

# 手性药物合成中立体化学问题的解决策略研究

潘嘉路

中国药科大学药学院, 江苏 南京 211198

DOI:10.61369/MRP.2026050011

**摘要**：手性特征，是左手与右手的关系，可以镜面重合但无法在空间上完全重叠。手性药物的药效、毒性和代谢特性在很大程度上取决于其立体构型，因此精准控制手性中心的生成和立体选择性是实现高效药物合成的核心。在探索不对称有机合成的历程中，已有数位科学家因对手性催化的重要贡献摘得诺贝尔化学奖桂冠。本文聚焦手性药物合成中的立体化学问题，结合其研究在药学领域的实际运用案例，旨在为手性药物合成提供理论指导和实践参考，提高手性药物的合成效率和质量控制水平，为新型手性药物的研发提供有力支持。

**关键词**：手性药物；立体化学；不对称催化合成

## Research on Solution Strategies for Stereochemical Issues in Chiral Drug Synthesis

Pan Jialu

School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu 211198

**Abstract** : Chirality, the relationship between left and right-handedness, refers to objects that can be superimposed in a mirror image but cannot be completely overlapped in space. The efficacy, toxicity, and metabolic properties of chiral drugs largely depend on their stereochemistry; therefore, precise control over the generation of chiral centers and stereoselectivity is the core to achieving efficient drug synthesis. In the exploration of asymmetric organic synthesis, several scientists have been awarded the Nobel Prize in Chemistry for their significant contributions to chiral catalysis. This paper focuses on stereochemical issues in chiral drug synthesis, combines practical application cases of such research in the field of pharmacy, and aims to provide theoretical guidance and practical reference for chiral drug synthesis. It seeks to improve the synthesis efficiency and quality control level of chiral drugs, thereby offering strong support for the development of novel chiral drugs.

**Keywords** : chiral drugs; stereochemistry; asymmetric catalytic synthesis

## 引言

对映异构体则是一种特殊的异构体，它们互为对方的非重叠镜像，就像我们的左手和右手一样。在药物化学中，一对对映异构体的功效可能恰恰相反，强调了立体选择性在药物设计中的重要性。

“反应停”（沙利度胺）事件是药物史上因手性构型失控导致灾难性后果的典例。沙利度胺分子包含一对对映异构体，其中，R构型具有镇静作用，可缓解妊娠呕吐；而S构型通过干扰胎儿叶酸代谢，导致胎儿严重的肢体畸形。两者在生物体内的作用机制截然不同，但当时药物以外消旋体（两种构型等量混合）形式上市，导致约1.2万名畸形儿出生<sup>[1]</sup>，暴露了手性药物未分离异构体的致命风险。

因此，调控药物单一构型是药物合成中的核心技术与挑战。不对称催化合成通过手性催化剂的立体信息传递，可以将底物选择性地转化为具有特定立体构型的手性产物，是手性药物合成的重要手段。

## 一、过渡金属催化不对称反应

### （一）Resolvin D6中手性羟基的构型控制

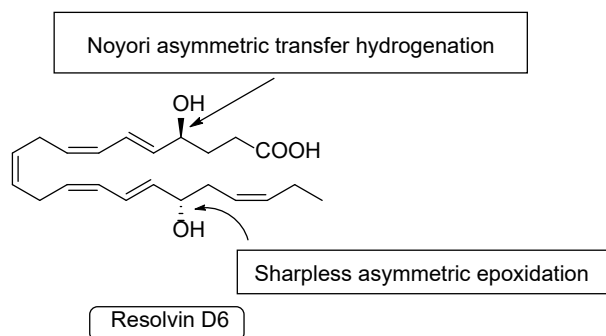
Resolvin D6是一种内源性脂质介质，具有抗炎作用，但其天然来源有限。由于其复杂的结构和手性中心，Resolvin D6的全合成具有挑战性。通过不对称Noyori转移氢化和Sharpless催化

不对称环氧化分别生成C4和C17的手性羟基、使用CuI催化的cis-1,4-二溴-2-丁烯与TMS-乙炔的偶联反应生成C7-C14片段、Pd0/CuI Sonogashira偶联和Zn(Cu/Ag)还原，可以实现Resolvin D6的全合成<sup>[2]</sup>，为其进一步的生物和药理学测试提供了充足的样品。

