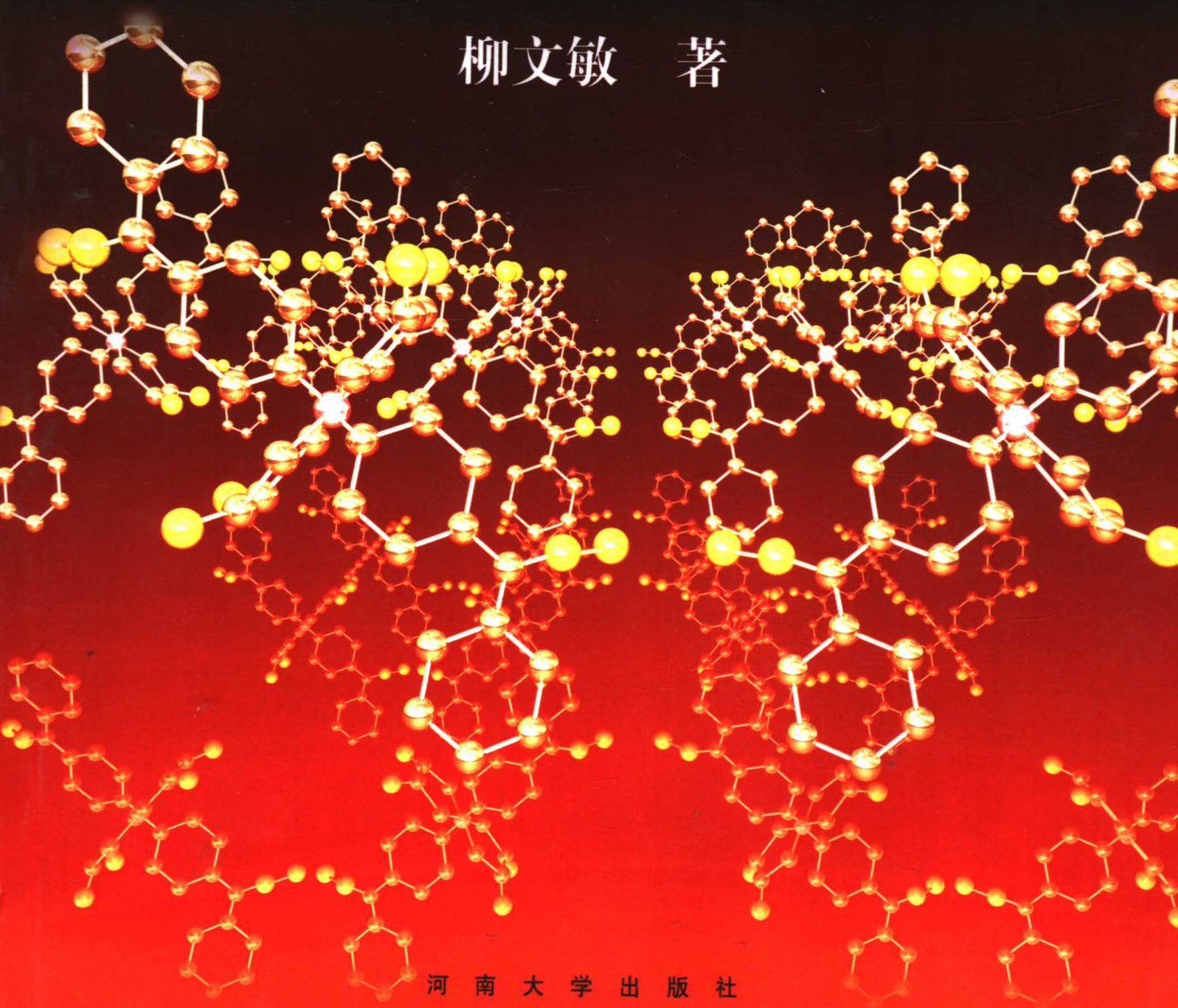


光学活性 β - 氨基醇

制 备 及 在 不 对 称 催 化 反 应 中 的 应 用

柳文敏 著



河 南 大 学 出 版 社

光学活性 β - 氨基醇

制 备 及 在 不 对 称 催 化 反 应 中 的 应 用

柳文敏 著

江苏工业学院图书馆
藏书章

河 南 大 学 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

光学活性 β -氨基醇——制备及在不对称催化反应中的应用/柳文敏著. —开封:河南大学出版社,2007.9

ISBN 978-7-81091-634-9

I. 光… II. 柳… III. ①氨基醇—制备②氨基醇—应用—催化—反应 IV. 0625.63

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 119285 号

责任编辑 余建国

封面设计 张 松

出 版 河南大学出版社

地址:河南省开封市明伦街 85 号 邮编:475001

网址:www.hupress.com 0378-2825001(营销部)

E-mail:bangong@hupress.com

排 版 郑州市今日文教印制有限公司

印 刷 郑州市今日文教印制有限公司

版 次 2007 年 9 月第 1 版

印 次 2007 年 9 月第 1 次印刷

开 本 787mm×1092mm 1/16

印 张 14.50

字 数 330 千字

印 数 1—1000 册

定 价 30.00 元

(本书如有印装质量问题请与河南大学出版社营销部联系调换)

