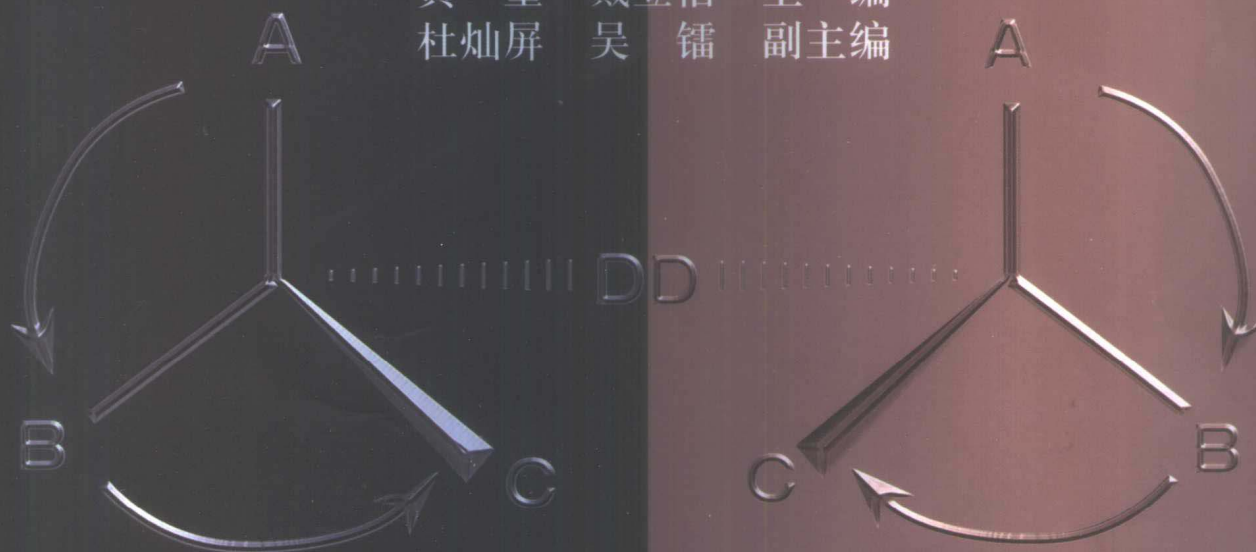


国家自然科学基金重大项目

手性药物的 化学与生物学

黄量 戴立信 主编
杜灿屏 吴镭 副主编



化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

国家自然科学基金重大项目

手性药物的化学与生物学

黄 量 戴立信 主 编
杜灿屏 吴 镭 副主编

国家自然科学基金资助
项目批准号：29790120

化 学 工 业 出 版 社
现代生物技术与医药科技出版中心
·北 京·

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

手性药物的化学与生物学/黄量, 戴立信主编. —北京: 化学工业出版社, 2002.12
ISBN 7-5025-4022-9

I. 手… II. ①黄…②戴… III. ①不对称有机合成-药物化学②不对称有机合成-药理学: 生物学
IV. R91

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 086554 号

手性药物的化学与生物学

黄量 戴立信 主 编

杜灿屏 吴 镭 副主编

责任编辑: 叶 露

责任校对: 洪雅姝

封面设计: 于 兵

*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010)64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

化学工业出版社印刷厂印刷

三河市宇新装订厂装订

开本 787 毫米×1092 毫米 1/16 印张 20 字数 489 千字

2002 年 12 月第 1 版 2002 年 12 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-4022-9/Q·28

定 价: 50.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

前 言

手性是自然界的普遍特征，特别是在生命过程中，手性的均一性是生命中最基本的方面，如 DNA 和 RNA 的核糖和脱氧核糖都是 D 型(右旋)的，构成蛋白质的 20 种天然氨基酸(除甘氨酸外)都是 L 型(左旋)的，而蛋白质和 DNA 的螺旋结构又都是右旋的，不同的手性在生命过程中发挥着独特的功能。可以说没有生物大分子的结构单元的手性均一性以及涉及识别和信息处理的手性化合物，地球上现在的生命形态就不可能存在。由于手性分子和手性聚集体的不对称性，以及功能基团在三维空间上特定的取向和作用，导致其对具有特定三维空间结构的手性分子的精确识别以及对其聚集体中分子排列的影响，这种严格的分子识别和分子聚集体中排列的变化，使得这些分子体系产生宏观的特异的物理与化学性质。

由于自然界生命体的手性属性，也就产生了药物的手性问题。严格说来，手性药物是对药物的分子结构中存在手性因素而言。但手性药物通常是指由具有药理活性手性化合物组成的药物。手性药物就物理化学性质而言，对映体之间的区别仅仅是旋光性的不同，其他均无区别，但其药理作用由于是通过与体内的大分子之间严格的手性识别和匹配而实现的，在许多情况下，化合物的一对对映体在生物体内的药理活性、代谢过程、代谢速率及毒性等存在显著的差异。因此，近年来许多国家的药政部门对手性药物的开发、专利的申请及注册，开始作出相应的规定：对于含有手性因素的药物倾向于发展单一对映体产品，鼓励把已在销售的外消旋药物转化为手性药物(称为“手性转换”)；对于申请新的外消旋药物，则要求对两个对映体都必须提供详细的生理活性和毒理数据，而不得作为相同物质对待。由于这些原因，导致了全球单一对映体药物的持续增长，1998 年销售额已达到 964 亿美元，到 2000 年年销售额约 1230 亿美元，预计 2010 年将达 2000 亿美元。按 1998 年的统计，全球最畅销的 500 种药物中，以单一异构体销售的手性药物占一半以上，占其总销售额的 52%。手性药物发展的潜势是十分巨大的。