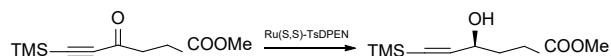
该过程中，不对称催化技术起到关键作用，保障最终的产率

作者简介：潘嘉路（2005.06-），女，汉族，江苏省宜兴市人，本科，研究方向：药学。

和纯度均达到较高水平。通过核磁共振和手性高效液相色谱等手段进行结构确认，其中，不对称转移氢化步骤的手性纯度大于95%，不对称环氧化环氧中间体手性纯度大于98%，最终成功实现了 Resolvin D6的全合成。

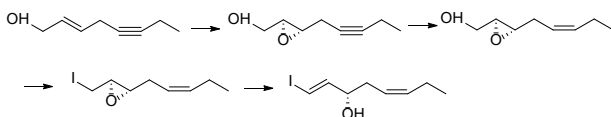


1. 不对称 Noyori 转移氢化：生成 C4 位置的手性羟基，使用 Ru(S,S)-TsDPEN 催化剂，手性纯度大于 95%



不对称 Noyori 转移氢化是一种高效、高对映选择性的催化反应，通过金属-配体协同作用将前手性酮转化为手性醇。反应起始于钌前体与手性配体及碱作用生成活性钌氢化物 (Ru-H)；随后，酮的羰基氧配位至钌中心形成复合物，手性配体的空间效应精准引导酮的取向，为立体选择性奠定基础。在关键氢转移步骤中，Ru-H 的氢负离子 (H<sup>-</sup>) 与配体 N-H 的质子 (H<sup>+</sup>) 同步转移，分别作用于羰基碳和氧原子，形成椅式六元环过渡态。此过程中，手性配体的立体结构通过空间排斥作用迫使底物以特定构型参与反应，从而严格调控产物的绝对构型。最终，生成的醇氧负离子脱离钌中心得到手性醇产物，同时催化剂通过与氢供体 (如异丙醇) 作用再生 Ru-H，完成催化循环。

2. Sharpless 催化不对称环氧化：生成 C17 位置的手性羟基，确保立体选择性



Sharpless 不对称环氧化反应常用于将烯丙醇类底物转化为高对映选择性的环氧化合物。该反应以钛 (IV) 配合物为核心催化体系，通常由四异丙氧基与手性酒石酸酯配体原位形成手性钛催化剂，并利用过氧叔丁醇 (TBHP) 作为氧化剂。反应中，烯丙醇的双键邻近羟基通过配位作用与钛中心结合，形成五元螯合中间体，这一配位模式不仅活化双键，还通过手性配体的空间效应精确调控反应立体化学。随后，过氧叔丁醇的氧原子在钛催化下以协同方式进攻双键，氧的转移与双键的电子重组同步进行，形成三元环氧环。在此过程中，手性配体通过氢键网络和空间位阻迫使氧原子从特定方向接近双键，从而决定环氧环的绝对构型。

## (二) 磺酰基碳酸酯合成手性 c-磺内酰胺衍生物的新途径

磺内酰胺类化合物作为重要的结构骨架，在药物化学中具有

多种生物活性和药物活性。例如，苯并磺内酰胺类化合物被广泛用于抗病毒、抗菌、抗炎等多种药物的开发。而手 c-磺内酰胺衍生物在不对称合成中具有重要应用。手性辅助剂如恶唑烷酮和磺内酰胺被广泛用于控制反应的立体选择性，从而合成具有特定构型的化合物。因此，探索其合成途径具有深远意义。

研究人员开发了一种简便的方法，通过钌催化的分子内不对称还原胺化反应，使用 N-Boc 保护的磺酰胺作为氮源，在 Brønsted 酸存在下合成多样化的对映富集 c-磺内酰胺衍生物，对映选择性最高可达 97%。

在该合成中，手性的来源主要是手性催化剂和手性配体。研究人员对最佳反应条件进行了探索。

### 1. 手性催化剂

在反应中使用的钌催化剂 (Pd(OOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/(S,S)-f-Binaphane 复合物) 中，(S,S)-f-Binaphane 是一个手性配体。这种手性配体通过与钌原子的配位，形成了一个手性活性中心，从而引导反应的立体选择性。如图表 1 显示，由实验组 9-12 证明，在反应条件为 600 psi 氢气和 50° C、使用三氟乙醇 (TFE) 作为溶剂时，(S,S)-f-Binaphane 是最优配体<sup>[3]</sup>。

