用于芳香胺和醇 NMR 对映体检测的松香基膦试剂的合成

吴 强 姚贵阳 朱永涛 王恒山* 何春欢 潘英明*

(广西师范大学化学化工学院 药用资源化学与药物分子工程重点实验室 桂林 541004)

摘要 以松香为原料通过三步反应高产率合成手性二醇 **3** 和手性单醇 **6**, 将它们用作手性助剂现场制备有机膦衍生试剂, 分别对单官能团手性底物(单胺、单醇)和双官能团底物(双胺、双醇及氨基醇)进行衍生, 通过 ^{31}P NMR 测定, 其芳基底物非对映体衍生物的膦化学位移差值($\Delta\delta_{\text{p}}$)在 3.08~0.10 之间, 均能够在测定条件下实现对映体峰的基线分离。用于 α -萘乙胺和 1,1'-联二萘酚(BINOL)样品对映体过量值测定, 相对误差小于 $\pm 2\%$ 。

关键词 ^{31}P NMR; 对映体过量检测; 松香基膦试剂

Synthesis of Rosin Derived Chiral Derivatizing Agents for ^{31}P NMR Assays of Amine or Alcohol and Amino Alcohol EnantiomersWu, Qiang Yao, Guiyang Zhu, Yongtao Wang, Hengshan*
He, Chunhuan Pan, Yingming*

(Key Laboratory for the Chemistry and Molecular Engineering of Medicinal Resources, School of Chemistry & Chemical Engineering, Guangxi Normal University, Guilin 541004)

Abstract Chiral alcohols **3** and **6** were synthesized in optically pure forms from easily available rosin acid in short-steps. A comprehensive protocol for the enantiomeric excess assays of mono- or di-functional-grouped chiral secondary amine or alcohol has been established by using them as chiral auxiliary for chiral phosphorus derivatizing reagents (CPDA) in ^{31}P NMR tests. Chemical shift difference ($\Delta\delta_{\text{p}}$) values ranging from 3.08 to 0.10 between two diastereoisomers of the CPDAs and the aryl substrates were obtained. The enantiomeric excess of 1-(1-naphthyl)ethylamine and 1,1'-bi(2-naphthol) is determined using our CPDA, and the results showed that the relative error was less than $\pm 2\%$.

Keywords ^{31}P NMR; enantiomeric excess detection; rosin derived phosphine agents

随着手性药物应用中对单一对映体纯度的要求以及不对称合成研究的快速发展, 开发方便可靠用于测定其对映体纯度和绝对构型的方法逐渐受到关注。考虑到仪器的普及程度以及方法的针对性和可靠性, 核磁共振(NMR)法是在测定 *ee* 值和绝对构型方面公认可替代传统旋光测定并值得推广的方法之一, 而其中基于 ^{31}P 核测定的方法更具有节省氘代试剂、快速简便的特点, 因而在近年来得到快速发展。目前可用于 ^{31}P NMR 测定手性化合物的主要有 1,1'-联二萘酚(BINOL)膦^[1]、 C_2 轴类膦试剂^[2]。前者有较广泛的底物类型适用性, 且衍生后的非对映体产生较大的膦化学位移区别值($\Delta\delta_{\text{p}}$), 但该类衍生试剂需要现场制备, 涉及研究和应用的品种单

一, 且前体手性助剂化合物的价格昂贵。环己二胺类膦试剂的研究主要局限于芳基取代的手性醇类底物, 虽然有基于衍生物单晶结构和模型分析的构型判定研究, 但目前该类试剂仍主要用于 *ee* 值测定, 还需要积累必要数据和新的模型化合物才能建立较为可靠的绝对构型判定方法。另外, 值得注意的是除 C_2 轴类的手性助剂外, 具有多手性的单萜醇膦试剂也具有良好的对映体区别能力^[3,4], 但多手性中心的助剂的使用还比较少见。松香是我国重要的天然资源, 在松香手性化合物开发研究中, 发现松香手性二萜酸在手性分离与识别、不对称催化和诱导中显示良好的性能^[5], 尤其是以之为结构基础的有机膦类活性分子是研究热点。考虑到 ^{31}P 核检测的

* E-mail: wang_hengshan@yahoo.com.cn

Received January 6, 2012; revised March 1, 2012; published online March 23, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 20762001), the Natural Science Foundation of Guangxi Province (No. 2011GXNSFD018010) and the Project of Ten, Hundred, Thousand Distinguished Talents in New Century of Guangxi Province (No. 2007228).

