

# 连续流反应技术在药物分子合成中的研究进展

刘全, 张钊, 邵先钊, 王伟, 季晓晖

(陕西理工大学, 陕西省催化基础与应用重点实验室, 陕西 汉中 723000)

**摘要:** 流动化学技术具有高传热与传质效率、高反应安全性、短反应时间以及可精准控制反应参数等优点而在药物合成中具有重要潜力。分别从流动化学中气-液反应、固-液反应、气-液-固反应、液-液反应、液-液-固反应体系在药物合成中的研究进展进行综述。为今后流动化学技术在药物合成中的进一步应用提供借鉴。

**关键词:** 流动化学; 药物分子; 合成; 研究进展

**doi:** 10.3969/j.issn.1008-553X.2020.05.003

**中图分类号:** TQ463.3; TQ086

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1008-553X(2020)05-0011-04

快速、经济、高效、绿色的技术手段正成为现代化学工业高速发展所不断追求的目标<sup>[1-3]</sup>。在此背景下, 流动化学(Flow Chemistry)技术应运而生, 自二十世纪90年代初流动化学技术概念首次提出以来, 其以与传统的间歇式反应(Batch Reaction)不同的反应器结构和反应模式, 可以实现传热与传质效率高、反应安全性高、反应时间短以及反应参数控制精准等优点, 在有机合成特别是药物分子合成领域得到快速发展<sup>[4-8]</sup>。流动化学已经经过几十年的发展, 但目前医药化工仍主要依赖于间歇式或半间歇式生产。随着国家对医药化工领域安全性要求的不断提升以及绿色化学理念的普及, 具有连续化、自动化、智能化的流动化学技术必然成为未来医药化工行业的发展方向<sup>[9-13]</sup>。

连续流技术可以轻易地与其他辅助技术(例如微波、负载试剂或催化剂、光化学、感应加热、电化学、3D打印和色谱分析检测等)相结合, 这些组合可使工艺实现完全自动化, 提高反应效率, 并在许多情况下实现可持续性<sup>[14-16]</sup>。除此之外, 在连续流条件下, 借助小规模连续进料方式的特点, 一些化学合成的风险可以被降到最低, 从而安全地实现有机中间体和原料药的制备。因此, 流动化学技术已逐渐被国外诸如礼来、辉瑞等大型药企作为合成天然化合物和原料药(API, Active Pharmaceutical Ingredient)分子的工具而广泛使用。本文对近年来有机药物分子的流动化学技术合成方法进行综述, 旨在为药物分子流动化学合成工艺改进与新型药物分子流动化学合成设计提供有益参考。

## 1 流动化学反应的分类

利用流动化学进行药物分子的合成中所涉及的反

应类型从反应物相态可以分为气-液反应、固-液反应、气-液-固反应、液-液反应、液-液-固反应。

### 1.1 气-液反应

药物合成中传统的气-液反应通常效率较低, 这主要是由于两相的接触面积较小, 因而通常需要加压和持续搅拌进行, 如果使用危险气体大量制备时, 会造成反应危险性增大, 同时能耗也随之加大。而流动化学的反应器体积小, 主要通过延长反应时间增加产量, 这就很好地保证了实验的安全性。一氧化碳(CO)是药物合成中引入羰基的重要反应底物, 但是, 众所周知一氧化碳无色无味, 具有很强的毒性。目前, 已有大量研究小组报道利用流动化学进行一氧化碳钯催化羰基化反应。其中, Ley小组报道了利用管中管(tube-in-tube)载气装置进行钯催化羰基化反应的实例。这样的设计可以使气体与液体在与催化剂接触前充分混合, 通过优化溶剂体系从而实现芳基溴化物与甲醇生成芳基羰基甲氧基高效的反应转化率<sup>[17]</sup>。

