

探究烯烃不对称环氧化在药物合成中的应用

王宁宁 房玉香 李书涛 赵英霞 (寿光富康制药有限公司, 山东 潍坊 262700)

摘要: 经烯烃不对称性质环氧化的反应产生后, 便可获取环氧烷它三元环有着较大张力, 经选择性的开环及其官能团有效转化, 促使大量价值极高化合物合成, 尤其是有着一定光学活性特性环氧化物, 以至于更多领域纷纷关注到烯烃不对称性质环氧化的反应。鉴于此, 本文主要围绕着药物合成当中烯烃的不对称性质环氧化具体应用开展深入的研究和探讨, 期望可以为后续更多技术专家和学者对此类课题的实践研究提供有价值的指导或者参考。

关键词: 药物合成; 烯烃; 环氧化; 不对称; 应用

Abstract: after the reaction of asymmetric epoxidation of olefins, we can obtain epoxides. The three membered ring of epoxides has a large tension. Through the selective ring opening and effective conversion of functional groups, a large number of valuable compounds are synthesized, especially the epoxides with certain optical activity, so that more and more fields pay attention to the asymmetric epoxidation of olefins. In view of this, this paper mainly focuses on the specific application of asymmetric epoxidation of olefins in drug synthesis to carry out in-depth research and discussion, hoping to provide valuable guidance or reference for more technical experts and scholars in the future.

Key words: drug synthesis; Olefins; Epoxidation; Asymmetry; application

0 前言

环氧烷, 从属合成领域当中关键性的中间体, 工业化学和药物合成当中应用价值极高。烯烃, 其经环氧化相关反应后, 可实现环氧烷的有效获取。因而, 综合分析药物合成当中烯烃的不对称性质环氧化具体应用, 有着一定的现实意义和价值。

1 环氧化简述

环氧化这一类有机反应, 即试剂作用之下, 烯烃有环氧化物类型反应产生。如间氯过氧的苯甲酸、过氧的苯甲酸、过氧乙酸等该部分有机过酸均为实验室环氧化常用试剂^[1]。如普萘洛尔, 该心律失常治疗药物, 在合成期间以 Sharpless 的催化体系实现手性确定性环氧烷的中间体有效获取, 决定着产物实际手性选择。可以说, 药物合成当中手性这类环氧化合物地位显著。

2 具体应用情况

2.1 在类型不同的催化体系

2.1.1 Sharpless 的催化体系层面

关于用手性的钛酸酯和过氧叔的丁醇针对于烯丙基醇所产生氧化反应首次报道于 1980 年, 后期于无水严格条件之下, 酒石酸的二乙酯四异丙氧的基钛体系能针对于类型不同烯丙醇的底物实施高对映性选择的环氧化逐渐被发现, 酒石酸的二乙酯手性改变后, 便可实现对产物手性有效控制, 产物自身对映的选择性 ee 值 > 90%^[2]。因 Sharpless 的催化体系有着极高底物自身选择性, 可实现对产物手性的人为控制。

在应用至药物合成当中: 一是, 普萘洛尔从属非选择特性 β 相应肾上腺素基本受体的阻滞剂, 可实施心律失常相应疾病治疗。普萘洛尔具体合成期间, S 构型底物具备一定活性, 经选定酒石酸的二乙酯实际手性, 能获取手性确定性 S- 构类型的中间体, S- 普萘洛尔便可被获取; 二是, (R)-2 的苄基吗啉从属 2- 吗啉手

性类似物, 对食欲可起到抑制作用, 以 Sharpless 的环氧化加以处理便可获取, ee 值 > 99%、产率达 85%。

2.1.2 在 Salen 的手性催化体系层面

药物合成当中烯烃的不对称性质环氧化具体应用期间, 在 Salen 的手性催化体系层面, 紫杉醇从属抗肿瘤较强活性二萜的生物碱, 经微管的纤维蛋白基本聚合有效增强增强, G2/M 期便可停止有丝分裂, 促使肿瘤细胞逐渐凋亡。紫杉醇现阶段以半合成为主, 植物当中可实现它的母核结构大量提取, 故手性的侧链合成为其重点部分; Cromakalim, 其从属钾通道新型的一种激活剂, 抗高血压、解痉作用突出。那么, 经全合成合理优化过后, 应用至烯烃实际环氧化过后, 开环加成反应便会产生。

