

手性药物的不对称合成

胡继红¹, 刘德蓉²

(1.四川省医药学校, 四川 峨眉 614201; 2.西昌学院 生化系, 四川 西昌 615022)

【摘要】近年来不对称合成法应用在手性药物及药物中间体的制备中,使手性药物得到了快速的发展,不少手性药物及其中间体已经实现了工业化生产。在各种不对称合成方法中,不对称催化由于它独特的优越性而倍受人们的青睐。本文介绍了手性药物的类型及获取手性药物的方法,对不对称合成法尤其是不对称催化法在手性药物工业制备中的应用进行了综述。

【关键词】手性药物; 药理作用; 制备; 不对称合成

【中图分类号】R91 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1008-6307(2004)02-0117-05

Chiral Drugs and Asymmetric Synthesis

HU Ji-Hong¹, LIU De-Rong²

(1. Sichuan Pharmaceutical School E-Mei, Sichuan 614201)

(2. Department of chemistry, Xichang College, Xichang, Sichuan 615022)

Abstract: In recent years, since the asymmetric synthesis has been used in preparation of the chiral drugs and pharmaceutical intermediates, there have been fast development in preparation of chiral drugs, some of which has been already synthesized in industry scale. The ways to obtain the chiral drugs and the category of the chiral drugs are introduced. The asymmetric synthesis, especially the asymmetric catalytic reaction used in synthesis of chiral drugs is reviewed.

Key words: chiral drugs, pharmacological action, preparation, asymmetric synthesis

1 引言

手性是宇宙间的普遍特征,是人类赖以生存的自然界的本质属性之一,构成有机体的物质大多具有一定的空间构型,如自然界中存在的糖为D构型,组成蛋白质的二十几种氨基酸都是L构型。手性分子和受体之间的相互作用表现出独特的生物活性,手性药物(单一对映体药物)在人体内通过与生物大分子间相互手性匹配和分子识别而发挥治疗作用。手性药物近年来倍受关注,其原因有三(1)随着生活水平的提高,人类对健康和长寿的渴望,迫切需要更安全更优良的药物(2)一些外消旋体药物在使用过程中出现的严重副作用也促进手性药物的发展。1960年欧洲出现了药物致畸的“反应停”(Thalidomide 1)悲剧^[1],这一惨痛的教训使人们认

识到对手性药物必须对它的立体异构体进行分别考察,慎重对待。1992年3月美国药物和食品管理局(FDA)发布了手性药物的指导原则,明确要求一个含手性因素的化合物,必须说明其两个对映体在体内的不同生理活性、代谢过程和药物动力学情况以考虑单一对映体供药的问题^[2]。(3)促使手性药物快速发展的另一因素是巨大商业利润的刺激。世界手性药物年销售额在1993、1994、1995、1996年分别为356、452、614、729亿美元,平均每年以20%以上的幅度增长。到2000年世界手性药物年销售额增至1233亿美元,达药物年销售总额(2000年3900亿美元)的三分之一^[3,4]。2000年手性精细化学品(单一对映体)的销售已达66.3亿美元,是1994年11.35亿美元销售额的6倍,是预期18.7亿美元的三倍,这些手性精细化学品的81.2%供给制药公司^[5]。这个产业强烈吸引

收稿日期:2004-03-009

作者简介:胡继红(1970—),女,讲师,主要从事有机化学、分析化学教学工作。

世界各国的制药公司和相关单位从事开发手性药物,使之成为了一项新兴的高科技产业。

2 手性药物的类型

手性药物按其对应异构体的生理作用一般分成如下几种类型^[3,6,19] :

①对映异构体具有完全不同的药理作用。如 :其中一个异构体是药物而另一异构体为毒物或另一类药物。乙胺丁醇(ethambutol 2)(S,S)构型有抗结核菌作用,而其对映体(R,R)构型有致盲作用;多巴(Dopa 3)(S)一异构体用于治疗帕金森症、(R)一异构体有严重的毒副作用;

