



微波辅助有机合成—应用于药物开发

Michael J. Collins, 刘威志译

摘要:

多年来, 药物开发的瓶颈一直是在合成这个步骤上, 其原因在于用以驱使合成反应的方式一直是传统的热力加热。而最新技术的开发让微波成为加热反应更有效的方法。那些本需要几小时, 甚至几天才能完成的合成反应现在只需几分钟, 因而让有机化学家们有更多的时间用以分析和优化他们的反应, 使他们更有创造性。微波合成包括很多有优点, 例如反应速率的提升, 产率的提高和 “更干净” 的化学。由 CEM 所开发的新型微波环形单膜腔把所有传统合成设备的优点以及微波瞬间加热的能力结合于一个简洁但具有强大作用的仪器上。Abbott 实验室 (芝加哥、伊利诺斯) 使用此仪器执行了针对药物开发的合成反应。化学家们发现环形单膜腔辅助有机合成的好处是在传统方法和从前的微波方法上的大量改良。

使用传统热传导加热法使得药物合成在药物开发过程中是一个缓慢而费劲的步骤, 但是最近新一代的微波合成仪器为化学家们提供了足以在几分钟内, 取代了传统上的几小时甚至几天, 完成反应的有力工具。此外, 化学家们也发现它们能提升产率, 减少副反应, 和降低完成反应所需要的溶剂。

微波是一种处于电磁谱末端的电磁能。虽然微波包含着一个电场和一个磁场, 但是只有电场将能量转移用以加热一个物质。与平常化学键的能量 (80—120kcal/mol) 比起来, 微波光子的能量相当小 (0.03 kcal/mol), 所以不会直接对分子结构产生影响。因此吸收了微波所引起的效果仅限于分子活动上。

微波通过两种作用将能量传递至一个物质上。在偶极旋转中, 极性分子会试图与微波的电场对齐。而分子

试图在电场中定位所引起的运动造成能量的转移。离子传导是第二种能量转移的方法。当在被加热的物质中有自由的离子存在时, 电场所引起的离子活动造成快速的加热。当物质的温度升高, 能量的转移就更有效率。微波的能量转移比分子的松弛来得要快, 形成不平衡的能量转换和影响系统动力学的瞬间高温。

大部分早期的微波合成是在多模系统中所做的。这些系统有较大的腔体并且被成功的应用于含有多种样品的合成反应, 甚至体积大于 1 升的反应。然而药物开发特有的小型独立样品合成反应在多模系统中存在着许多问题, 因为多模仪器腔体的设计本身就有着冷点与热点的问题存在, 造成对小型独立样品加热的困难。

在过去十年中, 有着统一能量分配和能更有效的应用于小型样品的单膜腔微波仪器在市面上问世。这些新型

腔体更适合於药物开发方面的工作，因为高能量密度使得能量被更有效的聚焦。然而，假若在一单模腔中，样品的大小或极性有所变动，便能大规模的影响微波与样品的配合。由于这个原因，单模腔体系统通常需要某种手动的调谐装置。

图表 1: Discover 的单膜微波腔



相对于 CEM 的前一代仪器及其他厂家的微波合成仪器这种环形单膜腔容量更大，并且在使用上更加具有弹性：它可以使用体积从 1ml 到 125ml 不等的容器。Discover 还能在开放容器内进行传统的常压反应试验，并且在加热过程中配备了冷凝回流装置和试剂添加装置。另外 Discover 系统还为化学家们提供了电磁搅拌装置和快速冷却装置，前者提高了各种试剂的混合度，后者通过压缩气体的注入来冷却反应，降低了反应的热滞性，因而大大减少了副反应，提高了产出率。

Discover 系统包含了所有传统方法的优点以及微波合成高效率、高产率的特点，此外它不但能应用于液相合成反应，而且还能应用于固相合成和无溶剂合成。

该系统配有压控及温控装置。通过增加压力可以提高样品的沸点，进而加快反应速度，压力范围在 0-20 bar 之间。专利的红外温控技术能精确的测量反应体系的温度，并保证样品的温度不会超过设定温度以确保整个反应在最优化的条件下进行。

