• 研究论文 •

手性氨基醇诱导联苯构象转化制备轴手性联苯化合物

王利敏^a 程森祥^a 陈彤^a 常俊标^{*,a,b}

(^a 河南省科学院高新技术研究中心 郑州 450002)

(^b 郑州大学化学系 郑州 450001)

摘要 在(*S*)-氨基丙醇及(*R*)-氨基丙醇手性臂的作用下, (M/P)-4,4'-二甲氧基-5,6,5',6'-二亚甲二氧基-2'-甲酰胺联苯经构型转化, 制备了光学纯轴手性联苯化合物(P, *S*)-**3a** 和(M, *R*)-**3b**. 测定了(P, *S*)-**3a** 的晶体结构及 CD 光谱. 结果表明, 化合物(P, *S*)-**3a** 晶体属单斜晶系, *P*2(1)空间群, 晶胞参数为 $a=12.122(2)$ Å, $b=8.9911(18)$ Å, $c=12.779(3)$ Å, $\beta=112.38(3)^\circ$, 在晶体中存在两组分子间氢键相互作用, 一组氢键由羟基氢与另一分子酰胺基团的羰基氧组成 O—H $\cdots$ O, 另一组由酰胺基团的 NH 与另一分子酰胺基团的羰基氧构成 N—H $\cdots$ O, 每一分子通过四个氢键与另外两个分子相连, 构成棒状结构. 由 CD 光谱确定了(M, *R*)-**3b** 的立体构型. 此外, 由(P, *S*)-**3a** 合成了轴手性化合物(P)-2,2'-二羟甲基-4,4'-二甲氧基-5,6,5',6'-二亚甲二氧基-联苯(**6a**).

关键词 轴手性联苯; 诱导结晶; 构型转化

Preparation of Axially Chiral Biphenyls by Configuration Transformation Based on Chiral Amino Alcohols

Wang, Limin^a Cheng, Senxiang^a Chen, Tong^a Chang, Junbiao^{*,a,b}

(^a Hi-tech. Research Center, Henan Academy of Sciences, Zhengzhou 450002)

(^b Department of Chemistry, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001)

Abstract Axially chiral biphenyls (P, *S*)-**3a** and (M, *R*)-**3b** were obtained from (M/P)-4,4'-dimethoxy-5,6,5',6'-bis(methylenedioxy)-2-carboxylester-2'-carboxamide biphenyls via configuration transformation of the biphenyls with (*S*)-alaninol or (*R*)-alaninol chiral-arm. Crystal structure of (P, *S*)-**3a** was determined. The crystal of (P, *S*)-**3a** belongs to monoclinic, space group *P*2(1), $a=12.122(2)$ Å, $b=8.9911(18)$ Å, $c=12.779(3)$ Å, $\beta=112.38(3)^\circ$. There are two kinds of hydrogen-bonding in the (P, *S*)-**3a** crystal. The first is hydrogen-bonding between the hydroxyl group of the amino alcohol arm and the amide oxygen of a neighboring molecule. The second is hydrogen-bonding between the amide hydrogen atom and the amide oxygen of a neighboring molecule. Each molecule is linked to its two adjacent molecules by four intermolecular H-bonds. The configuration of (M, *R*)-**3b** was assigned based on the CD spectra. In addition, from (P, *S*)-**3a**, (P)-2,2'-dihydroxymethyl-4,4'-dimethoxy-5,6,5',6'-bis(methylenedioxy)-biphenyl (**6a**) was synthesized.

Keywords axially chiral biphenyl; crystallization induced; configuration transformation

五味子为我国的传统中药, 联苯环辛二烯类木脂素是五味子的主要活性成分, 具有多种生物活性^[1~4]. 研

究发现, 天然联苯环辛二烯类化合物的联苯结构单元均具有特定的构型. 作为天然烷氧基联苯木脂素的相关化

* E-mail: leeme2011@yahoo.com.cn; changjunbiao@zzu.edu.cn

Received August 18, 2011; revised January 4, 2012; accepted February 28, 2012.

Project supported by the National Outstanding Young Scholar Science Foundation of National Natural Science Foundation of China (No. 30825043) and the National Natural Science Foundation of China (No. 20572017).

