

## 摘要

本文以(*R*)-(-)-苯甘氨酸为起始原料合成了(*R*)-(-)-苯甘氨酸, 收率 86.5%。然后光学纯的(*R*)-(-)-苯甘氨酸与潜手性的 (2-羟基-5-甲基苯基) 甲基酮(**2a**)、(2-羟基-3, 5-二甲基苯基) 甲基酮(**2e**)、(2-羟基-5-氯苯基) 甲基酮(**2i**)、(2-羟基-3, 5-二氯苯基) 甲基酮(**2l**)等反应转化为相应的烯胺中间体, 再用硼氢化钠诱导还原, 得到十四种未见报道的(*R*)-(-)-苯甘氨酸类手性配体: 2-[(1*S*)-1-[(1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]乙基}-4-甲基苯酚(*(R,S)*-**4a**)、2-(1*S*)-1-[(1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]乙基}-4,6-二甲基苯酚(*(R,S)*-**4e**)、4-氯-2-[(1*S*)-1-[(1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]乙基}苯酚(*(R,S)*-**4i**)、2,4-二氯-6-[(1*S*)-1-[(1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]乙基}苯酚(*(R,S)*-**4l**)等, 收率为 71.6~86.3%, d.e.值 95.2~100.0%。

将其中的两种手性配体(2-[(1*S*)-1-[(1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]乙基}-4-甲基苯酚(*(R,S)*-**4a**)、4-氯-2-[(1*S*)-1-[(1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]乙基}苯酚(*(R,S)*-**4i**)和盐酸反应生成相应的盐酸盐(*(R,S)*-**5a**、(*(R,S)*-**5i**), 选择合适的溶剂培养出单晶, 利用 X-射线衍射技术测定了单晶的非氢原子的坐标及各向同性位移参数; 键长与键角参数; 单晶的 3D 结构与单晶的晶群立体俯视图。通过对以上一系列单晶的 X-射线衍射数据分析确定了新手性中心的绝对构型为 *S* 构型。利用 AM1 半经验算法对每一个不对称诱导反应的两种过度态进行量化计算, 比较两种过度态能量的高低, 推导出优势产物的绝对构型, 从而为绝对构型的确定提供了理论依据。

用手性氨基烷基酚化合物(*(R,S)*-**4a~h**)作催化剂, 催化丙二酸二乙酯对环己烯酮的不对称加成反应, 收率 54.6~92.2%, e.e.值 3.0~67.7%。本文还考察了催化剂用量和反应时间对催化反应的影响。研究发现随催化剂用量增加, 催化产物的化学收率和 ee 值都有所增加; 延长催化反应的时间能显著提高收率。优化后的反应条件为: 手性配体: LiAlH<sub>4</sub>=1:1; 催化剂用量 20%; 催化反应时间 48h。

本研究中合成的各种中间体及最终化合物的结构均通过 IR、<sup>1</sup>HNMR 和元素分析得以鉴定。

关键词: 手性 不对称诱导 不对称 Michael 加成 对映选择性

## ABSTRACT

(*R*)-(-)-phenylglycinol was prepared from (*R*)-(-)-phenylglycine with a simple procedure. Then fourteen novel chiral aminoalkylphenols ((*R,S*)-**4a~n**) were synthesized by stereoselective reduction with NaBH<sub>4</sub> of corresponding imine derivatives from (*R*)-(-)-phenylglycinol with prochiral 2-hydroxy-5-methylphenyl alkyl ketones such as (2-hydroxy-5-methylphenyl)methyl ketone(**2a**), (2-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl ketone(**2e**), (2-hydroxy-5-chlorophenyl)methyl ketone(**2i**), (2-hydroxy-3,5-dichlorophenyl)-methyl ketone(**2l**), et al. All chiral aminoalkylphenols were obtained in good chemical yields (71.6~86.3%) and high d.e. values (95.2~100.0%d.e.) under very mild reaction conditions.

Single crystals of (*R,S*)-**5a** and (*R,S*)-**5e** crystallized from iso-propanol/ethyl acetate solvate, and their structure were determined by X-ray diffraction. The absolute configuration of their new stereogenic center was determined to be *S* configuration, from which absolute configurations of chiral ligand (*R,S*)-**4a~n** were inferred. By calculating the total energy of the transition state with AM1 semi-empirical method, the absolute configuration of the new stereogenic center can also be inferred.

The catalytic activity of the aminoalkylphenols was examined for the addition of diethyl malonate to cyclohexenone, resulting in moderate to good enantioselectivities (3.0~67.7%e.e.) and high yields (54.6~92.2%). The effective factors such as reaction temperature, reaction time and the amounts of chiral catalyst were studied in this paper. It was also found that the enantioselectivity of the reaction was effected mainly by chiral catalyst and the aryl substituents on the substrate.

Structures of all intermediates and terminal products prepared in this paper were confirmed by IR, <sup>1</sup>HNMR and element analysis.

**Key Words:** chirality    asymmetric induction    enantioselective Michael addition  
stereoselectivity

## 原创性声明

本人郑重声明：所呈交的学位论文，是本人在导师的指导下，独立进行研究所取得的成果。除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的科研成果。对本文的研究作出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式标明。本人完全意识到本声明的法律责任由本人承担。

论文作者签名： 王祥波 日期： 2006. 5. 30

## 关于学位论文使用授权的声明

本人完全了解济南大学有关保留、使用学位论文的规定，同意学校保留或向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅和借鉴；本人授权济南大学可以将学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或其他复制手段保存论文和汇编本学位论文。

（保密论文在解密后应遵守此规定）

论文作者签名： 王祥波 导师签名： 沈广友 日期： 2006年5月30日

## 第一章 前言

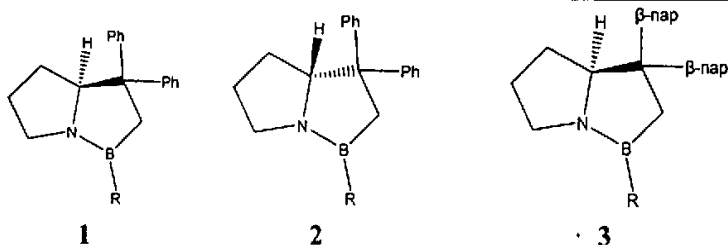
手性是自然界生命物质的基础特征之一，因此动植物以及人体都具有精确的手性物质识别能力。20 世纪 60 年代末，由于服用消旋体的药物“反应停”作为镇痛药或止咳药，在欧洲妊娠妇女中造成了大量胚胎畸形惨剧。之后人们才发现有些药物只有一种对映体有治疗作用，而另一对映体没有药效甚至有毒副作用。“反应停”中的(*R*)-酞胺吡咯酮((*R*)-Thalidomide)具有镇静作用，相应的(*S*)-异构体却会导致新生儿畸形。再如，萘普森(Naproxen)和布洛芬(Iprofen)都是良好的非甾体消炎镇痛药，虽然它们的两种对映体都有药效，但(*S*)-异构体的药效比(*R*)-异构体分别高 35 倍和 28 倍；L-多巴(L-dopa)是治疗帕金森病的良药，但其对映体却有严重的毒副作用。

由于手性物质对学术研究和药物研制的重要意义，获得手性药物为目的的研究已成为有机化学最为引人注目的领域之一。目前使用化学手段得到手性药物及其中间体的方法主要有：外消旋体的拆分、手性源合成、手性辅助试剂法和手性催化等。外消旋体拆分，既费钱费力又非环境友好。而手性催化法因催化效率高，反应过程经济且环境友好等而更受重视<sup>[1]</sup>。

二十世纪中期，日本科学家野依良治和美国科学家夏普雷斯用氢化反应催化剂分别实现了光学异构体的不对称合成，从而改变了自有化学合成以来的所有化学合成方法，在化学界和化工企业界产生了巨大影响，并在 2001 年获得了诺贝尔化学奖。

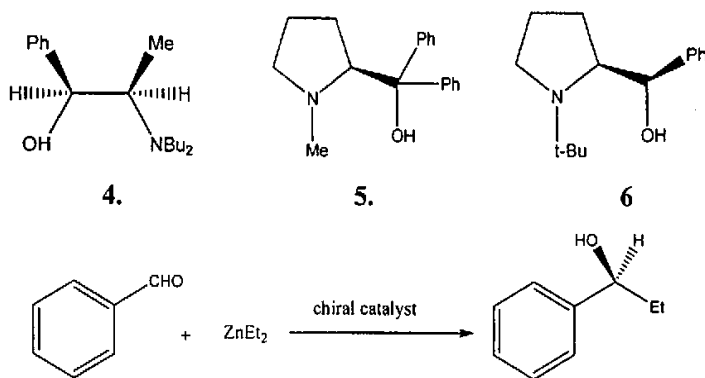
在诸多的不对称合成催化剂中，手性氨基醇受到广泛关注。手性氨基醇是一类可由氨基酸还原得到的光学活性物质。由于它具有适合的配位原子（氨基、羟基），在和金属原子反应生成配合物时，能够较方便地控制配位数和立体构型，提高配合物的刚性，从而在催化和诱导多种类型的不对称反应中表现出优良的性能<sup>[2-5]</sup>。

手性氨基醇类配体通过与过渡金属配位后，可以不对称催化氢化 C=C、C=O 和 C=N 键，分别用于制备手性氨基酸、手性醇和手性胺。手性氨基醇与硼烷形成的噁唑硼烷催化剂对潜手性酮的还原(CBS 方法)具有非常高的立体选择性<sup>[6]</sup>，Corey 等报道的手性环状噁唑硼烷催化剂是这类催化剂的典型代表 1-3<sup>[7]</sup>。

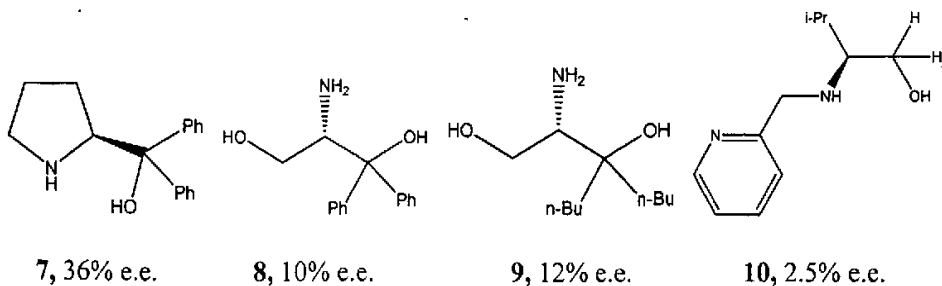


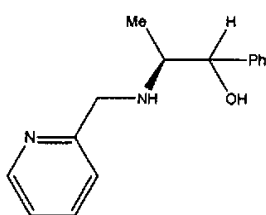
R=H, Me, n-Bu, Ph

由于氨基能够活化二乙基锌，使用手性氨基醇诱导催化二乙基锌对醛的不对称加成反应取得了很高的 e.e. 值<sup>[8]</sup>。其中 Soai 等合成的手性氨基醇(1*S*,2*R*)-DBNE **4**、(S)-DPMPM **5** 以及 **6** 最具有代表性，得到了 100% e.e.<sup>[9]</sup>。用于不对称 Reformatsky 反应也能得到很好的结果<sup>[10,11,12]</sup>。

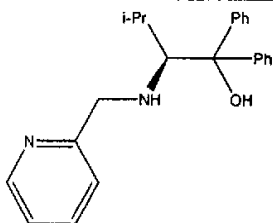


兰州大学王锐<sup>[13]</sup>等分别合成了脯氨酸配体 **7**，Sibi<sup>[14]</sup>等从 L-丝氨酸合成了氨基醇 **8** 和 **9**，郑州大学吴养洁等合成了系列氨基醇配体 **10~14**。将这些含手性仲氨基的氨基醇作为配体应用于催化二乙基锌对醛的加成反应，其中部分配体能取得了较好的催化结果。

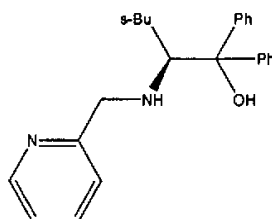




11, 3.3% e.e.

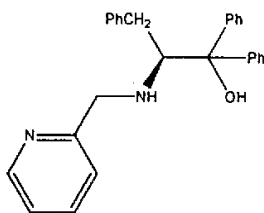


12, 92% e.e.

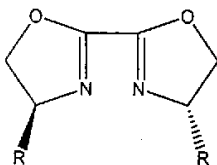


13, 63% e.e.

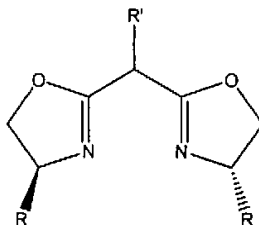
由手性氨基醇合成的具有  $C_2$  对称性的手性噁唑啉配体 **15-18**<sup>[16]</sup>, 具有多种催化功能。可以用于催化异丁烯与重氮乙酸乙酯的反应(>99%e.e.)<sup>[17]</sup>, 氮杂环丙烷化反应(>97%e.e.)<sup>[18]</sup>。与金属配合后可以应用于不对称 Diels-Alder 反应<sup>[19-21]</sup>, 潜手性烯烃<sup>[22]</sup>、潜手性酮<sup>[23]</sup>的还原和钨催化的不对称 1,3-加成<sup>[24]</sup>等反应。



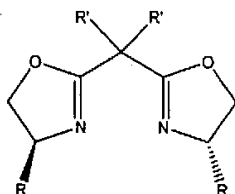
14, 77% e.e.



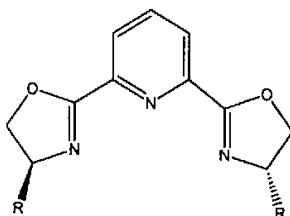
15



16

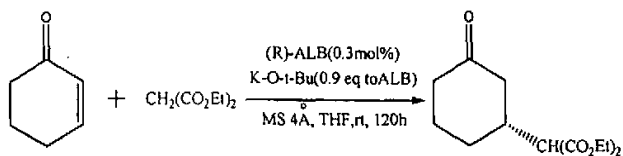


17

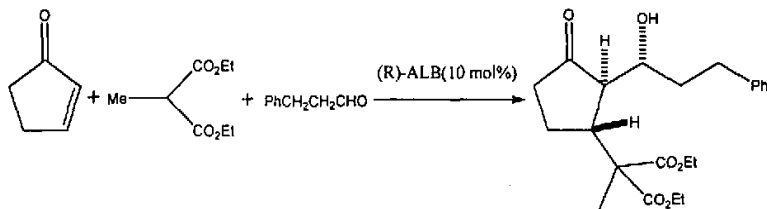


18

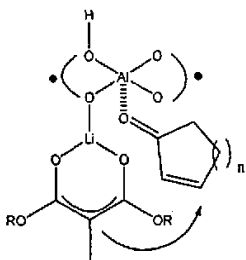
也有报道手性氨基醇能有效催化 1,3-二羰基化合物的不对称 Michael 加成反应<sup>[27]</sup>。Shibasaki 深入研究了金属原子中心的手性催化剂。从  $LiAlH_4$  和 BINOL 制备的手性配体(*R*)-ALB **20**, 其结构通过 X-射线衍射得以确认。当催化剂的用量为 0.3% 时, 丙二酸二乙酯对环己烯酮的不对称 Michael 加成反应的 e.e. 值为 99%<sup>[28]</sup>。在 Shibasaki 提出的可能的催化机理中, 环己烯酮与铝原子优先配位, 然后再和烯醇的锂盐发生加成反应。手性配体(*R*)-ALB **20** 也可以高效地催化 Aldol 反应(91% e.e.)。



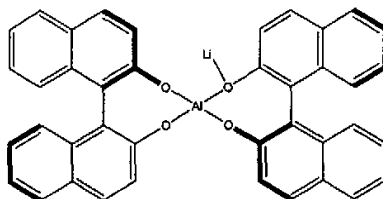
94% yield, 99% e.e.



64% yield 91% e.e.

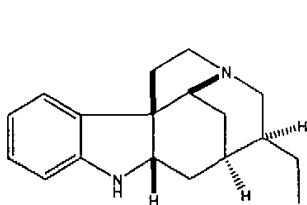


19

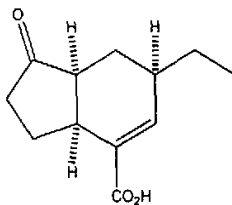


(R)-ALB, 20

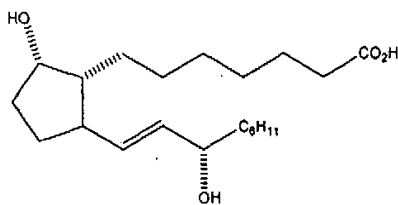
不对称 Michael 加成反应已经被成功地应用与合成 gubifolidine 21<sup>[29]</sup>和 coronafacic acid 22<sup>[30]</sup> 以及前列腺素(11-deoxy-PGF<sub>1α</sub>) 23<sup>[31]</sup>。



21

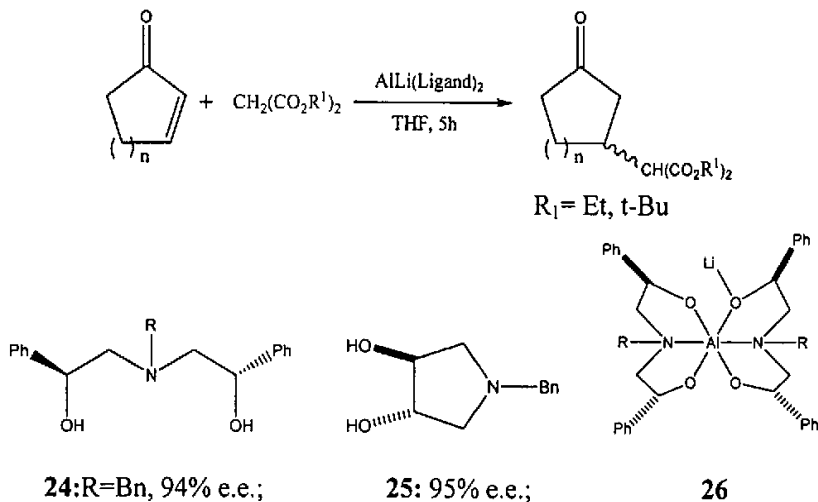


22

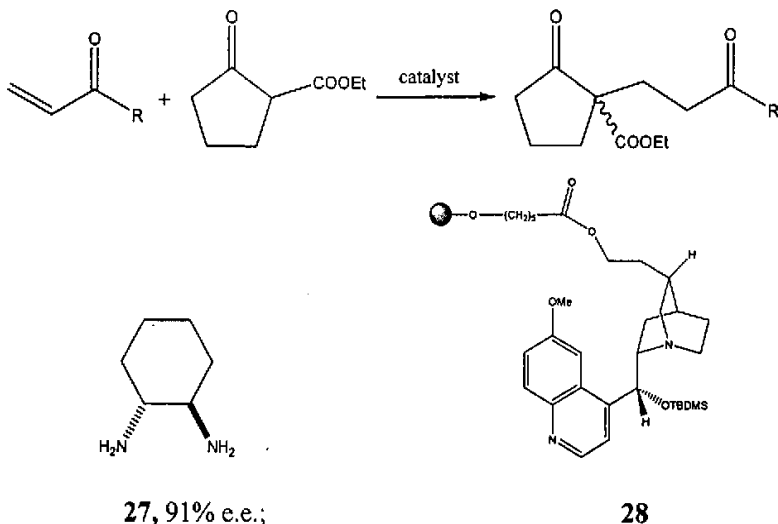


23

手性金属配合物中的二醇结构对催化剂的立体选择性有重要的作用。Sundararajan 和 Manickam 用 C<sub>2</sub>对称性的手性氨基二醇 24 替代 BINOL, 与 LiAlH<sub>4</sub> 反应形成六配位的化合物 26, 取得了理想的催化效果<sup>[32]</sup>。而 Choudary 等合成的手性配体 25 由于较难形成类似 26 结构的配合物, 仅取得了很低的 e.e.值<sup>[33]</sup>。

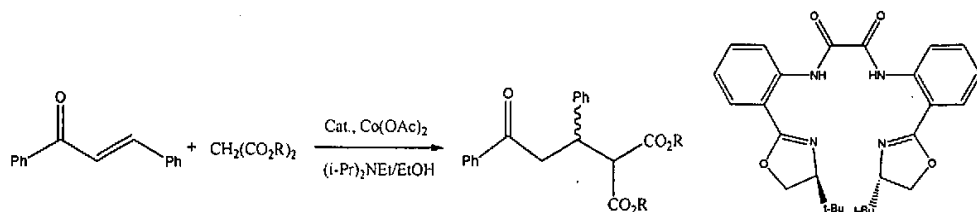


$\alpha$ -羧基酯也可以和环烯酮发生 Michael 加成反应, 其产物的 e.e. 值达 91%<sup>[34]</sup>。部分生物碱也能催化这个反应, 缺点是反应异常缓慢, 例如使用金鸡纳碱做催化剂, 需要反应 500 小时才能达到 88% 的化学收率<sup>[35]</sup>。Angelo 等人使用树脂固载的奎宁类催化剂 **28** 催化 2-氧代环戊基甲酸乙酯对直链烯酮的 Michael 加成反应得到了 87% 的 e.e. 值和 85% 的收率<sup>[36]</sup>。



Pfaltz 等人合成了具有  $C_2$  对称结构的双酰胺 **29**。他们用 **29** 和 Co(II) 催化丙二酸二烷基酯对查尔酮的加成反应取得了中等程度的 e.e. 值, 但是收率较低<sup>[37]</sup>。

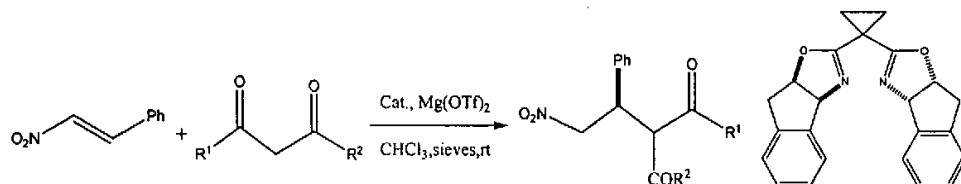




R=Et, 75% e.e.; R=i-Pr, 82% e.e.; R=t-Bu, 89% e.e.;

29

文献报道, 双唑啉衍生物30在丙二酸二烷基酯对2-硝基苯乙烯的不对称Michael加成反应中表现出了良好催化效果, 得到了较高的e.e.值<sup>[38]</sup>。



R<sub>1</sub>=Me, CHMe; R<sub>2</sub>=OEt, OEt; 29~95%e.e.

