

轴不对称联芳香化合物的研究

2. (+)-和(-)-10, 10'-二羟基-9, 9'-联菲的合成

谢颂凯 吴峰 黄文洪
(化学系)

摘 要

本文对新型化合物(+)-和(-)-10, 10'-二羟基-9, 9'-联菲[(+)-**6**和(-)-**6**]的合成方法进行了研究。找到了制备9-菲酚并使其氧化偶合为(±)-**6**的条件;后者经其磷酸氢酯[(±)-**12**]的辛可宁盐,用重结晶法成功地加以分离后,将所得非对映体经水解及还原,分别生成光学纯的产物(+)-**6**和(-)-**6**。从而确定了9, 9'-联菲衍生物的轴不对称性。

近年来对于轴不对称联芳香化合物的研究成为国际有机化学界重要课题之一。目前,多数以1, 1'-联萘的各种衍生物为研究对象,它们比相应的联苯类似物有更僵硬的结构,因而更广泛地应用于不对称有机合成及各种仿酶的手性识别作用的研究中^[1]。但对于更高级的联芳香化合物的研究,文献仅简略提到1-1'-联萘的一些衍生物^[2]。本文报导,(±)-10, 10'-二羟基-9, 9'-联菲[(±)-**6**]的合成及用辛可宁拆分其衍生物,从而分别获得光学纯的对映体(+)-**6**和(-)-**6**。这就确定了9, 9'-联菲衍生物的轴不对称性。对其绝对构型及其他立体化学性质的研究尚在进行中。

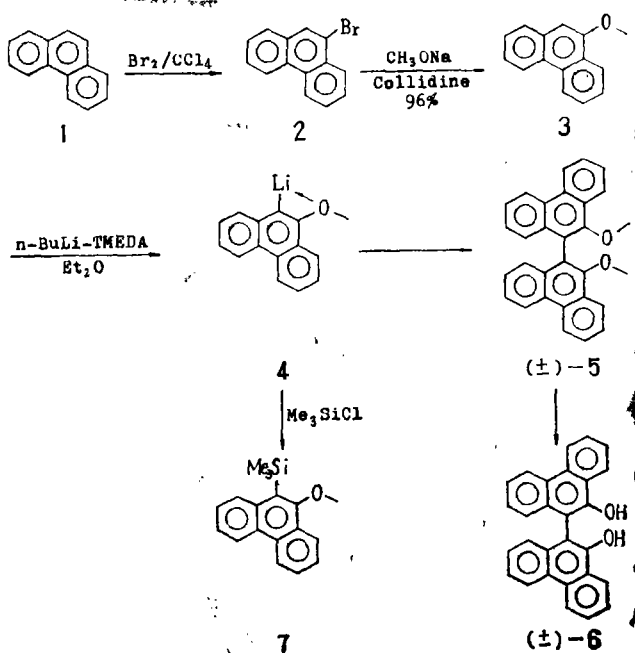
一、结果与讨论

1. (±)-10, 10'-二羟基-9, 9'-联菲的合成路线设计

曾考虑由9-甲氧基菲(**3**)在低温下,与正丁基锂反应,所得10-锂代产物(**4**)经氧化偶合而生成(±)-10, 10'-二甲氧基-9, 9'-联菲[(±)-**5**]。后者经醚键裂解便得目的产物(±)-**6**。如图式1所示。

