美国白蛾性信息素(3Z,6Z,9S,10R)-9,10-环氧-3,6-二十一碳二烯的
不对称合成袁谷城[†] 刘嘉威[†] 于士航 原超楠 边庆花
王 敏 钟江春*

(中国农业大学理学院 应用化学系 北京 100193)

摘要 美国白蛾是一种严重危害农、林业的世界性检疫害虫,其性信息素的主要活性成分为(3Z,6Z,9S,10R)-9,10-环氧-3,6-二十一碳二烯。以 1-溴十一烷为起始原料,经卤代烃的亲核取代、醋酸镍/硼氢化钠催化氢化、Sharpless 不对称环氧化、高氯酸开环、烷基环氧重排(包括环氧开环与碳酸钾催化关环)等 11 步反应,总收率为 14%,发展了一种新的合成美国白蛾性信息素主要活性成分的方法。

关键词 美国白蛾;信息素合成;Sharpless 不对称环氧化;烷基环氧重排

Asymmetric Synthesis of (3Z,6Z,9S,10R)-9,10-Epoxy-3,6-heneicosadiene, Sex Pheromone Component of *Hyphantria cunea*Yuan, Gucheng[†] Liu, Jiawei[†] Yu, Shihang Yuan, Chaonan Bian, Qinghua
Wang, Min Zhong, Jiangchun*

(College of Science, China Agricultural University, Beijing 100193)

Abstract *Hyphantria cunea* is an important worldwide pest due to its destructiveness to the crops and trees. The main active component of its sex pheromone is (3Z,6Z,9S,10R)-9,10-epoxy-3,6-heneicosadiene. A new synthesis of the sex pheromone from 1-bromoundecane was developed. The procedure includes 11 steps, and the overall yield is 14%. Furthermore, nucleophilic substitution of alkyl halide, partial hydrogenation with nickel boride, Sharpless asymmetric epoxidation, ring opening with HClO₄, and alkylative epoxide rearrangement (involving the ring opening of terminal epoxide and the ring-closure with K₂CO₃) are crucial steps.

Keywords *Hyphantria cunea*; synthesis of pheromone; Sharpless asymmetric epoxidation; alkylative epoxide rearrangement

美国白蛾(*Hyphantria cunea*)是一种严重危害农、林业的世界性检疫害虫^[1-2],具有寄主范围广、扩散速度快、适应性强、难于防治等特点^[3-4]。美国白蛾性信息素是由成虫雌蛾分泌、释放的微量化学物质,具有引诱雄虫的生理活性^[5-6],可用于虫情监测^[7]与诱捕雄虫^[8-9]。利用昆虫性信息素进行农业害虫的绿色防控,具有用量少、选择性强、不产生抗性、对寄主植物与环境安全等诸多优势,是最具有应用前景的新技术^[10-11]。

美国白蛾性信息素的活性成分包括 2 种不饱和醛:(9Z,12Z)-9,12-十八碳二烯醛(**1**)和(9Z,12Z,15Z)-9,12,15-

十八碳三烯醛(**2**),以及 3 种环氧烯烃:(3Z,6Z,9S,10R)-9,10-环氧-1,3,6-二十一碳三烯(**3**)、(3Z,6Z,9S,10R)-9,10-环氧-1,3,6-二十碳三烯(**4**)与(3Z,6Z,9S,10R)-9,10-环氧-3,6-二十一碳二烯(**5**)(图 1)^[5,12-13],其中 **5** 为主要活性成分^[13]。因此,研究 **5** 的合成具有重要的理论意义与应用价值,也取得了一些进展。例如, Mori 等^[14-15]利用二正癸基铜锂与 2,3-环氧醇的对甲苯磺酸酯的反应连接 2 个关键中间体,完成了 **5** 的合成。Bell 等^[16-17]由 1,4-庚二炔基锂与 1,2-环氧-3-十四碳醇的对甲苯磺酸酯反应,得到碳链延长的二炔二醇的对甲苯磺酸酯,再经碳酸钾关环

* Corresponding author. E-mail: zhong@cau.edu.cn

Received July 2, 2021; revised July 17, 2021; published online August 9, 2021.

Project supported by the National Key Research and Development Program of China (No. 2017YFD0201404).

国家重点研发计划(No. 2017YFD0201404)资助项目。

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

与氢化还原制得目标性信息素 **5**. Pougny 等^[18]以 *D*-木糖为原料, 经消除、四氢铝锂还原、Wittig 反应等多步反应得到了 **5**. 关于 **5** 的合成虽然已有一些文献报道, 但仍然存在产率低、反应条件苛刻、难于放大等诸多问题. 本文研究一种新的合成(3*Z*,6*Z*,9*S*,10*R*)-9,10-环氧-3,6-二十一碳二烯(**5**)的方法. 合成的关键步骤包括醋酸镍/硼氢化钠催化氢化、Sharpless 不对称环氧化、烷基环氧重排等反应.

