

# Study on Catalytic Synthesis Process of Asymmetric Small Molecules

Yunbo Li

Qilu Pharmaceutical Co., Ltd., Jinan, Shandong, 250000, China

## Abstract

Asymmetric small molecule catalysis serves as a core technology for green chiral synthesis, offering advantages such as mild reaction conditions, easy catalyst modification, and absence of metal residues. It has become a widely adopted technique for preparing chiral compounds in pharmaceutical and fine chemical industries. It is imperative to establish clear methodologies for designing and optimizing asymmetric small molecule catalysts, as well as to refine catalytic synthesis reaction systems. Key strategies include rigorous screening of reaction solvent systems, precise control of core process parameters, auxiliary regulation of reaction additives, and multi-parameter synergistic control of reaction systems. These approaches will enable better utilization of asymmetric small molecule catalytic synthesis advantages, facilitating the development of chiral synthesis processes toward higher efficiency, environmental sustainability, and cost-effectiveness.

## Keywords

asymmetric small molecules; catalytic synthesis process; technological application; production quality

## 不对称小分子催化合成工艺研究

李运波

齐鲁制药有限公司, 中国·山东 济南 250000

## 摘要

不对称小分子催化是绿色手性合成的核心技术, 具备反应条件温和、催化剂易修饰、无金属残留等相应优势, 是现阶段医药、精细化工领域制备手性化合物的常用技术。明确不对称小分子催化剂设计与优化方法、完善不对称小分子催化合成反应体系是十分必要的。需要紧抓反应溶剂体系筛选、核心反应工艺参数调控、反应添加剂的辅助调控及反应体系多参数协同调控等关键要点明确技术应用路径, 更好地发挥不对称小分子催化合成工艺优势, 助力手性合成工艺向高效、绿色、低成本发展。

## 关键词

不对称小分子; 催化合成工艺; 技术应用; 生产质量

## 1 引言

手性化合物作为生物医药、农药、功能材料等相应领域应用较为广泛的化合物, 其立体纯度对于产品性能 and 安全性会起到至关重要的影响。传统手性合成方法存在金属污染、原子经济性差、步骤繁琐等相应问题, 无法满足生产需求。不对称小分子催化以手性有机小分子为催化剂, 可通过分子间弱相互作用实现立体选择性控制, 规避金属催化的残留问题, 是近年来的研究重点。在不对称小分子催化合成工艺应用期间明确不对称小分子催化剂的设计与优化方法是十分重要的一环。

## 2 不对称小分子催化剂的设计与优化

### 2.1 催化剂核心结构设计

不对称小分子催化剂的结构设计可以更好地保障催化性能, 需要从手性诱导、活性调控、稳定性等核心出发进行催化剂分析。可先建立手性活性中心, 借助天然手性骨架或人工合成手性模块, 确保手性诱导专一性, 为后续的反应奠定良好的基础和保障。在此之后需对催化活性位点布局作出科学调整, 匹配酸碱、氢键、共价键等活化位点, 实现底物高效活化, 提高反应速率, 同时需要做好分子空间位阻和电子效应的调控, 生成专属催化微环境, 有效遏制副反应发生。在催化剂设计中除了需要考量后续的反应需求及催化性能要求以外, 还需从溶解性、耐受力和合成成本等多个维度来进行设计优化并适当简化制备流程, 避免因催化剂结构过于复杂导致后续应用受到较大的限制和影响<sup>[1]</sup>。

【作者简介】李运波(1982-), 男, 中国河北邯郸人, 硕士, 工程师, 从事药物合成研究。

## 2.2 催化剂结构改性方向及性能影响

就现阶段来看原始小分子催化剂存在催化效率低、选择性不足、稳定性较差等相应问题，这时则可通过定向结构改性实现性能升级。改性中可紧抓骨架衍生、双功能化构建和官能团修饰三大关键方向展开分析。在官能团修饰中可引入不同极性、位阻的取代基，调节催化剂电子云分布与空间

结构，提高催化活性和立体选择性。骨架衍生中可调整手性骨架的环结构拓宽催化剂的底物适用范围。在双功能化改性中可通过活化位点的科学设置活化底物并与手性控制协同作用，提高催化效果。需注意不同改性方式对小分子催化剂性能的影响是相对较大的，如表1所示，需根据实际情况来科学选择改进方式并作出优化和调整。

表1：不同改性方式对小分子催化剂性能的影响

改性方式	催化活性提升度	立体选择性变化	底物适用范围	结构稳定性
官能团修饰	明显提升	显著优化	小幅拓宽	保持稳定
骨架衍生化	中度提升	有效优化	大幅拓宽	略有提升
双功能化构建	大幅提升	极致优化	中度拓宽	明显提升

