

Organic Drug Synthesis Assisted with Microwave Irradiation

Xie Han^{1,2}, Kaiyuan Shao², Wenxiang Hu^{1,2,3*}

¹School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan Hubei

²Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory in North China, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing

³Space Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing

E-mail: *huwx66@163.com

Received: Jul. 30th, 2017; accepted: Aug. 14th, 2017; published: Aug. 24th, 2017

Abstract

In this paper, the main types of organic drug synthesis assisted with microwave irradiation in recent years have been reviewed, including acylation, cyclization, asymmetric alkylation, elimination, rearrangement and reduction reaction. Compared with the traditional method, microwave assisted synthesis can greatly improve the yield and shorten the reaction time. Therefore, the development of microwave assisted synthesis in recent years become very rapid.

Keywords

Organic Synthesis, Drug Synthesis, Microwave Irradiation

微波辐射有机药物合成研究进展

韩 谢^{1,2}, 邵开元², 胡文祥^{1,2,3*}

¹武汉工程大学化工与制药学院, 湖北 武汉

²北京神剑天军医学科学院华北祥鹤微波化学联合实验室, 北京

³中国人民解放军战略支援部队航天系统部, 北京

E-mail: *huwx66@163.com

收稿日期: 2017年7月30日; 录用日期: 2017年8月14日; 发布日期: 2017年8月24日

摘 要

本文综述了近年微波辐射技术应用于加速有机药物合成中的部分主要反应类型, 包括酰化反应、环合反应、不对称烷基化、消除反应、重排反应、还原反应等。相比传统经典有机合成反应, 微波辐射具有缩

*通讯作者。

文章引用: 韩谢, 邵开元, 胡文祥. 微波辐射有机药物合成研究进展[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 15-21.

DOI: 10.12677/mc.2017.11004

短反应时间, 提高产率, 减少副产物等优势。因此, 近年来发展十分迅速。

关键词

有机合成, 药物合成, 微波辐射

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

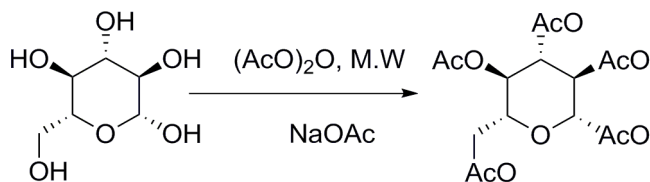
微波辐射合成, 是近年来广泛应用于无机、有机、高分子、材料化学等领域的重要技术方法, 相比于传统加热方法所具有的反应复杂、难度大、耗时长、能耗高、速度慢、污染环境、条件苛刻、效率低甚至难以发生反应等诸多缺点, 其具有优化反应条件、加快反应速度、提高反应选择性和反应产率等优点[1] [2] [3] [4] [5]。早在 1985 年, 当时正在中国科学院上海有机化学研究所攻读博士学位的胡文祥, 最早开始利用微波进行催化有机磷酸酯水解反应, 并取得了理想结果; 随后 1986 年 Gedye RN 利用微波辅助进行酯化反应, 加快了反应速度[6]。这些研究工作标志着现代微波有机合成化学的诞生, 近年来, 微波辅助有机药物合成越来越受到人们的广泛关注。本文综述了微波辐射有机药物合成研究进展, 重点强调其与经典传统方法相比所具有的优点。

