

第三章 拆分和不对称合成反应

一. 天然存在的手性化合物

1) “手性源” (Chiral Pool)

a. 碳水化合物 (糖和糖的衍生物)

D-(+)-葡萄糖, D-(-)-果糖, D-(+)-木糖, D-(-)-半乳糖, D-(+)-核糖, D-葡萄糖酸, D-山梨醇, D-甘露糖醇, D-葡萄糖胺

b. 氨基酸 (共有20种常见的天然氨基酸)

L-谷氨酸, L-亮氨酸, L-天冬氨酸, L-组氨酸, L-赖氨酸, L-蛋氨酸, L-苯丙氨酸, L-精氨酸, L-脯氨酸

c. 有机酸

(+)-酒石酸, (+)-苹果酸, (+)-乳酸, (+)-抗坏血酸

d. 萜类化合物

(+)-樟脑, (-)-薄荷醇, (-)- α -蒎烯, (+)- β -蒎烯, (-)-香芹酮

e. 生物碱

(1*R*,2*S*)-麻黄碱, (-)-奎宁, (+)-奎尼丁, (+)-辛可宁, (-)-辛可尼定, (-)-吗啡, (-)-番木鳖碱, (-)-马钱子碱

2) 天然产物的化学改造

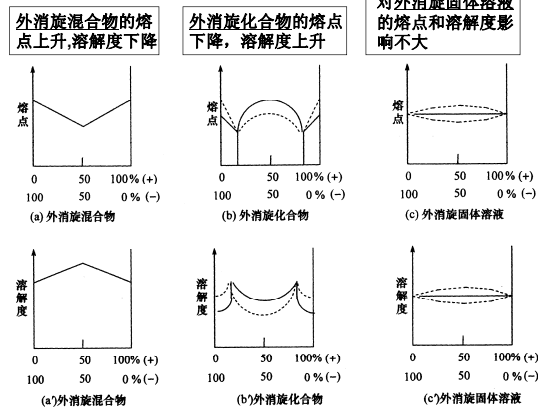
二. 外消旋体的拆分 (resolution)

1848年巴士德在显微镜下将酒石酸的钠盐晶体的两个对映体分离, 被视为第一次进行的手性拆分。

2.1 外消旋体 (在结晶时) 有三种情况

- 1) 外消旋混合物: (+)-与(-)-异构体分别结晶
- 2) 外消旋化合物: 两个异构体配对地结晶
- 3) 外消旋固体溶液: 两个异构体的排列是“混乱”的

加入少量对映体会导致:

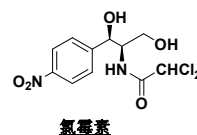


2.2. 晶体结晶法

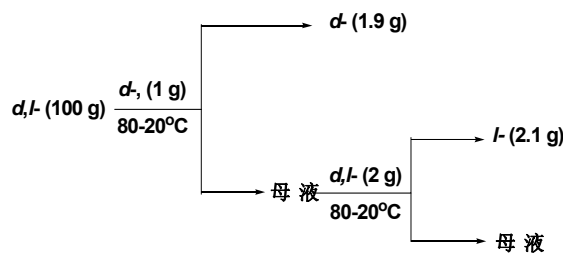
a) 直接 (优先) 结晶法:

注意: 只有在形成外消旋混合物的情况下, 才能采用直接 (优先) 结晶法拆分。

利用外消旋体具有形成聚集体的性质, 直接将其从溶液中结晶出来。在外消旋体的饱和 (或过饱和) 溶液中加入其中一个纯的对映体, 使这一对映体的晶体优先结晶出来。

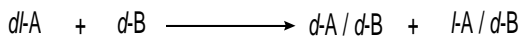


实例: 氯霉素的拆分



b) 间接结晶法

通过形成非对映异构体的结晶法。这是一个经典的应用最广泛的拆分方法。大多数的光活性的药物的生产均用此法。



- 针对所需拆分的对映体，选择拆分试剂是一个重要的因素。
- 1) 拆分试剂必须和被拆的外消旋体容易形成非对映异构体，拆分后易分离
- 2) 形成的非对映异构体的溶解度差别必须显著，能分步结晶
- 3) 拆分试剂应来源方便，价廉，拆分后回收率高
- 4) 化学性质稳定，光学纯度高
- 5) 多官能团优于单官能团；芳香族的好于脂肪族的拆分试剂

c) 手性拆分试剂的类型：

1) 酸和内酯的拆分

通常使用碱类、胺类和醇类化合物。如：各类生物碱（奎宁，奎尼丁，辛可宁，辛可宁定），各类天然或合成的胺，各类氨基酸及衍生物，天然光活性醇，如：薄荷醇（孟醇）

2) 用于碱拆分的手性拆分试剂

手性羧酸：酒石酸及其酰基衍生物、扁桃（苦杏仁）酸

3) 用于氨基酸拆分的手性拆分试剂

大多数以氨基保护的氨基酸的形式来拆分

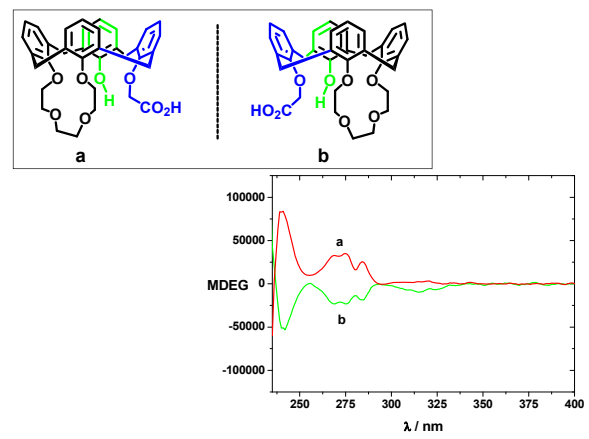
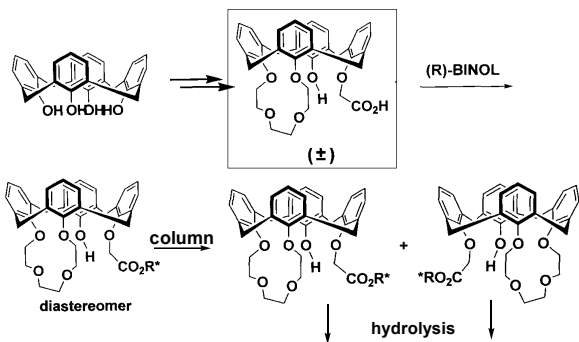
4) 用于拆分羧基化合物的手性拆分试剂

