由 4-戊炔酸和 5-己炔酸合成 Muricatacin 和 6-乙酰氧基十六碳烷酸-5-内酯立体异构体

董宏波 杨明艳 张晓腾 王明安*

(中国农业大学应用化学系 北京 100193)

摘要 以 4-戊炔酸和 5-己炔酸为原料, Sharpless 不对称双羟基化反应为关键步骤, 分别以 6~7 步反应及 33.5%~54.6% 的总收率合成了 muricatacin 和 6-乙酰氧基十六碳烷酸-5-内酯的四个立体异构体. 它们的化学结构得到 ^1H NMR, ^{13}C NMR, HR-ESI-MS 和 X 射线衍射的表征, (–)-*epi*-muricatacin 的绝对构型通过 X 射线衍射予以证实.

关键词 muricatacin; 6-乙酰氧基十六碳烷酸-5-内酯; Sharpless 不对称双羟基化; 合成

Synthesis of Muricatacin and 6-Acetoxy-5-hexadecanolide Isomers from Pent-4-ynoic Acid and Hex-5-ynoic Acid

Dong, Hongbo Yang, Mingyan Zhang, Xiaoteng Wang, Ming'an*

(Department of Applied Chemistry, China Agricultural University, Beijing 100193)

Abstract The four isomers of 6-acetoxy-5-hexadecanolide and muricatacin were synthesized in 6~7 steps through pent-4-ynoic acid and hex-5-ynoic acid as raw materials and Sharpless asymmetric dihydroxylation as the key step in overall yields of 33.5%~54.6%. Their structures were confirmed by ^1H NMR, ^{13}C NMR, HR-ESI-MS data and X-ray diffraction. The absolute configuration of (–)-*epi*-muricatacin was also ascertained by X-ray diffraction analysis.

Keywords muricatacin; 6-acetoxy-5-hexadecanolide; sharpless asymmetric dihydroxylation; synthesis

Muricatacin 是 McLaughlin 等^[1]首次从番荔枝科植物刺果番荔枝(*Annona Muricata*)的种子中分离到的天然产物, 并鉴定其是(4*R*,5*R*)和(4*S*,5*S*)-Muricatacin 光学异构体的混合物. 许多研究表明, Muricatacin 对很多肿瘤细胞都有显著的抑制作用并具有一定的昆虫拒食活性, 且不同的立体异构体表现出显著差异. 为了发现生物活性更好的 Muricatacin 结构类似物, 很多课题组对 Muricatacin 的全合成和结构改造进行了研究, 例如增加或减少侧链碳原子的个数, 侧链羟基氧化为酮, 将环内酯改造为环内酰胺等. 但遗憾的是所得的 Muricatacin 结构类似物活性都没有超过天然产物本身. Murcia 等^[2]进行了综述, 同时 Muricatacin 也是合成其它结构更复杂的番荔枝内酯的重要中间体^[3].

6-乙酰氧基十六碳烷酸-5-内酯是 Laurence 等^[4]从传播疟疾和西尼罗河病毒的淡色库蚊(*Culex pipiens fa-*

tigans)的卵块表面分泌物中分离出的具有产卵引诱信息素功能的天然产物, Itsuo 等^[5]确定了该引诱信息素的绝对构型, 经研究发现 4 个异构体的活性顺序为(5*R*,6*S*)>(5*S*,6*R*)>(5*R*,6*R*)>(5*S*,6*S*). Pickett 等^[6]以易得的藜科植物地肤种油为原料合成了 4 个异构体的混合物, 并发现混合物中(5*R*,6*S*)异构体与单一的(5*R*,6*S*)异构体浓度相同时活性相当且其它异构体对活性没有显著影响. Mao 等^[7]报道了淡色库蚊的气味结合蛋白(CquiOBP1)与该信息素复合物的晶体结构, 完善了其构效关系. Huang 课题组^[8]以传统的分子动力学与主成分分子动力学(ED)的方法对此信息素与气味结合蛋白(CquiOBP1)的相互作用进行了深入研究, 发现对于特定的 CquiOBP1 蛋白而言, (5*R*,6*S*)-6-乙酰氧基十六碳烷酸-5-内酯侧链的柔性对结合位点以及和蛋白疏水基团结合紧密程度有着巨大的影响. 2013 年, Zheng 等^[9]利用分子动力学(Cp-

* E-mail: wangma@cau.edu.cn

Received August 28, 2014; revised September 23, 2014; published online September 25, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21172254) and the National Hi-Tech R&D Program of China (863 Program, No. 2011AA10A202).

国家自然科学基金(No. 21172254)和国家高技术研究与发展计划(863 计划, No. 2011AA10A202)资助项目.

