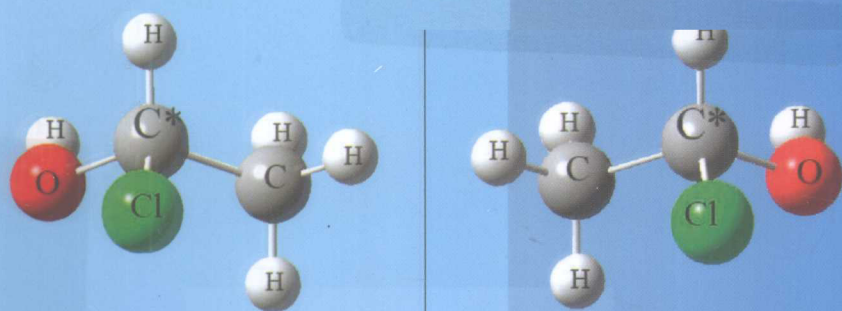


高等学校研究生教学用书

手性物技术

宋 航 主 编
姚 舜 副主编



化学工业出版社

中国轻工业出版社有限责任公司

手性物技术

主编 王 明
副主编 王 明



中国轻工业出版社

高等学校研究生教学用书

手性物技术

宋 航 主 编
姚 舜 副主编



化学工业出版社

· 北 京 ·

本书系统地介绍了与药物、精细化工以及新材料等领域密切相关的手性物科学与技术的基本概念、原理、理论、方法、工艺及其应用。主要内容包括手性物的基本概念、作用及发展和应用状况,手性物化学基本概念,手性物研究方法,手性化学合成,生物催化手性合成,外消旋拆分方法以及手性色谱分离技术等内容。

本书可用作化学、制药、精细化工、农药、新材料等领域相关学科和专业的研究生和二年级本科生的教材,也适合相关领域其他人员系统学习手性物有关技术知识阅读和参考。

图书在版编目(CIP)数据

手性物技术/宋航主编. —
版社, 2010.9
高等学校研究生教学用书
ISBN 978-7-122-09311-0

I. 手… II. 宋… III. ①不对称有机合成-
药物化学-研究生-教材 IV. R914.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 156737 号

责任编辑:何 丽
责任校对:蒋 宇

文字编辑:刘志茹
装帧设计:尹琳琳

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印 刷:北京市振南印刷有限责任公司

装 订:三河市宇新装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张13 $\frac{1}{4}$ 字数343千字 2010年9月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686)

售后服务:010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:28.00 元

版权所有 违者必究

前 言

手性是自然界的本质属性之一。除了在生命科学领域,手性问题还涉及医药、精细化学品、材料科学等诸多领域。它的研究已经成为科学研究和很多高科技新产品开发的热点。随着人们对手性作用研究的不断深入,手性化合物在各个领域中的作用也越来越显著,促使人们加速对手性化合物的研究。所以对手性化合物进行开发和研究,具有相当重要的现实意义。本书编写的出发点即在于此,作为主要面向本科生、研究生专业课程教学推出的这本手性技术类书籍,力求体现系统性、全面性、实用性和先进性等特点。

本书共分为七章,第1章绪论,主要介绍手性物的基本概念及作用,手性化合物的应用状况以及手性技术的发展;第2章手性物化学基本概念,主要介绍光学活性与手性,构型与构象手性选择性等基本概念;第3章手性物研究方法,主要介绍手性物纯度测定,手性物绝对构型的测定和计算化学在手性物研究中的应用;第4章手性化学合成,主要介绍手性化学合成的分类及发展,手性源合成法及应用,不对称合成的含义及类型,不对称合成的方法和策略以及不对称化学合成的应用;第5章生物催化手性合成,主要介绍生物催化手性合成的发展与特点,酶的结构及特点,酶催化反应的机理,微生物生物转化,非水介质中的生物催化反应,生物催化的还原反应,生物催化还原和氧化反应,生物催化水解反应和生物催化手性合成的研究展望;第6章外消旋拆分方法,主要介绍外消旋体有关性质,结晶拆分,化学拆分法,动力学拆分,生物拆分法和其他拆分法;第7章手性色谱分离技术,主要介绍液相色谱、超临界流体色谱、移动模拟床色谱、薄层色谱、逆流色谱以及电泳技术在手性物拆分方面的应用。另外各章后均附有参考文献与思考题,有利于复习中把握各章重点、难点以及继续学习。

本书是在作者科研和教学多年实践的基础上,根据使用多年的讲义修改、撰写而成,书中的较多素材直接取自作者已发表的系列文章或公开的专利、或与作者研究密切相关的科技文献及其专著,因而本书具有较强的参考价值,并谨向所有著作权者表示诚挚的感谢。本书可供从事手性技术及其在化学、精细化工、药物、环保和食品分析等领域从事教学、研究和开发的院校、研究单位和企业的有关人员参考。

