

有机合成在创新药物研发中的应用研究

王冬军，张泉盛，何凤霞，曹熙民

江苏联环药业股份有限公司，江苏 扬州 225000

摘要：目的：对药物研发中应用有机合成进行分析。方法：确定色烯化合物作为目标研究对象，使用松香胺—三级胺硫胺作为催化剂，在选择性 Friedel-Crafts 烷基化反应的作用下合成色烯化合物。将催化剂及优化反应条件、Friedel-Crafts 烷基化反应、色烯化合物体外抗肿瘤活性作为观察指标。结果：本次研究中选择的有机合成方式为烷基化反应，在优化条件下的烷基化反应顺利研发获得合成色烯化合物，且获得的色烯化合物展现出理想的抗癌潜力。结论：创新药物研发中应用有机合成展现出高度的研究价值。

关键词：有机合成；催化反应；药物研发

Research on the Application of Organic Synthesis in the Development of Innovative Drugs

Wang Dongjun, Zhang Quansheng, He Fengxia, Cao Ximin

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

Abstract : Objective: To analyze the application of organic synthesis in drug development. Methods: Chromene compounds were selected as the target research objects, and rosin amine-tertiary amine thiamine was used as the catalyst to synthesize chromene compounds under the action of selective Friedel-Crafts alkylation reaction. The catalyst, optimized reaction conditions, Friedel-Crafts alkylation reaction, and in vitro antitumor activity of chromene compounds were used as observation indicators. Results: The organic synthesis method selected in this study was alkylation reaction. Under optimized conditions, the alkylation reaction successfully synthesized chromene compounds, and the obtained chromene compounds demonstrated ideal anticancer potential. Conclusion: The application of organic synthesis in innovative drug development exhibits high research value.

Keywords : organic synthesis; catalytic reaction; drug development

有机催化反应用不含活性的有机小分子作为催化剂，由此实现加速化学反应进程。有机催化是有机反应的一种类型，具有操作简便、便于获取、价格便宜、稳定性强等一系列优势。有机催化反应相比酶催化、生物催化反应效果更为理想，在药学研究中被作为合成复杂结构的主流方法，由此实现药物研究创新。

一、一般资料与方法

(一) 研究资料

选择烷基化反应作为有机合成类型，将色烯化合物作为创新药物研发目标。

(二) 研究方法

1. 仪器与试剂

(1) 仪器。X-4型熔点仪；红外光谱仪；质谱仪；旋光仪；液相色谱仪；紫外检测器；实验室自动搅拌器。

(2) 试剂。 β - γ 不饱和阿尔法酮酯；乙醚；苯酚化合物。

2. 研究过程

在1ml干燥乙醚中加入体积分数为10%、0.01mmol的松香胺一双功能手性硫脲催化剂、0.1mmol的 β - γ 不饱和阿尔法酮酯。恒温25℃条件下持续反应30min，反应完成后在其中加入0.2mmol蔡酚化合物，在实验室自动搅拌器的作用下持续搅拌反

应36h。反应后的产物经柱层析获得手性化合物。

(三) 观察指标

观察催化剂及优化反应条件、Friedel—Crafts 烷基化反应、色烯化合物体外抗肿瘤活性。

二、结果

(一) 催化剂及优化反应条件

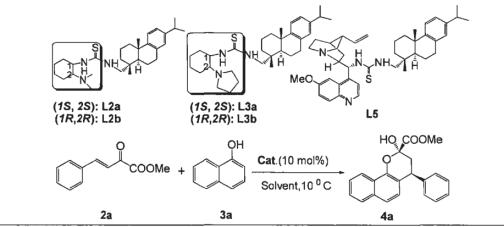
表1所示为催化剂及酯化反应条件。二氯甲烷在10℃环境下，以体积分数为10%1mmol为恒定量，使用多种松 香胺—三级胺硫胺，作为 β - γ 不饱和 α 酮酯、1-萘酚的 Friedel-Crafts 烷基化反应催化剂。根据表1信息显示，最优的催化剂为L3b催化剂，产率达到61%、ee为54%。筛选多种反应溶剂，结果显示溶剂是影响该反应的一项重要因素。从综合反应率、反应选择性的角度出发进行分析，确定二乙醚是最理想的反应溶剂。在恒温

