附件

**陕西省教育厅成果申报项目公示内容信息简介**

1. **项目名称**：绿色合成理念在药物合成工艺研究中的应用及技术推广
2. **完成单位**：陕西国际商贸学院
3. **完成人**：唐文强；高艳蓉；刘斌；仝红娟；朱周静；张翠亚；李元慈；杜漠

**4. 项目简介**：本项目属于药学学科中的药物化学研究领域

药物合成是将化学原料或者中间体通过一系列化学反应合成所需药物分子的过程。作为药物合成过程中非常重要的一个环节，药物合成工艺研究是在已有的合成工艺基础上的改进与创新，包括最佳的反应工艺条件（例如催化剂、溶剂、温度、时间、物料比、加料顺序等）的优化、后处理方法（淬灭方式、纯化方式、结晶方式等）的优化以及工艺的整体创新（例如合成路线的优化等）等一系列研究工作的总和。随着社会可持续发展及其所涉及的生态环境、资源、经济等方面的问题，以及人们对环境保护的日益重视，对药物合成工艺提出了更高的要求，绿色合成的理念应运而生，它要求采用无毒、无害的廉价易得原料和催化剂，减少溶剂的使用，获得高收率产物，降低废弃物的排放，尽可能的满足“原子经济性”原则。本项目基于绿色合成理念，在陕西省自然科学基金及省教育厅专项经费的支持下，综合有机化学、物理化学、合成化学等多个学科的理论，针对目前部分药物中间体合成过程中存在合成路线复杂、反应条件苛刻、产物后处理困难等问题，对多个药物中间体的合成过程进行研究，开发了多个基于绿色合成理念的药物及其关键中间体的合成工艺，极大的降低了反应过程中对溶剂的需求，减少了对重金属及过渡金属的使用，缩短了反应时间，提高了产物的立体选择性和收率，减少了废弃物的产生，使药物的合成工艺更加符合绿色环保的要求。本项目分别根据目标分子骨架结构类型、有机合成单元反应的类型、目标分子官能团类型进行分类，总结我们团队将绿色合成理念应运到药物及其关键中间体合成工艺研究及技术推广方面取得的成果，主要内容包括：

**一、基于****杂环类药物中间体的合成工艺开发研究**

杂环类化合物不仅在天然化合物中占有非常重要的比重，而且是新药开发和研究非常热衷的对象。因此，基于绿色合成理念，开发快速、高效、环保的合成杂环类药物及其中间体的合成工艺，不但可以避免对杂环类天然产物的依赖，减少提取溶剂的使用，降低生产成本，而且可以合成结构更为丰富的杂环类化合物，为新药研发提供更充足的备选化合物，具有非常重要的意义。本项目通过创新性的运用sonogashira偶联反应、Claisen重排反应、关环反应等开发出了苯并呋喃衍生物、异吲哚啉衍生物和4H-苯并[d][1,3]二噁英衍生物等多个系列的杂环化合物的绿色合成工艺。简化了杂环类药物中间体合成路线、缩短了反应时间，提高了反应收率，在杂环类药物及其中间体的合成方面具有非常大的应用价值。我们将杂环化合物药物中间体的绿色合成工艺与西安科达康医药科技有限公司合作先后开发出10余个含有苯并呋喃、异吲哚啉和4H-苯并[d][1,3]二噁英骨架的抗病毒和抗癌活性的先导化合物。

**二、基于Pictet-Spengler 反应的RSL3和他达那非关键中间体合成工艺优化研究：**

Pictet-Spengler反应是指β芳乙胺与羰基化合物在酸性溶液中缩合生成1,2,3,4-四氢异喹啉的反应，是合成新型药物RSL3和他达那非关键性反应。RSL3，化学名（1S,3R）-2-(2-氯乙酰基)-1-[4-(甲氧羰基)苯基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶[3,4-b]吲哚-3-羧酸甲酯，是谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4）抑制剂。虽然RSL3仍处于临床前研究阶段，但它所表现出来的良好生物活性已引起很多前沿研究者的广泛关注。他达那非是治疗男性勃起功能障碍的新型药物具有高效、高选择性、副作用小、药效持续时间长等特点，因而表现出广阔的市场前景。但是目前报道的合成方法，在合成RSL3关键中间体(1S,3R)-1-[4-(甲氧羰基)苯基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶[3,4-b]吲哚-3-羧酸甲酯盐酸盐和他达那非关键中间体(1R,3R)-1-(3,4-亚甲基二氧苯基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸甲酯盐酸盐的过程中均需要通过消旋体柱层析分离法分离出反式(trans-)构型，该法分离过程相对比较复杂，需要消耗大量溶剂、花费较多时间，且存在分离纯度不高、不适合工业化生产等缺点。针对上述两种药物中间体合成过程中存在的共性问题，我们均选择以廉价的D-色氨酸为原料，分别通过酯化和Pictet-Spengler两步反应，通过反应条件优化，特别是溶剂的选择，简便有效的、选择性的合成了trans-构型的RSL3关键中间体和trans-构型的他达那非关键中间体。解决了已有方法存在的分离过程复杂，溶剂消耗量大、分离时间长，且分离纯度不高的问题，将有助于促进RSL3和他达那非合成工艺的改进，同时为其它具有Pictet-Spengler 反应参与的药物合成提供借鉴。