973 计划前期研究专项(No. 2011CB512005)、国家自然科学基金(No. 20762001)、广西自然科学基金重点(No. 2011GXNSFD018010)、广西新世纪十百千人才工程人选(No. 2007228)资助项目。

高灵敏度、较窄的线性峰宽、较大的化学位移值域和对底物结构变化敏感优点, 尤其是 ^{31}P NMR 图谱简单的特点, 而且考虑到手性助剂结构中有给电子的脂肪醇时生成的烷氧基膦酰氯衍生试剂可稳定保存的特性, 本文使用廉价易得松香手性源通过简单合成方法高产率制备出两种醇类手性助剂, 建立了一种适合快速测定单双官能团芳香基团底物 *ee* 的 NMR 方法, 并考察了具有稳固构型的多环手性背景各向异性屏蔽作用对试剂的对映选择性的影响. 有机磷衍生试剂的合成路线见图 1 和图 2.

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

ESP 360 型傅立叶变换红外光谱仪(美国, Nicolet

公司, KBr 压片); AVANCE AV 500 超导核磁共振仪(瑞士, 布鲁克公司); Perkin Elmer Model 341 旋光仪(美国, PE 公司); WRS-1A 数字熔点仪(上海精密科学仪器有限公司); BRUKER ESQUIRE HCT 质谱仪.

NMR 测定溶剂和缚酸剂分别选用 CDCl_3 和氘代吡啶(99.9%氘化, 体积 0.6 mL, 品牌 ACROS, 购于百灵威化学试剂有限公司); 磷衍生试剂制备用的 PCl_3 为分析纯试剂, 新蒸使用; 所使用的手性底物, 均购自百灵威化学试剂有限公司; 工业一级松香和歧化松香从梧州松脂厂购买, 磷衍生试剂按文献方法现场制备, 其它试剂均为分析纯.

1.2 化合物 3 和 6 的合成

1.2.1 马来海酸酐单甲酯(2)的合成

将 32.00 g (80.00 mmol)马来海松酸 11.88 g (90.00

图 1 化合物 3 和 6 的合成路线

Figure 1 The synthetic routes of compounds 3 and 6

图 2 有机磷衍生试剂的现场制备和衍生测定条件

Figure 2 The preparation of chiral phosphorus Derivatizing reagents and using in *ee* determination

mmol)、新蒸过的硫酸二甲酯和 11.00 g (79.20 mmol) 300 °C 灼烧过的碳酸钾溶于 150 mL 丙酮中, 加热回流 7 h, 冷却后过滤除去不溶物, 减压除去溶剂, 残渣用二氯甲烷溶解, 依次用饱和碳酸氢钠溶液、饱和食盐水洗涤, 最后用无水硫酸钠干燥, 蒸除二氯甲烷得白色固体, 粗品用冰醋酸重结晶得到化合物 **2** 的白色晶体, 产率 80%. m.p. 209~212 °C (文献值^[6]: m.p. 211~213 °C); $[\alpha]_D^{20}$ -30.4 (*c* 1.5, CH₂Cl₂); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 0.62 (s, 3H), 0.97~1.11 (m, 1H), 1.02 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 1.02 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.22~1.32 (m, 2H), 1.41~1.58 (m, 7H), 1.68~1.81 (m, 3H), 2.29 (d, *J*=6.6, 1.3 Hz, 1H), 2.54 (dt, *J*=13.9, 3.2 Hz, 1H), 2.75 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J*=8.7, 3 Hz, 1H), 3.13~3.25 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 5.56 (s, 1H).

