

# Synthesis of Symmetric Chiral Aminophenol Compounds

Ting Du<sup>1</sup>, Kui Zhang<sup>1</sup>, Song Zhao<sup>1</sup>, Xulong Zhang<sup>2</sup>, Yan Huang<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>The Key Laboratory of Oil and Gas Fine Chemicals, Ministry of Education & Xinjiang Uygur Autonomous Region, School of Chemistry and Chemical Engineering, Xinjiang University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>Technique Center of Xinjiang Entry-Exit Inspection and Quarantine Bureau, Urumqi Xinjiang  
Email: xjuchem\_2012@163.com

Received: May 30<sup>th</sup>, 2017; accepted: Jun. 26<sup>th</sup>, 2017; published: Jun. 29<sup>th</sup>, 2017

---

## Abstract

In this paper, 1,6-hexamethylenediamine and *p*-phenylenediamine were selected to react respectively with commercially available L-valine to obtain the desired symmetrical aminophenol compounds. The structures of the aminophenol and the corresponding intermediate were characterized by high resolution mass spectrometry, nuclear magnetic resonance spectroscopy. In addition, a single crystal of compound 2A and 7B-1 were obtained by recrystallization, and their structures were determined by x-ray analysis.

## Keywords

Aminophenol, Synthesis, Monocrystal

---

# 具有对称结构手性氨基酚化合物的合成

杜婷<sup>1</sup>, 张奎<sup>1</sup>, 赵松<sup>1</sup>, 张旭龙<sup>2</sup>, 黄艳<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>新疆大学化学化工学院石油天然气精细化工教育部&自治区重点实验室, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆出入境检验检疫局检验检疫技术中心, 新疆 乌鲁木齐  
Email: xjuchem\_2012@163.com

收稿日期: 2017年5月30日; 录用日期: 2017年6月26日; 发布日期: 2017年6月29日

---

## 摘要

分别以1,6-己二胺和对苯二胺为原料, 与对映体纯L-缬氨酸发生缩合进而得到手性氨基酚化合物。所合成

\*通讯作者。

氨基酚及相应的中间产物经过高分辨质谱、核磁共振氢谱和核磁共振碳谱等进行表征并确认结构。此外，化合物2A和7B-1通过X-ray单晶衍射法确定了结构。

## 关键词

氨基酚, 合成, 单晶

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

随着药物化学的不断发展, 使用催化法实现手性合成已经成为十分普遍的方法。迄今为止, 过渡金属催化剂、酶、有机小分子催化剂等被广泛使用[1] [2] [3], 特别是近几年来迅速发展起来的手性有机小分子催化剂, 因其具有容易制备、价格低廉、对环境友好、反应条件温和等优势而受到科学家们的青睐, 成为研究的热点和前沿[4]。

氨基酚化合物, 其结构中含有氨基及酚羟基两个官能团, 它不仅可以作为配体与金属 Ti、Cu 等络合后参与反应, 也可以单独作为一种双功能有机小分子催化剂使用, 其在催化氰基对环氧化合物[5] [6]以及亚胺[7] [8]的不对称加成、Mannich 反应[9]、亚胺的烯丙基化反应[10] [11] [12]等多种反应中都表现出良好催化活性, 相应反应都获得较高的产率和对映选择性。同时, 这类催化剂拥有突出的优势: 易于合成, 方便提纯, 催化剂用量少等。因而, 合成新颖结构的氨基酚化合物具有重要的意义。本文设计合成了三种手性氨基酚化合物(7A, 7B, 7B-1), 化合物 7A 和 7B 分别为含有链式和芳基对称结构的氨基酚化合物, 化合物 7B-1 为含有苯胺结构的氨基酚化合物。氨基酚化合物的合成如路线 1 所示。

## 2. 实验方法

### 2.1. 主要试剂及仪器

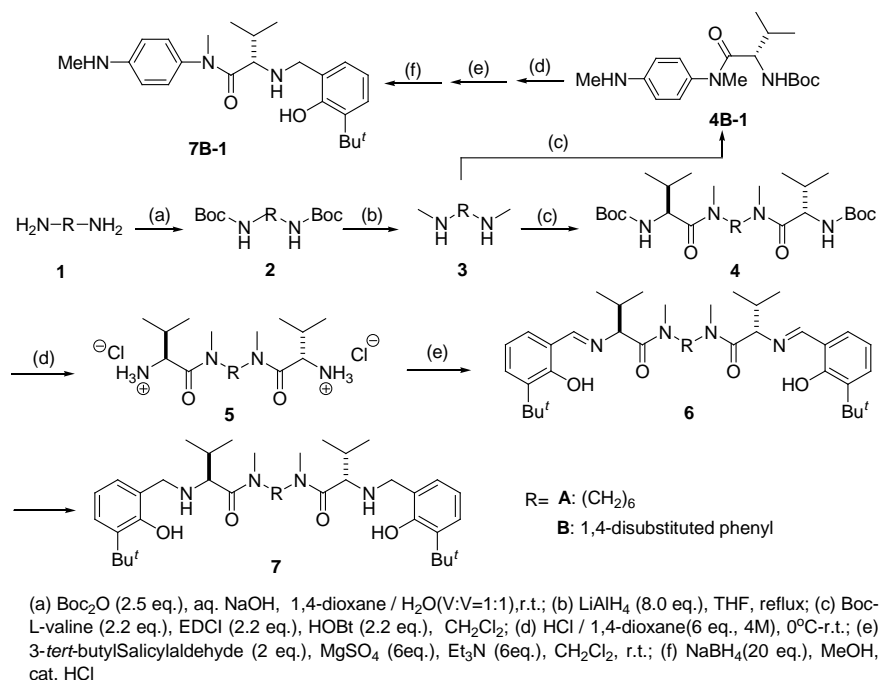
INOVA-600 型核磁共振仪(以 TMS 为内标,  $\text{CDCl}_3$  为溶剂); Bruker Equinox 55 FT-TR 型红外光谱仪(KBr 压片); Bruker 型质谱仪(ESI 电离技术); 低温实验使用 EYELA PSL-1810 型磁力搅拌低温恒温水槽(无水乙醇为介质)。

