

内酯酐去对称化方法合成多羟基环己基 β 氨基酸手性中间体

梁 希, 张金钟, 陈安齐*

(厦门大学化学系, 福建 厦门 361005)

摘要: 多羟基环己基手性 β 氨基酸及其衍生物具有重要的药物、生物和合成用途. 本文报道以廉价的内消旋 *cis*-1, 2, 3, 6-四氢邻苯二甲酸酐为起始原料, 以奎宁为手性试剂, 通过去对称化、Curtius 重排和醇解以及分子内立体选择性碘内酯化和消除反应等五步反应, 以近 40% 的总产率简捷地合成光学活性多羟基环己基 β 氨基酸的关键中间体.

关键词: 多羟基环己基 β 氨基酸; 内消旋酐酐; 去对称化; Curtius 重排

中图分类号: O 621.16

文献标识码: A

文章编号: 0438-0479(2006)06-0792-05

含碳环的手性 β 氨基酸具有重要的药物和生理作用. 如 (1*R*, 2*S*)-2-氨基环戊基甲酸 (Cispentacin) (**1**), 是从 *Bacillus cereus* 和 *Streptomyces setonii* 中分离出的一种抗菌素. 它对于由 *Candida albicans* 引起的真菌感染具有很好的疗效. BAY y9379 (**2**) 是维生素 B6 磷酸盐自毁抑制剂, 它对于 *Candida albicans* 同样具有抑制作用^[1]. Bay 10-8888 (**3**) 作为一种新的抗真菌感染的抗生素已经进入二期临床研究^[2].

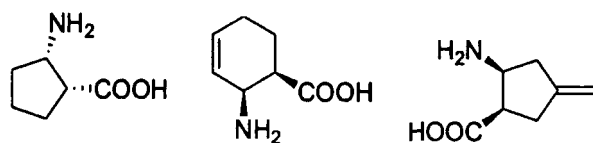
洗脱剂为石油醚 (bp= 68~ 70 °C) 和乙酸乙酯 (bp= 78~ 80 °C) 的混合溶液 (volume). TLC 所用薄层层析板为烟台市芝罘黄务硅胶试验厂生产的薄层层析硅胶 HSGF²⁵⁴ 板 (厚度= 0.20~ 0.30 mm).

实验中 TLC (薄层层析) 使用的显色方法有: 紫外灯照射、碘蒸气熏蒸、碱性高锰酸钾溶液浸泡并自然晾干、磷钼酸溶液浸泡并加热烘烤.

所用检测仪器为: 红外光谱 (IR) 使用 Nicolet Avatar 360 FT-IR 傅立叶红外分光光度计, 波数 (ν) 单位为 cm^{-1} . 核磁共振谱使用 Varian unity+ 500 型或 Bruker AV400 型核磁共振波谱仪, 化学位移 (δ) 单位为 10^{-6} , 偶合常数 J 以 Hz 为单位, 氘代溶剂为 CDCl_3 , 内标物为 0.3% (volume) 的四甲基硅烷. 质谱仪为 Bruker Dalton Esquire 3000 plus (ESI 直接进样) 和 Finnigan Mat-LCQ (直接进样), 使用质荷比 (m/z) 和相对强度 (%) 表示. 旋光值使用 Perkin Elmer 341 微量旋光仪测定, 光源 (钠光 D 线) 波长 589 nm, 温度为 20 °C.

