

学校编码: 10384

分类号 _____ 密级 _____

学号: 20520091151424

UDC _____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

手性胺膦配体在消旋芳香醇动力学拆分中的应用

Applications of Chiral Aminophosphine Ligands
in Kinetic Resolution of Racemic Aromatic Alcohols

张娟妮

指导教师姓名: 李岩云 副教授

高景星 教授

专业名称: 物 理 化 学

论文提交日期: 2012 年 6 月

论文答辩时间: 2012 年 6 月

学位授予日期: 2012 年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2012 年 6 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

目 录

手性胺膦配体在消旋芳香醇动力学拆分中的应用 Applications of Chiral Aminophosphine Ligands in Kinetic Resolution of Racemic Aromatic Alcohols

中文摘要	I
英文摘要	II
第一章 绪论	1
1.1 手性	1
1.2 获得手性化合物的方法	3
1.3 消旋醇的氧化动力学拆分	4
1.3.1 动力学拆分	4
1.3.2 氧化动力学拆分	5
1.3.3 消旋醇的氧化动力学拆分反应进展	6
1.4 不对称催化的绿色化学	13
1.5 开展本论文研究的目的、意义和内容	16
参考文献	18
第二章 水溶液中消旋芳香醇的氧化动力学拆分	24
2.1 引言	24
2.2 实验部分	25
2.2.1 试剂	25
2.2.2 仪器	27
2.3 手性胺膦配体的合成	27
2.3.1 邻二苯基膦苯甲醛的合成	27
2.3.2 手性双亚胺双膦配体的合成	28
2.3.3 手性双胺双膦配体的合成	29
2.4 金属络合物的合成	29

2.4.1 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 的合成	29
2.4.2 $\text{Ru}(\text{DMSO})_4\text{Cl}_2$ 的合成	29
2.4.3 $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ 的合成	30
2.4.4 $\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 的合成	30
2.4.5 $\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ 的合成	30
2.4.6 $\text{IrH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 的合成	30
2.4.7 $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ 的合成	31
2.4.8 $[\text{IrHCl}_2(\text{COD})]_2$ 的合成	31
2.5 消旋芳香醇的合成	31
2.6 水溶液中手性胺膦/铱催化体系催化芳香醇的氧化动力学拆分反应	32
2.6.1 不同金属络合物催化消旋 1-苯丙醇的动力学拆分	32
2.6.2 不同反应时间对消旋 1-苯丙醇的动力学拆分的影响	34
2.6.3 不同表面活性剂对消旋 1-苯丙醇的动力学拆分的影响	35
2.6.4 碱添加量对消旋 1-苯丙醇的动力学拆分的影响	36
2.6.5 不同反应温度对消旋 1-苯丙醇的动力学拆分的影响	37
2.6.6 手性胺膦/铱催化体系催化不同芳香醇的氧化动力学拆分反应	38
2.7 本章小结	40
参考文献	42

第三章 手性大环胺膦配体在消旋芳香醇氧化动力学拆分反应中的应用

3.1 引言	47
3.2 实验部分	48
3.2.1 试剂	48
3.2.2 仪器	50
3.3 手性大环胺膦配体的合成	50
3.4 金属络合物的合成	53
3.4.1 $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ 的合成	53
3.4.2 反式- $\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ 的合成	53

3.4.3 [IrCl(COD)(PPh ₃)]的合成	53
3.5 手性大环配体催化消旋芳香醇的氧化动力学拆分反应	54
3.5.1 不同金属络合物催化消旋 1-丙醇的动力学拆分	54
3.5.2 不同溶剂的影响	55
3.5.3 混合溶剂比例的影响	56
3.5.4 碱量的影响	58
3.5.5 温度的影响	59
3.5.6 多种消旋醇的氧化动力学拆分	60
3.6 本章小结	61
参考文献	63
第四章 论文总结与展望	65
4.1 论文主要结论和创新点	65
4.2 问题与展望	66
附录	67
附录一 核磁谱图	67
附录二 手性芳香醇的色谱图	68
在学期间发表论文情况	86
致谢	87

Contents

Applications of Chiral Aminophosphine Ligands in Kinetic Resolution of Racemic Aromatic Alcohols

