

* 研究简讯 *

手性螺环/环丙烷类衍生物的合成及
晶体结构研究*

张浙芸 陈庆华**

(北京师范大学化学系,北京 100875)

摘要 利用 5-(*l*-孟氧基)-3-溴-2(5H)-咪唑酮新手性源合成子 **1** 与亲核试剂乙醇发生串联的不对称双 Michael 加成/分子内亲核取代反应,合成了用一般方法难以得到的含有多个手性中心的螺[1-溴-4-*l*-孟氧基-5-氧杂-6-氧代双环[3.1.0]己烷-2,3'-(4'-乙氧基-5'-孟氧基丁内酯)]**4**。详细报道了 **4** 的两种合成方法和结构分析数据。经 X 射线四圆衍射确定了 **4** 分子的立体化学结构和绝对构型。此结果为研究某些生物活性分子提供了有价值的合成途径。

关键词 串联的不对称反应 多手性中心的螺环化合物 生物活性

具有生物活性的天然产物的分离、结构鉴定以及全合成乃是当前有机化学学科中令人注目的前沿领域^[1]。其中,含有螺环和环丙烷组分的天然化合物以其特殊的生物性能和抗生活性,日益引起了有机合成化学家的重视^[2,3]。由于用一般方法难以得到化学产率满意、光学纯度高的螺环/环丙烷类化合物,所以至今尚未见到有关它们的不对称合成方法学上的报道。

最近,我们在以往研究工作的基础上^[4~11],以 5-(*l*-孟氧基)-3-溴-2(5H)-咪唑酮新手性合成子 **1** 为底物,乙醇为亲核试剂,经过串联的不对称双 Michael 加成/分子内亲核取代反应,一举得到了具有 4 个新手性中心的螺[1-溴-4-*l*-孟氧基-5-氧杂-6-氧代双环[3.1.0]己烷-2,3'-(4'-乙氧基-5'-孟氧基丁内酯)]**4**。该合成方法简便,反应条件温和,化学产率好,光学纯度高,为某些复杂结构的手性多环化合物提供了重要的合成策略。

本文详细报道了 **4** 的两种合成方法及其波谱和晶体结构分析。其合成路线见图 1。

1 合成

1.1 仪器及试剂

熔点用 Yanaco/mp-506 仪测定(未校对);紫外光谱用岛津 UV-760 仪测定;红外光谱用 Fourier 170-5x 仪测定;核磁共振氢谱和碳谱用 Varian Unity 300 MHz 仪测定,TMS(Tetramethylsilane)作内标;质谱用 Micro-Mass Zabspec 型质谱仪测定;比旋光度用 Perkin-Elmer 241-C 旋光仪测定;元素分析用 Elmer 240-C 型元素分析仪测定。层析用硅胶 H(10~40 μm)。试剂按常规处

1999-10-29 收稿,2000-04-24 收修改稿

* 国家自然科学基金资助项目(批准号:29672004)

