

(一)-Frontalin 的形式合成

周 航^a 孙默然^a 曹其伟^a 朱 明^b
白磊阳^a 谢阳腊^a 杨 华^{*,a}

(^a 郑州大学药学院 郑州 450001)

(^b 海口市疾病预防控制中心 海口 571000)

摘要 (一)-Frontalin 是用于手性叔醇构筑测试的基准分子之一。以本实验室发展的[2,3]-Meisenheimer 重排为关键反应, 以 *L*-天冬氨酸衍生物为起始原料, 经 Wittig 反应、酯基还原、二醇双乙酰化、[2,3]-Meisenheimer 重排等 7 步反应, 实现了(一)-Frontalin 关键中间体的合成, 总收率为 34%, *ee* 值为 94%。论文工作将[2,3]-Meisenheimer 重排构筑手性叔醇的底物范围, 从 α,β -不饱和酯基的共轭烯烃扩展至孤立烯烃, 充分证明了用[2,3]-Meisenheimer 重排构筑手性叔醇更加一般的特征。

关键词 (一)-Frontalin; 手性叔醇; [2,3]-Meisenheimer 重排; Wittig 反应

Formal Synthesis of (一)-Frontalin

Zhou, Hang^a Sun, Moran^a Cao, Qiwei^a Zhu, Ming^b Bai, Leiyang^a
Xie, Yangla^a Yang, Hua^{*,a}

(^a School of Pharmaceutical Science, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001)

(^b Haikou Center for Disease Control and Prevention, Haikou 571000)

Abstract (一)-Frontalin is usually used as one of standard molecules to test the usefulness of chiral tertiary alcohol construction. Based on methodology of chiral tertiary alcohols construction via [2,3]-Meisenheimer rearrangement which has been developing on our laboratory, the formal synthesis of (一)-frontalin is finished via successive Wittig reaction, ester reduction, [2,3]-Meisenheimer rearrangement, and *etc.* The total yield is 34% and the *ee* value is 94%. The substrate scope is expanded from α,β -conjugated olefins into isolated olefins. This proves the more general characteristic of chiral tertiary alcohol construction via [2,3]-Meisenheimer rearrangement.

Keywords (一)-frontalin; chiral tertiary alcohol; [2,3]-Meisenheimer rearrangement; Wittig reaction

(一)-Frontalin (**1**), 其化学结构为(1*S*,5*R*)-1,5-二甲基-6,8-二氧双环[3.2.1]辛烷, 系 Kinzer 等 1969 年从美国西部松小蠹虫(*Dendroctonus frontalis*)尾部分离得到, 用于小蠹虫聚集的信号传递物。人工合成(一)-Frontalin (**1**)使由小蠹虫啃食树皮引起的大面积松林死亡已得到有效控制^[1]。1996 年, 从几种被子植物的树皮中也分离得到(一)-Frontalin (**1**), 但其在植物中的具体作用尚不清楚^[2]。2005 年, 英国《自然》杂志报道了在亚洲成年大象中, 由于脸部腺体中分泌(一)-Frontalin (**1**)和其对应体比例不同, 而引起其性相关行为发生变化^[3]。

(一)-Frontalin (**1**)的 6,8-二氧双环[3.2.1]辛烷分子骨架, 结构较为独特, 但更为独特的是在该分子骨架中隐含有合成上具有挑战性的手性三级醇结构^[4], 因此结合(一)-Frontalin (**1**)的实用价值、独特骨架、挑战性手性三级醇结构这三方面因素, 使(一)-Frontalin (**1**)成为化学工作者进行他们手性三级醇构筑方法学测试偏好的基准分子之一。

迄今为止, 至少有 26 条消旋体合成路线, 48 条光学活性(一)-Frontalin (**1**)合成路线的报道^[1]。化学工作者对(一)-Frontalin (**1**)的合成, 充分展示了对映选择性技巧、

* E-mail: yanghua@zzu.edu.cn

Received August 5, 2013; revised September 21, 2013; published online September 25, 2013.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21372205) and the Graduate Research Project of Zhengzhou University (No. 2Y03303).