实验所用试剂均为分析纯, 石油醚沸程为  $60^\circ\text{C}\sim 90^\circ\text{C}$ , 其中, 无水四氢呋喃是在钠砂中惰性气体保护下加热回流并用二苯甲酮显色; 柱层析硅胶 G(青岛海洋化工有限公司); 薄层层析硅胶 GF254(青岛海洋化工有限公司); 薄层层析板(GF254, 加 0.5% CMC 自制), 紫外灯下(254 nm)观测并用碘蒸气显色。

### 2.2. 氨基酚化合物的合成

以化合物 7A 的合成为例[10]:

50 mL 圆底瓶中加入化合物 1A (0.23 g, 2 mmol), 添加混合溶剂(20 mL,  $V_{1,4\text{-二氧六环}}:V_{\text{水}} = 1:1$ )搅拌使其溶解溶液。冰浴条件下分批加入  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (1.09 g, 5 mmol, 2.5 equiv.), 同时缓慢滴加 10% 的 NaOH 溶液, 使 PH 保持在 8~9 之间。待酸酐加毕, 混合液室温搅拌过夜, TLC 监测反应。用乙酸乙酯(20 mL  $\times$  3)萃取, 水相用 10% 的  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  溶液酸化至 PH = 2~3 后, 用乙酸乙酯萃取水相, 合并有机相, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗产物。粗产物经乙酸乙酯重结晶, 得化合物 2A。



**Scheme 1.** Synthesis of aminophenol  
**路线 1.** 氨基酚化合物的合成

50 mL 圆底瓶中加入无水 THF, 冰浴下加入  $\text{LiAlH}_4$  (0.61 g, 16 mmol, 8.0 equiv.), 缓慢加入 **2A** (0.63 g, 2 mmol), Ar 保护下回流 4 h, TLC 监测反应。在冰浴条件下, 缓慢加入  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  水溶液淬灭反应, 过滤, 乙酸乙酯洗涤固体, 合并有机相, 浓缩得粗产物。减压蒸馏纯化(b.p.  $70^\circ\text{C}$ , 压力 44 Pa)得无色液体 **3A**。

EDCI (0.17 g, 0.92 mmol, 2.2 equiv.)、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL)、HOBT (0.12 g, 0.92 mmol, 2.2 equiv.)、Boc-L-缬氨酸(0.20 g, 0.92 mmol, 2.2 equiv.)顺序加入 50 mL 圆底瓶中, 搅拌溶解。将 **3A** (0.06 g, 0.42 mmol)溶解在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 逐滴加入到上述混合溶液中, 室温搅拌, TLC 监测反应。反应完毕, 于反应体系中加入 10 wt% 的柠檬酸(20 mL), 搅拌, 将析出的白色沉淀物过滤, 滤液用 10 wt% 的柠檬酸(20 mL)、饱和  $\text{NaHCO}_3$ 、饱和食盐水洗涤, 合并有机相, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩得粗产物。快速柱层析(PE:EA = 2:1)得无色油状液体 **4A**, 直接进行下一步反应。

50 mL 圆底瓶中加入 **4A** (0.13 g, 0.24 mmol), 冰浴搅拌下加入盐酸的 1,4-二氧六环溶液(4.0 M, 2.88 mmol, 0.72 mL, 12 equiv.), 缓慢升至室温搅拌反应, 1.5 h 后往反应体系中充入 30 min 氮气, 减压浓缩, 得到棕褐色粘稠液体 **5A**, 不经纯化直接进行下一步反应。