本文1985年11月收到

本文工作由中国科学院科学基金资助

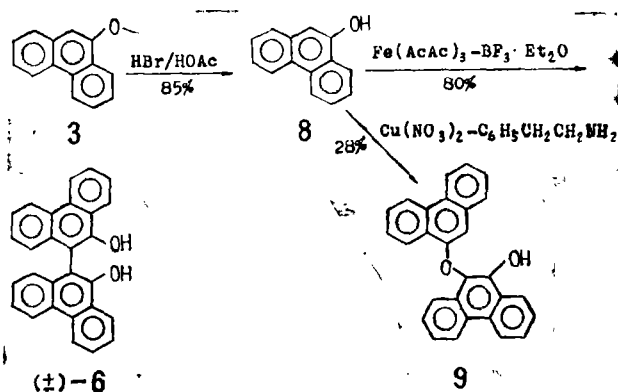


图式 1

这是基于苯甲醚和 2-甲氧基萘在低温下都很容易分别与丁基锂发生反应并生成相应的邻位锂代产物⁽³⁾。但在实验中，**3**在低温(-78°)及室温下均难与丁基锂发生反应。用三甲基硅氯进行淬灭试验，也未发现有9-甲氧基-10-三甲硅基菲(**7**)的生成。

因此，我们先用常法使**3**的醚键断裂为游离9-菲酚(**8**)，并对**8**的氧化偶合条件进行了探索。用无水三氯化铁/二氯甲烷作为氧化偶合剂时，(±)-**6**的产率仅为33%，改用硝酸铜的苯乙胺络合物为氧化偶合剂，则只得O-芳基化产物**9**，产率28%。最后，发现乙酰丙酮铁/三氟化硼-乙醚配合物，使(±)-**6**的产率高达80%。见图式2。

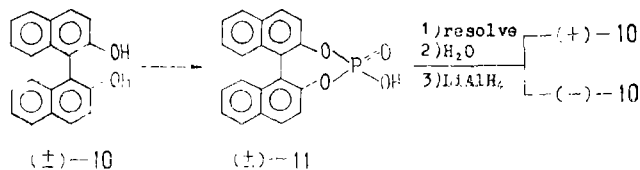
产物**6**和**9**的结构均经质谱，¹H-核磁共振谱和福里叶变换红外光谱等波谱方法进行确证。



图式 2

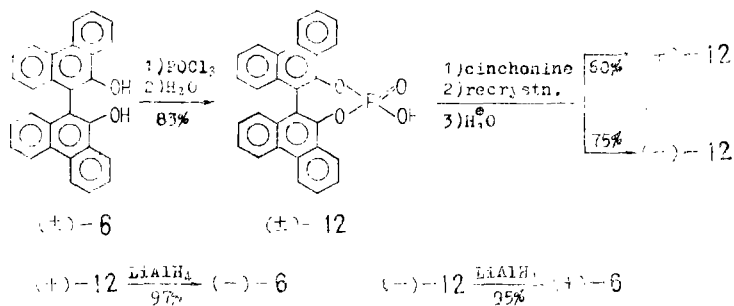
2. (±)-10, 10'-二羟基-9, 9'-联菲的拆分

先以2, 2'-二羟基-1, 1'-联萘(10)为模型, 将其磷酸氢酯[(±)-11]与不同的手性胺形成非对映异构的盐, 然后以重结晶法成功地加以分离, 并经水解和还原便分别获得光学纯的(+)-10和(-)-14^[4]。如图式3所示。



图式 3

在此基础上, 将联9-菲酚(6)先与三氯氧磷反应, 所生成的磷酸氯酯和水解成相应的磷酸氢酯(12)。辛可宁与(±)-12形成非对映异构的盐的混合物。先在水乙醇中结晶, 所得结晶再在甲醇-水混合溶剂中重结晶至旋光度不变。得(+)-12的辛可宁盐, 产率60%。它经酸水解, 定量地生成(+)-12, $[\alpha]_D^{21} + 566^\circ$ ($c = 0.27, \text{CH}_3\text{OH}$)。(-)-12的辛可宁盐存在于乙醇母液中, 先经苯重结晶, 再在苯-甲醇混合溶剂中重结晶至旋光度不变, 同上, 经酸水解后, 以75%产率得光学纯的(-)-12, $[\alpha]_D^{21} - 544^\circ$ ($c = 0.22, \text{CH}_3\text{OH}$)。(+)-12经氢化锂铝还原几乎定量地得到(-)-6, $[\alpha]_D^{18} - 56^\circ$ ($c = 1.25, \text{THF}$)；同样地, (-)-12还原得(+)-6, $[\alpha]_D^{18} + 55^\circ$ ($c = 0.59, \text{THF}$)。见图式4。