(1*S*, 2*R*)-环己-4-烯-1, 2-二羧酸单甲酯 (**5**)

取 1, 2, 3, 6-四氢邻苯二甲酸酐 (**4**) (2.28 g, 15 mmol) 和奎宁 (5.35 g, 16.5 mmol) 悬浮于甲苯与四氯化碳 (1: 1, volume) 的混合溶剂 (300 mL) 中, 降温至 -55 °C. 在氮气保护下, 缓慢滴加无水甲醇 (1.82 mL, 15 mmol) 的甲苯与 CCl_4 混合溶液中 (1: 1, volume, 50 mL), 悬浮物逐渐溶解, 滴加完后溶液变为澄清, 继续在 -55 °C 下搅拌 60 h. 减压蒸除溶剂, 残余物用乙酸乙酯溶解, 用 2 mol/L 的盐酸洗涤, 分出有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂后, 经过柱纯化后得到无色油状物 (**5**) (2.57 g, 93%); R_f = 0.50 (V (石油醚) : V (乙酸乙酯) = 1: 2); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -14.1 (c



Cispentacin (**1**) BAY y9379 (**2**) Bay 10-8888 (**3**)

在含碳环的手性 β 氨基酸中引入羟基, 可以通过形成氢键而增加与生物大分子作用的位点、提高化合物的水溶性、易于形成螺旋状的折叠^[3, 4]. 因此, 含有多羟基或氨基的含碳环手性 β 氨基酸衍生物的合成和生物学研究引起了人们的关注^[3, 4].

1 实验部分

实验所用各种试剂均为分析纯, 溶剂的干燥或纯化均按文献方法^[5]处理. 产物的分离提纯均经快速硅胶柱层析, 所用硅胶为青岛海洋化工集团公司生产的薄层层析硅胶 H (60 型, 化学纯) 或烟台市芝罘黄务硅胶试验厂生产的薄层层析板硅胶 H (60 型, 化学纯).

收稿日期: 2006-06-12

基金项目: 国家自然科学基金 (0042- K16197) 资助

作者简介: 梁希 (1982-), 女, 硕士研究生.

* 通讯作者: chenag@xmu.edu.cn

1. 5, EtOH); IR (KBr, film) $\nu_{\max}$: 3 417 (br, OH), 3 030 (= CH), 2 952, 2 922, 2 842, 1 733 (C=O), 1 707 (C=O), 1 437; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 2. 3~ 2. 7 (dd, 4H, 3-H and 6-H), 3. 1 (m, 2H, 1-H and 2-H), 3. 7 (s, 3H, $\text{CO}_2\text{C H}_3$), 5. 7 (m, 2H, 4-H and 5-H), 9. 4 (br, 1H, COO H); MS (ESI) m/z : 185. 1 ($\text{M} + \text{H}^+$, 100).

(1R, 6S)-6-(苄氧羰基)氨基环己-3-烯甲酸甲酯(6)

取(5) (3. 566 g, 19. 4 mmol), 溶于无水 THF (29 mL). -20℃依次加入 Et_3N (8. 1 mL, 58. 08 mmol), ClCO_2Et (3. 7 mL, 38. 8 mmol), 在-20℃下搅拌 1 h. 然后逐渐升温至-10℃, 加入 NaN_3 (3. 78 g, 53. 2 mmol) 水溶液 (23 mL), 室温下搅拌 2 h. 减压蒸去 THF, 乙酸乙酯萃取, 水洗有机层, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤后减压蒸去溶剂. 所得的无色油状物在无水苯 (30 mL) 中回流 2 h 后, 加入苯甲醇 (1. 97 mL, 19. 0 mmol) 和 Et_3N (4. 80 mL), 继续回流 6 h. 减压蒸除苯, 所得的油状物用 V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 15: 1 过柱纯化, 得浅黄色油状物 (6) (4. 635 g, 82. 8%). R_f = 0. 46 (V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 4: 1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -19. 7 (c 1. 13, CHCl_3); IR (KBr, film) $\nu_{\max}$ 3 100 (N-H), 3 065 (Ph-H), 3 034 (= CH), 2 979, 2 952, 2 848, 1 738 (C=O), 1 695 (HN-C=O), 1 497, 1 456; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 2. 18~ 2. 54 (m, 4H, 2-H and 5-H), 2. 83 (m, 1H, 1-H), 3. 68 (s, 3H, $\text{CO}_2\text{C H}_3$), 4. 26 (m, 1H, 6-H), 5. 02~ 5. 11 (m, 2H, C H_2 Ph), 5. 43 (d, J = 8. 5 Hz, 1H, N H), 5. 63 (dd, J = 10 Hz, 2H, 3-H and 4-H), 7. 30~ 7. 36 (m, 5H, C₆ H₅); MS (ESI) m/z : 289. 7 ($\text{M} + \text{H}^+$, 16. 5), 311. 8 ($\text{M} + \text{Na}^+$, 100).

