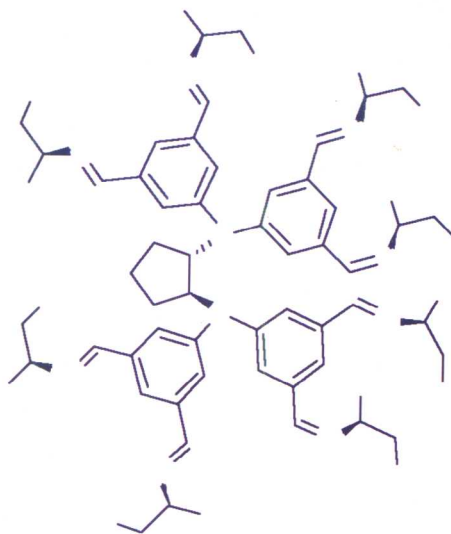


不对称合成

尤田耙 林国强 编著



0621.3
Y-787

现代化学基础丛书 8

不对称合成

尤田耙 林国强 编著

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书分两个部分:第1~4章为基础部分,主要介绍与手性合成有关的基础知识和工作方法,包括:获得光活性化合物的途径;测定手性化合物对映体纯度和绝对构型的方法。第5~15章为反应部分,分章介绍了手性合成的各个专题,包括:二烷基锌和其他亲核试剂对醛酮、亚胺的加成(第5~6章);Michael加成(第7章);偶联反应(第8章);环丙烷化(第9章);催化加氢(第10章);烯烃环氧化、双羟化和氨羟化(第11章);Diels-Alder反应(第12章);酶催化的不对称反应(第13章);手性合成在药物合成上的应用(第14章)和手性催化剂实用化研究进展(第15章)。

本书既系统介绍了基础知识,又提供了全面的最新研究成果,可作为有机化学、药物化学、精细化工等专业的研究生和教师的参考教材,也可作为相关学科研究人员的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

不对称合成/尤田耙、林国强编著. —北京:科学出版社,2006
(现代化学基础丛书8/朱清时主编)

ISBN 7-03-016191-2

I. 不… II. ①尤…②林… III. 不对称有机合成 IV. O621.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 096398 号

责任编辑:周巧龙 宛楠 / 责任校对:鲁素

责任印制:钱玉芬 / 封面设计:王浩

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新蕾印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2006年1月第 一 版 开本: B5(720×1000)

2006年1月第一次印刷 印张: 28

印数: 1—3 000 字数: 523 000

定价: 56.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换<明辉>)

《现代化学基础丛书》编委会

主 编 朱清时

副主编 (以姓氏拼音为序)

江元生 林国强 佟振合 汪尔康

编 委 (以姓氏拼音为序)

包信和 陈凯先 冯守华 郭庆祥

韩布兴 黄乃正 黎乐民 吴新涛

习 复 杨芑原 赵新生 郑兰荪

卓仁禧

《现代化学基础丛书》序

如果把牛顿发表“自然哲学的数学原理”的 1687 年作为近代科学的誕生日,仅 300 多年中,知识以正反馈效应快速增长:知识产生更多的知识,力量导致更大的力量。特别是 20 世纪的科学技术对自然界的改造特别强劲,发展的速度空前迅速。

在科学技术的各个领域,化学与人类的日常生活关系最为密切,对人类社会的发展产生的影响也特别巨大。从合成 DDT 开始的化学农药和从合成氨开始的化学肥料,把农业生产推到了前所未有的高度,以致人们把 20 世纪称为“化学农业时代”。不断发明出的种类繁多的化学材料极大地改善了人类的生活,使材料科学成为了 20 世纪的一个主流科技领域。化学家们对在分子层次上的物质结构和“态-态化学”、单分子化学等基元化学过程的认识也随着可利用的技术工具的迅速增多而快速深入。

也应看到,化学虽然创造了大量人类需要的新物质,但是在许多场合中却未有效地利用资源,而且产生了大量排放物造成严重的环境污染。以至于目前有不少人把化学化工与环境污染联系在一起。