国家自然科学基金(No. 21372205)及郑州大学研究生科学研究(No. 12Y03303)资助项目。

非对映选择性技巧及其它新方法在手性三级醇构筑方面的应用^[1]。

我们在合成光学活性的三尖杉酯碱侧链和高三尖杉酯碱侧链时,证实了经[2,3]-Meisenheimer 重排^[5],手性能够 100%迁移,基于这个方法,我们合成了脱氧三尖杉酯碱侧链、脱氧高三尖杉酯碱侧链和双高三尖杉酯碱侧链^[6]。合成中用到的关键反应是[2,3]-Meisenheimer 重排,其底物结构是具有 α,β -不饱和酯基的烯丙胺结构。但当以 *L*-天冬氨酸衍生的 α,β -不饱和酯基结构作为底物进行[2,3]-Meisenheimer 重排时, Cope 消除反应却成为绝对优势反应,阻碍了[2,3]-Meisenheimer 重排的发生。于是,将两侧酯基均还原为羟甲基, Cope 消除不再具有优势,使[2,3]-Meisenheimer 重排顺利进行;同时发现,羟基进行乙酰基保护后重排快,收率高。(–)-Frontalin (**1**)形式合成的实现将[2,3]-Meisenheimer 重排构筑手性叔醇方法学的底物范围扩展至孤立烯烃,并进一步证实了其构筑手性叔醇方法学更为一般性的特征。

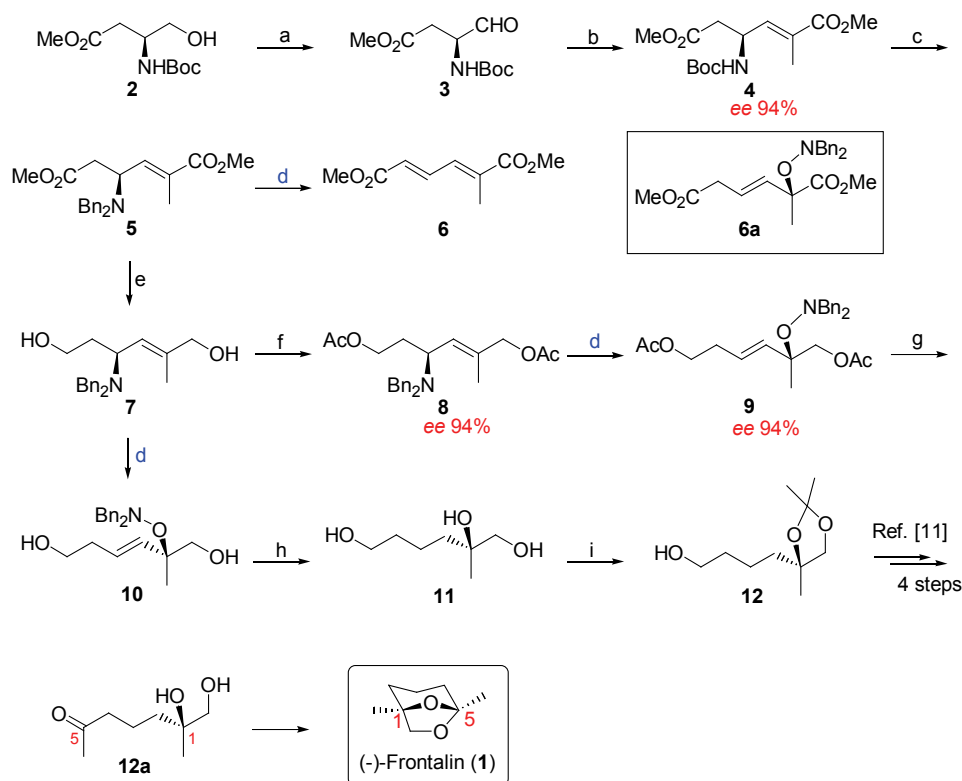
1 结果与讨论

(–)-Frontalin (**1**)有 1*S*,5*R* 两个手性碳,但 5*R* 手性碳

是镶嵌于双环的缩酮结构,实际合成过程中只需构筑 1*S* 手性碳即可,得到链化合物 **12a**,即自发转化为更稳定的双环(–)-Frontalin (**1**)。