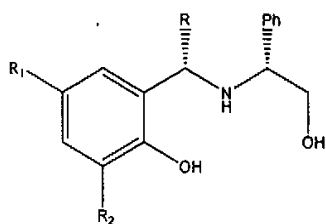
30

综上所述, 具有氨基醇等结构的手性配体的设计、合成及其在不对称催化中的应用得到愈来愈多的重视。由于手性氨基醇类配体原料来源广泛、便于合成, 在某些方面表现出很强的实际应用价值<sup>[39,40]</sup>。

Michael 加成反应在有机化学中占有重要的位置, 通过 Michael 反应, 可以构建新的手性分子骨架。因此, 人们对相关催化剂和反应进行了大量的研究, 并不断有新的手性氨基醇配体催化 Michael 加成反应的报道, 但大多数催化剂的催化效果都不是很理想。因而开发具有广泛底物适应性的手性催化剂并应用于催化 Michael 加成反应仍具有重要意义<sup>[41]</sup>。

具有较强配位能力的手性氨基烷基酚, 在结构上和手性氨基醇具有类似性, 从理论上说, 应该具有较好的不对称催化作用, 但是由于其合成上的困难, 到目前为止, 其应用于不对称催化的报道很少<sup>[42,43]</sup>。

为了寻找具有广泛的底物适应性的手性催化剂配体, 本研究从(R)-(-)-苯甘氨酸衍生出十四种新的手性催化剂, 这些化合物同时兼有手性氨基醇和手性氨基酚的结构, 具有两个手性碳原子和较大的空间位阻, 并且还可以通过变化酚羟基和氨基附近手性碳原子上取代基团的大小, 来改变其刚性结构, 从而增强其不对称信息的传递。其结构如下:



其中:

- (1)  $R_1 = Me, R_2 = H, R = Me, Et, Ph, Bn$
- (2)  $R_1 = Me, R_2 = Me, R = Me, Et, Ph, Bn$
- (3)  $R_1 = Cl, R_2 = H, R = Me, Et, Ph$
- (4)  $R_1 = Cl, R_2 = Cl, R = Me, Et, Ph$

## 参考文献

- [1]. 周维善, 庄治平著. 不对称合成[M]. 科学出版社, 1997.
- [2]. Fabienne Fache, Emmanuelle Schulz, M.Lorraine Tommasino, et.al. Nitrogen-Containing Ligands for Asymmetric homogeneous and heterogeneous catalysis[J]. Chem.Rev. 2000, 100: 2159-2231.
- [3]. 王斌, 王皆胜. 制备 L-2-氨基丙醇的生产工艺[P].CN:1357534, 2001.
- [4]. Klaus Thewalt, Gunter Bison, Heinz Egger. Process for the preparation of 2-amino-propanediol-1,3(serinol)[P]. US:4448999,1984.
- [5]. Maria D. Rozwadowska. A concise synthesis of (R)-(+)-phenylalaninol from (1S,2S)- (+)-thiomcamine[J]. ;Tetrahedron: Asymmetry,1998, 9:1615-1618.
- [6]. 林国强, 陈耀全, 陈新滋等著. 手性合成——不对称反应及其应用. 科学出版社, 2000.
- [7]. Corey E.J, Helal C.J. Reduction of carbonyl compounds with chiral oxazaborolidine catalysts: A new paradigm for enantioselective catalysis and a powerful new synthetic method[J]. Angew. Chem. Int. Ed. Engl,1998,37(15): 1986-2021.
- [8]. Jones T. K, Mohan J. J, Xavier L. C, et.al. An asymmetric synthesis of MK-0417. Observations on oxazaborolidine-catalyzed reductions[J]. J. Org. Chem, 1991, 56(2): 763-769.
- [9]. Corey E. J, Imai Nobuyuki, Zhang Hong Yue. Designed catalyst for enantioselective Diels-Alder addition from a C<sub>2</sub>-symmetric chiral bis(oxazoline)-iron(III)complex[J]. J. Am. Chem. Soc.,1991, 113(2):728-729.
- [10]. Evans D.A, Woerpel K.A, Hinman M.M, et.al. Bis(oxazolines) as chiral ligands in metal-catalyzed asymmetric reactions. Catalytic asymmetric cyclopropanation of olefins [J]. J.Am.Chem.Soc.,1991,113(2):726-728.
- [11]. Soai K, Ookawa A, Kaba T, et.al. Catalytic asymmetric induction. Highly enantio- selective addition of dialkylzincs to aldehydes using chiral pyrrolidinylmethanols and their metal salts[J]. J. Am. Chem. Soc,1987,109(23):7111-7115.
- [12]. Bedekar A.V, Koroleva E.B, Andersson P.G. Investigation of the Effects of the Structure and Chelate Size of Bis-oxazoline Ligands in the Asymmetric Copper-Catalyzed Cyclopropanation of Olefins: Design of a New Class of Ligands[J]. J. Org. Chem,1997, 62(8):2518-2526
- [13]. Yang, X. Shen, J. Da, C. et al. Chiral pyrrolidine derivatives as catalysts in the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes Tetrahedron: Asymmetry 1999, 10, 133-138.
- [14]. Sibi, Mukund P.; Chen, Jian-xie; Cook, Gregory R.; Reversal of Stereochemistry in Diethylzinc

Addition to Aldehydes by a Simple Change of the Backbone Substituent in L-Serine Derived Ligands. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 3301-3304.

[15]. (a) Wu, Yangjie; Yun, Hongying; Wu, Yusheng; Ding, et al. Synthesis of N- $\alpha$ -pyridylmethyl amino alcohols and application in catalytic asymmetric addition of diethylzinc to aromatic aldehydes. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2000, 11, 3543. (b) Yun, Hongying; Wu, Yangjie; Wu, Yusheng. Et al. Chiral ligands for asymmetric synthesis: enantio-selective addition of diethylzinc to aromatic aldehydes catalyzed by chiral N- $\alpha$ -pyridylmethyl amino alcohols. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 10263-10266.

[16]. Evans D.A, Faul M.M, Bilodeau M.T,et.al. Bis(oxazoline)-copper complexes as chiral catalysts for the enantioselective aziridination of olefins[J]. *J. Am. Chem.Soc.*, 1993,115 (12): 5328-5329.

[17]. Von Matt Peter, Pfaltz Andreas. Enantioselective conjugate reduction of  $\alpha, \beta$ -unsaturated carboxamides with semicorrin cobalt catalysts[J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1991,2(7):691-700.

[18]. Nakamura M, Arai M, Nakamura E. Carbometalation of Cyclopropene. Ligand-Induced Enantioselective Allylzincation [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117(3):1179-1180.

[19]. Evans D.A, Takacs J.M, Mcgee. L.R, et.al. Chiral enolate design[J]. *Pure & Appl. Chem.*,1981, 53(6):1109-1127.

[20]. Enders Dieter, Thiebes Thiebes. Efficient stereoselective syntheses of piperidine, pyrrolidine, and indolizidine alkaloids[J]. *Pure and Applied Chemistry*, 2001, 73(3):573-578.

[21]. Meyers A. I, Andres C. J, Resek J. E, et.al. Asymmetric Routes to Azasugars from Chiral Bicyclic Lactams. Synthesis of 1,4-Dideoxy-1,4-imino-D-lyxitol; L-Deoxymanno-jirimycin; rhammo-1-Deoxynojirimycin and 1-Deoxy-6-epicastanospermine[J]. *Tetrahedron*,1999, 55(29) :8931

[22]. Soai K, Niwa S. Enantioselective addition of organozinc reagents to aldehydes[J]. *Chem. Rev*, 1992, 92(5):833-856.

[23]. Soai K, Yamamoto S, Hayasaka T. Chiral N,N-dialkylnorephedrine as catalysts of the highly enantioselective addition of dialkylzincs to aliphatic and aromatic aldehydes. The asymmetric synthesis of secondary aliphatic and aromatic alcohols of high optical purity[J]. *J. Org. Chem.*,1991, 56(13):4264-4268.

[24]. Kitamura M, Suga S, Kawai K,et.al. Catalytic asymmetric induction. Highly enantioselective addition of dialkylzincs to aldehydes[J]. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108(19):6071-6072.

[25]. Satoh K, Inenaga M, Kanai K. Synthesis of a key intermediate of levofloxacin via enantio-selective hydrogenation catalyzed by iridium(I) complexes[J]. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1998, 9(15):2657-2656.

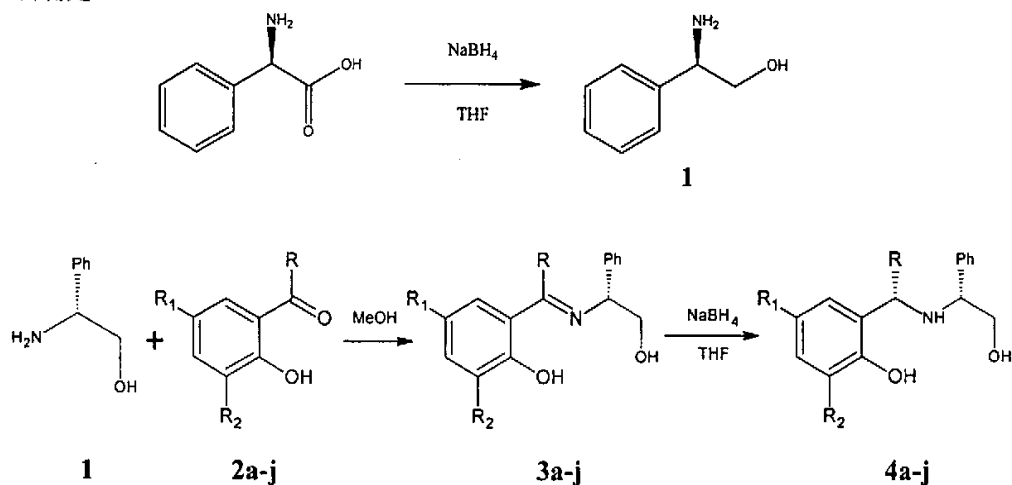
- [26]. Achiwa K. Asymmetric hydrogenation with new chiral functionalized bisphosphine- rhodium complexes[J]. J.Am.Chem.Soc.,1976,98:8265-8270.
- [27]. Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Tolomelli, A.; et al. A Stereoselective Synthesis of (2R, 3S)-N-Benzoylphenylisoserine Methyl Ester. J. Org. Chem. 1998, 63,2351–2353.
- [28]. Giuliana Cardillo, Alessandra Tolomelli, Claudia Tomasini; A New Diastereoselective Synthesis of anti-  $\alpha$  -Alkyl  $\alpha$  -Hydroxy  $\beta$  -Amino Acids. Eur. J. Org. Chem.1999, 155– 161.
- [29]. Nocioni, Alessandra Maria; Papa, Carmela; Tomasini, Claudia; A Facile and Stereocontrolled Synthesis of syn- $\alpha$ -Alkyl  $\alpha$ -Hydroxy  $\beta$ -Amino Acids. Tetrahedron Lett.1999, 40, 8453–8456.
- [30]. García Ruano, Jose L.; García Paredes, Cristina; Regioselective and stereoselective glycidic oxirane ring opening: a new entry to optically pure  $\alpha$ -alkyl  $\alpha$ -hydroxy  $\beta$ -amino acid derivatives. Tetrahedron Lett. 2000, 41: 5357–5361.
- [31]. Juaristi, E. Ed. Wiley–VCH. Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -Amino Acids. New York, 1997; Chapter 11–13.
- [32]. Escalante, Jaime; Juaristi, Eusebio. Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -Amino Acids. High 1,2-Stereoiduction in the Preparation of Enantiopure 2(R)-Hydroxy-3(R)-N-benzoylamino-3-phenylpropionic Acid (Like Stereoisomer of Taxol's Side Chain). Tetrahedron Lett. 1995, 36: 4397-4400.
- [33]. Dieter Seebach, Alois Boog, W. Bernd Schweizer; EPC-Synthesis of  $\beta$  -Amino Acid Derivatives through Lithiated Hydropyrimidines. Eur. J. Org. Chem.1999, 335-360.
- [34]. (a) Jens Christoffers; Transition-Metal Catalysis of the Michael Reaction of 1,3- Dicarbonyl Compounds and Acceptor-Activated Alkenes. Eur. J. Org. Chem. 1998,1259- 1266. (b) Jens Christoffers, Ulrich Rößler, Thomas Werner; Construction of Quaternary Stereocenters by Nickel-Catalysis of Asymmetric Michael Reactions. Eur. J.Org. Chem. 2000, 701-705. (c) Christoffers, Jens; Mann, Alexander; Pickardt, Joachim ;Synthesis of Chiral Tridentate Oxazolines with Thioether and Heteroaryl Donor Groups and their Application in the Catalysis of Asymmetric Michael Reactions. Tetrahedron 1999, 55, 5377-5388.
- [35]. Brunner, Henri; Krumei, Christian; Enantioselective catalysis: Part 124. Enantio-selective Michael reaction catalyzed by optically active transition metal complexes. J. Mol. Catal. A 1999, 142, 7-15.
- [36]. Alvarez, Rosana; Hourdin, Marie-Agnes; Cave, Christian. et al. New Polymer-supported Catalysts Derived from Cinchona Alkaloids: Their Use in the Asymmetric Michael Reaction. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 7091-7094.

- [37]. End, N.; Macko, L.; Zehnder, M. et al. Enantioselective Michael reactions catalyzed by chiral bis(dihydroxazolyphenyl)oxalamide. *Chem. Eur. J.* 1998, 4, 818-824.
- [38]. Ji, J.; Barnes, D. M.; Zhang, J. et al. Catalytic Enantioselective Conjugate Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroalkenes. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 10215-10216.
- [39]. Sudhir N. Joshi and Sanjay V. Malhotra. Enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes catalyzed by a  $\beta$ -amino alcohol derived from (+)-3-carene. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, 14: 1763-1766.
- [40]. Mukund P. Sibi and Shankar Manyem, Enantioselective Conjugate Additions. *Tetrahedron*, 2000, 56: 8033-8061.
- [41]. Paola Daverioa and Matteo Zand. Enantioselective reductions by chirally modified alumino- and borohydrides. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, 12: 2225-2259.
- [42]. Zsuzsa M. Jaszay, Gabor Nemeth, Truong Son Pham, et al. Catalytic enantioselective Michael addition in the synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, 16: 3837-3840.
- [43]. Susan Abraham and G. Sundararajan. Investigation of the active species in a Michael addition promoted by chirally modified tetrahydroborate. *Tetrahedron*, 2006, 62: 1474-1478.

## 第二章 (R)-(-)-苯甘氨酸的合成及其不对称诱导反应

由于手性氨基酸来源广泛、便于合成,具有很强的应用价值<sup>[1-3]</sup>,现已作为手性配体和手性助剂被广泛应用于不对称合成中。酚羟基在某些方面表现出更强的配位作用,因此手性氨基酸越来越受到人们的重视<sup>[5,6]</sup>。但目前还没有被广泛应用于不对称合成中,其主要原因是自然界中可供直接使用的天然手性氨基酸配体资源贫乏。寻求用不对称合成的方法来合成含有酚羟基的手性配体具有重要意义<sup>[7-10]</sup>。

本文采用  $\text{NaBH}_4\text{-H}_2\text{SO}_4$  还原体系由 (R)-(-)-苯甘氨酸制备 (R)-(-)-苯甘氨酸<sup>[11-12]</sup>。然后以光学纯度为 100% 的 (R)-(-)-苯甘氨酸作为手性源,通过诱导还原含酚羟基的芳香酮(3a-n)得到新型的手性氨基酸衍生物 (R,S)-4a-n。其中 (R,S)-4a、(R,S)-4i 的绝对构型和稳定构象分别通过单晶 (R,S)-5a、(R,S)-5i 的 X-射线衍射确定,并利用 AM1 半经验计算方法通过量化计算推导出优势产物的绝对构型,从而为绝对构型的确定提供了理论依据。其它手性化合物的绝对构型和稳定构象通过 AM1 半经验计算方法确定<sup>[13]</sup>。



其中:

- (1)  $\text{R}_1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}_2 = \text{H}$ ,  $\text{R} = \text{Me, Et, Ph, Bn}$
- (2)  $\text{R}_1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}_2 = \text{Me}$ ,  $\text{R} = \text{Me, Et, Ph, Bn}$
- (3)  $\text{R}_1 = \text{Cl}$ ,  $\text{R}_2 = \text{H}$ ,  $\text{R} = \text{Me, Et, Ph}$
- (4)  $\text{R}_1 = \text{Cl}$ ,  $\text{R}_2 = \text{Cl}$ ,  $\text{R} = \text{Me, Et, Ph}$

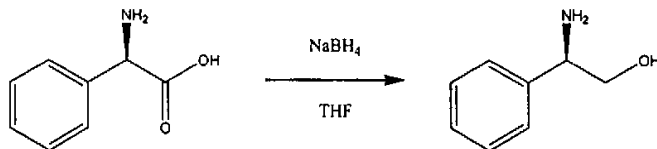
## 2.1 实验部分

### 2.1.1 主要仪器和试剂

美国 Bio-RadFIS-165 型红外光谱仪、XL-200 型核磁共振仪、Perkin-Elmer240C 型元素分析仪、WZZ-1S 数字式自动旋光仪( $D=589\text{nm}$ )、德国 Sykam 手性高效液相色谱(HPLC)、Siemens SMART CCD 型衍射仪( $\text{MoK}_\alpha$ 射线( $\lambda=0.71073\text{\AA}$ )), 所有数据均经过  $L_p$  因子及半经验法校正)。

所用试剂均为分析纯。

### 2.1.2 (R)-(-)-苯甘氨酸的合成



1

取  $\text{NaBH}_4$ , 9.70g(0.26mmol)加入 THF 100ml 中搅拌 30min。冷却后加入(R)-(-)-苯甘氨酸 15.51g(0.10mmol), 混合搅拌 1h。于  $0\sim 10^\circ\text{C}$  缓慢滴加含浓  $\text{H}_2\text{SO}_4$ (6.8ml, 0.13mmol)的乙醚溶液(总体积 20ml)。室温搅拌过夜。缓慢加入甲醇 20ml 并充分搅拌。蒸除溶剂, 加入 5N NaOH 溶液(100ml), 搅拌回流 3h。冷却, 过滤。滤饼用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗涤(5ml $\times$ 3), 滤液用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取(20ml $\times$ 3), 有机相合并, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 蒸出溶剂, 得(R)-(-)-苯甘氨酸粗品 13.40g, 然后用 50ml 乙醇重结晶得白色固体 11.50g, 收率 86.5%。  $[\alpha]_D^{25} = -25.5^\circ$  ( $c=6$ , MeOH), 100%e.e。

IR(KBr)/ $\text{cm}^{-1}$ : 3617( $\nu_{\text{OH}}$ ), 3167(芳环  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2924、2878( $\nu_{\text{CH}_2}$ ), 2620~2575( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1612、1526、1454、1410(芳环  $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1194 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 1051( $\nu_{\text{C-O}}$ ), 765、702(苯环单取代  $\nu_{\text{Ar-H}}$ ) (见附录: 图 1)。

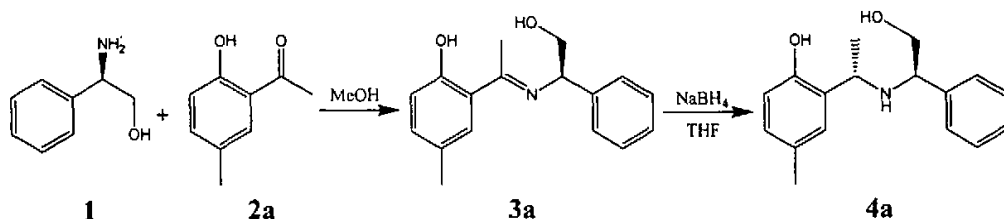
$^1\text{H}$ NMR( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.36~7.29(5H,m,ArH), 4.06(1H, CHOH), 3.3.76~3.76(2H, $\text{CH}_2$ ), 2.59(3H,OH &  $\text{NH}_2$ ) (见附录: 图 2)。

元素分析: 测定值(计算值%) C: 70.15 (70.04) H: 8.06 (8.08) N: 10.22 (10.21)。



## 2.1.3 手性配体(*R,S*)-4a~n 的合成

### 2.1.3.1 手性配体(*R,S*)-4a 的合成



化合物(*R,S*)-4a 的化学命名为 2-[(1*S*)-1-[(1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]乙基]-4-甲基苯酚。

将(*R*)-(-)-苯甘氨酸 0.40g(3.28mmol)和(2-羟基-5-甲基)苯基甲基酮(2a)0.49g(3.00mmol)溶于 10ml 甲醇中, 室温反应 24h。旋转蒸发除去溶剂得 3a。将所得的 3a 溶于 10ml THF, 加入 NaBH<sub>4</sub> 0.14g(3.61mmol), 冰水浴冷却, 搅拌反应至反应混合物为无色, 蒸去溶剂, 加入水 20ml, 滴加 1N 盐酸至无气体放出, 用 1N NaOH 溶液调 pH 值至 9~10, 氯仿萃取 (20ml×3), 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥、过滤, 蒸去溶剂, 硅胶 G 板层析分离 (展开剂: 第一次: 氯仿/甲醇 (V/V = 40:1); 第二次: 正己烷/乙酸乙酯 (V/V = 3:1)), 得(*R,S*)-4a 0.67g, 收率 85.5%,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -76.9^\circ$  ( $c = 0.5$ , CHCl<sub>3</sub>), 99.0% d.e.

IR(KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3316( $\nu_{\text{ArOH}}$ ), 3027(芳环  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2962( $\nu_{\text{CH}_3}$ ), 2923、2876( $\nu_{\text{CH}_2}$ ), 2850~2720( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1600、1515、1498、1456(芳环  $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1372( $\delta_{\text{CH}_3}$ ), 1196(芳环  $\nu_{\text{C-O}}$ ), 1160( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 1045( $\nu_{\text{C-O}}$ ), 851、828(苯环三取代  $\nu_{\text{Ar-H}}$ ), 765、702(苯环单取代  $\nu_{\text{Ar-H}}$ ) (见附录: 图 3)。

<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 7.34~6.48(8H, m, ArH), 3.78 (1H, m, NCHCH<sub>3</sub>), 3.70~3.63(2H, d, CH<sub>2</sub>OH), 3.60(1H, m, CHCH<sub>2</sub>OH), 2.17~2.12(3H, s, ArCH<sub>3</sub>), 1.32~1.30(3H, m, CH<sub>3</sub>) (见附录: 图 4)。

元素分析: 测定值(计算值%) C: 75.21 (75.25) H: 7.83 (7.80) N: 5.14 (5.16)。

将(*R,S*)-4a 40mg(0.15mmol)溶于 5ml 甲醇中, 滴加浓盐酸 0.1ml, 旋转蒸发得白色固体, 37mg(0.12mmol), 收率 80.0%。用 20ml 乙酸乙酯/异丙醇(V/V=10:1)混合溶剂溶解, 室温下缓慢蒸发溶剂, 得单晶(*R,S*)-5a (mp: 192.0-193.5℃)。

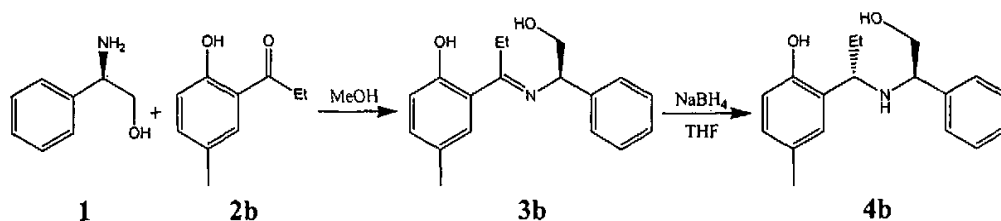
IR(KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3640( $\nu_{\text{OH}}$ ), 3359( $\nu_{\text{ArOH}}$ ), 3096(芳环  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2945( $\nu_{\text{CH}_3}$ ), 2923、2876( $\nu_{\text{CH}_2}$ ), 2850~2720( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1600、1515、1498、1456(芳环  $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1196(芳环  $\nu_{\text{C-O}}$ ), 1160( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 1045( $\nu_{\text{C-O}}$ ), 851、828(苯环三取代  $\nu_{\text{Ar-H}}$ ), 765、702(苯环单

取代  $\nu_{\text{Ar-H}}$  (见附录: 图 31)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.42~6.77(8H, m, ArH), 4.18 (1H, m,  $\text{NCHCH}_3$ ), 4.06~3.87(2H, d,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.68(1H, m,  $\text{CHCH}_2\text{OH}$ ), 2.52~2.20(3H, s,  $\text{ArCH}_3$ ), 1.52~1.50(3H, m,  $\text{CH}_3$ ) (见附录: 图 32)。

元素分析: 测定值(计算值%) C: 66.33 (66.33) H: 7.20 (7.20) N: 4.55 (4.55)。

### 2.1.3.2 手性配体(*R,S*)-4b 的合成



化合物(*R,S*)-4b 的化学命名为 2-[(1*S*)-1-[(1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]丙基-4-甲基苯酚。

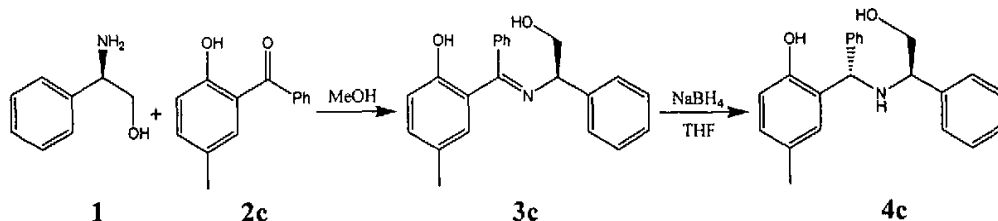
(*R,S*)-4b 的合成与提纯过程同(*R,S*)-4a。收率 71.6%,  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -51.6^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 95.2% d.e.

