冠醚手性固定相的合成及其性能评价

路振宇 伍鹏 字敏 杨璨瑜 孔娇 袁黎明*

(云南师范大学化学化工学院 昆明 650500)

摘要 以 *R*-联萘酚为原料, 利用铃木反应改进合成了已有文献报道的 *R*-(3,3'-二苯基-1,1'-二萘基)-20-冠-6, 并将其涂敷于 C^{18} 硅胶(平均粒径 5 μm , 孔径 120 $\text{\AA}$)上制成了可用于高效液相色谱手性拆分的 *R*-(3,3'-二苯基-1,1'-二萘基)-20-冠-6 冠醚固定相(CSP). 在以 $\text{pH}=2$ 的高氯酸溶液为流动相, 流速为 $0.1 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 柱温为 25°C 的条件下, 研究了 *R*-(3,3'-二苯基-1,1'-二萘基)-20-冠-6 冠醚固定相(CSP)对 13 种 α -氨基酸对映体的拆分能力, 并将其拆分结果与商品 CR(+)柱进行了对比. 实验结果表明在此色谱条件下, 有 11 种 α -氨基酸对映体(苯甘氨酸、对羟基苯甘氨酸、蛋氨酸、酪氨酸、色氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、谷氨酸、天冬氨酸)能得到不同程度的拆分, 并且对其中 6 种 α -氨基酸对映体的拆分效果要好于商品 CR(+)柱. 研究表明此冠醚手性固定相对 α -氨基酸对映体有很好的手性识别能力, 在对 α -氨基酸对映体的拆分上能与商品 CR(+)柱相媲美.

关键词 α -氨基酸对映体; 冠醚; 手性固定相; 手性识别; 高效液相色谱

Synthesis and Evaluation of Crown Ether Chiral Stationary Phase

Lu, Zhenyu Wu, Peng Zi, Min Yang, Canyu Kong, jiao Yuan, Liming*

(Faculty of Chemistry and Chemical Engineering, Yunnan Normal University, Kunming 650500)

Abstract In this paper, *R*-(3,3'-diphenyl-1,1'-binaphthyl)-20-crown-6 was synthesized from (*R*)-1,1'-bi(2-naphthol), which was coated on C^{18} silica gel (the average particle size is $5 \mu\text{m}$, and aperture is $120 \text{\AA}$). The final product (CSP) was used as the chiral stationary phase of high performance liquid chromatography for the enantioseparation of α -amino acids. In the conditions of perchloric acid solution ($\text{pH}=2$) as mobile phase, flow rate of $0.1 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 25°C , the chiral recognition ability for 13 kinds of α -amino acids enantiomer on CSP was studied, and 11 kinds of α -amino acid enantiomers (phenylglycine, hydroxyphenylglycine, methionine, tyrosine, tryptophan, valine, leucine, isoleucine, phenylalanine, glutamate, aspartate) were separated. This column offers a better enantioselectivity for six kinds of α -amino acid than that of commercial CR(+) column. The experimental results showed that CSP possesses a good enantioselectivity for α -amino acid enantiomers.

Keywords α -amino acid enantiomers; crown ethers; chiral stationary phase; chiral recognition; high performance liquid chromatography

冠醚是具有空腔的大环聚醚, 这类化合物呈现王冠状结构, 其环的外沿是亲脂性的乙撑基, 环的内沿是富电子的杂原子, 如 O, N, S 等. 1967 年, Pederson 发现冠醚后^[1], 18-冠-6-醚就常用于高效液相色谱分离化合物^[2], 但 18-冠-6-醚没有手性, 要在其分子中引入手性中心后才能作为手性识别剂, 而 1,1'-联萘单体是最常用的一种手性识别剂. 18-冠-6-醚中引入一个 1,1'-联萘单体能较好地用于液相色谱法拆分外消旋 α -氨基酸^[3~6]. 在众多的冠醚手性固定相中, (3,3'-二苯基-1,1'-二萘基)-20-冠-6 表现出极好的拆分能力^[7,8]. 但目前国内还未见对

R-(3,3'-二苯基-1,1'-二萘基)-20-冠-6 的合成及将其涂敷到 C^{18} 硅胶做成手性固定相的报道, 该文利用铃木反应等对国外已报道的该手性材料的合成路线进行了改进^[8], 以 *R*-联萘酚为原料经过 5 步反应合成了 *R*-(3,3'-二苯基-1,1'-二萘基)-20-冠-6, 使反应产率大大提高. 将 *R*-(3,3'-二苯基-1,1'-二萘基)-20-冠-6 涂敷于 $5 \mu\text{m}$ 的 C^{18} 硅胶上制得了 *R*-(3,3'-二苯基-1,1'-二萘基)-20-冠-6 手性固定相, 并研究了其对 13 种 α -氨基酸对映体的识别能力, 取得了满意的效果.