(1R, 6S)-6-(苄氧羰基)氨基环己-3-烯甲酸(7)

取(6) (2. 351 g, 8. 13 mmol) 溶于 THF 和水的混合溶剂 (volume = 10: 1, 100 mL), 加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1. 708 g, 40. 7 mmol), 室温下搅拌 3 d. 减压蒸去 THF, 残余液用乙酸乙酯稀释后, 滴加 2 mol/L 的盐酸中和至 pH 为 2. 分液, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水 MgSO_4 干燥. 减压蒸去溶剂, 所得的油状物用 V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 2: 1 过柱纯化, 得白色固体(7) (2. 233 g, 94. 2%). mp: 126. 0~ 127. 5℃; R_f = 0. 40 (V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 1: 2); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -12. 1 (c 1. 00, CHCl_3); IR (KBr, film) $\nu_{\max}$ 3 414 (br, COO-H), 3 316 (N-H), 3 031 (= C-H), 2 921, 1 712 (C=O), 1 511, 1 447 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 2. 21~ 2. 55 (m, 4H, 2-H and 5-H), 2. 90 (s, 1H, 1-H), 4. 28 (m, 1H, 6-H), 5. 06~ 5. 12 (m, 2H, C

H_2Ph), 5. 47 (d, J = 9 Hz, 1H, N H), 5. 63 (dd, J = 10 Hz, 2H, 3-H and 4-H), 7. 30~ 7. 36 (m, 5H, C₆ H₅), 8. 50 (br, 1H, COO H); MS (ESI) m/z : 275. 9 ($\text{M} + \text{H}^+$, 100), 298. 1 ($\text{M} + \text{Na}^+$, 45. 8).

(1R, 2S, 4S, 5S)-2-[(苄氧羰基)氨基]-4-碘-7-氧-6-氧杂双环[3. 2. 1]壬-3-烯(8)

取(7) (1. 840 g, 6. 7 mmol) 溶于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 混合溶剂 (volume = 1: 2, 60 mL), 往此溶液中依次加入 NaHCO_3 (1. 126 g, 13. 4 mmol), KI (6. 673 g, 40. 2 mmol) 和 I_2 (5. 105 g, 20. 1 mmol), 室温下避光搅拌过夜. 往反应液中加 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 至反应液呈无色. 分出有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥. 减压蒸去溶剂后, 用苯重结晶, 得白色固体 (8) (2. 245 g, 83. 7%). mp: 164~ 166℃; R_f = 0. 41 (V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 3: 1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -91. 5 (c 0. 99, CHCl_3); IR (KBr, film) $\nu_{\max}$ 3 324 (N-H), 3 061 (Ph-H), 3 028 (Ph-H), 2 948, 1 781 (C=O, lactone), 1 714 (HN-C=O), 1 532, 1 451 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2. 14~ 2. 22 (m, 1H, 3 α -H), 2. 44~ 2. 49 (m, 2H, 3 β -H and 8 β -H), 2. 80~ 2. 86 (m, 2H, 1-H and 8 α -H), 4. 19 (m, 1H, 2-H), 4. 47 (m, 1H, 4-H), 4. 79~ 4. 81 (m, 1H, 5-H), 5. 04~ 5. 30 (m, 3H, C H_2 Ph and N H), 7. 29~ 7. 39 (m, 5H, C₆ H₅); MS (ESI) m/z : 401. 6 ($\text{M} + \text{H}^+$, 18. 1), 423. 9 ($\text{M} + \text{Na}^+$, 100).