微波作为一种加速加热过程的工具是非常有效的，它可以使样品温度瞬间上升，致使反应速度较常规方法快 10 到 1000 倍，并且提高产率 50 到 100%，甚至是对那些产率极低的合成反应。因为微波能快速的与反应物耦合，使得微波能够广泛应用于多相合成反应之中，尤其是在聚合物载体上的反应，微波能够大幅缩短反应时间。由于具有这样的特性，微波成为固态和无溶剂合成反应的最佳热源。

由于微波不能加热非极性物质，所以我们可以通过在反应体系中加入一些非极性物质降低反应物的温度，使微波也能作为一些热敏合成反应的热源。非极性溶剂在反应体系中扮演冷源的角色，它们能吸收多余的热量以降低反应物的温度，并且不削弱反应物被微波瞬间加热的特性。

图表 2: 亲核芳香取代反应

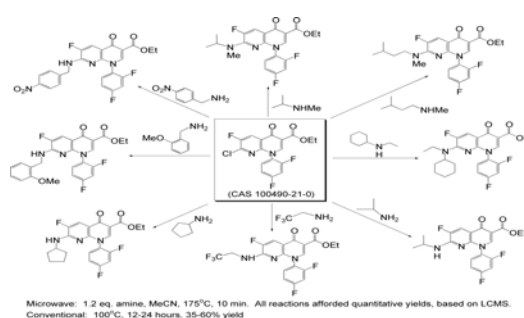
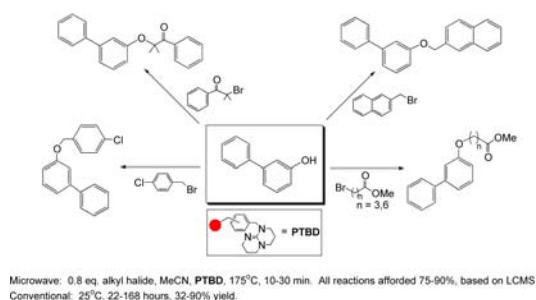


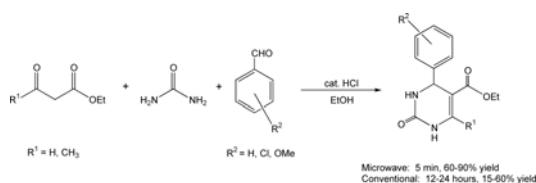
图 2 中所显示的反应是由 Abbott(Chicago, IL) 实验室的 Anil Vasudevan 博士所做的亲核芳香取代反应。他用 Discover 精确有机合成系统把不同类型的配合基分别连接到一个基本分子骨架上, 生成八种不同的化合物, 此过程反应温度 175°C, 仅需 10 分钟即可完成。Vasudevan 博士还通过该仪器利用烷基溴对苯酚化合物进行烷基取代的合成反应展示了微波在固相合成中的特效(图 3)。可以看出这两个反应的产率都有所提高, 并且反应速度都有显著的提高。

图表 3: 苯酚化合物的烷基取代合成反应



Vasudevan 博士还利用 Discover 精确有机合成系统完成了四氢嘧啶的 Bignelli 合成试验(图 4)及 1,3,4-二唑的合成反应。Bignelli 合成反应是一个三元缩合反应, 利用 Discover 系统可把反应温度保持在 170°C, 仅需 5 分钟就能完成, 且产率可达到 60—90%, 而此反应常规方法在 150°C 下需要一个半小时才能完成。从中可以看出微波加热可使反应温度提高 10—20°C, 这就是反应速度提高数十倍的原因。

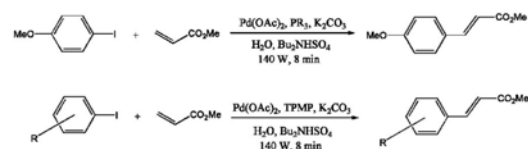
图表 4: 四氢嘧啶的 Bignelli 合成



许多研究人员通过微波辅助合成

来完成那些对药物开发有重要意义的合成试验, 这当中包括钯催化反应。第一个通过微波来完成的钯催化反应是由印度的 A.Wali 博士等人于 1994—95 年在 CEM 的微波系统中实现的。钯催化反应中生成的 C-C 键在合成化学中极其重要。A.Wali 博士等人使用多膜微波合成仪器完成了碘代苯与 1-癸烯的 Heck 反应, 此反应在微波下仅需 10min, 而传统方法却需要 14 个小时。