作者简介：王冬军（1983.12-），男，汉族，江苏扬州，硕士研究生，工程师，主要从事工作，药物研发及生产。

25°C的乙醚中获得的产率为82%、ee值为93%。

表1 催化剂及酯化反应条件

序号	溶剂	产率(%)	ee(%)
1	CH ₂ Cl ₂	50	-50
2	CH ₂ Cl ₂	61	40
3	CH ₂ Cl ₂	59	-45
4	CH ₂ Cl ₂	61	52
5	CH ₂ Cl ₂	65	40
6	CH ₂ Cl ₂	54	55
7	MeCN	58	62
8	Et ₂ O	63	74
9	toluene	60	65
10	THF	持续追踪	n.d.
11	m-xylene	1	71
12	Et ₂ O	46	62
13	Et ₂ O	79	88
14	Et ₂ O	82	93
15	Et ₂ O	87	83
16	Et ₂ O	75	82



(二) Friedel—Crafts 烷基化反应

表2-1所示为 Friedel—Crafts 烷基化反应。研究不同类型 $\beta\gamma$ 不饱和阿尔法酮酯与1-萘酚 Friedel—Crafts 烷基化反应，发现芳香 $\beta\gamma$ 不饱和 α 酮酯反应最大产率86%、最小产率80%，最佳ee值94%、最低ee值82%。 $\beta\gamma$ 不饱和 α 酮酯苯环取代基不会影响反应的选择性。杂环 $\beta\gamma$ 不饱和 α 酮酯是不对称产物的适宜底物，且底物范围被扩大至各种类型的取代酯，最大ee值87%、最小ee值82%，最大产率80%、最小产率79%。

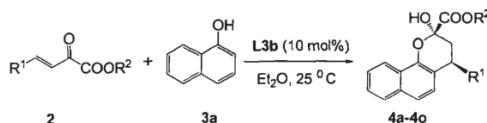


表2-1 Friedel—Crafts 1-萘酚烷基化反应

序号	R ¹	R ²	产率(%)	过剩率(%)
1	Ph	Me	82	93
2	2-naphthy	Me	80	82
3	4-FPh	Me	84	92
4	4-ClPh	Me	82	91
5	4-BrPh	Me	84	91
6	4-F ₃ CPh	Me	86	95
7	2-FPh	Me	83	92
8	2-ClPh	Me	81	96

序号	R ¹	R ²	产率(%)	过剩率(%)
9	2-F, 5-BrPh	Me	82	96
10	2Br, 5-FPh	Me	82	93
11	3-MePh	Me	80	90
12	2-furyl	Me	81	86
13	2-thienyl	Me	82	91
14	Ph	Et	79	82
15	Ph	Bn	80	87

表2-2 Friedel—Crafts 2-萘酚烷基化反应

序号	R ¹	R ²	产率(%)	过剩率(%)
1	Ph	Me	90	91
2	3-MePh	Me	89	91
3	2-thienyl	Me	86	86

(三) 色烯化合物体外抗肿瘤活性

表3所示为色烯化合物体外抗肿瘤活性。在MTT分析支持下，4a对不同类型癌细胞株均存在一定的毒性。为进一步验证4a是否具备抗癌效果，研究中合成4种色烯，分别是4d、4e、4i、4j。通过观察表3信息发现，4j对HeLa、HepG-2的抑制作用较差，Jurkat展现出中等抗癌潜力。

表3 色烯化合物体外抗肿瘤活性

补偿	IC50 (μM) ^a				
	4a	4d	4e	4i	4j
HELA	60.233	53.256	43.422	40.352	38.128
HepCl-2	56.250	41.589	37.569	43.024	40.056
U251	20.023	48.052	35.041	26.782	30.032
MDA-MB-231	52.231	48.013	36.230	35.563	30.125
PC-3	49.026	42.105	30.25	26.120	19.103
Jukat	46.852	40.029	26.257	24.756	18.389