②异构体中一个有活性,另一个则没有活性,活性异构体的药理活性是外消旋体的2倍。如氯霉素(Chloramphenicol 4)左旋体有杀菌作用,右旋体无药效。

③对映体性质类似,但活性强弱不同的药理作用。新型优良的非甾体类抗炎镇痛药萘普生(Naproxen 5),其(S)一异构体是(R)一异构体活性的35倍;普萘洛尔(propranolol 6)的两个异构体都有

β -阻滞作用,但(S-)异构体比(R+)异构体作用强100倍。

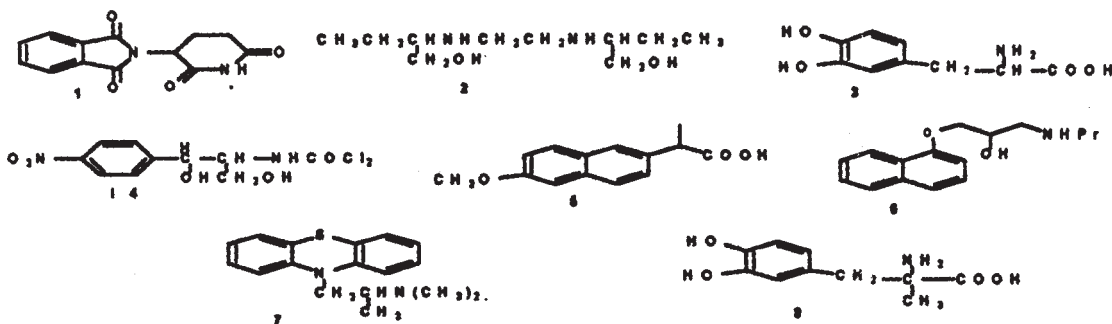
④两个异构体都具有近似的定性和定量的药理作用。如 :异丙嗪(Promethazine 7)二个异构体有相同的抗组织胺的活性和毒性。

3 获取手性药物的途径

一般可从生物体中、酶催化和外消旋体拆分法获取手性药物,近年来,随着合成方法的发展和先进分析技术的出现,越来越多的手性化合物可通过化学合成方法得到,不对称合成已成为获取手性物质的重要手段,也成为最有希望、最具活力的研究领域。

3.1 从天然物中提取

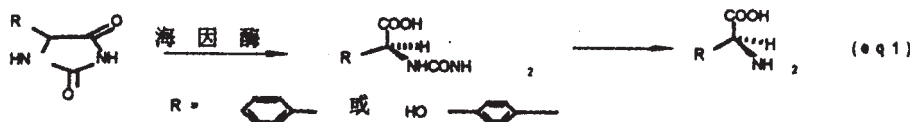
在某些生物体中含有具备生理活性的天然产物,可用适当的方法提取而得到手性化合物,某些手性药物是从动植物中提取的氨基酸、萜类化合物和生物碱。如 :具有极强抗癌活性的紫杉醇(Taxol)最初是从紫杉树树皮中发现和提取的,现已实现了不对称合成。



3.2 生物酶合成法

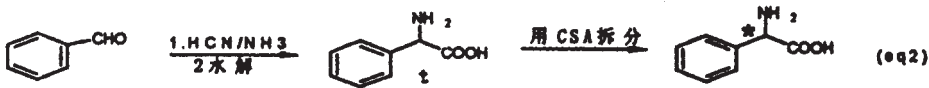
酶是具备控制立体构型的生物催化剂,底物在特定酶的作用下可产生单一对映异构体。如 : Yamada等和Snamprogetti等在微生物中发现了能催化产生N-氨基酰基-D-氨基酸的海因酶

(Hydantoinase)。海因酶用于工业上生产D-苯甘氨酸和D-对羟基苯甘氨酸(eql)。D-苯甘氨酸和D-对羟基苯甘氨酸是生产重要的临床用药半合成。内酰胺抗生素(氨基青霉素、羟氨基青霉素、氨基头孢霉素、羟氨基头孢霉素)的重要侧链,目前国际上的总产量接近5000吨/年^[7]。



