

光学纯 1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基) 双乙基-1-醇/胺的合成探索

刘启宾

(大连联化化学有限公司, 辽宁 大连 116620)

摘要: 二苯并呋喃(II)与仲丁基锂(*s*-BuLi)、四甲基乙二胺(TMEDA)、乙醛(CH₃CHO)反应,得到1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-醇(IIIa),然后在氯铬酸吡啶盐(PCC)中经过氧化反应得到1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-酮(IVa),随后在(*S*)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷{(*S*)-MeCBS}催化下采用硼烷-二甲硫醚(BH₃-Me₂S)还原,重结晶后得到(1*R*,1'*R*)-1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-醇(I)。最佳反应条件为 $n(\text{II}) : n(\textit{s-BuLi}) : n(\text{TMEDA}) : n(\text{CH}_3\text{CHO}) = 1.0 : 3.0 : 3.3 : 2.2$, $n(\text{III a}) : n(\text{PCC}) = 1.0 : 4.0$, $n(\text{IV a}) : n[(\textit{S})\text{-MeCBS}] : n(\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}) = 1.0 : 0.6 : 3.0$, 3步反应总收率为32%。化合物I中存在分子内氢键,其影响了羟基进一步衍生。化合物IIIa经过氯化亚砷氯代、叠氮化钠取代和钯碳氢化还原,得到消旋1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-胺(VII),加入常见手性酸利用成盐拆分的方法未能得到光学纯1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-胺(VIII)。

关键词: 二苯并呋喃; (*S*)-MeCBS; (1*R*,1'*R*)-1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-醇; 分子内氢键; 成盐拆分; 精细化工中间体

中图分类号: O621.3 文献标识码: A 文章编号: 1003-5214(2020)05-1065-06

Synthetic exploration of optically pure 1,1'-(dibenzo[*b,d*] furan-4,6-diyl)bis(ethan-1-ol/amine)

LIU Qibin

(Dalian Allychem Company Limited, Dalian 116620, Liaoning, China)

Abstract: 1,1'-(Dibenzo[*b,d*]furan-4,6-diyl)bis(ethan-1-ol) (III a) was prepared by reaction of dibenzofuran (II) with sec-butyllithium (*s*-BuLi), tetramethyl ethylene diamine (TMEDA) and acetaldehyde (CH₃CHO), which was oxidized with pyridinium chlorochromate (PCC) to yield 1,1'-(dibenzo[*b,d*]furan-4,6-diyl) bis(ethan-1-one) (IV a). Subsequently, intermediate IV a was reduced with borane-dimethyl sulfide (BH₃-Me₂S) in the presence of a catalytic amount of (*S*)-2-methyl-CBS-oxazo borane{(*S*)-MeCBS} and recrystallization gave optically pure (1*R*,1'*R*)-1,1'-(dibenzo[*b,d*]furan-4,6-diyl)bis(ethan-1-ol) (I). The optimal reaction conditions for the synthesis of compound I were as follows: $n(\text{II}) : n(\textit{s-BuLi}) : n(\text{TMEDA}) : n(\text{CH}_3\text{CHO}) = 1.0 : 3.0 : 3.3 : 2.2$, $n(\text{III a}) : n(\text{PCC}) = 1.0 : 4.0$, $n(\text{IV a}) : n[(\textit{S})\text{-MeCBS}] : n(\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}) = 1.0 : 0.6 : 3.0$. Under these conditions, the overall yield of the three-step reaction was 32%. There are certain intramolecular hydrogen bonds in compound I, which affect further diversifications of its hydroxyl groups to some extent. Chlorination with thionyl chloride of III a, azidation with sodium azide and Pd/C-catalyzed hydrogenation afforded racemic 1,1'-(dibenzo[*b,d*]furan-4,6-diyl)bis(ethan-1-amine) (VII). However, optically pure 1,1'-(dibenzo[*b,d*]furan-4,6-diyl)bis(ethan-1-amine) (VIII) was not successfully obtained by the resolution of VII with commonly used chiral carboxylic acids.

Key words: dibenzofurans; (*S*)-MeCBS; (1*R*,1'*R*)-1,1'-(dibenzo[*b,d*]furan-4,6-diyl)bis(ethan-1-ol); intra molecular hydrogen bonds; salt resolution; fine chemical intermediates

均相不对称催化是化学研究领域中最活跃的领域之一。在过去的几十年中,由手性络合催化的不对称反应研究取得了显著的进展。多种具有光学纯的化合物得以合成并用做手性配体,从学术和实际应用的角度,设计合成新型手性配体以便将来可以应用于手性催化中,仍然是该领域研究的热点。