国家杰出青年科学基金 (No. 30825043) 和国家自然科学基金 (No. 20572017) 资助项目.

合物, 4,4'-二甲氧基-5,6,5',6'-二亚甲二氧基联苯二甲酸酯^[5](DDB)较天然环辛二烯类联苯化合物结构简单, 但仍然具有天然环辛二烯类联苯相近的生物活性^[6,7]. DDB 结构中, 联苯单键邻位两个亚甲氧基及两个酯基的存在使联苯单键旋转受阻, 产生两个构型相异的轴手性异构体, 文献表明, 其两个轴手性异构体的生物活性存在差别^[8]. 一般认为, 光学纯药物的使用, 可以改变药效, 降低毒副作用.

为了得到特定构型的 4,4'-二甲氧基-5,6,5',6'-二亚甲二氧基联苯二甲酸酯, 文献采取间接拆分方法^[9], 以番木鳖碱为拆分剂的多次拆分, 或用手性辛基苄基醇经多步反应, 分别得到两种构型的产物. 然而采取上述拆分方法, 则至少有 50% 的部分不能利用. 另外, 拆分所使用的手性试剂有时也并不容易得到.

在以往的研究中^[10], 我们发现, 4,4'-二甲氧基-5,6,5',6'-二亚甲二氧基联苯二甲酸的两个羧基经手性试剂修饰后, 分子的联苯轴手性中心由 *R/S* 型转化为特定构型, 这里的构型转化说明, 2,2'-位的取代基团产生的手性环境可以诱导联苯基团绕轴手性旋转到优势构型.

本文报道了单个手性臂诱导的轴手性联苯构型转化研究, 利用氨基醇手性臂的作用, 经结晶制备了轴手性联苯化合物.

图式 1 (P, S)-3a 及 (M, R)-3b 的合成

Scheme 1 The synthetic route of (P, S)-3a and (M, R)-3b

首先利用(*S*)-氨基丙醇为手性试剂, 对 4,4'-二甲氧

基-5,6,5',6'-二亚甲二氧基联苯二甲酸单丁酯的游离羧基进行修饰, 制备联苯甲酸丁酯甲酰胺 **3a**, 经结晶得到光学纯度 *de* 98% 的联苯甲酸丁酯甲酰胺(*P, S*)-**3a**. 以(*R*)-氨基丙醇为手性试剂, 制备了光学纯产物(*M, R*)-**3b**(图式 1), *de* 值 100%. 测定了(*P, S*)-**3a** 的晶体结构, 与圆二色谱进行了关联, 确定了(*M, R*)-**3b** 的轴构型为 *M* 型. 另外, 由(*P, S*)-**3a**, 合成了轴手性化合物(*P*)-2,2'-二羟甲基-4,4'-二甲氧基-5,6,5',6'-二亚甲二氧基-联苯 **6a**(图式 2).

图式 2 化合物 6a 的合成

Scheme 2 The synthetic route of compound 6a

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

所采用的试剂均为分析纯, 核磁测定用 Bruker Avance 300 (CDCl₃), 旋光测定用 Perkin-Elmer instrument. CD 光谱测定用 J-715 圆二色谱仪. 红外光谱使用 Shimadzu 8700 傅里叶红外光谱仪. 晶体结构测定用 RAXIS-IV 面探仪. 化合物的光学纯度测定用 Agilent1100 液相色谱仪, ODS-C18 柱(150×4.6 mm).

1.2 化合物的制备

1.2.1 4,4'-二甲氧基-5,6,5',6'-二亚甲二氧基-2-甲酸酯-2'-甲酰胺联苯(*P, S*)-**3a** 及(*M, R*)-**3b** 的制备

在 50 mL 反应瓶中, 取化合物 **1** 1.5 g (2.97 mmol), 加入 20 mL 干燥二氯甲烷, 然后加入氯化亚砷 4 mL, 加入两滴 DMF, 加热回流 8 h, 然后蒸出二氯甲烷, 并减压将过量的氯化亚砷蒸出, 得到黄色固体. 将此黄色固体溶于干燥的二氯甲烷中置于 30 mL 滴液漏斗中, 缓慢滴加到有三乙胺 3 mL, *L*-氨基丙醇 0.27 g (3.6 mmol) 的干燥二氯甲烷中, 滴完后, 室温反应 10 h, 然后将反应液倒入水中, 用二氯甲烷萃取(2×20 mL), 合并二氯甲烷, 用稀盐酸洗(2×10 mL), 碳酸氢钠水洗(2×15 mL), 饱和食盐水洗 1 次, 无水硫酸钠干燥后, 减压蒸出溶剂,