1.2.2 马来海酸酐单甲酯(**2**)的还原

将 8.10 g (19.54 mmol) 马来海酸酐单甲酯(**2**)和 180 mL 干燥处理过的二氧六环加入 250 mL 三颈烧瓶中, 然后小心加入 3.00 g (38.44 mmol, 98%) NaBH₄, 搅拌回流 35 h, 冷却后倒入冰水中, 缓慢滴加稀盐酸至酸性, 滴加 NaHCO₃ 溶液中和至碱性, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥, 蒸除溶剂得到粗产品. 进一步用乙酸乙酯/石油醚重结晶得到化合物 **3** 的白色晶体, 产率 52%. m.p. 161~163 °C (文献值^[7]: m.p. 163~164 °C); $[\alpha]_D^{20}$ +33.4 (*c* 1.50, CH₃OH); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 0.62 (s, 3H), 0.95~1.04 (m, 1H), 1.02 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 1.03 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 1.11~1.19 (m, 5H), 1.38~1.58 (m, 7H), 1.65~1.76 (m, 3H), 1.88 (dt, *J*=9.8, 2.7 Hz, 1H), 1.99~2.12 (m, 1H), 2.21~2.34 (m, 2H), 2.41 (s, 1H), 3.47 (t, *J*=10.4 Hz, 1H), 3.52~3.63 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.74~3.85 (m, 2H), 5.37 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 15.68, 16.76, 17.07, 20.38, 21.06, 22.24, 30.03, 33.12, 36.06, 36.79, 37.59, 38.08, 38.15, 40.17, 45.78, 47.14, 49.34, 51.85, 53.98, 55.11, 61.01, 65.41, 124.71, 148.01, 179.47; IR (KBr) ν : 3224, 2928, 2867, 1719 cm⁻¹; MS (APCI) *m/z*: 405 (M+1)⁺.

1.2.2 脱氢松香醇 **6** 的合成

将 100 mL 绝对无水四氢呋喃加入到 250 mL 的三颈烧瓶中, 冰浴冷却下加入 1.20 g LiAlH₄ (31.5 mmol). 然后分批加入 5.00 g (15.9 mmol) 脱氢松香酸甲酯 **5**, 加完后除去冰浴装置, 回流搅拌反应 16 h. 冷却, 缓慢滴加 60 mL 乙酸乙酯, 再缓慢滴加 40 mL 1 mol/L 的盐酸溶液至无气体产生. 蒸去溶剂, 乙酸乙酯重结晶得白色晶体 2.82 g, 产率 59.4%. m.p. 161~163 °C (文献值^[8]: m.p. 163~164 °C); $[\alpha]_D^{20}$ +43.4 (*c* 0.6, CH₂Cl₂); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 0.92 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.25 (d,

J=6.9 Hz, 6H), 2.85~2.97 (m, 1H), 3.26 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.50 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.02 (dd, *J*=8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 17.4, 18.7, 18.9, 24.0, 25.3, 30.1, 33.5, 35.1, 37.4, 37.9, 38.5, 44.0, 72.3, 123.8, 124.2, 126.8, 134.8, 145.5, 147.3; MS (APCI) *m/z*: 287 (M+1)⁺.

1.3 磷衍生试剂的制备

1.3.1 手性磷试剂 **7** 的制备

在核磁管中加入 0.020 g (0.05 mmol) 化合物 **3**, 用 0.5 mL 氘代氯仿溶解, 氮气保护下加入 4.50 μ L (0.05 mmol) PCl₃, 接着加入氘代吡啶 15.0 μ L, 用软胶塞封闭核磁管备用, 测试磷试剂 ³¹P NMR 确认 PCl₃ 恰好与化合物 **3** 完全反应. ³¹P NMR (CDCl₃, 202 MHz) δ : 141.97.