(1R, 2S, 5S)-2-[(苄氧羰基)氨基]-7-氧-6-氧杂双环[3. 2. 1]壬-3-烯(9)

取(8) (1. 633 g, 4. 1 mmol) 溶于无水苯 (15 mL), 加入 DBU (0. 8 mL, 5. 3 mmol), 在氮气保护下回流 4 h. 冷却至室温后过滤, 滤渣用乙酸乙酯洗涤, 合并滤液, 减压蒸去溶剂. 粗产物 V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 3: 1 过柱纯化, 得白色固体 (9) (0. 727 g, 65. 0%). mp: 156. 0~ 157. 0℃; R_f = 0. 29 (V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 3: 1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -30. 8 (c 1. 04, CHCl_3); IR (KBr, film) $\nu_{\max}$ 3 322 (N-H), 3 036 (Ph-H), 2 916, 2 849, 1 766 (C=O, lactone), 1 687, 1 525, 1 452 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 2. 18 (d, 1H, J = 11. 5 Hz, 8 α -H), 2. 56~ 2. 60 (m, 1H, 8 β -H), 3. 04 (m, 1H, 1-H), 4. 73~ 4. 75 (m, 1H, 2-H), 4. 81~ 4. 83 (m, 1H, 5-H), 5. 09~ 5. 17 (m, 3H, C H_2 Ph and N H), 5. 77 (d, 1H, J = 9 Hz, 3-H), 6. 33~ 6. 37 (m, 1H, 4-H), 7. 31~ 7. 37 (m, 5H, C₆ H₅); $^{13}\text{CNMR}$ (125 MHz, CDCl_3) 36. 5, 43. 5, 48. 9, 67. 0, 73. 0, 128. 0, 128. 1, 128. 4, 131. 1, 136. 0, 155. 5, 176. 0; MS (ESI) m/z : 274. 0 ($\text{M} + \text{H}^+$, 100), 296. 1 ($\text{M} + \text{Na}^+$, 8. 5); Anal.

Calcd. For $C_{15}H_{15}NO_4$: C, 65.92; H, 5.53; N, 5.13.

Found: C, 65.78; H, 5.34; N, 5.02.

2 结果与讨论

光学活性多羟基环己基 β 氨基酸的合成常是先合成其不饱和前体环己烯(或二烯) β 氨基酸(10), 然后再进一步进行立体选择性羟基化得到相应的多羟基衍生物(11)(图1). 而不饱和前体的不对称合成则是该类化合物合成的关键. 目前, 不饱和环己烯(或二烯) β 氨基酸的合成主要有不对称 D-A 反应^[4,6] 和酶催化的内消旋环己烯二酸酯的去对称化反应.^[7] 但这两类方法各有其不足之处. 不对称 D-A 反应要用到昂贵的手性催化剂, 而且较难得到高的立体选择性^[4,6]; 酶催化的去对称化虽然能达到高的立体选择性, 但却只能得到一种对映体^[7].

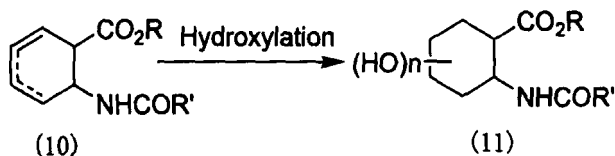


图1 从前体环己烯(或二烯) β 氨基酸合成多羟基环己基 β 氨基酸

Fig. 1 Synthesis of polyhydroxy cyclohexyl β amino acids from their cyclohexene(or diene) precursors

最近发展的内消旋酸酐在手性生物碱存在下的去对称化反应, 提供了一种更简便有效的合成不饱和环己基 β 氨基酸前体的方法(图2).^[8] 该方法通过使用奎宁或奎宁啶作为手性试剂, 对映选择性地使内消旋酸酐发生去对称化反应, 得到 93% ee 值以上的二羧酸单酯(13, 14), 它们是合成光学活性多羟基环己基 β 氨基酸的基本起始原料. 反应中的奎宁或奎宁啶手性试剂可以回收反复使用. 因此内消旋酸酐的去对称化反应是一种高效、灵活的合成多羟基环己基 β 氨基酸手性前体的新方法.