本书由宋航教授主编,姚舜副主编,参加编写的还有李子成、张义文、曹宇、李新莹和汪全义等。此外,一些研究生也参与部分相关工作,在此一并表示感谢。

由于知识和水平有限,书中不妥之处在所难免,恳请广大读者指正。

编 者
2010年6月

目 录

第 1 章 绪论	1	3.2.1 X 射线衍射法	34
1.1 手性物的基本概念及作用	1	3.2.2 旋光谱和圆二色性谱在构型测定中的应用	36
1.1.1 基本概念	1	3.2.3 似外消旋的 Fledge 方法	50
1.1.2 基本作用	1	3.2.4 利用非对映异构体性质的经验关系确定绝对构型	52
1.2 手性化合物的应用状况	2	3.2.5 用化学相关法确定手性化合物的绝对构型	52
1.2.1 手性药物	2	3.2.6 用动力学拆分的 Horeau 方法测定绝对构型	57
1.2.2 手性农业化学品	3	3.2.7 核磁共振法	58
1.2.3 其他手性化学品	4	3.2.8 普雷洛格规则	59
1.3 手性技术的发展	4	3.3 理论计算在手性物研究中的应用	60
1.3.1 手性技术工业的发展	4	3.3.1 旋光度的计算	60
1.3.2 手性技术的类型及特点	5	3.3.2 ^{13}C NMR 的计算与相对立体构型的确定	61
思考题	8	3.3.3 根据螺旋理论确定手性物绝对构型	61
参考文献	8	思考题	63
第 2 章 手性物化学基本概念	10	参考文献	63
2.1 光学活性与手性	10	第 4 章 手性化学合成	65
2.1.1 旋光性与旋光度	10	4.1 手性化学合成的发展及分类	65
2.1.2 手性分子与旋光性	11	4.1.1 手性化学合成的分类	65
2.1.3 对映异构体	12	4.1.2 手性化学合成的发展	66
2.1.4 非对映异构体	12	4.2 手性源合成法及应用	68
2.1.5 含其他元素的手性分子	14	4.2.1 从天然来源获得光学活性化合物	68
2.1.6 潜手性分子	14	4.2.2 天然手性化合物的化学改造	68
2.1.7 对称因素与手性	14	4.3 不对称合成的含义及类型	72
2.2 构型与构象	15	4.3.1 基本含义	72
2.2.1 构型	16	4.3.2 不对称合成的类型	72
2.2.2 构象	18	4.4 不对称合成的方法和策略	72
2.3 手性选择性	19	4.4.1 利用手性助剂的不对称合成	72
2.3.1 化学选择性	19	4.4.2 使用手性试剂的不对称合成方法	73
2.3.2 区域选择性	19	4.4.3 手性放大作用	74
2.3.3 立体选择性	20	4.4.4 动力学放大	75
2.3.4 对映体过量	21	4.4.5 使用手性催化剂的不对称合成方法	75
思考题	22	4.4.6 双不对称合成反应	78
参考文献	22	4.4.7 “绝对”不对称合成	80
第 3 章 手性物研究方法	24		
3.1 手性物纯度测定	24		
3.1.1 旋光度测定法	24		
3.1.2 核磁共振法	25		
3.1.3 使用手性柱的色谱法	32		
3.1.4 带有对映选择性作用的电解质的毛细管电泳	33		
3.2 手性物绝对构型的测定	33		

4.4.8 不对称自催化反应	81	展望	124
4.4.9 离子液体在催化不对称合成中的应用	82	5.8.3 生物催化手性合成的主要问题和解决途径	125
4.5 不对称化学合成的应用	82	思考题	127
4.5.1 概述	82	参考文献	127
4.5.2 烯烃的不对称催化氢化	84	第6章 外消旋拆分方法	131
4.5.3 羰基的不对称催化还原	85	6.1 外消旋体的有关性质	131
4.5.4 不对称催化氧化反应	85	6.1.1 外消旋物的分类	131
4.5.5 其他类型反应	86	6.1.2 外消旋固体物的基本物性	131
思考题	88	6.2 结晶拆分法	132
参考文献	88	6.2.1 直接结晶拆分法	132
第5章 生物催化手性合成	90	6.2.2 接种晶体析解法	132
5.1 生物催化手性合成发展及特点	90	6.2.3 手性溶剂结晶拆分法	134
5.1.1 生物催化发展	90	6.3 化学拆分法	134
5.1.2 生物催化法的特点	91	6.3.1 经典成盐法	134
5.2 酶的结构特点及催化反应机理	92	6.3.2 其他化学拆分法	139
5.2.1 酶的结构及特点	92	6.4 动力学拆分法	141
5.2.2 酶催化反应的机理	93	6.4.1 动力学拆分原理	141
5.3 微生物生物转化法	94	6.4.2 动力学拆分方法	141
5.3.1 游离细胞转化法	94	6.4.3 动态动力学拆分	142
5.3.2 固定化细胞转化法	96	6.5 生物拆分法	143
5.3.3 产物的检测与分离纯化	97	6.5.1 游离酶催化拆分	143
5.4 非水介质中的生物催化手性合成反应	97	6.5.2 固定化酶催化拆分	144
5.4.1 生物催化反应的非水介质体系	97	6.6 其他拆分法	145
5.4.2 非水介质对酶活性的影响	99	6.6.1 手性膜拆分法	145
5.4.3 固定化酶与交联酶晶体	101	6.6.2 萃取拆分法	146
5.4.4 非水介质中的生物催化反应	102	6.6.3 复合拆分和包含拆分法	146
5.5 生物催化手性合成的还原反应	106	思考题	147
5.5.1 还原反应中辅酶的循环使用	106	参考文献	147
5.5.2 脱氢酶催化酮还原	108	第7章 手性色谱分离技术	149
5.5.3 酵母细胞催化酮还原	109	7.1 手性色谱技术概述	149
5.5.4 酵母细胞催化烯烃还原	111	7.1.1 手性色谱技术的发展与现状	149
5.6 生物催化手性合成的氧化反应	112	7.1.2 手性色谱技术的分类	150
5.6.1 单加氧酶催化的氧化反应	112	7.2 手性液相色谱法	152
5.6.2 双氧酶催化的氧化反应	114	7.2.1 手性衍生化试剂液相色谱法	152
5.6.3 脱氢酶催化反应	115	7.2.2 手性流动相添加剂液相色谱法	156
5.7 生物催化手性合成的水解反应	116	7.2.3 手性固定相液相色谱法	163
5.7.1 水解反应的特点	116	7.2.4 液相色谱在线手性检测器	176
5.7.2 酯水解	116	7.2.5 超临界流体色谱	178
5.7.3 环氧化物水解	120	7.2.6 模拟移动床色谱	180
5.7.4 腈水解	121	7.2.7 最新进展	181
5.7.5 酰胺水解	122	7.3 手性气相色谱法	181
5.8 生物催化手性合成的研究及展望	123	7.3.1 间接分离法	181
5.8.1 生物催化剂的研究进展及展望	123	7.3.2 直接分离法	182
5.8.2 生物催化介质工程的研究进展及展望	124	7.4 手性薄层色谱法	185
		7.4.1 纤维素及其衍生物型手性薄	