2. 微波辐射辅助有机药物合成反应

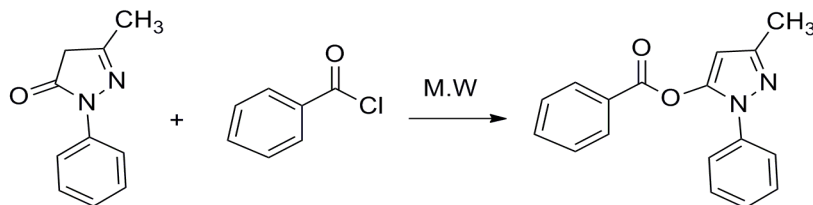
微波辐射辅助有机药物合成的反应类型很多, 这里举出几类典型反应的例子。

2.1. 酰化反应

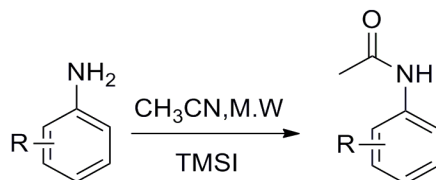
王朝霞[7]等报道了微波条件下 D-葡萄糖与乙酸酐在无水醋酸钠催化下的全乙酰化反应。微波辐射下, 120°C 反应约 10 min 即可获得产率为 88% 的 1,2,3,4,6-五-O-乙酰基 β -D-吡喃葡萄糖, 而常规反应通常需要回流 3 h 以上, 产率仅为 50% [8]。采用微波辐射时, 其反应条件温和、时间短、操作简便且可大大提高产率。



白银娟[9]等在无溶剂条件下, 微波辐射促进 1-苯基-3-甲基-5-吡唑啉酮与芳酰氯反应。微波功率 324 W, 反应 4 分钟产率达到 87.6%。并通过单因素实验考察了功率对其产率的影响, 当功率过低时, 反应不够剧烈从而导致产率较低, 在功率过高时, 反应太剧烈也会导致产物碳化。

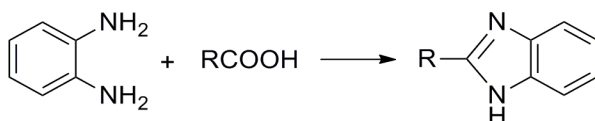


Saikia [10]等开发了一种新的胺类 N-乙酰化方法,其采用乙腈作为溶剂和反应底物,并采用 TMSI-KI 体系作为催化剂,在微波辐射下合成了一系列芳香胺酰化产物,并在苯胺酰化反应中考察了微波辐射对实验的影响。无微波条件下反应 24 h 产率为 80%,有微波辐射条件下,只需要 20% 催化剂浓度,反应 15 min 产率即可达到 80%,此结果充分说明了微波辐射对于苯胺酰化反应速率有较好的促进作用。

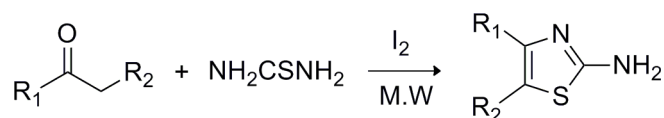


2.2. 环合反应

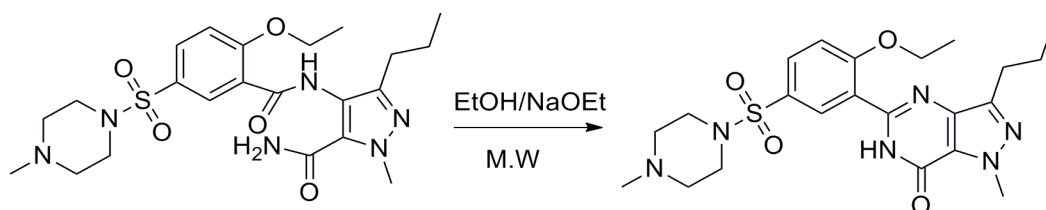
王陆瑶[11]等在微波辐射条件下以邻苯二胺和相应羧酸为原料,经环化反应得到一系列 2-取代苯并咪唑。400 W 功率下微波辐射 6 min,可得到产率 75%~88%。



成冲云[12]等在无溶剂条件下,采用微波辐射法以碘、酮和硫脲为原料合成了一系列 2-氨基噻唑衍生物。其产率最高可达到 69%,作者还研究了微波辐射条件下碘催化酮和硫脲环化反应合成 2-氨基噻唑衍生物的反应机理。