在 21 世纪开始之时,化学正在两个方向上迅速发展。一是在 20 世纪迅速发展的惯性驱动下继续沿各个有强大生命力的方向发展;二是全方位的“绿色化”,即使整个化学从“粗放型”向“集约型”转变,既满足人们的需求,又维持生态平衡和保护环境。

为了在一定程度上帮助读者熟悉现代化学一些重要领域的现状,科学出版社组织编辑出版了这套《现代化学基础丛书》。丛书以无机化学、分析化学、物理化学、有机化学和高分子化学五个二级学科为主,介绍这些学科领域目前发展的重点和热点,并兼顾学科覆盖的全面性。丛书计划为有关的科技人员、教育工作者和高等院校研究生、高年级学生提供一套较高水平的读物,希望能为化学在新世纪的发展起积极的推动作用。

朱清时

2005 年 2 月

前 言

当得知科学出版社拟组织出版《现代化学基础丛书》，并由我们来写《不对称合成》分册时，心情是矛盾的。虽然作者有一定教学和研究工作的积累，但想到近几年，在不对称合成领域国内已有四部专著问世，且作者都是本领域的权威专家，要尽可能不重复前作的内容，又能写出一点新意，谈何容易？因此不免有些犹豫。

好在本领域的飞速发展不断提供了许多新知识和新成果。例如，本书做了详细介绍的几个专题：不对称 Michael 加成、Baylis-Hillman 反应、Reformatsky 反应、Pinacol 偶联反应等涉及新的 C—C 键生成的专题，前作还很少提及，即使是传统上作为重点介绍、成果颇丰、内容已比较完整的那些不对称反应专题，如二烷基锌对醛酮的加成、Aldol 反应、不对称氢化和氧化、Diels-Alder 反应等，近年来也不断有重要的成果涌现，还是有许多新东西可以且有必要介绍给读者的。

随着不对称合成研究的深入发展，许多反应的立体控制水平已达到或接近实际应用的要求，将这些学术研究成果用于大批量制备或工业生产，已成为本领域的重要发展方向。本书专设“不对称合成在药物合成上的应用”和“手性催化剂实用化研究进展”两章，比较系统地介绍了这方面的研究成果和发展趋势。后者介绍了四种代表性手性药物（或其关键中间体）的各种不同的不对称合成方法，希望能让读者拓宽思路，提供比较和选择的空间。

本书前四章介绍了立体化学在相关学科的应用、获得光活性化合物的途径、测定手性化合物对映体纯度和绝对构型的各种现代方法等基础知识，这些内容在国内外其他同类著作中虽然有零星介绍，但还未见像本书这样系统、全面的介绍。这些内容对初涉此领域的研究生，甚或专门从事本领域的研究工作者，其重要性都不亚于各不对称合成专题的知识介绍。

面对浩如烟海的文献和综述，内容的取舍一直是个难题。本书优先介绍那些对映选择性较好的研究成果，同时也兼顾新颖和有代表性的工作，对每一专题，除重点介绍“催化”的不对称反应结果外，也简要介绍了那些立体选择性很好的“底物诱导”的不对称反应，因为事实上，许多这类反应，目前仍是实际用于大批量制备的有效方法。对 2001 年以前报道的研究成果，仅选代表性重要成果做介绍，而对近三年来的新进展，则做了较详细的介绍。

在本书完稿之时，作者之一尤田耙希望借此表达对引领他进入不对称合成领域的启蒙导师 Harry S. Mosher 教授的特别感谢！在 Mosher 教授指导下工作的两年多时间以及此后十几年的交往中，Mosher 教授以其渊博的学识和高尚的人格

深深影响了作者的学术人生。同时,他还将自己给 Stanford 大学研究生讲授相关课程的讲稿、新书和大量宝贵的第一手资料无私赠送给作者,这便成为本书前四章的重要内容。

我们还要特别感谢国家自然科学基金委员会多年来的连续资助,使我们有可能从事本领域的研究和深入了解相关的知识。

中国科技大学研究生林双政负责本书的全部绘图、录入和文字编排,江辰、李明宗、李刚、冯岩、李达谅、温集武、谭启涛等协助搜集部分文献,也为本书的问世做出了贡献,在此表示由衷的感谢。

