

文章编号: 1005 - 0108 (2009) 06 - 0429 - 07

手性拆分技术及其在手性药物合成中的应用新进展

杨千姣, 刘 丹, 曲 蕾, 吴族悌, 赵临襄

(沈阳药科大学 制药工程学院 药物化学系, 辽宁 沈阳 110016)

摘 要: 手性拆分是获得手性药物的重要途径, 该文对经典的结晶法拆分、动力学拆分和色谱分离法拆分等手性拆分方法的新进展进行综述, 并介绍膜拆分法、萃取拆分法等新技术在手性药物合成中的应用。

关键词: 手性药物; 手性拆分; 膜拆分法; 萃取拆分

中图分类号: R914

文献标志码: A

Application progress of novel optical resolution technologies in the chiral drugs

YANG Q ian-jiao, L IU D an, QU L ei, WU Zu-ti, ZHAO L in-xiang

(Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmaceutical Engineering,
Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: Up to date, optical resolution is the important approach to prepare chiral drugs. Classical optical resolution methods include crystallization resolution, kinetic resolution and chromatographic methods. New progresses of these methods are reviewed and the application of membranous resolution and extractive resolution in the preparation of chiral drugs are introduced in this paper.

Key words: chiral drugs; optical resolution; membranous resolution; extractive resolution

不同的立体异构体在体内的药效学、药代动力学和毒理学性质不同, 并表现出不同的治疗作用与不良反应, 研究与开发手性药物是当今药物化学的发展趋势。随着合理药物设计思想的日益深入, 化合物结构趋于复杂, 手性药物出现的可能性越来越大; 另一方面, 用单一异构体代替临床应用的混旋体药物, 实现手性转换, 也是开发新药的途径之一^[1-3]。1985~2004 年上市的 550 个新化学合成药物中, 有 313 个药物具有手性中心, 其中以单一异构体上市的手性药物为 167 个, 手性药物数量呈逐年上升趋势; 2005 年世界药物的销售总额为 6 020 亿美元, 而手性药物的销售总额为 2 250 亿美元, 占全球制药市场销售总额的 37%, 2010 年可望超过 5 000 亿美元^[4-6]。总之,

手性药物大量增长的时代已经来临, 手性药物制备技术的发展亦日趋完善, 这为以制备和生产手性药物为主要内涵的手性工业的建立和发展奠定了基础。

手性药物的制备技术由化学控制技术和生物控制技术两部分组成。手性药物的化学控制技术可分为普通化学合成、不对称合成和手性源合成 3 类; 手性药物的生物控制技术包括天然物的提取分离技术和控制酶代谢技术。以前手性化合物为原料, 经普通化学合成可得到外消旋体, 再将外消旋体拆分制备手性药物中间体或手性药物, 这是工业生产手性药物的主要方法。1985~2004 年上市的 58 个含有一个手性中心的手性药物中, 有 27 个手性药物是通过手性拆分法生产的^[4]。

收稿日期: 2009 - 09 - 07

作者简介: 杨千姣 (1982 -), 女 (汉族), 黑龙江肇东人, 博士研究生; 赵临襄 (1964 -), 女 (汉族), 山西太原人, 教授, 博士生导师, 主要从事药物化学研究工作, Tel: (024) 23986085, E-mail: zhaolinxiang@syphu.edu.cn。

手性拆分法不仅用于外消旋体的拆分,还可用于提高不对称合成、手性源合成等方法制得的立体异构体的光学纯度。结晶诱导的不对称转化使光学纯异构体的理论收率超过 50%成为可能,非目标异构体的转化利用也提高了手性拆分法的经济价值。近年,经典的结晶法拆分、动力学拆分和色谱分离法拆分均有新的进展,并且出现了膜拆分法^[7-9]、萃取拆分法^[10]等新技术。本文重点介绍手性拆分方法的新进展和新技术及其在手性药物中的应用。

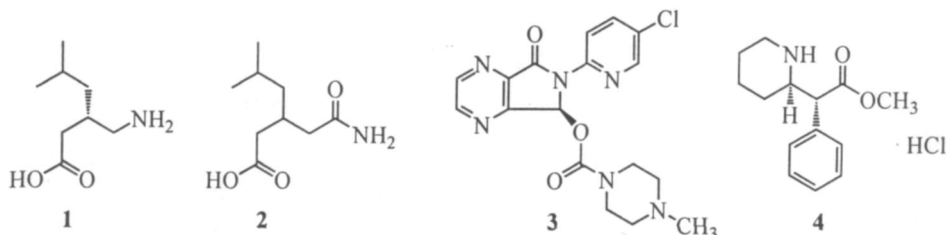
1 结晶法拆分

结晶法拆分包括直接结晶法拆分 (direct crystallization resolution) 和非对映异构体拆分 (diastereomer crystallization resolution), 分别适用于外消旋混合物 (conglomerate) 和外消旋化合物 (racemic compound) 的拆分。在一种外消旋混合物的过饱和溶液中, 直接加入某一对映体的晶种, 即可得到一定量的该对映体, 这种直接结晶的拆分方法仅适用于外消旋混合物, 其应用几率不到 10%。外消旋化合物较为常见, 大约占有外消旋体的 90%。通过与非手性的酸或碱成盐可以

