

# 不对称催化反应在医药合成中的应用

杨青瑞 刘明明 安堃

石家庄以岭药业股份有限公司, 中国·河北 石家庄 050000

**摘要:** 随着现代医药行业的迅速发展, 对于具有特定生物活性和高纯度的手性药物需求日益增长。不对称催化反应作为一种能够精准合成手性化合物的技术手段, 在医药合成领域占据着极为重要的地位。它为解决传统药物合成中存在的手性纯度问题提供了有效途径, 能够显著提高药物的疗效、降低毒副作用, 并拓展了新型药物分子的设计与合成空间。基于此, 论文将系统地论述不对称催化反应在医药合成中的多方面应用, 包括其在不同药物类别中的应用实例以及未来发展的潜在方向。

**关键词:** 不对称催化反应; 医药合成; 手性药物; 催化机制; 药物研发

## Application of Asymmetric Catalytic Reaction in Pharmaceutical Synthesis

Qingrui Yang Mingming Liu Kun An

Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co., Ltd., Shijiazhuang, Hebei, 050000, China

**Abstract:** With the rapid development of the modern pharmaceutical industry, the demand for chiral drugs with specific biological activity and high purity is increasing day by day. Asymmetric catalytic reactions, as a precise technique for synthesizing chiral compounds, occupy an extremely important position in the field of pharmaceutical synthesis. It provides an effective way to solve the chiral purity problem in traditional drug synthesis, significantly improving the efficacy of drugs, reducing toxic side effects, and expanding the design and synthesis space of new drug molecules. Based on this, the paper will systematically discuss the various applications of asymmetric catalytic reactions in pharmaceutical synthesis, including their application examples in different drug categories and potential directions for future development.

**Keywords:** asymmetric catalytic reaction; pharmaceutical synthesis; chiral drugs; catalytic mechanism; drug development

## 0 前言

在医药科学不断进步的当下, 手性药物的重要性愈发凸显。手性分子的两种对映体往往具有截然不同的生理活性与药理作用, 这使得药物的手性纯度成为影响其疗效与安全性的关键因素。不对称催化反应的出现, 为实现手性药物的高效、精准合成带来了曙光。通过特定的催化剂与反应条件, 能够选择性地合成单一手性的药物分子, 避免了传统合成方法中烦琐的手性拆分步骤, 减少了原料浪费与成本支出。同时, 该技术在创新药物分子的探索方面也展现出巨大潜力, 为攻克疑难病症开辟了新的药物研发路径。论文旨在深入探讨不对称催化反应在医药合成中的广泛应用及未来前景, 为相关领域的研究与实践提供全面的参考依据。

## 1 不对称催化反应原理与特点

不对称催化反应依赖于手性催化剂对反应底物的选择性, 这使得反应能够优先生成一种特定构型的手性产物。核心特征是具有高效手性诱导能力并能实现比较温和反应条件下的高对映选择性转变。相对于传统手性拆分方法, 不对称催化反应有原子经济性好, 步骤简明等优点, 可以大量降低原材料浪费及减少合成步骤, 在复杂药物分子大范围合成过程中起着极其重要的作用。

## 2 不对称催化反应在医药合成中的应用价值

### 2.1 手性纯度提升与杂质控制

在医药合成领域中, 药品的手性纯度对于药品的药理活性及安全性起决定作用。不对称催化反应是实现高纯度手性药物合成的有力方法。传统药物合成方法通常很难对产物手性进行精准调控, 且易生成外消旋混合物——2 个对映体等体积混合。这样不但使药物中有效活性成分所占比重下降, 而且由于另一类对映体也会诱发毒副作用。比如有些药物, 其中一个对映体有很好的治疗作用, 它的镜像对映体则会引致畸和致突变的不良反应<sup>[1]</sup>。在合成过程中, 不对称催化反应有能力选择性地产生具有单一手性的药物分子。例如, 在抗抑郁药物舍曲林的合成中, 通过特定的手性催化剂, 能够精准地促使反应沿着特定立体化学路径发生, 将原本可能产生的外消旋混合物转化为具有高纯度单一手性的舍曲林分子。该反应可经由精心设计的手性催化剂沿特定立体化学路径发生, 显著提高手性纯度。这种精准合成方式, 有效降低有害杂质产生, 进而避免杂质出现造成药物质量的不稳定性。在药物研发方面, 高纯度手性药物的可及性亦加快了新药研发过程。由于能准确制备出特定手性化合物进行活性测试, 研究者对药物分子结构和活性之间的关系能更加自信。在药物生产环节中, 不对称催化反应还有助于优化生

