

Hydramicromelins A, B 和 C 母核的对映选择性合成

孙默然^{a,b} 代磊^{a,b} 杨华^{*,a,b} 刘宏民^{*,a,b} 于德泉^a^a 郑州大学药学院 郑州 450001^b 新药创制与药物安全性评价河南省协同创新中心 郑州 450001

摘要 Hydramicromelins A~C 是具有独特化学结构和生物活性的香豆素类化合物。以本实验室发展的 [2,3]-Meisenheimer 重排为关键反应, 以 *L*-苯甘氨酸为起始原料, 经过 Wittig 反应, [2,3]-Meisenheimer 重排, 环氧化, 双羟化等 7~8 步反应, 高收率、高对映选择性地制备出 Hydramicromelins A, B 和 C 的母核或其对映体。

关键词 Hydramicromelins A, B 和 C; [2,3]-Meisenheimer 重排; 手性三级醇; 环氧化

Enantioselective Synthesis of Core Structures of Hydramicromelins A, B and C

Sun, Moran^{a,b} Dai, Lei^{a,b} Yang, Hua^{*,a,b} Liu, Hongmin^{*,a,b} Yu, Dequan^a^a School of Pharmaceutical Science, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001^b Collaborative Innovation Center of New Drug Research and Safety Evaluation, Zhengzhou 450001

Abstract Hydramicromelins A~C are coumarin compounds with unique chemical structure and biological activity. With [2,3]-Meisenheimer rearrangement as a key reaction which has been developed in our laboratory, the core structures of Hydramicromelin A, B and C were synthesized from *L*-phenylglycine. The route included Wittig reaction, [2,3]-Meisenheimer rearrangement, epoxidation and dihydroxylation reaction, and it was high-yield and high-enantioselectivity.

Keywords hydramicromelins A, B and C; [2,3]-Meisenheimer rearrangement; chiral tertiary alcohol; epoxidation

化合物 Micromelin 于 1967 年分离得到^[1], 1979 年发现显著的抗白血病 P-388 细胞系活性(T/C 149% at 10 mg/kg)和抗 Lewis 肺癌活性(T/C 228% at 1.25 mg/kg)^[2]。作为 Micromelin 环氧开环的水合物, 化合物 Hydramicromelins A~C (图 1)于 2001 年由中国科学院昆明植物研究所郝小江研究员在小芸木(*Micromelum integerrimum*)的地上部分分离得到。由于含量稀少, 绝对构型没有测定, 也未进行生物活性测试^[3]。2008 年, 兰州大学库学功和潘鑫复教授首次完成了 Hydramicromelin B 的不对称全合成, 并测定了其绝对构型为 (11*S*, 12*S*, 13*R*)。由于合成路线的限制, 未能进一步合成 Hydramicromelins A 和 C^[4]。迄今为止, Hydramicromelins A 和 C 的全合成还未见报道。

当合成 Hydramicromelin B 时, 库学功和潘鑫复教

授利用不对称双羟化(SAD)反应, 在取代苯乙烯类底物上首先构筑了 11 位手性仲醇, 然后经该手性仲醇诱导的 Upjohn 双羟化, 构筑了 12 位和 13 位手性仲醇和叔醇^[4]。在我们以往工作中, 发现以手性氨基酸为原料, 利用 [2,3]-Meisenheimer 重排, 可以将氨基酸手性 100% 迁移, 形成新的手性叔醇^[5]。利用该反应, 我们合成了一系列含手性叔醇的天然产物^[6]。但这些合成中, 起始原料氨基酸中与氨基相连的手性碳原子都是与脂肪族烃基相连, 没有与苯环直接相连的。如果以苯甘氨酸为起始原料, 则苯环直接与氨基相连的手性碳相连, 我们预计以此合成的 [2,3]-Meisenheimer 重排前体, 将使 [2,3]-Meisenheimer 重排呈现新的反应特性, 同时, 以苯甘氨酸为起始原料, 可以很方便合成 Hydramicromelins A~C 的母核, 下文将详细报道我们的实验结果。

* Corresponding authors. E-mail: yanghua@zzu.edu.cn; liuhm@zzu.edu.cn

Received February 9, 2018; revised March 28, 2018; published online April 27, 2018.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21372205, 21302175) and the Basic Research Project of Science and Technology Department of Henan Province (No. 132300410028).