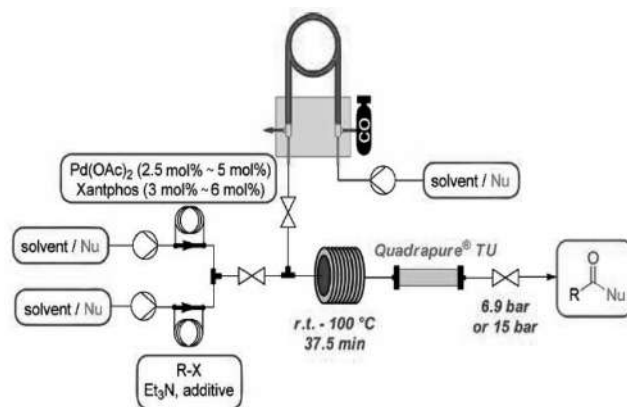


图1 常见的气-液反应流程示意图

收稿日期: 2020-07-23

基金项目: 陕西省自然科学基金(2019JQ-526); 陕西省教育厅科研项目(19JK0187); 陕西理工大学人才启动项目(SLGQD2017-15)

作者简介: 刘全(1988-), 男, 博士, 从事有机光电材料合成及应用研究工作, liuq@sunt.edu.cn。

目前除了一氧化碳外,二氧化碳、氧气、臭氧、氢气、氮气、氟气、氯气和氯化氢等气体也已经报道利用流动化学技术应用于药物分子中间体的合成(见图1)。

### 1.2 固-液反应

在连续流动中,涉及固体的化学反应主要在填充床反应器中进行。由于在这些转化中不需要额外的催化剂回收步骤,因而多相催化是连续流动技术的主要优势领域。钯催化的碳-碳键和碳-杂原子间耦合反应是药物中间体合成的重要手段。目前通过流动化学的固-液反应可以轻松实现诸如 Suzuki-Miyaura(有机硼)、Mizoroki-Heck(烯炔)和 Negishi(有机锌)的偶联反应。另外,已有报道利用流动化学固-液反应合成不稳定或有毒的药物中间体。

Alcázar 组报道了利用 SiliaCat-DPP-Pd 材料作为高效的钯催化剂,该催化剂中钯的附着较好不易脱附<sup>[18]</sup>。在优化的条件下,实现了有机硼衍生物与芳基氯化物和芳基三氟甲磺酸酯合成二芳基化合物。值得注意的是,在 0.15 M 的底物浓度与 60°C 的反应温度下,仅停留 5 min 就可以实现转化,研究表明,钯催化剂在 8 h 的连续反应中转化率和选择性没有下降,在得到的反应混合物中仅发现了  $30 \times 10^{-9}$  钯的残留,这充分显示了钯负载催化固-液反应在流动应用方面的潜力。除了非均相金属催化反应,非均相有机催化反应也是固-液反应的发展方向,目前已有较多研究(见图2)。

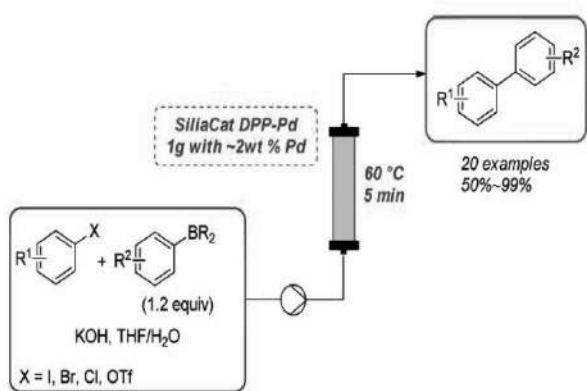


图2 常见的固-液反应流程示意图

### 1.3 气-液-固反应

在药物合成中最重要的一个反应就是催化加氢,反应过程中底物和氢气吸附在催化剂表面。氢气分解成氢原子,并添加到不饱和碳-碳键中,从而最终从催化表面解吸得到所需的化合物。这一类重要的反应可广泛实现烯炔、炔炔或芳炔的还原,另外还包括腈、酰胺、叠氮化物、硝基和羰基化合物的还原与去保护。利用流动化学中的气-液-固反应体系可以实现催化加氢反应