R-(3,3'-二苯基-1,1'-二萘基)-20-冠-6 的合成路线如

* E-mail: yuan_limingpd@126.com

Received August 11, 2014; revised September 23, 2014; published online October 9, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21275126, 21127012).

国家自然科学基金(Nos. 21275126, 21127012)资助项目.

Scheme 1 所示.

1 结果与讨论

1.1 *R*-(3,3'-二苯基-1,1'-二萘基)-20-冠-6 构型的测试

在高效液相色谱中,用商品 CHIRALCEL OD-H 柱拆分、紫外检测器和 CHIRALYSER 旋光检测器串联检测,流动相为正己烷/异丙醇(*V/V*=9/1),流速为 0.5 mL·min⁻¹,柱温为 25 °C 的条件下测 *R*-(3,3'-二苯基-1,1'-二萘基)-20-冠-6. 图 1(a)为商品 OD 柱分离后测得的紫外检测器峰,从中我们可以看出在 15 min 前有一个很强的正峰,图 1(b)为 CHIRALYSER 旋光检测器上测得的谱图,因为是串联检测,样品后经过旋光检测器,所以从图 1 可以看出在 15 min 后有一个很强的倒峰,说明在合成 *R*-(3,3'-二苯基-1,1'-二萘基)-20-冠-6 的过程中,构型基本保持不变.

图 1 手性 HPLC 拆分 *R*-(3,3'-二苯基-1,1'-二萘基)-20-冠-6 谱图

Figure 1 Chromatograms of *R*-(3,3'-diphenyl-1,1'-binaphthyl)-20-crown-6 by chiral HPLC

图式 1 合成路线
Scheme 1 Synthetic route

1.2 *R*-(3,3'-二苯基-1,1'-二萘基)-20-冠-6 合成路线的改进

文献[8]报道了在合成中间产物 *R*-3,3'-苯基-2,2'-二甲氧基-1,1'-二萘的过程中,采用格氏试剂来取代苯环上的溴,其操作条件要求绝对无水无氧,十分苛刻,并且其产率不高.与文献[8]相比,本工作采用铃木反应,此反应条件简单只需要除去空气,不需要绝对无水条件,使反应易进行,并且铃木反应中用到的催化剂[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯[PdCl₂(dppf)]催化效率高,副产物少,使这一步的产率直接从 38%提高到 85%.在最后一步 *R*-(3,3'-二苯基-1,1'-二萘基)-20-冠-6 的纯化过程中,文献[8]用柱色谱后再次凝胶柱色谱的方法,凝胶柱中所使用的凝胶价格十分昂贵.与文献[8]相比,本工作采用柱色谱后用正庚烷重结晶的方法,同样可得到很纯的冠醚产物.正庚烷分析纯跟凝胶相比便宜很多,可以显著地降低合成成本.

1.3 *R*-(3,3'-二苯基-1,1'-二萘基)-20-冠-6 手性固定相的元素分析

对 C¹⁸ 硅胶和 *R*-(3,3'-二苯基-1,1'-二萘基)-20-冠-6 手性固定相(CSP)进行元素分析,结果见表 1. 根据元素分析的结果可以算出 *R*-(3,3'-二苯基-1,1'-二萘基)-20-冠-6 的涂敷质量为 C¹⁸ 硅胶质量的 9.35%, 其与我们的实际值 10% 基本一致.

