

光学活性氰醇的不对称合成研究进展*

翟志才¹, 王贵才²

(1. 盐城工学院 化学工程系, 江苏 盐城 224003; 2. 江苏省石化厅信息中心, 江苏 南京 210024)

摘 要: 光学活性氰醇是合成大量医药、农药产品的重要中间体。介绍了用具有光学活性的生物或化学催化剂对前手性底物的不对称化来制备光学活性氰醇的方法, 重点对 (S)- α -氰基-3-苯氧基苯甲醇的不对称催化作了较为全面的概述, 并对不对称合成的特点、机理及发展前景作扼要的介绍。

关键词: 光学活性; 不对称合成; 对映异构体; 手性催化剂

中图分类号: TQ214

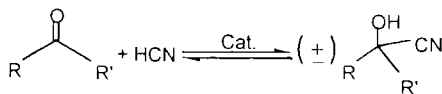
文献标识码: A

文章编号: 1008-5092(2000)04-0009-05

光学活性氰醇以及由它转变而成的 α -羟基酸, α -羟基酯, α -羟基酮和 β -羟基胺等一系列光学活性异构体都是重要的农药和医药中间体。其中拟除虫菊酯 (pyrethroids)、 β -类肾上腺素阻断剂都是这类化合物的代表。立体化学的研究表明, 药物分子的立体构型与其生物活性之间有着密切的关系。例如用于合成氰戊菊酯的 α -氰基-3-苯氧基苯甲醇就是这样一类化合物, 只有 S 构型的异构体所形成的 (S, S) 型氰戊菊酯才具有较高的杀虫活性。因而, 制备对映体纯的氰醇异构体已成为药物合成中一个富有挑战性的目标。

光学活性化合物, 大体上可以通过从天然产物提取、酶法发酵、外消旋化合物的拆分或通过不对称合成等方法获得。其中, 不对称合成是十分经济的合成方法, 近年来发展迅速, 成为有机化学领域的一个研究热点。一些报道直接得到几乎 100% 光学纯度产物的例子与日俱增, 并在反应机理研究方面取得了许多新的进展。目前, 研究较多的是用手性催化剂 (手性诱导试剂) 的定向合成。

羰基化合物与氢氰酸的直接加成是工业上生产氰醇的常用方法, 这是一个羰基上的亲核加成反应:



在不对称催化反应中影响因素很多, 如催化剂的种类、结构、反应条件等, 其中最主要的是催化剂手性配体的结构。手性催化剂作为模板控制反应物的对映面, 从动力学上看, 这是对映面区别反应。手性催化剂识别前手性底物的对映面, 以不同速率反应, 当底物与试剂结合成非对映体的过渡态时, 活化自由能 ($\Delta G^\ddagger$) 差别决定产物中一个对映体对另一个对映体的过量, 增加 $\Delta G^\ddagger$ 可以增加这种对映体过量 (enantiomeric excess, 简称 e. e.)。当生成的一对非对映体过渡态自由能之差 $\Delta \Delta G^\ddagger$, 室温下如达到 12.5 kJ/mol 时, 反应便可得到近乎 100% 的 e. e. 收率^[1]。实际反应中可通过在不需要的非对映异构体中引入空间障碍或者提高能量的途径来达到目的^[2]。

近几年来, 关于光学活性氰醇的不对称合成方法已有不少报道。根据催化剂的不同, 可分为两类: 即化学合成和生物合成。本文着重从这两个方面总结近年来光学活性氰醇的不对称合成研究概况。

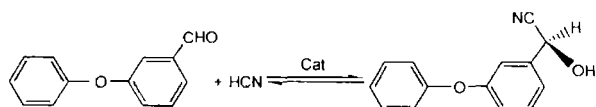
1 化学合成

化学不对称合成即用各种手性诱导试剂作催

* 收稿日期: 2000-04-29

作者简介: 翟志才 (1963-), 男, 江苏盐都县人, 盐城工学院化工系实验师, 现为南京化工大学硕士研究生。

化剂进行不对称氰醇化反应:



这些手性试剂可以是具有光学活性的生物碱或环状二肽、海因类化合物,也有采用手性席夫碱(Schiff base)与金属催化剂(如钛酸异丙酯)形成的络合物作为手性试剂进行不对称氰醇化。

1.1 生物碱作催化剂

早在 1962 年, Tsuboyama^[3] 就曾报道采用含有氨基的光学活性线性聚合物(S)-异丁基-氮丙啶聚合物为催化剂进行苯甲醛氰醇的合成, 旋光产率(optical yield)达到 20%。Morrison 等首先尝试采用光学活性碱(包括生物碱)和一些光学活性多胺进行催化^[4]。蒋耀忠等^[5]报道用新制的钛-手性席夫碱混合物选择性催化醛与三甲基硅氰的立体反应, 得到 48%-92% e. e.。当其摩尔比率为 2:1 时, 表现出较高的立体选择性。Julia^[6] 等以天然生物碱合成手性季胺盐为相转移催化剂进行氰醇的不对称合成。童跃进等还提出了 20 种简便的光学合成活性胺类及季胺盐类碱催化剂的方法^[7]。

1.2 海因、二肽作催化剂

近 20 年来, 在光学活性氰醇的不对称合成研究领域, 对于合成光学活性苯甲醛氰醇研究较多, 因为人们试图寻求这种高效 S 异构体的可行的工业化合成方法。Stouton 等^[8] 用环状二肽在甲苯溶剂中催化合成苯甲醛氰醇, 得到 S 异构体收率为 80%。Jackson 报道^[9] 用环状二肽催化(S)-氰醇的合成, 催化剂制备共有 4~5 步, 反应在冰水浴中进行, 得到 S 异构体 70% e. e.。而 Mori 等人^[10] 则提出将环状二肽酯与醇钛相混合, 对苯甲醛进行立体选择性氢氰化, 得到的是有光学活性的(R)-苯乙醇腈, 其立体选择性达到 94:6。Dong 和 Friend 报道^[11] 用环状二肽催化 3-苯氧基苯甲醛的氢氰化反应时, 循环加入氰醇产物, 有利于提高转化率。例如, 若掺入 13% 氰醇时, 1 h 后转化率为 87%; 6.5 h 后转化率达 96% 及 95.6% e. e. 的 S 异构体。不加氰醇时, 转化率最多只有 91%。这是由于少量氰醇的加入加速了催化剂的溶胀, 增加了催化效率。

在 S 构型氰醇的合成中, 为了获得较高的活性和高对映选择性, Inoue 与其合作者尝试了一系列具有光学活性的含(S)-组氨酸的环状二肽用于

苯甲醛在溶剂苯中的不对称氢氰化加成。Becker 等人用苯乙烯共聚树脂(XAB-4)固载环状二肽催化合成(S)-氰醇得到 S 异构体的转化率为 96% 及 98.5% e. e.^[12]。Danda 等人^[13] 用 D-组氨酸与异氰酸苄酯反应生成的海因作催化剂合成(S)- α -氰基-3-苯氧基苯甲醇, 得到 S 异构体的光学产率为 31%, 转化率为 99.2%。他们还用含有环状二肽的 3-苄基-6-(4-咪唑甲基)-2,5-哌嗪二酮作为手性诱导试剂催化合成 α -氰基-3-苯氧基苯甲醇, S 构型收率达 96%, 光学产率为 97% e. e.^[14]。Danda 发现, 催化剂的形态对此反应的立体选择性尤为重要, 而溶剂对其活性影响不大。必须将反应混合物制成透明的凝胶, 不应有晶形的催化剂存在。这种反应混合物具有很大的触变性, 其对应选择性随反映混合物粘度降低而有所提高^[15]。他们于 1991 年又报道用(R)-组氨酸与异氰酸苄酯生成的海因作手性催化剂定向催化 3-苯氧基苯甲醛和 HCN 的加成反应, 结果为(S)-氰醇收率 61%, 对映体过量 37% e. e.。一般来说, 具有类似 Cyclo[(S)-Phenylalanyl-(S)-histidyl] 构型的环状二肽以及具有(S)-histidyl 构型的组氨酸是制备(R)构型氰醇的有效催化剂。而(R,R)或(R)构型则倾向于得到 S 构型氰醇。这是由于它们在反应中空间诱导效应的不同所致。因此, 在 S 构型氰醇(如 α -氰基-3-苯氧基苯甲醇)的合成中可以通过改变催化剂的结构而得到理想的产物^[16]。这类催化剂在各类醛的氢氰化反应中已经得到应用, 但立体选择性仍不很理想, 而且合成催化剂所用的环状二肽或海因需由非天然氨基酸(R 型氨基酸)来制取, 成本较高, 制备方法较为复杂, 目前还不适于光学氰醇的大量生产。