由于作者的水平所限,书中难免存在错误与不妥之处,恳请广大读者批评指正。

作者

2005 年 7 月

目 录

从书序

前言

第 1 章 绪论	1
1.1 立体化学基础知识简介	1
1.1.1 立体异构现象和异构体的分类	1
1.1.2 轴手性化合物的绝对构型的判定	2
1.1.3 前手性化合物	4
1.2 研究立体化学的重要性	6
1.2.1 药物或天然生物活性化合物的立体异构体与活性	6
1.2.2 其他精细化学品光学异构体的生物活性差别	11
1.2.3 生命科学中的立体化学	13
1.2.4 材料科学与立体化学	13
参考文献	16
第 2 章 获得光活性化合物的途径	18
2.1 直接从天然来源获得	18
2.2 由天然手性化合物经化学改造合成	19
2.3 外消旋混合物直接结晶拆分	21
2.3.1 简介	21
2.3.2 直接结晶拆分法	23
2.4 外消旋体的化学拆分	23
2.5 外消旋体的包络拆分	26
2.6 外消旋体的生物拆分	27
2.7 外消旋体的色谱分离	29
2.7.1 简介	29
2.7.2 基础知识和一般考虑	29
2.7.3 间接拆分法	30
2.7.4 直接拆分法	33
参考文献	42
第 3 章 手性化合物的对映体纯度测定	44
3.1 比旋光度测定法	44

3.2 色谱分析法	45
3.3 核磁共振分析法	51
3.3.1 应用手性衍生试剂的 NMR 分析	51
3.3.2 使用手性溶剂的 NMR 分析	54
3.3.3 使用手性位移试剂的 NMR 分析	55
3.3.4 几种 NMR 分析方法的比较	59
参考文献	60
第 4 章 手性化合物绝对构型的测定	62
4.1 X 射线衍射法	62
4.1.1 仪器和原理	62
4.1.2 应用与限制	63
4.2 圆二色性谱在构型测定中的应用	64
4.2.1 圆二色性谱	64
4.2.2 CD 激发态手征性方法	65
4.3 用化学相关法确定绝对构型	75
4.3.1 用不涉及手性中心的化学反应测定绝对构型	75
4.3.2 用涉及手性中心的化学反应确定手性化合物的绝对构型	77
4.3.3 用化学相关法确定含平面手征性和轴手性化合物的绝对构型	79
4.4 用动力学拆分的 Horeau 方法测定绝对构型	81
4.5 利用非对映异构体性质变化规律推断绝对构型	82
参考文献	84
第 5 章 有机金属试剂对羰基化合物的不对称加成	85
5.1 二烷基锌对醛、酮的不对称加成	85
5.1.1 简介	85
5.1.2 手性氨基醇配体催化的二烷基锌对醛的加成	86
5.1.3 手性吡啶醇或亚胺醇配体催化的二烷基锌对醛的加成	96
5.1.4 手性氨基硫醇或氨基硒配体催化的二烷基锌对醛的加成	100
5.1.5 二氮手性配体催化的二烷基锌对醛的加成	103
5.1.6 二醇或二酚手性配体催化的二烷基锌对醛的加成	105
5.2 芳基、烯基或炔基锌对醛酮的不对称加成	107
5.2.1 芳基锌对醛的加成	108
5.2.2 烯基锌对醛的加成	109
5.2.3 炔基锌对醛的加成	112
参考文献	116