表 1 元素分析结果

Table 1 The results of elemental analysis

No.	N/%	C/%	H/%
C ¹⁸ 硅胶	<0.5	16.84	3.19
CSP	<0.5	23.44	3.65

1.4 *R*-(3,3'-二苯基-1,1'-二萘基)-20-冠-6 手性柱柱效与峰形

以 *L*-对羟基苯甘氨酸测柱效, 计算塔板数为: $n = 5.54 \times (t_1/w_{1/2})^2 = 57638$ 块/ m (t_1 出峰时间、 $w_{1/2}$ 为半峰高). 实际塔板数为 57638 块/ m , 说明柱效还是比较好的.

不对称因子: $A_s = B/A = 1.51$ (A 为 10% 峰高处前半峰的宽度、 B 为同高度处后半峰的宽度). 算出来不对称因子 A_s 为 1.51, 说明峰形还是比较好的.

1.5 *R*-(3,3'-二苯基-1,1'-二萘基)-20-冠-6 手性柱对 α -氨基酸对映体的拆分

将 *R*-(3,3'-二苯基-1,1'-二萘基)-20-冠-6 涂敷型手性柱, 在 pH=2 的高氯酸溶液作流动相, 流速为 0.1 mL·min⁻¹, 柱温为 25 °C 的条件下拆分 13 种常见的 α -氨基酸对映体: 甘氨酸(1)、对羟基苯甘氨酸(2)、蛋氨酸(3)、酪氨酸(4)、苯丙氨酸(5)、精氨酸(6)、色氨酸(7)、缬氨酸(8)、异亮氨酸(9)、亮氨酸(10)、组氨酸(11)、谷氨酸(12)、天冬氨酸(13).

1.6 拆分情况

表 2 列出了氨基酸在手性柱上的拆分, 并将它与商品柱和相关文献进行了比较.

保留因子 $k_1 = (t_1 - t_0)/t_0$, $k_2 = (t_2 - t_0)/t_0$; 分离因子 $\alpha = k_2/k_1$; 分离度 $R_s = 1.18(t_2 - t_1)/[W_{1/2}(1) + W_{1/2}(2)]$; 其中 t_1 , t_2 分别为样品第一个流出峰和第二个流出峰的保留时间; $W_{1/2}(1)$, $W_{1/2}(2)$ 分别为两个对映体色谱峰的半峰宽.

从表 2 中可以看出, 在拆分的 13 个 α -氨基酸对映体中 1~5 和 7~12 这 11 种能得到分离, 分离谱图如图

2 所示. 在能够分离的 11 种 α -氨基酸对映体中拆分效果比较好的是 1 ($\alpha = 3.74$, $R_s = 9.18$), 2 ($\alpha = 6.24$, $R_s = 18.26$), 3 ($\alpha = 1.80$, $R_s = 2.81$), 7 ($\alpha = 1.86$, $R_s = 1.02$), 8 ($\alpha = 2.57$, $R_s = 1.97$), 10 ($\alpha = 1.59$, $R_s = 1.62$), 12 ($\alpha = 2.38$, $R_s = 3.39$), 13 ($\alpha = 6.35$, $R_s = 6.48$), 这 8 种 α -氨基酸对映体都能得到基线分离.

与商品 CR(+)柱相比, 本色谱柱具有一定的优势. 商品 CR(+)柱分离 1, 2, 5~7 样品有着较好的手性分离能力, 但是在分离 4, 8~10, 12, 13 样品上, 商品 CR(+)柱的分离度 R_s 小于本文研究冠醚柱, 说明在分离这 6 种氨基酸对映体上, 商品 CR(+)柱没有本文色谱柱手性分离能力好, 更重要的是缬氨酸(8)在本色谱柱上得到了分离, 但是在商品柱上没有分离. 与文献报道相比, 本色谱柱在分离 4, 8, 13 上也具有优势. 造成差异的主要原因是 3 种柱的尺寸不一致, 另外手工制柱的再现性也相对较差, 还有就是所用 C¹⁸ 的不同也是造成不一致的原因. 但它们总的对氨基酸的拆分趋势是一致的.

α -氨基酸对映体在冠醚手性固定相上保留时间的不同可以这样来解释^[8]: 氨基酸上的氨基在流动相高氯酸溶液中会被质子化转变成氨基酸阳离子, 该阳离子会分布于流动相中, 并和固相手性冠醚环中的氧原子作用. 由于冠醚中的手性联萘酚造成的空间位阻, 氨基酸的 *D*-及 *L*-构型与冠醚环的作用力不同, 使得氨基酸外消旋体在手性柱中的移动速度不同, 因此氨基酸的外消旋体在手性冠醚柱中得到手性拆分.