IR(KBr)/ $\text{cm}^{-1}$ : 3391( $\nu_{\text{ArOH}}$ ), 3030(芳环  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2963、2861( $\nu_{\text{CH}_3}$ ), 2937、2877( $\nu_{\text{CH}_2}$ ), 2850~2720( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1602、1498、1454、1431(芳环  $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1249(芳环  $\nu_{\text{C-O}}$ ), 1125( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 1061( $\nu_{\text{C-O}}$ ), 880、824(苯环三取代  $\nu_{\text{Ar-H}}$ ), 768、702(苯环单取代  $\nu_{\text{Ar-H}}$ ) (见附录: 图 5)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.17~6.50(8H, m, ArH), 3.82 (1H, m,  $\text{NCHCH}_2\text{H}_5$ ), 3.70~3.76(2H, d,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.36(1H, m,  $\text{CHCH}_2\text{OH}$ ), 2.26(1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.24~1.91(3H, s,  $\text{ArCH}_3$ ), 1.77~1.65(2H, s,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.88~0.78(3H, m,  $\text{CH}_3$ ) (见附录: 图 6)。

元素分析: 测定值(计算值%) C: 75.71 (75.76) H: 8.14 (8.12) N: 4.95 (4.91)。

### 2.1.3.3 手性配体(*R,S*)-4c 的合成



化合物(*R,S*)-**4c** 的化学命名为 2-[(1*S*)-1-[[[(1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]苯基乙基]-4-甲基苯酚。

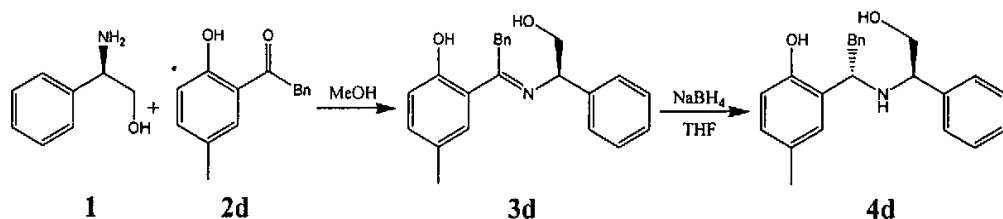
(*R,S*)-**4c** 的合成与提纯过程同(*R,S*)-**4a**。收率 78.5%， $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +92.9^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ )，95.8% d.e。

IR(KBr)/ $\text{cm}^{-1}$ : 3401( $\nu_{\text{ArOH}}$ ), 3028(芳环  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2973( $\nu_{\text{CH}_3}$ ), 2922、2872( $\nu_{\text{CH}_2}$ ), 2850~2720( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1601、1499、1454(芳环  $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1257(芳环  $\nu_{\text{C-O}}$ ), 1145( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 1050( $\nu_{\text{C-O}}$ ), 880、819(苯环三取代  $\nu_{\text{Ar-H}}$ ), 767、700(苯环单取代  $\nu_{\text{Ar-H}}$ ) (见附录: 图 7)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$ : 7.35~6.66(13H, m, ArH), 4.68 (1H, m,  $\text{NCHAr}$ ), 3.86~3.83(2H, d,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.75(1H, m,  $\text{CHCH}_2\text{OH}$ ), 2.20(1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.14(3H, s,  $\text{ArCH}_3$ ) (见附录: 图 8)。

元素分析: 测定值(计算值%) C: 79.29 (79.25) H: 6.96 (6.95) N: 4.19 (4.20)。

### 2.1.3.4 手性配体(*R,S*)-**4d** 的合成



化合物(*R,S*)-**4d** 的化学命名为 2-[(1*S*)-1-[[[(1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]苯基乙基]-4-甲基苯酚。

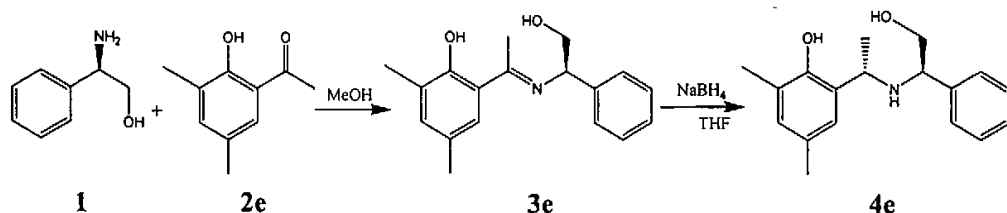
(*R,S*)-**4d** 的合成与提纯过程同(*R,S*)-**4a**。收率 86.3%， $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = -17.1^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ )，97.5% d.e。

IR(KBr)/ $\text{cm}^{-1}$ : 3391( $\nu_{\text{ArOH}}$ ), 3026(芳环  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2920、2860( $\nu_{\text{CH}_2}$ ), 2850~2720( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1602、1500、1454(芳环  $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1384( $\delta_{\text{CH}_3}$ ), 1257(芳环  $\nu_{\text{C-O}}$ ), 1117( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 1077( $\nu_{\text{C-O}}$ ), 883、810(苯环三取代  $\nu_{\text{Ar-H}}$ ), 749、700(苯环单取代  $\nu_{\text{Ar-H}}$ ) (见附录: 图 9)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$ : 7.21~6.58(13H, m, ArH), 3.71 (1H, m,  $\text{NCHCH}_2\text{Ar}$ ), 3.69~3.60(2H, d,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.57(1H, m,  $\text{CHCH}_2\text{OH}$ ), 2.98~2.93(2H, s,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 2.23(1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.20(3H, s,  $\text{ArCH}_3$ ) (见附录: 图 10)。

元素分析: 测定值(计算值%) C: 79.53 (79.51) H: 7.29 (7.25) N: 4.01 (4.03)。

### 2.1.3.5 手性配体(*R,S*)-4e 的合成



化合物(*R,S*)-4e 的化学命名为 2-((1*S*)-1-(((1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基)氨基)乙基)-4,6-二甲基苯酚。

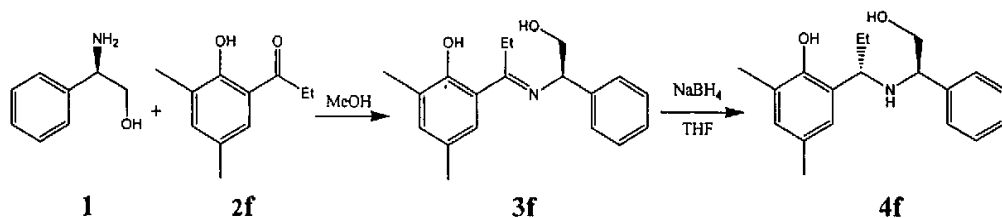
(*R,S*)-4e 的合成与提纯过程同(*R,S*)-4a。收率 75.8%， $[\alpha]_D^{20} = -57.8^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ )，96.7% d.e。

IR(KBr)/ $\text{cm}^{-1}$ : 3403( $\nu_{\text{ArOH}}$ ), 3320( $\nu_{\text{NH}}$ ), 3028(芳环  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2975( $\nu_{\text{CH}_3}$ ), 2930, 2874( $\nu_{\text{CH}_2}$ ), 2850~2720( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1601、1455、1383(芳环  $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1267(芳环  $\nu_{\text{C-O}}$ ), 1169 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 1095( $\nu_{\text{C-O}}$ ), 865 (苯环四取代  $\nu_{\text{Ar-H}}$ ), 726、699 (苯环单取代  $\nu_{\text{Ar-H}}$ ) (见附录: 图 11)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$ : 7.41~6.40(7H, m, ArH), 3.78(1H, m,  $\text{CHCH}_2\text{OH}$ ), 3.75~3.68(2H, d,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.66(1H, m,  $\text{NCHCH}_3$ ), 2.25~2.25(6H, s,  $\text{ArCH}_3$ ), 1.38~1.36(3H, m,  $\text{CH}_3$ ) (见附录: 图 12)。

元素分析: 测定值(计算值%) C: 75.73 (75.76) H: 8.11 (8.12) N: 4.93 (4.91)。

### 2.1.3.6 手性配体(*R,S*)-4f 的合成



化合物(*R,S*)-4f 的化学命名为 2-((1*S*)-1-(((1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基)氨基)丙基)-4,6-二甲基苯酚。

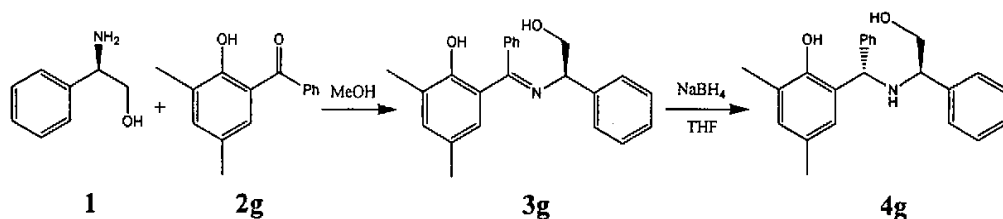
(*R,S*)-4f 的合成与提纯过程同(*R,S*)-4a。收率 77.2%， $[\alpha]_D^{18} = -60.7^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ )，98.8% d.e。

IR(KBr)/ $\text{cm}^{-1}$ : 3404( $\nu_{\text{ArOH}}$ ), 3306( $\nu_{\text{NH}}$ ), 3025(芳环  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2974( $\nu_{\text{CH}_3}$ ), 2919, 2868( $\nu_{\text{CH}_2}$ ), 2850~2720( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1611、1484、1453、1376(芳环  $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1245(芳环  $\nu_{\text{C-O}}$ ), 1118 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 1062( $\nu_{\text{C-O}}$ ), 860 (苯环四取代  $\nu_{\text{Ar-H}}$ ), 753、702 (苯环单取代  $\nu_{\text{Ar-H}}$ ) (见附录: 图 13)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 7.40\sim 6.36(7\text{H}, \text{m}, \text{ArH}), 3.75(1\text{H}, \text{m}, \text{NCH}_2\text{CH}_3), 3.81\sim 3.70(2\text{H}, \text{d}, \text{CH}_2\text{OH}), 3.73(1\text{H}, \text{m}, \text{CHCH}_2\text{OH}), 2.21\sim 2.17(3\text{H}, \text{s}, \text{ArCH}_3), 1.80\sim 1.69(2\text{H}, \text{s}, \text{CH}_2\text{CH}_3), 0.81\sim 0.78(3\text{H}, \text{m}, \text{CH}_3)$  (见附录: 图 14)。

元素分析: 测定值(计算值%) C: 76.18 (76.22) H: 8.45 (8.42) N: 4.65 (4.68)。

### 2.1.3.7 手性配体(*R,S*)-4g 的合成



化合物(*R,S*)-4g 的化学命名为 2-[(1*S*)-1-[(1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]苯基甲基}-4,6-二甲基苯酚。

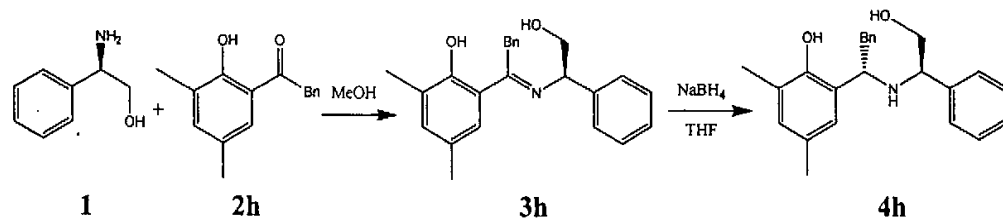
(*R,S*)-4g 的合成与提纯过程同(*R,S*)-4a。收率 77.1%,  $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +17.5^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 97.6% d.e.

IR(KBr)/ $\text{cm}^{-1}$ : 3425( $\nu_{\text{ArOH}}$ ), 3324( $\nu_{\text{NH}}$ ), 3030(芳环  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2953( $\nu_{\text{CH}_3}$ ), 2923、2874( $\nu_{\text{CH}_2}$ ), 2850~2720( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1611、1482、1384(芳环  $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1245(芳环  $\nu_{\text{C-O}}$ ), 1111( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 1067( $\nu_{\text{C-O}}$ ), 863(苯环四取代  $\nu_{\text{Ar-H}}$ ), 760、703(苯环单取代  $\nu_{\text{Ar-H}}$ ) (见附录: 图 15)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 7.41\sim 6.40(12\text{H}, \text{m}, \text{ArH}), 4.69(1\text{H}, \text{m}, \text{NCHAr}), 3.87(1\text{H}, \text{m}, \text{CHCH}_2\text{OH}), 3.81\sim 3.72(2\text{H}, \text{d}, \text{CH}_2\text{OH}), 2.25\sim 2.12(6\text{H}, \text{s}, \text{ArCH}_3)$  (见附录: 图 16)。

元素分析: 测定值(计算值%) C: 79.54 (79.51) H: 7.23 (7.25) N: 4.07 (4.03)。

### 2.1.3.8 手性配体(*R,S*)-4h 的合成



化合物(*R,S*)-4h 的化学命名为 2-[(1*S*)-1-[(1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]苯基甲基}-4,6-二甲基苯酚。

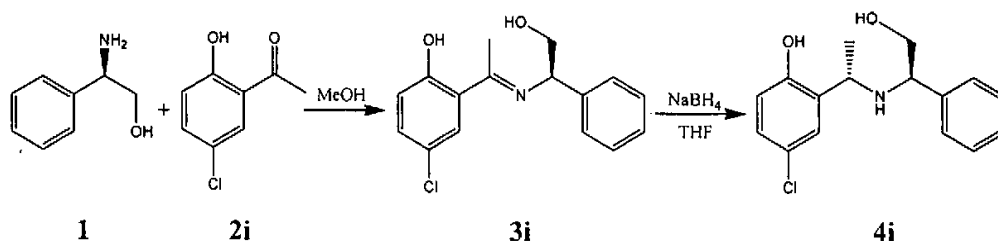
(*R,S*)-4h 的合成与提纯过程同(*R,S*)-4a。得(*R,S*)-4h, 收率 72.2%,  $[\alpha]_{\text{D}}^{16} = -77.5^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 97.1% d.e.

IR(KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3488( $\nu_{\text{ArOH}}$ ), 3025(芳环  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2998( $\nu_{\text{CH}_3}$ ), 2914、2869( $\nu_{\text{CH}_2}$ ), 2850~2720( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1613、1482、1455、1435(芳环  $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1241(芳环  $\nu_{\text{C-O}}$ ), 1155( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 1068( $\nu_{\text{C-O}}$ ), 862(苯环四取代  $\nu_{\text{Ar-H}}$ ), 746、698(苯环单取代  $\nu_{\text{Ar-H}}$ ) (见附录: 图 17)。

<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 7.32~6.45(12H, m, ArH), 3.71 (1H, m, NCHCH<sub>2</sub>Ar), 3.65~3.61(2H, d, CH<sub>2</sub>OH), 3.69(1H, m, CHCH<sub>2</sub>OH), 3.02~2.91(2H, s, CH<sub>2</sub>Ar), 2.25~2.18(6H, s, ArCH<sub>3</sub>) (见附录: 图 18)。

元素分析: 测定值(计算值%) C: 79.68 (79.74) H: 7.52 (7.53) N: 3.89 (3.87)。

### 2.1.3.9 手性配体(*R,S*)-4i 的合成



化合物(*R,S*)-4i 的化学命名为 4-氯-2-[(1*S*)-1-[(1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]乙基]苯酚。

(*R,S*)-4i 的合成与提纯过程同(*R,S*)-4a。收率 80.6%,  $[\alpha]_{\text{D}}^{16} = -76.5^\circ$  ( $c = 0.5$ , CHCl<sub>3</sub>), 100.0% d.e.

IR(KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3317( $\nu_{\text{ArOH}}$ ), 3028(芳环  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2963( $\nu_{\text{CH}_3}$ ), 2924、2878( $\nu_{\text{CH}_2}$ ), 2850~2720( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1585、1486、1391(芳环  $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1375( $\delta_{\text{CH}_3}$ ), 1255(芳环  $\nu_{\text{C-O}}$ ), 1120( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 1058( $\nu_{\text{C-O}}$ ), 873、824(苯环三取代  $\nu_{\text{Ar-H}}$ ), 746、702(苯环单取代  $\nu_{\text{Ar-H}}$ ) (见附录: 图 19)。

<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 7.40~6.71(8H, m, ArH), 3.83 (1H, m, NCHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 3.75(1H, m, CHCH<sub>2</sub>OH), 3.69~3.64(2H, d, CH<sub>2</sub>OH), 1.39~1.36 (3H, m, CH<sub>3</sub>)。 (见附录: 图 20)

元素分析: 测定值(计算值%) C: 65.77 (65.86) H: 6.25 (7.536.22) N: 4.79 (4.80)。

将(*R,S*)-4i 410mg(0.14mmol)溶于 5ml 甲醇中, 滴加浓盐酸 0.1ml, 旋转蒸发得白色固体, 32mg(0.11mmol), 收率 78.6%。用 20ml 乙酸乙酯/异丙醇(V/V=10:1)混合溶剂溶解, 室温下缓慢蒸发溶剂, 得单晶(*R,S*)-5i (mp: 197-199℃)。

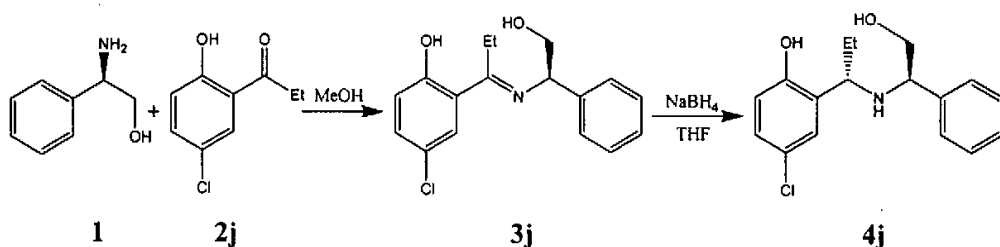
IR(KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3360( $\nu_{\text{ArOH}}$ ), 3100(芳环  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2966( $\nu_{\text{CH}_3}$ ), 2924、2818( $\nu_{\text{CH}_2}$ ), 2850~2720( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1742、1601、1391(芳环  $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1252(芳环  $\nu_{\text{C-O}}$ ), 1135( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 1056( $\nu_{\text{C-O}}$ ), 874、822(苯环三取代  $\nu_{\text{Ar-H}}$ ), 727、702(苯环单取代  $\nu_{\text{Ar-H}}$ ) (见附录:

图 33)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 7.42\sim 6.77(8\text{H}, \text{m}, \text{ArH}), 4.18 (1\text{H}, \text{m}, \text{NCHCH}_3), 4.06\sim 3.87(2\text{H}, \text{d}, \text{CH}_2\text{OH}), 3.68(1\text{H}, \text{m}, \text{CHCH}_2\text{OH}), 2.52\sim 2.20(3\text{H}, \text{s}, \text{ArCH}_3), 1.52\sim 1.50(3\text{H}, \text{m}, \text{CH}_3)$  (见附录: 图 34)。

元素分析: 测定值(计算值%) C: 58.55 (58.55) H: 5.83 (5.83) N: 4.27 (4.27)。

### 2.1.3.10 手性配体(*R,S*)-4j 的合成



化合物(*R,S*)-4j 的化学命名为4-氯-2-[(1*S*)-1-[(1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]丙基苯酚。

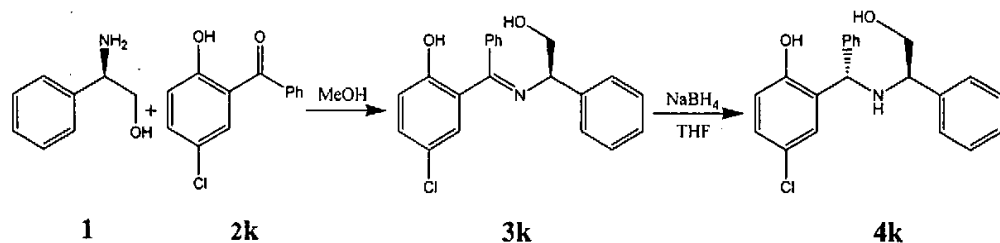
(*R,S*)-4j 的合成与提纯过程同(*R,S*)-4a。收率80.8%,  $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = -77.6^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 96.9% d.e.

$\text{IR}(\text{KBr})/\text{cm}^{-1}: 3414(\nu_{\text{ArOH}}), 3318(\nu_{\text{NH}}), 3061(\text{芳环 } \nu_{\text{C-H}}), 2962(\nu_{\text{CH}_3}), 2933, 2876(\nu_{\text{CH}_2}), 2850\sim 2720(\nu_{\text{CH}}), 1598, 1456, 1382, 1354(\text{芳环 } \nu_{\text{C=C}}), 1265(\text{芳环 } \nu_{\text{C-O}}), 1174(\nu_{\text{C-N}}), 1063(\nu_{\text{C-O}}), 864(\text{苯环四取代 } \nu_{\text{Ar-H}}), 727, 701(\text{苯环单取代 } \nu_{\text{Ar-H}})$  (见附录: 图21)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}): 7.40\sim 6.67(8\text{H}, \text{m}, \text{ArH}), 3.85 (1\text{H}, \text{m}, \text{NCHC}_2\text{H}_5), 3.76\sim 3.67(2\text{H}, \text{d}, \text{CH}_2\text{OH}), 3.36(1\text{H}, \text{m}, \text{CHCH}_2\text{OH}), 1.70\sim 1.65(2\text{H}, \text{s}, \text{CH}_2\text{CH}_3), 0.83\sim 0.79(3\text{H}, \text{m}, \text{CH}_3)$  (见附录: 图22)。

元素分析: 测定值(计算值%) C: 66.71 (66.77) H: 6.56 (6.59) N: 11.61 (11.59)。

### 2.1.3.11 手性配体(*R,S*)-4k 的合成



化合物(*R,S*)-4k 的化学命名为4-氯-2-[(1*S*)-1-[(1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]苯基

乙基}苯酚。

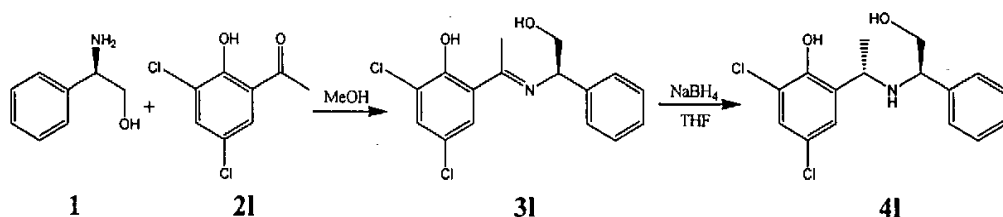
(*R,S*)-**4k**的合成与提纯过程同(*R,S*)-**4a**。收率79.8%， $[\alpha]_D^{17} = +46.5^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ )，97.6% d.e.

