

(2*R*) - 莰烷磺内酰胺法合成红褐林蚁和多点林蚁 昆虫信息素的主要组分 3 - 乙基 - 4 - 甲基戊酸甲酯

李 焰^{a*} 湛了容^b 黄锦霞^a 任 君^a 周忠强^a

(^a 湖北大学化学与材料科学学院 武汉 430062)

(^b 武汉大学分析测试中心 武汉 430072)

摘要 以(2*R*) - 莰烷磺内酰胺为手性助剂,经不对称 Michael 加成、断裂等简单步骤合成了红褐林蚁和多点林蚁昆虫信息素(3*R*)和(3*S*) - 3 - 乙基 - 4 - 甲基戊酸甲酯(1),该合成的对映异构体纯度均达 94% *e. e.* 以上.另外其关于中间体(3' *R*) - *N* - 3' - 乙基 - 4 - 甲基戊酰基莰烷 - 10,2 - 磺内酰胺的单晶结构进行了报道,并讨论了在有或无 CuBr·Me₂S 时 Michael 加成反应的机理.

关键词 (2*R*) - 莰烷 - 10,2 - 磺内酰胺,不对称 Michael 加成,红褐林蚁和多点林蚁信息素,单晶结构

Synthesis of a Major Component of the Pheromones of *Formica Rufa* and *Formica Polytetena* Methyl - 3 - ethyl - 4 - methylpentanoate using 2*R* - bornane - 10, 2 - sultam as Chiral Auxilliary

Li Yan^{a*} Chen Liao - Rong^b Huang Jin - Xia^a Ren Jun^a Zhou Zhong - Qiang^a

(^a Institute of Chemistry and Material Science, Hubei University, Wuhan, 430062)

(^b Analysis and Testing Centre, Wuhan University, Wuhan, 430072)

Abstract (*R*) and (*S*) - Methyl - 3 - ethyl - 4 - methylpentanoate, one of the main components of pheromones of the red wood ant (*formica rufa*) and the small forest ant (*formica polytetena*), was synthesized with asymmetric Michael addition as key step. The enantiomeric excess of the target products is over 94%. The X - ray crystallographic data of a key immediate, *N* - [(3*R*) - 3 - ethyl - 4 - methyl valeryl] - (-) - bornane - 10, 2 - sultam, is also reported. The mechanism of the Michael addition in the presence or absence of CuBr·Me₂S remains unknown.

Keywords (2*R*) - enoyl bornane - 10, 2 - sultam, asymmetric Michael addition, pheromones of the red wood ant and the small forest ant, crystal structure

红褐林蚁(*formica rufa*)和多点林蚁(*formica polytetena*)均属世界性林蚁类,它们被认为是防治森林害虫最具发展前途的经济益虫,但同时它们也严

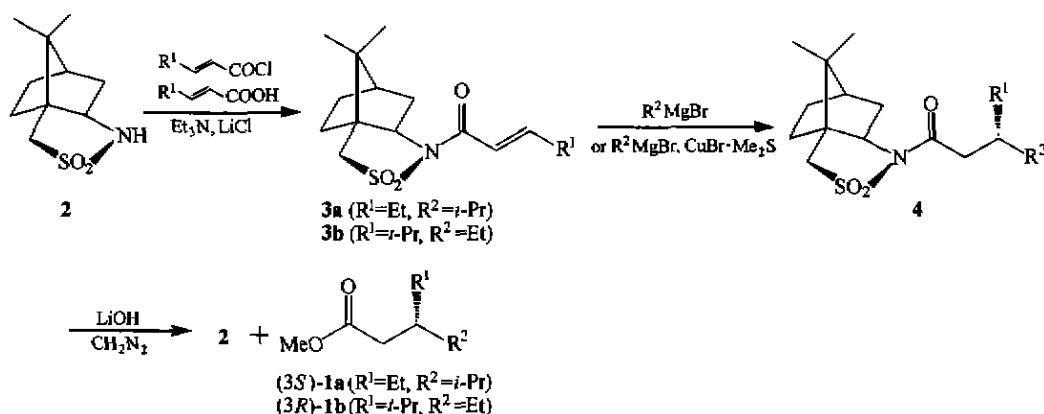
重危害蚕业生产.1976 年 Francke 工作小组^[1]发现这两种林蚁的昆虫信息素成份十分相似,此后他们^[2]从多点林蚁的工蚁及蚁后头部都分离鉴定出了