图 1 美国白蛾性信息素活性成分

Figure 1 Sex pheromone components of *Hyphantria cunea*

1 结果与讨论

(3*Z*,6*Z*,9*S*,10*R*)-9,10-环氧-3,6-二十一碳二烯(**5**)的逆合成分析如 Scheme 1 所示, 目标化合物性信息素 **5** 可以由环氧端炔 **15** 和 1-溴-2-戊炔偶联后经氢化还原得到, **15** 可以由磺酸酯 **14** 和三甲硅基乙炔加成和关环制备, **14** 可以由环氧仲醇 **13** 与对甲苯磺酰氯反应制得. **13** 的合成可以由环氧伯醇(2*S*,3*R*)-**9** 经过磺化、高氯酸催化开环和碳酸钾关环三步反应实现. (2*S*,3*R*)-**9** 的手性环氧结构可以由烯丙醇 **8** 经过 Sharpless 不对称环氧化反应构建, 而 **8** 可以由 1-溴十一烷 **6** 与炔丙醇反应, 再经顺式还原制得.

基于性信息素 **5** 的逆合成分析, 首先研究了关键光学活性片段环氧磺酸酯 **13** 的合成(Scheme 2). 以 1-溴十一烷(**6**)为起始原料, 先跟炔丙醇锂反应制得 2-十四碳炔-1-醇(**7**), 产率为 85%^[19]; 再经醋酸镍/硼氢化钠催化氢化, 以 93% 的产率得到顺式烯丙醇 **8**^[20]. 烯丙醇 **8** 在 *L*-(+)-酒石酸二异丙酯与四异丙基氧化钛的催化下, 发生 Sharpless 不对称环氧化反应, 得到(2*S*,3*R*)-2,3-环氧-1-十四碳醇(**9**) (89% 产率, 90% *ee*)^[21]. 环氧醇(2*S*,3*R*)-**9** 经对甲苯磺酰化^[22]与高氯酸开环, 3 号碳原子绝对构型由 *R* 翻转为 *S*, 得到(2*S*,3*S*)-对甲苯磺酸 2,3-二羟基-1-十

图式 1 性信息素 **5** 的逆合成分析

Scheme 1 Retrosynthetic analysis of sex pheromone **5**

图式 2 环氧磺酸酯 **13** 的合成

Scheme 2 Synthesis of epoxy tosylate **13**

四碳醇酯(**11**)^[23]; 然后经碳酸钾关环^[24]与对甲苯磺酰化^[25], 得到(2*S*,3*S*)-对甲苯磺酸 1,2-环氧-3-十四碳醇酯(**13**).

为了测定环氧醇(2*S*,3*R*)-**9** 的 *ee* 值, 利用烯丙醇 **8** 与间氯过氧苯甲酸反应得到外消旋环氧醇 *rac*-**9**^[26], 然后将外消旋环氧醇 *rac*-**9** 和光学活性环氧醇(2*S*,3*R*)-**9** 分别与 3,5-二硝基苯甲酰氯反应^[27], 得到相应的 3,5-二硝基苯甲酸酯 *rac*-**9'** 与(2*S*,3*R*)-**9'** (Scheme 3), 用手性高效液相色谱法测定(2*S*,3*R*)-**9** 的 *ee* 值为 90%.

完成了关键光学活性中间体 **13** 的合成, 研究了目标化合物性信息素 **5** 的不对称合成(Scheme 4). 环氧磺酸酯 **13** 先跟三甲基硅基乙炔反应, 发生环氧开环; 再经碳酸钾处理关环与脱三甲基硅烷基(TMS)制得(4*S*,5*R*)-4,5-环氧-1-十六碳炔(**14**), 2步产率为 60%^[28]; 然后在碘化亚铜催化下, 环氧端炔 **14** 与 1-溴-2-戊炔反应生成环氧二炔 **15**^[29]; 最后经醋酸镍/硼氢化钠催化氢化^[20], 以 85% 的产率得到目标信息素(3*Z*,6*Z*,9*S*,10*R*)-**9**,10-环氧-3,6-二十一碳二烯(**5**).

