

光学活性螺 - 环丙烷双内酯化合物的合成

黄 慧

(吉林通化师范学院化学系 通化 134002)

陈庆华*

(北京师范大学化学系 北京 100875)

摘要 描述了 5-(*l*-孟氧基)-3-溴-2(5*H*)-呋喃酮新手性试剂 **1** 与氮亲核试剂发生的串联不对称双 Michael 加成/分子内亲核取代反应, 一举生成 4 个新手性中心. 报道了含有叔胺官能团的螺-环丙烷双内酯化合物 **4a** ~ **4d** 的合成方法以及结构测定.

关键词 5-(*l*-孟氧基)-3-溴-2(5*H*)-呋喃酮, 串联的不对称双 Michael 加成/分子内亲核取代反应, 晶体结构, 含有叔胺官能团多手性中心螺-环丙烷类化合物

Synthesis of Functionalized Spiro - cyclopropane Bis - lactones Containing Multiple Chiral Centers

HUANG Hui

(Department of Chemistry, Tonghua Teacher's College, Tonghua, 134002)

CHEN Qing - Hua*

(Department of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing, 100875)

Abstract In this paper, the unusual spiro - cyclopropane bis - lactones containing four stereogenic centers **4a** ~ **4d** were obtained in 25% ~ 48% yields with *d. e.* $\geq 98\%$ via tandem double Michael addition/internal nucleophilic substitution of the novel chiral synthon, 5-*l*-menthyloxy-3-bromo-2-(5*H*)-furanone **1**, with nitrogen nucleophiles under mild conditions. The structure and configuration were established on the basis of their analytical and spectroscopic ($[\alpha]_D^{20}$, UV, IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, MS and X-ray crystallographic) data. These results provide a valuable synthetic route to some complex molecules containing spiro-cyclopropane skeleton with multiple chiral centers.

Keywords 5-*l*-menthyloxy-3-bromo-2(5*H*)-furanone, tandem asymmetric Michael reaction and internal nucleophilic substitution, crystal structure, spiro-cyclopropane derivatives containing tertiary amine group and multiple chiral centers

近几年来,利用天然手性助剂薄荷醇、冰片制备具有重要合成价值的手性合成子,用于不对称合成引起了人们重视^[1].手性的 5-(*l*-孟氧基)-2(5*H*)-呋喃酮作为 Michael 受体可以与碳、氧、硫、氮的亲核性试剂发生简单的 Michael 加成反应,形成手性的 5-

(*l*-孟氧基)-4-取代基-2(5*H*)-呋喃酮^[2~7]. 5-(*l*-孟氧基)-3,4-二卤素(氯,溴)-2(5*H*)-呋喃酮与相应的亲核试剂发生串联的 Michael 加成/消除反应,得到手性的 5-(*l*-孟氧基)-4-取代基-3-卤代-2(5*H*)-呋喃酮化合物^[8~10]. 最近,我们又报道了手性 5-(*l*-孟氧

