

冰片助剂新手性源的合成及其 立体专一性反应*

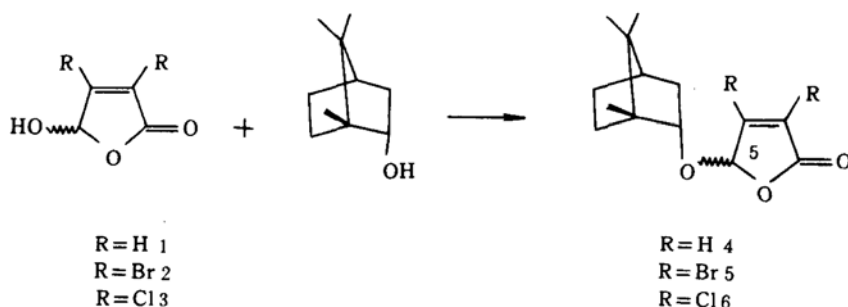
陈庆华 黄彬**

(北京师范大学化学系, 北京 100875)

关键词 新手性源、冰片、结晶诱导不对称转变、X-射线晶体结构

近年来, 5-羟基-2(5H)-呋喃酮作为某些具有生理活性天然产物的重要结构组分以及作为合成子用于天然产物的合成^[1,2], 引起了人们广泛的重视. 我们曾报道了手性 5-烷氧基-2(5H)-呋喃酮的有关研究工作, 其中包括 5-苄氧基-2(5H)-呋喃酮的合成及其不对称 1,3-偶极环加成^[3]; 不对称 Michael 加成反应^[4]; 手性 5-苄氧基-3,4-二卤-2(5H)-呋喃酮的合成及不对称反应^[5-7], 这些工作都是以天然的 L-薄荷醇为手性助剂. 有关天然冰片为手性助剂的报道不多, 然而从来源和价格上看, 冰片同样是一种有效的手性助剂, 具有较大的应用价值. 本文工作是在原有的基础上, 从天然手性源的种类、反应性能及条件等方面作深入探讨.

3 种丁烯内酯 **1**, **2**, **3** 与天然的 [(1S)-内型]-(一)-冰片的醚化是合成手性源 **4**, **5**, **6** 的关键步骤, 此工作未见报道. 我们参考以前的工作^[9], 得到粘溴酸和粘氯酸的醚化产物 **5**, **6**. 产率大于 80%; 以甲苯为溶剂共沸脱水 3d, 可得到 84% 的醚化产物 **4**, 它们都是差向异构体混合物.

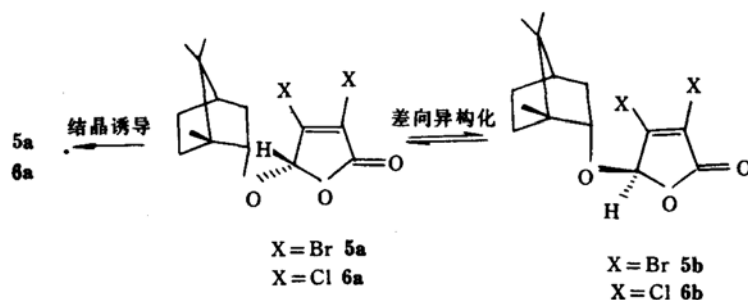


利用结晶诱导的简单拆分方法, 我们得到两种未见报道的新手性源 5-冰片氧基-3,4-二卤(溴、氯)-2(5H)-呋喃酮 **5a** 和 **6a**, C₅ 的 S 构型是由 **6a** 的反应产物的 X-射线四圆衍射晶体结构所确定的. **4** 在室温下为稠状液体, 无法用上述方法进行拆分.

1994-01-04 收稿, 1994-06-30 收修改稿.

* 国家自然科学基金资助项目.