图式 4

上述拆分结果表明, 9, 9'-联菲的衍生物确实具有轴不对称性, 我们发现(+)-6在130℃的中性溶液中或弱酸性溶液中都能较长时间地保持旋光性不变, 从而反映出它有较好的光学稳定性。有关的定量研究工作正在进行中。本文实验工作完成后, Yamamoto^[5]报导了对6的研究并用间接方法测定了其构型。

二、实验部分

熔点未经校正。旋光度用上海光学仪器厂WZZ—T型仪测定, IR用Nicolet公司5DX型红外光谱仪测定, KBr压片; UV用BECKMAN公司DU—8B型紫外光谱仪测

定, NMR用JEOL公司FX90Q型核磁共振仪测定, CDCl_3 或 $\text{DMSO}-d_6$ 为溶剂, Ms用VG公司ZAB—HS高分辨色谱-质谱联用仪测定。

1. 9-溴菲(2)

按文献^[6]方法, 所得产物2为白色针状结晶, mp62°C, 产率为50.6%, IR与文献相符。

2. 9-甲氧基菲(3)

在钠(0.96mol)与无水甲醇(200ml)的混合物中, 分批加入2(0.082mol), CuI (0.25mol)和2,4,6-三甲基吡啶(300ml), 氮气下回流10小时后, 按常法处理, 硅胶柱层析(9:1石油醚-乙酸乙酯)提纯, 得白色晶体16.0克, m.p.95°C. 产率96.3%^[7]. Ms(m/e);

208(M^+), 193, 176, 165; IR(cm^{-1}): 1620, 1600, 1500, 1450, 1230, 1140, 870, 770, 720; UV(nm): 253.3($\epsilon=4.801 \times 10^4$), 275.8($\epsilon=1.754 \times 10^4$); $^1\text{H NMR}$ (δ , ppm): 3.88(s, 3H), 6.83(s, 1H), 7.23-7.63(m, 5H), 8.13-8.50(m, 2H)。

3. 9-菲酚(8)

将10.0g9-甲氧基菲加入100ml 48%氢溴酸和100ml冰醋酸的混合溶液中, 在氮气下加热回流并搅拌1.5小时。冷却, 析出针状结晶, 经酸碱常规处理后, 在苯-石油醚(1:7)中重结晶, 得无色针状晶体, 7.8g, m.p.153°C, 产率84%。Ms(m/e): 194(M^+), 165; IR(cm^{-1}): 3260, 1640, 1600, 1520, 1450, 1350, 1230, 870, 750, 730; UV(nm): 255.8($\epsilon=4.194 \times 10^4$), 299.2($\epsilon=8.969 \times 10^3$); $^1\text{H NMR}$ (δ , ppm): 5.53(s, H), 7.00(s, H), 7.43-7.80(m, 5H), 8.23-8.37(m, H), 8.51-8.72(m, 2H)。

4. 9-甲氧基菲和丁基锂反应

(1) 将1g3溶解在30ml无水乙醚(在 LiAlH_4 存在下蒸馏过)中, 在氮气下保持0°C, 滴加1mlTMEDA和4.2ml1.5Mn-BuLi(正己烷溶液)在5ml无水乙醚中的混合溶液。20分钟后, 升至室温, 继续搅拌5小时, 然后加入2.1g $\text{Fe}(\text{AcAc})_3$ 的50ml苯溶液, 加热回流6小时。反应混合物经处理得白色晶体, m.p.95°C, 薄层层析与IR鉴定为原料。

(2) 将1g3溶解在40mlTHF(在 LiAlH_4 存在下蒸馏过)中, 在氮气下保持-78°C, 滴加0.75mlTMEDA和2.5ml1.5Mn-BuLi(正己烷溶液)在5mlTHF中的混合溶液, 搅拌4小时。然后加入0.76ml Me_3SiCl , 在室温下搅拌过夜。反应混合物经处理得白色晶体, m.p.95°C, 薄层层析与IR鉴定为原料。