得粘稠液体 1.4 g. 加入 5 mL 无水乙醇, 加热回流使其全溶, 然后缓慢冷却, 并室温放置, 无色晶体析出. 过滤后烘干得晶体 0.8 g, 将母液稍浓缩后放置, 得结晶 0.24 g. 然后将母液浓缩, 得结晶 0.1 g (P, S)-**3a**, 结晶总收率 67%; m.p. 152~154 °C; $[\alpha]_D^{20} -76$ (*c* 0.12, CH₃OH); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.23 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.23~6.21 (brd, *J*=7.0 Hz, NH), 6.05 (d, *J*=15.2 Hz, 2H), 5.94 (s, 2H), 4.17~4.13 (m, 2H), 3.97 (d, *J*=6.7 Hz, 6H), 3.40~3.12 (m, 2H), 2.02 (br, 1H), 1.53~1.45 (m, 2H), 1.27~1.20 (m, 2H), 0.95~0.93 (m, 3H), 0.90~0.85 (m, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 168.4, 167.2, 147.9, 146.5, 143.3, 143.3, 142.9, 138.4, 136.4, 130.2, 124.8, 110.7, 108.1, 102.7, 102.1, 67.3, 65.3, 56.8, 56.4, 48.0, 30.5, 16.9, 16.5, 13.5; IR (KBr) ν : 3361.7, 2962.5, 1695.3, 1614.3, 1442.7, 1103.2, 1035.7 cm⁻¹; HRMS calcd for (C₂₅H₂₉NO₁₀+H) 504.1864, found 504.1868.

以 *R*-氨基丙醇为原料, 同方法得到化合物(M, R)-**3b**. 结晶收率 72%, m.p. 104~106 °C; $[\alpha]_D^{20} +70$ (*c* 0.26, CH₃OH); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.23 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.24~6.21 (brd, *J*=6.9 Hz, NH), 6.05 (d, *J*=15.3 Hz, 2H), 5.94 (s, 2H), 4.18~4.13 (m, 2H), 3.97 (d, *J*=7.9 Hz, 6H), 3.40~3.12 (m, 2H), 2.02 (br, 1H), 1.53~1.46 (m, 2H), 1.27~1.20 (m, 2H), 0.95~0.93 (m, 3H), 0.90~0.85 (m, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 168.6, 167.3, 147.9, 146.5, 143.4, 143.0, 138.5, 136.4, 130.2, 124.9, 110.7, 108.0, 102.8, 102.2, 67.6, 65.4, 56.8, 56.5, 48.2, 30.5, 19.0, 16.5, 13.6. IR (KBr) ν : 3363.6, 1697.2, 1631.7, 1612.4 cm⁻¹; HRMS calcd for (C₂₅H₂₉NO₁₀+H) 504.1864, found 504.1868.

1.2.2 (P)-2,2'-二羧甲基-4,4'-二甲氧基-5,6,5',6'-二亚甲二氧基-联苯(**6a**)的制备

在 50 mL 三口瓶中, 取化合物(P, S)-**3a** 0.8 g (1.6 mmol), 加入干燥二氯甲烷 10 mL, DMAP 20 mg, 三乙胺 1 mL, 对甲苯磺酰氯 0.3 g (1.6 mmol)溶于 5 mL 干燥二氯甲烷中, 氮气保护下, 慢慢滴加. 滴完后, 室温搅拌 18 h. 然后将反应液倒入饱和氯化铵水溶液 10 mL 中, 分出有机层, 饱和盐水洗一次. 无水硫酸钠干燥, 低于 30 °C 浓缩得到淡黄色透明粘稠液体. 加入四氢呋喃 10 mL, 无水硫酸钠 2.3 g (16 mmol), 水 0.3 g (16 mmol), 三氟乙酸 1.1 g (8 mmol), 室温反应 6 h, 加入无水硫酸镁干燥, 过滤浓缩. 剩余物加入干燥二氯甲烷 15 mL, 醋酐 1.6 g (16 mmol), 吡啶 1.6 g (20 mmol), 室温搅拌 25 h, 将反应液依次用 10% 的盐酸(3×20 mL), 水洗, 分出有机相, 无水硫酸钠干燥, 低于 30 °C 浓缩, 得到化合物粗品, 冰浴下加入无水 THF 15 mL, 氢化铝锂 0.5 g,