(见图3)。

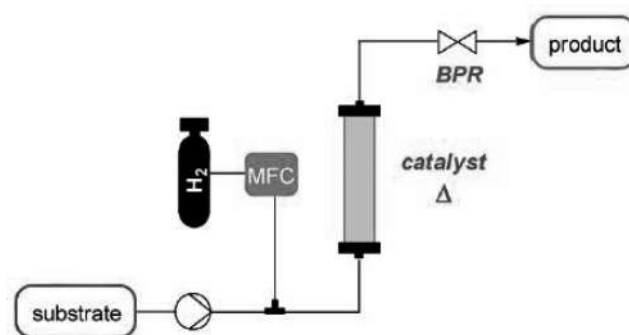


图3 常见的气-液-固反应流程示意图

Jones 研究小组报道了一种革命性的连续氢化反应系统,其利用集成的电解槽从去离子水中电解生成氢气<sup>[19]</sup>。反应过程不需要氢气瓶,大大降低安全风险。用电动阀控制生成的氢气进入由多孔钛熔块制成的反应混合物中,以确保有效混合。进一步将混合物通入精确加热填充床反应器,同时用可调背压调节器调节压力,用两个压力传感器进行过程监控。该系统可在 10°C ~ 150°C 和 100 bar 的最大压力下使用,从而大大降低了催化氢化反应的危险性。更值得注意的是,如果将电解槽的去离子水换成重水,还可以实现在药物分子中引入氘原子。这为药物分子的设计提供更多的可能性。

### 1.4 液-液反应

在液-液反应中,利用注射泵输送各个相,用 T 型混合器进行反应底物混合。在聚四氟乙烯(PTFE)线圈反应器或聚甲基丙烯酸甲酯芯片反应器中进行反应。与传统间歇式反应相比,流动反应可以大大提升两相的接触面积,从而提升反应产率(见图4)。

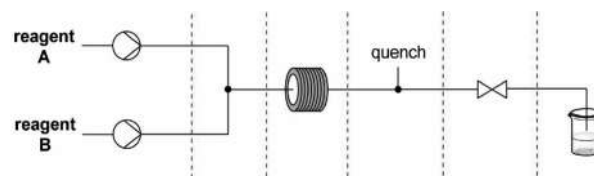


图4 常见的液-液反应流程示意图

Kappe 研究小组报道了利用液-液反应体系进行 Bucherer-Bergs 反应合成海因的工作<sup>[20]</sup>。在反应中,醛或酮和氰化物阴离子结合形成各自的氰醇,最终与氨和二氧化碳反应得到所需的杂环骨架。气态试剂是通过  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  的原位热分解生成。一般的间歇式反应需要将羰基化合物、KCN 和  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  的混合物在水和乙醇中回流数小时甚至数天才能反应完。而在连续流法中,将底物在乙酸乙酯和水中混合,将哈氏合金线圈反应器加热至 120°C 并保持 20 bar 的压力。反应中的高压使得

分解的气体很好地与底物混合,从而大大缩短了反应时间,提升了反应效率。

### 1.5 液-液-固反应

目前报道的基于液体-液体-固体反应体系相对较少,Bogdan等<sup>[21]</sup>报道了连续流动反应中醇类三相氧化的一个实例。首先将四甲基哌啶氮氧化物(TEMPO)固定在环氧乙烷树脂上,并将材料填充到聚合物管中。将含有NaOCl和KBr的水相与DCM中的苯甲醛溶液在Y型混合器中混合。当混合物进入填充床反应器时,TEMPO立即乳化离开填充床,使有机相和水相合并,在反应温度0℃、停留时间4.8 min的条件下,各种伯、仲醇均被成功地氧化为相应的醛和酮,得到较好的气相色谱产率。

## 2 结论与展望

通过这些年来流动化学技术不断地发展进步,原料药的制备基本可以实现流动化学连续化生产,但是流动化学仍然面临一系列难题。例如,虽然反应过程实现连续化,但后处理过程例如重结晶或萃取等仍需要通过批处理的方式进行。如何实现药物一套整合的连续流工艺制备均符合动态药品生产管理规范(cGMP),使药物合成过程中,每一步合成都在在线质量控制系统监控下进行以确保产品的质量。这无疑是药品连续生产需要解决的一大难题。同时,发展更加智能,操作更加简便的连续流反应平台,也是未来连续流技术的发展方向之一。希望在不久的将来,流动化学技术能为全人类的健康贡献一份力量。

