

新型手性螺环催化剂的设计合成及其在抗抑郁药物不对称氢化中的应用

郭巍 胡旭东 郭华栋 陈浩 吴刚

浙江海森药业股份有限公司, 浙江 东阳 322100

摘要: 目的: 本研究旨在设计并合成一类结构新颖的新型手性螺环催化剂, 系统评估其在抗抑郁药物关键中间体的不对称氢化反应中的催化性能, 以期提升药物合成中的对映体选择性和整体反应效率, 为手性药物工业化合成提供新的催化策略。方法: 首先基于构效关系设计原则, 构建具有双刚性手性中心的螺环结构, 并引入不同电子调节基团制备五种手性催化剂 (A~E)。所合成催化剂通过核磁共振波谱 (NMR)、高分辨质谱 (HRMS) 和 X 射线单晶衍射等手段进行结构表征, 确保其三维构型明确稳定。随后以 3-羟基-4-甲氧基苯乙酮为模型底物, 在温和条件下开展不对称氢化反应, 评估各催化剂的催化活性和对映选择性, 并进一步选用代表性底物扩展应用范围。所有数据采用高效液相色谱 (HPLC) 进行定量分析, 并通过 ANOVA 统计方法对数据进行显著性检验。结果: 催化剂 C 表现出最优的催化性能, 产率高达 98%, 对映体过量值 (ee) 达到 99%。对比其他催化剂, 其催化活性和选择性均有显著提升 ($P < 0.01$)。在重复使用实验中, 催化剂 C 经过 5 次循环使用后仍保持 94% 以上的产率与 97% 的 ee 值, 表现出良好的稳定性和可重复性。此外, 催化剂 C 在其他底物 (如 4-氟苯乙酮、3,4-二甲氧基苯乙酮) 中亦表现出优异的催化效果, 说明其具有广泛适用性和潜在工业推广价值。结论: 新型手性螺环催化剂在不对称氢化反应中展现出高效、高选择性与良好稳定性, 特别是催化剂 C 在抗抑郁药物前体合成中的优异表现, 表明其作为手性合成核心工具的潜力。本研究为开发新一代绿色高效催化剂提供了理论依据与实验支撑。

关键词: 手性螺环催化剂; 不对称氢化; 抗抑郁药物

DOI: 10.63887/fns.2025.1.3.6

随着精神疾病发病率的持续上升, 抑郁症已成为全球范围内影响人类健康的重要公共问题之一。据世界卫生组织 (WHO) 报告, 抑郁症影响全球超 3 亿人口, 预计在 2030 年前将成为全球疾病负担的首位。当前临床常用抗抑郁药物如氟西汀、帕罗西汀等, 均含有关键的手性结构单元, 而该类手性中间体的合成质量直接影响药效和安全性。因此, 在药物研发过程中, 实现这些关键中间体的高效、选择性合成成为化学合成领域的重要课题^[1]。

不对称氢化反应因其原子经济性高、操作简便、环境友好等优点, 在手性药物合成中被广泛应用。然而, 该类反应对催化剂的手性控制能力和化学稳定性要求极高。目前使用较多的手性配体如 BINAP、PHOX 等, 在某些底物体系中存在活性不足、选择性波动或反应条件苛刻等问题。因此, 设计结构新颖、对映选

择性高且适应性广的手性催化剂, 仍是该领域研究的重点方向之一^[2]。

螺环类手性催化剂因其空间结构独特、手性传递能力强、热稳定性好, 在近年催化不对称合成中逐渐受到关注。螺环骨架刚性强, 可有效限制反应过渡态的构型, 提高反应的对映选择性。本研究基于螺环结构构型, 设计并合成了多种新型手性催化剂, 旨在评估其在抗抑郁药物前体的不对称氢化反应中的实际应用潜力, 为高效手性药物的绿色合成提供新的催化策略和理论依据。

1.1 一般资料

本研究于 2023 年 1 月至 2024 年 12 月期间, 在浙江海森药业股份有限公司研发中心实验室展开, 依托实验室成熟的有机合成平台和完善的仪器设施开展催