层板	185	7.5.3 应用实例	193
7.4.2 浸渍手性选择剂的手性薄层板 ...	186	7.6 手性逆流色谱法	194
7.4.3 分子印迹的手性薄层板	186	7.7 计算机技术在手性色谱中的应用	196
7.4.4 化学键合相手性薄层板	186	7.7.1 分子模型在手性分离机制研究上 的应用	196
7.4.5 应用	187	7.7.2 手性色谱选择专家系统	199
7.5 手性毛细管电泳法	190	思考题	201
7.5.1 分类和特点	190	参考文献	201
7.5.2 方法的选择和优化	192		

第 1 章 绪 论

1.1 手性物的基本概念及作用

1.1.1 基本概念

物体与其镜像不能叠合的现象叫做手性 (chirality)。“手性” (chirality) 一词源于希腊词“手” (chiral), 指左手与右手的差异特征。人的手是不对称的, 左、右手之间不能相互叠合, 彼此间存在有实物与镜像的关系。在物质结构中, 一些化合物分子由于原子的三维空间排列引起的结构不对称性, 就像人的手一样是不对称的, 不对称的两者之间就像人的左、右手一样不能相互叠合, 彼此间存在有实物与镜像的关系, 从而将这种分子和它的镜像不能重合的特性称为手性, 这种像人的左右手一样, 与其镜像不能叠合的分子, 叫做手性分子 (chiral molecules)。手性及手性物质有两类: 左手性和右手性。左手用 *levarus* 或者 *L* 表示, 右手用 *dexter* 或者 *D* 表示。

手性这一术语能形象地表达自然界中化合物分子间彼此是实物和镜像的关系, 这种关系在化学中亦称为“对映关系”, 具有对映关系的两个分子互为“对映体”。

手性是自然界的本质属性之一。生命现象中的化学过程都是在高度不对称的环境中进行的, 作为生命活动重要基础的生物大分子, 如蛋白质、多糖、核酸和酶等, 几乎全是手性的。例如, 构成蛋白质的氨基酸都是 *L*-氨基酸, 而组成多糖和核糖的单糖则是 *D*-单糖。许多天然存在的手性小分子也主要以对映体中的一种存在。这种自然界中大量存在的手性分布不均匀性及其对应的现象称为手性优择 (chiral preference)。这些大分子在体内具有重要的生理功能, 而在生命过程中发生的各种生物化学反应过程均与手性的识别和变化有关。

1.1.2 基本作用

除了在生命科学领域, 手性问题还涉及医药、精细化学品、材料科学等诸多领域。它的研究已经成为科学研究和很多高科技新产品开发的热点。目前所用的药物多为低于 50 个原子组成的有机小分子, 很大一部分也具有手性; 在临床常用的 200 种药物中, 手性药物多达 114 种。它们的药理作用也是通过与体内大分子之间的严格手性匹配与分子识别而实现的。含手性因素的化学药物的对映体在人体内的药理活性、代谢过程及毒性存在着显著的差异。例如, 20 世纪 60 年代, 镇静药胺哌啶酮 (反应停, thalidomide) 是以两个对映体的混合物 (消旋体) 的用作来缓解妊娠反应的药物。但后来发现, 在欧洲曾有服用此药的孕妇产下四肢呈海豚状的畸形儿, 成为震惊国际医药界的“反应停”事件。随后的研究表明, 胺哌啶酮的两个对映体只有 *R*-对映体具有镇痛作用, 而 *S*-对映体是一种强力致畸剂, 可导致胎儿畸形; 近期研究表明, 事件还涉及体内消旋化等复杂问题^[1]。

此外, 用途各异、涉及面很宽、分子结构差别很大的各类精细化学品, 如杀虫剂、杀菌剂、昆虫性信息素、植物生长调节剂、食品添加剂、香料等, 其分子也常表现出很不相同的生理活性。例如, Sulcatol 是一种树皮甲虫的聚齐信息素, 其中 *S*-构型完全没有生理活性, 但当渗入 1%*R*-构型的异构体时便开始具有生理活性; 当两种异构体混合物中含 65%*S*-构型异构体和 35%*R*-构型异构体时, 其生理活性最强。Paclobutrazol 分子中含有两个手性中心

C₂ 和 C₃, 其中 (2R,3S)-异构体作为杀菌剂, 具有高的杀菌作用和低的植物生长控制作用; 而 (2S,3R)-异构体则具有高的植物生长控制作用和低的杀菌作用, 故用作植物生长调节剂^[2]。

近年来新诞生的旋光高分子材料显示出这类材料的性能与其立体构型有密切关系。例如, α -取代或 β -取代的旋光性丙内酯聚合物熔点总是比相应外消旋体聚合物高得多。L-乳酸聚合物的熔点为 180℃, 但当 L-乳酸单体中混有 8% D-乳酸时, 相应的聚合物熔点降至 124℃。液晶材料由于其在光信号的记录、储存和显示方面的巨大用途, 已经受到世界各国的高度重视。研究表明: 胆甾型液晶都是由手性分子构成的, 而向列型液晶总是由内消旋体或者非手性体构成的。进一步研究还表明: 向列型液晶中加入手性分子会促使向列型液晶向胆甾型的转变, 胆甾“蓝相”液晶的螺距也与手性物质的含量有关^[2]。