(3) 在室温进行上述反应得到相同的结果。

5. 10, 10'-二羟基-9, 9'-联菲[(±)-6]

(1) 9-菲酚(8)溶于 CH_2Cl_2 (150ml)中, 分两批加入 $\text{Fe}(\text{AcAc})_3$ (18.0克)^[8]和 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (30ml, 46.8—47.8%), 在氮气下室温反应3小时。产物经1:1盐酸、饱和碳酸氢钠及水洗后, 除去溶剂。固体产物用硅胶柱层分离(3:10乙酸乙酯-石油醚)得白色晶体4.0g, mp237-8°C产率80%。Ms(m/e): 386(M^+), 368, 339, 184, 165; IR(cm^{-1}): 3490, 1600, 1500, 1460, 1310, 1200, 757, 725; UV(nm): 259.2($\epsilon=5.357 \times 10^4$),

277.5 ($\epsilon = 2.490 \times 10^4$), 300.0 ($\epsilon = 1.357 \times 10^4$); $^1\text{H NMR} (\delta, \text{ppm})$: 5.55 (s, 2H), 7.20-7.91 (m, 10H), 8.40-8.52 (m, 2H), 8.69-8.86 (m, 4H).

(2) 将0.6g (3mmol) 9-菲酚和0.7g无水三氯化铁溶解在40ml干燥 CH_2Cl_2 中, 在氮气下, 室温搅拌2小时. 经同上法提纯, 得白色方形晶体0.2g, m.p. 238 °C, 产率为33%. 其IR与(1)产物的IR相符.

6. 9-羟基-10-(9'-菲氧基)-菲(9)

将3.0g (12.5mmol) $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 和4.75ml (37.5mmol) 苯乙胺溶解在80ml甲醇中, 室温搅拌15分钟, 然后加入2.5g (12.5mmol) 9-菲酚, 在氮气下, 室温搅拌23小时. 抽滤, 滤液除去甲醇, 所得暗红色固体溶解在乙醚中, 分别用1:3的HCl, 饱和 NaHCO_3 及水洗, 除去乙醚, 所得黄色固体用柱层析分离(硅胶50g, 洗脱剂为石油醚-乙酸乙酯=10:1)得方形白色晶体, 在丙酮中重结晶得产物0.7g, m.p. 184 °C, 产率为28%. Ms (m/e): 386 (M^+), 368, 357; IR (cm^{-1}): 3460, 1600, 1500, 1450, 1220, 870, 760, 730; $^1\text{HNMR} (\delta, \text{ppm})$: 5.36 (s, H), 7.28-7.89 (m, 9H), 8.07-8.25 (m, 3H), 8.43-8.66 (m, 4H).

7. 磷酸-氢-9, 9'-联菲-10, 10'-二酯((±)-12)

在60ml干燥 CH_2Cl_2 中, 加入11.0g (±)-6和5.8ml POCl_3 , 在氮气下, 回流搅拌, 慢慢滴入11ml三乙胺. 继续回流搅拌2小时. 水解, 抽滤, 水洗, 干燥. 所得白色固体在200ml 3:1的THF- H_2O 中回流搅拌2.5小时, 以水解磷酰氯, 使之生成(±)-12. 得白色固体10.6g, m.p. 375 °C, 产率83%. Ms (m/e): 448 (M^+), 386, 368, 339, 184; IR (cm^{-1}): 3400, 1600, 1500, 1450, 1230, 1110, 760, 725; UV (nm) 254.2 ($\epsilon = 7.037 \times 10^4$), 311.7 ($\epsilon = 1.610 \times 10^4$); $^1\text{HNMR} (\delta, \text{ppm})$: 7.21-7.96 (m, 10H), 8.37-8.55 (m, 2H), 8.73-8.88 (m, 5H).