在此背景下，国家自然科学基金委员会组织中国医学科学院药物研究所，中国科学院上海有机化学研究所、成都有机化学研究所、上海药物研究所以及微生物研究所的药理学、生物学、合成化学等领域的科研人员，围绕手性药物不同光学异构体的不对称合成方法(包括不对称催化，手性元方法，拆分，酶催化)以及药理等方面作为国家自然科学基金委员会“九五”重大项目进行了为期 4 年的基础研究。本书即为项目科研人员部分研究成果的总结以及对与项目相关领域最新进展的部分评述。

全书分为 8 章。第 1 章至第 3 章对于左旋黄皮酰胺、左旋丁苯肽和(3*R*,4*S*,2'*S*)-羟甲芬太尼三个手性药物的化学合成、分析和药理学进行了详尽的研究。他们在药效、药理、作用机制、药代动力学等方面从方法的建立、实验数据的分析和机制角度都有很好的叙述，也是对手性药理学的一个展现。这样详细的研究在国内固属首次，在国际文献中也不多见。

通过手性催化剂进行不对称催化反应是获取单一异构手性药物的最有前景的方法。2001 年，Nobel 化学奖授给了在不对称催化反应中做出杰出贡献的三位科学家。Knowles 和 Noyori 由于他们在不对称催化氢化方面的创造性工作而获奖，Sharpless 则因发明不对称催化氧化方法而得奖。本书第 4 章对不对称催化反应的原理、方法、评价等有很详细的介绍。

这一章还讨论了手性配体的合成并介绍了作者创制的新型配体。本书第7章则侧重不对称合成基本方法及新配体的设计。

本书第5章结合 Omeprazole 和 Terbutalin 等的实例对通过拆分方法获取单一异构的手性药物以及拆分方法的新进展,如利用主客体化学的包结拆分和提高筛选拆分剂效率的组合拆分法,进行了讨论和介绍,可帮助读者了解这些新方法。第5章中还介绍了一个由无效对映体转化为有效对映体的实例。经过简单的步骤将无效对映体的两个手性构型进行转化是一个巧妙的构思,经济上也是可行的。

手性源(Chiron)方法是不对称合成的主要方法之一。这个方法需要自光学活性的起始物出发。虽然耗用手性源较多,但如选用的手性源价廉,且能在反应中有效利用,也不失为一种好的方法。本书第6章是以葡萄糖或甘露糖为原料合成抗癌物质番荔枝内酯的工作。在这里主要利用糖的手性,在反应中进行手性诱导而得到单一异构的化合物。另一种情况是在反应过程中利用手性源的诱导,但手性源部分是要最终除去的。

不对称催化合成中还应包括生物催化的工作。有些情况下生物催化可以比化学催化方法更为有利。第5章叙述了这方面的几个例子。第8章则从菌种筛选及菌种的改良等对羟腈化酶作了较好的介绍。

希望本书能对关心手性药物的读者有所裨益。

戴立信

2002年11月

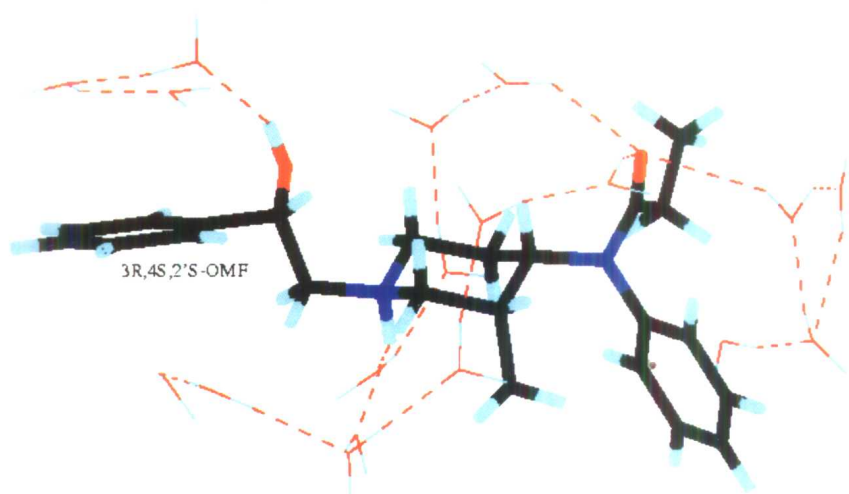


图 3-14

FA分子的溶剂化模型

(只显示了与FA结合的紧密层水分子, 虚线表示氢键)

图 3-15

FA与 μ OR的相互结合方式

(虚线表示氢键, 绿色箭头表示静电作用)

