

殷元骐 蒋耀忠 主编

# 不对称 催化反应进展

科学出版社

## 内 容 简 介

在 20 世纪有机化学的发展中,最重要的突破之一是不对称催化反应的研究成功。它作为手性技术应用于合成工业,尤其是涉及到人类健康和巨大市场需求而崛起的高科技产业——手性药物工业,倍受国际社会的关注,促使不对称催化领域迅速发展。

本书在综述国际上不对称催化反应进展的同时,着重介绍我国科学家在这一领域内的研究成果。包括不对称催化氢化、氧化、羰基合成、羰基还原、环丙烷化、烷基化、氰基化和酶催化,以及手性药物的合成和分离,在理论和实践两方面的结合上有一定的特色。

本书可供高等学校相关专业的高年级学生、硕士和博士生、教师以及科研院所、化学和医药工业相关专业的科研和工程技术人员阅读和参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

不对称催化反应进展/殷元骐,蒋耀忠主编. —北京:科学出版社,2000.6  
ISBN 7-03-008164-1

I. 不… II. ①殷… ②蒋… III. 不对称有机合成—催化—反应—研究 IV. O643.32

中国版本图书馆 CIP 数据核字(1999)第 73138 号

2000/6/12

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号  
邮政编码:100717

科地五印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2000 年 6 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2000 年 6 月第一次印刷 印张:23

印数:1—2 700 字数:531 000

定价:48.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈新欣〉)

## 序

目前,手性合成的重要性正日益明朗的显示出来。1997 年全球单一手性药物的年销售总额已达到 900 亿美元。现代有机合成化学,特别是对称合成化学的发展,为获得单一异构体的手性药物提供了强大的理论基础。每一个不对称合成反应的发现,都可以促使一些新的手性药物走向市场。几乎可以这样讲,每一个手性药物的上市都和不对称合成化学家发展新的不对称合成方法有关。同时,手性药物的发展反过来又促进了不对称合成化学的进步。

近年来,不对称合成的研究,在国内也得到广泛的重视。本书集中反映了中国科学院兰州化学物理研究所和中国科学院成都有机化学研究所的出色工作,也包括了四川大学,华东理工大学和中国科学院上海有机化学研究所的部分工作。本书包括了不对称合成反应的多个方面。尤其应该指出的是,其中部分工作取得了很好的结果并显示了可能的应用前景。中国科学院成都有机化学研究所关于配体的设计与合成及其在氢化反应中的应用以及中国科学院兰州化学物理研究所的不对称氢羧化(hydrocarboxylation)反应都取得了可以和国际同行媲美的成绩,令人十分高兴。这是我国近年来在不对称合成中取得的优异成绩。

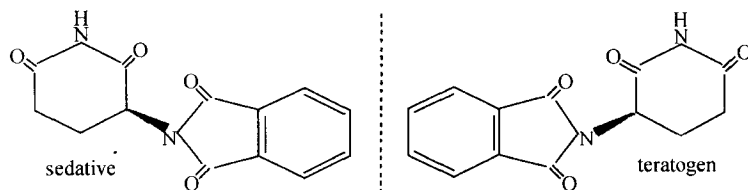
相信本书对于科研工作者和教学人员都是一本有益的参考书。

戴立信

中国科学院上海有机化学研究所

## 前 言

21 世纪无疑将是手征性的世纪。在这一特殊的发展领域中,许多机遇和挑战来自药物的研究,现在人们越来越认识到外消旋药物中对映异构体的错误使用是一种严重的药物污染,其毒副作用可能比具有医药活性的对映异构体的疗效要大得多。一个典型的例子是一种叫反应停(thalidomide)的药物,其 *R*-异构体是一种有效的镇静剂(sedative),而其 *S*-异构体则是一种强畸胎剂(teratogen)。



外消旋体拆分、化学计量不对称合成和不对称催化反应是以化学手段获得光学活性物质的三种方法。在制造光学活性物质的现有策略中,不对称催化提供的最强有力而独特的优势也许是手征特性的增殖,即通过使用催化剂量级的手性原始物质来立体选择性地生产大量手征特性的产物。它不需要像化学计量不对称合成那样使用大量的手性试剂,也和发酵法不同,工艺不限于生物类型的底物,也避免了发酵过程中产生的大量失效媒介物的处理问题。和光学拆分相比,光学拆分的劳动强度很高,且必然产生 50% 的不适当的异构体,必须用分离步骤来除去;不对称催化反应的普遍特点是潜手性底物来源广泛,价廉易得,反应条件温和,立体选择性好,*R*-异构体和 *S*-异构体同样易于生成,可适用于生产不同需要的目的产物。因此不对称催化反应已为有机化学家所高度注目,是手性技术(chirotechnology)中最重要的方法之一。近年来我国的化学工作者开展了大量卓有成效的研究工作,取得了可喜的成绩。本书在 1997 年 8 月于中国科学院兰州化学物理研究所召开的全国首届不对称催化学术讨论会的基础上,进一步广泛征集了全国有关高等院校和科研单位在氢化、氧化、羰基合成、羰基还原、环丙烷化、烷基化、硅氰基化、金属卡宾转移和 Reformasky 等反应中对新的手性配体、过渡金属与稀土金属催化剂、不同的合成路线、酶工程、手性固定相及拆分技术的开发和研究工作,反映了我国在不对称催化反应领域内的最新成果和现状。本书的出版,希望将有益于这一领域的学术交流和科研水平的提高。

殷元骥

(羰基合成和选择氧化国家重点实验室,  
中国科学院兰州化学物理研究所)

蒋耀忠

(不对称合成联合开放实验室,  
中国科学院成都有机化学研究所)