1.3 其它催化剂

对光学活性氰醇的不对称合成, 有些研究者提出其它有效的催化合成方法。有专利报到^[17] 用奎尼定或辛可宁-丙烯腈共聚物(结构 III)催化 3-苯氧基苯甲醛的氢氰化反应, 得到 33.9% e. e. 的 S 异构体(2), 转化率为 96.8%。Yamashita^[18] 用钨灯在磁体两极间构造一个旋光性电磁场, 用于合成光学活性苯甲醛氰醇。产物的旋光性可通过改变钨灯光线方向而改变, 但旋光产率不够理想。从 80 年代初期一些研究者开始探索使用金属催化剂, 将含手性的 Lewis 酸用于醛和三甲基硅氰之间的立体选择性催化。通常采用的金属催化剂有钛、锡、镱等形成的络合物^[19]。反应一般

在二氯甲烷中进行,反应温度在 -78°C 左右。Garner等^[20]又作了进一步改进,以肽-钛络合物为催化剂进行芳香醛的氢氰化。这类催化剂来源于天然易得的(S)-氨基酸,在苯甲醛的氢氰化中,通过改变钛的结构,能够得到相反构型的氰醇,并使光学活性氰醇的对映体纯度达90%以上,具有其它几种催化剂所不具备的优点。

2 生物合成

生物合成即酶催化合成法。酶是一种具有手性大分子的生物催化剂,酶促反应具有高度的立体选择性和专一性以及反应条件温和的特点,能有效地区别反应物结构的对称因素和不对称因素。酶分子中含有羟基、酚基、巯基、羧基和氨基等多种基团,因此酶可表现出酸性、碱性、亲电、亲核等各种催化特性^[21]。酶作为手性催化剂已开始应用于有机合成反应,尤其在光学化合物的合成中已初步显示出巨大的优越性和广阔的应用前景。

在氢氰酸与醛的加成反应中,通常使用的是醇腈酶(Oxynitrilase)作为诱导体。研究表明在醛羰基的氢氰化加成反应中,在(S)-醇腈酶的诱导体系中,氢是从前手性羰基的 re 面进攻的,而氰基则是从醛羰基的 si 面进攻的,其还原产物——二级醇主要为S构型。结果,无论是使用游离酶粉,或是将其固定在纤维素上进行催化,都只能得到一种对映体。通常(R)-醇腈酶催化的不对称加成得到R构型氰醇,而(S)-醇腈酶得到的是S构型氰醇。

醇腈酶主要来源于苦杏仁、高粱等植物。Effenberger^[22]发现从苦杏仁中提取的(R)-醇腈酶具有较高的对映选择性,并可用于多种底物(Substrate)的不对称反应。用酶作催化剂时,反应体系的选择十分重要。由于氰醇在水介质中的不稳定性及易外消旋化,若在水溶液中通过降低反应介质的pH值至4.0以下,或采用有机介质体系可使反应获得较好的立体选择性。Wehtze发现在所有的有机溶剂中,根据酶稳定性及反应的e.e.%值比较,异丙醚最好。反应可以使用固定床反应器或膜反应器连续进行。而且,从磨碎的杏仁中的粗提物或杏仁粉本身的水缓冲液,或者是被缓冲液饱和的有机溶剂,都是有效的催化剂。相比较而言,从高粱中提取的(S)-醇腈酶立体选择性较差,限制了它的应用。有专利报道^[23]将(S)-醇腈