** 联系人

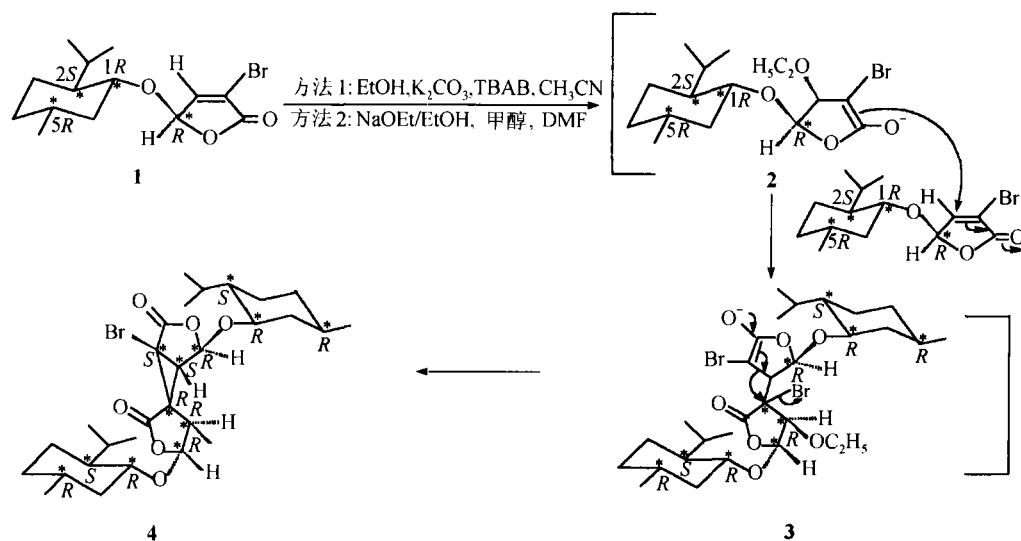


图 1 手性螺环/环丙烷类衍生物的合成

理.

1.2 实验方法

方法 1: 在氮气保护下, 将 0.06 mL (1 mmol) 乙醇加到 0.553 g (4 mmol) 粉末状碳酸钾和 0.161 g (0.5 mmol) 四丁基溴化铵的 6 mL 乙腈的悬浮液中, 搅拌 20 min 后加入 0.317 g (1 mmol) 手性源 **1**, 室温下继续搅拌, TLC (Thin-Layer Chromatography) 跟踪反应, 待 **1** 基本消失, 终止反应, 加入 20 mL 乙酸乙酯稀释, 反应混合物过滤, 乙酸乙酯洗涤固体, 减压下回收溶剂, 得棕褐色固体. 经柱层分离, 重结晶得白色晶体 **4** 0.210 g (71%).

方法 2: 在氮气保护下, 将 0.472 mL (2 mmol) 含 α 活泼 H 的酮加到 0.22 mL 2 mol/L 的 NaOEt/EtOH 和 6 mL DMF 的混合溶液中, 搅拌 15 min 后加入 0.317 g (1 mmol) 手性源 **1**, 室温下继续搅拌, TLC 跟踪反应, 待 **1** 基本不再减少, 终止反应, 将反应混合液倒入 50 mL 冰水中, 二氯甲烷 (3 \times 15 mL) 萃取, 合并有机相, 经无水硫酸镁干燥, 减压下回收溶剂, 得金黄色稠液. 经柱层分离, 重结晶得白色晶体 **4** 0.264 g (88%).

螺[1-溴-4-*l*-孟氧基-5-氧杂-6-氧代双环[3.1.0]己烷-2,3'-(4'-乙氧基-5'-孟氧基丁内酯)]**4**
 R_f : 0.57 (10% EtOAc-石油醚 30 ~ 60 $^{\circ}$ C); m. p. 187 ~ 188 $^{\circ}$ C (白色晶体, 石油醚重结晶); $[\alpha]_D^{20} = -162.84$ (c 1.60, CHCl₃); UV (λ_{max} , 95% C₂H₅OH): 204.4 (lg ϵ 0.692), nm; IR (KBr, cm⁻¹): 3 070, 1 798, 1 130, 935; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.75 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.81 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.89 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 0.92 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 0.94 (3H, d, $J = 5.4$ Hz), 0.96 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.02 ~ 1.10 (6H, m), 1.20 ~ 1.34 (2H, m), 1.24 (3H, t, $J = 7.0$), 1.36 ~ 1.55 (2H, m), 1.66 ~ 1.71 (4H, m), 1.98 ~ 2.24 (4H, m), 3.06 (1H, s), 3.50 ~ 3.60 (2H, m), 3.61 (1H, s), 3.69 (2H, q, $J = 7.0$), 5.67 (1H, s), 5.79 (1H, s); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 15.2, 15.6, 15.7, 20.7, 20.8, 22.2, 22.3, 22.9, 23.2, 24.8, 25.5, 31.3, 31.4, 34.1, 34.2, 38.5, 39.1, 40.0, 47.4, 47.5, 65.7, 77.4, 78.4, 81.0, 97.1, 100.1, 167.8, 168.9; FABMS m/z : 599 (M⁺, 2),

461, 324, 154, 138, 137, 83(C₄H₃O₂⁺, 100), 68; C₃₀H₄₇BrO₇, 元素分析计算值(%): C, 60.09; H, 7.90; Br, 13.33; 实测值(%): C, 59.81; H, 7.86; Br, 13.55.

