

黑腹尼虎天牛接触性信息素的不对称合成

于士航[†] 刘嘉威[†] 安碧玉 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 黑腹尼虎天牛是一种危害林木与果树的蛀干害虫, 其接触性信息素为(*R*)-9-甲基二十七烷、(*R*)-7-甲基二十五烷和(*R*)-7-甲基二十七烷。以(*S*)-环氧丙烷为手性源, 环氧丙烷与格氏试剂的开环加成、仲磺酸酯与格氏试剂的 S_N2 烷基化以及手性醛的 Wittig 偶联为关键步骤, 发展了一种新的合成黑腹尼虎天牛接触性信息素的方法。

关键词 黑腹尼虎天牛; 接触性信息素; 手性源; (*S*)-环氧丙烷; 不对称合成

Asymmetric Synthesis of the Contact Sex Pheromone of *Neoclytus acuminatus acuminatus* (Fabricius)Yu, Shihang[†] Liu, Jiawei[†] An, Biyu Bian, Qinghua*
Wang, Min Zhong, Jiangchun*

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

Abstract *Neoclytus acuminatus acuminatus* (Fabricius) is a wood-boring pest of forests and orchards. Its contact sex pheromones were (*R*)-9-methylheptacosane, (*R*)-7-methylheptacosane and (*R*)-7-methylpentacosane. A new and efficient synthesis of the contact sex pheromone was developed from chiral synthon of (*S*)-2-methyloxirane. This procedure mainly involved ring-opening reaction of (*S*)-2-methyloxirane, S_N2 allylation of secondary tosylate and Wittig coupling of chiral aldehyde.

Keywords *Neoclytus acuminatus acuminatus*; contact sex pheromone; chiral source; (*S*)-2-methyloxirane; asymmetric synthesis

黑腹尼虎天牛[英文名 Red-headed ash borer, 拉丁名 *Neoclytus acuminatus acuminatus* (Fabricius)]是一种威胁林木与果树的蛀干害虫, 广泛分布于北美洲^[1-2]、西欧及南欧等区域^[3-4]。其幼虫在白蜡树、杨梅和橡树等许多落叶树的木质组织中生长发育, 影响树木生长, 造成树木长势减弱或者死亡、木材质量变差等危害^[4-5]。由于黑腹尼虎天牛属于蛀干害虫, 幼虫在树皮或树体中钻蛀取食, 危害多种树木, 防治该类害虫一直是植保科学领域的难题。

昆虫信息素是一种由昆虫自身分泌到体外, 用于调节种群行为和个体之间交流的化学物质^[6-7]。相较于传统化学杀虫剂手段, 基于昆虫信息素的防控治理策略具有高效, 很少产生抗性, 以及对环境友好等诸多优势, 具有极大的应用前景^[8]。Ginzel 等^[9-10]确定黑腹尼虎天牛

接触性信息素的活性成分为(*R*)-9-甲基二十七烷(**1**)、(*R*)-7-甲基二十五烷(**2**)和(*R*)-7-甲基二十七烷(**3**)(图 1)。Bello 等^[11-12]于 2013 年首次报道了合成黑腹尼虎天牛接

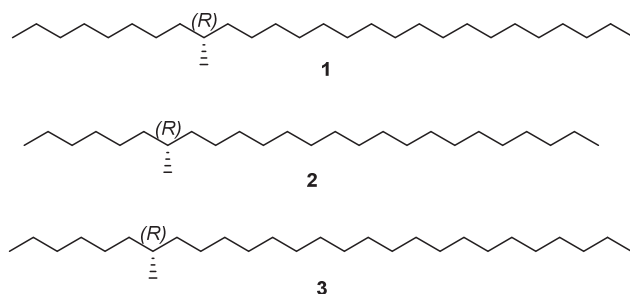


图 1 黑腹尼虎天牛接触性信息素

Figure 1 Contact sex pheromone of *Neoclytus acuminatus acuminatus*

* Corresponding authors. E-mail: zhong@cau.edu.cn; bianqinghua@cau.edu.cn

Received May 17, 2023; revised June 24, 2023; published online July 19, 2023.

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).

触性信息素的方法, 该方法以(*R*)-4-异丙基噁唑烷酮为手性助剂, 利用 Evans 手性诱导策略构建手性中心. 本工作发展了一种新的合成(*R*)-7-甲基二十七烷、(*R*)-7-甲基二十五烷和(*R*)-9-甲基二十七烷的方法. 合成的关键步骤包括环氧丙烷与格氏试剂的开环加成, 仲磺酸酯与格氏试剂的 S_N2 烷基化, 以及手性醛的 Wittig 偶联等反应.

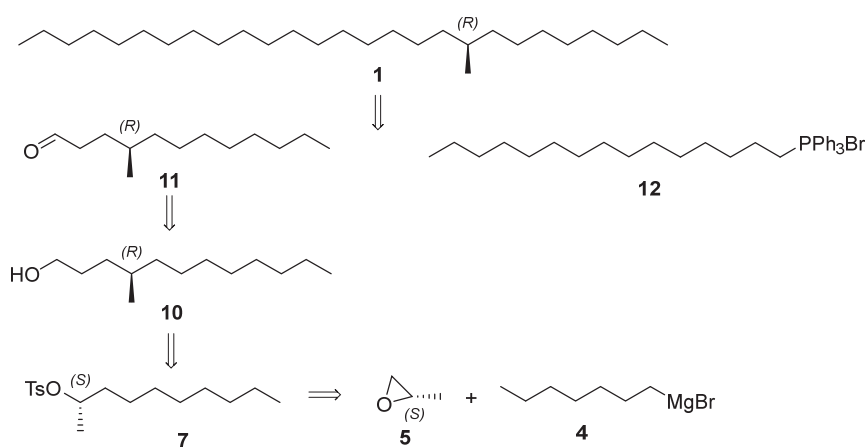
1 结果与讨论

(*R*)-9-甲基二十七烷(**1**)的逆合成分析如 Scheme 1 所示, 目标信息素 **1** 为单手性甲基取代的直链烷烃. 该烷烃可以由(*R*)-4-甲基十二醛(**11**)与十五烷基三苯基溴化磷(**12**)发生 Wittig 反应, 然后进行催化氢化制得. 手性醛 **11** 可以由手性伯醇 **10** 经 Dess-Martin 氧化得到. **10** 可以由手性磺酸酯 **7** 与烯丙基溴化镁(**8**)进行 S_N2 反应, 发生构型翻转形成末端烯烃, 然后通过硼氢化氧化反应制得. 手性磺酸酯 **7** 可以由(*S*)-环氧丙烷(**5**)与正庚基溴化镁(**4**)开环加成, 然后进行磺酰化反应制得. 按照与合成接触性信息素 **1** 相似的步骤, 可以完成(*R*)-7-甲基二十五烷(**2**)和(*R*)-7-甲基二十七烷(**3**)的制备.

