[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
B01J 31/00
C07F 15/06

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 01809437.6

[45] 授权公告日 2004 年 11 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 1174804C

[22] 申请日 2001.5.23 [21] 申请号 01809437.6
[30] 优先权
[32] 2000. 5.24 [33] KR [31] 2000 - 28099
[86] 国际申请 PCT/KR2001/000854 2001.5.23
[87] 国际公布 WO2001/089690 英 2001.11.29
[85] 进入国家阶段日期 2002.11.19
[71] 专利权人 尔艾斯特公司
地址 韩国大田
[72] 发明人 金建中 朴大云 李浩诚 尹鉾远 金成镇
审查员 李雪霞

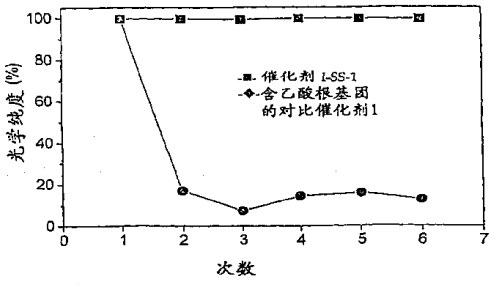
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 任宗华

权利要求书 2 页 说明书 14 页 附图 3 页

[54] 发明名称 手性萨伦催化剂及用其由外消旋环氧化物制备手性化合物的方法

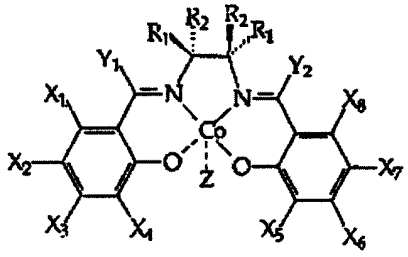
[57] 摘要

本发明涉及手性萨伦催化剂及利用手性萨伦催化剂由外消旋环氧化物制备手性化合物的方法。更具体地讲，本发明提供手性萨伦催化剂，及其在通过进行外消旋环氧化物的立体选择性水解经济地、高产率地和高光学纯度地制备手性化合物，如手性环氧化物和手性 1，2 - 二醇方面的用途，其中手性萨伦催化剂包括阳离子钴和平衡离子，阳离子钴用作手性萨伦配体的中心金属，平衡离子具有弱亲核特性，能消除与通用手性萨伦催化剂有关的缺点，所述手性萨伦催化剂可不进行所用催化剂的任何活化过程而连续地使用，因为它在反应过程中不会丧失催化活性。



ISSN1008-4274

1. 用于从外消旋环氧化物制备手性萨伦环氧化物或手性 1,2-二醇的手性萨伦催化剂，由式(1)表示：

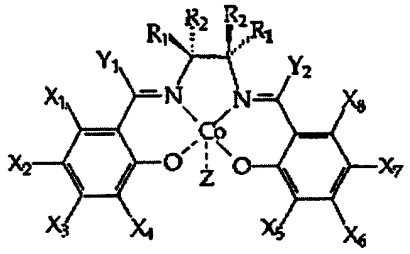


(1)

其中，X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7和X_8独立地表示氢原子或C_4-C_{10}烷基；Y_1和Y_2独立地表示氢原子或C_1-C_5烷基；Z 表示PF_6或BF_4；R_1和R_2独立地表示氢原子、C_4-C_{10}烷基、或未被取代的或C_1-C_4烷基取代的苯基，其中R_1和R_2中的一个是氢原子，或R_1和R_2彼此结合形成-$(CH_2)_n$-，其中，n 为 3-6 的整数，或-$(CH_2)_m$-Q-$(CH_2)_m$-，其中，m 为 1-2 的整数，Q 为氧原子或 NH。

2. 根据权利要求 1 的手性萨伦催化剂，其中，所述X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7和X_8独立地表示氢原子或叔丁基；所述Y_1和Y_2独立地表示氢原子；和所述R_1和R_2中的一个是氢原子，另一个是-$(CH_2)_4$-。

3. 通过立体选择性水解从外消旋环氧化物制备手性环氧化物或手性 1,2-二醇的方法，其中式(1)的手性萨伦催化剂用于制备手性化合物，



(1)

其中，X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7和X_8独立地表示氢原子或C_4-C_{10}烷基；Y_1和Y_2独立地表示氢原子或C_1-C_5烷基；Z表示PF_6或BF_4；R_1和R_2独立地表示氢原子、C_4-C_{10}烷基、或未被取代的或C_1-C_4烷基取代的苯基，其中R_1和R_2中的一个是氢原子，或R_1和R_2彼此结合形成-$(CH_2)_n$-，其中，n为3-6的整数，或-$(CH_2)_m$-Q-$(CH_2)_m$-，其中，m为1-2的整数，Q为氧原子或NH。

4. 根据权利要求3的方法，其中，所述X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7和X_8独立地表示氢原子或叔丁基；所述Y_1和Y_2独立地表示氢原子；和所述R_1和R_2中的一个是氢原子，另一个是-$(CH_2)_4$-。

手性萨伦催化剂及用其由外消旋环氧化物制备手性化合物的方法

发明背景

发明领域

本发明涉及手性萨伦(salen)催化剂及用其由外消旋环氧化物制备手性化合物的方法．更具体地讲，本发明提供手性萨伦催化剂，及其在通过进行外消旋环氧化物的立体选择性水解经济地、高产率地和高光学纯度地制备手性化合物，如手性环氧化物和手性 1,2-二醇方面的用途，其中手性萨伦催化剂包括阳离子钴和平衡离子，阳离子钴用作手性萨伦配体的中心金属，平衡离子具有弱亲核特性，能消除与通用手性萨伦催化剂有关的缺点，所述手性萨伦配体可不对用过的催化剂进行任何活化而连续地使用，因为它在反应过程中不会丧失催化活性．

手性环氧化物或手性 1,2-二醇已经广泛地用于制备具有光学性质的药物和农产品(见 USP 5,071,868; Tetrahedron Lett.，第 28 卷，第 16 期，1783 页，1987; J. Org. Chem.，64 卷，8741 页，1999)．虽然这些具有高光学纯度的手性环氧化物或手性 1,2-二醇在工业上非常有用，但是由于这种化合物很难大规模、低价格地得以制备，所以这些化合物的使用受到了限制．