* E - mail: li2yan000@263.net

收稿日期:2000 - 10 - 13,修回日期:2000 - 12 - 01,定稿日期:2001 - 01 - 14,国家自然科学基金(29872012)资助项目
(Received October 13, 2000. Revised December 1, 2000. Accepted January 14, 2001)

3-乙基-4-甲基戊酸甲酯(1),特别是蚊后头部浓度含量更高,生物测试结果表明该信息素成份具有很强的进攻抑制效果.1985年该小组^[3]从红褐林蚁的头部分离鉴定出其信息素主要成份有3-乙基-4-甲基戊酸甲酯(1)、3-乙基-4-甲基-1-戊醇和3-乙基-4-甲基戊酸-3'-乙基-4'-甲基戊酯.但这两种林蚁信息素的构型始终未见报道.目前有关此信息素的合成方发仅见利用天然产物为手性源合成^[4]和手性助剂不对称 Michael 加成法^[5].含手性助剂 α, β -不饱和酯基化合物的不对称 Michael

加成反应是一种十分简捷、有效合成手性 β -取代羰基化合物的方法^[6,7],故本文以天然樟脑衍生物(2R)-莰烷-10,2-磺内酰胺为手性助剂,经反式烷烯基莰烷-10,2-磺内酰胺与烷基溴化镁(或铜)试剂进行的不对称 Michael 加成反应这一关键步骤,成功地合成出高立体选择性的(3R)和(3S)-3-乙基-4-甲基戊酸甲酯(1),对映异构体纯度均达 94% e. e. 以上,并对其关键中间体(3'R)-3-乙基-4-甲基戊酰基莰烷-10,2-磺内酰胺的单晶结构进行了报道.合成路线如下:



1 实验部分

1.1 仪器与试剂

IR 采用 Shimadzu IR-440 型仪和 PE Spectrum 仪;¹H NMR 采用 Bruker AC-80 和 ARX-500 型仪,溶剂 CDCl₃, TMS 内标;旋光度用 WZZ-T1 型旋光仪;HPLC 用 LC-6 型色谱仪;HP 5988A 型质谱仪, EI 70eV;元素分析用 PE 2400 型碳氢氮分析仪;温度计未经校正.乙醚,THF 经金属钠干燥,(2R)-莰烷-10,2-磺内酰胺(2)按文献^[8]制备.

1.2 化合物的合成

1.2.1 *N*-(*E*-2-烷烯酰)-莰烷磺内酰胺(3)的合成 氩气保护下,向一干燥的三颈烧瓶中加入 100 mL THF, 26 mmol *E*-2-烷烯酸, 50 mmol Et₃N. 冷却至 -20℃, 滴加 24 mmol *E*-2-烷烯酰氯, 搅拌 1 h 后, 加入 0.94 g (22 mmol) LiCl, 4.3 g (20 mmol) 2, 自然升室温, 反应 4 h. 0.2 mol/L 盐酸终止反应, 真空除溶剂. 乙酸乙酯萃取(4 × 100 mL), 有机相用饱和 NaHCO₃ 溶液(1 × 50 mL)、饱和 NaCl 溶液(1 × 30 mL)洗涤, MgSO₄ 干燥. 减压浓缩, 快速柱色谱分离, 正己烷重结晶得 3, 产率 84~92%.

N-[(*E*)-2-戊烯酰]-莰烷磺内酰胺 3a: 产物重 5.5 g, 产率 92%. m. p. 129~130℃. ¹H NMR

(CDCl₃, 500 MHz), δ : 0.98 (s, 3H, 1-CH₃), 1.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, 3'-CH₃), 1.18 (s, 3H, 1-CH₃), 1.3~1.45 (2H), 1.83~1.96 (3H), 2.05~2.20 (2H), 2.27~2.38 (2H), 3.46 (s, 2H, CH₂SO₂), 3.93 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, N-CH), 6.63 (dt, *J* = 17.0 Hz, 2.5 Hz, 1H, 2'-CH=C), 7.15 (dt, *J* = 17.0 Hz, 5.0 Hz, 1H, 3'-CH=C). IR (KBr), ν : 2950, 1675 (C=O), 1635 (C=C), 1460, 1405, 1380, 1220, 1140, 1070, 980 cm⁻¹. Anal. Calcd. for C₁₅H₂₃NO₃S: C 60.58, H 7.79, N 4.71, S 10.78; found C 60.54, H 7.80, N 4.78, S 10.75.