## 2.3 催化剂性能筛选与评价

在催化剂性能筛选的过程中需要以催化活性、立体选择性、稳定性、经济性为重要评价指标，通过多重措施确定最优选择。催化活性将会直接影响反应转化率，即催化剂在使用以后的底物活化能力。立体选择性以产物对应选择性为判断依据，可以衡量手性诱导效果<sup>[2]</sup>。稳定性主要分析的是催化剂在反应条件下的结构完整性和重复使用性能，经济性主要考察的是催化剂在制作、合成及回收上所需要消耗的成本。在催化剂性能筛选与评价的过程中需要摒弃单一性能突出、成本过高、适用范围相对较窄的催化剂，引入适配工业化生产、综合性能优异的催化剂，为后续各项工作的开展奠定良好的基础和保障。

## 3 不对称小分子催化合成反应体系调控

### 3.1 反应溶剂体系筛选

溶剂是不对称小分子催化合成反应体系中十分重要的板块，对于催化剂的溶解性、活化效率和反应立体选择性都会产生较大的影响和冲击。在反应溶剂体系筛选和分析的过程中应始终遵循匹配催化机制、兼顾反应效率的原则，结合溶剂极性、质子性差异分析不同类型溶剂是否适配于催化体

系。可以将溶剂划分为质子性溶剂、极性非质子溶剂和非极性溶剂三种类别，这其中质子性溶剂可能会和催化剂形成氢键竞争，适配的催化体系相对较少，以酸性催化体系为主。极性非质子溶剂可以有效溶解催化剂和底物，减少副反应，是小分子催化反应的优先选项。非极性溶剂的传质效率较高，但是极性底物溶解能力相对偏弱，可以应用于非均相催化反应。在溶剂筛选期间应根据催化剂类型、底物性质来对溶剂类型进行科学选择，避免影响后续催化过程<sup>[3]</sup>。

### 3.2 核心反应工艺参数调控

在不对称小分子催化合成工艺分析中明确核心工艺参数是确保催化反应效率和产物质量的重要前提，主要核心工艺参数包含反应温度、时间、底物浓度等。这其中反应温度对于反应速率和立体选择性影响较大，温度较低可以提高选择性，但是反应速率会受到影响，温度较高则相反，需找到最佳温度区间。反应时间对于底物转化程度影响较大，时间过短很容易会出现转换不完全等相应问题，而时间过长则可能会出现产物消旋化。底物浓度影响的则是反应传质效率，浓度过低会导致反应缓慢，浓度过高则可能会影响催化活性。需要根据不同催化体系来对催化参数和反应参数作出精准调控，确定合理区间，如表2所示。

表2：不对称小分子催化反应参数调控范围

工艺参数	调控合理区间	核心调控目标	禁忌控制范围
反应温度	-20°C ~ 80°C	平衡反应速率与立体选择性	> 80°C (催化剂失活)
反应时间	2h ~ 72h	保证底物完全转化	> 72h (产物消旋/分解)
底物浓度	0.1mol/L ~ 2.0mol/L	提升传质效率与反应收率	> 2.0mol/L (副反应激增)

### 3.3 反应添加剂的辅助调控作用

反应添加剂是不对称小分子催化合成工艺体系中十分重要的辅助性调控试剂，可以有效提高催化反应效率及选择性。常见的反应添加剂包含酸碱调节剂、稳定剂、相转移助剂等不同类别，其中酸碱调节剂可以调整反应体系的pH值，能够满足催化剂活性位点的活化需求，规避酸碱环境失衡导致的催化剂失活问题。稳定剂可稳定反应中间体，抑制副反应发生，减少产物消旋化。相转移助剂可以应用于非均相反应体系，为相间传质及反应速率提升提供更多帮助。在添加

剂使用期间需要做好用量控制，否则则可能会影响催化过程的正常开展，降低反应立体选择性，可通过对照实验的设置精准确定添加量<sup>[4]</sup>。

### 3.4 反应体系多参数协同调控

在不对称小分子催化合成的过程中单一参数优化往往无法达成预期的目标，这时则需要通过多参数协同调整达到更好的催化合成效果。例如可紧抓溶剂、温度、浓度、添加剂进行参数分析，通过实验分析确定如何提高反应转化率、产物选择性、工艺稳定性，确定参数的最优配比，有效避免