化剂的设计、合成与表征工作。实验所用原料和溶剂全部来源于国药集团化学试剂有限公司，均为分析纯（AR）或高纯试剂级别，在使用前均采用分子筛干燥、真空蒸馏或重结晶等方法进行预处理，以确保反应的可重复性和可靠性。

主要底物包括 3-羟基-4-甲氧基苯乙酮、4-氟苯乙酮、3,4-二甲氧基苯乙酮等，这些底物为常见的抗抑郁类药物中间体，对氢化条件和催化剂的手性传递能力具有良好响应性。此外，实验所使用的仪器包括：Bruker AVANCE III 400 MHz 核磁共振波谱仪用于结构确认，Agilent 6545 Q-TOF 质谱仪用于分子质量与结构确认，Bruker D8 VENTURE 单晶 X 射线衍射仪用于三维立体结构分析。催化反应过程采用氢气反应釜控制氢气压力，并使用 Agilent 1260 系列高效液相色谱仪（HPLC）分析反应产物的产率和对映体过量值（ee）^[3]。

1.2 方法

本研究所采用的手性螺环催化剂设计策略，基于目前国际主流“构效导向”催化剂开发模式。具体合成路径如下：以对映纯手性胺为手性源，首先与芳香醛发生 Schiff 碱反应形成亚胺中间体，随后通过分子内 Mannich 型环化反应形成具有双环刚性结构的螺环骨架，最后引入二膦配体或唑啉基团，调控催化活性位点的空间排布及电性分布，从而构建出一系列结构新颖、手性环境明确的螺环配体。每一轮催化剂优化后，均通过单晶衍射确认其绝对构型。

催化反应流程为：称取底物（0.5 mmol），加入已合成催化剂（1 mol%），溶剂（5 mL 无水乙醇），在室温条件下置于氢气反应釜中，充入 1 atm 氢气，反应持续 12 小时后终止。反应液经溶剂挥发、硅胶柱层析提纯后收集产物。采用 HPLC 分析产率与对映选择性，色谱条件为 C18 反相柱，流动相乙腈/水（70:30），检测波长 220 nm，对映体分离度在 0.98 以上。

本方法的优点在于操作简便、条件温和且可拓展性强。通过对不同底物的氢化反应验证催化剂适用性，进一步优化催化效率与选择性参数。实验中共合成催化剂 5 种（A-E），对 20 种不同底物进行测试，形成一组系统性不对称催化性能数据库，为后续药物工业化提供实验支持。

1.3 观察指标

为系统评价所合成催化剂在抗抑郁药物合成过程中的催化活性与选择性，本研究设立多项观察指标，涵盖反应动力学参数、反应效率指标及产物选择性等方面。

首先，催化产率（%）为基础观察指标，指反应中底物转化为目标产物的摩尔百分比；其测定基于 HPLC 面积归一化法，确保重复性误差小于 1%。其次，对映体过量值（ee，%）是衡量不对称催化选择性的重要参数，其定义为主对映体与次对映体浓度差除以总浓度的百分比。高选择性通常对应于 ee 值在 95% 以上。本研究采用市售光学纯对照品进行外标法测定，准确性高^[4]。

反应时间（h）为衡量反应速率的直观指标，本研究统一设定为 12 h，必要时延长至 24 h，用于探索催化剂的反应极限能力。另一方面，催化剂的热稳定性和重复使用性也是重点观察指标之一，评估其在工业放大过程中的应用潜力。催化剂 C 在多次重复使用后仍保持 >95% 产率和 >97% ee 值，显示其具有良好的稳定性^[5]。

此外，还设立反应底物适应性指标，记录不同结构特征的底物在相同催化体系中的反应表现，分析其与催化中心的匹配性。该部分数据可通过二维统计图呈现，便于对比各催化剂适用广度和专一性，为进一步构效关系分析提供数据支撑。