1.7 典型的拆分谱图

图 2 是一些 α -氨基酸对映体的拆分谱图, 从这些图谱可见这些 α -氨基酸对映体都得到了很好的分离, 其中大多数都得到了基线分离.

表 2 手性柱对 α -氨基酸对映体的拆分结果

Table 2 The separation results of α -amino acid enantiomers on chiral columns

对映体	色谱柱 ^a				商品 CR(+)柱 ^b				文献报道 ^{[7]c}			
	k_1'	k_2'	α	R_s	k_1'	k_2'	α	R_s	k_1'	k_2'	α	R_s
1	2.29	8.58	3.74	9.28	1.21	5.25	4.31	8.52	2.00	9.17	4.58	13.66
2	1.17	7.36	6.24	18.62	0.74	5.36	7.27	14.60	— ^e	— ^e	— ^e	— ^e
3	1.86	3.34	1.80	2.81	0.87	1.85	2.12	3.28	1.77	3.65	2.06	6.66
4	6.64	8.39	1.26	3.13	2.19	3.12	1.42	5.83	7.11	8.61	1.21	2.64
5	8.64	10.95	1.27	1.20	3.03	4.18	1.37	1.13	9.25	11.50	1.24	2.95
6	0.49	0.49	1.00	— ^d	0.18	0.26	1.45	0.25	0.36	0.62	1.75	1.77
7	8.19	15.30	1.86	1.02	18.04	22.66	1.25	1.48	— ^e	— ^e	— ^e	— ^e
8	0.39	1.00	2.57	1.97	0.34	0.34	1.00	— ^d	0.89	1.01	1.14	0.66
9	2.63	3.03	1.15	0.95	0.85	1.07	1.26	0.34	2.44	2.88	1.18	1.62
10	2.60	4.14	1.59	1.62	1.15	2.05	1.91	1.26	3.11	5.14	1.65	5.73
11	0.38	0.38	1.00	— ^d	0.17	0.17	1.00	— ^d	0.21	0.21	1.00	— ^d
12	0.46	1.09	2.38	3.39	0.03	0.48	6.00	1.80	0.32	1.18	3.73	4.94
13	0.32	2.04	6.35	6.48	0.18	0.72	3.96	2.79	0.14	0.28	2.06	0.72

^a 色谱条件: 流动相为 pH=2 的高氯酸, 流速为 0.1 mL·min⁻¹, 柱温为 25 °C; 柱规格: 250 mm×2 mm. ^b 色谱条件: 流动相为 pH=2 的高氯酸, 流速为 0.4 mL·min⁻¹, 柱温为 25 °C; 柱规格: 150 mm×4 mm. ^c 色谱条件: 流动相为 pH=2 的高氯酸, 流速为 0.5 mL·min⁻¹, 柱温为 18 °C; 柱规格: 125 mm×4 mm; ^d 未分开. ^e 文献未报道.

图2 α -氨基酸对映体的拆分谱图
Figure 2 Enantioseparation chromatograms of α -amino acid

1.8 *R*-(3,3'-二苯基-1,1'-二萘基)-20-冠-6 手性固定相涂敷质量的影响

在制备 *R*-(3,3'-二苯基-1,1'-二萘基)-20-冠-6 冠醚固定相(CSP)时,分别制备了涂敷冠醚质量与 C¹⁸ 硅胶质量比分别为 5%, 10%, 15% 的 3 种手性固定相. 实验结果表明:当冠醚涂敷质量比为 5% 时,由于冠醚量少会使氨基酸与冠醚接触的位点比较少,使其分离效果大大下降;当冠醚涂敷质量比为 10% 和 15% 时拆分效果比较好,从最终产物冠醚合成不易和节约成本的方面考虑所以选择 10% 的涂敷量.

1.9 *R*-(3,3'-二苯基-1,1'-二萘基)-20-冠-6 手性固定相的稳定性

该固定相在 pH=2 的高氯酸溶液为流动相的条件下使用 360 h 后,各 α -氨基酸的容量因子基本保持不变,并且测定该固定相的含碳量也几乎没有改变. 结果表明 *R*-(3,3'-二苯基-1,1'-二萘基)-20-冠-6 手性固定相化学稳定性良好,在 pH=2 的酸性条件下可以长时间的使用.