在 EP431,970 和 JP90-257895 及 94-211822 中公开了利用微生物制备作为一种手性环氧化物的手性表氯醇的方法．但是，因为其生产率低，需要两步工艺，所以它不太受人们欢迎．在 USP4408063; 和 J. Org. Chem.，第 43 卷，4876 页，1978 中公开了另一种由得自甘露糖醇衍生物的手性磺酰基氧代卤代醇衍生物制备手性表氯醇的方法．在 Syn. Lett.，第 12 期，1927 页，1999 中公开了另一种由 3-氯-1,2-丙二醇制备

制备手性环氧化物的方法一般要使用具有立体选择性的手性催化剂，从各异构体以 50:50 混合的外消旋环氧化物中，它仅立体选择性地水解一个异构体，并且将未水解的异构体留在反应介质中。 但是，用于所述立体选择性水解的手性催化剂通常是很昂贵的。 因此，如果不能被再利用，它就难以适合于工业目的的使用。

最近在 Science，第 277 卷，936 页，1997; USP5,665,890 和 5,929,232; 以及 WO00/09463 和 WO91/14694 中公开了使用手性萨伦催化剂作为手性催化剂的手性环氧化物的立体选择性水解。已经报道说，与使用其它手性催化剂相比，使用手性萨伦催化剂可提供更高的产率和更高的光学纯度。但是，据 WO00/09463 第 86-87 页报导，使用通用的手性萨伦催化剂进行外消旋环氧化物的水解后，随着时间的推移，手性环氧化物产物会发生外消旋化。当在大规模生产中进行水解时，产物的外消旋作用变得使强烈，因为需要花费更长的时间进行蒸馏以获得希望的产物，因此会导致手性环氧化物的光学纯度降低。因此，由于上述原因，在生产手性环氧化物中使用手性萨伦催化剂受到了限制。

另外，当重复利用通用的手性萨伦催化剂时，因为其活性会迅速降低，所以在每次使用后均需要进行活化过程。即使催化剂在使用后进行了活化，然而使用重复利用的催化剂制备的产物的旋光性明显低于使用新鲜催化剂制备的产物的旋光性。因此，对重复利用也存在一定的限制。这一问题增加了制备手性环氧化物的价格。

所以，随着人们对这种化合物在制备药物和农产品方面重要性的认识，有效并且经济地制备手性化合物，如手性环氧化物或手性 1,2-二醇的要求也已日益增加。

发明概述

通过开发新型手性萨伦催化剂已经完成了本发明，所述手性萨伦催化剂包括作为中心金属的钴及用于防止手性催化剂活性丧失和手性产物外消旋作用的 PF_6^- 或 BF_4^- 平衡离子，因为通用的含有乙酸根基团的手性萨伦催化剂会丧失它们的活性或官能团，如乙酸根基团。

换句话说，在用于外消旋环氧化物立体选择性水解的手性萨伦催化剂中，重要的是选择合适的键合到中心金属上的平衡离子。例如，含有亲核基团，如乙酸根和卤素基团作为平衡离子的手性催化剂会使产物的光学纯度变差，并且在反应过程中，手性催化剂中弱键合于中心金属上的平衡离子可能会离解，导致催化活性减少。

通过包括钴中心金属和平衡离子 PF_6^-或 BF_4^-，本发明的手性萨伦催化剂不仅能保持活性，而且能优良地生产手性环氧化物而不产生外消旋。因此，本发明的一个目的在于提供保持使用后具有优良催化活性的手性萨伦催化剂，因为它不需要对用过的催化剂进行活化，不会使制备的产物产生外消旋，所以它可以简化生产过程。

本发明的另一个目的在于提供一种使用所述手性萨伦催化剂高产率和高光学纯度地从外消旋环氧化物制备手性环氧化物和手性 1,2-二醇的经济方法。

本发明简要描述

图 1 表示使用通用的含有乙酸根基团的手性萨伦催化剂与使用本发明的手性萨伦催化剂制备的产物的光学纯度与反应时间的关系比较图。

图 2 表示使用通用的含有乙酸根基团的手性萨伦催化剂与使用本发明的手性萨伦催化剂制备的产物的光学纯度与催化剂的使用次数的关系比较图。

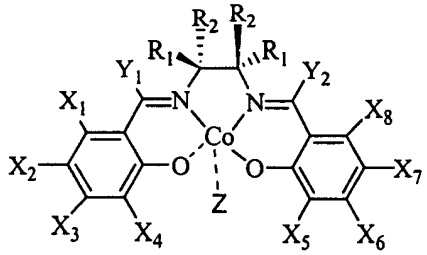
图 3 表示使用通用的含有乙酸根基团的手性萨伦催化剂、使用通用的含有溴化物基团的手性萨伦催化剂和使用本发明的手性萨伦催化剂制备的产物的外消旋度与反应时间的关系比较图。

图 4 表示使用本发明手性萨伦催化剂在反应前后催化剂的紫外数据。

图 5 表示使用含有乙酸根基团的手性萨伦催化剂在反应前后催化剂的紫外数据。

发明详述

本发明的特征在于在从外消旋环氧化物制备手性环氧化物或手性1,2-二醇中使用由下式(1)表示的手性萨伦催化剂，



(1)

其中，X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7和X_8独立地表示氢原子或C_4-C_{10}烷基；Y_1和Y_2独立地表示氢原子或C_1-C_5烷基；Z表示PF_6或BF_4；R_1和R_2独立地表示氢原子、C_4-C_{10}烷基、或未被取代的或C_1-C_4烷基取代的苯基，其中R_1和R_2中的一个应该是氢原子，或R_1和R_2彼此结合形成-$(CH_2)_n$-(其中，n为3-6的整数)或-$(CH_2)_m$-Q-$(CH_2)_m$-(其中，m为1-2的整数，Q为氧原子或NH)。

