

1,3-手性转移反应的研究

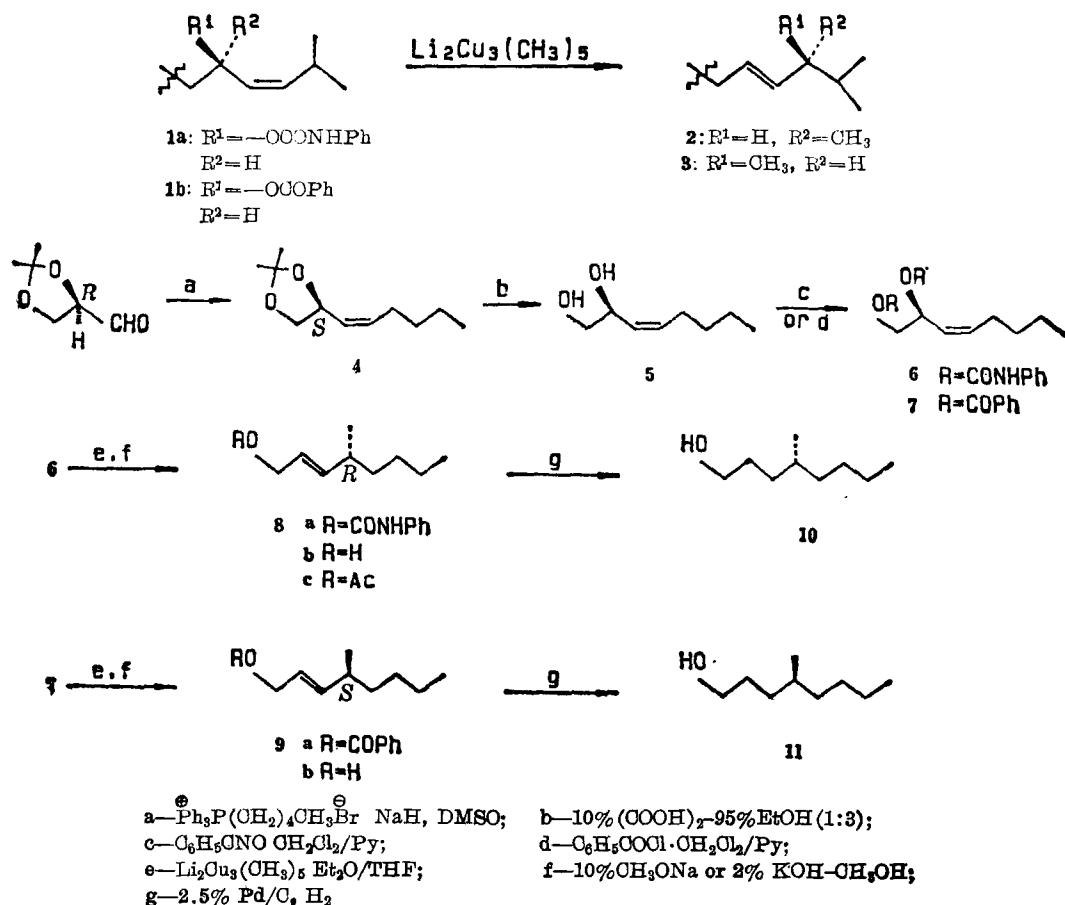
(4*R*)-和(4*S*)-4-甲基-(*E*)-2-辛烯醇的合成

甘立宪 张敏** 陈毓群*

(中国科学院上海有机化学研究所, 上海, 200032)

以手性辛烯二醇双酯 **6** 和 **7** 与甲基锂铜反应, 经 1, 3 手性转移, 分别生成立体选择性高的 (4*R*) 和 (4*S*)-4-甲基-辛烯醇酯 **8a** 和 **9a**.

在天然产物的合成中常遇到光学活性甲基的引入问题, 用 1, 3 手性转移反应引入手性甲基于甾族化合物边链的研究已有报道^[1,2]. 手性烯丙醇酯和甲基锂铜试剂反应, 经重排后生成立体专一性极高的新手性中心, 其构型取决于酯的性质^[3]. 甲基锂铜试剂与苯胺基甲酸酯 (**1a**) 形成整合生成甲基同侧进攻的产物 **2**, 而与苯甲酸酯 (**1b**) 反应时不形成整合而生成异侧进攻为主的产物 **3**.