# 目 录

序

前言

不对称催化反应的工业应用·····	吕士杰 殷元骐(1)
不对称催化反应与手性药物的合成·····	蒋耀忠 宓爱巧 邓金根(12)
新型手性配体与不对称催化氢化反应·····	楼荣良 蒋耀忠(43)
$\alpha, \beta$ -不饱和环酮的双不对称诱导催化加氢反应与( <i>R</i> )-麝香酮的人工全合成·····	····· 谢宝汉 吕士杰(69)
脱氢苯丙氨酸的不对称加氢反应·····	谭问非 苏淑琴 赵 军 杨世琰(76)
$\alpha$ -芳基丙酸不对称合成方法的评介及其钯催化 $\alpha$ -芳基乙醇的羰基合成·····	····· 谢宝汉 寇 元 殷元骐(88)
不对称催化氢酯基化反应·····	陈 静 周宏英 吕士杰 傅宏祥(118)
2-(5-卤-6-甲氧基-2-萘基)丙烯酸的不对称催化氢化制备( <i>S</i> )-(+)-萘普生·····	····· 赵培庆 官照阳(126)
不对称催化氢甲酰化反应 I. 手性双膦 DPPFF-铑催化剂体系·····	····· 吕士杰 周宏英 傅宏祥(135)
不对称催化氢甲酰化反应 II. 手性双膦 ADPPM-铑催化剂体系·····	····· 吕士杰 王安来 周宏英 陈 静 傅宏祥(141)
几种手性配体诱导作用下的不对称催化反应·····	吕士杰 王来来(149)
不对称催化羰基还原反应·····	冯小明 蒋耀忠(157)
新型手性噁唑硼烷与不对称催化反应·····	谢如刚 袁 艺 黎星术(183)
不对称催化金属卡宾转移反应·····	周其林(206)
光学活性稀土化合物在不对称催化有机合成反应中的应用·····	黄太生 钱长涛(220)
不对称催化烷基化反应·····	邓金根 胡文浩 蒋耀忠(236)
醛的不对称催化氰基加成反应·····	龚流柱 冯小明 蒋耀忠(274)
不对称 Reformatsky 反应·····	张晓梅 宓爱巧(294)
不对称催化环丙烷化反应·····	陈 良(313)
D-氨基酸的酶法合成·····	孙万儒(331)
涂敷三苯基氨基甲酸纤维素酯高效液相色谱手性固定相的制备和对映异构体的分离·····	王来来 高 平 吕士杰 李树本(353)

# 不对称催化反应的工业应用

吕士杰 殷元骥

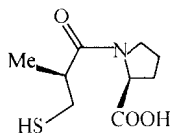
(中国科学院兰州化学物理研究所

羰基合成与选择氧化国家重点实验室 兰州 730000)

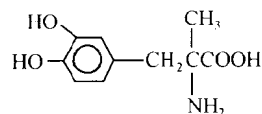
## 一、前言

人类对于光学活性物质的需求促成了手性化合物的研究与开发的快速进步。据统计 1991 年世界范围内手性化合物的市场销售额约为 13 亿美元, 其中(以百万美元为单位计)氨基酸 60;  $\alpha$ -羟基酸 20; 制抗生素所用手性中间体 120; 其他中间体 100; 拟除虫菊酯和农用手性化学品 200; 医用手性药品包括 Captropril(卡托普利, 治高血压和心力衰竭), Methyldopa(甲基多巴, 治高血压), Naproxen(萘普生, 消炎解热镇痛), Timolol(替摩醇, 治疗青光眼、心绞痛和高血压), Diltiazem(第替阿秦, 治心绞痛、增大冠状动脉血流量), Enalapril(恩那雷利, 治原发性高血压和心室衰竭), Dextromethorphen(右美沙芬, 镇咳)共 800 百万美元。据估计到 2000 年, 市场对光学活性物质的需求将增至 25 亿美元, 其中液晶 10(百万美元), 农用化学品 500, 医药 1500~2000, 其他 50<sup>[1]</sup>。

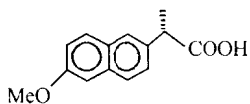
Capropril:



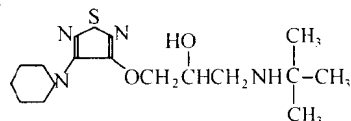
Methyldopa:



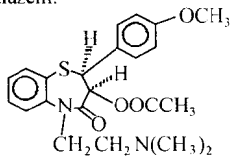
Naproxen:



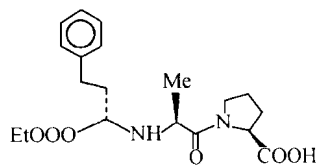
Timolol:



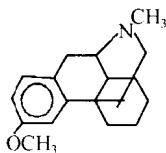
Diltiazem:



Enalapril:



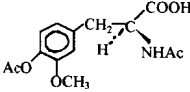
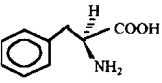
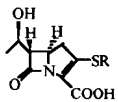
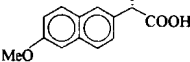
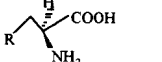
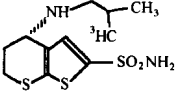
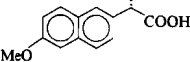
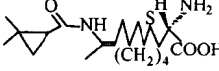
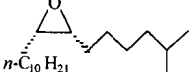
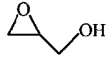
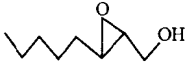
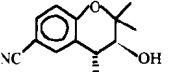
Dextromethorphen