IR(KBr)/ $\text{cm}^{-1}$ : 3319( $\nu_{\text{ArOH}}$ ), 3027(芳环  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2925、2871( $\nu_{\text{CH}_2}$ ), 2850~2720( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1595、1496、1391(芳环  $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1258(芳环  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1120( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 1058( $\nu_{\text{C-O}}$ ), 878、822(苯环三取代  $\nu_{\text{Ar-H}}$ ), 746、701(苯环单取代  $\nu_{\text{Ar-H}}$ ) (见附录: 图 23)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$ : 7.35~6.66(13H, m, ArH), 4.68 (1H, m,  $\text{NCHAr}$ ), 3.86~3.83(2H, d,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.75(1H, m,  $\text{CHCH}_2\text{OH}$ ) (见附录: 图 24)。

元素分析: 测定值(计算值%) C: 71.33 (71.28) H: 5.73 (5.70) N: 3.89 (3.96)。

### 2.1.3.12 手性配体(*R,S*)-**4l**的合成



化合物(*R,S*)-**4l**的化学命名为 2,4-二氯-6-[(1*S*)-1-[(1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]乙基}苯酚。

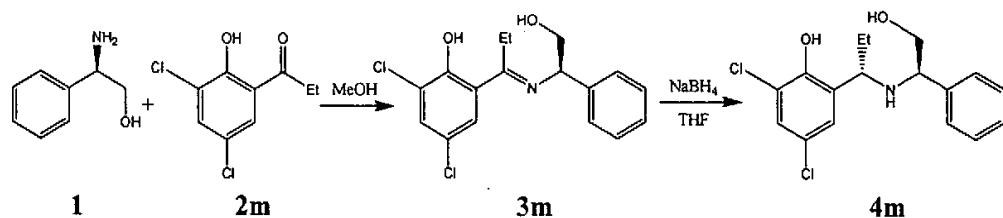
(*R,S*)-**4l**的合成与提纯过程同(*R,S*)-**4a**。收率83.6%， $[\alpha]_D^{35} = -90.0^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ )，95.9% d.e.

IR(KBr)/ $\text{cm}^{-1}$ : 3429( $\nu_{\text{ArOH}}$ ), 3064(芳环  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2963( $\nu_{\text{CH}_3}$ ), 2927、2875( $\nu_{\text{CH}_2}$ ), 2850~2720( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1601、1450、1377(芳环  $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1263(芳环  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1176( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 1058( $\nu_{\text{C-O}}$ ), 864(苯环四取代  $\nu_{\text{Ar-H}}$ ), 729、702(苯环单取代  $\nu_{\text{Ar-H}}$ ) (见附录: 图 25)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$ : 7.43~6.63(7H, m, ArH), 3.90(1H, m,  $\text{CHCH}_2\text{OH}$ ), 3.76 (1H, m,  $\text{NCHC}_2\text{H}_5$ ), 3.79~3.66(2H, d,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 1.40~1.38 (3H, m,  $\text{CH}_3$ ) (见附录: 图 26)。

元素分析: 测定值(计算值%) C: 58.81 (58.91) H: 5.29 (5.25) N: 4.26 (4.29)。

### 2.1.3.13 手性配体(*R,S*)-**4m**的合成





化合物(*R,S*)-**4m** 的化学命名为 2,4-二氯-6-[(1*S*)-1-[(1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]丙基}苯酚。

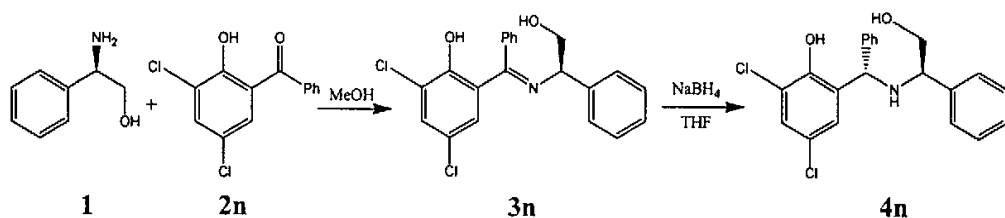
(*R,S*)-**4m**的合成与提纯过程同(*R,S*)-**4a**。收率84.1%， $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -94.0^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ )，98.1% d.e。

IR(KBr)/ $\text{cm}^{-1}$ : 3411( $\nu_{\text{ArOH}}$ ), 3319( $\nu_{\text{NH}}$ ), 3064(芳环  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2967( $\nu_{\text{CH}_3}$ ), 2933、2876( $\nu_{\text{CH}_2}$ ), 2850~2720( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1599、1455、1382、1354(芳环  $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1265(芳环  $\nu_{\text{C-O}}$ ), 1174( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 1063( $\nu_{\text{C-O}}$ ), 864(苯环四取代  $\nu_{\text{Ar-H}}$ ), 727、701(苯环单取代  $\nu_{\text{Ar-H}}$ ) (见附录: 图 27)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$ : 7.42~6.59(7H, m, ArH), 3.89 (1H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.80~3.37(2H, d,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.67(1H, m,  $\text{CHCH}_2\text{OH}$ ), 1.75~1.67(2H, s,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.83~0.80(3H, m,  $\text{CH}_3$ ) (见附录: 图 28)。

元素分析: 测定值(计算值%) C: 60.14 (60.01) H: 5.65 (5.63) N: 4.08 (4.12)。

#### 2.1.3.14 手性配体(*R,S*)-**4n** 的合成



化合物(*R,S*)-**4n** 的化学命名为 2,4-二氯-6-[(1*S*)-1-[(1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]苯基乙基}苯酚。

(*R,S*)-**4n**的合成与提纯过程同2.1.3.1。收率84.1%， $[\alpha]_{\text{D}}^{29} = +64.3^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ )，96.4% d.e。

IR(KBr)/ $\text{cm}^{-1}$ : 3425( $\nu_{\text{ArOH}}$ ), 3059(芳环  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2921、2878( $\nu_{\text{CH}_2}$ ), 2850~2720( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1601、1454、1378(芳环  $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1253(芳环  $\nu_{\text{C-O}}$ ), 1178( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 1056( $\nu_{\text{C-O}}$ ), 864(苯环四取代  $\nu_{\text{Ar-H}}$ ), 728、701(苯环单取代  $\nu_{\text{Ar-H}}$ ) (见附录: 图 29)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$ : 7.34~6.56(13H, m, ArH), 4.64 (1H, m,  $\text{NCHAr}$ ), 3.88(1H, m,  $\text{CHCH}_2\text{OH}$ ), 3.75~3.72(2H, d,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ) (见附录: 图 30)。

元素分析: 测定值(计算值%) C: 64.83 (64.96) H: 4.98 (4.93) N: 3.58 (3.61)。

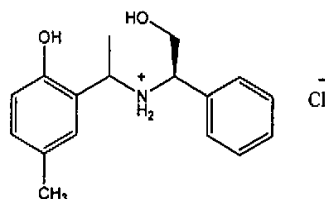
## 2.2 结果讨论

(*R,S*)-**4a** 和(*R,S*)-**4i** 的绝对构型由单晶分析确定的。通过在 AM1 semi-empirical 水平下最小化计算两个不同的过渡态的总能量，比较过渡态的能量，确定了

(*R,S*)-4b~(*R,S*)-4h 和(*R,S*)-4j~(*R,S*)-4n 的绝对构型。

### 2.2.1 (*R,S*)-4a 的绝对构型的确定

(*R,S*)-4a 的绝对构型是根据单晶(*R,S*)-5a 的绝对构型确定的。



单晶(*R,S*)-5a

表 2-1. 单晶(*R,S*)-5a 的数据

Table 2-1. Crystal (*R,S*)-5a data

Formula	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> Cl N O <sub>4</sub>	<i>T</i> /K	298(2)
Formula weight	395.91	$\mu/\text{mm}^{-1}$ (Mo-K $\alpha$ )	0.072
Crystal shape/color	block/colorless	<i>Dx</i> /g cm <sup>3</sup>	1.202
Crystal size/mm	0.50 x 0.40 x 0.12	Data / restraints / parameters	3672 / 168 / 250
Crystal system	Monoclinic	F(000)	424
Space group	P2 (1)	Trans <sub>max</sub>	0.9765
<i>a</i> /Å	12.043(2)	Trans <sub>min</sub>	0.9071
<i>b</i> /Å	7.7441(16)	$\theta$ rang /°	1.74/25.15
<i>c</i> /Å	12.043(2)	Index range ( <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i> )	-14/10, -8/9, -14/14
$\alpha$ /°	90	Reflections collected	5629
$\beta$ /°	103.07	Independent reflections	3672
$\gamma$ /°	90	Goodness of fit in $F^2$	1.045
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	1094.2(4)	$R_1$ , $wR_2$ [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]	0.0539, 0.1444
<i>Z</i>	2	$R_1$ , $wR_2$ (all data)	0.0523, 0.1424,
Wavelength / Å	0.71073	Absorption coefficient	0.199 mm <sup>-1</sup>

表 2-2. 单晶 (R,S)-5a 中非氢原子的坐标及其等效各向同性位移参数

Table 2-2. Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for crystal (R,S)-5a

	x	y	z	U(eq)
C(1)	2637(3)	-13(5)	7310(3)	57(1)
C(2)	2609(4)	-814(6)	6285(4)	76(1)
C(3)	1609(5)	-787(6)	5437(3)	77(1)
C(4)	663(4)	-29(6)	5637(3)	66(1)
C(5)	681(3)	758(5)	6668(3)	51(1)
C(6)	1672(2)	790(4)	7514(2)	39(1)
C(7)	1726(2)	1551(4)	8672(2)	37(1)
C(8)	1193(3)	372(4)	9420(3)	50(1)
C(9)	1625(2)	4678(4)	8003(2)	34(1)
C(10)	717(2)	6066(4)	7627(3)	45(1)
C(11)	2707(2)	5407(4)	8735(2)	36(1)
C(12)	3636(2)	5700(4)	8266(3)	43(1)
C(13)	4603(3)	6567(5)	8852(3)	54(1)
C(14)	5599(3)	6900(7)	8299(4)	87(2)
C(15)	4619(3)	7109(5)	9941(3)	60(1)
C(16)	3719(3)	6800(5)	10446(3)	57(1)
C(17)	2761(2)	5958(4)	9850(2)	41(1)
C(18)	2151(4)	3088(12)	3504(5)	115(2)
C(19)	2845(5)	3413(10)	4665(5)	112(2)
C(20)	4620(7)	3021(15)	5910(6)	158(3)
C(21)	5616(7)	2090(20)	5941(7)	215(6)
Cl(1)	8432(1)	3083(1)	7833(1)	46(1)
N(1)	1135(2)	3263(3)	8611(2)	34(1)
O(1)	2635(5)	4201(8)	5468(4)	155(2)
O(2)	3851(3)	2682(8)	4793(3)	127(2)
O(3)	1831(2)	5626(4)	10295(2)	57(1)
O(4)	1245(3)	1230(4)	10469(2)	73(1)

表 2-3. 单晶 (R,S)-5a 中氢原子的坐标及其等效各向同性位移参数  
Table 2-3. Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )  
for crystal (R,S)-5a

	x	y	z	U(eq)
H(1)	3309	-10	7872	68
H(2)	3254	-1370	6159	91
H(3A)	1592	-1292	4732	92
H(4A)	-7	-37	5074	80
H(5)	23	1272	6795	61
H(7)	2529	1721	9048	45
H(8A)	407	125	9049	60
H(8B)	1607	-711	9550	60
H(10A)	520	6566	8286	68
H(10B)	51	5556	7149	68
H(10C)	1009	6948	7210	68
H(12)	3613	5303	7532	51
H(14A)	5842	8079	8426	130
H(14B)	5367	6687	7494	130
H(14C)	6219	6245	8627	130
H(15)	5254	7700	10349	72
H(16)	3759	7161	11191	69
H(18A)	1362	3288	3492	172
H(18B)	2253	1914	3293	172
H(18C)	2389	3853	2975	172
H(20A)	4786	4246	6000	189
H(20B)	4269	2561	6520	189
H(21A)	5501	908	6120	322
H(21B)	6224	2572	6514	322
H(21C)	5809	2160	5212	322
H(1A)	1153	3618	9326	40
H(1B)	399	3114	8257	40
H(3)	1828	6291	10824	86
H(4)	1428	540	10995	109

表 2-4. 单晶 (*R,S*)-**5a** 的键长和键角Table 2-4. Bond lengths (Å) and angles (°) for crystal (*R,S*)-**5a**

C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	1.3(6)	C(9)-C(11)-C(12)-C(13)	171.7(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-2.2(7)	C(11)-C(12)-C(13)-C(15)	1.2(5)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	1.4(7)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-178.7(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	0.3(6)	C(12)-C(13)-C(15)-C(16)	0.5(6)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-1.2(5)	C(14)-C(13)-C(15)-C(16)	-179.7(4)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-176.9(3)	C(13)-C(15)-C(16)-C(17)	-1.3(6)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	0.4(5)	C(15)-C(16)-C(17)-O(3)	-179.3(3)
C(2)-C(1)-C(6)-C(7)	176.3(3)	C(15)-C(16)-C(17)-C(11)	0.4(5)
C(5)-C(6)-C(7)-N(1)	-45.3(4)	C(12)-C(11)-C(17)-O(3)	-179.1(3)
C(1)-C(6)-C(7)-N(1)	139.0(3)	C(9)-C(11)-C(17)-O(3)	7.3(4)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	76.1(4)	C(12)-C(11)-C(17)-C(16)	1.2(5)
C(1)-C(6)-C(7)-C(8)	-99.7(3)	C(9)-C(11)-C(17)-C(16)	-172.4(3)
N(1)-C(7)-C(8)-O(4)	-53.6(3)	C(6)-C(7)-N(1)-C(9)	-62.0(3)
C(6)-C(7)-C(8)-O(4)	-177.7(3)	C(8)-C(7)-N(1)-C(9)	174.0(2)
N(1)-C(9)-C(11)-C(12)	135.5(3)	C(11)-C(9)-N(1)-C(7)	-76.6(3)
C(10)-C(9)-C(11)-C(12)	-102.1(3)	C(10)-C(9)-N(1)-C(7)	159.2(2)
N(1)-C(9)-C(11)-C(17)	-50.9(3)	O(1)-C(19)-O(2)-C(20)	-3.2(11)
C(10)-C(9)-C(11)-C(17)	71.4(3)	C(18)-C(19)-O(2)-C(20)	177.0(7)
C(17)-C(11)-C(12)-C(13)	-2.0(4)	C(21)-C(20)-O(2)-C(19)	176.7(9)

图 2-1. 单晶  $(R,S)$ -5a 的 3D 结构

Figure 2-1. 3D structure of crystal  $(R,S)$ -5a

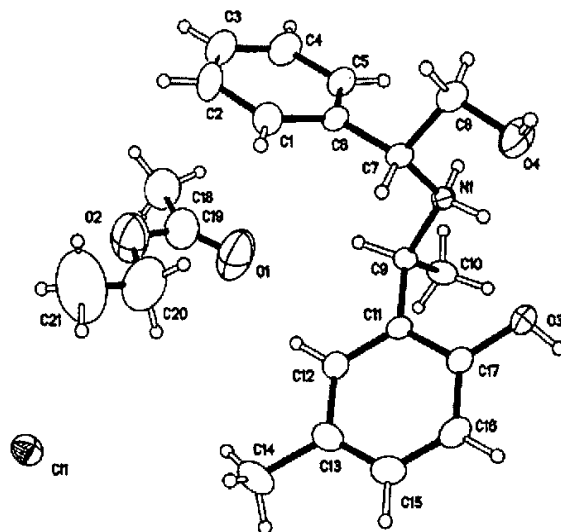


图 2-2. 单晶  $(R,S)$ -5a 的晶胞的立体俯视图

Figure 2-2. A view of the packing in crystal  $(R,S)$ -5a

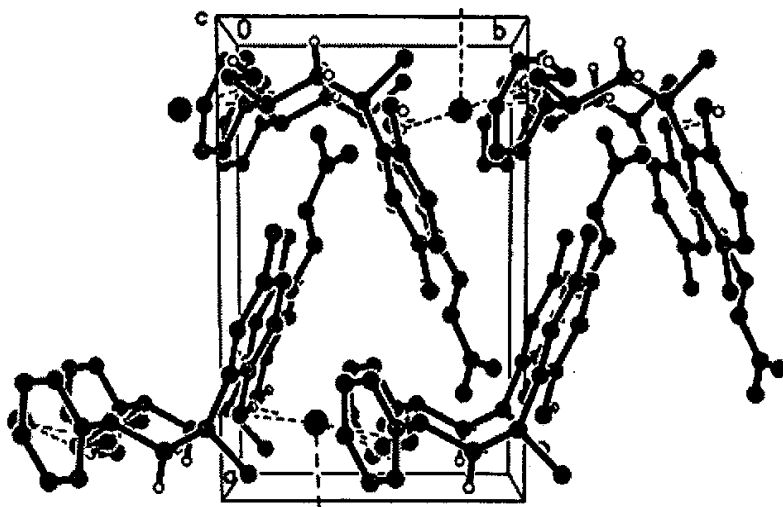
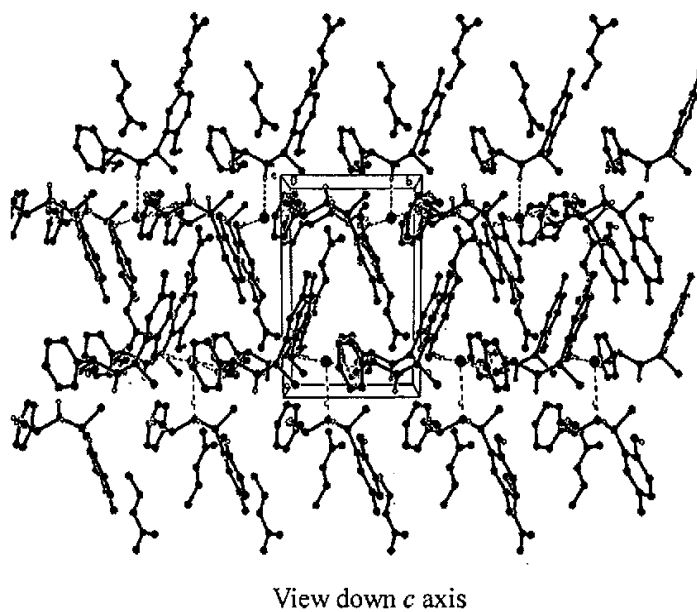
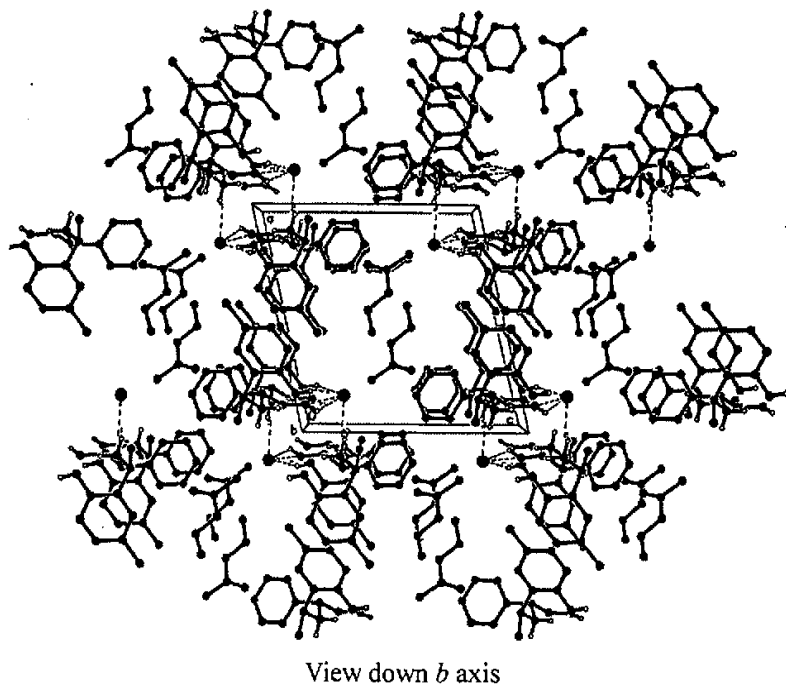


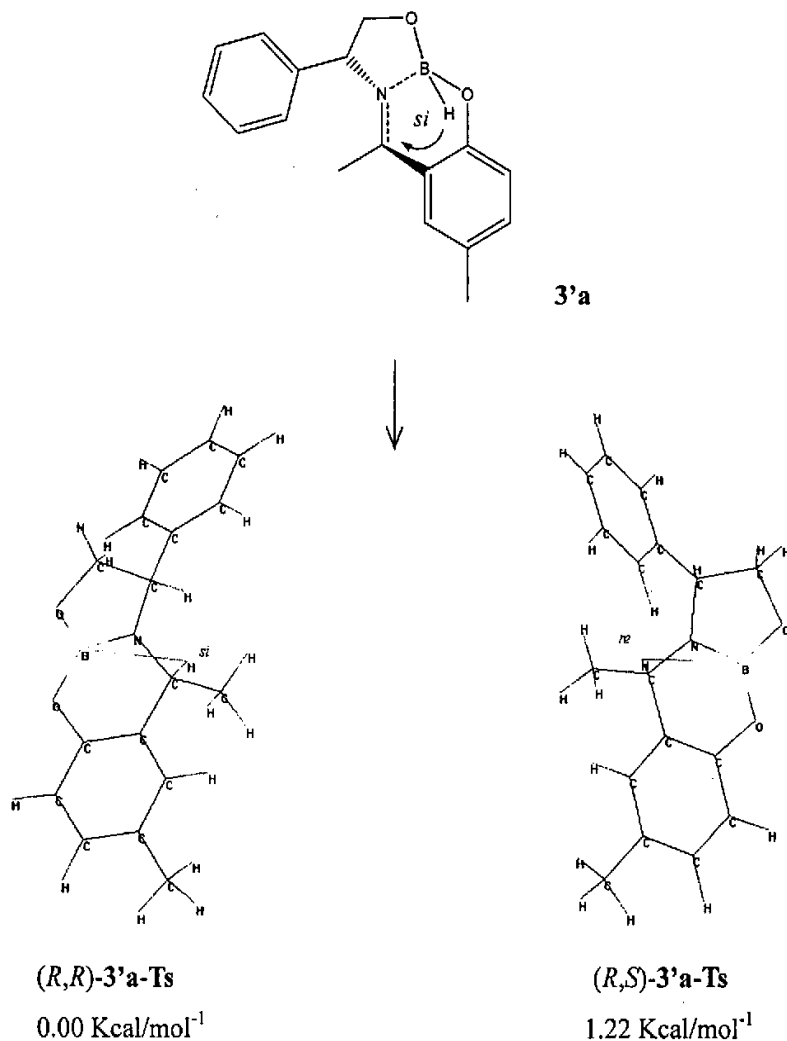
图 2-3 单晶 (R,S)-5a 的晶群的立体俯视图  
Figure 2-3. A displacement ellipsoids of crystal (R,S)-5a