感 谢

南阳师范学院学术著作出版基金资助

序

手性识别是自然界的一个重要现象,通过立体选择合成手性分子是当今有机合成中的一个重要组成部分,也是目前迅速发展的研究领域之一。随着人们对手性化合物认识的不断深入,不对称合成的重要性愈加凸显。近年来,有机金属试剂与羰基化合物进行对映选择性加成生成光学活性醇是备受关注的研究领域,因为光学活性醇是有机合成中重要的中间体,更是不对称合成手性天然产物和药物的重要原料。在这些研究中,手性 β -氨基醇作为优秀的有机催化剂,可用于催化二烷基锌和醛的不对称加成反应、不对称催化环氧化反应和不对称催化 Henry 反应等多种不对称催化反应;同时它们还是不对称催化反应中非常重要的手性配体,可以和过渡金属离子配位形成手性催化剂,催化不对称氢化和不对称氢转移反应等,成为研究的一个热点。手性 β -氨基醇也是构成拟肾上腺素等许多药物的手性砌块。而在不对称合成领域中,手性 β -氨基醇又具有比较重要的作用,它们是理想的手性砌块,可用于合成拟肾上腺素药、 β -受体阻滞剂和氨基酸等多种手性药物。因此,手性 β -氨基醇的合成及其在不对称催化反应中的应用一直备受关注。

本书是作者在攻读博士期间系统调研文献资料和从事这方面研究的总结。作者在本书写作过程中搜集了大量重要的参考文献和综述,对其进行系统的归纳、总结,结合其本人在这方面的研究集中介绍了光学活性 β -氨基醇的制备方法和光学活性 β -氨基醇在不对称催化反应中的应用,并对每一种不对称催化的机理作了详细的阐述。

该书的出版,对于初学者及有一定基础的学生和技术工作者,无论是从事基础性理论研究或从事技术性创新研究,都是一本很好的学习和工作的参考书。在此我乐意向大家推荐这本书。

河南省科学院原副院长 研究员 博士生导师

陈荣峰

2007 年 5 月

前 言

《光学活性 β -氨基醇——制备及其在不对称反应中的应用》一书的原本取自作者的博士论文。作者于 2003 年到中国人民解放军第四军医大学张生勇教授领导的不对称合成实验室进修,从此进入了不对称催化反应领域。通过对光学活性 β -氨基醇的研究,深感其应用广泛,意义重大。面对文献中丰富多彩的报道,作者删繁就简,力图在浩如烟海的文献、综述中,用有限的篇幅介绍这一领域突破性的原始工作,又把最新进展介绍给读者。

本书采用最简单、最通行的方式,即按照制备和应用划分成两部分,然后再根据不同的制备方法和不同的用途来划分章节。第一章是基础知识,包括手性化合物研究的重要意义,手性 β -氨基醇在不对称合成中的地位,不对称合成的反应效率等;第二章是光学活性 β -氨基醇的制备,包括拆分法,手性源合成法,催化不对称合成法;第三、四、五、六、七(部分)、十章是光学活性 β -氨基醇在不对称催化反应中的应用,包括催化二烷基锌和醛的不对称加成反应,不对称催化 α , β -不饱和酮的环氧化反应,不对称催化 Henry 反应,不对称催化 Reformatsky 反应,不对称催化氢转移反应等,重点叙述了手性 β -氨基醇作为有机催化剂直接进行不对称催化的反应;第七(部分)、第八章是叙述手性 β -氨基醇作为手性配体,用于合成手性膦配体,合成手性噁唑硼烷,以及合成的手性膦配体和手性噁唑硼烷在不对称催化反应中的应用。每一章节尽可能引证有关的综述文献供读者进一步查阅。同时为了加深理解,对每一种不对称催化的机理也作了详细的介绍。

在本书出版之际,作者谨对协助本书出版的老师、同行和家人深表谢意。对指导我进入不对称研究领域的张生勇教授表示衷心感谢。郑州大学屈凌波教授对本书的出版给予了很大的帮助,河南省科学院原副院长陈荣峰研究员在百忙之中为本书作序,使我深受感动。南阳师范学院又提供了基金资助,支持本书出版,在此也一并感谢。

由于作者学术水平有限,加之时间仓促,其疏忽之处在所难免,恳请专家、学者及读者明察赐教。

柳文敏

(南阳师范学院 化学与制药工程学院)

2007 年 3 月

目 录

序	(1)
前言	(2)
第一章 绪论	(1)
§ 1.1 手性化合物研究的重要意义	(1)
§ 1.2 手性化合物的市场潜力及发展前景	(4)
§ 1.3 手性 β -氨基醇在不对称合成中的地位	(6)
§ 1.4 不对称合成的反应效率	(9)
参考文献	(10)
第二章 手性 β -氨基醇的制备	(12)
§ 2.1 拆分外消旋体法	(12)
§ 2.2 手性源合成法	(17)
§ 2.3 不对称合成法	(20)
§ 2.4 催化不对称合成光学活性的 β -氨基醇	(22)
§ 2.5 结束语	(45)
参考文献	(45)
第三章 不对称催化二烷基锌和醛的加成反应	(50)
§ 3.1 醛与有机锌的不对称加成反应机理	(50)
§ 3.2 樟脑衍生物	(55)
§ 3.3 氨基酸衍生物	(58)
§ 3.4 麻黄碱和降麻黄碱衍生物	(62)
§ 3.5 含手性联萘基结构的氨基醇类	(63)
§ 3.6 具有 C_2 对称轴的手性 β -氨基醇类	(66)
§ 3.7 含有氮杂环结构的氨基醇类	(67)
§ 3.8 含有二茂铁结构的氨基醇配体	(70)
§ 3.9 其他结构的手性 β -氨基醇类	(72)
§ 3.10 结束语	(76)
参考文献	(77)
第四章 不对称催化 α, β -不饱和酮的环氧化反应	(84)
§ 4.1 概述	(84)
§ 4.2 金鸡纳生物碱衍生物	(95)
§ 4.3 有机小分子催化剂	(102)
§ 4.4 结束语	(110)
参考文献	(110)

