

知识介绍

手性化合物的非目标对映体转化

白国义¹, 张晨芳¹, 陈立功², 张月成²

(1. 河北大学化学与环境科学学院, 河北 保定 071002; 2. 天津大学化工学院, 天津 300072)

摘要:介绍了通过构型反转和外消旋化反应对手性醇类、氨基醇类和氨基酸类化合物的非目标对映体进行转化的最新研究进展。构型反转能够直接得到所需要的对映体, 效率高, 但其应用局限性较大; 而催化外消旋化反应的应用范围更加广泛, 尤其是将金属配合物与酶联用的动态动力学拆分法使消旋率达到了 100%, 并最终直接得到所需构型的对映体, 应是今后研究的重点, 同时固定床连续外消旋化的方法也具有较好的应用前景。

关键词:非目标对映体; 构型反转; 外消旋化

中图分类号:TQ032

文献标识码:A

文章编号:0253-4320(2007)02-0066-04

Conversion of unwanted enantiomers of chiral compounds

BAI Guo-yi¹, ZHANG Chen-fang¹, CHEN Li-gong², ZHANG Yue-cheng²

(1. College of Chemistry and Environmental Science, Hebei University, Baoding 071002, China;

2. School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract: The latest progress in the conversion of the unwanted enantiomers of chiral alcohols, amino alcohols and amino acids are reviewed in this paper. The two most valuable methods are configuration inversion and racemization. The configuration inversion can offer the desired enantiomer in high efficiency, but with certain limitation in application. Whereas, the catalytic racemization has broader application, especially for the dynamic kinetic resolution, which can reach a 100% rate of racemization and finally offer the desired enantiomer by the combination of metal complex with enzyme. Both the dynamic kinetic resolution and the continuous fixed-bed racemization are regarded to have wide application prospects after certain improvements.

Key words: unwanted enantiomers; configuration inversion; racemization

手性化合物由于具有独特的生理活性, 在医药、精细化学品、材料科学等领域得到广泛应用, 其合成一直是国内外研究热点^[1]。目前获得手性化合物的方法主要有 3 种: 手性源合成法、不对称合成法和外消旋体拆分法, 其中外消旋体拆分法作为一种成熟而有效的工艺至今仍是获得手性化合物最重要的方法之一。但外消旋体拆分法存在一个明显的问题, 即由于非目标对映体的存在, 使此方法的理论收率最高只能达到 50%。构型反转和外消旋化已经被证明是 2 种行之有效的非目标对映体转化方法^[2]; 非目标对映体的构型反转可以直接得到所需构型的手性化合物, 其在光学活性化合物的制备中具有广阔的应用前景; 而将拆分和外消旋化反应有机地结合起来可使拆分的理论收率达到 100%, 从而可使外消旋体拆分法成功地应用于实际生产。笔者从构型反转和外消旋化 2 个方面对当前药物合成中 3 类重要的手性化合物: 手性醇、手性氨基醇、手性氨基

酸的非目标对映体转化的最新研究现状进行了评述, 并预测了进一步研究的方向。

1 构型反转

构型反转是利用双分子亲核取代反应(即 S_N2 反应)将发生构型反转的特点, 先将羟基等基团转化为较易离去的磺酸酯等基团, 然后用适宜的亲核试剂从背后进攻底物, 得到构型反转的产物, 再经过水解或还原等反应得到相应的构型反转的目标化合物。

1.1 手性醇类化合物的构型反转

1.1.1 以 $RCOO^-$ 为亲核试剂

先将羟基转化为酯形成一个很好的离去基团, 一定条件下与脂肪酸通过 S_N2 反应得到构型反转的酯, 酯水解即可得到相应构型反转的醇, 如(*S*)-邻苯基环己醇在对硝基苯甲酸下经一系列反应得到构型反转的醇, 收率为 99%^[3]。

收稿日期: 2006-10-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(20376057); 河北省教育厅科研计划项目(2005350)

作者简介: 白国义(1975-), 男, 博士, 教授, 主要从事精细化工和催化领域的研究, 0312-5079359, baiguoyi@sina.com。

1.1.2 以超氧离子或亚硝酸根离子为亲核试剂

根据文献报道,超氧离子的亲核性比传统的亲核试剂 OH^- 、 RCOO^- 等更好。例如 Corey 等^[4]报道了利用超氧离子将 15-*R*-前列腺素转化为 15-*S*-前列腺素的方法:先将 15-*R*-前列腺素甲磺酰化,再以 DMSO(二甲亚砜)/DMF(二甲基甲酰胺)/DME(二甲醚)(体积比 1:1:1)为溶剂,加入 4.5 mol KO_2 和 4.5 mol 18-冠-6,在 0℃下反应 20 min,粗产物经过一系列处理后得到构型反转的产物 15-*S*-前列腺素,产率为 75%。

