

## , -二取代 -内酯的不对称合成

黄培强\* 于贤勇 刘秀平

(厦门大学化学系 化学生物学福建省重点实验室 厦门 361005)

**摘要** 报道一种从(S)-苹果酰亚胺出发合成, -二取代 -内酯灵活方法. 该法可用于合成(3*R*, 4*S*)-blastmycinone, 反式-whisky内酯及相关天然内酯. 通过格氏加成引入 -侧链使本法兼具多用性和灵活性.

**关键词** (S)-苹果酸, blastmycinolactone, 反式-whisky内酯, 还原, 格氏试剂, *N*, *O*-缩醛

## Asymmetric Synthesis of , -Disubstituted -Lactones

HUANG, Pei-Qiang\* YU, Xian-Yong LIU, Xiu-Ping

(Department of Chemistry, Fujian Province Key Laboratory of Chemical Biology, Xiamen University, Xiamen 361005)

**Abstract** A flexible approach to -alkyl -hydroxy -lactone is described. Two of the lactones were converted into blastmycinone and *trans*-whisky lactone respectively. The method features a NaBH<sub>4</sub> mediated reductive ring-opening of *N*, *O*-acetals, which is obtained via a regioselective Grignard reagent addition with (*S*)-*N*, *O*-dibenzylmalimide followed by lactonization. The flexibility of the method allows the introduction of various -alkyl side chains by Grignard reagents addition.

**Key words** (*S*)-malic acid, blastmycinone, *trans*-whisky lactone, reduction, Grignard reagent, *N*, *O*-acetal

某些链霉菌含有被称为自调节剂,可调节这些微生物次生代谢物的产生和细胞分化的内源性、外源性信号分子. 例如, NFX-2 (1a)和 NFX-4 (1b)是从链霉菌抗生素 NF-18 培养分离出来的 Virginiamycin 诱导因子<sup>[1]</sup>. Blastmycinolactol (2)是 NFX-2 和 NFX-4 的同系物,其酯化形式(3)<sup>[2]</sup>存在于抗霉素 A (anitmycin A)中,后者是一种具有广谱抗真菌活性的天然双酯类化合物,能抑制线粒体呼吸链电子转移,从而具有干扰线粒体的有氧呼吸、引起真菌细胞死亡的活性. (-)-Litsenolide B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>(4a~4d)<sup>[3]</sup>是从植物 *Lirsea japonica* 根部提取到的天然内酯.除了上述, -, -三取代 -内酯外,许多天然产物含有, -, -二取代 -内酯结构单元.例如, *trans*-whisky内酯(5)<sup>[4]</sup>及其顺式异构体、反式-cognac内酯(6)等是形成储藏于橡木酒桶的如威士忌、白兰地和葡萄酒等酒精饮料芳香气味的组分.此外,特种脂代谢物 7 及 8<sup>[5]</sup>广泛存在于不同来源的天然产物.这些 -内酯类天然产物所具有的生物活性极大地吸引了合成化学家的兴趣,并因此发展了许多长短不一的合成路线<sup>[6,7]</sup>.但已报道的路线大多缺乏灵活多用性.例如,在 -羟基 -丁内酯类天然物(1~

4, 7, 8)的合成中,在 -位只能引入甲基而可同时用于合成上述两类 -内酯的方法鲜见报道<sup>[6,8]</sup>.本文报道一种可同时用于 blastmycinone 等三取代内酯和 *trans*-whisky 内酯类二取代天然内酯的不对称合成方法.

### 1 实验

#### 1.1 仪器和试剂

Yanaco MP500 型显微熔点仪,温度计未校正;Nicolet Avatar 型 Fourier 红外光谱仪;Varian + 500 型核磁共振仪(TMS 为内标,CDCl<sub>3</sub> 为溶剂,除非特别注明);Finnigan MPT-GCQ 或 LCQ 仪,直接进样测定;Bruker APEX- FTMS 高分辨质谱,质谱的记录形式为 *m/z* (% rel. int);旋光仪为 Perkin-Elmer 341 MC 自动旋光仪.所有试剂均为 A. R. 级.

苹果酰亚胺 9 的制备及其与格氏试剂加成按前文方法进行<sup>[9,10]</sup>.