### 2. 手性添加剂

在反应中使用的 Brønsted 酸 (如 d-樟脑磺酸, d-CSA) 是一个手性添加剂。这种手性酸不仅有助于脱保护基团 (Boc)，还能与手性配体协同作用，进一步提高反应的对映选择性。如图表 1 显示，由实验组 3 发现，使用 l-樟脑磺酸 (l-CSA) 可以在 95% 的产率和 94% 的对映选择性下获得目标产物；而当使用 d-樟脑磺酸 (d-CSA) 时，产物的对映选择性则进一步提高到 97%<sup>[3]</sup>。

Entry	Solvent	Acid	Ligand	Yield (%) <sup>a</sup>	Ee (%) <sup>b</sup>
1	TFE	PhCOOH	L1	<5	ND
2	TFE	d-DETDA	L1	<5	ND
3	TFE	l-CSA	L1	95	94 (R)
4	TFE	l-TFA	L1	77	87 (R)
5	TFE	TfOH·H <sub>2</sub> O	L1	90	96 (R)
6	TFE	d-CSA	L1	95	97 (R)
7	DCM	d-CSA	L1	92	95 (R)
8	Toluene	d-CSA	L1	87	94 (R)
9	THF	d-CSA	L1	<5	ND
10	TFE	d-CSA	L2	92	34 (R)
11	TFE	d-CSA	L3	90	67 (R)
12	TFE	d-CSA	L4	46	63 (S)

<sup>a</sup> Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), Pd(OOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (3.0 mol%), ligand (3.3 mol%), acid (100 mol%), H<sub>2</sub> (600 psi), solvent (3.0 mL), 50 °C, 24 h.  
<sup>b</sup> Isolated yields.  
<sup>c</sup> Determined by HPLC.

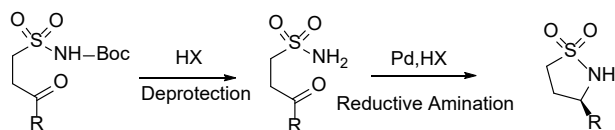
图表 1

### 3. 具体过程

在反应开始时，使用 Brønsted 酸 (如 d-CSA) 去除 N-Boc 保护基团，生成磺酰亚胺或烯胺中间体。这一步骤是手性催化剂和手性酸协同作用的结果。

脱保护后的磺酰胺与羰基化合物在钌催化剂的引导下发生分子内还原胺化反应。钌催化剂的手性活性中心确保了反应的高立体选择性，生成手性 c-磺内酰胺衍生物。最终生成的手性 c-磺内酰胺衍生物具有高达 97% 的对映选择性。这种高对映选择性主要归因于手性催化剂和手性酸的协同作用，及反应条件的优化。

这种手性合成方法不仅避免了额外的脱保护操作和繁琐的中间体分离，还具有廉价起始原料、简单操作、广泛底物范围和高对映选择性等优点。



## 二、有机小分子催化不对称反应

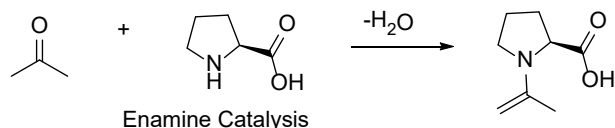
不对称有机小分子催化能显著提高反应的选择性，特别是在涉及复杂分子结构的药物合成中，能够精准控制立体化学和分子结构的构建，为新药的研发提供了强有力的工具，特别是在涉及复杂分子设计的领域，如抗生素、抗癌药物和抗病毒药物等。此外，通过简化反应条件、减少反应步骤，不对称有机催化可以降低化学合成的成本，推动大规模工业化应用，例如传统的土的宁合成需要29步反应，而使用有机催化仅需12步，生产效率提高了7000倍<sup>[4][5]</sup>。

尽管过渡金属催化的不对称反应在未来仍将继续发挥重要作用，但近年来金属催化剂的高成本和其在药品中的残留问题促使人们更多地关注金属催化剂的替代品。与传统的金属催化反应相比，有机小分子催化对环境更加友好，降低环境污染<sup>[4]</sup>。有机小分子催化已经成为绿色化学的重要分支。