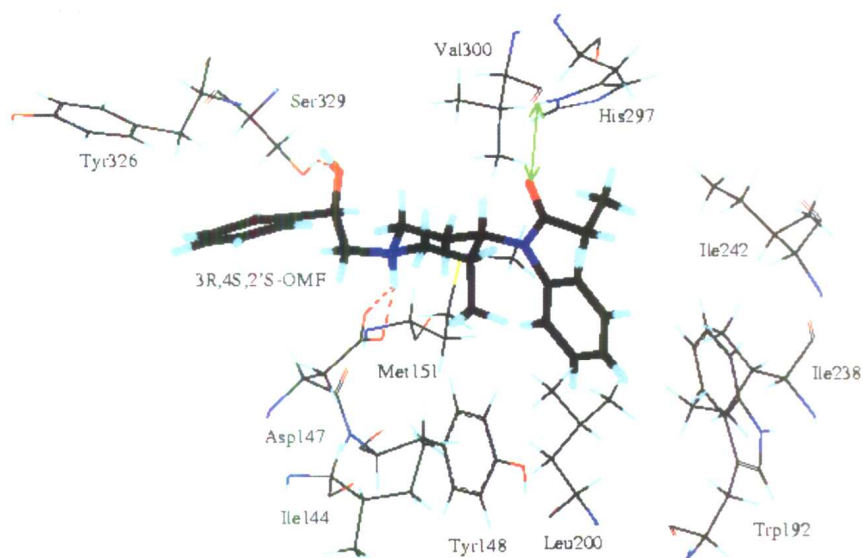
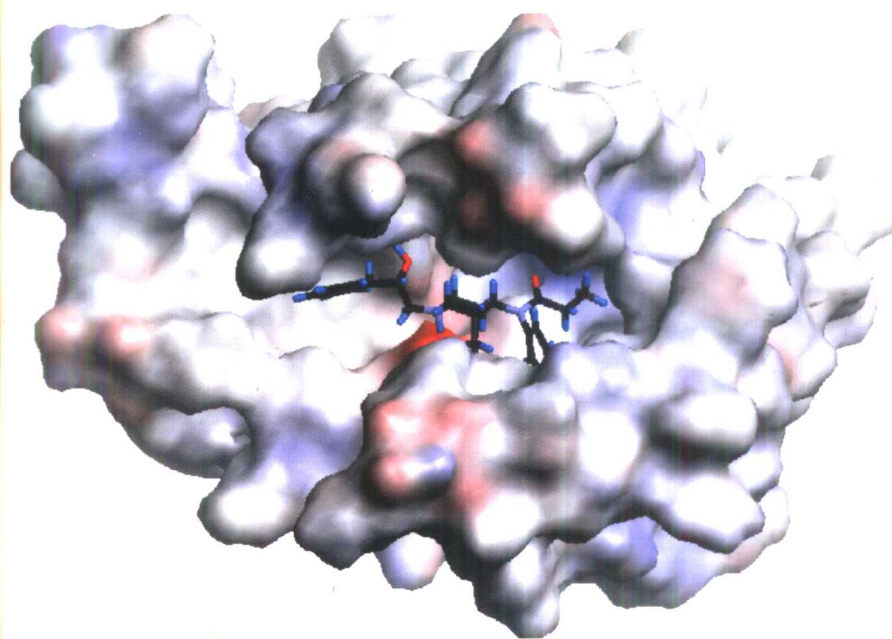