** 现在北京医科大学药学院有机教研室.



从高分辨的 NMR 谱上看, 这种差向异构体的拆分达到 $de > 99\%$ 。以 **6a** 和 **6b** 为例, 拆分前混合物 (**6a** + **6b**) 与拆分后纯品 **6a** 的特征化学位移值有明显的差别: 300MHz ^1H NMR 谱, C_5H_a : $\delta = 5.799$, s, 0.5H(积分); C_5H_b : $\delta = 5.880$, s, 0.5H(积分)。拆分后 **6a** 的氢谱特征化学位移为, C_5H_a : $\delta = 5.779$, s, 1H(积分), 完全没有 **6b** 的 C_5H_b 的峰。

通常用 60MHz ^1H NMR 谱即可简便地鉴别。一般经过两到三次重结晶, 能得到光学纯品 **6a**, 如图 1 所示。

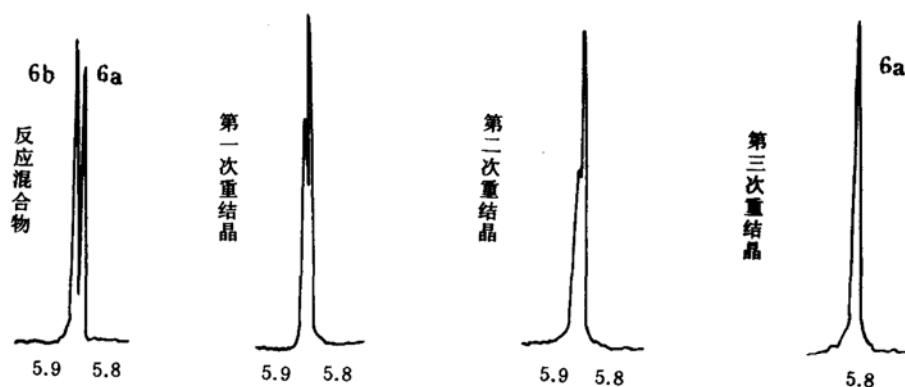


图 1 60MHz ^1H NMR 跟踪拆分过程

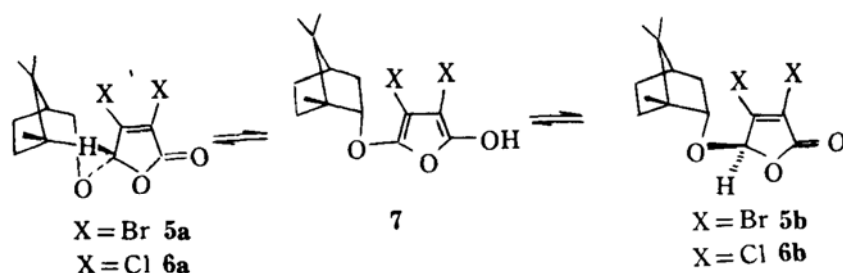
所得到的新手性源 **5a** 和 **6a** 的结构经元素分析、高分辨 ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR, UV, Mass 谱所确证, 如表 1 所列。

表 1 新手性源的物理常数及结构数据

手性源	产率	熔点 ($^{\circ}\text{C}$)	$[\alpha]_D^{25}$	红外	紫外	质谱	元素分析	计算值 实测值
5a	83%	134—135	53.21	2950 1780 1765	252nm $\lg \epsilon = 3.80$	$M^+ 392$	C 42.66 42.59	H 4.60 4.66
6a	77%	97—98	34.06	2950 1780 1635	249nm $\lg \epsilon = 3.89$	$M^+ 304$	C 55.09 55.05	H 5.94 6.14