手性双酚/醇是一类应用广泛的手性配体,可以用于不对称催化雷福尔马茨基反应、不对称环氧化反应和不对称烷基化反应等,而且它们还是制备手性双胺、双膦等化合物的原料,在有机合成中扮演着非常重要的角色。例如:最常见的手性 1,1'-联萘酚(BINOL)双酚配体^[1],采用 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4/\text{ZnEt}_2/(\text{S})\text{-BINOL}$ 条件下在苯乙炔与酮催化加成反应中,取得了高达 92%e.e.和 81%的加成产物苯基炔丙醇^[2]; (L)-酒石酸二乙酯衍生的双醇^[3],进一步转化成异丙烯-2,3-二羟-1,4-双二丙基膦丁烷(DIOP)双磷配体后与 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 络合,催化 2-异丙烯苯酚与 CO 和 H_2 反应得到手性氢化香豆素,取得了最高 85%的收率和 90%e.e.^[4]; (D)-甘露醇衍生的双脱水手性双磷配体,在铑催化的不饱和丙烯酸甲酯不对称氢化中,取得了高于 99%的转化率和 98%e.e.^[5]; (D)-甘露醇衍生的双缩苯甲醛双醇与钌进行络合后,催化查尔酮与叔丁基过氧化氢(TBHP)的不对称环氧化时,取得了近乎定量的转化率(97%~100%)^[6],然而,采用二苯并呋喃衍生的光学纯双醇的研究仍是空白(已经《科技查新报告》证实,报告编号:2019—214LQ),重要配体结构式如图 1 所示。

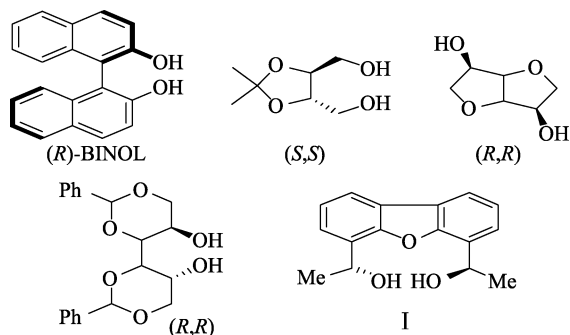
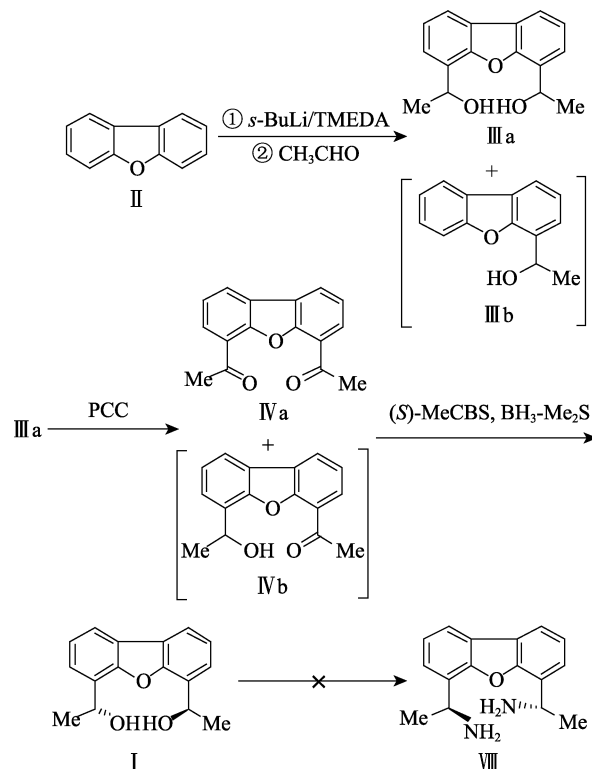


图 1 典型的手性双酚/醇配体

Fig.1 Representative examples of chiral bisphenol/alcohol ligands

本文对二苯并呋喃衍生的光学纯 1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-醇/胺进行了详细合成工艺研究。从二苯并呋喃出发(II),经仲丁基锂去质子后与乙醛进行加成反应,再进行氧化反应,随后采用催化不对称还原得到光学纯 1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-醇(I)。在得到 I 的基础上,采用以下两种方法进行了深入研究:(1)将 I 转变成构型

完全相反的光学纯 1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-胺(VIII);(2)从消旋 1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-醇(IIIa)先得到消旋 1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-胺(VII),再采用酸性拆分剂成盐拆分合成光学纯 1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-胺(VIII)。以期对得到的二苯并呋喃衍生双醇配体在蒎烯的不对称环氧化,以及双胺配体在羰基的不对称还原反应中进行应用,配体合成路线如下所示:



1 实验部分

1.1 试剂与仪器

二苯并呋喃,化学纯,百灵威科技有限公司;正丁基锂($n\text{-BuLi}$, 1.6 mol/L 己烷溶液)、仲丁基锂($s\text{-BuLi}$, 1.3 mol/L 己烷溶液),工业纯,上虞华伦化工有限公司;四甲基乙二胺(TMEDA,化学纯)、乙醛(TMEDA,化学纯),上海阿拉丁生化科技股份有限公司;氯铬酸吡啶鎓盐(PCC),化学纯,阿法埃莎(中国)化学有限公司;硼烷二甲基硫醚络合物($\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$, 10 mol/L),西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司;(S)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷{(S)-MeCBS}固体,化学纯,大连联化化学有限公司;无水硫酸镁,化学纯,上海麦克林生化科技有限公司;四氢呋喃、正己烷、正庚烷、丙酮、二氯甲烷、乙酸乙酯,均为工业纯,除四氢呋喃采用金属钠和二苯甲酮回流脱水后使用外,其他均直接使用。

DRX 400 型核磁共振波谱仪, 德国 Bruker 公司; 6890-5975C 型气质联用仪、HP 6890 型高效液相色谱仪, 美国 Agilent 公司; Chiralcel AD-H 型手性柱, 大赛璐药物手性技术(上海)有限公司; JASCO-1020 型旋光仪, 日本佳司科公司。

1.2 方法

1.2.1 (1R,1'R)-1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-醇 (I) 的合成

1.2.1.1 化合物 1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-醇 (IIIa) 的合成

N_2 保护下, 在 1000 mL 反应瓶内, 加入二苯并呋喃 II (33.6 g, 0.20 mol)、四氢呋喃 (150 mL) 和 TMEDA (9.9 mL, 0.66 mol), 搅拌至完全溶解后, 降温至 $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 开始滴加 *s*-BuLi (1.3 mol/L, 461 mL, 0.6 mol) 己烷溶液, 刚开始滴入时, 溶液即变红, 随后整个溶液开始变为墨绿色, 2.5 h 内滴加完毕。滴毕保温反应 2 h, 随后开始缓慢滴加 CH_3CHO (25 mL, 0.44 mol) 的四氢呋喃溶液 (150 mL), 滴毕继续保温反应 2 h, 溶液在干冰/丙酮浴中自然升至室温反应 8 h。停止反应, 加入 2 mol/L 盐酸淬灭和二氯甲烷 (220 mL) 分层, 有机层旋干后, 得到 III a/III b 混合物, 采用 *V* (乙酸乙酯) : *V* (正己烷) = 8 : 1 混合溶剂打浆后得到淡黄色固体 1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-醇 (III a) 32.3 g, 收率 63%。 1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz), δ : 7.79(d, $J=7.7$ Hz, 2H, ArH), 7.47(d, $J=7.4$ Hz, 2H, ArH), 7.27~7.29(m, 2H, ArH), 5.43(q, $J=5.7$ Hz, 2H, CH), 2.81(s, 2H, OH), 1.67(d, $J=6.5$ Hz, 6H, CH_3); m/Z : 256.11 $[M]^+$ 。打浆母液柱层析得到 1-(4-二苯并呋喃)乙基-1-醇 (III b), 无色油状液体; 1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz), δ : 7.83(d, $J=7.7$ Hz, 1H, ArH), 7.57(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.49(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.45(t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.24~7.35(m, 2H), 5.46(q, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.38(s, 1H), 1.69(d, $J=6.5$ Hz, 3H); m/Z : 212.08 $[M]^+$ 。

1.2.1.2 化合物 1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-酮 (IVa) 的合成

N_2 保护下, 在 1000 mL 反应瓶内, 加入上步分离得到的 III a (17.1 g, 66 mmol) 和丙酮 (400 mL), 搅拌至完全溶解后, 再加入二氯甲烷 (200 mL), 随后分 10 批均量加入 PCC (56.0 g, 0.26 mol)。升温至回流反应 5 h, 体系变成深黑色, TLC 检测原料反应完毕。趁热硅藻土过滤, 滤饼加入 300 mL 乙酸乙酯回流后再经硅藻土过滤, 合并滤液后减压旋蒸, 得到粗品, IV a/IV b 混合物加入丙酮再次回流后, 冷却过滤, 得到白色固体 1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-酮 (IV a) 12.3 g, 收率 73%。 1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz), δ : 8.19(d, $J=7.6$ Hz, 2H, ArH), 8.13(d, $J=7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.51(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.01(s, 6H, CH_3); ^{13}C NMR($CDCl_3$, 100 MHz), δ : 195.5, 154.6, 128.5,

125.6, 124.9, 123.6, 122.8, 31.1; m/Z : 252.09 $[M]^+$ 。

1.2.1.3 化合物(1R,1'R)-1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-醇 (I) 的合成