另据报道<sup>[2]</sup>,总数为 1850 种药物中,天然及半合成的 525 种药物,手性药物有 517 种,占绝大多数,非手性药物仅为 6 种。人工合成的 1327 种药物中,手性药物亦有 528 种,占到 40%,以单一异构体出售的品种较低,为 61 种,以消旋体出售的为 467 种。在总数为 550 种农药杀虫剂中,13 种天然杀虫剂全为纯的光学活性异构体。合成的 537 种杀虫剂中,非手性的达 447 种,占了 83%,而在 90 种手性杀虫中,以消旋体形式出售的,又达 83 种之多,这在另一方面说明了在手性药物与杀虫剂中的研究任务还很艰巨。

不对称催化由于其手性增殖(即每个手性催化剂分子可生产增殖很多的手性产物分子)的突出优势而特别引人注目。20 世纪 80 年代中,获工业应用的不对称催化反应只有 5 种,至 90 年代初已增至 14 种以上。表 1 列出了这些不对称催化反应。

表 1 不对称催化的工业应用

产物	反应类型 (手性催化剂)	生产公司	文献
L-Dopa 左旋多巴 	加氢反应 (Rh-DIPAMP)	Monsanto 孟山都	[3] Knowies
L-Dopa 左旋多巴	加氢反应 (Rh-P-P)	VEB Isis-Chemie	[4]Vocke
L-phenylalanine L-苯丙氨酸 	加氢反应 (Rh-PNNP)	Anic, Enichem	[5] Scott
Carbapenems 抗生素 	加氢反应 (Ru-BINAP)	Takasago 高砂	[6]Mashima Noyori
Naproxen 萘普生 	加氢反应 (Rh-BINAP)	Monsanto 孟山都	[7]Chan
$\alpha$ -amino acids 氨基酸 	加氢反应 (Rh-DuPHOS)	Du Pont 杜邦	[8]Chrip Fauchere
MK-0417 抑制剂 	硼氢化 C=O 还 原反应 ([B]* )	Merck	[15]Jones
Naproxen 萘普生 	氰氢化反应 (Ni-P-P)	Du Pont 杜邦	[9]RajanBabu
Cilastatin 	环丙烷化反应 ([Cu]* )	Sumitomo 住友, Merck, Sharp & Dohme	[10]Aratani
Disparlure 信息素 	环氧化反应 (Ti-tartrate)	J. T. Baker	[11]Sharplss
R-或 S-Glycidol 缩水甘油 	环氧化反应 (Ti-tartrate)	Arco 阿莫可	[12] Klunder, On ami
C <sub>8</sub> -epoxyalcohol 八碳环氧醇 	环氧化反应 (Ti-tartrate)	Upjohn	[13]Shapless
Antihypertensive 	环氧化反应 ([Mn]* )	E. Merck	[14]Lee, Muci

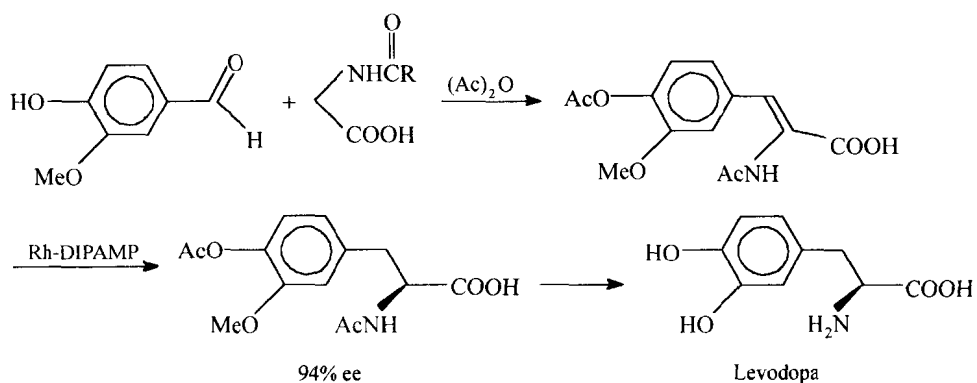
续表

产物	反应类型 (手性催化剂)	生产公司	文献
Menthol 薄荷醇	双键转移 (Rh-BINAP)	Takasago 高砂	[16]Akutagawa
Aspartame 阿斯巴甜剂	氢转移反应	G. D. Searle, Monsanto	[17]Oyama
Ibuprofen 布洛芬	羧基合成 [Pd(tppts) <sub>3</sub> ]	Boots 和 Hoechst Celanese Corporation	[18]Sheldon