下面介绍两种典型的有机小分子催化途径，即获得2021年诺贝尔化学奖数位研究成果。

### (一) 烯胺途径——以L-脯氨酸为例

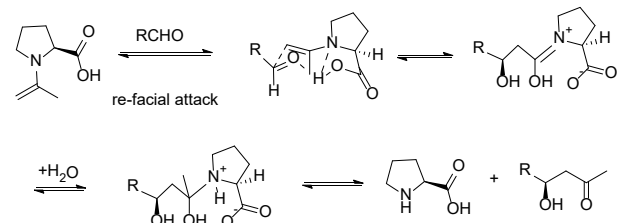
脯氨酸催化的不对称 Aldol 反应主要依赖于烯胺中间体的形成和转化，从而实现高效的手性控制。在反应过程中，脯氨酸作为催化剂，首先与酮或醛底物的羰基发生作用，形成一个烯胺中间体。这个中间体是反应的关键，因为它改变了底物的电子结构，使其能够以更高的反应活性进行亲核进攻<sup>[6]</sup>。由于脯氨酸本身是一个手性分子，它能够通过空间位阻和氢键相互作用，诱导反应以高度选择性的方式进行。



在催化循环的初始阶段，脯氨酸的氨基通过质子交换作用，使得酮底物的  $\alpha$ -碳去质子化，生成一个稳定的烯胺结构。该烯胺具有较高的电子密度，使得其  $\alpha$ -碳成为强亲核位点，可以攻击另一分子的羰基碳。这一亲核加成过程是整个 Aldol 反应的关键步骤，它决定了产物的 C-C 键形成及最终的立体选择性。

由于脯氨酸分子的手性影响，烯胺中间体在接近羰基化合物时受到立体化学的约束，从而使得亲核进攻过程发生在特定的空间构型下。这种空间位阻效应可以确保产物主要形成一个特定的对映异构体，而非其他可能的立体异构体，从而实现不对称催

化。在反应完成后，形成的 Aldol 产物会发生质子转移，使催化剂再生，脯氨酸能够重新进入催化循环，继续作用于新的底物分子<sup>[7]</sup>。



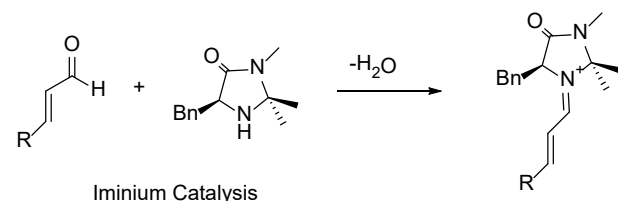
Proposed Enamine Mechanism of the Proline-Catalyzed Asymmetric Aldol Reaction

在整个反应过程中，脯氨酸不仅发挥了催化作用，还在分子层面上精确调控了反应的手性选择性。这一机制的高效性和可靠性，使得该方法成为有机合成中构建手性碳中心的重要工具，并被广泛应用于药物分子合成及复杂天然产物的构建。

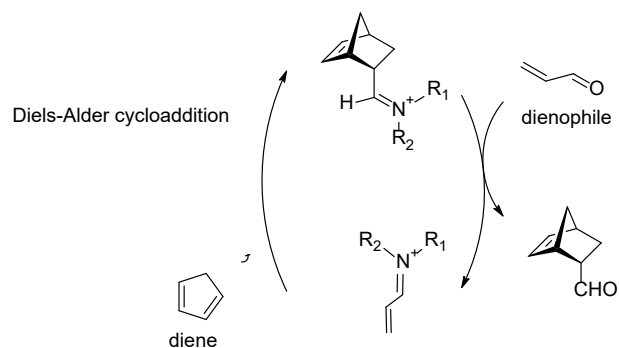
### (二) 亚胺离子途径——以手性二级胺为例

David W. MacMillan 教授团队于2000年发展的手性二级胺催化不对称 Diels-Alder 反应，标志着有机催化领域的重要范式革新。该策略通过构建亚胺离子中间体，实现了非金属体系下的高效立体化学控制，为有机小分子催化理论体系提供了关键性实验支撑。

MacMillan 的策略基于一个核心概念：手性二级胺（如取自脯氨酸或其衍生物）可以与  $\alpha, \beta$ -不饱和羰基化合物（如  $\alpha, \beta$ -不饱和醛或酮）反应，形成手性亚胺离子。这个亚胺离子是一种具有高电子缺陷的亲电体，其电子结构可以显著降低 HOMO-LUMO 能隙，使得 Diels-Alder 反应更容易进行<sup>[8]</sup>。与传统的 Lewis 酸催化 DA 反应不同，这种策略完全不依赖金属，而是利用有机催化剂构建手性环境，从而控制新生成的六元环的对映选择性。



