

“一步法”改造芳香胺 有望降低药物合成工艺成本

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/36750.html>

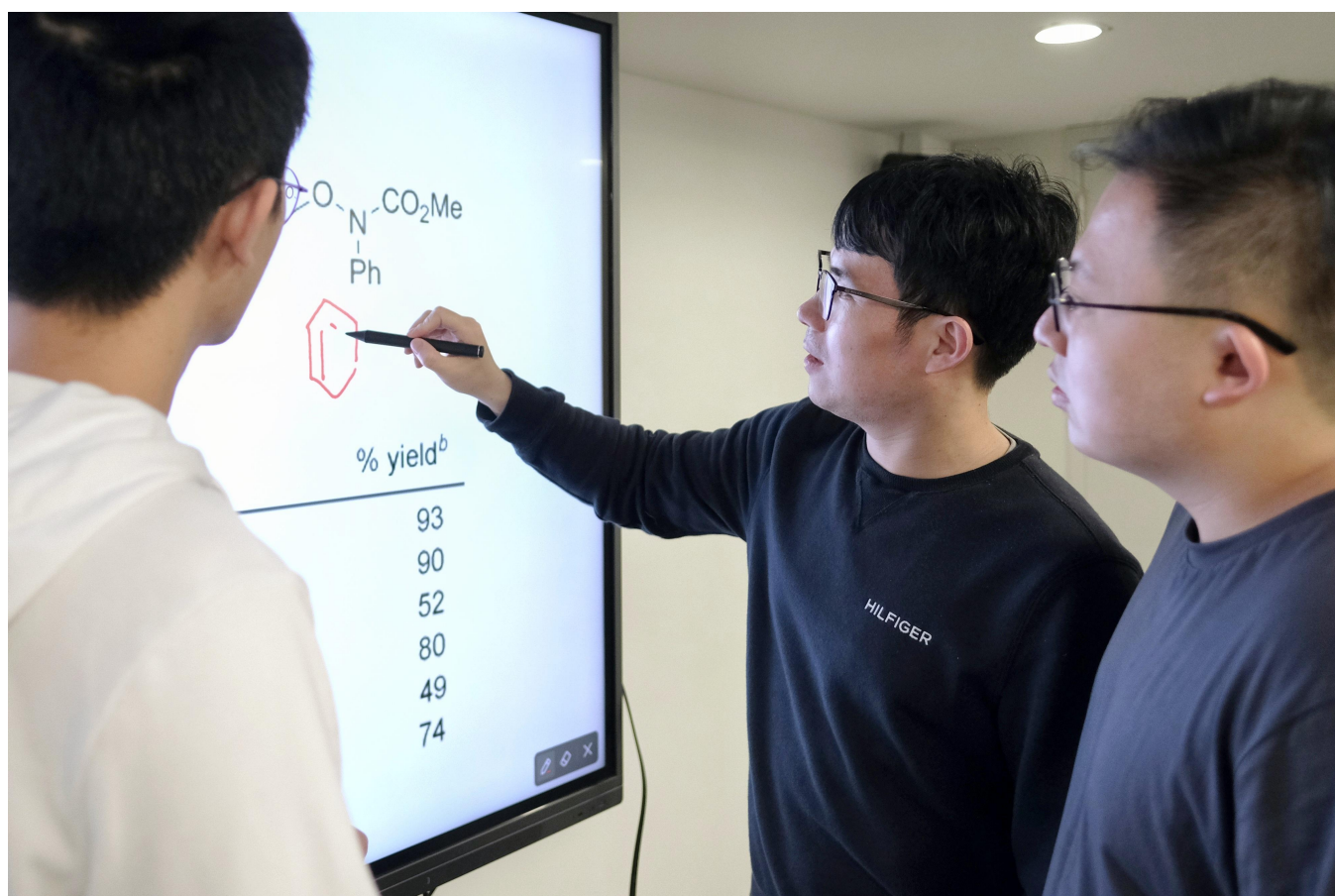
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

“一步法”改造芳香胺

有望降低药物合成工艺成本

。微观视角下，很多化合物可以看作由许多小积木拼接而成。芳香胺相当于其中的“基础积木”，其关键部件氨基能用于拼接具备各种功能的部件，即官能团，在染料、药物合成等领域有广泛应用，但在拼接过程中，需要将芳香胺原有的氨基去除。

“新策略能在温和条件下，仅需一道工序，就对芳香胺类化合物高效、安全转化，为抗病毒、抗癌药等药物合成开辟了更经济、环保的技术路径。”11月12日，中国科学院大学杭州高等研究院张夏衡研究员接受科技日报记者采访时，解读了团队与合作者近日在《自然》上发表的研究成果。