本文以内消旋的 *cis*-1, 2, 3, 6-四氢邻苯二甲酸酐(4)为起始原料, 以奎宁为去对称化试剂设计了如下的

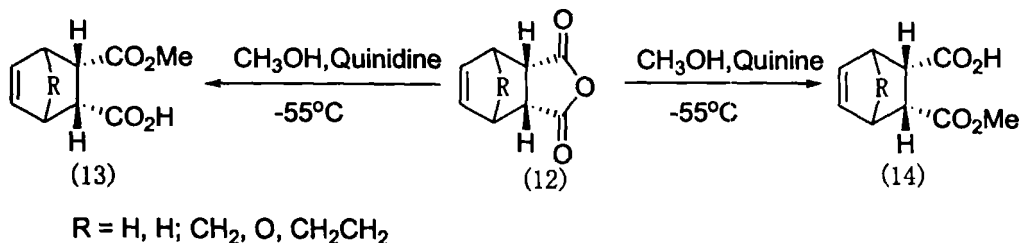


图2 内消旋环己基酸酐在奎宁或奎宁啶作用下去对称化

Fig. 2 Desymmetrization of cyclohexenyl meso anhydride using quinine or quinidine

合成光学活性多羟基环己基 β 氨基酸关键中间体(9)的新路线(图3). 该路线通过去对称化反应得到二羧酸单酯(5), 然后经羧基的 Curtius 重排和醇解得到(6-苄氧酰胺基)环己-3-烯甲酸甲酯(6), 进一步将(6)中的甲酯基水解, 然后进行分子内的立体选择性碘内酯化, 最后在碱存在下消除碘化氢, 得到关键的烯内酯中间体(9). 通过这一中间体的立体选择性邻二羟基化、环氧化、开环, 将能得到数个光学活性的多羟基环己基 β 氨基酸, 开发出一条立体分支的合成光学活性多羟基环己基 β 氨基酸的新路线(图3).

参照文献[8]的方法, 将内消旋酸酐(4)和 1.1 摩尔倍数的奎宁悬浮于 $V(\text{甲苯}) : V(\text{四氯化碳}) = 1 : 1$ 的混合溶剂中, 在 -55°C 下缓慢滴加 3 摩尔倍数的甲醇; 反应混合物在低温下继续搅拌反应 60 h, 酸化后萃取得到 97% 收率的单甲酯(5). 其旋光值 $[\alpha]_D^{20} = -14.1$ ($c = 1.5, \text{EtOH}$), 与文献^[9]报道的 $[\alpha]_D = -13.7$ ($c = 1.52, \text{EtOH}$) (93% ee) 基本一致, 说明单甲酯(5)光学纯度不低于 93%.

将单甲酯(5)中的羧基与氯甲酸乙酯反应转化成混合酸酐, 然后与叠氮化钠反应转化成酰基叠氮, 再于干燥的苯中回流发生 Curtius 重排形成相应的异氰酸酯. 此异氰酸酯与苯甲醇和三乙胺在干燥的苯中回流反应, 得到 83% 产率的 *N*-苄氧羰基 β 氨基酸衍生物(6). 其红外谱图在 3373 cm^{-1} 处有酰胺基 N-H 的伸缩震动吸收峰; $^1\text{H NMR}$ 谱图在 $\delta 5.43$ 处出现酰胺基 N-H 吸收峰, 并且在 $\delta 7.30 \sim 7.36$ 处出现 5 个氢的苯基峰. 这些数据说明(5)已经转化成苄基碳酰胺(6).

