

# 金鸡纳碱衍生物手性催化剂的合成及其应用

李延斌 李丽荣\* 方泽静 黎子柔 陈沛仪  
肇庆医学院 广东肇庆 526020

**摘要:** 在有机合成化学领域,手性催化剂的研究一直是热点与前沿。手性化合物在医药、农药和材料等诸多领域有着广泛应用,而高效的手性催化剂是实现不对称合成、获取单一手性产物的关键。金鸡纳碱衍生物手性催化剂凭借独特的结构和良好的手性诱导能力,在不对称催化反应中展现出巨大潜力。深入研究其合成方法及应用,对于拓展不对称催化反应类型、提高反应效率和选择性具有重要意义,也能为相关产业发展提供有力支撑。

**关键词:** 金鸡纳碱衍生物;手性催化剂;合成;应用

## 引言

不对称合成是有机化学领域的核心研究方向之一,其目标是高效、高选择性地构建手性化合物。手性催化剂在不对称合成中起着关键作用,能够显著提高反应的对映选择性。金鸡纳碱作为一种天然的手性源,具有独特的结构和丰富的反应位点,其衍生物手性催化剂近年来受到广泛关注。这类催化剂不仅具有良好的催化活性和对映选择性,而且来源相对广泛、易于修饰。研究金鸡纳碱衍生物手性催化剂的合成方法及其在有机合成中的应用,对于推动不对称合成化学的发展、满足医药和精细化工等行业对光学纯化合物的需求具有重要意义。

## 一、金鸡纳碱衍生物手性催化剂的结构与特性

### (一) 基本结构特征

金鸡纳碱母体结构具有喹啉环和奎宁环等基本单元。喹啉环是一个具有共轭体系的芳香环结构,赋予了金鸡纳碱一定的稳定性和电子云分布特点。奎宁环则是一个含氮的杂环结构,氮原子上的孤对电子使得其具有一定的碱性和亲核性。

金鸡纳碱衍生物的常见修饰位点主要集中在羟基、氨基等官能团上。通过对这些位点进行修饰,可以改变衍生物的结构。比如在羟基上引入不同的取代基,能够增加分子的空间位阻或者改变其电子效应。这些结构变

化可以使衍生物具有不同的物理化学性质和催化性能,以适应不同的反应需求。

### (二) 手性环境形成

金鸡纳碱衍生物形成独特手性环境主要是由于其分子中存在手性中心。这些手性中心使得分子具有特定的空间构型,从而形成了不对称的环境。当底物分子进入这个手性环境时,会与衍生物分子发生特定的相互作用。

这种手性环境对手性诱导起着关键作用。它可以选择性地识别底物分子的不同对映异构体,使得反应更倾向于生成某一种特定构型的产物。就好像一个特定的模具,只允许符合某种形状的物体进入并发生反应。通过这种手性诱导,能够实现对反应产物手性的有效控制,从而合成出具有高光学纯度的手性化合物。

### (三) 物理化学性质

金鸡纳碱衍生物的溶解性与其结构密切相关。一般来说,引入一些亲水性的基团可以提高其在极性溶剂中的溶解性,而引入疏水性基团则会使其在非极性溶剂中更易溶解。溶解性对于催化反应很重要,合适的溶解性可以使催化剂更好地与底物分子接触,提高反应效率。

稳定性方面,金鸡纳碱衍生物在一定条件下具有较好的稳定性。但在一些极端条件下,如高温、强酸强碱等环境中,其结构可能会发生变化。稳定性会影响催化剂的使用寿命和催化性能<sup>[1]</sup>。如果催化剂不稳定,在反应过程中容易分解或失活,就无法持续有效地催化反应,导致反应产率和选择性下降。所以了解其物理化学性质对于优化催化反应条件和提高催化性能至关重要。

## 二、金鸡纳碱衍生物手性催化剂的合成方法

### (一) 原料选择与处理

合成金鸡纳碱衍生物手性催化剂时,常用的金鸡纳

## 课题:

- 广东省医学科学技术研究基金项目:辛可宁印迹材料的制备及性能研究,项目编号:B2023419
- 广东省教育厅科技项目(广东省普通高校重点领域专项):金鸡纳碱中有效成分的提取及其机理研究,编号:(2023ZDZX2096)

碱原料主要是奎宁和奎尼丁。这两种原料在自然界中相对容易获取，而且它们的分子结构里有可修饰的官能团，是构建衍生物的基础。比如奎宁，它的分子中有喹啉环和奎宁环等结构，这些结构就像是搭建房子的基石，为后续的衍生化反应提供了可能。

原料的预处理方式很关键。先要对原料进行提纯，去除里面的杂质。重结晶是常用的提纯方法，选好合适的溶剂，把原料溶解后再慢慢冷却结晶，就能得到纯度较高的原料。就像把混在沙子里的金子筛选出来一样。另外，还得对原料进行干燥处理，去除水分。因为水分可能会影响后续反应，干燥可以在真空条件下进行，也可以用干燥剂来吸收水分，确保原料的纯净和干燥。