使部分外消旋化合物转变为外消旋混合物, 扩大直接结晶法拆分的应用范围。

对于外消旋化合物, 可采用与另一手性化合物 (即拆分剂, resolving agent) 形成非对映异构体混合物的方法, 利用这对非对映异构体盐的溶解度和结晶速率的差异, 通过结晶法进行分离, 最后脱去拆分剂即得单一构型的异构体。最常见的拆分剂是手性酸或手性碱。

抗惊厥药普瑞巴林 (pregabalin, 1) 可采用非对映异构体拆分法合成: 1) 以 (S) 扁桃酸为拆分剂对外消旋终产物进行手性拆分; 2) 以 (S)- α -甲基苄胺为拆分剂对关键中间体 (2) 进行拆分, 得到 R 型异构体, 对映体过量值 (enantiomeric excess, ee) 接近 100%, 收率为 35%, 再通过 Hoffmann 降解获得 S 构型的普瑞巴林^[11]。2004 年上市的镇静催眠新药右佐匹克隆 (eszopiclone, 3) 是佐匹克隆 (zopiclone) 实现手性转换的产物, 也可以利用结晶法达到拆分目的。用于治疗儿童多动症的盐酸右哌甲酯 (dexamethylphenidate hydrochloride, 4) 通过二对甲苯基-D-酒石酸拆分, 可得到 (1R, 2R)-4, ee 为 99.5%, 收率为 40%^[12]。



非对映异构体拆分 (又称为经典拆分法) 已有一百多年的历史, 其技术含量虽不高, 但仍然是当今应用最广泛的一种拆分方法。结晶诱导的不对称转化使光学纯异构体的理论收率超过 50% 成为可能。近年出现了组合拆分、复合拆分、包含拆分和包结拆分等新技术, 是对非对映异构体拆分的有效补充。

1.1 组合拆分

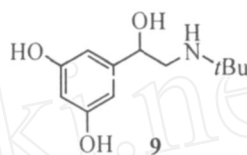
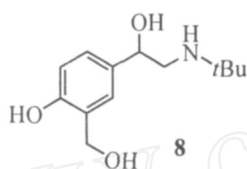
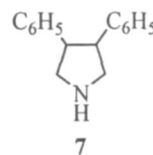
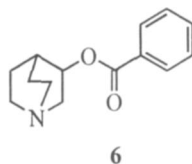
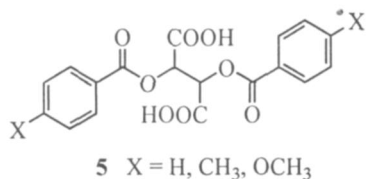
组合拆分 (combinatorial resolution) 是指采用结构类型相同的 2~3 个手性化合物构成的拆分剂家族 (resolving agent family) 代替单一拆分剂进行外消旋化合物拆分的新方法^[1]。拆分剂家族一般是将常用的手性拆分剂 (如 α -甲基苄胺、 α -氨基苯乙醇、酒石酸、扁桃酸等) 进行结构修饰而形成的一组衍生物。在拆分剂家族中, 每个化合

物之间要具有非常强的结构类似性和立体化学均一性。这种方法与经典的手性拆分方法相比具有结晶速度快、收率高、纯度高等优点。

实际操作过程是将拆分剂家族和被拆分的外消旋化合物以物质的量比 1:1 的比例溶在某一种溶剂中, 进行结晶拆分。与单一拆分剂相比, 拆分剂家族以高选择性和高收率与外消旋体快速形成非对映体的结晶。如以 (S, S) 酒石酸衍生物 (5) 构成的拆分剂家族对 3-(1, 4-亚乙基哌啶基) 苯甲酸酯 (6) 和 3, 4-二苯基四氢吡咯 (7) 进行拆分: 将此拆分剂家族与等物质的量的化合物 6、7 分别溶在 2-丁酮、甲醇中, 析出的结晶用 $2.78 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氢氧化钠溶液处理, 得到左旋的游离胺, ee 分别为 99%、98%^[13]。利用 (S, S) 酒石酸及其衍生物 5 (X = H, CH_3) 构成的拆分剂家

