

学校代码：10384

分类号_____ 密级_____

学 号：9925003

UDC_____

学 位 论 文

联二萘酚的新拆分方法和配体合成研究

王 湧

指导教师

陈安齐 副教授
厦门大学化学系

申请学位类别：硕士

专业名称：有机化学

论文提交日期：2002.7

论文答辩日期：2002.7

学位授予单位：厦门大学

学位授予日期：2002

答辩委员会主席

黄培强 教授
厦门大学化学系

论文评阅人

刘建利 教授
周朝晖 教授

二零零二年七月

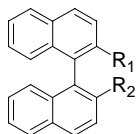
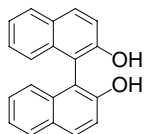
摘要

光学纯的 1,1'-联二萘-2,2'-酚(BINOL, **1**)及其衍生物是一类重要的有机化合物。它们作为手性催化剂配体和手性辅助基应用在不对称 Diels-Alder 反应、不对称环丙烷化反应、不对称羟醛缩合反应、不对称环氧化反应、不对称氢化反应、不对称共轭加成反应等很多不对称反应中,都表现出高产率和高对映选择性的优异性能。它们还是很多其它手性联二萘化合物[如 MOP(**2a**), NOBIN(**2b**), BINAP(**2c**)]的基本起始原料。因此,光学纯 BINOL 的制备及其应用引起了人们的极大兴趣。

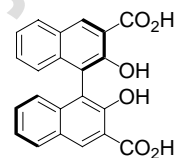
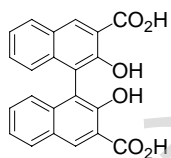
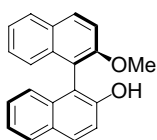
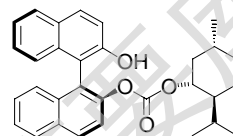
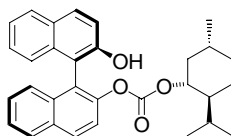
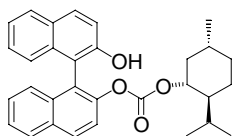
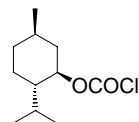
鉴于光学纯 BINOL 在不对称合成中的重要性,本论文的目的有两个:一是发展一种拆分外消旋 BINOL 的新方法。这种方法既能提供高光学纯度的 (*R*)-和(*S*)-BINOL,又能为合成 2,2'-不对称取代的手性联二萘提供起始原料;二是利用拆分的中间产物和最终产物,合成一些新型的联二萘酚类化合物的配体并研究其在一些不对称反应中的催化作用。本文所取得的主要结果如下:

1. 使用 *L*-(-)- 亮氨酸甲酯 衍生(±)-BINOL (±)形成一对非对映异构体的单 亮氨酸甲酯,然后通过分级结晶的方法将 拆分得到两非对映异构体 和 。将 和 分别在碱性条件下水解后酸化,即得到了 (*R*)-BINOL 和(*S*)-BINOL。经 HPLC 分析,两者的光学纯度都在 99%以上。并以 为原料,经与 CH₃I 反应、水解酸化后得到了(*R*)-2,2'-不对称取代的联二萘化合物 。由 出发可以很方便地合成 MOP(**2a**)。另外,以光学纯的 *L*-亮氨酸甲酯为拆分试剂,按文献的方法成功拆分了外消旋的二酚二羧酸 。拆分后(*R*)- 的光学纯度在 95%以上。

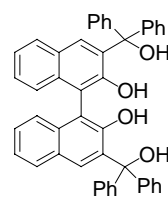
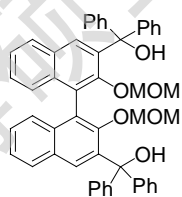
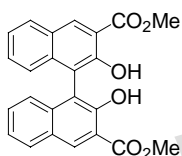
2. 从外消旋的二酚二甲酸甲酯 出发,经酚羟基保护、格氏加成得到了外消旋的联二萘配体 ,将这一合成途径应用于(*R*)- ,经甲基化、酚羟基保护、格氏加成得到了(*R*)- 。(*R*)- 再经去保护即得(*R*)- 。新型联二萘手性配体 、(*R*)- 和(*R*)- 的合成为进一步研究这些配体在不对称合成中的应用奠定了基础。



a $R_1 = PPh_2$, $R_2 = OMe$
 b $R_1 = NH_2$, $R_2 = OH$
 c $R_1 = R_2 = PPh_2$



(R)-



(R)-

(R)-

关键词：1,1'-联二萘-2,2'-酚
 联萘二酚二羧酸

拆分
 格氏加成

L-(-)- 基氯代碳酸酯
 手性配体

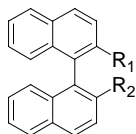
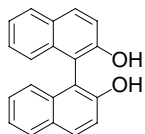
ABSTRACT