手性羧酸（或转化成酰氯）形成非对映酯的方法。

5) 用于醛和酮拆分的手性拆分试剂

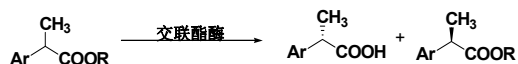
利用羰基的反应活性，生成含共价键的非对映体，再进行拆分

实例：固有手性杯芳烃的拆分 (Inherently Chiral Calixarene)



2.3. 生物拆分法--酶拆分法

- 1) 选择性高，产率高；
- 2) 产品分离纯化简单；
- 3) 反应条件温和（0~50°C，pH接近中性）；
- 4) 酶无毒、易降解、环境友好；
- 5) 多数氨基酸不易采用化学拆分法，酶法拆分外消旋的氨基酸具有特别的重要性。



该工艺属于动力学拆分过程，已用于消炎镇痛药(S)-奈普生和(S)-布洛芬的工业生产。

2.4. 复合拆分和包结(合)拆分法

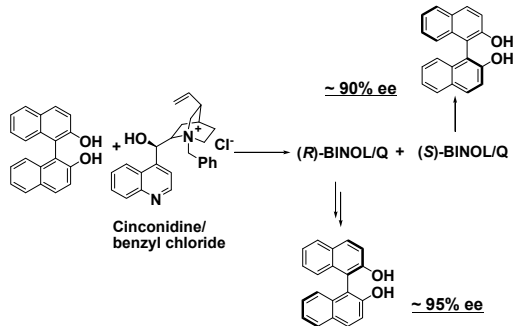
2.4.1 复合拆分法

手性拆分试剂与外消旋体生成两个非对映复合物，如：与手性试剂生成电子转移复合物，或与手性有机金属试剂生成配合物。经拆分后纯的对映体可从非对映复合物离解出来。

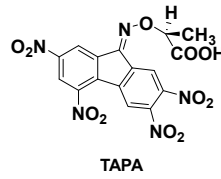
适用于具有π-电子的外消旋烯烃、芳香族化合物，以及富有孤对电子的元素有机化合物，如：有机硫、有机磷和有机砷化合物。

实例1:

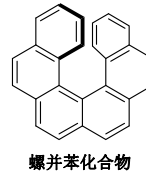
(±)-BINOL与手性盐生成的非对映复合物溶解度不同，一个结晶析出[(R)-BINOL/Q]，一个留在溶液中[(S)-BINOL/Q]，得到拆分。



实例2:



TAPA特别适于拆分缺乏官能团的芳烃类化合物，如各种螺并苯化合物。与被拆分子形成 π -电子复合物，得到一个橙黄色结晶。



(-)-TAPA与(+)-六螺并苯形成 π -电子复合物留在溶液中。而(-)-六螺并苯以结晶的形式从溶液中析出。

2.4.2. 包含(结)拆分法 (inclusion resolution)

- 包含拆分和包结拆分相类似，英文取同一词：**inclusion**。但不是同一方法。

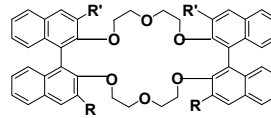
A) 包含拆分:

利用非共价键体系的相互作用(主-客体的相互作用)使外消旋体与手性拆分试剂发生包含，形成非对映异构包含物。再通过结晶的方法将两个对映体分开。

原理: 其中拆分试剂是主体分子，外消旋体是客体分子。利用拆分剂分子中存在的空穴，能使一定形状和大小的被拆分的分子进入，包含在其中，达到手性匹配，形成非对映异构的包含物。再结晶分离。

包含拆分试剂举例:

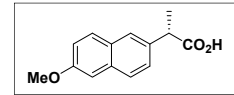
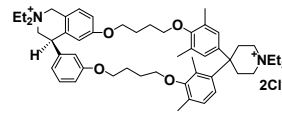
1) 手性冠醚:



- 手性双联萘酚冠醚有三个异构体: (R,R)-, (S,S)- 和内消旋(R,S)-

- 以(R,R)-异构体拆分可得到D-甘氨酸高氯酸盐。

- 反过来，以D-甘氨酸高氯酸盐拆分双联萘酚冠醚。

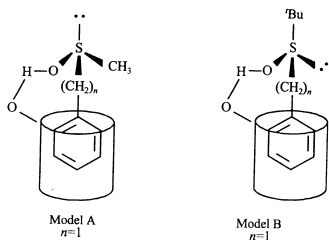


拆分得到奈普生

2) 环糊精: 被广泛使用的包含试剂

环糊精内腔的大小和疏水性与苯环一致，苯环插入空腔。环糊精的腔外羟基与被拆物形成稳定氢键，能增加主体分子的选择性。

Model B有一位阻大的基团，与Model A分子识别的构型不同。

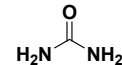


β -环糊精与(R)-(-)-甲基苯基亚砷和(R)-(+)-叔丁基苯基亚砷作用示意图。

3) 笼状包合物:

主体分子组成一个隧道，客体分子在隧道之中。客体分子被多个主体分子包围。

以尿素为例:



尿素是非手性化合物，常规条件下是四方晶系。在有手性客体分子存在时，形成六方晶系，具有螺旋隧道结构，即有左螺旋和右螺旋之分。

主要拆分数线状烷烃分子，而分子的手性中心的取代基为较小的基团。脲与烷烃分子间是通过范德华力作用形成稳定的分子结构。

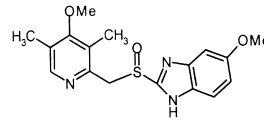
B) 包结拆分

手性的主体化合物通过弱的分子间作用，如：氢键或 π - π 作用力，选择性地与被拆分的客体中的一个对映体形成稳定的超分子（非对映异构）包结配合物，而与另一个对映体分离。

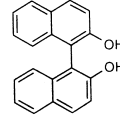
- 形成包结配合物，要求主-客体分子间有较强的和有效的手性识别能力。
- 双羟化合物（BINOL, TADDOL等）是最常用的主体手性化合物。分子体积大，可能形成网状晶体结构。

“主体-OH...客体...HO-主体”