为了得到重排后的产物具有烯丙醇的结构, 有利于用环氧化法引入新手性或延长碳链, 我们研究了以光学活性 1, 2 邻二醇双酯 **6** 和 **7** 与甲基锂铜试剂的反应, 并报道了以此法合成标题化合物的工作。证明这是在烯丙醇 γ 位引入手性甲基的一种方法。

将易制得的 *D*-甘油醛缩丙酮^[4] 与 Wittig 试剂 ($\text{Ph}_3\text{P}^+\text{PCH}_2\text{C}_4\text{H}_9\text{Br}^-$) 在 NaH -DMSO 中反应生成顺式双键化合物 **4**, **4** 经 10% 草酸水解生成 1, 2-二羟基化合物 **5**。 **5** 的苯胺基甲酸双酯 **6** 和苯甲酸双酯 **7** 分别与过量的甲基锂铜试剂反应, 生成 (4*R*)-4-甲基-苯胺基甲酸酯 **8a** 和 (4*S*)-4-甲基-苯甲酸酯 **9a**。 **8a** 和 **9a** 分别经碱水解得到 (4*R*)-4-甲基-(*E*)-2-辛烯醇 (**8b** [α]_D-16.9°) 和 (4*S*)-4-甲基-(*E*)-2-辛烯醇 (**9b** [α]_D+15.6°)。 **8b** 和 **9b** 分别用钨碳催化氢化得到饱和醇 **10** 和 **11**。 **8a**, **8b** 和 **9a**, **9b** 的构型是根据上述反应机理推测, 并经 **10** 与已知物的比旋光对照而确证。

实 验

熔点未经校正, 比旋光用 Autopol III 型仪测定, IR 用岛津 IR-440 型测定 (KCl)。 ^1H NMR 用 Varian EM-360L 和 XL-200 型仪测定, 以 TMS 为内标, CDCl_3 为溶剂。 MS 用 Finnigan-4021 型仪测定。

1, (2*S*)-2-二羟基缩丙酮-(*Z*)-3-辛烯 (4) 将 15.5 g ($0.04 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$) 溴化正戊基三苯膦 (m. p. 163—164°C) 溶于 100 mL DMSO 中, 在 N_2 气流下滴加入 1.35 g 80% NaH ($0.045 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$) 于 100 mL DMSO 中 (先于 70°C 搅拌反应 1 h)。 室温搅拌 30 min, 于 16°C, 1 h 内滴加入 3.9 g *D*-甘油醛缩丙酮 ($0.03 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ 新鲜制备 b. p. 50—55°C/2666 Pa) 的 20 mL DMSO 溶液, 继续搅拌 1 h, 加入 400 mL 水。 乙醚提取, 用常法处理得粗产物。 经硅胶层析 (49:1, 石油醚-乙酸乙酯), 减压蒸馏得 1.8 g 无色液体 **4**, b. p. 62—64°/2666 Pa 产率 32.3%, [α]_D¹⁸-2.18° (c 3.17, CH_3OH)。 $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (计算值: C, 71.69; H, 10.94。 实测值: C, 71.37; H, 11.23)。 ν_{max} : 860 (*cis*-C=C) cm^{-1} 。 δ_{H} : 0.92 (3H, t, $J=7 \text{ Hz}$, CH_2CH_3), 1.34 (4H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.40, 1.43 [各 3H, s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}$], 2.12 (2H, m, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 3.54 (1H, dd, $J=8, 8 \text{ Hz}$, 1- H_a), 4.08 (1H, dd, $J=8, 6 \text{ Hz}$, 1- H_b), 4.87 (1H, td, $J=8, 6, 10.5 \text{ Hz}$, 2-H), 5.42 (1H, dd, $J=8, 11.5 \text{ Hz}$, 3-H), 5.65 (1H, dt, $J=11.5, 6 \text{ Hz}$, 4-H) ppm。 m/z : 184 (M^+ , 1.0%), 169 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 100.0), 154 ($[\text{M}-2 \times \text{CH}_3]^+$, 52.0)。