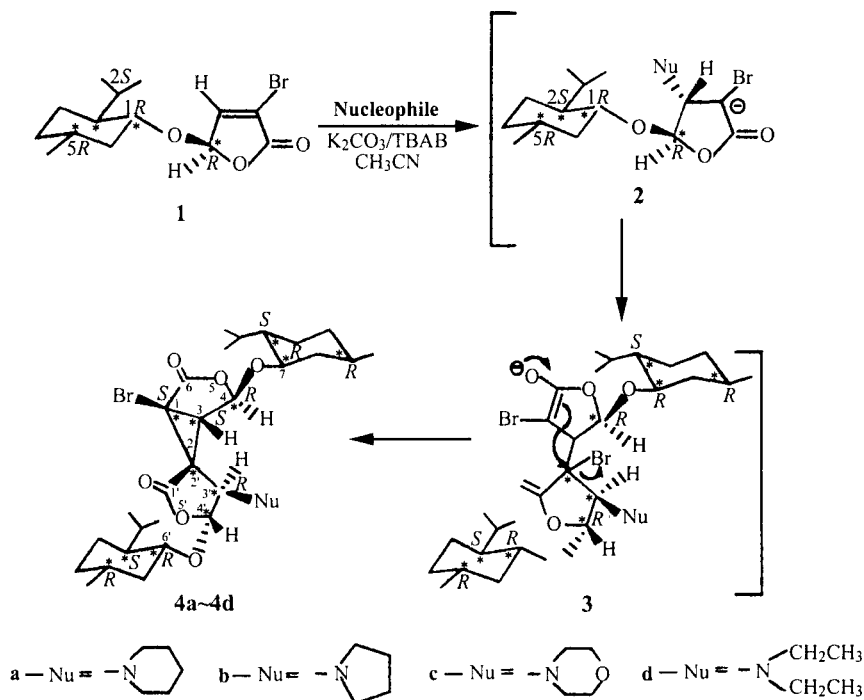
* E-mail: qinghuac@bnu.edu.cn

收稿日期: 1999-04-16, 修回日期: 1999-06-15, 定稿日期: 1999-08-03, 国家自然科学基金(29672004)资助项目

(Received April 16, 1999. Revised June 15, 1999. Accepted August 3, 1999)

基)-3-溴-2(5*H*)-呋喃酮 **1** 的合成及其与某些含氧亲核试剂的不对称合成反应^[11~14]. 为了进一步拓宽这个反应,我们研究了胺类化合物的亲核性能. 实验结果表明芳香胺化合物,例如对甲苯胺与手性试剂 **1** 不发生 Michael 加成反应,回收了对甲苯胺并得到薄荷醇,后者的产生推测是 5-(*l*-孟氧基)-3-溴-2(5*H*)-呋喃酮 **1** 在碱性反应介质中分解所致^[15]. 我们改用二级脂肪胺以及脂环胺,例如二乙胺、四氢吡咯、六氢吡啶、吗啉作为亲核性试剂,在上述相同实验条件下,通过串联的不对称双 Michael 加成/分子内亲核取代反应,一举增加了 4 个新的手性中心,得到了光学纯螺[1-溴代-4-*l*-孟氧基-5-氧杂-6-氧代-二环[3.1.0]己烷-2,2'-(3'-氮亲核基-4'-*l*-孟氧基丁内酯)]**4a~4d**(合成路线见图式 1). **4a~4d**

经 $[\alpha]_D^{20}$,元素分析,UV,IR,¹H NMR,¹³C NMR,MS 以及 X 射线四圆衍射的测定,得到了可靠的结构分析数据以及绝对构型. 按一般的机理^[16]这种不对称螺环/环丙化反应的历程可认为是手性源 3-溴代呋喃酮 **1** 首先与亲核试剂在碱性相转移催化下发生串联的 Michael 加成反应,形成的碳负离子 **3**,接着发生分子内亲核取代反应,最终得到了环丙螺环产物 **4a~4d**. 该合成方法简便,反应条件温和,产物光学纯度高,但是与用含氧亲核试剂进行此类反应^[11~14]相比,化学产率略低(柱层得率 25%~48%). 这可认为是因为脂肪胺和脂环胺与脂肪醇相比,其亲核性能要低得多,同时手性的 3-溴代-2(5*H*)-呋喃酮在此条件下发生分解,可能亦是一个因素.



图式 1 含有多官能团的手性螺-环丙烷衍生物 **4a~4d** 的合成路线

1 实验部分

1.1 仪器及试剂

熔点用 Yanaco/MP-506 仪测定(未校正);比旋光度用 Perkin-Elmer 241-C 旋光仪测定;元素分析用 Perkin-Elmer 240-C 型元素分析仪测定;紫外光谱用岛津 UV-760 仪测定;红外光谱用付立叶 170-5X 仪测定;核磁共振氢谱和碳谱用 Varian Unity 200 MHz 仪、Bruker DMX-300 MHz 测定, TMS 作内标;质谱用 KYKYQP-1000A 型质谱仪测定. 层析用硅胶 H

(10~40 μ m). 试剂按常规处理.

1.2 螺[1-溴代-4-*l*-孟氧基-5-氧杂-6-氧代-二环[3.1.0]己烷-2,2'-(3'-亲核基-4'-*l*-孟氧基丁内酯)] (**4a~4d**) 的合成通法

在氮气保护下,将 1mmol 二级胺加到 1.11g (8mmol) 粉末状碳酸钾, 0.32g (1mmol) 四丁基溴化胺的 6mL 乙腈的悬浮液中,搅拌 20min, 然后加入 2mmol 手性源 **1**, 室温下搅拌, TLC 跟踪反应. 终止反应,加入 50mL 乙腈,反应混合物过滤,用 3 \times 10mL 乙腈洗涤固体. 减压下回收溶剂,得红棕色稠液或棕褐色固体. 经柱层分离,重结晶得白色晶体 **4a~4d**.