我们从天冬氨酸衍生的商业化原料 **2** 开始合成(–)-Frontalin (**1**)^[5]。先将 **2** 中的羟基氧化为醛基,转化为化合物 **3**。但化合物 **3** 在放置或柱层析纯化时产生消旋,因此得到化合物 **3** 后,不经纯化,直接与 3-溴丙酸甲酯衍生的 Wittig 试剂偶联,得到化合物 **4**。对化合物 **4** 进行了 *ee* 值测定,发现用 PCC, Swern 氧化,多次实验得到的 *ee* 值不稳定,在 30%~80%之间波动,采用 Parikh-Doering (Py·SO₃ complex)氧化^[7]和 TEMPO-NaClO 氧化^[8],可得到 *ee* 值稳定在 94%的化合物 **4**。这可能是由于 PCC 氧化为酸性体系, Swern 氧化为碱性体系,而 Parikh-Doering 氧化和 TEMPO-NaClO 氧化为中性体系所致。考虑到实验成本及操作的简便性,采用 TEMPO-NaClO 氧化,一次能够以 70%的收率得到 5~8 g, *ee* 值为 94%的化合物 **4**。

化合物 **4** 用 TFA 脱 Boc 保护,生成的三氟乙酸胺盐在乙腈中用碳酸钾中和,氮双苄基化得到[2,3]-Meisenheimer 重排前体化合物 **5**。化合物 **5** 冰浴条件下进行



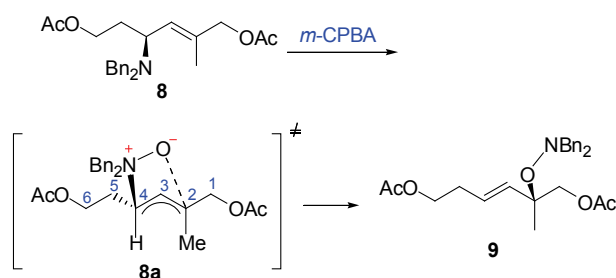
Reagents and conditions: (a) TEMPO, KBr (cat.), NaHCO₃, NaClO, DCM, 30 min; (b) Methyl 2-(triphenylphosphoranylidene)propanoate, CHCl₃, r.t., 2 steps, 71% yield; (c) i) TFA, DCM, r.t., 10 min; ii) BnBr, K₂CO₃, CH₃CN, r.t., 2 steps 88% yield; (d) *m*-CPBA, DCM, r.t.; (e) LAH, Et₂O, 0 °C, 95%; (f) Ac₂O, Et₃N, DMAP, DCM, r.t., 10 min, 98%; (g) K₂CO₃, MeOH, 3 h, 95%; (h) Pd/C, H₂, 414 Pa, r.t., 3 h then 414 Pa, 60 °C for 3 h, 75%; (i) TsOH, Me₂C(OMe)₂, acetone, 95%.

图 1 (–)-Frontalin 的形式合成路线

Figure 1 The route of formal synthesis of (–)-frontalin

[2,3]-Meisenheimer 重排, 出人意料地得到 Cope 消除产物 **6**^[9], 而不是期待的[2,3]-Meisenheimer 重排产物 **6a**. 生成 **6** 的原因是因为二苄胺基处于左侧酯基的 β 位, 其 α 位质子的酸性较强, *m*-CPBA 氧化叔胺生成的氮氧化物与 α 位酸性质子结合, 经 5 元环过渡态而发生 Cope 消除. 将反应温度降至 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, 同样只得到 Cope 消除产物 **6**.

于是更改经化合物 **6a** 合成(一)-Frontalin (**1**)的路线, 将化合物 **5** 两侧的酯基用 LAH 在乙醚中还原, 得到二醇化合物 **7**. 化合物 **7** 在 *m*-CPBA 条件下能顺利发生[2,3]-Meisenheimer 重排, 得到化合物 **10**, 但收率太低, 只有 40%. Guarna 和 Davies 等^[10]报道叔胺氮氧化物与分子内羟基形成的氢键会影响[2,3]-Meisenheimer 重排. 于是, 尝试将化合物 **7** 的两个羟基用乙酰基保护, 定量得到化合物 **8**, 化合物 **8** 能以 88% 的收率得到[2,3]-Meisenheimer 重排产物 **9**, **9** 的两个乙酰酯基再在 $\text{K}_2\text{CO}_3\text{-MeOH}$ 体系中进行酯交换, 以 95% 的收率得到化合物 **10**. 这样, 从 **7**→**8**→**9**→**10** 路线虽比 **7**→**10** 路线多了两步, 但收率却从 40% 提高到 81%. 同时, 我们对化合物 **9** 的 *ee* 值进行了测定, 与重排前体 **8** 一样为 94%, 这说明在[2,3]-Meisenheimer 重排过程中, 手性 100% 迁移, 没有任何消旋化发生. Scheme 1 中画出了 **8**→**9** 手性迁移机理, 由于 $\text{A}^{1,3}$ 张力^[11], 在手性迁移的最稳定过渡态 **8a** 中, C(2)-Me 和 C(4)-H 两个化学键几乎同处于双键平面, 而 Bn_2N 基团则处于双键平面的上方, 叔胺氮氧化物氧原子从双键平面上方迁移, 迁移后形成手性季碳. 其绝对构型, 可以用这个最稳定过渡态模型得到正确预测.