3.3 外消旋体拆分法

通过拆分外消旋体在手性药物的获取方法中是最常用的方法。外消旋体可以外消旋固体溶液、外消旋化合物、外消旋混合物的形式存在, 根据外消旋体的存在的类型可选择用直接重结晶法、差向异构体重结晶、动力学拆分法来拆分外消旋体。如 (1) 工业



3.4 不对称合成

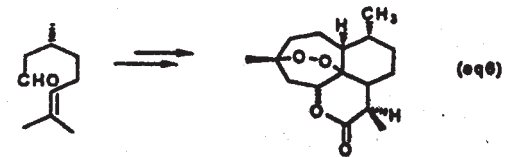
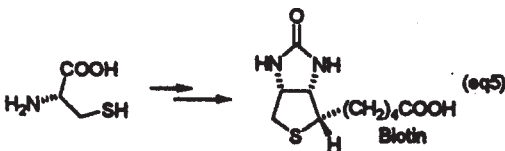
Morrison和Moshel将不对称合成定义为: “一个反应, 其中底物分子整体中的非手性单元由反应剂以不等量生成立体异构产物的途径转化为手性单元。也就是说, 不对称合成是这样一个过程, 它将潜手性单元转化为手性单元, 使得产生不等量的立体异构产物^[8]。不对称合成是获取手性药物最直接的方法。不对称合成包括从手性分子出发来合成目标手性产物或在手性底物的作用下将潜手性化合物转变为含一个或多个手性中心的化合物, 手性底物可以作为试剂、催化剂及助剂在不对称合成中使用, 因

上合成拆分 α -甲基-L-多巴 (α -methyl-L-Dopa 8) 使用直接重结晶法^[8]。(2) 在D-苯基甘氨酸 (D-phenylglycine) 的工业生产中使用右旋樟脑磺酸 ((+)-camphorsulphonic acid) 作拆分试剂 (eq 2), 年产量已达到1000吨/年^[9]。则用的是非对映异构体重结晶法。

而, 手性合成可分为: 手性源合成、手性助剂法、手性试剂法及不对称催化法。

3.4.1 手性源合成

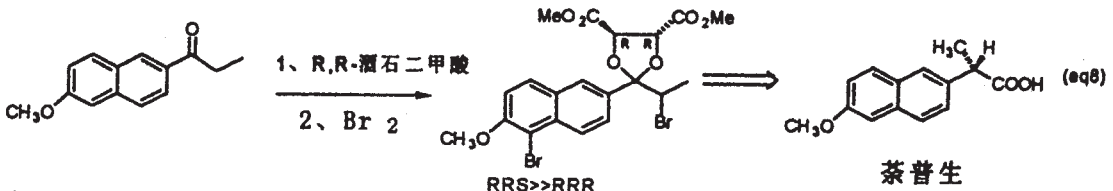
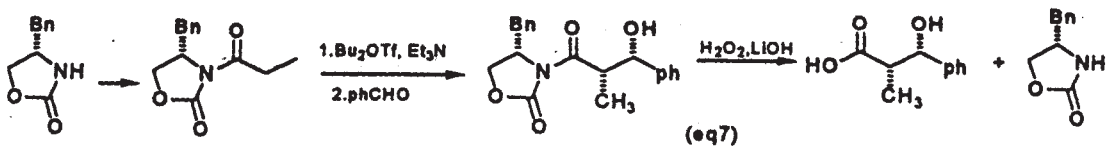
在手性源合成中, 所有的合成转变都必须是高度立体选择性的, 通过这些反应最终将手性源分子转变成目标手性分子。碳水化合物、有机酸(如酒石酸、乳酸等)、氨基酸、萜类化合物及生物碱是非常有用的手性合成起始原料, 并可用于复杂分子的全合成中。如: 可以L-半胱氨酸作为手性源合成Biotin(维生素H, eq 5); 周维善等利用从天然植物中提取的香茅醛为手性源经近二十步反应合成了青蒿素^[20] (eq 6)。