N-(*E*)-4-甲基-2-戊烯酰-莰烷磺内酰胺(3b): 产物重 5.2 g, 产率 84%. m. p. 158~159℃. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 0.97 (s, 3H, 1-CH₃), 1.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H, 2 × 4'-CH₃), 1.18 (s, 3H, 1-CH₃), 1.30~1.45 (2H), 1.67~1.88 (3H), 2.07~2.16 (2H), 2.23~2.57 (1H), 3.46 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H, CH₂SO₂), 3.92 (dd, *J* = 8.0 Hz, 6.5 Hz, 1H, N-CH), 6.48 (dd, *J* = 15.5 Hz, 2.0 Hz, 1H, 2'-CH=C), 7.09 (dd, *J* = 15.5 Hz, 6.5 Hz, 3'-CH=C). IR (KBr), ν : 3000, 1675 (C=O), 1640 (C=C), 1470, 1410, 1360, 1225, 1140, 1070, 990 cm⁻¹. Anal. Calcd. for C₁₆H₂₅NO₃S: C 61.70, H 8.09, N 4.50, S 10.30; found

C 61.81, H 8.10, N 4.52, S 10.49.

1.2.2 格氏试剂与 **3** 的共轭加成 氩气保护下, 向干燥三颈烧瓶中加入 10 mmol **3** 和 40 mL THF, -80°C 下滴加 25 mmol R^2MgBr 的乙醚溶液, 反应 3 h, 自然升温至 -60°C 时, 用饱和 NH_4Cl 终止反应, 乙醚萃取 ($3 \times 100\text{ mL}$), 饱和 NaCl 溶液洗涤有机相, 无水 MgSO_4 干燥, 真空除溶剂, 柱色谱分离或正己烷重结晶得化合物 **4**, 使用高分辨 ^1H NMR 可测定其纯度, 其中 ($3'S$)-**4** 的 $2' - \text{CH}_2$ 的数据为 δ : 2.51 (dd, $J = 16.0, 7.2\text{ Hz}$, 1H), 2.75 (dd, $J = 16.0, 7.2\text{ Hz}$, 1H), ($3'R$)-**4** 的 $2' - \text{CH}_2$ 的数据为 δ : 2.60 (dd, $J = 16.0, 7.2\text{ Hz}$, 1H), 2.66 (dd, $J = 16.0, 7.2\text{ Hz}$, 1H).

$N - [(3S) - 3 - \text{乙基} - 4 - \text{甲基} - \text{戊酰}] - \text{苄烷磺内酰胺}[(3'S) - 4]$: **3a** 与 $i - \text{PrMgBr}$ 反应, 产率 83%, m. p. $60 \sim 61^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR 分析表明: $n(3'S - 4) : n(3'R - 4) = 81.8 : 18.2$. 经硅胶柱层析分离其物质的量比可达 98:2. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 0.88 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 6H, $2 \times 4' - \text{CH}_3$), 0.90 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 3H, $3' - \text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.00 (s, 3H, $1 - \text{CH}_3$), 1.19 (s, 3H, $1 - \text{CH}_3$), 1.20 ~ 1.47 (m, 4H), 1.75 ~ 1.97 (m, 5H), 2.08 ~ 2.14 (2H, m), 2.51 (dd, $J = 16.0\text{ Hz}$, 2H, 7.2 Hz , $2' - \text{CH}$), 2.75 (dd, $J = 16.0\text{ Hz}$, 7.2 Hz , 1H, $2 \times 2' - \text{CH}$), 3.46 (d, $J = 13.8\text{ Hz}$, 1H, CHSO_2), 3.53 (d, $J = 13.8\text{ Hz}$, 1H, CHSO_2), 3.90 (t, $J = 6.2\text{ Hz}$, 1H, CHN). IR (KBr), ν : 3000, 1700 ($\text{C} = \text{O}$), 1470, 1425, 1395, 1340, 1220, 1140, 1070, 790 cm^{-1} . Anal. Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}$: C 63.30, H 9.15, N 4.10, S 9.39; found C 63.39, H 9.15, N 4.20, S 9.63.