Chinese Abstract	I
English Abstract	II
Chapter 1 Introduction	1
1.1 Chirality	1
1.2 Approach to Obtaining Chiral Compounds	3
1.3 Oxidative Kinetic Resolution of Racemic Alcohols	4
1.3.1 Kinetic Resolution	4
1.3.2 Oxidative Kinetic Resolution	5
1.3.3 Development of the Oxidative Kinetic Resolution of Racemic Alcohols	6
1.4 Green Chemistry of Asymmetric Catalysis	13
1.5 Objectives and Outline of the Thesis	16
References	18
Chapter 2 Oxidative Kinetic Resolution of Racemic Aromatic Alcohols in Water	24
2.1 Introduction	24
2.2 Experiments	25
2.2.1 Reagents	25
2.2.2 Instruments	27
2.3 Synthesis of Chiral Diaminodiphosphine Ligands	27
2.3.1 Synthesis of Chiral 2-(diphenylphosphino)benzaldehyde	27
2.3.2 Synthesis of Chiral C ₆ P ₂ N ₂ Ligand	28
2.3.3 Synthesis of Chiral C ₆ P ₂ (NH) ₂ Ligand	29
2.4 Preparation of Metal Complexes	29
2.4.1 Preparation of RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	29

2.4.2 Preparation of Ru(DMSO) ₄ Cl ₂	29
2.4.3 Preparation of RhCl(PPh ₃) ₃	30
2.4.4 Preparation of RhH(CO)(PPh ₃) ₃	30
2.4.5 Preparation of IrCl(CO)(PPh ₃) ₂	30
2.4.6 Preparation of IrH(CO)(PPh ₃) ₃	30
2.4.7 Preparation of [IrCl(COD)] ₂	31
2.4.8 Preparation of [IrHCl ₂ (COD)] ₂	31
2.5 Synthesis of Racemic Aromatic Alcohols	31
2.6 Oxidative Kinetic Resolution of Racemic Aromatic Alcohols in Water with Chiral PNNP/Ir Catalyst	32
2.6.1 Effect of Various Metal Complexes	32
2.6.2 Effect of Time	34
2.6.3 Effect of PTC	35
2.6.4 Effect of Base Concentration	36
2.6.5 Effect of Temperature	37
2.6.6 Oxidative Kinetic Resolution of Various Racemic Aromatic Alcohols	38
2.7 Conclusions	40
References	42
Chapter 3 Oxidative Kinetic Resolution of Racemic Aromatic Alcohols with Chiral P₂(NH)₄-type Macrocyclic Ligand	47
3.1 Introduction	47
3.2 Experiments	48
3.2.1 Reagents	48
3.2.2 Instruments	50
3.3 Synthesis and Characterization of the Chiral P₂(NH)₄-type Macrocyclic Ligand	50
3.4 Preparation of Metal Complexes	53
3.4.1 Preparation of [RhCl(COD)] ₂	53
3.4.2 Preparation of <i>trans</i> -RhCl(CO)(PPh ₃) ₂	53

3.4.3 Preparation of [IrCl(COD)(PPh ₃)]	53
3.5 Oxidative Kinetic Resolution of Aromatic Alcohols Catalyzed by the Transition Metal-Chiral P₂(NH)₄-type Macrocyclic Ligand	54
3.5.1 Effect of Various Metal Complexes	54
3.5.2 Effect of Solvent	55
3.5.3 Effect of Solvents Ratio	56
3.5.4 Effect of Base Concentration	58
3.5.5 Effect of Temperature	59
3.5.6 Oxidative Kinetic Resolution of Various Aromatic Alcohols	60
3.6 Conclusions	61
References	63
Chapter 4 Conclusions and Prospect	65
4.1 Conclusions of the Thesis	65
4.2 Problems and Prospects	66
Appendix	67
Appendix 1 NMR Spectra	67
Appendix 1 GC and HPLC Spectra of Chiral Alcohols	68
Publications and Conference Paper List	86
Acknowledgements	87

摘 要

本论文分为两部分。

第一部分是手性胺膦/铱体系在水溶液中催化消旋芳香醇的氧化动力学拆分反应。

手性醇在农药和医药业上有着重要的应用。因而，通过消旋醇的氧化动力学拆分来获得手性醇也得到了人们的普遍关注。目前，大部分不对称催化反应仍是在有毒害的有机溶剂中进行的。在提倡绿色化学的今天，水无疑是替代有机溶剂的最佳选择。然而，在手性催化体系中，过渡金属络合物往往对水十分敏感。本论文首次发现了(*S,S*)-C₆P₂(NH)₂/[IrCl(COD)]₂催化体系可以用于以水为溶剂的多种消旋芳香醇的氧化动力学拆分反应，并详细的考察了温度、时间、添加剂等因素对催化性能的影响。研究表明，在水溶液中，以丙酮为氧化剂，并在适量的碱及表面活性剂 PPNCI 的存在下，手性 PNNP/Ir 催化体系能有效催化多种消旋芳香醇的氧化动力学拆分反应，其对映选择性最高达 97% ee。该实验结果是手性四齿胺膦配体在水溶液中催化消旋芳香醇氧化动力学拆分反应的首次应用，用水作溶剂实现该反应，使得消旋醇的氧化动力学拆分成为获得手性醇的一种高效、绿色的合成方法。