随着人们对手性作用研究的不断深入, 手性化合物在各个领域中的作用也越来越显著, 促使人们加速对手性化合物的研究。所以对手性化合物的开发和研究以及其发展, 具有相当重要的现实意义。

1.2 手性化合物的应用状况

1.2.1 手性药物

近年来, 手性药物的临床意义已越来越多地引起人们的关注, 手性药物的研究开发已成为热点。众多制药公司已开始采用成熟的手性技术大规模生产手性药物, 以满足不断增长的市场需求。而迅猛增长的市场需求, 也刺激了手性药物的研究与开发。

1996 年, 在美国举行的手性技术专题讨论会, 其主要议题就是手性化合物在市场中的作用和如何面对手性合成技术的挑战。会议认为: 手性技术的最大市场是制药领域, 所占的比重日益增大。这个市场包括 3 个部分: 手性药物制剂、手性原料药和手性中间体。据不完全统计, 1993 年, 全世界 97 个热销药品中手性药物占 20%; 1997 年, 全世界 100 个热销药品中, 有 50 个是单一对映体 (手性药物), 手性药物已占世界医药市场的半壁江山; 至 2003 年, 手性药物市场每年以 8% 的速度递增; 预计 2010 年手性药物销售额将达到 2500 亿美元^[3]。图 1-1 给出了 1993~2008 年以来世界手性药物市场销售的概况。

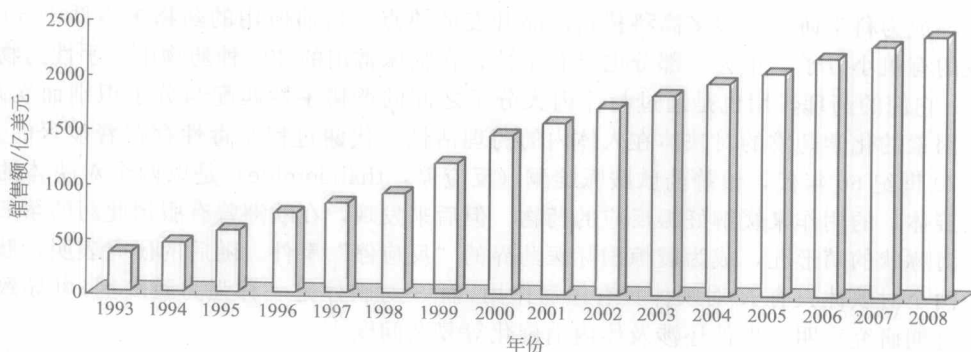


图 1-1 世界手性药物历年的市场销售情况

手性药物市场的快速增长激发了人们研究开发单一异构体化合物的积极性。1994 年, 有一批手性药物的市场增长率大于 50%, 如 Merck 的治疗高血压的 ACE 抑制剂赖诺普利和治疗良性前列腺增生的 5 α -还原酶抑制剂非那雄胺; Pfizer 的舍曲林和 SKB 的帕罗西汀; 大

正制药的克拉霉素；BMS的紫杉醇等。另外的一些手性药的市场也非常可观，如日本第一制药的左氟沙星，日本株式会社的司巴沙星等^[4]。

手性新药的不断出现，改变着化学药品的构成和方向。1992年，美国FDA发布了手性药物指导原则^[5]。新规定要求所有在美国上市的消旋体类新药，生产者均需提供报告，说明药物中所含的对映体各自的药理作用、毒性和临床效果。这意味着申请消旋药物的时候至少得做3组（如果是一个手性中心）药理、临床数据，这无疑加大研究费用和工作量。如果开发的是光学纯药物，只需做1组试验即可，所以选择光学纯的药物开发似乎更为划算。

市场的需求和药品管理的新规定，促使上市新药中手性药物呈上升趋势。据统计，1990~1993年共批准了36个单一异构体药物（NCE），1990~1993年分别为7、9、13、7个，平均每年9个，似乎增长尚不明显。但从1994年起，批准单一一对映体药物占世界批准药物总数的一半以上。据Technology Catalysts International调查^[6]，正在开发的1200种药物中，有820种是手性的，其中612种以单一一对映体在开发，占世界正在开发药物总数的51%，204种以消旋体在开发，占17%，非手性的为384种，占32%。可见开发中有2/3的药物是手性的。另据报道，目前正处在Ⅱ/Ⅲ期临床试验的化合物，80%是单一异构体产品。据专家预测，到2006年全球上市化学合成新药中约有60%为单一异构体药物。

此外，FDA又表示鼓励把已在销售的外消旋药物转化为手性药物，这称为“手性转换（chiral switch）”^[7]。外消旋转化方法受到普遍重视，为手性新药开发提供了捷径。外消旋转化可以将已经批准以消旋体形式上市的药物转化成以单一异构体的形式批准上市。手性药物市场的增长依赖于外消旋转化的成功，外消旋转化的成功为延长原有药物的专利和市场独占期限提供了条件。在外消旋转化中，有一些是由原开发厂家转化的，而有一些则是由二者转化的。例如，日本第一制药将其开发的抗菌药氧氟沙星转化成左旋异构体——左氟沙星，1993年在日本上市；山之内制药将其开发的钙通道阻滞剂巴尼地平进行了外消旋转化，1992年在日本上市，用于治疗高血压；意大利的Dompe制药对由Brussel-based UCB开发的消旋体羟丙哌嗪进行了第2次开发，以单一异构体左羟丙哌嗪于1988年在意大利上市，用于治疗咳嗽；奥地利G Broschek Gebro公司将Boots制药的外消旋非甾体抗炎药布洛芬进行了转化，1994年以单一一对映体（S）-（+）-布洛芬在奥地利上市^[8]。