$N - [(3R) - 3 - \text{乙基} - 4 - \text{甲基} - \text{戊酰}] - \text{苄烷磺内酰胺}[(3'R) - 4]$: **3b** 与 EtMgBr 反应, 产率 92%, m. p. $79 \sim 80^{\circ}\text{C}$, 元素分析同上, ^1H NMR 分析表明 $n(3'R - 4) : n(3'S - 4) = 92.8 : 7.2$. 经硅胶柱层析分离其物质的量比可达 99:1. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 0.88 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 6H, $2 \times 4' - \text{CH}_3$), 0.90 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 3H, $3' - \text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.99 (s, 3H, $1 - \text{CH}_3$), 1.19 (s, 3H, $1 - \text{CH}_3$), 1.20 ~ 1.48 (m, 4H), 1.75 ~ 1.97 (m, 5H), 2.08 ~ 2.14 (m, 2H), 2.60 (dd, $J = 16.0\text{ Hz}$, 2H, 7.2 Hz , $2 \times 2' - \text{CH}$), 2.66 (dd, $J = 16.0\text{ Hz}$, 1H, 7.2 Hz , $2' - \text{CH}$), 3.46 (d, $J = 13.8\text{ Hz}$, 1H, CHSO_2), 3.53 (d, $J = 13.8\text{ Hz}$, 1H, CHSO_2), 3.89 (t, $J = 6.2\text{ Hz}$, 1H, CHN). IR (Br), ν : 2960, 1685 ($\text{C} = \text{O}$), 1470, 1420, 1380, 1340, 1215,

1130, 1065, 775 cm^{-1} .

1.2.3 $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$ 催化化合物 **3** 与格氏试剂共轭加成: 氩气保护下, 在干燥三颈瓶中加入 0.5 g (3.5 mmol) CuBr . 用 20 mL THF 和 3.0 mL Me_2S 溶解, 冷却至 -80°C , 滴加新鲜制备的 20 mmol R^2MgBr 乙醚溶液, 滴加完毕搅拌 10 min, 然后慢慢滴加 10 mmol **3** 的 50 mL THF 溶液, 反应 2 h 后, 升温至 -40°C 反应 16 h. 用饱和 NH_4Cl 溶液猝灭反应, 乙醚萃取 ($3 \times 50\text{ mL}$), 饱和 NaCl 溶液洗涤有机相, MgSO_4 干燥, 真空除溶剂, 柱色谱分离或正己烷重结晶.

$N - [(3R) - 3 - \text{乙基} - 4 - \text{甲基} - \text{戊酰}] - \text{苄烷磺内酰胺}[(3'R) - 4]$: **3b** 与 EtMgBr 在 $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$ 催化下, 产率 95%. 粗产物经 ^1H NMR 表明 $n(3'R - 4) : n(3'S - 4) > 98 : 2$, 经 $[V(\text{正己烷}) : V(\text{乙醇}) = 40 : 1]$ 重结晶后得到单一构型产物.

$N - [(3S) - 3 - \text{乙基} - 4 - \text{甲基} - \text{戊酰}] - \text{苄烷磺内酰胺}[(3'S) - 4]$: **3a** 与 $i - \text{PrMgBr}$ 在 $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$ 催化下, 产率很低.

1.2.4 3-乙基-4-甲基-戊酸甲酯 **1** 的合成 将 10 mmol **4** 溶解于 30 mL THF 水溶液中 $[V(\text{THF}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 4 : 1]$, 0°C 下加入 24 mmol H_2O_2 的水溶液和 0.49 g (12 mmol) $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, 搅拌 10 h. 加入 20 mL 饱和 Na_2SO_3 溶液, 1 mol/L 盐酸酸化, NaCl 饱和水相, 乙醚萃取, MgSO_4 干燥, 真空除溶剂得油状物. 通入过量 CH_2N_2 后, 除去溶剂、再用溶剂 $[V(\text{正己烷}) : V(\text{乙醚}) = 4 : 1]$ 处理得不溶物 **2**, 母液减压蒸馏 ($120 \sim 123^{\circ}\text{C} / 5.6 \times 10^4\text{ Pa}$), 得无色液体 **1**.