第五章 不对称催化 Henry 反应	(119)
§ 5.1 双手性 β -氨基醇作为配体	(120)
§ 5.2 单手性 β -氨基醇作为配体	(125)
§ 5.3 结束语	(126)
参考文献	(126)
第六章 不对称催化 Reformatsky 反应	(128)
§ 6.1 手性 β -氨基醇不对称催化 Reformatsky 反应的机理	(128)
§ 6.2 不对称催化 Reformatsky 反应的手性 β -氨基醇配体	(130)
§ 6.3 结束语	(139)
参考文献	(140)
第七章 不对称催化氢转移反应	(141)
§ 7.1 概述	(141)
§ 7.2 手性 β -氨基醇配体	(144)
§ 7.3 负载手性 β -氨基醇配体	(149)
§ 7.4 结束语	(153)
参考文献	(153)
第八章 手性膦配体	(156)
§ 8.1 手性双膦配体	(156)
§ 8.2 手性单膦配体	(172)
§ 8.3 结束语	(178)
参考文献	(178)
第九章 合成手性噁唑硼烷	(186)
§ 9.1 不对称还原潜手性酮	(186)
§ 9.2 不对称催化 C=N 双键的还原	(200)
§ 9.3 结束语	(202)
参考文献	(202)
第十章 其他不对称催化反应	(207)
§ 10.1 不对称催化 Aldol 反应	(207)
§ 10.2 不对称催化 Michael 加成反应	(210)
§ 10.3 其他不对称反应	(213)
§ 10.4 结束语	(214)
参考文献	(214)
缩略语表	(217)
索引	(219)

第一章 绪 论

在立体化学中,不能与镜像叠合的分子叫做手性分子(chiral molecule),它是能使平面偏振光发生偏转的光学活性物质。互为镜像的两种构型的异构体叫对映异构体(enantiomerism),它们旋光能力相同,但方向相反。等量对映异构体的混合物没有光学活性,称为外消旋体。

§ 1.1 手性化合物研究的重要意义

手性是指物质的一种不对称性,好比人的左手与右手的关系。手性是自然界的本质属性之一。生命现象中的化学过程都是在手性环境中进行的,作为生命活动重要基础的生物大分子和许多作用于受体的活性物质均具有手性特征。构成生物体的物质大多具有一定的构型,如组成蛋白质和酶的氨基酸为 *L*-构型,天然的糖为 *D*-构型,DNA 的螺旋结构均为右旋等。在生物体的代谢和调控过程中所涉及物质(例如酶和细胞表面的受体)一般也都具有手性,在生命过程中发生的各种生物-化学反应过程均与手性识别有关。因此,分子的手性在生命过程中起着十分重要的作用。

除了生命过程外,光学活性化合物在其他许多领域都起着很重要的作用。根据有关文献报道,在今后若干年内,手性化学品的品种及产量将有非常大的发展,其工业化生产过程将带来巨大的经济效益,可望带动相关行业的发展。目前手性化合物的研究已成为国内外学术界研究的热点,所研究的领域涉及医药、农药、材料、香料、食品等行业。尤其是近年来,许多文献中已提出了“手性工业”(chiral industry)这样一个新的名称,可见,进行这一领域的开发研究具有相当重要的意义。

1.1.1 化合物对映体的作用差异及光学活性对映体的重要性

具有手性中心(或称不对称中心)的物质,其一对对映体的作用和用途往往不同,甚至完全相反。不但在手性医药产品中,在农药、材料、香料、食品等领域的手性产品中,这种差异也非常明显。

医药领域:

医药产品中许多都是具有手性的。药物因为参与人体内某一部分的生物化学过程,并通过与生物大分子之间的严格手性匹配和手性识别而实现其功能,所以不同构型的药物在生物体内将会产生不同的生理活性和药理作用。我国是中草药的发源地,对中草药的研究和利用有悠久的历史,并积累了大量的经验。通过对中草药的有效成分进行分离鉴定,发现很多中草药的有效成分具有光学活性。例如,人们从麻黄草中提取的有效成分麻黄碱具有光学活性,但左、右旋对映体的药理性质各不相同;治疗疟疾的草药青蒿,其有效成分是具有光学活性的青蒿素,其两种对映体药理作用也不尽相同。除草药外,从动物