1.3 实验结果讨论

已知手性的 5-(*l*-孟氧基)-3-溴-2(5H)-咪喃酮 **1** 作为 Michael 受体可与氧的亲核试剂发生串联的不对称双 Michael 加成/分子内亲核取代反应, 合成用一般方法难以得到多手性丁内酯并螺环/环丙烷类化合物^[6,10,11]. 本文所研究的手性合成试剂与乙醇的反应可在两种不同的条件下进行得到螺环/环丙烷类化合物 **4**. 其方法 **1** 与以前的报道相同, 即以碳酸钾为碱, 四

表 1 非氢原子坐标和等效各向异性热参数 $U_{eq}^{a)}$

| | <i>x</i> | <i>y</i> | <i>z</i> | $U_{eq}^{a)}$ | | <i>x</i> | <i>y</i> | <i>z</i> | $U_{eq}^{a)}$ |
|-------|------------|-----------|-----------|---------------|-------|------------|-----------|-----------|---------------|
| Br | -1 802(1) | -5 757(1) | -1 636(1) | 90(1) | C(12) | -893(6) | -7 927(4) | -1 368(2) | 49(1) |
| O(1) | -1 683(4) | -9 127(2) | -1 965(1) | 56(1) | C(13) | -1 879(6) | -7 058(4) | -1 294(2) | 51(1) |
| O(2) | -3 123(4) | -8 607(3) | -1 284(1) | 64(1) | C(14) | -3 293(7) | -7 567(4) | -1 264(2) | 61(1) |
| O(3) | -4 368(4) | -7 152(3) | -1 215(2) | 84(1) | C(15) | -960(5) | -7 375(3) | -857(2) | 47(1) |
| O(4) | -1 977(3) | -6 189(2) | 44(1) | 49(1) | C(16) | -1 439(6) | -7 801(3) | -338(2) | 43(1) |
| O(5) | 286(3) | -6 528(2) | -203(1) | 58(1) | C(17) | -1 155(6) | -9 358(5) | 178(2) | 67(2) |
| O(6) | 1 113(4) | -6 353(3) | -1 014(1) | 87(1) | C(18) | -1 841(9) | 10 305(5) | -5(3) | 94(2) |
| O(7) | -695(4) | -8 735(2) | -254(1) | 61(1) | C(19) | 270(6) | -6 707(4) | -721(2) | 60(1) |
| C(1) | -3 351(11) | -9 013(7) | -3 495(3) | 38(4) | C(20) | -970(5) | -6 951(4) | 34(2) | 49(1) |
| C(2) | -4 631(14) | 8 857(10) | -2 684(5) | 77(6) | C(21) | -1 746(6) | -5 331(3) | 404(2) | 50(1) |
| C(3) | -3 277(9) | -9 027(5) | -2 898(2) | 92(2) | C(22) | -2 208(6) | -5 634(4) | 946(2) | 62(2) |
| C(4) | -2 587(6) | 10 012(5) | -2 708(2) | 56(1) | C(23) | -2 610(9) | -5 032(5) | 1 871(2) | 96(3) |
| C(5) | -3 263(9) | 11 037(5) | -2 878(2) | 78(2) | C(24) | -2 098(7) | -4 719(4) | 1 327(2) | 68(2) |
| C(6) | -2 403(8) | 11 970(5) | -2 743(2) | 85(2) | C(25) | -2 887(9) | -3 803(5) | 1 115(2) | 85(2) |
| C(7) | -1 092(11) | 12 947(7) | -2 057(2) | 18(4) | C(26) | -2 401(8) | -3 493(5) | 576(2) | 78(2) |
| C(8) | -2 057(8) | 12 055(5) | -2 165(2) | 79(2) | C(27) | -2 514(5) | -4 403(4) | 190(2) | 50(1) |
| C(9) | -1 461(7) | 11 019(4) | -1 987(2) | 68(2) | C(28) | -2 102(6) | -4 091(4) | -375(2) | 65(2) |
| C(10) | -2 349(6) | 10 087(4) | -2 124(2) | 57(2) | C(29) | -659(8) | -3 673(6) | -424(3) | 103(3) |
| C(11) | -1 721(6) | -8 894(4) | -1 446(2) | 54(1) | C(30) | -3 141(10) | -3 321(6) | -611(3) | 102(3) |