手性化合物的不断增加改变着化学药物的构成，提示了手性药物研究开发的新方向。1850种药物中手性药物所占份额为：天然及非合成药物523种，其中手性药物517种，非手性药物6种；合成药物1327种，其中手性药物528种（单一异构体61种，消旋体467种），非手性药物799种。由此可以看出，天然及非合成药物中手性药物占99%，合成药物中手性药物占40%；合成手性药物中以单一异构体销售的比较少，大多数（88.5%）情况下还是以消旋体的形式出售的^[9]。

1.2.2 手性农业化学品

手性技术不仅适用于药品及其中间体原料生产，它在农业化学品中也有广阔的应用前景，农业化学品（包括农药、除草剂、杀虫剂和土壤改良剂等）是手性化学的另一发展方向。目前世界农业化学品使用约700余种原料，总价值高达300亿美元。据国外统计，在700种农业化学品原料中约有1/3为手性化合物。而在10年前手性化合物仅占农业化学品原料的约1/9。预计5年后，手性化合物中间体将占农业化学品原料的60%~70%。

正在开发中的新型农业化学品手性中间体产品包括：巴斯夫公司的左旋异构体杀虫剂新药dimethenamid；Aventis公司的左旋异构体杀霉菌新药fenamidone和其他5种拟除虫菊酯左旋异构体杀虫剂。手性农业化学品的最主要优点是高效低毒和节省使用量，从而可大大

降低农业生产成本,消除农产品中的残留毒性等。1996年诺华公司在英国布莱顿会议上推出了都尔(异丙甲草胺)的光学活性异构体(R-都尔),并称之为农药合成技术的重大突破。都尔是用于玉米的重要除草剂,占世界玉米田除草剂市场的35%,新推出的R-都尔,用量只需原来药剂的一半。目前正在上生产装置,再过几年就会投产,从而使其更具市场竞争能力。其使用剂量将大幅度地降低至50%,而药效将维持不变。

据国外报道,迄今为止西方国家至少已开发出25种手性“拟除虫菊酯”类杀虫剂,手性杀虫剂的市场高达30亿美元。合成拟除虫菊酯的分子比大多数农药更复杂,每个商品化的拟除虫菊酯均包含两个或者三个手性中心,这样在每一种情况中有四个或者八个光学活性异构体。所有的重要化合物都以拆分形式进入市场。特别需要介绍是溴氰菊酯,该化合物在合成拟除虫菊酯中占有极为重要的地位,它总共含有八个光学活性异构体,但是,市场上出现的是活性最高的光学活性异构体,溴氰菊酯作为单一的光学活性异构体出售,其销售额却几乎占杀虫药剂的1/3。目前国际市场上最畅销的2种手性“拟除虫菊酯”杀虫剂产品为“德尔塔菊酯”(deltamethrin)与“西普菊酯”(cypermethrin)。而最安全的农用杀虫剂为“芳基氧苯丙酯”类手性化合物。这类产品适用于水稻、大豆、油菜和棉花等与人民生活息息相关的农作物上^[10]。

随着手性农药的发展,农药手性中间体也随着发展,国外对手性中间体已商业化,国外一些大公司如BASF公司、先正达公司、安万特公司、住友公司、道科学公司都从事手性农药的生产。

1.2.3 其他手性化学品

手性化合物除了在医药、农药等生命科学领域所表现出的重要性外,在材料科学方面也显示出了无穷的潜力。近年来,随着对手性化合物研究的深入,人们发现从单一手性异构体的单体聚合得到的旋光性高聚物具有引人关注的性质。另外,在分子电化学和光学数据储存方面也已提出了对手性纯化合物的需求。已发现从手性催化前手性单体或从单一手性异构体的单体聚合物得到的聚合物具有引人关注的性质,可以在轻质高强度材料以及液晶材料中得到应用。例如,将高度极化性分子与手性 β -环糊精络合或连接到液晶高分子上,并在外磁场作用下成功地控制分子的取向,从而影响材料的整体光学性质。所以在材料科学领域中研究、开发手性化合物的意义也非常重大,有望有所创新、有所发展有所突破。

综上所述,手性化合物在各个领域中正逐渐显示出它的魅力,作用越来越大,也越来越突出,吸引着人们对其进行深入的研究。

1.3 手性技术的发展

近年来,在不断涌现的新方法、新设备的推动下,手性技术得到了迅猛发展。在2007年,涉及关键词“手性”的文献量达到1万余篇,有关关键词“不对称合成”的文献量为5000余篇,而有关关键词“手性催化”的文献量更高达近2000篇。2007年止,检索到的关键词“不对称合成”和“手性催化”的文献量比2000年的文献量几乎增加了一倍^[11]。由此可见,手性技术已开始成为21世纪的研究热点,并将获得更大的发展。

1.3.1 手性技术工业的发展

在手性药物市场大规模发展的推动下,世界各大制药公司纷纷将注意力转向单一异构体药物,同时也出现了一大批中、小公司,形成了手性技术的热潮。大制药公司投入巨资给手

性技术化学专家和专业的的手性技术的公司,开发手性技术和产品,筹建符合 GMP 的工厂。专业手性技术公司,一类是只开发技术,自己不生产产品;另一类是开发技术并生产手性化合物,两者均进行技术转让。这些公司目前都在扩大手性化合物的生产规模。