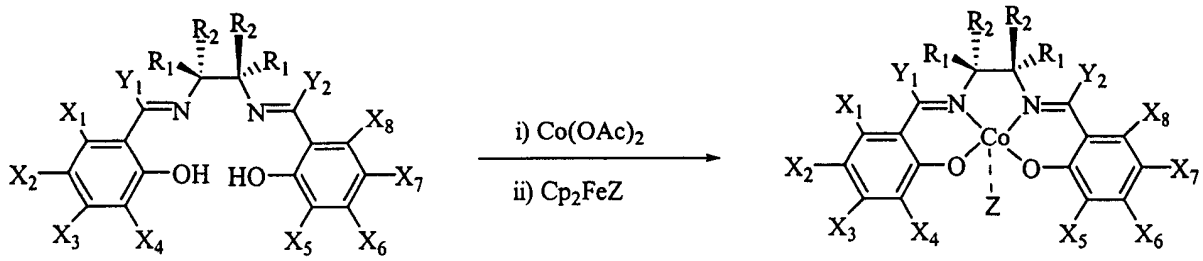
在外消旋环氧化物向手性环氧化物或手性1,2-二醇的立体选择性水解中，本发明在所述式(1)手性萨伦催化剂的存在下进行。

下面对本发明进行更详细的描述。

本发明涉及在手性萨伦催化剂存在下通过立体选择性水解从外消旋环氧化物制备旋光纯环氧化物或1,2-二醇的方法，所述手性萨伦催化剂可以不进行使用后活化而连续重复利用，并且不影响所制备的产物的外消旋。

式(1)的手性萨伦催化剂可以很容易地通过在Tetrahedron Asymmetry，第2卷，第7期，481页，1991；和J. Org. Chem.，第59卷，1939页，1994中公开的已知方法进行制备。如流程图1所示，它可通过在有机溶剂中，用乙酸钴(II)和二茂铁衍生物处理式(2)的萨伦化合物而制备，

流程图 1



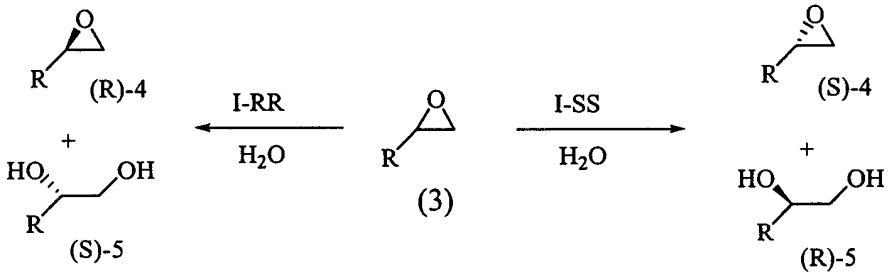
(2) (1)

其中 X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、Y_1、Y_2、Z、R_1 和 R_2 的定义同前.

式(1)的手性萨伦催化剂可以通过固定在如沸石的固定相上使用.

在式(1)的手性萨伦催化剂存在下,通过立体选择性水解从外消旋环氧化物制备手性环氧化物或手性 1,2-二醇的机理示于流程图 2,

流程图 2



其中 R 表示未被取代的或被卤素取代的 C_1-C_{10} 烷基,未被取代的或被卤素取代的 C_3-C_8 环烷基,或未被取代的卤素或被取代的苯基; I-RR 表示式(1)的手性萨伦催化剂,其中 R_1 为氢原子; I-SS 表示式(1)的手性萨伦催化剂,其中 R_2 为氢原子;

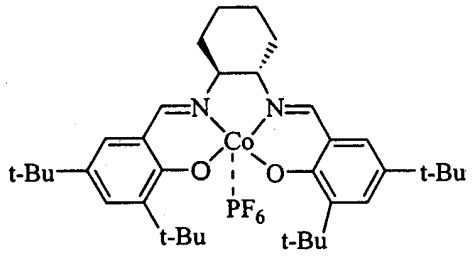
以下将更详细地描述流程图 2 的立体选择性水解。

式(3)的外消旋环氧化物化合物, 0.4-0.8 当量的水和 0.001mol%以上,优选 0.1-5mol%的手性萨伦催化剂在-10-30℃,优选 5-25℃的温度下反应.反应结束后,通过分馏获得手性环氧化物,其为(R)-4 或(S)-4.回收手性萨伦催化剂,使用有机溶剂从残渣中获得手性 1,2-二醇,其为(R)-5 或(S)-5.回收的催化剂不进行任何活化就重复用于水解新鲜的外消旋环氧化物以制备手性环氧化物手性 1,2-二醇.

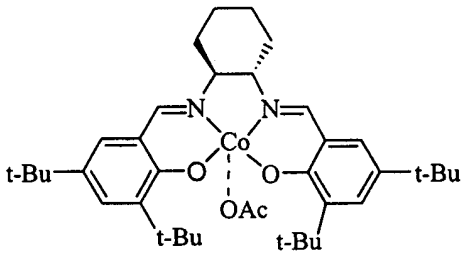
当式(1)的手性萨伦催化剂,其中 R_1 为氢原子(下文称作"I-RR")用于立体选择性水解时,制备得到(R)-环氧化物或(S)-1,2-二醇,而当使

用式(1)的手性萨伦催化剂，其中 R_2 为氢原子(下文称作"I-SS")时，则得到(S)-环氧化物或(R)-1,2-二醇。

图 1 和 2 是通用的含有乙酸根基团(对比催化剂 1)与本发明的手性萨伦催化剂(I-SS-1)的反应速率和光学纯度与反应时间的关系比较图。



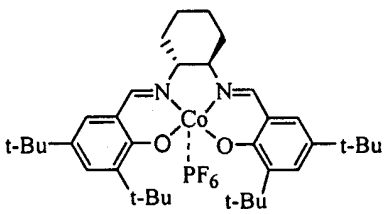
催化剂 I-SS-1



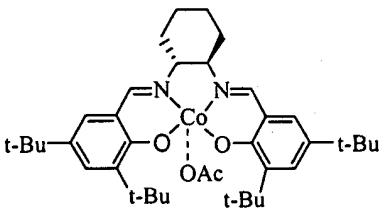
对比催化剂 1

比起通用的含有乙酸根基团的手性萨伦催化剂来说，使用本发明的手性萨伦催化剂表现出更快的反应速率和更高的光学纯度(99%ee以上)。还表明，本发明的手性萨伦催化剂可以不进行任何活化而连续使用，而通用的含有乙酸根基团的手性萨伦催化剂却毫无疑问地在每次使用后均需用乙酸活化，因为它丧失了催化活性，并且比起使用新鲜催化剂的反应来说，使用回收催化剂的反应获得 99%ee 以上光学纯度的产物需要花费更长的时间。