N_2 保护下, 在 250 mL 反应瓶内, 加入 (*S*)-MeCBS (0.42 g, 1.5 mmol) 和四氢呋喃 (20 mL), 搅拌至完全溶解后, 再加入 $BH_3 \cdot Me_2S$ (10 mol/L, 0.72 mL, 7.2 mmol)。搅拌均匀后, 冷却至 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌 1 h, 随后撤去冰浴自然恢复到室温后, 再缓慢滴加 IV a (0.63 g, 2.5 mmol) 溶解在四氢呋喃 (25 mL) 的溶液, 1.5 h 滴加完毕。继续反应 40 min, TLC 检测反应完全。冷却至 $0\text{ }^\circ\text{C}$, 缓慢滴加过量甲醇淬灭反应, 搅拌 1 h。旋干有机溶剂后, 加入二氯甲烷萃取, 采用 1 mol/L 盐酸水洗, 有机层减压蒸馏得到白色固体 0.50 g, 99.2% e.e., 外消旋体/内消旋体 (*dl/meso*) = 15 : 1, 乙酸乙酯 15 mL 重结晶得到 0.45 g (1R, 1'R)-1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-醇 (I), 粒状白色晶体, 收率 70%, 99.8% e.e., 未检测到内消旋体。 $[\alpha]_D^{27} = +105.65$ ($c=0.56$, MeOH)。 1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz), δ : 7.86 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.55 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.36 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, ArH), 5.51 (q, $J=6.0$ Hz, 2H, CH), 2.31 (s, 2H, OH), 1.72 (d, $J=6.8$ Hz, 6H, CH_3); ^{13}C NMR($CDCl_3$, 100 MHz), δ : 152.8, 129.7, 124.2, 123.6, 123.1, 119.7, 66.1, 23.8; m/Z : 256.12 $[M]^+$ 。

1.2.2 化合物(1R,1'R)-1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-醇 (I) 的分析条件

采用手性 CHIRALCEL AD-H 柱, *V* (正己烷) : *V* (异丙醇) = 80 : 20, 流速 0.8 mL/min, 检测波长为 254 nm, (1*S*,1'*S*) 型出峰时间 12.9 min, 内消旋体出峰 19.1 min, (1*R*,1'*R*) 型出峰 21.4 min。

2 结果与讨论

2.1 1H NMR 分析

采用氘代氯仿对 (1*R*,1'*R*)-1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-醇 (I) 的核磁共振氢谱进行研究, 不同样品质量浓度 (10~30 g/L) 时, 光学纯 (1*R*,1'*R*)-双醇 I 中的醇羟基均在 2.31 处出尖峰; 采用氘代丙酮溶剂时, 不同样品质量浓度 (10~60 g/L) 时两个醇羟基峰均在 4.49 处出尖峰, 表明分子中具有一定的分子内氢键作用。

2.2 反应条件的考察

2.2.1 锂化条件对化合物 III a 收率的影响

在 1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-醇 (III a) 的合成中, 二苯并呋喃在丁基锂中进行锂化, 随后与乙醛反应, 得到 1-(4-二苯并呋喃)乙基-1-醇 (III b) 和 1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-醇 (III a), 以双加成产物 III a 的收率为考察对象, 进行了反应条件优化, 结果见表 1。

表 1 不同锂化条件对化合物 III a 收率的影响
Table 1 Effect of different lithiation conditions on the yield of compound III a

标号	锂化试剂	锂化/加成温度	反应溶剂	$n(\text{II}) : n(\text{BuLi}) :$ $n(\text{TMEDA}) : n(\text{CH}_3\text{CHO})$	III a/III b ^①	III a 分离收率/%
1	<i>n</i> -BuLi/TMEDA	回流/0 °C~室温	正己烷	1.0 : 3.0 : 3.3 : 2.2	2.1 : 1	44
2	<i>s</i> -BuLi/TMEDA	-78 °C/-78 °C~室温	四氢呋喃	1.0 : 3.0 : 3.3 : 2.2	6.2 : 1	63
3	<i>n</i> -BuLi/TMEDA	回流/0 °C~室温	正己烷	1.0 : 2.5 : 3.0 : 2.2	1.6 : 1	32
4	<i>s</i> -BuLi/TMEDA	-78 °C/-78 °C~室温	四氢呋喃	1.0 : 2.5 : 3.0 : 2.2	5.5 : 1	55
5	<i>n</i> -BuLi/TMEDA	回流/-78 °C~室温	四氢呋喃	1.0 : 2.5 : 3.0 : 2.2	1.7 : 1	34