族,可成功地拆分 β_2 受体激动剂沙丁胺醇 (salbutamol, **8**) 和特布他林 (terbutaline, **9**), 得到 (R) -**8**

和 (R) -**9**, ee 大于 99%, 重结晶收率超过 50%^[14]。

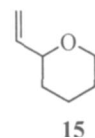
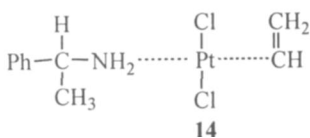
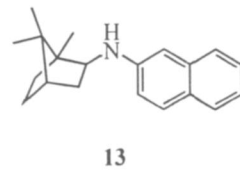
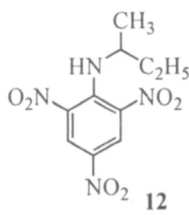
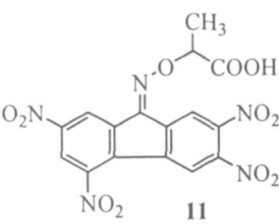
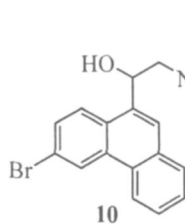


1.2 复合拆分

如果外消旋化合物结构中无酸性或碱性官能团时,那么结晶法拆分的应用将受到限制,复合拆分 (complex resolution) 便是一个补充。复合拆分适用于含有 π 电子的烯烃、芳香族化合物以及富有孤对电子的有机硫、有机磷类化合物的拆分,在拆分过程中,烯烃或芳香族化合物与具有 π 电子的拆分剂通过 π - π 键形成电子转移复合物,或与手性有机金属配合物形成配合物,它们具有非对映异构体的特点而易于被分离。有机硫、有机磷类化合物的孤对电子能与 Lewis 酸性或 Lewis 碱性拆分剂中含有的电子空轨道形成复合物而被分离。

化合物 6 溴- α -(二庚氨基)甲基-9 菲甲醇 (**10**) 与 α -(2, 4, 5, 7 四硝基-9 茛亚氨基)丙酸 (**11**) 可形成 π 电子转移复合物,将 **10** 与 (+) -**11** 或 (-) -**11** 溶解在丙酮中并经适当处理后,分别获得 (+) -**10**、(-) -**10**, ee 值大于 98%, 重结晶收率超过 60%^[15]。N 仲丁基苦胺 (**12**) 是一个弱酸性化合物,以具有 π 电子的 2 萘基苄基胺 (**13**) 为拆分剂,可达到拆分的目的^[16]。

在复合拆分中,多用有机过渡金属配合物作为拆分剂,如使用金属铂化合物 (**14**) 对 2 乙烯基四氢吡喃 (**15**) 进行拆分,得到 (-) -**15** 和 (+) -**15**, ee 值分别为 92% 和 82%^[17]。

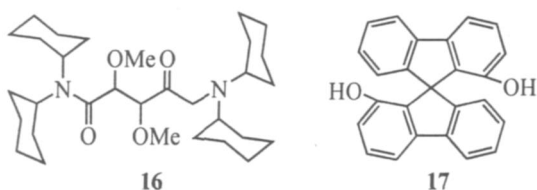


1.3 包含拆分

包含拆分 (inclusion resolution) 是利用拆分剂分子的空穴与构成外消旋化合物的两种对映异构体之间形成氢键或范德华力能力的不同,对其中一个异构体优先包含,再通过结晶法将两种异构体分离。包合物的形成主要有洞穴包合物 (cavities) 和笼状包合物 (clathrates) 两种方式。在洞穴包合物中,被拆分化合物分子全部或部分地被

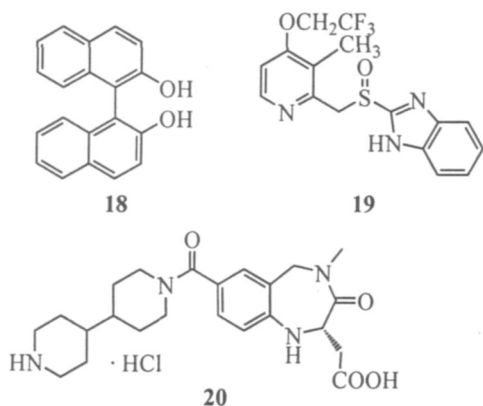
拆分剂分子中的手性洞穴包含,而在笼状包合物中,被拆分化合物分子被数个拆分剂分子包含形成笼状或隧道的形状。与经典的结晶法拆分相比,包含拆分更有效、更简单。