国家自然科学基金(Nos. 21372205, 21302175)和河南省科技厅基础研究(No. 132300410028)资助项目。

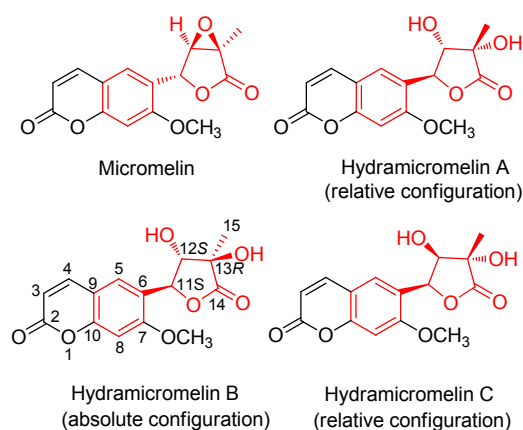


图1 Micromelin 和 Hydramicromelins A~C 的结构

Figure 1 The chemical structures of micromelin and hydramicromelins A~C

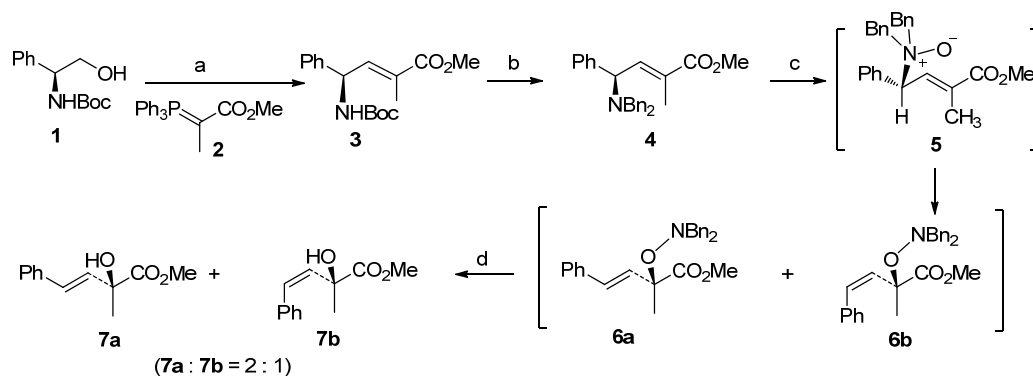
1 结果与讨论

N-Boc-苯甘氨酸化合物 **1** 按照文献的方法(图2), 由 *L*-苯甘氨酸经过 3 步反应(酯化、氨基保护和硼氢化钠还原酯基)得到^[7]. 化合物 **1** 的醇羟基经 TEMPO-NaClO 体系氧化为醛基, 不经过纯化直接加入 Wittig 试剂 **2**, 得到单一的三取代 *E* 式烯烃 **3**(烯基氢 δ 6.82), 由于 **3** 是唯一产物, 并与文献相近化合物比对(δ 6.53 *E*-异构体, δ 5.80 *Z*-异构体), 可以确定化合物 **3** 一定是反式烯烃^[8]. 化合物 **3** 的 Boc 保护基用三氟乙酸(TFA)脱除, 得到的三氟乙酸胺盐不经过进一步纯化, 溶于乙腈后加入 K_2CO_3 中和, 直接加入 BnBr 发生 *N*-双苄基化反应, 得到化合物 **4**. 化合物 **4** 是[2,3]-Meisenheimer 重排前体, 可在一周内得到 30~100 g. 化合物 **4** 在 *m*-CPBA (1 equiv.) 作用下瞬间氧化成氮氧化物 **5**, **5** 自发进行 [2,3]-Meisenheimer 重排, 得到中间体化合物 **6a** 和 **6b**. **6a** 和 **6b** 不稳定, 不经分离和纯化, 直接用 Zn/HOAc-HCl

体系还原断裂 N—O 键, 顺利得到反式三级醇 **7a**(双键氢 $J=15.9$ Hz)和顺式三级醇 **7b**(双键氢 $J=8.6$ Hz), 二者的比例为 2 : 1, 总收率在 65%左右. 在以往利用 [2,3]-Meisenheimer 进行反应时, 只是得到单一的反式重排烯烃^[6], 而苯环直接与手性碳相连时, 重排后竟然得到反式烯烃 **7a** 和顺式烯烃 **7b** 的混合物, 这令我们感到非常惊奇.

在化合物 **5** 中, 由于烯丙基 1, 3 张力($A^{1,3}$ strain), 决定了手性次甲基 H 与双键上 CH_3 同在双键平面(图2), 这样 1, 3 张力最小^[9], 图中画出了化合物 **5** 的最稳定构象, 这种最稳定构象决定了重排后的化合物 **7a** 和 **7b**, 应该是如图 2 所示的 *S* 构型. 在我们以往的合成中, 证明这种模型是正确的, 但化合物 **5** 是新的底物模型, 基于科学研究的严谨性, 需要对化合物 **7a** 和 **7b** 的手性碳构型进行进一步确证.

如图 3 所示, 通过氢化和酯交换反应, 将化合物 **7a** 转化为已知化合物 **8**, 测定其比旋光值为 +29.1, 与文献进行旋光比对^[10], 可以确定化合物 **7a** 的手性碳构型为 *S*, 这与预测的手性构型是一致的, 并且可以确定化合物 **7a** 的 *ee* 值大于 92%. 化合物 **7a** 用 $KMnO_4$ 的水溶液进行双羟化反应, 得到自发环合的内酯化合物 **9**, 由于化合物 **9** 中 13 位手性叔醇的构型已经确定为 *S* 构型, 通过 NOESY 谱可以确定 11, 12 位手性碳构型分别为 11*S*, 12*R*. 化合物 **9** 中 3 个手性碳构型与 Hydramicromelin C 母核构型, 或其母核对应体构型完全一致. 因此, 通过 **7a** 的双羟化反应, 完成了 Hydramicromelin C 母核或其对应体的合成. 化合物 **7b** 在进行 Pd/C 氢化时, 没有得到化合物 **8** 或者 **8** 的对映体, 而是得到双键被氢化, 同时醇羟基被脱去后被氢化的产物 **10**. 改用 Raney Ni 催化氢化, 同样得到 **10**. 幸运的是, 当化合物 **7b** 同样用 $KMnO_4$ 的水溶液对双键进行双羟化时, 以 60% 的收



Reagents and conditions: (a) (i) NaClO, TEMPO, KBr, NaHCO₃, DCM-H₂O, 5 °C, 0.5 h; (ii) **2**, DCM, r.t., 0.5 h, two steps, 76%. (b) (i) TFA, DCM, reflux, 3 h; (ii) BnBr, K₂CO₃, CH₃CN, r.t., 12 h, two steps, 83%. (c) *m*-CPBA, DCM, r.t., 5 min. (d) Zn, HOAc-HCl, r.t., 0.5 h, two steps, 60%.