①液相色谱中对应的峰面积之比。

由表 1 可见, 锂化时采用 *n*-BuLi/TMEDA 与二苯并呋喃在正己烷溶剂中回流^[7]反应 2 h, 锂化结束后, 降温至 0 °C 加入乙醛, 逐渐升至室温反应 10 h, 监测反应液两者比例为 2.1:1, 采用柱层析分离后, III a 和 III b 两者合计收率 73% (标号 1)。进行柱层析时, 产物 III a 在柱子上很容易析出, 根据产物的性质特点, 最终采用乙酸乙酯和正己烷的混合溶剂打浆除去液体副产物 III b, 收率为 44%。

当锂化试剂更换为 *s*-BuLi/TMEDA 时(标号 2), 在 -78 °C 进行锂化^[8]交换 2 h, 然后加入乙醛, 保温反应 2 h, 随后逐渐升至室温反应 8 h, 经检测, III a 增加, III b 减少, 最高达到比例为 6.2:1。当降低锂化试剂用量时(标号 3 和 4), 收率和区域选择性都有不同程度下降。当采用 *n*-BuLi/TMEDA 在正己烷中回流后, 再冷却至 -78 °C 四氢呋喃溶剂中加入乙醛(标号 5), 得到与标号 3 类似结果, 表明锂化试剂和锂化温度对反应选择性有较大影响。

得到的最佳锂化条件为 $n(\text{II}) : n(\text{s-BuLi}) : n(\text{TMEDA}) : n(\text{CH}_3\text{CHO}) = 1.0 : 3.0 : 3.3 : 2.2$ 。

2.2.2 氧化条件对化合物 IV a 收率的影响

以 III a 为原料采用不同氧化试剂进行反应, 预期得到 1-(4-二苯并呋喃)乙基-1-酮(IV b)和 1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-酮(IV a), 分别采用常规的斯文(Swern)氧化^[9]和 PCC 氧化^[10], 结果见表 2。

表 2 不同氧化条件对化合物 IV a 收率的影响

Table 2 Effect of different oxidation conditions on the yield of compound IV a

标号	氧化试剂	$n(\text{III a}) :$ $n(\text{氧化试剂})$	反应溶剂	温度/°C	IV a/IV b ^①	IV a 分离收率/%
1	Swern	1.0 : 2.5	二氯甲烷	-40~-50	—	—
2	PCC	1.0 : 2.5	丙酮/ 二氯甲烷	回流	6.3 : 1	42
3	PCC	1.0 : 4.0	丙酮/ 二氯甲烷	回流	11.8 : 1	73
4	PCC	1.0 : 5.0	丙酮/ 二氯甲烷	回流	34.2 : 1	71

①液相色谱中对应的峰面积之比。

由表 2 可见, 采用 Swern 氧化条件, 以 DMSO/(COCl)₂ 在二氯甲烷溶剂反应, 加入三乙胺淬灭后, 检测产物为羟基被氯取代的单氯代和双氯代产物, 两者比例为 3.3:1 (标号 1)。当更换为 PCC 氧化时(标号 2~4), 采用丙酮/二氯甲烷为反应溶剂, 均生成了产物 IV a, 同时也伴随有氧化不完全的副产物 IV b, 最高达到 73% 分离收率(标号 3), 继续增加 PCC 用量时, 产品在 PCC 上黏附量增加, 收率略有降低(标号 4)。因此, 最佳氧化条件为 $n(\text{III a}) : n(\text{PCC}) = 1 : 4$ 。

2.2.3 还原条件对化合物 I 非对映选择性和对映选择性的影响

在(1*R*,1'*R*)-1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-醇(I)合成中, 采用经典(*S*)-MeCBS 催化剂^[11]进行还原时, 存在内消旋体和光学产物, 反应条件同 1.2.1.3, 结果见表 3。

表 3 不同还原条件对化合物 I 对映选择性和非对映选择性的影响

Table 3 Effect of different reduction condition on the diastereoselectivity and enantioselectivity of compound I

标号	$n(\text{IV a}) : n[(\text{S})\text{-MeCBS}] :$ $n(\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S})$	转化率/%	<i>dl/meso</i>	对映选择性 (I) %e.e.
1	1.0 : 0.15 : 2.0	83	1.0 : 2.3	49.1
2	1.0 : 0.15 : 3.0	>99	1.0 : 1.8	50.4
3	1.0 : 0.60 : 3.0	>99	15.1 : 1.0	99.2
4	1.0 : 0.80 : 3.0	>99	45.9 : 1.0	99.8