Optically pure 1,1'-bi-2-naphthol (BINOL) and its derivatives are important chiral ligands and auxiliaries for a number of asymmetric transformations such as aldol condensations, alkylations, Diels-Alder reactions, Michael additions, epoxidations, *etc.* They have also been used extensively in chiral recognitions, chiral separations and in the constructions of functionalized materials. Furthermore, (*R*)- and (*S*)-BINOL are also fundamental starting materials for the synthesis of a large variety of other chiral binaphthyls such as MOP(**a**), NOBIN(**b**), BINAP(**c**). As a result, the development of efficient and economic methods for the preparation of optically pure has attracted much attention in recent years.

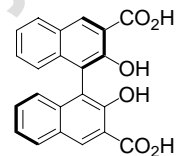
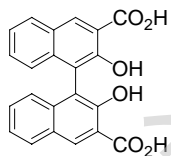
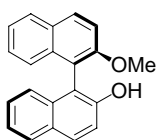
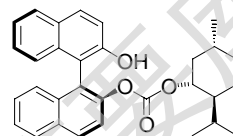
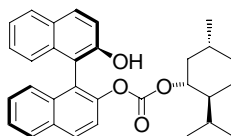
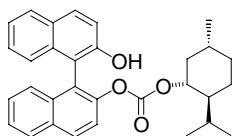
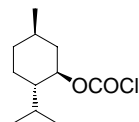
In view of the importance of optically pure BINOL in asymmetric reactions, the aim of this thesis is, on one hand, to develop a new method to resolve racemic BINOL into its optically pure (*R*)- and (*S*)-enantiomers, and on the other hand, to prepare new BINOL derivatives as chiral ligands for asymmetric synthesis. The major results are summarized as follows.

First, using *L*-menthyl chloroformate as the derivatisation agent, a novel method for the resolution of racemic BINOL was developed. The diastereoisomers obtained were then separated by preferential crystallization to give mono-menthyl carbonates and with 99% optical purity as determined by HPLC method. Hydrolysis of and under basic conditions followed by acidification afforded in high optical purity (*R*)- and (*S*)-enantiomers of BINOL respectively. Using mono-menthyl carbonates as the starting material, a 2,2'-unsymmetrically substituted chiral binaphthyl, which can be converted into (*R*)-MOP(**a**), was also prepared.

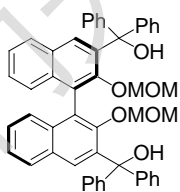
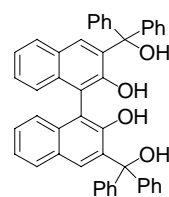
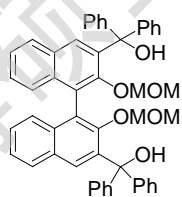
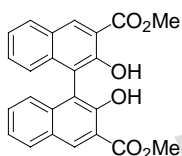
Second, starting from optically active binaphthyl acid (*R*)-, which was obtained from its racemic form by a reported resolution method, two new chiral binaphthyl ligands (*R*)- and (*R*)- were prepared by a series of transformations in which Grignard addition was the key reaction. Their application as chiral ligands in asymmetric catalysis is now in progress.



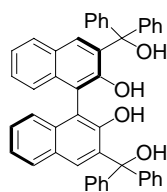
a $R_1 = PPh_2$, $R_2 = OMe$
 b $R_1 = NH_2$, $R_2 = OH$
 c $R_1 = R_2 = PPh_2$



(R)-



(R)-



(R)-

Key words: BINOL, resolution, mono-menthyl carbonate, 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl-3,3'-dicarboxylic acid, Grignard addition, chiral ligand.