氩气保护下, 在含 **5A** 的 50 mL 圆底瓶中加入 3-叔丁基水杨醛(0.11 g, 0.6 mmol, 2.5 equiv.)、无水  $\text{MgSO}_4$  (0.17 g, 1.44 mmol, 6.0 equiv.)、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL)、 $\text{Et}_3\text{N}$  (0.15 g, 1.44 mmol, 2.0 mL, 6.0 equiv.), 室温搅拌反应过夜, TLC 监测反应。反应完毕, 将亮黄色固液混合物用短硅胶柱过滤以除去  $\text{MgSO}_4$  和三乙胺盐酸盐, 硅胶柱用石油醚/乙酸乙酯(2:1)洗脱至淋洗液无色, 洗脱液减压浓缩得黄色油状物, 用正己烷多次洗涤黄色油状物以除去残留的三乙胺盐酸盐, 滤液合并, 减压浓缩得亮黄色油状液体 **6A**。

在含有化合物 **6A** (0.18 g, 0.27 mmol)的圆底烧瓶中加入甲醇(25 mL), 冰浴搅拌下先后加入  $\text{NaBH}_4$  (0.10 g, 2.7 mmol)和一滴盐酸, 伴随气体产生的同时溶液由黄色变为无色, 继续冰浴搅拌 30 min。缓慢加入稀盐酸溶液(2.0 M)直至反应体系  $\text{pH} < 1$ , 以除去反应体系中多余的还原剂。反应体系用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL  $\times$  3)萃取, 合并有机相, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 减压浓缩。所得固体用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /正己烷(1:8)重结晶得化合物 **7A**。

### 3. 结果与讨论

#### 3.1. 二胺的甲基化反应

伯胺的甲基化反应可用甲醛、硫酸二甲酯、碳酸二甲酯、甲醇等为甲基化试剂实现,但上述试剂参与的反应较难控制在单甲基化反应阶段。相比直接甲基化法,酰胺还原法在伯胺的单甲基化中有较好的应用。本论文采用 Boc 保护氨基,通过控制 Boc<sub>2</sub>O 用量、加料顺序和速度等可很好的抑制单边伯胺的双 Boc 等副反应,得到较好产率的化合物 **2A**。再用 LiAlH<sub>4</sub> 氢化酰胺,可方便的在伯胺上引入一个甲基,得到化合物 **3A**。化合物 **2A** 的单晶(图 1)可通过乙酸乙酯重结晶获得。化合物 **3A** 的纯化可通过减压蒸馏(b.p.70℃, 44 Pa)实现。

#### 3.2. 氨基酚化合物的合成

由 1,6-己二胺出发,经氨基与 Boc<sub>2</sub>O 作用的酰胺化、LiAlH<sub>4</sub> 对酰胺的还原、仲胺与缬氨酸衍生物的酰胺化、酸性条件脱除 Boc、游离氨基与叔丁基水杨醛的缩合及还原等反应可成功获得氨基酚化合物 **7A**。但当以 1,4-对苯二胺为原料时,在相同用料比的条件下,除得到了化合物 **4B** 和 **4B-1** 外,还分离纯化得到化合物 **4B-2**。经对反应机理[13][14]和相关文献[15]的分析发现(路线 2),化合物 **4B-2** 是 L-缬氨酸在(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)活化作用下与 1-羟基苯并三氮唑(HOBT)的缩合产物。化合物 **4B-1** 和 **4B-2** 的形成可能是由于化合物 **4B-1** 结构中芳香胺的亲核性较弱,使其较难进攻中间体化合物 **4B-2** 形成化合物 **4B**。经研究发现,通过往反应体系中添加一定量的碱可促进化合物 **4B-1** 向化合物 **4B** 的转化。最后,通过调整 L-缬氨酸的用量和添加胺用量可获得较高产率的化合物 **4B** 和 **4B-1**。将化合物 **4B** 和 **4B-1** 进行后续反应,可分别得到化合物 **7B** 和 **7B-1**。化合物 **7B-1** 的单晶(图 2)可通过在石油醚/乙酸乙酯的混合溶剂重结晶获得。