1.1.3 以磺基转移酶为亲核试剂

Robert Landsiedl 等^[5]报道了利用磺基转移酶为亲核试剂得到构型反转的 1-羟乙基苄,反转率达 95%。

1.1.4 以硝酸根离子为亲核试剂

此外,还有人报道了以硝酸根离子为亲核试剂来进行手性醇类化合物构型反转,其反应步骤为:先将羟基转化为易离去的磺酸酯后,通过硝酸根离子以或大孔树脂形式对磺酸酯进行 $\text{S}_{\text{N}}2$ 取代反应,得到构型反转的硝酸酯化合物,再将酯还原,就得到构型反转的醇,根据醇的结构不同,收率为 78% ~ 100%。

1.2 手性氨基醇类化合物的构型反转

武汉大学胡先明等^[6]报道了在具有光学活性的氯霉素(碱)的制备过程中,经构型反转和拆分将非目标对映体 *S*-(+)-2-氨基-3-羟基-1-对硝基苯基-1-丙酮盐酸盐转化为目标对映体 *R*-(-)-2-氨基-3-羟基-1-对硝基苯基-1-丙酮盐酸盐的研究结果,其对比了多种反转试剂,发现以(1*R*,1*R*)-2-羟基-4-(对-甲砒基苯基)-5-氨基-1,3,2-二氧磷啉和(*R*,*R*)-1-(对-硝基苯基)-2-(缩丙酰氨基)-1,3,2-二氧磷啉的效果最佳,反转率达 90%,且产物不再产生氯霉素右胺。

2 外消旋化

2.1 手性醇类化合物的外消旋化

2.1.1 以金属配合物为催化剂

对于一些结构特殊的化合物,如在手性中心上连有一个氢原子、一个羟基和一个羰基的化合物,因其酮式有手性,烯醇式无手性。如在一定条件下先将其转变为烯醇式,再恢复为酮式,由于氢原子加到双键两侧的机会相等,因而发生外消旋化(如图 1)。所以常用酸或碱作催化剂,促使其烯醇式和酮式的互变而达到消旋化的目的。

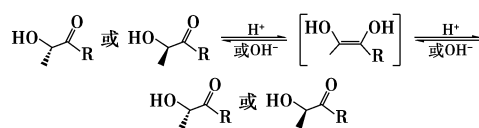


图 1 通过烯醇式和酮式的互变实现消旋化的示意图

一般的手性醇单独用酸或碱作用效果不大,若加入金属配合物作催化剂可利用金属催化的氢转移反应进行外消旋化^[7],条件温和且反应时间短。如 J. H. Koh 等^[8]用(η^3 -苊基) $\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ 对(*S*)-苯乙醇进行催化消旋,在碱性条件下,室温反应 20 min 即可使 e. e. (对映体过量)值为 0。

此外, P. A. Jacobs 等^[9]报道了在多相钌羟基磷石灰催化剂作用下可使苄基和脂肪基仲醇发生外消旋化反应,当 e. e. 值为 6% 时,收率为 93%。

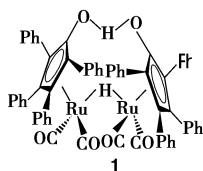
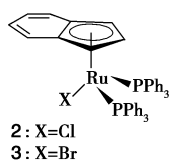
(η^5 -Pentaphenylcyclopentadienyl) $\text{RuCl}(\text{CO})_2$ ^[10] 是手性醇的外消旋化催化剂, (*S*)-1-苯乙醇、(*S*)-1-苯丙-2-醇、(*S*)-4-苯丁-2-醇和(*S*)-4-甲氧基-1-苯乙醇在其和碱的存在下均可得到外消旋化的产物。同时在温和条件下可作为酮与醇间氢转移催化剂的铈、铈、铝等的金属配合物同样可作为醇的外消旋化剂^[7]。