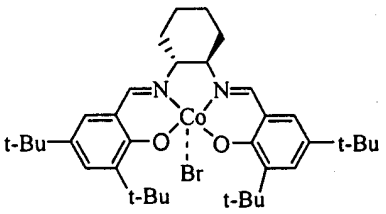
图 3 表示使用通用的含有乙酸根基团(OAc；对比催化剂 2)的手性萨伦催化剂、使用通用的含有溴化物基团(Br；对比催化剂 3)的手性萨伦催化剂和使用本发明的手性萨伦催化剂(I-RR-1)制备的产物外消旋度与反应时间的关系比较图。



催化剂 I-RR-1



对比催化剂 2



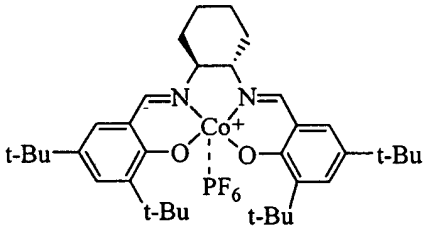
对比催化剂 3

在图 3 中，当使用本发明的手性萨伦催化剂时，随着反应时间的延长，没有或只有稍许外消旋，而当使用通用的含有乙酸根基团(OAc；对比催化剂 2)的手性萨伦催化剂或通用的含有溴化物基团(Br；对比催化剂 3)的手性萨伦催化剂时，随着反应时间的延长，外消旋度变得更高，导致相应产物的光学纯度降低，这是因为通用的手性萨伦催化剂

包含含有亲核基团的平衡离子．在手性环氧化物的大规模生产中，将会花费更长的反应时间来蒸馏希望的产物．因此，预计使用本发明的手性萨伦催化剂有助于制备旋光纯的手性环氧化物，而使用对比催化剂 2 或 3 制备的产物将会由于蒸馏过程中的外消旋而具有较低的光学纯度．

下面将使用实施例来更详细地说明本发明．但是，它不应该被认为是对本发明范围的限制．

实施例 1: (S,S)-*N*,*N*'-双(3,5-二叔丁基亚水杨基)-1,2-环己烷二胺钴(Ⅲ)六氟磷酸盐的制备

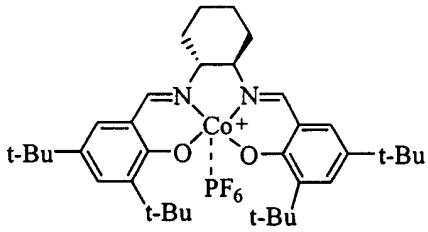


(I-SS-1)

搅拌下，将 1 当量的(S,S)-*N*,*N*'-双(3,5-二叔丁基亚水杨基)-1,2-环己烷二胺和 1.2 当量的钴(Ⅱ)乙酸盐四水合物加入到乙醇中并回流 5 小时．过滤反应混合物，用少量乙醇洗涤．搅拌下，将得到的固体，1 当量的二茂铁六氟磷酸盐和乙腈混合并回流 1 小时，然后真空下蒸发除去乙腈．向残渣中加入己烷，搅拌 30 分钟后过滤得到目标产物．

IR 1060, 1110, 1170, 1195, 1210, 1295, 1410, 1480, 1500, 1510, 1605, 1645cm^{-1}; ^{31}PNMR($CDCl_3$) δ (H_3PO_4, ppm) -144.49[m, J(^{31}P, ^{19}F)=1.77KHz]

实施例 2: (R,R)-*N*,*N*'-双(3,5-二叔丁基亚水杨基)-1,2-环己烷二氨钴(Ⅲ)六氟磷酸盐的制备



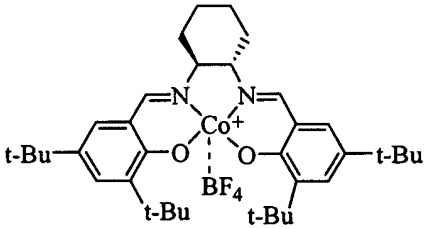
(I-RR-1)

用和实施例 1 相同的方法进行反应，除了用(R,R)-*N*,*N*'-双(3,5-二叔丁基亚水杨基)-1,2-环己烷二胺代替(S,S)-*N*,*N*'-双(3,5-二叔丁基亚

水杨基)-1,2-环己烷二胺获得目标产物之外.

IR 1060, 1110, 1170, 1195, 1210, 1295, 1410, 1480, 1500, 1510, 1605, 1645cm^{-1}; ^{31}PNMR($CDCl_3$) δ (H_3PO_4, ppm) -144.49[m, J(^{31}P, ^{19}F)=1.77KHz]

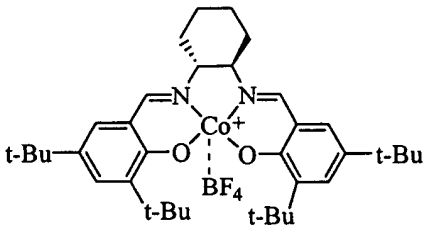
实施例 3: (S,S)-*N,N'*-双(3,5-二叔丁基亚水杨基)-1,2-环己烷二氨钴(Ⅲ)四氟硼酸盐的制备



(I-SS-2)

搅拌下，将 1 当量的(S,S)-*N,N'*-双(3,5-二叔丁基亚水杨基)-1,2-环己烷二胺和 1.2 当量的钴(Ⅱ)乙酸盐四水合物加入到乙醇中并回流 5 小时. 在室温下过滤反应混合物并用少量乙醇洗涤. 搅拌下，将得到的固体，二茂铁四氟硼酸盐和乙腈混合并回流 1 小时. 然后在真空下蒸发除去乙腈. 向残渣中加入己烷，搅拌 30 分钟后过滤得到目标产物.

