

学校编码: 10384

分类号____密级____

学号: 20520131151569

UDC_____

廈門大學

碩 士 學 位 論 文

手性液相色譜在光催化不對稱合成 β -羥胺醇
研究中的應用

Application of Chiral Liquid Chromatography in
Photocatalytic Asymmetric Synthesis of β -N-Hydroxyamino
Alcohols

張甜甜

指導教師姓名: 阮源萍 教授

專業名稱: 分析化學

論文提交日期: 2016 年 月

論文答辯時間: 2016 年 月

學位授予日期: 2016 年 月

答辯委員會主席: _____

評 閱 人: _____

2016 年 05 月

厦门大学博硕士学位论文摘要库

Thesis for Master of Analytical Chemistry

**Application of Chiral Liquid Chromatography in
Photocatalytic Asymmetric Synthesis of β -*N*-Hydroxyamino
Alcohols**

By

Tiantian Zhang

Supervised by

Yuanping Ruan

Professor

College of Chemistry & Chemical Engineering

Xiamen University

May, 2016

厦门大学博硕士学位论文摘要库

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

厦门大学博硕士学位论文摘要库

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

厦门大学博硕士学位论文摘要库

目 录

摘 要.....	i
Abstract.....	iii
第一章 绪论.....	1
1.1 手性高效液相色谱法.....	2
1.2 手性高效液相色谱在不对称合成中的应用.....	4
1.3 手性 β -羟胺醇的不对称合成.....	8
1.4 本论文的研究设想.....	10
参考文献.....	12
第二章 光催化不对称合成 β -羟胺醇产物的手性液相色谱分析.....	20
2.1 前言.....	20
2.2 实验部分.....	21
2.2.1 仪器与试剂.....	21
2.2.2 β -羟胺醇样品.....	22
2.2.3 色谱条件与参数.....	23
2.3 结果与讨论.....	24
2.3.1 5-((4-氟苯基)(羟基)甲基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-醇色谱拆分.....	24
2.3.2 5-((4-甲氧基苯基)(羟基)甲基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-醇色谱拆分.....	28
2.3.3 手性 β -羟胺醇产物色谱分析.....	31
2.3.4 在不对称合成 β -羟胺醇反应中的应用.....	37
2.3.5 β -氨基醇对映体的色谱分析.....	42
2.4 本章小结.....	46
参考文献.....	47
第三章 1,2-二羟基-1,2-二苯基乙烷化合物的液相色谱拆分.....	50
3.1 前言.....	50
3.2 实验部分.....	51
3.2.1 仪器与试剂.....	51

3.2.2 1,2-二羟基-1,2-二苯基乙烷样品.....	51
3.2.3 色谱条件与参数.....	52
3.3 结果与讨论.....	52
3.3.1 外消旋体及内消旋体的判断.....	52
3.3.2 在 Chiralcel OD-H 柱上的拆分	54
3.3.3 在 Chiralpak AD-H 柱上的拆分	57
3.4 本章小结.....	62
参考文献.....	63
第四章 手性高效液相色谱拆分 isochaetominine C 生物碱对映异构体.....	67
4.1 前言.....	67
4.2 实验部分.....	69
4.2.1 仪器与试剂.....	69
4.2.2 Isochaetominine C 生物碱对映体样品.....	69
4.2.3 色谱条件与参数.....	69
4.3 结果与讨论.....	70
4.3.1 Isochaetominine C 对映体的色谱拆分.....	70
4.3.2 Isochaetominine C 不对称合成产物的色谱分析.....	72
4.3.3 八个 isochaetominine C 立体异构体混合物的色谱分析.....	74
4.4 本章小结.....	75
参考文献.....	76
论文总结.....	79
硕士期间发表的论文.....	81
致谢.....	82

Contents

Abstract in Chinese	i
Abstract	iii
Chapter 1 Introduction	1
1.1 Chiral high performance liquid chromatography.....	2
1.2 Application of chiral high performance liquid chromatography in asymmetric synthesis.....	4
1.3 Asymmetric synthesis of β - <i>N</i> -hydroxyamino alcohols.....	8
1.4 Objectives and contents of the paper.....	10
References	12
Chapter 2 Enantioseparation of β-<i>N</i>-hydroxyamino alcohols by HPLC	20
2.1 Introduction.....	20
2.2 Experimental.....	21
2.2.1 Instrumentation and reagents.....	21
2.2.2 Synthesis of β - <i>N</i> -hydroxyamino alcohols	22
2.2.3 Chromatographic condition and chromatographic parameters.....	23
2.3 Results and discussion.....	24
2.3.1 Enantioseparation of 5-[(4-fluorophenyl)hydroxymethyl]-2,2-dimethylpyrrolidin-1-ol.....	24
2.3.2 Enantioseparation of 5-[hydroxy(4-methoxyphenyl)methyl]-2,2-dimethylpyrrolidin-1-ol.....	28
2.3.3 Enantioseparation of β - <i>N</i> -hydroxyamino alcohols.....	31
2.3.4 Application of chiral high performance liquid chromatography in asymmetric synthesis of β - <i>N</i> -hydroxyamino alcohols.....	37
2.3.5 Enantioseparation of β -amino alcohols.....	42
2.4 Brief summary.....	46

