

开创手性催化反应研究的新领域 ——2001 年诺贝尔化学奖评介

刘厚淳 奇 云

(安徽省淮南职业医学专科学校, 淮南 232001)

摘要 三位美日科学家因在手性催化氢化反应和手性催化氧化反应研究领域所作出的重大贡献, 荣获 2001 年诺贝尔化学奖。他们的研究成果, 对整个手性催化反应的研究领域、手性药物的研制和开发, 都起了极大的推动作用。是化学学科在如何由基础理论研究推进到工业生产方面的典范, 也是化学学科对整个科学和人类做出贡献的代表。

关键词 诺贝尔奖, 手性, 手性药物

学科分类号 N19

1 三位美日科学家摘桂

2001 年 10 月 10 日, 瑞典皇家科学院宣布, 将本年度诺贝尔化学奖授予美国科学家威廉·诺尔斯 (Knowles W S)、巴里·夏普莱斯 (Sharpless K B) 和日本科学家野伊良治 (Ryoji Noyori), 以表彰他们手性催化氢化反应和手性催化氧化反应研究领域所作出的重大贡献。瑞典皇家科学院发表的新闻公报说, 今年诺贝尔化学奖三名得主在手性催化氢化和手性催化氧化方面做出了开创性的工作, 在如何高选择性地引入和构建新的手性中心, 以及如何控制产物的立体化学方面, 他们的成果都是具有里程碑意义的。由于氢化 (还原) 反应和氧化反应是有机合成中两个最基本, 应用面极其广泛的反应。因此, 他们的研究成果对整个手性催化反应的研究领域、手性药物 (chiral drugs) 的研制和开发都起了极大的推动作用。

2 认识“手性”的奥妙

手性 (chirality) 是自然界普遍存在的现象。有许多自然界存在的或经合成的方法获得的化合物的分子, 虽然原子组成相同, 两个分子的结构从平面上看一模一样, 但在空间立体结构上会完全不同。它们之间的结构关系, 就像人的左右手关系: 原料构件都是一样的, 一只手掌, 五个手指头, 但是它们的构造却不同, 它们具有不同的三维结构。这种特性, 被称为手性; 具有手性的分子, 称之为“手性分子 (chiral molecules)”或“手征性分子”。显然, 互为镜像的两个手性分子是不能重叠的, 因

此, 这两个分子又称为“手性异构体”。手性异构体的物理和化学性质相同, 但在生理、药理活性以及生物分子的相互作用方面, 可能有很大的差别。

在人体细胞中, 手性分子的一种形态可能合适有用, 但与其相对应的另一种形态却可能有害。在药理领域, 手性分子所具有两种形态, 在毒性等方面往往存在差别。其中的一个可能具有疗效, 而另一个可能无效甚至有害, 甚至关系到人的生与死。一个典型的例子是, 20 世纪 60 年代在欧洲发生因服用酞胺哌啶酮 (俗称反应停, 一种缓解孕妇妊娠反应的药) 导致 1.2 万个海豹畸形儿出生的惨剧。这是因为, 服用的反应停是两个手性异构体 (对映体, Enantiomer) 的混合物, 其中一个异构体 (R) 有缓解孕妇妊娠反应的药理作用, 而它的另一个异构体 (S) 却是致畸的罪魁祸首。从此, 药审部门对手性药物立体异构体之间不同的药理和毒理作用开始重视。美国政府的食品和医药管理局 (FDA) 已明令限制两种手性异构体混合物的药物 (消旋药物) 的生产。预计在本世纪的初期, 消旋药物将会被手性药物所代替。除此之外, 应用于农业的手性除草剂、杀虫剂和植物生长调节剂, 也都表现出强烈的生物识别作用, 正在引起广泛的注意。