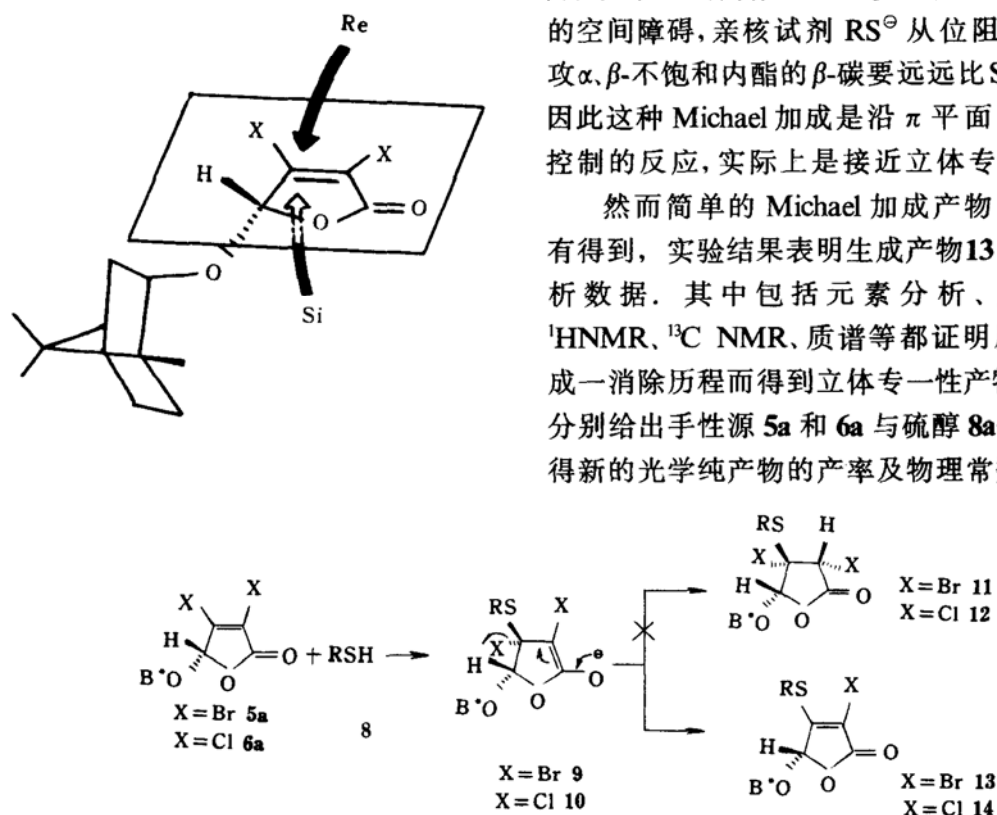
为了预防手性源在不对称合成反应过程中发生消旋化, 我们首先考察了 **5a**, **6a** 对热、酸、碱的稳定性。结果表明, 手性源对热十分稳定, 对有机碱如三乙胺亦稳定, 但在酸性条件

下发生差向异构化. 在 H^+ 作用下, **5a**, **6a** 丧失 C_5 的手性, 通过中间体 **7** 而转变成 **5b**, **6b**, 一定时间后这种不对称转化达到平衡, 异构体比例为 1:1.



关于手性源与硫醇类化合物的不对称 Michael 加成反应, 我们作了进一步研究. 由于冰片氧基的空间障碍, 亲核试剂 RS^- 从位阻小的 Re 面进攻 α, β -不饱和内酯的 β -碳要远远比 Si 面有利得多, 因此这种 Michael 加成是沿 π 平面的立体选择性控制的反应, 实际上是接近立体专一性的.

然而简单的 Michael 加成产物 **11** 和 **12** 并没有得到, 实验结果表明生成产物 **13** 和 **14**. 结构分析数据. 其中包括元素分析、紫外、红外、 1H NMR、 ^{13}C NMR、质谱等都证明反应是通过加成—消除历程而得到立体专一性产物. 表 2 和表 3 分别给出手性源 **5a** 和 **6a** 与硫醇 **8a**—**8e** 反应, 所得新的光学纯产物的产率及物理常数.



8a	8b	8c	8d	8e

上述十个立体专一性 Michael 加成—消除反应产物中, 我们培养了数个单晶, 并通过 X-射线四圆衍射确定了产物 **14a** 的绝对构型, 手性 C_5 为 S 构型. 由于分子中所含的冰片醇可作为“内标”, 使绝对构型的确定建立在可靠的基础上. 由此亦确定手性源 **6a** 以及其它四个反应产物 **14b**—**14e** 的 C_5 缩醛手性中心为 S 构型; 同时, 由于类似的结构及全部分析数据, 尤其