References	47
Chapter 3 Enantioseparation of 1,2-dialkyl-1,2-diphenylethanes by HPLC	50
3.1 Introduction	50
3.2 Experimental	51
3.2.1 Instrumentation and reagents	51
3.2.2 Synthesis of 1,2-dialkyl-1,2-diphenylethanes	51
3.2.3 Chromatographic condition and chromatographic parameters	52
3.3 Results and discussion	52
3.3.1 Judgement of raceme and mesomer	52
3.3.2 Enantioseparation of 1,2-dialkyl-1,2-diphenylethanes on Chiralcel OD-H column	54
3.3.2 Enantioseparation of 1,2-dialkyl-1,2-diphenylethanes on Chiralpak AD-H column	57
3.4 Brief summary	62
References	63
Chapter 4 Enantioseparation of isochaetominine C by HPLC	67
4.1 Introduction	67
4.2 Experimental	69
4.2.1 Instrumentation and reagents	69
4.2.2 Synthesis of isochaetominine C	69
4.2.3 Chromatographic condition and chromatographic parameters	69
4.3 Results and discussion	70
4.3.1 Enantioseparation of isochaetominine C	70
4.3.2 Enantioseparation of products of asymmetric synthesis of isochaetominine C	72
4.3.3 Enantioseparation of eight stereoisomers mixture of isochaetominine C	74

4.4 Brief summary	75
References	76
Conclusion	79
Article published	81
Acknowledgements	82

厦门大学博硕士学位论文摘要库

厦门大学博硕士学位论文摘要库

摘 要

光催化有机合成反应是现代合成化学的研究热点。由于可见光本身固有的清洁、温和、经济等特点，可见光诱导的光催化氧化还原反应已引起合成化学家们广泛的研究兴趣，近年来也取得了一些突破性进展。

光催化硝酮与醛（酮）的不对称交叉偶联反应合成光活性 β -羟胺醇是一种创新的合成反应体系探索，具有一定的挑战性。由于产物 β -羟胺醇含有双手性中心，因此，寻求合适的光催化合成条件、筛选设计能有效控制反应的化学选择性和立体选择性的金属试剂和手性配体催化剂是创立这一新的合成反应体系的关键。因此，发展高效快速检测光活性产物的分析方法至关重要。但 β -羟胺醇产物含有四个立体异构体，也给产物分离纯化及其光学纯度的准确测定带来了困难。

手性高效液相色谱法是目前最具优势的对映体拆分和对映体纯度测定的方法之一。本论文围绕创立新的光催化硝酮与醛（酮）的不对称交叉偶联反应体系合成 β -羟胺醇课题研究，发展新的手性液相色谱方法测定反应产物 β -羟胺醇的对映体纯度和评价不对称合成反应效率。同时应用手性液相色谱分析光催化不对称偶联反应产物组成，用于指导优化合成条件、筛选手性催化剂等合成研究。

本论文共分为四章：

第一章为文献综述。主要介绍手性高效液相色谱法及其在不对称合成中的应用、手性 β -羟胺醇的合成方法与光催化氧化还原不对称合成反应新体系。在文献调研的基础上，提出了本论文的研究设想。

第二章开展十二个 β -羟胺醇化合物的手性液相色谱拆分研究。首先，选择 5-((4-氟苯基)(羟基)甲基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-醇和 5-((4-甲氧苯基)(羟基)甲基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-醇两个目标化合物，开展基础性的手性高效液相色谱拆分研究，从手性固定相类型、流动相组成等方面考察适合本课题研究的高效液相色谱系统，优化色谱分离条件。在此基础上，建立适合光催化不对称偶联系列 β -羟胺醇产物的有效色谱拆分方法，并进一步结合简便的样品前处理方式将这些方法直接用于快速测定反应产物的对映体过剩（e.e.值）和非对映体比例（d.r.值），为创立新的光催化硝酮与醛（酮）的不对称反应体系、评价不对称偶联反应的立体选择性与筛选手性催化剂提供可靠的实验数据。本章还采用手性高效液相色谱方法测定了 *N*-Boc 及 *N*-Cbz β -氨基醇手性配体原料的光学纯度。

第三章开展一氯二茂钛催化的去羟基偶联反应产物1,2-二羟基-1,2-二苯基乙烷类化合物（芳醇偶联产物）的手性高效液相色谱拆分研究。分别考察了流动相中不同醇调节剂及醇含量对这类化合物在 Chiralcel OD-H 柱和 Chiralpak AD-H 柱上色谱拆分的影响。通过优化色谱分离条件，基本实现了四个芳醇偶联产物的基线色谱拆分。研究结果也表明 Chiralcel OD-H 柱与 Chiralpak AD-H 柱具有良好的拆分互补性。

第四章开展四对细胞毒性生物碱 isochaetominine C 对映体的手性高效液相色谱拆分研究。通过准确测定系列 isochaetominine C 生物碱合成产物的对映体纯度，确认了在采用新开发的六步串联法合成细胞毒性生物碱的过程中并没有发生对映异构化或差向异构化。在此基础上，提出了同时拆分八个 isochaetominine C 立体异构体的手性液相色谱方法。

关键词：手性液相色谱；对映体拆分； β -羟胺醇；1,2-二羟基-1,2-二苯基乙烷；isochaetominine C

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.

厦门大学博硕士学位论文摘要库