苄基碳酰胺(6)在 THF/ H_2O 的混和溶剂中用 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 进行水解, 酸化后得到产率 94.2% 的羧酸(7). 然后采用文献方法^[10], 在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 混合溶剂(1:2, volume)中, 在 NaHCO_3 和 KI 存在下用 I_2 进行碘内酯化反应. 粗产物用苯重结晶后得到 83.7% 的碘内酯(8). 其红外谱图在 1781 cm^{-1} 处出现特征的 γ -内酯羰基吸收峰, 质谱(ESI, m/z)在 423.9 出现与预期结构相一致的 $M + \text{Na}^+$ 基准峰. 由于五元环的张力, 内酯化反应只能发生在与羧基的相同平面, 并且与

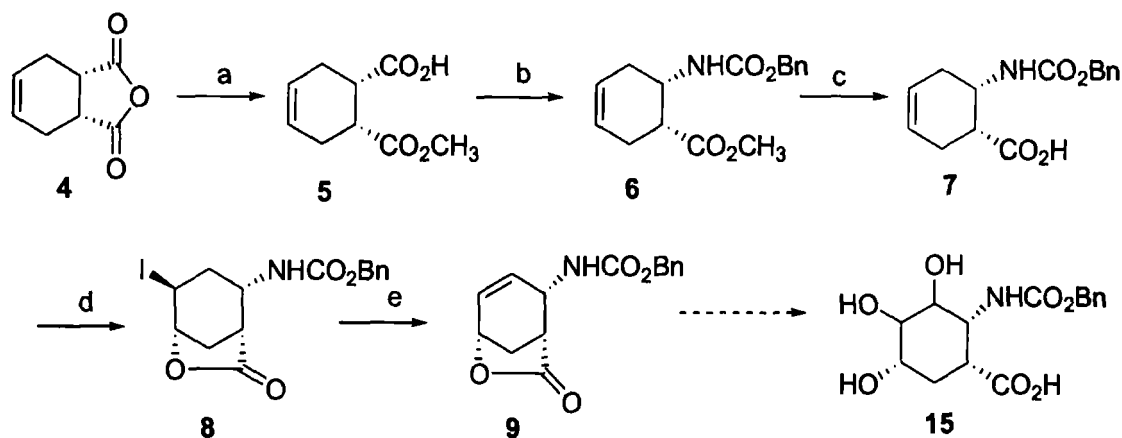


图3 制备多羟基环己基β-氨基酸的关键中间体(9)的合成路线

Fig. 3 Synthesis of key chiral intermediate(9) for polyhydroxy cyclohexyl β-amino acids

Reagents and conditions: a) . MeOH, quinine, $V(\text{toluene}) : V(\text{CCl}_4) = 1 : 1$, -55°C , 93%; b) 1) ClCO_2Et , Et_3N , -20°C then NaN_3 , rt; 2) BnOH , Et_3N , benzene, reflux, 83%; c) . LiOH , $V(\text{THF}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 10 : 1$, rt then aq. HCl , pH 2, (94.2%); d) . I_2 , NaHCO_3 , KI , dark, $V(\text{CH}_2\text{Cl}_2) : V(\text{H}_2\text{O}) = 1 : 2$, 83.7%; e) . DBU , benzene, reflux, 65%

碘处于反式的立体化学关系. 因此通过羧基的构型, 有效地控制了5位的立体化学.

碘内酯(8)在1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)存在下发生消除, 得到65%收率的烯内酯关键中间体(9). 产物的红外谱图在 1766 cm^{-1} 处保留内酯的羰基峰, $^1\text{H-NMR}$ 谱图在 $\delta 5.77$ 和 $\delta 6.33$ 出现两个烯氢峰, 证实双键的形成, 如此完成了多羟基环己基β-氨基酸的关键中间体(9)的合成.

3 结 论

综上所述, 我们以廉价的内消旋 cis -1,2,3,6-四氢邻苯二甲酸酐(4)为起始原料, 以奎宁为手性试剂, 通过去对称化、Curtius重排和醇解以及分子内立体选择性碘内酯化和消除反应, 经5步反应以接近40%的总产率得到光学活性多羟基环己基β-氨基酸的关键中间体(9). 通过这一关键中间体, 我们已经合成了数个光学活性的多羟基环己基β-氨基酸, 有关结果将另文报道.

