综述

消旋-循环拆分法在手性药物合成中的应用

吕训磊，林快乐，周伟澄*

（中国医药工业研究总院上海医药工业研究院，创新药物与制药工艺国家重点实验室，上海市抗感染药物研究重点实验室，上海 201203）

摘要：拆分是制备手性药物的经典方法。由于拆分剂价格低廉易得、方法成熟、操作简便、易于大规模生产等优势，拆分在制药工业生产中仍然具有一定的地位，但其主要缺点是有另一半不需要的对映异构体产生，造成很大浪费。在消旋化后进行循环拆分，是弥补这个缺点的直接、有效途径。该文主要按不同的消旋化机制[碳负(或正)离子机制和消除还原机制]，综述了消旋-循环拆分法在手性药物合成中的应用。

关键词：消旋化；循环拆分；碳负(或正)离子机制；消除还原机制

中图分类号：O658；TQ463　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)02-0175-07

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.02.002

Application of Recycle Process of Resolution-racemization in Synthesis of Chiral Drugs

LYU Xunlei, LIN Kuaile, ZHOU Weicheng*

(*Shanghai Key Lab. of Anti-infectives, State Key Lab. of New Drug and Pharmaceutical Process, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: The classic resolution of racemates is one of the choices for production of chiral compounds in large scale. Due to the advantages of inexpensive and readily available of resolution agents, mature methods, simple operation, and ease of large-scale production, resolution still plays a role in the pharmaceutical industry. However, its main disadvantage is that half of the products are unwanted enantiomers, resulting in significant waste. Recycle process of resolution-racemization is a direct and effective way to remedy this disadvantage. In this paper, the applications of recycle process of resolution-racemization in synthesis of chiral drugs are reviewed based on the different mechanisms of racemization (carbanion/carbocation mechanism and mechanism of elimination-reduction).

Key Words: racemization; recycle process of resolution; carbanion/carbocation mechanism; mechanism of elimination-reduction

手性药物的不同对映异构体会表现出不同的药效、药理和毒理作用，因此制备光学纯的手性药物具有十分重要的意义。2017 年至 2020 年，美国 FDA 批准的新化学小分子药物共 152 个，其中 94 个具有手性碳原子，88 个为单一光学活性[1—4]，由此可见制备手性化合物的重要性。手性药物的制备方法大致可分为以下 5 种：①手性催化剂法；②生物酶法；③手性助剂诱导法；④手性源法；⑤拆分法。尽管手性催化剂和生物酶催化已成为有机合成的热点，但所用到的催化剂或酶，或是价格普遍较贵，或是没有商品供应，并且底物适用范围有限。拆分法是制备手性药物（特别是仅含 1 个手性碳）的经典方法。由于拆分剂价格低廉易得、方法成熟、操作简便、易于大规模生产等特点，拆分法在制药工业生产中仍然具有一定的地位。

收稿日期：2021-10-20

作者简介：吕训磊(1991—)，男，博士研究生，专业方向：药物化学。

通信作者：周伟澄(1958—)，男，研究员，博士生导师，从事药物化学研究。

E-mail：zhouweicheng58@163.com

拆分法是利用拆分剂与外消旋体形成一对非对映异构体，然后利用非对映异构体的物理化学性质差异将其分离，再将拆分剂去除以获得所需构型的化合物，拆分剂亦可回收利用[5]。该方法的关键在于拆分剂和溶剂的选择，不仅要求所形成的非对映异构体在溶剂中有明显的溶解度差异以便于分离，还要求分离后的非对映异构体可以简便地去除拆分剂。常用的拆分剂可分为酸性拆分剂和碱性拆分剂。拆分法的最大缺点是拆分收率低，理论收率只有50%，废弃的对映异构体会造成资源浪费和环境污染。如果能将不需要的对映异构体消旋化，使其重新转化为消旋体，再进行循环拆分，可实现“变废为宝”（图1）。通过化学反应将光学活性异构体转化为外消旋体的过程称为消旋化，消旋化机制主要可分为碳负（或正）离子机制和消除还原机制。本研究主要按消旋化机制的不同，综述了消旋 - 循环拆分法在手性药物合成中的应用案例。