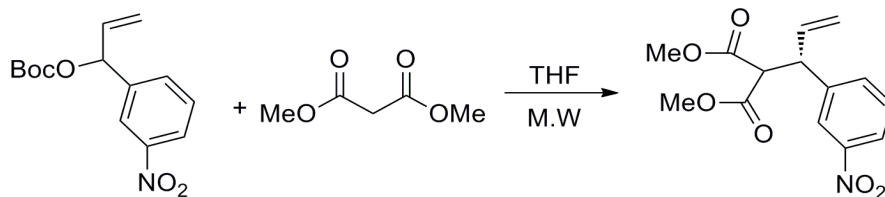


Baxendale [13]等在合成西地那非时通过微波技术改进了其最后一步环合反应条件,在乙醇、乙醇钠体系中,120℃下微波辐射 10 min,使其产率由 90.2%提高至约 100%。



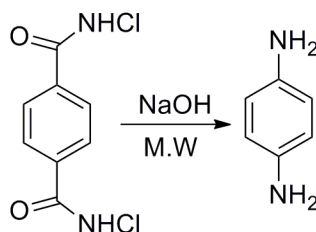
2.3. 不对称烷基化

Trost [14]等采用微波辐射对替拉那韦的合成工艺进行了改进。将微波辐射应用于丙二酸二甲酯的不对称烷基化反应,优化了反应条件,使反应时间由 24 h 缩短为 20 min,产率提高至 94%。



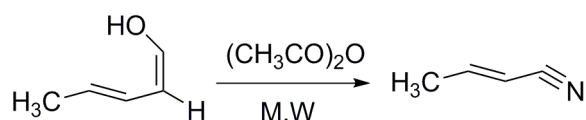
2.4. 消除反应

单玉华[15]等研究了微波辐射下合成对苯二胺的新工艺。研究表明,在霍夫曼降解法中增加微波辐射反应条件,反应 8 min 即可使产率提高至 92.6%。与单纯用霍夫曼降解法相比,产率提高了 11.4%,废水量降低了 50%,反应时间缩短了 80%。



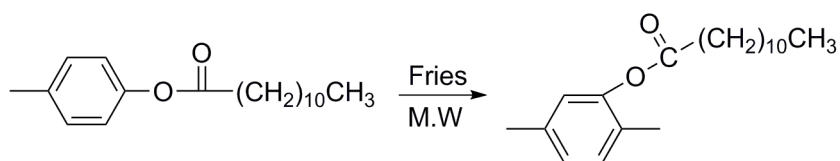
杨晓琴[16]等以源自蒎烯的 2-氯蒎烷和 2,6-二氯蒎烷为原料,采用微波辐照法合成了冰片烯和冰片二烯。结果表明,以 DMF 作为溶剂,叔丁醇钾作为消除剂,在微波功率 400 W,反应温度 120℃ 条件下,反应 60 min 即可使产率分别达到 92.1% 和 94.3%。相比目前普通油浴加热方法[17] [18],微波辐射能提高反应速率数倍甚至数千倍,具有操作简单、产率高、副产物少以及环境友好等优点。

任彦荣[19]在制备巴豆腈的工艺研究中,引入微波辐射改进了该反应。在微波功率 540 W,反应时间为 45s 时,产率达到 87.3%,且纯度大于 98.5%。

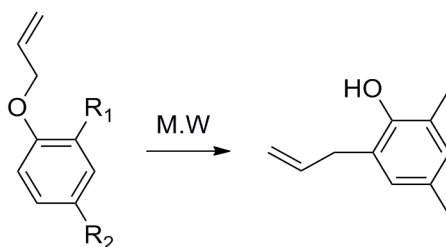


2.5. 重排反应

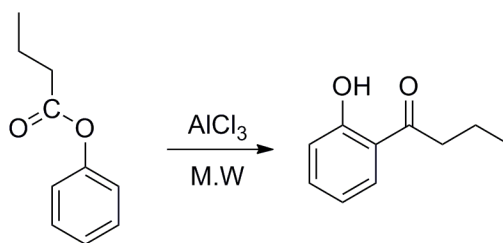
袁淑军[20]等在微波辐射下,通过十二酸对甲酚酯 Fries 重排反应合成了(2-羟基-5-甲基)苯基-1-十二酮。与经典加热方法相比,微波辐射以硝基苯为溶剂,在三氯化铝催化条件下,120℃ 反应 8 min 即可使产率达到 93.4%,高于常规方法 2 h 的产率 89.5%。