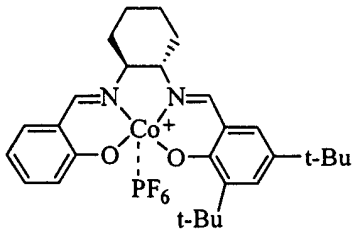
实施例 4: (R,R)-*N,N'*-双(3,5-二叔丁基亚水杨基)-1,2-环己烷二氨钴(Ⅲ)四氟硼酸盐的制备



(I-RR-2)

用和实施例 3 相同的方法进行反应，除了用(R,R)-*N,N'*-双(3,5-二叔丁基亚水杨基)-1,2-环己烷二胺代替(S,S)-*N,N'*-双(3,5-二叔丁基亚水杨基)-1,2-环己烷二胺获得目标产物之外.

实施例 5: (S)-*N*-(3,5-二叔丁基亚水杨基)-(S)-*N'*-(亚水杨基)-1,2-环己烷二氨钴(Ⅲ)六氟磷酸盐的制备

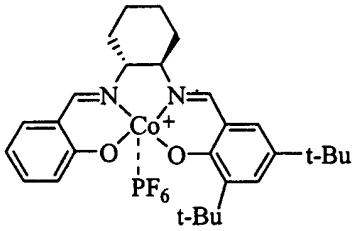


(I-SS-3)

用和实施例 1 相同的方法进行反应，除了用(S)-*N*-(3,5-二叔丁基亚水杨基)-(S)-*N'*-(亚水杨基)-1,2-环己烷二胺代替(S,S)-*N*,*N*-双(3,5-二叔丁基亚水杨基)-1,2-环己烷二胺获得目标产物之外.

IR 840, 890, 990, 1020, 1110, 1185, 1220, 1255, 1270, 1285, 1370, 1400, 1450, 1480, 1560, 1610, 1640 cm^{-1}

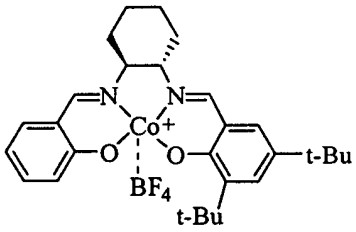
实施例 6: (R)-*N*-(3,5-二叔丁基亚水杨基)-(R)-*N'*-(亚水杨基)-1,2-环己烷二氨钴(Ⅲ)六氟磷酸盐的制备



(I-RR-3)

用和实施例 1 相同的方法进行反应，除了用(R)-*N*-(3,5-二叔丁基亚水杨基)-(R)-*N'*-(亚水杨基)-1,2-环己烷二胺代替(S,S)-*N*,*N'*-双(3,5-二叔丁基亚水杨基)-1,2-环己烷二胺获得目标产物之外.

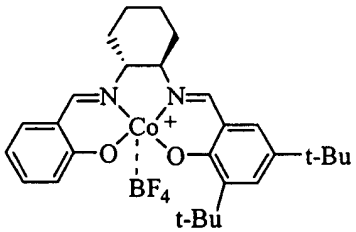
实施例 7: (S)-*N*-(3,5-二叔丁基亚水杨基)-(S)-*N'*-(亚水杨基)-1,2-环己烷二氨钴(Ⅲ)四氟硼酸盐的制备



(I-SS-4)

用和实施例 3 相同的方法进行反应，除了用(S)-*N*-(3,5-二叔丁基亚水杨基)-(S)-*N'*-(亚水杨基)-1,2-环己烷二胺代替(S,S)-*N*,*N'*-双(3,5-二叔丁基亚水杨基)-1,2-环己烷二胺获得目标产物之外.

实施例 8: (R)-*N*-(3,5-二叔丁基亚水杨基)-(R)-*N'*-(亚水杨基)-1,2-环己烷二氨钴(Ⅲ)四氟硼酸盐的制备

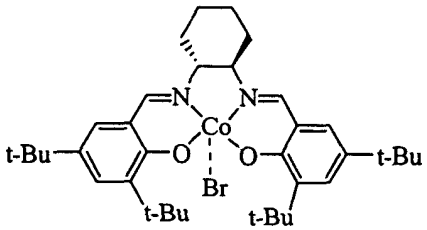


(I-RR-4)

用和实施例 3 相同的方法进行反应，除了用(R)-*N*-(3,5-二叔丁基

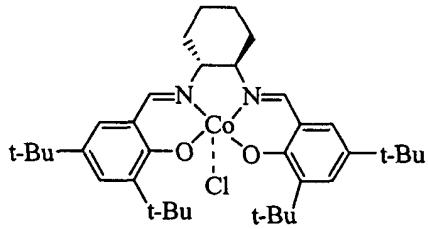
亚水杨基)-(R)-*N'*-(亚水杨基)-1,2-环己烷二胺代替(S,S)-*N,N'*-双(3,5-二叔丁基亚水杨基)-1,2-环己烷二胺获得目标产物之外.

实施例 9: (R,R)-*N,N'*-双(3,5-二叔丁基亚水杨基)-1,2-环己烷二氨钴(Ⅲ)溴化物的制备



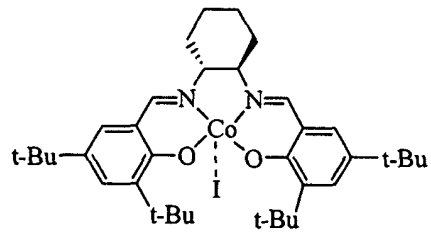
搅拌下，将 1 当量的(R,R)-*N,N'*-双(3,5-二叔丁基亚水杨基)-1,2-环己烷二胺和 1.2 当量的钴(Ⅱ)乙酸盐四水合物加入到乙醇中并回流 5 小时. 在室温下过滤反应混合物并用少量乙醇洗涤. 搅拌下，将得到的固体，0.5 当量的溴和二氯甲烷加入并回流 1 小时，然后在真空下蒸发二氯甲烷得到目标产物.