基于接触性信息素 **1** 的逆合成分析, 我们首先研究

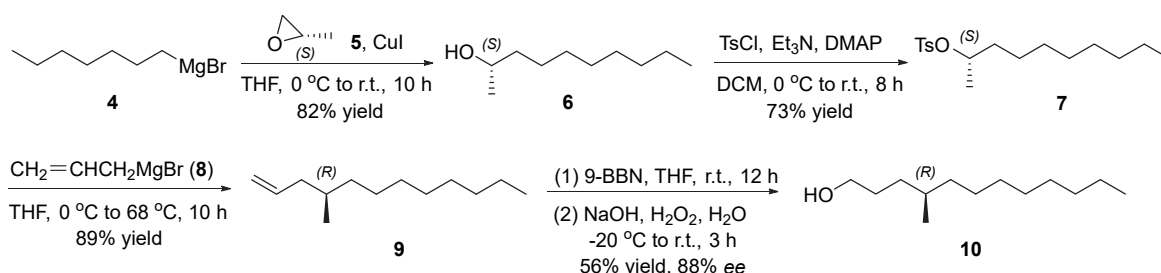
了关键中间体手性伯醇 **10** 的合成(Scheme 2). 以(*S*)-环氧丙烷(**5**)和正庚基溴化镁(**4**)为起始原料, 在碘化亚铜催化下进行开环加成反应, 以 82% 的产率得到手性仲醇 **6**^[13-14]. 该中间体的比旋光度 $\{[\alpha]_D^{25} + 5.70 (c 3.65, \text{CHCl}_3)\}$ 与文献值 $(+6.08)$ 均为正值^[15], 结果表明 **6** 的绝对构型为(*S*). 醇 **6** 与对甲苯磺酰氯反应, 以 73% 的产率制得手性磺酸酯 **7**^[16]. **7** 与烯丙基溴化镁(**8**)反应得到末端烯 **9**, 产率为 89%^[17]; 然后通过硼氢化氧化反应将 **9** 的末端双键转变为羟基, 以 56% 的产率合成伯醇 **10**^[18-19]. **10** 的比旋光度为 $[\alpha]_D^{25} + 1.74 (c 2.07, \text{CHCl}_3)$, 与文献数据 $\{[\alpha]_D^{25} + 1.67 (c 3.78, \text{CHCl}_3)\}$ 一致^[20], 可确定 **10** 的绝对构型为(*R*), 该结果也表明手性磺酸酯 **7** 与烯丙基溴化镁(**8**)偶联反应发生了 Walden 翻转^[21].

完成手性伯醇 **10** 的制备后, 对目标化合物 **1** 的合成进行了研究(Scheme 3). 用 Dess-Martin 氧化剂处理伯醇 **10** 得到手性醛 **11**^[22], 然后与十五烷基三苯基溴化磷(**12**)进行 Wittig 反应, 得到手性烯烃 **13**(产率 67%, *Z*:*E* = 87:13, 根据其 ^{13}C NMR 测定)^[23], 最后, 通过钯/碳催化的加氢反应还原烯烃 **13** 的双键, 以 90% 的产率实现了目标信息素(*R*)-9-甲基二十七烷(**1**)的合成^[24], 其比旋光度与文献值均为负值, 且波谱数据与文献值相同^[11].