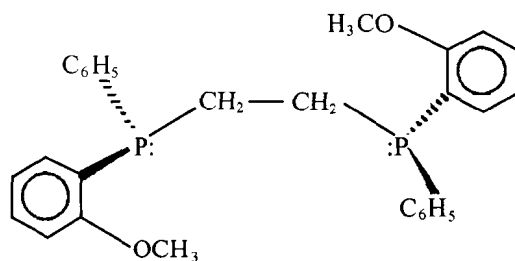
## 二、不对称催化过程工业应用实例

### 1. 不对称氢化

#### 1.1 L-多巴 (L-dopa, Monsanto 公司<sup>[3]</sup>)

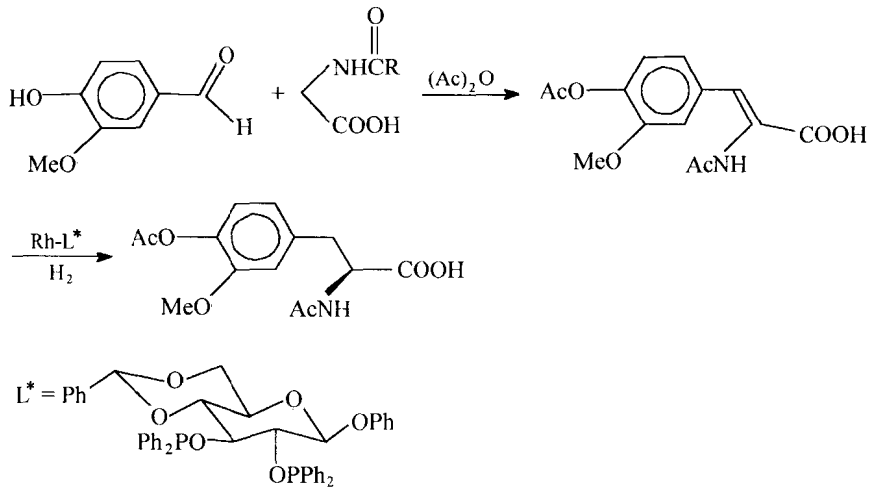


DIPAMP

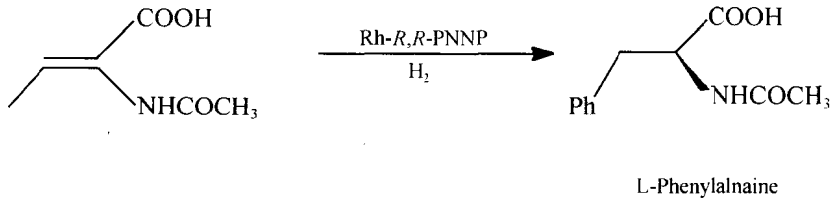




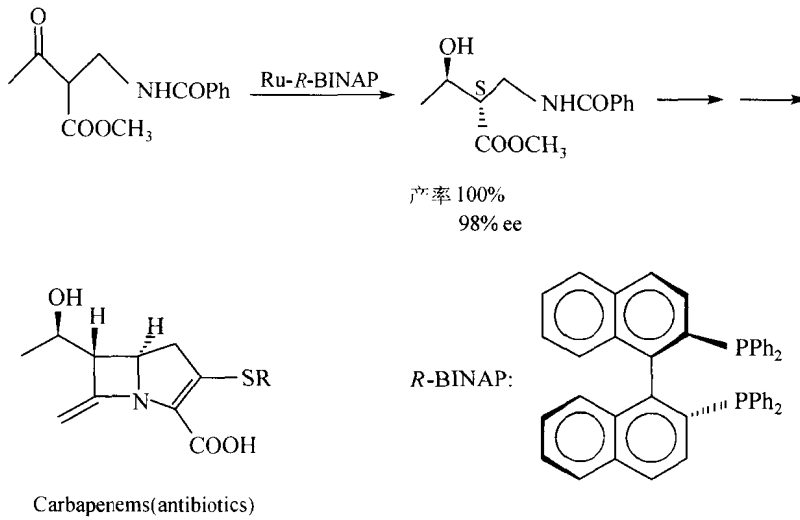
### 1.2 L-多巴 (Levodopa, VEB Isis-Chemie<sup>[4]</sup>)



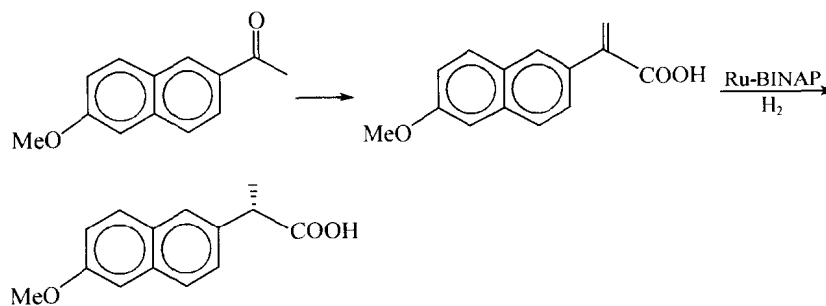
### 1.3 L-苯丙氨酸 (L-phenylalanine, Anic S. P. A. & Enichem<sup>[5]</sup>)



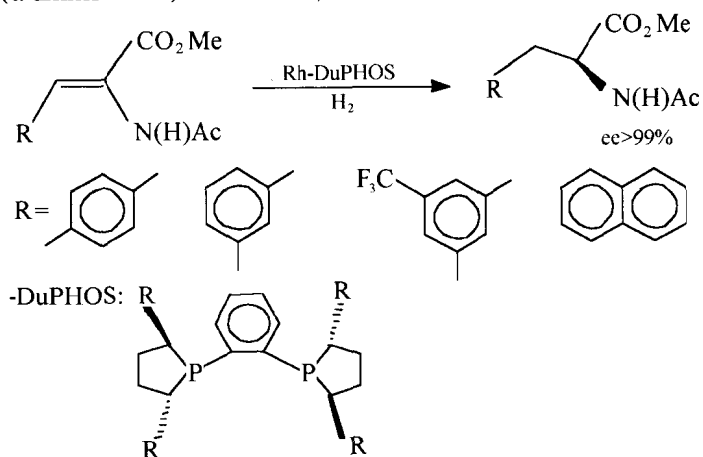
### 1.4 抗生素 Carbapenem (Takasago<sup>[6]</sup>)



1.5 萘普生(Naproxen, Monsanto<sup>[7]</sup>)