目 录

摘要	i
Abstract	iii
第 1 章	前言	1
第 2 章	文献回顾	3
第 1 节	联二萘酚的拆分研究进展	3
第 2 节	联二萘酚类化合物在不对称合成中的应用	10
第 3 章	结果和讨论	16
第 1 节	外消旋联二萘酚的合成和拆分	16
第 2 节	联二萘酚单碳酸酯中羟基对酯基水解反应的影响	23
第 3 节	新型联二萘酚配体的合成	26
第 4 章	结论	34
第 5 章	实验部分	36
参考文献	51
致谢	54

第 1 章 前言

光学纯的 1,1'-联二萘-2,2'-酚(BINOL, 图 1.1)及其衍生物是近年来被研究得较多的 C_2 轴不对称的联芳香化合物。它们具有独特的立体化学性质:(1)分子的轴不对称性;(2)分子的刚性和韧性;(3)具有可与金属中心络合及进行衍生化的官能团。在这类化合物中,由于两个萘环的体积大,彼此之间产生空间阻碍而具有刚性;同时,两个环之间由于共轴效应,仍然具有一定的旋转余地,从而具有一定的韧性。这些结构特点使得由这类化合物所生成的金属络合物催化剂在反应时能适应温度和过渡态的变化,也是它们成为优异手性源的原因。

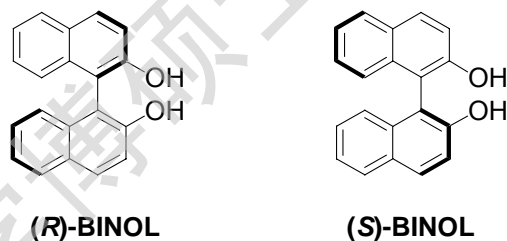


图 1.1

目前,光学纯的 BINOL 及其衍生物在不对称合成反应中应用十分广泛:它们作为手性催化剂配体应用在不对称 Diels-Alder 反应^[1-4]、不对称环丙烷化反应^[5]、不对称羟醛缩合反应^[6]、不对称环氧化反应^[7]、不对称氢化反应^[8]、不对称共轭加成反应^[9]等不对称反应中,都表现出高产率和高对映选择性的优异性能。它们作为手性辅助剂在非天然氨基酸的不对称合成^[10]及不对称烷基化^[11]等领域也有出色的表现。

正是由于光学纯的 BINOL 及其衍生物是目前不对称合成反应中应用最

广泛、不对称诱导效果最好的手性催化剂配体和手性辅助剂之一，而它又不能由天然手性库中获得，因此它的制备方法学研究一直十分活跃。虽然 BINOL 的对映选择性合成也有一些报道^[12-19]，但从实用的角度看，通过外消旋的 BINOL 来拆分制备光学纯的 BINOL 仍占主导地位^[20-33]。

本论文的主要目的有两方面：一是发展一种拆分外消旋 BINOL 的新方法。这种方法既能提供高光学纯度的(*R*)-和(*S*)-BINOL，又能成为 2,2'-不对称取代的手性联二萘(A, 图 1.2)的起始原料；二是利用拆分的中间产物和最终产物，合成一些新型的联二萘酚类化合物的配体(B, 图 1.2)，并研究其在一些不对称反应中的催化作用。

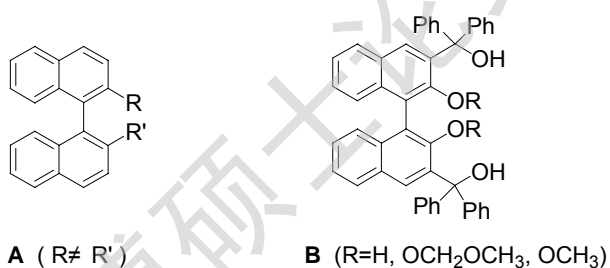


图 1.2

第 2 章 文献回顾

第 1 节 联二萘酚的拆分研究进展

光学活性 1,1'-联二萘-2,2'-二酚类化合物(BINOL)目前主要通过其外消旋体(图 2.1, 1a-1d)的拆分方法获得。这类化合物的拆分方法主要有两种,即化学拆分法和酶拆分法。其中用得最多的化学拆分法一般利用 BINOL 中的羟基与光学纯拆分试剂反应得到非对映异构体,再利用非对映异构体的性质差异(如溶解度)进行分离,除去拆分试剂后得到光学活性产物。这里对近年来 BINOL 化学拆分方法研究进展作一概述。