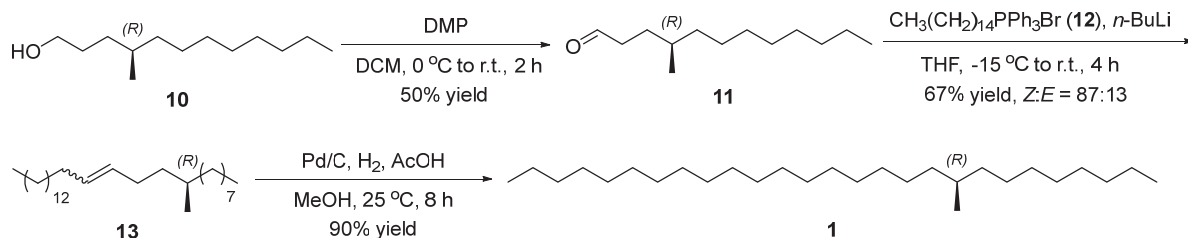
图式 1 接触性信息素 **1** 的逆合成分析

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



图式 2 手性伯醇 **10** 的合成

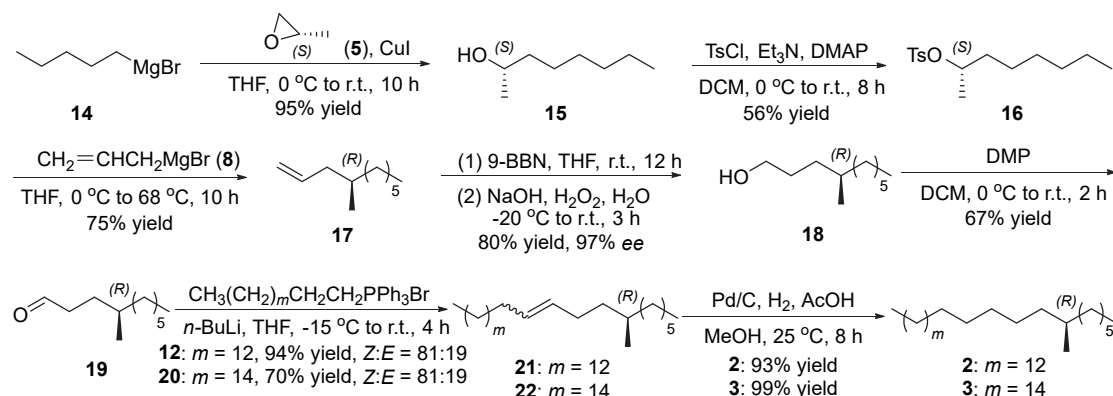
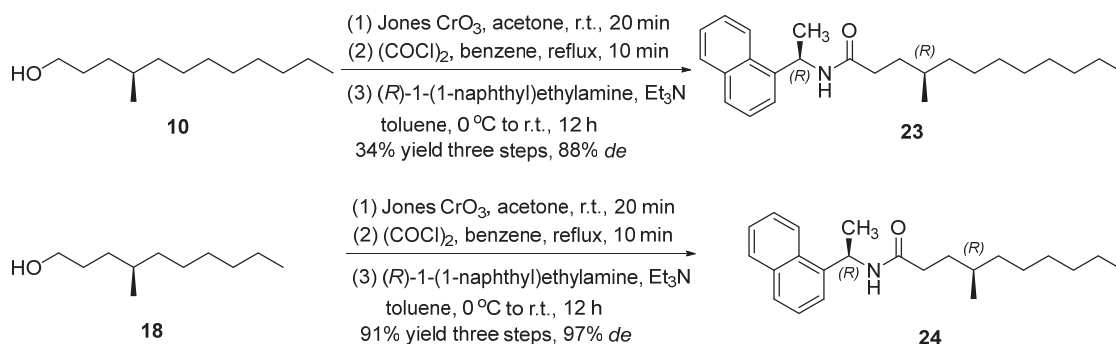
Scheme 2 Synthesis of chiral primary alcohol **10**

图式 3 接触性信息素 **1** 的合成Scheme 3 Synthesis of contact sex pheromone **1**

按照与合成接触性信息素 **1** 相似的步骤, 完成了接触性信息素 **2** 与 **3** 的研究(Scheme 4). 先将(*S*)-环氧丙烷(**5**)和正戊基溴化镁(**14**)进行开环反应, 以 95%的产率制得(*S*)-2-辛醇(**15**), **15** 的比旋光度与文献值一致, 说明其绝对构型为(*S*)^[25]. 然后经过磺酰化、格氏试剂偶联、与硼氢化氧化反应制得关键中间体手性伯醇 **18**, 通过与文献对比, 伯醇 **18** 的比旋光度与文献值一致^[26], 表明其绝对构型为(*R*), 同时也说明仲磺酸酯 **16** 的烯丙基化反应发生了 Walden 翻转. 最后, 经 Dess-Martin 氧化、Wittig 反应和催化加氢反应合成了(*R*)-9-甲基二十五烷(**2**)和(*R*)-7-甲基二十七烷(**3**). 利用 ¹H NMR、¹³C NMR、比旋光度与电子轰击质谱(EIMS)对目标信息素 **2** 与 **3** 的

结构进行表征, 结果显示目标信息素 **2** 与 **3** 的比旋光度与文献值均为负值, 波谱数据也与文献报道相同^[10-12].

在手性伯醇 **10** 和 **18** 制备目标信息素 **1~3** 的反应中, 均不涉及手性碳原子, 而且反应条件比较温和, 因此, 目标信息素 **1~3** 的 *ee* 值应与手性伯醇 **10** 与 **18** 的 *ee* 值相同. 为测定手性伯醇 **10** 和 **18** 的光学纯度, 本工作将伯醇氧化为羧酸^[27], 再与草酰氯生成酰氯, 最后与(*R*)- α -萘乙胺反应制得酰胺 **23** 与 **24** (Scheme 5)^[28]. 通过高效液相色谱(HPLC)法对酰胺 **23** 与 **24** 进行分析, 测定其 *de* 值分别为 88%和 97%, 表明手性伯醇 **10** 和 **18** 的 *ee* 值分别为 88%和 97%. 因此, 合成的黑腹尼虎天牛接触性信息素 **1~3** 的 *ee* 值为 88%~97%.

图式 4 接触性信息素 **2** 和 **3** 的合成Scheme 4 Synthesis of contact sex pheromones **2** and **3**图式 5 酰胺 **23** 与 **24** 的合成Scheme 5 Synthesis of amides **23** and **24**

2 结论

以(*S*)-环氧丙烷作为手性源,通过环氧丙烷的开环加成反应、仲磺酸酯与烯丙基格氏试剂的 S_N2 偶联、手性醛的 Wittig 反应等关键步骤,完成了黑腹尼虎天牛接触性信息素(*R*)-9-甲基二十七烷、(*R*)-7-甲基二十五烷和(*R*)-7-甲基二十七烷的不对称合成. 利用 ^1H NMR, ^{13}C NMR 与 EIMS 对目标信息素 **1~3** 的结构进行了表征. 目标信息素 **1~3** 比旋光度与文献值均为负值,而且由手性伯醇 **10** 和 **18** 制备 **1~3** 的反应中,均不涉及手性碳原子,反应条件比较温和,说明 **1~3** 的绝对构型为(*R*). 但是,由于目标信息素 **1~3** 的比旋光度很小,还需由生物活性测试进一步确定其绝对构型. 本工作的研究结果对于黑腹尼虎天牛的绿色防控具有一定的应用价值.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点由北京 X-4 熔点测定仪测定,温度计未进行校正;旋光度用 Rudolph AUTOPOL-IV 旋光仪测定; ^1H NMR 及 ^{13}C NMR 谱图由 Bruker Ascend™ 500 MHz 核磁共振仪测定,四甲基硅烷(δ 0.00)为 ^1H NMR 谱图的内标, CDCl_3 (δ 77.16)用作 ^{13}C NMR 谱图内标;高分辨率质谱(HRMS)由 Waters LCT Premier™液谱-质谱仪测定;高效液相色谱由 Agilent 1200 高效液相色谱仪测定,色谱柱为 Chiripak AS-H 柱.