第 6 章 羰基化合物的不对称亲核加成	120
6.1 不对称醛醇缩合反应	120
6.1.1 底物诱导的不对称醛醇缩合反应	121
6.1.2 手性辅剂诱导的不对称醛醇缩合反应	123
6.1.3 手性 Lewis 酸催化的不对称醛醇缩合反应	125
6.2 不对称 Baylis-Hillman 反应	136
6.2.1 Baylis-Hillman 反应及其机理简介	136
6.2.2 手性活化烯诱导的不对称 Baylis-Hillman 反应	137
6.2.3 手性亲电试剂诱导的不对称 Baylis-Hillman 反应	138
6.2.4 手性催化剂催化的不对称 Baylis-Hillman 反应	140
6.3 不对称 Reformatsky 反应	144
6.3.1 手性底物诱导的 Reformatsky 反应	144
6.3.2 催化的不对称 Reformatsky 反应	149
6.4 不对称氰醇化反应	154
6.4.1 手性二醇、二酚配体形成的 Lewis 酸催化剂	154
6.4.2 手性席夫碱催化剂	154
6.4.3 双功能团手性催化剂和其他手性催化剂	159
参考文献	165
第 7 章 不对称 Michael 加成	169
7.1 概述	169
7.2 有机硼作为亲核试剂的 Michael 加成	169
7.3 其他金属有机试剂作为亲核试剂的 Michael 加成	175
7.4 软碳负离子或其烯醇化变体作为亲核试剂的 Michael 加成	182
7.4.1 手性钪化物为催化剂	182
7.4.2 手性铝为催化剂	186
7.4.3 手性铜为催化剂	187
7.5 其他形式的 Michael 加成	191
7.6 Michael-Aldol 串联不对称反应	195
参考文献	196
第 8 章 不对称偶联反应	199
8.1 不对称频哪醇偶联	199
8.1.1 醛、酮的频哪醇偶联	199
8.1.2 亚胺的频哪醇偶联	202
8.2 镍、钯催化的不对称交叉偶联	204
参考文献	213

第9章 不对称环丙烷化	216
9.1 过渡金属催化的重氮酯与烯烃的环丙烷化	216
9.1.1 铜催化的不对称环丙烷化	217
9.1.2 铑催化的不对称环丙烷化	225
9.1.3 钌催化的不对称环丙烷化	229
9.1.4 钴和其他金属催化的不对称环丙烷化	230
9.2 不对称 Simmons-Smith 反应	231
参考文献.....	234
第10章 不对称氢化反应	237
10.1 烯烃的不对称催化加氢	237
10.1.1 催化加氢的手性配体	237
10.1.2 烯烃的不对称催化加氢	240
10.2 羰基化合物的不对称加氢反应.....	250
10.2.1 氨基酮的不对称氢化	251
10.2.2 β 羰基(或酯基)酮的不对称氢化	255
10.2.3 α,β -不饱和酮的不对称氢化	256
10.2.4 芳香酮的不对称氢化	257
10.2.5 脂肪酮的不对称氢化	260
10.2.6 通过氢转移反应实现的酮的不对称氢化	262
10.3 亚胺的不对称加氢反应.....	263
参考文献.....	264
第11章 烯烃的不对称氧化	268
11.1 烯烃的不对称环氧化.....	268
11.1.1 烯丙醇的 Sharpless 环氧化	268
11.1.2 非官能化烯烃的不对称环氧化	274
11.1.3 手性酮催化的非官能化烯烃的不对称环氧化	276
11.1.4 稀土金属-BINOL- Ph_3PO 配合物对缺电子烯烃的不对称环氧化	279
11.1.5 不对称环氧化反应的“绿色”化	282
11.2 烯烃的不对称双羟基化反应(AD 反应)	283
11.2.1 金鸡纳碱类手性配体在 AD 反应中的应用	284
11.2.2 AD 反应的催化机理和反应条件的优化	288
11.2.3 其他手性配体和反应	289
11.2.4 AD 反应的合成应用	290
11.3 不对称氨基羟基化反应(AA 反应)	292
11.3.1 以氯胺-T 为氮源氧化剂的 AA 反应	292