图2 关键中间体 **7a** 和 **7b** 的合成

Figure 2 Synthesis of key intermediates **7a** and **7b**

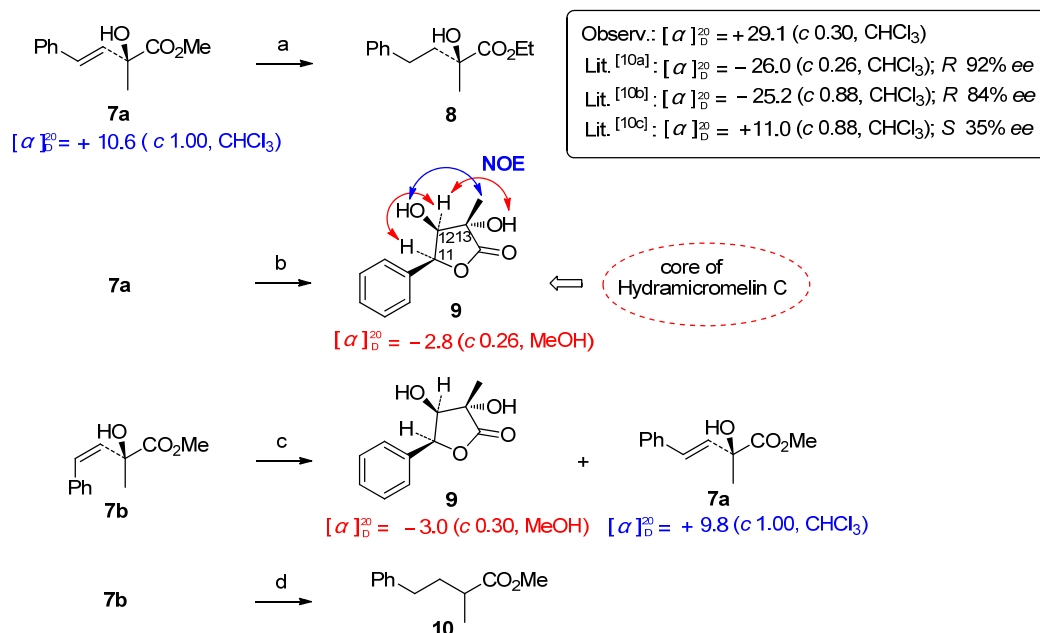


图3 化合物 **7a** 和 **7b** 手性构型确证
 Figure 3 Chiral configuration confirmation of compounds **7a** and **7b**

率得到与 **7a** 双羟化时同样的化合物 **9**, 同时, 也分离得到约 10% 的双键异构化产物 **7a**, 通过旋光比对 (−2.8 vs. −3.0) 说明: 化合物 **7b** 中手性叔醇也是 *S* 构型. **7b** 和 **7a** 进行双羟化反应得到同样的化合物 **9**, 同时 **7b** 在双羟化条件下得到 **7a**, 说明 **7b** 在双羟化条件下, 应该先转化为 **7a**, **7a** 再被双羟化, 得到化合物 **9**. **7b** 形成 **7a** 的可能原因是在 KMnO_4 水溶液中, **7b** 中的羟基脱去 (**7b** → **10** 的反应说明羟基极易脱去), 脱去后形成烯丙基碳正离子, 双键共振易位, 由于位阻原因, 碳碳单键旋转, 形成反式烯丙基碳正离子, 再通过双键共振易位, 羟基再添加到烯丙基碳正离子上, 得到 **7a** (紧密离子对, 手性不变). 这个过程和下文图 4 中我们对顺式烯烃 **6b** 的形成过程解释有类似的地方 (见下文). 图 3 的实验结果表明图 2 中对重排前体化合物 **5** 的构象分析是正确的!

一般而言, [2,3]-Meisenheimer 重排机理被认为是一个协同过程^[9], 这对于大部分底物是正确的. 但就化合物 **6b** 的形成而言, 我们倾向于化合物 **5** 的 C—N 键首先断裂 (图 4), 形成稳定的碳正离子 **5a**, 该碳正离子除与烯烃双键共轭得到稳定外, 也因为与苯环直接相连, 从而共轭得到进一步稳定^[11], 双重共轭稳定的结果是碳正离子 **5a** 具有超长寿命, 因而有时间被溶剂分子撞击, C(11)—C(12) 键旋转得到 $A^{1,3}$ 张力不利的碳正离子 **5b**, **5a** 和 **5b** 是动态平衡的结果, 它们再与断裂后的双苄胺氮氧负离子结合, 分别形成重排产物 **6a** 和 **6b**. **6b** 的形成表明我们最初的预见是正确的, 如即以苯甘氨酸为起

始原料, 苯环直接与氨基相连的手性碳相连后, [2,3]-Meisenheimer 重排呈现顺反烯烃都有, 而非单一反式烯烃的新反应特性.