DSM 精细化学公司 Ardeno (荷兰) 分部是世界规模最大的手性药物中间体供应商,几乎占据美国 15~20 亿美元市场的一半,其中包括心血管药卡托普利、头孢羟氨苄和头孢氨苄以及抗青光眼药噻吗洛尔的各种中间体等。该公司擅长不对称有机合成和消旋体的拆分。位于日本大阪和美国纽约的 Kaneka 公司擅长生物转化和微生物拆分,设有年产 1000t 的氨基酸工厂,生产的手性中间体包括 β -内酰胺抗生素侧链 D-苯甘氨酸和 D-对羟基苯甘氨酸。

英国的 Chiroscience 是一家较小的手性技术公司,主要从事研究与开发。Chiroscience 与西班牙 Laboratories Menarini 联合,于 1995 年在西班牙获得了非甾体抗炎药 (S)-酮基布洛芬 (S-ketoprofen) 的批准。德国 Degussa 是一家较老的应用化学-生物转化方法生产各种 D-和 L-氨基酸的大公司。该公司依靠氨基酸的大市场,有能力投入巨额资金开发和完善各种酶和工艺,形成所谓 Degussa-Rexim 工艺,提供工业化大生产。美国的 Celgene 公司专门从事具有高度通用性酶的开发,因此该公司可以对各制药公司所需要的高度专一的单一异构体中间体订货作出迅速反应。Celgene 是作为一个“酶公司”开始起步的,但现在正在加强有机合成化学的能力。美国 UOP 是一家专门从事模拟移动床色谱技术的公司,它与 Separex Chimie Fine 的色谱部 (法国) 和 Prochrom (法国和美国) 成为对映体选择模拟移动床设备的主要供应商。

在 1993 年的美国精细化工会上,展示手性技术的厂家多达 100 家以上。从事手性技术研究开发的大公司主要有 Zeneca、Air Products & Chemical、Wyeth-Ayerst、Aldrich、BASF、Bayer、Degussa 和 Mansendo 等。这些大公司多关注于大吨位的手性中间体或最终产物,巧妙综合应用生物和化学的各种方法,以求最佳效益。

从事手性技术开发的小公司除上述提及的外,还有许多具有特色的公司,如 ChiroS、Zeeland Chemicals、Oxford Asymmetry、Altus Biologics、Genzyme Corp 等。这些小公司多以手性技术和拆分试剂、手性辅助剂、手性分析用试剂、手性源化合物等产品为重点^[4]。

我国手性药物工业虽有一定基础,但手性技术的开发急需加强。在手性药物中抗生素、维生素、激素和氨基酸占有相当大的数目。工业生产多采用传统的拆分方法,对外消旋体或对消旋中间体进行拆分。对化学合成和生物合成的研究并不多,缺少创新和基础性研究,与世界手性工业的发展有较大的差距。目前许多药物的专利保护权益已经过期,或者只有工艺路线被保护,应用自行发展的手性催化剂不对称催化合成手性药物,形成具有独立知识产权的手性药物,意义深远。我国至今仍未有 FDA 认可的药物进入国际市场,发展手性药物必定会产生深远的社会影响,也可获得极大的经济回报。

1.3.2 手性技术的类型及特点

手性化合物的制备是化学与生物学研究的重要领域,现行手性化合物的合成方法主要有三种途径:一是从天然产物中提取手性化合物;二是拆分法分离手性化合物;三是不对称催化合成手性化合物。而手性技术一般可分为手性合成与手性拆分两个方面,由于社会的需要,并在市场推动下,21 世纪必将成为手性技术大发展的世纪。图 1-2 从手性合成与手性拆分两个方面分别概括了手性技术的研究领域。

1.3.2.1 手性合成

(1) 化学合成 一个广泛使用的方法是不对称合成,其已开始从实验室进入工业生产。

不对称合成是使用对映体试剂或催化剂,对某种底物进行反应,使之只形成一个对映体的手性产品。对于大规模工业生产而言,催化氢化可能是最实用的不对称技术。20世纪70年代中期,美国 Monsanto 公司首先采用不对称催化氢化工业生产 L-多巴。80年代,Veblis-Chemie 采用 Glup-Rh 催化体系以工业规模生产同一产品。之后, E. Merck、高砂和 Anic Enichem 三家公司分别用不对称环氧化反应和氢化反应生产抗高血压药物 cromakalim、carbapenem 及 L-苯丙氨酸(新型甜味剂 aspartame 的原料)。日本的野依良治利用 Binap-Ru 络合物不对称催化氢化反应合成了光学纯度高达 97% *e. e.* 的 S-萘普生^[12]。

对于非线性对映选择效应的新认识,大大改变了不对称合成的发展前景。非线性效应亦称不对称放大,是指应用一种具有低对映体纯度的催化剂或试剂,产生一种具有较高对映体纯度的产品。Merck 公司的药物化学家从只有 70% 对映体过剩的 α -蒎烯试剂,将酮还原成二级醇的对映体过剩大于 98%。不对称放大的另一种技术是“手性中毒”(chiral poisoning),就是将一种便宜的外消旋氢化催化剂与 L-蛋氨酸衍生物反应,蛋氨酸的硫使对映体催化活性中毒。一个例子是应用手性中毒催化剂系统还原 α -蛋氨酸衍生物反应,蛋氨酸的硫使对映体催化活性中毒。另一个例子是应用手性中毒催化剂系统还原 α -亚甲基琥珀酸即衣康酸(itaconic acid),生成甲基琥珀酸。

不对称合成的另一策略是应用“手性合成子”。这些合成子均为对映体纯化合物,以它们为起始原料,在以后的反应过程中诱发出所希望的手性。应用合成子的实例是 Smithkline Beecham 公司的化学家 Lendon N. Pridgen 应用 (R)-苯甘氨酸与对溴苯甲醛反应,合成出 (R)- α -对溴苯乙胺。这是一个重要拆分试剂,用来拆分外消旋羧酸。