除特殊说明外,所有反应均采用氩气保护,并利用史莱克无水无氧技术进行操作. 四氢呋喃(THF)、三乙胺、二氯甲烷(DCM)等溶剂加入氢化钙搅拌干燥 8 h 后蒸馏进行无水处理. (*S*)-环氧丙烷、正庚基溴化镁、碘化亚铜、对甲基苯磺酰氯、烯丙基溴化镁、Dess-Martin 试剂、正丁基锂及(*R*)- α -萘乙胺等试剂均为分析纯,直接使用.

3.2 实验方法

3.2.1 (*S*)-2-癸醇(**6**)的合成

氩气保护下向 500 mL 四口瓶中加入碘化亚铜(0.48 g, 2.52 mmol),然后加入无水 THF (20 mL)和(*S*)-环氧丙烷(**5**) (1.47 g, 25.27 mmol),搅拌均匀. 将混合液冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$,通过恒压滴液漏斗逐滴加入正庚基溴化镁(**4**) (98.8 mL, 1.0 mol/L THF 溶液, 98.80 mmol). 将反应混合液升温至室温,搅拌反应 10 h,加入饱和氯化铵水溶液(150 mL)淬灭反应,分离有机相与水相. 水相用乙酸乙酯(150 mL $\times$ 3)萃取,萃取液与有机相合并. 用饱和食盐水(400 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸馏去除溶剂得到粗产物. 用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=20:1$)纯化粗产物,制得 3.26 g 无色油状液体

(*S*)-2-癸醇(**6**), 产率 82%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +5.70$ (c 3.65, CHCl_3) (lit.^[15] $[\alpha]_{\text{D}} +6.08$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.81~3.75 (m, 1H), 1.69 (br s, 1H), 1.44~1.40 (m, 2H), 1.31~1.27 (m, 10H), 1.18 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 68.21, 39.47, 31.99, 29.77, 29.70, 29.38, 25.89, 23.52, 22.76, 14.18; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}$ $[\text{M}+\text{K}]^+$ 197.1302, found 197.1297.

3.2.2 (*S*)-4-甲基苯磺酸 2-癸酯(**7**)的合成

氩气保护下,在 200 mL 史莱克瓶中加入无水 DCM (40 mL),然后依次加入手性仲醇 **6** (3.04 g, 19.21 mmol)的无水 DCM (10 mL)溶液和三乙胺(5.44 g, 53.80 mmol). 将混合溶液冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$,加入 4-二甲氨基吡啶(DMAP) (2.35 g, 19.21 mmol)的无水 DCM (10 mL)溶液,再逐滴加入对甲基苯磺酰氯(TsCl) (6.96 g, 36.50 mmol)的无水 DCM (10 mL)溶液. 将反应液升温至室温,搅拌反应 8 h,加入饱和氯化铵水溶液(40 mL)淬灭反应,分离有机相与水相,用 DCM (50 mL $\times$ 3)萃取水相. 萃取液与有机相合并,用饱和食盐水(250 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸馏去除溶剂得到粗产物. 用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=40:1$)纯化粗产物,制得无色油状液体(*R*)-4-甲基苯磺酸 2-癸酯(**7**), 4.36 g, 产率 73%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +5.34$ (c 1.87, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.79 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.63~4.57 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.66~1.56 (m, 1H), 1.50~1.44 (m, 1H), 1.30~1.24 (m, 5H), 1.23~1.13 (m, 10H), 0.88 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 144.46, 134.74, 129.79, 127.81, 80.79, 36.57, 31.91, 29.44, 29.23, 24.95, 22.73, 21.68, 20.95, 14.18; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 313.1832, found 313.1820.

3.2.3 (*R*)-4-甲基-1-十二碳烯(**9**)的合成

氩气保护下在 250 mL 三口瓶中加入无水 THF (50 mL)和手性磺酸酯 **7** (4.36 g, 13.95 mmol)的无水 THF (10 mL)溶液,搅拌溶解. 将混合液冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$,然后逐滴加入烯丙基溴化镁(**8**) (16.7 mL 1.0 mol/L THF 溶液, 16.70 mmol). 将反应液加热至 68 $^{\circ}\text{C}$ 并搅拌反应 10 h,加入饱和氯化铵水溶液(20 mL)淬灭反应. 分离有机相与水相,用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 3)萃取水相,萃取液与有机相合并. 然后用饱和食盐水(120 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸馏去除溶剂得到粗产物. 用硅胶柱层析(石油醚)纯化粗产物,得到 2.26 g 无色油状液体(*R*)-4-甲基-1-十二碳烯(**9**), 产率 89%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -3.55$ (c 2.47, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.78 (ddt, $J=17.2$, 10.3, 7.1 Hz, 1H), 5.00~4.96 (m, 2H), 2.08~2.03 (m, 1H), 1.90~1.85 (m, 1H), 1.50~1.46 (m, 1H), 1.30~1.26

(m, 14H), 0.90~0.85 (m, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 137.98, 115.50, 41.61, 36.74, 32.94, 32.08, 30.10, 29.83, 29.52, 27.25, 22.85, 19.60, 14.27; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{27}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 183.2107, found 183.2119.