11.3.2 以氯胺-M为氮源的 AA 反应	294
11.3.3 以 N-卤代氨基甲酸酯盐为氮源的 AA 反应	295
参考文献	298
第 12 章 不对称 Diels-Alder 反应	302
12.1 底物诱导的不对称 Diels-Alder 反应	302
12.2 手性 Lewis 酸催化的 Diels-Alder 反应	305
12.2.1 手性二酚或二醇配合物作为 Lewis 酸催化剂	305
12.2.2 手性双噁唑啉为配体的 Lewis 酸催化剂	310
12.2.3 其他手性配体的 Lewis 酸催化剂	313
12.3 不对称杂 Diels-Alder 反应	319
12.3.1 手性二酚、二醇配合物催化的杂 Diels-Alder 反应	319
12.3.2 手性双噁唑啉配合物催化的杂 Diels-Alder 反应	323
12.3.3 手性席夫碱配合物催化的杂 Diels-Alder 反应	325
12.3.4 手性双膦及其他配体的配合物催化的杂 Diels-Alder 反应	326
12.4 不对称 1,3-偶极环加成	329
参考文献	331
第 13 章 酶催化的不对称合成	334
13.1 概述	334
13.2 水解和酯化酶在不对称合成与拆分中的应用	335
13.3 酶催化的不对称还原-氧化反应	339
13.3.1 不对称还原反应	339
13.3.2 不对称氧化反应	342
13.4 酶促裂合加成反应	346
13.4.1 加成反应	346
13.4.2 裂合(缩合)反应	347
13.4.3 脱羧缩合反应	348
13.5 酶与过渡金属联合催化的动态动力学拆分	349
13.6 酶催化不对称合成的发展方向	352
参考文献	353
第 14 章 不对称合成在药物合成上的应用	356
14.1 (S)-芳基丙酸的不对称合成	356
14.1.1 底物诱导的不对称合成	356
14.1.2 催化的不对称合成	358
14.1.3 酶催化的不对称合成	364
14.2 HMG-CoA 还原酶抑制剂关键手性结构单元的不对称合成	366

14.2.1 以 D-葡萄糖为起始原料的合成路线	367
14.2.2 以 L-苹果酸为原料的合成路线	369
14.2.3 含手性结构的 β,δ -二酮酸酯的连续还原法	371
14.2.4 用全不对称合成方法由非手性原料合成	373
14.3 紫杉醇手性侧链的不对称合成	378
14.3.1 由 β -苯基环氧丙酸酯合成	379
14.3.2 由 α -羟基乙酸酯(或乙酰胺)与苯甲醛(或苯甲亚胺)的不对称缩合合成	381
14.3.3 由 β -内酰胺合成	384
14.3.4 其他合成方法	386
14.4 喜树碱衍生物手性结构的构筑	386
参考文献	390
第 15 章 手性催化剂实用化研究进展	394
15.1 聚合物担载的手性催化剂	394
15.1.1 手性配体锚定在高聚物上的催化剂	394
15.1.2 主链是手性的聚合物催化剂	403
15.1.3 树状手性高分子配体	408
15.2 无机固体担载的手性催化剂	417
15.2.1 共价连接固载化	417
15.2.2 离子交换或吸附	420
15.2.3 其他类型的无机固体手性催化剂	420
15.2.4 直接利用天然光活性晶体作为非均相手性催化剂	421
15.3 液多相催化体系	422
15.3.1 可溶性聚合物催化剂	422
15.3.2 水溶性催化剂	423
15.3.3 多氟手性催化剂	425
15.3.4 非水溶态盐离子液中的不对称催化反应	425
参考文献	426
索引	429

图 1-1 立体异构体的分类——溯源分析

从图 1-1 可以看出:两种异构体 A 和 B,如果分子中所有原子的连接顺序都相同,它们的差别一定是由于分子中原子(或基团)在空间排列方式不同引起的,这样的异构体称为立体异构体(stereoisomer),是立体化学研究的对象。立体异构体又分为对映异构体(enantiomer)和非对映异构体(diastereomer)。对映异构体之间互为实物和它们的镜像的关系,但由于分子中具有不对称因素,不能互相重合,就像人的左手和右手的关系,因此,这类互为实物和镜像关系而又不能重合的分子又称为手性分子。手性化合物由于分子中具有不对称因素而具有一种特殊的物理性质——旋光性,即能将入射偏振光的偏振平面旋转一定的角度。有旋光性的化合物又称为光活性化合物。