### （二）合成反应类型

取代反应是常见的合成反应之一。在取代反应中，金鸡纳碱分子里的某些官能团会被其他基团取代。例如，羟基就可能被卤原子或者其他有机基团取代。取代反应需要合适的试剂和催化剂<sup>[2]</sup>。一般会用卤代烃等作为取代试剂，并且在碱的存在下反应。碱能中和反应中产生的酸，促进反应进行。

加成反应也是常用的合成反应。加成反应能在金鸡纳碱分子中引入新的官能团或者增加分子结构的复杂性。像在含有双键的金鸡纳碱衍生物中，就能进行亲核加成反应。反应条件需要合适的亲核试剂和溶剂。溶剂的选择很重要，要考虑它对反应物和产物的溶解性，以及对反应的影响。合适的溶剂就像是一个良好的“舞台”，能让反应更顺利地进行。

### （三）合成工艺优化

温度对合成产率和纯度影响很大。温度太高，可能会导致副反应发生，降低产物纯度；温度太低，反应速率又会变慢，影响产率。所以要找到合适的反应温度范围。可以通过多次实验来确定最佳温度，在不同温度下进行反应，比较产率和纯度的变化。

溶剂的选择也至关重要。不同溶剂对反应物的溶解性和反应活性影响不同。极性溶剂可能促进离子型反应，非极性溶剂则适合非极性反应物的反应。可以尝试不同的溶剂体系，选择能提高产率和纯度的溶剂。催化剂的种类和用量也会影响合成。合适的催化剂能提高反应的选择性和速率。要根据具体反应类型选合适的催化剂，并优化其用量。过多的催化剂会增加成本，还可能导致副反应；过少则不能有效促进反应。通过对这些因素的优化，就能提高金鸡纳碱衍生物手性催化剂的合成产率和纯度。

## 三、金鸡纳碱衍生物手性催化剂在有机合成中的应用

### （一）不对称加成反应

金鸡纳碱衍生物手性催化剂在不对称加成反应里应用很常见，迈克尔加成和曼尼希加成是其中两种重要反应。在迈克尔加成反应中，它能催化亲核试剂和 $\alpha$ ， $\beta$ -不饱和化合物反应，关键是能控制产物的手性结构。比如用它催化丙二酸二乙酯和查尔酮的加成，产物的对映选择性（过量值）通常能达到80%以上，产率也能稳定在75%~90%，这种高选择性让它在构建手性碳链结构的合成中很实用。

在曼尼希加成反应中，这种催化剂的表现也很突出。它可以促进醛、酮和亚胺之间的反应，通过自身结构中的手性骨架和氢键作用，引导反应朝着生成特定手性异构体的方向进行。比如催化环己酮和N-苯甲酰基亚胺的反应时，产物的过量值能达到85%左右，而且反应条件温和，不需要高温高压，在制备手性胺类中间体时经常会用到。

### （二）环化反应

在环氧化反应中，金鸡纳碱衍生物手性催化剂能发挥很好的催化效果。它可以催化烯烃和过氧化物类氧化剂反应，生成环氧乙烷衍生物。反应过程中，催化剂的金鸡纳碱骨架提供空间位阻，方酰胺或其他基团通过氢键作用固定氧化剂，从而控制反应的立体选择性。比如催化反式- $\beta$ -甲基苯乙烯的环氧化反应，产物的过量值能达到78%，生成的环氧化物是合成手性药物和天然产物的重要原料。

环丙烷化反应也是它的应用领域之一。这种反应一般是烯烃和重氮化合物在催化剂作用下发生，金鸡纳碱衍生物通过调节反应过渡态的结构，提高反应的区域选择性和立体选择性<sup>[3]</sup>。例如催化苯乙烯和重氮乙酸叔丁酯的反应，生成的环丙烷衍生物产率能达到70%以上，顺式产物的比例超过60%，这样的选择性对于合成具有特定环丙烷结构的化合物很有帮助。

### （三）其他反应类型

除了加成和环化反应，金鸡纳碱衍生物手性催化剂在氧化反应中也有应用。比如催化醇氧化成醛或酮，使用氧气或过氧化氢作为氧化剂时，它能提高反应的效率和选择性。以苯甲醇的氧化为例，在催化剂作用下，生成苯甲醛的产率能达到80%左右，而且很少生成过度氧化的苯甲酸，符合绿色合成的需求。

在还原反应中，它也能展现催化活性。比如催化酮类化合物的不对称还原，和氢源（如硼氢化钠）配合使用时，能控制产物的手性。例如催化苯乙酮的还原反

应,生成的1-苯乙醇过量值能达到75%以上,产率超过85%。这些在不同反应类型中的应用,说明金鸡纳碱衍生物手性催化剂在有机合成中有着比较广泛的适用性,能满足不同结构化合物的合成需求。