(*S*)-3-乙基-4-甲基-戊酸甲酯[(*S*)-**1**]

手性助剂回收率 87%, 产率 79%. $[\alpha]_{\text{D}}^{19} + 2.0 (c 2.1, \text{EtOH})$ [文献[5]值: $[\alpha]_{\text{D}} + 2.1 (c 2.03, \text{EtOH})$]. ^1H NMR (CDCl_3 , 80 MHz), δ : 0.90 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 0.92 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 3H, CH_3), 1.15 ~ 1.5 (m, 2H, CH_2), 1.50 ~ 1.85 (m, 2H, CHCH), 2.25 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 2H, CH_2COO), 3.65 (s, 3H, OCH_3). MS (70 eV), m/z (%): 158 (M^+ , 0.9), 127 ($[\text{M} - \text{OCH}_3]^+$, 19.2), 74 (base, 100). IR (KBr), ν : 3000 ~ 2800, 1745 ($\text{C} = \text{O}$), 1475, 1465, 1395, 1340, 1310, 1265, 1195, 1125, 980, 890, 810, 710 cm^{-1} .

(*R*)-3-乙基-4-甲基-戊酸甲酯[(*R*)-**1**]

手性助剂回收率 85%, 产率 71%. $[\alpha]_{\text{D}}^{19} - 2.1 (c 2.03, \text{EtOH})$. IR 及 ^1H NMR 值同 (*S*)-**1**. Anal. Calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_2$: C 68.31, H 11.46; found C 68.42, H 11.19.

2 结果与讨论

2.1 化合物 4 的结构确定及纯度测定

化合物(3'R)-4 的晶体结构在 Enraf - Nomius 上测定,用石墨单色器 Mo K α ($\lambda = 0.071073\text{nm}$),以变连 $2^\circ \leq \theta \leq 25^\circ$ 范围内收集到 3571 个独立衍射点,其中 1937 个 [$I > 2\sigma(I)$] 为独立可观测点,并用于结构修正.该化合物属三斜晶系,空间群 $P1$,晶胞参数 $a = 7.932(6)\text{ nm}$, $b = 10.744(3)\text{ nm}$, $c = 11.490(1)\text{ nm}$,

$\alpha = 74.13(10)^\circ$, $\beta = 89.88(2)^\circ$, $\gamma = 89.80(3)^\circ$, $V = 0.1418\text{ nm}^3$, $Z = 2$, $D_c = 1.204\text{ g/cm}^3$, $\mu = 1.770\text{ cm}^{-1}$, $F(000) = 186$,所有非氢原子坐标用直接法和 Fourier 合成法获得,氢原子坐标按坐标理论模型计算,结构参数采用块矩最小的二乘程序,对全部非氢原子的坐标和各向异性参数,氢原子坐标和各向同性参数修正,最终偏离因子 $R = 0.03767$, $R_w = 0.03946$.所得非氢原子坐标和热参数,键角见表 1~3,其晶体结构及晶体胞图见图 1~2.

表 1 化合物(3'R)-4 的部分键角($^\circ$)

Table 1 Selected bond angles($^\circ$) of compound (3'R)-4

| | | | | | | | |
|-------------------|----------|-------------------|----------|-------------------|----------|-------------------|----------|
| C(20)—C(21)—C(22) | 102.6(5) | N(2)—C(21)—C(22) | 115.5(6) | N(2)—C(21)—C(20) | 107.9(5) | N(2)—C(27)—C(28) | 116.3(6) |
| C(27)—C(28)—C(29) | 114.8(6) | C(28)—C(29)—C(30) | 110.9(6) | C(28)—C(29)—H(29) | 108.3(5) | C(30)—C(29)—C(33) | 111.3(6) |
| C(21)—C(20)—C(25) | 104.7(5) | C(21)—C(20)—C(26) | 105.8(5) | C(33)—C(29)—H(29) | 106.5(7) | C(30)—C(29)—H(29) | 107.5(6) |