2 结论

总之, 以 1-溴十一烷(**6**)为起始原料, 经卤代烃的亲核取代、醋酸镍/硼氢化钠催化氢化、Sharpless 不对称环氧化、高氯酸开环、烷基环氧重排(包括环氧开环与碳酸钾催化关环)等 11 步反应, 总收率为 14%, 发展了一种新的合成美国白蛾性信息素主要活性成分(3*Z*,6*Z*,9*S*,10*R*)-**9**,10-环氧-3,6-二十一碳二烯的方法. 该合成方法的核心是利用醋酸镍/硼氢化钠催化氢化碳碳三键构建 2 个 *Z*-型碳碳双键, 以及用烷基环氧重排的方法由环氧磺酸酯 **13** 制得环氧端炔 **14**.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点由 STUART-SMP3 熔点测定仪测定, 温度计未校正. 旋光度用 Rudolph AUTOPOL-IV 旋光仪测定. ¹H、¹³C NMR 谱图由 Bruker DP-X500 MHz 核磁共振仪测定, 四甲基硅烷为 ¹H NMR 谱图内标, CDCl₃ 用作 ¹³C NMR 谱图内标. 高分辨率质谱(HRMS)由 Agilent TOFMS 质谱仪测定. 高效液相色谱由 Agilent 1100 高效液相色谱仪测定, 色谱柱为 Daicel Chiralcel OD-H 柱.

除特殊说明外, 所有反应均在氩气保护下并利用 Schlenk 技术完成操作. 二氯甲烷、四氢呋喃、乙醚和三乙胺等溶剂采用氢化钙加热回流进行无水处理, 并在使用前进行蒸馏. 醋酸镍、硼氢化钠、正丁基锂、*L*-酒石酸异丙酯、对甲苯磺酸等化学试剂均为市售分析纯试剂并直接使用.

3.2 实验方法

3.2.1 2-十四碳炔-1-醇(**7**)的合成

氩气保护下, 在室温下向 250 mL Schlenk 反应瓶加入无水四氢呋喃(THF) (50 mL)和六甲基磷酰胺(HMPA) (20.00 g, 111.60 mmol), 搅拌溶解. 将反应体系温度降至 -78 °C, 加入炔丙醇(2.52 g, 45.00 mmol), 再用注射器逐滴加入正丁基锂(36 mL, 2.5 mol·L⁻¹ 正己烷溶液, 90.00 mmol), 加完后, 升温至 -30 °C, 搅拌反应 3 h. 然后加入 1-溴十一烷(**6**)(5.29 g, 22.50 mmol), 逐渐升至室温, 继续搅拌反应 24 h. 冰浴冷却下, 用饱和 NH₄Cl 水溶液(50 mL)淬灭反应. 用去离子水(20 mL)稀释反应液, 分液. 水相用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相. 有机相用饱和 NaCl 水溶液(50 mL)洗涤, 无水

图式 3 3,5-二硝基苯甲酸酯 *rac*-**9'** 与(2*S*,3*R*)-**9'** 的合成
Scheme 3 Synthesis of 3,5-dinitrobenzoates *rac*-**9'** and (2*S*,3*R*)-**9'**

图式 4 性信息素 5 的合成
Scheme 4 Synthesis of sex pheromone 5

Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩得到粗产物. 粗产物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯, *V*:*V*=5:1)纯化得到白色固体 2-十四碳烯-1-醇(7) (4.02 g, 产率 85%). m.p. 44~45 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 4.25 (s, 2H), 2.21 (tt, *J*=7.0, 1.9 Hz, 2H), 1.66 (s, 1H), 1.53~1.47 (m, 2H), 1.38~1.35 (m, 2H), 1.30~1.23 (m, 15H), 0.88 (t, *J*=6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 86.87, 78.42, 51.62, 32.06, 29.77, 29.67, 29.48, 29.29, 29.03, 28.77, 22.83, 18.89, 14.24; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₂₆ONa [*M*+Na]⁺ 233.1876, found 233.1883.

3.2.2 (Z)-2-十四碳烯-1-醇(8)的合成

氩气保护下, 在室温下向 250 mL Schlenk 反应瓶加入四水合醋酸镍(7.09 g, 28.52 mmol), 抽真空置换为氢气. 在氢气氛围下, 加入乙醇(30 mL), 再缓慢滴入硼氢化钠(1.08 g, 28.52 mmol)的乙醇溶液(30 mL), 搅拌 1 h. 然后加入 1,2-乙二胺(6.86 g, 114.08 mmol), 搅拌 10 min, 再加入炔丙醇 7 (6.00 g, 28.52 mmol), 继续搅拌反应 12 h. 薄层色谱(TLC)监测反应完全后, 停止反应. 减压浓缩除去乙醇, 加入乙醚(500 mL)搅拌溶解. 用砂芯漏斗过滤, 滤液用无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩得到粗产物. 粗产物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯, *V*:*V*=5:1)纯化得到无色油状液体(Z)-2-十四碳烯-1-醇 8 (5.63 g, 产率 93%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 5.59 (dt, *J*=11.3, 6.9 Hz, 1H), 5.53 (dt, *J*=11.3, 6.9 Hz, 1H), 4.19 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 2.06 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.36~1.33 (m, 2H), 1.30~1.20 (m, 17H), 0.87 (t, *J*=6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 133.42, 128.46, 58.76, 32.06, 29.80, 29.77, 29.63, 29.48, 29.37, 27.58, 22.82, 14.24; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₂₈ONa [*M*+Na]⁺ 235.2032, found 235.2046.