2.1.2 金属配合物和酶联用的动态动力学拆分

将催化消旋和酶拆分^[11]联用,即采用动态动力学拆分可使外消旋率达到 100% 并最终直接得到所需要构型的对映体。Williams^[12]首先报道了使用含钌金属配合物催化剂和脂肪酶联用对仲醇的动态动力学拆分,当 e. e. 值为 98% 时,转化率为 60%。Kim Mahnjoo、Park Jaiwook 等^[13]报道的胺基环戊二烯钌配合物[2,5-Me₂-3,4-Ph₂(η^5 -C₄CNHI)] $\text{Ru}(\text{CO})_2\text{Cl}$, 是与脂肪酶联用对仲醇进行动态动力学拆分中常用的外消旋化催化剂,在对(*S*)-4-苯基-2-丁醇的外消旋化测试中是活性最高的催化剂,被用于不同醇的动态动力学拆分。此催化剂的制备以 2,4-环戊亚胺、 $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ 和 CHCl_3 为原料在室温下即可进行。通过对其催化外消旋机理的研究,钌的氢化物被认为是此过程的关键中间体,是用于(*S*)-1-苯乙醇外消旋化的实际催化剂。以 10% 的苯乙酮为氢媒介,以 4% 摩尔分数的钌氢化物为催化剂, (*S*)-1-苯乙醇的外消旋化反应在 2 h 内完成,同时,以乙酸烯醇酯为乙酰基供体,以 *Candida antarctica* 为酶拆分试剂,可直接得到 *R* 构型的酯,收率为 95%, e. e. 值大于 99%。

A. L. E. Larsson^[14] 和 B. A. Persson^[15] 分别报道

了利用钌催化剂 **1**(图 2)和固体脂肪酶对仲醇进行动态动力学拆分的研究成果,证明这种方法可以用于不同结构醇的拆分,为手性醇类化合物的合成建立了适宜的模型。最近, Belen Martin - Matute 等^[16]研究了使用金属配合物和酶在室温下进行醇类化合物动态动力学拆分的结果,其中用于外消旋化过程的是一类新型高效的氢转移钌催化剂 **2**和 **3**(图 3)。

图 2 钌催化剂 **1**图 3 钌催化剂 **2**和 **3**

此外, Kim Mahnjoo, Park Jaiwook 等^[17]报道了在不需酮作氢媒介的含钌化合物催化下,在三乙胺和氧存在下,通过与酰化酶结合进行仲醇的动态动力学拆分的成果,在最优条件下得到 e. e. 值为 82% ~ 99%, 收率为 60% ~ 98% 的酯,与传统的方法相比较操作更为简便。

2.2 手性氨基醇的外消旋

手性氨基醇类化合物外消旋化由于其在药物合成中的应用近年来成为研究的热点之一。文献^[18-21]报道,含钴或镍的催化剂在氢气存在下能实现氨基醇类化合物非目标对映体的外消旋化。这可能是因为加氢/脱氢催化剂的作用下,氨基醇类化合物首先脱氢形成烯胺或醛,然后再加氢,从而得到外消旋的产品,其可能的的外消旋化机理如图 4 所示。

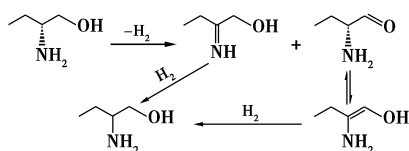


图 4 R-2-氨基丁醇的可能外消旋化机理

例如, S-2-氨基丁醇是合成抗结核药物乙胺丁醇盐酸盐的重要中间体,在其合成过程中,由于手性合成困难且成本高,绝大部分合成方法都是先得到外消旋的 (R, S)-2-氨基丁醇产物,再通过拆分得到

光学纯的 S-2-氨基丁醇,但同时得到等量的没有应用价值的非目标对映体 R-2-氨基丁醇。为降低成本,需通过外消旋反应把 R-2-氨基丁醇转化为 (R, S)-2-氨基丁醇,再重新进行拆分得到 S-2-氨基丁醇。W R Grace & Co-Conn 公司^[18]报道了使用骨架钴作催化剂,在临氢状态下对 R-2-氨基丁醇进行外消旋化反应,收率尚可,但该方法主要适用于间歇式反应,成本较高。笔者也曾以骨架镍为催化剂,以高压釜为反应器进行过 R-2-氨基丁醇的外消旋化反应,收率可达 70% 以上,同样由于其为间歇操作且催化剂循环利用次数少、效率低,缺乏竞争力。基于此,笔者又开发了一条固定床连续外消旋化的新工艺:以 40% 的 Co/ γ -Al₂O₃ 为催化剂,对非目标对映体 R-2-氨基丁醇进行外消旋化,产品无旋光,收率达 80%;以铈掺杂的 Co/ γ -Al₂O₃ 催化 R-2-氨基丁醇的外消旋化,产品无旋光且收率大于 82%^[19-20]。目前笔者正在研究以镁或钙等金属掺杂的钴系催化剂催化下的 R-2-氨基丁醇的外消旋化反应并已取得初步的成果。此外还尝试使用可用于固定床的特殊骨架钴催化剂,在固定床上的连续催化外消旋化 R-2-氨基丁醇,与粉末态骨架钴催化下的高压釜间歇反应相比,产率较高,达 76%,且稳定性较好^[21]。此类方法操作简单、效率高,具有良好的工业化前景。