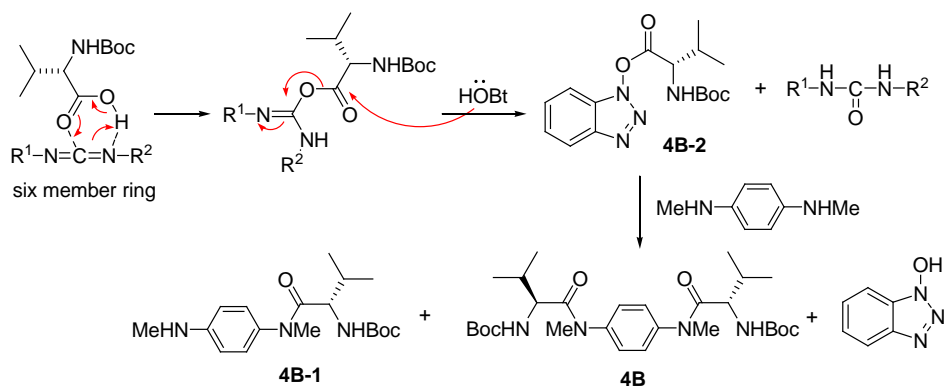
#### 3.3. 化合物 2A 和 7B-1 的晶体描述

用 R-AXIS SPIDER 的衍射仪上对化合物 **2A** 和 **7B-1** 的单晶进行测试,用石墨单色化的 MoK $\alpha$  ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ )辐射,对化合物 **2A** 在 153(2) K 温度下在  $2.64^\circ \leq \theta \leq 24.99^\circ$  范围内以  $\omega$ -2 $\theta$  扫描方式收集衍射数据。共收集到 5447 个衍射点,1562 个独立衍射点( $R(\text{int}) = 0.0499$ )。其中 1420 个可观测点 [ $I > 2\sigma(I)$ ]用于晶体结构解析,最终差值残余电子密度的最高峰为  $0.289 \text{ e}\cdot\text{A}^{-3}$ ,最低峰为  $-0.287 \text{ e}\cdot\text{A}^{-3}$ 。对化合物 **7B-1**,在 153(2) K 温度下在  $2.65^\circ \leq \theta \leq 27.5^\circ$  范围内以  $\omega$ -2 $\theta$  扫描方式收集衍射数据。共收集到 12,770 个衍射点,5123 个独立衍射点( $R(\text{int}) = 0.0357$ )。其中 4778 个可观测点 [ $I > 2\sigma(I)$ ]用于晶体结构解析,最终差值残余电子密度的最高峰为  $0.14 \text{ e}\cdot\text{A}^{-3}$ ,最低峰为  $-0.16 \text{ e}\cdot\text{A}^{-3}$ 。化合物 **2A** 和 **7B-1** 的全部强度数据均经 Lp 因子校正,并做经验吸收校正。晶体结构由直接法解出,全部非氢原子的坐标及各向异性参数经最小二乘修正,用 SHELXL-97 程序(产生 CIF 的程序名称)对  $F^2$  进行精修获得非氢原子坐标及各向异性参数,氢原子由差值 Fourier 合成和理论计算得到,他们的坐标和各向同性温度因子参与结构计算,但不参与修正。其晶体学数据列于表 1。

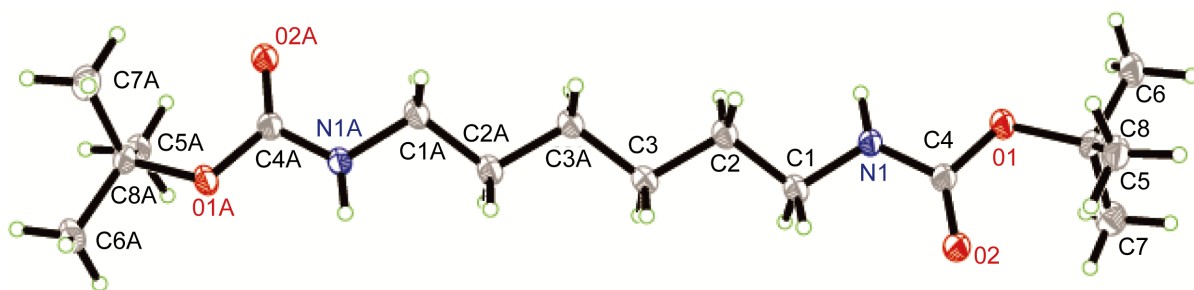
### 4. 中间体及产物表征

#### 4.1. 化合物 2A

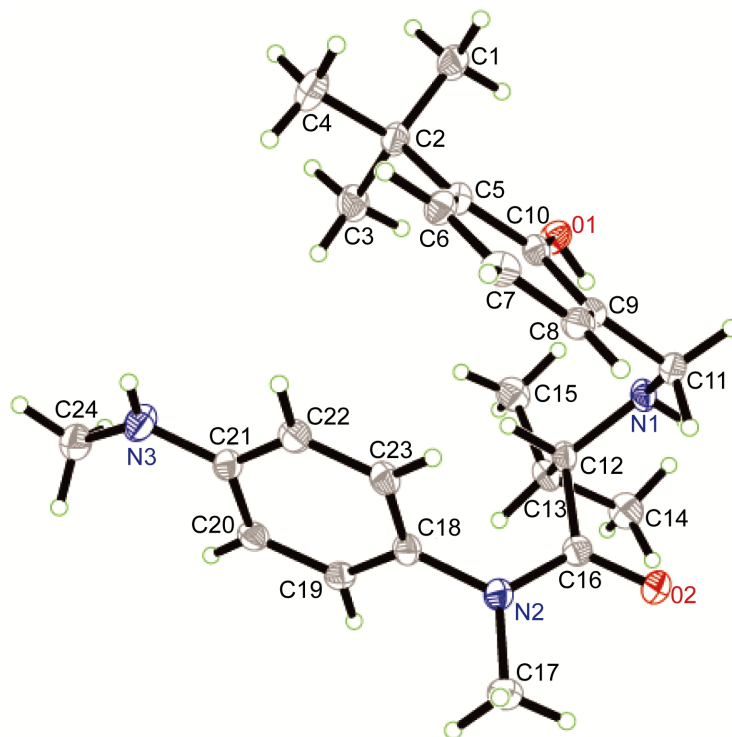
白色固体,收率 89.2%; IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>:3371(NH),1686(C=O); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm),  $\delta$ : 4.55 (brs, 2H, NH), 3.03 (m, 4H, N-CH<sub>2</sub>), 1.44 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.42 (s, 18H, CH<sub>3</sub>), 1.31 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm),  $\delta$ : 156.1 (C=O), 79.1 (C<sup>tBu</sup>), 40.5 (N-CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>), 26.4 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI)Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H<sup>+</sup>): 317.2396, Found: 317.2537.