出现拮抗作用,达到协同增效的效果。通过协同调控形成稳定、高效、可控的催化反应体系,避免单一条件调控导致反应波动过大、选择性不稳定等相应问题的出现。以脯氨酸衍生物催化丙酮与苯甲醛的不对称 Aldol 反应为例,该反应是合成手性  $\beta$ -羟基酮的核心反应。实验中选用 (S)-四氢吡咯并 [2,1-b] 恶唑烷-5-酮作为催化剂,溶剂筛选为二氯甲烷/水(体积比 9:1)的混合体系,既保证催化剂溶解性又避免质子溶剂对氢键作用的干扰;反应温度控制在 0°C,平衡立体选择性与反应速率;添加 10mol% 的三乙胺作为酸碱调节剂,稳定催化剂活性位点;底物浓度设定为 0.5mol/L,避免传质效率不足。最终反应收率达 88%,产物对映体过量值 (ee) 高达 96%,相较于单一参数调控,多参数协同优化使选择性提升 15%,收率提高 20%。

## 4 不对称小分子催化合成工艺优化策略

### 4.1 绿色化工艺优化

就现阶段来看推动合成工艺绿色化、低碳化发展已然已经成为了合成工艺发展的主流方向,尤其是在“既要金山银山,又要绿水青山”、双碳目标、生态文明建设等多重背景下降低不对称小分子催化合成所需要消耗的能源和对环境的污染与影响成为了社会关注的焦点问题。为此,推动不对称小分子催化合成工艺绿色化建设是十分必要的,可以从原料、溶剂、反应过程、产物分离等各个环节进行深入分析确定绿色化工艺优化方向及落实路径,提高催化合成效果,同时降低催化合成成本和能耗。例如在原料选择中可引入可再生手性原料、绿色低毒溶剂,替代传统挥发性有毒溶剂,进而规避不对称小分子催化合成过程中所带来的环境污染问题<sup>[5]</sup>。再例如可通过反应步骤及流程的优化提高原子经济性,减少副产物排放。还可通过产物分离工艺优化借助简单萃取、重结晶等多种方式有效规避分离流程带来的能耗和试剂浪费,达到全程绿色化建设的目标,为化工行业的可持续发展及经济发展与环境保护矛盾的协调打下坚实基础。

### 4.2 高效化工艺优化

高效化工艺可以进一步提高催化效率,缩短反应周期,降低生产成本,这也是不对称小分子催化合成工艺优化和调整的重点与核心。可通过催化剂负载化、反应连续化推动不对称小分子催化合成工艺升级,将小分子催化剂负载于固相载体,实现催化剂的快速分离和循环使用,有效降低催化剂

成本。而想要达成这一目标可借助超声、微波等相应物理辅助手段增强反应传质传热,提高反应速率,并通过推进间歇反应向连续流反应转换达到自动化生产、连续化生产的目标,大幅提高生产效率,降低生产过程中的人工成本和能耗成本<sup>[6]</sup>。

### 4.3 工业适配性优化

实验室工艺向工业化转化是工艺发展的必然趋势,在这个过程中需要解决的问题则是放大效应、工艺稳定性问题和成本控制问题。可通过工艺参数容错范围的提升降低原料波动、设备运行状态等多重因素对反应所产生的影响,确保工艺放大稳定性。同时在操作流程上也需做出进一步调节,确保工艺流程转型后可借助常规反应设备来进行生产,降低对特殊精密仪器的依赖性。还可通过催化剂回收、溶剂循环工艺的优化和调整有效降低单位产品的生产成本,提高工艺经济效益,为实验室技术向工业化生产平稳过渡打下坚实基础。

## 5 结语

就现阶段来看不对称小分子催化合成工艺仍旧存在较多的技术瓶颈,例如催化剂催化活性较低、底物适用范围较窄、反应体系调控机制需要进一步完善、工艺放大效应显著等等。而在未来不对称小分子催化合成工艺会向着标准化、绿色化、智能化、产业化发展,还可借助人工智能技术、大数据技术等相应现代化技术实现自动化生产使该项技术可以更好地适配于不同行业的发展需求。

### 参考文献

- [1] 王宇,罗倩婷,何华锋,等. 有机小分子催化不对称 Aldol 反应的研究进展 [J]. 化学试剂, 2026, 48 (02): 18-29.
- [2] 李本鹏. 不对称催化硫手性化合物的合成及其生物活性研究 [D]. 贵州大学, 2025.
- [3] 杨懿涵,宋仕昱,郑娜,等. 基于脯氨酸催化不对称羟醛缩合反应的综合性实验设计 [J]. 化工时刊, 2025, 39 (05): 81-87.
- [4] 周玉,马明,陈月琴,等. 手性的控制: 不对称催化研究进展 [J]. 广州化工, 2025, 53 (19): 17-20.
- [5] 李晖,殷亮. 手性有机硒化合物的催化不对称合成研究进展 [J]. 化学学报, 2025, 83 (10): 1237-1251.
- [6] 刘丹. 可见光-有机小分子协同催化的不对称自由基反应研究进展 [J]. 大学化学, 2025, 40 (06): 118-128.