产工艺、增强产品一致性及质量可控性、减少后期纯化成本等,从而为实现高质量手性药物的规模化工业化生产打下坚实的基础<sup>[2]</sup>。

## 2.2 创新药物分子合成促进

不对称催化反应对于合成创新药物分子有着无可取代的意义,为药物研发提供了一个广阔而崭新的领域。随着人们对于疾病机制的深入研究及新的治疗靶点不断被发现,因此设计并合成结构独特、作用机制新颖的药物分子已成为当务之急。不对称催化反应可以灵活地构筑出复杂多变的手性结构以适应这些创新药物的设计需求。在众多新型药物研发项目当中,不对称催化技术已经广泛用于构筑特殊立体化学的关键中间体或者最终药物分子。在抗癌药物研究与开发方面,某些手性结构特殊的化合物已显示出优异的效果。例如:紫杉醇,其独特的手性结构对于其抗癌活性起着至关重要的作用。不对称催化反应使研究者们可以有目的地合成这类手性抗癌药物,以增强它们在降低正常细胞损伤的情况下特异性识别并杀伤癌细胞。通过不对称催化合成出具有正确手性构型的紫杉醇,能够更精准的作用于癌细胞的微管蛋白,干扰癌细胞的有丝分裂过程,同时减少对正常细胞的不良影响,从而提高癌症治疗的有效性与安全性,也为紫杉醇的大规模生产及临床应用提供了有力的技术支撑<sup>[3]</sup>。在神经精神类疾病治疗药物中,不对称催化合成的手性分子还能更加准确的作用到神经系统具体靶点上,提高药物疗效及安全性。

## 3 不对称催化反应在医药合成中的应用方法

### 3.1 抗生素类药物

抗生素在现代医学发挥着极其重要的作用,很多抗生素分子结构中均含有手性中心,使不对称催化反应成为合成优质抗生素的核心技术。以头孢菌素类抗生素为例,其化学结构较为复杂,常规合成方法很难准确地构建出特定构型的手性结构,易使产物出现各种异构体现象,既降低药物活性又会诱发不良反应。应用不对称催化氢化反应为解决这类问题开辟了一条有效的路径<sup>[4]</sup>。

在头孢菌素类抗生素合成过程中,不对称催化氢化反应可在特定催化剂存在下实现前体化合物向所要求构型中间体的高选择性转化。这一精准转化过程是建立在在催化剂立体选择性识别反应底物并发挥作用的机理基础上,从而使反应沿特定手性路径发生。通过对温度、压力、溶剂及催化剂量等反应条件的精确控制,可使反应选择性及产率得到进一步提高。所得纯度高的特定构型中间体为后续合成步骤打下了坚实的基础,可成功构建头孢菌素完整分子结构。所合成的高纯度、高活性的头孢菌素类抗生素产品临床应用显示了更加优良的抗菌活性,并能更加有效地抑制或者杀死病原微生物。同时由于杂质含量明显降低,减少了杂质导致的过敏反应、毒性反应及其他不良反应的发生概率,增加了用药安全性及耐受性,给病人治疗带来了更加可靠的保证。同时,