非对映异构体中有一部分是由于分子中含有不能自由旋转的双键而使连接在双键两端原子上的基团(或原子)所处的空间位置不同引起的异构现象,这类异构现象习惯上称为顺反异构(也叫几何异构)。这类异构体由于分子中含有对称面(由双键确定的分子平面),不是手性分子,也没有光活性。另一些非对映异构体则是由于分子中含有两个(或两个以上)不对称中心引起的异构现象,这类异构体虽然不是实物和镜像的关系,但分子中含有不对称因素,其中大部分也是光活性的。已知许多光活性化合物具有生物活性,以往的书刊上曾看到把光活性化合物称为生物活性的化合物,其实这两个概念是不能等同的,因为并非所有具有生物活性的化合物都是光学活性的,反之亦然。

1.1.2 轴手性化合物的绝对构型的判定

手性化合物并不限于含手性碳原子的化合物。含其他手性原子的化合物,如手性硅、硫、磷、氮的化合物已不鲜见。还有一些手性化合物,分子中并不含有手性中心,但这些分子与它们的镜像分子不能重合,因此也是手性化合物,常见的有含手性轴(axial chirality)或手性面的化合物。

含手性中心的化合物,其绝对构型的命名可根据基团优先顺序的 Cahn-Prelog 规则判定。但对含手性轴、手性面等特殊类型的手性化合物,特别是比较常见的含手性轴的化合物绝对构型的命名规则,本科教材中未做介绍,这里做一简要介绍。

图 1-2 中的化合物 1~4 是四种有代表性含手性轴的化合物,它们的共同特点是:由于双键或刚性环的限制不能自由旋转,而使围绕手性轴排列的两对取代基(或原子)分处在两个互相垂直(或互成一定角度)的平面上。这样,当每对中的两个取代基互不相同,它们在空间就有两种不同的排列,互相成为实物与镜像的关系而又不能重合,因此是一类不含手性中心的手性化合物。它们的绝对构型判定可按如下规则操作:①从手性轴的一端向另一端看,视线先碰到的一对取代基规定优先于后看到的一对取代基。即先碰到的一对取代基按大小顺序分为先(优)和后(次);后一对取代基按大小顺序分为后(优)和后(次)。②将后看到的一对取代基

中按顺序规则排在后面的基团置于背面。③其余三个取代基按先(优)→先(次)→后(优)的顺序观察,如果三者按顺时针方向排列,则该化合物是 *R*-构型;按逆时针方向排列的为 *S*-构型^[1]。如图 1-2 中的化合物 3 所示:从左向右看,视线先碰到的是 NO_2 和 COOH ,后看到的是 I 和 CH_3 ,按基团的优先顺序, NO_2 优先于 COOH ,而 I 优先于 CH_3 ,即四个基团的优先顺序为 $\text{NO}_2 \rightarrow \text{COOH} \rightarrow \text{I} \rightarrow \text{CH}_3$,因此应将后看到的 CH_3 置于背面,其余三个取代基的优先顺序为 $\text{NO}_2 \rightarrow \text{COOH} \rightarrow \text{I}$,为逆时针方向,所以化合物 3 应为 *S*-构型,而化合物 4 应为 *R*-构型。应指出的是,无论从轴的哪头看,得出的结论完全一致(读者可以自己试试看)。

