

铜胺络合物催化合成取代 2-氨基-2'-羟基-1,1'-联萘类化合物*

陈之朋, 刘叔文

(南方医科大学药学院//广东省新药筛选重点实验室, 广东 广州 510515)

摘要: 采用 $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 和苄胺(摩尔比为 1:4)的络合物作为氧化偶合试剂, 甲醇作溶剂, 室温下以取代 2-萘酚与 2-萘胺为原料进行氧化偶合反应, 以中等产率得到一批结构新颖的含取代基的 NOBIN 类似物, 目标产物以沉淀析出, 反应后处理简单。产物结构经核磁、质谱确证。

关键词: 铜胺络合物; 氧化偶合反应; 2-氨基-2'-羟基-1,1'-联萘; 合成

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0529-6579(2015)04-0079-05

Synthesis of A Series of Substituted 2-Amino-2'-Hydroxy-1,1'-Binaphthyl Compounds Catalyzed by Copper-Amine Complex

CHEN Zhipeng, LIU Shuwen

(Guangdong Provincial Key Laboratory of New Drug Screening//School of Pharmaceutical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract: A series of substituted NOBIN compounds were synthesized from substituted 2-naphthol and 2-naphthylamine in methanol solvent at room temperature, using the $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ /benzylamine complex with molar ratio of 1:4 as a catalyst. The product with moderate yields was purified by precipitation. The chemical structure was characterized using NMR spectroscopy and FAB-MS analysis.

Key words: copper-amine complex; oxidative coupling reaction; 2-amino-2'-hydroxy-1,1'-binaphthyl; synthesis

近二三十年来,化学家们对 2,2'-二取代-1,1'-联萘类化合物及其衍生物进行的研究越来越广泛^[1-10]。这类化合物具有联萘 C_2 对称轴的基本骨架,因其优异的不对称导入能力而被广泛应用于不对称催化领域,可作为手性助剂和手性催化剂来催化不对称合成反应,大量实践表明,具有 C_2 特征的手性催化剂的不对称反应效果一般要比非 C_2 特征的同类手性催化剂要好。光活性 2-氨基-2'-羟基-1,1'-联萘(NOBIN)是继联萘酚和联萘胺后研究得较多的另一个手性催化剂^[2,6-8]。1991年 Kocovsky 小组^[11]首次用 2-萘胺与 2-萘酚作为原料, CuCl_2 和正丁胺或苄胺生成的络合物

作为氧化偶合试剂,在甲醇溶剂中合成交叉偶合产物 NOBIN,产率可达到 68%。后来他们又在 (+)-樟脑磺酸的作用下合成光活性的 NOBIN, *ee* 值可达 98%^[12]。2002 年 Korber 等^[13]以联萘酚为原料,通过氨基取代反应,生成 NOBIN,可用于大量 NOBIN 的制备。2006 年,杨会来^[14]以 65% 的收率合成 NOBIN,并用樟脑磺酸进行化学拆分,得到单一的光学异构体。

本文经过优化反应条件,采用 $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 和苄胺(摩尔比为 1:4)形成的络合物对取代 2-萘酚和 2-萘胺类化合物进行交叉氧化偶合反应,合成一批结构新颖的取代 NOBIN 类化合物,原料

* 收稿日期: 2015-01-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81202544)