图 3-16

FA- μ OR复合物分子中FA的结合口袋及表面静电势分布



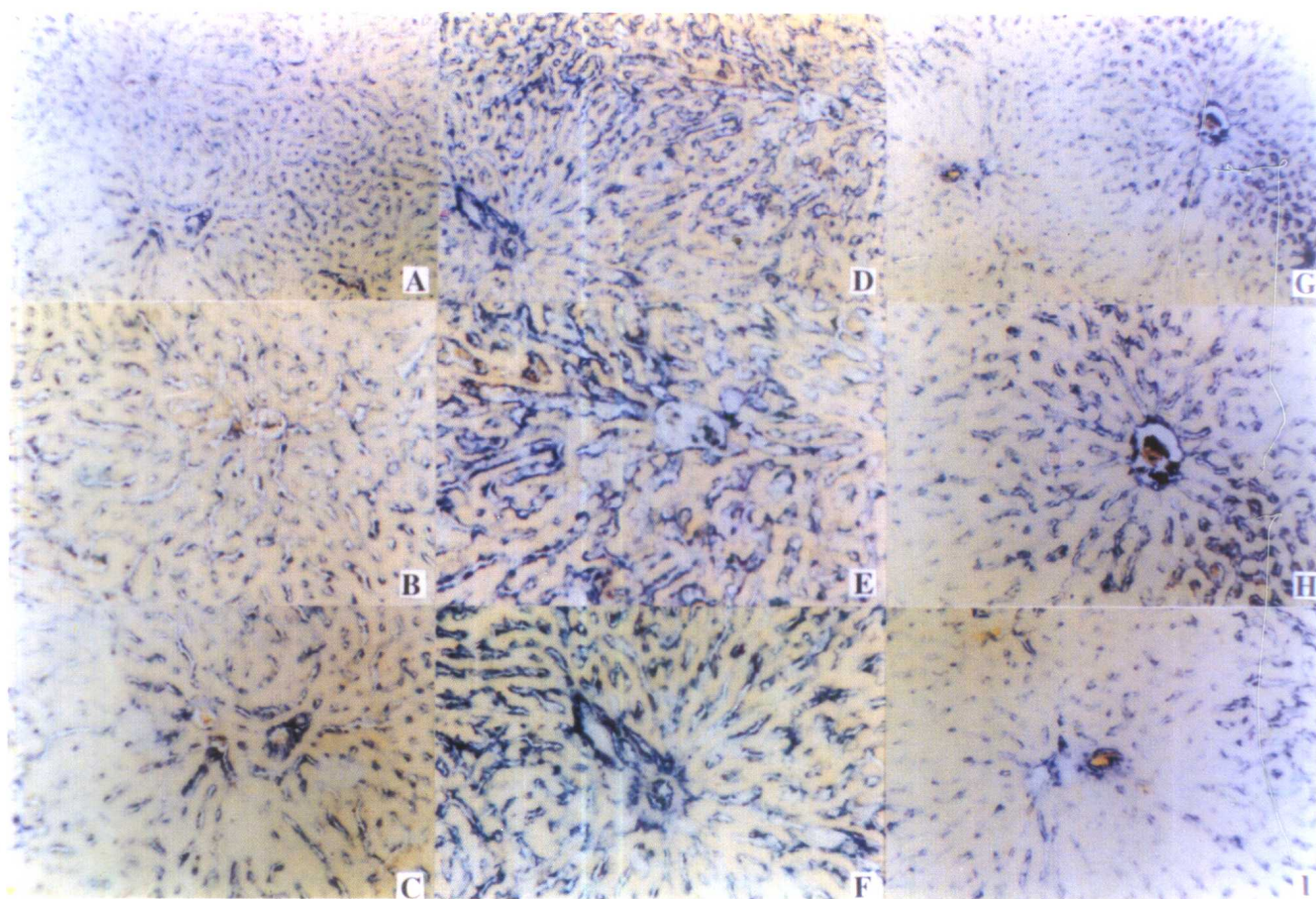


图 1-77

免疫组织化学染色法显示黄皮酰胺对映体对其
主要肝脏代谢酶P450 3A1表达的影响

《手性药物的化学与生物学》

主编与编写人员

主 编 黄 量 戴立信

副主编 杜灿屏 吴 镭

编写人员

绪 论 戴立信 中国科学院上海有机化学研究所 中国科学院院士 研究员

第1章 黄 量 中国协和医科大学、中国医学科学院药物研究所
中国科学院院士 研究员

王慕邹 中国协和医科大学、中国医学科学院药物研究所 研究员

张均田 中国协和医科大学、中国医学科学院药物研究所 研究员

朱传江 中国协和医科大学、中国医学科学院药物研究所 副研究员

第2章 冯亦璞 中国协和医科大学、中国医学科学院药物研究所 研究员

杨靖华 中国协和医科大学、中国医学科学院药物研究所 研究员

第3章 朱有成 中国科学院上海药物研究所 研究员

金文桥 中国科学院上海药物研究所 研究员

蒋华良 中国科学院上海药物研究所 研究员

袁伟芳 中国科学院上海药物研究所 助理研究员

池志强 中国科学院上海药物研究所 中国工程院院士 研究员

第4章 林国强 中国科学院上海有机化学研究所 中国科学院院士 研究员

邓金根 中国科学院成都有机化学研究所 研究员

第5章 蒋耀忠 中国科学院成都有机化学研究所 研究员

宓爱巧 中国科学院成都有机化学研究所 研究员

第6章 吴毓林 中国科学院上海有机化学研究所 研究员

第7章 侯雪龙 中国科学院上海有机化学研究所 研究员

戴立信 中国科学院上海有机化学研究所 中国科学院院士 研究员

李斌峰 中国科学院上海有机化学研究所 博士

游书力 中国科学院上海有机化学研究所 博士

第8章 孙万儒 中国科学院微生物研究所 研究员

目 录

绪论	1
0.1 自然界的手性属性	1
0.2 手性药物	1
0.3 手性药理学	4
0.4 获取单一异构的手性药物的方法	4
0.4.1 通过拆分方法获取单一异构的手性药物	4
0.4.2 通过不对称合成方法获取手性药物的方法	5
第1章 手性黄皮酰胺的化学与生物学	6
1.1 黄皮酰胺的化学研究	7
1.1.1 消旋黄皮酰胺的合成	7
1.1.2 手性黄皮酰胺及其相关化合物的合成研究	8
1.1.3 黄皮酰胺的光活立体异构体的合成	16
1.1.4 光活黄皮酰胺的代谢物 CM1 的合成	16
1.1.5 黄皮酰胺的光学拆分分析及其质量研究	17
1.1.6 黄皮酰胺的代谢转化研究	23
1.2 手性黄皮酰胺的生物学研究	27
1.2.1 手性黄皮酰胺药理学研究	27
1.2.2 手性黄皮酰胺的药代动力学和酶促动力学研究	50
参考文献	64
第2章 光活丁基苯酐治疗缺血性脑卒中的作用机制研究	68
2.1 引言	68
2.2 光活丁基苯酐的研究背景	68
2.2.1 概况	68
2.2.2 研究背景	69
2.2.3 光活丁基苯酐的化学制备研究	69
2.2.4 光活丁基苯酐药理作用研究	71
参考文献	93
第3章 羟甲芬太尼及其衍生物镇痛作用的立体构-效关系研究	95
3.1 阿片镇痛药及其受体研究历程	95
3.2 评价阿片镇痛药的实验方法	102
3.2.1 镇痛试验	102
3.2.2 体外生物活性试验	103
3.2.3 成瘾性试验	104
3.3 羟甲芬太尼及其衍生物镇痛作用的立体构-效关系研究	105
3.3.1 羟甲芬太尼四对对映异构体	107

3.3.2 对氟羟甲芬太尼四对及对氟-2'-氧-3-甲基芬太尼一对对映异构体	111
3.3.3 对氯羟甲芬太尼四对对映异构体	113
3.3.4 对硝基羟甲芬太尼、对胺基羟甲芬太尼各四对对映异构体	113
3.4 异硫氰基羟甲芬太尼立体构-效关系研究	114
3.5 计算机辅助阿片受体-配基相互作用研究	118
3.5.1 研究策略	119
3.5.2 有关 μ -阿片受体(μ OR)的研究结果	120
3.5.3 有关 δ -阿片受体(δ OR)的研究结果	127
参考文献	131
第4章 手性药物的合成	
——外消旋药物的拆分、无效对映体的转化及生物转化合成	133
4.1 手性药物的合成	133
4.1.1 外消旋体的拆分与无效对映体的转化	133
4.1.2 外消旋体药物的拆分与拆分过程中的手性识别现象	137
4.2 包结拆分和手性药物的制备	145
4.2.1 烷基吡啶亚砷的包结拆分和手性识别研究	145
4.2.2 苯并咪唑类抗消化性溃疡手性药物的包结拆分研究	147
4.3 手性药物的生物催化合成的研究	147
4.3.1 反-Prelog 氧化还原酶的发现及手性药物的合成	148
4.3.2 微水相羧酐化酶反应体系的发现及光学活性化合物的合成	152
4.3.3 生物催化法合成甲砒霉素结构的研究	153
参考文献	154
第5章 新型手性配体和不对称催化反应	155
5.1 绪言	155
5.2 新型手性配体的设计和合成	157
5.2.1 手性螺环氧磷配体 SpirOP 的设计和合成	158
5.2.2 手性螺环亚磷酸酯配体的设计和合成	163
5.2.3 新型氮、氧双齿配体和多齿配体的设计和合成	165
5.2.4 手性氮磷-氧磷双齿配体 DPAMPP 的设计和合成	167
5.3 不对称催化反应	168
5.3.1 概述	168
5.3.2 碳-碳双键的不对称催化加氢反应	169
5.3.3 碳-氧双键的不对称催化反应	184
5.3.4 碳-氮双键的不对称催化反应	187
5.4 评估催化体系和结束语	191
参考文献	191
第6章 由糖合成手性纯天然化合物和其类似物	195
6.1 由糖合成手性纯脂链等天然产物	195
6.2 由糖合成手性纯天然产物中的合成设计及方法学	196
6.2.1 利用邻二醇的赤式构型和苏式构型的对称性设计手性化合物的合成	196