a) 各向同性热参数 U_{eq} 定义为正交 U_{ij} 张量的迹的 1/3, $U_{eq} = (1/3) \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$

表 2 部分原子间距

| 键长 | 键长 | 键长 | | | |
|------------|-----------|-------------|-----------|-------------|----------|
| Br—C(13) | 1.886(5) | C(2)—C(3) | 1.438(13) | C(15)—C(19) | 1.508(7) |
| O(1)—C(11) | 1.363(4) | C(3)—C(4) | 1.511(8) | C(15)—C(16) | 1.510(6) |
| O(1)—C(10) | 1.448(6) | C(4)—C(10) | 1.518(6) | C(16)—C(20) | 1.519(6) |
| O(2)—C(14) | 1.345(6) | C(4)—C(5) | 1.532(8) | C(17)—C(18) | 1.462(8) |
| O(2)—C(11) | 1.468(6) | C(5)—C(6) | 1.499(9) | C(21)—C(27) | 1.507(6) |
| O(3)—C(14) | 1.176(6) | C(6)—C(8) | 1.522(7) | C(21)—C(22) | 1.510(6) |
| O(4)—C(20) | 1.381(5) | C(7)—C(8) | 1.503(11) | C(22)—C(24) | 1.529(7) |
| O(4)—C(21) | 1.455(4) | C(8)—C(9) | 1.520(8) | C(23)—C(24) | 1.535(7) |
| O(5)—C(19) | 1.349(5) | C(9)—C(10) | 1.514(8) | C(24)—C(25) | 1.503(8) |
| O(5)—C(20) | 1.463(5) | C(11)—C(12) | 1.491(7) | C(25)—C(26) | 1.513(8) |
| O(6)—C(19) | 1.198(5) | C(12)—C(13) | 1.480(7) | C(26)—C(27) | 1.535(7) |
| O(7)—C(16) | 1.414(5) | C(12)—C(15) | 1.490(6) | C(27)—C(28) | 1.553(6) |
| O(7)—C(17) | 1.436(6) | C(13)—C(15) | 1.488(6) | C(28)—C(29) | 1.503(9) |
| C(1)—C(3) | 1.532(10) | C(13)—C(14) | 1.520(7) | C(28)—C(30) | 1.534(9) |