作者简介: 陈之朋(1978年生),男;研究方向: 药物化学; 通讯作者: 刘叔文; E-mail: liusw@smu.edu.cn

廉价易得, 目标交叉偶合产物以沉淀析出, 后处理比较简单, 可大规模工业化生产。对其进一步研究, 有望应用于不对称催化反应。

1 结果与讨论

1.1 铜胺络合物选择

以合成 **3a** 为例 (图 1), 分别以 $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 和乙醇胺、四甲基乙二胺、叔丁胺、苄胺所形成的铜胺络合物作为氧化偶合试剂, 在甲醇中对 2-萘酚和 2-萘胺进行交叉氧化偶合反应。产物分别是 2-萘酚的自身氧化偶合产物 **2**, 2'-二羟基-1, 1'-联萘 (BINOL)、2-萘胺的自身氧化偶合产物 **2**, 2'-二氨基-1, 1'-联萘 (BINAM) 和交叉偶合产物 2-氨基-2'-羟基-1, 1'-联萘 (NOBIN)。改变不同的催化条件, 以得到交叉偶合为主的产物。反应结果见表 1。从表 1 中可得: 铜胺的比例是影响此反应的关键因素, 当铜和胺基 N 原子的比为 1: 4 时, 反应时间缩短, 产率提高。其中 $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 和苄胺形成的络合物作为氧化试剂时, 反应中的目标产物交叉偶合产物 NOBIN 以沉淀析出, 沉淀经过盐酸、氨水处理后, 经重结晶就可以得到纯化后的产物, 后处理比较简单; 而其它种类的铜胺络合物作氧化剂时, 反应中无沉淀生成, 并且由于生成的产物中 NOBIN, BINOL, BINAM 的极性

比较相近, 目标产物难通过柱层析等分离方法进行分离, 造成纯化困难。综合反应时间、产率、反应后处理等因素, 采用 $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 和苄胺 (摩尔比为 1: 4) 的络合物作为反应的氧化剂, 甲醇作溶剂, 室温反应。

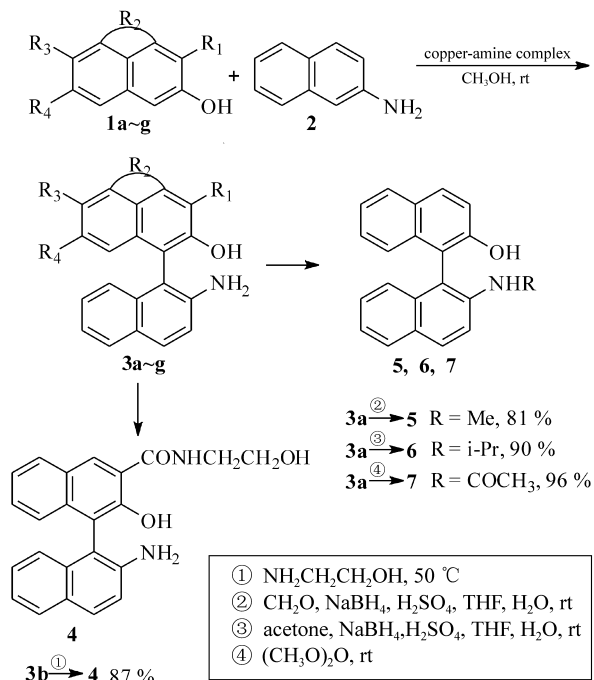


图 1 取代联萘酚胺类化合物的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of substituted NOBIN

表 1 不同铜胺络合物催化氧化生成 NOBIN **3a** 的反应结果 (rt)

Table 1 The reaction results of compound **3a** catalyzed by different copper-amine complex (rt)

Copper	Amine	$n(\text{Copper}) : n(\text{Amine})$	t/h	$y/\%$
$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	/	/	48	0
$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	1: 2	36	38
$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	1: 4	24	45
$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	TMEDA	1: 1	10	50
$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	TMEDA	1: 2	8	69
$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$\text{Bu}'\text{-NH}_2$	1: 2	24	40
$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$\text{Bu}'\text{-NH}_2$	1: 4	24	49
$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	BnNH_2	1: 2	36	51
$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	BnNH_2	1: 4	24	60

1.2 取代 2-氨基-2'-羟基-1, 1'-联萘类化合物的合成

按 1.1 优化后的反应条件, 合成了含取代基的 NOBIN 类似物, 结果见表 2。从表 2 可知, 取代基的种类对反应的影响不大, 无论是吸电子取代基, 还是供电子取代基, 都能以较好的产率得到目标产物。

2 实验部分

2.1 仪器和试剂

试剂均为市售化学纯或分析纯, 未经纯化, 直接使用。熔点测定用毛细管法, 温度计未校正。Bruker Avance DPX 300 核磁共振仪; VG ZAB-HS 质谱仪。