兰聪[21]等探究了 5 种丙烯基芳醚衍生物在无溶剂、无催化剂的条件下进行 Claisen 重排反应。作者分别采用了微波辐射和常规加热方法,比较了同等温度下二者反应速率的差异性,结果表明,微波辐射比常规加热的反应速率提高 5~10 倍。

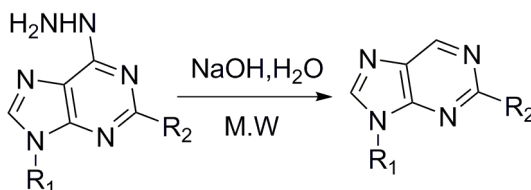


苏玉辉[22]等通过微波辐射合成了邻羟基苯丁酮,在 120℃ 的温度下反应 8 min 即可达到 45.0% 产率,反应时间缩短 15 倍,产率提高 25%。



2.6. 还原反应

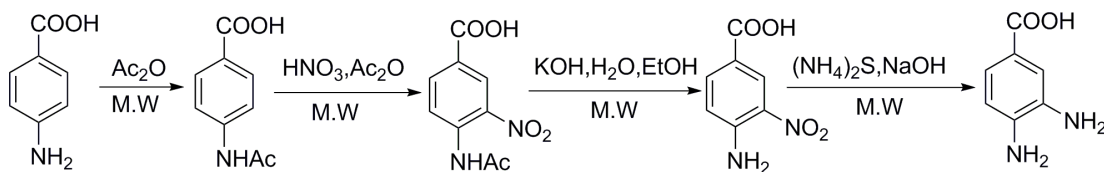
郭海明[23]等在微波辐射下对天然嘌呤及嘌呤核苷的结构进行了修饰和改造,合成出来的胍嘌呤核苷经 Wolff-Kishner-Huang Minlon 还原反应得到一系列脱卤嘌呤,总产率为 46%~83%。



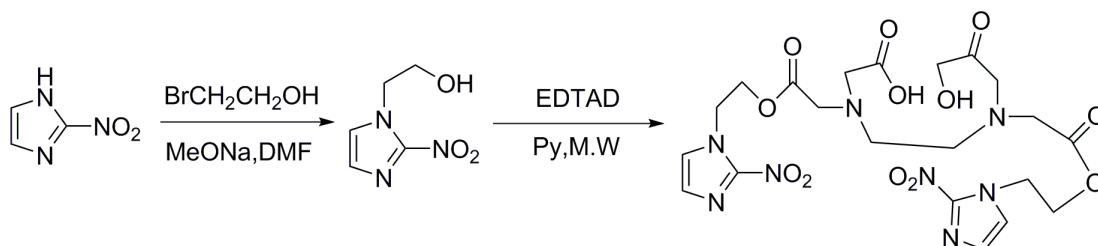
2.7. 其他类型反应

微波辐射也常常被应用于一些其他类型有机药物合成反应中,以便提高产率、缩短反应时间、减少反应能耗,且污染少,使其更加清洁,更加符合“绿色化学”的宗旨理念。

张精安[24]等在微波辐射合成 3,4-二氨基苯甲酸这种重要的药物中间体时,将微波辐射应用于整个反应阶段,经乙酰化、硝化、水解及还原反应制得产物。产物产率由 40.7% 提高至 67.6%,反应时间由 6 h 缩短为 1 h,且操作简单,大大降低了经济成本和人工成本。