实例：用BINOL拆分抗溃疡药物奥美拉唑（omeprazole）



奥美拉唑分子中N-H与S=O的易形成氢键，所以，奥美拉唑以二聚体存在。造成拆分的困难。



BINOL与二聚体通过氢键形成超分子手性元进行拆分。

二. 不对称合成反应

2.1. 定义

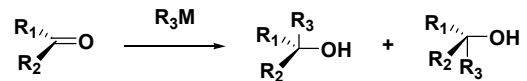
1894年 E. Fisher首次提出“不对称合成”这一术语。

1976年Morrison和Mosher提出一个广义的定义：

一个反应，其中底物分子整体中的非手性单元由反应剂以不等量地生成立体异构产物的途径转化为手性单元。也就是说，不对称合成是这样—个过程，它将潜在手性单元转化为手性单元，使得产生不等量的立体异构产物。

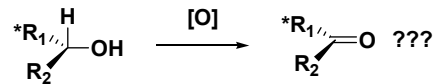
- 构成不对称反应的要素：

1) 必须是不等量的转化



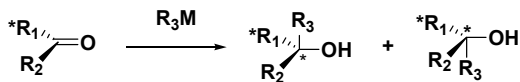
若 $R_1 \neq R_2 \neq R_3$ ，且都是非手性的基团，反应产生了新的手性中心，是不是不对称反应呢???

2) 必须产生新的手性单元



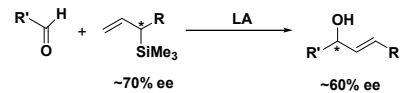
3) 必须引入手性的条件

如：手性试剂、手性底物，手性催化剂，手性溶剂或偏振光等



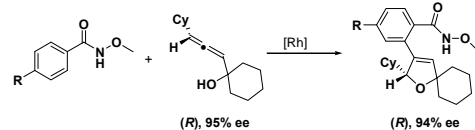
引入手性辅基，产生一个新手性中心，反应形成一对非对映体（不等量），属于不对称反应

4) 手性中心迁移的反应



- 产生了新的手性中心，但原有手性中心消失。表现为手性中心的迁移。不宜称为“不对称反应”。

从轴手性到中心手性的转移



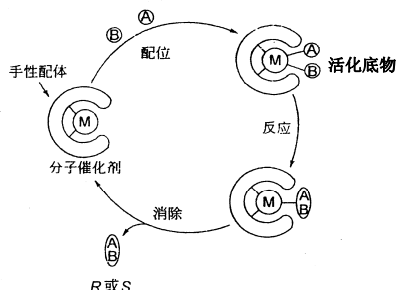
Zeng, R.; Ma, S. JACS, 2012, 134, 9597

- 实现高效、高选择性不对称反应的基本问题

反应活性和立体控制

活化模式:

1) 有机金属分子催化剂活化底物



2) 有机分子催化剂

活化模式包括: 共价活化和非共价活化

3) 双活化模式

包括: (单分子) 双活化催化剂、组合双活化、动态双活化等

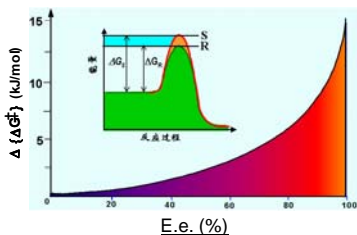
4) 组合活化模式

包括: 酸-碱组合催化、Lewis酸-有机分子催化、有机金属-有机分子催化等。

5) 不对称多组分反应, 不对称串联反应等。

立体控制

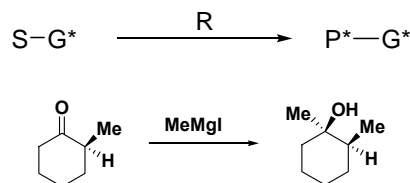
R和S过渡态能量差:
0 - 15 KJ/mol
(90% ee 相当于乙烷的旋转能垒)



- 过渡态有多点的作用, 作用的类型应多样;
- 刚性结构优于柔性的结构, 二面角又较大影响;
- 环状结构优于链状结构, 五、六元环有利于立体控制;
- 尽量达到“整合”的过渡态;
- C2对称的手性配体有利立体控制。

2.2. 不对称合成反应的类型 (four generations)

2.2.1 第一代—底物控制



- 通过手性底物中已存在的手性单元进行分子内定向诱导。手性单元在产物中保留。
- 原料成本低, 对映体纯度高
- 最好是两个对映体都是天然存在的

手性源 (池) (chiral pool)

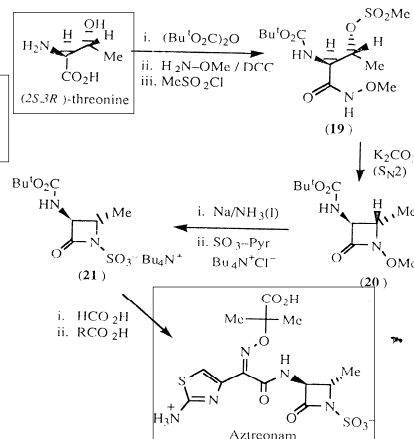
自然界中分布较多的天然手性化合物及其衍生物构成手性源。

手性子 (chiron): 手性的合成子

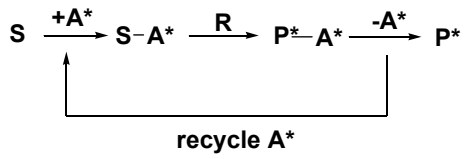
合成子 (synthon): 通过已知的合成方法 (或合成操作) 能连接成有机分子的结构单元

实例:

Squibb公司
从 (2S,3R)-苏氨酸
出发合成抗生素
Aztreonam

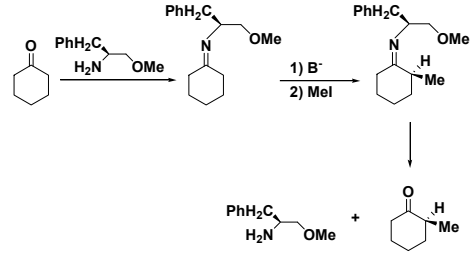


2.2.2. 第二代—辅助基团控制



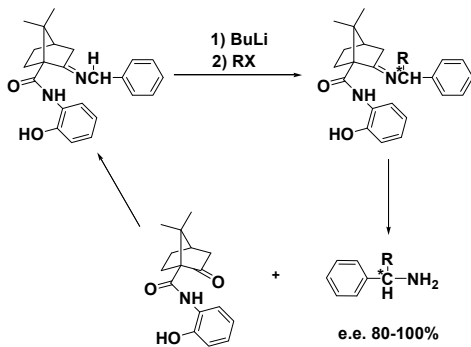
- 与第一代反应相似，手性控制在底物分子内实现。
- 完成反应后手性“辅基”从产物中离去。一般还能循环使用。

