

·学科进展与展望·

手性与手性药物研究中的若干科学问题

杜灿屏¹ 林国强^{2*} 施敏² 王梅祥³ 范青华³

(1 国家自然科学基金委员会化学科学部,北京 100085; 2 中国科学院上海有机化学研究所,上海 200032;
3 中国科学院化学研究所分子科学中心,北京 100080)

[摘要] 本文论述了发展手性及手性药物研究的意义以及国内外的研究现状,提出了该领域存在的**关键科学问题**以及**多学科交叉研究**的实施措施。

[关键词] 手性,手性药物,不对称合成

1 国内外的发展和研究现状

1.1 手性及发展手性药物研究的意义

手性是自然界的基本特征之一。在生命的产生和演变过程中,自然界往往对一种手性有所偏爱,例如自然界存在的糖为 D-构型,构成蛋白质的 20 种天然氨基酸为 L-构型(甘氨酸除外),由此构成的生物体中的核酸、蛋白质和酶以及细胞表面受体也都是手性的。因此,手性在生命过程中发挥着独特的功能。在人和其他生物体系的复杂手性环境中,手性分子的精确识别有可能导致手性体系产生宏观的物理与化学性质的变化以及生理反应,手性药物就是最为典型的例子。当手性药物分子作用于生物体时,不同构型的药物分子产生的对映相互作用往往是不同的,甚至是截然相反的,结果表现为截然不同的药理和毒理作用。一个典型的例子是 20 世纪 50 年代末期发生在欧洲的“反应停”事件,孕妇因服用酞胺哌啶酮(Thalidomide,俗称反应停)而导致海豹畸形儿的惨剧。后来研究发现,反应停药物包含的两种不同构型的光学异构体中,只有(R)-异构体起到了镇静的作用,而(S)-异构体则有致畸作用;再如在化疗中用作 β -受体阻断药的普萘洛尔,S-构型异构体比 R-异构体的活性高 98 倍。还有,左旋氧氟沙星(Levofloxacin)其体外活性是外消旋体的 2 倍。不仅医药如此,广泛应用于农药的手性除草剂、杀虫剂和植物生长调节剂,同样表现出强烈的立体识别

作用。如除草剂 Metolachlor,四种异构体中只有两种异构体有活性,另外两种异构体则无活性。鉴于这种差异影响的严重性,一方面,欧洲、美国和日本的药政部门相继作出了相应的管理法规,如:美国食品和药物管理局(FDA)关于手性药物的法规中明文规定,对于手性药物,必须同时申报其所有对映体的生物活性研究结果。另一方面,正是由于手性分子与生物体(生物分子)之间的这种特异性手性识别特征,导致了人们对手性药物日益增长的需求从而形成了迅速发展和极具竞争力的手性医药和农药市场。如由日本第一制药厂开发的左旋氧氟沙星,于 1992 年以 50 吨生产装置投产,当年就实现 10 亿美元的销售。全球 2001 年以单一光学异构体形式出售的市场额达到 1 472 亿美元,相比于 2000 年的 1 330 亿美元增长了 10% 以上。预计手性药物到 2010 年销售额将达到 2 000 亿美元^[1,2]。

手性分子对生物体的这种专一性识别与手性作用,对人类的健康和生存环境具有极其重要的意义。在临床治疗方面,服用对映体纯的手性药物不仅可以排除由于无效(不良)对映体所引起的毒副作用,还能减少药剂量和人体对无效对映体的代谢负担,对药物动力学及剂量有更好的控制,提高药物的专一性。而在农药使用上,手性农药的使用可以达到减少剂量,提高药效的作用。并且减少不良和无效对映体的可能造成的环境污染。如除草剂 Metolachlor 以消旋体的形式问世以来,每年以 2 万多吨

* 中国科学院院士。

本文于 2002 年 10 月 10 日收到。

的产量投放市场,1997年后以大约 80% ee 的 S-异构体供应市场,使用量减少了 40%,仍然达到同样效果,这相当于每年少向环境中排放 8 千多吨化学物质。

此外,手性分子的合成研究还与生命起源以及认识人类本身有关。关于许多与生命现象有关的天然产物(如 L- α -氨基酸)的手性均一性问题一直是人们讨论的议题。手性药物分子在人体内吸收、分布、代谢及药效作用等也有许多基本的科学问题。因此手性分子的研究有望在揭开生命起源这一基本的科学问题中作出贡献。