### 参考文献

- [1] 季敏. 连续流动化学在联苯乙酮类化合物不对称还原中的应用[D]. 上海:上海师范大学, 2017.
- [2] Plutschack M. B., Pieber B., Gilmore K., Seeberger P. H. The hitchhiker's guide to flow chemistry[J]. *Chem Rev*, 2017, 117: 11796-11893.
- [3] 叶欣. 连续流反应技术制备对甲苯酚及脱氧熊果苷的研究[D]. 杭州:浙江工业大学, 2018.
- [4] Adamo A., Beingessner R. L., Behnam M., et al. On-demand continuous-flow production of pharmaceuticals in a compact, reconfigurable system[J]. *Science*, 2016, 352: 61.
- [5] Pellegatti L., Sedelmeier J. Synthesis of vildagliptin utilizing continuous flow and batch technologies[J]. *Org Process Res Dev*, 2015, 19: 551-554.
- [6] Harsanyi A., Conte A., Pichon L. One-step continuous flow synthesis of antifungal who essential medicine flucytosine using fluorine[J]. *Org Process Res Dev*, 2017, 21: 273-276.
- [7] Mancino V., Cerra B., Piccinno A., et al. Continuous flow synthesis of 16-dehydropregnenolone acetate, a key synthon for natural steroids and drugs[J]. *Org Process Res Dev*, 2018, 22: 600-607.
- [8] Carneiro P. F., Gutmann B., Souza R., et al. Process intensified flow synthesis of 1h-4-substituted imidazoles: toward the continuous production of daclatasvir[J]. *ACS Sustainable Chem Eng*, 2015 (3): 3445-3453
- [9] Gilmore K., Kopetzki D., Lee J. W., et al. Continuous synthesis of artemisinin-derived medicines[J]. *Chem Commun*, 2014, 50: 12652-12655.
- [10] Marsini M. A., Buono F. G., Lorenz J. C., et al. Development of a concise, scalable synthesis of a ccr1 antagonist utilizing a continuous flow curtius rearrangement[J]. *Green Chem*, 2017, 19: 1454-1461.
- [11] Carmona-Vargas C. C., Alves L. C., Brocksoma T. J., et al. Combining batch and continuous flow setups in the end-to-end synthesis of naturally occurring curcuminoids[J]. *React Chem Eng*, 2017(2): 366-374.
- [12] Mandala D., Chada S., Watts P. Semi-continuous multi-step synthesis of lamivudine[J]. *Org Biomol Chem*, 2017, 15: 3444.
- [13] Du L. H., Shen J. H., Dong Z., et al. Enzymatic synthesis of nucleoside analogues from uridines and vinyl esters in a continuous-flow microreactor[J]. *RSC Adv*, 2018(8): 12614.
- [14] Martin A. D., Siamaki A. R., Belecki K., et al. A flow-based synthesis of telmisartan[J]. *J Flow Chem*, 2015, 5(3): 145-147.
- [15] Tsubogo T., Oyamada H., Kobayashi S. Multistep continuous-flow synthesis of (r)- and (s)-rolipram using heterogeneous catalysts[J]. *Nature*, 2015, 520: 329.
- [16] Zhang P., Russell M. R., Jamison T. F. Continuous flow total synthesis of rufinamide[J]. *Org. Process Res Dev*, 2014, 18: 1567-1570.
- [17] Gross U., Koos P., O'Brien M., et al. A general continuous flow method for palladium catalysed carbon-ylation reactions using single and multiple tube-in-tube gas-liquid microreactors[J]. *Eur J Org Chem*, 2014: 6418-6430.
- [18] Egle B., Muñoz J., Alonso N., et al. First example of alkyl-aryl negishi cross-coupling in flow: mild, efficient and clean introduction of functionalized alkyl groups[J]. *J Flow Chem*, 2015(4): 22-25.
- [19] Jones R. V., Godorhazy L., Varga N., et al. Continuous-flow high pressure hydrogenation reactor for optimization and high-throughput synthesis[J]. *J Comb Chem*, 2006(8): 110-116.
- [20] Monteiro J. L., Pieber B., Corrêa A. G., Kappe C. O. Continuous synthesis of hydantoins: intensifying the bucherer-bergs reaction [J]. *Synlett*, 2015, 27: 83-87.
- [21] Bogdan A., Mc Quade D. T. A biphasic oxidation of alcohols to aldehydes and ketones using a simplified packed-bed microreactor[J]. *Beilstein J Org Chem*, 2009(5): 17.□