3 三位科学家的贡献

3.1 威廉·诺尔斯及其研究成果介绍

威廉·诺尔斯 1917 年出生, 居住在美国密苏里州圣路易斯, 原供职于 Monsanto 公司。他 1942

年获美国哥伦比亚大学博士学位, 1986 年退休. 这位现年 84 高龄、但看上去依然很健壮的化学家于 1968 年发现, 可以利用过渡金属对手性分子进行氢化反应, 产生具有特定形态的手性分子以获得具有所需镜像形态的最终产品. 这种新催化剂的发现, 使得人们能够有目标地生产正确的手性分子. 一般来讲, 在每一个化学反应中, 催化剂是起“引擎”作用的, 没有它的话, 有些化工生产根本就开始了. 诺尔斯的新催化剂, 却是有偏重性的, 在反应罐里偏重一种手性分子的合成, 也就是生物正需要的那一种. 更准确地来说, 诺尔斯的催化剂, 是加快氢化反应的, 也就是在反应过程中, 氢原子被结合到原始分子上. 一开始的催化结果, 还不尽理想. 在合成物中, 所希望的手性分子, 只比另一种多出 15%. 但是很快, 这个比例便达到了 100%. 他的研究成果很快便转化成工业产品, 如治疗帕金森氏症的药 L-DOPA 就是根据诺尔斯的研究成果制造出来的.

3.2 野依良治及其研究成果介绍

野依良治 1938 年 9 月 3 日出生在日本兵库县芦屋市. 1961 年, 野依良治从京都大学工学部毕业, 1963 年又在京都大学读完了研究生. 1966 年, 在他 28 岁时发表了用分子催化剂可实现制取手性物质的不对称合成设想. 1968 年他成为名古屋大学副教授. 1969 年到 1970 年在美国哈佛大学留学, 拜师于后来获诺贝尔化学奖的有机化学家考里, 从事化学研究. 1972 年 33 岁时, 野依良治回到名古屋大学任教授. 2000 年起, 他担任了名古屋大学物质科学国际研究中心主任, 1995 年获得日本学士院奖, 2000 年获得日本文化勋章, 同时还获得了美国化学会 R·阿达姆斯奖和以色列沃尔夫奖等. 20 世纪 60 年代, 野依良治在威廉·诺尔斯的基础上进行了深入而广泛的研究, 发现可以利用过渡金属制造手性催化剂, 这种催化剂能通过氢化反应过程, 产生具有特定形态的手性分子. 这些催化剂用于氢化反应, 能使反应过程更经济, 同时大大减少产生的有害废弃物, 有利于环境保护. 这些工作对手性氢化催化剂在工业上的应用起到极大的推动作用. 目前, 很多化学制品、药物和新材料的制造, 都得益于野依良治的研究.

3.3 巴里·夏普莱斯及其研究成果介绍

巴里·夏普莱斯 1941 年生于美国费城, 1968 年获美国斯坦福大学博士学位, 现为美国加利福尼亚斯克里普斯研究所化学教授. 今年总额为两百万

马克的化学奖奖金, 有一半是颁发给夏普莱斯的. 另一半, 由诺尔斯和野依良治分享. 巴里·夏普莱斯的成就是开发出了用于氧化反应的手性催化剂. 夏普莱斯的研究深受威廉·诺尔斯和野依良治研究成果的启迪, 他利用过渡金属对手性分子进行氧化反应, 最终得出所需镜像形态的最终产品. 他的研究成果为此领域内的研究又打开了一扇新窗口, 开辟了一个新视角. 他利用此技术开发出的缩水甘油应用于心脏病的临床治疗有着非常好的疗效. 夏普莱斯则是从另一个侧面发展了手性催化氧化反应. 经过十余年的艰苦努力, 1980 年发表了第一篇关于手性催化环氧化反应的研究论文. 该反应在理论上有重大突破, 利用 C2 对称的手性配体和四氯化钛结合成手性催化剂实现了产物的立体控制, 同时, 不同构型的手性配体可以有控制地分别得到构型完全相反的两个手性异构体, 被称为手性合成反应研究的一个里程碑. 另外, 反应条件温和, 手性配体易得, 底物适应性广, 有利于应用. 因此, 之后的 20 年间, 以他的名字命名的 Sharpless 不对称环氧化反应得到了迅速的发展和广泛的应用. 氧化反应是把氧原子, 正确地结合到原始分子上的反应. 新的一批产品, 如某些阻断剂、合成香料以及杀虫剂等等, 就由于他的氧化催化剂而得以问世. 近年来, 夏普莱斯还发现了在手性催化的环氧化反应中的手性放大、手性增量等现象, 这些都是手性研究的新概念、新方法, 在理论和实践上都有意义. 对研究生命起源中的手性起源问题也很有启发意义.

