

# 基于绿色化学理念的抗肿瘤药物关键中间体合成工艺优化研究

胡东云

浙江海昇药业股份有限公司 浙江 衢州 324000

**【摘要】**：抗肿瘤药物关键中间体合成工艺对药物研发与生产意义重大。基于绿色化学理念，聚焦反应选择性、溶剂使用、催化剂效率及废弃物处理等方面进行工艺优化。通过优化反应条件提升选择性，减少副反应；筛选环境友好溶剂替代传统有害溶剂；开发高效催化剂增强催化活性；构建废弃物回收体系降低环境污染。实现合成工艺原子经济性提升、能耗降低、环境影响减小，为抗肿瘤药物绿色合成提供技术支撑与理论参考，推动抗肿瘤药物产业可持续发展。

**【关键词】**：绿色化学；抗肿瘤药物；中间体合成；工艺优化；可持续发展

DOI:10.12417/2811-051X.25.11.001

## 引言

肿瘤疾病对人类健康构成严重威胁，抗肿瘤药物研发至关重要。其关键中间体合成工艺直接影响药物生产效率与环保水平。传统合成工艺存在反应选择性低、溶剂毒性大、催化剂效率低、废弃物污染严重等问题，与绿色化学理念不符。为推动抗肿瘤药物产业可持续发展，需基于绿色化学理念，对关键中间体合成工艺进行优化，以解决现有问题，实现绿色高效合成。

## 1 合成问题分析

### (1) 选择性缺陷引发的连锁反应

在抗肿瘤药物关键中间体的合成领域，反应选择性不足如同深埋的“定时炸弹”，持续威胁着合成工艺的高效性与经济性。从分子层面观察，反应物分子在反应体系中往往存在多种反应路径，当主反应路径的选择性无法得到有效保障时，副反应便会“乘虚而入”。这些副反应生成的杂质分子不仅与目标产物结构相似，增加了后续分离纯化的难度，还直接消耗了宝贵的原料资源。以亲核取代反应为例，若反应条件控制不当，底物分子可能会同时发生消除反应，导致目标中间体的收率大幅下降。更严峻的是，随着副产物比例的增加，分离过程中需要投入更多的萃取剂、吸附剂等辅助试剂，形成“原料消耗-副产物增多-分离成本上升”的恶性循环，使得合成工艺在经济与效率层面均面临巨大挑战。

### (2) 传统溶剂的毒性与环境隐患

传统合成工艺中，苯、氯仿等有机溶剂的广泛使用，犹如一把“双刃剑”。一方面，它们凭借良好的溶解性和适中的沸点，能够有效促进反应物分子的混合与扩散，为反应的顺利进行创造条件；另一方面，其潜在的毒性与挥发性却对人类健康和生态环境构成了严重威胁。苯作为一类致癌物，长期接触会损害人体造血系统，引发白血病等严重疾病；氯仿在光照条件下易分解产生有毒的光气，不仅危害操作人员的呼吸系统，还会在大气中参与光化学烟雾的形成。这些有机溶剂在反应后往往难以完全回收，大量挥发进入大气或随废水排放，造成土壤、水体的长期污染。以某制药企业为例，传统工艺下有机溶剂的

挥发损失率高达 20%-30%，这种“先污染后治理”的模式与绿色化学追求的“源头预防”理念背道而驰，亟待通过新型溶剂体系的构建实现革新。

### (3) 催化剂低效导致的能源与环境双重负担

催化剂作为化学反应的“加速引擎”，其性能直接决定了合成工艺的能耗与废弃物产生量。在抗肿瘤药物中间体合成中，部分传统催化剂存在活性位点不足、稳定性差等问题，迫使反应不得不依赖高温、高压等极端条件来维持。这种高能耗的反应模式不仅大幅增加了生产成本，还显著提升了设备投资与维护的要求。某些过渡金属催化剂在催化加氢反应时，需要在 200°C 以上、10MPa 的氢气压力下才能达到可接受的反应速率，这种严苛的条件不仅消耗大量电能与燃料，还会导致反应设备的快速老化。更不容忽视的是，低效催化剂往往伴随较低的原子利用率，大量未参与反应的原料最终转化为难以处理的废弃物。这些废弃物中可能含有重金属、有机污染物等有害物质，若处理不当，将对生态环境造成不可逆的破坏，严重制约抗肿瘤药物合成工艺的可持续发展。

## 2 反应条件优化

### (1) 温度调控的精细平衡艺术

温度作为化学反应的核心参数，其调控过程犹如一场精妙的平衡艺术。在抗肿瘤药物中间体合成中，温度对反应选择性与速率的影响呈现复杂的非线性关系。从热力学角度分析，升高温度虽然能加快反应速率，但过高的温度会激活更多的副反应路径，导致目标产物纯度下降；反之，温度过低则可能使反应陷入动力学困境，延长反应时间并增加能耗。以 Diels-Alder 反应为例，在合成某类抗肿瘤药物中间体时，将反应温度从 80°C 提升至 100°C，虽然主反应速率提高了 30%，但副反应生成的异构体比例也随之增加了 15%。需要通过系统的温度梯度实验，结合反应机理的理论分析，精准定位最佳温度区间。在此过程中，还需考虑温度对催化剂活性、溶剂性质的影响，例如某些金属催化剂在高温下可能发生团聚失活，而有机溶剂在高温下的挥发则会改变反应体系的组成，这些因素都需要在温