表2 取代NOBIN化合物的合成结果

Table 2 Results of the synthesis of substituted NOBIN

产物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R	t/h	y/%
3a	H	/	H	H	H	24	60
3b	CO ₂ Me	/	H	H	H	24	55
3c	CH ₂ OH	/	H	H	H	24	53
3d	H	CH ₂ OCH ₂	H	H	H	24	48
3e	H	/	Br	H	H	24	53
3f	H	/	CN	H	H	24	57
3g	H	/	H	OCH ₂ Ph	H	24	66
4	CONHCH ₂ CH ₂ OH	/	H	H	H	28	52 [*]
5	H	/	H	H	CH ₃	28	49 [*]
6	H	/	H	H	<i>i</i> -Pr	28	54 [*]
7	H	/	H	H	COCH ₃	26	57 [*]

* 以**1**, **2**为原料, 两步反应总产率。

2.2 化合物**3**的制备

一般操作方法: 将170 mg (1 mmol) CuCl₂ · 2H₂O溶于40 mL甲醇中, 在搅拌的条件下加入428 mg (4 mmol, 溶于10 mL甲醇中) 苄胺的甲醇溶液。搅拌10 min后, 加入1 mmol取代的2-萘酚类化合物**1**和1 mmol 2-萘胺(化合物**2**), 在室温下继续搅拌24 h, 有大量沉淀生成。抽滤后, 将沉淀溶于3 mL浓HCl中, 在冰浴条件下加入15 mL的浓氨水, 溶液变为蓝色, 然后加入50 mL蒸馏水, 有白色沉淀生成。冰箱冷冻2 h后, 抽滤, 沉淀用水洗, 得到粗产品, 用苯重结晶, 得纯品。

2.2.1 2-氨基-2'-羟基-1, 1'-联萘(**3a**)

白色固体, 产率60%, θ_{mp} 为238~240 °C(文献[11]为239~241 °C)。

2.2.2 2'-氨基-2-羟基-1, 1'-联萘-3-甲酸甲酯(**3b**) 白色固体, 产率55%, θ_{mp} 为220~222 °C(文献[11]为221~223 °C)。

2.2.3 2-氨基-2'-羟基-3'-羟甲基-1, 1'-联萘(**3c**) 白色固体, 产率53%, θ_{mp} 为249~250 °C; ¹H NMR (Acetone-d₆, 300 MHz, TMS) δ : 8.01 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.30 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.50 (s, 1H); ¹³C NMR (Acetone-d₆, 75 MHz) δ : 145.8, 144.7, 139.4, 135.7, 133.8, 132.0, 130.6, 128.8, 128.7 (2 × 1C), 128.4, 126.9 (2 × 1C), 126.2, 125.8, 124.1, 121.1, 119.3, 115.7, 110.2, 61.6; FAB-MS (m/z): 315 (M⁺)。

z): 315 (M⁺)。

2.2.4 6-(2-氨基-萘)-5-羟基-萘并(1, 8-cd)四氢吡喃(**3d**) 白色固体, 产率48%, θ_{mp} 为250~251 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, TMS) δ : 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 7.23~7.24 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.03~7.06 (m, 6H), 5.13 (d, J = 13.5 Hz, 4H, Ar-CH₂-O-); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 173.0, 154.1, 136.1, 135.6, 135.2, 134.3, 130.3, 129.1, 127.6, 127.3, 125.3, 124.4, 123.6, 123.4, 119.8, 118.6, 115.0, 113.5, 70.4, 61.6; FAB-MS (m/z): 327 (M⁺)。

2.2.5 2-氨基-2'-羟基-6'-溴-1, 1'-联萘(**3e**) 黄色固体, 产率53%, θ_{mp} 为247~249 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, TMS) δ : 8.73 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 6.5, 3.0 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.17~7.20 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H); FAB-MS (m/z): 365 (M⁺ + H)。

2.2.6 2-氨基-2'-羟基-6'-氰基-1, 1'-联萘(**3f**) 红色固体, 产率57%, θ_{mp} 为239~240 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, TMS) δ : 8.91 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.09 (m, 3H), 6.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.58

(d, $J = 8.4$ Hz, 1H); ESI (m/z): 311 ($M^+ + H$).