例如,通过对拆分剂进行筛选,利用 2, 3-二甲氧基-N, N, N', N' 四环己基琥珀酰胺 (**16**) 与 9, 9 螺-2 茛烯-1, 1 二酮 (**17**) 二者之间形成笼状包合物,成功完成了对化合物 **17** 的拆分^[18]。



1.4 包结拆分

包结拆分 (inclusion based-resolution) 是利用拆分剂分子选择性地与外消旋化合物中的一个异构体通过氢键、范德华力等弱的分子间作用力形成稳定的超分子配合物, 即包结配合物 (inclusion complex) 而析出, 达到手性拆分的目的。在包结拆分中, 双羟基化合物联萘二酚 (18) 是常用的拆分剂, 这个化合物体积较大, 而且它们之间可以形成氢键, 这样使得客体分子能被容纳在两个双羟基化合物之间, 进而形成网状结晶形式。例如, 抗溃疡药兰索拉唑 (lansoprazole, 19) 的拆分: 将外消旋的 19 与 (S)-(-)-18 溶解在苯-正己烷 (体积比 2:1) 混合溶剂中, 经后处理后得到白色的 (S)-(-)-18 和 (S)-(-)-19 的包结络合物, 其 ee 值为 90.2%。母液经浓缩后得到 (S)-(-)-18 和 (R)-(+)-19 的混合物, 其 ee 值为 65.1%^[19]。



3 色谱分离法拆分

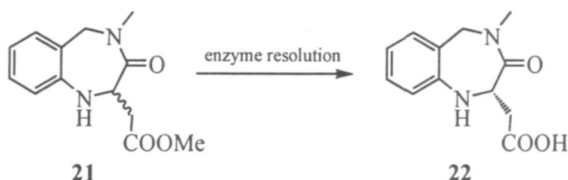
色谱法不仅广泛用于立体异构体的含量分析, 而且利用色谱方法可分离手性药物或手性外消旋中间体。气相色谱 (gas chromatography, GC)、液相色谱 (liquid chromatography, LC)、超临界流体色谱 (supercritical fluid chromatography, SFC)、毛细管电泳 (capillary electrophoresis, CE) 和分子印迹技术 (molecular imprinting technique, MIT) 等色谱法在立体异构体分离中均有应用。LC 分离法又分为手性固定相法 (chiral stationary

2 动态动力学拆分

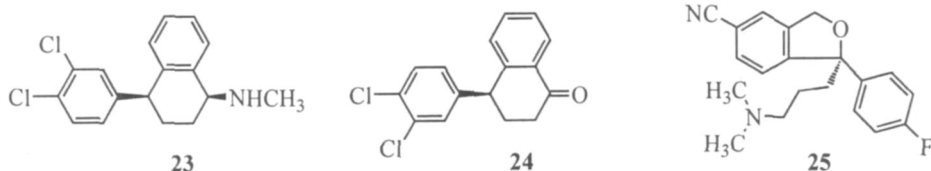
经典的动力学拆分与底物消旋化相结合的方法即为动态动力学拆分 (dynamic kinetic resolution)^[20], 经典动力学拆分的缺点是最大理论产率仅为 50%, 而动态动力学拆分的理论产率可以达到 100%。底物消旋化有化学法消旋和酶法消旋, 酶法较化学法副反应少、产率高、条件温和, 而且无毒、易降解, 具有环境友好性, 因此更适合工业化生产^[21]。

酶作为一种特殊的催化剂正日益受到人们的重视, 从生物体系到非生物体系的酶催化, 从酶的固定化到非水相酶反应, 酶的应用研究正日益广泛。大部分药物水溶性差, 所以利用非水相酶反应对手性药物进行动态动力学拆分, 进而获得单一立体异构体的拆分技术在近几年内有了很大的发展。

洛曲非班 (lotrafiban, 20) 是一个正在进行 III 期临床研究的非肽类糖蛋白拮抗剂, 可用于抑制血小板聚集。利用酶法可实现其关键中间体 SB-235349 (21) 的动态动力学拆分: 使用念珠菌属南极洲脂酶 B (Candida antarctica lipase B), 以离子液体 [BMIM][PF₆] 为溶剂, 得到 (S) 酸 (22), ee 值大于 99.5%^[22]。



phase, CSP) 和手性流动相添加剂法 (chiral mobile phase additive, CM PA), 前者应用广泛。例如, 抗抑郁药物舍曲林 (sertraline, 23) 的合成新工艺是将手性拆分从最后一步提前到第一步, 对起始原料以多糖为固定相进行手性色谱柱分离得到 (4S)-tetrolone (24), 收率为 98%, (4R)-tetrolone 定量回收且实现消旋化。在依地普仑 (escitalopram, 25) 的生产工艺中, 应用模拟移动床色谱 (simulated moving bed chromatography, SMBC) 实现了手性拆分。