1, (2*S*)-2-二羟基-(*Z*)-3-辛烯 (5) 610 mg **4** 溶于 6 mL 10% 草酸和 20 mL 95% 乙醇中, 28°C 搅拌 24 h, 减压蒸去乙醇, 加 20 mL 水, 用乙醚萃取, 按常法处理, 减压蒸馏得 475 mg 无色液体 **5**, b. p. 120—122°/267 Pa, 收率 99%, [α]_D¹⁸+5.38° (c 2.90, CH_3OH)。 $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$ (计算值: C, 66.62; H, 11.18。 实测值: C, 66.72; H, 11.64)。 ν_{max} : 3300 (OH), 870 (*cis*-C=C) cm^{-1} 。 δ_{H} : 0.92 (3H, t, $J=7 \text{ Hz}$, CH_2CH_3), 1.34 (4H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.13 (2H, m, $\text{H}=\text{CHCH}_2$), 3.50 (1H, dd, $J=8, 8 \text{ Hz}$, 1- H_a), 3.61 (1H, dd, $J=8, 6 \text{ Hz}$, 1- H_b), 4.58 (1H, dt, $J=6, 8 \text{ Hz}$, 2-H), 5.38 (1H, dd, $J=8, 11.5 \text{ Hz}$, 3-H), 5.61 (1H, td, $J=6, 11.5 \text{ Hz}$, 4-H) ppm。 m/z : 127 ($[\text{M}+1-\text{H}_2\text{O}]^+$, 3.4%), 113 ($[\text{M}-\text{CH}_2\text{OH}]^+$, 30.0), 109 ($[\text{M}+1-2 \times \text{H}_2\text{O}]^+$, 40.5), 57 ($[\text{C}_4\text{H}_9]^+$, 100.0)。

1, (2*S*)-2-双(*N*-苯胺基甲酰氧基-(*Z*)-3-辛烯 (6) 475 mg **5** 溶于 20 mL 二氯甲烷中, 加入 1 mL 吡啶及 1.5 mL 异氰酸苯酯, 20°C 搅拌 24 h。 滤去白色固体后, 加水用二氯甲烷萃取。 粗品经硅胶层析 (9:1 石油醚-乙酸乙酯) 得 1.0 g 针状结晶, m. p. 83—84°C, 产率 79.4%, [α]_D¹⁸

—27.6°(c 1.25, CH₃OH). C₂₂H₂₆N₂O₄(计算值: C, 69.09; H, 6.85, N, 7.32. 实测值: C, 69.42; H, 7.01; N, 6.88). ν_{\max} : 3400(NH), 1710(C=O), 1250, 870(*cis*-C=O)cm⁻¹. δ_{H} : 0.92(3H, t, $J=7$ Hz, CH₂CH₃), 1.34(4H, m, CH₂CH₂CH₃), 2.25(2H, m, CH=CHCH₂), 4.30(2H, m, 1-H), 5.39(1H, dd, $J=8, 11.5$ Hz, 3-H), 5.72(1H, td, $J=6, 11.5$ Hz, 4-H), 5.87(1H, m, 2-H), 6.72, 6.76(各 1H, br, 2-NH), 7.06(2H, m, ArH), 7.32(8H, ArH)ppm. m/z : 382(M⁺, 0.29%), 246([M-C₆H₅NHCO₂]⁺, 31.7), 119([C₆H₅N=C=O]⁺, 100.0).

1, (2S)-2-双苯甲酰氧基-(Z)-3-辛烯(7) 1.0 g **5** 溶于 20 mL 干二氯甲烷中加入 1 mL 吡啶及 3 mL 苯甲酰氯 28°C, 搅拌 24 h 后按上法处理及层析得 1.5 g 无色液体 **7**, b. p. 125—127°C/80 Pa, 产率 61%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ —30.2°(c 7.0, CH₃OH). C₂₂H₂₄O₄(计算值: C, 74.97; H, 6.86. 实测值: C, 74.69; H, 6.95). ν_{\max} : 1740(O—C=O), 860(*cis*-C=O)cm⁻¹. δ_{H} : 0.92(3H, t, $J=7$ Hz, CH₂CH₃), 1.34(4H, m, CH₂CH₂CH₃), 2.17(2H, m, CH=CHCH₂), 4.51(2H, d, $J=6$ Hz, 1-H), 5.51(1H, dd, $J=8, 11.5$ Hz, 3-H), 5.73(1H, td, $J=6, 11.5$ Hz, 4-H), 6.19(1H, dt, $J=6, 8$ Hz, 2-H), 7.45(6H, m, ArH), 8.03(4H, m, ArH)ppm. m/z : 352(M⁺, 0.04%), 231([M-C₆H₅CO₂]⁺, 67.3), 105([C₆H₅CO]⁺, 100.0), 77([C₆H₅]⁺, 33.5).