表 2 化合物(3'R)-4 非氢原子坐标参数($\times 10^4$)和各向同性热参数($\times 10^5\text{ nm}^2$)

Table 2 Atomic coordinates ($\times 10^4$) and thermal parameters ($\times 10^5\text{ nm}^2$) of compound (3'R)-4

| Atoms | x | y | z | U_{eq} | Atoms | x | y | z | U_{eq} |
|-------|------------|-----------|-----------|----------|-------|------------|-----------|-----------|----------|
| S(2) | 0.3510(2) | 0.7610(2) | 0.4271(2) | 4.54(4) | C(26) | 0.4384(9) | 0.5216(6) | 0.2691(6) | 4.0(2) |
| O(4) | 0.3118(7) | 0.7849(5) | 0.5388(4) | 7.3(1) | C(27) | 0.0226(8) | 0.7363(6) | 0.3816(6) | 4.0(2) |
| O(5) | 0.4089(6) | 0.8658(5) | 0.3299(5) | 6.3(1) | C(28) | 0.005(9) | 0.8810(6) | 0.3682(7) | 4.8(2) |
| N(2) | 0.1840(6) | 0.6900(5) | 0.3808(4) | 3.3(1) | C(29) | -0.1623(9) | 0.9417(6) | 0.3114(6) | 4.4(2) |
| O(6) | -0.0956(6) | 0.6555(4) | 0.3894(5) | 4.9(1) | C(30) | -0.218(1) | 1.052(5) | 0.3649(7) | 5.5(2) |
| C(19) | 0.4888(9) | 0.6247(7) | 0.4521(6) | 5.0(2) | C(31) | -0.084(1) | 1.1572(8) | 0.3512(9) | 7.4(3) |
| C(20) | 0.3976(8) | 0.5240(6) | 0.4000(5) | 3.4(1) | C(32) | -0.273(1) | 1.0037(8) | 0.4947(8) | 7.0(2) |
| C(21) | 0.2089(8) | 0.5495(6) | 0.4025(5) | 3.5(1) | C(33) | -0.153(1) | 0.9875(8) | 0.1729(7) | 6.6(2) |
| C(22) | 0.1416(8) | 0.4917(6) | 0.3026(6) | 4.2(2) | C(34) | -0.119(2) | 0.885(1) | 0.1110(8) | 9.0(3) |
| C(23) | 0.2962(2) | 0.4244(6) | 0.2713(6) | 4.8(2) | C(35) | 0.416(1) | 0.6501(8) | 0.0709(6) | 5.5(2) |
| C(24) | 0.399(1) | 0.3117(7) | 0.3826(7) | 6.0(2) | C(36) | 0.617(1) | 0.4738(8) | 0.2536(7) | 6.2(2) |
| C(25) | 0.419(1) | 0.3812(7) | 0.4720(7) | 5.5(2) | H(29) | -0.2489 | 0.8754 | 0.3312 | |

表 3 化合物(3'R)-4 的部分两面角($^\circ$)

Table 3 Selected torsional bond angles($^\circ$) of compound (3'R)-4

| | | | | | |
|-------------------------|--------|------------------------|-------|-------------------------|-------|
| C(25)—C(20)—C(21)—C(22) | -80.1 | C(27)—N(2)—C(21)—C(22) | 67.4 | C(27)—C(28)—C(29)—C(30) | 46.8 |
| C(25)—C(20)—C(21)—N(2) | -94.3 | C(21)—N(2)—C(27)—C(28) | 175.6 | C(27)—C(28)—C(29)—C(33) | -88.1 |
| C(27)—N(2)—C(21)—C(20) | -178.6 | N(2)—C(27)—C(28)—C(29) | 152.9 | C(27)—C(28)—C(29)—H(29) | 29.1 |

* C(29)上的氢标记为 H(29)