2.1.3 在手性酮的催化体系层面

2.1.3.1 在酮基本起源层面。

(+)- 异丙的氨基酚及 (S)-(+)-3- 苯基丁烷-2- 酮当中 1- 甲基环己烯及其反式甲基苯的乙烯为催化剂首次报道 1984 年, 二氯甲烷及水为溶剂产生不对称的环氧化性质反应, 可获取优良 ee 值和产率以, 但催化剂酮为较多用量。内含三氟甲基两种酮催化剂, 酮比 (+) 的异丙氨基酚及 (S)-(+)-3 的苯基丁烷相应-2- 酮用作催化剂的, 可减少用量, 反应期间可回收使用酮。

2.1.3.2 在酮的实际催化机理层面

催化剂为手性酮不对称的氧化反应期间, 酮及 Oxone 反应后, 原位置会有双氧环的丙烷生成, 所新生成其双氧环丙烷从属优良氧化剂一种, 把氧原子有效传递至双键过后, 酮的状态可再恢复, 持续参与此反应当中。

2.1.3.3 在 C2 的对称轴和衍生酮层面

C2 的对称轴联萘的基手性酮于 1996 年被研发出来,

针对于反式烯烃及其三取代的烯烃选择性极高, 针对于反 1,2- 的二苯基相应乙烯基本环氧化 ee 值在 84% 左右, 针对于反 1,2- 二(4-(叔丁基))的苯乙烯可达 95% ee 参值, 以至于酮催化不对称的环氧化全新研发进展可被获取到。此类型 C2 的对称性设计, 可促使双氧环的丙烷互相竞争得以降低, 远程联萘的单元可当成是羰基 α 碳当中手性的相应控制单元, 如此一来, 手性中心当中消旋和 α 碳当中空间位阻均可得以降低。羰基 α 碳当中无空间位阻增设羰基吸的相应电子作用, 确保 C2 的对称轴所在联萘基的手性酮自身催化活性达到较高水平^[3]。把 (CH₃CN-H₂O) 当成均相溶剂体系, 只需催化剂 10 mol% 于 pH=7-7.5 之下, 若干小时后的收率可达最佳状态。

经分析 C2 的对称轴联萘基的手性酮相应 X 射线可了解到, 3 及 3' 位上的碳内氢原子于联萘结构当中距离反应中心相对近一些, 环氧化的反应当中基本可设空间传感装置。此位置能够代替基体体积变化对环氧化对映的选择性所产生影响, 伴随着逐步代替了基体体积增长, 促使环氧化自身对映的选择性呈增长态势。选定大小适宜代替基会, 对环氧化的反应对映实际选择性可起到有效提升作用;

2.1.3.4 在糖衍生相关手性酮层面

此果糖衍生下酮, 其通常是经 D- 果糖由两步所制成, 实际操作步骤相对简单化。具体设计期间所需考虑因素包含着: 为确保将底物及催化剂相互间立体化学基本作用增强, 需促使手性的控制元件所放置位置距离羰基较近地点, 羰基在通过相应吸电子的作用后会被逐步激活, 二氧的环丙烷封闭面会产生, 氧传递仅仅可选择性自另一面实施。此反应过程, pH 参值高低, 会显著影响着环氧化实际效率。早期实验操作期间, pH 参值因过高, 以至于大量消耗 Oxone, 故反应过程 pH 参值通常为 7-8, 酮 6 针对于不同反式及其三取代烯烃均有高对映的相应选择性表现。但催化剂有着快速消耗这一缺陷, 那么, 为实现良好收率获取, 催化剂实际用量不得略增, 需持续将 3 倍当量底物催化剂加入进去。适当将反应液内 pH 参值增加, 催化剂实际消耗可得以减少, 这主要因 pH 较低参值虽可避免大量消耗 Oxone, 但会迅速分解催化剂。