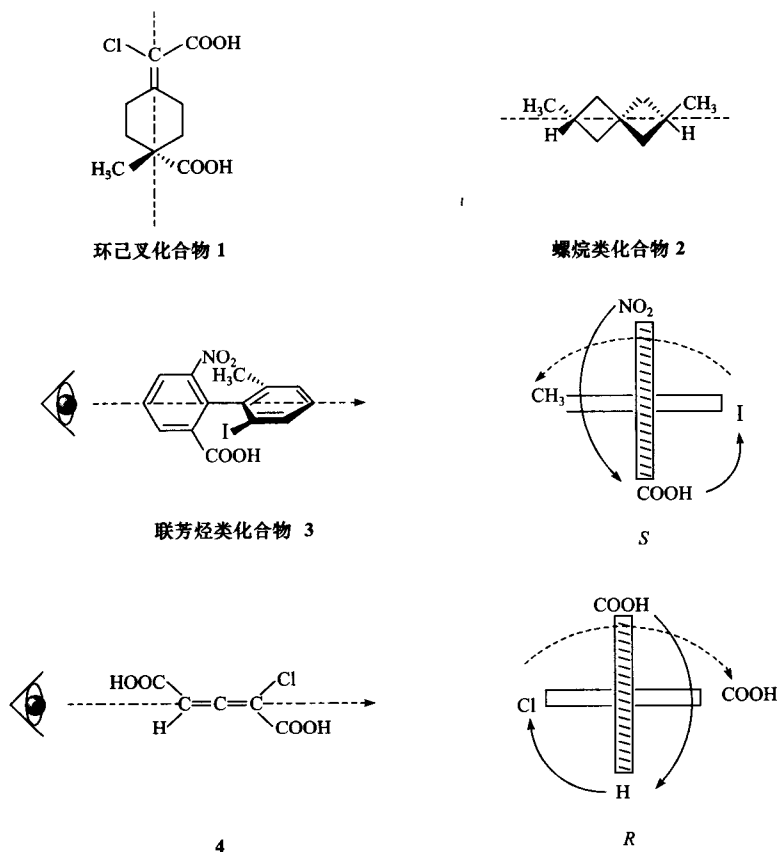
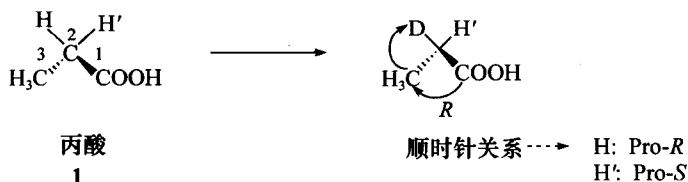


图 1-2 几种轴手性化合物及其绝对构型

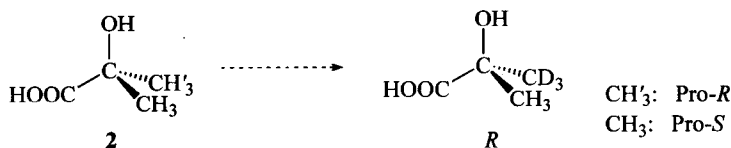
1.1.3 前手性化合物

1. 前手性基团

当一个 C 原子同时连有两个相同的基团时,这个 C 原子是“非手性的”(achiral)。例如,丙酸分子中的 α -碳,同时连有两个 H 原子,因此 α -碳是非手性的。



但当 C-2 上的一个 H 被其他原子(如 D)取代时,C-2 便成了手性碳,我们将这种通过取代可以转变成手性碳的中心称为前手性(prochiral,也称潜手性)中心,与之相连的两个 H 称为前手性 H。这两个 H 构造上完全相同,但处于对映的环境中,因此称为对映关系的前手性 H。为了叙述的方便,将其中一个 H 标记为 H',以示区别。这两个前手性 H 的构型命名可按这样的规则判定:将被考察的 H 用它的同位素 D 代替,此时,手性中心的绝对构型便是被考察的 H 原子的前手性构型。例如,将 H 用 D 代替,丙酸中 C-2 的构型为 R,则我们称 H 为 Pro-R;同样,H' 为 Pro-S。



2-甲基-乳酸的情况与之相似,C-2 上连接的两个甲基也是对映关系的前手性基团,将 CH_3 用 CD_3 代替,C-2 为 R-构型,故 CH_3 应为 Pro-R,而 CH_3 为 Pro-S。

化合物 3 的 C-3 上两个甲基和 C-4 上的两个氢也是前手性基团和前手性 H,但它们与 1 和 2 的情况有些不同,因为分子中原来已有一个手性中心(C-2),因此两个甲基(或两个 H)是非对映异构关系的前手性基团(或 H),即