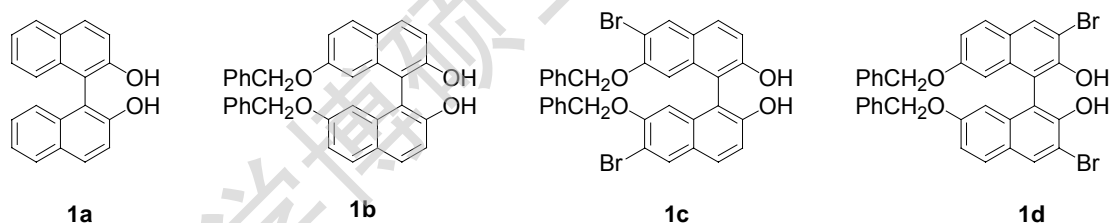


图 2.1

1. 利用酚羟基成酯进行拆分

BINOL 的两个酚羟基有很好的反应活性。它们可与拆分试剂成酯或成醚,形成非对映体,利用它们的性质差异,从而达到拆分。

1.1 通过磷酸氢酯拆分

这种拆分方法可以提供纯度很高的两个对映体,而且能够批量生产,所以该方法是研究得最早和最多的拆分方法。如(±)-BINOL 1a 与 POCl₃ 反应得到磷酸氢酯 2, 它具酸性,可以用适当的光学活性有机碱(B*)与其反应得到

非对映体 $2 \cdot B^*$ ，经拆分得到光学活性 $2 \cdot B^*$ 。再经 LiAlH_4 (LAH) 还原得到光学活性 BINOL [(*R*)-和(*S*)-**1a**](图 2.2)。(±)-BINOL 及其一些取代物的拆分结果见表 2.1。

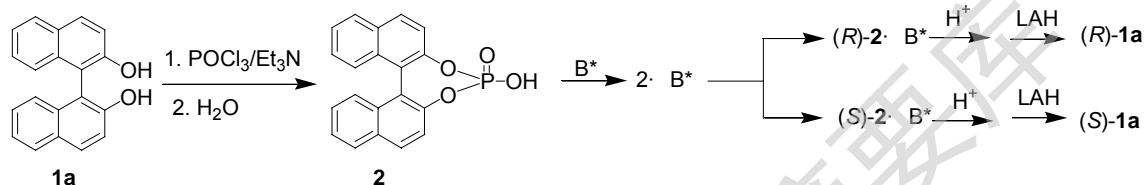


图 2.2

表 2.1 通过磷酸氢酯拆分联二萘酚

Substrate	Resolution reagent	Solvent	(<i>R</i>)-1 (Yield, O.P.)	(<i>S</i>)-1 (Yield, O.P.)
1a ^[20]	辛可宁	MeOH	44%, 100%e.e.	78%, 100%e.e.
1a ^[21]	(<i>R</i>)-2-氨基-1-丁醇	THF	74%, 100%e.e.	33%, >99.5%e.e.
1b ^[21]	辛可宁	EtOH / H ₂ O	54%, >99%e.e.	0
1b ^[22]	辛可尼定	EtOH / H ₂ O	0	51%, 99%e.e.
1c ^[23]	奎尼定	EtOAc / hexane	9%, 100%e.e.	50%, 99.5%e.e.

该方法有如下缺点：(1)中间产物需要反复纯化；(2)使用昂贵的 LiAlH_4 试剂；(3)要求无水操作；(4)拆分试剂较昂贵。这些不足使该方法的应用受到一定限制。

1.2 通过磷酸酰胺二酯拆分

这种拆分方法与上述拆分方法类似：(±)-**1a** 与 POCl_3 反应得到氯代磷酸酯(±)-**3**；(±)-**3** 与光学活性胺反应得到一对非对映体的 *N*-烷基磷酸酰胺酯 **4**，然后经分离、 LiAlH_4 还原得到光学活性的 **1a**，并且回收光学活性胺^[24,25] (图 2.3)。