3.2.3 (2S,3R)-2,3-环氧-1-十四碳醇[(2S,3R)-9]的合成

氩气保护下, 在室温下向 250 mL Schlenk 反应瓶依次加入 4 Å 分子筛(0.78 g)、无水二氯甲烷(100 mL)和四异丙基氧化钛(6.16 g, 21.66 mmol), 搅拌均匀. 将混合物降温至-35 °C, 在 1 h 内缓慢逐滴入 *L*-酒石酸异丙酯

(5.82 g, 24.85 mmol)的二氯甲烷溶液(30 mL), 滴完后搅拌反应 1 h. 然后在 1 h 内缓慢滴入烯丙醇 8 (4.08 g, 19.22 mmol)的二氯甲烷溶液(10 mL), 滴完后搅拌反应 1 h, 再加入叔丁基过氧化氢(7.5 mL, 5.5 mol·L⁻¹ 癸烷溶液, 41.25 mmol). 将反应液升温至-30 °C, 继续搅拌反应 72 h. TLC 监测反应完全后, 停止反应. 用质量分数为 10% 酒石酸钠水溶液(50 mL)淬灭反应, 抽滤, 滤液分液. 有机相用饱和 NaCl 水溶液(100 mL)洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩得到粗产物. 粗产物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯, *V*:*V*=2:1)纯化得到白色固体 (2S,3R)-2,3-环氧-1-十四碳醇[(2S,3R)-9] (3.91 g, 产率 89%, 90% *ee*). m.p. 63~64 °C; [*α*]_D²⁰ +3.28 (*c* 0.85, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 3.88~3.84 (m, 1H), 3.69~3.65 (m, 1H), 3.16~3.14 (m, 1H), 3.04~3.02 (m, 1H), 1.76~1.74 (m, 1H), 1.58~1.49 (m, 2H), 1.42~1.26 (m, 18H), 0.88 (t, *J*=6.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 61.08, 57.48, 56.98, 32.05, 29.76, 29.67, 29.56, 29.46, 28.12, 26.79, 22.81, 14.23; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₂₈O₂Na [*M*+Na]⁺ 251.1982, found 251.1975.

3.2.3 外消旋 2,3-环氧-1-十四碳醇(*rac*-9)的合成

在 0 °C 下, 向 50 mL 三口反应瓶加入二氯甲烷(20 mL)与烯丙醇 8 (1.02 g, 4.80 mmol), 搅拌均匀. 再缓慢加入间氯过氧苯甲酸(0.83 g, 4.80 mmol), 将反应液升温至室温, 继续搅拌反应 6~8 h. TLC 监测反应完全后, 停止反应, 用饱和硫代硫酸钠水溶液(10 mL)淬灭反应, 分离有机相. 用二氯甲烷(15 mL×3)萃取水相, 合并有机相. 有机相用饱和 NaCl 水溶液(15 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产物. 粗产物经过制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯, *V*:*V*=3:1)纯化得到白色固体外消旋 2,3-环氧-1-十四碳醇(*rac*-9) (0.88 g, 产率 80%). m.p. 63~64 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 3.85 (dd, *J*=12.0, 2.9 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J*=12.1, 7.0 Hz, 1H), 3.15 (dt, *J*=7.0, 4.2 Hz, 1H), 3.03 (dt, *J*=5.4, 5.0 Hz, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.55~1.26 (m, 20H), 0.88 (t, *J*=6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 61.10, 57.50, 56.98, 32.05,

29.84, 29.76, 29.67, 29.56, 29.48, 28.12, 26.79, 22.83, 14.26. HRMS (ESI) calcd for $C_{14}H_{28}O_2Na$ $[M+Na]^+$ 251.1982, found 251.1988.

3.2.4 外消旋 3,5-二硝基苯甲酸 2,3-环氧-1-十四碳醇酯(*rac*-**9'**)的合成

在氩气保护下, 0 °C 下向 50 mL Schlenk 反应瓶中依次加入二氯甲烷(15 mL)、环氧醇 *rac*-**9** (52.00 mg, 0.23 mmol)与三乙胺(48.70 mg, 0.48 mmol), 搅拌均匀. 然后逐滴加入 3,5-二硝基苯甲酰氯(60.6 mg, 0.26 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液. 将反应液升至室温, 继续搅拌反应 6~8 h. TLC 监测反应完全后, 停止反应. 用水(5 mL)淬灭反应, 分离有机相. 用二氯甲烷(15 mL×3)萃取水相, 合并有机相. 有机相用饱和 NaCl 水溶液(15 mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产物. 粗产物经过制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=5:1$)纯化得到白色固体外消旋 3,5-二硝基苯甲酸 2,3-环氧-1-十四碳醇酯(*rac*-**9'**) (77 mg, 产率 80%). m.p. 72~73 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.25~9.20 (m, 3H), 4.73 (dd, $J=12.1, 3.7$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J=12.1, 7.6$ Hz, 1H), 3.37 (dt, $J=7.8, 4.0$ Hz, 1H), 3.13~3.11 (m, 1H), 1.63~1.55 (m, 2H), 1.34~1.23 (m, 18H), 0.87 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 162.57, 148.85, 133.52, 129.72, 122.78, 65.59, 56.82, 53.44, 32.04, 29.75, 29.67, 29.65, 29.54, 29.47, 28.22, 26.81, 22.82, 14.26. HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{31}O_7N_2$ $[M+H]^+$ 423.2126, found 423.2135.