Scheme 1

化合物 **10** 先在室温条件下用 Pd/C 氢化饱和双键, 然后升温到 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 断裂 N—O 键, 得到三醇化合物 **11**. 三醇化合物 **11** 的邻二醇进行缩酮保护, 定量得到文献报道的化合物 **12**^[12], **12** 参照文献方法, 经四步转化即可得到(一)-Frontalin (**1**), 至此, 完成了(一)-Frontalin (**1**)的形式合成.

2 结论

论文研究以 *L*-天冬氨酸衍生物为起始原料, 经

Wittig 反应, 酯基还原, 二醇双乙酰化, [2,3]-Meisenheimer 重排等 7 步反应, 实现了(一)-Frontalin 的形式合成, 总收率为 34%, *ee* 值为 94%. 同时, 也说明了由于 Cope 消除反应, 右侧酯基须进行还原才能进行[2,3]-Meisenheimer 重排. 整个路线所用试剂廉价, 常规, 操作简单, 易于放大, 充分展示了[2,3]-Meisenheimer 重排在构筑手性叔醇方面的重要应用, 将重排底物从 α,β -不饱和酯扩展至孤立烯烃, 为[2,3]-Meisenheimer 重排的后续研究奠定了基础.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^1H NMR 和 ^{13}C NMR 分别由 Bruker-400 型核磁共振仪在 400 和 100 MHz 测定, TMS 为内标. 高分辨质谱以 Bruker ApexII 型质谱仪测定, ESI 源. 红外谱图由 Bruker Vector-22 FTIR 型红外光谱仪, KBr 压片法测定. 薄层层析(TLC)和柱层析分别使用山东青岛海洋化工厂生产的薄层层析硅胶(GF254 型硅胶和 200~300 目柱层析硅胶). 实验中所用原料均为商品试剂, 未经进一步纯化.

3.2 实验方法

3.2.1 (*S*)-4-叔丁氧羰基氨基-2-甲基-反式-2-烯-己酸二甲酯(**4**)的合成

参照文献, 以 *L*-天冬氨酸酯为原料, 合成了化合物 **2**. 将化合物 **2** (3.32 g, 14.3 mmol) 溶解于 CH_2Cl_2 (20 mL) 中, 向体系中加入 2 mL H_2O , 再依次加入 TEMPO (670 mg, 4.3 mmol), KBr (170 mg, 1.4 mmol), NaHCO_3 (160 mg, 1.8 mmol), 常温搅拌 10 min 后, 将 12.9 mL NaClO (10% *W/V*, 17.0 mmol) 于 40 min 内分批加入到反应体系中, 加完后用 100 mL CH_2Cl_2 稀释反应体系, 依次用 H_2O (30 mL $\times$ 2), 饱和食盐水 (10 mL $\times$ 2) 洗涤有机相, 无水硫酸镁干燥, 浓缩, 得无色油状物 **3** 3.22 g, 未经纯化直接进行下一步反应. 未经纯化的无色油状物化合物 **3** 用 20 mL 氯仿溶解, 加入新制得的三苯基膦 Wittig 试剂 (5.98 g, 17.2 mmol), 室温搅拌 30 min 后直接蒸干溶剂, 用柱层析纯化得到无色油状液体 **4** 3.05 g, 两步产率 71%. $R_f=0.3$ [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=5:1]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.63 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.70 (d, $J=17.5$ Hz, 6H), 2.61 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 171.1, 168.12, 154.9, 139.6, 129.6, 79.8, 51.9, 45.6, 38.9, 28.3, 12.8; IR (KBr) ν : 3446, 2923, 2851, 1743, 1631 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NNaO}_6$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 324.1423, found 324.1427. 用 Chiralpak IC (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm) 手性柱测定 *ee* 值, 柱温 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, 流动相 [V (正己烷): V (异丙醇)=75:35], 流速 (0.8