HMD)与分子对接的方法研究了(5*R*,6*S*)-6-乙酰氧基十六碳烷酸-5-内酯与 CquiOBP1 蛋白结合后, 环境 pH 对此配体复合物酶释放机制的影响, 研究表明改变 pH 会破坏 Asp 66-Asp70, Glu105-Asn102 之间的氢键, 导致疏水通道的位移, 从而改变(5*R*,6*S*)-6-乙酰氧基十六碳烷酸-5-内酯与 CquiOBP1 蛋白的结合方式。

Muricatacin、6-乙酰氧基十六碳烷酸-5-内酯及其立体异构体(图 1)的全合成已报道了多条路线, 无论是使用不对称合成还是手性源的方法, 大多存在路线长、试剂难得或昂贵、反应条件苛刻、总收率低等不足, 除 Murcia 等^[2]对此进行了总结外, 近来又有新的合成方法报道^[10]。为了开展 Muricatacin 和 6-乙酰氧基十六碳烷酸-5-内酯在农业上的应用, 作者最近报道了以 4-戊炔酸为原料合成(+)-Muricatacin 和(+)-*epi*-Muricatacin 的方法^[11]以及以 5-己炔醇为原料合成 6-乙酰氧基十六碳烷酸-5-内酯 4 个立体异构体的方法^[12], 在此基础上结合前文方法的优点, 以 4-戊炔酸和 5-己炔酸为原料, 分别以 6~7 步反应合成了 Muricatacin 和 6-乙酰氧基十六碳烷酸-5-内酯的全部 4 个立体异构体, 总收率显著提高, 并通过 X-射线衍射证明了(-)-*epi*-Muricatacin 的绝对构型, 本文将报道这一研究结果。

图 1 Muricatacin 和 6-乙酰氧基十六碳烷酸-5-内酯异构体的化学结构

Figure 1 Structures of muricatacin and 6-acetoxy-5-hexadecanolide isomers

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成及绝对构型的确定

中国科学院上海有机化学研究所以前报道了长链炔醇为原料, 以 Sharpless 不对称环氧化和 Wittig 反应为关键步骤通过 10~11 步反应合成 6-乙酰氧基十六碳烷酸-5-内酯的 4 个立体异构体^[13], 但是利用 Sharpless 不对称双羟基化和史-安不对称环氧化反应来合成 Muricatacin 及 6-乙酰氧基十六碳烷酸-5-内酯立体异构

体的报道不多见^[14]。在前文^[11,12]中作者以 4-戊炔酸为原料以及史-安不对称环氧化反应条件下的环氧化和室温条件下环氧化物的酸催化环化反应为关键步骤, 通过 6 步反应合成了(+)-*epi*-Muricatacin, 再经 Mitsunobu 反应对 C-5 的构型进行翻转并水解产物合成了(+)-Muricatacin, 但是通过此方法只能获得两个立体异构体, 它们的总收率只有 26.9%和 17.8%。以 5-己炔醇为原料以及史-安不对称环氧化反应等共八步反应以 33.5%的总收率合成了(5*S*,6*R*)-6-乙酰氧基十六碳烷酸-5-内酯, 进一步通过中间体在 Sharpless 不对称双羟基化条件下分别与 AD-mix- α 和 AD-mix- β 反应得到(5*R*,6*R*)和(5*S*,6*S*)两个立体异构体, 同样经 Mitsunobu 反应对 C-6 的构型进行翻转并水解产物合成(5*S*,6*R*)和(5*R*,6*S*)两个立体异构体, 它们经过 9~11 步反应以 16.5%~21.2%的总收率合成了 6-乙酰氧基十六碳烷酸-5-内酯的四个立体异构体。最近 Hurem 等^[15]也发表了一个类似的方法, 关键步骤使用了化学酶催化的不对称环氧化-内酯化过程。以上述方法获得与天然产物绝对构型相同的异构体(+)-Muricatacin 以及(5*S*,6*R*)和(5*R*,6*S*)-6-乙酰氧基十六碳烷酸-5-内酯需要 8 步和 12 步反应, 总收率低。为了进一步缩短反应路线提高总收率, 我们希望以工业上易得的 4-戊炔酸和 5-己炔酸为原料制备长链炔酸及酯, 通过选择性还原同时制备 *cis*-和 *trans*-4-十七烯酸酯以及 *cis*-和 *trans*-5-十六烯酸酯, 并使用它们分别与 AD-mix- α 和 AD-mix- β 反应来合成 Muricatacin 和 6-乙酰氧基十六碳烷酸-5-内酯的立体异构体。

首先参照前文^[11,12]以工业上易得的 4-戊炔酸和 5-己炔酸为原料, 在氮气保护下冷却至 -78 °C 的 THF 和六甲基磷酰胺(HMPA)溶剂体系中, 以丁基锂为碱, 分别与溴代正十二烷和溴代正癸烷反应顺利的制得 4-十七炔酸和 5-十六炔酸, 然后他们分别酯化后通过 Lindlar 催化剂和红铝试剂选择性还原得到 *cis*-和 *trans*-4-十七烯酸乙酯以及 *cis*-和 *trans*-5-十六烯酸乙酯, *cis*-4-十七烯酸乙酯和 *cis*-5-十六烯酸乙酯分别与 AD-mix- α 和 AD-mix- β 在 Sharpless 不对称双羟基化条件下反应顺利地合成了(4*S*,5*R*)和(4*R*,5*S*)-4,5-二羟基十七酸乙酯以及(5*S*,6*R*)和(5*R*,6*S*)-5,6-二羟基十六酸乙酯, 同样方法以 *trans*-4-十七烯酸乙酯和 *trans*-5-十六烯酸乙酯合成了(4*R*,5*R*)和(4*S*,5*S*)-4,5-二羟基十七酸乙酯以及(5*R*,6*R*)和(5*S*,6*S*)-5,6-二羟基十六酸乙酯。然后他们在碱性条件下水解得到酸, 4,5-二羟基十七酸的 4 个立体异构体在对甲苯磺酸的催化下直接关环形成内酯得到化合物(+)-Muricatacin, (+)-*epi*-Muricatacin, (-)-Muricatacin 和(-)-*epi*-Muricatacin; 同样 5,6-二羟基十六酸的 4 个立体异构体在对甲苯磺酸的催化下直接关环形成内酯得