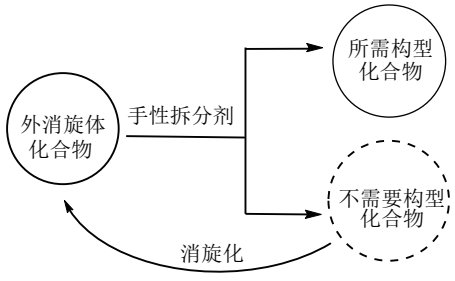


图1　消旋 - 循环拆分法示意图

Fig.1　Schematic Diagram of Recycle Process of Resolution-racemization

1　碳负（或正）离子机制

1.1　碳正离子机制

如图2所示，化合物**2**是美国强生公司开发的一种雌激素受体调节药[6]，可通过手性柱色谱分离外消旋体**1**获得。LI等[7]对废弃的对映异构体**3**进行消旋化研究，最初考虑到手性碳处于苯环苄位以及氧原子的邻位，具有一定酸性，试图利用强碱通过碳负离子机制进行消旋化，但试验未成功；随后使用酸性条件（2倍物质的量的硫酸，60 ℃）通过碳正离子机制实现**3**的消旋化，其过程为：手性碳旁的氧在酸性条件下被质子化后，吸电子能力增强并发生开环，手性碳转化为sp^2杂化的碳正离子，手性消失，接着羟基氧原子进攻碳正离子重新形成外消旋化合物**1**，收率为83%（以**3**计）。消旋化过程如图2所示。

1.2　碳负离子机制

（*R*）- 构型的阿朴啡类化合物具有镇静、催吐、抗帕金森病以及治疗男性勃起障碍等药理活性[8]。目前，此类化合物主要是通过（+）- 二苯甲酰酒石酸（D-DBT）或（+）- 二对甲基苯甲酰酒石酸（D-DTTA）对相应的消旋体进行拆分获得。而异构体（*S*）-（+）- 阿朴啡（**4**）和（*S*）-（+）-10,11- 二甲氧基阿朴啡（**5**）由于手性中心位于芳环的苄位以及氮的邻位，该手性碳上的氢有较大酸性，在强碱条件下离去，可形成碳负离子中间态，H^+复位没有立体选择性，从而实现消旋化。如图3所示，SHI等[9]以氢氧化钾为碱、二甲基亚砜（DMSO）为溶剂，于120 ℃条件下实现**4**和**5**的消旋化，收率分别为95%和96%。

本课题组基于碳负离子机制，利用循环拆分法制备了硫酸拉罗替尼关键中间体（*R*）-2-（2,5- 二氟苯基）吡咯烷·D- 苹果酸盐（**9**）[10]。如图4所示，外消旋化合物2-（2,5- 二氟苯基）吡咯烷（**8**）经D- 苹果酸拆分得**9**，收率为34.1%。不需要的（*S*）- 构型化合物**10**的手性碳位于苯环和氮原子的邻位，在碱性条件下可以脱去质子，这是一个可逆过程，而质子复位没有立体选择性，进而实现消旋化。以DMSO为溶剂、氢氧化钾为碱，于120 ℃实现了**10**的消旋化，并进行循环拆分，经3次循环可将拆分总收率由34.1%提升至62.5%，*ee*值可达98.4%。该法可与文献[11—13]报道的不对称金属催化或酶催化方法相媲美，且具有成本低、操作方便、无需昂贵的手性试剂或生物酶等优势，可以作为大规模制备**9**的一种良好选择。

2　消除还原机制

通过消除反应将sp^3杂化的手性碳转化为sp^2杂化的双键，此时手性消失，再使用还原反应将双键化合物还原为外消旋化合物，也可实现消旋化。根据消除过程的不同，又可细分为自由基消除机制、