由图 2-1、2-2、2-3 可看出,  $(R,S)$ -5a 的绝对构型为  $(R,S)$ , 即新产生的手性碳(C9)的绝对构型为 S。由 AM1 semi-empirical 法计算  $\text{NaBH}_4$  还原反式烯胺的两个过渡态能量的高低可佐证单晶衍射的结果。

一般来说,  $\text{NaBH}_4$  还原反式的烯胺时, 首先是 B 原子与亚胺的 N 原子配位, 形成 B-O-C-C-C-N 六元环的过渡态 **3'a**, 然后发生分子内的氢迁移, 氢离子既可从 *si* 面进攻也可从 *re* 面进攻, 分别得到两个过渡态:  $(R,S)$ -3'a-Ts 和  $(R,R)$ -3'a-Ts。

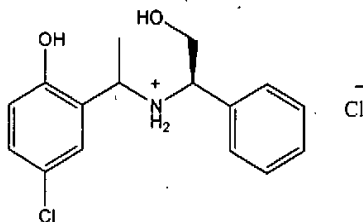
在 AM1 semi-empirical 水平下最小化计算两个不同的过渡态的总能量, 计算结果是过渡态  $(R,S)$ -3'a-Ts 的总能量比过渡态  $(R,R)$ -3'a-Ts 的总能量小  $1.22 \text{ Kcal/mol}^{-1}$ , 这表明过渡态  $(R,S)$ -3'a-Ts 更稳定, 所以诱导还原产生的新手性中心是 S 构型。量化计算的结果与实验结果是一致的。





2.2.2 (*R,S*)-4i 的绝对构型的确定

(*R,S*)-4i 的绝对构型是根据单晶(*R,S*)-5i 的绝对构型确定的。

单晶(*R,S*)-5i表 2-5. 单晶(*R,S*)-5i 的数据Table 2-5. Crystal (*R,S*)-5i data

Formula	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> Cl <sub>2</sub> N O <sub>4</sub>	<i>T</i> /K	298(2)
Formula weight	416.33	$\mu/\text{mm}^{-1}$ (Mo- <i>K</i> $\alpha$ )	0.072
Crystal shape/color	block/colorless	<i>D<sub>x</sub></i> /g cm <sup>3</sup>	1.258
Crystal size/mm	0.35 x 0.21 x 0.18	Data/restraints/parameters	3294 / 162 / 249
Crystal system	Monoclinic	F(000)	440
Space group	P2 (1)	Trans <sub>max</sub>	0.9448
<i>a</i> /Å	11.912(3)	Trans <sub>min</sub>	0.8966
<i>b</i> /Å	7.7221(18)	$\theta$ rang /°	1.76/25.03
<i>c</i> /Å	12.312(3)	Index range ( <i>h, k, l</i> )	-14/12, -5/9, -14/14
$\alpha^\circ$	90	Reflections collected	4637
$\beta^\circ$	103.993(3)	Independent reflections	3294
$\gamma^\circ$	90	Goodness of fit in <i>F</i> <sup>2</sup>	1.080
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	1098.9(4)	<i>R</i> <sub>1</sub> , <i>wR</i> <sub>2</sub> [ <i>I</i> ≥ 2σ( <i>I</i> )]	0.0670, 0.1735
<i>Z</i>	2	<i>R</i> <sub>1</sub> , <i>wR</i> <sub>2</sub> (all data)	0.0705, 0.1777
Wavelength / Å	0.71073	Absorption coefficient	0.319 mm <sup>-1</sup>

表 2-6. 单晶(R,S)-5i 中非氢原子的坐标及其等效各向同性位移参数

Table 2-6. Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for crystal (R,S)-5i

	x	Y	z	U(eq)
C(1)	6610(4)	-959(6)	1409(3)	51(1)
C(2)	5941(5)	-1785(7)	487(4)	66(1)
C(3)	4853(6)	-2350(8)	464(4)	72(2)
C(4)	4404(5)	-2079(8)	1381(4)	68(1)
C(5)	5052(4)	-1253(6)	2302(3)	48(1)
C(6)	6170(4)	-687(5)	2338(3)	41(1)
C(7)	6956(3)	40(5)	3387(3)	38(1)
C(8)	7359(4)	-1351(6)	4279(4)	50(1)
C(9)	6258(3)	3153(5)	3292(3)	41(1)
C(10)	5528(4)	4321(6)	3839(5)	54(1)
C(11)	7411(4)	3918(5)	3297(4)	43(1)
C(12)	8310(4)	3977(6)	4243(4)	54(1)
C(13)	9331(4)	4778(7)	4214(6)	72(2)
C(14)	9475(5)	5524(9)	3264(8)	93(2)
C(15)	8588(6)	5495(9)	2305(6)	86(2)
C(16)	7567(5)	4694(7)	2323(5)	62(1)
C(17)	11496(8)	1596(17)	2869(6)	136(3)
C(18)	10315(10)	1200(18)	2212(8)	141(3)
C(19)	9137(11)	1260(30)	510(11)	204(5)
C(20)	9118(10)	2140(40)	-567(11)	255(9)
N(1)	6353(2)	1448(4)	3886(2)	36(1)
O(1)	4650(3)	-948(5)	3240(3)	61(1)
O(2)	4481(3)	3491(5)	3827(4)	72(1)
O(3)	9439(8)	464(14)	2347(9)	196(4)
O(4)	10259(6)	1716(15)	1154(4)	165(3)
Cl(1)	6497(2)	-2121(3)	-681(1)	116(1)
Cl(2)	2752(1)	6653(2)	3488(1)	49(1)

表 2-7. 单晶 (R,S)-5i 中氢原子的坐标及其等效各向同性位移参数

Table 2-7. Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for crystal (R,S)-5i

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	5636	1080	3888	43
H(1B)	6739	1609	4604	43
H(1C)	7352	-586	1408	62
H(2)	3962	4211	3739	108
H(3)	4417	-2914	-165	87
H(4)	3661	-2457	1372	82
H(7)	7638	541	3194	45
H(8A)	7864	-841	4927	74
H(8B)	7766	-2241	3986	74
H(8C)	6700	-1845	4483	74
H(9)	5839	2968	2512	49
H(1)	4082	-1556	3223	91
H(10A)	5938	4568	4604	65
H(10B)	5379	5408	3435	65
H(12)	8224	3472	4904	65
H(13)	9932	4809	4857	86
H(14)	10173	6058	3256	111
H(15)	8684	6014	1651	103
H(16)	6970	4668	1677	74
H(17A)	11477	1861	3626	204
H(17B)	11794	2573	2545	204
H(17C)	11987	611	2863	204
H(19A)	8536	1698	846	245
H(19B)	9053	17	415	245
H(20A)	8639	3155	-636	383
H(20B)	8813	1368	-1176	383
H(20C)	9891	2474	-583	383

表 2-8. 单晶 (*R,S*)-5i 的键长和键角

Table 2-8. Bond lengths (Å) and angles (°) for crystal (*R,S*)-5i

C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	-0.2(8)	N(1)-C(9)-C(10)-O(2)	-54.1(5)
C(6)-C(1)-C(2)-Cl(1)	179.9(4)	N(1)-C(9)-C(11)-C(12)	-45.5(5)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	0.5(9)	C(10)-C(9)-C(11)-C(12)	75.5(5)
Cl(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-179.5(5)	N(1)-C(9)-C(11)-C(16)	138.3(4)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.2(9)	C(10)-C(9)-C(11)-C(16)	-100.7(5)
C(3)-C(4)-C(5)-O(1)	-179.9(5)	C(16)-C(11)-C(12)-C(13)	-0.3(7)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-0.5(8)	C(9)-C(11)-C(12)-C(13)	-176.5(4)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-0.5(7)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	0.1(8)
C(2)-C(1)-C(6)-C(7)	173.3(4)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	0.3(10)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	0.8(7)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-0.5(10)
O(1)-C(5)-C(6)-C(1)	-179.7(4)	C(14)-C(15)-C(16)-C(11)	0.3(9)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-172.7(5)	C(12)-C(11)-C(16)-C(15)	0.1(7)
O(1)-C(5)-C(6)-C(7)	6.8(6)	C(9)-C(11)-C(16)-C(15)	176.4(5)
C(1)-C(6)-C(7)-N(1)	135.6(4)	C(11)-C(9)-N(1)-C(7)	-61.2(4)
C(5)-C(6)-C(7)-N(1)	-51.0(5)	C(10)-C(9)-N(1)-C(7)	174.3(3)
C(1)-C(6)-C(7)-C(8)	-103.5(4)	C(6)-C(7)-N(1)-C(9)	-76.3(4)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	70.0(5)	C(8)-C(7)-N(1)-C(9)	160.4(3)
C(11)-C(9)-C(10)-O(2)	-178.4(4)	O(3)-C(18)-O(4)-C(19)	1.6(17)
C(17)-C(18)-O(4)-C(19)	177.4(12)	C(20)-C(19)-O(4)-C(18)	171.1(14)

图 2-4. 单晶 (*R,S*)-5i 的 3D 结构

Figure 2-4. 3D structure of crystal (*R,S*)-5i

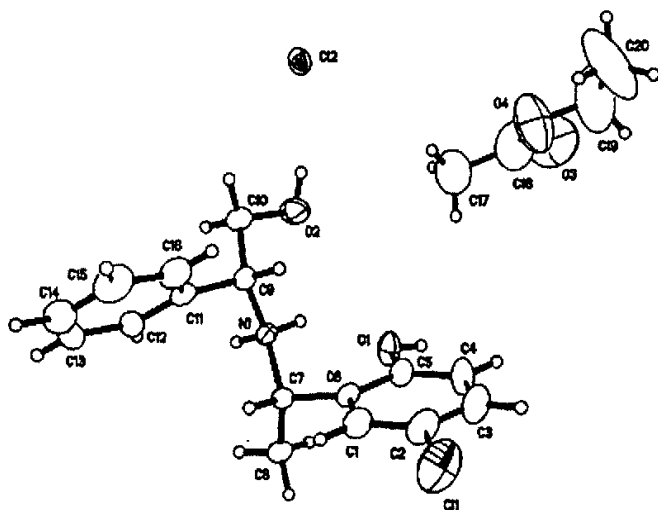


图 2-5. 单晶 (*R,S*)-5i 的晶胞的立体俯视图

Figure 2-5. A view of the packing in crystal (*R,S*)-5i

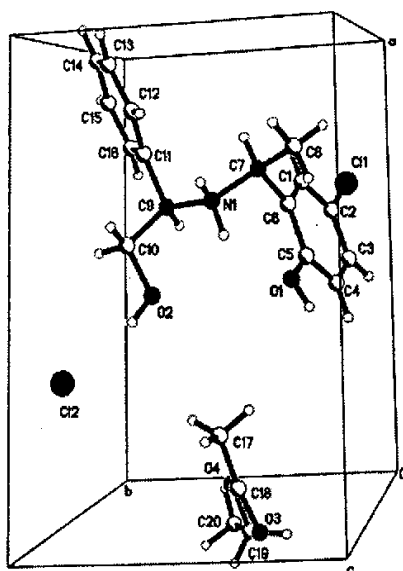
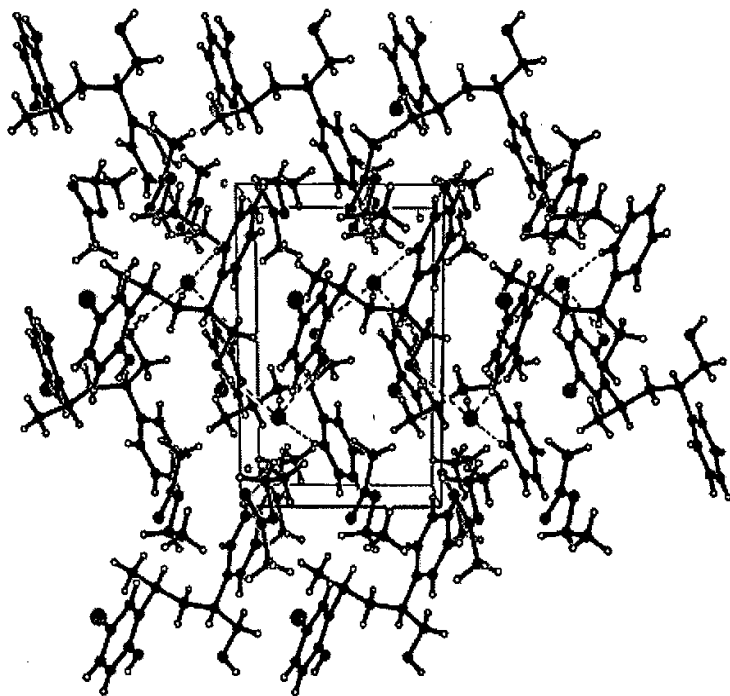


图 2-6 单晶  $(R,S)$ -**5i** 的晶群的立体俯视图

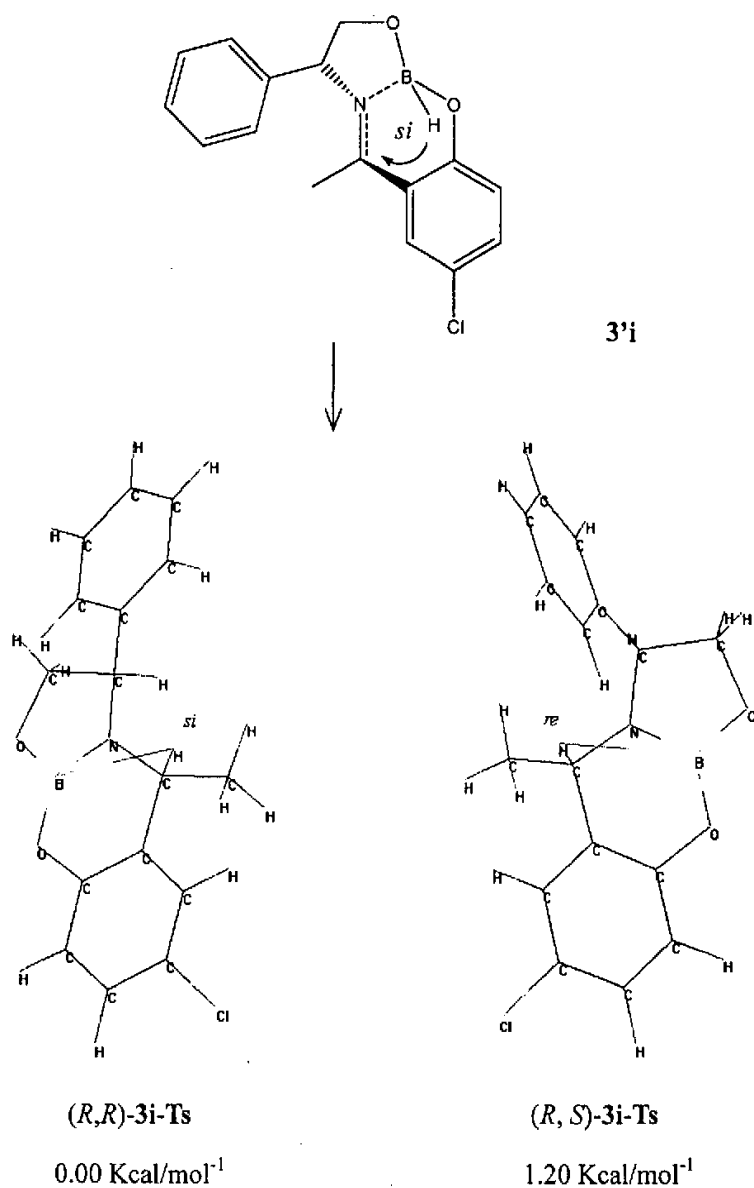
Figure 2-6. A displacement ellipsoids of crystal  $(R,S)$ -**5i**



由图 2-5、2-6、2-7 可看出，**5i** 的绝对构型为  $(R,S)$ ，即新产生的手性碳(C7)的构型为  $S$ 。由 AM1 semi-empirical 法计算  $\text{NaBH}_4$  还原反式烯胺的两个过渡态能量的高低可佐证单晶衍射的结果。

一般来说， $\text{NaBH}_4$  还原反式的烯胺时，首先是 B 原子与亚胺的 N 原子配位，形成 B-O-C-C-C-N 六元环的过渡态 **3'i**，然后发生分子内的氢迁移，氢离子既可从 *si* 面进攻也可从 *re* 面进攻，分别得到两个过渡态： $(R,S)$ -**3'i-Ts** 和  $(R,R)$ -**3'i-Ts**。

在 AM1 semi-empirical 水平下最小化计算两个不同的过渡态的总能量，计算结果是过渡态  $(R,S)$ -**3'i-Ts** 的总能量比过渡态  $(R,R)$ -**3'i-Ts** 的总能量小  $1.20 \text{ Kcal/mol}^{-1}$ ，这表明过渡态  $(R,S)$ -**3'i-Ts** 更稳定，所以诱导还原后产生的新手性中心是  $S$  构型。量化计算的结果与实验结果是一致的。



### 2.2.3 AM1 semi-empirical 方法在绝对构型确定中的应用

通过对单晶 (R,S)-**5a**、(R,S)-**5i** X-射线衍射的数据分析确定了新手性中心的绝对构型为 S 构型，与 AM1 semi-empirical 法的计算结果一致。利用 AM1 半经验计算法对每一个不对称诱导反应的两种过度态进行量化计算，比较两种过度态能量的

高低,即可推导出优势产物的绝对构型。所以 AM1 半经验算法可以应用于 **4a~n** 绝对构型的确定

由 AM1 半经验法计算  $\text{NaBH}_4$  还原反式烯胺的两个过渡态能量的高低。计算结果是过渡态  $(R,S)\text{-3'a~n-Ts}$  的总能量比过渡态  $(R,R)\text{-3'a~n-Ts}$  的总能量小 (表 2-1),这表明过渡态  $(R,S)\text{-3'a~n-Ts}$  更稳定。即 **3a~n** 诱导还原后生成 **4a~n** 的新手性中心为 S 构型。

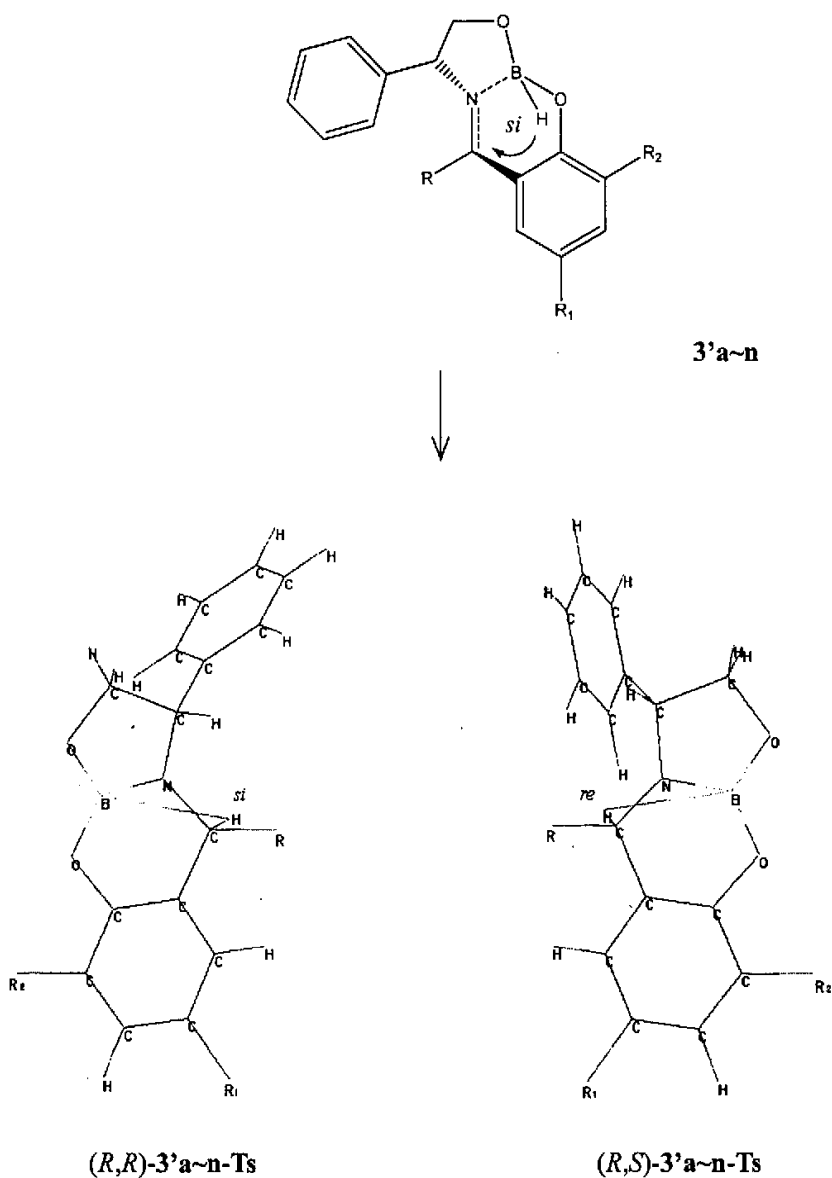




表2-9. 4a~n过渡态总能量差与新手性中心的绝对构型

Table 2-9. The transition state energy and absolute structure of 4a~n

	过渡态能量差 (Kcal/mol <sup>-1</sup> )	新手性中心的
	$E_{(R,S)\text{-}3'\text{a}\sim\text{n-Ts}} - E_{(R,R)\text{-}3'\text{a}\sim\text{n-Ts}}$	绝对构型
4a	1.219	S
4b	2.531	S
4c	2.337	S
4d	0.609	S
4e	2.133	S
4f	0.462	S
4g	4.312	S
4h	1.836	S
4i	1.203	S
4j	2.031	S
4k	1.586	S
4l	1.508	S
4m	1.766	S
4n	2.109	S

### 2.2.4 结论

本文以(*R*)-(-)-苯甘氨酸为起始原料合成了(*R*)-(-)-苯甘氨酸醇,收率86.5%。再以光学纯的(*R*)-(-)-苯甘氨酸醇为手性源,经不对称诱导还原反应,得到十四种未见报道手性配体:2-{(1*S*)-1-[(1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基}乙基-4-甲基苯酚((*R,S*)-**4a**)、2-(1*S*)-1-[(1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基}乙基-4,6-二甲基苯酚((*R,S*)-**4e**)、4-氯-2-{(1*S*)-1-[(1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基}乙基}苯酚((*R,S*)-**4i**)、2,4-二氯-6-{(1*S*)-1-[(1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基}乙基}苯酚((*R,S*)-**4l**)等,收率为71.6~86.3%。通过手性HPLC测定其d.e.值95.2~100.0%。所合成的目的化合物及中间体的结构,均通过IR、<sup>1</sup>HNMR和元素分析得以鉴定。