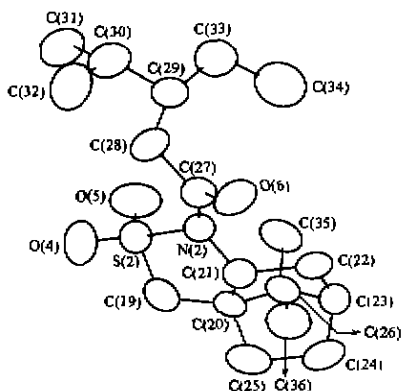


图 1 化合物(3'R)-4 的三维结构图

Fig.1 Three dimensional structure of (3'R)-4

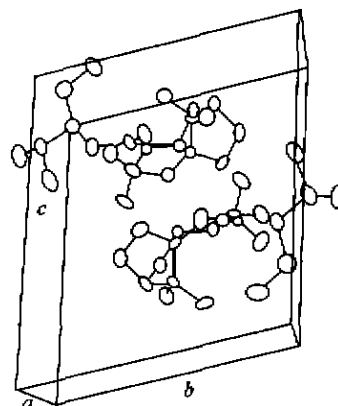


图 2 化合物(3'R)-4 的单位晶胞图

Fig.2 Packing of (3'R)-4 in cell unit

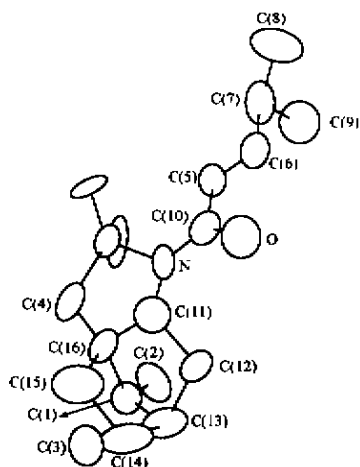


图3 化合物3b的三维结构图

Fig.3 Three dimensional structure of 3b

由表1, C(28)—C(29)—H(29), C(33)—C(29)—H(29), C(30)—C(29)—C(33), C(30)—C(29)—H(29)等键角数据可知C(29)为四面体中心,同时根据图1中C(29)上取代基方位图及表3所列C(27)—C(28)—C(29)—C(30), C(29)—C(33)—C(29)—C(30), C(27)—C(28)—C(29)—H(29)等的两面角关系,可以推断该化合物为*R*构型。

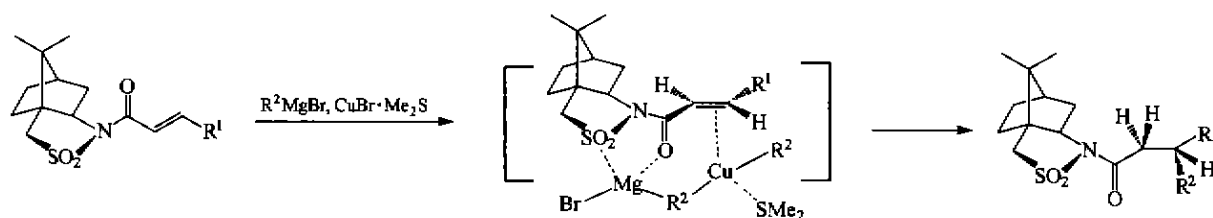
由纯化合物(3'*R*)-4的高分辨率¹H NMR测得2'-CH₂两个氢的数据为2.60(dd, *J* = 16.0, 7.2 Hz, 1H), 2.66(dd, *J* = 16.0, 7.2 Hz, 1H), 推知(3'*S*)-4的2'-CH₂的数据为2.51(dd, *J* = 16.0, 7.2 Hz, 1H), 2.75(dd, *J* = 16.0, 7.2 Hz, 1H)。故化合物4的非对映异构体纯度可通过¹H NMR积分测定。此方法与HPLC测定数据相符。

2.2 Michael加成反应研究

根据图3化合物3b的单晶图^[9]可知:C(5)—C(6)处存在双键且为*E*式构型,异丙基的C(7)位于

C(5)—C(6)构成平面的底面,且C(7)上的C(8), C(9)两甲基产生了较大的空间位阻;同时在具有刚性结构的莰烷中C(1)上的C(2)和C(3)两甲基也伸向平面底面,故(*E*)-莰烯基莰烷磺内酰胺3与乙基溴化镁格氏试剂起反应时,格氏试剂主要从上面空间位阻小的方向进攻,生成化合物4的构型为*R*型,并有较高的立体选择性,实验结果证实了这一点。从这里我们也可以看出,由于莰烷构型一定,我们可以通过调节莰烷磺内酰胺上连接的基团及格氏试剂的烷基基团来控制产物构型。