三、讨论

有机催化的发展推动了药物催化系统向前迈进，为药品创新领域带来了新的机遇，同时也促进了多元化、串联和级联反应的实现。通过对立体化学的精确控制，在合成过程中展现出了更高程度的复杂性^[1]。制药领域普遍采用有机催化反应，无需担心金属残留或废物处理带来的额外成本。有机催化在合成具有生物活性的天然产物和药用化合物方面的广泛运用日益增多。现阶段，有机合成得到广泛认可是因为它被视为一种创新性的替代技术，代替了传统金属基化学反应，具备环境友好、可持续和绿色的特性。有机化学中通过活化氢键激活亲电试剂作为合成小分子催化体系的途径，并在不断的研究中证实手性氢键供体是理想的有机催化剂。手性氢键供体作为理想的有机催化剂在有机化学反应中被广泛应用，而手性氢键供体催化下进行的有机反应是一种有机分子不对称反应，现阶段仍在深入分析反应机制。催化剂在有机合成反应中具有至关重要的作用，而理想的催化剂需要在有效的原料支持下制备获得，并且在制备过程中应实现原料的最大化利用，以此降低原料浪费。

鉴于手性催化剂的理想型，有机化学不断深入分析手性催化

剂的研制，并将天然物质作为获取手性催化剂原料的主要目标。现阶段手性催化剂的研究已取得突破性进展，具体为在天然氨基酸结构、金纳碱、糖苷等极为有限的天然手性池核心结构上建立手性催化剂体系。

考虑到目前对称催化剂的制备方法依然受到明显限制，迫切需要寻找和发展新型手性库。假如可以发现一种充裕、价格低廉且可持续利用的手性来源，将会极大地推动非对称催化领域的发展。

尽管其具有出色的排水能力和复杂的结构，但迄今为止还未发现相关非对称化学反应的报道。我们的团队最近成功研发了一种全新而高效的的手性硫脲催化剂，首次将天然松香用于非对称催化，为手性源的探索打开了崭新的方向。这一发现不仅使稀缺的硫脲催化剂的应用范围得到拓展，同时也证明了我们所研发的硫脲催化剂具有卓越的效果，甚至超越了某些已知硫脲催化剂的性能。这项研究展示了一种利用天然松香的方法，是全球首个验证以天然松香为底的催化剂在非对称化学反应中具有极高催化活性的案例，这对未来基于天然松香的非对称催化反应的研究具有重要的启示意义。通过研究发现，这一类手性的松香胺单体具备独特的两项化学特性，展示出卓越性能和广泛应用的潜力^[2]。在这份研究中，研究人员将这一独特的手性松香胺单体与其特殊性质相结合，并建立了一个高效而有效的转化系统，通过手性选择的方式开展了多种光学活性未知蛋白质分子的制备工艺研究。特别是在实施不对称手控方式的单侧化学反应时，能够高效地在相似环境中生成多样化的自然蛋白质，涵盖 β 和 A 型异源蛋白。 β 型异性肽链 Y型外酰胺；通过改变外源霉素的结构和引入未曾发现的外部环状元素等新要素，创造出首次问世、带有药用价值的创新产品，从而推动和促进了新型物质进入深层药品研究领域^[3]。此外，在这个领域里，专注于利用定向制导技术与高级立体复合物的生产核心框架也被视为一项主要的目标。并且透过简易而有效的方法来创造纯净清晰的有益植物毒素以及其他相关物质，如含有多种药用成分或其他有益生长材料，都是一项充满挑战的任务。在作者的研究工作中，通过采用基于创新性苯酚磺酸盐的双功能二氧化碳固定器设计理念，成功构建了高效的混合系统，进而创造出一系列包含多样动植物生长因子及相关产品的模型样品，同时开发出相关医疗用品和其他有用产物的制造工艺流程。