手性助剂是不对称合成的另一新技术,由德国 Rhine-Westphalia 研究所开发,称为 SAMP、RAMP。手性助剂均是对映体化合物,这些化合物通过共价键暂时与底物相连接。在该底物以后所进行的反应过程中,这些手性助剂诱导出所希望的手性,最后再将这些助剂断裂掉回收。一个例子是 (S, S)-A-74704 的合成,该化合物是 HIV 蛋白酶抑制剂,是治疗艾滋病的一种候选药物^[8]。

(2) 生物合成 生物合成是利用酶促反应或微生物转化的高度立体、位点和区域选择性将化学合成的外消旋衍生物、前体或潜手性化合物转化成单一光学活性产物。优点为反应条件温和(通常在 20~30℃),位点选择性强,副反应少,收率高,光学纯度高(100% 对映体过剩),无环境污染。

手性化合物的生物合成主要有两种途径。早期是利用水解酶类如脂肪酶、酯酶、蛋白酶、酰胺酶、腈水合酶、酰化酶等,对外消旋底物进行不对称水解拆分制备手性化合物。这种方法的缺点是必须先合成外消旋目标产物,拆分的最高收率不超过 50%,需将另一对映体消旋化,经过循环最终转化成目标产物。最近的发展是微生物或酶直接转化,或利用氧化还原酶、合成酶、裂解酶、水解酶、羟化酶、环氧化酶等,直接从前体化合物不对称合成各种复杂的手性醇、酮、醛、酯、胺衍生物,以及各种含磷、硫、氮及金属的手性化合物。该法不需制备前体衍生物,可将前体 100% 地转化为手性目标产物,因此具有更大的工业价值。

在合成中引入生物转化在制药工业中已成为关键技术。如 Merck 公司开发的 β -内酰胺酶抑制剂西司他丁的生产就是一个实例。西司他丁是一种 N-取代的 (S)-2,2-二甲基环丙烷羧酰胺衍生物,它可以从易得原料合成消旋的 2,2-二甲基环丙烷羧基腈开始,通过不同途径合成。Lonza 公司采用生物转化法,应用一种非立体选择性腈水合酶(nitrile hydratase)将腈转化为酰胺,再应用酰胺酶 amidase 将 (R)-酰胺优先转化成 (R)-羧酸,剩下的则是生产西司他丁所要的 (S)-酰胺。将 (R)-羧酸再转化成消旋的酰胺,再进行循环,理论上可将原

始原料 100% 转化成 (S)-酰胺^[8]。

1.3.2.2 手性拆分

手性化合物的生产一般通过手性合成和手性拆分两大途径。虽然手性合成可以直接得到纯度较高的光学纯物质,但其产率普遍较低。相反,若采用恰当的手性拆分技术,就可以得到较高产量的对映异构体。手性拆分技术主要分为 5 类,包括直接结晶拆分法、化学拆分法、动力学拆分法、生物拆分法和色谱拆分法,各有其特点。

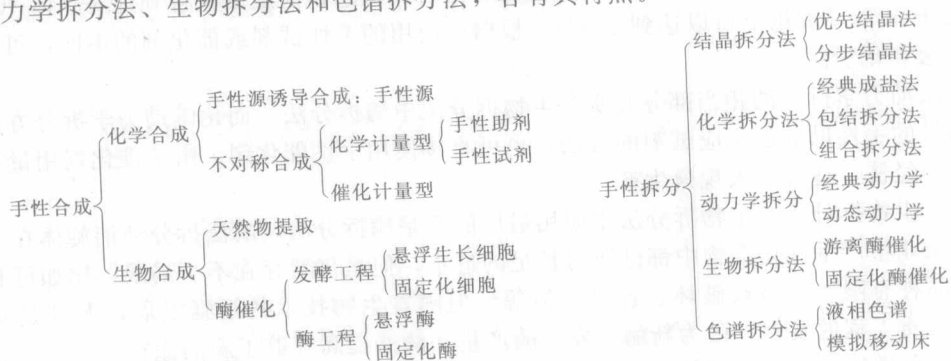


图 1-2 手性制备技术的分类

(1) 结晶拆分法 该类方法包括: 直接结晶拆分法、手性溶剂结晶法和接种晶体析解法。晶体机械分离拆分法操作很繁琐, 效率十分低下, 故实际应用很少; 手性溶剂拆分需要寻找特殊的手性溶剂, 且适于拆分的外消旋混合物的范围相当狭窄, 故实际工业生产的意义不大。

接种晶体析解法工艺简单、成本低、效果好, 因此是比较理想的大规模拆分方法, 目前该法已经应用在大规模生产氯霉素、(一)-薄荷醇以及抗高血压药甲基多巴等手性药物上^[13]。但是在生产过程中为了使外消旋混合物饱和, 必须采用间断式结晶, 这无疑延长了生产周期, 增加了生产成本。

(2) 化学拆分法 经典成盐拆分法: 它是将外消旋的酸 (或碱) 与光学纯的碱 (或酸) 反应, 形成两种溶解性差异较大的非对映异构体盐的混合物。Yamada 等^[14]用溴化樟脑磺酸作为拆分剂对 DL-p-HPG 进行拆分, 多次循环, D-HPG 的最终收率可达 92%。通常拆分碱性物质用酸性拆分剂, 拆分酸性物质用碱性拆分剂。常用的拆分剂有溴化樟脑磺酸、 α -苯基乙胺、酒石酸、脱氢枞胺等。虽然这种方法一直被作为重要的拆分方法, 但其局限性也很明显, 例如拆分剂和溶剂的选择较为盲目; 拆分的产率和产品的旋光纯度不高; 对拆分剂的光学纯度要求高; 适用于手性拆分的化合物的类型不多。