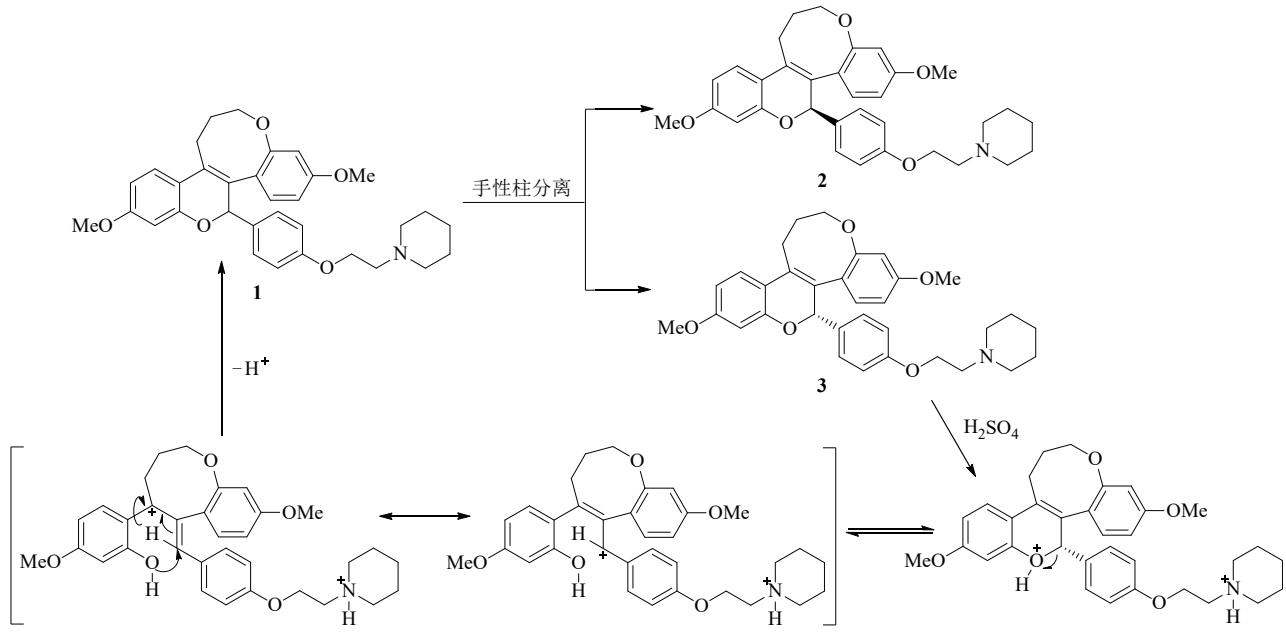
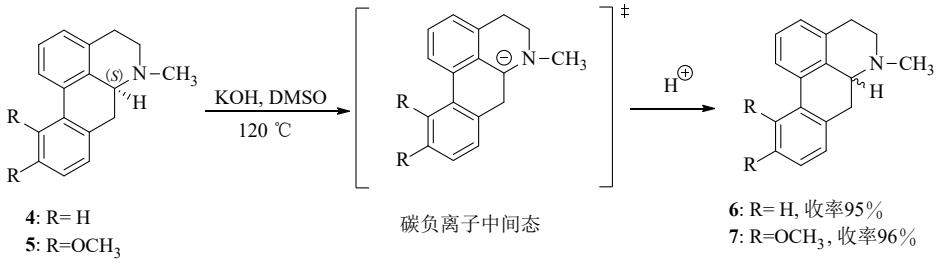


图 2 化合物 3 基于碳正离子机制的消旋化

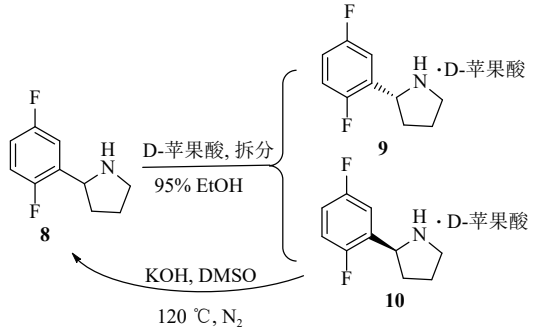
Fig.2 Racemization of Compound **3** Based on the Carbocation Mechanism