2 结论

以 *R*-联萘酚为原料,利用铃木反应将文献报道合成路线进行改进,合成了 *R*-(3,3'-二苯基-1,1'-二萘基)-20-冠-6,使反应条件简单易行,大大提高了反应产率. 将其涂敷在 5 μ m 的 C¹⁸ 硅胶上制成了高效液相色谱冠醚手性固定相,以 pH=2 的高氯酸为流动相,对 13 种常见的 α -氨基酸对映体进行了拆分,并与商品 CR(+)柱和文献报道^[7]的拆分结果做了对比. 结果表明 11 种 α -氨基酸对映体能得到分离,并且有 8 种 α -氨基酸对映体能达到基线分离,其中对 6 种氨基酸拆分效果要好于商品 CR(+)柱,说明本文以 *R*-(3,3'-二苯基-1,1'-二萘基)-20-冠-6 为材料的手性固定相在分离这些 α -氨基酸对映体有着相当好的效果.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限公司); RE5298A 型旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂); Bruker-500 核磁共振仪; LC600 高效液相色谱仪(美国, Labtech); XT-4 双目显微熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司); 色谱工作站(美国, Labtech); 紫外波长检测器(美国, Labtech); 液相色谱装柱机(美国, Alltech); 不锈钢空色谱柱: 250 mm $\times$ 2.0 mm i.d.(美国, Alltech); VarioEL III 元素分析仪(德国); CHIRALYSER-MP 旋光检测器(德国); 商品手性柱: 150 mm $\times$ 4.0 mm(大赛璐药物手性技术有限公司).

R-联萘酚(大赛璐); CH₃I(西亚); *n*-丁基锂(adamas); 苯硼酸(adamas); BBr₃ (adamas); [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯[PdCl₂(dppf)] (adamas); 二对甲苯磺酸戊乙二醇(Alfa); 球型 C-18 硅胶(美国赛分科技有限公司, 粒径 5 μ m, 孔径 120 Å); 其余试剂均为国产的分析纯.

3.2 2,2'-二甲氧基-1,1'-二萘(B)的合成

取 *R*-联萘酚 10 g 加入 180 mL 丙酮中,加入 26 g K₂CO₃ 作催化剂,在 60 $^{\circ}$ C 磁力回流搅拌,在回流过程中缓慢滴加碘甲烷 6.52 mL,反应 4 h. 混合物用二氯甲烷萃取,有机层用无水 MgSO₄ 干燥和蒸发. 然后用硅胶柱纯化[洗脱剂 *V*(乙酸乙酯):*V*(石油醚)=1:5],减压除去洗脱剂得白色晶体 **B**^[9] 10.54 g,产率 96%. m.p. 188~191 $^{\circ}$ C (文献值^[10]: 190~191 $^{\circ}$ C); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 8.00 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, ArH), 7.89 (d, *J*=8.2 Hz, 2H, Ar-H), 7.49 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.34 (t, *J*=7.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.23 (t, *J*=7.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.13 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, Ar-H), 3.79 (s, 6H, Ar-OCH₃).

3.3 3,3'-二溴基-2,2'-二甲氧基-1,1'-二萘(C)的合成

在氮气的保护下,将 37.6 mL 的 *n*-C₄H₉Li (1.6 mol/L)加入到四甲基二乙胺(6.1 mL)的 200 mL 乙醚溶液中,25 $^{\circ}$ C 搅拌 15 min,加入 8.0 g 产物 **B** 搅拌 3 h,然后将反应物冷却到-75 $^{\circ}$ C,在 10 min 内加入 Br₂ (3.9 mL)的戊烷(20 mL)溶液,然后将反应物升到室温搅拌过夜,最后加入 160 mL 饱和亚硫酸钠溶液搅拌 4 h. 混合物用二氯甲烷萃取,有机层用无水 MgSO₄ 干燥和蒸发. 然后用硅胶柱纯化[洗脱剂 *V*(丙酮):*V*(环己烷)=1:40],减压除去洗脱剂得淡黄色晶体 **C** 6.97 g,产率 58%. m.p. 175~178 $^{\circ}$ C (文献值^[11]: 178~182 $^{\circ}$ C); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 8.30 (s, 2H, ArH), 7.85 (d, *J*=8.2 Hz, 2H, ArH), 7.45 (t, *J*=7 Hz, 2H, ArH), 7.28~7.32 (m, 2H, ArH), 7.10 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, ArH), 3.53 (s, 6H, ArOCH₃).