1.2 手性化合物与手性药物合成的主要途径

如何获得对映体纯的化合物,是对化学家和制药企业的极大挑战。目前,获得手性化合物主要有以下途径:(1) 从天然存在的光学活性化合物中分离获得,以及以天然产物为原料的手性合成;(2) 外消旋体的拆分,即用一种手性试剂把外消旋混合物中的两个对映体形成非对映异构体,然后利用其物理性质差别将其分开;(3) 不对称合成。不对称合成又包括化学合成和生物合成,化学合成可以是化学计量的不对称合成方法和不对称催化合成方法;生物合成主要有发酵法和生物催化(转换)法。其中,催化的不对称合成和生物转换是最重要和最有效的不对称合成方法,自 20 世纪 80 年代以来,就成为了有机合成化学的重要前沿研究领域,大大的推动手性技术的发展,为满足社会对手性药物、农药、香料等的需求提供了物质基础。

1.3 研究现状

手性的研究包含许多重要和有实际意义的科学问题,例如:手性的起源、传递与放大、手性分子相互作用等,加之手性药物和农药独特而有趣的生物学效应,以及巨大的市场和巨额经济回报,因此,在西方发达国家,无论是学术界还是工业部门均投入大量的人力和物力,从事手性科学和技术、以及手性药物和农药的基础研究和开发。美国、日本、德国、英国等发达国家的手性科学基础研究有深厚的积累和重大发展。3 位美、日著名科学家就手性科学研究中的不对称催化反应分享了 2001 年诺贝尔化学奖。除了学术研究机构外,西方著名的制药和精细化工公司,如 Merck, Bayer, Dow, DSM, Novartis, Rhodia, Arco Chemical, Lonza, Takasago 均纷纷进入手性研究领域。一些以手性为主业的新公司如 Chiroscience, Sepracor, Genzyme, Synthron Chiagenics 等也相继产生。近年来一些中等发达国家,如韩国也成立了由

大学和工业界共同组成的研究机构。因此,由手性药物牵动的有关手性科学研究可谓方兴未艾。比如,在国际市场,手性原料及中间体的需求近几年均以 9% 左右的速度增长,可望在 2005 年达到 150 多亿美元的销售额,其中 115 亿美元左右将用于手性药物方面。

不对称催化是获得手性分子的最有效方法之一,是人们在手性科学研究中投入和研究最多的领域,主要有手性金属配合物催化和生物催化两方面。在过去近 30 年中,手性金属配合物催化取得了长足的进步,成千上万个手性配体及催化剂已被合成和报道,发展了众多的不对称催化反应和方法,实现了碳-氢、碳-碳以及碳杂键的不对称形成,并开始应用到工业上生产手性药物或其重要的手性中间体^[3,4]。表 1 中列出的是部分现已用于工业化生产的化学催化不对称反应^[5,6]。其中,不对称氢化和不对称氧化是研究最多的两个反应。

表 1 现已用于工业化生产的不对称催化反应

公司名称	金属	反应类型	产物	发明者
孟山都	Rh	氢化	L-Dopa	Knowles
住友	Cu	环丙烷化	Cilastatin	Aratani 等
Anic, Enichem	Rh	氢化	L-苯丙氨酸	Fiorini 等
T. T. Baker	Ti	环氧化	Disparlure	Sharpless
U. ARCO	Ti	环氧化	缩水甘油	Sharpless
高砂	Rh	重排	L-薄荷醇	Noyori
Merck	B	羰基还原	MK-0417	Corey
E. Merck	Mn	环氧化	Cromakatin	Jacobsen
日本一药	Rh	氢化	Levofloxacin	Noyori
Novartis	Ir	氢化	Metolachlor	Osborn

然而,与已发展和报道的手性催化剂的数目相比,手性催化剂在手性工业合成中的应用却十分有限,目前,工业上制备手性药物及其中间体的主要方法依然是外消旋体的拆分和手性源的方法。手性金属催化剂的负载化是解决催化剂分离和回收、提高催化剂的稳定性和实用性的有效途径,已引起了科学家的普遍兴趣^[7]。目前,在无机物和交联聚合物负载手性催化剂的基础上,又发展了可溶性高分子和树状分子负载手性催化剂,以及以超临界二氧化碳或离子液体为介质的液-液两相不对称催化反应。

生物催化是迄今为止人类所知的最高效和最具有选择性的催化体系。生物体中的酶以远远超出人们想象的高速度催化各种生化反应。酶不仅在生物体内,也能在生物体外促进天然的和人工合成的化学分子的诸多转换反应,并且显示出优良的化学选择性、区域选择性和立体选择性。因此生物转换合成反应提供了许多常规化学方法不能或不易合成得