实例1:

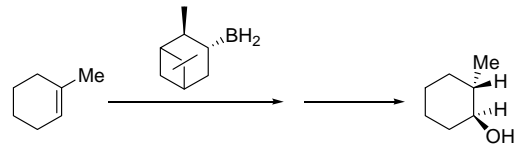
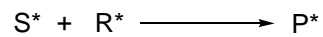
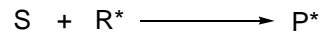


实例 2: 蒋耀忠先生的工作

选择、设计手性辅助基团是一个艺术。

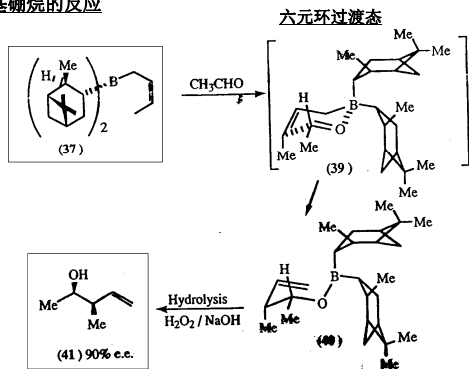


2.2.3 第三代—试剂控制

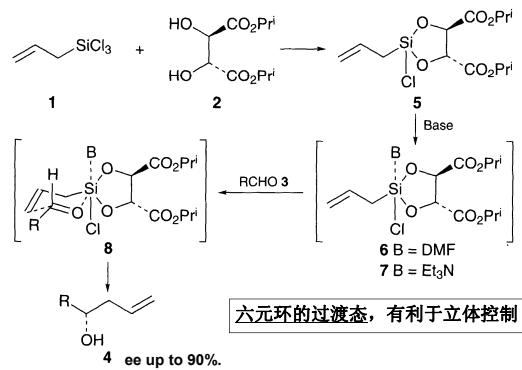


实例 1: 手性有机硼试剂的反应 (H. C. Brown)

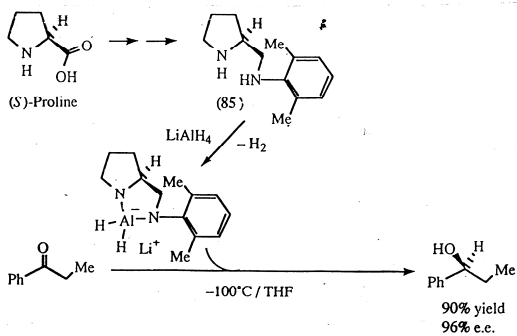
手性烯丙基硼烷的反应



实例2: 手性五配位硅化合物的不对称反应 (Chan and Wang)

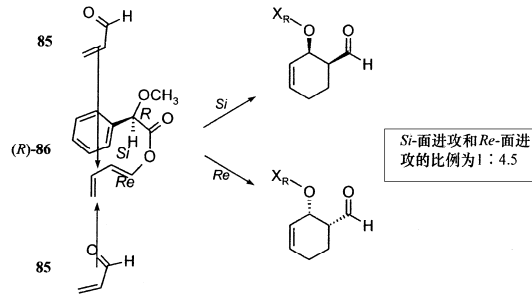


实例3: 手性修饰试剂 (Mukaiyama)

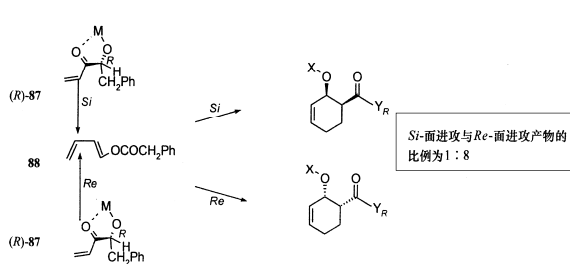


2.2.4. 双不对称反应

1) 单不对称反应 (只有一个底物是手性化合物)
以手性二烯与非手性丙烯醛的反应为例 (B.M.Trost)



非手性二烯与手性亲双烯体的环加成反应



2) 双不对称反应

两个底物都是手性的, 有“配对”和“错配对”两种情况

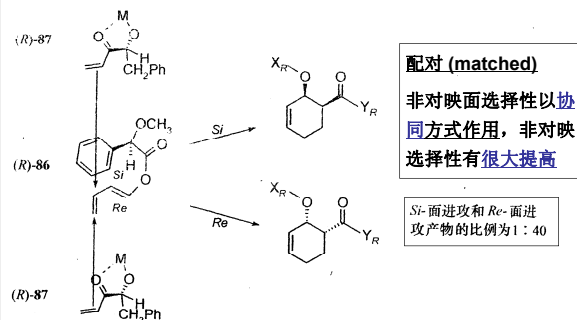


图 1-58 (R)-86 与 (R)-87 为匹配对

错配对 (mismatched)

两个非对映面选择性相互抵消, 非对映选择性有所降低

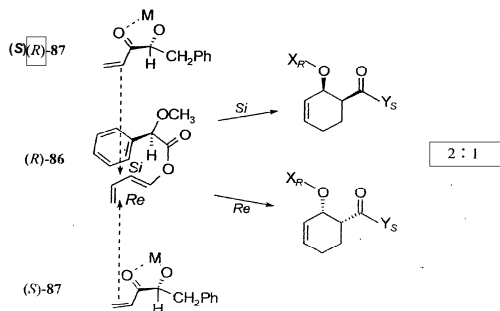
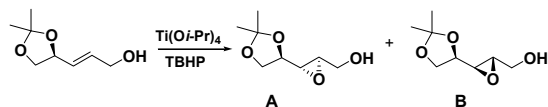


图 1-59 (R)-86 与 (S)-87 为错配对

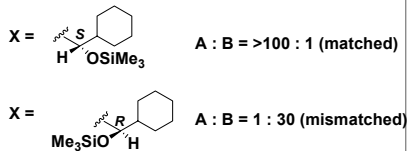
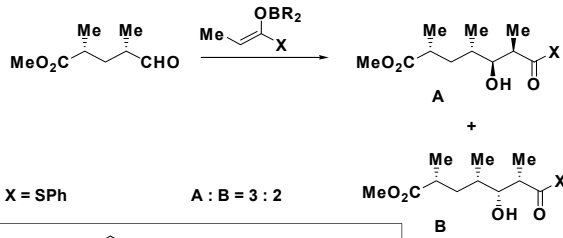
3) 双不对称反应的实例:

实例 1: Sharpless 环氧化反应--双不对称诱导

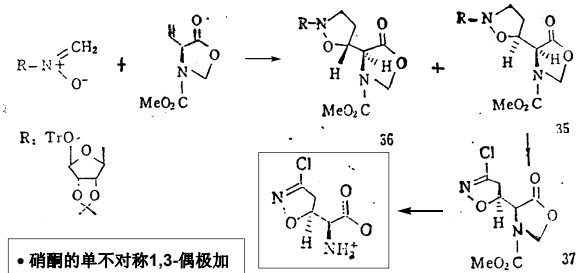


没有酒石酸酯 A/B = 2.3 : 1
(+)-DET (错配对) A/B = 1 : 22
(-)-DET (配对) A/B = 90 : 1

实例 2



实例 3: 抗癌药物Acivicin的合成

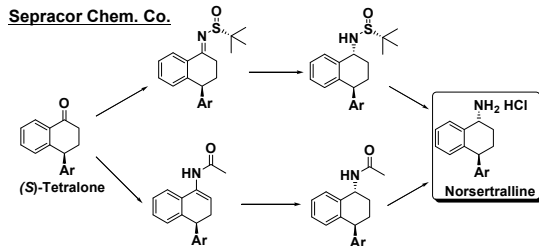


- 硝酮的不对称1,3-偶极加成反应)的d.e.为2.1~5.1
- 乙烯基甘氨酸衍生物的不对称反应的d.e.为3.1

- Acivicin的构型为S, 正好“配对”, 计算值为: 6:1~15:1
- 双不对称反应的结果, 35/36 > 19:1

2.2.5 第四代—催化剂控制

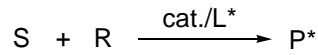
催化的不对称反应的重要性!!



- 催化的不对称合成方法代替辅基的不对称合成是一个趋势!!

1) 催化的不对称反应的类型

A) 手性有机金属催化剂



L*: 手性配体;
Cat.: 至少 < 20 mol%

影响反应选择性的几个因素

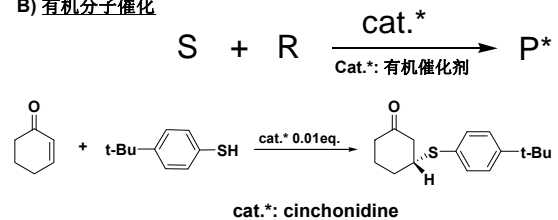
- 1) 手性中心的位置, 与反应中心的远近;
- 2) 配体原子的类型: N, O, S, P, ...等;
- 3) 配体应有一个基本、明确的结构, 手性配体的类型: 单齿配体, 双齿配体, 三齿配体等;

- ◆ 注意: a) 稀释效应 (Dilution Effect)

b) 配体对反应的加速作用---在反应中加入手性配体可大大加速这一反应。其优点是, 在某一催化不对称反应中加入极少量的手性配体, 就可得到大量的光活性产物。

- 4) 螯合环的形成, 环的大小, 环骨架的类型;
- 5) 取代基的大小, 空间位阻大或芳香取代基;
- 6) 反应的条件, 非手性的辅助试剂。

B) 有机分子催化



- 有机催化剂是指利用纯粹的有机分子 (由C, H, N, O, S, P等组成(不含过渡金属或其它金属)作催化剂。

- 有机分子催化对映选择性反应是基于模拟酶的一种非金属催化反应。

C) 生物催化反应

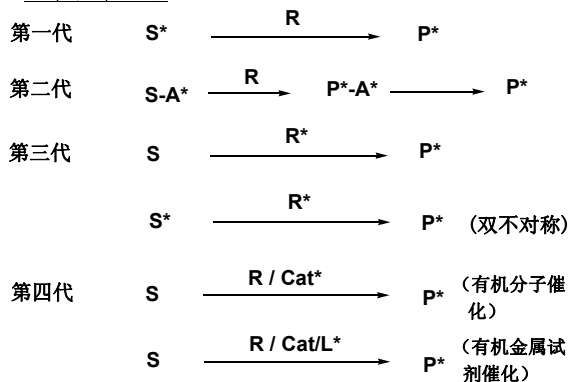
生物催化 (biocatalysis) 是指利用酶或有机体 (细胞、微生物等) 作为催化剂实现化学转化过程。又称生物转化 (biotransformation)。

- 1) 生物催化反应有高度的化学、区域和立体选择性, 适用类型包括: 水解、还原、氧化和碳-碳键的形成反应等。
- 2) 大部分生物催化的反应在水相中进行, 对环境的有害程度低。是一个环境友好的合成方法。
- 3) 局限: 反应的类型还不够广, 有些反应的转化率不高。

2) 原子经济性反应

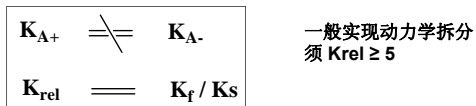
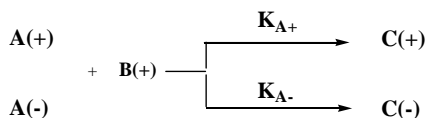
- 1991年, B.M.Trost提出以评估化学反应的效率。
- 考察**化学反应的效率**, 也就是要考查有多少反应物分子进入最后的产物分子中。理想的原子经济反应, 应该是100%的反应物分子中的原子转化到最终产物中, 没有副产物生成。
- 在争议中成为公认的绿色合成化学的**基本原则之一**。
- 以“原子经济性反应”的观念审视“传统”的有机反应。

不对称反应小结:

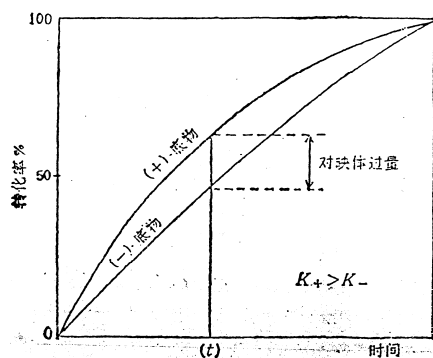


2.3. 动力学拆分 (kinetic resolution)

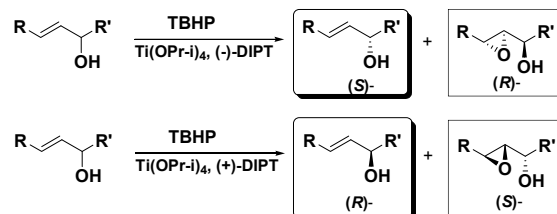
基本原理: 两个对映体的**反应速度**相差足够大, 反应在进行的某一点停止 (被淬灭), 以致某一对映体反应生成产物, 而另一对映体不反应, 达到“拆分”的目的。