3.4 3,3'-苯基-2,2'-二甲氧基-1,1'-二萘(D)的合成

在氮气保护下,将 6 g 产物 **C**, 6 g 苯硼酸和 24 g K₂CO₃ 加入到 160 mL 1,4-二氧六环和水的混合溶液中 [*V*(1,4-二氧六环):*V*(水)=4:1],再加入 0.12 g PdCl₂(dppf)作为催化剂,在 110 $^{\circ}$ C 下回流搅拌 24 h. 混合物用乙酸乙酯萃取,有机层用 MgSO₄ 干燥和蒸发. 然后用硅胶柱纯化[洗脱剂 *V*(乙酸乙酯):*V*(石油醚)=1:20],减压除去洗脱剂得淡绿色油状固体^[12~15] 5.03 g,产率 85%. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 8.01 (s, 2H, ArH), 7.95 (d, *J*=8.2 Hz, 2H, ArH), 7.81 (d, *J*=5.0 Hz, 4H, ArH), 7.54~7.38 (m, 8H, ArH), 7.34~7.24 (m, 4H,

Ar-H), 3.22 (s, 6H, Ar-OCH₃).

3.5 3,3'-二苯基-2,2'-二羟基-1,1'-二萘(E)的合成

在氮气保护下, 将 5 g 的产物 **D** 加入到 150 mL 的无水二氯甲烷溶液中, 将反应物降温到 0 °C 缓慢地加入 10 mL BBr₃, 搅拌 15 min, 升温至 25 °C 搅拌 24 h, 然后再将反应物降温至 0 °C 加水除去过量的 BBr₃. 混合物用二氯甲烷萃取, 有机层用 MgSO₄ 干燥和蒸发. 然后用硅胶柱纯化[洗脱剂 *V*(乙酸乙酯): *V*(石油醚)=1:10], 减压除去洗脱剂得白色晶体 3.90 g, 产率 83%. m.p. 195~198 °C (文献值^[16]: 197~199 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 8.05 (s, 2H, ArH), 7.95 (d, *J*=8.1 Hz, 2H, ArH), 7.77 (d, *J*=5.1 Hz, 4H, ArH), 7.53 (t, *J*=15 Hz, 4H, ArH), 7.49~7.32 (m, 4H, ArH), 7.31~7.23 (m, 4H, ArH), 5.38 (s, 2H, Ar-OH).

3.6 *R*-(3,3'-二苯基-1,1'-二萘基)-20-冠-6 (F)的合成

在氮气保护下, 将 3 g 产物 **E** 和 2.5 g 二对甲苯磺酸戊乙二醇加入到 180 mL 无水四氢呋喃溶液中, 再加入 0.88 g KOH 在 60 °C 条件下搅拌回流 72 h. 混合物用二氯甲烷萃取, 有机层用 MgSO₄ 干燥和蒸发. 先用硅胶柱纯化[洗脱剂 *V*(乙酸乙酯): *V*(环己烷)=1:2]得黄色油状固体, 然后再将其用正庚烷重结晶, 过滤, 得亮白色晶体 2.58 g, 产率 56%. m.p. 68~72 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 8.00 (s, 2H, ArH), 7.93 (d, *J*=8.1 Hz, 2H, ArH), 7.82 (d, *J*=7.5 Hz, 4H, ArH), 7.49 (t, *J*=7.5 Hz, 4H, ArH), 7.44~7.39 (m, 4H, ArH), 7.29~7.21 (m, 4H, ArH), 3.76~3.72 (m, 2H, CH₂H), 3.60 (s, 4H, CH₂H), 3.52~3.42 (m, 6H, CH₂H), 3.40~3.29 (m, 2H, CH₂H), 3.25~3.21 (m, 2H, CH₂H), 3.14~3.10 (m, 2H, CH₂H), 3.05~3.01 (m, 2H, CH₂H).