6.2.2	利用单个手性原料合成系列天然产物	196
6.2.3	HIO ₄ /乙醚体系一锅法选择性水解氧化断裂端基缩丙酮	198
6.2.4	不对称合成高炔丙醇	198
6.2.5	利用砷 ylide 一锅中两次加成制备双烯的方法	198
6.3	番荔枝内酯类和鞘氨醇类手性化合物的研究进展	198
6.3.1	番荔枝内酯类化合物	198
6.3.2	鞘氨醇类	207
6.4	唾液酸一类高碳糖的合成	208
6.4.1	Hetero-Diels-Alder 反应和 2-脱氧-DAH 与 2-脱氧-DRH 的合成	208
6.4.2	KDO 和 KDN 的合成	209
6.4.3	唾液酸和 Zanamivir 的合成研究	210
6.4.4	末端炔的酮酸酯化反应和 3-脱氧-2-Ulosonic acid 的合成	211
6.5	小结	212
	参考文献	212
第 7 章	用于手性药物合成的不对称方法学研究	216
7.1	以发散性合成方式来获得手性药物及中间体	216
7.1.1	经由对氨基环氧动力学拆分来发散性合成一系列 β -阻断剂	216
7.1.2	发散性合成光学活性的 α, β -二氨基酸的关键中间体	221
7.1.3	发散性合成光学活性的 α, β -二氨基磷酸的关键中间体	225
7.1.4	氮杂环丙烷开环反应的研究	228
7.2	不对称钨催化烯丙基取代反应	231
7.2.1	平面手性配体合成及在钨催化烯丙基取代反应中的应用	232
7.2.2	钨催化烯丙基烷基化构筑手性季碳中心	235
7.2.3	钨催化区域及对映选择性的烯丙基烷基化反应	238
7.2.4	钨催化区域及对映选择性的烯丙基胺化反应	243
	参考文献	246
第 8 章	手性化合物的生物不对称合成	249
8.1	引言	249
8.2	羟腈酶及其催化的不对称合成反应和应用	253
8.2.1	羟腈酶的研究	253
8.2.2	HNL 的基因家族及其生理意义	256
8.2.3	HNL 的基因克隆	257
8.2.4	重组羟腈酶的纯化	263
8.2.5	ClonHNL 的理化性质	263
8.2.6	光活性羟腈化合物的合成及其在有机合成中的应用	269
8.2.7	对映体纯羟腈化合物在有机合成中的应用	272
8.3	环氧化酶及手性环氧化物的合成	274
8.3.1	环氧化物的生物不对称合成途径	274
8.3.2	产酶菌种的筛选	275
8.3.3	酶的发酵条件研究	275

8.3.4 转化时间对产物合成的影响	276
8.4 环氧化物水解酶的研究	276
8.4.1 产环氧化物水解酶的微生物筛选	278
8.4.2 产酶发酵条件研究	278
8.4.3 利用细胞的转化反应	281
8.4.4 产物的 ee 值的测定	282
8.5 β -苯基缩水甘油酸甲酯的酶法拆分	282
8.5.1 产酶发酵条件研究	282
8.5.2 利用细菌 ZL-4 和细菌 ZL-26 产生的酯酶 I 和酯酶 II 拆分 β -苯基缩水甘油酸甲酯	283
8.6 邻羟基胺醇脱氢酶的研究	287
8.6.1 产生不同底物和立体选择性的邻羟基胺醇脱氢酶菌种的筛选	288
8.6.2 蛛菌 P-163 的产酶条件研究	289
8.6.3 苯乙胺醇脱氢酶的部分纯化	290
8.6.4 苯乙醇胺醇脱氢酶酶学性质的初步研究	290
8.6.5 蛛菌 P-163 号菌还原转化的时间进程	293
参考文献	295
索引	301

绪 论

0.1 自然界的手性属性

手性(英文名为 *chirality*, 源自希腊文 *cheir*, 手或 *handedness*)是用来表达化合物分子由于原子的三维排列引起的结构不对称性的术语。人的手是不对称的,左手和右手相互不能叠合,彼此是实物和镜像的关系。这种关系在化学中称为“对映关系”,具有对映关系的两个物体互为“对映体”。“手性”这一术语形象而又科学地表达出化合物分子间的对映关系。

在自然界,特别是在生物体中,手性化合物的两个对映体的存在量是不同的,有的仅以单一的对映体存在。例如,构成蛋白质的氨基酸都是 L-氨基酸,而组成多糖和核酸的单糖则是 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。这种现象,称为手性优择(*chiral preference*)。手性优择是一种自然界的属性,但产生这种属性的确切机理、起源和过程仍是个未解之谜,是当今科学研究的重要课题之一。手性优择使得作为生命活动重要基础的生物大分子(如核酸、蛋白质、酶、多糖以及受体等)具有不对称的性质,也使得酶只催化特定手性底物的反应,受体仅与特定手性的小分子化合物结合等。手性的两个对映体分子与生物大分子的作用的选择性可以比较形象地用手与手套的关系来说明,左手能套进左手套,而右手与左手套就不匹配,该现象可称为手性识别。手性这个命题对于化学、生物学、医学和药学的理论和实践都有重大的意义。