表 3 部分键角

| 键角 | | 键角 | | 键角 | |
|------------------|----------|-------------------|----------|-------------------|----------|
| C(11)—O(1)—C(10) | 116.6(3) | O(2)—C(11)—C(12) | 104.5(4) | O(7)—C(17)—C(18) | 110.9(5) |
| C(14)—O(2)—C(11) | 111.8(5) | C(13)—C(12)—C(15) | 60.1(3) | O(6)—C(19)—O(5) | 123.0(5) |
| C(20)—O(4)—C(21) | 116.0(3) | C(13)—C(12)—C(11) | 107.3(4) | O(6)—C(19)—C(15) | 127.5(4) |
| C(19)—O(5)—C(20) | 109.6(4) | C(15)—C(12)—C(11) | 119.4(4) | O(5)—C(19)—C(15) | 109.4(5) |
| C(16)—O(7)—C(17) | 115.5(4) | C(12)—C(13)—C(15) | 60.3(3) | O(4)—C(20)—O(5) | 109.4(3) |
| C(2)—C(3)—C(4) | 114.0(8) | C(12)—C(13)—C(14) | 105.3(4) | O(4)—C(20)—C(16) | 107.9(4) |
| C(2)—C(3)—C(1) | 109.7(8) | C(15)—C(13)—C(14) | 112.6(4) | O(5)—C(20)—C(16) | 104.8(4) |
| C(4)—C(3)—C(1) | 110.7(6) | C(12)—C(13)—Br | 125.5(4) | O(4)—C(21)—C(27) | 106.9(3) |
| C(3)—C(4)—C(10) | 116.0(4) | C(15)—C(13)—Br | 124.7(4) | O(4)—C(21)—C(22) | 110.1(4) |
| C(3)—C(4)—C(5) | 115.9(4) | C(14)—C(13)—Br | 116.1(4) | C(27)—C(21)—C(22) | 113.1(4) |
| C(10)—C(4)—C(5) | 107.0(5) | O(3)—C(14)—O(2) | 124.1(6) | C(21)—C(22)—C(24) | 111.6(4) |
| C(6)—C(5)—C(4) | 112.4(6) | O(3)—C(14)—C(13) | 127.5(5) | C(25)—C(24)—C(22) | 109.5(4) |
| C(5)—C(6)—C(8) | 113.9(5) | O(2)—C(14)—C(13) | 108.3(5) | C(25)—C(24)—C(23) | 111.6(5) |
| C(7)—C(8)—C(9) | 112.0(6) | C(13)—C(15)—C(12) | 59.6(3) | C(22)—C(24)—C(23) | 110.9(5) |
| C(7)—C(8)—C(6) | 111.7(5) | C(13)—C(15)—C(19) | 119.4(4) | C(24)—C(25)—C(26) | 112.1(5) |
| C(9)—C(8)—C(6) | 108.3(5) | C(12)—C(15)—C(19) | 116.0(4) | C(25)—C(26)—C(27) | 111.5(5) |
| C(10)—C(9)—C(8) | 113.9(5) | C(13)—C(15)—C(16) | 125.3(4) | C(21)—C(27)—C(26) | 109.3(4) |
| O(1)—C(10)—C(9) | 110.7(4) | C(12)—C(15)—C(16) | 127.9(4) | C(21)—C(27)—C(28) | 114.6(4) |
| O(1)—C(10)—C(4) | 106.9(4) | C(19)—C(15)—C(16) | 104.2(4) | C(26)—C(27)—C(28) | 112.7(4) |
| C(9)—C(10)—C(4) | 111.4(4) | O(7)—C(16)—C(15) | 106.5(4) | C(29)—C(28)—C(30) | 110.3(5) |
| O(1)—C(11)—O(2) | 110.9(4) | O(7)—C(16)—C(20) | 111.1(4) | C(29)—C(28)—C(27) | 114.2(5) |
| O(1)—C(11)—C(12) | 107.5(4) | C(15)—C(16)—C(20) | 101.6(4) | C(30)—C(28)—C(27) | 111.4(5) |