反应 3 h, 加入乙酸乙酯使过量的氢化铝锂反应完, 再加入 15% 的 NaOH 溶液 10 mL, 硫酸钠 3 g, 然后过滤、浓缩, 用二氯甲烷提取, 稀盐酸洗, 干燥有机层, 浓缩后经硅胶柱纯化得到白色固体 0.3 g. 收率: 57.6%, m.p. 145~147 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 6.75 (s, 2H), 5.98 (dd, *J*₁=1.2, *J*₂=13.4 Hz, 4H), 4.42~4.32 (m, 4H), 3.95 (s, 6H), 2.07 (s, OH).

1.3 (P, S)-**3a** 的晶体结构测定

将(P, S)-**3a** 溶解于无水乙醇中, 通过溶剂蒸发得到棱柱状无色晶体, 选用尺寸为 0.20×0.18×0.16 mm 的晶体, 在 Rigaku RAXIS-RAPID 面探仪上, 经石墨单色器单色化的 Mo K α 射线(λ =0.71073 Å), 以 ω - θ 方式扫描, 范围为 1.72°~25.50°, 0≤*h*≤14, -10≤*k*≤10, -15≤*l*≤14, 在 291(2) K 下, 共收集独立衍射点 3932 个, 其中 2356 个[*I*>2 σ (*I*)]可观测点用于结构解析. 晶体结构由直接法解出, 并用全矩阵最小二乘法对 *F*² 进行精修. 所有的计算都带有非氢原子各项异性热参数的 SHELX97 程序包解出, 晶体结构分析表明, 该化合物晶体属单斜晶系, 空间群为 *P*2(1), 晶胞参数为 *a*=12.122(2) Å, *b*=8.9911(18) Å, *c*=12.779(3) Å, β =112.38(3)°, *V*=1287.9(4) Å³, *Z*=2, *D*_c=1.298 g/cm³, μ =0.101 mm⁻¹, *F*(000)=532, 最后的 *R* 值, *R*₁=0.0664, ωR_2 =0.1563. 最终差值电子云密度的最高峰为 0.434 e·Å⁻³, 最低峰值为 -0.212 e·Å⁻³. 晶体结构图如图 1.

图 1 (P, S)-**3a** 的晶体结构

Figure 1 Crystal structure of (P, S)-**3a**

2 结果与讨论

2.1 化合物的结晶及光学纯度测定

合成得到是粘稠液体, 化合物(P, S)-**3a** 在无水乙醇中结晶, 用 HPLC 对未结晶样品、结晶样品及母液中两

个差向异构体的变化进行了检测,测定结果见表 1.

表 1 化合物 **3a** 及 **3b** 两个差向异构体比例

Table 1 Diastereomeric ratios of compounds **3a** and **3b**

	3a 两个差向 异构体比例	3b 两个差向 异构体比例
未结晶	51.0 : 49.0	49.7 : 50.3
晶体	0 : 100	1 : 99
晶体过滤后母液	59.2 : 40.8	—
母液加热回流 10 min	55.4 : 44.55	—
母液加热回流 30 min	53.2 : 46.8	—
母液加热回流 60 min	52.5 : 47.5	53.0 : 47.0
母液加热回流 90 min	52.4 : 47.6	52.2 : 47.8

测定条件: ODS C-18 柱; 流动相: 乙腈: 磷酸二氢钠 0.02 mol/L 60 : 40; 流速 0.50 mL/min; 保留时间: $t_1=22.1$ min, $t_2=23.7$ min.