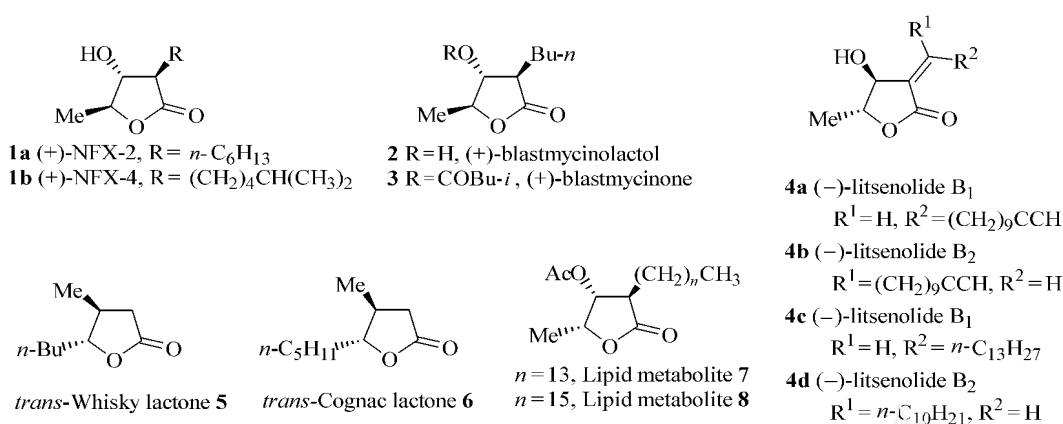
#### 1.2 *N*, *O*-缩醛(10)还原 - 环化的一般方法

以 10a 为例,在冰 - 水浴冷却下,向氮杂半缩醛<sup>[9,10]</sup> 10a

\* E-mail: pqhuang@xmu.edu.cn

Received April 1, 2004; revised and accepted August 15, 2004.

国家自然科学基金(Nos. 20272048; 203900505)和教育部科学技术研究重点项目资助课题.



(311 mg, 1.0 mmol) 的 EtOH (5 mL) 溶液一次性加 NaBH<sub>4</sub> (148 mg, 3.0 mmol), 搅拌 10 min 后, 使反应温度自然升至室温. 用 TLC 跟踪反应, 3 h 后原料消失. 重新在冰-水浴冷却下滴加 2 mL 的饱和碳酸钠溶液并搅拌 5 min, 然后用二氯甲烷萃取 (10 mL  $\times$  3). 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后经过柱层析分离 (EtOAc/PE 分别为 1/2, 1/1) 得酰胺醇 **19a** 266 mg, 为无法分离的差向异构体混合物, 产率为 85%. 该异构体混合物直接用于下一步反应.

### 1.3 (3*S*, 4*R*)-3-苄氧基-4-甲基- $\gamma$ -内酯 (**20a** ~ **h**) 和 (3*S*, 4*S*)-3-苄氧基-4-甲基- $\gamma$ -内酯 (**20a** ~ **l**)

将差向异构体混合物 **19a** (460 mg, 1.47 mmol) 溶于二氧六环 (5 mL) 中, 搅拌 10 min 后在室温下滴加 3 mol/L 的盐酸 0.5 mL, 5 min 加毕. 加热至 75 ~ 85  $^{\circ}$ C 反应 2 h 后, 让体系自然冷却到室温. 冰-水浴冷却下滴加 2 mL 的饱和碳酸钠溶液, 然后用二氯甲烷萃取 (10 mL  $\times$  3). 合并的有机相用无水硫酸钠干燥. 过滤, 滤液浓缩后经过柱层析分离 (梯度淋洗, EtOAc/PE 依次为 1/3, 1/2, 1/1) 得 **20a** ~ **h** 125 mg 和 **20a** ~ **l** 125 mg, 二者均为无色油液, 合并产率 82%.

