物，但是使用同样的方式作为合成其他糖基三氮唑的途径，最终的产率难以达到理想水平。受到萜类化合物复杂的构型、立体结构的影响，不同类型的糖基叠氮与炔之间进行的环加成反应存在不同的难度，硫酸铜、抗坏血酸钠、碘化亚铜、二异丙基乙胺，对反应温度均具有较高的要求，相应的反应时间也更长。尽管铜配体复合物能在糖基三氮唑合成反应中具有相对理想的催化作用，但是铜配体复合物催化剂的价格相对较高，不适用于大范围反应使用<sup>[6]</sup>。

受到萜类化合物复杂的构型、立体结构的影响，不同类型的糖基叠氮与炔之间进行的环加成反应存在不同的难度，硫酸铜、抗坏血酸钠、碘化亚铜、二异丙基乙胺，对反应温度均具有较高的要求，相应的反应时间也更长。尽管铜配体复合物能在糖基三氮唑合成反应中具有相对理想的催化作用，但是铜配体复合物催化剂的价格相对较高，不适用于大范围反应使用。在药物合成催化反应中使用的铜催化剂类型、方法在不断更新，但是最终的反应产率通常难以达到理想水平。研究中提出的铜催化糖基三氮唑合成，在此基础上构建糖基三氮唑化合物库。天然多糖具有储量大、范围广、可降解再生、无毒无害等一系列优势，本次研究中选用的天然多糖为纤维素，使用纤维素作为负载与 Cu 制备纤维铜催化剂。

使用纤维素作为负载，将纤维素与 Cu 共同制备催化剂纤维铜，使用 AZT、喹诺酮类药物作为主要原材料，合成含有 AZT 结构的喹诺酮衍生物。研究中使用的底物为乙酰阿拉伯糖叠氮、苯乙炔，对溶剂、催化剂用量等因素影响反应的程度进行分析，在原有基础上对反应条件予以适当优化。使用体积分数为 10% 的纤维铜催化剂、使用水作为溶剂、确定反应温度条件为 60℃ 下，合成糖基三氮唑类化合物，最高产率达到 94%。纤维铜作为催化剂可回收再利用，经过循环使用 5 次后，实际催化效率下降约 10%。运用纤维铜作为催化剂参与含有 AZT 结构的喹诺酮衍生物合成反应，获得理想的反应效果。由此表明使用纤维铜作为药物合成反应催化剂展现出理想的效果，在药学研究中具有积极意义。

## 参考文献

- [1] 何炜, 乔丽欣, 张生勇. 不对称催化反应在手性药物合成中的应用 [J]. 兰州大学报(医学版), 2023, 49(1):1-8.
- [2] 王建, 吴万霞. 可见光催化在药物合成反应实验教学中的应用 [J]. 广州化工, 2023, 51(08):215-217.
- [3] 杨鑫悦, 李陆一, 金辉, 等. 丙二酸二硫酯在不对称有机小分子催化反应和手性药物合成中的应用 [J]. 当代化工, 2022, 51(02):436-440.
- [4] C. Girard, E. Onen, M. Aufort, S. Beauvriere, E. Samson, J. Herscovici. Reusablepolymer-supported catalyst for the [3+2] Huisgen cycloaddition in automationprotocols [J]. Org. Lett., 2006, 8, 1689-1692.
- [5] 林锦良, 陈小芳, 李友凤. 双水相体系在酶催化药物合成中的研究进展 [J]. 绿色科技, 2021, 23(24):214-217.
- [6] 周莹, 张艳. 光催化应用于药物合成反应实验教学的设计与改革 [J]. 化学通报, 2021, 84(06):627-631+626.