在 HPLC 上, 试验条件下, 具有一个轴手性及一个手性中心的异构体在 ODS C-18 柱上能够得到良好的分离. **3a** 未结晶时两个异构体的比例 51.0 : 49.0. 无水乙醇中所得结晶的异构体的比例为 0 : 100, 对应母液的异构体的比例 59.2 : 40.8, 母液在加热回流 60 min 后, 达到 52.5 : 47.5, 继续加热, 异构体比例保持不变, 即体系中异构体比例达到平衡, 与未结晶时相近.

3a 平衡母液浓缩后进行二次结晶及母液平衡再结晶, 均得到异构体比例为 0 : 100 的光学纯度产物. 理论上, 经过多次结晶-转化-浓缩-结晶过程, 可将异构体起始比例为 51.0 : 49.0 的样品全部转化光学纯的轴手性联苯.

如果在结晶过程中, 联苯轴没有发生旋转, 结晶收率将不会超过 50%. 可以判断在结晶过程中新引进的手性基团产生不对称环境, 诱导联苯轴发生定向旋转, 从

而导致联苯轴手性中心发生构型转化, 生成具有特定轴手性构型的联苯化合物.

2.2 (P, S)-**3a** 的晶体结构及氢键相互作用

X 衍射单晶结构分析获得的(P, S)-**3a** 的分子结构如图 1 所示. 其结构中存在两个由苯环和二恶茂组成的平面, 两平面之间夹角为 70.9° , 由于联苯 C—C 单键旋转受阻, 所产生的轴手性中心的绝对构型, 按 CIP 规则^[11,12], 归属为 P 型. 另外分子中氨基丙醇基团的手性中心为 S 构型, 化合物 **3a** 晶体即为(P, S)-**3a**.

分子中存在 3 组单键旋转受阻体系(表 2), 分别为联苯 C—C 单键、酯羰基与苯环 C—C 及酰胺羰基与苯环. 联苯 C—C 键长 1.483(7), 与典型 C—C 单键键长接近.

分子中酯羰基与对应苯环形成的二面角 C(15)—C(14)—C(17)—O(9)为 22.6° , C(17)—C(15)键长 1.484(8) Å, C(17)与苯环所形成的键角为 $123.8(5)^\circ$, 大于 120° , 酰胺羰基与对应苯环形成的二面角 C(5)—C(6)—C(8)—O(4)为 56.2° , C(8)—C(6)键长 1.500(8) Å, C8 与苯环形成的键角为 $120.1(5)^\circ$ (表 3, 4).

由分子堆积图(图 2)可知, 在晶体中存在两组分子间氢键相互作用, 一组氢键由羟基氢与另一分子酰胺基团的羰基氧组成 O(5)H $\cdots$ O(4), H $\cdots$ O(4)间距离 1.98 Å, O(5) $\cdots$ O(4)间距 2.795 Å, O(5)H $\cdots$ O(4)夹角 174.8° . 另一组氢键由酰胺基团的 N(1)H 与另一分子酰胺基团的羰基氧 O(5)构成 N—H $\cdots$ O. H $\cdots$ O 间距 2.42(7) Å, N $\cdots$ O 间距 3.105(7) Å, N(1)—H(1F) $\cdots$ O(4)夹角 $137(5)^\circ$ (表 5, 图 3).

每一分子通过四个氢键与另外两个分子相连, 并通过苯环之间的 PI-PI 堆积作用, 构成线型超分子结构聚集体 dmp. 聚集体 dmp 间通过丁氧羰基与甲氧基苯环之

表 2 化合物(P, S)-**3a** 主要的键长

Table 2 Selected bond length for compound (P, S)-**3a**

C(7)—C(16)	1.483(7)	C(6)—C(8)	1.500(8)	N(1)—C(8)	1.330(8)
N(1)—C(19)	1.474(8)	O(4)—C(8)	1.232(7)	C(19)—C(20)	1.509(13)
C(19)—C(21)	1.519(9)	O(5)—C(20)	1.249(11)	O(5)—H(5)	0.8200
C(15)—C(17)	1.484(8)	C(17)—O(9)	1.210(8)	C(17)—O(10)	1.334(7)
O(10)—C(22)	1.471(9)	N(1)—H(1)	0.86(8)		