包结拆分法: 20 世纪 80 年代由日本化学家 Toda 教授发明^[15]。手性主体化合物通过氢键及分子间的次级作用, 如 π - π 作用, 选择性地与客体分子中的一个对映异构体形成稳定的超分子 (supre-molecule) 化合物, 即包结络合物 (inclusion complex) 析出来, 从而实现超分子的分离; 同时, 包结络合物的形成要求主-客体分子之间存在强的分子识别作用。与经典成盐拆分相比, 其所拆分的化合物不再局限于有机酸或者有机碱, 在一定程度上解决了经典成盐拆分方法的不足。包结拆分操作简单、成本低廉、易于规模生产、具有很高的生产价值。这种方法极易放大, 具有良好的工业应用前景^[16]。

组合拆分法: 人们开始将组合方法引入手性拆分剂的设计和筛选之中。这些拆分剂家族往往是以常用的手性拆分剂为原料, 通过结构修饰后得到的衍生物。也可以是含有不同取代基的某一类结构类型的化合物^[17]。研究表明这类拆分剂的组合几乎能以高的收率和近于

100% *e. e.* 与所有的实验消旋体迅速地形成非对映体的结晶,这在拆分方法学上是一个重大的突破。

(3) 动力学拆分法 通过经典动力学得到的光学纯产物的最大产量为 50%,且在许多情况下有一个异构体几乎没用。为了克服以上缺点,人们开始采用动态动力学拆分方法,就是在拆分过程中伴随着底物的现场消旋化,从而使消旋的起始原料更多地转化为单一对映体。如果立体异构化速度相对于反应速率足够快时,从起始消旋原料得到纯对映体产物的产率可大于 50%,理论上可以达到 100%。根据所使用的手性试剂或催化剂的不同,可将反应分为酶法和化学法。

酶法动力学拆分的相当部分其实是生物拆分法中酶拆分法;而化学动力学拆分方法可采用等当量的手性助剂加反应试剂的方法,也可直接使用手性催化剂。由于催化剂用量少、方法简单、经济,适合于大规模生产。

(4) 生物拆分法 生物拆分法中应用最广的便是酶拆分法。酶法拆分外消旋体在实验室制备或工业生产手性化合物中都已取得长足的进步,但是仍然存在不少局限,比如可利用的酶制剂品种有限、酶易被破坏、容易失活等。但随着生物技术的迅猛发展,尤其是基因工程、蛋白质工程的发展,已为新酶开发、酶产量和酶活提高开辟了新的途径。

(5) 色谱拆分法 色谱拆分法包括:毛细管气相色谱、高效液相色谱、超临界流体色谱、毛细管电泳以及胶带电泳色谱等。在制备领域中,高效液相色谱的应用较为广泛,已成为对映体拆分的重要手段之一。另外,手性色谱技术在工业化生产中也正得到广泛的应用,其中最希望的是模拟移动床,克服了通常高效液相制备色谱不能连续操作以及大量溶剂浪费等弱点,近年来在大规模手性药物拆分领域中得到了广泛的应用。如今怎样在保持较高效率的前提下提高手性药物的分离量,是模拟移动床色谱在手性药物拆分领域的研究中所面临的主要问题。

手性技术正是在手性药物日益增长的市场推动下兴起和发展的。我们有理由相信:21 世纪将是手性药物及手性技术大发展的世纪。



思考题

- 1-1 手性市场的基本趋势如何?主要可划分为哪几个方面?
- 1-2 手性技术可分为哪两大类?这些类型中各有哪些研究方向?
- 1-3 手性技术在新药研发中有何重要作用?
- 1-4 手性拆分有哪些方法?各有什么特点?
- 1-5 手性合成有哪些手段?各有什么特点?

参 考 文 献

- [1] 黄量,戴立信.手性药物的化学与生物学.北京:化学工业出版社,2002.
- [2] 尤田耙.手性化合物的现代研究方法.合肥:中国科学技术大学出版社,1993.
- [3] 陈新滋,李月明.中国处方药,2003,8(8):54-56.
- [4] 王普善.中国新药杂志,1998,7(5):335-337.
- [5] FDA's policy statement for the development of new stereoisomeric drugs. Chirality, 1992, 4: 338-340.
- [6] 生物医药信息动态.北京:中伦文德律师事务所,2005,12(13):26-27.
- [7] 尤启冬,林国强.手性药物研究与应用.北京:化学工业出版社,2004.
- [8] 王普善.中国新药杂志,1998,7(6):415-420.
- [9] 曾苏.手性药物与手性药理学.杭州:浙江大学出版社,2002.
- [10] 吕春绪,胡炳成,叶志文.药物中间体化学.北京:化学工业出版社,2008.
- [11] 朱华结.现代有机立体化学.北京:科学出版社,2009.

- [12] Noyori J, Takaya H. *Acc Chem Res*, 1990, 23 (10): 345-350.
- [13] 郑卫. *中国抗生素杂志*, 2000, 25 (4): 241-249.
- [14] Yamada S, Hongo C, Ryuzo Y. *Agric Biol Chem*, 1979, 43 (2): 395-396.
- [15] Toda F. *Adv Supramol Chem*, 1992, 2: 141-145.
- [16] 陈元雄. *安徽化工*, 2005, (1): 18-21.
- [17] 卢定强, 李衍亮, 凌岫泉, 涂清波, 陈佳. *时珍国医国药*, 2009, 20 (7): 1731-1734.

(宋航)