3.2.4 (R)-4-甲基-1-十二醇(**10**)的合成

氩气保护下在 250 mL 四口瓶中加入手性烯烃 **9** (2.21 g, 12.12 mmol)的无水 THF (20 mL)溶液, 然后在室温下通过恒压滴液漏斗逐滴加入 9-硼二环[3.3.1]壬烷(9-BBN) (78.0 mL 0.5 mol/L THF 溶液, 39.00 mmol). 将反应液搅拌反应 12 h, 然后冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$. 通过滴液漏斗缓慢加入氢氧化钠(2.98 g, 74.50 mmol)的水(24 mL)溶液. 将混合液搅拌 30 min, 然后冷却至 -20 $^{\circ}\text{C}$, 通过滴液漏斗逐滴加入质量分数为 30%的过氧化氢水溶液(24 mL, 211.70 mmol). 将反应液自然升温至室温, 继续搅拌反应 3 h, 加入饱和氯化铵水溶液(25 mL)淬灭反应. 分离有机相与水相, 用乙酸乙酯(25 mL $\times$ 3)萃取水相, 萃取液与有机相合并. 然后用饱和食盐水(120 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏去除溶剂得到粗产物. 用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=20:1$)纯化粗产物, 制得无色油状液体(R)-4-甲基-1-十二醇(**10**), 1.36 g, 产率 56%, 88% ee. 通过 HPLC 法测定其酰胺衍生物 **23** 的 de 测定). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 1.74$ (c 2.07, CHCl_3) [lit.^[20] $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 1.67$ (c 3.78, CHCl_3)]; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.55 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.27~2.17 (m, 1H), 1.53~1.42 (m, 2H), 1.32 (s, 1H), 1.25~1.18 (m, 14H), 1.11~1.02 (m, 2H), 0.82~0.79 (m, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 63.58, 37.11, 33.06, 32.75, 32.05, 30.45, 30.13, 29.81, 29.49, 27.17, 22.82, 19.76, 14.25; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{O}$ $[\text{M} + \text{K}]^+$ 239.1772, found 239.1788.

3.2.5 (R)-4-甲基十二醛(**11**)的合成

在 100 mL 圆底烧瓶中加入手性醇 **10** (1.28 g, 6.40 mmol)的无水 DCM (40 mL)溶液, 冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$, 然后缓慢加入 Dess-Martin 试剂(3.26 g, 7.68 mmol). 将混合液在 0 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 10 min, 然后升温至室温, 继续搅拌反应 2 h. 加入饱和硫代硫酸钠水溶液(40 mL)淬灭反应, 分离有机相与水相. 用 DCM (40 mL $\times$ 3)萃取水相, 合并萃取液与有机相. 然后用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏去除溶剂得到粗产物. 用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=60:1$)纯化粗产物, 制得无色油状液体(R)-4-甲基十二醛(**11**), 0.64 g, 产率 50%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 6.95$ (c 0.63, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.77 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 2.42 (tdd, $J=8.9, 6.0, 2.0$ Hz, 2H), 1.70~1.62 (m, 1H), 1.46~1.41 (m, 2H), 1.30~1.26 (m, 14H), 0.90~0.86 (m, 6H); ^{13}C NMR (126

MHz, CDCl_3) δ : 203.22, 41.87, 36.83, 32.53, 32.05, 30.05, 29.77, 29.47, 29.05, 27.09, 22.82, 19.50, 14.25; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{ONa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 221.1876, found 221.1886.

3.2.6 (R)-9-甲基-12-二十七碳烯(**13**)的合成

氩气保护下在 50 mL 史莱克管中加入十五烷基三苯基溴化磷(**12**, 2.67 g, 4.82 mmol)与无水 THF (10 mL), 搅拌均匀. 将混合溶液冷却至 -15 $^{\circ}\text{C}$, 逐滴加入正丁基锂(2.7 mL 2.4 mol/L 正己烷溶液, 6.48 mmol), 形成红色磷叶立德溶液. 将该溶液升温至室温, 搅拌反应 1 h, 然后重新冷却至 -15 $^{\circ}\text{C}$, 逐滴加入手性醛 **11** (0.64 g, 3.23 mmol)的无水 THF (5 mL)溶液. 将反应混合物在 -15 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 2 h, 再升温至室温, 继续搅拌反应 2 h. 加入饱和氯化铵水溶液(10 mL)淬灭反应, 分离有机相与水相. 用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取水相, 与有机相合并. 然后用饱和食盐水(45 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏去除溶剂得到粗产物. 用硅胶柱层析(石油醚)纯化粗产物, 制得无色油状液体(R)-9-甲基-12-二十七碳烯(**13**), 0.85 g, 产率 67%, $Z:E=87:13$, 由其 ^{13}C NMR 测定. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.39~5.33 (m, 2H), 2.07~1.95 (m, 4H), 1.33~1.26 (m, 41H), 0.89~0.85 (m, 9H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 130.24, 129.90, 37.25, 37.14, 32.57, 32.13, 30.23, 29.97, 29.90, 29.86, 29.76, 29.56, 29.51, 27.38, 27.24, 24.94, 22.88, 19.76, 14.28; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{56}\text{K}$ $[\text{M} + \text{K}]^+$ 431.4014, found 431.3990.

3.2.7 (R)-9-甲基二十七烷(**1**)的合成

在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下向 100 mL 三口瓶中加入 10%钯/碳(0.080 g)和甲醇(25 mL), 将反应瓶充满氢气, 然后加入烯烃 **13** (0.79 g, 2.01 mmol)的甲醇(5 mL)溶液与冰醋酸(0.05 mL). 将反应混合物微热至 25 $^{\circ}\text{C}$, 搅拌反应 8 h. 先抽滤除去钯碳, 再用 DCM (10 mL $\times$ 3)洗涤滤饼. 将滤液与洗涤液合并, 减压蒸馏去除溶剂得到粗产物. 用硅胶柱层析(石油醚)纯化粗产物, 制得白色固体(R)-9-甲基二十七烷(**1**), 0.72 g, 产率 91%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 0.70$ (c 2.27, CHCl_3) [lit.^[11] $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 0.27$ (natural)]. m.p. 27~28 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.33~1.21 (m, 47H), 0.88 (t, $J=6.9$ Hz, 6H), 0.83 (d, $J=6.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 37.30, 32.95, 32.14, 30.25, 29.95, 29.91, 29.87, 29.58, 27.30, 22.89, 19.89, 14.29; EIMS m/z (%): 43.1 (54.3), 57.1 (100), 71.1 (85.2), 85.1 (77.1), 99.1 (21.5), 113.1 (10.0), 140.1 (42.0), 281.3 (13.8), 379.4 ($[\text{M} - \text{CH}_3]^+$, 2.6).