第二部分描述了我们自行设计合成的手性大环胺膦配体 P₂(NH)₄ 在消旋芳香醇氧化动力学拆分中的应用。

手性环状配体与开链配体相比，往往有着更好的配位化学性能和对应选择性。我们新近开发的手性大环配体在芳香酮的转移氢化和氢化反应中都表现出非常好的催化活性。为了进一步拓展该配体的应用，本论文首次将该配体用于芳香醇的不对称催化氧化反应。研究表明在丙酮/甲苯=2/3(体积比)的混合溶剂体系中，该手性大环胺膦配体可以在温和的条件下催化消旋醇的氧化动力学拆分，在合适的转化率时可以得到优秀的对映选择性(ee 值高达 93%)。

关键词：手性胺膦配体；手性大环配体；消旋芳香醇；动力学拆分；水；手性芳香醇

Abstract

The thesis is made of two parts.

The first part is related to the oxidative kinetic resolution of racemic aromatic alcohols in water with chiral PNNP/Ir catalyst.

Optically active alcohols are important for pharmaceutical and agrochemical industries. Oxidative kinetic resolution of racemic aromatic alcohols is an attractive method for the preparation of chiral aromatic alcohols. It's advocated nowadays that green chemistry is better to our environment, and water is certainly the most outstanding solvent. However, most transition metal complex catalysts are sensitive to water. In this work, we firstly discovered that chiral (*S, S*)-C₆P₂(NH)₂/[IrCl(COD)]₂ catalyst could efficiently catalyze enantioselective oxidation of racemic aromatic alcohols in water, and we carefully investigated the factors affecting this reaction such as reaction temperature, reaction time and additives and so on. The experimental results indicate that when using water as solvent, the oxidative kinetic resolution of various racemic aromatic alcohols with chiral PNNP/Ir catalyst proceeded smoothly with up to 97% ee under mild conditions. Being highly efficient as well as greatly reducing the need for an organic solvent, this method presents an environmentally benign process to achieve optically active alcohols.

The second part of this thesis describes the application of chiral P₂(NH)₄-type macrocycle ligand in oxidative kinetic resolution of racemic aromatic alcohols. Chiral cyclic ligand will offer several advantages in catalytic reaction such as rich coordination chemistry and good selectivity. The chiral P₂(NH)₄-type macrocycle ligand which was recently synthesized by our group, is an excellent ligand for asymmetric transfer hydrogenation and hydrogenation of aromatic ketones. To extend its applications, this ligand was firstly applied to the oxidative kinetic resolution of racemic aromatic alcohols in the thesis. Chiral P₂(NH)₄-type macrocycle ligand was found to efficiently catalyze enantioselective oxidation of racemic aromatic alcohols. When the mixed solvent of acetone and toluene was used, oxidative kinetic resolution of the alcohols proceeded smoothly with excellent enantioselectivity (up to 93% ee). This work presents the first successful example of chiral P₂(NH)₄-type macrocycle ligand and their metal complex catalysts for the oxidative kinetic resolution of racemic aromatic alcohols.

Keywords: chiral aminophosphine ligands; chiral macrocycle ligands; racemic aromatic alcohols; kinetic resolution; water; chiral aromatic alcohols

厦门大学博硕士学位论文摘要库

第一章 绪论

1.1 手性

手性是人类赖以生存的自然界的本质属性之一。所谓手性，就像人们的左手和右手，互成镜像，却又不能重合。一个物体若与自身镜象不能叠合，它就具有手性。在立体化学中，不能与镜象叠合的分子就叫做手性分子，它是能使平面偏振光发生偏转的光学活性物质。凡是手性分子必有互为镜象的构型，如苯乙醇的两种对映异构体见图 1-1。手性在自然界中是普遍存在的。构成生命体的有机分子中，绝大多数是手性分子，例如，自然界中存在的氨基酸为 L-氨基酸，天然的糖类则大多为 D-构型的，蛋白质和 DNA 的螺旋结构又都是右旋的。因此手性也是区别生命物质和非生命物质的一个重要特征。