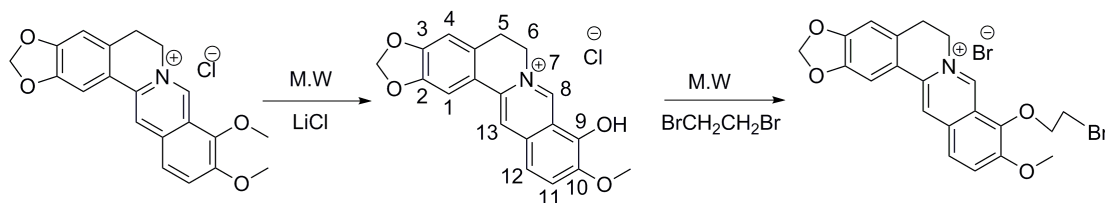


杨少兵[25]等在合成硝基咪唑类化合物时将微波辐射引入其中,合成了一种新型化合物:乙二胺四乙酸- α,ω -双[2-(2-硝基-1H-咪唑)]乙醇二酯。



笔者曾应用微波辐射技术进行了小檗碱的区域选择性脱甲基化反应合成了小檗红碱,然后进行

了 O-烷基化反应, 成功合成了 9-O-2-溴乙基小檗碱[26]。相比常规加热方法, 大大提高了产率, 反应时间缩短 5~10 倍, 为小檗碱后续衍生物的结构修饰改造奠定了一定的基础。



3. 结语

近年来, 微波辐射技术用于有机药物合成领域的发展已经如火如荼, 迄今为止, 虽然其具体催化化学反应机理尚不完全清楚, 但是其高效能、高产率和高品质的特点十分突出。相比传统合成方法, 其具有如下显著优势: 1) 加速反应速率; 2) 提高反应产率; 3) 减少副产物的生成; 4) 某些反应具有立体或者区域选择性; 5) 简化经典合成反应路线; 6) 开辟新的反应通道, 完成某些传统加热不能进行的反应等 [27] [28] [29]。

目前, 从已发现的微波促进有机药物合成反应来看, 其反应种类之多几乎涵盖所有的有机反应类型, 这也更加证明了微波反应的优越性。对于其反应机理中的“热效应”与“非热效应”, 我们应该结合其它理论做更深入的研究, 早日揭开微波催化领域神秘的面纱, 让其在化学合成领域发挥更大作用。

参考文献 (References)

- [1] 陆模文, 胡文祥, 恽榴红. 有机微波化学研究进展[J]. 有机化学, 1995, 15(6): 561-566.
- [2] 胡文祥, 胡文辉, 王建营, 等. 微波催化药物合成研究进展[J]. 中国药物化学杂志, 1999(1): 70-78.
- [3] 胡文祥. 有机磷化合物结构与性能关系研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 中国科学院上海有机化学研究所, 1989.
- [4] Hu, W.X. and Peng, Q.T. (2000) Rapid Synthesis of Tetraphenylporphyrin with Microwave Irradiation. *Chemical Journal on Internet*, **2**, 54-55.
- [5] Hu, W.X. and Wang, J.Y. (2001) Combinatorial Catalysis with Physical, Chemical and Biological Methodologies. *Chemical Journal on Internet*, **3**, 44-46.
- [6] Gedye, R., Smith, F., Westaway, K., et al. (1986) The Use of Microwave Ovens for Rapid Organic Synthesis. *Tetrahedron Letters*, **27**, 279-282. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)83996-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)83996-9)
- [7] 王朝霞, 冉卓, 白林铁, 等. β -型五氧乙酰化吡喃葡萄糖和半乳糖的微波合成[J]. 精细化工中间体, 2010, 40(5): 34-36.
- [8] 周烽, 卢定强, 韦萍. 熊果苷的合成[J]. 香料香精化妆品, 2005(4): 11-12.
- [9] 白银娟, 路军, 甘海婴, 等. 无溶剂微波促进下 1-苯基-3-甲基-5-吡唑啉酮与芳酰氯的反应研究[J]. 有机化学, 2002, 22(9): 638-641.
- [10] Saikia, U.P., Hussain, F.L., Suri, M., et al. (2016) Selective N-acetylation of Nromatic Amines Using Acetonitrile as Acylating Agent. *Tetrahedron Letters*, **57**, 1158-1160. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.01.108>
- [11] 王陆瑶, 田敏, 胡文祥, 等. 微波催化新型杂环基苯并咪唑杀菌剂的合成、表征及活性测定[J]. 应用化学, 2007, 24(5): 507-511.
- [12] 成冲云, 姜凤超. 无溶剂条件下微波辐射合成 2-氨基噻唑衍生物[J]. 有机化学, 2005, 25(7): 826-829.
- [13] Baxendale, I.R. and Ley, S.V. (2010) Polymer-Supported Reagents for Multi-Step Organic Synthesis: Application to the Synthesis of Sildenafil. *Cheminform*, **10**, 1983-1986. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(00\)00383-8](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(00)00383-8)
- [14] Trost, B.M. and Andersen, N.G. (2002) Utilization of Molybdenum- and Palladium-Catalyzed Dynamic Kinetic Asymmetric Transformations for the preparation of Tertiary and Quaternary Stereogenic Centers: A Concise Synthesis of Tipranavir. *Journal of the American Chemical Society*, **124**, 14320-14321. <https://doi.org/10.1021/ja028497v>