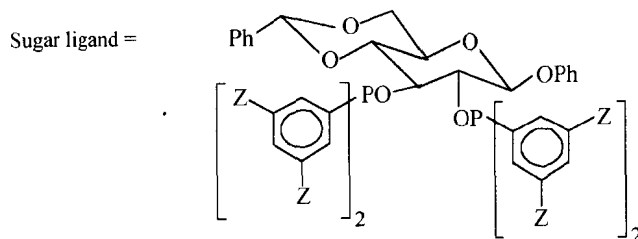
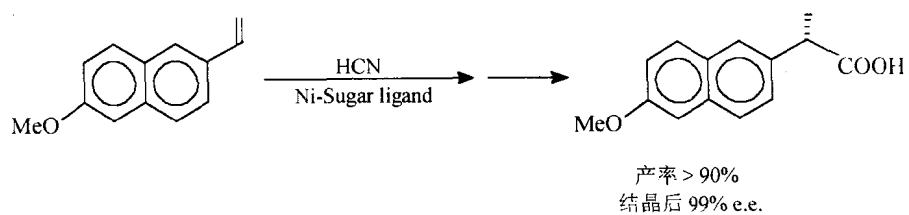


1.6 α-氨基酸(α-amino acids, Du Pont<sup>[8]</sup>)



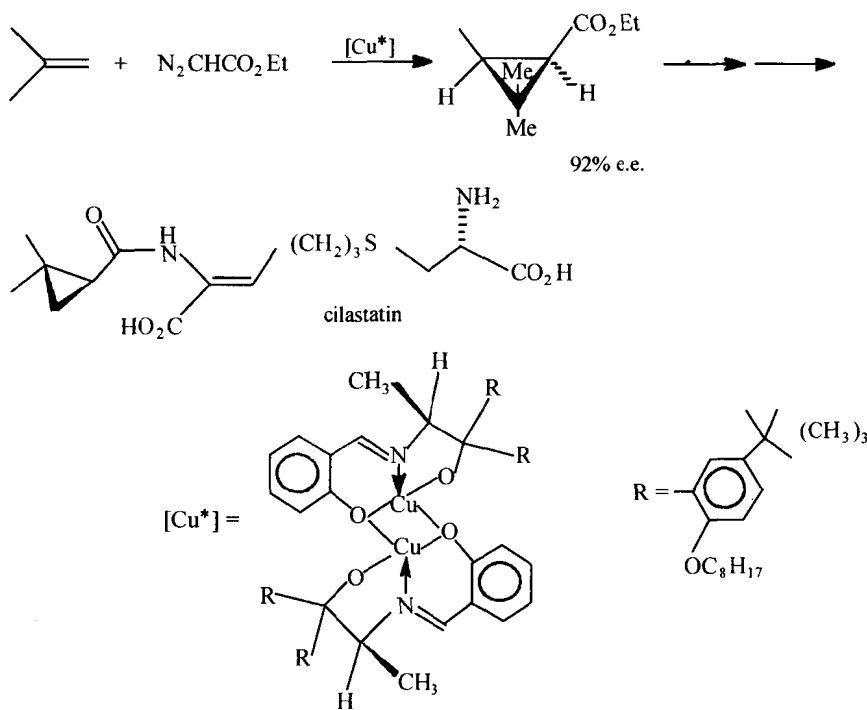
2. 不对称氢氰化

萘普生(Naproxen, Du Pont<sup>[9]</sup>)



### 3. 不对称环丙烷化

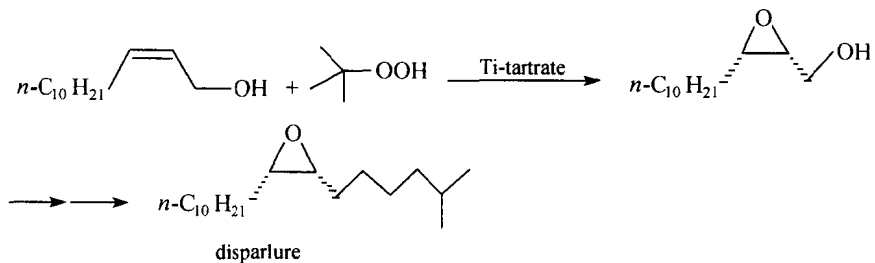
菊酯衍生物(Cilastatin, Sumitomo<sup>[10]</sup>)



Merck Sharp & Dohme 公司也利用这一方法于工业生产。

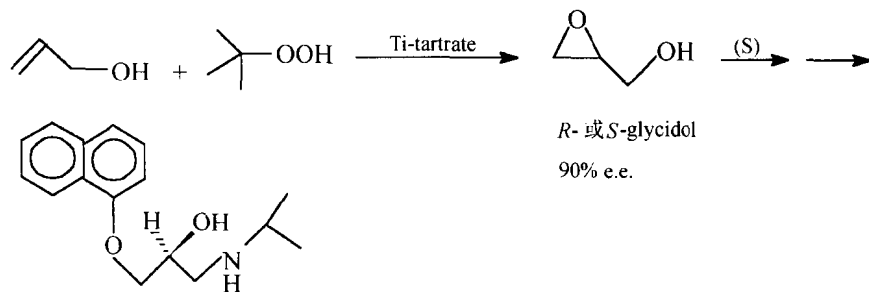
### 4. 不对称环氧化

4.1 吉普赛城的信息素(disparlure-gypsy moth pheromone, 和 J. T. Baker Co.)<sup>[11]</sup>



Ti-tartrate 由 tetraisopropyl titanate 和 tartrate ester 反应制成。

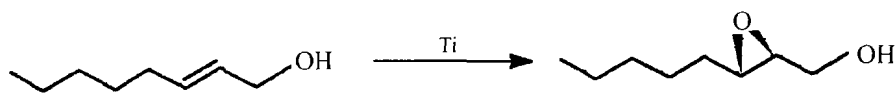
4.2 缩水甘油(glycidol, Arco Co. [12])



R- 或 S-glycidol  
90% e.e.