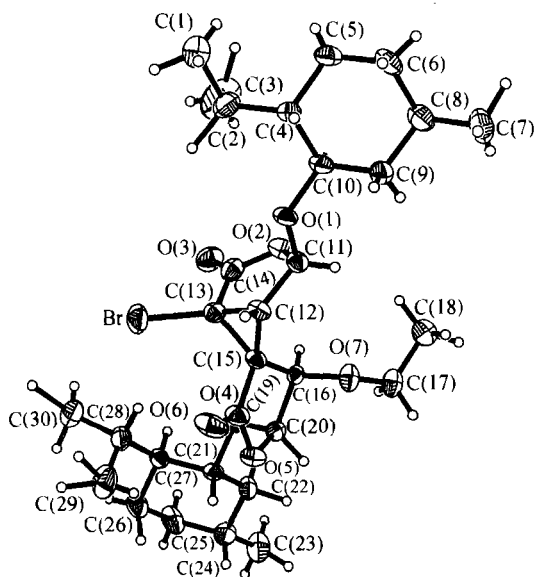


图 2 手性分子 4 的 ORTEP 图

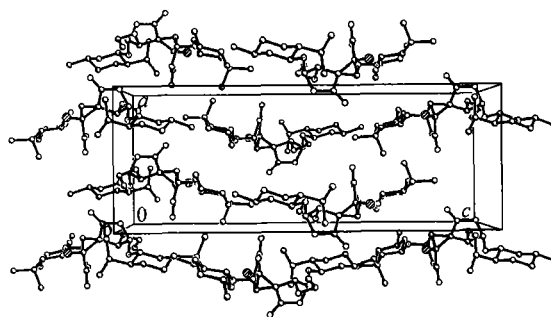
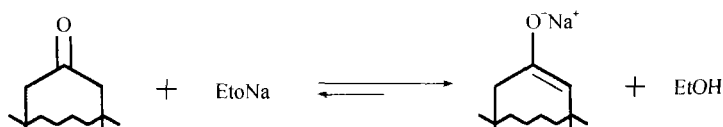


图 3 手性分子 4 的堆积图

丁基溴化铵为相转移催化剂,乙腈为溶剂;其方法 2 来源于一组意外的实验结果.原意图让

α -H 酮如环己酮、环庚酮、环戊酮、丁酮和 α -甲基苯乙酮在 2 mol/L 的 NaOEt/EtOH 碱催化剂存在下,以烯醇式负离子的形式与手性试剂 **1** 发生上述不对称串联反应. 但是,全部实验结果都只是得到了相同的螺环/环丙烷产物 **4**,而非预期的酮类衍生物. 实验结果表明在此条件下,作为亲核试剂参与反应的应当是乙氧基. 但是,倘若单纯使用 2 mol/L 的 NaOEt/EtOH 碱催化剂与手性试剂 **1** 反应(不加入 α -H 酮),**1** 将被完全分解,主产物为薄荷醇而非 **4**. 因此,该实验进一步证明了当采用较强碱 NaOEt/EtOH 时,必须同时加入一定当量的酸(α -H 酮)组分,使得手性试剂能够以稳定的负离子 **2** 的形式存在,并发生串联反应最终得到 **4**. 已知脂肪醇的质子化能力较低, pK_a 值较高,例如甲醇 $pK_a = 15.30$; 乙醇 $pK_a = 15.90$; 异丙醇 $pK_a = 17.00$ ^[12]. 研究已经证明,它们作为氧的亲核试剂都能与手性合成子 **1** 发生串联的不对称加成反应,得到螺环产物 **4**^[6,10,11]. 而具有 α -活泼氢的酮类化合物的 pK_a 值较低,质子化能力要比脂肪醇大得多,例如从实验测得的 pK_a 值来看,环己酮 $pK_a = 11.30$,丁酮 $pK_a = 14.70$ ^[12]. 因此,当碱性较强的乙醇钠存在时, α -活泼氢酮极易去质子,形成相应的烯醇式钠盐和乙醇:



此时,乙醇作为质子化能力较低的亲核试剂,使得 **1** 能够以稳定的负离子 **2** 存在,最终生成产物 **4**. 我们先前研究的实验也证明了质子化能力较强、酸性较大的醇类化合物是不能与 **1** 发生上述不对称串联反应的,例如作为羟基化合物的 L-抗坏血酸在方法 **1** 条件下与手性合成子 **1** 作用最终得不到 **4**,这可能是 L-抗坏血酸的酸性较强所造成的($pK_{a1} = 4.17$; $pK_{a2} = 11.57$). 实验方法 **2** 对于探讨手性试剂 **1** 的稳定性、反应性能以及进一步研究其不对称串联反应机理提供了有价值的实验资料.