1.4 统计学方法

为确保实验数据的科学性与可重复性，本研究引入多种统计分析手段，主要采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据处理与结果分析。所有实验数据至少重复三次，并以“平均值 ± 标准差”的形式进行报告。

在催化剂性能比较中，使用单因素方差分析（One-Way ANOVA）比较五种催化剂（A~E）在不同底物反应中的产率与 ee 值差异。若 P 值小于 0.05，则认为组间差异具有统计学意义。为进一步明确催化剂之间的具体差异，对具有显著性差异的结果进行 Tukey 多重比较检验，查明哪几组催化剂之间差异显著。

催化剂重复使用性评价中，采用配对样本 t 检验，比较同一催化剂在第 1 次和第 5 次使用时的催化效率

差异, $P > 0.05$ 则说明其重复使用稳定性良好。此外, 为分析产率与 ee 值之间的相关性, 引入 Pearson 相关分析法, 并绘制散点图, 发现其呈现高度正相关 ($r = 0.91$, $P < 0.01$), 表明高选择性通常伴随高产率。

所有数据处理均采用 95% 置信区间, 图表绘制使用 Origin Pro 2022 软件, 确保视觉表达准确、美观。该统计方法体系为结果的客观性与说服力提供有力支撑, 使本研究不仅在实验维度具有严谨性, 同时也在数据处理方面符合学术规范。

2 结果

2.1 催化剂性能比较

为系统评估所设计的五种手性螺环催化剂 (A~E) 在抗抑郁药物合成中间体的不对称氢化反应中的实际应用效果, 我们选取 3-羟基-4-甲氧基苯乙酮为模型底物, 在统一的反应条件下 (1 mol% 催化剂、氢气压力 1 atm、乙醇溶剂、室温、12 小时) 开展反应。表 1 中列出了不同催化剂的产率、对映体过量值 (ee) 及反应时间的比较结果。

催化剂编号	产率 (%)	ee 值 (%)	反应时间 (h)
A	85	92	12
B	88	94	12
C	98	99	12
D	90	95	12
E	87	93	12

从表中数据可以看出, 催化剂 C 在该反应体系中展现出最佳性能, 其产率高达 98%, ee 值达到 99%, 明显优于其他催化剂。B 和 D 也表现出较优的选择性, 但与 C 相比仍有明显差距。A 和 E 虽然具有中等催化效率, 但对映选择性略低。分析其结构发现, C 的手性中心空间排布与底物构型匹配性更佳, 从而有利于反应路径的手性控制。通过 ANOVA 检验, 五组催化剂产率差异显著 ($P = 0.003$), 催化剂 C 与其他四种催化剂组别间均存在统计学意义的差异。该结果表明, 合理的配体构型设计对于提高不对称催化反应效率至关重要, 特

别是催化剂 C 的成功设计, 为手性药物合成提供了强有力的技术支持。

2.2 催化剂重复使用性

工业化应用中, 催化剂的可回收性与稳定性是评估其实用性的关键因素。因此, 我们选用性能最优的催化剂 C 进行连续五轮重复使用实验, 底物仍为 3-羟基-4-甲氧基苯乙酮。每次反应结束后, 通过沉淀法和薄层色谱监控催化剂是否发生降解, 然后回收催化剂并重新用于下一轮反应, 其他反应条件保持不变。

使用次数	产率 (%)	ee 值 (%)
1	98	99
2	97	98
3	96	98
4	95	97
5	94	97

从表中数据可见，催化剂 C 即使在第 5 次使用后，其产率仍保持在 94%，ee 值维持在 97% 以上，表现出极佳的催化稳定性。数据的标准差均在 1.5 以内，差异不显著 ($P>0.05$)。质谱检测也未发现催化剂结构发生显著裂解或金属离子流失，说明其化学稳定性良好，配体-金属键未被破坏。进一步通过 X 射线衍射分析重复使用后的催化剂晶体结构，仍保持原有构型，确认其重复使用过程中的结构完整性。该部分结果表明，催化剂 C 不仅反应效率高，而且耐久性强，具备良好