4: R= H
5: R=OCH_3
6: R= H, 收率95%
7: R=OCH_3, 收率96%

图 3 化合物 4 和 5 基于碳负离子机制的消旋化

Fig.3 Racemization of Compounds **4** and **5** Based on the Carbanion Mechanism



8 **9** **10**

图 4 化合物 10 基于碳负离子机制的消旋化

Fig.4 Racemization of Compound **10** Based on the Carbanion Mechanism

氧化消除机制和取代消除机制。

2.1 自由基消除机制

雷美替胺（ramelteon，**11**），化学名为（*S*）-*N*-[2-（1,6,7,8- 四氢 -2*H*- 茚并 [5,4-*b*] 呋喃 -8- 基）乙基] 丙酰胺，是由日本武田公司开发的褪黑激素受体 MT1 和 MT2 的激动药，用于治疗以入睡困难为特征的失眠。**11** 的合成路线较多，常以 4,5- 二溴 -6,7- 二氢 -1*H*- 茚并 [5,4-*b*]- 呋喃 -8(2*H*)- 酮（**12**）为原料，经多步反应得到外消旋化合物 **13**，再用（*R*）-1- 苯乙胺拆分得到 **14**，然后经进一步反应得 **11**（图 5）[14]。拆分产生的对映异构体 **15** 无法回收

利用，造成浪费。**15** 的手性碳处于苯环苄位，但结构中存在 3 个苄位，虽然还有强吸电子的羧酸基团，但不与手性碳直接相连；与此同时，手性碳处于环上，具有较大刚性，很难通过形成碳负离子的机制实现消旋化。针对这一问题，本课题组报道了化合物 **15** 基于自由基消除还原机制的消旋化过程（图 5）[15]：过氧化叔丁醇在 Cu^{2+} 作用下产生叔丁醇自由基，然后进攻苄位手性碳，形成 sp^2 杂化的自由基中间态，而且相邻苯环的共轭效应以及羧酸 α-H 的活性都有利于发生自由基消除反应，得到共轭体系更大的 **16**，再经加氢还原得到消旋体 **13**，收率为 21%（以 **15** 计）。

2.2 氧化消除机制

莫西沙星（moxifloxacin，**17**），化学名为 1-环丙基 -7-[(1*S*,6*S*)-2,8- 二氮双环 [4.3.0] 壬烷 -8-基]-6- 氟 -8- 甲氧基 -1,4- 二氢 -4- 氧代 -3- 喹啉羧酸，是由德国拜耳公司研发的氟喹诺酮类广谱抗菌药，因其抗菌活性强、不易产生耐药性以及无明显光毒性等优点，已成为销售量巨大的喹诺酮类抗菌药 [16]。化合物 **20** 是合成 **17** 的重要手性中间体，合成路线如图 6 所示：以吡啶 -2,3- 二羧酸（**18**）为原料，经多步反应制得一对对映体 **19**，构型分别为（1*S*,6*R*）和（1*R*,6*S*），经 D- 酒石酸拆分得（1*S*,6*R*）-型的 **20**，再经后续反应制得 **17**。针对拆分产生的对映异构体（1*R*,6*S*）- 型 **21** 的回收问题，CHEN 等 [17] 基于氧化消除机制完成了化合物 **21** 的消旋化（图 6）。**21** 的 2 个手性碳都处于羰基 α 位以及刚性较大的环上，尽管 1 位手性碳处于氮的邻位，但结构活性位点较多，难以采用碳负离子或自由基机制进行消旋化。用 MnO_2 氧化 **21** 以消除手性碳上的氢，形成双键化合物 **22**，再对 **22** 加氢还原得到消旋体 **19**，收率为 95%（以 **21** 计）。