1.2.1 螺[1-溴代-4-*l*-孟氧基-5-氧杂-6-氧代-二环[3.1.0]己烷-2,2'-(3'-吡啶基-4'-*l*-孟氧基丁内酯)]**4a** 柱层得0.16g白色晶体**4a**,柱层得率25%,*m.p.* 80~81℃(石油醚重结晶), $[\alpha]_D^{20}$ -119.1(*c* 0.85, CHCl₃), C₃₃H₅₂BrNO₆(计算值: C, 62.07; H, 8.15; N, 2.19. 实测值: C, 62.04; H, 8.43; N, 2.47). λ_{\max} (95% C₂H₅OH): 204.8(log ϵ 0.799) nm. ν_{\max} : 3078(>C-H), 1789(C=O), 1126(COC), 936(COC) cm⁻¹. δ_H : 0.77(3H, d, *J* = 7.0Hz, CH₃), 0.84(3H, d, *J* = 6.8Hz, CH₃), 0.89(3H, d, *J* = 4.4Hz, CH₃), 0.91(3H, d, *J* = 5.2Hz, CH₃), 0.93(3H, d, *J* = 6.3Hz, CH₃), 0.97(3H, d, *J* = 6.5Hz, CH₃), 1.05~1.28(4H, m, 2 × CH₂), 1.35~1.45(6H, m, 2 × CH, 2 × CH₂), 1.55~1.65(4H, m, 2 × CH₂), 1.68~1.72(6H, m, 3 × CH₂), 2.10~2.30(4H, m, 4 × CH), 2.53~2.68(4H, m, 2 × CH₂), 3.07(2H, s, 3-H, 3'-H), 3.60(2H, bt, *J* = 10.8, 4.2 Hz, 6'-H, 7-H), 5.88(1H, s, 4'-H), 6.25(1H, s, 4-H). δ_C : 15.6, 15.7, 20.8, 21.0, 22.3, 22.6, 22.8, 23.1, 24.8, 25.4, 25.5, 26.2, 26.3, 31.3, 31.4, 33.6, 33.7, 34.2, 36.2, 38.4, 39.3, 40.2, 47.4, 47.5, 49.5, 49.6, 69.0, 77.4, 78.2, 95.9, 96.7, 167.9, 170.1. *m/z*: 637(M⁺, 2%), 606(M⁺ - CH₃O, 18), 552(M⁺ - C₅H₁₁N, 18), 153(C₁₀H₁₇O⁺, 100), 140(C₁₀H₂₀⁺, 64), 44(CO₂⁺, 96), 43(C₃H₇⁺, 100).

1.2.2 螺[1-溴代-4-*l*-孟氧基-5-氧杂-6-氧代-二环[3.1.0]己烷-2,2'-(3'-吡咯烷基-4'-*l*-孟氧基丁内酯)]**4b** 柱层得0.185g白色晶体**4b**,柱层得率30%,*m.p.* 170~171℃(石油醚重结晶), $[\alpha]_D^{20}$ -121.2(*c* 0.515, CHCl₃). C₃₂H₅₀BrNO₆(计算值: C, 61.53; H, 8.07; N, 2.24. 实测值: C, 62.03; H, 8.21; N, 2.04). λ_{\max} (CHCl₃): 246.6(log ϵ 2.435) nm. ν_{\max} : 3080(>C-H), 1785(C=O), 1115(COC), 927(COC) cm⁻¹. δ_H : 0.73(3H, d, *J* = 6.9Hz, CH₃), 0.79(3H, d, *J* = 6.8Hz, CH₃), 0.87(3H, d, *J* = 4.1Hz, CH₃), 0.89(3H, d, *J* = 4.3Hz, CH₃), 0.93(3H, d, *J* = 6.5Hz, CH₃), 0.97(3H, d, *J* = 6.8Hz, CH₃), 1.06~1.26(4H, m, 2 × CH₂), 1.30~1.50(4H, m, 2 × CH₂), 1.64~1.68(6H, m, 2 × CH, 2 × CH₂), 1.80~1.84(4H, m, 2 × CH₂), 1.90~2.0(1H, m, CH), 2.06~2.20(2H, m, 2 × CH), 2.22~2.28(1H, m, CH), 2.60~2.80(4H, m, 2 × CH₂), 2.99(1H, s, 3-H), 3.31(1H, s, 3'-H), 3.54(1H, bt, *J* = 10.50,