表 3 化合物(P, S)-**3a** 的主要键角

Table 3 Selected angle for compound (P, S)-**3a**

C(8)—N(1)—C(19)	125.1(5)	C(8)—N(1)—H(1)	115(4)	C(19)—N(1)—H(1)	120(4)
C(20)—O(5)—H(5)	109.5	N(1)—C(19)—C(20)	106.7(6)	N(1)—C(19)—C(21)	111.0(6)
C(20)—C(19)—C(21)	109.2(7)	N(1)—C(19)—H(19)	110.0	C(20)—C(19)—H(19)	110.0
C(21)—C(19)—H(19)	110.0	O(5)—C(20)—C(19)	123.2(10)	C(5)—C(6)—C(8)	117.3(5)
C(7)—C(6)—C(8)	120.5(5)	O(4)—C(8)—N(1)	122.3(6)	O(4)—C(8)—C(6)	122.4(6)
N(1)—C(8)—C(6)	115.4(5)	C(2)—C(7)—C(16)	120.5(5)	C(6)—C(7)—C(16)	125.1(5)
C(15)—C(16)—C(7)	126.6(5)	C(16)—C(15)—C(17)	123.8(5)	O(9)—C(17)—O(10)	121.9(6)
O(9)—C(17)—C(15)	125.9(6)	C(23)—C(22)—O(10)	111.4(8)		

表 4 (P, S)-3a 的部分二面角
Table 4 Selected torsion angle for compound (P, S)-3a

C(8)—C(6)—C(7)—C(12)	179.4(5)	C(5)—C(6)—C(7)—C(16)	−2.2(8)	C(19)—N(1)—C(8)—O(4)	3.5(10)
C(19)—N(1)—C(8)—C(6)	−175.6(5)	C(5)—C(6)—C(8)—O(4)	56.2(8)	C(7)—C(6)—C(8)—N(1)	56.9(7)
C(2)—C(7)—C(16)—C(11)	70.9(7)	C(14)—C(15)—C(17)—O(9)	22.6(10)	C(17)—C(15)—C(16)—C(11)	−176.9(5)
C(17)—C(15)—C(16)—C(7)	6.1(9)	C(22)—O(10)—C(17)—C(15)	179.4(6)	C(1)—O(1)—C(2)—C(7)	−179.4
C(10)—O(6)—C(11)—C(16)	−170.2(6)

图 2 (P, S)-3a 的分子堆积图
Figure 2 Molecular packing of (P, S)-3a

图 3 (P, S)-3a 的分子间氢键
Figure 3 Inter-molecular hydrogen bonds of (P, S)-3a

表 5 (P, S)-3a 的分子间氢键
Table 5 Hydrogen bonds for (P, S)-3a [Å and deg.]

D—H···A	<i>d</i> (D—H)	<i>d</i> (H···A)	<i>d</i> (D···A)	∠(DHA)
O(5)—H(5B)···O(4)#1	0.82	1.98	2.795(10)	174.8
N(1)—H(1F)···O(4)#1	0.86(8)	2.42(7)	3.105(7)	137(5)

间的非极性弱相互作用, 及甲氧基-甲氧基之间的非极性弱相互作用组装为三维结构。

由以上分析可知, 由于分子中引入了酰胺基和羟基, 使分子之间容易形成分子间氢键, 因所引入的是具有手性的氨基醇, 所以诱导得到了特定构型的轴手性联

苯化合物。分子中不存在分子内氢键, 在溶液状态下是混旋的, 由于分子间的氢键相互作用, M 构型向 P 构型转化, 推测 P 构型的晶体排列能量最低。

2.3 (P, S)-3a 及 (M, R)-3b 的 CD 光谱及构型

CD 光谱常用来测定手性化合物的绝对构型^[13]。在

甲醇中, 化合物的 CD 光谱, 见图 4. 化合物(P, *S*)-**3a** 在 205, 263, 301 nm 有负的最大吸收, 在 224, 285 nm 有正的最大吸收, (M, *R*)-**3b** 在 205, 263, 303 nm 有正的最大吸收, 在 226, 286 nm 有负的最大吸收, 两者的 CD 光谱相反, 并与 X 轴对称. 由晶体结构知(P, *S*)-**3a** 联苯轴为 P 构型, 因此, (M, *R*)-**3b** 应为 M 构型.