2.3 手性氨基酸化合物的外消旋化

近年来,随着对生命科学和手性药物研究的深入,研究者发现非天然氨基酸(即 D-氨基酸)在生命活动和药物制备中具有 L-氨基酸所不能替代的作用,以 D-氨基酸作为手性源合成的一系列手性药物具有特殊的治疗功效,因此 D-氨基酸的制备技术研究日益成为研究热点。拆分外消旋体 D, L-氨基酸是制备 D-氨基酸的重要方法之一,而 D, L-氨基酸一般可通过 L-氨基酸的外消旋化得到。目前氨基酸的外消旋化技术主要有以下几种^[22-25]:酸碱催化外消旋化、热外消旋化、酶法外消旋化、过渡金属催化外消旋化、微波促进下的外消旋化等。例如: Martin J. Hateley 等^[22]报道了在适当条件下,光学纯的 N-酰基- α -氨基酸在一系列的铑配合物催化下均可高效地实现外消旋化,如在 Wilkinson 催化剂 [Rh(PPh₃)₃Cl] 存在下,在 60℃ 乙腈中反应 48 h 就能有效地实现 N-酰基- α -氨基酸的外消旋化,而按照传统方法, N-酰基- α -氨基酸需在高温条件下经二氢唑酮中间体才能实现外消旋化,反应条件苛刻且收率较低。刘毅等^[23]介绍了微

波促进下的 *L*-苯丙氨酸的外消旋反应,以 1.0 mol/L 的氢氧化钠水溶液替代低级脂肪酸作为反应溶剂,以摩尔比为 0.10 的水杨醛为催化剂,*L*-苯丙氨酸可以实现快速外消旋化,此方法具有环境友好的优点,具有一定的应用前景。Shigeki 等^[24]开发了一种新的氨基酸消旋方法,以冰醋酸为介质,以水杨醛为催化剂,在 80~100℃ 下进行外消旋化,反应速度快且收率高,取得很好的反应结果。何荃等^[25]借鉴有机酸的消旋方法,采用在纯乙酸溶剂中加入乙酸酐的方法,对氨基酸进行外消旋化实验,消旋率可达 100%,并考察了温度、乙酸酐用量对消旋过程的影响,研究表明该消旋方法对 *L*-酪氨酸、*L*-脯氨酸、*L*-苏氨酸、*L*-苯丙氨酸、*L*-缬氨酸、*L*-赖氨酸、*L*-半胱氨酸等氨基酸均具有非常好的消旋效果。

3 展望

手性化合物非目标对映体转化的研究具有很高的理论和实际应用价值,随着手性药物等手性化合物的普及应用必将发挥越来越重要的作用。构型反转能够直接得到所需要的对映体,效率高,但其应用局限性较大;而催化外消旋化的应用范围更加广泛,尤其是将金属配合物与酶联用的动态动力学拆分法可使消旋率达到了 100% 并最终直接得到所需构型的对映体,效率也较高,应是今后研究的重点,同时固定床连续外消旋化的方法如果能够进一步提高消旋效率也必将为实现工业化奠定坚实的基础。