由表 3 可见, 采用摩尔分数 15%(*S*)-MeCBS 为催化剂和 BH₃-Me₂S 作为还原剂, 室温反应 10 h, 当还原剂用量不足时, 转化不完全(标号 1); 当还原剂为 3 倍量时, TLC 监测基本反应完毕(标号 2), 此时产物 I 仅有 50.4%e.e., 同时伴随有内消旋体; 保持还原剂用量不变, (*S*)-MeCBS 催化剂用量为 IV a 物质的量的 0.60 倍时, 反应结束后, *dl/meso* 两者比例高达 15.1:1.0, 对映选择性高达 99.2%(标号 3), 经过乙酸乙酯重结晶后无内消旋体。当(*S*)-MeCBS 增至 IV a 物质的量的 0.80 倍时结果最佳, *dl/meso* 两者比例为 45.9:1.0, 99.8%e.e. (标号 4)。

上述还原反应重复性良好,进行3批次实验,均得到类似结果,采用标号3反应条件时,内消旋体通过重结晶每批均可除去。采用(*R*)-MeCBS 催化剂时,得到(1*S*,1'*S*)-1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-醇。考虑到催化剂成本,最佳反应条件为 $n(\text{IV a}) : n[(\text{S})\text{-MeCBS}] : n(\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}) = 1.0 : 0.6 : 3.0$ 。

2.3 光学纯 1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-胺 (VIII) 的合成

2.3.1 从化合物 I 合成光学纯 1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-胺 (VIII)

该反应通常采用的方法有3种^[12]:

方案(1): 采用(1*R*,1'*R*)-1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-醇(I)与甲基磺酰氯/对甲苯磺酰氯在碱性条件下(三乙胺或吡啶)先转变成甲基/对甲苯磺酸酯,再与 NaN_3 发生亲核 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应得到构型完全翻转的叠氮基团^[13-14],然后在 Pd/C 催化下氢化反应得到(1*S*,1'*S*)-1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-胺(VIII)。

方案(2): 当采用 Mitsunobu 条件^[15]进行反应时,将(1*R*,1'*R*)-1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-醇(I)中二醇直接转变成构型翻转的叠氮基团,然后在 Pd/C 催化下氢化反应得到(1*S*,1'*S*)-1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-胺(VIII)。

方案(3): 采用(1*R*,1'*R*)-1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-醇(I)先转变成二苯基磷酸酯^[16],随后在 2,6-二甲基苯醌/ $n\text{-Bu}_4\text{NN}_3$ 中,发生 $\text{S}_{\text{N}}2$ 取代反应得到构型翻转的叠氮基团^[17],然后在 Pd/C 催化下氢化反应得到(1*S*,1'*S*)-1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-胺(VIII)。

反应结果分析:

方案(1): 第一步反应尝试了标准条件^[13-14],不论采用三乙胺还是吡啶作碱,得到产物以 4-(1-氯乙基)二苯并呋喃为主,伴有少量 4,6-双(1-氯乙基)二苯并呋喃;当采用吡啶既做溶剂又做碱时,产物从以 4-(1-氯乙基)二苯并呋喃为主变为以 4,6-双(1-氯乙基)二苯并呋喃为主。

方案(2): 采用 Mitsunobu 条件(TPP/DIAD/ NaN_3 /DMF/RT)^[15]进行反应时,TLC 显示有主点生成,柱层析分离后,经 $^1\text{H NMR}$ 鉴定,为无法确定结构的混合物。

方案(3): 采用 PPh_2NEt_2 /4,5-二氯咪唑/ Et_3N /DCM/RT^[16]时,TLC 检测原料消失,有明显主点生成,经 GC/MS 确认为产物,然而经柱层析纯化时,产物在硅胶柱上氧化分解,无法分离得到。

上述3种方法从侧面可以印证手性二醇中存在很强的分子内氢键,常规反应方法无法破坏,当采

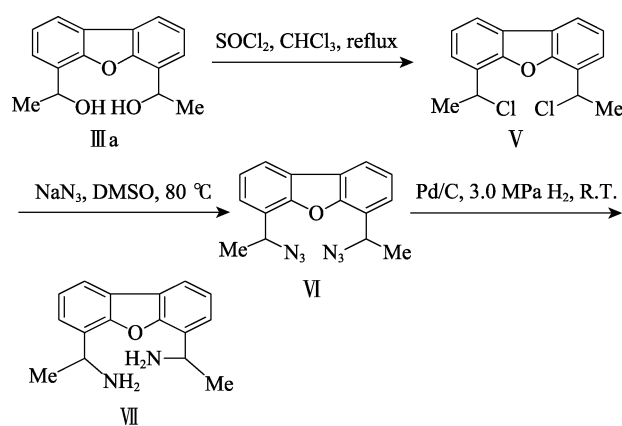
用特殊针对分子内氢键的方法时,反应相对顺利。

2.3.2 采用消旋体拆分途径合成光学纯 1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-胺 (VIII)

在光学纯 1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-醇(I)未能转变成光学纯 1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-胺时,更换为第二种替换途径:采用消旋 1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-醇(III a)经过氯化亚砷氯代,叠氮化钠取代和氢化还原,得到消旋 1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-胺(VII),然后加入酸性拆分剂采用成盐拆分方法得到光学纯 1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-胺(VIII)。