动力学拆分过程的图示

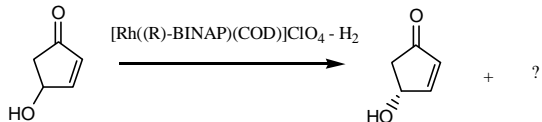


实例 1: Sharpless不对称环氧化反应

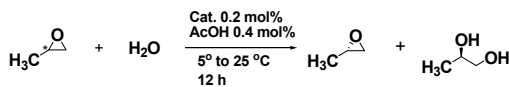


- 为实现动力学拆分, 通常要将TBHP的量减少到0.6 eq.
- 不同构型的手性配体得到不同构型的烯丙醇
- 拆分得到的醇, 尽管ee值高, 但产率小于50%

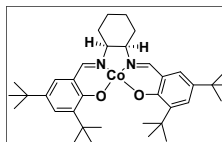
实例 2: 不对称氢化反应



实例3: 外消旋环氧丙烷的动力学拆分



Catalyst



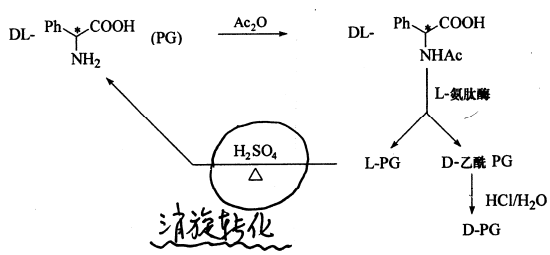
	Cycle 1	44%	50%
		98.6% ee	98.6% ee
	Cycle 2	46%	50%
		98.5% ee	98% ee
	Cycle 3	48%	50%
		98.5% ee	98% ee

Jacobsen, *Science*, 1997, 277,936
JACS, 2002, 124, 1307

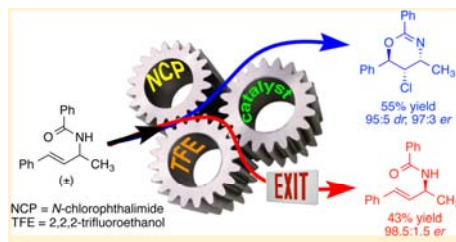
Mechanistic study: *JACS*, 2013, 135,15595

实例4: 酶促动力学拆分:

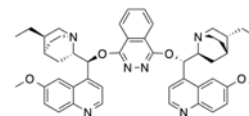
实例: **D-苯甘氨酸 (D-PG)** 是合成青霉素类药氨苄西林和头孢苄氨的重要原料



实例5: 有机分子催化的氯代环化反应



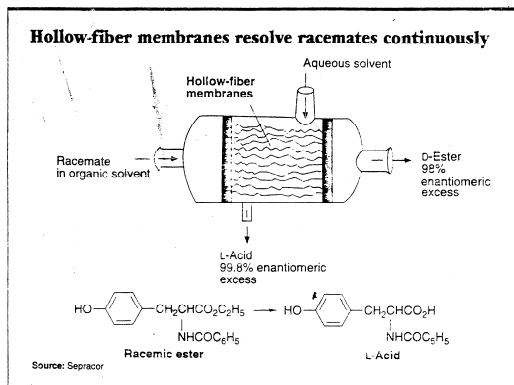
Cat.: <0.50mol%



同一催化剂起到两个作用:
 立体控制氯和OH对双键的加成。

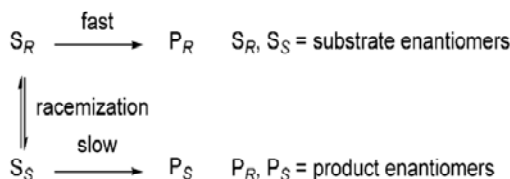
JACS, 2013, 135,14806

实例6: 中空纤维膜连续拆分



2.4 动态动力学拆分 (dynamic kinetic resolution, DKR) !!

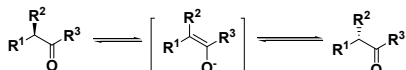
- 在拆分过程中, 外消旋的两个对映体 (被拆分子) 处于动态平衡关系。将动力学拆分和被拆分子的现场外消旋化结合在同一反应体系中。
- 如果: 1) 外消旋化的速率不小于 (等于或大于) 拆分反应中的快反应; 2) 产物不发生外消旋。某一对映体的产率可大于50%, 甚至可高产率地得到一个单一对映体。