0.2 手性药物

由于自然界生命体存在的手性属性,也就产生了药物的手性问题。严格地说,手性药物是对分子结构中存在手性因素的药物而言的。但通常,手性药物是指由具有药理活性的手性化合物组成的药物,其中只含有效对映体或者以含有效的对映体为主。药物分子中有一个手性中心,一般就有一对对映体;有 n 个手性中心将产生 2^n 个立体异构体,其中有 2^{n-1} 对的对映体。

就物理化学性质而言,手性药物对映体之间的区别仅仅是旋光性的不同,其他均无区别,故对映体也称作光学对映体。能使偏振光的偏振面按顺时针方向旋转的对映体称为右旋体(*dextroisomer*)(药名前加(+)或 *d* 表示);反之,称作左旋体(*levoisomer*)(药名前加(-)或 *l* 表示)。外消旋体(*racemate*)(药名前加($\pm$)或 *dl* 表示)由等量的左旋体和右旋体构成,因此,无旋光性。而内消旋体(*mesoform*)由于其两个手性中心相互抵消,因此也无旋光性。值得注意的是,化合物的旋光性往往因实验条件(温度、浓度、溶剂等)的不同而有改变。如 *chloramphenicol* 在酒精中是右旋体,而在乙酸乙酯中却是左旋体;又如 *naproxen* 有活性的右旋体是其游离酸($[\alpha]_D = +66(\text{CHCl}_3)$),而左旋体是其钠盐, ($[\alpha]_D = -11(\text{Mec})$)。因此,严格的表示方法,应以其绝对构型命名。图 0-1 系根据顺位法则(*sequence rules*)对对映体进行的命名。

手性中心连接的 4 个取代基按原子序数依次排列, $A > B > C > D$ 。图 0-1 右侧化合物,

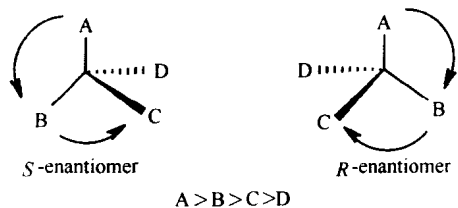


图 0-1 S-对映体与 R-对映体的区别及命名

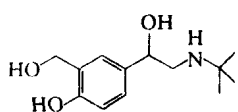
从大到小基团按顺时针方向排列者称为 R 型(右旋体), 而图 0-1 左侧化合物按逆时针方向排列者称为 S 型(左旋体)。

药物的药理作用是通过与体内的大分子之间严格的手性识别和匹配而实现的。在许多情况下, 化合物的一对对映体在生物体内的药理活性、代谢过程、代谢速率及毒性等均存在显

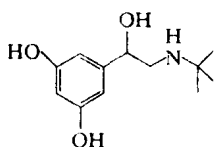
著的差异, 这就可能存在以下不同的情况。

(1) 只有一种对映体有活性, 而另一种无显著的药理作用 例如沙丁胺醇 **1**, 和特布他林 **2** 是两个支气管扩张药物, 它们的 R-构型药效分别比 S-构型强 80~200 倍。又如, L-多巴 **4** 是治疗帕金森病的药物。它实际是一种前药(prodrug), 进入体内后在酶的作用下进行脱羧成为起作用的多巴胺。体内酶的作用是专一性的, 只对左旋体发生脱羧作用, 而对右旋体是无作用的。且右旋体在体内积聚会造成危害。这三个例子是指两个对映异构体中只有一个有药理活性而另一个无药理活性或活性很小。活性的有无, 往往是由于对映体与受体间亲和力的不同所致。具有高亲和力的对映体称为优映体(eutomer), 亲和力低的对映体称为劣映体(distomer)。优映体与劣映体的比值称为优/劣比(eudismic ratio, ER: affeu/afdis)。优/劣比对数的差值是优/劣指数(eudismic index, EI = log affeu - log afdis)。优/劣指数与优映体亲和力作图产生的直线往往有显著的相关性, 这些线的坡度称为优/劣亲和力商(eudismic affinity quotient, EAQ), 是系统立体选择性的量值。优/劣分析已在许多系列化合物的定量研究中取得了支持 Pfeiffer 法则的有价值的资料。不过, 这一学说主要的缺陷是: 多年以来劣映体被当作无活性的废品, 并推测外消旋体的活性是优映体活性的一半。实际情况并非如此, 其他学者的研究已证明, 一个劣映体有可能产生副作用, 也可能拮抗优映体的作用, 甚至产生与受体相反的作用。

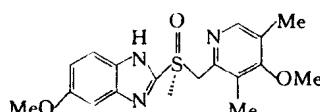
(2) 两个对映体具有等同或相近量的同一药理活性 在这种例子中, 如果毒副作用也相差不多就没有必要使用单一的对映体纯的化合物, 例如盖替沙星 **6**。



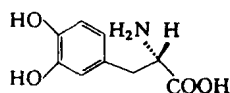
1 沙丁胺醇(albuterol)



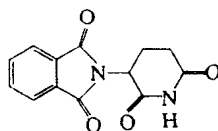
2 特布他林(terbutaline)



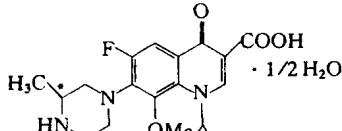
3 奥美拉唑(omeprazole)



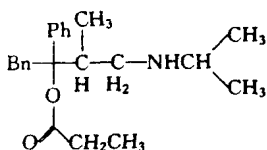
4 L-多巴(L-dopa)



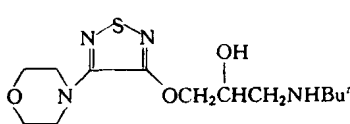
5 胺胺哌啶酮(thalidomide)