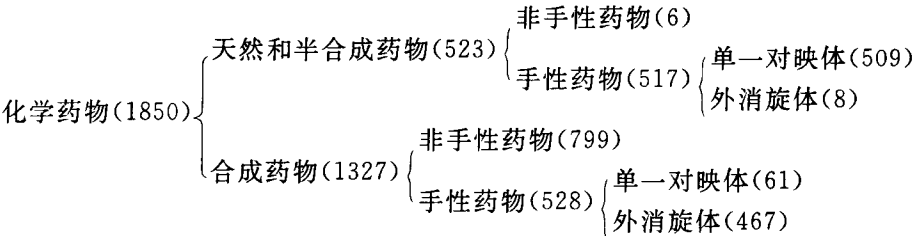
体内提取的具有药理作用的许多物质大部分也具有光学活性,而且也具有不同的药理性质。如从河豚鱼肝脏、鱼子中提取的河豚毒素在神经生理研究中有重要意义,其毒性与C₉的立体构型有关,(S)-构型(从天然产物分离出来的物质)是极毒的,而R-构型则毒性很小。在西药中,外消旋体的两个对映体,其药效也往往不同。例如,人们熟悉的氯霉素是一种广普性治疗药,只有D-(一)-对映体具有杀菌作用,而L-(+)-对映体则完全没有药效;治疗心脏病的药如普萘洛尔,只有(S)-构型的对映体具有药效,(R)-构型则是一种避孕药;曾在欧洲引起轰动的“反应停”,即酞胺哌啶酮是德国一家公司20世纪50年代开发的治疗孕妇妊娠反应的药物,是以消旋体上市的,在欧洲应用后效果良好。但很快发现,服用“反应停”的孕妇生出的胎儿很多是畸形儿,四肢不全,引起了轩然大波。后来的研究表明,“反应停”中的(S)-构型致畸,(R)-构型则具有良好的药效。然而(R)-构型在生理pH条件下也会发生消旋化,因此两者都不能用于孕妇。研究手性现象对生命科学的重要性,从“反应停”的例子中可以得到答案。类似于“反应停”,其一种对映体具有毒副作用的手性药物还有很多(表1-1)。

表 1-1 手性药物对映体的不同作用

	药物名称	药物的构型与作用	
		(S)-构型	(R)-构型
1	反应停 (Thalidomide)	镇静剂	致畸胎
2	青霉素胺 (Penicillamine)	抗关节炎药	突变剂
3	乙胺丁醇 (Ethambutol)	(S,S)-构型 抗结核菌	(R,R)-构型 导致失明
4	酮基布洛芬 (ketoprofen)	抗炎	防治牙周炎
5	多巴 (Dopa)	治疗帕金森症	造成粒状白细胞减少
6	氯胺酮 (Ketamine)	麻醉剂	致幻药
7	沙丁胺醇 (Salbutamol)	气管过敏性反应及支气管炎症	治疗哮喘
8	普萘洛尔 (Propranolol)	β -受体阻断药,治疗心脏病	抑制性欲,男性避孕药
9	四咪唑 (Tetramisole)	驱蠕虫药	抗抑郁药
10	苯丙胺 (Amfetamine)	精神振奋药	食欲抑制剂
11	甲状腺素钠 (Throxine sodium)	甲状腺激素	降血脂药
12	异布芬 (Ibuprofen)	非甾体高效解热镇痛药	完全没有活性

1989年,美国食品和药物管理局(FDA)的药物评价和研究中心(CDER)成立了立体

异构委员会(CDEF Stereoisomeric Committee)以研究和制定有关规章制度。1992 年 3 月,FDA 发布了手性药物的指导原则,明确要求凡含有手性因素的化学药物,必须对单旋体分别进行生理活性、药理作用、代谢过程和药物动力学试验以考虑单一对映体供药的问题。各大制药公司开发单一对映体药物已成为国际制药工业中的一个新兴领域^[1]。表 1-2列出了一些不对称催化反应工业化生产手性药物或药物中间体的实例。



据报道^[2],当今世界常用的化学药物为 1850 种,其中 523 种是天然或半合成的药物,除 6 种非手性药物和 8 种外消旋体外,都是单一对映体,另外 1327 种为全合成药物,其中手性药物有 528 种,占到 40%。然而作为单一对映体药物批准上市的为数较少,仅为 61 种,而以消旋体出售的为 467 种。由此可以看出,手性药物的研究任务还很艰巨。

表 1-2 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
L-Dopa 左旋多巴	加氢反应(Rh-DIPAMP)	Monsanto 孟山都
L-Dopa 左旋多巴	加氢反应(Rh-P-P)	VEB-isis-Chemie
L-苯丙氨酸	加氢反应(Rh-PNNP)	Anic, Enichem
L-phenylalanine		
Carbapenems 抗生素	加氢反应(Ru-BINAP)	Takasago 高砂
Naproxen 萘普生	加氢反应(Ru-BINAP)	Monsanto 孟山都
α-amino acids 氨基酸	加氢反应(Rh-DuPHOS)	Du Pont 杜邦
MK-0471 抑制剂	硼氢化 C=O 还原反应([B] ⁺)	Merck
Naproxen 萘普生	氰氢化反应(Ni-P-P)	Du Pont 杜邦
Cilastatin 西司他丁	环丙烷化反应([Cu] ⁺)	Sumitomo 住友, Merck, Sharp & Dohme
Disparlure 信息素	环氧化反应(Ti-tartrate)	J. T. Baker
(R)-或(S)-Glycidol	环氧化反应(Ti-tartrate)	Arco 阿莫可
缩水甘油		
C ₈ -epoxyalcohol	环氧化反应(Ti-tartrate)	Upjohn
八碳环氧醇		
Antihypertensive	环氧化反应([Mn] ⁺)	E. Merck
Menthol 薄荷醇	双键转移(Rh-BINAP)	Takasago 高砂
Aspartame 阿斯巴甜	氢转移反应	G. D. Searle, Monsanto
Ibuprofen 布洛芬	羰基合成[Pd(tppts) ₃]	Boots 和 Hoechst Celanese Corporation