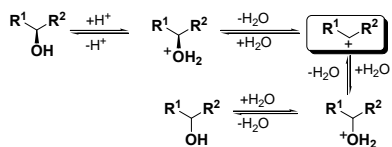
2.4.1 现场外消旋化是实现动态动力学拆分的关键

- 1) 热力学消旋; 2) 碱(酸)催化消旋; 3) 酶催化消旋;
4) 有机金属试剂催化; 5) 自由基反应消旋

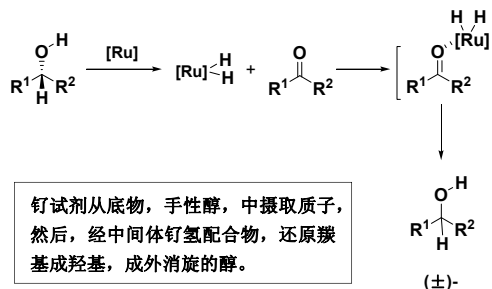
烯醇式互变消旋化



碳正离子消旋化



有机金属催化消旋化

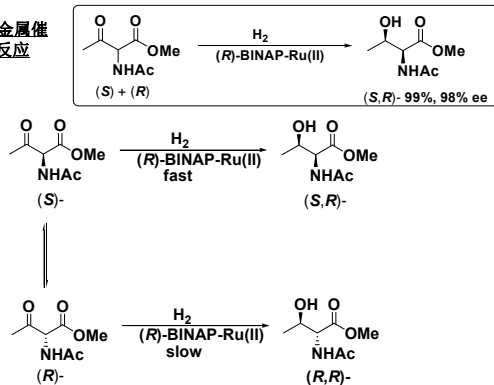


钌试剂从底物, 手性醇, 中摄取质子, 然后, 经中间体钌氢配合物, 还原羰基成羟基, 成外消旋的醇。

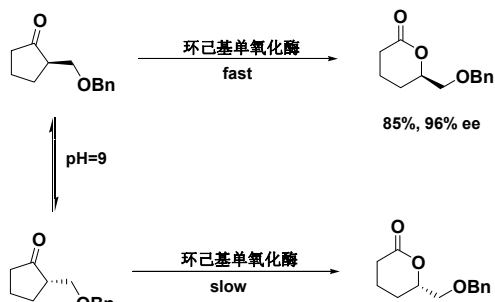
• 参看: 胡文浩 “不对称催化中的动态动力学拆分方法”, 第12章。

2.4.2 动态动力学拆分的实例

1) 过渡金属催化的氢化反应



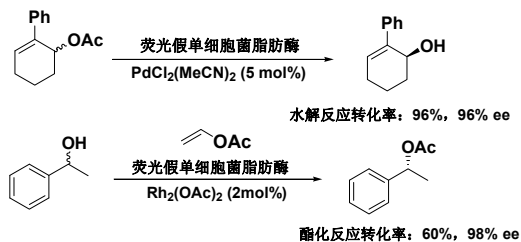
2) 酶促的DKR



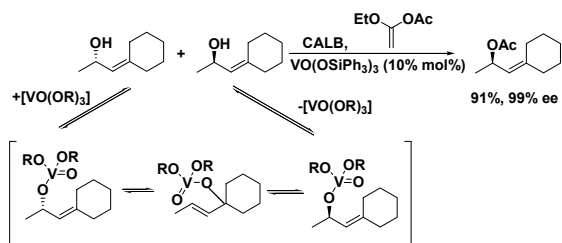
3) 酶与过渡金属结合催化的DKR

以酶作催化剂进行动力学拆分, 以过渡金属试剂催化外消旋, 是在动态动力学拆分中应用较普遍的方法

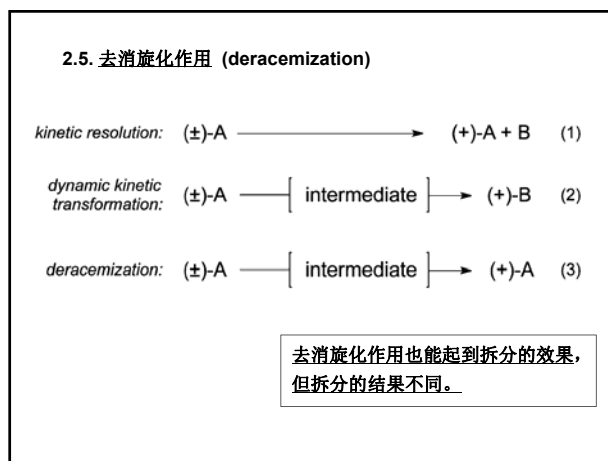
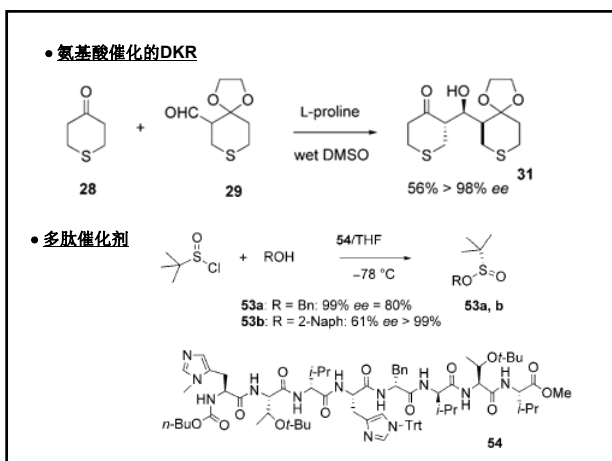
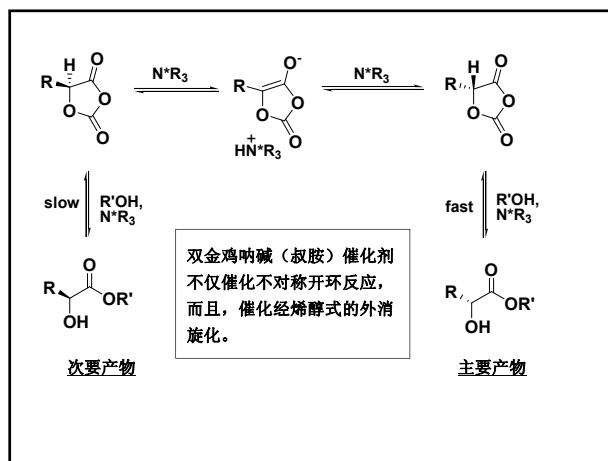
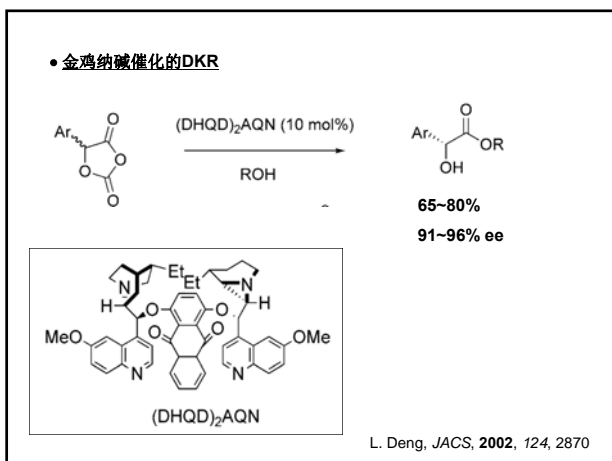
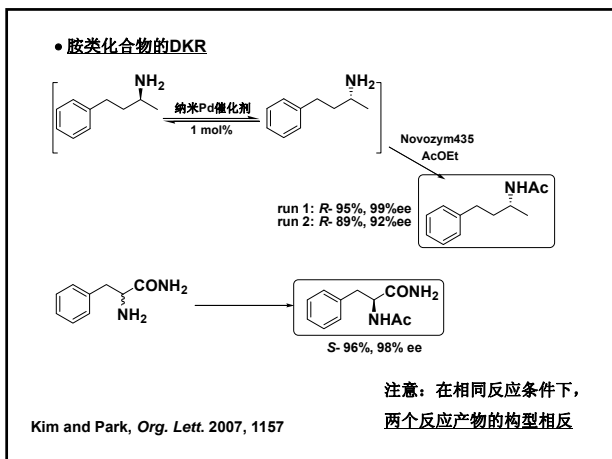
• 仲醇的DKR