1.3.2 手性磷试剂 **8** 的制备

在核磁管中加入 0.014 g (0.05 mmol) 化合物 **6**, 用 0.5 mL 氘代氯仿溶解, 氮气保护下加入 4.5 μ L (0.05 mmol) PCl₃, 接着再加入氘代吡啶 15.0 μ L, 用软胶塞封闭核磁管备用, 测试磷试剂 ³¹P NMR 确认 PCl₃ 恰好与化合物 **6** 完全反应. ³¹P NMR (CDCl₃, 202 MHz) δ : 178.34.

1.3.3 NMR 手性识别能力及 *ee* 值测定

NMR 的测定均在 AVANCE 500 NMR 谱仪上进行, 工作参数如下.

¹H NMR: 500.13 MHz, 谱宽 δ 16, 90, 脉冲宽度 14.2 μ s, 脉冲功率 1.00 dB, 循环延迟 1 s. ³¹P NMR: 202.47 MHz 谱宽 δ 220, 脉宽 13.5 μ s, 脉冲功率 4.00 dB, 循环延迟 2 s, 去耦脉冲宽度 80 μ s, 去耦 90° 脉冲功率 1.00 dB.

取 0.05 mmol 的手性磷试剂, 氮气保护下加入核磁管, 快速加入 0.15 mmol 氘代吡啶与 0.05 mmol 的待测对映体或者(部分)光学纯底物. 2 min 后测试 P(III) 产物的 ³¹P NMR 谱. 由于 P(V) 在空气中比较稳定, 不与氧气及水发生反应, 需将 P(III) 产物经氧化转化成 P(V), 因此加入适量的硫粉等待氧化完全后测试 P(V) 产物的 ³¹P NMR 谱, 对各峰进行积分.

2 结果与讨论

2.1 松香基磷衍生试剂的合成

选择松香具有几个特点: (1) 原料来源充足, 天然多手性碳结构, 不存在对映体, 光学纯单体简便易得^[9]; (2) 有稳定构型的多环手性骨架对常规化学反应稳定, 结构上有多个官能团便于进一步结构改造^[10]; (3) 醇类作为手性助剂制备的烷氧磷衍生试剂较稳定, 可以衍生的底物类型较烷胺基磷试剂的更多^[11]; (4) 松香手性烷氧磷衍生试剂的效果能够为了解推测松香类结构诱导的不

对称催化结果提供参考^[12~14].

为此, 根据文献方法^[7]以脂松香为原料通过 Diels-Alder 反应、酯化、还原等三步反应合成手性二醇 **3**, 将化合物 **2**, **3** 的后处理改良为结晶纯化, 助剂 **3** 的合成总产率可达 40%; 另以歧化松香为原料通过脱氢松香酸分离、酯化、还原等三步反应合成手性单醇 **6**, 中间体 **5** 未经水解步骤直接还原, 相比文献方法^[8]缩短一步, 总产率可达 38%. 手性助剂化合物 **3** 和 **6** 已被用于不对称催化反应获得良好效果, 但据文献检索未见将其用于手性识别和对映体分离检测的报道. 我们将其用作手性助剂现场制备出有机磷衍生试剂, 分别对单官能团手性底物(单胺、单醇)和双官能团底物(双胺、双醇及氨基醇)进行衍生. 所有反应均不改变天然手性基团的构型, 反应条件温和, 纯化过程均可以实现简单的结晶制备工艺, 适合大规模生产需要. 磷试剂现场制备需要严格的无水无氧条件, 合成的磷试剂在氮气保护下的氘代氯仿溶液中较为稳定, 密封置于冰箱可保存 1 周以上.