到化合物 6-羟基-十六碳烷酸-5-内酯的 4 个立体异构体, 然后他们在 DMAP 的催化下与 Ac_2O 反应生成乙酸酯, 即得到(5*R*,6*R*)-, (5*S*,6*S*)-, (5*R*,6*S*)-和(5*S*,6*R*)-6-乙酰氧基十六碳烷酸-5-内酯(Scheme 1). 与前文相比较, (+)-*epi*-Muricatacin 的总收率从 26.9% 提高到 46.6%. (+)-Muricatacin 减少了两步反应总收率从 17.8% 提高到 33.5%. 而(-)-Muricatacin 和(-)-*epi*-Muricatacin 的总收率分别为 38.7% 和 54.6%; 而 6-乙酰氧基十六碳烷酸-5-内酯的 4 个立体异构体的合成从 9~11 步缩短到 7 步, 总收率从 16.5%~21.2% 提高到 35.7%~38.6%. 这些结果说明 Sharpless 不对称双羟基化可以同时 在双键碳上引入两个手性中心得到多个立体异构体, 史一安不对称

环氧化反应也可以同时在反式双键碳上引入两个手性中心但是只能得到 1~2 个立体异构体, 作者曾在顺式双键碳上以史一安不对称环氧化反应引入两个手性中心时得到的产物立体选择性很差, 这与该反应的机理是一致的, 可见 Sharpless 不对称双羟基化具有明显优势.

最近文献[16]曾报道过(+)-Muricatacin 的合成及晶体结构, 没有其它异构体晶体结构的报道. 为了证明本文方法的可靠性, 选择结晶良好的(-)-*epi*-Muricatacin (**1d**) 在正己烷中培养得到符合要求的单晶, 使用 Cu 的 $K\alpha$ 射线进行衍射分析, 解析化合物的晶体结构并通过 Flack 因子($F=0.12$)其绝对值小于 0.5, 确定其绝对构型为(4*R*,5*S*), 其晶体结构如图 2 所示.

图式 1 目标化合物的合成路线
Scheme 1 Synthetic route of title compounds

图 2 (-)-*epi*-Muricatacin (**1d**) 的晶体结构
Figure 2 The X-ray structure of (-)-*epi*-muricatacin (**1d**)

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

Yanagimoto 显微熔点仪(温度计未校正); Bruker DPX 300 MHz 核磁共振仪, TMS 为内标, CDCl_3 为溶剂; Agilent 1100 LC-MSD-Trap 质谱仪(ESI-MS), Bruker Apex II 高分辨质谱仪; Perkin-Elmer 241MC 旋光仪, CHCl_3 或 CH_3OH 作为溶剂; Bruker SMART CCD IP 型 X 射线衍射仪. AD-mix- α , AD-mix- β 购于 Sigma-Aldrich 西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司, Agilent LC 1100 高压液相色谱仪[手性 Chiralpak AD 色谱柱, 流动相: $V(\text{正己烷}) : V(\text{异丙醇}) = 9 : 1$, 流速: 1.0 mL/min, 检测波长: 254 nm], 本实验所用柱层析硅胶为青岛海洋化工有限公司生产(200~300 目). 所用试剂均为国产或进口分析纯, 无水溶剂用常规方法干燥处理.

2.2 4-十七炔酸(3a)和 5-十六炔酸(3b)的合成

在氮气保护下, 将 4-戊炔酸(3.0 g, 30 mmol), 100 mL THF 与 50 mL 六甲基磷酰胺(HMPA)加入到 250 mL 史莱克瓶中, 冷却到 $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 恒温后慢慢向体系内滴加 $n\text{-BuLi}$ 36 mL (90 mmol, 2.5 mol/L), 在此温度下保持 30 min, 然后慢慢升到 $0\text{ }^\circ\text{C}$, 并在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 继续反应 2 h. 然后将体系冷却到 $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 慢慢滴加溴代正十二烷(9.4 mL, 39 mmol). 加入完毕后, 体系在 3 h 内慢慢升到室温, 并在室温反应 12 h. 反应完毕后, 用 5 mL 饱和 NH_4Cl 溶液淬灭反应, 并用 3 mol/L 盐酸溶液调节 $\text{pH} = 3$. 加入 50 mL 乙酸乙酯, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(50 mL $\times$ 3), 合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩后硅胶柱层析分离[$V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 5 : 1$]洗脱得 4-十七炔酸(3a) 6.1 g, 收率 77%. 白色固体, m.p. $61\sim 63\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.58~2.47 (m, 4H), 2.12 (t, $J = 6.3\text{ Hz}$, 2H), 1.48~1.26 (m, 20H), 0.88 (t, $J = 6.2\text{ Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 178.35, 81.44, 77.65, 33.96, 31.91, 29.66, 29.63, 29.52, 29.40, 29.33, 29.14, 28.92, 28.82, 22.66, 18.65, 14.50, 14.06; HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 289.2138, found 289.2145.