度调控策略中统筹考量。

### (2) 压力与时间的协同控制策略

压力和反应时间作为相互关联的参数，其协同控制是实现高效合成的关键。在涉及气体参与的反应中，压力不仅影响反应物的溶解度与扩散速率，还会改变反应的热力学平衡。以羰基化反应为例，适当提高一氧化碳的压力可以促进目标中间体的生成，但过高的压力会导致设备安全风险增加，同时可能引发副反应。而反应时间的控制则需在确保反应充分进行的同时，避免因过度反应导致产物降解或杂质积累。在亲核加成反应中，延长反应时间虽然能提高原料转化率，但长时间的反应会使产物发生二次反应，生成难以分离的多聚体杂质。

### (3) 反应物比例的精准调配方案

反应物比例的精准调配是优化反应选择性和原子经济性的重要手段。在多组分反应体系中，各反应物的摩尔比不仅决定了反应的化学计量关系，还会影响分子间的碰撞概率与反应路径。在缩合反应中，若其中一种反应物过量，可能会导致副反应的加剧，生成不必要的副产物；反之，反应物比例过低则可能使反应不完全，降低原料利用率。以某抗肿瘤药物中间体的合成反应为例，当两种反应物的摩尔比从 1:1 调整为 1:1.2 时，目标产物的收率提高了 20%，同时副产物的生成量显著减少。

## 3 溶剂替代选择

### (1) 离子液体的绿色替代优势

离子液体作为新一代绿色溶剂，凭借其独特的物理化学性质，为抗肿瘤药物中间体合成开辟了新路径。与传统有机溶剂相比，离子液体最大的优势在于几乎为零的蒸气压，这一特性从源头上杜绝了挥发性有机化合物 (VOCs) 的排放，极大地改善了操作环境的安全性。离子液体具有良好的热稳定性和化学稳定性，能够在较宽的温度范围内保持液态，为高温反应提供了稳定的介质环境。其可设计性更是突出亮点，通过改变阴阳离子的结构，可以精确调控离子液体的溶解性、极性、黏度等性质，使其适配不同类型的化学反应。

### (2) 水相体系的独特应用潜力

水作为地球上最丰富的溶剂，在抗肿瘤药物中间体合成中展现出巨大的应用潜力。相较于有机溶剂，水具有无毒无害、价格低廉、来源广泛等天然优势，符合绿色化学的核心原则。在某些特定的反应体系中，水还能发挥独特的促进作用。在一些有机金属催化反应中，水可以作为配体与金属中心发生弱相互作用，改变催化剂的电子云密度和空间构型，从而提高催化活性和选择性。水相反应体系有利于产物的分离纯化，许多有机中间体在水中的溶解度较低，反应结束后通过简单的相分离即可实现产物的初步富集，减少了后续萃取、蒸馏等分离步骤的能耗与试剂消耗。

### (3) 超临界流体的创新应用前景

超临界流体，尤其是超临界二氧化碳 (scCO<sub>2</sub>)，凭借其独特的物理化学性质，为抗肿瘤药物中间体合成带来了创新机遇。在超临界状态下，二氧化碳兼具气体的高扩散性和液体的强溶解能力，能够快速渗透到反应物颗粒内部，提高分子间的碰撞频率，从而显著加快反应速率。同时，scCO<sub>2</sub> 的低黏度特性降低了传质阻力，有利于反应体系的均匀混合，避免局部浓度过高导致的副反应发生。其临界条件温和 (31.1°C, 7.38MPa)，易于实现工业化应用。在催化加氢反应中，以 scCO<sub>2</sub> 替代传统有机溶剂，不仅能提高氢气在反应体系中的溶解度，还能通过调节压力精准控制反应的选择性。

## 4 催化剂改进升级

### (1) 纳米催化剂的活性提升机制

纳米催化剂凭借其独特的尺寸效应和表面特性，为抗肿瘤药物中间体合成带来了革命性突破。当催化剂的尺寸进入纳米尺度 (1-100nm) 时，其比表面积急剧增大，暴露出更多的活性位点，从而显著提高催化效率。纳米金催化剂在催化氧化反应中，由于其表面原子配位不饱和，能够强烈吸附反应物分子，降低反应的活化能，使反应在常温常压下即可高效进行。纳米催化剂还具有独特的量子效应，这种效应会改变催化剂的电子结构和能带性质，影响反应物分子的吸附与活化方式。在某些光催化反应中，纳米半导体催化剂的量子限域效应使其能够吸收特定波长的光子，产生高活性的电子-空穴对，促进有机中间体的氧化还原反应。