2.2 磷衍生试剂手性识别能力

使用所合成的手性磷试剂与各类底物对映体及光学纯衍生后测试得到表 1 与表 2 的 ³¹P NMR 数据, 结果表明手性磷试剂 **7** 对 **9a**~**9h** 单醇及 **9j**~**9k** 单胺类底物的磷谱均有明显的区别值 $\Delta\delta^{SR}$, 观测到 $\Delta\delta^{SR}$ 的大小情况为单醇类 **9a**>**9a**>**9b**>**9c**>**9d**>**9e**>**9f**>**9g**>**9h**, 单胺类 **9i**>**9j**>**9k**. 对于芳香醇、胺的识别效果优于脂肪醇、

胺(表 1), 这可能与芳香环去屏蔽的各向异性较强有关. 而手性磷试剂 **8** 对 **10a**~**10e** 双醇类底物均有明显的 $\Delta\delta^{SR}$, 其中对 **10a**, **10b** 的识别效果较好, ³¹P NMR 最大 $\Delta\delta_p$ 达到 3.08, $\Delta\delta^{SR}$ 随着联萘酚类手性底物 3 位上支链的取代基增大而增大(表 2). 这表明 $\Delta\delta^{SR}$ 不仅与联萘酚类物质的各向异性较强有关, 而且与 3 位上支链的空间位阻有关. 原因可能是联萘酚类手性物 3 位上支链的空间位阻有利于避免衍生物有多种不稳定 O—P—O 键构象共存而导致对映体区别值平均化^[15]. 另外, 通过与单一构型底物对比, 发现所有测定的手性醇衍生物都有正的 $\Delta\delta^{SR}$ 值, 而所有胺衍生物都有负 $\Delta\delta^{SR}$ 值(表 1). 因此, 在此基础上通过改进助剂的结构并测定更多底物, 将有望进一步开发为判断构型的辅助方法. 形成的 7 元 P 环虽然比通常 5 元 P 环相隔 CH₂, P 远离助剂的手性中心, 但由于引入的多环手性结构, 提供足够大的位阻和合适的手性微环境, 试剂对芳香基底物的区别能力可以达到 δ 3.08~0.15, 均能够在测定条件下实现对映体峰的基线分离.

2.3 磷衍生试剂用于 ee 值检测

根据设计的步骤对 *R*:*S* 为 1:1, 3:1 和 1:0 等不同 *ee* 的样品进行测试. 图 3 与图 4 分别为手性磷试剂 **7** 测试 α -萘乙胺 *ee* 值和手性磷试剂 **8** 测试联萘酚 *ee* 值.

对映体的 *ee* 值可由以下关系式计算:

表 1 手性磷衍生试剂 **7** 与手性底物的 P(III)和 P(V)衍生物化学位移区别值 $\Delta\delta^a$

Table 1 ³¹P chemical shift and shift differences $\Delta\delta$ of some chiral substrates P(III) and P(V) derivatives with **7** (in CDCl₃)

Compd.	手性底物	P(III)			P(V)		
		δ_R	δ_S	$\Delta\delta^{RS}$	δ_R	δ_S	$\Delta\delta^{RS}$
9a		115.42	115.09	0.33	65.36	65.04	0.32
9b		113.93	113.78	0.15	63.43	63.34	0.09
9c		113.37	113.22	0.15	71.50	71.32	0.18

续表

Compd.	手性底物	P(III)			P(V)		
		δ_R	δ_S	$\Delta\delta^{RS}$	δ_R	δ_S	$\Delta\delta^{RS}$
9d		116.19	116.04	0.15	72.56	72.56	0
9e		114.43	114.30	0.13	63.88	63.73	0.15
9f		113.93	113.81	0.12	63.39	63.32	0.07
9g		113.53	113.44	0.09	71.92	71.84	0.08
9h		113.28	113.23	0.05	71.67	71.62	0.05
9i		141.27	140.90	-0.37	73.63	73.87	-0.24
9j		140.32	140.48	-0.16	73.37	73.50	-0.13
9k		142.04	142.04	0	74.03	74.06	-0.03