化合物 **7a** 溶于二氯甲烷后, 用 *m*-CPBA 进行环氧化, 得到比例为 6 : 1 的非对映异构体化合物 **11** 和 **12**, 柱层析将它们分离后, 分别溶于四氢呋喃和水的混合溶剂, 加入 LiOH 对酯基进行水解, 酸化后环氧开环, 自发环合^[12], 分别得到单一的非对映异构体化合物 **13** 和 **14**, 因为 **13** 位手性碳原子的绝对构型已确定为 *S*, 通过 NOESY 谱的相关峰 (图 5), 确定化合物 **13** 的绝对构型为 (11*R*, 12*R*, 13*S*), 化合物 **14** 的绝对构型是 (11*S*, 12*S*, 13*R*). 其中 **13** 是 Hydramicromelin B 母核的对映体, 只需将起始 *L*-甘氨酸换作 *D*-甘氨酸, 即实现了 Hydramicromelin B 母核的合成. 而化合物 **14** 有可能是 Hydramicromelin A 母核或其对映体.

2 结论

以 *L*-苯甘氨酸 (**1**) 为起始原料, 经过 [2,3]-Meisenheimer 重排为关键反应, 构筑绝对构型为 *S* 的手性三级烯丙醇化合物 **7a** 和 **7b**, **7a** 和 **7b** 用 KMnO_4 对双键进行双羟化, 得到同一化合物 **9**, 化合物 **9** 的绝对构型经 NOESY 谱确定为 (11*S*, 12*R*, 13*S*), 它应是 Hydramicromelin C 的母核或其对映体. 化合物 **7a** 用 *m*-CPBA 进行环氧化, 酯基碱性条件下水解, 酸化后分别形成内酯化合物 **13** 和 **14**, 经 NOESY 谱确定其绝对构型分别为

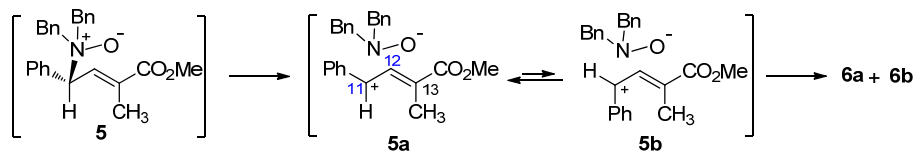
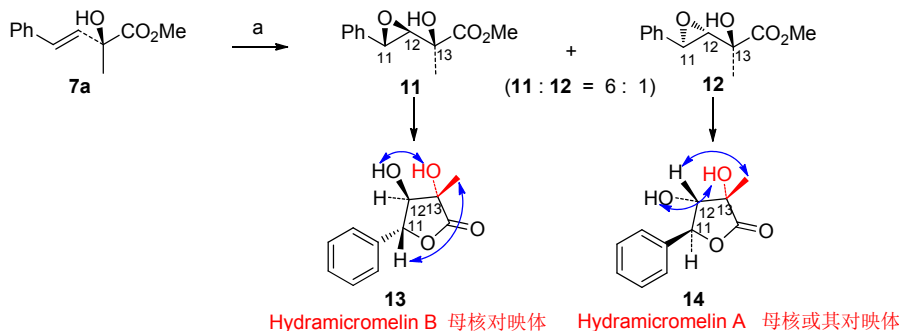


图4 顺式烯烃 6b 产生过程推测

Figure 4 Speculation on the production of Z-olefin 6a



Hydramicromelin B 母核对映体 Hydramicromelin A 母核或其对映体

Reagents and conditions: (a) *m*-CPBA, DCM, ice bath, 2 h, 70%. (b) (i) LiOH, THF-H₂O (V : V = 1 : 1), r.t., 50 min; (ii) 10% H₂SO₄, THF-H₂O (V : V = 1 : 1), r.t., 2 h, two steps, 65%~70%.

图5 Hydramicromelins A 和 B 母核合成

Figure 5 Core synthesis of hydramicromelins A and B

(11*R*,12*R*,13*S*)和(11*S*,12*S*,13*R*). 化合物 **13** 是 Hydramicromelin B 母核的对映体, 化合物 **14** 是 Hydramicromelin A 的母核或其对映体. 该工作是我们[2,3]-Meisenheimer 重排研究的延续, 充分展示了[2,3]-Meisenheimer 重排构筑手性三级烯丙醇的优势, 整个路线所用试剂廉价, 常规, 操作简单, 易于放大. 同时, 由于重排前体的手性碳原子直接与苯环相连, 展示了[2,3]-Meisenheimer 重排的新反应特性, 加深了对[2,3]-Meisenheimer 重排过程的认识. 目前, 基于这一工作基础, Hydramicromelins A, B 和 C 的全合成正在进行中.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

¹H NMR 和 ¹³C 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-22FTIR 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 (*R*)-4-叔丁氧羰基氨基-2-甲基-反式-2-烯-4-苯丁酸甲酯(**3**)的合成