采用同样方法以 5-己炔酸为原料合成 5-十六炔酸(3b): 收率 78%. 白色固体, m.p. $32\sim 34\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.49 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 2H), 2.24~2.22 (m, 2H), 2.12~2.10 (m, 2H), 1.85~1.76 (m, 2H), 1.46~1.26 (m, 16H), 0.88 (t, $J = 6.6\text{ Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 179.75, 81.50, 78.48, 32.82, 31.88, 29.56, 29.52, 29.39, 29.13, 29.04, 28.86, 23.97, 22.65, 18.68, 18.16, 14.04; HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 275.1982, found 275.1984.

2.3 4-十七炔酸乙酯(4a)和 5-十六炔酸乙酯(4b)的合成

在 250 mL 单口瓶中, 加入 4-十七炔酸(3.3 g, 12.4 mmol), 乙醇 60 mL, 浓硫酸 0.5 mL. 加热回流 5 h, TLC 监测反应完毕后, 冷却到室温, 减压除去溶剂. 将剩余物质溶解于 100 mL 乙酸乙酯, 饱和 NaHCO_3 洗涤乙酸乙酯溶液, 无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩后硅胶柱层析分离, [$V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 5 : 1$]洗脱得 4-十七炔酸乙酯(4a) 3.5 g, 收率 96%. 无色油状液体, ^1H NMR (CDCl_3) δ : 4.15 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 2.49~2.46 (m, 4H), 2.13~2.09 (m, 2H), 1.48~1.23 (m, 23H), 0.88 (t, $J = 6.7\text{ Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 172.07, 81.06, 78.01, 60.38, 34.17, 31.87, 29.62, 29.59, 29.50, 29.36, 29.30, 29.11, 28.93, 28.78, 22.63, 16.63, 14.77, 14.16, 14.02; HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 317.2451, found 317.2451.

采用同样方法以 5-十六炔酸为原料合成 5-十六炔酸乙酯(4b): 收率 80%. 无色油状; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.13 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 2.42 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H), 2.24~2.18 (m, 2H), 2.16~2.09 (m, 2H), 1.84~1.77 (m, 2H), 1.49~1.23 (m, 19H), 0.88 (t, $J = 6.7\text{ Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 173.21, 81.13, 78.68, 60.14, 33.08, 31.84, 29.52, 29.49, 29.25, 29.10, 29.02, 28.81, 24.27, 22.61, 18.65, 18.19, 14.15, 14.01; HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 281.2475, found 281.2475.

2.4 *Cis*-和 *trans*-4-十七烯酸乙酯(5a, 5b)及 5-十六烯酸乙酯(6a, 6b)的合成

在氮气保护下, 将 1.47 g (5 mmol) 4-十七炔酸乙酯, 干燥的乙醚 40 mL 加入到 150 mL 史莱克瓶中, 体系冷却到 $-40\text{ }^\circ\text{C}$, 用注射器慢慢加入红铝溶液(1.5 mL, 5 mmol, 3.33 mol/L 甲苯溶液), 约 30 min 加入完毕. 加入完毕后, 体系在 3 h 内渐渐升温到 $-20\text{ }^\circ\text{C}$. 反应完毕后加入 20 mL 稀盐酸, 20 mL 乙醚, 分液, 水相用乙醚萃取(30 mL $\times$ 3), 合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩后(粗产物 *cis/trans* = 5/95)硅胶柱层析分离[$V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 100 : 1$], 洗脱得 *trans*-4-十七烯酸乙酯(5a) 0.93 g, 收率 63%. 无色油状液体; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 5.49~5.38 (m, 2H), 4.13 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 2.37~2.27 (m, 4H), 1.99~1.92 (m, 2H), 1.30~1.22 (m, 23H), 0.88 (t, $J = 6.7\text{ Hz}$, 3H). 与文献[13]报道的结果一致.

将 170 mg Lindlar 催化剂, 2.7 g (9.2 mmol) 4-十七炔酸乙酯, 正己烷 35 mL, 加入到 150 mL 史莱克瓶中, 室温搅拌均匀后加入新蒸喹啉 0.33 mL, 体系在 H_2 氛围下剧烈搅拌 1 h, TLC 监测反应完毕后加入 100 mL 正己烷

稀释, 过滤, 滤液合并, 用 1 mol/L HCl 溶液与饱和氯化钠溶液洗涤, 有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩后(粗产物 *cis/trans*=96/4)硅胶柱色谱分离 [*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=100:1], 洗脱得 *cis*-4-十七烯酸乙酯(**5b**) 2.3 g, 收率 84%. 无色油状液体; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 5.44~5.31 (m, 2H), 4.12 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.36~2.25 (m, 4H), 2.07~1.97 (m, 2H), 1.32~1.22 (m, 23H), 0.88 (t, $J=6.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 173.10, 131.45, 127.30, 60.16, 34.39, 31.88, 29.64, 29.63, 29.60, 29.55, 29.54, 29.47, 29.42, 29.31, 29.27, 29.22, 27.91, 22.80, 14.18; HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 297.2788, found 297.2791.