**Scheme 2.** The mechanism for the formation of compound 4B and 4B-1  
**路线 2.** 化合物 4B 和 4B-1 的形成机理



**Figure 1.** The single crystal structure of compound 2A  
**图 1.** 化合物 2A 的单晶结构



**Figure 2.** The single crystal structure of the compound 7B-1  
**图 2.** 化合物 7B-1 的单晶结构

**Table 1.** The crystallographic parameter of the compound **2A** and **7B-1**  
**表 1.** 化合物 **2A** 和 **7B-1** 的晶体学参数

compound	<b>2A</b>	<b>7B-1</b>
Formula (分子式)	C <sub>16</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
Formula weight (分子量)	316.44	397.55
Crystal size (mm, 晶体尺寸)	0.23 × 0.20 × 0.10	0.28 × 0.27 × 0.25
Temperature (K, 测量晶胞时的温度)	153(2)	153(2)
Wavelength (Å, 衍射线波长)	0.71073	1.5406
Crystal system (晶系名称)	Monoclinic	Monoclinic
space group (空间群名称)	<i>P</i> 2(1)/ <i>c</i>	<i>P</i> 2(1)/ <i>c</i>
<i>a</i> (Å, 晶胞参数)	5.7206(11)	9.6565(19)
<i>b</i> (Å, 晶胞参数)	5.2269(10)	10.744(2)
<i>c</i> (Å, 晶胞参数)	31.017(7)	11.092(2)
<i>α</i> (°, 晶胞参数)	90	90
<i>β</i> (°, 晶胞参数)	95.84(3)	96.59(3)
<i>γ</i> (°, 晶胞参数)	90	90
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> , 晶胞体积)	922.63(30)	1143.2(4)
<i>Z</i> (单胞中分子个数)	2	2
<i>D<sub>x</sub></i> (mg·cm <sup>-3</sup> , 晶胞理论密度)	1.155	1.155
<i>M</i> (mm <sup>-1</sup> , 晶胞的线性吸收系数)	0.081	0.074
<i>F</i> (000, 单胞中电子数)	348	432
Theta range (°, 数据收集 θ 角范围)	2.64 to 24.99	2.65 to 27.5
Reflections collected (总衍射点)	5447	12770
Reflections unique (独立衍射点)	1562	5123
<i>R</i> (int) (衍射点的一致性因子)	0.0499	0.0357
Goodness-of-fit ( <i>S</i> , 拟合优度值)	1.125	1.123
Final <i>R</i> indices [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )] (对于可观测衍射点的 <i>R</i> 1、 <i>wR</i> 2 值)	<i>R</i> 1 = 0.0894 <i>wR</i> 2 = 0.2319	<i>R</i> 1 = 0.0523 <i>wR</i> 2 = 0.1021
<i>R</i> indices (all data) (对于全部衍射点的 <i>R</i> 1、 <i>wR</i> 2 值)	<i>R</i> 1 = 0.0972 <i>wR</i> 2 = 0.2405	<i>R</i> 1 = 0.0575 <i>wR</i> 2 = 0.1089
Extinction coefficient (消光系数)	0.0083(13)	0.026(3)
Largest diff. peak and hole e·Å <sup>-3</sup> (最大和最小残余密度峰)	0.289 and -0.287	0.14 and -0.16

## 4.2. 化合物 3A

无色液体, 收率 65.8%; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm), δ: 2.45 (m, 4H, *N*-CH<sub>2</sub>), 2.32 (m, 6H, *N*-CH<sub>3</sub>), 1.38 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.24 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 0.89 (brs, 2H, NH); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm), δ: 52.1 (*N*-CH<sub>2</sub>), 36.6 (*N*-CH<sub>3</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI) Calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 145.1660, Found: 145.1717.

## 4.3. 化合物 6A

亮黄色油状液体, 收率 58.6%; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm), δ: 13.55 (brs, 2H, OH), 7.99 (s, 2H, *N*-CH), 7.31 (d, 2H, *J*=7.6 Hz, Ar-H), 7.20 (s, 4H, Ar-H), 6.98 (d, 2H, *J*= 6.0 Hz, Ar-H), 6.78 (t, 2H, *J*=7.6Hz,



Ar-H), 3.67 (d, 2H,  $J=7.6$  Hz, CH=N), 3.31 (s, 6H, N-CH<sub>3</sub>), 2.43 (m, 2H, CH<sup>iPr</sup>), 1.41 (s, 18H, CH<sub>3</sub>), 0.96 (d, 6H,  $J=4.4$  Hz, CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>), 0.82 (d, 6H,  $J=4.0$  Hz, CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); HRMS (ESI)Calcd. for C<sub>40</sub>H<sub>62</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H<sup>+</sup>): 663.4805, Found: 663.4641.