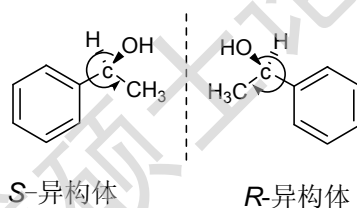


图 1-1 手性苯乙醇

互为镜象的两种构型的异构体叫做对映体，它们的原子组成一模一样，物理化学性质相似，但是其生理活性存在显著差异。例如，发生在在 20 世纪 60 年代的“反应停事件”就是典型事件之一。反应停化学名为肼胺哌啶酮，有 *R*-肼胺哌啶酮和 *S*-肼胺哌啶酮两种对映异构体（图 1-2）。*R* 构型对映体是强力镇静剂，具有镇静功效，可以用来缓解孕妇的妊娠反应；而 *S* 构型对映体则是强烈的致畸剂，它在体内代谢后产生能致畸的(*S*)-*N*-邻苯二甲酸谷酰胺和(*S*)-*N*-邻苯二甲酰谷氨酸^[1]。1959~1962 年年初，西德当时就有孕妇因为服用反应停而导致两千多名畸形婴儿出生，使用反应停导致婴儿四肢短小、外耳畸形、眼帘粘连、胃肠道不畅等^[2]。也有文献报道，1956~1961 年间，反应停导致有 6000~8000 类似“海豹”的胎儿没有胳膊和手^[3]，此事在全世界引起轩然大波。发生这场震惊世界悲剧的原因是当时这个药物是以消旋体的形式出售的。

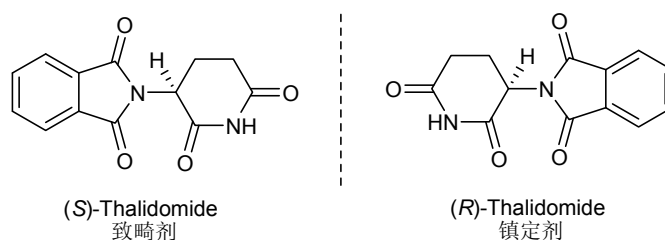


图 1-2 反应停

现今，人们逐渐认识到了使用消旋手性化合物的潜在危险。当把手性化合物用作药物时，它可能呈现出不同甚至相反的药理现象，其中一种是有活性的，另一种则可能是没有活性，或甚至是有毒的（表 1-1）。因此，充分了解手性药物并加以合理利用是十分必要的。不论手性药物的另一对映体是无效的、有害的，还是具有其它生理活性或两对映体是互补的，都要求对手性药物的各个对映异构体进行分别的考察，了解它们各自的生理活性、毒性等。

表 1-1 手性药物不同对映体的药理作用^[4]

名称	药物治疗作用	有效对映体的构型及作用	另一对映体的构型与作用
反应停	镇定	R 构型，镇静剂	S 构型无镇静作用，致畸
乙胺丁醇	抗结核	SS 构型，抗结核菌	RR 构型，导致失明
心得安	心脏病	S 构型，β-受体阻断剂	R 构型，影响或抑制性欲作用
氯霉素	抗菌	RR 构型，抗菌	SS 构型抗菌活性低
依托唑啉	利尿	S 构型利尿	R 构型抑尿
氟苯丙胺	减肥	S-(+)-构型减肥	R-(-)-构型减肥作用低，且产生头晕，催眠等
苯并吗啡烷	镇痛	(-)-苯并吗啡烷功效类似吗啡，无成瘾性	(+)-构型功效为吗啡的 1/6，且有高成瘾性

据报道，在美国常用的 20 种药物中，12 种药物是具有一个或一个以上手性中心的化合物^[5]。而美国药物名称词典所列出的 2050 种药物中，大约有一半药物分子中至少包括一个以上的手性中心。美国 FDA 与 1992 年颁布的法规要求，制药业在将一个外消旋的新药推向市场之前，必须确保它的两个对应异构体的活

