

- lar Chirality Inversion in bis (Zinc Porphyrin) by Dynamic Approach Using CD and H-NMR Spectroscopy. *J Phys Chem, A*, 2000, 104(40): 9213
- 56 Peng X B, et al. Synthesis of chiral amino acid-linked porphyrin protein supramolecular complexes and their novel induced circular dichroism. *Synth Reac. Inorg Met-Org Chem*, 2000, 30: 791
- 57 彭小彬, 等. 手性氨基酸卟啉化合物的 CD 光谱及紫外可见光谱研究. *中国科学*, 2001, B 辑, 31(2): 97
- 58 彭小彬, 等. 手性苏氨酸卟啉及其锌配合物的自聚集. *科学通报*, 1999, 44: 2277
- 59 Shelnut J A, et al. Aggregation of uroporphyrin I and its metal derivatives in aqueous solution: Raman difference spectroscopy and absorption spectroscopy. *J Phy Chem*, 1984, 88: 4980
- 60 Collman J P, et al. Close structural analogues of the cytochrome c oxidase Fe_{33}/Cu_B Center show clean $4e^-$ electroreduction of O_2 to H_2O at physiological pH. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 1387
- 61 Liu J Z, et al. Synthesis of glucose oxidase and catalase by *Aspergillus niger* in resting cell culture system. *Lett App Microbio*, 1999, 29: 337
- 62 Liu J Z, et al. Effects of Metal ions on Simultaneous Production of Glucose Oxidase and Catalase by *Aspergillus Niger*. *Lett Appl Microbio*, 2001, 32 (1): 16

“手性药物的化学与生物学研究”取得重要成果

由中国科学院上海有机化学研究所戴立信院士和中国医学科学院药物研究所黄量院士共同主持, 中国科学院成都有机化学研究所、上海药物研究所以及微生物研究所共同承担的国家自然科学基金“九五”重大项目“手性药物的化学与生物学研究”, 在手性药物的化学与生物学研究两个方面取得了重要进展。

手性是自然界的本质属性之一。在自然界中有许多分子常具有相互呈镜像但不能重叠的两种结构形式, 这两种结构的分子如同人的左右手一样, 这种有手性因素的化合物分子称为对映体或光学异构体。含有手性因素的药物其不同的对映体异构体在活性, 代谢过程及毒性等方面往往存在着显著的差异, 两个对映的药物分子有时一个有效, 一个有毒。一个著名的例子就是在 20 世纪 50 年代用于治疗呕吐的镇静药“反应停”(Thalidomide)在欧洲引起许多胎儿畸形, 后来研究表明, 此种合成药物的右旋异构体可起镇静作用, 而左旋异构体会导致婴儿畸胎。鉴于这种差异影响的严重性, 欧洲、美国和日本的药政部门均作出相应的规定: 对于具有手性因素的药物, 必须对不同的异构体分别给出药理, 毒性数据, 并倾向于以单一异构体出售。20 世纪 90 年代以来, 以单一对映异构体形式的手性药物进入市场的种类和销售额剧增。据资料, 1994 年已达 452 亿美元, 到 2000 年手性药物的销售已超过 1200 亿美元。由于手性药物的巨大市场, 已经吸引了学术界, 工业界的很大注意, 国际上兴起了手性技术的热潮, 但我国在该领域的研究比较薄弱, 因此, 在有关专家的建议和基金委的组织下, 集中了国内部分的优势力量在手性药物的化学和生物学方面开展研究。

该项目组 4 年间合成了黄皮酰胺, 丁基苯肽, 以及羟甲芬太尼、异硫氰基羟甲芬太尼等化合物的所有光学异构体, 找到了其中起主要作用的光学异构体, 对它们分别进行了促智、抗细胞凋亡、抗老年痴呆; 抗血栓形成; 镇痛作用的强度、持续性和成瘾性等多方面生物学研究并有若干重要发现, 为进一步推动我国具有自主知识产权的手性药物研发积累了经验。开展了不对称催化、手性元方法、包结拆分和组合拆分及酶催化等方法的研究, 获得了数个具有优良不对称诱导效果的手性配体, 发展了若干具有良好应用前景的潜在手性药物及其中间体的合成方法, 在一些不对称催化反应研究中得到国际上迄今为止最好的结果。

手性药物是当前国际上新药研究的热点, 特别是发达国家已做了大量的研究工作, 有些成果已应用于工业界。2001 年度的诺贝尔化学奖 3 位得主的主要贡献就是他们研究出了应用于氢化反应和氧化反应的优异的手性催化剂, 如治疗帕金森症的药 L-DOPA 就是其研究成果制造出来的。因此国家自然科学基金委员会适时组织我国化学和生物学两个方面的研究人员对这一具有重要应用前景的领域开展基础研究, 为促进我国手性药物的化学和生物学研究奠定了良好的基础。

(供稿: 杜灿屏, 吴 镭)