采用同样方法以 5-十六烯酸为原料合成无色油状液体化合物 *cis*-和 *trans*-5-十六烯酸乙酯(两种还原反应粗产物 *cis/trans*=94/6 和 *cis/trans*=4/96).

cis-5-十六烯酸乙酯(**6b**): 收率 73%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.42~5.29 (m, 2H), 4.12 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.29 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.10~1.96 (m, 4H), 1.73~1.63 (m, 2H), 1.27~1.22 (m, 19H), 0.88 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 173.44, 130.99, 128.28, 59.98, 33.63, 31.83, 29.63, 29.56, 29.47, 29.45, 29.26, 27.13, 26.46, 24.86, 22.58, 14.12, 13.95; HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 283.2632, found 283.2635.

trans-5-十六烯酸乙酯(**6a**): 收率 84%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.37~5.24 (m, 2H), 4.04 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.21 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.97~1.86 (m, 4H), 1.66~1.55 (m, 2H), 1.25~1.13 (m, 19H), 0.81 (t, $J=6.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 173.55, 131.56, 128.77, 59.99, 33.54, 32.49, 31.84, 29.56, 29.48, 29.45, 29.27, 29.10, 24.71, 22.60, 14.14, 13.98; HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 283.2632, found 283.2635.

2.5 Muricatacin (1a~1d)和 6-羟基十六碳烷酸-5-内酯立体异构体(11a~11d)的合成

在 100 mL 单口瓶中加入 30 mL 蒸馏水, 30 mL 叔丁醇, 6.6 g AD-mix- α , 搅拌均匀后加入甲基磺酰胺 0.31 g (3.15 mmol), 室温搅拌 1 h. 冷却到 0 $^{\circ}\text{C}$, 加入 *trans*-4-十七烯酸乙酯 0.88 g (3 mmol), 0 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 65 h, TLC 监测, 直至原料点消失, 反应完毕后加入硫代硫酸钠 4.0 g, 室温搅拌 30 min. 分液, 乙酸乙酯萃取水相, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后硅胶柱层析分离 [*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=100:1], 洗脱得浅黄色油状液体(4*S*,5*S*)-4,5-二羟基十七烯酸乙酯(**7a**) 0.82 g.

将 **7a** 0.82 g (2.5 mmol), 10 mL 蒸馏水, 10 mL 3

mol/L 的 NaOH 溶液加入到 50 mL 单口瓶中, 加热到 50 $^{\circ}\text{C}$ 反应 2 h, TLC 监测反应完毕后冷却到室温. 浓 HCl 调节 pH=2, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤有机相, 减压浓缩得白色固体(4*S*,5*S*)-4,5-二羟基十七烯酸, 未进一步纯化.

将所得到的(4*S*,5*S*)-4,5-二羟基十七烯酸白色固体与 30 mL CH_2Cl_2 加入到 100 mL 单口瓶中, 搅拌溶解后加入对甲基苯磺酸 30 mg, 体系在室温下继续搅拌 1 h, TLC 监测反应完毕后, 加入 10 mL 饱和 NaHCO_3 溶液, 搅拌片刻后分液, 有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩后硅胶柱层析分离, [*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=3:1]洗脱得 (+)-Muricatacin (**1a**) 0.62 g, 3 步反应总收率 72%. 白色针状固体, m.p. 67.8~68.8 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 23.2$ (*c* 0.24, CHCl_3), 96.5% *ee*. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 4.44~4.38 (m, 1H), 3.59~3.55 (m, 1H), 2.63~2.47 (m, 2H), 2.26~2.09 (m, 2H), 1.84 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 1.56~1.26 (m, 22H), 0.88 (t, $J=6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 177.08, 82.89, 73.63, 32.98, 31.89, 29.63, 29.60, 29.54, 29.48, 29.31, 28.66, 25.43, 24.07, 22.65, 14.07; HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 307.2244, found 307.2246. 以上数据与文献[15]一致.

采用同样方法以 *trans*-4-十七烯酸乙酯为原料, AD-mix- β 为手性催化剂, 经 3 步反应合成得 (-)-Muricatacin (**1b**), 3 步反应总收率 83%. 白色针状固体, m.p. 67.8~68.8 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 23.4$ (*c* 0.27, CHCl_3), 97.0% *ee*; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 4.44~4.38 (m, 1H), 3.59~3.55 (m, 1H), 2.62~2.50 (m, 2H), 2.26~2.09 (m, 2H), 1.87 (br, 1H), 1.56~1.26 (m, 22H), 0.88 (t, $J=6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 177.08, 82.89, 73.63, 32.98, 31.89, 29.63, 29.60, 29.54, 29.48, 29.31, 28.66, 25.43, 24.07, 22.65, 14.07; HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 307.2244, found 307.2251. 以上数据与文献[10]一致.

采用同样方法分别以 *cis*-4-十七烯酸乙酯为原料, 分别以 AD-mix- α 和 AD-mix- β 为手性催化剂, 经 3 步反应合成得 (+)-*epi*-Muricatacin (**1c**)和 (-)-*epi*-Muricatacin (**1d**). (+)-*epi*-Muricatacin (**1c**), 白色针状结晶, 三步反应总收率 75%. m.p. 70.0~70.8 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 15.8$ (*c* 1.20, CHCl_3), 96.2% *ee*. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 4.44~4.41 (m, 1H), 3.93 (br, 1H), 2.61~2.51 (m, 2H), 2.30~2.12 (m, 2H), 1.96 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 1.55~1.26 (m, 22H), 0.88 (t, $J=6.7$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 177.45, 82.83, 71.38, 31.91, 31.88, 29.62, 29.60, 29.53, 29.50, 29.47, 29.31, 28.68, 25.62, 22.64, 21.07, 14.06; HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 307.2244, found