3.2.5 (2*S*,3*R*)-3,5-二硝基苯甲酸 2,3-环氧-1-十四碳醇酯((2*S*,3*R*)-**9'**)的合成

按照与合成 *rac*-**9'**类似的方法, 由环氧醇(2*S*,3*R*)-**9** (50.00 mg, 0.22 mmol)与 3,5-二硝基苯甲酰氯(60.60 mg, 0.26 mmol)反应得到白色固体(2*S*,3*R*)-3,5-二硝基苯甲酸 2,3-环氧-1-十四碳醇酯[(2*S*,3*R*)-**9'**] (73 mg, 产率 79%, 90% ee). ee 值由手性 HPLC 法测得, 测定条件: Daicel Chiralcel AD-H 柱, 正己烷/异丙醇($V:V=98:2$, 1.0 mL/min, 220 nm, 小峰 $t_R=26.66$ min (2*R*,3*S*), 大峰 $t_R=31.16$ min (2*S*,3*R*). m.p. 72~73 °C; $[\alpha]_D^{20} -6.89$ (c 0.99, $CHCl_3$); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.25~9.21 (m, 3H), 4.73 (dd, $J=12.1, 3.6$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J=12.1, 7.6$ Hz, 1H), 3.37 (dt, $J=7.8, 4.0$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J=10.7, 5.8$ Hz, 1H), 1.64~1.61 (m, 2H), 1.40~1.26 (m, 18H), 0.88 (t, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 162.57, 148.85, 133.52, 129.72, 122.78, 65.59, 56.82, 53.44, 32.04, 29.75, 29.67, 29.65, 29.54, 29.47, 28.22, 26.81, 22.82, 14.26. HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{31}O_7N_2$ $[M+H]^+$ 423.2126, found 423.2121.

3.2.6 (2*S*,3*R*)-对甲苯磺酸 2,3-环氧-1-十四碳醇酯(**10**)的合成

在氩气保护下, 室温下向 50 mL Schlenk 反应瓶中加入环氧醇(2*S*,3*R*)-**9** (0.46 g, 2.00 mmol)的二氯甲烷溶液(10 mL), 然后加入三乙胺(0.40 g, 4.00 mmol)与对甲苯磺酰氯(0.46 g, 2.40 mmol)的二氯甲烷溶液(5 mL), 搅拌均匀. 将反应液降温至 0 °C, 继续搅拌反应 12 h. TLC 监测反应完全后, 停止反应. 将反应液减压浓缩得到粗产物, 粗产物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=10:1$)纯化得到无色油状液体(2*S*,3*R*)-对甲苯磺酸 2,3-环氧-1-十四碳醇酯(**10**) (0.69 g, 产率 90%). $[\alpha]_D^{20} -13.35$ (c 2.25, $CHCl_3$); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.81 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.19~4.07 (m, 2H), 3.08 (dt, $J=6.2, 4.8$ Hz, 1H), 2.99~2.97 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.42~1.31 (m, 2H), 1.31~1.26 (m, 18H), 0.88 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 145.24, 132.90, 130.07, 128.14, 68.25, 56.80, 53.19, 32.05, 29.76, 29.66, 29.60, 29.48, 27.90, 26.65, 22.83, 21.82, 14.26. HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{34}O_4NaS$ $[M+Na]^+$ 405.2070, found 405.2057.