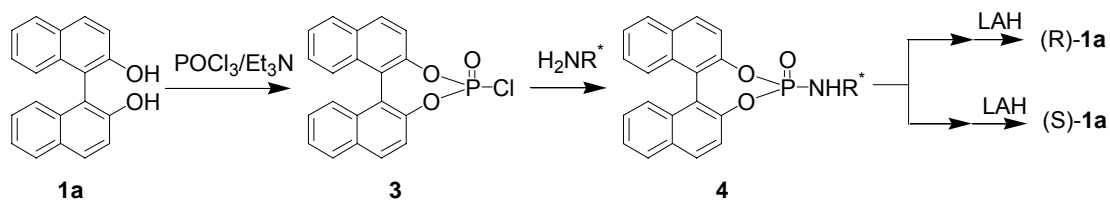


图 2.3

Fabbri^[26]等以三氯硫代磷酰代替 POCl_3 ，以 α -苯乙胺(5a 或 5b)作为拆分试剂，用氯仿和乙醇混合溶剂一次重结晶就能得到高光学纯度的中间产物。



表 2.2 通过磷酸酰胺二酯拆分联二萘酚

Resolution reagent (Recovery)	Recrystallization solvent	(R)-1a (Yield, O.P.)	(S)-1a (Yield, O.P.)
5a ^[24] (80%)	EtOH	61%, 100%e.e.	71%, 100%e.e.
5a ^[25] (90%)	柱层析	73%, 100%e.e.	73%, 100%e.e.
5b ^[26] (>70%)	EtOH / CHCl_3	79%, 100%e.e.	72%, 100%e.e.

磷酸酰胺二酯的拆分方法是磷酸氢酯拆分方法的改进，有产率高、光学纯度高和中间产物易纯化等优点。但该方法仍无法避免使用昂贵的 LiAlH_4 试剂和使用无水溶剂的苛刻条件。

1.3 用(L)-薄荷醇进行拆分

(L)-薄荷醇是一种天然的光学活性化合物，能大量得到，其衍生物(6a, 6b, 6c, 图 2.4)可用作(±)-BINOL 的拆分试剂。

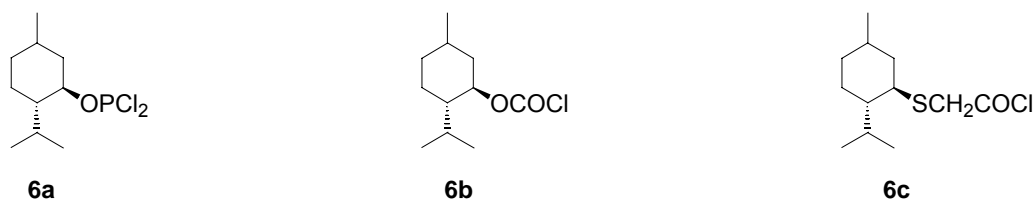


图 2.4

1.3.1 二氯代亚磷酸酯

(±)-**1a** 与 **6a**(1eq) 反应得到的非对映体只需乙醚重结晶一次便很好地分离提纯。得到的光学纯亚磷酸三酯经过氧化、LiAlH₄ 还原，得到总收率 74% 的光学纯 **1a**^[27a]。而使用同样的方法拆分 **1d** 仅得到收率 51% 的左旋对映体^[27b,c] (图 2.5)。

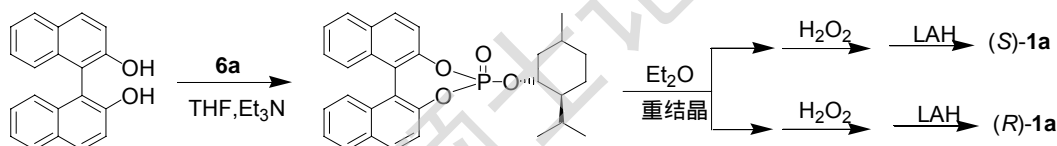


图 2.5

1.3.2 氯代碳酸酯

在三乙胺-苯中，(±)-**1a** 与 **6b** (2eq) 反应得到二碳酸酯非对映体，用己烷重结晶即可很好地分离^[28]。再经 LiAlH₄ 还原，得到(*R*)-**1a** 和(*S*)-**1a**，并回收薄荷醇(>90%)。(图 2.6)