#### 4.4. 化合物 7A

白色固体, 收率 58.6%; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm),  $\delta$ : 11.07 (brs, 2H, OH), 7.19 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 6.77 (m, 2H), 6.66-6.71 (m, 2H), 4.10 (d,  $J=13.8$  Hz, 2H), 3.45-3.50 (m, 4H), 3.24-3.38 (m, 4H), 2.98 (s, 2H), 2.83 (d,  $J=7.2$  Hz, 4H), 2.65-2.80 (brs, 2H), 1.82-1.85 (m, 2H), 1.59 (m, 4H), 1.42 (s, 18H), 1.44 (m, 1H), 1.27 (m, 3H), 0.91-1.01 (m, 12H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm),  $\delta$ : 173.0, 172.9, 156.9, 156.8, 136.9, 136.8, 126.7, 126.6, 126.1, 126.0, 122.7, 122.6, 118.3, 118.1, 61.2, 60.9, 51.2, 51.1, 48.0, 47.9, 34.9, 34.6, 33.4, 31.0, 29.5, 29.4, 26.5, 26.4, 26.3, 19.9, 19.8, 17.7. HRMS (ESI)Calcd. for C<sub>40</sub>H<sub>72</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H<sup>+</sup>): 667.5118, Found: 667.5192.

#### 4.5. 化合物 2B

HRMS (ESI)Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+Na<sup>+</sup>): 308.1736, Found: 331.1569.

#### 4.6. 化合物 3B

浅黄色油状液体, 收率 85%; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm),  $\delta$ : 6.58 (s, 4H, Ar-H), 3.12 (brs, 2H, NH), 2.79 (s, 6H, N-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm),  $\delta$ : 141.97 (N-C), 114.37 (CH), 32.01 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI)Calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 137.1034, Found: 137.1046.

#### 4.7. 化合物 4B

HRMS (ESI)Calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (M+Na<sup>+</sup>): 534.3417, Found: 557.3257.

#### 4.8. 化合物 4B-1

无色液体, 收率 89.2%; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm),  $\delta$ : 7.01 (d, 2H,  $J=7.8$  Hz, Ar-H), 6.61 (d, 2H,  $J=8.0$  Hz, Ar-H), 5.22 (d, 1H,  $J=9.6$  Hz, NH), 4.25 (t, 1H,  $J=9.0$  Hz,  $J=5.6$  Hz, N-CH), 3.22 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.84 (s, 3H, NH-CH<sub>3</sub>), 1.78-1.83 (m, 1H, CH<sup>iPr</sup>), 1.44 (brs, 1H, NH), 1.40 (s, 9H, CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>), 0.79 (d, 3H,  $J=6.6$  Hz, CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>), 0.72 (d, 3H,  $J=6.6$  Hz, CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); HRMS (ESI)Calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): 335.2209, Found: 335.4351.

#### 4.9. 化合物 4B-2

无色液体; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm),  $\delta$ : 7.97 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz, Ar-H), 7.50 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz, Ar-H), 7.47 (t, 1H,  $J=7.8$  Hz, Ar-H), 7.34 (t, 1H,  $J=7.8$  Hz, Ar-H), 5.36 (d, 1H,  $J=4.8$  Hz, NH), 4.49 (t, 1H,  $J=6.6$  Hz, N-CH), 2.30-2.36 (m, 1H, CH<sup>iPr</sup>), 1.41 (s, 9H, CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>), 1.14 (d, 3H,  $J=6.6$  Hz, CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>), 1.11 (d, 3H,  $J=6.0$  Hz, CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>). HRMS (ESI)Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M-H+Na<sup>+</sup>): 355.1675, Found: 355.1641.

#### 4.10. 化合物 6B

亮黄色油状液体, 收率 43.7%; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm),  $\delta$ : 13.55 (s, 2H, Ar-OH), 7.99 (s, 2H, N=CH), 7.32 (d, 2H,  $J=7.8$  Hz, Ar-H), 7.20 (s, 4H, Ar-H), 6.98 (d, 2H,  $J=6.0$  Hz, Ar-H), 6.78 (t, 2H,  $J=7.2$  Hz, Ar-H), 3.66 (d, 2H,  $J=7.8$  Hz, N-CH), 3.31 (s, 6H, N-CH<sub>3</sub>), 2.39-2.45 (m, 2H, CH<sup>iPr</sup>),  $\delta$  1.41 (s, 18H, <sup>t</sup>Bu), 0.82-0.96 (dd, 12H,  $J=4.4, 4.0$  Hz, CH<sup>iPr</sup>); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm),  $\delta$ : 170.0 (C=O), 166.8 (CH=N),

160.5 (Ar-C-OH), 166.5 (CH=N), 137.8 (Ar-C<sup>tBu</sup>), 130.0 (Ar-C), 118.5 (Ar-C), 118.0 (Ar-C), 112.8(Ar-C), 74.9(C<sup>tBu</sup>), 38.0 (N-CH<sub>3</sub>), 34.9 (CH<sup>iPr</sup>), 31.6 (C<sup>tBu</sup>), 30.7 (NH-CH<sub>3</sub>), 29.4 (CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>), 19.9 (CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>), 19.1(CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>). HRMS (ESI)Calcd. for C<sub>40</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H<sup>+</sup>): 655.4179, Found:655.4221 .