SFC 具有高效、快速、操作条件易于变换等特点,在手性药物的制备方面有独到的优越性。CE 根据离子迁移速度的差异实现对不同立体异构体的分离,具有简便、快速、高效的优点。MIT 模仿天然抗原-抗体反应原理,对模板分子具有专一性识别作用,具有操作简单、易于产业化等优点。下面主要介绍这 3 种技术。

3.1 超临界流体色谱

超临界流体色谱 (SFC) 是一种流动相温度、压力均高于或略低于临界点的色谱技术,所用流

动相有 CO_2 、 N_2O 、 NH_3 、 $n\text{-C}_4\text{H}_{10}$, 其中 CO_2 最为常用。超临界流体具有粘度小、扩散系数大、密度高等特点,具有强的溶解能力,可以迅速将产物洗出,且适于分离难挥发和热稳定性差的物质。SFC 已经从对手性药物进行分析转向能生产几毫克到几百克样品的半制备或制备规模。益康唑 (econazole, 26)、贝康唑 (becliconazole, 27), 联苯康唑 (bifonazole, 28) 等抗真菌药物的分离即是通过 SFC 实现的^[23-24], 相关数据见表 1。

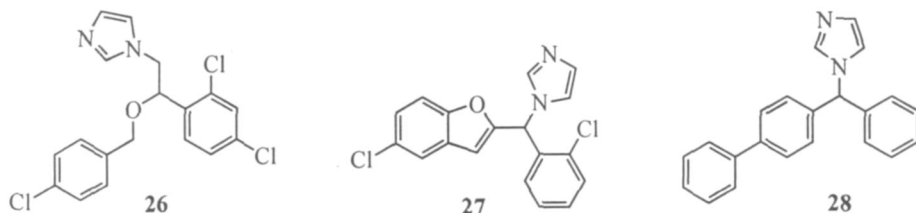


Table 1 The chromatographic separation conditions and results for azole antifungal agents

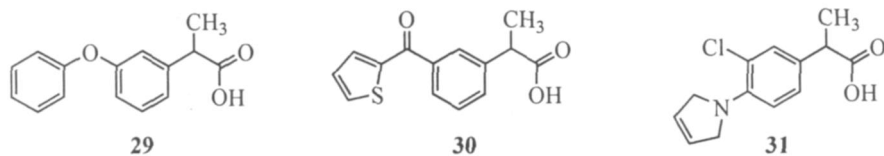
Drug name	CSP trade name	Mobile phase (V/V)	α ^①	R_s ^②
26	Chiralcel OD	n-hexane/EtOH/Et ₃ NH (95/5/0.1)	1.39	3.55
27	Chiralcel OD	i-hexane/EtOH/Et ₃ NH (85/15/0.1)	1.33	1.19
28	Chiralpak WH	n-hexane/i-PrOH/Et ₃ NH (400/99/1)	1.50	2.14

①separation factor; ②resolution factor

3.2 毛细管电泳

毛细管电泳 (CE) 是近年来用于拆分手性药物的一种新技术,基本原理是在电场作用下,以毛细管为通道,依据离子迁移速度的差异实现对不同立体异构体的分离。CE 具有简便、快速、高效

的优点。利用该项新技术成功实现了 2-芳基苯丙酸类非甾体抗炎药芬布洛芬 (fenoprofen, 29)、舒洛芬 (sulofen, 30)、吡洛芬 (pripfen, 31) 等药物的手性拆分^[25]。随着拆分机制的深入研究,这一技术将得到进一步完善。

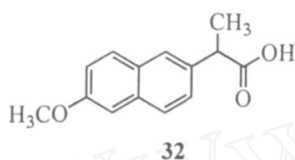


3.3 分子印迹技术

分子印迹技术 (MIT) 是模拟天然抗原-抗体作用原理制备对模板分子具有预定选择性的分子印迹聚合物的技术^[26]。首先将具有适当功能基的功能单体与模板分子结合形成分子复合物,其次选择适当的交联剂将功能单体相互交联起来形成聚合物,从而使功能单体上的功能基在空间排

列和定向固定,最后通过一定方法脱去模板分子,这样就在高分子聚合物中留下与模板分子在空间结构上完全匹配、并含有与模板分子专一结合的功能基的三维空穴。这些空穴可以选择性地重新与模板分子结合,即对模板分子具有专一性识别作用。该技术具有有效、操作简单、易于产业化等优点,已越来越受到人们的关注。