307.2245. 以上数据与文献[10]一致. (−)-*epi*-Muricatacin (**1d**), 白色针状结晶, 3步反应总收率 88%. m.p. 70.2~70.6 °C; $[\alpha]_D^{25}$ −15.6 (*c* 0.61, CHCl₃), 96.8% *ee*. ¹H NMR (CDCl₃) δ : 4.47~4.41 (m, 1H), 3.93 (br, 1H), 2.64~2.48 (m, 2H), 2.33~2.10 (m, 2H), 1.98 (br, 1H), 1.53~1.26 (m, 22H), 0.88 (t, *J*=6.7 Hz, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 177.45, 82.83, 71.38, 31.91, 31.88, 29.62, 29.60, 29.53, 29.50, 29.47, 29.31, 28.68, 25.62, 22.64, 21.07, 14.06; HR-MS (ESI) calcd for C₁₇H₃₂O₃Na [M+Na]⁺ 307.2244, found 307.2250. 以上数据与文献[10]一致.

采用同样方法以 *cis*-和 *trans*-5,6-二羟基-十六烯酸乙酯为原料, 分别以 AD-mix- α 和 AD-mix- β 为手性催化剂, 经三步反应合成得 (5*S*,6*S*)-, (5*R*,6*R*)-, (5*S*,6*R*)-和 (5*R*,6*S*)-6-羟基十六碳烷酸-5-内酯.

(5*S*,6*S*)-6-羟基十六碳烷酸-5-内酯(**11a**): 白色片状晶体, 三步反应总收率 75%. m.p. 69.0~70.0 °C; $[\alpha]_D^{25}$ +9.8 (*c* 0.73, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ : 4.22~4.15 (m, 1H), 3.58~3.55 (m, 1H), 2.61~2.45 (m, 2H), 2.21 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 1.97~1.84 (m, 4H), 1.56~1.26 (m, 18H), 0.88 (t, *J*=6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 171.36, 83.13, 73.26, 32.59, 31.80, 29.58, 29.50, 29.48, 29.46, 29.22, 25.37, 24.08, 22.57, 18.36, 14.00; HR-MS (ESI) calcd for C₁₆H₃₀O₃Na [M+Na]⁺ 293.2087, found 293.2085.

(5*R*,6*R*)-6-羟基十六碳烷酸-5-内酯(**11b**): 白色片状晶体, 三步反应总收率 80%. m.p. 69.5~71.0 °C; $[\alpha]_D^{25}$ −10.5 (*c* 1.20, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ : 4.22~4.16 (m, 1H), 3.58~3.54 (m, 1H), 2.66~2.39 (m, 3H), 1.97~1.72 (m, 4H), 1.56~1.26 (m, 18H), 0.88 (t, *J*=6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 171.38, 83.13, 73.26, 32.58, 31.80, 29.58, 29.50, 29.48, 29.46, 29.22, 25.37, 24.07, 22.57, 18.35, 13.99; HR-MS (ESI) calcd for C₁₆H₃₀O₃Na [M+Na]⁺ 293.2087, found 293.2088.

(5*S*,6*R*)-6-羟基十六碳烷酸-5-内酯(**11c**): 白色固体, 三步反应总收率 90%. m.p. 67.0~67.5 °C; $[\alpha]_D^{25}$ +11.6 (*c* 0.24, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ : 4.28~4.22 (m, 1H), 3.81 (br, 1H), 2.60~2.43 (m, 2H), 2.21 (br, 1H), 1.98~1.74 (m, 4H), 1.54~1.26 (m, 18H), 0.88 (t, *J*=6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 171.69, 83.41, 72.30, 31.81, 31.73, 29.71, 29.50, 29.47, 29.44, 29.22, 25.78, 22.58, 21.18, 18.26, 14.00; HR-MS (ESI) calcd for C₁₆H₃₀O₃Na [M+Na]⁺ 293.2087, found 293.2086.

(5*R*,6*S*)-6-羟基十六碳烷酸-5-内酯(**11d**): 白色固体, 三步反应总收率 87%. m.p. 67.4~68.0 °C; $[\alpha]_D^{25}$ −12.5

(*c* 0.75, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃) δ : 4.28~4.22 (m, 1H), 3.82 (br, 1H), 2.64~2.40 (m, 2H), 2.02 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 1.99~1.75 (m, 4H), 1.54~1.26 (m, 18H), 0.88 (t, *J*=6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 171.71, 83.43, 72.36, 31.85, 31.72, 29.74, 29.54, 29.50, 29.48, 29.27, 25.82, 22.63, 21.18, 18.30, 14.05; HR-MS (ESI) calcd for C₁₆H₃₀O₃Na [M+Na]⁺ 293.2087, found 293.2089.