4.9Hz, 6'-H), 3.57(1H, bt, *J* = 10.71, 5.8Hz, 7-H), 5.72(1H, s, 4'-H), 6.03(1H, s, 4-H). δ_C : 15.6, 15.7, 20.8, 20.9, 22.2, 22.8, 23.1, 23.7, 24.7, 24.8, 25.4, 25.5, 31.3, 31.4, 34.1, 34.2, 35.1, 37.0, 38.3, 39.3, 40.1, 47.4, 47.5, 48.1, 48.2, 63.7, 77.4, 78.1, 96.8, 96.9, 167.9, 169.8. *m/z*: 623(M⁺, 2%), 546(M⁺ - C₆H₅, 55), 344(M⁺ - C₈H₈O₆Br, 90), 148(C₇H₁₆O₃⁺, 34), 135(C₁₀H₁₅⁺, 48), 41(C₃H₇⁺, 100).

1.2.3 螺[1-溴代-4-*l*-孟氧基-5-氧杂-6-氧代-二环[3.1.0]己烷-2,2'-(3'-吗啉氧基-4'-*l*-孟氧基丁内酯)]**4c** 柱层得0.18g白色晶体**4c**,柱层得率28%,*m.p.* 189~190℃(石油醚重结晶). $[\alpha]_D^{20}$ -130.9(*c* 0.89, CHCl₃). C₃₂H₅₀BrNO₇(计算值: C, 60.00; H, 7.81; N, 2.19. 实测值: C, 59.94; H, 8.10; N, 2.68). λ_{\max} (CHCl₃): 266.5(log ϵ 0.936), 257.3(log ϵ 1.261), 251.4(log ϵ 1.841), 247.2(log ϵ 1.824) nm. ν_{\max} : 3060(>C-H), 1785(C=O), 1125(COC), 930(COC) cm⁻¹. δ_H : 0.73(3H, d, *J* = 6.8Hz, CH₃), 0.79(3H, d, *J* = 6.9Hz, CH₃), 0.85(3H, d, *J* = 6.2Hz, CH₃), 0.90(3H, d, *J* = 6.8Hz, CH₃), 0.95(3H, d, *J* = 6.5Hz, CH₃), 0.99(3H, d, *J* = 4.1Hz, CH₃), 1.02~1.15(4H, m, 2 × CH₂), 1.20~1.30(4H, m, 2 × CH₂), 1.31~1.50(2H, m, 2 × CH), 1.60~1.70(4H, m, 2 × CH₂), 1.90~2.01(H, m, CH), 2.02~2.15(2H, m, 2 × CH), 2.16~2.25(1H, m, CH), 2.50~2.75(4H, m, 2 × CH₂), 3.02(1H, s, 3-H), 3.03(1H, s, 3'-H), 3.66(4H, m, 2 × CH₂), 3.71(2H, bt, *J* = 10.5, 5.8Hz, 6'-H, 7-H), 5.85(1H, s, 4'-H), 6.16(1H, s, 4-H). δ_C : 15.6, 15.8, 20.7, 20.9, 22.2, 22.8, 23.1, 24.8, 25.5, 25.6, 31.3, 31.4, 34.0, 34.1, 34.9, 35.9, 38.1, 39.2, 40.1, 47.4, 47.5, 48.5, 48.6, 67.0, 68.5, 68.6, 77.4, 78.1, 95.8, 96.5, 167.7, 169.6. *m/z*: 640(M⁺ + 1, 18%), 535(M⁺ - C₈H₈, 19), 530(M⁺ - C₈H₁₃, 19), 486(M⁺ - C₁₀H₁₇O, 19), 369(C₁₈H₂₅O₃Br⁺, 89), 269(C₁₄H₂₃O₄N⁺, 100).