3.4.2 手性助剂法

手性助剂法利用手性辅助剂和底物作用生成手性中间体, 经不对称反应后得到新的反应中间体, 回收手性剂后得到目标手性分子。用于控制醇醛缩合产物立体构型的手性噁唑烷酮 (Evan试剂, eq 7)^[12]

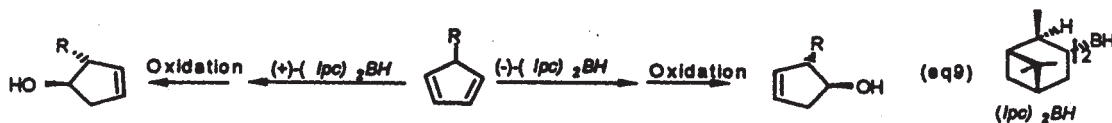
就是利用了手性辅助剂来进行不对称合成。以酮类化合物为原料, 利用手性助剂——酒石酸酯制备药物(S)-茶普生是工业生产的一个实例^[13] (eq 8)。缩酮的取代反应主要生成非对映异构体RRS, 经重排和水解生成(S)-茶普生。



3.4.3 手性试剂法

用手性试剂和手性化合物作用生成新的手性

化合物。如 α -蒎烯获得的手性硼烷基化试剂(Ipc)₂ BH (eq9)已用于前列腺素中间体的制备^[14]。



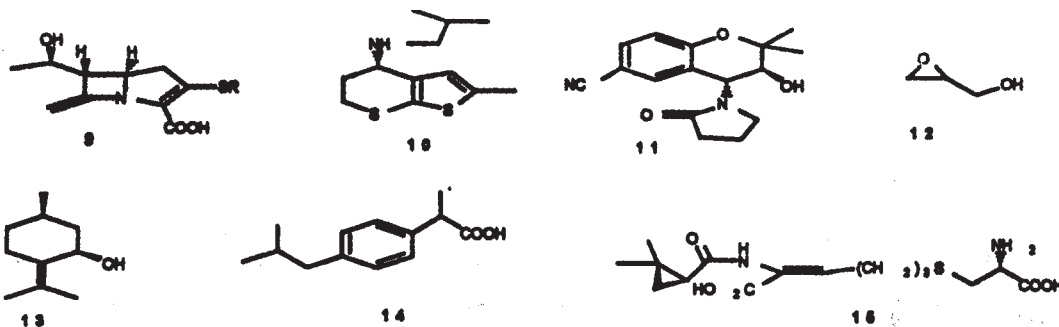
3.4.4 不对称催化反应

在不对称合成的诸多方法中，最引人注目是不对称催化法，它具有手性增殖、高对映选择性、经济、易于实现工业化的优点，是最有希望、最有前途的合成手性药物的方法。不对称催化最有力而独特的优势是手性增殖，通过催化反应量级的手性原始物质来立体选择性地生产大量目标手性产物，不需要像化学计量不对称合成那样消耗大量的手性试剂，日本高砂(Takasago)公司利用BINAP-Rh催化的亚胺不对称异构化反应技术，在1983-1996年间已生产了近三万吨薄荷醇及其中间体，而消耗掉的

手性配体仅250Kg^[15]。另外，不对称催化反应的普遍特点是潜手性底物来源广泛，价廉易得，立体选择性好，即可生成R-异构体也可生成S-异构体，可适用于生产不同需要的目的产物。目前，已进行研究不对称催化氢化、不对称氧化、不对称催化环丙烷化、不对称羰基化、不对称氢转移等多种不对称催化反应。不对称催化发展迅速，20世纪80年代中，获工业应用的不对称催化反应只有5种，至90年代初已增至14种以上，其中有不少反应已用于医药及医药中间体的生产^[16,18]。具体情况见表1。