1-(N-苯胺基甲酰氧基)-(4R)-4-甲基-(E)-2-辛烯(8a) 在 N₂ 气流下, 45 mL 无水乙醚中加入 1.53 g 碘化亚铜(8 mmol)冷却至 -78°C, 加入 10 mL CH₃Li(13.2 mmol)的乙醚溶液, 有橙黄色沉淀产生. 慢慢升温至 0°C, 搅拌 15 min 后再冷却至 -40°C, 加入含 378 mg **6** (1 mmol)的 15 mL 四氢呋喃并搅拌 1 h, 升温至 5°C, 搅拌 4 h. 按常法处理, 经硅胶层析(19:1, 石油醚-乙酸乙酯), 减压蒸馏得 120 mg 无色液体 **8a**, b. p. 170—172°C/267 Pa, 产率 46%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ —12.8°(c 1.87, CH₃OH). C₁₆H₂₃NO₂(计算值: C, 73.62; H, 8.87; N, 5.36. 实测值: C, 73.87; H, 8.48; N, 4.91). ν_{\max} : 3400(NH), 1720(C=O), 3050(ArH), 980(*trans*-C=C)cm⁻¹. δ_{H} : 0.92(3H, t, $J=7$ Hz, CH₂CH₃), 1.02[3H, d, $J=7$ Hz, CH=CHCH(CH₃)CH₂], 1.34(4H, m, CH₂CH₂CH₃), 2.18[1H, m, CH=CHCH(CH₃)], 4.64(2H, d, $J=6$ Hz, 1-H₂), 5.55(1H, td, $J=6, 15.5$ Hz, 2-H), 5.69(1H, dd, $J=6.0, 15.5$ Hz, 3-H), 6.73(1H, br, NH), 7.05(1H, m, ArH), 7.36(4H, m, ArH)ppm. m/z : 261(M⁺, 6.0%), 149([C₆H₅NHCO₂CH₂]⁺, 0.6), 125([M-C₆H₅NHCO₂]⁺, 21.0), 93([C₆H₅NH+1]⁺, 60.1), 69([C₅H₁₀-1]⁺, 100.0).

(4R)-4-甲基-(E)-2-辛烯醇(8b) 500 mg **8a** 溶于 30 mL 10% 甲醇钠溶液中回流 3 h, 加水抽去甲醇后用乙醚萃取得 **8b** 粗品 250 mg. 采用先乙酰化再水解的方法来纯化 **8b** 粗品. 经 20 mL 二氯甲烷, 1 mL 三乙胺及 2 mL 醋酐, 28°C 放置过夜得 **8a** 粗品, 再经硅胶层析(49:1, 石油醚-乙酸乙酯), 减压蒸馏得 220 mg 无色液体 **8c**, b. p. 132—134°C/2666 Pa, 收率 62.5%, $[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ —14.4°(c 3.60, CH₃OH). C₁₁H₂₀O₂(计算值: C, 71.69; H, 10.94. 实测值: C, 71.90; H, 10.86). ν_{\max} : 1720(C=O), 1250(OCOCH₃), 980(*trans*-C=C)cm⁻¹. δ_{H} : 0.90(3H, t, $J=7$ Hz, CH₂CH₃), 1.01[3H, d, $J=6.5$ Hz, CH=CHCH(CH₃)CH₂], 4.52(2H, m, 1-H₂), 5.48(1H, td, $J=6.5, 15.5$ Hz, 2-H), 5.63(1H, dd, $J=6.5, 15.5$ Hz, 3-H)ppm. m/z : 184(M⁺, 0.23%), 141([M-CH₃CO]⁺, 1.46), 125([M-CH₃CO₂]⁺, 71.34), 43([CH₃CO]⁺, 100.0). **8c**→**8b**: 170 mg **8c** 在 10 mL 2% KOH-CH₃OH 和 2 mL 水中回流 1 h. 按常法处理及层析, 减压蒸馏得 110 mg 无色液体 **8b**, b. p. 142—144°C/2666 Pa, 收率 64.8%, $[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ —

16.9° (c 3.80, CH₃OH). ν_{\max} : 3400(OH), 980(*trans*-C=O) cm⁻¹. δ_{H} : 0.91(3H, t, $J=7$ Hz, CH₂CH₃), 1.01[3H, d, $J=7$ Hz, OH=CHCH(CH₃)CH₂], 4.11(2H, d, $J=4$ Hz, 1-H₂), 5.56(1H, td, $J=4, 16$ Hz, 2-H), 5.62(1H, td, $J=4, 16$ Hz, 3-H) ppm. m/z : 141([M-1]⁺, 2.0%), 125([M-H₂O+1]⁺, 100), 109([M-CH₃-H₂O]⁺, 15.0), 95([M-H₂O-C₂H₅]⁺, 28.0), 83([M-CH₂OH-C₂H₅+1]⁺, 22.0), 69([C₅H₁₀-1]⁺, 30.0), 57([C₄H₉]⁺, 10.0).