到的手性化合物的合成方法。绝大多数的生物转换合成反应所需条件非常温和,如在室温、中性条件下的水相中就可进行,而且反应产物单纯,容易分离和纯化。这就避免了传统化学过程中需要使用的有害重金属和过渡金属催化剂以及作为反应介质和分离纯化产物时必需的大量有机溶剂。因此,生物催化是获得手性药物及其中间体的最有发展前景的手段之一。

中国在不对称合成研究领域起步较晚,但最近几年中,我国的科研人员、研究机构和政府部门已经关注到手性科学及手性技术和手性药物的研究,特别是其中有关的基础研究的重要性,并在一定的科研计划中给予一定的安排和支持。如国家自然科学基金委在“九五”期间支持了“手性药物的化学和生物学”重大研究项目;中国科学院也以“手性药物的合成与拆分”列为院“九五”重大项目。另一方面,也应该认识到,我国在手性科学研究领域,尤其是在在不对称合成和手性技术方面的总体水平与世界先进国家之间还存在不小的差距。现在我国已经加入WTO,加强我国手性和手性药物的研究,对提升我国手性药物及手性技术的开发和生产能力,直接面对国际竞争具有重要的现实意义。

2 手性与手性药物研究领域存在的若干重大科学问题

2.1 发现和发展新型、高效的具有广泛通用性的不对称反应

发展手性与手性药物研究的重大核心科学问题之一是发现和发展新型、高效的具有广泛通用性的不对称反应,并能将反应成功地应用于手性药物或其前体中间体和手性分子的合成。西方手性药物研究和发展的成就很大程度上可归功于手性合成科学和技术的飞速发展。如在过去的15—20年中,人们发现和发展了大量的化学催化和生物催化不对称合成反应,实现了不对称还原、氧化、碳-碳和碳-杂原子键的形成和断裂等反应,高效的对映选择性反应成为了手性药物和农药的基础。然而值得注意的是,与无数的文献报导的手性合成例子相比,能成功地应用于发展手性药物,实现工业化生产的反应和方法还十分有限。这主要是因为大多手性催化剂的效率不高、催化剂不稳定和价格昂贵。在不对称合成研究中,尤其是手性催化剂及不对称反应研究中还缺乏系统的理论指导,没有规律可循。因此,手性催化剂及高效的不对称反应的研究大都凭经验、运

气和不懈的努力。

显然,作为发展手性药物的基础,发现和完善新型和高效的化学和生物催化不对称反应仍将是最关键的问题。此外,由手性合成科学产生出的新思想和新概念,如不对称放大(asymmetric amplification)、手性活化、手性毒化、手性有机小分子催化等概念也将为手性药物的发展提供新的研究方向^[8]。

该方面主要涉及以下研究内容:

(1) 新型、高效的手性配体及催化剂的设计合成;

(2) 结合不对称放大、手性活化和毒化及配位作用化学等新概念,发展不对称催化新方法;

(3) 应用不对称催化和不对称生物转换,发展不对称合成新反应;

(4) 手性的化学和生物催化剂的载体化研究,解决催化剂的稳定性、分离回收难题,实现催化剂的高效性和实用性。

2.2 手性药理学和毒理学研究

发展手性与手性药物研究的另一关键科学问题是手性药理学和毒理学研究。建立和发展手性药物的药理学和毒理学研究的方法,研究和揭示手性(药物)分子与生命体或生物大分子的相互识别作用的规律是发现和发展手性药物的重要研究内容,如进行不同对映异构体分子与生物靶如蛋白质或酶、核酸、细胞表面受体的作用立体选择性,不同对映体分子的药效和毒性的差别及机理,以及立体选择性药物代谢动力学等研究。国外虽然已开始这方面的研究,但还没有建立完善的高水平的科学方法和体系。另外,考虑到知识产权的保护,大部分相关的工作是在公司进行的,没有公开发表。我们国家由于手性合成研究起步较晚,因此手性药物的生物学研究开展更是有限。所以,要实现手性药物研究的突破,就必须在手性合成研究的基础上,进行手性药理学和毒理学的基础研究。具体来说,就是从研究手性(药物)分子对生物大分子的手性识别作用入手,通过研究药效学立体选择性差异,阐明对映体药理活性和毒性的差异,从而揭示手性药物中对映体分子构型与药效的规律,以利于有选择、有目的的设计和开发单一对映体;研究药动学和代谢立体选择性差异,阐明对映体体内过程差异的机制,通过结构修饰或合理用药,有针对性地改变某一体内过程,使其具有高效、低毒的性质。建立和发展从药效、毒理与药物代谢动力学等三个方面评价手性药物的方法。