两种方法得到的 **4** 均已得到可靠的结构分析数据并经 X 射线四圆衍射确定了它的绝对构型. 利用 **4** 的进一步水解脱去手性助剂孟氧基,可以得到手性的多官能团双羟基丁内酯并螺环/环丙烷化合物. 这类含有多个手性中心的多官能团环丙烷双内酯化合物是一类很有意义的结构,它的生物活性以及在复杂天然有机化合物合成中的应用可以进一步深入研究.

2 结构、构型描述与讨论

2.1 晶体制备

在丙酮-乙酸乙酯-石油醚(30~60℃)溶液中,室温下静置 1d 慢慢析出无色透明柱状单晶 **4**.

2.2 X 射线衍射结构分析

手性化合物 **4**, $C_{30}H_{47}BrO_7$, Mr 599.59, 无色单晶. 晶体尺寸 0.3 mm × 0.3 mm × 0.2 mm. 在 Siemens P4/PC 四圆衍射仪上,用经石墨单色器单色化的 MoK α 射线($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$)为入射辐射,在室温(21 ± 1)℃下以 ω - θ 扫描方式收集到 4 406 个衍射点的衍射强度($2\theta_{\max} = 50^\circ$)其中独立衍射点 4 178 个, $I > 2\sigma(I)$ 可观测点 2 096 个. 所有衍射强度均经 LP 因子校正. **4** 的晶体为正交晶系,属 $P2_12_12_1$ 空间群. 晶胞参数: $a = 9.687(3) \text{ \AA}$, $b = 12.828(4) \text{ \AA}$, $c = 25.631(6) \text{ \AA}$, V

$= 3.185(2) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $D_x = 1.250 \text{ Mg/m}^3$, $\mu = 1.331 \text{ mm}^{-1}$, $F(000) = 1272$, 用直接法确定了全部非氢原子的坐标, 其余原子坐标是由差值 Fourier 图确定. 对所有非氢原子坐标及其各向异性热参数进行全矩阵最小二乘法修正的结果是: 偏离因子 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.0367$, $R_w = 0.0680$, 其 Flank 参数 $F = 0.022$, 最终的差值 Fourier 图上最大残余峰为 $0.241 \text{ e} \cdot \text{ \AA}^{-3}$. 晶体结构的解出和修正在 IBM 486/PC 兼容机上用 SHELXTL PC 软件系统进行.

2.3 晶体结构描述

手性化合物 **4** 的非氢原子坐标和等效各向异性热参数见表 1. 有关原子间距和键角见表 2 和表 3. 分子结构中无对称中心和对称轴, 晶胞中每个不对称单位内含一个化合物 **4** 的分子, 图 2 为化合物 **4** 的立体透视图或称 ORTEP(Orientation Temperature Plots)图, 图 3 为化合物 **4** 的堆积图. 以手性助剂作为内标, 即(1*R*, 2*S*, 5*R*)-(–)-孟氧基的绝对构型在反应过程中保持不变, 据此确定了 **4** 分子的绝对构型. 同时, 从图 2 确定了 C(11)和 C(21)分别为 *R* 构型, 它们都是来自手性源 5*R*-(1*R*, 2*S*, 5*R*)-(–)-孟氧基]-3-溴-2(5*H*)-咪喃酮 **1** 中的 C(4)和 C(3′). 新形成的 4 个手性中心 C(12)(*S*), C(13)(*S*), C(15)(*R*), C(16)(*R*), 加上原有的 C(4)(*S*), C(8)(*R*), C(10)(*R*), C(11)(*R*), C(20)(*R*), C(21)(*R*), C(24)(*R*), C(27), (*S*), 整个螺-环丙烷双内酯分子具有 12 个手性中心. 从螺-环丙烷双内酯分子的结构来看, 构成环丙烷组分的体系, 其键角分别为: C(13)-C(15)-C(12)— $59.6(3)^\circ$, C(12)-C(13)-C(15)— $60.3(3)^\circ$, C(13)-C(12)-C(15)— $60.3(3)^\circ$, 它们都接近 60° , 与理论值相吻合. 两个内酯环分别与环丙烷稠和, 构成具有 [4.2]螺环和 [3.1.0]双环骨架的化合物. 两个孟氧基正好处于整个手性分子上下两端, 上端的孟氧基与溴原子处于内酯环的同侧, 而与环丙-螺环基团处于内酯环的两侧. 亲核基团(OC₂H₅)与另一个孟氧基正好处于另一个内酯环的两侧. C(11)和 C(21)都保持原有手性源的 *R* 构型. 上端的五元内酯环呈信封式构象, C(11)略向上翘出平面, C(13)略向下翘出平面, 其他 4 个原子近似共平面. 孟氧基中的六元环呈椅式构向, 其中 O(1)-C(10), C(3)-C(4)和 C(7)-C(8)均为平伏键. 下端的五元内酯环, C(16)略向上翘出平面, C(15)和 C(20)略向下翘出平面, 其他 3 个原子近似共平面. 下端的孟氧基中的六元环呈椅式构向, 其中 O(4)-C(21), C(23)-C(24)和 C(27)-C(28)均为平伏键.