具体而言，在反应过程中，手性二级胺（如 (S)-脯氨酸衍生物）通过与  $\alpha, \beta$ -不饱和醛缩合，形成具有手性环境的亚胺离子中间体。该中间体通过共振稳定作用显著降低 LUMO 能级（理论计算显示降幅达 2.3 eV），因此能有效地接受来自共轭二烯（如环戊二烯）的进攻。在过渡态形成过程中，催化剂的三维手性空腔通过多级非共价作用（包括  $\pi-\pi$  堆积、氢键定向及空间位阻效应）精确调控二烯组分的进攻轨迹，使生成的 Diels-Alder 产物具有高的对映选择性。反应完成后，催化体系通过可逆亚胺形成-水解机制实现催化剂再生，使其可以继续催化新一轮反应。循环实验表明其 TON 值可达  $10^3$  量级<sup>[8][9]</sup>。



该策略的突破性体现在三个维度：（1）首次建立全有机催化 Diels-Alder 反应体系，避免了传统 Lewis 酸催化剂固有的金属残留问题（ICP-MS 检测显示产物金属含量  $<0.1$  ppm）；（2）通过前线轨道调控理论（FMO theory）发展出普适性的 LUMO 活化策略，使原本需高温高压的反应（如环戊二烯与丙烯醛的环加成）在室温条件下即可获得 95% 以上收率；（3）构建了模块化手性控制模型，为后续发展 C-C 键构筑新方法学（如 aza-Michael 加成、vinylogous Mannich 反应等）提供了理论框架。

### 三、结论

手性药物的合成涉及复杂的立体化学控制，直接影响药物的效能和安全性，因此，精准控制手性中心的构型显得尤为重要。

不对称催化技术，如 Noyori 转移氢化和 Sharpless 环氧化，已在手性药物合成中得到广泛应用，它们能够高效提高对映选择性，并确保产物的纯度。然而，由金属催化剂驱动的方法仍面临一些挑战，如催化剂的普适性问题以及环保问题。近年来，绿色经济和安全低毒的有机小分子催化剂引起了广泛关注，为手性药物的合成开辟了新的发展路径。

未来研究应致力于开发更高效、绿色的催化体系，并借助材料科学和计算模拟优化反应设计，推动手性药物合成技术向更精准和可持续的方向发展。

### 参考文献

- [1] 李晓红, 李灿. 多相不对称催化氢化研究进展 [J]. 化学进展, 2003, 15(3): 204-214
- [2] Ana R. Rodriguez, Bernd W. Spur. First total synthesis of the anti-inflammatory lipid mediator Resolvin D6. *Tetrahedron Letters* 53 (2012): 86 - 89.
- [3] Bo Song, Yue Ji, Shu-Bo Hu, Chang-Bin Yu, Yong-Gui Zhou. Synthesis of chiral  $\alpha$ -sultams through intramolecular reductive amination with sulfonylcarbamate as N-source. *Tetrahedron Letters* 58 (2017) 1528 - 1530
- [4] Dominika Krisťofková, Viktoria Modroková, Mária Mecoňárová, and Radovan Štebeš. Green Asymmetric Organocatalysis. *ChemSusChem* 2020, 13, 2828 - 2858
- [5] Xiang SH, Tan B. Advances in asymmetric organocatalysis over the last 10 years. *Nat Commun.* 2020 Jul 29; 11(1): 3786.
- [6] Seayad J, List B. Asymmetric organocatalysis. *Org Biomol Chem.* 2005 Mar 7; 3(5): 719-24.
- [7] Benjamin List, Richard A. Lerner, Carlos F. Barbas III. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. *J Am Chem. Soc.* 2000, 122, 2395-2396.
- [8] Kateri A. Ahrendt, Christopher J. Borths, David W. C. MacMillan. New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reaction. *J Am Chem Soc.* 2000, 122, 4243-4244.
- [9] Jang HY, Hong JB, MacMillan DW. Enantioselective organocatalytic singly occupied molecular orbital activation: the enantioselective  $\alpha$ -enolization of aldehydes. *J Am Chem Soc.* 2007 Jun 6; 129(22): 7004-5.