利用该技术,以 (S) 萘普生 (32) 为模板, 4-乙基吡啶和双甲基丙烯酸亚乙酯共聚制备了非共价型烙印分子作为 HPLC 手性固定相, 以四氢呋喃-正庚烷-冰醋酸 (体积比 250:250:1) 作为流动相, 成功地从外消旋体中将烙印分子分离出来。当载样量为 20 μg 时, 分离因子 (α) 为 1.26, 拆分因子 (R_s) 为 0.69。



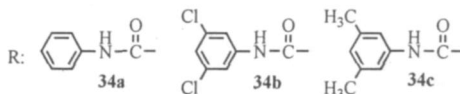
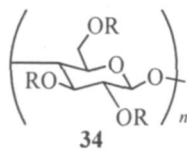
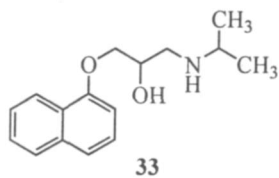
4 膜拆分

膜拆分方法 (membrane-based separation) 以其能耗低、操作简单、批处理量大、可连续操作等优点, 在手性拆分领域得到了广泛关注, 具有良好的应用前景。

膜拆分的本质是实现两种对映异构体的选择性转运, 依据其转运方式可分为手性液膜拆分 (liquid membrane-based separation) 和手性固膜拆

分 (solid membrane-based separation) 两类。手性液膜拆分的机理是将具有手性识别功能的物质溶解在一定溶剂中制成有机相液膜, 以膜两侧浓度差为动力, 外消旋体有选择地从高浓相向低浓相迁移, 由于液膜对两种异构体的选择性差异使二者迁移速率不同, 即迁移较快的一种异构体在低浓相中得到富集, 从而达到手性分离目的。固膜拆分则利用膜内外自身的手性位点对两种异构体亲和力的差异, 在压力差、浓度差或电势差等推动力下造成两种异构体的选择性通过, 进而实现拆分的目的。根据手性拆分的要求, 所用的拆分膜应具有较高的对映体选择性、较大的膜通量、且选择性及通量应稳定。

利用手性固膜拆分方法可完成心血管药物普萘洛尔 (propranolol, 33) 的拆分: 利用一对对映异构体对纤维素衍生物 (34a, 34b, 34c) 介导的有机硅橡胶膜的吸附差异将其分离, 实验表明, 普萘洛尔吸附在这 3 种膜上的 S/R (不同对映异构体之比) 值分别为 1.35、2.35、2.61, 因此纤维素衍生物 (34c) 更适于该药物手性拆分^[27]。



5 萃取拆分

与传统的萃取分离不同, 萃取拆分技术 (extractive separation) 要求互相接触的两种液相中至少有一种具有旋光性。从理论上讲, 只要两个对映异构体的分离因数大于 1, 在足够多的级数下, 即可实现拆分。目前至少存在配位萃取拆分体系、亲和萃取拆分体系以及形成非对映体异构体萃取拆分体系等 3 种萃取拆分体系。例如苯丙氨酸的拆分即为配位萃取拆分, 它是以 N-癸基-L-羟基脯氨酸与二价铜离子配合物作为萃取拆分剂, 该拆分剂与苯丙氨酸形成配合物, 由于构型的差异使所形成配合物的稳定性不同, 表现不同的物理性质, 致使不同构型配合物在两相间的分配行为不同从而实现拆分的目的^[28]。

6 旋转带蒸馏技术

旋转带蒸馏技术 (spinning band distillation) 是一种分离能力较强的新型蒸馏技术, 通过选择旋转带蒸馏塔中的电机转速和加热套温度, 进而控制采样速度, 经过数次重复蒸馏、富集、再蒸馏来达到分离目的。该技术已成功用于精细化工产品如香精香料的分离, 也能够实现同分异构体的分离。外消旋的 2,4-二氯戊二醇的分离提纯就是利用这种技术实现的 (含量可达 99.8%)^[29]。如果将该技术用于对映异构体或非对映异构体的拆分, 那么将会取得满意的效果。

目前很多重要的手性药物或它们的手性中间体是利用传统的结晶法拆分制备的, 随着人们对对映异构体与非对映异构体的性质 (如相图) 认识的深入和全面, 结晶法拆分的合理性和有效性