图 4 (P, *S*)-**3a** 及(M, *R*)-**3b** 的 CD 光谱

Figure 4 The CD spectra of compound (P, *S*)-**3a** and (M, *R*)-**3b**

2.4 化合物 6a 的合成

以(P, *S*)-**3a** 为原料, 经 4 步反应得到轴手性化合物 **6a**, 为避免温度过高有可能使其消旋, 每步反应温度低于 30 °C. 噁唑环的形成, 一般多采用氯化, 然后用乙腈-氢氧化钾体系加热回流的方法两步得到环合产物, 我们采用对甲苯磺酰氯, 在室温条件下, 一步形成噁唑环, 产物收率高, 且避免了高温.

3 结论

分别利用(*L*)-氨基丙醇和(*R*)-氨基丙醇做为手性源, 将氨基丙醇引入(M/P)-4,4'-二甲氧基-5,6,5',6'-二叔甲二氧基-2-甲酸酯-2'-甲酰氨联苯的 2'位, 得到具有单手性臂的联苯, 经结晶分别得到光学纯轴手性联苯(P, *S*)-**3a** 及(M, *R*)-**3b**. 测定了(P, *S*)-**3a** 的晶体结构, 由(P, *S*)-**3a** 及(M, *R*)-**3b** 的 CD 光谱, 确定了(M, *R*)-**3b** 的联苯轴构型.

以(P, *S*)-**3a** 为原料, 以对甲苯磺酰氯为环合剂形成噁唑环, 然后用三氟乙酸开环、醋酐保护、氢化铝锂还

原合成了手性联苯(P)-2,2'-二羟甲基-4,4'-二甲氧基-5,6,5',6'-二叔甲二氧基-联苯(**6a**).

References

- Choi, Y. W.; Takamatsu, S.; Khan, S. I.; Srinivas, P. V.; Ferreira, D.; Zhao, J.-P.; Khan, I. A. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 356.
- Chen, D.-F.; Zhang, S.-X.; Xie, L.; Xie, J.-X.; Chen, K.; Kashiwada, Y.; Zhou, B.-N.; Wang, P.; Cosentino, L. M.; Lee, K.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 1715.
- Kuo, Y.-H.; Wu, M.-D.; Hung, C.-C.; Huang, R.-L.; Yang Kuo, L.-M.; Shen, Y.-C.; Ong, C.-W. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1555.
- Chang, J.-B.; John, R.; Xie, J.-X. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4581.
- Liu, G.-T. *Acta Pharmaceutica Sinica* **1983**, *18*, 714 (in Chinese).
(刘耕陶, 药学学报, **1983**, *18*, 714.)
- Xie, J.-X.; Zhou, J.; Zhang, C.-Z.; Yang, J.-H.; Jin, H.-Q.; Chen, J.-X. *Acta Pharmaceutica Sinica* **1982**, *17*, 23. (in Chinese).
(谢晶曦, 周瑾, 张纯贞, 杨靖华, 金汉卿, 陈葭曦, 药学学报, **1982**, *17*, 23.)
- Xie, L.; Xie, J.-X.; Kashiwada, Y.; Cosentino, L. M.; Liu, S.-H.; Pai, R.-B.; Cheng, Y.-C.; Lee, K.-H. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3003.
- Xie, J.-X. *Modern Research of Chinese Herb.* **1995**, *1*, 385 (in Chinese).
(谢晶曦, 中草药现代化研究, **1995**, *1*, 385.)
- Yeng, F. W.; Chiu, J. Y.; Wang, C. L. *US 5504221*, **1997** [*Chem. Abstr.* **1996**, *125*, 86625].
- Cheng, S.-X.; Chang, J.-B.; Qu, L.-B.; Chen, R.-F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1665.
- Bringmann, G.; Mortimer, A. J. P.; Keller, P. A.; Gresser, M. J.; Garner, J.; Breuning, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384.
- Prelog, V.; Helmchen, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 567.
- Harada, N.; Nakanishi, K. *Circular Dichroic Spectroscopy—Exciton Coupling in Organic Stereochemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, **1983**.

(A1108182 Zhao, X.)