表1: 不对称催化反应在手性药物合成中的工业应用

药物及其中间体	不对称催化反应类型	过渡金属	生产公司名称
Doipa 3 (多巴, 治帕金森病药物)	氢化	Rh	Momsant(孟山都)
Pannipenim 9 (帕尼培南, 抗生素)	氢化	Ru	Takasago(高砂)
Naproxen 5 (茶普生, 消炎、解热、镇痛药)	氢化	Rh	Momsant(孟山都)
MK-041710 (治疗青光眼药物)	硼氢化羰基还原	B	Merck(默克)
Cromakalimll (抗高血压药)	环氧化	Mn	E.Merck
Glycidol 12 (缩水甘油, 医药中间体)	环氧化	Ti	Arco(阿莫可)
L-Menthol 13 (薄荷醇)	双键转移	Rh	Takasago(高砂)
Ibuprofen 14 (布洛芬, 解热镇痛药)	羰基合成	Pd	Boots和Hoechat Celanese Corporation
Naproxen 5	不对称氢氰化	Ni	DuPont(杜邦)



4 展望

据报道^[16]，当今世界常用的化学药物约1850种。其中523种是天然及半合成药物，除6种非手性药物外，其余(517种)为手性药物；另外1327种为全合成

药物，其中799种(60%)为非手性药物，有528种(40%)为手性药物，但以单一对映体药物批准上市的数量较少，约为61种，而大多数(467种)是以外消旋体形式投放市场，因此尚有很多机会将外消旋体发展为手性药物。手性药物占世界药物销售总额

1980年只有3%,1990年为9%,1995年跃升为25.6%^[3],由此可见手性药物发展之迅速,其开发前景十分广阔,目前吸引了不少的厂商正在从事手性药物的开发和研究,不断有新的手性药物陆续上市^[18]。手性药

物不但具有极大的社会效益还具有可观的经济效益,开发手性药物的不但能促进人类的健康长寿、服务于社会,也会为企业的发展及经济的繁荣作出巨大的贡献。

注释及参考文献:

- [1] Time 1994, June, 13: 67
- [2] Carey J. Chem. Brit 1993, 1053
- [3] 殷元骐, 蒋耀忠.《不对称催化反应进展》. 科学出版社. 2000第14页
- [4] (a) Stinson S. C. Chem & Eng News. 1995. Oct 9: 44
(b) Stinson S. C. Chem & Eng News. 2001, May 14: 15
- [5] 21世纪有机化学发展战略[M]. 化学工业出版社 2002第156页
- [6] 林国强、陈新滋等. 手性合成——不对称催化反应及应用[M]. 科学出版社 2000第3页
- [7] 殷元骐, 蒋耀忠. 不对称催化反应进展[M]. 科学出版社 2002第331页
- [8] Reinhold D. F. et al. J. Org. Chem. 1968, 33: 1209
- [9] Sheldon R. Chem Ind 1990, 212
- [10] Sharpless K. B. et al. Pure. Appl. Chem 83: 55-589
- [11] Noyori R. et al. J. Am. Chem. Soc 1989, 111: 9134
- [12] Evans D. A. et al. Org. Synth 1989, 18: 23
- [13] Gastaldi G, Caricchioli S. et al. J. Org. Chem, 1987, 52: 3018
- [14] Partridge J. J. et al. Org. Synth. Coll. Vol 7. 1990: 339
- [15] Akutagawa S. Topics in catalysis 1997. 4: 275
- [16] 戴立信、陆熙炎、朱光美, 化学通报, 1995, 6: 15
- [17] 21世纪有机化学发展战略[M]. 化学工业出版社 2002第143页
- [18] Stephen C, Chemical & Engineering News 1995. Oct. 9: 50
- [19] 《药物化学进展》彭司勋等著 化学工业出版社 2001第19页
- [20] 周维善 庄治平. 不对称合成[M]. 科学出版社 1997第271页