参考文献:

- [1] Kunisch F, Babczinski P, Arlt D, et al. Pharmaceuticals containing substituted cyclohex-2-ene derivatives and their use in combatting diseases: Germany, De 4028046 A1[P]. 1992.
- [2] Mittendorf J, Buchholz J B, Fey P, et al. Efficient asymmetric synthesis of β-amino acids BAY 10-8888/PLD-118, a novel antifungal for the treatment of yeast infections [J]. Synthesis, 2003, 1: 136.

- [3] Appella D h, LePlae P, Raguse T L, et al. (R, R)-2, 5-Diaminocyclohexanecarboxylic acid, a building block for water soluble, helix forming β-peptides [J]. J. Org. Chem., 2000, 65: 4766.
- [4] Wipf P, Wang X. Diels-Alder approaches to ring functionalized cyclic β-amino acids [J]. Tetrahedron Lett., 2000, 41: 8747.
- [5] Perrin D D, Armarego W L F. Purification of Laboratory Chemicals [M]. 3rd ed. Oxford: Pergamon Press, 1988.
- [6] Masesane I B, Steel P G. Stereoselective routes to polyhydroxylated cyclohexyl β-amino Acids [J]. Synlett, 2003, 5: 735.
- [7] Kobayashi S, Kamiyama K, Imori T, et al. Creation of novel chiral synthons with enzymes and applications to natural product Synthesis [J]. Tetrahedron Lett., 1984, 25: 2557.
- [8] Bolm C, Schiffrers I, Dinter C L, et al. Practical and highly enantioselective ring opening of cyclic meso-anhydrides mediated by cinchona alkaloids [J]. J. Org. Chem., 2000, 65: 6984.
- [9] Bernardi A, Arosio D, Dellavecchia D, et al. Improved synthesis of both enantiomers of trans-cyclohex-4-ene-1, 2-dicarboxylic acid [J]. Tetrahedron Asymmetry, 1999, 10: 3403.
- [10] Kobayashi S, Kamiyama K, Ohno M. The first enantioselective synthesis of fortamine, the 1, 4-diaminocyclitol moiety of fortimicin A, by chemicoenzymatic approach [J]. J. Org. Chem., 1990, 55: 1169.

A Desymmetrization Approach for the Synthesis of a Key Chiral Intermediate for Polyhydroxy Cyclohexyl β amino Acid Derivatives

LIANG Xi, ZHANG Jir zhong, CHEN A n q i*

(Department of Chemistry, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

Abstract: Carboxycyclic polyhydroxy β amino acids are a group of both naturally occurring and synthetic compounds with interesting biological and pharmacological activities. They have also been widely used as starting materials or intermediates for the preparation of heterocycles, natural products or their analogues and for drug development. Therefore the synthesis and biological studies of carbocyclic polyhydroxy β amino acids have attracted increasing attention in recent years. Optical active cyclohexenyl (or dienyl) β amino acids are important chiral intermediates for the synthesis of cyclohexyl polyhydroxy β amino acids. This paper describes the synthesis of a key chiral cyclohexenyl β amino acid derivative (**9**) for this purpose. The synthesis of the intermediate was achieved by quinine induced desymmetrization of *cis* 1, 2, 3, 6 tetrahydrophthalic acid to give the monoester (**5**) in 93% yield and > 93% ee. One pot Curtius rearrangement followed by alcoholysis with benzyl alcohol afforded the carbamate (**6**) in 83% yield. Saponification of the methyl ester in (**7**), followed by iodolactonization and final elimination gave the desired cyclohexenyl β amino acid derivative (**9**) in 40% overall yield in 5 steps. This intermediate has been converted into a few cyclohexyl polyhydroxy β amino acids, which will be reported in due course.

Key words: cyclohexyl polyhydroxy β amino acid; *meso* anhydride; desymmetrization; Curtius rearrangement