农药领域:

农药的品种主要为除草剂、杀虫剂、杀菌剂三类。在这三类产品中,具有手性结构的物质也较为普遍,如杀虫剂中的菊酯类、有机磷酸酯类产品,除草剂中的苯氧基类、羟基苯氧基丙酸酯类、环己二酮类、咪唑啉酮类产品,杀菌剂中的三唑类、吗啉类产品等。与手性

医药品类似,手性农药化学品的两个对映体中往往只有一个具有除草、杀虫或杀菌的作用。这种特性在拟除虫菊酯类杀虫剂中表现得相当突出。如丙烯菊酯、溴氰菊酯、氯氰菊酯、功夫菊酯等,均具有三个手性中心,存在 8 个立体异构体(4 对对映体),但其中只有一个对映体的杀虫活性最高,其余大部分没有活性。倘若这些农药以外消旋体的形式使用,那么产品的有效成分很低,仅为 1/8,其余 7/8 无效体不但对害虫、杂草无效,而且由于其较大的残留性,还会对环境造成不必要的污染。我国人口众多,又是农业大国,每年对农药需求量非常大。因而提高药效,生产单一对映体的农药,是手性农药生产的发展方向。

材料领域:

在材料科学领域中,近年来,对光学活性高分子材料的研究相当活跃。这类材料的性能与其立体构型密切相关。例如,由 100% 光学活性的 β -三氯甲基- β -丙内酯聚合的产物,熔点可达 275℃,而由相应外消旋体在相同条件下聚合,得到的产物在低于 200℃ 时就发生分解;L-乳酸聚合物的熔点是 180℃,而当 L-乳酸单体中混有 8% 的 D-乳酸时,相应的聚合物的熔点仅 124℃。除熔点外,其相应的力学性能、光学性能、电学性能也有一定的差异。因而随着单一对映体光学活性物质生产研究的深入,人们可望得到具有特殊性能的新材料。

食品领域:

人类的主要食物是粮食,而粮食的主要成分为淀粉、纤维素和蛋白质。淀粉及纤维素由单体 D-葡萄糖构成,蛋白质由 L-型氨基酸组成。另外,人体所需维生素中的许多品种也是具有光学活性的。所以可以认为,人们赖以生存的食物基本上都是由光学活性物质组成的。这一领域的深入研究,不但可揭开生命科学中的种种奥秘,而且为新型食品的开发指明了方向。

香料领域:

天然香料中大部分化合物都是具有手性的物质,在自然界中,多数以单一对映体的形式存在,且光学纯度很高,例如薄荷、留兰香、芳樟醇等;在化学合成香料中,尽管许多化合物本身具有手性中心,如萜烯类、苧烯类手性化合物等,但其合成的直接产物一般为外消旋体,然而外消旋体的两种对映体往往具有不同的气味,如香芹烯,其 S-型为芷茴香味,而 R-型却为薄荷味。因而对某些用化学合成的消旋化合物,必须进行拆分,以得到所需的对映体。

综上所述,手性化合物在各个领域中所显示的作用相当突出,相应的两个对映体在功能作用方面可能表现出极大的差异。因而如何有效地获取具有光学活性的手性化合物显得尤为重要。

§ 1.2 手性化合物的市场潜力及发展前景

由上述例子可见,手性化合物在各个领域中所显示的作用相当突出。因此,进行手性技术的研究有着深远的意义。随着人们对手性化合物的一对对映体功能作用研究的不断深入,其光学活性对映体的市场需求将日益增加。仅就手性药物而言,近几年世界市场上单一对映体药物以每年 20% 的速度增长;1999 年全球的手性药年销售额达 1000 亿美

元^[3]。除药物外,在农药、材料等许多领域,具有光学活性手性化合物的需求也日益增加。在手性产品的世界市场中,药物、农业化学品和生物化学品的市场最大,药物占 85%,农业化学品占 8%,生物化学品占 7%。农业化学品 2004 年的市场为 350 亿美元,年增长率为 19%。但实际上这些产品均需要利用手性中间体进行合成,手性中间体是生产这些手性产品的基础原料,大量的手性中间体不进入市场,而是生产成终产品进入市场。因此,手性中间体的市场表现得较小,1997 年国际市场为 12 亿美元,1999 年为 15.6 亿美元,2004 年为 24.4 亿美元。

由于手性药物的重要性的和巨大的经济及社会效益,手性化技术的研究开发已引起各国和跨国制药公司,甚至于一些有实力的小公司的极大关注。不仅像美国、日本、英国等发达国家,而且像印度等发展中国家也在全力以赴地进行研究开发。它们制定了长中短期的研究开发计划,投入巨大力量。由此可见,光学活性化合物具有相当大的市场发展潜力,吸引着人们对其进行深入的研究。所以,近年来对手性化合物的研究正成为学术界和工业界的热点。