酶固定在一多孔膜上,以正二丁醚为溶剂,催化间苯氧基苯甲醛的氢氰化加成,得到S构型的光学活性氰醇,对映体过量高达85% e.e.以上。Klempier等人报道^[24]首次用从三叶胶树中得到的羟氰裂合酶催化糠醛(正己醛)的氢氰化反应,在 $\text{pH} \geq 4$ 的条件下得到的 α -氰基正己醇的光学纯度为84% e.e.。接着他们于1996年又报道了用这种(S)-羟氰裂合酶催化多种脂肪族、芳香族以及杂环芳香醛的氢氰化反应,发现对大多数(S)-氰醇都有较高的产率和较好的选择性^[25]。同时有人发现使用高粱芽代替游离酶粉可以用于此类不对称合成反应,反应体系中植物材料本身充当了固定化的基质,这大大降低了反应成本。近年来随着生物技术如基因克隆技术等的应用,采用(S)-醇腈酶合成(S)-氰醇有了新的发展。Foster采用重组的醇腈酶MeHNL以硝化纤维素为固定介质,进行了一系列醛的不对称合成,获得了理想的光学产率^[26]。

3 结语

在过去的20多年里,不对称合成取得了令人惊叹的进步。尤其在新型不对称催化剂及不对称催化机理的研究方面有了新的进展。例如,1988年日本山口大学的小国信树(N. Oguni)等,在使用1-(1-哌啶基)-3,3-二甲基-2-丁醇(简写作PDB)作为手性催化剂进行二乙基锌与苯甲醛的对映选择性加成反应时,首次发现了不对称放大理论,这一新的发现对于解释地球上生物分子的手性起源问题乃至揭开生命的奥秘,可能具有深远的意义^[27]。但目前最大的困难仍然是对于影响不对称诱导的各种因素缺乏深入了解,底物的选择和高对映体过量仍然没有普遍规律可循,深入探讨不对称反应机理、设计价廉易得的高效手性催化剂仍然是摆在化学家们面前的迫切任务。目前对光学活性氰醇尤其是用于合成高效拟除虫菊酯的(S)- α -氰基-3-苯氧基苯甲醇的不对称合成,已有不少研究报道,但真正能够适用于大规模工业生产的例子还未见报道。虽然(S)- α -氰基-3-苯氧基苯甲醇外消旋拆分法已于1971年开始工业化生产,但可以预见,这种极不经济的传统方法必将被不对称催化合成法所替代。因为从实用的观点来看,利用不对称催化剂催化合成光学活性氰醇是最为经济的方法。从理论上讲,它有可能合成具有100%光学纯度的各种光学活性化合物。在这

一方面,化学合成法仍具有较大的优势,因为这类催化剂成本相对较低,可通过各种化学原料进行人工合成,并加以控制。因此,如何提高其立体选择性,如何解决催化剂的有效回收和重复使用问题,尽快找到实施工业化的有效途径,将是今后这一领域研究的重点。

相比之下,酶催化的合成反应可信度较低。这主要是因为人们还不能完全理解和掌握一些较复杂的生物反应体系。目前要预言和控制酶的反应性和选择性还相当困难。况且可以利用的酶的品种有限,酶制剂的价格也比较高,因而酶催化光学活性氰醇的研究目前还处于实验室阶段。

参考文献:

- [1] 蒋耀忠,周向葛,胡文浩. 手性催化剂与不对称反应[J]. 化学研究与应用, 1993, 5(3): 1 ~ 11.
- [2] 周维善. 不对称合成[M]. 北京: 科学出版社, 1997. 204 ~ 206.
- [3] Tsuboyama S. Catalytic asymmetric cyanohydrin synthesis with synthetic optically active polymer (I) Synthesis of benzaldehyde cyanohydrin[J]. Bull. Chem. Soc. Jpn, 1962, 35: 1004.
- [4] Morrison J D, Mosher H S. Asymmetric organic reactions[M]. Prentice-Hall, New Jersey, 1971. 131.
- [5] Yaozhong Jiang, Xiangge Zhou, Wenhao Hu, Zhi Li, Aiqiao Mi. Asymmetric catalytic trimethylsilylcyanation of aldehyde by novel-Ti chiral Schiff base complexes[J]. Tetrahedron-Asymmetry, 1995, 6(12): 2915.
- [6] Julia S, Ginebreda A. Asymmetric induction by phase-transfer catalysis using chiral catalysts-Synthesis of 1,2-dichloroalkanes and acetylcyanohydrins[J]. Tetrahedron Lett, 1979, 23: 2171.
- [7] 童跃进, 丁孟贤. 光学活性芳香族氰醇的合成及其稳定性的研究[J]. 有机化学, 1990, 10: 464 ~ 470.
- [8] Stouton D W, Tiemen C H, Dong W. Optically active cyanomethyl esters[P]. EP, 109 681. 1984.
- [9] Jackson W R, Juyatilake G S, Mathews B R, Wilshire C. Evaluation of some cyclic dipeptides as catalysts for the asymmetric hydrocyanation of aldehydes[J]. Aust. J. Chem, 1988, 41(2): 203.
- [10] Mori A, Nitta H, Kudo M S, Inoue S. Peptide-metal complex as an asymmetric catalyst-A catalytic enantioselective cyanohydrins synthesis[J]. Tetrahedron Lett, 1991, 32(34): 4333 ~ 4336.
- [11] Dong W, Friend P. Chiral cyanohydration[P]. US 4 611 076. 1986.
- [12] Becker Y, Elgavi A, Shvo Y. Asymmetric synthesis of m-phenoxybenzaldehyde[P]. FR, 2 639 943. 1990.
- [13] Danda H, Chino K, Murata T, Kamigaki M, Shimazu Y, Wake S. Optically active α -cyano-3-phenoxybenzylalcohol[P]. JP 61 293 958. 1986.
- [14] Danda H. Essential factors in asymmetric hydrocyanation catalyzed by cyclo[-(r)-Phe-His-][J]. Synlett. 1991, (4): 263 ~ 264.
- [15] Danda H, Chino K, Wake S. Asymmetric synthesis catalysts and preparations of optically active cyanohydrin derivatives using them[P]. JP 04 198 173. 1992.
- [16] Danda H, Nishikawa H, Otaka K. Enantioselective autoinduction in the asymmetric hydrocyanation of (S)-phenoxybenzaldehyde catalyzed by cyclo[-(r)-phenylalanyl-(r)-histidyl][J]. J. Org. Chem, 1991, 56: 6740.
- [17] Danda H, Chino K, Murata T. Preparation of optically active cyanohydrins as intermediates for agrochemicals[P]. JP 63 165 355. 1988.
- [18] Yamashita S. Asymmetric synthesis in an optically active medium[P]. JP 82 79 953. 1982.
- [19] Elliott J D, Choiv M F, Johnson W S. Enantioselective preparation of cyanohydrins and derivatives[J]. J. Org. Chem, 1983, 48: 2294.
- [20] Garner L M, Fernaudes M, Gladysz J A. A new synthesis of optically active cyanohydrin derivatives[J]. Tetrahedron Lett, 1989, 30: 3931.
- [21] 刘璇, 郑其煌, 黄起鹏. 酶催化在手性合成中的应用[J]. 化学试剂, 1993, 15(16): 345.
- [22] Effenberger F, Horsch B, Forster S, Ziegler T. Enzyme-catalyzed synthesis of (S)-cyanohydrins and subsequent hydrolysis to (S)- α -hydroxy-carboxylic acids[J]. Tetrahedron Lett, 1990, 31: 1249.