3.2.8 (S)-2-辛醇(**15**)的合成

按照与合成仲醇 **6** 类似的方法, 由(S)-环氧丙烷(**5**)

(2.00 g, 34.44 mmol)和正戊基溴化镁(**14**) (134.7 mL 1.0 mol/L THF 溶液, 134.7 mmol)的开环反应制得无色油状液体(*S*)-2-辛醇(**15**), 4.27 g, 产率 95%. $[\alpha]_D^{25} + 5.43$ (*c* 1.40, CHCl₃) [lit.^[25] $[\alpha]_D^{15} + 7.70$]. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 3.82~3.76 (m, 1H), 1.45~1.39 (m, 3H), 1.31~1.29 (m, 8H), 1.19 (d, *J*=6.2 Hz, 3H), 0.89 (t, *J*=6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 68.37, 39.53, 31.98, 29.46, 25.88, 23.63, 22.76, 14.22; HRMS (ESI) calcd for C₈H₁₈O [M+H]⁺ 131.1430, found 131.1427.

3.2.9 (*S*)-4-甲基苯磺酸 2-辛酯(**16**)的合成

按照与合成磺酸酯 **7** 类似的方法, 由(*S*)-2-辛醇(**15**) (4.27 g, 32.79 mmol)和 TsCl (11.86 g, 62.21 mmol)的磺酰化反应, 制得无色油状液体(*S*)-4-甲基苯磺酸 2-辛酯(**16**), 5.21 g, 产率 56%. $[\alpha]_D^{25} + 3.42$ (*c* 2.57, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.79 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.63~4.57 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.61~1.44 (m, 2H), 1.26 (d, *J*=6.3 Hz, 3H), 1.23~1.15 (m, 8H), 0.85 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 144.48, 134.75, 129.80, 127.84, 80.82, 36.61, 31.70, 28.91, 24.94, 22.59, 21.72, 20.98, 14.15; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₂₄O₃NaS [M+Na]⁺ 307.1338, found 307.1342.

3.2.10 (*R*)-4-甲基-1-十二碳烯(**17**)的合成

按照与合成烯烃 **9** 类似的方法, 由磺酸酯 **16** (5.21 g, 18.32 mmol)和烯丙基溴化镁(**8**) (23.8 mL 1.0 mol/L THF 溶液, 23.8 mmol)的偶联反应, 制得无色油状液体(*R*)-4-甲基-1-十二碳烯(**17**), 2.11 g, 产率 75%. $[\alpha]_D^{22} + 5.56$ (*c* 1.08, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 5.78 (ddt, *J*=17.2, 10.3, 7.1 Hz, 1H), 5.00~4.96 (m, 2H), 2.08~2.03 (m, 1H), 1.90~1.85 (m, 1H), 1.51~1.45 (m, 1H), 1.30~1.26 (m, 10H), 0.90~0.85 (m, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 137.97, 115.50, 41.63, 36.76, 32.96, 32.11, 29.78, 27.22, 22.86, 19.61, 14.26; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₂₃ [M+H]⁺ 155.1794, found 155.1795.

3.2.11 (*R*)-4-甲基-1-癸醇(**18**)的合成

按照与合成伯醇 **10** 类似的方法, 由烯烃 **17** (1.28 g, 8.30 mmol)与 9-BBN (49.9 mL 0.5 mol/L THF 溶液, 24.95 mmol)制得无色油状液体(*R*)-4-甲基-1-癸醇(**18**), 1.15 g, 产率 80%, 97% *ee*, 由 HPLC 法测定其酰胺衍生物 **24** 的 *de* 确定). $[\alpha]_D^{22} + 2.93$ (*c* 1.37, CHCl₃) [lit.^[26] $[\alpha]_D^{20} + 4.7$ (*c* 0.30, CHCl₃)]; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 3.62 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 1.63~1.58 (m, 2H), 1.56~1.51 (m, 1H), 1.40~1.26 (m, 12H), 1.17~1.10 (m, 1H), 0.90~0.87 (m, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 63.54, 37.11, 33.07, 32.75, 32.06, 30.46, 29.78, 27.12, 22.81, 19.75, 14.23;

HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₂₄OK [M+K]⁺ 211.1459, found 211.1449.

3.2.12 (*R*)-4-甲基癸醛(**19**)的合成

按照与合成醛 **11** 类似的方法, 由手性醇 **18** (1.05 g, 6.09 mmol)和 Dess-Martin 试剂(3.99 g, 9.41 mmol)的氧化反应, 制得无色油状液体(*R*)-4-甲基癸醛(**19**), 0.69 g, 产率 67%. $[\alpha]_D^{22} + 1.75$ (*c* 0.69, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 9.77 (s, 1H), 2.42 (dt, *J*=8.7, 8.3 Hz, 2H), 1.69~1.64 (m, 1H), 1.46~1.41 (m, 2H), 1.30~1.26 (m, 10H), 0.90~0.87 (m, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 203.18, 41.84, 36.80, 32.50, 32.01, 29.69, 29.01, 27.03, 22.79, 19.47, 14.22; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₂₂O [M+H]⁺ 171.1743, found 171.1744.

3.2.13 (*R*)-7-甲基-10-二十五碳烯(**21**)的合成

按照与合成烯烃 **13** 类似的方法, 由醛 **19** (0.60 g, 3.52 mmol)和十五烷基三苯基溴化磷(**12**, 2.92 g, 5.27 mmol)的 Wittig 偶联反应, 制得无色油状液体(*R*)-7-甲基-10-二十五碳烯(**21**), 1.21 g, 产率 94%, *Z*:*E*=81:19, 由其 ¹³C NMR 测定. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 5.39~5.29 (m, 2H), 2.06~1.94 (m, 4H), 1.34~1.26 (m, 37H), 0.89~0.84 (m, 9H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 130.24, 129.90, 37.25, 37.13, 32.57, 32.13, 32.10, 29.95, 29.87, 29.83, 29.74, 29.71, 29.54, 29.49, 27.38, 27.17, 24.95, 22.86, 19.76, 14.27; HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₅₂-Na [M+Na]⁺ 387.3961, found 387.3938.