将 *N*-Boc-苯甘氨酸(**1**) (600 mg, 2.528 mmol)溶解在 CH₂Cl₂ (12 mL)中, 向其中加入 TEMPO (40 mg, 0.253

mmol), KBr (30 mg, 0.253 mmol), 饱和 NaHCO₃ (1.8 mL)并冷却至 5 °C. 然后逐滴加入 NaClO 水溶液(10%, 2.26 mL, 3.034 mmol). 0.5 h 后, TLC 监测反应完全. 加入 Wittig 试剂 **2** (1.057 g, 3.034 mmol), 0.5 h 后, 将体系用二氯甲烷(DCM)稀释(80 mL), 饱和食盐水(10 mL×2)洗涤, DCM 有机相用无水 MgSO₄ 干燥, 旋转蒸发仪进行浓缩, 在快要蒸干的时候加入 20 mL 石油醚使三苯氧膦大量析出, 过滤后蒸干溶剂, 粗产品经硅胶柱色谱 [V(石油醚) : V(EtOAc)=8 : 1]纯化后得到 0.826 g 白色固体化合物 **3**, 两步产率 82%. *R*_f=0.34 [V(石油醚) : V(EtOAc)=8 : 1]; m.p. 84.3~85.7 °C; [*α*]_D^{21.5} +7.0 (*c* 1.00, acetone); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.38~7.28 (m, 5H), 6.82 (dd, *J*=1.4, 9.1 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.75 (d, *J*=1.1 Hz, 3H), 1.98 (d, *J*=1.4 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 168.2, 155.0, 140.7, 140.3, 128.9, 128.7, 127.8, 126.7, 77.4, 52.7, 52.0, 28.4, 13.0; IR (KBr) ν: 3361, 2978, 1715 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₇H₂₃NNaO₄ [M+Na]⁺ 328.1519, found 328.1516.

3.2.2 (*R*)-4-二苄基氨基-2-甲基-反式-2-烯-4-苯丁酸甲酯(**4**)的合成

将 *N*-Boc 烯烃 **3** (3.6 g, 11.8 mmol)溶解在干燥的二氯甲烷(28 mL)中, 加入三氟乙酸(4.5 mL, 59.0 mmol). 回流反应 3 h 后减压除去溶剂得到白色固体. 然后加入无水乙腈(50 mL), K₂CO₃ (4.891 g, 35.391 mmol), 搅拌 30 min 测 pH 为碱性后加入 BnBr (3.1 mL, 25.953 mmol). 反应体系搅拌 12 h, TLC 监测完全反应后减压除去溶剂.

残余物中加入水(20 mL), 乙酸乙酯进行萃取(60 mL $\times$ 3), 合并有机相并用饱和食盐水(5 mL $\times$ 2)洗涤, 有机相旋转蒸发仪浓缩, 粗产品经硅胶柱色谱[*V*(石油醚):*V*(EtOAc)=40:1]纯化后得到无色液体 **3** 5.476 g, 两步收率 83%. R_f =0.30 [*V*(PE):*V*(EtOAc)=40:1]; $[\alpha]_D^{23.4} + 23.2$ (c 2.88, acetone); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.53~7.50 (m, 2H), 7.45~7.42 (m, 5H), 7.40~7.34 (m, 5H), 7.32~7.24 (m, 4H), 4.70 (d, J =9.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (d, J =13.8 Hz, 2H), 3.60 (d, J =13.8 Hz, 2H), 1.73 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.2, 140.5, 139.5, 139.1, 131.1, 128.7, 128.5, 128.3, 128.1, 127.4, 127.0, 60.4, 53.9, 52.0, 13.0; IR (KBr) ν : 3061, 3027, 1716 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NNaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 408.1934, found 408.1932.

3.2.3 (*S*)-2-甲基-2-羟基-反式-3-烯-4-苯丁酸甲酯(**7a**)和(*S*)-2-甲基-2-羟基-顺式-3-烯-4-苯丁酸甲酯(**7b**)的合成

将 *N,N*-二苄基烯烃 **4** (1.350 g, 3.501 mmol)溶解二氯甲烷(8 mL)中, 5 $^\circ\text{C}$ 下加入 *m*-CPBA (85%纯度, 747 mg, 3.677 mmol), 反应体系有大量白色固体析出. 反应 20 min 后直接用碱性氧化铝滤过, 过滤后用旋转蒸发仪在 30 $^\circ\text{C}$ 条件下进行减压浓缩. 得到的油状残余物 **6a/6b** 不经过纯化直接进行下一步反应.

向粗产品 **6a/6b** 中加入 MeOH (8 mL), 冷却至 5 $^\circ\text{C}$, 然后依次向体系中加入冰乙酸(1.4 mL, 24.507 mmol)、盐酸(2.1 mL, 24.507 mmol, 37% HCl)和 Zn 粉(2.288 g, 35.010 mmol), 并滴加4滴 THF, 在 5 $^\circ\text{C}$ 下继续搅拌 30 min 后, 加入 4.0 equiv. NaHCO_3 中和过量的酸, 滤去体系中未反应的锌粉, 用 CHCl_3 (40 mL $\times$ 3)进行萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水 MgSO_4 干燥后, 减压浓缩, 粗产品用硅胶柱色谱[*V*(石油醚):*V*(EtOAc)=8:1]纯化后得到无色液体 **7a** 400 mg(两步收率 40%)和无色液体 **7b** 200 mg(两步收率 20%).