^a Chemical shifts are relative to external aqueous 85% phosphoric acid.表2 手性磷衍生试剂 **8** 与手性底物的 P(III)和 P(V)衍生物化学位移区别值 $\Delta\delta$ Table 2 ³¹P chemical shift and shift differences $\Delta\delta$ of some chiral substrates P(III) and P(V) derivatives with **8** (in CDCl₃)

Compd.	手性底物	P(III)			P(V)		
		δ_R	δ_S	$\Delta\delta^{RS}$	δ_R	δ_S	$\Delta\delta^{RS}$
10a		145.37	144.29	3.08	72.54	72.30	0.24

续表

Compd.	手性底物	P(III)			P(V)		
		δ_R	δ_S	$\Delta\delta^{RS}$	δ_R	δ_S	$\Delta\delta^{RS}$
10b		146.60	144.76	1.84	72.41	72.14	0.27
10c		138.39	138.29	0.10	66.84	66.73	0.11
10d		128.00	127.84	0.16	61.04	60.84	0.20
10e		128.33	128.22	0.11	61.85	61.85	0

^a Chemical shifts are relative to external aqueous 85% phosphoric acid.

图3 手性磷试剂7与 α -萘乙胺的P(III)衍生产物的 ^{31}P NMR谱
 Figure 3 ^{31}P NMR spectra of 1-(1-naphthyl)ethylamine P(III) derivatives with 7
 a: $R:S=0:1$, b: $R:S=1:3$, c: $R:S=1:1$, d: $R:S=3:1$, e: $R:S=1:0$

图4 手性磷试剂8与联萘酚的P(III)衍生产物的 ^{31}P NMR谱
 Figure 4 ^{31}P NMR spectra of 1,1'-bi(2-naphthol) P(III) derivatives with 8
 a: $R:S=1:0$, b: $R:S=3:1$, c: $R:S=1:1$, d: $R:S=1:3$, e: $R:S=0:1$

表3 手性膦试剂 7 与 α -萘乙胺衍生产品的 ^{31}P NMR 的积分值^aTable 3 ^{31}P NMR peak integral of 1-(1-naphthyl)ethylamine derivatives with 7

<i>ee</i> (theoretical)/%	Peak integral of P(III)			Peak integral of P(V) ^b		
	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>ee</i> (experimental)/%	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>ee</i> (experimental)/%
a	100	0.0000	4.0000	100	0.0000	4.0000
b	50	1.0000	3.1219	51.5	1.0000	3.1290
c	0	1.0401	1.0000	1.97	1.0403	1.0000
d	<u>50</u>	2.9269	1.0000	49.1	2.9926	1.0000
e	<u>100</u>	4.0000	0.0000	100	4.0000	0.0000

^a The underlined values are those of the (*R*)-1-(1-naphthyl)ethylamine excess; ^b *R* refers *R*-1-(1-naphthyl)ethylamine, *S* refers *S*-1-(1-naphthyl)ethylamine.表4 手性膦试剂 8 与联萘酚衍生产品 ^{31}P NMR 的积分值^aTable 4 ^{31}P NMR peak integral of 1,1'-bi(2-naphthol) derivatives with 8

<i>ee</i> (theoretical)/%	Peak integral of P(III)			Peak integral of P(V) ^b		
	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>ee</i> (experimental)/%	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>ee</i> (experimental)/%
a	100	4.0000	0.0000	100	4.0000	0.0000
b	50	2.9849	1.0000	49.8	2.8831	1.0000
c	0	1.0322	1.0000	1.6	1.0199	1.0000
d	<u>50</u>	1.0000	3.0411	50.5	1.0000	3.1585
e	<u>100</u>	0.0000	4.0000	100	0.0000	4.0000

^a The underlined values are those of the (*S*)-1,1'-bi(2-naphthol) excess; ^b *R* refers (*R*)-1,1'-bi(2-naphthol), *S* refers (*S*)-1,1'-bi(2-naphthol).