**三、基于腈类药物中间体的新合成工艺开发研究：**

腈类化合物是一类非常重要的有机合成中间体。在医药、材料、农业和化工等领域具有广泛的用途。研究腈类化合物合成方法、拓展腈类化合物的种类多样性已经成为有机化学领域的热点课题之一。但是目前报道的腈合成方法，存在需要使用重金属或过渡金属脱水剂，反应条件苛刻(高温、无水环境、反应时间长)、底物适用性有限等问题。因此，急需开发一种环境友好、简便易行的腈类化合物的绿色合成方法。本项目创新性的以廉价易得的醛及其衍生物为原料，分别与盐酸羟胺反应得到一系列醛肟中间体，然后在叠氮磷酸二苯酯和1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯作用下，合成一系列腈类化合物，该方法合成工艺简单、反应时间短、产物收率高、底物适用性广(含有供/ 吸电子基团的芳香醛、杂环芳香醛、脂肪醛)，原料廉价易得，是一种高效绿色合成腈类化合物的新方法。此外，我们还以仲胺、氧杂环丁-3-酮和三甲基氰硅烷( TMSCN) 为原料，无需催化剂，“一锅法”合成了腈类化合物，进一步简化了腈类化合物的合成过程，缩短了反应时间，提高了腈类化合物的收率，为腈类化合物的合成提供了一种简便可行的合成方法。我们将本项目开发的腈类药物中间体的合成工艺用于具有抗肿瘤活性的氧杂环丁烷类分子的开发。

本项目工作累计发表了国内外学术期刊论文10余篇，其中北大核心及以上10篇，已获授权发明专利2项，实用新型专利3项。8篇代表性成果发表在Zeitschrift für Kristallographie - New Crystal Structures(2篇)、精细化工 (1篇)、化学研究与应用 (3篇)、化学通报（1篇）精细化工中间体（1篇），其中SCI收录2篇、EI收录1篇，北大核心或CSCD收录4篇。项目成果被硕士论文及学术期刊多次引用和评述。本项目成果可为多类药物及药物中间体的合成工艺开发提供了技术参考及理论基础。例如，运用本项目开发的杂环类药物中间体合成工艺”技术与西安科达康医药科技有限公司先后签订“抗病毒药物EIDD-2802的研发和结构修饰”（合同经费20万元）和“抗肿瘤药物LTT-3305的研发和结构修饰”（合同经费17万元）两项横向技术服务合同；天津博云生物科技有限公司参考了我们“一种合成腈类化合物的新方法”专利技术，合成所得样品已累计为该公司销售收入10余万元。

**5. 主要知识产权产权目录**：

1. 具有抗肿瘤活性的氧杂环丁烷衍生物及其制备方法和应用,发明专利(ZL 2022 1 0074167.7),授权时间: 2023年10月03日.
2. 一种腈类化合物的制备方法, 发明专利(ZL 2021 1 1254803.6), 授权时间: 2023年06月16日.
3. **代表性论文目录**
4. 刘斌，朱周静，祝婷婷，张方成，张彦民. RSL3中间体的简便合成 [J]. 精细化工, 2019, 36 (05): 1012-1015.
5. 高艳蓉,唐文强,仝红娟, 张翠亚, 刘斌. 他达那非关键中间体(1R,3R)-1-(3,4-亚甲基二氧苯基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸甲酯盐酸盐的合成 [J]. 精细化工中间体, 2019, 49 (05): 22-25.
6. 仝红娟, 李元慈, 高艳蓉, 卫丹, 刘斌. Claisen重排反应合成5-烯丙基-4-羟基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯[J]. 化学研究与应用, 2022, 34 (03): 683-688.
7. 刘斌, 杨国栋, 张彦民, 杜漠, 祝婷婷. Lifitegrast中间体苯并呋喃-6-甲酸的合成 [J]. 化学研究与应用, 2018, 30 (12): 2030-2033.
8. Wenqiang Tang, Xiaona Xu, Yanrong Gao, Hongjuan Tong, Zhoujing Zhu, Bin Liu. Crystal structure of 6-hydroxy-2,2-dimethyl-4Hbenzo[d][1,3]dioxin-4-one, C10H10O4[J]. Zeitschrift für Kristallographie - New Crystal Structures, 2022, 237(3): 441-443.
9. 朱周静，仝红娟，唐文强，唐初，刘斌. 腈类化合物的新法合成 [J]. 化学研究与应用, 2022, 34 (08): 1912-1919.
10. 刘斌, 仝红娟, 朱周静, 张彦民, 郭惠. 3-仲氨基氧杂环丁烷-3-腈衍生物的合成 [J]. 化学通报, 2020, 83 (10): 946-950.
11. Zhoujing Zhu, Bin Liu, Xiaona Xu. Crystal structure of N-(4-bromo-2,6-dichloro-phenyl) pyrazin-2-amine, C10H6BrCl2N3[J].Zeitschrift für Kristallographie-New Crystal Structures, 2022, 237(3): 347-349.