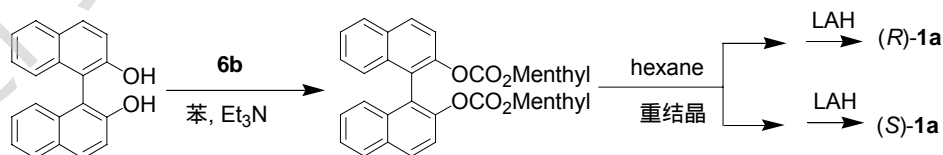


图 2.6

1.3.3 新基硫乙酰氯 **6c**

(±)-**1a** 与 **6c** 反应得到其单酯(由于立体位阻，只能得到单酯)，经色谱分

离，LiAlH₄ 还原得到光学纯 **1a** 的两个对映体。(图 2.7)

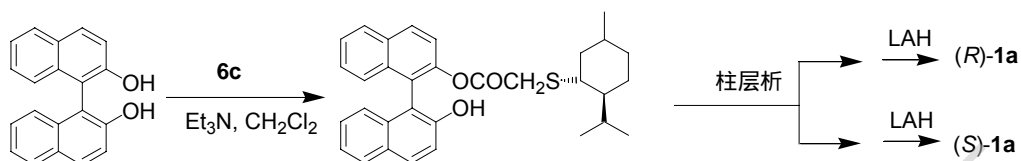


图 2.7

表 2.3 与 基酸成酯拆分联二萘酚

Substrate	Resolution reagent	Solvent	(<i>R</i>)- 1 (Yield, O.P.)	(<i>S</i>)- 1 (Yield, O.P.)
1a ^[27a,b]	6a	Et ₂ O	73%, ~100%e.e.	74%, ~100%e.e.
1a ^[27c]	6b	hexane	81%, ~100%e.e.	100%, ~100%e.e.
1a ^[28]	6c	柱层析	41%, ~100%e.e.	41%, ~100%e.e.
1d ^[29]	6a	Et ₂ O	0	51%, ~100%e.e.

1.4 通过环硼酸酯拆分

硼氧键的形成和裂解较磷氧键容易。1,1'-联二萘-2,2'-二酚的环硼酸酯与生物碱奎宁或辛可宁形成的衍生物，分别是两个非对映体，一个以沉淀的形式析出，另一个留在母液中。将它们分离以后，分别在室温下酸解，得到高产率、高光学纯度的两个对映体，是较有应用前景的拆分方法之一^[30a,b] (图 2.8)。但 BH₃-SMe₂ 的不安全性和不环保性限制了该法的大规模应用。

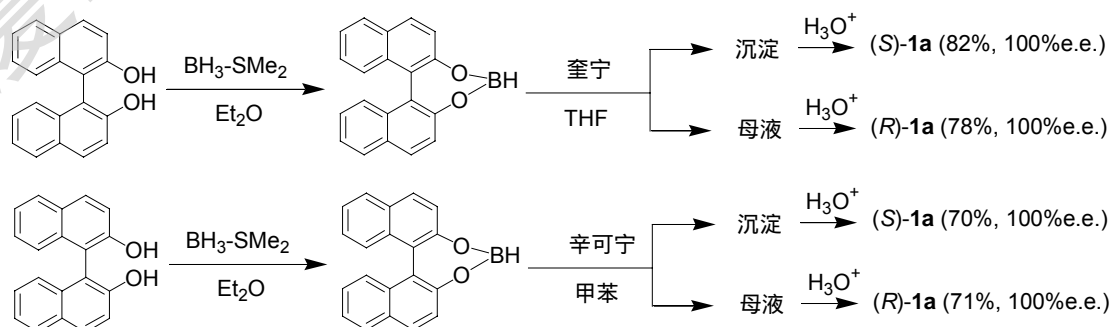


图 2.8

1.5 与樟脑磺酰氯成酯拆分

外消旋的 BINOL 与 (*S*)-樟脑-β-磺酰氯作用得到其二樟脑磺酸酯(7a 和 7b), 经柱层析分离、碱性水解得到光学纯的单一对映体^[31]。(图 2.9)