2.6 6-乙酰氧基十六碳烷酸-5-内酯立体异构体(2a~2d)的合成

向 50 mL 单口瓶中加入化合物(5*S*,6*R*)-6-羟基十六碳烷酸-5-内酯 0.31 g (1.15 mmol), 乙酸酐(0.33 mL, 3.5 mmol), DMAP (0.42 g, 3.4 mmol), 干燥的 CH₂Cl₂ (10 mL), 在室温搅拌 4 h, TLC 监测反应完毕后, 加入 10 mL 饱和 NaHCO₃ 溶液淬灭反应, 分液, CH₂Cl₂ 萃取水相, 合并有机相, 有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩后硅胶柱层析分离[*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=6:1], 洗脱得(5*S*,6*R*)-6-乙酰氧基十六碳烷酸-5-内酯(**2c**) 0.32 g, 收率 89%. 无色油状液体, $[\alpha]_D^{25}$ +38.0 (*c* 0.60, CHCl₃), 98.4% *ee*; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 5.01~4.95 (m, 1H), 4.35 (ddd, *J*=3.3, 4.5, 13.1 Hz, 1H), 2.65~2.50 (m, 1H), 2.48~2.41 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.96~1.80 (m, 3H), 1.70~1.61 (m, 3H), 1.26 (br, 16H), 0.88 (t, *J*=6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 170.63, 170.15, 80.28, 74.03, 31.65, 29.38, 29.36, 29.32, 29.30, 29.20, 29.16, 29.06, 25.02, 23.20, 22.43, 20.74, 18.01, 13.85; HR-MS (ESI) calcd for C₁₈H₃₂O₄Na [M+Na]⁺ 335.2193, found 335.2196. 以上数据与文献[11, 13]一致.

采用同样方法分别以(5*R*,6*S*)-, (5*S*,6*S*)-, (5*R*,6*R*)-6-羟基十六碳烷酸-5-内酯为原料, 经乙酰化合成了化合物(5*R*,6*S*)-, (5*S*,6*S*)-, (5*R*,6*R*)-6-乙酰氧基十六碳烷酸-5-内酯.

(5*R*,6*S*)-6-乙酰氧基十六碳烷酸-5-内酯(**2d**): 无色油状液体, 收率 90%. $[\alpha]_D^{25}$ −37.4 (*c* 0.60, CHCl₃), 98.6% *ee*. ¹H NMR (CDCl₃) δ : 5.02~4.96 (m, 1H), 4.36 (ddd, *J*=3.3, 4.5, 13.1 Hz, 1H), 2.63~2.50 (m, 1H), 2.48~2.41 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.99~1.80 (m, 3H), 1.71~1.62 (m, 3H), 1.26 (br, 16H), 0.88 (t, *J*=6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 170.62, 170.18, 80.30, 74.07, 31.69, 29.42, 29.39, 29.35, 29.33, 29.24, 29.19, 29.09, 25.06, 23.26, 22.46, 20.78, 18.05, 13.89; HR-MS (ESI) calcd for C₁₈H₃₂O₄Na [M+Na]⁺ 335.2193, found 335.2191.

(5*S*,6*S*)-6-乙酰氧基十六碳烷酸-5-内酯(**2a**): 无色油状液体, 收率 92%. $[\alpha]_D^{25}$ −13.7 (*c* 0.10, CHCl₃), 97.9% *ee*; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 5.01~4.95 (m, 1H), 4.39~4.33

(m, 1H), 2.60~2.45 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.95~1.81 (m, 3H), 1.70~1.61 (m, 3H), 1.25 (brs, 16H), 0.88 (t, $J=6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 170.71, 170.49, 79.66, 73.78, 31.78, 29.82, 29.51, 29.44, 29.42, 29.33, 29.27, 29.19, 25.21, 24.00, 22.55, 20.83, 18.28, 13.98; HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 313.2373, found 313.2369.

(5*R*,6*R*)-6-乙酰氧基十六碳烷酸-5-内酯(**2b**): 无色油状液体, 收率 92%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 14.6$ (c 0.12, CHCl_3), 98.2% *ee*. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 5.02~4.95 (m, 1H), 4.39~4.33 (m, 1H), 2.61~2.42 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.95~1.82 (m, 3H), 1.70~1.61 (m, 3H), 1.25 (brs, 16H), 0.88 (t, $J=6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 170.70, 170.49, 79.66, 73.78, 31.78, 29.82, 29.52, 29.44, 29.42, 29.33, 29.27, 29.19, 25.22, 24.00, 22.55, 20.83, 18.28, 13.98; HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 313.2373, found 313.2369. 以上数据与文献[11, 13]一致.

2.7 (一)-*epi*-Muricatacin 的晶体结构分析

将 20 mg 高纯度的化合物(一)-*epi*-Muricatacin 溶于 5 mL 正己烷中, 用封口膜覆盖瓶口, 室温静置, 待溶剂缓慢挥发, 晶体自然缓慢生长, 约 3 d 后得到符合晶体衍射要求的化合物(一)-*epi*-Muricatacin 的单晶. 选取大小为 0.40 mm×0.08 mm×0.03 mm 晶体进行单晶置于 Bruker SMART CCD IP 四圆衍射仪中, 采用石墨单色器, Cu K α ($\lambda=0.15418$ nm)射线为辐射源, 在 100.1 K 的温度下采用 ω -scans 程序收集数据, ω -2 θ 扫描方式收集衍射点, 强度数据经半经验吸收校正. 在 $8.14^\circ < 2\theta < 137^\circ$ 范围内分别收集到 7736 个衍射点, 其中 3066 个独立衍射点 [$R(\text{int})=0.0243$]. 在微机上使用直接法由 SHELX 程序解出结构, 并由 SHELXL-97 程序采用最小二乘法进行结构精修. 化合物(一)-*epi*-Muricatacin 的晶体结构参数: $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_3$, $M_r=284.43$, 立方晶系, $P2_12_12_1$ 空间群, $a=0.51779(7)$ nm, $b=0.74861(10)$ nm, $c=4.3432(8)$ nm, $\alpha=\beta=\gamma=90.00^\circ$, $V=1.6835(5)$ nm ^{3} , $D_c=1.122$ g/cm ^{3} , $Z=4$, $F(000)=632$, $\mu(\text{Cu K}\alpha)=0.585$ mm $^{-1}$, $-6 \leq h \leq 6$, $-7 \leq k \leq 9$, $-38 \leq l \leq 51$, $S=1.045$, Flack Parameter=0.12(19), final $R=0.0366$, $wR=0.0912$ (all data). 化合物(一)-*epi*-Muricatacin 的晶体结构已保存在剑桥晶体结构数据库中, CCDC 1025320.