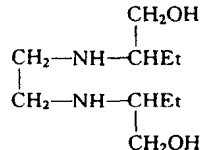
6 盖替沙星(gatifloxacin)



7 丙氧吩(propoxyphene)



8 噻吗心安(timolol)



9 乙胺丁醇(ethambutol)

(3) 两个对映体具有完全不同的生理活性 例如右旋丙氧吩 **7** 是一种镇痛剂, 而其左旋体则是一种止咳剂, 两者表现出完全不同的生理活性, 又如 timolol **8** 的 S-构型是 β -阻断剂, 而其 R-构型则用于治疗青光眼。

(4) 两个对映体中一个有活性, 另一个不但没有活性, 反而有毒副作用 最出名的例子当属 thalidomide **5** 悲剧。在 20 世纪 60 年代, 镇静药肽胺哌啶酮(反应停 thalidomide **5**)是以两个对映体的混合物(消旋体)用作缓解妊娠反应药物的。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悲惨事件。随后的研究表明, 肽胺哌啶酮的两个对映体中只有(R)-对映体具有镇静作用, 而(S)-对映体是一种强力致畸剂, 会导致胎儿畸形; 近期研究表明, 问题还涉及体内消旋化等复杂问题。这样的例子还有很多, 例如 ethambutol **9** 的一种构型用于治疗结核病, 而另一种构型却是致盲的, 对于这种情况尤应特别谨慎。

(5) 对映体中两个都有相近的活性, 但从全面平衡仍宜选用单一异构体 如 omeprazole **3** 的两个异构体对治疗胃溃疡(Zollinger-Ellison 症)的活性相差不多。但对消旋体个体差异较多, 而 S-构型的差异小, 且治疗指数亦高, 因而发展了单一异构体药物 perprazole。

(6) 对映体中, 一个有活性而另一个不但没有活性而且发生拮抗作用。

在黄皮酰胺的研究中发现左旋异构体有明确的促智作用, 能增加基础突触传递并增强由高频电刺激诱发的 LTP 幅值; 而右旋体无促智作用, 反而有抑制 LTP 作用, 左旋体的促智活性是消旋体的 10 倍。

综上所述, 由于以上诸多情况的出现, 对手性药物的应用, 应该注意不同异构体的药理作用, 并最好以单一异构体的形式应用。这些事实表明, 手性药物的研制和生产在临床上起着十分重要的作用。

在药理学上, 服用手性药物可减少剂量和代谢的负担, 对药物动力学及剂量能进行更好地控制。在剂量设定时幅度更宽, 反应较小; 在剂量选择时, 更有信心, 减少与其他药物的相互作用, 提高活性并减少剂量, 提高专一性, 并降低由某对映体可能引起的副作用。对制药企业而言, 生产手性药物可以节省资源, 减少废料排放, 降低对环境的污染。因此, 近年来许多国家的药政部门对手性药物的开发、专利申请及注册开始作出相应的规定, 对于含有手性因素的药物倾向于发展单一对映体产品, 鼓励把已在销售的外消旋药物转化为手性药物(手性转换)。对于申请新的外消旋药物, 则要求对两个对映体都必须提供详细的生理活性和毒理数据, 不得作为相同物质对待。

全球单一对映体药物依然持续增长(图 0-2), 1998 年销售额已达到 964 亿美元^[2]。据 2001 年 10 月 1 日美国化学与工程周刊报道, 2000 年的销售额为 1330 亿美元, 并估计在 2008 年即将达到 2000 亿美元。按 1998 年的统计。全球最畅销的 500 种药物中, 以单一异构体销售的手性药物占一半以上, 占其总销售额的 52%。近年来, 经过消旋体转换, 即将过去以消旋体出售的药物转化发展为以单一异构体出售的手性药物, 如 omeprazole, fluoxetine, ofloxacin 和 cisapride 4 个药物, 其年销售额已达 100 亿美元。由此可见手性药物发展的潜力是十分巨大的。

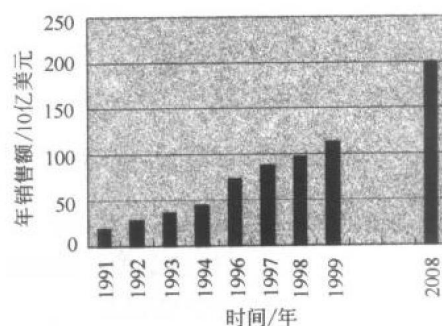


图 0-2 世界手性药物销售趋势

0.3 手性药理学

手性药理学是研究手性药物的药效、毒理和药代动力学的一门新学科。

生物系统是由生物大分子如蛋白质、糖脂、多核苷酸组成的手性环境，这些生物大分子的手性前体是L-氨基酸和D-碳水化合物。内源性物质(神经递质、激素、神经肽、抗原、抗体)和外源性物质(药物、毒物等)与生物大分子(受体、酶)相互结合，从而引起一系列的识别、换能、放大……最终产生生物学效应。酶和受体几乎总是表现出对一种对映体的立体选择性。

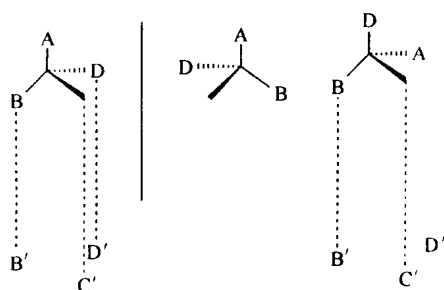


图 0-3 对映体与受体间三点契合模型

为了解释对映体间不同的药效作用，Eason 和 Sledman 提出了对映体与受体间三点契合模型，如图 0-3 所示。假定药物与受体之间特异性结合至少要有 3 个功能基团能与受体表面的 3 个相应位点结合，该对映体能产生高活性；另一对映体只有 2 点结合，则该对映体活性低下或无活性。