在三位获奖科学家开创催化反应研究之前, 合成手性分子是非常困难的. 而这三位科学家的成就在于找到了立体选择性合成的方法以及开发出可以催化重要反应的分子, 从而保证可以高效、快速地制造一种手性分子中的一种镜像形态而不生成另一种. 这种催化剂分子本身也是一种手性分子, 只需一个这样的催化剂分子, 往往就可以产生数百万个具有所需镜像形态的分子. 三名获奖科学家很早就开创了这方面的研究, 别的科学家近 30 年来在他们的基础上作了推广和拓宽. 比如, 获奖的日本科学家野依良治开发的催化剂可以达到 1 比 100 万的效率, 也就是说用 1 g 催化剂就可以合成 1 000 kg 手性产物, 这对制药有重大的意义.

4 开创手性药物新纪元

人们所使用的药物绝大多数具有手性, 并被称为

之为手性药物。在漫长的化学演化过程中,地球上出现了无数手性化合物。构成生命体的有机分子绝大多数都是手性分子。生物体内的生物大分子蛋白质、酶、核酸也是手性分子。它们是药物发挥作用的重要靶点。手性是生命过程的基本特征,生命体系具有极强的手性识别能力,药物在体内是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的。手性药物的镜像称为它的对映体,常用(R)、(S)或D、L来表示有机化合物的手性。化学法合成的手性药物往往是它与其对映体的混合物,称为消旋体。手性药物的对映体在人体内的药理活性、代谢过程及毒性,与手性药物相比存在着差异。手性药物与其对映体之间的药理活性差异可分为以下四大类。第一类是手性药物与对映体之间有相同或相近的药理活性。如平喘药丙羟茶碱、抗组织胺药异丙嗪、抗心律失常药氟卡尼等。第二类是手性药物具有显著的活性,而它的对映体活性很低或无此活性。氯霉素消旋体中(R,R)-氯霉素有活性,而对映体(S,S)-氯霉素则无活性。普萘洛尔是一种肾上腺素 β -阻滞剂,其手性药物(S)-普萘洛尔的活性是其对映体(R)-普萘洛尔的100倍以上。非甾体抗炎药萘普生、布洛芬也具有这种性质。第三类是手性药物与其对映体的药理活性有差异,如抗癌药(S)-环磷酰胺的活性是(R)-环磷酰胺的2倍。第四类是手性药物与它的对映体具有不同的药理活性。如(2S,3R)-丙氧芬(右丙氧芬)是止痛剂,而(2R,3S)-丙氧芬(左丙氧芬)是镇咳药;L-多巴用于治疗帕金森氏症,而其对映体D-多巴则具有严重的副作用,反应停也属于这一类。FDA在总结手性药物临床经

验与教训的基础上,于1992年颁发了手性药物指导原则。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,说明手性药物中所含的对映体的药理、毒理和临床效果。在香料、食品添加剂、农药等,同样存在手性的要求。

手性化学经过多年的实验研究与工业实践,现已成为制药和精细化工产业的重要组成部分。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。据美国Technology Catalysts公司统计,1993年世界手性药物制剂市场为356亿美元,1995年为556.68亿美元。到2000年,手性药物市场值占世界药物市场总额的30%。与手性药物制剂增长同步,手性原料药和手性中间体的市场也在增长,1995年手性原料药世界市场为108.25亿美元,手性中间体为30.65亿美元。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。据专家预测,到2005年全球上市化学合成新药中约有60%为单一异构体药物。

目前,手性药物的创新研究备受关注。对有发展前途且结构新的手性化合物,主要是天然产物及其衍生物,研究其结构和构型与生物活性、药效、代谢和毒性的相关性以及适宜于工业生产的新方法,以创制具有专利保护的新手性药物。另一个研究重点是研究手性催化剂的结构和不对称催化反应机理及手性源。在手性药物生物催化合成研究方面,通过生物催化不对称合成反应,对生物催化剂如酶进行选育、修饰和固定化。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世纪将是手性药物大发展的世纪。