(下转第 24 页)

2.4 面层加固法

对内纵墙靠内廊一侧单面加固,钢筋网采用 $\phi 4@150$,面层的砂浆强度等级采用 M10。钢筋网砂浆面层的厚度为 35 mm,钢筋网应采用 $\phi 6$ 的 L 形锚筋,用水泥砂浆固定在墙体上, L 形锚筋的间距为 600 mm,钢筋网四周应采用拉结筋与墙体连接。当钢筋网的横向钢筋遇有门窗洞时,将钢筋弯入窗洞侧边锚固。

3 施工中应注意的问题

增设圈梁处的墙面有酥减、油污或饰面层时,应清除干净;圈梁的混凝土宜连续浇筑,不得在距

参考文献:

- [1] 董吉士.房屋维修加固手册[M].北京:中国建筑工业出版社,1988.
- [2] GB50023-95.建筑抗震鉴定标准[S].

钢拉杆(或横墙)1 m 以内留施工缝;圈梁顶面应做泛水,其底面应做滴水槽;钢拉杆应拉张紧,不得弯曲和下垂,外露铁件应涂刷防锈漆;对需加固面层的原墙面进行清底,钻孔,并用水冲刷,铺设钢筋网,安设锚筋,浇水湿润墙面,抹水泥砂浆并养护。

4 结语

该改造工程的抗震加固措施,经抗震综合能力验算,符合要求,达到抗震加固的目的。同时还克服接建改造中基础的不均匀沉降的缺陷,施工方便,这对筒子楼改造有一定的借鉴意义。

The Seismic Strengthening of a Reconstructing Old Building

CAI Xiao-ping

(Architecture Designing and Research institute of Yancheng Institute of Technology, Jiangsu Yancheng 224003, PRC)

Abstract: In this article the author has on which the seismic appraiser based on both the status quo of the building and the fortification intensity of the area; the such as the integral strengthening of the building by means of adopting tie columns, beam anchorage and steel pull rods, etc. Meanwhile and masonry strengthening with plaster splitly in partial, Hence the conclusion is reached that the side stiffness and seismic strengthening capability of the building are effectively reinforced and the reliable connection of the redeveloped construction with the former one is guaranteed.

Keywords: old building; reconstruction; seismic appraiser; seismic strengthening of building

(上接第 12 页)

- [23] Andruski S M H, Goldberg B C. Process for preparing optically active cyanohydrins with enzymes[P]. US, 5 177 242. 1993.
- [24] Klempier N, Griengl H, Hayn M. Aliphatic (S)-cyanohydrins in enzyme catalyzed synthesis[J]. Tetrahedron Lett, 1993, 34(30): 4769.
- [25] Klempier N, Schmidt M, Herve S, Griengl H. Preparation of optically active cyanohydrins using the (S)-hydroxynitrile lyase from Hevea Brasiliensis[J]. Tetrahedron, 1996, 52(23): 7833.
- [26] 朱颖, 杨立荣, 朱自强. 光学活性氰醇研究进展[J]. 有机化学, 1999, 19(5): 472.
- [27] 王宗睦. 不对称放大-不对称合成最新进展[J]. 化学通报, 1992, 10: 1~5.

Progress in the Asymmetric Synthesis of Optically Active Cyanohydrins

ZHAI Zhi-cai¹, WANG Gui-cai²

(1. Department of Chemical Engineering of Yancheng Institute of Technology, Jiangsu Yancheng 224003, PRC; 2. Information Center of the Petroleum and Chemical Industry Bureau of Jiangsu Province, Jiangsu Nanjing 210024, PRC)

Abstract: Optically active cyanohydrins are important intermediates for the synthesis of medical and agricultural chemicals. This article reviews the preparation of optically active cyanohydrins, which are formed by prochiral suitable substrates catalyzed by optically active biological or chemical catalysts. And the characteristic, the reaction mechanism and the prospect of asymmetric synthesis were also briefly described in this paper.

Keywords: optically active; asymmetric synthesis; enantiomeric isomer; chiral catalyst