实施例 10: (R,R)-*N,N'*-双(3,5-二叔丁基亚水杨基)-1,2-环己烷二氨钴(Ⅲ)氯化物的制备



搅拌下，将 1 当量的(R,R)-*N,N'*-双(3,5-二叔丁基亚水杨基)-1,2-环己烷二胺和 1.2 当量的钴(Ⅱ)乙酸盐四水合物加入到乙醇中并回流 5 小时. 在室温下过滤反应混合物并用少量乙醇洗涤. 搅拌下，将得到的固体，0.5 当量的氯气和二氯甲烷加入并回流 1 小时，然后在真空下蒸发二氯甲烷得到目标产物.

实施例 11: (R,R)-*N,N'*-双(3,5-二叔丁基亚水杨基)-1,2-环己烷二氨钴(Ⅲ)碘化物的制备



搅拌下，将 1 当量的(R,R)-*N,N'*-双(3,5-二叔丁基亚水杨基)-1,2-环己烷二胺和 1.2 当量的钴(Ⅱ)乙酸盐四水合物加入到乙醇中并回流 5 小时. 在室温下过滤反应混合物并用少量乙醇洗涤. 搅拌下，将得到的固体，0.5 当量的碘和二氯甲烷加入并回流 1 小时，然后在真空下蒸发二氯甲烷得到目标产物.

实验实施例 1: (R)-表氯醇或(S)-表氯醇的制备

向 0.25mol%实施例 1-8 中制备的催化剂中各加入 100 克的外消旋表氯醇，并冷却到 5℃. 慢慢地向各反应混合物中各加入 13.6 克水，然后在 20℃搅拌 4 小时.将各反应混合物在真空下分馏得到(R)[或(S)]-表氯醇. 向残渣中加入二氯甲烷和水，从进一步在真空下蒸发的二氯甲烷层得到用过的催化剂. 回收的催化剂不经任何活化过程就重复用于另一个外消旋表氯醇的连续水解反应得到(R)[或(S)]-表氯醇，光学纯度为 99%ee 以上.

如表示实施例 1 制备的 I-SS-1 在水解反应前后的紫外数据的图 4 所示，反应前后的数据没有变化.

对比实验实施例 1: (R)-表氯醇的制备

用和实验实施例 1 相同的方法，使用通用的含有乙酸根基团的手性萨伦催化剂(对比催化剂 1)制备(R)-表氯醇. 当将用过的催化剂不经任何活化过程就用于下次反应时，制备的(R)-表氯醇的光学纯度为 17%ee. 在第二次反应之后，通过已知的方法(Science，第 277 卷，936 页，1997)活化用过的催化剂. 在甲苯和 2 当量的乙酸中加入用过的催化剂，在大气条件下搅拌 1 小时，然后在真空下蒸发溶剂得到回收的催化剂. 当使用回收的催化剂进行第三次反应时，在相同的反应条件下得到光学纯度低的 99%ee 的(R)-表氯醇花费了 7-8 小时，而使用新鲜催化剂仅仅花费了 4 小时. 结果概括于表 1.

表 1

催化剂	次数编号	光学纯度 (%ee)	平均收率	反应时间
含乙酸根基团的对比催化剂 1	1^{st}	>99.8	80%	4 hr
	2^{nd} (w/o 活化)	17	-	8 hr
	3^{rd} (w/活化)	<99	80%	8 hr
I-SS-1 (或 I-RR-1)	1^{st}	>99.8	80.4%	4 hr
	4^{th}	>99.8		6hr
	8^{th}	>99.8		8 hr
	10^{th}	>99.4		12 hr
I-SS-2 (或 I-RR-2)	1^{st}	>99.8	80%	4 hr
	5^{th}	>99.8		6 hr
	6^{th}	>99.7		10 hr
	7^{th}	>99.4		12 hr
I-SS-3 (或 I-RR-3)	1^{st}	>99.8	80%	4 hr
	4^{th}	>99.8		6 hr
	8^{th}	>99.6		8 hr
	10^{th}	>99.3		12 hr
I-SS-4 (或 I-RR-4)	1^{st}	>99.8	78%	4 hr
	4^{th}	>99.8		6 hr
	5^{th}	>99.5		8 hr
	6^{th}	>99.1		12 hr

在表示使用含有乙酸根基团的手性萨伦催化剂(对比催化剂 1)进行反应前后催化剂的紫外数据的图 5 中，表明对比催化剂 1 的乙酸基在反应后离解了.

对比实验实施例 2: (S)-表氯醇的光学纯度变化比较

分别向100克外消旋表氯醇中各加入0.4mol%实施例2中制备的催化剂 I-SS-1、含有乙酸根基团的对比催化剂 2、和含有溴基基团的对比催化剂 3 并且冷却至 5℃。向在 20℃搅拌的各反应混合物中慢慢地加入 10.7 克水。测定各反应混合物的光学纯度随反应时间的变化，如图 3 所示。

实验实施例 3: (R)-表溴醇或(S)-表溴醇的制备

向 148 克外消旋表溴醇中加入 2 克实施例 1 中制备的催化剂(I-SS-1)或实施例 2 中制备的催化剂(I-RR-1)，并且冷却到 5℃。向在 20℃搅拌了 4 小时的本反应混合物中慢慢地加入 13.6 克水。反应混合物在真空下进行分馏得到(R)(或(S))-表溴醇.向残渣中加入二氯甲烷和水，并且将用过的催化剂萃取到二氯甲烷层，其在真空下蒸发以回收用过的催化剂。回收的催化剂不经任何活化过程就用于下次反应以制备(R)(或(S))-表溴醇，其光学纯度为 99%ee 以上。

实验实施例 4: (S)-1,2-环氧丁烷或(R)-1,2-环氧丁烷的制备

用和实验实施例 3 相同的方法进行反应，除了使用 78 克外消旋 1,2-环氧丁烷代替外消旋表溴醇得到光学纯度为 99%ee 以上的目标产物之外。

实验实施例 5: (S)-1,2-环氧己烷或(R)-1,2-环氧己烷的制备

用和实验实施例 3 相同的方法进行反应，除了使用 108 克外消旋 1,2-环氧己烷代替外消旋表溴醇得到光学纯度为 99%ee 以上的目标产物之外。

实验实施例 6: (S)-氧化苯乙烯或(R)-氧化苯乙烯的制备

向 130 克外消旋氧化苯乙烯中加入 5 克实施例 1 中制备的催化剂(I-SS-1)或实施例 2 中制备的催化剂(I-RR-1)，并且冷却到 5℃。慢慢地向本反应混合物中加入 13.6 克水，然后在 20℃搅拌 15 小时。将本反应混合物在真空下分馏得到第一种(R)[或(S)]-氧化苯乙烯.向残渣中加入二氯甲烷和水，并且将用过的催化剂萃取到二氯甲烷层，其在真空下蒸发以回收用过的催化剂。回收的催化剂不经任何活化过程就重