用乙酸乙酯/异丙醇(V:V=10:1)做溶剂溶解(*R,S*)-**4a**和(*R,S*)-**4i**,室温下缓慢蒸发溶剂得到以上两种化合物的单晶(*R,S*)-**5a**和(*R,S*)-**5i**。利用X-射线衍射技术测定了两单晶的非氢原子的坐标及各向同性位移参数;键长与键角参数;单晶的3D结构;并得到了单晶的晶群立体俯视图。通过以上两种单晶的X-射线衍射数据分别确定了(*R,S*)-**5a**和(*R,S*)-**4i**两种手性化合物的绝对构型。

利用AM1半经验计算法对每一个不对称诱导反应的两种过渡态进行量化计算,比较两种过渡态能量的高低,推导出(*R,S*)-**5a**和(*R,S*)-**4i**中新手性中心的绝对构型都是*S*构型。从而为绝对构型的确定提供了佐证。量化计算的结果与实验结果是一致的。将AM1半经验计算法应用于其余十二种配体((*R,S*)-**4b~h**和(*R,S*)-**4j~n**),确定新手性中心的绝对构型都是*S*构型。

### 第三章 手性配体催化丙二酸二乙酯对环己烯酮的 Michael 加成反应

作为形成碳碳键的重要反应之一, 不对称 Michael 加成反应备受关注<sup>[14]</sup>。其中, 最为典型的是丙二酸二乙酯对环己烯酮的不对称加成反应。文献报道多是通过手性配体与 Ru, Co, Rh, Ni, Cu, Zn, Cd, Al 等金属离子配合, 然后用于不对称 Michael 加成, 某些手性配合物取得了较好的催化效果<sup>[15,16]</sup>。

本文利用(R)-(-)-苯甘氨酸衍生的手性配体催化丙二酸二乙酯对环己烯酮的不对称 Michael 加成反应, 部分配体取得了较高的收率和 e.e.值。

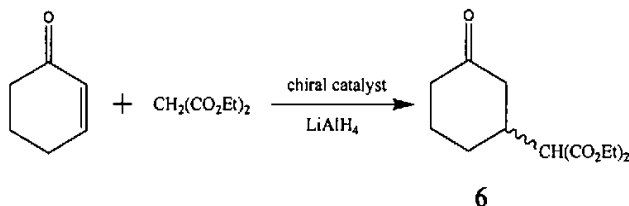
#### 3.1 实验部分

##### 3.1.1 主要仪器和试剂

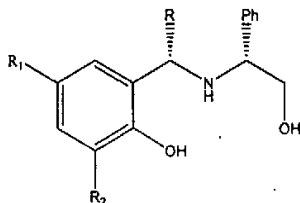
WZZ-1S 数字式自动旋光仪(D=589nm)、德国 Sykam 手性高效液相色谱(HPLC)、全自动电子天平等。

所用试剂均为分析纯

##### 3.1.2 手性配体催化丙二酸二乙酯对环己烯酮的 Michael 加成反应



Chiral ligand:



其中:

- (5)  $R_1 = \text{Me}, R_2 = \text{H}, R = \text{Me, Et, Ph, Bn}$
- (6)  $R_1 = \text{Me}, R_2 = \text{Me}, R = \text{Me, Et, Ph, Bn}$
- (7)  $R_1 = \text{Cl}, R_2 = \text{H}, R = \text{Me, Et, Ph}$
- (8)  $R_1 = \text{Cl}, R_2 = \text{Cl}, R = \text{Me, Et, Ph}$

### 3.1.2.1 配体 (*R,S*)-4a 催化丙二酸二乙酯对环己烯酮的 Michael 加成反应

于圆底烧瓶内加入  $\text{LiAlH}_4$  5.6mg(0.15mmol)和手性配体 (*R,S*)-4a 40.03mg (0.15mmol), 氮气保护, 注入 10ml THF, 冰浴搅拌 30min, 加入丙二酸二乙酯 0.12g(0.75mmol)和环己烯酮 0.07g(0.75mmol), 室温搅拌反应 40h, 注入 1N 稀盐酸 2ml 终止反应, 用乙酸乙酯萃取(10ml $\times$ 3), 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 蒸除溶剂, 得粗产品 0.18g, TLC (正己烷: 乙酸乙酯=3: 1) 分离, 得 0.11g, 率 57.5%。  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = 0.1$  (c=0.5,  $\text{CHCl}_3$ ); e.e.= 3.0%。

IR(KBr)/ $\text{cm}^{-1}$ : 2942, 2869, 1455, 1389 ( $\nu_{\text{CH}_3}$ ), 2916, 2837 ( $\nu_{\text{CH}_2}$ ), 1450, 1030 (环  $\nu_{\text{CH}_2}$ ), 2850-2720 ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1731 (环  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1689 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1257, 1174 ( $\nu_{\text{a}}$ ,  $\nu_{\text{SC-O-C}}$ ) (见附录: 图36)。

$^1\text{H}$ NMR( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 3.30 (1H,  $\text{CHCO}$ ), 2.47 (1H, m, 环 $\text{CH}$ ), 2.44~2.25 (8H, 六员环 $\text{CH}_2$ ), 4.24~4.18 (4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.26~1.30 (6H, m,  $\text{CH}_3$ ) (见附录: 图36)。

元素分析: 测定值(计算值%) C: 60.81 (60.92) H: 7.93 (7.87) O: 31.26 (31.21)。

### 3.1.2.2 配体 (*R,S*)-4b~4h 催化丙二酸二乙酯对环己烯酮的 Michael 加成反应

手性配体 (*R,S*)-4b~4h 催化丙二酸二乙酯对环己烯酮的不对称 Michael 加成反应过程同 (*R,S*)-4a 的催化实验。

(*R,S*)-4b 催化: 收率 70.3%, 产物比旋光度  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = 2.4^\circ$  (c=0.5,  $\text{CHCl}_3$ )。e.e.= 67.7%。

(*R,S*)-4c 催化: 收率 68.5%, 产物比旋光度  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -1.0^\circ$  (c=0.5,  $\text{CHCl}_3$ )。e.e.= 27.6%。

(*R,S*)-4d 催化: 收率 91.8%, 产物比旋光度  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = 0.7^\circ$  (c=0.5,  $\text{CHCl}_3$ )。e.e.= 18.3%。

(*R,S*)-4e 催化: 收率 54.6%, 产物比旋光度  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -1.5^\circ$  (c=0.5,  $\text{CHCl}_3$ )。e.e.= 41.0%。

(*R,S*)-4f 催化: 收率 65.0%, 产物比旋光度  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -2.2^\circ$  (c=0.5,  $\text{CHCl}_3$ )。e.e.= 61.5%。

(*R,S*)-4g 催化: 收率 67.8%, 产物比旋光度  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -1.0^\circ$  (c=0.5,  $\text{CHCl}_3$ )。e.e.= 1.0%。

(*R,S*)-4h 催化: 收率 92.2%, 产物比旋光度  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -0.9^\circ$  (c=0.5,  $\text{CHCl}_3$ )。e.e.= 25.1%。

## 3.2 结果讨论

### 3.2.1 不对称加成产物光学纯度的测定结果

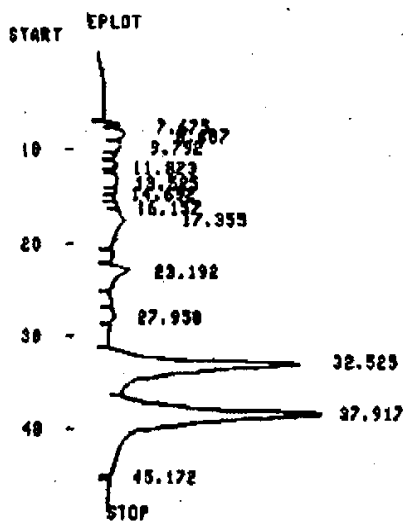
#### 1) (R,S)-4a 催化产物的 HPLC 图

HPLC Conditions

Column: Chiralcel OF

Flow rate L 0.5ml/min

Eluent: 10%(v/v) 2-PrOH in hexane



CHROMATOPAC C-26A  
SAMPLE NO 8  
REPORT NO 166B

FILE 9  
METHOD 421

PKNO	TIME	AREA	HK	IDNO	CONC	NAME
1	7.675	166			0.1197	
2	8.607	611	V		0.4395	
3	9.792	152	V		0.1134	
4	11.823	38			0.0228	
5	13.853	115			0.0463	
6	14.892	27	V		0.0169	
7	16.157	88			0.0633	
8	17.355	1647	V		1.1833	
9	23.192	4265			3.0649	
10	27.958	193			0.1103	
11	32.525	63971			45.9556	
12	37.917	67972	V		49.8298	
TOTAL		129282			100	

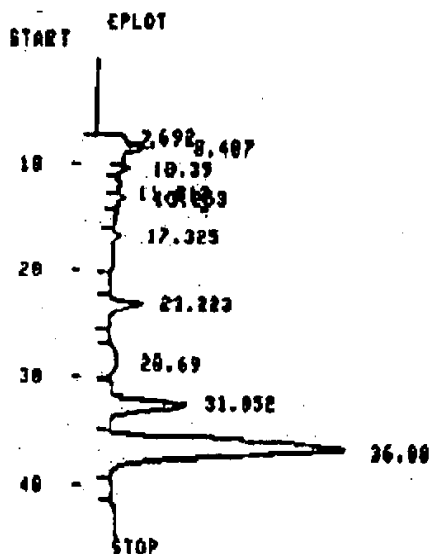
2) (R,S)-4b 催化产物的 HPLC 图

HPLC Conditions

Column: Chiralcel OF

Flow rate L 0.5ml/min

Eluent: 10%(v/v) 2-PrOH in hexane



CHROMATOPAC C-R6A  
SAMPLE NO 0  
REPORT NO 1671

FILE 0  
METHOD 421

PKNO	TIME	AREA	NK	IBND	CONC	NAME
1	2.692	2341	V		0.48059	
2	8.407	365	V		0.71923	
3	10.39	441	V		0.85989	
4	14.013	425	V		0.82215	
5	17.325	293			0.5798	
6	21.223	14297			14.9936	
7	28.69	74143			75.8931	
8	31.052					
9	36.00					
TOTAL		97690			100	

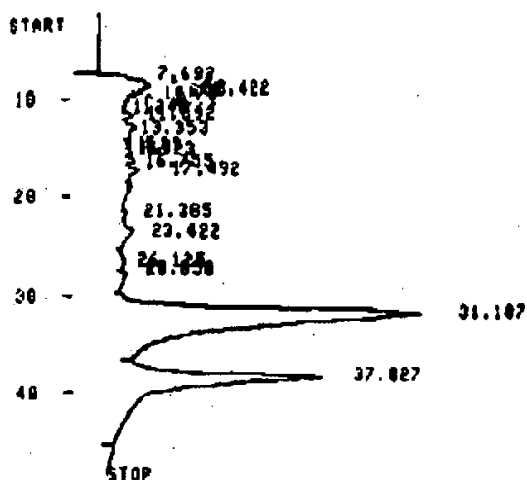
## 3) (R,S)-4c 催化产物的 HPLC 图

HPLC Conditions

Column: Chiralcel OF

Flow rate L 0.5ml/min

Eluent: 10%(v/v) 2-PrOH in hexane



CHROMATOPAC C-R6A  
 SAMPLE NO 0  
 REPORT NO 1673

FILE 0  
 METHOD 421

PKNO	TIME	AREA	HK	IDNO	CONC	NAME
1	7.692	2148	V		0.4511	
2	8.422	1954	V		0.4224	
3	10.422	1954	V		0.4224	
4	11.248	550	V		0.0469	
5	13.352	438	V		0.1581	
6	15.982	94	V		0.0199	
7	17.492	200	V		0.0422	
8	21.385	2328	V		0.5328	
9	23.422	8165	V		1.7289	
10	26.125	228	V		0.0488	
11	31.107	3253	V		0.6056	
12	37.027	73	V		0.015	
13	20.938	274	V		0.0577	
14	27.953	277953	V		58.5819	
15	37.027	157617	V		33.2196	
TOTAL		474478			198	

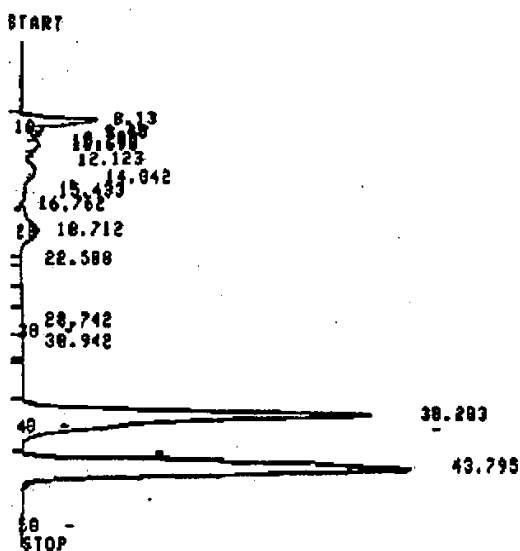
4) (R,S)-4d 催化产物的 HPLC 图

HPLC Conditions

Column: Chiralcel OF

Flow rate L 0.5ml/min

Eluent: 10%(v/v) 2-PrOH in hexane



CHROMATOPAC C-R6A  
SAMPLE NO 8  
REPORT NO 1676

FILE  
METHOD 0 423

PKNO	TIME	AREA	NK	IDNO	CONC	NAME
1	8.13	49416	S		7.7289	
2	9.48	373	T		0.0590	
3	10.288	561	T		0.0003	
4	10.693	941	TV		0.1482	
5	12.123	152	T		0.0242	
6	14.042	1333	T		0.2417	
7	15.433	315	TV		0.0496	
8	16.762	95	TV		0.0150	
9	18.712	5034	T		0.7926	
10	20.742	267			0.0421	
11	30.942	143	V		0.0226	
12	38.283	23382			37.0955	
13	43.795	34100	V		53.6410	
TOTAL		63371			100	



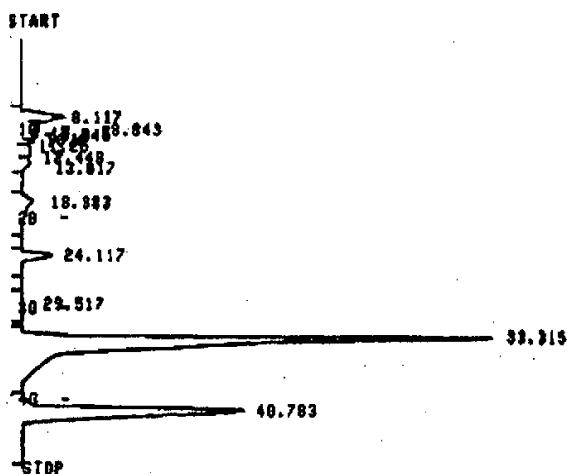
## 5) (R,S)-4e 催化产物的 HPLC 图

HPLC Conditions

Column: Chiralcel OF

Flow rate L 0.5ml/min

Eluent: 10%(v/v) 2-PrOH in hexane



CHROMATOPAC C-26A  
 SAMPLE NO 8  
 REPORT NO 1677

FILE 0  
 METHOD 421

PKNO	TIME	AREA	NK	IDNO	CONC	NAME
1	8.117	6591			2.4152	
2	8.843	1668	V		0.6113	
3	7.672	306	V		0.1117	
4	10.843	269	V		0.1354	
5	10.6	451	V		0.1618	
6	11.25	274	V		0.1094	
7	12.440	422	V		0.2284	
8	15.817	613	V		0.2253	
9	18.383	2713			0.9941	
10	24.117	5570			0.0409	
11	29.517	308			2.1181	
12	33.315	192279			70.5183	
13	40.783	68946	V		28.3504	
TOTAL		272684			100	

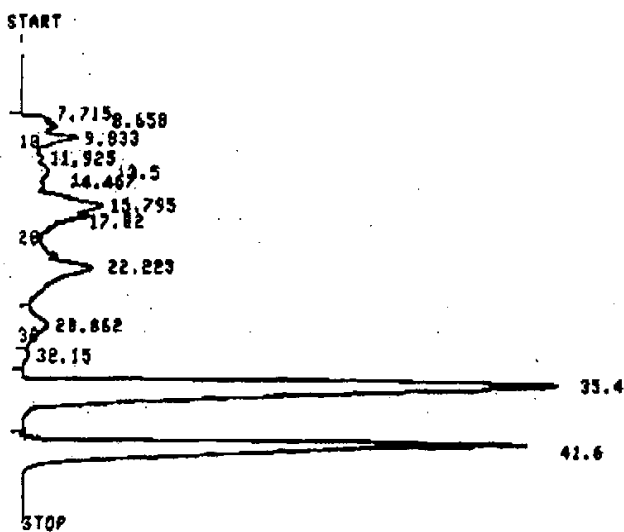
6) 外消旋产物 6 的 HPLC 图

HPLC Conditions

Column: Chiralcel OF

Flow rate L 0.5ml/min

Eluent: 10%(v/v) 2-PrOH in hexane



CHROMATOPAC C-R6A  
SAMPLE NO 8  
REPORT NO 1678

FILE 8  
METHOD 421

PKNO	TIME	AREA	NK	IDNO	CONC	NAME
1	7.715	616			0.0156	
2	8.658	4337	V		0.3139	
3	9.833	9176	V		0.6767	
4	11.925	1325	V		0.1921	
5	14.467	1583	V		0.1618	
6	15.795	26194	V		2.6704	
7	17.82	18980	V		1.4884	
8	21.332	1150	V		0.0848	
9	22.223	41858	V		3.8871	
10	28.862	3677	V		0.4187	
11	32.15	1437	V		0.1849	
12	35.4	674893	V		48.8977	
13	41.6	554338	V		47.7156	
TOTAL		1355897			160	

7) 手性配体 (*R,S*)-**4a~h** 在丙二酸二乙酯对环己烯酮的不对称 Michael 加成反应中的催化效果

表3-1 手性配体(*R,S*)-**4a~h**在丙二酸二乙酯对环己烯酮的不对称Michael加成反应中的催化效果

Entry	Chiral ligand	Ligand loading(%)	Reaction time(h)	T(°C)	Yield (%)	e.e. <sup>a</sup> (%)
1	<b>4a</b>	20	48	10	55.5	3.0
2	<b>4b</b>	20	40	10	70.3	67.7
3	<b>4c</b>	20	36	10	68.5	27.6
4	<b>4d</b>	20	48	10	91.8	18.3
5	<b>4e</b>	20	24	20	54.6	41.0
6	<b>4f</b>	20	48	20	65.0	61.5
7	<b>4g</b>	20	36	20	67.8	30.7
8	<b>4h</b>	20	48	20	92.2	25.1

a. 其中1-5通过手性HPLC测定, 6~8通过旋光度对比计算得到。

### 3.2.2 手性配体在Michael加成反应中催化条件的优化

表3-2 反应时间、催化剂用量和配体比例对Michael加成反应的影响

Entry	Chiral ligand	Ligand/ LiAlH <sub>4</sub>	Ligand loading (%)	Reaction time(h)	Yield (%)
1	<b>4a</b>	1:1	20	6	19.5
2	<b>4a</b>	1:1	20	12	26.2
3	<b>4a</b>	1:1	20	36	48.2
4	<b>4a</b>	1:1	20	48	55.5
5	<b>4a</b>	1:1	20	120	63.5
6	<b>4a</b>	2:1	40	12	27.1
7	<b>4d</b>	1:1	20	60	83.0
8	<b>4d</b>	1:1	20	36	47.1
9	<b>4d</b>	1:1	10	36	44.9
10	<b>4d</b>	1:1	2	36	39.8
11	<b>4d</b>	1:1	40	36	49.5

### 1) 手性配体用量对加成反应收率的影响

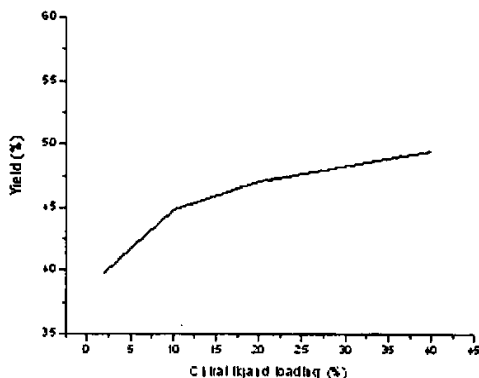


图3-1. 手性配体用量对加成反应收率的影响

当手性配体(*R,S*)-**4d** 的量仅为 2% 时, 其催化丙二酸二乙酯对环己烯酮 Michael 加成反应的收率可以达到 39.8%。化学收率不高的原因是因为  $\text{LiAlH}_4$  及催化剂的用量都比较低而反应进行不完全。当手性配体(*R,S*)-**4d** 的用量增至 40% 时, 收率提高到 49.5%。

由图 3-1 可以看出, 该反应收率随催化剂用量的增加提高不显著。手性配体又比较昂贵, 所以优化后的配体用量为 20%。

### 2) 催化时间对反应收率的影响

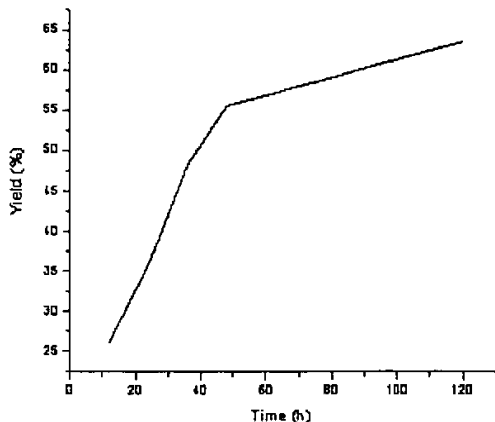


图3-2 催化时间对反应收率的影响

由图 3-2 可知, 催化反应时间对 Michael 加成反应有显著的影响。当手性配体用量保持不变时, 在 6~48h 的范围内, 收率随催化反应时间的延长提高显著。优化

后的反应时间为 48h。

### 3) 手性碳上取代基对催化反应的影响:

适当增大手性碳原子上所连取代基团的刚性,能提高不对称催化反应的化学收率及对映选择性。在手性配体(*R,S*)-**4a~h**中, (*R,S*)-**4a**的取代基团最小,因此催化效果最差(3.0%e.e.)。(*R,S*)-**4b**和(*R,S*)-**4f**的取代基团较大,取得了较好的催化效果,得到了最高的e.e.值(67.7%,61.5%)。虽然(*R,S*)-**4c**、(*R,S*)-**4g**的手性碳原子所连基团刚性最大,但是由于苯基的空间位阻影响了丙二酸二乙酯与环己烯酮的C=C键加成,这两个手性配体的不对称诱导效果反而不好(-27.6%e.e.、30.7%e.e.)。

## 3.2.3 结论

手性配体(*R,S*)-**4a~h**催化丙二酸二乙酯对环己烯酮的不对称Michael加成反应,取得了54.6~92.2%的收率和3.0~67.7%的e.e.值。通过考察配体用量和反应时间对催化反应的影响,发现随手性配体用量的增加,收率有缓慢提高;在6~48h的范围内,延长催化时间能显著提高收率。优化后的反应条件为:手性配体:  $\text{LiAlH}_4=1:1$ ; 催化剂用量20%; 催化反应时间48h。

手性碳上的取代基对丙二酸二乙酯和环己烯酮的不对称Michael加成反应有显著影响。适当增大手性碳原子上所连取代基团的刚性,能提高不对称催化反应的化学收率及对映选择性。在手性配体 (*R,S*)-**4a~n**的催化反应中, (*R,S*)-**4b**取得了最好的催化效果, e.e.值67.7%。

## 参考文献

- [1]. Viatcheslav Stepanenko, Margarita Ortiz-Marciales, Wildeliz Correa, et al. Highly enantioselective carbonyl reduction with borane catalyzed by chiral spiroborate esters derived from chiral 1,2-aminoalcohols. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, 17: 112-115.
- [2]. Recep Tumerdem, Giray Topal and Yilmaz Turgut. Asymmetric reduction of acetophenone using lithium aluminium hydride modified with some novel amino alcohol Schiff bases. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, 16: 865-868.
- [3]. Yan Li, Bin He, Bo Qin. et al. Highly Enantioselective Cyanosilylation of Aldehydes Catalyzed by Novel  $\beta$ -amino Alcohol-Titanium Complexes. *J.Org. Chem.* 2004. 69: 7910-7913.
- [4]. Shi-Liang Tseng and Teng-Kuer Yang. The application of chiral amino thiols as catalysts in the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2004. 15: 3375-3380.
- [5]. Cian Christopher Watts, Praveen Thoniyot, Lacie C. Hirayama. et al. *Tetrahedron: Asymmetry*. 16: 1829-1835.
- [6]. Nicolas E, Russell K.C, Hruby V. J. Asymmetric 1,4-addition of organocuprates to chiral  $\alpha,\beta$ -unsaturated N-Acyl-4-phenyl-2-oxazolidinones: A new approach to the synthesis of chiral  $\beta$ -branched carboxylic acids[J]. *J. Org. Chem*, 1993, 58(3):766-770
- [7]. 张萍, 王兰芝, 李媛. 用  $\text{NaBH}_4\text{-I}_2$  还原合成 D-(-)-苯甘氨酸[J]. *化学试剂*, 2002, 24(4):237-239.
- [8]. Tenbrink R.E. A method for the preparation of stereochemically defined psi pseudodipeptides[J]. *J.Org.Chem*, 1987, 52(3):418.
- [9]. Rao A.V.R, Chakraborty T.K, Joshi S.P, et.al. The first synthesis of C-terminal biphenyl moiety of vancomycin[J]. *Tetrahedron Letters*, 1992, 33(28):4045-4048.
- [10]. Guillaume Glorian, Lucien Maciejewski, Jacques Brocard, et.al. Enantioselective synthesis of (*R*)- and (*S*)-1-ferrocenylalkylamines. Reduction of enantiopure ferrocenyl imines obtained from valinol and phenylglycinol[J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, 8(3):355-358.
- [11]. Corey E.J, Ishihara K. Highly enantioselective catalytic Diels-Alder addition promoted by a chiral bis(oxazoline)-magnesium complex[J]. *Tetrahedron Letters*. 1992, 33(45):6807-6810.
- [12]. 何洪华, 手性氨基醇的合成研究, 南京工业大学硕士论文, 2005。
- [13]. 杨小凤, 手性氨基烷基酚的合成, 济南大学化学化工学院, 济南大学, 2005。
- [14]. Zsuzsa M. Jaszay, Gabor Nemeth, Truong Son Pham, et al. Catalytic enantioselective Michael

addition in the synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, 16: 3837-3840.