1.2.4 螺[1-溴代-4-*l*-孟氧基-5-氧杂-6-氧代-二环[3.1.0]己烷-2,2'-(3'-二乙胺基-4'-*l*-孟氧基丁内酯)]**4d** 柱层得0.30g白色晶体**4d**,柱层得率48%,*m.p.* 43~45℃(石油醚重结晶). $[\alpha]_D^{20}$ -91.5(*c* 0.47, CHCl₃). C₃₂H₅₂BrNO₆(计算值: C, 61.33; H, 8.37; N, 2.24. 实测值: C, 61.81; H, 8.69; N, 1.84). λ_{\max} (CHCl₃): 242.0(log ϵ 1.290) nm.

ν_{\max} : 3070 (\triangleleft C—H), 1790 (C=O), 1118 (COC), 929(COC) cm^{-1} . δ_{H} : 0.73(3H, d, $J = 7.2\text{Hz}$, CH_3), 0.78(3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$, CH_3), 0.80(3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$, CH_3), 0.87(3H, d, $J = 7.2\text{Hz}$, CH_3), 0.90(3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$, CH_3), 0.95(3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$, CH_3), 1.06(6H, t, $J = 7.3\text{Hz}$, $2 \times \text{CH}_3$), 1.19 ~ 1.45(6H, m, $2 \times \text{CH}_2$, $2 \times \text{CH}$), 1.55 ~ 1.77(6H, m, $2 \times \text{CH}_2$, $2 \times \text{CH}$), 1.90 ~ 2.25(6H, m, $6 \times \text{CH}$), 2.54(2H, q, $J = 13.3, 7.3\text{Hz}$, CH_2), 2.65(2H, q, $J = 13.3, 7.2\text{Hz}$, CH_2), 3.02(1H, s, 3-H), 3.24(1H, s, 3'-H), 3.55(2H, bt, $J = 10.2, 4.6\text{Hz}$, 6'-H, 7-H), 5.70(1H, s, 4'-H), 6.19(1H, s, 4-H). δ_{C} : 13.4, 13.5, 15.6, 15.7, 20.8, 20.9, 22.3, 22.4, 22.8, 23.2, 24.8, 25.5, 31.4, 31.5, 34.1, 34.2, 35.3, 36.4, 38.4, 39.1, 40.2, 43.3, 43.4, 47.4, 47.5, 65.1, 77.6, 78.2, 96.6, 97.8, 167.9, 170.3. m/z : 625(M^+ , 3%), 408($\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_6\text{N}$, 45), 225($\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{ON}^+$, 81), 196($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{ON}^+$, 83), 140($\text{C}_{10}\text{H}_{20}^+$, 26), 139($\text{C}_{10}\text{H}_{19}^+$, 54), 98($\text{C}_4\text{H}_2\text{O}_3^+$, 67), 55(C_4H_7^+ , 90), 43(C_3H_7^+ , 100).

2 结构、构型描述和讨论

2.1 晶体制备

4a 在乙酸乙酯-石油醚(30~60℃)溶液中,室

温下静置数日慢慢析出无色透明柱状单晶.

2.2 X射线衍射

手性化合物 **4a** $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{BrNO}_6$, $M_r = 638.67$, 无色单晶. 晶体尺寸 $0.6\text{mm} \times 0.5\text{mm} \times 0.5\text{mm}$. 在 Siemens P4/PC 四圆衍射仪上, 用经石墨单色器单色化的 Mo K_α 射线($\lambda = 0.071073\text{nm}$)为入射辐射, 在室温 $[(21 \pm 1)^\circ\text{C}]$ 下以 $\omega - \theta$ 扫描方式收集到 5324 个衍射点的衍射强度($2\theta_{\max} = 50^\circ$), 其中独立衍射点 5081 个, $I \geq 2\sigma(I)$ 可观测点 769 个. 所有衍射强度均经 LP 因子校正. **4a** 的晶体为正交晶系, 属 $P2_12_12_1$ 空间群. 晶胞参数: $a = 0.1114(4)\text{nm}$, $b = 1.5353(3)\text{nm}$, $c = 2.5293(6)\text{nm}$, $V = 4.326(2)\text{nm}^3$, $Z = 4$, $D_c = 0.981\text{g/cm}^3$, $\mu = 0.983\text{mm}^{-1}$, $F(000) = 1360$. 用直接法确定了全部非氢原子的坐标, 其余原子坐标是由差值 Fourier 图确定. 对所有非氢原子坐标及其各向异性热参数进行全矩阵最小二乘法修正的结果是: 偏离因子 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.1506$, $R_w = 0.3862$, 最终的差值 Fourier 图上最大残余峰为 $9.92 \times 10^2 \text{e} \cdot \text{nm}^{-3}$. 晶体结构的解出和修正在 IBM 486/PC 兼容机上用 SHELXTL PC 软件系统进行.