8. 磷酸-氢-9, 9'-联菲-10, 10'-二酯(12)的拆分

4.8g (±)-12与3.2g (+)-辛可宁的混合物在48ml无水乙醇中重结晶, 所得白色晶体在甲醇-水(4:1)混合溶剂中重结晶至旋光度不变, 得针状晶体2.4g, m.p. 250 °C, $[\alpha]_D^{20} + 473^\circ (c = 0.50, \text{CH}_3\text{OH})$, 产率为60%. IR (cm^{-1}): 3400, 3200, 3060, 2600, 1630, 1600, 1500, 1440, 1257, 1100, 760, 720; UV (nm): 212.5 ($\epsilon = 1.079 \times 10^5$), 225.8 ($\epsilon = 7.839 \times 10^4$), 251.7 ($\epsilon = 9.193 \times 10^4$). 此晶体在适量的丙酮中, 用2N HCl水解, 得1.5g白色固体(+)-12, $[\alpha]_D^{21} + 566^\circ (c = 0.27, \text{CH}_3\text{OH})$, 产率近于定量, 其IR与(±)-12的IR相符.

上述乙醇重结晶母液, 除去溶剂, 剩余物在苯中重结晶, 所得白色晶体在苯-甲醇(10:1)混合溶剂中重结晶至旋光度不变, 得白色针状晶体3.0g, m.p. 223 °C, $[\alpha]_D^{21} - 254^\circ (c = 0.52, \text{CH}_3\text{OH})$. 产率75%. IR (cm^{-1}): 3400, 3060, 2600, 1630, 1600, 1500,

1440, 1257, 1100, 760, 720; UV(nm): 209.2($\epsilon = 1.211 \times 10^5$), 225.8 ($\epsilon = 7.699 \times 10^4$), 251.7($\epsilon = 6.353 \times 10^4$). 此晶体在适量的四氢呋喃中, 用2NHCl水解, 得1.8g 白色固体(-)-12, $[\alpha]_D^{21} - 544^\circ$ ($c = 0.22, \text{CH}_3\text{OH}$), 产率近于定量. 其IR与(±)-12的IR相符.

9. (-)-10,10'-二羟基-9,9'-联菲[(-)-6]的合成

在15ml THF中, 加入0.37g(0.83mmol)(+)-12和0.61g 氢化锂铝, 在氮气下, 60°C搅拌6.5小时. 加入适量水分解过量的氢化锂铝, 用乙醚提取四次, 合并提取液, 水洗三次, 干燥, 除去乙醚, 得白色晶体0.31g, $[\alpha]_D^{18} - 56^\circ$ ($c = 1.25, \text{THF}$), 产率97%, 其IR与(±)-6的IR相符.

10. (+)-10,10'-二羟基-9,9'-联菲[(+)-6]的合成

按(+)-12的还原条件, (-)-12还原得(+)-6, $[\alpha]_D^{18} + 55^\circ$ ($c = 0.59, \text{THF}$), 产率95%, 其IR与(±)-6的IR相符.