影响药物与受体的相互作用的立体因素除药物分子的构型外，还需考虑受体分子的构象

变化。一般来说，刚性分子的空间构象是固定的，但当分子中有自由旋转的单键时，在空间配置就不那么固定，除非未相互连接的原子间电性和立体上的影响，使某个键的旋转受阻或受限制，如果受体发生变构，则受体的变构中心一般只能与柔性药物分子的某一构象发生特异性作用。总之，药物与受体相互间的适当契合，对确保受体的选择性及受体分子的构象变化都是必要的条件。因此受体的酶是最常用来研究手性药物不同异构体作用的工具。

手性药物的药代动力学过程如吸收、分布、代谢和排泄的立体选择性是药物立体异构体与生物大分子(如主动转运载体、血浆蛋白、药物代谢酶等)之间交互作用的结果。但与药理学相比，对映体之间的药代参数差别不是很大，通常是 1~3 倍。通过药代动力学的研究可以更好地确定给药途径，从而更好地发挥手性药物的作用。

本书的第 1 章~第 3 章对于左旋黄皮酰胺，左旋丁苯肽和(3R,4S,2'S)-羟甲芬太尼 3 个手性药物的化学合成、分析和药理学进行了详尽的研究。他们在药效、药理、作用机制、药代动力学等从方法的建立，实验数据的分析和机制的讨论都有很好的叙述，也是对手性药理学的一个展现。这样的研究在国内领先，在国际文献上也尚不多见。

0.4 获取单一异构的手性药物的方法

获取手性药物的方法通常可分为两大类。即通过拆分的方法和通过不对称合成的方法。

0.4.1 通过拆分方法获取单一异构的手性药物

对由一般方法得到的消旋体进行拆分，分别得到两个不同的异构体。除非两个异构体都是有用的，否则其中一个异构体只能废弃或者设法将其转化。虽然如此，但由于拆分方法的成熟，在很多药物生产中仍多有应用。拆分又可分为化学拆分法和生物拆分法。例如非甾体抗炎药萘普生的拆分，化学法是以光学活性，单一异构的有机碱和消旋萘普生的两个异构体分别生成两个非对映异构的盐，于是可用结晶法将两个盐分开，然后再行酸化即可得到两个光学纯单一异构的萘普生。生物拆分法则可用酯酶对消旋的萘普生酯进行水解，则可得光学

纯单一异构的酸和单一异构的酯。

近年来在拆分方法上又有新的进展。如利用主客体化学的包结拆分和提高筛选拆分剂效率的组合拆分法。在本书第4章中结合 Omeprazole 和 terbutalin 等的实例进行讨论和介绍,可帮助读者对这些新方法的了解。第5章中还介绍了一个由无效对映体转化为有效对映体的实例,经过简单的步骤将无效对映体的两个手性构型进行转化。这是一个巧妙的构思,经济上也是可行的。

0.4.2 通过不对称合成方法获取手性药物的方法

用这种方法制备单一异构的手性药物,显然是合理而诱人的,然而由于两个对映异构体的化学性质完全相同,用一般的合成方法只生成一种异构体是十分困难的。这就要求反应具备高度对映面选择性的特点。不对称合成方法有以下几种。

(1) 通过手性源(chiron)的方法 这个方法需要自光学活性的起始物出发。虽然耗用手性源较多,但如选用的手性源价廉,且能在反应中有效利用,也不失为一种好的方法。本书第6章是以葡萄糖或甘露糖为原料合成抗癌物质番荔枝内酯的工作。在这里主要利用糖的手性,在反应中进行手性诱导而得到单一异构的化合物。另一种情况是在反应过程中利用手性源的诱导,但手性源部分是最终除去的,这里就称为手性辅助剂(chiral auxiliary)。

(2) 通过手性试剂的方法 产物的手性的获得是由光学活性的手性试剂来实现的。例如,不对称硼氢化就是由光学活性的硼氢试剂进行反应。H C Brown 发展了几种光学活性的硼氢化试剂,都能使产物得到很高的对映体过量(ee 值)。这个方法的缺点是必须使用化学计量的试剂。虽然 Brown 声称,这些试剂是可以循环再用的,但毕竟要经过小心而繁复的操作。

(3) 通过手性催化剂的方法 不对称催化方法应是获取单一异构的手性药物的最有前景的方法。2001年,诺贝尔化学奖授给了在不对称催化反应中做出杰出贡献的三位科学家。Knowles 和 Noyori 由于他们在不对称催化氢化的工作而获奖。他们的方法在治疗帕金森症药 L-Dopa 和抗炎药左旋 levofloxacin 及半合成抗生素 carbapenem 类中得到应用。Sharpless 则因不对称催化氧化方法而得奖,该方法在 β -阻断剂的生产中也得到应用。目前,用不对称催化方法制备手性药物的应用虽然逐渐扩展,但由于高昂的贵金属价格使这方法的应用仍受到一定的限制,和拆分方法之间有很大的竞争。进一步提高催化剂的效率和选择性仍是有待解决的重大科学问题。本书第4章对不对称催化反应的原理、方法、评价等有详细的介绍。这一章还讨论了手性配体的合成并介绍了他们创制的新型配体。本书第7章则侧重不对称合成基本方法及新配体的设计。

不对称催化合成中还应包括生物催化的工作。有些情况中生物催化可以比化学催化方法更为有利。第5章叙述了这方面的几个例子。第8章则从菌种的筛选及改良等对羟腈化酶作了较好的介绍。

总之,通过4年来的工作,我们对于手性药物的化学问题和生物学问题有了更深入的了解。在工作中也发展了具有独立知识产权的手性药物及其制备的方法。本书就是这些工作的集成,希望能对关心手性药物的读者有所助益。