由于其高效性和精准选择性，且对生态系统无害且环保，非对称有机催化被视为有机分子构建的重要手段。特别是在有机合成和药物制造领域，这种方式展现出了显著的影响，为化学、材料科学、医学和生物学领域的发展带来了广泛的可能性。在化学领域中，有机催化被视为一种能够通过引入微量但高效的有机小分子来加速化学反应速度的过程。虽然对有机催化的兴趣直至最近才显著增加，但它已成为合成化学中一种重要的发展方向，类似于生物催化和金属催化。作为一种操作简便且易获取、成本不高、长期储存且效率比酶和生物有机催化剂更高的催化形式，有机催化剂因其独特优势备受推崇。与早期发展的催化体系相比，其提供了实现不同组分、一系列步骤、串联或连锁式反应的能力，并且能够通过高度准确的立体控制形成更为复杂的产物。另外一个与前文相关的重要观点是，虽然有机催化剂毒性较小，但

仍需注意，目前对许多有机催化剂的毒性了解仍不够清晰。此外，这种催化方式也不需要担心金属残留物或在废弃物处理过程中高昂的回收成本。这项技术已经在许多生物活性和药物成分的制备中得到广泛应用^[4]。目前，有机催化被认为是一项新的替代方案，因其环保、绿色特性并支持可持续发展。他们对于单个反应机理细节的认识一直在不断深入。有机催化反应的过渡态具有不同程度的紧密性和松散性，相比于手性金属复合体。烯胺或亚胺展现出更为紧凑的活化方式、更为松散的离子对与氢键结合方式，而部分有机催化合成反应中通常会同时出现烯胺或亚胺与氢键的补充，使有机催化合成反应呈现出不对称性，鉴于此有机催化合成不对称反应是现阶段有机化学的主要任务之一。

现代有机化学研究的关键领域之一是通过高效便捷的手段合成具有生物活性结构骨架的手性小分子。色烯结构常见于具有药理学活性的化合物中，作为核心结构组件出现，如减少药物积累、阻止醛糖还原酶活性和抑制生物合成^[5]。有机合成反应具有多功能性、重要性，通过手性色烯化合物取代反应合成药物，而这种药物本质上是一种高效、便捷、不对称的手性化合物，展现出巨大的应用前景。

有机催化合成药物中涉及手性色烯的生物活性，基于松香的全新硫脲双功能催化剂可实现碳基化合物不对称催化合成反应，为药物创新研发提供新思路。基于这些优秀的研究成果，希望能进一步完善该种新型催化剂体系的合成应用，将其催化底物的范围扩展到其他官能团取代的双不饱和碳基化合物。在松香的全新硫脲双功能催化剂的基础上，应使松香的全新硫脲双功能催化剂形成体系并将其应用到药物有机催化合成中。利用一酮酯的手性功能基团开展药物有机催化合成，同时运用生物活性研究药物研发提供支持。松香胺 - 三级胺硫脲催化多种 β ,Y- 不饱和 a-酮酸和茶酚对映选择性 Friedel-Crafts 烷基化反应，成功合成多种色烯化合物，并初步开展生物活性研究^[6]。这次研究首次展示了利用松香胺 - 三级胺硫脲作为催化剂，成功地实现了多种 β 、Y-unsaturated a-ketones 和 cholines 的高效不对称 Friedel-Crafts 烷基化反应，其中最佳的 %ee 值超过 95%，ee 比率高达 20:1。这为各类色烯化合物的制备提供了可能，同时也对其生物活性进行了初步的探索。经过生物活性研究后发现，有些新型色烯化合物表现出抗癌的潜力。最新的研究成果有助于推动抗癌药物的发展。更多的研究正在进行。

参考文献

- [1] 莫立格. 微波技术在化学药物有机合成中的应用 [J]. 化学工程与装备, 2023,(06): 221-223.
- [2] 张鸣. 微波技术在化学药物有机合成中的应用 [J]. 化工管理, 2021,(35):169-170.
- [3] 卢鑫鑫, 沈晓峰, 张方明. 有机合成在药物研发的创新应用 [J]. 化工管理, 2020,(06):112-113.
- [4] 孟祥国, 徐晨钦, 田佩川, 等. 药物研发中的微波辅助有机合成技术 [J]. 化学研究与应用, 2019, 31(09):1578-1592.
- [5] 李亚凤. 有机合成在创新药物研发中的应用研究 [J]. 生物化工, 2019, 5(03):146-148.
- [6] 张霁, 聂巍, 张英俊. 有机合成在创新药物研发中的应用与进展 [J]. 有机化学, 2015, 35(02):337-361.