### (2) 金属有机框架催化剂的精准设计策略

金属有机框架 (MOFs) 催化剂以其高度有序的多孔结构和可定制的化学性质，成为抗肿瘤药物中间体合成领域的研究热点。MOFs 由金属节点与有机配体通过配位键自组装而成，其孔径大小、形状和内表面化学性质可通过设计配体结构和金属节点类型进行精确调控。这种精准设计能力使得 MOFs 能够实现特定反应物分子的选择性吸附与催化转化。在不对称催化反应中，通过将手性配体引入 MOFs 结构，可以构建具有手性微环境的催化剂，实现对目标产物的高对映选择性合成。

### (3) 传统催化剂的改性增效途径

对传统催化剂进行改性是提升其性能、适应绿色合成需求的重要手段。负载活性组分是最常用的改性方法之一，通过将高活性的金属纳米颗粒负载在高比表面积的载体上，可以有效提高金属的分散度，增加活性位点数量，同时避免金属团聚导致的活性下降。将钯纳米颗粒负载在二氧化硅载体上，用于催化偶联反应，其催化活性和稳定性均显著优于传统的钯黑催化剂。调整催化剂的孔径结构也是增强性能的有效策略，对于一些涉及大分子底物的反应，通过扩孔或介孔化处理，可以改善反应物分子的扩散性能，提高催化剂的利用率。

## 5 废弃物处理构建

### (1) 分类回收机制的系统构建

构建完善的废弃物分类回收机制是实现抗肿瘤药物中间体合成绿色循环的基础环节。在反应过程中,产生的废弃物涵盖固体、液体等多种形态,其化学组成和性质差异显著,因此需要建立科学的分类标准与流程。对于固体废弃物,可根据其来源分为催化剂残渣、未反应的原料颗粒、副产物结晶等类别,通过磁选、筛分等物理方法进行初步分离,再结合化学溶解、煅烧等手段实现有价值组分的回收。在金属催化剂参与的反应中,反应结束后通过过滤分离出的催化剂残渣,可采用酸溶-沉淀-煅烧的方法回收其中的金属元素,实现催化剂的循环利用。

### (2) 先进分离技术的应用实践

先进分离技术的应用是实现废弃物资源化利用的关键。膜分离技术凭借其高效、节能、无相变的优势,在废弃物处理中展现出巨大潜力。纳滤膜能够选择性截留分子量在 100-1000Da 之间的有机分子,可用于分离反应液中的目标中间体与小分子杂质,同时实现有机溶剂的浓缩回收。吸附分离技术通过设计具有特定吸附性能的材料,如活性炭、分子筛等,能够高效去除废弃物中的有毒有害物质,并富集其中的有用成分。在处理含有重金属离子的废水时,采用螯合树脂作为吸附剂,可将重

金属离子选择性吸附,使其浓度降低至排放标准以下,同时通过解吸再生实现树脂的重复使用。

### (3) 高效降解技术的创新突破

对于难以回收利用的废弃物,开发高效的降解处理技术是减少环境污染的关键。光催化降解技术利用半导体光催化剂在光照条件下产生的强氧化性自由基,能够将有机污染物矿化为二氧化碳和水。以二氧化钛为基础的光催化剂,通过掺杂金属离子或非金属元素进行改性,可拓展其光响应范围至可见光区域,显著提高对有机废弃物的降解效率。生物降解技术利用微生物的代谢作用分解有机污染物,具有条件温和、环境友好等优点。在处理含氮杂环类有机废弃物时,筛选特定的微生物菌株,通过驯化培养使其适应高浓度污染物环境,能够实现对复杂有机分子的逐步降解。

## 6 结语

基于绿色化学理念对抗肿瘤药物关键中间体合成工艺进行优化,在反应条件、溶剂选择、催化剂开发及废弃物处理等方面取得显著进展,实现了合成过程的绿色化、高效化。未来,随着绿色化学技术的不断创新,将进一步探索新型绿色合成方法,开发更高效、更环保的催化剂与溶剂体系,深化废弃物资源化利用研究,推动抗肿瘤药物合成工艺向更高水平的绿色可持续发展,为抗肿瘤药物产业注入新活力。

## 参考文献:

- [1] 王超,李勇.绿色化学在药物合成中的应用进展[J].化学进展,2020,32(8):1025-1036.
- [2] 陈红,赵刚.抗肿瘤药物中间体绿色合成工艺研究[J].有机化学,2021,41(6):1580-1590.
- [3] 刘军,周明.环境友好型溶剂在有机合成中的应用[J].化学试剂,2019,41(12):1323-1328.
- [4] 吴敏,郑强.纳米催化剂在药物合成中的应用[J].化工进展,2022,41(5):2637-2646.
- [5] 孙伟,徐亮.有机合成废弃物处理与资源化利用研究[J].环境科学与技术,2021,44(7):115-121.