化合物 **7a**: R_f =0.35 [*V*(石油醚):*V*(EtOAc)=8:1]; $[\alpha]_D^{20} + 10.6$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.43~7.41 (m, 2H), 7.36~7.32 (m, 2H), 7.29~7.27 (m, 1H), 6.83 (d, J =15.9 Hz, 1H), 6.37 (d, J =15.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.51 (brs, 1H), 1.62 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 176.1, 136.3, 130.7, 129.5, 128.6, 127.9, 126.7, 74.6, 53.2, 26.3; IR (KBr) ν : 3501 1720 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NaO}_3$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 229.0835, found 229.083.

化合物 **7b**: R_f =0.27 [*V*(石油醚):*V*(EtOAc)=8:1]; $[\alpha]_D^{20} - 0.8$ (c 1.86, acetone). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.42~7.29 (m, 5H), 6.92 (dd, J =0.9, 8.6 Hz,

1H), 5.57 (d, J =8.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.27 (brs, 1H), 1.98 (d, J =0.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ : 168.3, 142.1, 142.0, 128.8, 128.4, 128.2, 126.2, 70.9, 52.0, 13.1; IR (KBr) ν : 3446 1715, 1647 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NaO}_3$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 229.0835, found 229.0836.

3.2.4 (*S*)-2-甲基-2-羟基-4-苯丁酸乙酯(**8**)的合成

反式三级醇 **7a** (412 mg, 2 mmol)的甲醇(4 mL)溶液, 放入 25 mL 圆底烧瓶, 加入钯碳(10%, 55 mg), 体系置换为氢气气氛搅拌过夜, 监测发现 R_f 值不变, 但与原料显色不一致, 过滤浓缩, 硅胶柱层析[*V*(石油醚):*V*(EtOAc)=6:1]得无色液体为(*S*)-2-甲基-2-羟基-4-苯丁酸甲酯 390 mg, 收率 94%. R_f =0.32 [*V*(石油醚):*V*(EtOAc)=6:1]; $[\alpha]_D^{23} + 20.5$ (c 0.45, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.30 (ddd, J =8.4, 6.3, 0.9 Hz, 2H), 7.25~7.17 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.32 (s, 1H), 2.82 (ddd, J =13.6, 11.3, 5.2 Hz, 1H), 2.50 (ddd, J =13.6, 11.4, 5.5 Hz, 1H), 2.12 (ddd, J =13.8, 11.3, 5.5 Hz, 1H), 2.01 (ddd, J =13.8, 11.5, 5.2 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 177.5, 141.5, 128.4, 128.4, 125.9, 74.3, 52.8, 41.7, 30.1, 26.4; IR (KBr) ν : 3517, 1732 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NaO}_3$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 231.0997, found 231.0993.

在 10 mL 圆底烧瓶中加入乙醇(3 mL), 将上述得到的(*S*)-2-甲基-2-羟基-4-苯丁酸甲酯化合物(109 mg, 0.523 mmol), K_2CO_3 (30 mg, 0.21 mmol), 室温下搅拌过夜后减压浓缩, 硅胶柱层析[*V*(石油醚):*V*(EtOAc)=6:1]得无色液体(*S*)-2-甲基-2-羟基-4-苯丁酸乙酯(**8**), 103 mg, 收率 94%. R_f =0.35 [*V*(石油醚):*V*(EtOAc)=6:1]; $[\alpha]_D^{24} + 29.1$ (c 0.3, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.30~7.23 (m, 2H), 7.21~7.12 (m, 3H), 4.19 (q, J =7.1 Hz, 2H), 3.36 (s, 1H), 2.86~2.74 (m, 1H), 2.47 (td, J =13.3, 12.6, 5.2 Hz, 1H), 2.08 (td, J =12.7, 11.6, 5.3 Hz, 1H), 2.02~1.91 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.29 (t, J =7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 177.1, 141.7, 128.4, 128.4, 125.9, 74.2, 61.9, 41.8, 30.2, 26.4, 14.3; IR (KBr) ν : 3522, 1729 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 245.1154, found 245.1159.

3.2.5 (2*S*,3*R*,4*S*)-2-甲基-4-苯基-2,3-二羟基- γ -丁内酯(**9**)的合成

由反式烯丙醇 **7a** 合成母核 **9**: 将底物 **7a** (80 mg, 0.387 mmol)溶于丙酮(5.0 mL)中, 冰浴下(5 $^\circ\text{C}$)下逐滴加入高锰酸钾的水溶液(85 mg, 0.54 mmol in 2.0 mL 水中), 体系由深红色逐渐变成黑色, 并析出黑色沉淀. 过滤出沉淀, 乙酸乙酯稀释, 分出有机相旋转蒸发仪浓缩,

粗产品用硅胶柱色谱[$V(\text{石油醚}) : V(\text{EtOAc}) = 3 : 1$]纯化后得到母核 **9** 35 mg, 产率 43%. $R_f = 0.32$ [$V(\text{石油醚}) : V(\text{EtOAc}) = 3 : 1$]; $[\alpha]_D^{20} - 2.8$ (c 0.26, MeOH); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.42~7.30 (m, 5H), 6.28 (s, 1H), 5.76 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 5.8, 3.2$ Hz, 1H), 1.33 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 176.9, 135.4, 127.8, 127.6, 127.0, 82.4, 76.3, 76.2, 18.0; IR (KBr) ν : 3470, 3414, 1771 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 231.0628, found 231.0619.