2.3.2.1 消旋 1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-胺 (VII) 的合成

合成路线如下所示:



化合物 4,6-双(1-氯乙基)二苯并呋喃(V)的合成: 将 1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-醇(III a)(10.2 g, 40 mmol)与氯仿混合,部分溶解,随后加入 SOCl_2 (17.5 mL, 0.24 mol),室温下搅拌至完全溶解后,升温至回流反应 1.5 h,体系变为深黑色。停止反应,冷却后,小心加入冰水淬灭反应后,用饱和碳酸钠和饱和食盐水洗,旋蒸得到粗品,柱层析得到 4,6-双(1-氯乙基)二苯并呋喃(V) 10.4 g,黄色油状液体,收率 88%。

化合物 4,6-双(1-叠氮乙基)二苯并呋喃(VI)的合成: 将 4,6-双(1-氯乙基)二苯并呋喃 V(10.4 g, 35 mmol)与 DMSO(120 mL)混合,搅拌下完全溶解,再加入 NaN_3 (9.1 g, 0.14 mol)后升温至 80°C 反应 15 h。停止反应,冷却后,加入水和乙酸乙酯萃取分液后,再用水和饱和食盐水洗,无水硫酸镁干燥。柱层析后得到 4,6-双(1-叠氮乙基)二苯并呋喃(VI) 9.2 g,浅黄色油状液体,收率 85%。

化合物 1,1'-(4,6-二苯并呋喃二基)双乙基-1-胺(VII)的合成: 将 4,6-双(1-叠氮乙基)二苯并呋喃(VI)(9.2 g, 30 mmol)和 60 mL 乙酸乙酯混合,搅拌下完全溶解后,加入 5%(质量分数)Pd/C 800 mg

后, 充 H_2 至压力 3.0 MPa 反应过夜。停止反应, 小心释放氢气后, 经硅藻土过滤后, 旋干有机溶剂后, 得到消旋 1,1'-(4,6-二苯并咪喃二基)双乙基-1-胺 (VII) 7.5 g, 浅黄绿色油状液体, 收率 99%。

2.3.2.2 消旋体 1,1'-(4,6-二苯并咪喃二基)双乙基-1-胺 (VII) 与酸性拆分剂成盐拆分

采用拆分消旋环己双胺的改进方法〔(L)-酒石酸/HOAc/MeOH/ H_2O /回流〕对消旋体 1,1'-(4,6-二苯并咪喃二基)双乙基-1-胺进行拆分时^[18], 过程中无盐析出。采用等物质的量(R)-扁桃酸或(D)-樟脑磺酸/(D)-二苯甲酰酒石酸/(L)-苹果酸分别在丙酮和甲醇溶剂中成盐拆分时, 仅在(D)-DBTA 中有发黏固体析出, 过滤干燥后, 成盐收率接近 100%。将(D)-DBTA 用量降至 0.5 mol 时, 采用甲醇、乙醇、二氯甲烷、乙醚、乙醇/丙酮、乙醇/乙醚不同溶剂成盐拆分时, 均得到发黏固体, 过滤游离后得到产品仍为近乎外消旋体。将拆分剂更换为(D)-DTTA 时, 取得了类似结果。

3 结论

(1) 采用二苯并咪喃为原料, 在 *s*-BuLi/TMEDA/ CH_3CHO 条件下反应, 打浆纯化得到 1,1'-(4,6-二苯并咪喃二基)双乙基-1-醇 (III a), 接着在 PCC 中氧化, 得到 1,1'-(4,6-二苯并咪喃二基)双乙基-1-酮 (IV a), 随后在(S)-MeCBS/ BH_3 - Me_2S 条件下还原, 乙酸乙酯重结晶后得到(1*R*,1'*R*)-1,1'-(4,6-二苯并咪喃二基)双乙基-1-醇 (I), 无内消旋体。

(2) (1*R*,1'*R*)-1,1'-(4,6-二苯并咪喃二基)双乙基-1-醇 (I) 经过不同浓度下核磁共振氢谱分析, 醇羟基位置不随浓度变化, 表明存在一定的分子内氢键。

(3) 采用消旋 1,1'-(4,6-二苯并咪喃二基)双乙基-1-醇 (III a) 经过氯化亚砷氯代、叠氮化钠取代和氢化还原, 得到消旋 1,1'-(4,6-二苯并咪喃二基)双乙基-1-胺 (VII), 加入常见手性酸成盐拆分的方法未能得到(1*S*,1'*S*)-1,1'-(4,6-二苯并咪喃二基)双乙基-1-胺 (VIII)。