mL/min), (S)-异构体保留时间: 11.566 min, (R)-异构体保留时间: 18.385 min, *ee* 测定为 94.1%。

3.2.2 (S)-4-二苄基氨基-2-甲基-反式-2-烯-己酸二甲酯(5)的合成

在反应瓶中加入化合物 **3** (3 g, 10 mmol)后, 加入 10 mL 无水二氯甲烷, 室温搅拌下加入三氟乙酸(1.85 mL, 25 mmol), 室温反应 4 h, 减压蒸干多余溶剂和三氟乙酸, 加入 15 mL 无水乙腈, 搅拌下加入无水 K_2CO_3 (4.15 g, 30 mmol), 15 min 后加入溴化苄(BnBr) (3.01 mL, 25 mmol), 室温搅拌 12 h, 减压蒸干多余溶剂, 加少量水溶解 K_2CO_3 , 用乙酸乙酯(50 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤有机相, 无水硫酸镁干燥, 浓缩, 用柱层析分离得到白色针状晶体 **5** 3.34 g, 收率 88%。 $R_f=0.3$ [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=10:1]; m.p. 64~65 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.40~7.24 (m, 10H), 6.87 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J=17.7, 7.8$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J=13.7$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.43 (d, $J=13.7$ Hz, 2H), 2.84 (dd, $J=14.4, 8.4$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J=14.4, 6.9$ Hz, 1H), 1.76 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.3, 168.1, 139.3, 137.7, 131.4, 128.72, 128.23, 127.10, 54.0, 53.5, 52.0, 51.6, 37.7, 13.1; IR (KBr) ν : 3062, 3027, 2950, 1739, 1716 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $C_{23}H_{27}NNaO_4$ [$M+Na$] $^+$ 404.1838, found 404.1839.

3.2.3 (S)-4-二苄基氨基-2-甲基-反式-2-烯-己二醇(7)的合成

在反应瓶中加入 $LiAlH_4$ (995 mg, 26.11 mmol), 置换为 N_2 , 用注射器加入 10 mL 无水乙醚, 冰浴下逐渐滴加入 **5** (2.5 g, 6.55 mmol)的 10 mL 无水乙醚溶液, 搅拌 15 min 后依次加入 H_2O (995 μ L), 15% NaOH 溶液(995 μ L)和 H_2O (3.0 mL), 搅拌 5 min, 过滤后取滤液浓缩后柱层析得无色油状液体 **7** 2.01 g, 产率 95%。 $R_f=0.3$ [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=6:5]; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.41~7.25 (m, 10H), 5.66 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.19~4.07 (m, 2H), 3.99 (d, $J=13.4$ Hz, 2H), 3.81 (dt, $J=10.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.70 (td, $J=9.9, 4.3$ Hz, 2H), 3.35 (d, $J=13.4$ Hz, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.19~2.04 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.50~1.41 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 139.3, 139.0, 128.9, 128.5, 127.2, 121.1, 68.0, 62.4, 55.9, 54.0, 34.2, 14.4; IR (KBr) ν : 3416, 3028, 2922, 2850 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $C_{21}H_{27}NNaO_2$ [$M+Na$] $^+$ 348.1939, found 348.1938.

3.2.4 (S)-4-二苄基氨基氧-2-甲基-反式-2-烯-己二醇(10)的合成

在反应瓶中加入化合物 **7** (1.5 g, 4.61 mmol), 溶于

10 mL 无水二氯甲烷, 室温条件下加入间氯过氧苯甲酸(*m*-CPBA, 85%含量)(938 mg, 4.84 mmol), 搅拌下回流反应 2 h, 将反应体系用 100 mL CH_2Cl_2 稀释, 依次用 10% NaOH (10 mL $\times$ 2), 饱和食盐水(10 mL $\times$ 2)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 浓缩, 经柱层析纯化得到化合物 **7** 630 mg, 收率 40%。 $R_f=0.3$ [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=1:1]; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.40~7.29 (m, 10H), 5.70 (dt, $J=15.9, 6.8$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J=17.5$ Hz, 4H), 3.64 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.30 (dd, $J=11.7, 4.8$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J=11.7, 5.8$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 2.28 (td, $J=7.1, 0.8$ Hz, 2H), 1.83 (dd, $J=21.5, 1.3$ Hz, 1H), 1.20 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 137.0, 135.0, 129.9, 128.4, 127.6, 81.2, 68.8, 63.2, 61.8, 36.1, 20.9; IR (KBr) ν : 3421, 3029, 2927, 2872 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $C_{21}H_{27}NNaO_3$ [$M+Na$] $^+$ 364.1889, found 364.1893.