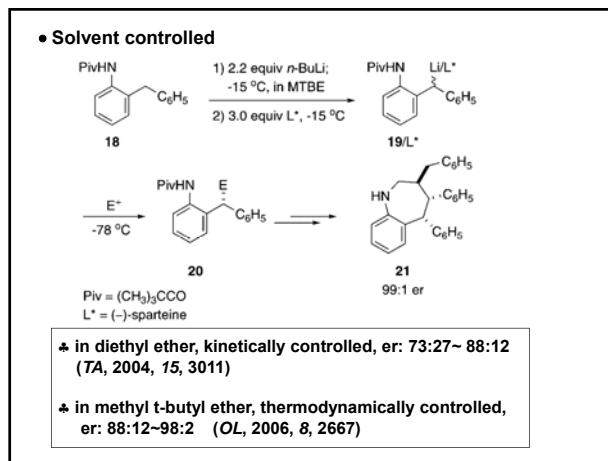
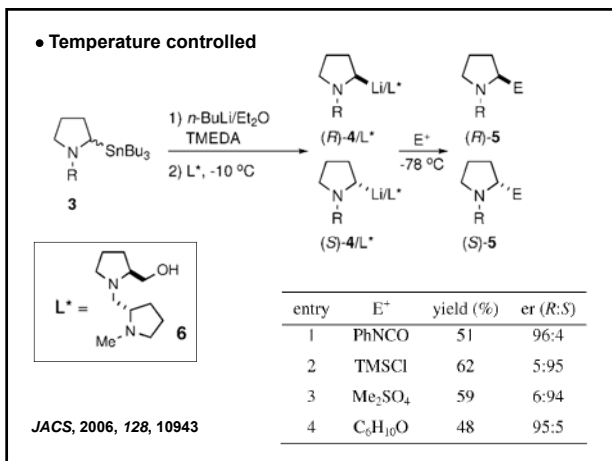
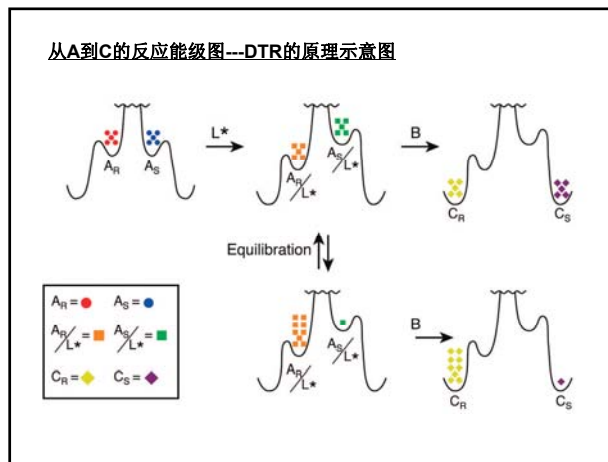
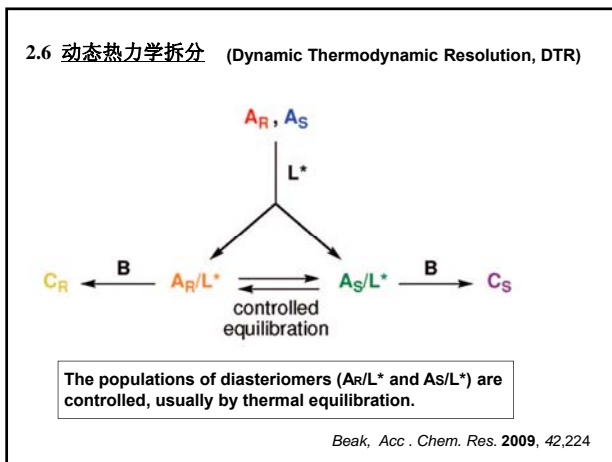
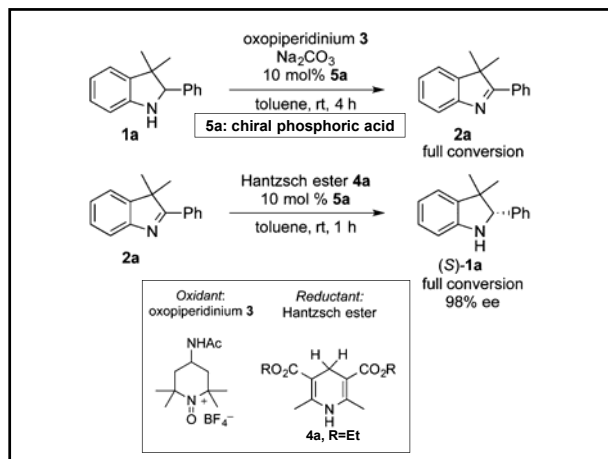
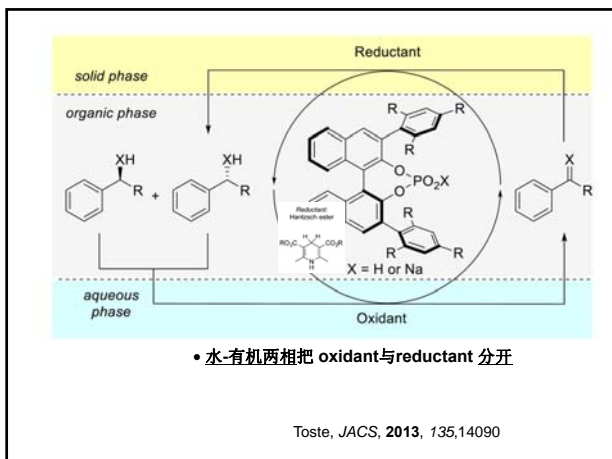


• 烯丙醇的DKR

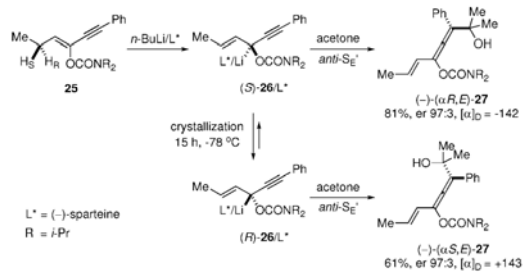


- V试剂催化外消旋化, 酶进行动力学拆分。
- 除了提到的Pd, Rh和V试剂外还有Ru, Ir等试剂可催化外消旋。





• Crystallization-based control



★ When pentane/toluene was used as solvent, brownish precipitate was formed, followed by stirring for 15 h, and then addition of acetone.

Angew. 2007, 46, 3131