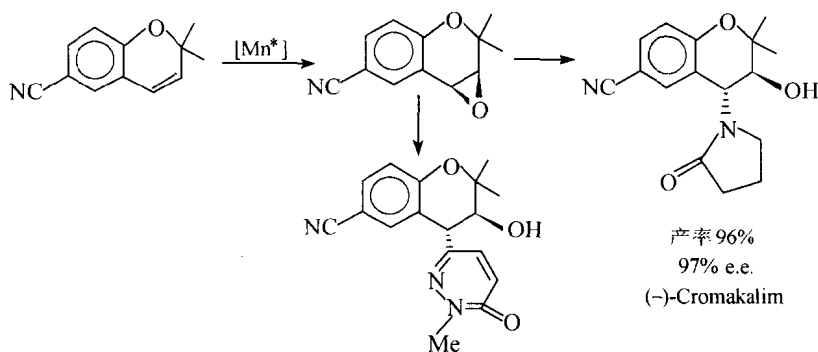
S-Propanolol

4.3 八碳环氧醇( $\text{C}_8$ -epoxy alcohol, Upjohn Co. [13])



产率 81%, 98% e.e.

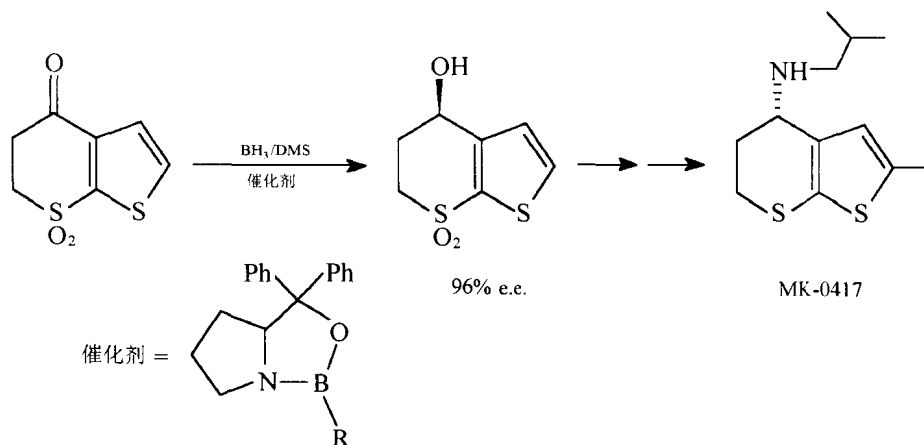
4.4 antihypertensive (E. Merk) [14]



产率 96%  
97% e.e.  
(-)-Cromakalim

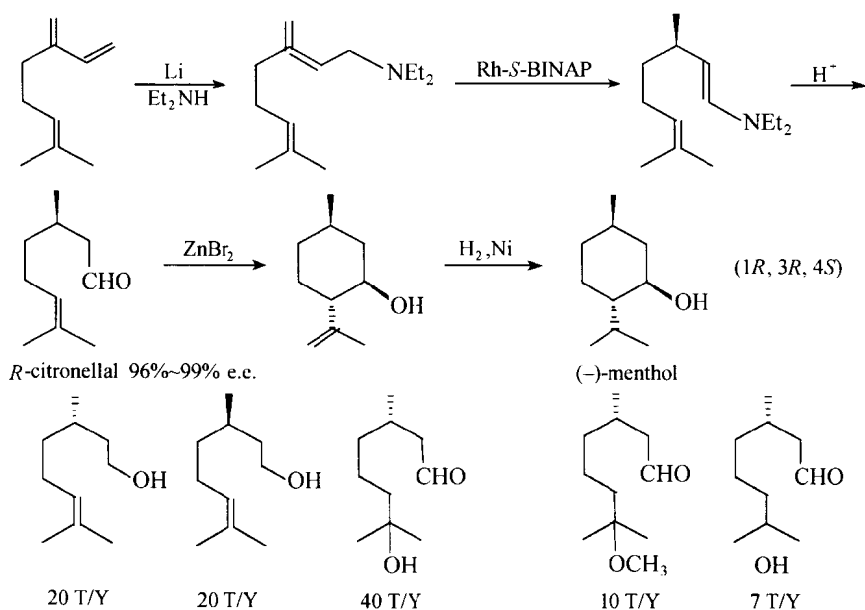
5. 手性硼烷用于酮的不对称还原

碳酸酐酶抑制剂(Ophthalmic MK-0417, Merck [15]): 一种水溶性的, 用于治疗青光眼, 起降低眼内压力作用的药物。



## 6. 双键转移反应

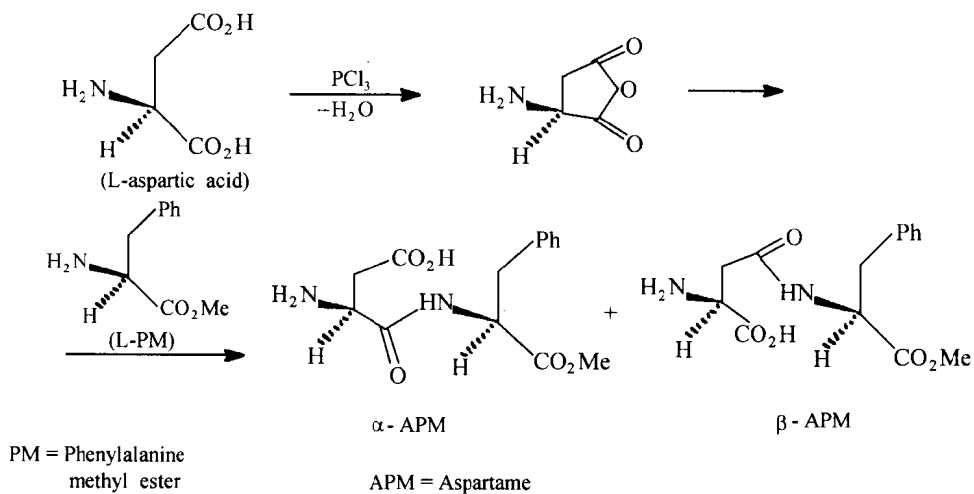
薄荷醇(L-Menthol, Takasago<sup>[16]</sup>)