由于化合物3a与异丙基溴化镁反应中,粗产物非对映体物质的量比仅为*n*(3'*S*-4):*n*(3'*R*-4) = 81.8:18.2,我们试图借鉴Oppolzer^[10]的研究结果,利用Cu⁺(I)对构型进行翻转来提高(3'*S*)-4的含量,遗憾的是结果并不令人满意。在CuX(X = Cl, Br或I)催化条件下,上述两组Michael反应的化学产率均有所降低,特别是由于异丙基的铜镁试剂的不稳定、易变质而使得转化率小于30%,并且非对映体的纯度有所下降(如CuBr下3b与乙基溴化镁反应*n*(3'*R*-4):*n*(3'*S*-4) = 86:14),即Cu⁺(I)的翻转作用存在但不占优势地位。值得一提的是,为提高铜镁试剂的溶解性,我们使用CuBr·Me₂S作催化剂时3b与乙基溴化镁反应的化学产率和光学产率均明显提高,经过简单重结晶即可得到高纯度(3'*R*)-4(纯度可大于99% *e. e.* 这除了Me₂S共溶剂效应提高了乙基铜镁试剂的溶解性外,同时Me₂S孤对电子经螯合作用占据Cu⁺(I)的空轨道,不仅对铜镁试剂起到了稳定作用,而且Cu⁺(I)电子云密度增加也适当提高了乙基溴化镁的反应活性,这些均有利于化学产率的提高^[7]。然而,由于实验结果表明反应产物构型没有发生翻转,故我们认为该反应的历程如下:



该历程中因Me₂S与Cu⁺(I)的强络合作用,使得化合物3中C=O与C(α)—C(β)键并没有出现文献^[10]中的*S-trans*结构,而是保持了与3晶体结构相同的*S-cis*结构,从而使得反应中产物构型不再出现翻转现象。

2.3 化合物(3*R*)-1和(3*S*)-1的合成

我们感到欣慰的是(3'*S*)-4合成的光学纯度虽不高,但可经过柱层析将其非对映体分开,这样我们也可以得到较高纯度的(3'*S*)-4。由于化合物4在其后的断裂、酯化过程中手性中心不发生消旋化,

故我们成功地合成出了(3*R*)和(3*S*)红褐林蚁和多点林蚁信息素的主要成分(*R*)和(*S*)-3-乙基-4-甲基-戊酸甲酯.

References

- 1 Böhning, M.; Francke, W.; Heermann, V. Z. *Natureforsch.*, **1976**, *31C*, 748.
- 2 Francke, W.; Böhning, M.; Horstmann, K. Z. *Natureforsch.*, **1980**, *35C*, 829.
- 3 Francke, W.; Borchert, J.; Klimetzek, D. Z. *Natureforsch.*, **1985**, *40C*, 661.
- 4 Tonda, K.; Mori, K. *Nippon Kagaku Kaishi*, **1981**, *5*, 635.
- 5 Enders, D.; Rendenbach, B. E. M. *Tetrahedron*, **1986**, *42*(8), 2235.
- 6 Ezquerro, J.; Prieto, L.; Avendano, C.; Martos, J. L.; Cuesta, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1575.
- 7 Heerden, P. S.; Bezuidenhout, B. C. B.; Ferreira, D. *Tetrahedron*, **1996**, *52*(37), 12313.
- 8 Huang, J-X; Pan, Y-J; Xu, Z-H. *Chemical Research in Chinese University*, **1995**, *11*(1), 32.
- 9 Zhou, Z-Q. M. S. *Thesis*. HuBei University, Wuhan, **1999** (in Chinese).
- 10 Oppolzer, W.; Kingma, A. J. *Helv. Chim. Acta*, **1989**, *72*, 1337.

(Ed. XIE Hui-Qin)

(ZHENG Guo-Cheng)