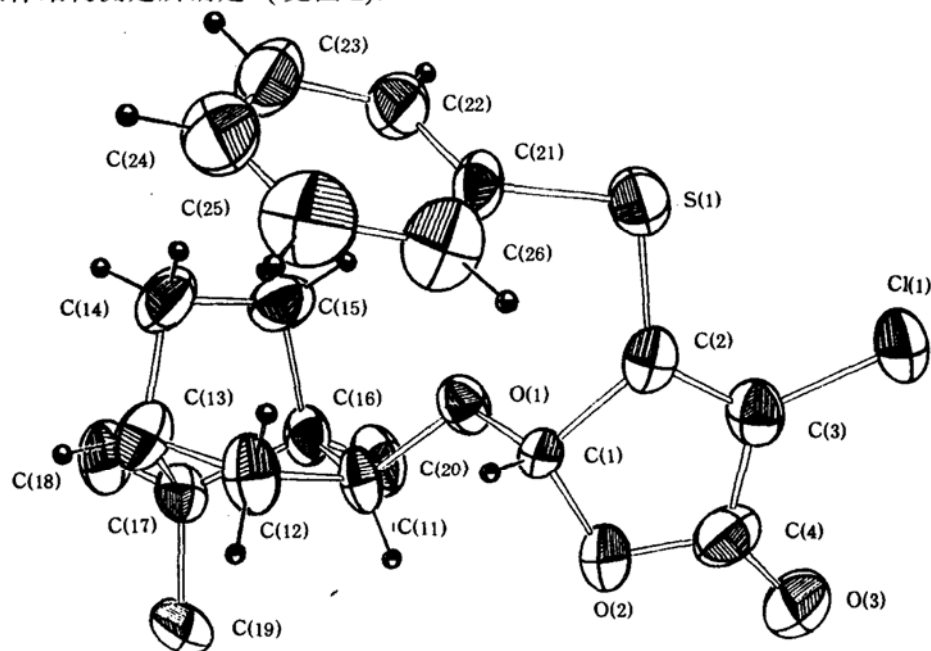
表 2 手性源 **5a** 与 **8a—8e** 反应产物的物理常数

产 物	13a	13b	13c	13d	13e
产率 (%)	88	82	87	79	89
熔点	1.31—13.15	108—109	n_D^{25} 1.5587	62—63	63—64
$[\alpha]_D^{25}$	-100.65	41.72	44.86	49.96	54.34

表 3 手性源 **6a** 与 **8a—8b** 反应产物的物理常数

产 物	14a	14b	14c	14d	14e
产率 (%)	79	84	89	86	94
熔点	95—96	103—104	Ω_D^{25} 1.5570	37—38	39—40
$[\alpha]_D^{25}$	-79.89	23.85	29.44	43.09	46.39

是 NMR 谱,我们推定手性源 **5a** 及其 5 个反应产物 **13a—13e** 的 C_5 手性中心为 S 构型。令人感兴趣的是,5-(1-苄氧基)-2(5H)-呋喃酮的 C_5 手性中心却为 R 构型,同样这也是经 X 射线四圆衍射晶体结构测定所确定^[3](见图 2)。

图 2 **14a** 的单晶 X-射线四圆衍射图

致谢 本文 ^1H NMR(300MHz)、 ^{13}C NMR(75MHz) 及 X-射线晶体结构测定得到北京中关村地区联合分析测试中心的支持,特此致谢。

参 考 文 献

- [1] Nagao, Y., Dai, W. M., Ochiai, M. et al., *J. Org. Chem.*, 1989, 54: 5211.
- [2] De Feringa, B. L., Jong, J. C., *Bull. Soc. Chin. Belg.*, 1992, 101: 672.
- [3] Chen, Q. H., Shu, R. Q., *Chine. Chemical Letters*, 1990, (1): 45.
- [4] 陈庆华, 耿哲, 黄彬等, 有机化学, 1991, (11): 494.
- [5] 陈庆华, 耿哲, 化学学报, 1993, 51: 622.
- [6] 陈庆华, 耿哲, 有机化学, 1993, (13): 299.
- [7] 陈庆华, 耿哲, 科学通报, 1993, 38(1): 95.