参考文献

- [1] 于平. 手性化合物研究进展[J]. 化工进展, 2002, 21(9): 635-638.
- [2] 杨少容, 胡先明. 手性醇类化合物的构型反转[J]. 化学试剂, 2001, 23(1): 15-20.
- [3] Martin S F, Dodge J A. Efficacious modification of the Mitsunobu reaction for inversions of sterically hindered secondary alcohols[J]. Tetrahedron Lett, 1991, 32(26): 3017-3020.
- [4] Corey E J, Nicolaou K C, Shibasaki M, et al. Superoxide ion as a synthetically useful oxygen nucleophile[J]. Tetrahedron Lett, 1975, 16(37): 3183-3186.
- [5] Landsiedel R, Pabel U, Engst O, et al. Chiral inversion of 1-hydroxyethylpyrene enantiomers mediated by enantioselective sulforanferases[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 1998, 247(1): 181-185.
- [6] 武汉大学. 光学活性氯霉素(碱)的制备方法: 中国, 1173932C[P]. 2004-11-03.
- [7] Ito M, Osaku A, Kitahara S, et al. Rapid racemization of chiral non-racemic sec-alcohols catalyzed by (η^5 -C₅(CH₃)₅)Ru complexes bearing tertiary phosphine-primary amine chelate ligands[J]. Tetrahedron Lett, 2003, 44(40): 7521-7523.
- [8] Koh J H, Jeong H M, Park J. Efficient catalytic racemization of secondary alcohols[J]. Tetrahedron Lett, 1998, 39(31): 5545-5548.
- [9] Wuyts S, de Vos D E, Verpoort F, et al. A heterogeneous Ru-hydroxyapatite catalyst for mild racemization of alcohols[J]. Journal of Catalysis, 2003, 219(2): 417-424.
- [10] Csjerniyk G, Bogár K, Bäckvall J E. New efficient ruthenium catalysts for racemization of alcohols at room temperature[J]. Tetrahedron Lett, 2004, 45(36): 6799-6802.
- [11] 蒋南, 胡学铮, 夏咏梅, 等. 酶催化手性拆分旋光异构体[J]. 现代化工, 2004, 24(1): 24-27.
- [12] Dinh P M, Howarth J A, Hudnott A R, et al. Catalytic racemization of alcohols: Applications to enzymatic resolution reactions[J]. Tetrahedron Lett, 1996, 37(42): 7623-7626.
- [13] Jun Ho Choi, Mahnjo Kim, Jaiwook Park, et al. Aminocyclopentadienyl ruthenium complexes as racemization catalysts for dynamic kinetic resolution of secondary alcohols at ambient temperature[J]. J Org Chem, 2004, 69(6): 1972-1977.
- [14] Larsson A L E, Persson B A, Backball J E. Enzymatic resolution of alcohols coupled with Ruthenium-catalyzed racemization of the substrate alcohol[J]. Angew Chem Int Ed Eng, 1997, 36(11): 1211-1212.
- [15] Persson B A, Larsson A L E, Le Ray M, et al. Ruthenium and enzyme catalyzed dynamic kinetic resolution of secondary alcohols[J]. J Am Chem Soc, 1999, 121(8): 1645-1650.
- [16] Martin-Matute B, Edin M, Bogar K, et al. Combined ruthenium(II) and lipase catalysis for efficient dynamic kinetic resolution of secondary alcohols. Insight into the racemization mechanism[J]. J Am Chem Soc, 2005, 127(24): 8817-8825.
- [17] Koh J H, Jung H M, Kim M J, et al. Enzymatic resolution of secondary alcohols coupled with ruthenium-catalyzed racemization without hydrogen mediator[J]. Tetrahedron Lett, 1999, 40(34): 6281-6284.
- [18] W R Grace & Co-Conn. Racemization of optically active amino alcohols: US, 4990666[P]. 1991-02-05.
- [19] Bai G Y, Chen L G, Zhang Y C, et al. Racemization of chiral amino alcohols: Catalyst selection and characterization[J]. React Kinet Catal Lett, 2005, 86(1): 203-209.
- [20] Zhang Y C, Chen L G, Bai G Y, et al. Racemization of *R*-2-amino-1-butanol over Rh-doped Co/ γ -Al₂O₃ catalyst[J]. J Catal, 2005, 236: 176-180.
- [21] Zhang Y C, Bai G Y, Li Y, et al. Racemization of *R*-2-amino-1-butanol catalyzed by a fixed-bed Raney cobalt catalyst[J]. J Mol Catal A: Chem, 2006, 255(1/2): 269-274.
- [22] Hateley M J, Schichl D A, Kreuzfeld H J, et al. Rhodium-catalysed racemization of *N*-acyl α -amino acids[J]. Tetrahedron Lett, 2000, 41(20): 3821-3924.
- [23] 刘毅, 钱绍松, 李加友, 等. 微波促 *L*-苯丙氨酸消旋反应研究[J]. 化工进展, 2005, 24(8): 893-896.
- [24] Yamada S, Hongo H, Yoshilka Y, et al. Method for the racemization of optically active amino acids[J]. J Org Chem, 1983, 48(6): 843-846.
- [25] 何佳, 彭阳峰, 胡敏杰, 等. 氨基酸的消旋: 中国, 1569815A[P]. 2005-01-26. ■