3.2.7 (2*S*,3*S*)-对甲苯磺酸 2,3-二羟基-1-十四碳醇酯(**11**)的合成

室温下向 100 mL 三口反应瓶加入环氧磺酸酯 **10** (1.48 g, 3.88 mmol)与二甲基亚砜(20 mL), 搅拌均匀, 然后缓慢加入高氯酸水溶液(0.5 mL, 质量分数为 70%). 继续搅拌反应 72 h, TLC 监测反应完全后, 停止反应. 用饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)淬灭反应, 分液. 用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取水相, 合并有机相. 有机相用饱和 NaCl 水溶液(40 mL)洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩得到粗产物. 粗产物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=2:1$)纯化得到白色固体(2*S*,3*S*)-对甲苯磺酸 2,3-二羟基-1-十四碳醇酯(**11**) (1.44 g, 产率 93%). m.p. 76~77 °C; $[\alpha]_D^{20} -2.00$ (c 0.40, $CHCl_3$); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.80 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.10 (dd, $J=10.4, 4.5$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J=10.3, 6.7$ Hz, 1H), 3.69 (dt, $J=6.4, 4.6$ Hz, 1H), 3.59~3.54 (m, 1H), 2.94 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.42 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 1.50~1.42 (m, 2H), 1.31~1.25 (m, 18H), 0.88 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 145.24, 132.62, 130.08, 128.08, 71.59, 71.56, 70.90, 33.49, 32.01, 29.76, 29.73, 29.70, 29.67, 29.44, 25.64, 22.78, 21.75, 14.21. HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{36}O_5NaS$ $[M+Na]^+$ 423.2176, found 423.2165.

3.2.8 (2*S*,3*S*)-1,2-环氧-3-十四碳醇(**12**)的合成

在 0 °C 下向 50 mL 三口反应瓶加入三醇单磺酸酯

11 (0.49 g, 1.22 mmol)与甲醇(15 mL), 搅拌均匀. 然后加入无水碳酸钾(0.34 g, 2.44 mmol), 继续搅拌反应 0.5 h. TLC 监测反应完全后, 结束反应. 减压浓缩除去甲醇, 加入饱和 NH_4Cl 水溶液(15 mL), 乙醚萃取(3×30 mL). 有机相用饱和 NaCl 水溶液(30 mL)洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩得到粗产物. 粗产物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=20:1$)纯化得到白色固体(2*S*,3*S*)-1,2-环氧-3-十四碳醇(**12**) (0.25 g, 产率 91%). m.p. 43~44 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +3.43$ (c 0.93, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.46~3.41 (m, 1H), 2.98 (ddd, $J=5.0, 4.1, 2.8$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J=4.9, 4.1$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J=4.9, 2.8$ Hz, 1H), 1.92 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 1.66~1.55 (m, 2H), 1.45~1.26 (m, 18H), 0.88 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 71.83, 55.53, 45.33, 34.56, 32.05, 29.78, 29.75, 29.71, 29.67, 29.48, 25.43, 22.82, 14.25. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 251.1982, found 251.1981.

3.2.9 (2*S*,3*S*)-对甲苯磺酸 1,2-环氧-3-十四碳醇酯(**13**)的合成

在 0 °C 下向 50 mL 三口反应瓶中加入环氧醇 **12** (0.10 g, 0.44 mmol)与无水乙醚(10 mL), 搅拌均匀. 然后依次加入对甲苯磺酰氯(0.10 g, 0.53 mmol)和 KOH (0.037 g, 0.66 mmol), 继续搅拌反应 1 h. TLC 监测反应完全后, 停止反应, 用饱和 NH_4Cl 水溶液(5 mL)淬灭反应, 分液, 水层用乙醚萃取($20 \text{ mL} \times 3$), 合并有机相. 有机相用饱和 NaCl 水溶液(20 mL)洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩得到粗产物. 粗产物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$)纯化得到白色固体(2*S*,3*S*)-对甲苯磺酸 1,2-环氧-3-十四碳醇酯(**13**) (0.15 g, 产率 90%). m.p. 70~71 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +9.74$ (c 1.56, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.81 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.35~4.32 (m, 1H), 3.04 (ddd, $J=6.4, 4.1, 2.6$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J=4.5, 2.3$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J=4.8, 2.6$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.73~1.64 (m, 2H), 1.29~1.21 (m, 18H), 0.88 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 144.67, 134.37, 129.69, 127.92, 83.53, 52.76, 44.87, 31.97, 31.87, 29.67, 29.53, 29.40, 29.28, 24.86, 22.75, 21.70, 14.17. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{NaS}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 405.2070, found 405.2063.

3.2.10 (4*S*,5*R*)-4,5-环氧-1-十六碳炔(**14**)的合成

在氩气保护下, 室温下向 50 mL 反应瓶中加入无水四氢呋喃(15 mL)与三甲基硅基乙炔(0.086 g, 8.75 mmol), 搅拌均匀. 在 0.5 h 内缓慢滴入正丁基锂(3.13 mL, $2.4 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 正己烷溶液, 7.5 mmol), 搅拌反应 1 h. 将反应混合液降至 -70 °C, 在 0.5 h 内缓慢滴入环氧磺

酸酯 **13** (0.096 g, 2.50 mmol)的四氢呋喃(2 mL)溶液, 再缓慢滴入三氟化硼乙醚复合物(1.06 g, 7.5 mmol), 继续搅拌反应 1 h. TLC 监测反应完全后, 结束反应. 在冰浴冷却下, 用饱和 NH_4Cl 水溶液(10 mL)淬灭反应, 分液. 水层用乙醚($20 \text{ mL} \times 3$)萃取, 合并有机相. 有机相用饱和 NaCl 水溶液(20 mL)洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩得到炔二醇酯粗产物.