性和毒性都分别经过测试。故而使用光学纯单体的特效药已成为人们的强烈要求和趋势，致力于寻找有效获得单一手性化合物的方法，是化学家们面临的一大挑战^[6-8]。

1.2 获得手性化合物的方法

许多具有生理活性的化合物，其对映体往往有不同的生理活性，甚至其活性完全相反，要充分研究和利用好这些化合物，就一定要得到光学纯的化合物。因此获得单一对映体分子，成为科学家们面临的一个重大挑战。目前获得单一对映体化合物有多种途径，大致可归纳为以下几种。

- (1) 由天然存在的手性化合物经化学改造合成。
- (2) 从天然来源获得：这种天然存在的手性化合物就是所谓的“手性源”(chiral pool)。
- (3) 化学计量的不对称合成。要求使用与底物等当量的手性试剂。
- (4) 色谱分离：即用手性色谱柱直接分离对映体，或由非手性色谱柱间接分离非对映异构体。
- (5) 酶催化：酶催化是获得单一对映体手性产物的一个有效方式，用生物酶制备手性化合物可获得很高的光学纯度，而且反应条件温和。然而由于酶的高度专一性，一种酶只可催化生成一种手性产物，并且酶催化往往在低的底物浓度下进行，且易受到酸、碱介质的影响，因而生产能力低，其实际应用受到一定限制。
- (6) 不对称催化合成：所谓不对称合成法^[9]，即在反应的底物分子中有一个非手性（潜手性）单元，在反应物作用下转化成产物中的手性单元，得到的对映体是不等量的。这里所说的反应物包括手性晶面、圆偏振光、手性溶剂或手性催化剂；手性单元则可以是手性中心、手性轴或手性面^[10]。不对称催化合成使用极少量的手性催化剂，就可催化大量的反应底物生成相应的单一异构体的手性产物，同时通过改变手性催化剂的立体构型，可望定向得到所需构型的反应产物。从理论上讲，通过这种方法可以合成人们所需要的任何手性物质，同时，通过改变配体或中心金属可以改良催化剂，提高其催化活性和对映选择性。因而不对称催化是获得单一对映体手性分子最有效的途径之一。

(7) 拆分：①机械拆分：指的是人为地在显微镜下用镊子将具有不同晶型的一对对映异构体分开；②外消旋体的包络拆分：利用手性主体(host)化合物通过氢键、 π - π 相互作用等分子间的识别作用，选择性地将被拆物-外消旋客体(guest)分子中的一个对映体包络结合，从而达到对映体的分离；③生物酶拆分：利用生物体内具有高度立体选择性的活性酶的催化剂拆解外消旋体，使之产生单一对映化合物的方法；④外消旋体的化学拆分：通过化学反应的方法，用手性试剂将外消旋体中的两个对映体转变成非对映异构体，然后利用非对映异构体之间的物理性质和化学性质都不同的原理，将其分开，然后再分别还原成原来的对映体。通过外消旋体拆分来制备单一对映体是目前获得手性药物最常用的方法之一；⑤动力学拆分：外消旋化合物的两个对映异构体(S_R 和 S_S)在不对称环境中反应速度不同，因此当反应进行到一定程度时，在剩余反应底物中 S_R 和 S_S 的量将不相等，经分离纯化后可得到由快反应底物转化而来的产物 P_R 或 P_S ，同时能回收慢反应底物 S_R 或 S_S 。以下将较详细地讨论动力学拆分反应。

从工业生产的角度来看，外消旋体的化学拆分作为获得光学纯化合物的一种手段在众多方法中最常用，同时也最具有挑战性，是目前最活跃的研究领域之一。

1.3 二级醇的氧化动力学拆分反应

1.3.1 动力学拆分

近年来，随着精细化工的蓬勃发展，和人们对手性纯化合物的需求在不断地增长，除了可以从天然来源中获取单一对映体的化合物外，外消旋体的拆分已成为获得单一对映体化合物的主要方法。通过外消旋体的拆分来获得手性化合物主要有非对映体结晶和动力学拆分两种方法，动力学拆分又包括酶法和化学法，见图 1-3。

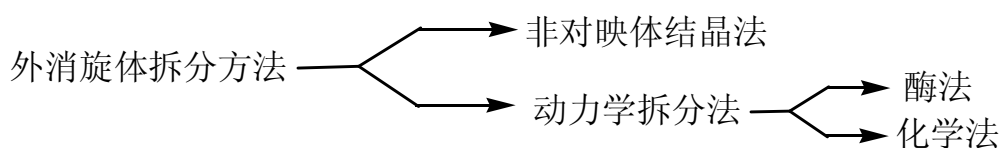


图 1-3 外消旋体的拆分方法

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库