国际上手性药物的研究开发主要是指化学合成的手性药物的研究开发,因为它是药物中最重要的部分。作为高效低毒的手性药物研究开发以临床需要为依据,避开过去的大规模药物筛选,从容易见效而又简捷的三个方面切入:一个是将现在临床上广泛应用的外消旋药物手性化;另一个是因 99% 的天然药物(包括中药)为手性化合物,其有效成分的化学合成和改造离不开手性化技术;第三个是将过去药物筛选中有药效但因毒性高而被淘汰的化合物进行手性化以获得低毒高效药物。这是一种非常有效而简捷的途径。但是要研究开发的手性药物实现产业化推向临床必须解决手性化技术和手性结构物或中间体的问题。实际上它们是一个问题的两个方面,即目的和基础,缺一不可。

有专家认为,国外在手性药物的开发与研究方面已取得了可喜成绩,但我国目前还没有一个真正属于自己创新的手性药物进入临床和生产阶段。在这一领域内的研究与国际先进水平相比,差距很大,投入的人力、物力严重不足,这些都极大地影响着我国制药工业的发展。我国应当不失时机地抓住目前国际上手性药物的研究开发还处于起步阶段这一有利时机,只要给予大力支持,就能迅速赶上,完全可以参加国际竞争,占领我们应该占领的地位和市场,突破困扰我国药物生产中的知识产权问题。否则我国的制药工业将会陷入更加严峻的困境。手性技术和手性结构物或中间体的发展是手性药物发展的瓶颈,如果解决了这些难题,手性药物产业将会得到迅速发展,因此建议必须结合国情,力求有所突破。首先要提高手性制备技术,研究实用的手性合成方法,特别是发展生物催化制备技术。建议将研究及开发手性催化剂、手性骨架、手性中间体等作为重点,研究及开发理想的光学结晶剂、不对称化学触媒、手性辅料、手性溶剂、手性酸、手性碱等,使之能以较低的生产成本,大量生产商品化手性药物。科技部、生物工程中心、国家自然科学基金委与国家医药管理局,均列项支持手性化合物的不对称合成和拆分技术研究。国家自然科学基金目前重大项目继续列项支持“手性与手性药物研究中的若干科学问题研究”。有望在今后一段时期内完成若干个有自主知识产权的手性药物的创制,推动手性技术产业的发展。

随着国际上大制药公司的手性药物产品进入我国市场,我国制药行业面临着强有力

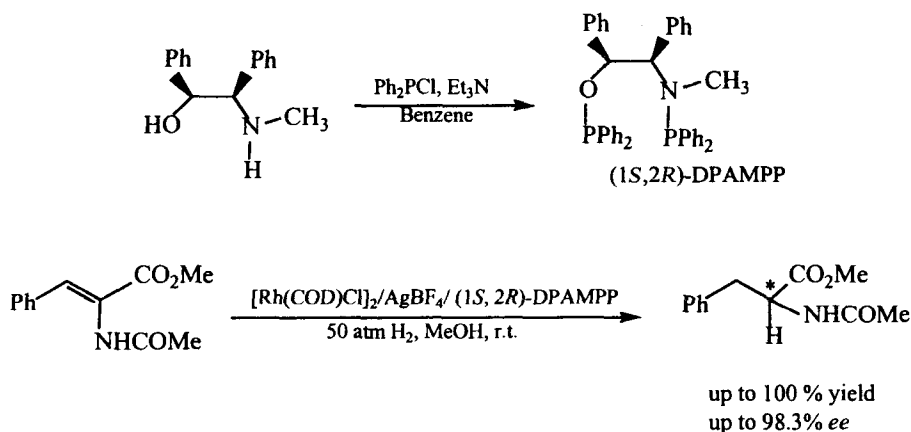
的挑战,发展我国的手性化技术已是势在必行。结合我国的实际情况,根据国内外手性药物和手性中间体市场、临床需求及手性药物的发展,大力开展基础、应用基础和应用与开发研究是当务之急。

总之,手性化合物具有着巨大的经济市场和广阔的发展前景,以低成本获得高光学纯度的单旋体就成为化学家追求的目标和研究的热点。

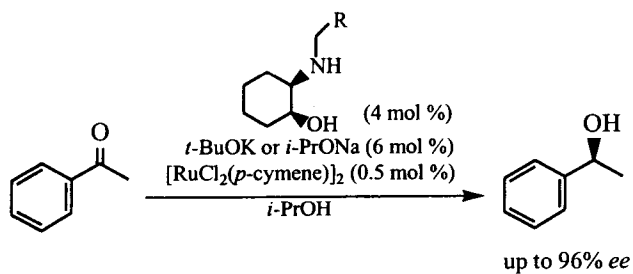
§ 1.3 手性 β -氨基醇在不对称合成中的地位

制备光学活性物质的方法主要有拆分外消旋体法、手性源合成法和催化不对称合成法(见第二章)。在这些手性技术当中,催化不对称合成是最理想、最具有独特魅力的不对称合成方法,吸引着世界各国的科研人员。所谓不对称催化,就是利用合理设计的手性配体或者手性金属络合物(催化量)来精确地区分左右手两种进攻方式,从而产生高度光学活性的化合物。K. B. Sharpless^[4]和 R. Noyori^[5](1993 年四面体奖获得者)在这方面做出了很大的贡献。在手性金属络合物的设计当中,配体的选择是很重要的,往往直接影响到反应的手性识别效果。