#### 4.11. 化合物 6B-1

亮黄色油状液体, 收率 55%; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm), δ:13.74 (br s, 1H, Ar-OH), 7.92 (s, 1H, CH=N), 7.31 (dd, 1H, *J*=7.8 Hz, *J*=1.8 Hz, Ar-H), 6.99 (dd, 1H, *J*=7.2 Hz, *J*=1.8 Hz, Ar-H), 6.91 (s, 2H, Ar-H), 6.77 (t, 1H, *J*=7.8 Hz, Ar-H), 6.57 (d, 2H, *J*=7.2 Hz, Ar-H), 3.91 (s, 1H, N-H), 3.67 (d, 1H, *J*=9.0 Hz, NCH), 3.24 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.37-2.43 (s, 1H, CH<sup>iPr</sup>), 1.42 (s, 9H, CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>), 0.92 (d, 3H, *J*=6.6 Hz, CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>), 0.77 (d, 3H, *J*=6.6 Hz, CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm), δ:170.7 (C=O), 166.5 (CH=N), 160.7 (Ar-C-OH), 149.0 (Ar-C), 137.6 (Ar-C<sup>tBu</sup>), 132.8 (Ar-C), 129.9 (Ar-C), 129.5 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 118.7 (Ar-C), 117.6 (Ar-C), 112.8 (Ar-C), 74.8 (C<sup>tBu</sup>), 38.0 (N-CH<sub>3</sub>), 34.9 (CH<sup>iPr</sup>), 31.6 (C<sup>tBu</sup>), 30.7 (NHCH<sub>3</sub>), 29.4 (CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>), 19.9 (CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>), 19.1(CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>). HRMS (ESI)Calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 396.2602; Found: 396.2621.

#### 4.12. 化合物 7B-1

白色固体, 收率 32%; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm), δ:11.02 (br,s,1H, OH), 7.16 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*=7.9 Hz, Ar-H), 6.86 (d, 3H, <sup>3</sup>*J*=7.4 Hz, Ar-H), 6.71 (t, 1H, <sup>3</sup>*J*=7.7 Hz, Ar-H), 6.48 (d, 2H, <sup>3</sup>*J*=8.2Hz, Ar-H), 4.01 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*=13.3. Hz, CH<sub>2</sub><sup>Bn</sup>), 3.90 (brs, 1H, NH), 3.62 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*=13.3 Hz, CH<sub>2</sub><sup>Bn</sup>), 3.27 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.16 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*=4.2 Hz, NHCH), 2.81 (s, 3H, NHCH<sub>3</sub>), 1.73-1.81 (m, 1H, CH<sup>iPr</sup>), 1.37 (s, 9H, CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>), 0.89 (d, 3H, <sup>3</sup>*J*=6.8 Hz, CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>), 0.78 (d, 3H, <sup>3</sup>*J*=6.8 Hz, CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm), δ: 174.0 (C=O),157.1 (Ar-OH), 148.9 (C-Ar), 136.9 (C-Ar), 132.0 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 126.8 (C-Ar), 126.0 (C-Ar), 123.2 (C-Ar), 118.3 (C-Ar), 112.8 (C-Ar), 61.9 (N-CH), 51.6 (NH-CH<sub>2</sub>), 38.0 (N-CH<sub>3</sub>), 34.7 (C<sup>tBu</sup>), 31.3 (NH-CH<sub>3</sub>), 30.6(CH<sup>iPr</sup>), 29.6 (CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>), 20.6 (CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>), 17.5 (CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>). HRMS (ESI)Calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>(M+H<sup>+</sup>): 398.2763; Found: 398.2786.