将大大提高。另外,结晶诱导的不对称转化使理论收率超过 50%成为可能,非目标异构体的转化利用将大大提高结晶法拆分的经济价值。近几年组合拆分、复合拆分、包含拆分以及包结拆分等新方法的发展和应用,扩大了结晶法拆分的适用范围。结晶法拆分具有过程简便、稳定、适于自动化操作等特点,在手性药物生产中将继续发挥重要的作用。超临界流体色谱、毛细管电泳、分子印记技术等色谱分离法中的应用,动态动力学拆分的发展,膜拆分、萃取拆分等技术在手性拆分中的应用对结晶法拆分无疑是极大的挑战,有些手性药物的工业化生产已从使用经典的结晶法拆分转为利用色谱分离法、酶催化的动力学拆分方法。多种手性拆分方法的组合应用、手性拆分方法与不对称合成的串联应用,对于复杂结构的手性药物的合成是个必然趋势。总之,随着以手性拆分、不对称合成和手性源合成为核心的手性技术的不断发展和完善,手性制药工业正在进入快速发展阶段。

参考文献:

- [1] 尤启东,林国强.手性药物——研究与应用[M].北京:化学工业出版社,2004:149-177.
- [2] 李根荣,李志良.手性药物拆分技术研究进展[J].中国新药杂志,2005,14(8):969-974.
- [3] NGUYEN L A, HE H, PHAM HUY C. Chiral drugs An overview [J]. Int J Biomed Sci, 2006, 2(2): 85-100.
- [4] MURAKAMI H. From racemates to single enantiomers chiral synthetic drugs over the last 20 years [J]. Top Curr Chem, 2007, 269: 273-299.
- [5] YUE H F, BU X, YOUNG J, et al Chiral method development strategies for early phase of drug development a case study [J]. Am Pharm Rev, 2008, 11(3): 113-118.
- [6] ERB S. Single-enantiomer drugs poised for further market growth [EB/OL]. [2006-03]. <http://www.technology-catalysts.com/pdf/TCI-PharmATech-1006.pdf>
- [7] 郑熙,胡小玲.手性拆分液膜及固膜的研究进展[J].化工进展,2008,27(11):1703-1709.
- [8] XIE R, CHU L Y, DENG J G. Membranes and membrane processes for chiral resolution [J]. Chem Soc Rev, 2008, 37(6): 1243-1263.
- [9] 杨座国,许振良.固膜手性拆分机理及其应用[J].膜科学与技术,2005,25(2):69-74.
- [10] TSUKUBE H, SHINODA S, UENISHI J, et al Molecular recognition with lanthanide (III) tris(β -diketonate) complexes: extraction, transport, and chiral recognition of unprotected amino acids [J]. Inorg Chem, 1998, 37(7): 1585-1591.
- [11] HOEKSTAM S, SOBIERAY D M, SCHWINDT M A, et al Chemical development of CI-1008, an enantiomerically pure anticonvulsant [J]. Org Process Res Dev, 1997, 1(1): 26-38.
- [12] KALININ A, QIU G, MARREN T J, et al Process of enantiomeric resolution of d, l-($\pm$)-threo-methylphenidate: US, 2008/0167470[P]. 2008-07-10.
- [13] HULSHOFF L A, BROXTERMAN Q B, VRIES T R, et al Separation of mixtures of enantiomers using one or more resolving agents: EP, 1998/838448[P]. 1998-04-29.
- [14] 邓金根,彭小华,华正茂,等.光学纯的肾上腺素类的 β 激动剂的组合拆分制备法:中国,1999/1273966[P]. 1999-10-19.
- [15] CARROLL F I, BERRANG B, LINN C P. Resolution of antimalarial agents via complex formation with α -(2,4,5,7-tetranitro-9-fluorenylideneaminoxy)propionic acid [J]. J Med Chem, 1978, 21(4): 326-330.
- [16] RICHARD W, ALFRED A. Separation of racemates into their optically active components by means of addition compounds [J]. Monatsh Chem, 1932, 59: 238-240.
- [17] RAFFAELLO L, GLORIA U B, DARD P, et al (+)-(R)- and (-)-(S)-vinyltetrahydropyran via resolution of the racemate by chiral platinum complexes [J]. J Chem Res Synop, 1983(11): 286-287.
- [18] CHENG X, HOU G H, XIE J H, et al Synthesis and optical resolution of 9,9'-spirobifluorene-1,1'-diol [J]. Org Lett, 2004, 6(14): 2381-2383.
- [19] 邓金根,彭小华,崔欣,等.光学纯兰索拉唑的制备方法:中国,2000/1329003[P]. 2000-06-19.
- [20] 林志强,王安明,王华,等.手性化合物的动态动力学拆分研究进展[J].分子催化,2008,22(5): 473-480.
- [21] KAMAL A, AZHAR M A, KRISHNAJ I, et al Approaches based on enzyme mediated kinetic to dynamic kinetic resolutions: a versatile route for chiral intermediates [J]. Coord Chem Rev, 2008, 252(5/7): 569-592.