有利于促进抗生素类药物更加广泛地应用于医学领域,并得到更进一步的发展。

### 3.2 心血管类药物

心血管疾病是目前世界上造成死亡及致残的重要因素之一,而他汀类药物是心血管治疗中的常用药,手性结构对用药效果及安全性具有重要意义。他汀类药物的手性侧链对其与机体内目标受体结合及随后的药理作用机制具有决定性影响。传统合成方法很难对手性侧链构型进行准确调控,这可能会造成药物活性下降和潜在副作用风险升高。

不对称催化氧化反应对于合成他汀类药物的手性侧链显示出了特有的优越性。反应可使用特定手性催化剂从分子水平对氧化反应的立体化学过程进行精确指导,进而精确构筑具有期望手性构型的侧链。反应中催化剂的活性中心特异性作用于底物分子,并通过调控反应的立体化学环境使氧化反应只沿特定部位和取向进行,高选择性地得到目标手性产物。用该方法合成出的他汀类手性侧链可保证药物分子与目标受体在机体内特异性高结合,并对血脂水平进行有效调控,通过减少血液中的胆固醇和低密度脂蛋白含量,可以进一步降低心血管疾病的风险。与此同时,由于手性纯度得到了提升,这避免了由于非目标手性异构体存在可能导致的副作用,例如肌肉毒性,从而增强了药物的安全性和耐受性,使得患者可以更加长期稳定地进行药物治疗,从而为心血管疾病得到有效的控制与防治提供了强大的药物支持,促进了心血管药物治疗方面的发展。

### 3.3 抗肿瘤药物

就肿瘤治疗而言,寻求高效低毒药物始终是人们关注的焦点与难点,将不对称催化反应应用于抗肿瘤药物合成,为克服肿瘤疾病提供了新希望与新机遇。众多结构较为复杂的抗癌药物分子,例如那些与紫杉醇类似的化合物,独有的手性构造与药物的目标导向性和抗肿瘤活性有着紧密的联系。以不对称催化环合反应为例,该类抗肿瘤药物合成时,反应可巧妙构筑药物分子的核心手性结构。从反应体系来看,手性催化剂起着关键作用,可以确定反应底物的具体结构特征,驱动底物分子发生特定立体化学形式的环合反应。通过对反应条件的精细调整,如催化剂的类型、浓度、反应的温度和时间,以及使用的溶剂体系,能够精确地控制反应的立体选择性,由此高选择性地生成了特定手性构型的环合产物。该手性结构准确的抗肿瘤药物分子能更加准确地在肿瘤细胞表面识别特异性靶点,并加强对靶点结合的亲和力,以提高其靶向性。药物分子一旦作用于肿瘤细胞靶点,就可以更加有效地在细胞中引发凋亡信号通路,并诱导肿瘤细胞凋亡,而减少正常细胞受损,并降低其全身毒性。

## 4 不同类型不对称催化反应的医药应用

### 4.1 金属催化的不对称反应

金属催化不对称反应是医药合成领域中起决定性作用

的一类催化剂, 钕和铈作为金属配合物尤其引人注目。这类金属催化剂特殊的电子结构及配位化学性质使得它们可以在不对称氢化反应过程中表现出优异的催化性能。抗抑郁药物合成过程中其核心中间体的构建通常依靠金属催化不对称氢化反应来实现。例如, 某一类抗抑郁药物分子中包含有特定构型的手性中心, 在钕催化剂作用下与底物分子生成特定配位络合物, 可以准确引导氢原子在双键上以不对称方式进行加成, 实现高对映选择性, 产生需要的手性中间体。金属催化剂活性中心和底物分子间相互作用对高立体选择性至关重要, 反应时, 金属离子先与底物分子内特定官能团配位作用, 导致底物分子电子云分布变化, 进而导致反应活化能下降。同时, 金属配合物附近的配体环境对该反应的立体化学过程有显著影响。配体的空间位阻及电子效应可有效调控催化剂活性中心对底物分子的定位及反应路径, 以保证反应沿特定手性进行。这一精准的调控能力使金属催化不对称反应不但可以应用于普通药物中间体的合成, 而且在某些复杂天然产物类药物的全合成过程中也起到了不可缺少的重要作用。例如, 在合成一些抗癌活性天然生物碱时, 分子内许多手性中心可由一系列金属催化不对称反应逐渐构筑, 为最后合成高活性、低毒性的抗癌药物打下基础。另外, 金属催化不对称反应具有反应条件比较温和、底物应用范围较广等优势。这样, 研究人员无论从实验室规模还是工业生产规模来看, 都可以更容易地将这项技术运用到其中。随着金属催化机制的深入研究, 新型金属催化剂的设计与开发工作正在进行中, 可望进一步提升反应效率与选择性, 从而给医药合成领域提供更大的革新与突破。