复用于下次反应以制备(R)(或(S))-氧化苯乙烯，其光学纯度为 99%ee 以上。

实验实施例 7: (S)-1,2-丁二醇或(R)-1,2-丁二醇的制备

向 78 克外消旋 1,2-环氧丁烷中加入 2 克实施例 1 中制备的催化剂(I-SS-1)或实施例 2 中制备的催化剂(I-RR-1)，并且冷却到 5℃．慢慢地向本反应混合物中加入 7.8 克水，然后在 20℃搅拌 3 小时．将本反应混合物在真空下分馏得到第一种(R)[或(S)]-1,2-丁二醇．向残渣中加入二氯甲烷和水，并且将用过的催化剂萃取到二氯甲烷层，其在真空下蒸发以回收用过的催化剂．回收的催化剂不经任何活化过程就重复用于下次反应以制备(R)(或(S))-1,2-丁二醇，其光学纯度为 99%ee 以上。

如上所述，本发明的手性萨伦催化剂可以在不经任何活化过程的情况下重复利用，必须经活化过程是通用的手性萨伦催化剂的缺点，本发明的手性萨伦催化剂可用于从外消旋环氧化物高产率和高光学纯度地通过立体选择性水解大规模生产手性环氧化物或手性 1,2-二醇。

图1

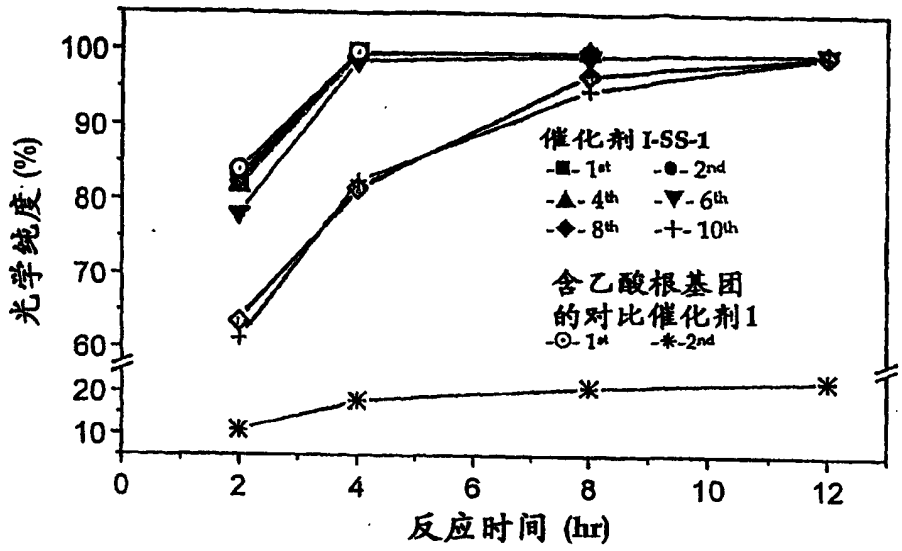
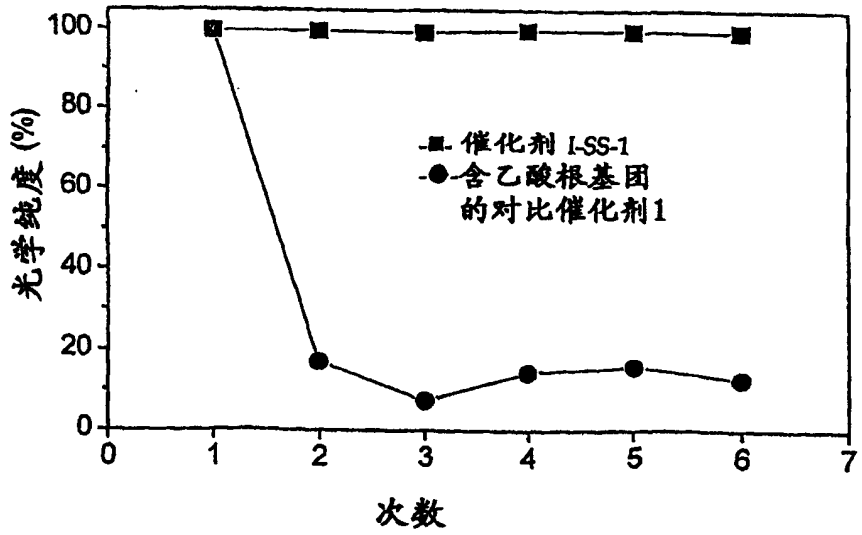

光学纯度 (%)
反应时间 (hr)
催化剂 I-SS-1
-■- 1st -●- 2nd
-▲- 4th -▼- 6th
-◆- 8th -+- 10th
含乙酸根基团
的对比催化剂1
-⊙- 1st -*- 2nd