苯磺顺阿曲库铵（cisatracurium besylate，**23**），化学名为 [(1*R*)-[1α,2α(1'*R**,2'*R**)]]-2,2'-[1,5- 戊二烯 [氧 (3- 氧代 -3,1- 丙二醇)]] 双 [1-[(3,4- 二甲氧基苯基）甲基]-1,2,3,4- 四氢 -6,7- 二甲氧基 -2-甲基异喹啉] 二苯磺酸盐，是外科手术中常用的肌松药，其药效是消旋体化合物苯磺阿曲库铵的 3 倍，且不良反应少。(*R*)- 四氢罂粟碱（**26**）是合成 **23** 的重要中间体，可经 *N*- 乙酰 -L- 亮氨酸对外消旋体 **25** 拆分获得（图 7）。为了回收对映异构体 **27**，王保成等 [18] 用硫粉氧化 **27** 得亚胺化合物 **28**，然后再经 $NaBH_4$ 还原 C=N 双键，得到外消旋体 **25**，收率为 60%（以 **27** 计）。

2.3 取代消除机制

索利那新（solifenacin，**29**），化学名为（1*S*,3*R*）-1-

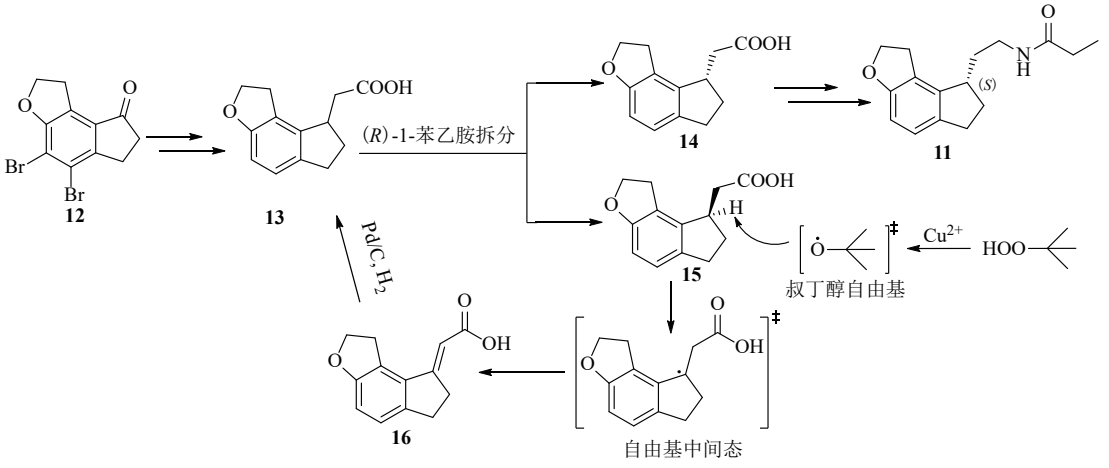


图 5　化合物 15 基于自由基机制的消旋化

Fig.5　Racemization of Compound **15** Based on Free Radical Mechanism

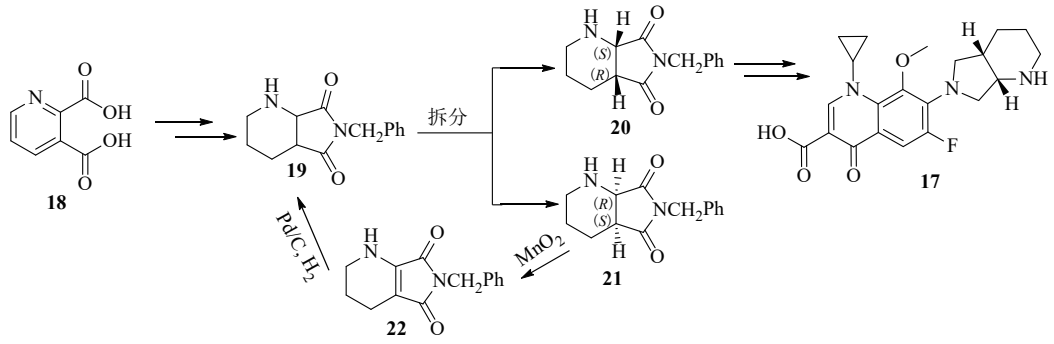


图 6 化合物 21 基于氧化还原机制的消旋化

Fig.6 Racemization of Compound **21** Based on Oxidation-reduction Mechanism

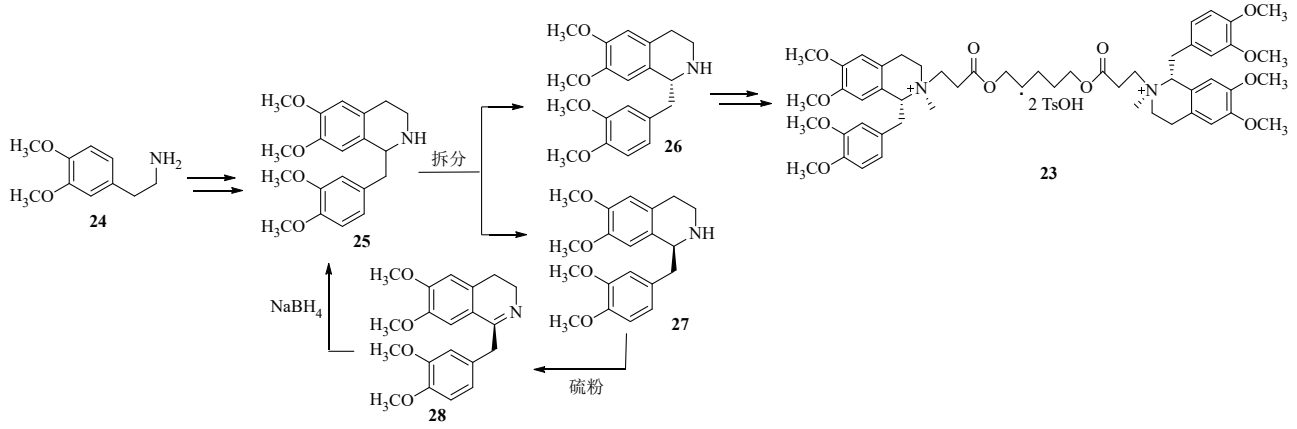