## 7. 氢转移反应

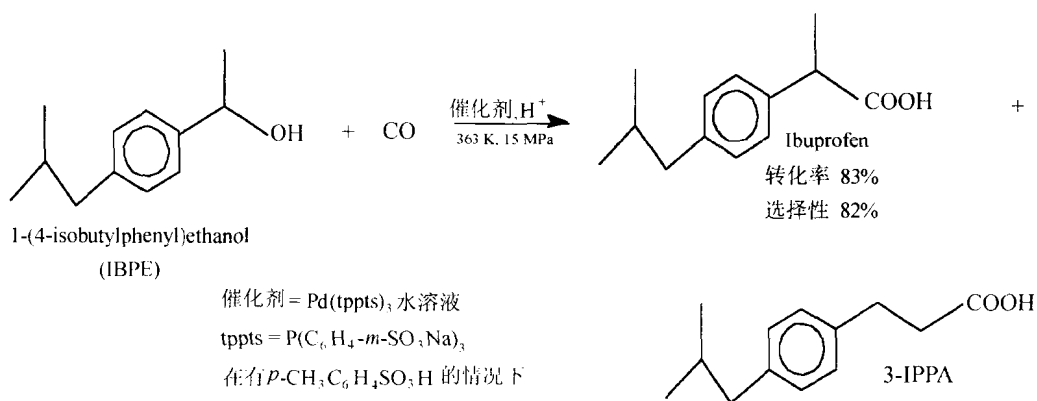
阿斯巴甜味剂 (Aspartame,  $\alpha$ -L-aspartyl-L-phenylalanine methyl ester, APM sweetener, G. D. Searle; Monsanto<sup>[17]</sup>)

化学合成法都副产 20%~40% 苦味的  $\beta$ -APM, 必须分离除去, 因氨基酸价格较贵, 分离后, 再水解回收使用。



## 8. 羧基合成反应

布洛芬(Ibuprofen, BHC<sup>[18]</sup>)



### 三、影响不对称催化过程工业化的主要因素

1. 选择性：化学选择性、立体选择性(对映体选择性和区域选择性等)；
2. 催化剂的效率；
3. 反应速率；
4. 催化剂所用金属及起始原料的价格(这对低值产物的过程尤其重要)；
5. 反应条件(避免过低的温度和过高的压力)；
6. 催化剂体系对空气和湿度的敏感程度；
7. 催化剂的回收以及从产物中除去。

上述实例基本上符合这些要求，才有可能实现工业应用。

### 四、不对称催化、酶催化及拆分的比较

这三种方法各有优缺点。英国 ICI 的 Crosby 在综述了制造光学活性物质的多种方法之后，对酶催化总结出 8 条优点和 10 条缺点<sup>[19]</sup>。

酶催化与不对称催化相比，其优点如下：

1. 专一性。酶可接受底物的某些改变，而不对称反应的催化剂对底物有特别要求。
2. 动力学方面。各种酶催化的动力学很相近，可用合理控制酶的活性来优化反应过程。
3. 反应条件相似，使得串行的反应可在相同反应器中进行而不必分离出中间产物。
4. 可通过蛋白质工程的应用来调节催化性质，催化剂(酶)的浓度可利用克隆技术来增大。
5. 安全性。可不必使用昂贵而难以掌握的试剂(如高毒性金属催化剂和会引火燃烧的试剂)。
6. 酶催化剂的发现靠经验，成功的机会较大，因为可从大量有机质中挑选，并可能

进行改性变异。

7. 条件温和。允许产物分离,而工程费用较低。

8. 对于大多已知的有机反应都可用生物催化剂。

另一方面,酶催化与不对称催化反应相比,其缺点有:

1. 不像化学催化剂那样可获得二种对映异构体。

2. 容量和产率低是常见的问题。

3. 需用辅助剂。

4. 对于化学和热的不稳定。

5. 与有机溶剂(尤其极性溶剂)不相容。

6. 常缺乏工程师寻求的性质,如机械强度和流变性质。常变成多相体系。

7. 反应速度常常很慢。

8. 会受到禁阻。

9. 后处理中存在相分离问题。

10. 如果整个细胞用于催化过程,低的底物和生化物质的比值导致一系列流态化问题。

杜邦公司的一些科研人员也提到不对称催化的一些优点<sup>[20]</sup>:

1. 可能促进一些在自然界中尚未发现的反应。

2. 催化剂的手性易于通过改变配体来修饰改进。

3. 可以利用不为酶所接受的反应底物。

4. 生产容量大。

5. 产物的分离相对来说较为容易(酶在油相中或近油相中常常不工作)。

6. 金属有机试剂不像酶那么娇嫩。酶常因热、氧化和 pH 值不合适而发生降解。

## 五、结 语

究竟选择哪一种方法更好,还应具体问题具体分析。如果能找到适宜的酶或菌种,而产物的需求量不大,酶催化甚好。如果难以找到适宜的菌种,或者菌种很贵,而产物需求量很大,则应采用不对称催化法。例如薄荷醇,每年需要几千吨,日本高砂公司就采用不对称催化法。