### 5. 总结

合成了三种手性氨基酚化合物(7A,7B, 7B-1), 化合物 7A 和 7B 分别为含有链式和芳基对称结构的氨基酚化合物, 化合物 7B-1 为单边苯胺结构的氨基酚化合物, 该类在不对称催化反应中具有一定的应用前景。

### 致 谢

新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(No. 2013211A002)。

### 参考文献 (References)

- [1] Cherney, A.H. and Reisman, S.E. (2014) Nickel-Catalyzed Asymmetric Reductive Cross-Coupling between Vinyl and Benzyl Electrophiles. *Journal of the American Chemical Society*, **136**, 14365-14368. <https://doi.org/10.1021/ja508067c>
- [2] Lillo, V.J. and Saa, J.M. (2015) Towards Enzyme-Like, Sustainable Catalysis: Switchable, Highly Efficient Asymmetric Synthesis of Enantiopure Biginelli Dihydropyrimidinones or Hexahydropyrimidinones. *Chemistry—A European Journal*, **22**, 17182-17186. <https://doi.org/10.1002/chem.201604433>
- [3] List, B. and Yang, J.W. (2006) The Organic Approach to Asymmetric Catalysis. *Science*, **313**, 1584-1586. <https://doi.org/10.1126/science.1131945>
- [4] Berkessel, A. and Gröger, H. (2005) Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis. Wiley-VCH, Weinheim. <https://doi.org/10.1002/3527604677>



- [5] Cole, B.M., Shimizu, K.D., Krueger, C.A., Harrity, J.P.A., Snapper, M.L. and Hoveyda, A.H. (1996) Discovery of Chiral Catalysts through Ligand Diversity: Ti-Catalyzed Enantioselective Addition of TMS-CN to *meso* Epoxides. *Angewandte Chemie-International Edition in English*, **35**, 1668-1671. <https://doi.org/10.1002/anie.199616681>
- [6] Shimizu, K.D., Cole, B.M., Krueger, C.A., Kuntz, K.W., Snapper, M.L. and Hoveyda, A.H. (1997) Search for Chiral Catalysts through Ligand Diversity: Substrate-specific Catalysts and Ligand Screening on Solid Phase. *Angewandte Chemie-International Edition in English*, **36**, 1703-1707.
- [7] Krueger, C.A., Kuntz, K.W., Dzierba, C.D., Wirschun, W.G., Gleason, J.D., Snapper, M.L. and Hoveyda, A.H. (1999) Ti-Catalyzed Enantioselective Addition of Cyanide to Imines. A Practical Synthesis of Optically Pure  $\alpha$ -Amino Acids. *Journal of the American Chemical Society*, **121**, 4284-4285. <https://doi.org/10.1021/ja9840605>
- [8] Porter, J.R., Wirschun, W.G., Kuntz, K.W., Snapper, M.L. and Hoveyda, A.H. (2000) Ti-Catalyzed Regio- and Enantioselective Synthesis of Unsaturated  $\alpha$ -Amino Nitriles, Amides, and Acids. Catalyst Identification through Screening of Parallel Libraries. *Journal of the American Chemical Society*, **122**, 2657-2658. <https://doi.org/10.1021/ja994121e>
- [9] Silverio, D.L., Fu, P., Carswell, E.L., Snapper, M.L. and Hoveyda, A.H. (2015) *N*-Substituted Tertiary and *O*-Substituted Quaternary Carbon Stereogenic Centers by Site-, Diastereo- and Enantioselective Vinylogous Mannich Reactions. *Tetrahedron Letters*, **56**, 3489-3493. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.04.006>
- [10] Silverio, D.L., Torker, S., Pilyugina, T., Vieira, E.M., Snapper, M.L., Haeffner, F. and Hoveyda, A.H. (2013) Simple Organic Molecules as Catalysts for Enantioselective Synthesis of Amines and Alcohols. *Nature*, **494**, 216-221. <https://doi.org/10.1038/nature11844>
- [11] Wu, H., Haeffner, F. and Hoveyda, A.H. (2014) An Efficient, Practical, and Enantioselective Method for Synthesis of Homoallylamides Catalyzed by an Aminoalcohol-Derived, Boron-Based Catalyst. *Journal of the American Chemical Society*, **136**, 3780-3783. <https://doi.org/10.1021/ja500374p>
- [12] van der Mei, F.W., Miyamoto, H., Silverio, D.L. and Hoveyda, A.H. (2016) Lewis Acid Catalyzed Borotropic Shifts in the Design of Diastereo- and Enantioselective  $\gamma$ -Additions of Allylboron Moieties to Aldimines. *Angewandte Chemie International Edition*, **55**, 4701-4706. <https://doi.org/10.1002/anie.201600546>
- [13] Suzuki, N., Suzuki, T., Ota, Y., Nakano, T., Kurihara, M., Okuda, H., Yamori, T., Tsumoto, H., Nakagawa, H. and Miyata, N. (2009) Design, Synthesis, and Biological Activity of Boronic Acid-Based Histone Deacetylase Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, **52**, 2909-2922. <https://doi.org/10.1021/jm900125m>
- [14] Zhao, Y., Rodrigo, J., Hoveyda, A.H. and Snapper, M.L. (2006) Enantioselective Silyl Protection of Alcohols Catalyzed by An Amino-Acid-Based Small Molecule. *Nature*, **443**, 67-70. <https://doi.org/10.1038/nature05102>
- [15] 王周玉. 手性有机小分子路易斯碱催化剂的设计, 合成及其在亚胺不对称还原中的应用[D]: [博士学位论文]. 成都: 中国科学院成都生物研究所, 2007.

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: [jocr@hanspub.org](mailto:jocr@hanspub.org)