图 7 化合物 27 基于氧化还原机制的消旋化

Fig.7 Racemization of Compound **27** Based on Oxidation-reduction Mechanism

氮杂双环［2.2.2］辛 -3- 基 -3,4- 二氢 -1- 苯基 -2(1*H*)- 异喹啉羧酸酯，用于有急迫性尿失禁、尿急和尿频症状的膀胱过度活动症患者的治疗。如图 8 所示：以 **30** 为原料经多步反应制得 **31**，再经 D- 酒石酸拆分可得关键手性中间体 **32**，继续经多步反应制得 **29**[19—20]。BOLCHI 等 [21] 报道了对映异构体 **33** 的消旋化：于 5 ℃以三氯异氰尿酸（TCCA）为氯化剂与 **33** 反应得氯代物 **34**，然后利用 **34** 的热不稳定性，热消除一分子氯化氢得亚胺化合物 **35**，再经 $NaBH_4$ 还原得外消旋化合物 **31**，收率为 95%（以 **33** 计）。

ZHU 等 [22] 报道了四氢异喹啉类化合物 **36** 的消旋化（图 9）：用化合物 **36** 与对甲苯磺酰氯发生取代反应生成 **37**，然后经 NaOH 消除一分子对甲苯磺酸形成 C=N 双键，再用 KBH_4 还原 C=N 得外消旋化合物 **39**，整个消旋化过程总收率为 85%。

3 结语

拆分是获得手性化合物的经典方法，因拆分剂价廉易得、操作简便，适合大规模生产。该方法的最大缺点是拆分收率低，理论收率只有 50%，易造成资源浪费，污染环境。而对拆分过程中产生的不需要构型化合物实施消旋化，然后进行循环拆分是弥补拆分法缺点的直接、有效途径。一般说来，消旋 - 循环拆分法尤其适用于含有单个手性中心的化合物。对于消旋化机制的选择不能一概而论，需要从化合物结构出发，根据化合物的性质进行分析，筛选出适合的消旋化方法。