由顺式烯丙醇 **7b** 合成母核 **9**: 将底物 **7b** (204 mg, 0.99 mmol)溶于丙酮(22.0 mL)中, 冰浴下(5 $^\circ\text{C}$)下逐滴加入高锰酸钾的水溶液(187 mg, 1.2 mmol in 13 mL 水中), 体系由深红色逐渐变成黑色, 并析出黑色沉淀. 过滤出沉淀, 乙酸乙酯稀释, 分出有机相旋转蒸发仪浓缩, 粗产品用硅胶柱色谱[$V(\text{石油醚}) : V(\text{EtOAc}) = 2 : 1$]快速滤过得反式三级醇 **7a** 20 mg, 收率 10%(旋光值为 $[\alpha]_D^{20} = +9.8$ (c 0.95, CHCl_3), 与从化合物 **4** 直接合成的 **7a** 旋光值基本相同)以及未内酯化的三醇和母核 **9** 的混合物, 向该混合物中加入 DCM (2 mL), TsOH (10 mg)室温搅拌过夜, 蒸干溶剂, 粗产品用硅胶柱色谱[$V(\text{石油醚}) : V(\text{EtOAc}) = 2 : 1$]分离纯化后得到母核 **9** 124 mg, 收率 60%, 其旋光值为 $[\alpha]_D^{20} - 3.0$ (c 0.3, MeOH), 与从 **7a** 合成的化合物 **9** 旋光值基本相同.

3.2.6 2-甲基-4-苯丁酸乙酯(**10**)的合成

在 25 mL 两口烧瓶中加入甲醇(6 mL), 顺式三级醇 **7b** (615 mg, 3 mmol), 钨碳(10%, 65 mg), 氢气球下搅拌过夜, TLC 监测反应完全, 过滤浓缩, 硅胶柱层析[$V(\text{石油醚}) : V(\text{EtOAc}) = 15 : 1$]得无色液体化合物 **10** 327 mg, 收率 55%. $R_f = 0.34$ [$V(\text{石油醚}) : V(\text{EtOAc}) = 15 : 1$]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.36~7.28 (m, 2H), 7.27~7.17 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.65 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.59~2.44 (m, 1H), 2.05 (dq, $J = 13.5, 7.8$ Hz, 1H), 1.83~1.68 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 177.0, 141.6, 128.4, 128.4, 125.9, 51.6, 39.0, 35.4, 33.5, 17.2; IR (KBr) ν : 1736 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NaO}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 215.1048, found 215.1043.

3.2.7 (2*S*,3*R*,4*S*)-2-甲基-3,4-环氧-2-羟基-4-苯丁酸甲酯(**11**)的合成和(2*S*,3*S*,4*R*)-2-甲基-3,4-环氧-2-羟基-4-苯丁酸甲酯(**12**)的合成

将 **7a** (229 mg, 1.11 mmol)溶解在 DCM (5 mL)中, 冰浴下加入 *m*-CPBA (85%, 293 mg, 1.443 mmol), 2 h 后 TLC 监测反应完全, 加入 3 mL 饱和 NaHCO_3 , 搅拌 30 min 后用 DCM 稀释, 分出有机相, 水相用 DCM 洗涤(15

mL $\times$ 3), 合并有机相, 并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥后, 旋转蒸发仪浓缩, 粗产品用硅胶柱色谱[$V(\text{PE}) : V(\text{EtOAc}) = 8 : 1$]纯化后得到无色液体 **11** 148 mg(收率 60%)和无色液体 **12** 26 mg(收率 10.6%).

化合物 **11**: $R_f = 0.33$ [$V(\text{石油醚}) : V(\text{EtOAc}) = 8 : 1$]; $[\alpha]_D^{24} - 1.6$ (c 1.18, acetone); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.41~7.29 (m, 5H), 4.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 1.56 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 174.7, 136.3, 128.5, 128.4, 125.8, 72.1, 65.4, 54.5, 53.2, 21.9; IR (KBr) ν : 3455, 1740, 1640 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 245.0784, found 245.0783.

化合物 **12**: $R_f = 0.29$ [$V(\text{石油醚}) : V(\text{EtOAc}) = 8 : 1$]; $[\alpha]_D^{21.5} = -22.1$ (c 0.07, acetone); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.39~7.27 (m, 5H), 4.05 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.24 (s, 1H), 1.53 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 174.7, 136.3, 128.5, 128.4, 125.8, 72.1, 65.4, 54.6, 53.2, 21.9; IR (KBr) ν : 3450, 1735, 1653 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 245.0784, found 245.0785.