#### 四、金鸡纳碱衍生物手性催化剂的应用前景与挑战

##### (一) 应用前景分析

在药物合成领域,金鸡纳碱衍生物手性催化剂有着巨大的潜在应用前景。药物的疗效和安全性往往与其手性结构密切相关,不同构型的药物分子可能具有截然不同的生物活性<sup>[4]</sup>。金鸡纳碱衍生物手性催化剂能够实现高效的手性合成,精准地控制药物分子的构型,从而提高药物的质量和疗效。比如在一些抗癌药物、神经系统药物的合成中,使用这种催化剂可以合成出具有特定手性结构的活性成分,为新药研发提供有力支持。

在精细化工领域,手性化合物的需求日益增长。金鸡纳碱衍生物手性催化剂可以用于合成各种具有特殊功能的手性精细化学品,如香料、农药等。在香料合成中,手性结构会影响香料的气味和品质。通过使用该催化剂,可以合成出具有独特香气的手性香料,满足市场对高品质香料的需求。

##### (二) 现存挑战

催化剂的活性是一个亟待解决的问题。在一些反应中,金鸡纳碱衍生物手性催化剂的反应速率较为缓慢,导致反应时间大幅延长,生产效率显著降低。这可能是因为催化剂的结构与底物之间的相互作用不够强烈,无法迅速引发反应。例如,在某些复杂有机化合物的合成反应中,催化剂不能快速地与底物结合并启动反应过程,使得整个反应周期变长,增加了生产成本。

选择性方面也存在不足。尽管该催化剂具有一定的手性选择性,但在一些复杂的反应体系中,仍然会产生较多的副产物,从而降低了目标产物的纯度和收率。这可能是由于催化剂对底物的识别能力有限,不能准确地区分不同构型的底物。在一些多步反应中,副反应的发生会使反应体系变得更加复杂,增加了后续分离和提纯的难度。

成本问题也较为突出。金鸡纳碱衍生物手性催化剂的合成过程相对复杂,需要使用一些昂贵的试剂和原料,这导致催化剂的成本居高不下。较高的成本限制了其在大规模工业生产中的广泛应用,使得许多企业在考虑使用该催化剂时会有所顾虑。

##### (三) 应对策略与发展方向

针对活性问题,可以对催化剂的结构进行修饰和优化,增强其与底物的相互作用。例如,引入一些具有强电子效应或空间效应的基团,提高催化剂活性中心与底

物的结合能力,从而加快反应速率。可以通过计算机模拟等手段,预测不同结构修饰对催化剂活性的影响,有针对性地进行设计和合成。

为了提高选择性,需要进行深入的结构-活性关系研究。通过对大量不同结构的催化剂进行测试和分析,找出影响选择性的关键因素,然后设计和合成具有更高选择性的催化剂<sup>[7]</sup>。可以结合先进的分析技术,如核磁共振、X射线晶体学等,深入研究催化剂与底物的相互作用机制,为催化剂的设计提供理论依据。

在降低成本方面,可以探索新的合成路线,寻找更廉价的试剂和原料。同时,开发催化剂的回收和再利用技术,提高催化剂的使用效率,降低生产成本。未来的研究发展方向包括进一步拓展催化剂的应用范围,开发适用于更多类型反应的催化剂。加强与其他学科的交叉融合,如材料科学、计算机科学等,利用先进的技术手段来设计和合成性能更优异的金鸡纳碱衍生物手性催化剂。

#### 结语

金鸡纳碱衍生物手性催化剂的合成及应用研究在有机合成化学中具有重要价值。通过对其结构特性的研究、合成方法的优化以及在各类有机反应中的应用探索,为不对称合成提供了有效的工具。然而,目前在实际应用中仍面临一些挑战,如催化活性和选择性的进一步提升、成本的降低等。未来需要持续深入研究,不断改进合成工艺、优化催化剂结构,以提高其性能。同时,加强跨学科合作,拓展其应用领域,有望推动不对称催化领域取得更大突破,为相关产业的发展提供更有力的技术支持。

#### 参考文献

- [1] 王晓南. 金鸡纳碱衍生的催化剂在三氟甲基酮亚胺的aza-Henry反应和Mannich反应中的应用研究[D]. 吉林大学, 2020.
- [2] 许双花, 陈俊, 陈加荣, 等. 金鸡纳生物碱及其衍生物在不对称催化中的研究进展[J]. 有机化学, 2020, 40(11): 3493-3516.
- [3] 王黎明, 殷悦, 张俊伟, 等. 金鸡纳碱-方酰胺衍生物有机催化不对称Oxaziridination反应的研究[J]. 化学研究与应用, 2020, 32(11): 2009-2013.
- [4] 顾成宇. C2'磺酰基金鸡纳碱衍生物的合成与应用研究[D]. 中国科学技术大学, 2024.
- [5] 金言, 穆宏文, 孙玉虹, 等. 金鸡纳碱衍生物有机催化三组分的不对称Knoevenagel/Michael/串联环化反应[J]. 有机化学, 1-13[2025-09-22].