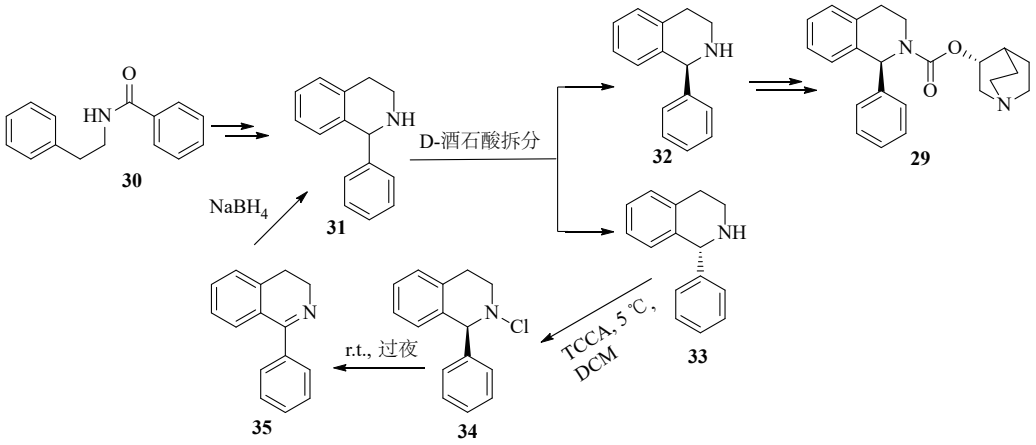


图 8　化合物 33 基于加成消除机制的消旋化

Fig.8　Racemization of Compound **33** Based on Addition Elimination Mechanism

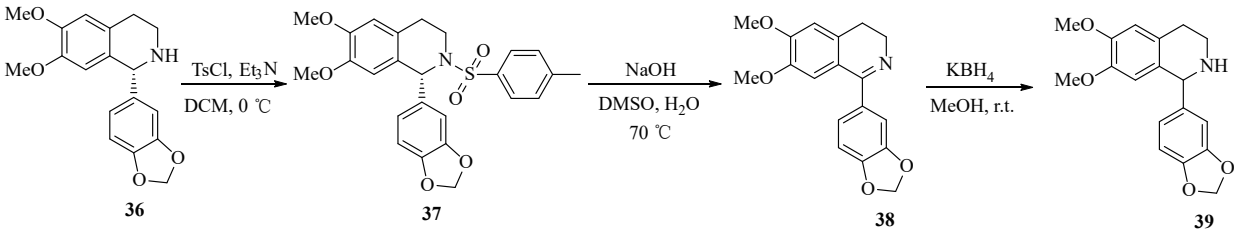


图 9　化合物 36 基于加成消除机制的消旋化

Fig.9　Racemization of Compound **36** Based on Addition Elimination Mechanism

参考文献：

[1]　刘潍源, 林快乐, 许文倩, 等. 2020 年美国 FDA 批准上市的新药简介[J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(1): 1-31.

[2]　吕训磊, 周伟澄, 林快乐. 2019 年美国 FDA 批准上市的新药简介[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(1): 1-29.

[3]　吕训磊, 林快乐, 郭琳琳, 等. 2018 年美国 FDA 批准上市的新药简介[J]. 中国医药工业杂志, 2019, **50**(1): 1-33.

[4]　吕训磊, 郭琳琳, 周伟澄. 2017 年美国 FDA 批准上市的新药简介[J]. 中国医药工业杂志, 2018, **49**(1): 1-28.

[5]　邓艳芳, 吴　桐, 李泽文, 等. 手性拆分技术-化学拆分法的研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2019, **36**(11): 1056-1060.

[6]　JAIN N, XU J, KANOJIA R M, *et al*. Identification and structure-activity relationships of chromene-derived selective estrogen receptor modulators for treatment of postmenopausal symptoms [J]. *J Med Chem*, 2009, **52**(23): 7544-7569.