#### 4.2 不对称反应在有机小分子催化作用

有机小分子催化不对称反应是近年来医药合成领域中迅速发展和备受关注的新催化技术。有机小分子催化剂, 如脯氨酸及相关衍生物, 由于具有特殊的催化性能及优点, 已从许多化学反应中脱颖而出。有机小分子催化剂对 Aldol 反应有着至关重要的影响, 特别是对一些生物活性小分子药物的合成有着其他催化剂所无法代替的作用。对于 Aldol 反应, 有机小分子催化剂可以通过和底物分子生成氢键这种非共价作用激活反应底物, 从而实现了对反应立体化学过程的调控。以脯氨酸为例, 其氨基、羧基官能团可分别与醛、酮等底物分子生成氢键, 从而使得底物分子在反应时表现出特定构象, 并利于碳—碳键的生成。该方法以非共价相互作用催

化, 有其独特优点, 避免了传统金属催化剂会导致的金属残留, 使合成药物分子更纯、更安全、更能满足药物监管要求。合成某些具有生物活性的小分子药物时, 构筑手性碳—碳键是关键的一步, 在有机小分子催化作用下, Aldol 反应很容易达到此目的。例如, 在一些抗菌或者抗炎活性小分子药物的合成过程中, 脯氨酸衍生物催化作用下的 Aldol 反应可以以很好的对映选择性得到包含手性碳—碳键结构的中间体或者最终产物。并且, 有机小分子催化剂一般都是结构简单, 容易合成与改性。研究者可针对不同反应需求进行结构优化, 以进一步提升催化性能及反应选择性。

在有机小分子催化作用下, 不对称反应也为合成多样性药物分子提供了一种有力方法。因其催化反应条件较为温和, 操作简单, 可快速构建多种结构及手性特征各异的分子片段, 并可进一步对其进行结合与改造, 最终得到数量众多且结构多样化的潜在药物分子。这一多样性合成策略对药物研发早期阶段特别重要, 它可以极大提高先导化合物被发现的可能性, 加快新药研发步伐, 给医药创新带来新的生机, 促进整个医药合成领域向更绿色、更高效、更多样化的方向迈进。

## 5 结语

综上所述, 不对称催化反应已显示出其在医药合成上的巨大潜力和广泛的应用, 通过在各种药物类别及各种催化类型上的实际应用, 以期为现代医药行业更有效、更准确、更环保地合成药物。但还面临着催化剂成本和稳定性以及反应放大过程等难题有待进一步解决。随着今后研究工作的不断深入及技术上的不断革新, 不对称催化反应可望在医药合成领域获得更大突破, 促进更多的新型手性药物被开发和生产出来, 从而为人类健康事业作出更加突出的贡献。

#### 参考文献:

- [1] 史顺利. 功能化中空金属—有机框架(MOFs)微球的设计与催化应用[D]. 南昌: 南昌大学, 2022.
- [2] 刘旭东. 氧化石墨烯负载脯氨酸衍生物的合成及其不对称催化性能研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工程大学, 2021.
- [3] 孙芮. 镍-螺茛膦噁唑啉不对称催化苯并磺酰亚胺芳基化反应研究[D]. 青岛: 青岛科技大学, 2020.
- [4] 陈紫娟. 机械化学法构建缺陷手性MOFs及其不对称催化研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2021.