$$ee/\% = [(I_1 - I_2) / (I_1 + I_2)] \times 100$$

式中, I_1 , I_2 是相应的 ^{31}P NMR 信号的积分值。

通过对获得的 ^{31}P NMR 信号进行积分, 得到用手性膦试剂 7 测试 α -萘乙胺对映体过量的实验值(表 3), 用手性膦试剂 8 测试联萘酚对映体过量的实验值(表 4)。

对理论值和实验值进行对比, 手性膦试剂 7 测定 α -萘乙胺的 *ee* 值的实验结果与理论值相对误差小于 $\pm 2.0\%$ (表 3), 手性膦试剂 8 测定联萘酚的 *ee* 值的实验结果与理论值的相对误差小于 $\pm 1.9\%$ (表 4), 可见用手性膦试剂 7, 8 测定双醇和单胺的对映体过量误差较小, 达到快速、准确测定对映体过量的预期。

3 结论

以天然一级松香和歧化松香酸为原料, 通过简单步骤可以分别合成手性二醇和手性单醇, 将它们用作手性助剂现场制备出有机膦衍生试剂, 能够分别对单官能团手性底物和双官能团底物进行衍生, 实现对芳基底物对映体含量的 ^{31}P NMR 测定, 该方法具有方便、快速和相对误差小等特点。且通过与单一构型底物对比, 发现所有测定的手性底物对映体的磷谱峰次序与其构型具有很好的一致性。对判定对映体构型有一定参考意义, 从方法学角度考虑, 松香酸具有稳定的构型, 衍生物容易制备且具有稳定的手性, 开展其作为芳基化合物衍生试剂的研究, 积累不同类型的样品, 有望建立通用的构型判定模型, 丰富现有 NMR 检测方法。满足对多数底物

尤其是芳环底物 *ee* 测定。

References

- [1] Thomas, R.; Frederik, N.; Naraschewski, J. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 362.
- [2] Chauvin, A. S.; Bernardinelli, G.; Alexandre, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 2203.
- [3] Jean, M. B.; Bruno, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2353.
- [4] Oleg, I. K.; Oleg, M. D.; Alexander *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1729.
- [5] Zhao, S. L.; Wang, H. S.; Zhang, R. C.; Tang, L. D.; Liu, Y. M. *Electrophoresis* **2006**, 27, 17.
- [6] Hess, S. C.; Farah, M. I. S.; Eguchib, S. Y.; Imamura, P. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2000**, 11, 59.
- [7] Gastambide, B.; Langlois, N. *Helv. Chim. Acta* **1968**, 51, 2048.
- [8] González, M. A.; Pérez-Guita, D.; Correa-Royero, J.; Zapata, B.; Agudelo, L.; Mesa-Arango, A.; Betancur-Galvis, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 811.
- [9] Wang, H. S.; Zhang, R. C.; Zhao, S. L.; Tang, L. D.; Pan, Y. M. *Anal. Chim. Acta* **2006**, 560, 64.
- [10] Zhao, S. L.; Wang, H. S.; Pan, Y. M.; He, M.; Zhao, Z. C. *J. Chromatogr. A* **2007**, 1145, 246.
- [11] Khlebnikova, T. B.; Karpyshev, N. N.; Tolstikova, O. V.; Tolstikov, A. G. *Chirality* **2004**, 16, S40.
- [12] Jiang, X. X.; Zhang, G.; Fu, D.; Cao, Y. M.; Shen, F. F.; Wang, R. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1544.
- [13] Jiang, X. X.; Zhang, Y. F.; Wu, L. P.; Zhang, G.; Liu, X.; Zhang, H. L.; Fu, D.; Wang, R. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1.
- [14] Jiang, X. X.; Zhang, Y. F.; Liu, X.; Zhang, G.; Lai, L. H.; Wu, L. P.; Zhang, J. N.; Wang, R. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5562.
- [15] Wenzel, T. J.; Chisholm, C. D. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2011**, 59, 1.

(Lu, Y.)