[15]. Paola Daverioa and Matteo Zand. Enantioselective reductions by chirally modified alumino-and borohydrides. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, 12: 2225-2259.

[16]. End, N.; Macko, L.; Zehnder, M. et al. Enantioselective Michael reactions catalyzed by chiral bis(dihydroxazolylphenyl)oxalamide. *Chem. Eur. J.* 1998, 4, 818-824.

## 第四章 结论

本文以 $R(-)$ -苯甘氨酸为起始原料合成了 $(R)(-)$ -苯甘氨酸,收率86.5%。再以光学纯的 $(R)(-)$ -苯甘氨酸为手性源,经不对称诱导还原反应,得到十四种未见报道手性配体: 2- $\{[(1S)-1-[(1R)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]乙基\}$ -4-甲基苯酚( $(R,S)$ -4a)、2- $\{[(1S)-1-[(1R)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]乙基\}$ -4,6-二甲基苯酚( $(R,S)$ -4e)、4-氯-2- $\{[(1S)-1-[(1R)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]乙基\}$ 苯酚( $(R,S)$ -4i)、2,4-二氯-6- $\{[(1S)-1-[(1R)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]乙基\}$ 苯酚( $(R,S)$ -4l)等,收率为71.6~86.3%。通过手性HPLC测定其d.e.值95.2~100.0%。所合成的目的化合物及中间体的结构,均通过IR、 $^1\text{H}$ NMR和元素分析得以鉴定。

用乙酸乙酯/异丙醇(V:V=10:1)做溶剂溶解 $(R,S)$ -4a和 $(R,S)$ -4i,室温下缓慢蒸发溶剂得到以上两种化合物的单晶 $(R,S)$ -5a和 $(R,S)$ -5i。利用X-射线衍射技术测定了两单晶的非氢原子的坐标及各向同性位移参数;键长与键角参数;单晶的3D结构;并得到了单晶的晶群立体俯视图。通过以上两种单晶的X-射线衍射数据分别确定了 $(R,S)$ -5a和 $(R,S)$ -4i两种手性化合物的绝对构型。

利用AM1 半经验计算法对每一个不对称诱导反应的两种过渡态进行量化计算,比较两种过渡态能量的高低,推导出 $(R,S)$ -5a和 $(R,S)$ -4i中新手性中心的绝对构型都是S构型。从而为绝对构型的确定提供了佐证。量化计算的结果与实验结果是一致的。将AM1 半经验计算法应用于其余十二种配体( $(R,S)$ -4b~h和 $(R,S)$ -4j~n),确定新手性中心的绝对构型都是S构型。

手性配体 $(R,S)$ -4a~h催化丙二酸二乙酯对环己烯酮的不对称Michael加成反应,取得了54.6~92.2%的收率和3.0~67.7%的e.e.值。通过考察配体用量和反应时间对催化反应的影响,发现随手性配体用量的增加,收率有缓慢提高;在6~48h的范围内,延长催化时间能显著提高收率。优化后的反应条件为:手性配体:  $\text{LiAlH}_4$ =1:1; 催化剂用量20%; 催化反应时间48h。

手性碳上的取代基对丙二酸二乙酯对环己烯酮的不对称Michael加成反应有显著影响。适当增大手性碳原子上所连取代基团的刚性,能提高不对称催化反应的化学收率及对映选择性。在手性配体 $(R,S)$ -4a~n的催化反应中, $(R,S)$ -4b取得了最好的催化效果,e.e.值67.7%。



## 附录

各种中间体和最终产品的 IR 和  $^1\text{H}$ NMR 图

图 1: (R)-(-)-苯甘氨酸(1)的 IR 图

Figure 1: The IR figure of (R)-(-)-Phenylglycinol (1)

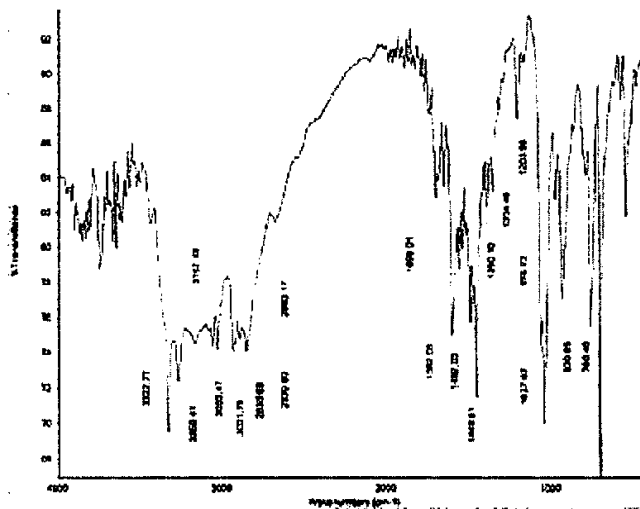


图 2: (R)-(-)-苯甘氨酸(1)的  $^1\text{H}$ NMR 图

Figure 2: The  $^1\text{H}$ NMR figure of (R)-(-)-Phenylglycinol (1)

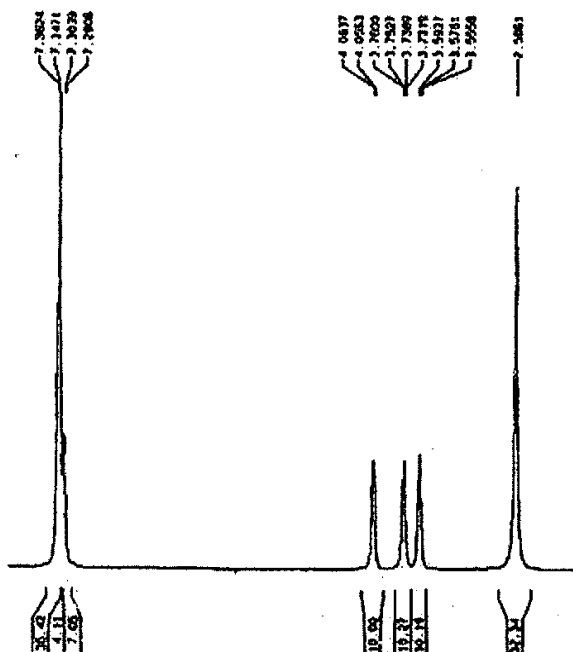


图3: 2-[(1S)-1-[(1R)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]乙基]-4-甲基苯酚((R,S)-4a) 的IR图

Figure 3: The IR figure of

2-[(1S)-1-[(1R)-2-hydroxy-1-phenylethyl]amino]ethyl]-4-methylphenol ((R,S)-4a)

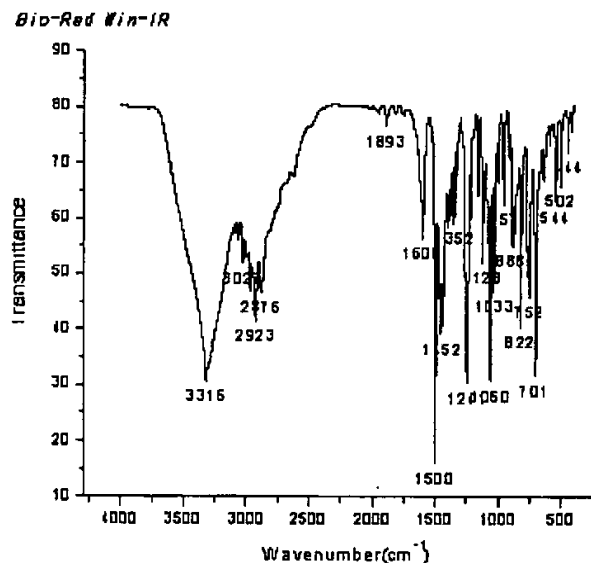


图4: 2-[(1S)-1-[(1R)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]乙基]-4-甲基苯酚((R,S)-4a)的<sup>1</sup>HNMR图

Figure 4: The <sup>1</sup>HNMR figure of

2-[(1S)-1-[(1R)-2-hydroxy-1-phenylethyl]amino]ethyl]-4-methylphenol ((R,S)-4a)

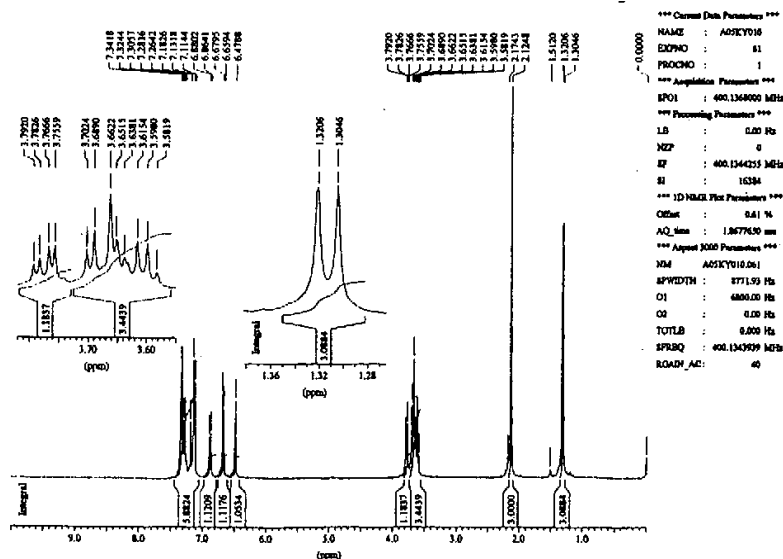


图 5: 2-((1*S*)-{1-[(1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基}丙基)-4-甲基苯酚((*R,S*)-4b) 的 IR 图

Figure 5: The IR figure of

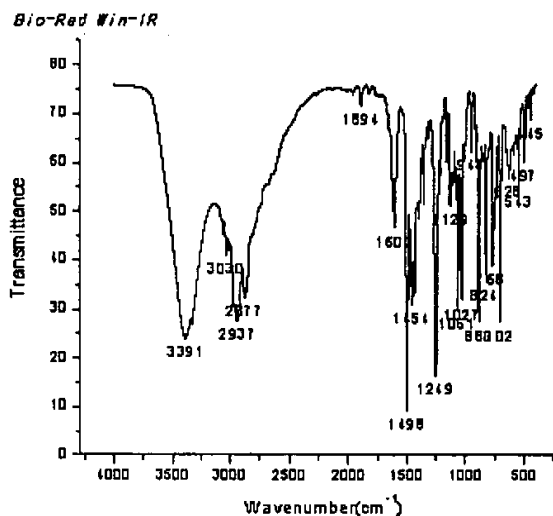
2-[(1*S*)-1-{[(1*R*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]amino}propyl]-4-methylphenol ((*R,S*)-**4b**)

图 6: 2-[(1*S*)-{1-[(1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基}丙基]-4-甲基苯酚((*R,S*)-**4b**)d 的 <sup>1</sup>HNMR 图

Figure 6: The  $^1\text{H}$ NMR figure of

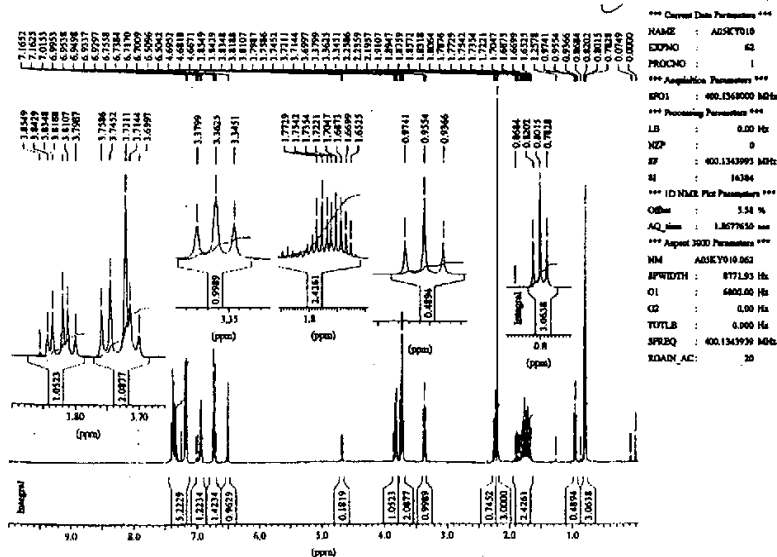
2-[(1*S*)-1-[[*(1R)*-2-hydroxy-1-phenylethyl]amino}propyl]-4-methylphenol ((*R,S*)-**4b**)

图 7: 2-[(1S)-{1-[(1R)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基}苯基甲基]-4-甲基苯酚((R,S)-4c) 的 IR 图

Figure 7: The IR figure of  
2-[(S)-{[(1R)-2-hydroxy-1-phenylethyl]amino}phenylmethyl]-4-methylphenol ((R,S)-4c)

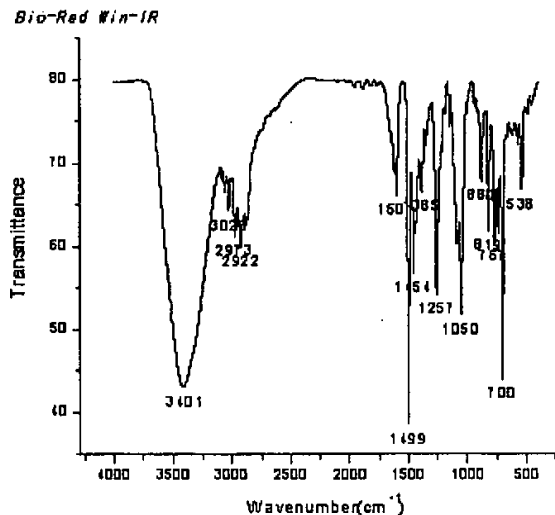


图 8: 2-[(1S)-{1-[(1R)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基}苯基甲基]-4-甲基苯酚((R,S)-4c) 的 <sup>1</sup>HNMR 图

Figure 8: The <sup>1</sup>HNMR figure of  
2-[(S)-{[(1R)-2-hydroxy-1-phenylethyl]amino}phenylmethyl]-4-methylphenol ((R,S)-4c)

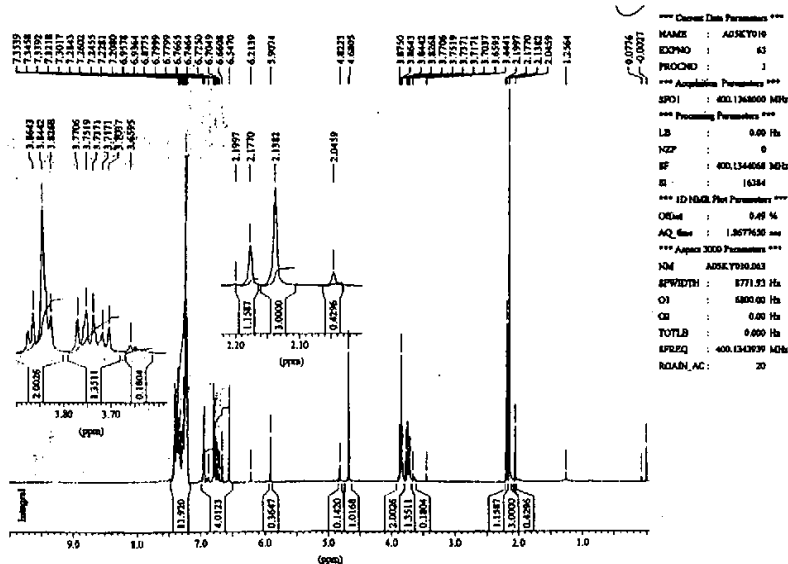


图 9: 2-[(1*S*)-1-[[[(1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]苯基乙基]-4-甲基苯酚((*R,S*)-4d)的 IR 图

Figure 9: The IR figure of

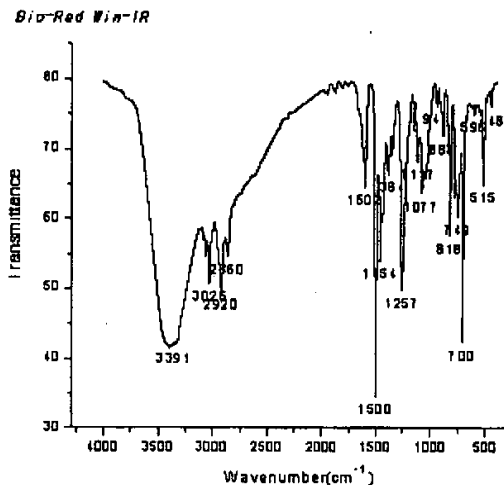
2-[(*S*)-{(1*R*)-2-hydroxy-1-phenylethyl}amino]phenylethyl]-4-methylphenol ((*R,S*)-**4d**)

图 10: 2-[(1*S*)-1-[(1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]苯基乙基]-4-甲基苯酚

((R,S)-4d)的<sup>1</sup>H NMR 图

Figure 10: The  $^1\text{H}$ NMR figure of

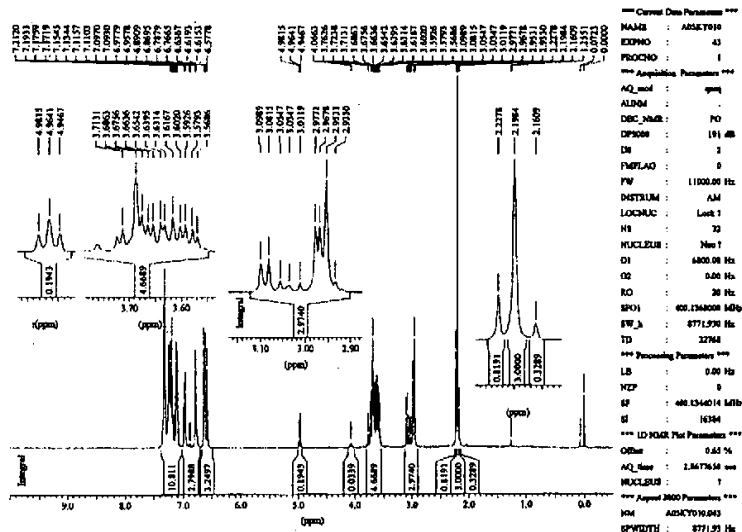
2-[(*S*)-{[(1*R*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]amino}phenylethyl]-4-methylphenol ((*R,S*)-4d)

图 11: 2-{(1*S*)-1-[(*1R*)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基}乙基-4,6-二甲基苯酚((*R,S*)-4e)的 IR 图

**Figure 11: The IR figure of**

2-[(1*S*)-1-{[(1*R*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]amino}ethyl]-4,6-dimethylphenol ((*R,S*)-4e)

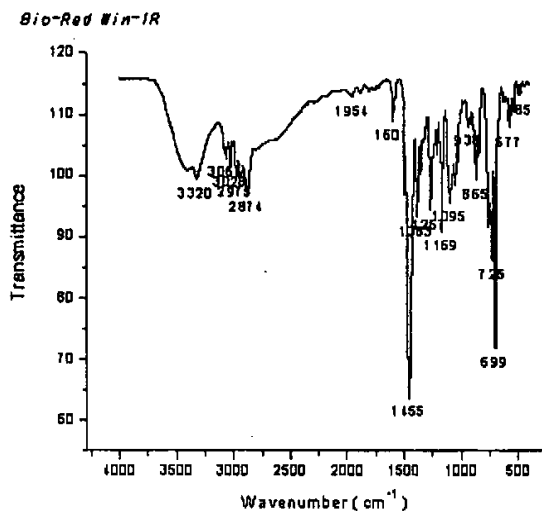


图 12: 2-[(1*S*)-1-[(1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]乙基]-4,6-二甲基苯酚

((R,S)-4e)的<sup>1</sup>H NMR 图

Figure 12: The  $^1\text{H}$ NMR figure of

2-[(1*S*)-1-[(1*R*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]amino]ethyl-4,6-dimethylphenol ((*R,S*)-**4e**)

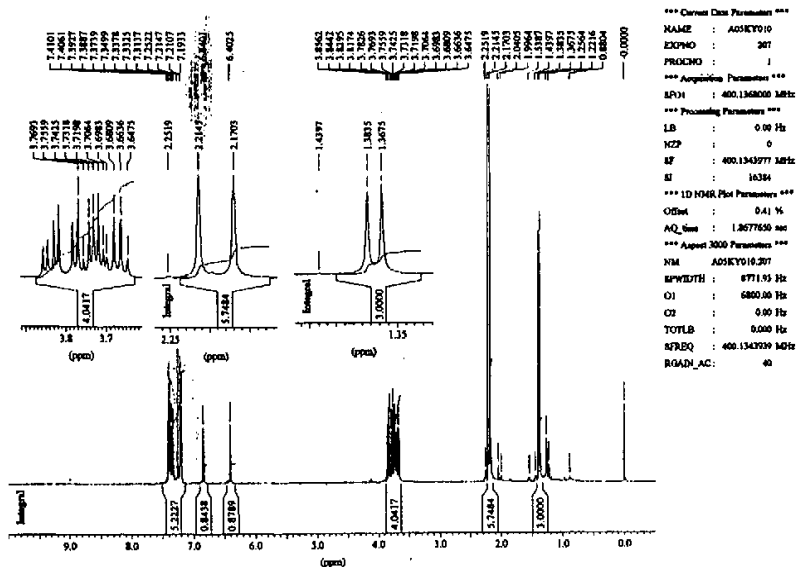


图 13: 2-((1*S*)-1-(((1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基)氨基)丙基)-4,6-二甲基苯酚((*R,S*)-5*D*)的 IR 图