张夏衡团队研究讨论。国科大杭高院供图

绕开高风险的“重氮化”路线

尽管芳香胺在分子构建中扮演着重要的“基础积木”角色，然而，将其转化成“功能积木”的研究进展却相对滞后。

在过去的一个多世纪里，工业领域长期沿用一种发明自140年前的传统工艺：先将芳香胺转化为“重氮盐”中间体，再通过铜盐促进等手段去除氨基，引入新官能团，开展后续转化。

问题在于，重氮盐不稳定、具有爆炸危险性。

100多年来，在重氮盐生产过程中，因操作不当导致的化工事故并不鲜见。基于芳基重氮盐的工艺还面临铜消耗大、污染物处理成本高等问题，与当前“双碳”目标下的绿色化学理念不符合。

在抗癌药生产领域，许多基于芳香胺的抗癌药中间体的合成路线复杂，相应的设备成本、原料成本、污染处理成本等，都会影响药品的价格。

寻找一条安全、绿色、简洁的芳香胺转化路径，是全球化学家梦寐以求的目标。

冲破百年工艺桎梏，张夏衡团队经过三年潜心攻关，创造性地提出“直接脱氮”策略，“绕开”了重氮盐，直接对芳香胺中的碳-氮键进行“精准剪切与替换”。

该论文从投稿《自然》至正式发表仅用时不到50天，并获得审稿人的高度评价。制药巨头辉瑞公司高级研发总监斯科特·巴格利在公开审稿意见中称其为“true tour de force”（真正的杰作）。

化学界百年遗珠重放光彩

“这项成果本可以在100多年前就被发现。”张夏衡坦言道。团队在论文中也表达了这一观点。

他们利用芳香胺在硝酸介导下原位形成N-硝胺中间体，随后通过脱除一氧化二氮，将芳香胺中稳定的碳-氮键替换为功能各异的多种重要化学键。

早在1893年，N-硝基胺就被科学家报道过，但并没被深入研究。在张夏衡看来，此次研究中发现其价值，既有偶然性也有必然性。

记者了解到，该团队主要聚焦绿色药物合成方法和工艺开发、活性分子精准修饰等生物医药前沿领域开展研究。此次研究中，就芳香胺类化合物的高效、安全转化工艺优化，团队与合作企业前期开展成百上千次试验，起初均认为并未获得目标产物。

直到2022年底，团队和企业一起发现了N-硝基胺在体系中的存在。当时它在体系含量只有百分之几，被认为是实验中的“副产物”。

为什么会出现N-硝基胺？张夏衡说，在和学生分析、复盘各项试验时，注意到仪器设备检测到了微量的目标产物，随之进一步分析副产物，想获得更多蛛丝马迹，一步步抽丝剥茧，发现了N-硝基胺的作用。

在此基础上，经过一年多的验证优化，该团队开发出了一种借助N-硝胺实现直接脱氮官能团化的全新方法，利用实验室中常见且价格低廉的试剂，在温和条件下激活芳香胺，使其碳-氮键断裂，并原位引入羟基、卤素、氰基、烷基、芳基等多种功能基团。

整个过程无需制备危险中间体，也无需重金属参与，反应条件温和、操作简便。为进一步提高操作便捷性，该研究还开发了一锅法脱氮交叉偶联策略。只需在脱氮反应中间体中直接加入相应的偶联试剂，即可在同一反应体系中完成多种交叉偶联反应。

新工艺有待业界合作推进

采用这一新策略，该团队成功实现公斤级连续合成，意味着相关技术已完成中试验证。张夏衡说：“一个普通药厂的工人，看了我们的配方就能操作。”

此次研究中，团队挑选了多个制药企业最常用的含氮类中间体，进行合成实验，结果表明，这一新策略几乎适用于所有类型的药用杂芳胺及电性、结构各异的苯胺衍生物，不受氨基位置限制。相当于为“基础积木”设计了一个万能接口。

同时，该团队已经与若干药企对接，准备将新技术应用于相关医药中间体的合成。据合作企业估算，新技术有望将某些药物中间体的生产成本降低40%至50%，并实现规模化绿色生产。

此外，该成果还有望广泛应用于抗病毒药、农药等领域。其无需重金属、操作简便、收率高，更安全等优点，契合绿色化学与碳中和目标，为药物研发和高端化学品制造提供全新底层技术路径，具有重大科学价值与产业意义。

张夏衡表示，目前团队只是完成了初步的理论研究和实验室规模验证。这项策略的应用潜力和放大反应的安全性测试还需要更多工业界专家进一步研究和推广，这个长期积累、验证的时间维度可能需要跨越几年甚至几十年。

作者：江耘，薛雅文 来源：科技日报

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发