3.2.5 (S)-2-甲基-1,2,6-己三醇(11)的合成

在加氢瓶中加入化合物 **6** (600 mg, 1.76 mmol)的甲醇(150 mL)溶液, 加入 Pd/C 174 mg(质量分数为 10%), 于加氢装置上先置换四次氢气, 在常温 414 Pa 氢气压力条件下反应 3 h, 然后 60 °C 的条件下反应 3 h. 将反应体系过滤, 并用甲醇洗涤 Pd/C, 浓缩有机相, 柱层析得无色油状液体化合物 **11** 196 mg, 收率 75%。 $R_f=0.25$ (乙酸乙酯); 1H NMR (400 MHz, Acetone-*d*) δ : 3.90 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 3.79 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J=10.8, 5.7$ Hz, 2H), 3.45 (s, 1H), 3.36 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 1.55~1.42 (m, 6H), 1.11 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Acetone-*d*) δ : 72.0, 69.4, 61.6, 38.4, 33.5, 23.2, 19.9; IR (KBr) ν : 3439 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $C_7H_{16}NaO_3$ [$M+Na$] $^+$ 171.0997, found 171.0996.

3.2.6 (S)-4-2,2,4-三甲基-1,3-二氧戊环-4-甲基-1-丁醇(12)的合成

在反应瓶中加入化合物 **11** (196 mg, 1.32 mmol)的无水丙酮(4.3 mL)溶液, 室温搅拌下加入 0.43 mL 2,2-甲氧基丙烷, 催化量的对甲基苯磺酸, 30 min 后将溶剂蒸干, 加入 20 mL 饱和 $NaHCO_3$ 搅拌 30 min 后用乙酸乙酯(30 mL $\times$ 3)萃取水相, 合并有机相, 用饱和食盐水(10 mL $\times$ 2)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 浓缩并柱层析得无色油状液体 **8** 236 mg, 收率 95%。 $R_f=0.3$ [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=2:1]; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.78 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.64 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.65~1.41 (m, 6H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.27 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 109.1, 81.2, 73.9, 62.5, 39.7, 33.0, 27.1, 24.7, 20.6; IR (KBr) ν : 3438, 1059 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for

$C_{10}H_{20}NaO_3 [M+Na]^+$ 211.1310, found 211.1312.

3.2.7 (S)-4-二苄基氨基氧-2-甲基-反式-2-烯-1,6-乙酸己二酯(8)的合成

在反应瓶中加入化合物 7 (678 mg, 2.1 mmol) 的无水二氯甲烷(6 mL)溶液, 室温搅拌下加入无水三乙胺(1.2 mL, 8.4 mmol), 依次加入乙酸酐(456 μ L, 4.7 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶(DMAP) (51 mg, 0.42 mmol), 室温下搅拌 45 min, 加 50 mL CH_2Cl_2 稀释, 依次用 1 mol/L HCl (10 mL $\times$ 2)、饱和 $NaHCO_3$ 溶液(10 mL)、饱和食盐水(10 mL $\times$ 2)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 浓缩后经柱层析得到无色油状液体 8 842 mg, 收率 98%. $R_f=0.3$ [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=12:1]; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.44~7.22 (m, 10H), 5.60 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.31~4.20 (m, 1H), 4.14~4.01 (m, 1H), 3.85 (d, $J=13.7$ Hz, 2H), 3.57 (dd, $J=16.7, 7.5$ Hz, 1H), 3.38 (d, $J=13.7$ Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (dd, $J=13.7, 7.0$ Hz, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.76~1.66 (m, 1H), 1.53 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.0, 170.8, 140.1, 134.5, 128.6, 128.2, 126.9, 126.0, 69.6, 61.9, 53.9, 52.1, 31.8, 21.0, 14.4; IR (KBr) ν : 3027, 2924, 2853, 1740 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $C_{25}H_{31}NNaO_4 [M+Na]^+$ 432.2151, found 432.2153. 用 Chiralpak IC (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m) 手性柱测定 ee 值, 柱温 25 $^{\circ}C$, 流动相[V (正己烷): V (异丙醇)=70:30], 流速(0.8 mL/min), (S)-异构体保留时间: 8.428 min, (R)-异构体保留时间: 8.984 min, ee 测定为 94.1%.