2.2.7 2-氨基-2'-羟基-7'-苄氧基-1,1'-联萘 (**3g**) 白色固体, 产率 66%, θ_{mp} 为 261 ~ 263 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz, TMS) δ : 8.31 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.87 ~ 6.95 (m, 3H), 6.18 ~ 6.35 (m, 8H), 6.15 (dd, $J = 9.0$, 2.4 Hz, 1H), 5.56 (dd, $J = 7.2$, 2.4 Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H); FAB-MS (m/z): 391 (M^+).

2.3 化合物 4 的制备

在圆底烧瓶中, 加入 1 mmol **3b**, 10 mL 乙醇胺, 50 °C 反应 4 h, TLC 跟踪反应完全, 减压除溶剂, 残留物柱层析得, 2-氨基-2'-羟基-3'-(*N*-羟乙基-甲酰胺)-1,1'-联萘 (**4**).

4, 白色固体, 产率 87%, θ_{mp} 为 257 ~ 259 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz, TMS) δ : 9.24 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 7.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.31 ~ 7.33 (m, 3H), 7.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.18 (dd, $J = 9.0$, 5.2 Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.61 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.51 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H); FAB-MS (m/z): 372 (M^+).

2.4 化合物 5, 6, 7 的制备

在圆底烧瓶中加入 1 mmol **3a**, 10 mL THF, 搅拌溶解后, 滴加 2 mmol 甲醛水溶液, 1.2 mmol $NaBH_4$, 1 mL H_2SO_4 , 1 mL 水, 室温搅拌反应, TLC 跟踪反应到完全, 减压除溶剂, 残留物柱层析得化合物 **5**.

在圆底烧瓶中加入 1 mmol **3a**, 10 mL 丙酮, 搅拌溶解后, 加入 1.2 mmol $NaBH_4$, 1 mL H_2SO_4 , 1 mL 水, 室温搅拌反应, TLC 跟踪反应到完全, 减压除溶剂, 残留物柱层析得化合物 **6**.

在圆底烧瓶中加入 1 mmol **3a**, 10 mL 乙酸酐, 室温搅拌反应, TLC 跟踪反应到完全, 减压除溶剂, 残留物柱层析得化合物 **7**.

2.4.1 *N*-甲基-2-氨基-2'-羟基-1,1'-联萘 (**5**) 白色固体, 产率 81%, θ_{mp} 为 48 ~ 50 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, TMS) δ : 7.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.28 ~ 7.34 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H), 7.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H),

2.69 (s, 3H); FAB-MS (m/z): 299 (M^+).

2.4.2 *N*-异丙基-2-氨基-2'-羟基-1,1'-联萘 (**6**) 白色固体, 产率 90%, θ_{mp} 为 50 ~ 52 °C (文献值^[6]为 50 ~ 52 °C).

2.4.3 2-乙酰氨基-2'-羟基-1,1'-联萘 (**7**) 白色固体, 产率 96%, θ_{mp} 为 70 ~ 71 °C. 1H NMR (Acetone- d_6 , 300 MHz) δ : 9.71 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.7$, 2H), 7.31 (t, $J = 9.0$, 7.8 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H); FAB-MS (m/z): 327 (M^+).

参考文献:

- [1] ALBINI M, TAILLIER C, DALLA V, et al. Expedient BINOL derivative arylations [J]. *Tetrahedron Lett*, 2014, 55(47): 6420 - 6422.
- [2] BARMAN S, DESPER J, LEVY C J. Synthesis and characterization of TiL_2 complexes with tridentate (ONO) (*S*)-NOBIN Schiff-base ligands [J]. *Polyhedron*, 2014, 84: 168 - 176.
- [3] 王秀珍, 庞冀燕, 汪波, 等. 铜胺络合物作用下取代 2-萘酚的交叉偶合反应 [J]. *有机化学*, 2005, 25(7): 859 - 861.
- [4] 王秀珍, 许遵乐. 手性联萘酚衍生物的不对称合成及其对映体含量测定 [J]. *化学研究*, 2007, 18(3): 21 - 23.
- [5] 陈泳, 王秀珍, 庞冀燕, 等. 6-硝基-1,1'-联-2-萘酚的合成及仿生氧化反应 [J]. *中山大学学报: 自然科学版*, 2007, 46(2): 45 - 48.
- [6] VYSKOCIL S, JARACZ S, KOCOVSKY P, et al. Synthesis of *N*-alkylated and *N*-arylated derivatives of 2-amino-2'-hydroxy-1,1'-binaphthyl (NOBIN) and 2,2'-diamino-1,1'-binaphthyl and their applications in the enantioselective addition of diethylzinc to aromatic aldehydes [J]. *J Org Chem*, 1998, 63: 7727 - 7737.
- [7] RUSSO A, BOTTA G, LATTANZI A. Highly stereoselective direct aldol reactions catalyzed by (*S*)-NOBIN-*l*-prolinamide [J]. *Tetrahedron*, 2007, 63(48): 11886 - 11892.
- [8] 蒋毅楠, 张小霞, 王超, 等. 以 2-氨基-2'-羟基-1,1'-联萘为骨架的有机小分子催化的直接羟醛缩合反应的研究 [J]. *有机化学*, 2008, 28(2): 288 - 292.
- [9] 封科军, 邵光. 2,2'-二乙炔基-1,1'-联萘分子的合成 [J]. *惠州学院学报: 自然科学版*, 2012, 32(3): 47 - 49.
- [10] 黄海方, 范和良, 陈怡, 等. 新型联萘衍生物的合成及

- 其光电性能 [J]. 合成化学, 2013, 21(2): 189 - 192.
- [11] SMRCINA M, LORENC M, HANUS V, et al. A facile synthesis of 2-amino-2'-hydroxy-1,1'-binaphthyl and 2,2'-diamino-1,1'-binaphthyl by oxidative coupling using copper(II) chloride [J]. Synlett, 1991: 231.
- [12] SMRCINA M, LORENC M, HANUS V, et al. Synthesis of enantiomerically pure 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl, 2,2'-diamino-1,1'-binaphthyl, and 2-amino-2'-hydroxy-1,1'-binaphthyl. Comparison of processed operating as diastereoselective crystallization and as second-order asymmetric transformation [J]. J Org Chem, 1992, 57: 1917 - 1920.
- [13] KORBER K, TANG W J, HU X Q, et al. A practical synthesis of 2-amino-2'-hydroxy-1,1'-binaphthyl (NOBIN) [J]. Tetrahedron Lett, 2002, 43: 7163 - 7165.
- [14] 杨会来, 联萘酚胺的合成及拆分研究 [J]. 杭州化工, 2006, 36(4): 12 - 14.
-
- (上接第 79 页)
- [8] CRAMER B, HARRER H, NAKAMURA K, et al. Total synthesis and cytotoxicity evaluation of all ochratoxin A stereoisomers [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2010, 18: 343 - 347.
- [9] BREDEKAMP M W, DILLEN J L M, VAN ROOYEN P H, et al. Crystal structures and conformational analysis of ochratoxin A and ochratoxin B: probing the chemical structure causing toxicity [J]. Journal of Chemical Society, 1989, 36: 1835 - 1839.
- [10] FUJIMOTO H, NOZAWA M, OKUYAMA E, et al. Six new constituents from an ascomycete, *Chaetomium quadrangulatum*, found in a screening study focused on monoamine oxidase inhibitory activity [J]. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 2003, 51(3): 247 - 251.
- [11] ISHIKAWA K, HOSOE T, ITABASHI T, et al. Novomauroamine and ent-cycloechinulin: two new diketopiperazine derivatives from *Aspergillus novofumigatus* [J]. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 2010, 58(5): 717 - 719.
- [12] WANG H W, WANG J Q, ZHENG B Q, et al. Cytotoxicity induced by ochratoxin A, zearalenone, and α -zearalenol: Effects of individual and combined treatment [J]. Food and Chemical Toxicology, 2014, 17: 217 - 224.
- [13] CHEN X W, LI C W, CUI C B, et al. Nine new and five known polyketides derived from a deep sea-sourced *Aspergillus* sp. 16-02-1 [J]. Marine Drugs, 2014, 12: 3116 - 3137.