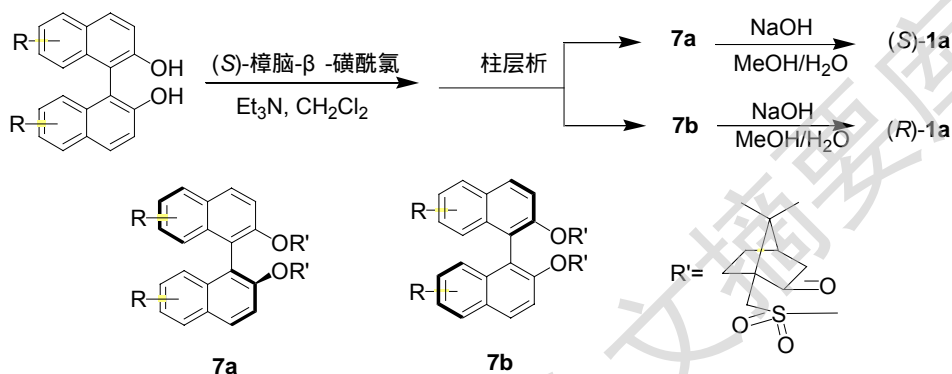


图 2.9

该方法是目前报道的可普遍用于取代 BINOL 的拆分方法, 而且可以根据柱层析流出行为推测二樟脑磺酸酯的绝对构型^[31b], 但柱层析法很难进行规模化的制备。

2 与手性胺成络合物拆分

萘酚的酚羟基具有弱酸性, 能形成氢键, 与有机胺可以形成络合物。如果与光学活性胺反应, 则得到的络合物为一对非对映体, 可通过重结晶分离。最后用无机酸分解络合物得到纯的光学活性体。由于在络合物的形成和分解过程中没有共价键的形成和破坏, 反应条件可以非常温和, 适宜批量生产。

2.1 利用奎宁和奎尼定拆分

Castro 等^[32]使用金鸡纳碱奎宁和奎尼定成功地直接拆分了(±)-1b。二者通过氢键和 π-π 相互作用, 形成非对映络合物。该络合物由于在乙醇中的溶解度差异显著, 可通过重结晶纯化分离, 再经稀盐酸分解, 分别得到两个光学纯的对映体。(图 2.10)

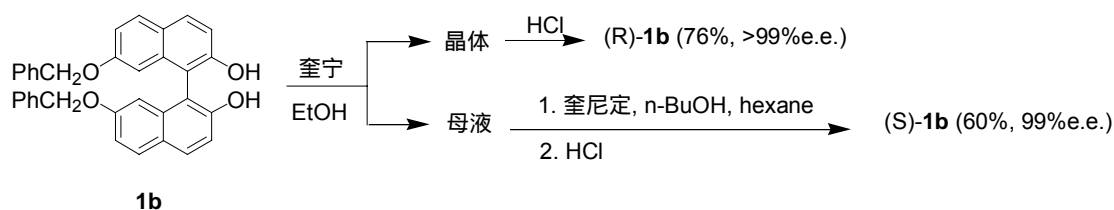


图 2.10

2.2 利用氯化苄基辛可尼定拆分

氯化苄基辛可尼定 **9** 与(\pm)-**1a** 在甲醇或乙腈溶液中反应, 得到定量的 **9**·(*R*)-**1a** 络合物^[33]。由于苄基位阻的原因, 完全没有 **9**·(*S*)-**1a** 络合物生成。这是一种立体差异反应, 只需要选择适当的方法便可以使 **9**·(*R*)-**1a** 络合物与(*S*)-**1a** 分离, 再分解络合物就可以分别得到两个光学活性对映体。(图 2.11)