3.2.14 (*R*)-7-甲基二十五烷(**2**)的合成

按照与合成烷烃 **1** 类似的方法, 由 10%钨/碳(0.020 g)催化(*R*)-7-甲基-10-二十五碳烯(**21**) (1.21 g, 3.31 mmol)的加氢还原, 制得白色固体(*R*)-7-二十五烷(**2**), 1.13 g, 产率 93%. $[\alpha]_D^{20} - 0.35$ (*c* 3.39, CHCl₃) [lit.^[10] $[\alpha]_D^{25} - 0.29$ (natural)]; m.p. 24~25 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.34~1.22 (m, 45H), 0.88 (t, *J*=6.8 Hz, 6H), 0.83 (d, *J*=6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 37.28, 32.93, 32.14, 32.11, 30.21, 29.88, 29.84, 29.55, 27.26, 27.23, 22.87, 19.88, 14.29; EIMS *m/z* (%): 43.1 (45.4), 57.1 (100), 71.1 (92.9), 85.1 (36.5), 112.1 (47.7), 281.3 (14.5), 351.4 ([M-CH₃]⁺, 2.7).

3.2.15 (*R*)-7-甲基-10-二十七碳烯(**22**)的合成

按照与合成烯烃 **13** 类似的方法, 由醛 **19** (0.70 g, 4.11 mmol)和十七烷基三苯基溴化磷(**20**, 3.59 g, 6.17 mmol)的 Wittig 偶联反应, 制得无色油状液体(*R*)-7-甲基-10-二十七碳烯(**22**), 1.12 g, 产率 70%, *Z*:*E*=81:19, 由其 ¹³C NMR 测定. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 5.39~5.31 (m, 2H), 2.05~1.96 (m, 4H), 1.36~1.26 (s, 41H), 0.89~0.84 (m, 9H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ :

130.23, 129.90, 37.25, 37.14, 32.57, 32.14, 32.12, 29.97, 29.89, 29.85, 29.76, 29.55, 29.51, 27.38, 27.19, 24.95, 22.88, 19.76, 14.29; HRMS (ESI) calcd for $C_{28}H_{56}Na$ $[M+Na]^+$ 415.4274, found 415.4323.

3.2.16 (R)-7-甲基二十七烷(**3**)的合成

按照与合成烷烃 **1** 类似的方法, 以 10%钨/碳(0.15 g)催化烯烃 **22** (1.07 g, 2.72 mmol)的加氢还原, 制得白色固体(R)-7-甲基二十七烷(**3**), 1.07 g, 产率 99%. $[\alpha]_D^{20}$ -1.05 (*c* 3.79, $CHCl_3$) [lit.^[12] $[\alpha]_D^{21}$ -0.25 (*c* 3.75, CH_2Cl_2)]; m.p. 34~36 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.29~1.21 (s, 49H), 0.88 (t, *J*=6.8 Hz, 6H), 0.83 (d, *J*=6.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 37.28, 32.93, 32.15, 32.11, 30.22, 29.89, 29.85, 29.55, 27.27, 27.23, 22.87, 19.88, 14.29; EIMS *m/z* (%): 43.1 (43.9), 57.1 (100), 71.1 (91.1), 85.1 (35.3), 99.1 (12.7), 112.1 (49.7), 309.3 (12.6), 379.4 ($[M-CH_3]^+$, 2.2).

3.2.17 (R)-4-甲基十二酰[(R)-1-萘基]乙胺(**23**)的合成

将手性醇 **10** (0.030 g, 0.15 mmol)的丙酮(2 mL)溶液加入 10 mL 史莱克管中, 在搅拌下逐滴加入琼斯试剂(0.5 mL, 2.0 mol/L, 1.00 mmol). 将反应液在室温下搅拌反应 20 min, 加入水(2 mL)稀释反应液. 用正己烷(3 mL×3)萃取, 合并萃取液. 然后用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏去除溶剂得到(R)-4-甲基十二酸粗产物.

氮气保护下在 10 mL 史莱克管中加入(R)-4-甲基十二酸粗产物的无水苯(2 mL)溶液, 将溶液冷却至 0 °C, 逐滴加入草酰氯(0.15 mL, 1.90 mmol). 将反应液加热至 80 °C, 继续回流反应 10 min. 然后减压蒸馏除去溶剂及草酰氯, 制得(R)-4-甲基十二酰氯粗产物.

氮气保护下在 10 mL 史莱克管中加入无水甲苯(1 mL)、(R)- α -萘乙胺(0.040 g, 0.23 mmol)与三乙胺(0.10 g, 0.99 mmol), 室温下搅拌溶解. 然后将混合溶液降温至 0 °C, 逐滴加入(R)-4-甲基十二酰氯粗产物的无水甲苯(1 mL)溶液. 将反应液升温至室温, 搅拌反应 12 h, 加入饱和氯化铵水溶液(3 mL)淬灭反应. 分离有机相与水相, 用乙酸乙酯(3 mL×3)萃取水相, 与有机相合并. 然后用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏去除溶剂得到粗产物. 用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯, *V*:*V*=20:1)纯化粗产物, 制得白色固体(R)-4-甲基十二酰[(R)-1-萘基]乙胺(**23**), 0.019 g, 三步产率 34%, 88% *de*. HPLC 法测定 *de* 值的条件: Chiralpak AS-H 手性色谱柱, VWD 检测器, 吸收波长 254 nm, 正己烷/异丙醇(*V*:*V*=97:3)作为流动相, 流速 1.0 mL/min. $[\alpha]_D^{15}$ +22.40 (*c* 1.00, $CHCl_3$); m.p. 77~79 °C; 1H NMR (500

MHz, $CDCl_3$) δ : 8.09 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.55~7.44 (m, 4H), 5.97~5.91 (m, 1H), 5.64 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.22~2.08 (m, 2H), 1.67 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.65~1.61 (m, 2H), 1.47~1.43 (m, 1H), 1.31~1.21 (m, 15H), 0.88 (t, *J*=6.6 Hz, 3H), 0.82 (d, *J*=6.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 172.36, 138.46, 134.10, 131.36, 128.88, 128.55, 126.71, 126.05, 125.30, 123.72, 122.70, 44.59, 36.89, 34.75, 32.91, 32.67, 32.05, 30.07, 29.84, 29.77, 29.47, 27.10, 22.82, 20.70, 19.47, 14.26; HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{38}ON$ $[M+H]^+$ 368.2948, found 368.2935.