2.3 晶体结构描述

手性化合物 **4a** 分子结构中无对称中心和对称轴. 晶胞中每个不对称单位内含一个化合物 **4a** 的分子, 图 1 为 **4a** 的 ORTEP 图分子, 图 2 为 **4a** 晶胞中的堆积. 由于手性助剂作为内标, 即(1*R*, 2*S*, 5*R*)-

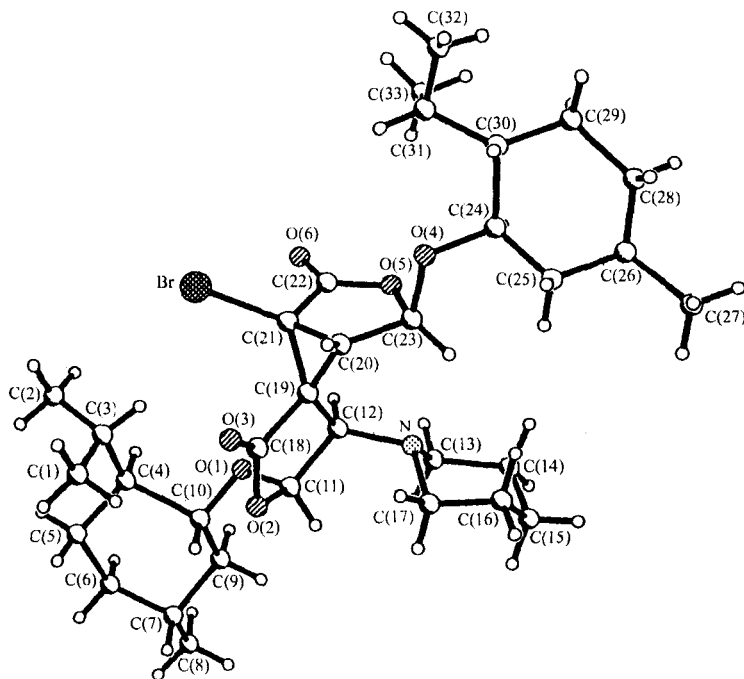


图 1 手性分子 **4a** ORTEP 图

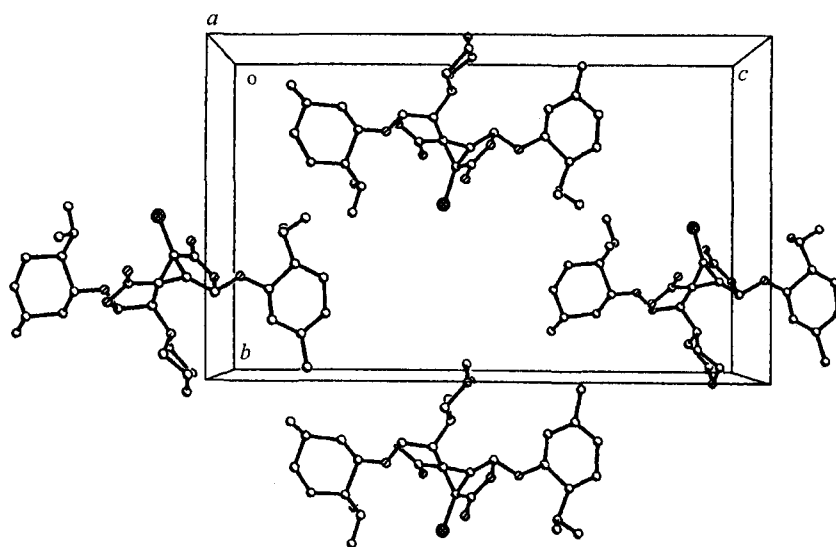


图2 手性分子4a晶胞中的堆积

(-)-孟氧基的绝对构型在反应过程中保持不变,据此可确定4a分子的绝对构型. C(11)和C(23)为R构型,它们来自手性合成子5R-[(1R,2S,5R)-(-)-孟氧基]-3-溴-2(5H)-呋喃酮1. 确认新形成的4个手性中心为C(21)S, C(20)S, C(19)R, C(12)R. 图1显示环丙烷与含氮内酯环构成[4,2]螺环,与含溴内酯环呈稠合,环丙烷的键角分别为: C(19)—C(20)—C(21) = 60(2)°; C(19)—C(21)—C(20) = 59(2)°; C(20)—C(19)—C(21) = 62(2)°,它们都接近60°. 五元内酯环呈信封式构象,由O(5), C(20), C(21), C(22), C(23)和O(6)确定的最小二乘平面方程(晶轴坐标系)为 $-3.540(0.096)x + 10.847(0.107)y - 15.995(0.227)z = 0.622(0.111)$, 各有关原子距此平面的距离分别为 C(20) - 0.008(0.018), C(21) 0.024(0.017), C(22) 0.002(0.028), C(23) - 0.033(0.017) 以及 O(5) 0.046(0.017), O(6) - 0.031(0.017), C(23)略向下翘出平面, O(5)略向上翘出平面,其它四个原子近似共平面. 下端的五元内酯,由O(2), C(18), C(19), C(11), C(12)和O(3)确定的最小二乘平面方程(晶轴坐标系)为 $-4.618(0.089)x + 12.704(0.094)y + 9.582(0.289)z = 8.816(0.069)$, 各有关原子距此平面的距离分别为 C(18) 0.070(0.028), C(19) 0.070(0.018), C(12) - 0.144(0.019), C(11) 0.148(0.021) 以及 O(2) - 0.116(0.019), O(3) - 0.027(0.017). C(12)和O(2)略向下翘出平面, C(11)略向上翘出平面,其它三个原子近似共平面.

References

- 1 J. Seyden - Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric*

- Synthesis*, John Wiley & Sons Inc. New York, **1995**, p. 43.
- 2 A. V. Oeveren J. F. G. A. Jansen, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 5999.