3 结论

手性源 5-(*l*-孟氧基)-3-溴-2(5*H*)-咪喃酮 **1** 可与亲核试剂乙醇在两种不同的条件下发生串联的不对称双 Michael 加成/分子内亲核取代反应, 得到用一般方法难以合成的含有多个手性中心的螺[1-溴-4-*l*-孟氧基-5-氧杂-6-氧代双环[3.1.0]己烷-2,3′-(4′-乙氧基-5′-孟氧基丁内酯)]**4**. 经 X 射线四圆衍射确定了 **4** 分子的立体化学结构和绝对构型. 此不对称螺环/环丙烷化反应方法学的研究, 可为研究某些具备生理活性的复杂分子提供重要的合成策略.

参 考 文 献

- 1 Nicolaou K C, Sorensen E J. Classics in Total Synthesis (Target, Strategies, Methods). VCH: Weinheim, 1996.
- 2 Corey E J, Cheng Xueming. The Logic of Synthesis. New York: John Wiley & Sons, 1989
- 3 Kocovsky P, Tureak F, Hajicek J. Synthesis of Natural Products. Florida: CRC Press, Inc Boca Raton, 1986

- 4 Chen Q H, Geng Z, Huang B. Synthesis of enantiomerically pure 5-(*l*-menthylloxy)-3,4-dibromo-2(5H)-furanone and its tandem asymmetric Michael addition elimination reaction. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1995, 6: 401
- 5 Farina F, Maestro M C, Martin M R, et al. Pseudoesters and derivatives. XXIII. Reaction of 3-bromo-5-(1)-methoxyfuran-2(5H)-one with nucleophiles. *Tetrahedron*, 1986, 42(13): 3 715
- 6 Huang H, Chen Q H. Synthesis of diastereomerically pure spiro-cyclopropane derivatives containing multichiral centers. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, 9(23): 4 103
- 7 黄 慧, 陈庆华. 手性二环[3.3.0]辛-3-烯类化合物的合成. *高等学校化学学报*, 1999, 20(9): 1 384
- 8 陈庆华, 邹 昶. 光学活性化合物的工业合成. *有机化学*, 1994, 14: 1
- 9 汪毓海, 陈庆华. 嘌呤、嘧啶类新手性化合物的合成研究. *中国科学, B 辑*, 1998, 28(6): 531
- 10 黄 慧, 陈庆华. 多手性中心的螺-环丙烷类化合物的合成. *中国科学, B 辑*, 1999, 29: 101
- 11 Huang H, Chen Q H. A valuable synthetic route to spiro-cyclopropane derivatives containing multichiral stereogenic centers. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, 10(7): 1 295
- 12 Philip H H, William M M. *Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals*. New York: CRC Press, 1997, 37