对映体拆分也是一种生产光学活性物的好办法。如酒石酸的对映体拆分,用重结晶的办法就可达到。如果不需要的那种对映体易于消旋,可转化成需要的对映体,那就更好。否则要浪费掉 50% 的产物。对映体的拆分必须用手性拆分剂。拆分剂本身就是手性的,价格一般不低。如果拆分剂能回收循环使用,则可补偿这方面的成本,但在回收过程中的损失要尽可能减少。

## 参 考 文 献

[1] G. Jannes, V. Dubois, Chiral Reactions in Heterogeneous Catalysis, 1, New York, Plenum Press, 1995

[2] 戴立信、陆熙炎、朱光美,化学通报,1995,6,15

[3] W. S. Knowies, Acc. Chem. Res., 1983, 16, 106

- [4] W. Vocke, R. Hanel, F. U. Flother, Chem. Tech., 1987, 39, 123
- [5] J. W. Scott, Ind. Chem. News, 1986, 7, 32
- [6] a) K. Mashima, Chem. Commun. 1991, 609  
b) R. Noyori, Chem. Tech., 1992, 22, 360
- [7] Chan, Chem. Tech., 1993, 46
- [8] a) P. Chrisp, K. L. Goa, Drugs, 1990, 39, 523  
b) J. Fauchere, C. Thurieau, Adv. Drugs Res., 1992, 23, 127
- [9] T. V. Rajan Babu, A. L. Casalnuovo, J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 6265
- [10] a) T. Aratani, Pure. Appl. Chem., 1995, 57, 1839; b) Noyeri, R; Science 1990, 248, 1194
- [11] K. B. Sharpless, Chem. Tech., 1985, 692
- [12] J. M. Klunder, T. Onami, K. B. Sharpless, J. Org. Chem., 1989, 54, 1295
- [13] K. B. Sharpless, Janssen Chem. Acta., 1988, 6, 3
- [14] N. H. Lee, A. R. Muci, E. N. Jacobsen, Tetrahedron Lett., 1991, 32, 5055
- [15] T. K. Jones, J. Org. Chem., 1991, 56, 763
- [16] S. Akutagawa, Appl. Catal. A: General, 1995, 128, 171~207
- [17] K. Oyama, in: A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby, eds., Chirality in Industry, John Wiley & Sons Ltd, New York, 1992, 1~6
- [18] G. Papadogianakis, L. Maat, R. A. Sheldon, J. Chem. Tech. Biotechnol., 1997, 70, 83~91
- [19] J. Crosby, in: A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby, eds., Chirality in Industry, John Wiley & Sons Ltd, New York, 1992, 1~6
- [20] W. A. Nugent, T. V. Rajan Babu, M. Burk, J. Science, 1993, 259, 479~483

### 作者简介

**吕士杰** 男, 研究员, 博士生导师, 福建人, 1939年生, 获路易斯安那大学博士学位, 主要从事均相催化, 不对称催化。

**殷元骥** 男, 研究员, 博士生导师, 江苏吴江人, 1932年生, 1956年北京大學化学系毕业, 主要研究领域为均相催化、羧基合成、一碳化学、金属有机、原子簇化学和配位化学。



# 不对称催化反应与手性药物的合成

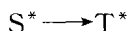
蒋耀忠 宓爱巧 邓金根

(中国科学院成都有机化学研究所不对称合成联合开放实验室 成都 610041)

## 一、前言

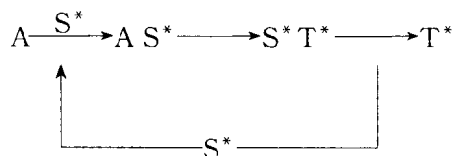
近 30 年来,在有机化学领域中最重要突破之一是不对称催化的发明和应用。自 19 世纪 Fischer 进行了氢氰酸和糖的反应<sup>[1]</sup>,得到了不同比例的氰羟化物异构体,开创了不对称反应的研究领域以来,至今已有 100 年的历史,不对称反应的发展历程经历了四个阶段:

(1)手性源的不对称反应(chiral pool)



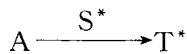
手性源  $S^*$  经不对称反应进入了新的手性化合物  $T^*$  中。

(2)手性助剂的不对称反应(chiral auxiliary)



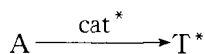
藉助于手性助剂  $S^*$  与反应底物  $A$  作用而成为手性中间体  $AS^*$ ,经不对称反应得到新的反应中间体  $S^*T^*$ ,回收  $S^*$  后,得到新的手性产物  $T^*$ 。

(3)手性试剂的不对称反应(chiral reagent)



底物  $A$  在进行不对称反应中加入手性试剂  $S^*$ ,得到反应产物为新的手性化合物  $T^*$ ,而手性试剂能部分被回收。

(4)不对称催化反应(chiral catalysis)



在底物  $A$  进行不对称反应时加入少量的手性催化剂  $\text{cat}^*$ ,使它与反应底物或试剂形成高反应活性的中间体,催化剂作为手性模板控制反应物的对映面,经不对称反应得到新的手性产物  $T^*$ ,而  $\text{cat}^*$  在反应中循环使用,达到手性增值(chirality increment)或手性放大效应(chirality amplification)。

(1),(2),(3)不对称反应是化学当量的反应,而(4)则是催化量的反应,对于产生大量手性化合物来讲是最经济和实用的技术。

从化学当量的不对称反应到催化量的不对称催化反应,这无疑是一个重大的飞跃。在不对称催化反应的发展中,美国孟山都公司的 Knowles<sup>[2]</sup>和德国的 Horner<sup>[3]</sup>在 1968 年