

用不对称双羟化反应合成紫杉醇手性中间体 (2R,3S)-2,3-二羟基-3-苯基丙酸乙酯

陈惠,金瑛,王巧峰,孙晓莉* (第四军医大学药理学系化学教研室,西安 710033)

摘要:目的 设计合成一种便宜的手性配体 [(QN)₂ PYDZ],考察其在不对称双羟化反应(AD)中的催化活性和立体选择性,以期获得低成本、高化学产率和高光学产率的(2R,3S)-2,3-二羟基-3-苯基丙酸乙酯。方法 以便宜的3,6-二氯吡嗪为原料合成手性配体,并应用于六种不同底物的AD反应中。结果 用简便的方法成功地合成了便宜的(QN)₂ PYDZ,并发现在催化AD反应中表现出了良好的催化性能。结论 用手性配体(QN)₂ PYDZ催化AD反应可获得高化学产率(90%)和高光学产率(99%)的紫杉醇C₁₃片段的前体(2R,3S)-2,3-二羟基-3-苯基丙酸乙酯,且成本很低,适用性强。

关键词:手性配体;不对称双羟化反应(AD);紫杉醇C₁₃片段

中图分类号: TQ460.6 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2006)04-0299-03

Preparation of ethyl (2R, 3S)-dihydroxy-3-phenylpropionate as intermediate of taxol by asymmetric dihydroxylation reaction

CHEN Hui, JIN Ying, WANG Qiao-feng, SUN Xiao-li* (*Department of Chemistry, School of Pharmacy, Fourth Military Medical University, Xi'an 710033, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesize a cheap ligand and determine its catalytic activities in asymmetric dihydroxylation(AD) reaction and to get ethyl-(2R,3S)-dihydroxy-3-phenylpropionate with high yield and enantioselectivity. **METHODS** The new chiral ligand (QN)₂ PYDZ was synthesized by cheap material 3,6-dichloropyridazine, which was applied to AD reaction of six olefins. **RESULTS** The ligand was obtained with lower cost by convenient process, which had satisfying catalytic activities in AD reaction. **CONCLUSION** The ligand (QN)₂ PYDZ can be used to prepare ethyl-(2R,3S)-dihydroxy-3-phenylpropionate with high yield (90%) and enantioselectivity (99%), a precursor of C₁₃ side chain of taxol and the process is economical and adaptable.

KEY WORDS: chiral ligand; asymmetric dihydroxylation(AD); C₁₃ side chain of taxol

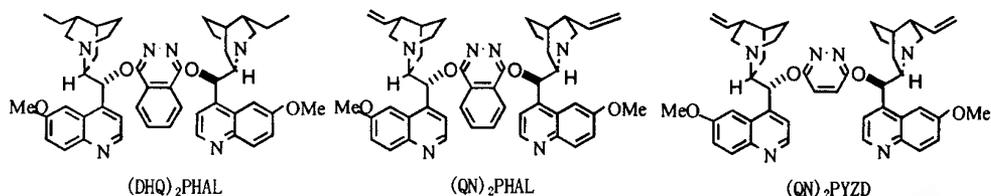
基金项目:国家自然科学基金资助(20272082,20302014)

作者简介:陈惠(1978-),女(汉族),江苏盐城人,助教。Tel:029-84774473 E-mail:cchenhui@263.net

通讯作者:孙晓莉(1957-),Tel:029-84774470 E-mail:lisydcn@yahoo.com.cn

(2*R*,3*S*)-2,3-二羟基-3-苯基丙酸乙酯 **1** 是合成紫杉醇 C₁₃ 片段的前体^[1]。大量文献报道用不对称双羟化反应合成中间体 **1**^[2-3], 但是手性配体十分昂贵, 限制了该方法的工业化应用。目前, 应用最多的是 Sharpless 配体 (DHQ)₂PHAL^[4-5]。为了降低成本, 我们课题组曾报道了一个配体 (QN)₂PHAL^[6-7], 其合成成本约为 (DHQ)₂PHAL

(\$ 32.7/500mg) 的 1, 3, 为了进一步降低成本, 笔者用便宜的 3, 6-二氯吡嗪 (\$ 25.2/25g) 代替 1, 4-二氯二氮杂萘 (\$ 157.0/25g) 作为桥连基, 合成了新的配体 (QN)₂PYDZ, 并考察了它在不对称双羟化反应中的催化活性和立体选择性, 尤其考察了它在合成 (2*R*,3*S*)-2,3-二羟基-3-苯基丙酸乙酯中的性能, 获得了理想的结果。



1 仪器与试剂

1.1 仪器

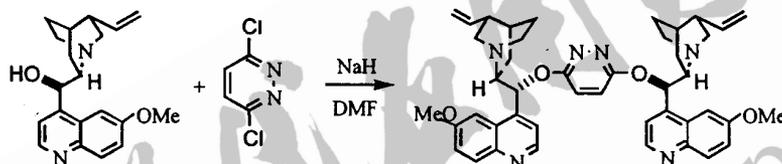
XRC-1 显微熔点仪, 温度计未经校正; PERKIN-ELMER 343 型自动旋光仪; VARIAN INOVA-400 型核磁共振波谱仪; Waters 600E 型高效液相色谱仪 (Turbochrom 数据处理; 检测波长 220nm); Daicel Chiralcel, OD, AD, 手性色谱柱。