- 3 A. Pelter, R. S. Ward, D. M. Jones, P. Maddocks, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, *3*, 239.
- 4 WANG Yu - Hai, CHEN Qing - Hua, *Science in China, Ser. B*, **1998**, *28*, 531 (in Chinese).
- 5 B. L. Feringa, J. C. De. Jons, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1992**, *101* (7), 627.
- 6 CHEN Qing - Hua, GENG Zen, HUANG Bin, CAO Ping, *Youji Huaxue*, **1991**, *11*, 494 (in Chinese).
- 7 CHEN Qing - Hua, GENG Zen, *Acta Chimica Sinica*, **1993**, *51*, 622 (in Chinese).
- 8 CHEN Qing - Hua, ZHOU Chang, *Youji Huaxue*, **1994**, *14*, 1 (in Chinese).
- 9 CHEN Qing - Hua, HUANG Bin, *Chin. Sci. Bull.*, **1994**, *39*, 2154 (in Chinese).
- 10 CHEN Qing - Hua, GENG Zen, HUANG Bin, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 401.
- 11 HUANG Hui, CHEN Qing - Hua, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 4103.
- 12 HUANG Hui, CHEN Qing - Hua, *Science in China, Ser. B*, **1999**, *29*, 101 (in Chinese).
- 13 HUANG Hui, CHEN Qing - Hua, *Acta Chimica Sinica*, **1999**, *57*, 538 (in Chinese).
- 14 HUANG Hui, CHEN Qing - Hua, *Acta Chimica Sinica*, **1999**, *57*, 641 (in Chinese).
- 15 (a) F. Farina, M. R. Martin, M. V. Martin, *An. Quim.*, **1979**, *75*, 144.
(b) F. Farina, M. C. Maestro, M. R. Martin, M. V. Martin, F. Sanchez, *J. Chem. Research (S)*, **1980**, 188.
- 16 F. Farina, M. C. Maestro, M. R. Martin, M. V. Martin, F. Sanchez, M. L. Soria, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 3715.

(Ed. XIE Hui - Qin)

(TAN Gen - Mei)