室温下, 将上述所制得的粗炔二醇酯溶于无水甲醇(30 mL), 加入 100 mL 三口反应瓶中, 然后加入碳酸钾(1.21 g, 8.75 mmol), 继续搅拌反应 0.5 h. TLC 监测反应完全后, 停止反应. 减压浓缩除去甲醇, 加入饱和 NH_4Cl 水溶液(15 mL), 乙醚($30 \text{ mL} \times 3$)萃取. 有机相用饱和 NaCl 水溶液(20 mL)洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩得到粗产物. 粗产物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=20:1$)纯化得到无色油状液体(4*S*,5*R*)-4,5-环氧-1-十六碳炔(**14**) (0.35 g, 2 步产率 60%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +17.22$ (c 1.39, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.15 (dt, $J=6.6, 4.9$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J=10.1, 5.7$ Hz, 1H), 2.58 (ddd, $J=17.2, 5.5, 2.6$ Hz, 1H), 2.28 (ddd, $J=17.2, 7.2, 2.6$ Hz, 1H), 2.05 (t, $J=2.6$ Hz, 1H), 1.56~1.52 (m, 2H), 1.51~1.26 (m, 18H), 0.86 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 79.60, 70.45, 57.15, 54.92, 32.05, 29.77, 29.67, 29.61, 29.48, 27.67, 26.59, 22.83, 18.63, 14.26. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ONa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 259.1093, found 259.1084.

3.2.11 (9*S*,10*R*)-9,10-环氧-3,6-二十一碳二炔(**15**)的合成

在氩气保护下, 室温下向 50 mL Schlenk 反应瓶中加入碘化亚铜(0.15 g, 0.76 mmol)和无水碳酸钠(0.067 g, 0.63 mmol), 然后加入四丁基氯化铵(0.12 g, 0.42 mmol)和环氧端炔 **14** (0.10 g, 0.42 mmol)的 DMF 溶液(10 mL), 搅拌 10 min. 将混合液降温至 -15 °C, 加入 1-溴-2-戊炔(0.093 g, 0.63 mmol)的 DMF 溶液(2 mL), 搅拌反应 2 h. 然后升温至室温, 继续搅拌反应 24 h, TLC 检测反应完全后, 停止反应. 在冰浴冷却下用饱和 NH_4Cl 水溶液(10 mL)淬灭反应, 分液, 水层用乙醚($20 \text{ mL} \times 3$)萃取, 合并有机相. 有机相用饱和 NaCl 水溶液(20 mL)洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩得到粗产物. 粗产物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=20:1$)纯化得到无色油状液体(9*S*,10*R*)-9,10-环氧-3,6-二十一碳二炔(**15**) (0.070 g, 产率 55%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +6.90$ (c 0.58, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.14~3.11 (m, 3H), 2.96~2.93 (m, 1H), 2.59~2.54 (m, 1H), 2.26 (ddt, $J=17.0, 7.1, 2.4$ Hz, 1H), 2.17 (qt, $J=7.5, 2.4$ Hz, 2H), 1.52 (td, $J=6.1, 3.3$ Hz, 2H), 1.37~1.26 (m, 18H), 1.12 (t, $J=7.5$ Hz, 3H),

0.87 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 82.22, 77.16, 75.52, 73.41, 57.26, 55.22, 32.06, 31.08, 29.79, 29.77, 29.70, 29.65, 29.49, 27.69, 26.63, 22.83, 18.92, 14.27, 14.01, 12.52, 9.89. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 325.2502, found 325.2486.