该方面主要涉及以下研究内容:

(1) 从分子水平研究手性(药物)分子与生物大分子的相互作用机理,以及药物-受体和药物-血浆蛋白结合的相互作用的立体选择性;

(2) 建立和发展基于手性药物药效学过程研究的新方法,研究不同对映异构体在药效、毒性等方面的差异及相应的机理;

(3) 建立和发展基于手性药物代谢动力学过程研究的新方法,研究药物吸收、分布、代谢和排泄等过程的立体选择性。

3 加强学科交叉,促进手性与手性药物研究的发展

药物的研究离不开化学家与生物学家的合作,而发展手性药物的重大基础研究则更要求化学和生物学的交叉融合,必须要求化学家和生物学家的紧密协作。化学家对手性科学的研究成果,如发展和建立的手性合成方法学、手性分子的手性识别机理等,不但能直接应用于手性药物的研究中,而且能提供大量结构新颖的、绝对构型明确的单一对映异构体分子,为发展手性药物提供坚实的物质基础。另一方面,根据生物学家对手性药物的药效和作用机理的研究结果,手性合成化学家可以对手性药物进行改良,甚至设计和发展新型的手性药物。另外,生物化学、分子药理和医学家对手性(药物)分子与生物体的选择性作用、立体选择性药物动力学等生理活性研究和临床药物动力学研究将揭示手性药物分子的作用机制和规律,为设计和合成新颖、高效的药物分子提供线索。因此,手性药物合成和药理活性研究之结合能为实现新型手性药物研发的跨越式发展提供新思路和新契机。

4 结 语

目前,国际上手性和手性药物的研究正处于方

兴未艾的阶段,过去30年中手性科学取得的巨大进展更将推动这一研究领域的蓬勃发展,从而为我国在推动手性科学的发展、实现手性药物的工业化等手性技术的突破方面提供了难得的机遇。以发展手性药物过程中的手性科学关键问题研究为切入点,及时开展交叉性和综合性研究,不仅仅对手性医药和农药配位化学的发展及研究提供科学的基础和支撑,它还将对包括材料科学和信息科学等在内的其它科学领域提供科学的基础和物质的支持,如手性液晶显示、手性传感、手性分离等;更为重要的是,手性科学研究有助于人类进一步认识自然界中的若干基本问题,如手性的起源、手性的(线性与非线性)传递与放大、手性分子相互作用的规律等,从而提高我国在手性科学研究的整体水平。

参 考 文 献

- [1] Stinson S C. Chiral drugs. C & EN, 2000, 78(43): 55—78.
- [2] Rouhi A M. Chiral roundup. C & EN, 2001, 80(23): 43—50.
- [3] Lin G Q, Li Y M, Chan A S C. Principles and Applications of Asymmetric Synthesis. Wiley-Interscience, 2001.
- [4] Brunner H, Zettlmeier W Eds. Handbook of Enantioselective Catalysis. VCH: New York, 1993, Vol. 2.
- [5] Nugent W A, TajanBabu T V, Burk M J. Beyond nature's chiral pool: enantioselective catalysis in industry. Science, 1993, 259: 479—483.
- [6] Blaser H U, Spindler F, Studer M. Enantioselective catalysis in fine chemical production. Applied Catalysis A: General, 2001, 221: 119—143.
- [7] Fan Q H, Li Y M, Chan A S C. Recoverable catalysts for asymmetric organic synthesis. Chem. Rev., 2002, 102: 3 385—3 466.
- [8] 丁奎岭,林国强. 催化不对称反应新进展——不对称活化. 有机化学, 2000, 20: 1—10.

KEY SCIENTIFIC ISSUES IN THE DEVELOPMENT OF CHIRAL SCIENCE AND CHIRAL DRUGS

Du Canping¹ Lin Guoqiang² Shi Ming² Wang Meixiang³ Fan Qinghua³

(1 Department of Chemistry Science, NSFC, Beijing 100085; 2 Shanghai Institute of Organic Chemistry, CAS, Shanghai 200032;

3 Center for Molecular Science, Institute of Chemistry, CAS, Beijing 100080)

Abstract This paper presents the current situation, trends, and some key scientific issues in the development of chiral science and chiral drugs.

Key words Chirality, Chiral Drug, Asymmetric Synthesis