辅助材料(Supporting Information) 化合物**1d**的晶体结构参数和化合物**1a~2d**的 ^1H NMR和 ^{13}C NMR谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Rieser, M. J.; Kozlowski, J. F.; Wood, K. V.; McLaughlin, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1137.
- [2] Murcia, M. C.; Navarro, C.; Moreno, A.; Csaky, A. G. *Curr. Org. Chem.* **2009**, 14, 15.
- [3] Bermejo, A.; Figadere, B.; Zafra-Polo, M. C.; Barrachina, I.; Estornell, E.; Cortes, D. *Nat. Prod. Rep.*, **2005**, 22, 269.
- [4] Laurence, B. R.; Pickett, J. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 59.
- [5] Sakakibara, M.; Ikeshoji, T.; Machiya, K.; Ichimoto, I. *Eisei Dobutsu* **1984**, 35, 401.
- [6] Olagbemiro, T. O.; Birkett, M. A.; Mordue, J. M.; Pickett, J. A. *J. Agric. Food Chem.* **1999**, 47, 3411.
- [7] Mao, Y.; Xu, X. Z.; Xu, W.; Ishida, Y.; Leal, W. S.; Ames, J. B.; Clardy, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2010**, 107, 19102.
- [8] Yu, H.; Zhao, X.; Feng, X. L.; Chen, X. C.; Borowiak-Palen, E.; Huang, X. R. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2013**, 31, 485.
- [9] Chu, W. T.; Zhang, J. L.; Zheng, Q. C.; Chen, L.; Wu, Y. J.; Xue, Q.; Zhang, H. X. *J. Mol. Model.* **2013**, 19, 1301.
- [10] (a) Gonzalez, M.; Gandara, Z.; Covelo, B.; Gomez, G.; Fall, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5983.
(b) Gonzalez, M.; Gandara, Z.; Pazos, G.; Gomez, G.; Fall, Y. *Synthesis* **2013**, 45, 625.
(c) Singh, S.; Guiry, P. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1896.
(d) Park, Y.; Tae, J. *Synthesis* **2010**, 3627.
(e) Das, S.; Mishra, A. K.; Kumar, A.; Al Ghamdi, A. A. K.; Yadav, J. S. *Carbohydr. Res.* **2012**, 358, 7.
- [11] Dong, H. B.; Yang, M. Y.; Liu, B.; Wang, M. A. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2014**, 16, 847.
- [12] Dong, H. B.; Yang, M. Y.; Zhang, X. T.; Wang, M. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 610.
- [13] (a) Lin, G. Q.; Xu, H. J.; Wu, B. C.; Guo, G. Z.; Zhou, W. S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1233.
(b) Lin, G. Q.; Xu, H. J.; Wu, B. C.; Guo, G. Z.; Zhou, W. S. *Acta Chim. Sinica* **1986**, 44, 597 (in Chinese).
(林国强, 徐海剑, 吴碧琪, 郭广忠, 周维善, 化学学报, **1986**, 44, 597.)
(c) Lin, G. Q.; Jiang, Y. Y.; Guo, G. Z.; Xia, K. M. *Acta Chim. Sinica* **1987**, 45, 602 (in Chinese).
(林国强, 蒋彦颖, 郭广忠, 夏克敏, 化学学报, **1987**, 45, 602.)
(d) Zhou, W. S.; Cheng, J. F.; Lin, G. Q. *Acta Chim. Sinica* **1988**, 46, 274 (in Chinese).
(周维善, 程杰飞, 林国强, 化学学报, **1988**, 46, 274.)
- [14] (a) Ito, M.; Osaku, A.; Shiibashi, A.; Ikariya, T. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1821.
(b) Ahmed, M. M.; Cui, H.; O'Doherty, G. A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6686.
(c) Lohray, B. B.; Venkateswarlu, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 633.
(d) Couladouros, E. A.; Mihou, A. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4861.
(e) Yao, Z. J.; Zhang, Y. B.; Wu, Y. L. *Acta Chim. Sinica* **1992**, 50, 901 (in Chinese).
(姚祝军, 张一兵, 吴毓林, 化学学报, **1992**, 50, 901.)
(f) Wu, W. L.; Wu, Y. L. *J. Carbohydr. Chem.* **1991**, 10, 279.
- [15] Hurem, D.; Dudding, T. *RSC Adv.* **2014**, 4, 15552.
- [16] Gonzalez, M.; Gandara, Z.; Martínez, A.; Gomez, G.; Fall, Y. *Synthesis* **2013**, 45, 1693.

(Li, L.; Lu, Z.)