3.2.8 (2*S*,3*R*,4*R*)-2-甲基-4-苯基-2,3-二羟基- γ -丁内酯(**13**)的合成

化合物 **11** (132 mg, 0.59 mmol)溶解于 THF/ H_2O (2 mL/2 mL)体系中, 加入 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (30 mg, 0.71 mmol)完全水解后, 滴加 10% H_2SO_4 (2 mL)和 THF (2 mL). TLC 监测反应在 2 h 内完成. 将反应体系减压浓缩, 并将残留物用 EtOAc (40 mL $\times$ 3)萃取. 合并有机相用饱和食盐水(10 mL $\times$ 2)洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 减压浓缩. 残留物通过硅胶色谱[$V(\text{石油醚}) : V(\text{EtOAc}) = 2 : 1$]纯化, 得到无色的油状物 **13** 95 mg(收率 70%). $R_f = 0.30$, [$V(\text{石油醚}) : V(\text{EtOAc}) = 2 : 1$]; $[\alpha]_D^{23.5} + 7.9$ (c 0.17, acetone); ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ : 7.53~7.36 (m, 5H), 5.26 (s, 1H), 5.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.07 (s, 1H), 1.48 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Acetone- d_6) δ : 176.8, 137.8, 128.5, 128.5, 126.4, 81.5, 81.2, 75.7, 17.4; IR (KBr) ν : 3422, 1774 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 231.0628, found 231.0629.

3.2.9 (2*S*,3*S*,4*S*)-2-甲基-4-苯基-2,3-二羟基- γ -丁内酯(**14**)的合成

化合物 **12** (198 mg, 0.89 mmol)溶解于 THF/ H_2O (3 mL/3 mL)体系中, 加入 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (45 mg, 1.0 mmol). 完全水解后, 滴加 10% H_2SO_4 (3 mL)和 THF (3 mL). TLC 监测反应在 2 h 内完成. 将反应体系减压浓缩, 并将残留物用 EtOAc (40 mL $\times$ 3)萃取. 合并有机相用饱和

食盐水(10 mL×2)洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 减压浓缩. 残留物通过硅胶色谱 [$V(\text{石油醚}) : V(\text{EtOAc}) = 2 : 1$] 纯化, 得到无色的油状物 **14** 80 mg (收率 65%). $R_f = 0.28$, [$V(\text{石油醚}) : V(\text{EtOAc}) = 2 : 1$]; $[\alpha]_D^{23.5} - 28.1$ (c 0.13, DMSO); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.50~7.34 (m, 5H), 5.94 (s, 1H), 5.69 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.82 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 176.0, 137.6, 128.9, 128.8, 127.1, 82.4, 79.5, 72.8, 20.8; IR (KBr) ν : 3440, 1781 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NaO}_4$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 231.0628, found 231.0629.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3~14** 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱图, 化合物 **9**, **13**, **14** 的 NOESY 谱及 2D 核磁谱图. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

References

- [1] Lambert, J. A.; Price, J. R.; Redcliffe, A. H. *Aust. J. Chem.* **1967**, 20, 973.
- [2] Cassidy, J. M.; Ojima, N.; Chang, C. J.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **1979**, 42, 274.
- [3] He, H. P.; Zou, Y.; Shen, Y. M.; Hao, X. J. *Chin. Chem. Lett.* **2001**, 12, 603.
- [4] Huo, X.; Ren, X.; Xu, Y.; Li, X.; She, X.; Pan, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 343.
- [5] Yang, H.; Sun, M.; Zhao, S.; Zhu, M.; Xie, Y.; Niu, C.; Li, C. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 339.
- [6] (a) Xie, Y.; Sun, M.; Zhou, H.; Cao, Q.; Gao, K.; Niu, C.; Yang, H. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10251.
(b) Sun, M.; Xie, Y.; Gu, J.; Yang, H. *Can. J. Chem.* **2013**, 91, 738.
(c) Gao, K.; Sun, M.; Zhu, M.; Zhou, H.; Cao, Q.; Yang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, 33, 1939.
(d) Sun, M.; Gao, K.; Zheng, J.; Lai, Y.; Yang, H. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, 41, 1181.
(d) Sun, M.; Li, Y.; Shi, X.; Niu, C.; Yang, H. *ARKIVOC* **2016**, 4, 172.
- [7] (a) Mosa, F.; Thirsk, C.; Vaultier, M.; Maw, G.; Whiting, A. *Org. Synth.* **2008**, 85, 219.
(b) Denis, J. N.; Correa, A.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6939.
- [8] (a) Fujii, T.; Itaya, T.; Matsubara, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 1758.
(b) Pihko, P. M.; Koskinen, A. M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 92.
- [9] Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841.
- [10] (a) Jiang, B.; Chen, Z.; Tang, X. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3451.
(b) Infante, R.; Nieto, J.; Andrés, C. *Chem.-Eur. J.* **2012**, 18, 4375.
(c) Blay, G.; Fernández, I.; Marco-Alexandre, A.; Pedro, J. R. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1287.
- [11] (a) Zhang, X.; Sun, X.; Tan, J.; Fan, H.; Rao, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 2049 (in Chinese).
(中文作者, 有机化学, **2015**, 35, 2049.)
(b) Zhang, X.; Teo, J.; Ma, D.; Leung, C.; Chan, P. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 6703.
- [12] Wu, H.; Yang, B.; Zhu, L.; Lu, R.; Li, G.; Lu, H. *Org. Lett.* **2016**, 18, 5804.

(Zhao, X.)