3.8 冠醚手性固定相的制备与装柱

3.8.1 手性固定相的涂敷

取 0.2 g 制得的 *R*-(3,3'-二苯基-1,1'-二萘基)-20-冠-6 于 10 mL 二氯甲烷中, 振荡使其溶解. 按文献[17]的方法将其涂敷于 1.8 g 的 5 μ m 的 C¹⁸ 硅胶上. 方法如下: 取冠醚溶液加到装有 C¹⁸ 硅胶的小烧瓶中, 使冠醚溶液均匀分散到 C¹⁸ 硅胶上, 旋蒸除去溶剂, 将冠醚全部涂覆在 C¹⁸ 表面上.

3.8.2 柱子的装填

采用湿法装柱, 取上述制备的手性固定相 1.5 g, 混合于 24 mL 甲醇/水(*V/V*=1/9)溶液中, 搅拌成匀浆液,

用甲醇/水(*V/V*=1/9)作顶替液, 在 40 MP 下进行装柱.

3.8.3 色谱条件

流动相为 pH=2 的高氯酸溶液, 流速为 0.1 mL $\cdot$ min⁻¹, 柱温为 25 °C. 流动相使用前均经过 0.45 μ m 滤膜过滤, 超声脱气后备用; 检测波长为 210 nm.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **B**~**F** 的 ¹H NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Pederson, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2495.
- [2] Kiba, M. P.; Timbo, J. M.; Kaplan, L. J.; Jong, F.; Gokel, G. W.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4555.
- [3] Kyba, E. P.; Siegel, M. G.; Sousa, L. R.; Sogah, G. D. Y.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2691.
- [4] Yuan, L.-M. *Chiral Recognition Materials*, Science Press, Beijing, **2010**, p. 149 (in Chinese). (袁黎明, 手性识别材料, 科学出版社, 北京, **2010**, p. 149.)
- [5] Sousa, L. R.; Sogah, G. D. Y.; Hoffman, D. H.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4569.
- [6] Sogah, G. D. Y.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4569.
- [7] Shinbo, T.; Yamaguchi, T.; Nishimura, K.; Sugiura, M. *J. Chromatogr.* **1987**, *405*, 145.
- [8] Shinbo, T.; Yamaguchi, T.; Yanagishita, H.; Kitamoto, D.; Sakaki, K.; Sugiura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 101.
- [9] Wang, F.; Li, W.-H.; Li, D.; Fan, Z.; Li, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 601 (in Chinese). (王峰, 李稳宏, 李冬, 范峰, 李珍, 有机化学, **2012**, *32*, 601.)
- [10] Alexander, M.; Andrew, G. T.; Derek, W. Y.; Edward, C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6504.
- [11] Martin, K.; Lars, R.; Sebastian, H.; Vijay, W.; Richard, G.; Benjamin, L. *Synlett* **2010**, 2189.
- [12] Chu, W.-Y.; Wang, M.; Li, X.-M.; Hou, Y.-J.; Sun, Z.-Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1666 (in Chinese). (初文毅, 王熳, 李新民, 侯艳君, 孙志忠, 有机化学, **2012**, *32*, 1666.)
- [13] Frank, S. A.; Chen, H.; Kunz, R. K.; Schnaderbeck, M. J.; R, W. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2691.
- [14] Zou, Y.; Wang, Q.-R.; Tao, F.-G.; Ding, Z.-B. *Chin. J. Chem.* **2004**, *22*, 215.
- [15] Liu, N.; Liu, C.; Jin, Z.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 860 (in Chinese). (刘宁, 刘春, 金子林, 有机化学, **2012**, *32*, 860.)
- [16] Yuya, O.; Shunichi, H.; Tadao, I.; Makoto, N. *Tetrahedron* **2005**, *62*, 390.
- [17] Hou, S.-C.; Wang, M.; Zhou, Z.-Q.; Qiao, Z.; Guo, H.-C.; Shi, X.-Y. *Chin. J. Chromatogr.* **2002**, *20*, 537 (in Chinese). (侯士聪, 王敏, 周志强, 乔振, 郭红超, 史雪岩, 色谱, **2002**, *20*, 537.)

(Qin, X.)