[7]　LI X, RUSSELL R K, HORVATH A, *et al*. Synthesis of tetracyclic heterocompounds as selective estrogen receptor modulators. Part 3. Development of an acid-catalyzed racemization process for (*S*)-2,8-(dimethoxy)-5-{4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]-phenyl}-11,12-dihydro-5*H*-6,13-dioxabenzo[3,4]cyclohepta[1,2-*a*]naphthalene [J]. *Org Process Res Dev*, 2009, **13**(1): 102-105.

[8]　倪　峰. 利用循环拆分法合成(*R*)-阿朴吗啡和(*R*)-阿朴啡及它们衍生物[D]. 上海: 华东理工大学博士学位论文, 2007

[9]　SHI X, NI F, SHANG H, *et al*. Racemization of (*S*)-(+)-10,11-dimethoxyaporphine and (*S*)-(+)-aporphine: efficient preparations of (*R*)-(－)-apomorphine and (*R*)-(－)-aporphine via a recycle process of resolution [J]. *Tetrahedron*: *Asymm*, 2006, **17**(15): 2210-2215.

[10]　LV X, CHEN L, PAN J, *et al*. Efficient preparation of (*R*)-2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidine via a recycle process of resolution [J]. *Chirality*, 2021, **33**(12): 931-937.

[11]　LUNDRIGAN T, WELSH E N, HYNES T, *et al*. Enantioselective imine reduction catalyzed by phosphenium ions [J]. *J Am Chem Soc*, 2019, **141**(36): 14083-14088.

[12]　WĘGLARZ I, MICHALAK K , MLYNARSKI J. Zinc-

catalyzed asymmetric hydrosilylation of cyclic imines: synthesis of chiral 2-aryl-substituted pyrrolidines as pharmaceutical building blocks [J]. *Adv Synth Catal*, 2021, **363**(5): 1317-1321.

[13] ZHANG Y, CHEN F, LI B, *et al*. Stereocomplementary synthesis of pharmaceutically relevant chiral 2-aryl-substituted pyrrolidines using imine reductases [J]. *Org Lett*, 2020, **22**(9): 3367-3372.

[14] UCHIKAWA O, FUKATSU K, TOKUNOH R, *et al*. Synthesis of a novel series of tricyclic indan derivatives as melatonin receptor agonists [J]. *J Med Chem*, 2002, **45**(19): 4222-4239.

[15] 丁 胜, 王 娜, 周 亭, 等. 雷美替胺中间体拆分副产物的消旋化[J]. 中国医药工业杂志, 2016, **47**(5): 531-534.

[16] 王 堃, 邹 龙, 刘根炎, 等. 莫西沙星及其杂质的合成研究进展[J]. 化学通报, 2018, **81**(5): 414-424.

[17] CHEN S, LIU D, SI L, *et al*. Efficient synthesis of (*S*,*S*)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonane [J]. *Synthetic Commun*, 2017, **47**(3): 238-244.

[18] 王保成, 袁 鹏, 贾建国, 等. (*S*)-型四氢异喹啉的回收方法: 中国, 102491945 [P]. 2012-06-13.

[19] NAITO R, YONETOKU Y, OKAMOTO Y, *et al*. Synthesis and antimuscarinic properties of quinuclidin-3-yl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate derivatives as novel muscarinic receptor antagonists [J]. *J Med Chem*, 2005, **48**(21): 6597-6606.

[20] 李 强, 朱金林, 黄 伟, 等. 琥珀酸索非那新的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2012, **43**(1): 1-4.

[21] BOLCHI C, PALLAVICINI M, FUMAGALLI L, *et al*. One-pot racemization process of 1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline: a key intermediate for the antimuscarinic agent solifenacin [J]. *Org Process Res Dev*, 2013, **17**(3): 432-437.

[22] ZHU R, XU Z, WEI D, *et al*. Efficient and practical syntheses of enantiomerically pure (*S*)-(−)-norcryptostyline I, (*S*)-(−)-norcryptostyline Ⅱ, (*R*)-(+)-salsolidine and (*S*)-(−)-norlaudanosine via a resolution-racemization method [J]. *Chinese J Chem*, 2015, **32**(10): 1039-1048.