(4) (1*R*,1'*R*)-1,1'-(4,6-二苯并咪喃二基)双乙基-1-醇 (I) 在经过一定条件磷化时, 反应过程中检测得到了双磷配体, 但在柱层析纯化时分解, 纯化方法仍需进一步研究。

参考文献:

- BRUNEL Jean-Michel, GERARD B. A new and efficient method for the resolution of 1,1'-binaphthalene-2,2'-diol[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 1993, 58(25): 7313-7314.
- ZHOU Y F, WANG R, XU Z Q. *et al.* Highly enantioselective phenylacetylene additions to ketones catalyzed by (S)-BINOL-Ti complex[J]. *Organic Letter*, 2004, 6(23): 4147-4149.
- MEHMET D, SEMA A D, HANS-GUENTHER S. Synthesis of C2-symmetric bisphosphine ligands from tartaric acid, and their performance in the Pd-catalyzed asymmetric *o*-allylation of a phenol[J]. *European Journal of Organic Chemistry*, 2014, 2014(20): 4315-4326.
- DONG C, ALPER H. Catalytic asymmetric cyclo carbonylation of *o*-isopropenyl phenols: Enantioselective synthesis of six-membered ring lactones[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2004, 69(15): 5011-5014.
- REETZ M T, NEUGEBAUER T. New diphosphite ligands for catalytic asymmetric hydrogenation: The crucial role of conformationally enantiomeric diols[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 1999, 38(1/2): 179-181.
- OU Jun (欧军), CHEN Yixin (陈亿新), LIU Juntao (刘军涛), *et al.* Application of chiral diol ligand derived from *D*-mannitol in asymmetric epoxidation reaction[J]. *Journal of South China Normal University Natural Science Edition* (华南师范大学学报: 自然科学版), 2007, (1): 75-81, 97.
- DENG Y, CHANG C J, NOCERA D G. Direct observation of the "pac-man" effect from dibenzofuran-bridged cofacial bisporphyrins[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2000, 122(2): 410-411.
- IRELAND B J, WHEATON C A, HAYES P G. Cationic organomagnesium complexes as highly active initiators for the ring-opening polymerization of ϵ -capro lactone[J]. *Organometallics*, 2010, 29(5): 1079-1084.
- YAN Y, WANG J, KAYSER M. Approaches to the synthesis of enantiopure α -hydroxy- β -lactams with functionalized side chains[J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, 18(17): 2021-2029.
- YOICHIRO K, HIROKAZU U, ATSUSHI K, *et al.* Rearrangement of indene skeletons under mild conditions[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2007, 72(18): 6749-6752.
- KLAUCK M I, PATEL S G, WISKUR S L. Obtaining enriched compounds via a tandem enantioselective reaction and kinetic resolution polishing sequence[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2012, 77(7): 3570-3575.
- JIANG Yubo (江玉波), KUANG Chunxiang (匡春香), HAN Chunmei (韩春美). *et al.* Advances in the synthesis of organic azides[J]. *Chinese Journal of Organic Chemistry* (有机化学), 2012, 32(12): 2231-2238.
- TELZEROW A, PARIS J, HÅKANSSON M, *et al.* Amine transaminase from *exophiala xenobiotica*—crystal structure and engineering of a fold IV transaminase that naturally converts biaryl ketones [J]. *ACS Catalysis*, 2019, 9(2): 1140-1148.
- ITO M, KOYAKUMARU K, OHTA T, *et al.* A simple and convenient synthesis of alkyl azides under mild conditions [J]. *Synthesis*, 1995, 1995(4): 376-378.
- REN Xinfeng (任新锋), XU Jingli (徐菁利), CHEN Sihao (陈思浩). Recent progress of Mitsunobu reaction[J]. *Chinese Journal of Organic Chemistry* (有机化学), 2006, 26(4): 454-461.
- LIU Q, ZHOU Y. Synthesis of chiral cyclohexane-backbone P, N-ligands derived from pyridine and their applications in asymmetric catalysis[J]. *Tetrahedron Letter*, 2007, 48(12): 2101-2104.
- IRANPOOR N, FIROUZABADI H, AKHLAGHINIA B, *et al.* A novel and highly selective conversion of alcohols, thiols, and silyl ethers to azides using the triphenyl phosphine/2, 3-dichloro-5, 6-dicyanobenzoquinone (DDQ)/*n*-Bu₄NN₃ system[J]. *Synthesis*, 2004, 45(16): 3291-3294.
- SCHANZ H-J, LINSEIS M A, GILHEANY D G. Improved resolution methods for (*R*, *R*)- and (*S*, *S*)-cyclohexane-1, 2-diamine and (*R*)- and (*S*)-BINOL[J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 2003, 14(18): 2763-2769.