3.2.18 (R)-4-甲基癸酰[(R)-1-萘基]乙胺(**24**)的合成

按照与合成酰胺 **23** 类似的方法, (R)-4-甲基-1-癸醇(**18**) (0.10 g, 0.58 mmol)经琼斯氧化、与草酰氯反应, 制得(R)-4-甲基癸酰氯, 然后和(R)- α -萘乙胺(0.13 g, 0.76 mmol)反应制得白色固体(R)-4-甲基癸酰[(R)-1-萘基]乙胺(**24**), 0.18 g, 三步产率 91%, 97% *de*. HPLC 法测定 *de* 值的条件: Chiralpak AS-H 手性色谱柱, VWD 检测器, 吸收波长 254 nm, 正己烷/异丙醇(*V*:*V*=98:2)作为流动相, 流速 1.0 mL/min. $[\alpha]_D^{22}$ +40.06 (*c* 2.13, $CHCl_3$); m.p. 71~73 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.09 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.55~7.43 (m, 4H), 5.96~5.91 (m, 1H), 5.67 (br s, 1H), 2.20~2.10 (m, 2H), 1.66 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.44~1.37 (m, 2H), 1.27~1.19 (m, 10 H), 1.07~1.05 (m, 1H), 0.87 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.83 (d, *J*=6.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 172.32, 138.44, 134.06, 131.33, 128.86, 128.51, 126.68, 126.03, 125.28, 123.71, 122.67, 44.54, 36.85, 34.74, 32.91, 32.66, 32.01, 29.71, 27.03, 22.79, 20.72, 19.49, 14.24; HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{27}ONNa$ $[M+Na]^+$ 320.1985, found 320.1995.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **6~24** 的 1H NMR 和 ^{13}C NMR 图谱, 化合物 **23** 和 **24** 的高效液相色谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Keszthelyi, S. *J. Plant Dis. Prot.* **2021**, *128*, 1187.
- [2] Miller, D. R.; Crowe, C. M.; Mayo, P. D.; Silk, P. J.; Sweeney, J. D. *Environ. Entomol.* **2022**, *51*, 83.
- [3] Olenici, N.; Duduman, M. L.; Popa, I.; Isaia, G.; Paraschiv, M. *Insects* **2022**, *13*.
- [4] Lacey Emerson, S.; Ginzel Matthew, D.; Millar Jocelyn, G.; Hanks Lawrence, M. *J. Chem. Ecol.* **2004**, *30*, 1493.
- [5] Lacey, E. S.; Ray, A. M.; Hanks, L. M. *J. Insect Behav.* **2007**, *20*, 117.
- [6] Wang, Y.; Tao, S.; Hong, R.; Huang, S.-H. *Sci. Sin.: Chim.* **2023**, *53*, 503.

- [7] Xia, Y.-H.; Ding, B.-J.; Dong, S.-L.; Wang, H.-L.; Hofvander, P.; Lofstedt, C. *BMC Biol.* **2022**, *20*, 80.
- [8] Petkevicius, K.; Lofstedt, C.; Borodina, I. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2020**, *65*, 259.
- [9] Lacey, E. S.; Ginzl, M. D.; Millar, J. G.; Hanks, L. M. *Physiol. Entomol.* **2008**, *33*, 209.
- [10] Hughes, G. P.; Bello, J. E.; Millar, J. G.; Ginzl, M. D. *J. Chem. Ecol.* **2015**, *41*, 1050.
- [11] Bello, J. E.; McElfresh, J. S.; Millar, J. G. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2015**, *112*, 1077.
- [12] Bello, J. E.; Millar, J. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 822.
- [13] Dethle, D. H.; Srivastava, A.; Nirpal, A. K.; Beeralingappa, N. C.; Kumar, V.; Bhat, A. A. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 11021.
- [14] Ohtaki, T.; Akasaka, K.; Kabuto, C.; Ohnishi, H. *Chirality* **2005**, *17*, S171.
- [15] Keinan, E.; Hafeli, E. K.; Seth, K. K.; Lamed, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 162.
- [16] Braddock, D. C.; Pouwer, R. H.; Burton, J. W.; Broadwith, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6042.
- [17] Kabalka, G. W.; Wu, Z.; Yao, M.-L. *Appl. Organomet. Chem.* **2008**, *22*, 516.
- [18] Dickschat, J. S.; Helmke, E.; Schulz, S. *Chem. Biodiversity* **2005**, *2*, 318.
- [19] Jung, M.; Lee, S.; Ham, J.; Lee, K.; Kim, H.; Kim, S. K. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 987.
- [20] Huo, S.; Shi, J.-C.; Negishi, E.-I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2141.
- [21] Robins, M. J.; Robins, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *80*, 3585.
- [22] Holzheimer, M.; Reijneveld, J. F.; Ramnarine, A. K.; Misiakos, G.; Young, D. C.; Ishikawa, E.; Cheng, T. Y.; Yamasaki, S.; Moody, D. B.; Van Rhijn, I.; Minnaard, A. J. *ACS Chem. Biol.* **2020**, *15*, 1835.
- [23] Yuan, G.; Yang, Y.; Liu, J.; Bian, Q.; Wang, M.; Zhong, J. *Chirality* **2021**, *33*, 274.
- [24] Jung, M. E.; Liu, C. Y. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5446.
- [25] Gerrard, W.; Lappert, M. F. *J. Chem. Soc.* **1951**, 1020.
- [26] Basar, N.; Damodaran, K.; Liu, H.; Morris, G. A.; Sirat, H. M.; Thomas, E. J.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7477.
- [27] Munoz, L.; Bosch, M. P.; Rosell, G.; Guerrero, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 420.
- [28] Mori, K.; Akasaka, K. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4102.

(Zhao, C.)