Figure 13: The IR figure of

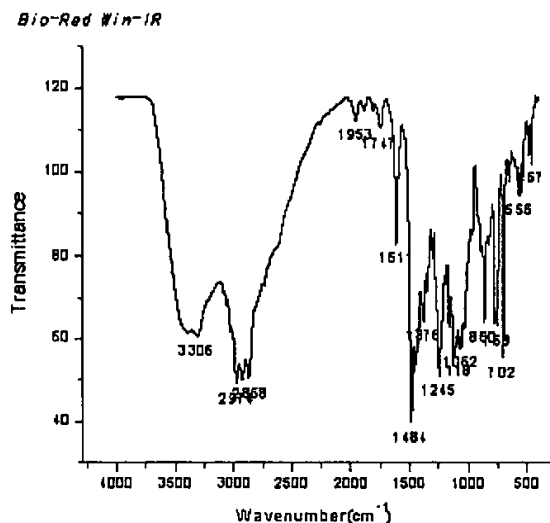
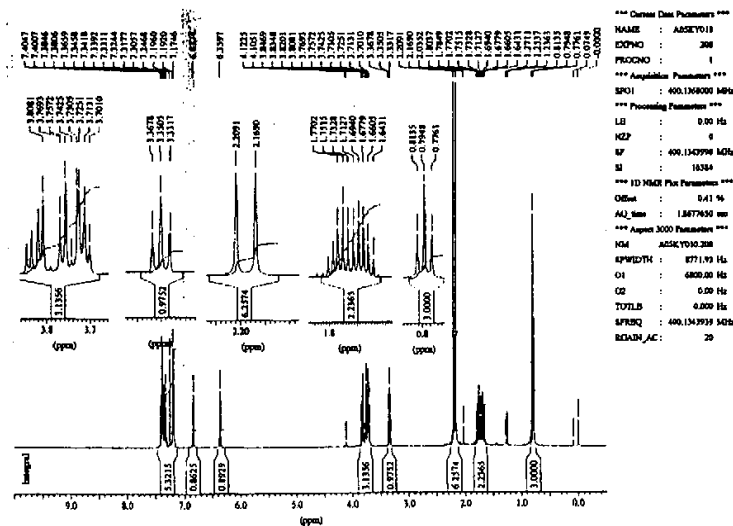
2-[(1*S*)-1-{[(1*R*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]amino}propyl]-4,6-dimethylphenol ((*R,S*)-**5f**)

图 14: 2-((1*S*)-1-(((1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基)氨基)丙基)-4,6-二甲基苯酚

((R,S)-5f)的  $^1\text{H}$ NMR 图

Figure 14: The  $^1\text{H}$ NMR figure of

2-[(1*S*)-1-{[(1*R*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]amino}propyl]-4,6-dimethylphenol ((*R,S*)-**5f**)



[illegible][illegible]

100

[illegible][illegible]



Figure 21: The IR figure of 4-chloro-2-[(1*S*)-1-[[[(1*R*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]amino]propyl]phenol ((*R,S*)-4j)

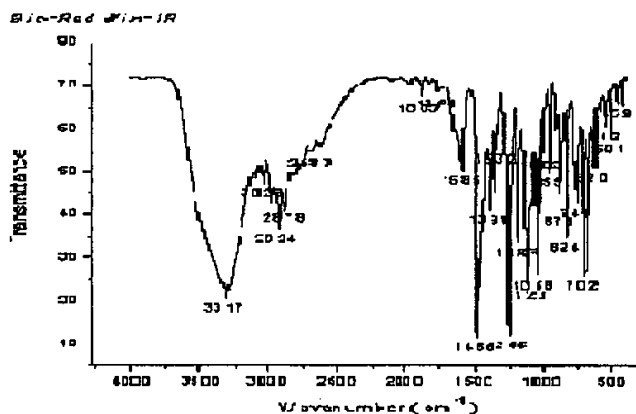


Figure 22: The  $^1\text{H}$ NMR figure of 4-chloro-2-[(1*S*)-1-{[(1*R*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]amino}propyl]phenol ((*R,S*)-**4j**)

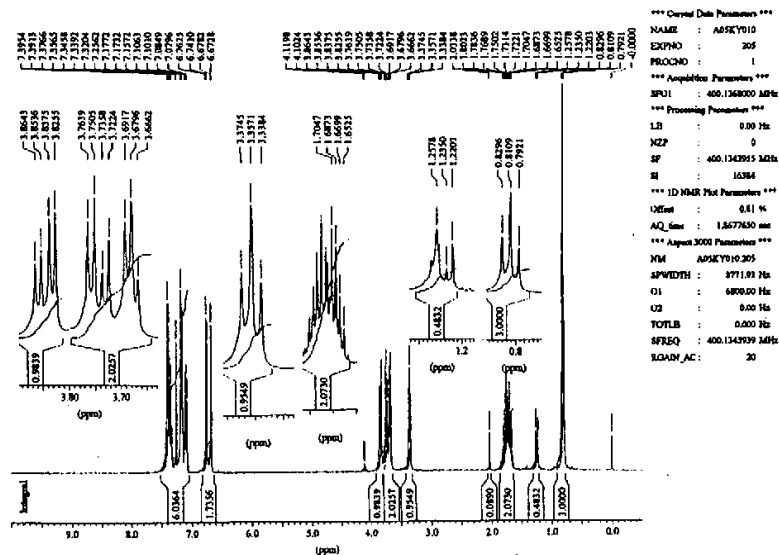


Figure 23: The IR figure of 4-chloro-2-[(*S*)-{[(1*R*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]amino}phenylmethyl]phenol ((*R,S*)-**4k**)

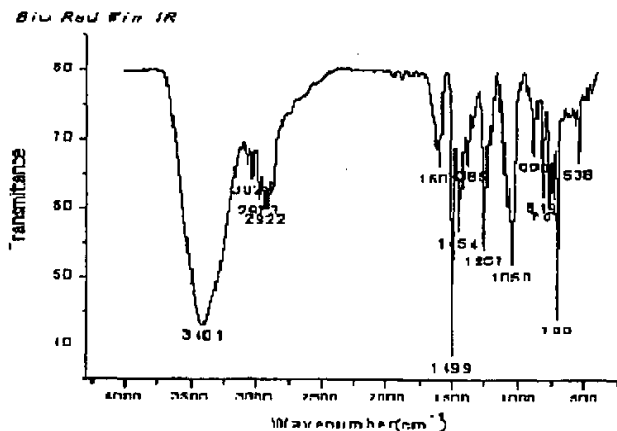


Figure 24: The  $^1\text{H}$ NMR figure of  
loro-2-[(*S*)-{[(1*R*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]amino}phenylmethyl]phenol ((*R,S*)-**4k**)

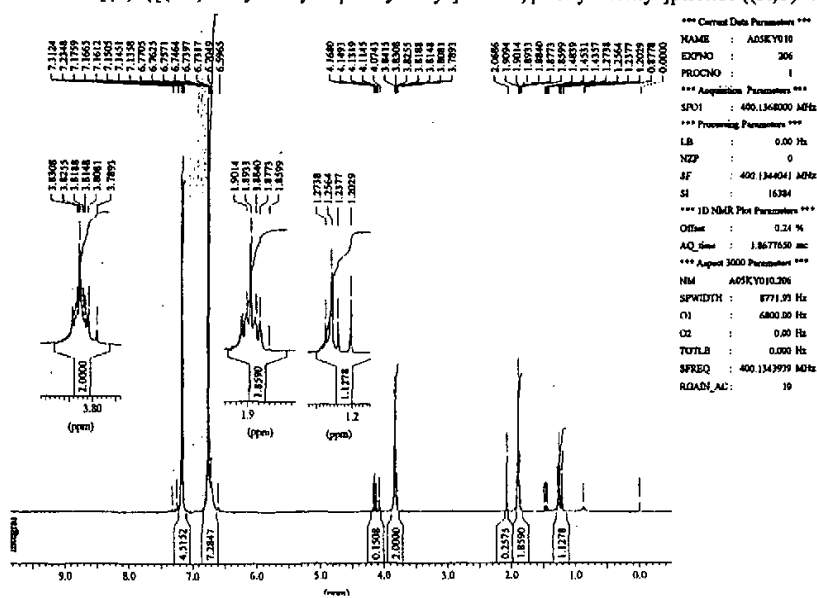


图 25: 2,4-二氯-6-[(1*S*)-1-[(1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]乙基]苯酚((*R,S*)-4I)的 IR 图

Figure 25: The IR figure of  
2,4-dichloro-6-[(1*S*)-1-[(1*R*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]amino]ethyl]phenol ((*R,S*)-4I)

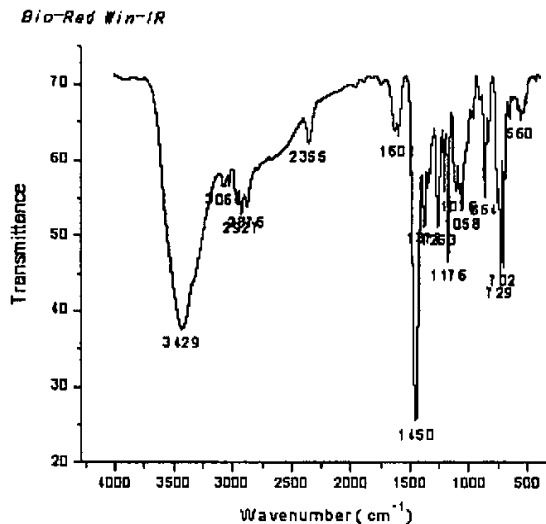


图 26: 2,4-二氯-6-[(1*S*)-1-[(1*R*)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]乙基]苯酚((*R,S*)-4I)的 <sup>1</sup>HNM 图

Figure 26: The <sup>1</sup>HNMR figure of  
2,4-dichloro-6-[(1*S*)-1-[(1*R*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]amino]ethyl]phenol ((*R,S*)-4I)

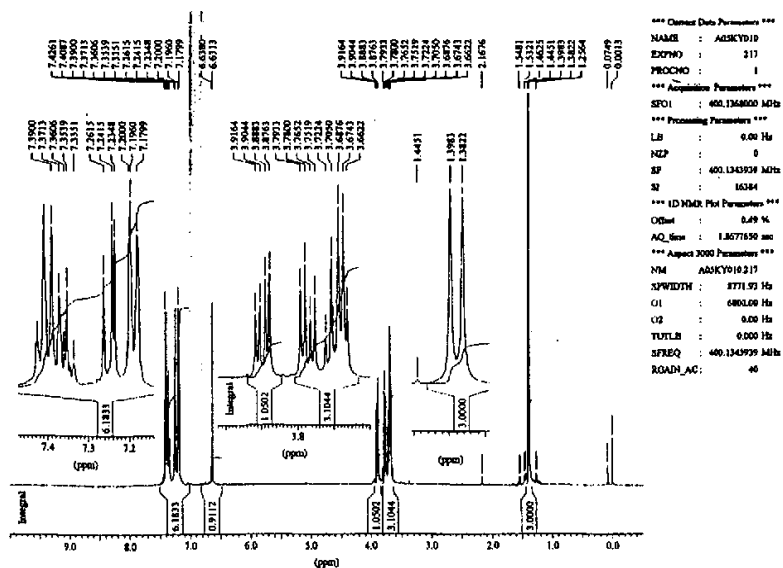


图 27: 2,4-二氯-6-[(1S)-1-[[[(1R)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]丙基]苯酚((R,S)-4m)的 IR 图

Figure 27: The IR figure of  
2,4-dichloro-6-[(1S)-1-[[[(1R)-2-hydroxy-1-phenylethyl]amino]propyl]phenol ((R,S)-4m)

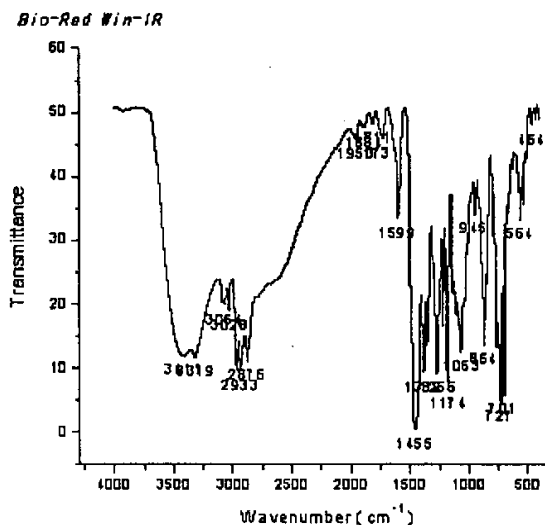


图 28: 2,4-二氯-6-[(1S)-1-[[[(1R)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]丙基]苯酚((R,S)-4m)的 <sup>1</sup>HNMR 图

Figure 28: The <sup>1</sup>HNMR figure of  
2,4-dichloro-6-[(1S)-1-[[[(1R)-2-hydroxy-1-phenylethyl]amino]propyl]phenol ((R,S)-4m)

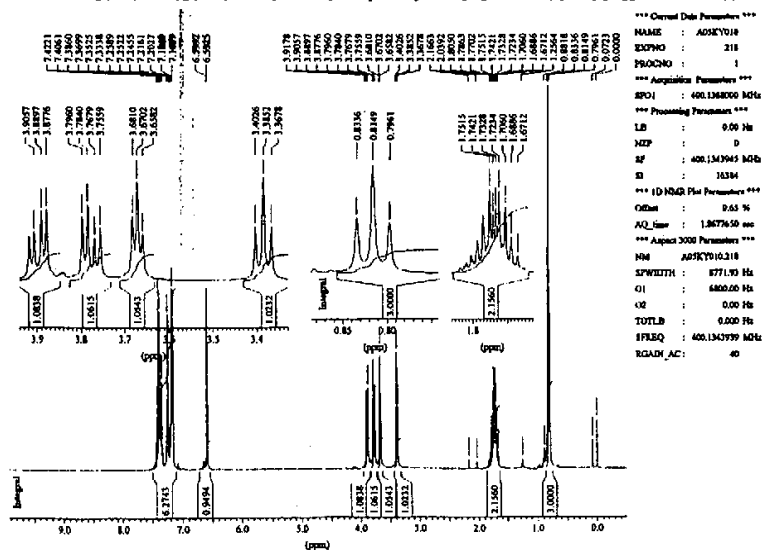






图 31: 单晶(*R,S*)-5a 的 IR 图

Figure 31: The IR figure of crystal (*R,S*)-5a

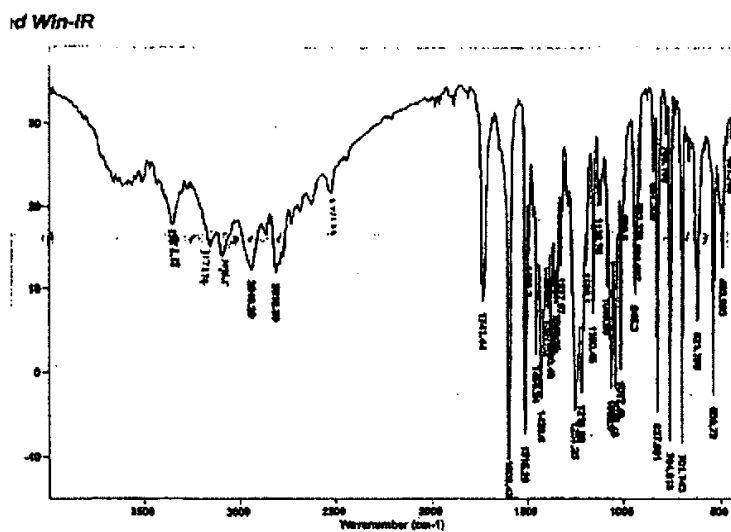


图 32: 单晶(*R,S*)-5a 的 <sup>1</sup>H NMR 图

Figure 32: The <sup>1</sup>H NMR figure of crystal (*R,S*)-5a

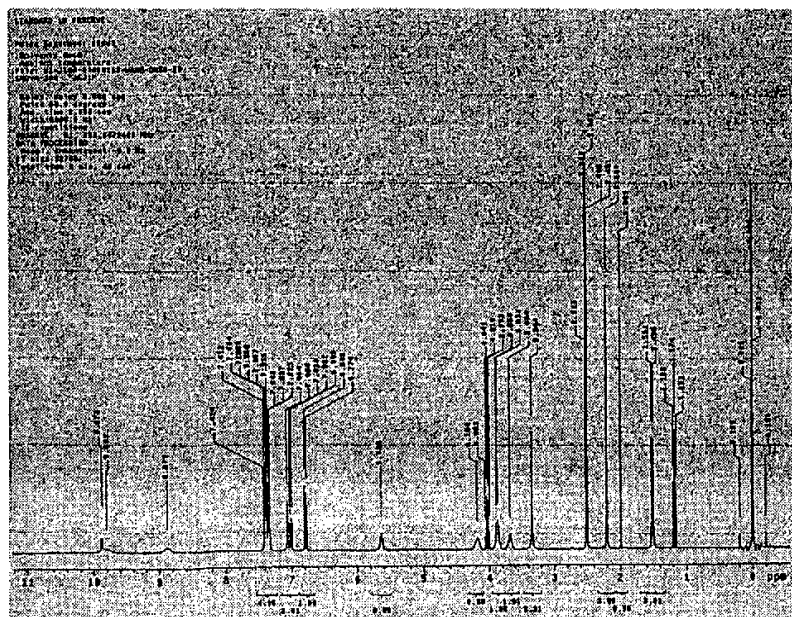


Figure 33: The IR figure of crystal (R,S)-5i

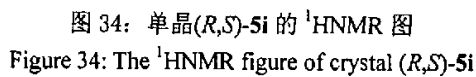


图 35: 3-羰基环己基丙二酸二乙酯(6) 的 IR 图

Figure 35: The IR figure of diethyl (3-oxocyclohexyl)malonate (6)

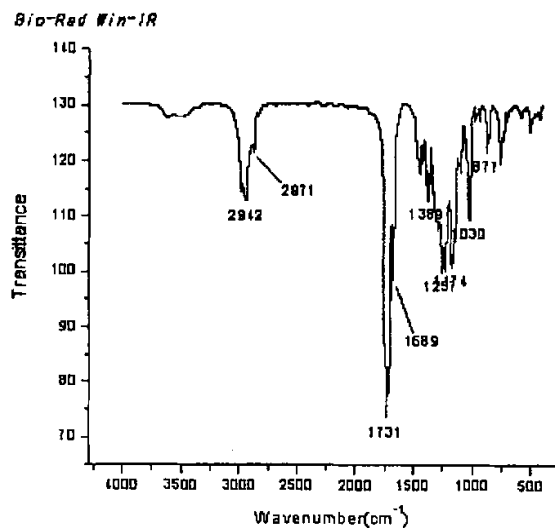
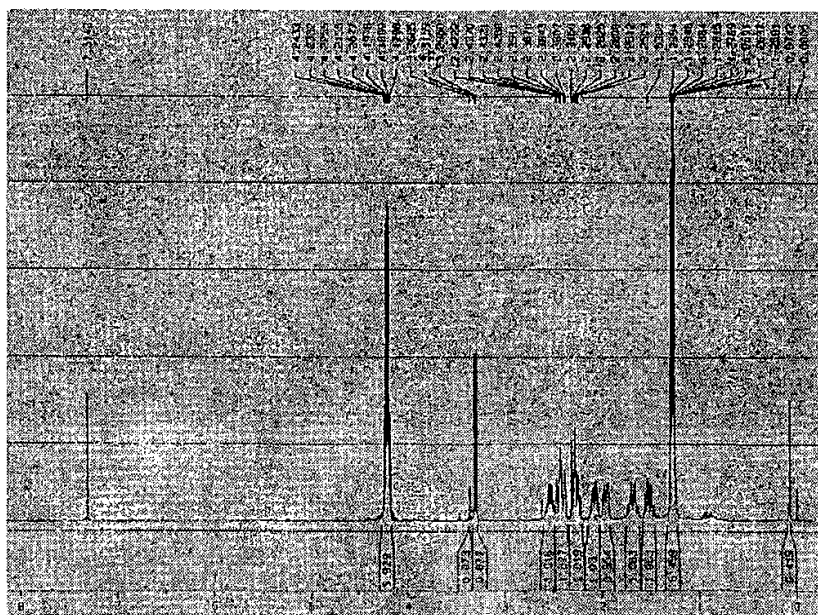


图 36: 3-羰基环己基丙二酸二乙酯(6) 的 <sup>1</sup>H NMR 图

Figure 36: The <sup>1</sup>H NMR figure of diethyl (3-oxocyclohexyl)malonate (6)



## 致 谢

本论文是在张广友教授的悉心指导下完成的，在此谨向张老师表示衷心的感谢。

在实验过程中，日本埼玉大学应用化学科广濑研究室的杨小凤博士和王朝辉博士在样品的  $^1\text{H}$ NMR 及 e. e. 值测定等方面给予了极大的帮助。山东大学化学院张妍博士以及同实验室的赵金燕、王万辉同学等也给予了很大帮助，在他们的大力协助下，本论文得以顺利完成。

山东师范大学化学院刘老师和马建平老师在单晶测试方面给予了极大的帮助，济南大学郑庚修教授对单晶熔点的测定给予了极大的帮助。

借此机会，谨向指导和帮助完成本研究工作的各位老师、同学和朋友致以衷心的感谢。

## 硕士期间发表文章

1. Xiao-Feng Yang, Guang-You Zhang, Yan Zhang, Jin-Yan Zhao and Xiang-Bo Wang. N-[(*R*)-1-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)ethyl]-N-[(*R*)-1-(2-methoxy-5-methylphenyl)-2-phenylethyl]aminium chloride. Acta Crystallographica Section C, 2005, C61, o262–o264.
2. Guang-You Zhang, Jin-Yan Zhao, Xiang-Bo Wang and Wan-Hui Wang. N-[(*R*)-1-(2-Hydroxy-3,5-dimethylphenyl)ethyl]-N-[(*R*)-2-methyl-1-phenylpropyl]ammonium chloride. Acta Crystallographica Section E. 2006. E62, o1543–o1545.
3. Guang-you Zhang, Xiang-bo Wang, Jin-yan Zhao, Wan-hui Wang and Xiao-feng Yang. N-[(*R*)-1-(2-hydroxy-1-phenyl)ethyl]-N-[(*S*)-1-(2-hydroxy-5-chlorophenyl)ethyl]-aminium chloride. Acta Crystallographica Section E, 2006. E62, o2239–o2241.
4. Guang-you Zhang, Xiang-bo Wang, Jin-yan Zhao, Wan-hui Wang and Xiao-feng Yang. The absolute configuration of *R*-(-)-phenylglycinol derived aminoalkylphenol. Acta Crystallographica Section E, 2006. E62.