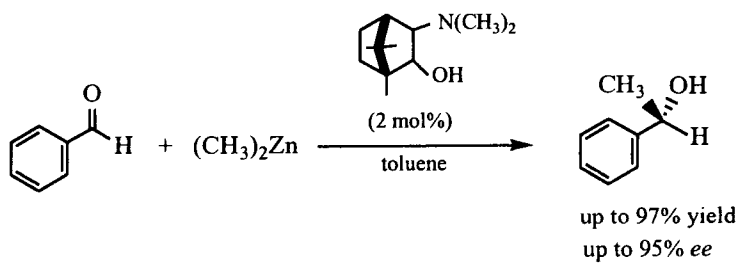
手性 β -氨基醇不论作为配体,还是作为催化剂,在不对称合成中的应用前景都是很广阔的。首先它是非常重要的手性配体^[6],可以和过渡金属离子配位形成手性催化剂、不对称催化氢化反应^[7](式 1-1)和不对称催化氢转移反应^[8, 9](式 1-2)等;而且它还是非常优秀的有机催化剂^[10],可用于催化二烷基锌和醛的不对称加成反应^[11](式 1-3)、不对称环氧化反应^[12](式 1-4)和不对称 Henry 反应^[13](式 1-5)等多种不对称催化反应。它们的催化效果与整体结构有着密切的关系,特别是手性氨基醇配体中的氧原子及氮原子有良好配位能力,可与多种元素如 B、Li、Zn 等形成配合物,参与不对称催化反应,故在不对称催化当中起到很重要的作用。同时它们本身还是理想的手性砌块^[14](图 1-1),这种砌块是许多药物的药效团,如抗癌药紫杉醇,平喘药(*R*)-沙丁胺醇,心血管药拟肾上腺素、 β -受体阻滞剂等^[15]。因此,如何通过简便有效的方法来获得手性 β -氨基醇以及研究其催化不同种类的反应一直备受关注。