参 考 文 献

- [1] (a). Cram, D.J., Trueblood, K.N., in *Topics in Current Chemistry*, 98,(1981), 43
- (b). Cram, D.J., Cram, J.M., *Acc. Chem. Res.*, 11(1978), 8.
- (c). Noyori, R., Tomino, T., Tanimoto, Y., Nishizawa, M., *J. Am. Chem. Soc.*, 106(1984), 6709, 6717.
- (d). Miyamo, S., Handa, S., Shimizu, K., Tagami, K., Hashimoto, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 57(1984), 1943.
- (e). Mazaleyrat, J.-P., Cram, D.J., *J. Am. Chem. Soc.*, 103(1981), 4585.
- (f). Olivero, A.G., Weidmann, B., Seebach, D., *Helv. Chim. Acta.*, 64(1981), 2485.
- (g). Miyashita, A., Takaya, H., Souchi, T., Noyori, R., *Tetrahedron*, 40(1984), 1245.
- [2] (a). Badger, G.M., Drewer, R.J., Lewis, G.E., *J. Chem. Soc.*, 1962, 4268.
- (b). Yamada, S., Akimoto, H., *Tetrahedron Lett.*, 1968, 3967.
- [3] Review see: Gschwend, H.W., Rodriguez, H.R., *Org. Reactns.*, 26(1980), 61.
- [4] 许遵乐、黄文洪、邬亮、谢颂凯, 有机化学, 1985, 475.
- [5] Yamamoto, K., Tukushima, H., Okamoto, Y., Hatada, K., Nakazaki, M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1984, 1111.
- [6] Horning, E.C., 有机合成, 中译本, 1955, 3, 82.
- [7] Bacon, R.G.K., Rennison, S.C., *Chem. & Ind.*, 1966, 812.
- [8] Jolly, W.L., 无机合成, 中译本, 11(1975), 72.

Axially Dissymmetric Biaryls

2. The Synthesis of (+)- and (-)-10,10'-Dihydroxy-9,9'-Biphenanthryl.

Xie Songkai Wu Feng Huang Wenhong

Abstract

Study of axially dissymmetric biaryls has recently been revived. Most of the work, however, were focused in derivatives of 1,1'-binaphthyl in terms of their syntheses and application to chiral recognition and various asymmetric syntheses⁽¹⁾. We have been interested in finding synthesis and stereochemistry of higher analog of biaryls. In this article, we demonstrate a novel synthetic approach to both enantiomers of 10,10'-dihydroxy-9,9'-biphenanthryl [(+)- and (-)-6]⁽⁵⁾.

An attempt of transformation of 9-methoxy phenanthrene (3) with *n*-butyllithium and TMEDA in ether at -78°C or room temperature to its lithium derivative (4) has yet been successful (Scheme 1). We have then explored the suitable reagent for oxidative coupling of 9-phenanthrol (8) to (±)-6. Despite the usefulness in synthesis of bis-2-naphthol (10), FeCl₃ acted quite reluctant in coupling 8, as the yield of 6 was only 33%. With Cu(II) and 2-phenylethylamine, coupling reaction of 8 resulted only *O*-arylation product 9. Finally we had discovered that Fe(AcAc)₃·BF₃·OEt₂ mixed reagent was excellent in this process. The yield of 6, m.p.237-8°C, was 80%, without 9, (Scheme 2).

The resolution of (±)-12, the hydrogen phosphate of (±)-6, was carried out successfully as shown in Scheme 4. Thus, the diastereomers of cinchonine salt of (±)-12 were separated by fractional crystallization from their solution in absolute ethanol. (+)-12 cinchonine salt, m.p.250°C, $[\alpha]_D^{20} + 473^\circ$ (c=0.50, methanol), was firstly precipitated from ethanol solution and then purified by recrystallization in aqueous methanol solution until no change of its optical rotation could be found. The yield was 60%. The salt was hydrolyzed in acidic solution to give (+)-12, $[\alpha]_D^{21} + 566^\circ$ (c=0.27, methanol). By reduction of (+)-12 with lithium aluminium hydride in tetrahydrofuran at 60°C, (-)-6 was resulted, $[\alpha]_D^{18} - 56^\circ$ (c=1.25, THF). The yields of the last two reactions were all near quantitative.

Similarly, from mother liquid of ethanol solution above, (-)-12 cinchonine salt was separated and then recrystallized in benzene-methanol solvents, $[\alpha]_D^{21} - 254^\circ$ (c=0.52, methanol), in 75% yield. The same treatments of the salt gave (-)-12, $[\alpha]_D^{21} - 544^\circ$ (c=0.22 methanol) and then (+)-6, $[\alpha]_D^{18} + 55^\circ$ (c=0.59, THF). The yields of both hydrolysis and reduction were also near quantitative. Determination of absolute configuration of 12 by X-ray diffraction method is in process.