3.2.12 (3Z,6Z,9S,10R)-9,10-环氧-3,6-二十一碳二烯(5)的合成

在氩气保护下, 室温下向 50 mL Schlenk 反应瓶加入四水合醋酸镍(0.17 g, 0.47 mmol), 抽真空置换为氢气. 在氢气氛围下加入乙醇(10 mL), 再缓慢滴入硼氢化钠(0.018 g, 0.47 mmol)的乙醇溶液(2 mL), 搅拌 1 h. 然后加入 1,2-乙二胺(0.011 g, 1.89 mmol), 搅拌 10 min, 再加入环氧二炔 15 (0.014 g, 0.47 mmol), 继续搅拌反应 12 h, TLC 监测反应完全后, 停止反应. 减压浓缩除去乙醇, 加入乙醚(100 mL)搅拌溶解, 用砂芯漏斗过滤, 滤液用无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩得到粗产物. 粗产物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=20:1$)纯化得到无色油状液体(3Z,6Z,9S,10R)-9,10-环氧-3,6-二十一碳二烯(5) (0.12 g, 产率 85%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +1.52$ (c 2.37, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.52~5.29 (m, 4H), 2.95~2.91 (m, 2H), 2.80 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.39 (dq, $J=13.3$, 6.6 Hz, 1H), 2.23~2.20 (m, 1H), 2.09~2.04 (m, 2H), 1.55~1.26 (m, 20H), 0.97 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 132.37, 130.91, 126.83, 124.39, 57.34, 56.56, 32.06, 29.79, 29.78, 29.71, 29.49, 27.94, 26.76, 26.40, 25.86, 22.83, 20.72, 14.37, 14.25. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 329.2815, found 329.2809.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 5~15 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 图谱, 以及高分辨质谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Zhang, X.-Q.; Mang, D.-Z.; Liao, H.; Ye, J.; Qian, J.-L.; Dong, S.-L.; Zhang, Y.-N.; He, P.; Zhang, Q.-H.; Purba, E. R.; Zhang, L.-W. *J. Agric. Food Chem.* **2021**, *69*, 55.
- [2] Zhang, Q.; Zhou, F.-J. *Modern Agric. Sci. Technol.* **2020**, 104 (in Chinese). (张琼, 周凡杰, 现代农业科技, **2020**, 104.)
- [3] Jiang, D.; Wu, S.; Tan, M.; Wang, Q.; Zheng, L.; Yan, S.-c. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2021**, *174*, 104805.
- [4] Sun, Q.-Y.; Bai, L. *J. Green Sci. Technol.* **2020**, 119 (in Chinese). (孙启艳, 白琳, 绿色科技, **2020**, 119.)
- [5] Hill, A. S.; Kovalev, B. G.; Nikolaeva, L. N.; Roelofs, W. L. *J. Chem. Ecol.* **1982**, *8*, 383.
- [6] Zhang, Q.-H.; Schlyter, D.; Chu, D.; Ma, X.-Y.; Ninomiya, Y. *J. Appl. Entomol.* **1996**, *120*, 467.
- [7] Zhang, Q.-H.; Schlyter, F.; Chu, D.; Ma, X.-Y.; Ninomiya, Y. *J. Appl. Entomol.* **1998**, *122*, 523.
- [8] Wan, X.; Deng, J.-Y.; Wang, Y.-P. *Plant Protect.* **2021**, *47*, 103 (in Chinese). (万霞, 邓建宇, 王义平, 植物保护, **2021**, *47*, 103.)
- [9] Zhang, Q.-H.; Schlyter, F. *J. Chem. Ecol.* **1996**, *22*, 1783.
- [10] Kong, W.-N.; Wang, Y.; Guo, Y.-F.; Chai, X.-H.; Li, J.; Ma, R.-Y. *Pest Manage. Sci.* **2020**, *76*, 3225.
- [11] Yuan, G.-C.; Bian, Q.-H.; Wang, M.; Zhong, J.-C. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 2571 (in Chinese). (袁谷城, 边庆花, 王敏, 钟江春, 有机化学, **2021**, *41*, 2571.)
- [12] TbtH, M.; Buser, H. R.; Pena, A.; Arn, H.; Mori, K.; Takeuchi, T.; Nikolaeva, L. N.; Kovalev, B. G. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3405.
- [13] EL-Sayed, A. M.; Gibb, A. R.; Suckling, D. M. *New Zealand Plant Protect.* **2005**, *58*, 31.
- [14] Mori, K.; Ebata, T. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3471.
- [15] Nakanishi, A.; Mori, K. *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **2005**, *69*, 1007.
- [16] Bell, T. W.; Ciaccio, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 865.
- [17] Bell, T. W.; Ciaccio, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5153.
- [18] Pougny, J. R.; Rollin, P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2977.
- [19] Chakor, N. S.; Musso, L.; Dallavalle, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 844.
- [20] Raghavan, S.; Sudheer Babu, V.; Sridhar, B. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 557.
- [21] Gao, Y.; Klunder, J. M.; Hanson, R. M.; Masamune, H.; Ko, S. Y.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.
- [22] Ryall, K.; Silk, P. J.; Wu, J.; Mayo, P.; Lemay, M. A.; MaGee, D. *Naturwissenschaften* **2010**, *97*, 717.
- [23] Hanson, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3783.
- [24] Kang, S. K.; Kim, Y. S.; Lim, J. S.; Kim, K. S.; Kim, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 363.
- [25] MaGee, D. I.; Silk, P. J.; Wu, J.; Mayo, P. D.; Ryall, K. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5329.
- [26] Hebling, Y.; Adam, P.; Albrecht, P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1571.
- [27] Li, S.-N.; Fang, L.-L.; Zhong, J.-C.; Shen, J.-J.; Xu, H.; Yang, Y.-Q.; Hou, S.-C.; Bian, Q.-H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 591.
- [28] Bell, T. W.; Ciaccio, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5153.
- [29] Tallman, K. A.; Rector, C. L.; Porter, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5635.

(Li, L.; Fan, Y.)