2.1.3.5 在应用至药物合成层面

肺动脉的高血压治疗药物的安立生坦实际合成当中, 运用 Cat 酮 13, 它从属环氧化物的中间体, 催化的环氧化过后, 其产物为 90% 的收率, ee 参值则是 85%。溶剂运用了乙腈可达最佳效果, 温度并不会显著影响到具体反应情况。可以以双氧水逐步替代原有的 Oxone, 将其当成是基本的氧源, 不仅不会污染到周边环境, 且可降低总体成本。

2.1.4 在其余类催化体系层面

真菌一种血红素的硫酸盐类型蛋白报道于 2013 年, 其从属环氧化酶的一种, 针对于烯烃的不同, 会有环氧

化出很强活性表现。过氧化氢还有底物的 1:1 当量情况下, 二钒逐步代替磷钨酸盐可实现催化性的环氧化。该金属卟啉的衍生物, 从属细胞色素模拟 P450 仿生类型环氧的一种催化剂, 因它有着极高成本、合成还有难以修饰相关因素存在, 不对称性催化的环氧化相关反应当中并不常运用。

2.2 不同催化体系的优缺点

2.2.1 在 Sharpless 的催化体系层面

它以催化剂成本较低、比较容易获取、且针对于映体有着极高的选择性等为优势表现; 缺陷则包含着其适用范围有着一定的局限性, 单单对烯于丙醇类的一些底物呈现出优良的活性, 而针对于非官能团性质烯烃及其余代替烯烃等呈现出较差的活性; 实际操作期间有着十分严格的要求及标准, 务必于通风橱内部实施, 以免发生爆炸相关事故问题。

2.2.2 在 Salen 的手性催化体系层面

它以顺式的烯烃、还有三取代及四取代的烯烃为环氧化的反应下可获取优良催化效果等为优势表现; 缺陷则包含着其分子内部含一定金属离子, 实施药物合成期间, 尤其是后溪会有大量金属类的化合物部允许使用, 由于无金属参与到烯烃的不对称性环氧化这种手性的催化剂, 以至于其适用反式类烯烃底物这种催化剂。

2.2.3 在手性酮的催化体系层面

它以催化剂内部无相关金属离子, 这种手性原料成本相对较低、比较容易获取、后期处理相对便捷、回收利用得以实现, 仅仅需催化量一定的酮, 反应便可顺利完成等为优势表现; 缺陷则包含着需精确把控好 pH 值, 过高 pH 致使大量分解氧化剂, 过低 pH, 会有催化剂大量分解和 Bayer-Villiger 相关副反应产生。

3 结语

从总体上来说, 烯烃三种不对称性催化的环氧化基本反应体系, 以酮催化的手性体系、Salen 的手性催化体系、Sharpless 的催化体系等为主, 均可应用至药物合成当中。相比较 Sharpless 的催化体系, 该 Salen 的手性催化体系不易受到溶剂及其底物所处催化的微环境相关影响; 相比较 Salen 的手性催化体系, 酮手性的催化剂内部无金属离子, 毒性可降低, 重金属相关污可得以避免。药物合成起劲, 特别是最后合成操作时, 金属离子的引入需避免, 酮催化的手性烯烃的环氧化基本反应与该要求相吻合, 应用价值显著。

参考文献:

- [1] 刘凤, 李琴芳, 欧阳昆冰, 等. 以联萘酚为侧基的手性聚合物在不对称环氧化反应中的应用 [J]. 高等学校化学学报, 2019, 40(008): 121-122.
- [2] 陈剑戈, 李斌峰, 苑可. 茚类化合物不对称环氧化反应应用配体及其制备方法与应用: 中国, CN109665967A[P]. 2019, 31(004): 419-420.
- [3] 钱军, 蒋艳君. 不对称氢化反应在手性药物合成中的应用 [J]. 医药界, 2019, 26(017): 0024-0025.