(下转第 462 页)

- [21] BROWN H C, CHANDRASEKHARAN J, RAM-ACHANDRAN P V. Chiral synthesis via organoboranes 14. Selective reductions 41. Diisopinocampheylchloroborane, an exceptionally efficient chiral reducing agent[J]. J Am Chem Soc, 1988, 110 (5): 1539 - 1546
- [22] PATERSON I, GOODMAN J M, LISTER M A, et al. Enantio and diastereoselective aldol reactions of achiral ethyl and methyl ketones with aldehydes: the use of enol diisopinocampheylborinates[J]. Tetrahedron, 1990, 46 (13/14): 4663 - 4684
- [23] JIANG X, LIU B, de BRABANDER J K, et al. Total synthesis and structure revision of the marine metabolite Palmoxolide A[J]. J Am Chem Soc, 2007, 129 (20): 6386 - 6387.
- [24] PATERSON I, FENDLAY A D, FLORENCE G J. Total synthesis and stereochemical reassignment of (+) -dolastatin 19 [J]. Org Lett, 2006, 8 (10): 2131 - 2134
- [25] BOECKMAN JR R K, PERO J E, BOEHMLER D J. Toward the development of a general chiral auxiliary. Enantioselective alkylation and a new catalytic asymmetric addition of silyloxyfurans: application to a total synthesis of (-) -Rasfonin [J]. J Am Chem Soc, 2006, 128 (34): 11032 - 11033
- [26] SRINIVAS P, RAJENDAR G, RAO R S, et al. First stereoselective total synthesis of (+) -dodoneine[J]. Tetrahedron Lett, 2008, 49 (39): 5590 - 5592
- [27] KUMARASWAMY G, MARKONDAIAH B. Enantioselective total synthesis of (-) -tetrahydrolipstatin using Oppolzer's sultam directed aldol reaction [J]. Tetrahedron Lett, 2008, 49 (2): 327 - 330
- [28] TSUCHIYA S, SUNAZUKA T, HIRASE T, et al. Asymmetric total synthesis of (+) -K01-0509 B: determination of absolute configuration [J]. Org Lett, 2006, 8 (24): 5577 - 5580

(上接第 435 页)

- [22] ROBERTS N J, SEAGO A, CAREY J S, et al. Lipase catalysed resolution of the lotrafiban intermediate 2, 3, 4, 5-tetrahydro-4-methyl-3-oxo-1H-1, 4-benzodiazepine-2-acetic acid methyl ester in ionic liquids: comparison to the industrial *t*-butanol process[J]. Green Chem, 2004, 6 (9): 475 - 482
- [23] WARD T J, BAKER B A. Chiral separations[J]. Anal Chem, 2008, 80 (12): 4363 - 4372
- [24] GUY F, ALAN B, PATRICK P, et al. Commercial chiral stationary phases for the separations of clinical racemic drugs Part III: supercritical fluid chromatographic separations[J]. Sep Purif Rev, 2008, 37 (3): 229 - 301.
- [25] PATEL B K, HANNA-BROWN M, HADLEY M R. Enantiomeric resolution of 2-arylpropionic acid non-steroidal anti-inflammatory drugs by capillary electrophoresis: methods and applications[J]. Electrophoresis, 2004, 25 (16): 2625 - 2656
- [26] PANAHIR. Separation of *L*-lysine from dilute aqueous solution using molecular imprinting technique [J]. Biochem Eng J, 2007, 35 (3): 352 - 356
- [27] HEARD C M, SUEDEE R. Stereoselective adsorption and transmembrane transfer of propranolol enantiomers using cellulose derivatives[J]. Int J Pharm, 1996, 139 (1/2): 15 - 23
- [28] PICKERING P J, CHAUDHURI J B. Equilibrium and kinetic studies of the enantioselective complexation of (*D/L*) -phenylalanine with copper (II) *N*-decyl- (*L*) -hydroxyproline [J]. Chem Eng Sci, 1997, 52 (3): 377 - 386
- [29] MANZANARES C E, REYNOLDS D, LEWIS E K, et al. Matrix isolation FT-IR, FT-Raman spectroscopy, conformational *ab initio* calculations, and vibrational frequencies of meso and racemic-2, 4-pentanediol [J]. J Mol Struct, 2004, 689 (3): 183 - 190