(4R)-4-甲基-辛醇(10) 200 mg 2.5% Pd/C 催化剂及 10 mL 95% 乙醇通氢气饱和后, 加入 80 mg 8b 的乙醇液 3 mL, 搅拌至不再吸氢为止. 得 75 mg 无色透明液体 10, 收率 93.7%, $[\alpha]_{\text{D}}^{30} - 0.47^\circ$ (c 0.64, CH₃OH), 文献值[5] $[\alpha]_{\text{D}}^{27} - 0.45^\circ$. ν_{\max} : 3400(OH) cm⁻¹. m/z : 144(M⁺, 0.9%), 127([M+1-H₂O]⁺, 12.7), 85([C₆H₁₃]⁺, 49.8), 69([M-C₄H₉-H₂O]⁺, 100.0).

1-苯甲酰氧基-(4S)-4-甲基-(E)-2-辛烯(9a) 700 mg 7 按上述从 6 合成 8a 的方法与甲基锂铜试剂反应, 所得产物经硅胶层析(9:1 石油醚-乙酸乙酯), 减压得 270 mg 无色液体 9a, 收率 55%, b. p. 144—146/267 Pa, $[\alpha]_{\text{D}}^{27} + 11.8^\circ$ (c 1.65, CH₃OH). C₁₆H₂₂O₂ (计算值: C, 78.00; H, 9.00. 实测值: C, 77.68; H, 9.14). ν_{\max} : 1740(C=O), 980(*trans*-C=O) cm⁻¹. δ_{H} : 0.90(3H, t, $J=7$ Hz, CH₂CH₃), 0.99[3H, d, $J=6$ Hz, OH=CHCH(CH₃)CH₂], 1.26(4H, m, CH₂CH₂CH₃), 2.14[1H, m, CH=CHCH(CH₃)CH₂], 4.76(2H, d, $J=6$ Hz, 1-H₂), 5.65(1H, dd, $J=6, 16$ Hz, 3-H), 5.75(1H, dd, $J=6, 16$ Hz, 2-H), 7.35—7.56(3H, m, ArH), 8.05(2H, m, ArH) ppm. m/z : 246(M⁺, 0.88%), 189([M-C₄H₉]⁺, 2.95), 125([M-C₆H₅CO₂]⁺, 100.0), 105([C₆H₅CO]⁺, 97.0), 69([M+1-C₄H₉-C₆H₅CO₂]⁺, 20.0).

(4S)-4-甲基-(E)-2-辛烯醇(9b) 150 mg 9a 在 8 mL 2% KOH-CH₃OH 及 1 mL 水中回流 1 h. 按常法处理减压得 70 mg 无色液体 9b, 收率 80.8%, b. p. 142—144°C/2666 Pa, $[\alpha]_{\text{D}}^{27} + 15.6^\circ$ (c 0.60, CH₃OH). C₉H₁₈O (计算值: C, 75.99; H, 12.75. 实测值: C, 76.28; H, 13.20). IR, ¹H NMR 及 MS 与 8b 相同.

(4S)-4-甲基-辛烯醇(11) 30 mg 9a 按上述从 8b 合成 10 的方法催化氢化得 11, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 0.56^\circ$ (c 0.18, CH₃OH). IR, ¹H NMR 及 MS 与 10 相同.

参 考 文 献

- [1] 周维善, 田伟生, 化学学报, 1985, 43, 1063.
- [2] Sardina, F. J.; Mourifo, A.; Castedo, L., *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 4477.
- [3] Goering, H. L.; Kantner; Tseng C. G., *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 715.
- [4] Baer, E.; Fischer, H. O. L., *J. Biol. Chem.*, 1939, 128, 463.
- [5] Levene, P. A.; Marker, R. E., *J. Biol. Chem.*, 1931, 91, 101.

Studies on 1, 3-Chiral Shift Reaction

Synthesis of (4*R*) and (4*S*)-4-Methyl-(*E*)-2-Octenol

Gan, Li-Xian Zhang, Min Chen, Yu-Qun*

(Shanghai Institute of Organic Chemistry, Academia Sinica, Shanghai, 200032)

Abstract

An efficient stereospecific synthesis of (4*R*) and (4*S*)-4-methyl-(*E*)-octenols starting from *D*-glyceraldehyde acetonide was reported. The key steps are the γ -alkylation of the allylic di-*N*-phenylcarbamate **6** (syn way) and dibenzoate **7** (anti way) with $\text{Li}_2\text{Cu}_2(\text{CH}_3)_2$.