- [15] 单玉华, 魏科年, 李为民, 等. 微波辐射下霍夫曼降解法合成对苯二胺[J]. 能源化工, 2005, 26(6): 25-28.
- [16] 杨晓琴, 宁平, 郑云武, 等. 微波辐照法合成冰片烯和冰片二烯[J]. 南京师大学报(自然科学版), 2016, 39(2): 44-49.
- [17] 程健, 冯涛, 李开婧, 等. 冰片烯的合成研究[J]. 林产化学与工业, 2009, 29(2): 54-58.
- [18] 李开婧, 曾韬, 冯涛, 等. 冰片二烯的合成研究[J]. 林产化学与工业, 2009, 29(s1): 59-63.
- [19] 任彦荣. 微波法合成巴豆腈工艺研究[J]. 化学试剂, 2012, 34(9): 91-93.
- [20] 袁淑军, 吕春绪, 蔡春. 微波促进 Fries 重排反应合成(2-羟基-5-甲基)苯基-1-十二酮[J]. 精细化工, 2004, 21(3): 230-231.
- [21] 兰聪, 徐盼, 梁荣辉, 等. 微波对烯丙基芳醚的 Claisen 重排反应影响研究[J]. 有机化学, 2012, 32(4): 765-769.
- [22] 苏玉辉, 许兴志, 宋吉英, 等. 微波辅助合成邻羟基苯丁酮[J]. 化学研究与应用, 2011, 23(4): 483-485.
- [23] 郭海明, 饶伟浩, 牛红英, 等. 微波辐射下水中 6-氯嘌呤(核苷)及 8-溴嘌呤核苷的脱卤反应[J]. 合成化学, 2010, 18(3): 361-364.
- [24] 张精安, 郑盛润, 苏成勇. 微波辅助合成 3,4-二氨基苯甲酸[J]. 精细石油化工, 2006, 23(3): 6-9.
- [25] 杨少兵, 余灿煌, 谭家豪, 等. 乙二胺四乙酸- α,ω -双[2-(2-硝基-1H-咪唑)]乙醇二酯的微波合成[J]. 合成化学, 2015, 23(1): 47-50.
- [26] 韩谢, 邵开元, 胡文祥. 微波辐射合成 9-氧-2-溴乙基小檗碱工艺研究[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 8-14.
- [27] 王乔, 刘明, 邵华宙, 等. 微波催化有机药物合成研究进展[C]//中国电子学会. 第九届全国微波化学暨第四届样品制备学术会议论文集. 昆明: 昆明理工大学出版社, 2012.
- [28] 马密霞, 胡文祥. 微波化学理论及其应用研究进展[J]. 昆明理工大学学报(自然科学版), 2012, 37: 107-112.
- [29] Liu, M. and Hu, W.X. (2013) Recent Progress of Microwave Irradiation in Synthesis and Diagnosis Treatment. *Advanced Material Research*, **616-618**, 1711-1716. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMR.616-618.1711>

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: mc@hanspub.org