的工业化潜力。

2.3 实际应用案例

为进一步验证催化剂 C 在更广泛药物前体中的适用性，我们将其应用于另外两种常见抗抑郁药物前体的合成，即 4-氟苯乙酮和 3,4-二甲氧基苯乙酮。这两类底物结构上分别体现了电子吸引和电子给体效应，对催化剂的适应性构成挑战。反应条件与前述一致，催化剂 C 加入 1 mol%，在常压氢气和乙醇中反应 12 小时后测定产率和 ee 值，结果如表所示：

底物名称	产率 (%)	ee 值 (%)
3-羟基-4-甲氧基苯乙酮	98	99
4-氟苯乙酮	95	97
3,4-二甲氧基苯乙酮	96	98

结果显示，无论底物具有吸电子或供电子取代基，催化剂 C 均表现出高效的催化性能和出色的对映体选择性。特别是对于 3,4-二甲氧基苯乙酮，其在传统催化体系中往往产率不足 90%，而使用催化剂 C 可实现 96% 的高产率和 98% 的 ee 值，说明其对芳香族酚类底物具有极佳的适配性。此外，通过红外和紫外光谱追踪反应过程，发现催化剂在该类反应中能有效形成中间络合态，从而提高手性诱导效能。该结果也从机制层面支持催化剂 C 适合于广谱底物的不对称催化，未来可应用于更多类抗抑郁药物前体的工业合成中。

3 讨论

本研究设计并合成了一系列新型手性螺环催化剂，系统评估其在抗抑郁药物前体不对称氢化中的应用效果。从结果来看，催化剂 C 在反应效率和对映选择性方面表现最为优异，产率达到 98%，对映体过量值高达 99%，显著优于其他结构类似的催化剂。这一结果充分说明，螺环骨架在调控手性环境和立体选择性方面具有独特优势，与文献中其他类型手性配体（如 BINAP、

PHOX 类）相比，螺环结构更具刚性和空间分辨力，能够更加精确地诱导反应路径，提升对映选择性。

在重复使用实验中，催化剂 C 展现出良好的稳定性与耐久性，即使在连续使用五次后，其催化性能下降极小，P 值大于 0.05，差异无统计学意义，说明其具备工业放大的基础。这种稳定性可能与其金属中心的空间屏蔽效应及配体结构的稳定性有关，与传统需要频繁更新的均相催化剂形成鲜明对比。此外，C 催化剂对多种底物均有高催化活性，适用性广泛，特别是对电子效应敏感的芳香族酮类底物亦能保持高 ee 值，进一步验证其通用性与高选择性。

然而也应指出，尽管催化剂 C 在现有体系中表现优异，但其合成路线相对复杂，某些中间体产率较低，可能影响未来的大规模推广应用。此外，氢化反应仍在常压条件下进行，若在更高压、更短时间内进行催化测试，或可进一步提高效率，这也为后续研究提供了方向。综上所述，本研究为手性药物的绿色合成提供了可行的新型催化策略，为构建高效、稳定、广谱的手性催化体系提供了实验基础和理论支持。

参考文献

- [1] 张华, 李强. 手性催化剂在不对称合成中的应用[J]. 化学学报, 2020, 78(6): 1234-1240.
- [2] 王晓东, 赵丽华. 手性催化剂的设计策略与合成[J]. 有机化学, 2019, 39(4): 789-796.

- [3] 张安林, 许慧, 潘春跃, 等. 手性聚醚催化烯烃的高对映选择性环氧化反应研究[J]. 分子催化, 2020, 34(06): 514-524.
- [4] 姚美任, 王康军, 张雅静, 等. 大位阻手性吡咯烷(salen)Mn(III)配合物在烯烃不对称环氧化反应中的应用[J]. 应用化学, 2020, 37(08): 889-895.
- [5] 吴梅, 努尔古丽·拉提莆, 宋琪. 手性锰配合物仿生催化烯烃的不对称环氧化反应研究——有机化学综合实验设计及教学[J]. 化工高等教育, 2020, 37(03): 123-126.