(下转第19页)



- 207.
- [9] 董家明, 毛祖国. 离子液体在电镀中的应用[A]. 全国表面工程大会暨全国青年表面工程论坛, 2014.
- [10] 高钰枢. CdZn 和 SnBi 合金在氯化胆碱-乙二醇离子液体中电沉积的研究[D]. 电子科技大学, 2013.
- [11] 王巍. Reline 离子液体中电沉积锌镀层和复合镀层的研究[D]. 兰州理工大学, 2013.
- [12] You Y H, Gu C D, Wang X L, et al. Electrodeposition of Ni-Co alloys from a deep eutectic solvent[J]. *Surface & Coatings Technology*, 2012, 206(17):3632-3638. □

## Study Progress of Electrodeposited Metal Nanocomposites in Ionic Liquids

*LIU Xiao-qin, PENG Cheng-long, MA Hai-xia, MA Ying*

(School of Science, Hetian Normal College, Hetian 848000, China)

**Abstract:** With the rapid development of industry and science and technology, higher requirements are put forward for the comprehensive performance of materials. A single material can no longer meet its needs. It is inevitable to develop materials with excellent comprehensive performance and multi-component synergy trend. Metal nanocomposites have both excellent properties of metals and nonmetals, which have become the field of scholars' research in recent years. However, further research has been hampered by the limitations of electrolytes in electrodeposited metal-based nanocomposites. The emergence of ionic liquids has ended this bottleneck. The research on metal-based nanocomposites has been greatly developed. In this paper, the research progress of electrodeposited metal nanocomposites in ionic liquids is reviewed, and the future development is prospected.

**Key words:** ionic liquid; electrodeposition; nanomateria

(上接第 13 页)

## Study Progress of Continuous Flow Technology in Drug Molecular Synthesis

*LIU Quan, ZHANG Zhao, SHAO Xian-zhao, WANG Wei, JI Xiao-hui*

(Shaanxi University of Technology, Shaanxi Key Laboratory of Catalysis, Hanzhong 723000, China)

**Abstract:** Flow chemistry technology has the advantages of high heat and mass transfer efficiency, high reaction safety, short reaction time and accurate control of reaction parameters, which has important potential in drug synthesis. The research progress of continuous flow technology with gas-liquid reaction, solid-liquid reaction, gas-liquid-solid reaction, liquid-liquid reaction and liquid-liquid-solid reaction system in drug synthesis were reviewed. It provides a reference for the further application of flow chemistry technology in drug synthesis.

**Key words:** flow chemistry; drug molecular; synthesis; study progress

(上接第 16 页)

## Study Progress of Solid Acid Catalyst Supported on Fly Ash

*XIAO Xian-ju, TANG Xue-hong, WANG De-tang, LI Gan*

(Xuzhou College of Industry Technology, Xuzhou 221140, China)

**Abstract:** Solid acid is one of the hot spots in the field of catalysts. It is a green catalyst with good catalytic activity and good selectivity. The development of solid acid catalyst and its industrial application are reviewed. The important development direction of solid acid catalyst is pointed out. The research progress of solid acid catalyst supported on fly ash is emphasized.

**Key words:** solid acid supported on fly ash; solid acid catalyst; application progress