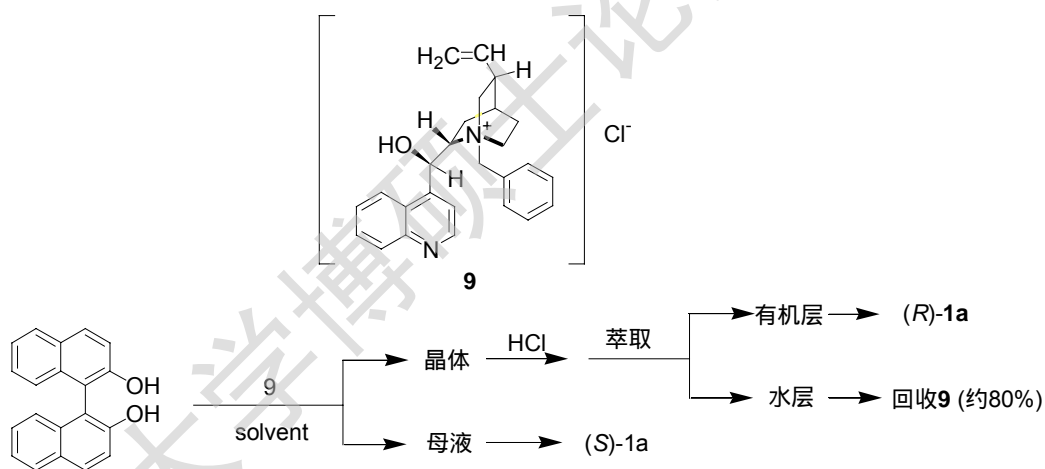


图 2.11

表 2.4 利用氯化苄基辛可尼定拆分

Solvent	Temperature	(<i>R</i>)- 1a (Yield, O.P.)	(<i>S</i>)- 1a , (Yield, O.P.)
MeOH ^[33a,b]	r.t.	60%, 100%e.e.	24%, 42%e.e.
MeOH ^[33c]	r.t.	75%, >99%e.e.	70%, >99%e.e.
CH ₃ CN ^[33d]	0	>95%, 97.8%e.e.	>95%, 99%e.e.

该方法操作简单, 可以大批量拆分, 拆分试剂可以回收, 且可得到高产

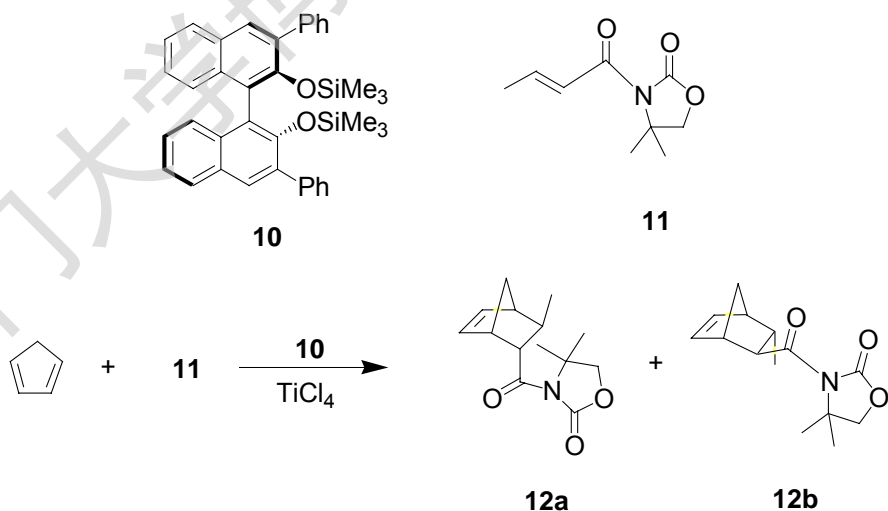
率和高光学纯度的两个对映体，因而是目前最有吸引力的一种拆分 BINOL 的方法。

第 2 节 联二萘酚类化合物在不对称合成中的应用

1970 年以来，1,1-联二萘酚类化合物在不对称反应中的应用愈来愈受到重视，至今已被用于大多数不对称合成反应。按其应用方式，可分为如下几个方面：

1. 作为手性配体应用在手性催化领域

Chapuis^[1]等使用 1 摩尔当量的 1,1-联二萘酚衍生物配体 **10** 与 TiCl_4 的络合物作为手性 Lewis 酸，诱导环戊二烯和烯酮 **11** 的不对称 Diels-Alder 反应，达到了很好的对映选择性(图 2.12)：



Yield 99%, endo/exo=94:6, >98% d.e.

图 2.12

1,1-联二萘酚衍生物与 AlMe_3 形成的络合物 **13** 被用于催化 1,3-二烯 **14**

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