1.2 试剂

奎宁 (QN) 为德国进口分装, 3, 6-二氯吡嗪、甲基磺酰胺 (CH₃SO₂NH₂)、N-甲基-N-吗啉 (NMO) 为 Acros 试剂; 反式-二苯基乙烯为 Fluka 试剂; 四氧化锇为 Aldrich 试剂; NaH 为 Merck-Schuchardt 试剂。其余试剂均为国产 A 或 C 级。

2 方法与结果

2.1 配体 (QN)₂PYDZ 的合成



在 100mL 的三颈瓶中加入 1.2g (8.0mmol) 3, 6-二氯吡嗪, 5.2g (16.0mmol) 奎宁, 再加入 30mL DMF, 在氮气保护下加入 1.9g (80mmol) NaH, 磁力搅拌, 50℃ 反应 8h, TLC 检查仅有少量奎宁剩余, 停止反应。加入 150mL 乙酸乙酯和 100mL 水萃取分层, 水层再用乙酸乙酯萃取 (100mL × 3), 合并酯层用水洗 (100mL × 3), 无水 MgSO₄ 干燥, 抽滤, 减压蒸去溶剂得粗品, 用乙酸乙酯重结晶得白色针状晶体, 真空干燥得配体 4.64g, 产率 80%。mP 123 ~ 125℃。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.50 ~ 1.81 (m, 10H), 2.26 (m, 2H, CH), 2.60 (m, 4H, NCH₂), 3.08 (m, 4H, NCH₂), 3.39 (m, 2H, NCH), 3.92 (s, 6H, CH₃O), 4.97 (m, 4H, C = CH₂), 5.80 (m, 2H, C = CH), 6.79 (s, 2H), 7.00 (s, 2H, HC-O), 7.27 (d, J = 2.0Hz, 2H, ArH), 7.38 (m, 4H, ArH), 7.45 (s, 2H, ArH), 8.00 (d, J = 9.2Hz, 2H, ArH), 8.68 (d, J = 4.4Hz, 2H, ArH); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ: 160.74, 157.80, 147.27, 144.56, 144.18, 141.56, 131.47, 127.14, 121.99, 121.43, 114.54, 101.75, 77.26, 59.74, 56.42, 55.77, 42.56, 39.60, 27.57, 23.59, 16.96。

2.2 不对称双羟化反应

在 50mL 单颈烧瓶中, 加入丙酮水 (9:1) 溶液 20mL, 配体 (QN)₂PYDZ 0.072g (0.1mmol), 浓度为 50mg/mL OsO₄ 溶液 30μL (0.005mmol), 搅拌 10min 后, 加入 NMO 0.350g (3.0mmol)。再将用丙酮水 (9:1) 溶液溶解的底物 (2mmol), 分次加入以上混合溶液中。以 TLC 监测反应, 反

应结束, 减压蒸去丙酮, 水层用乙醚萃取, 醚层用无水 MgSO₄ 干燥, 减压蒸去乙醚, 得到粗品, 粗品柱色谱分离。催化结果见表 1。

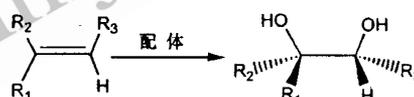


表 1 配体 (QN)₂PYDZ 的 AD 催化结果

Tab 1 AD of olefins using ligand (QN)₂PYDZ

底物	反应温度 (°C)	反应时间 (h)	分离产率 (%)	ee (%) ^a
	0	10	90	99
	0	10	80	63
	0	10	78	86
	20	24	90	99
	20	24	85	99
	0	10	90	56

表中 a:用 HPLC手性柱测定; b是合成 (2R, 3S)-2, 3-二羟基-3-苯基丙酸乙酯的底物。[α]_D = +6.24° (c, 1.0, CH₃CH₂OH), 99% ee.¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.27 (m, 3H), 2.62 (br, 2H), 4.22 (m, 2H), 4.38 (d, 1H), 5.03 (d, 1H), 7.30 ~ 7.41 (m, 5H)。

参考文献

- [1] Micheal VV, Alexander VG, Gontchrov, *et al.* Improved large-scale synthesis of phenylisoserine and the taxol C13 side chain [J]. *Tetrahedron lett*, 2003, 44(2): 407.
- [2] Commercon A, Bezarid F, Bourzat JD. Improved protection and esterification of a precursor of the taxotere and taxol side chains [J]. *Tetrahedron lett*, 1992, 33(36): 5185.
- [3] 金瑛, 孙晓莉, 陈惠, 等. 用一种可回收的配体催化合成紫杉醇

C13片段 [J]. *第四军医大学学报*, 2004, 25(7): 610.

- [4] Song CE, Lee SW, Roh EJ, *et al.* A new synthetic route to (3R, 4S)-3-hydroxy-4-phenylazetid-2-one as a taxol side chain precursor [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, 9: 983.
- [5] Xinbo Lu, Zhunle Xu, Guojin Yang. Process development of the Sharpless catalytic asymmetric dihydroxylation reaction to prepare methyl (2R, 3S)-2, 3-dihydroxy-3-phenylpropionate [J]. *Organic Process Research & Development*, 2004, 4: 575.
- [6] 孙晓莉, 匡永清, 南鹏娟, 等. 1, 4-双(9-O-奎宁)-2, 3-二氮杂萘的合成及其在烯烃不对称二羟基化反应中的应用 [J]. *高等学校化学学报*, 2003, 24(7): 1910.
- [7] 王巧峰, 孙晓莉, 姜茹, 等. 手性配体 1, 4-双(9-O-奎宁)-2, 3-二氮杂萘的简便合成方法 [J]. *化学试剂*, 2004, 26(2): 65.

收稿日期: 2005-03-21