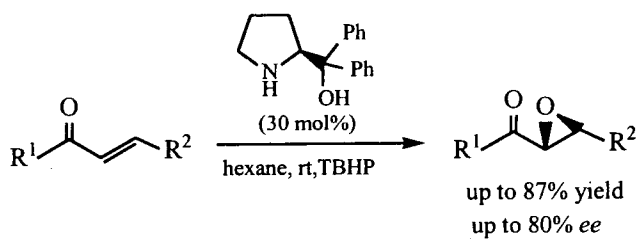
式 1-1



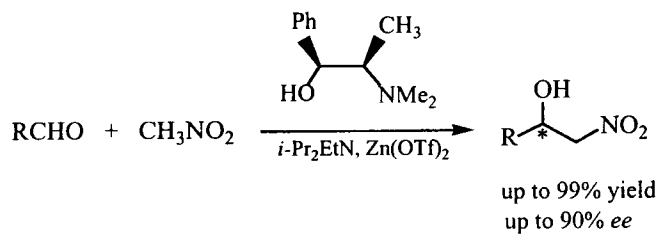
式 1-2



式 1-3



式 1-4



式 1-5

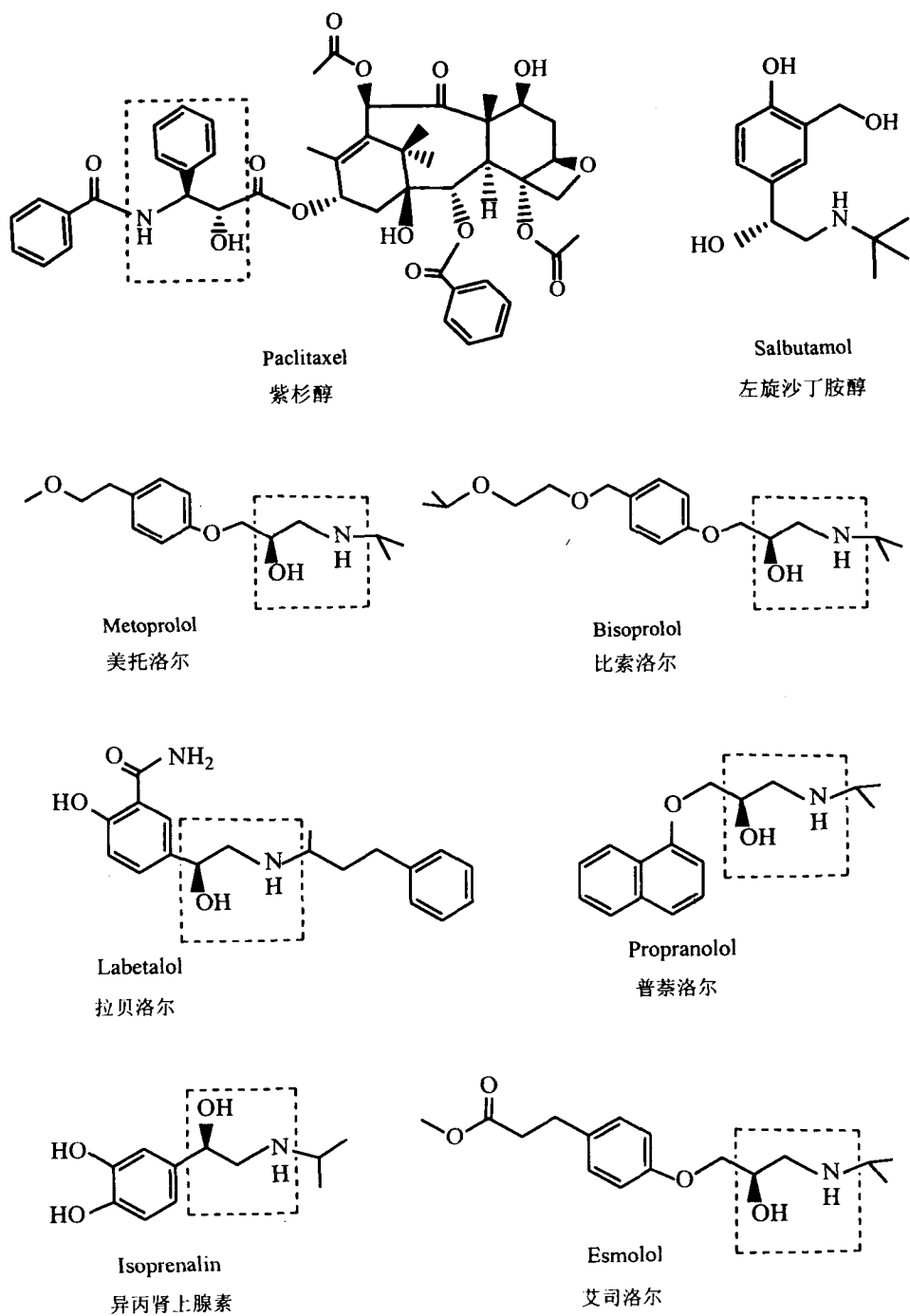


图 1-1 含 β -氨基醇手性砌块的药物

§ 1.4 不对称合成的反应效率

不对称合成反应实际上是一种立体选择反应,反应的产物可以是对映体,也可以是非对映体,只是两种异构体的量不同而已。立体选择性越高的不对称合成反应,产物中两种对映体或两种非对映体的数量差别就越悬殊。不对称合成的效率,正是由两者的数量差别来表示的。若产物彼此为对映体,则其中某一对映体过量的百分数(percent enantiomeric excess, %ee)可作为衡量该不对称合成反应效率的标准,公式(式 1-6)表示如下:

$$\%ee = \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} \times 100\% \quad \text{式 1-6}$$

式中:[R]和[S]分别为主要对映体产物的量和次要对映体产物的量。

若产物彼此为非对映体,则其中某一非对映体对另一个非对映体过量的百分数(percent diastereomeric excess, %de)可作为衡量该不对称合成反应效率的标准,公式(式 1-7)表示如下:

$$\%de = \frac{[A] - [B]}{[A] + [B]} \times 100\% \quad \text{式 1-7}$$

式中:[A]和[B]分别为主要非对映体产物的量和次要非对映体产物的量。

通常情况下,可假定比旋光度与对映体组成成正比,则%ee 等于光学纯度百分数(percent optical purity, %O. P)。光学纯度%O. P 的定义是:手性产物的比旋光度除以该纯净物质在相同的温度、浓度和波长时的比旋光度。公式(式 1-8)表示如下:

$$\%O. P = \frac{[\alpha]_D^{t_{\text{测值}}}}{[\alpha]_D^{t_{\text{最大值}}}} \times 100\% \quad \text{式 1-8}$$

公式中比旋光度 $[\alpha]_D$ 可直接从测定的旋光度值来计算,计算公式(式 1-9)为:

$$[\alpha]_D^t = \frac{\alpha}{L(\text{dm}) \times c(\text{g}/100\text{mL})} \quad \text{式 1-9}$$

式中: α 为测定的旋光度;

L 为样品池光路长度(dm);

c 为样品的浓度(g/100mL);

D 为用于测定的光波长 D 线(D 为钠光波长 589nm);

t 为在 $t^\circ\text{C}$ 温度测定。一般为 20°C 。

利用旋光仪测定光学产率是最常用的方法。但在某些情况下,比旋光度与对映体组成不成正比,即 $P = f(ee)$ 不是直线关系。此时可以用 ^1H NMR 尤其 ^{13}C NMR 光谱,GC 或 HPLC 测定。

利用涂有手性固定液的毛细管气相色谱仪或带有手性固定液柱的高效液相色谱仪(HPLC)确定对映体过量,同样是一种方便而灵敏的物理方法。公式(式 1-10)表示如下:

$$\%ee = \frac{[A_1] - [A_2]}{[A_1] + [A_2]} \times 100\% \quad \text{式 1-10}$$

式中:[A_1]和[A_2]分别为主要非对映体产物的面积和次要非对映体产物的面积。

利用手性化学位移试剂[如铕络合物 $\text{Eu}(\text{hfbc})_3$]测定核磁共振谱,也是确定对映体