1995 年 Villemin 博士 (ENSL de Caen, Caen, France) 在西班牙的一次学术会议上发表了以单模微波为热源的钯催化反应报告, 他仅用了 140W 的功率在 10 分钟内就成功的完成了由钯催化的 Heck 反应(图 5)。



图表 5: 微波助效钯催化 Heck 反应

自从 1996 年 M.Larhed 和 A.Hallberg 博士 (Uppsala 大学, 瑞典) 发表了第一篇关于微波应用于钯催化反应的报告之后, 他们又陆续以同一课题发表了多篇研究报告, 通过这些研究他们向人们展示了微波在钯催化反应中的众多优点。

微波加热的速度有着另外一些优点。它可以让化学家们有足够的时间来分析反应, 以优化反应并提高产率。

微波辅助合成是一个在逐渐完善的新兴领域。在未来几年中它对药物研发和医药化学将发挥重要作用。这项技术最终将会取代电热板等传统加热方式, 而微波仪器也会逐步完善。CEM 的 Discover 系统已经有几种不同的机型问世。

Discover 的先进技术使它的使用者有足够的时间来思考和创新。由于药物合成本来就已经够复杂了，所以操作复杂或需要由多人操作辅助合成仪器是不可取的，而CEM的Discover系统操作灵活，易用，集速度和能力与一身，是有机合成化学家们的理想选择。

1. Neas ED, Collins MJ. Introduction to microwave sample preparation theory and practice. Chapter 2. In: Kingston HM, Jassie LB, eds. Washington, DC: American Chemical Society, 1988:7–32.
2. Larhed M, Hallberg A. Microwave-assisted high-speed chemistry: a new technique in drug discovery. Drug Discov Today 2001; 6(8).
3. Gasgnier M, Loupy A, Petit A, Jullien H. New developments in the field of energy transfer by means of monomode microwaves for various oxides and hydroxides. J Alloys Compd 1994; 204(1,2):165–72.
4. Loupy A, Petit A, Hamelin J, Texier-Boullet F, Jacquault P, Mathe D. New solvent-free organic synthesis using focused microwaves. Synthesis 1998; 9:1213–34.
5. Giguere RJ, Bray TL, Duncan SM, Majetich G. Application of commercial microwave ovens to organic synthesis. Tetrahedron Lett 1998; 27(41): 4945–8.
6. Mingos DMP, Baghurst DR. Applications of microwave dielectric heating effects to synthetic problems in chemistry. Chem Soc Rev 1991; 20:1–47.
7. Bose AJ, Manhas MS, Ghosh M, et al. Microwave-induced organic reaction enhancement chemistry. J Org Chem 1991; 56:6968–70.
8. Gedye R, Smith F, Westaway K, et al. The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. Tetrahedron Lett 1986; 27:279–82.
9. Wali A, Pillai SM, Satish S. Heterogeneous Pd catalysts and microwave irradiation in Heck arylation. Research Centre, Indian Petrochemicals Corporation Ltd., Communication No. 294, 1995.
10. Villemin D., Jaffres PA, Nechab B. ENSI de Caen, ISMRA, Caen, France. University of Saragossa, Spain, 1995.

11. Larhed M, Hallberg A. Microwave-promoted palladium-catalyzed coupling reactions. J Org Chem 1996; 61:9582–4.



作者 Michael J. Collins 博士是 CEM Corp. 的执行总裁兼总经理。他于 1978 年以优异成绩取得化学学士学位，并随后取得物理化学博士学位。Collins 博士曾多次取得各项优秀企业家奖项，并于 1990 年被 Inc. 杂志评为“1990 年优秀企业家”。他现在是 ALSSA (Analytical & Life Science System Association) 的成员，并曾是此组织的理事长。他曾多次于各个行业杂志上被刊出，并参与了属于 ACS 专业参考书目，“微波样品处理入门”一书的著作。



图表 6: CEM Discover 微波合成系统