3.2.8 (S)-4-二苄基氨基氧-2-甲基-反式-2-烯-1,6-乙酸己二酯(9)的合成

在反应瓶中加入化合物 8 (619 mg, 1.5 mmol) 的无水二氯甲烷(8 mL)溶液中, 冰浴条件下加入 m -CPBA (85%含量)(322 mg, 1.6 mmol), 5 min 后加热回流 3 h, 将反应体系用 50 mL CH_2Cl_2 稀释, 依次用 10% NaOH (10 mL $\times$ 2), 饱和食盐水(10 mL $\times$ 2)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 浓缩经柱层析得到化合物 9 566 mg, 收率 88.2%. $R_f=0.3$ [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=10:1]; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.37~7.28 (m, 10H), 5.65~5.56 (m, 1H), 5.49 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 4.07 (t, $J=7.3$ Hz, 4H), 3.99 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.86 (s, 4H), 2.30 (dd, $J=12.2, 5.9$ Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.16 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.0, 170.8, 137.4, 134.4,

130.0, 128.2, 127.4, 126.7, 79.4, 67.8, 63.6, 62.4, 32.1, 20.9, 20.4; IR (KBr) ν : 3030, 2925, 2853, 1741 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $C_{25}H_{31}NNaO_5 [M+Na]^+$ 448.2100, found 448.2107. 用 Chiralpak IC (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m) 手性柱测定 ee 值, 柱温 25 $^{\circ}C$, 流动相(正己烷: 异丙醇 95:5), 流速(0.8 mL/min), (S)异构体保留时间: 14.976 min, (R)异构体保留时间: 16.414 min, ee 测定为 94.1%.

3.2.9 由 9 合成化合物 10

化合物 9 (0.98 g, 2.3 mmol) 溶于 MeOH (5 mL), 加入 K_2CO_3 (0.16 g, 0.5 mmol), 室温搅拌 3 h, TLC 检测原料已经完全水解, 蒸去甲醇, 加水(15 mL), 用乙酸乙酯(30 mL $\times$ 2)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸镁干燥, 浓缩, 柱层析纯化得化合物 10 (0.746 g, 95%). 其核磁数据与前面 Scheme 1 中直接由化合物 7 重排得到化合物 10 的数据完全一致.

References

- [1] (a) Singh, S.; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5701. For previous enantioselective synthesis, see references cited therein.
(b) Mori, K. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2011**, *75*, 976.
- [2] Perrin, T. E.; Rasmussen, L. E. L.; Gunawardena, R.; Rasmussen, R. A. *J. Chem. Ecol.* **1996**, *22*, 207.
- [3] Greenwood, D. R.; Comeskey, D.; Hunt, M. B.; Rasmussen, L. E. *Nature* **2005**, *438*, 1097.
- [4] Stymiest, J. L.; Bagutski, V.; French, R. M.; Aggarwal, V. K. *Nature* **2008**, *456*, 778.
- [5] Yang, H.; Sun, M.; Zhao, S.; Zhu, M.; Xie, Y.; Niu, C.; Li, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 339.
- [6] (a) Sun, M.; Xie, Y.; Gu, J.; Yang, H. *Can. J. Chem.* **2013**, *91*, 738.
(b) Sun, M.; Gao, K.; Zheng, J.; Lai, Y.; Yang, H. *Res. Chem. Intermed.*, currently published online, DOI 10.1007/s11164-013-1263-4.
- [7] Fujii, T.; Itaya, T.; Matsubara, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1758.
- [8] Henegar, K. E.; Ashford, S. W.; Baughman, T. A.; Sih, J. C.; Gu, R.-L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6588.
- [9] Davies, S. G.; Smyth, G. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2467.
- [10] (a) Guarna, A.; Occhiato, E. G.; Pizzetti, M.; Scarpi, D.; Sisi, S.; Sterkenburg, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4227.
(b) Davies, S. G.; Smyth, G. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1001.
- [11] Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841.
- [12] Ortiz, B.; Sánchez-Obregón, R.; Toscano, R.; Yuste, F. *Synthesis* **2008**, 2105.

(Li, L.; Lu, Z.)