图2


光学纯度 (%)
次数
-■- 催化剂 I-SS-1
-●-含乙酸根基团
的对比催化剂1

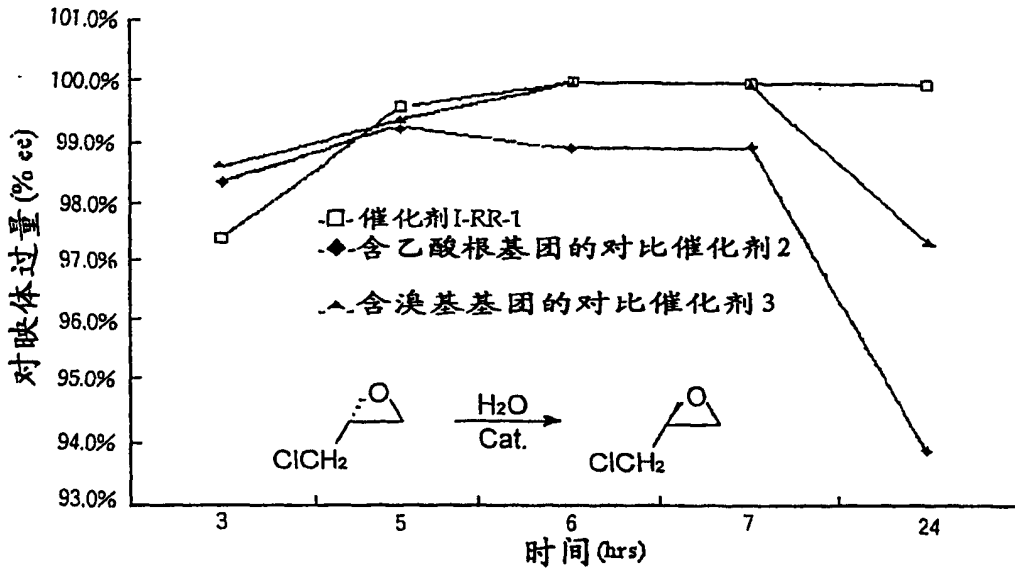

101.0%
100.0%
99.0%
98.0%
97.0%
96.0%
95.0%
94.0%
93.0%
对映体过量(% ee)
-□-催化剂I-RR-1
-◆-含乙酸根基团的对比催化剂2
-▲-含溴基基团的对比催化剂3
ClCH2
H2O
Cat.
ClCH2
3
5
6
7
24
时间(hrs)

图3

图4

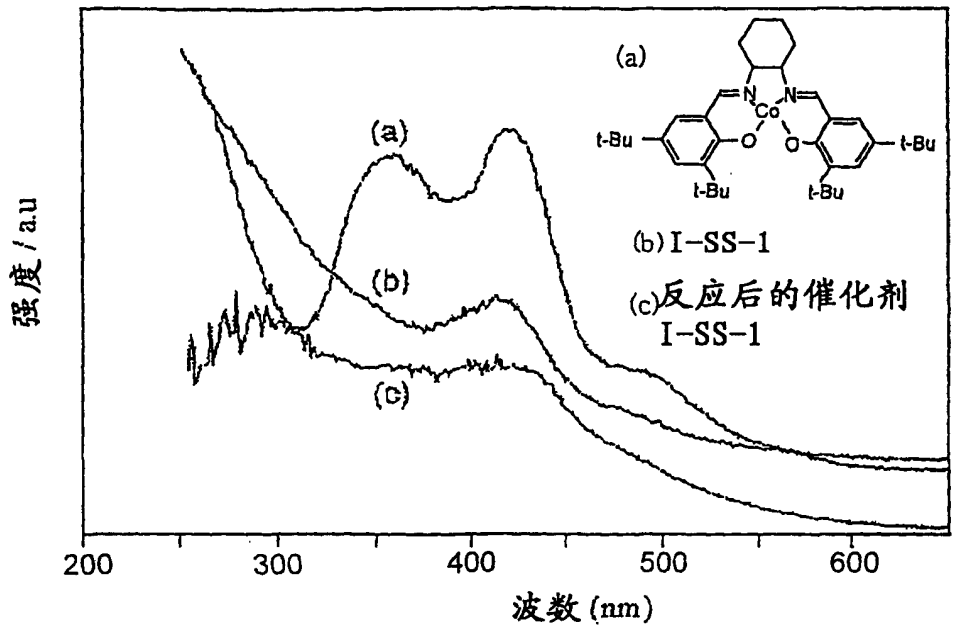
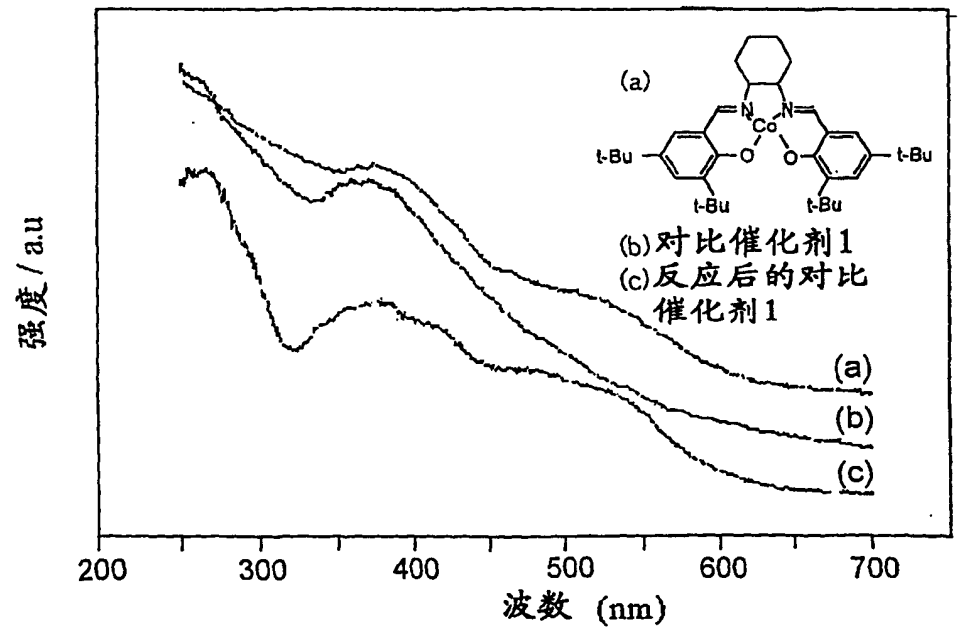

(a)
(b)
(c)
(a)
t-Bu
t-Bu
t-Bu
t-Bu
t-Bu
(b)I-SS-1
(c)反应后的催化剂
I-SS-1
强度/a.u
200
300
400
500
600
波数(nm)

图5


(a)
t-Bu
t-Bu
t-Bu
t-Bu
t-Bu
(b)对比催化剂1
(c)反应后的对比
催化剂1
(a)
(b)
(c)
强度/a.u
200
300
400
500
600
700
波数 (nm)