**20a** ~ **h**: [  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 30.1 ( $c$  0.7, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IR (film)  $\nu_{\max}$ : 2980, 2932, 1780, 1360, 1173, 1107, 1073, 1028 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.38 (d,  $J$  = 6.77 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.60 (dd,  $J_1$  = 17.90 Hz,  $J_2$  = 3.91 Hz, 1H, 2-H), 2.78 (dd,  $J_1$  = 17.90 Hz,  $J_2$  = 6.77 Hz, 1H, 2-H), 3.91 ~ 3.95 (m, 1H, 3-H), 4.52 (d,  $J$  = 11.81 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.56 (d,  $J$  = 11.81 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.61 (dq,  $J_1$  = 3.16 Hz,  $J_2$  = 6.77 Hz, 1H, 4-H), 7.26 ~ 7.40 (complex, 5H, Ph-H). MS (ESI)  $m/z$ : 229 (M + Na<sup>+</sup>, 100), 189 (M<sup>+</sup> - OH, 18), 147 (18). HRMS (ESI): C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> + Na<sup>+</sup>, 理论值: 229.0835; 实测值: 229.0838. Anal. calcd for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>: C 69.88, H 6.84; found C 69.81; H 6.83.

**20a** ~ **l**: [  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 16.2 ( $c$  0.9, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IR (film)  $\nu_{\max}$ : 2933, 1780, 1455, 1340, 1165, 1067 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.47 (d,  $J$  = 6.62 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.65 (dd,  $J_1$  = 17.66 Hz,  $J_2$  = 4.96 Hz, 1H, 2-H), 2.69 (dd,  $J_1$  = 17.66 Hz,  $J_2$  = 3.15 Hz, 1H, 2-H), 4.14 ~ 4.18 (m, 1H, 3-H),

4.60 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.57 ~ 4.70 (complex, 2H, PhCH<sub>2</sub> 之一和 4-H), 7.26 ~ 7.40 (complex, 5H, Ph-H). MS (ESI)  $m/z$ : 229 (M + Na<sup>+</sup>, 100), 189 (M<sup>+</sup> - OH, 22), 147 (40). HRMS (ESI)  $m/z$ : C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> + Na<sup>+</sup>, 理论值: 229.0835, 实测值: 229.0837. Anal. calcd for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>: C 69.88, H 6.84; found C 69.61, H 6.81.

### 1.4 (3*S*, 4*R*)-3-苄氧基-4-乙基- $\gamma$ -内酯 (**20b** ~ **h**) 和 (3*S*, 4*S*)-3-苄氧基-4-乙基- $\gamma$ -内酯 (**20b** ~ **l**)

从 402 mg **10b** 出发, 依上述步骤得 **20b** ~ **h** 123 mg, **20b** ~ **l** 128 mg, 二者均为无色油液, 合并产率 93%.

**20b** ~ **h**: IR (film)  $\nu_{\max}$ : 2924, 2853, 1780, 1457, 1376, 1170 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.0 (t,  $J$  = 7.36 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.63 ~ 1.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.60 (dd,  $J_1$  = 17.97 Hz,  $J_2$  = 3.61 Hz, 1H, 2-H), 2.72 (dd,  $J_1$  = 17.97 Hz,  $J_2$  = 6.92 Hz, 1H, 2-H), 3.96 ~ 4.01 (m, 1H, 3-H), 4.40 ~ 4.45 (m, 1H, 4-H), 4.51 (d,  $J$  = 11.80 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.56 (d,  $J$  = 11.80 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 7.30 ~ 7.40 (complex, 5H, Ph-H). MS (EI)  $m/z$ : 220 (M<sup>+</sup>, 32), 173 (18), 116 (28), 105 (36), 91 (Bn<sup>+</sup>, 100), 65 (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>, 22). HRMS (ESI)  $m/z$ : C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> + Na<sup>+</sup>, 理论值: 243.0992, 实测值: 243.0996.

**20b** ~ **l**: IR (film)  $\nu_{\max}$ : 2925, 1777, 1455, 1346, 1168, 1143 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.01 (t,  $J$  = 7.44 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.80 ~ 1.90 (m, 1H, (1/2)CH<sub>2</sub>), 1.90 ~ 1.98 (m, 1H, (1/2)CH<sub>2</sub>), 2.64 (dd,  $J_1$  = 17.60 Hz,  $J_2$  = 5.27 Hz, 1H, 2-H), 2.72 (dd,  $J_1$  = 17.60 Hz,  $J_2$  = 1.9 Hz, 1H, 2-H), 4.17 ~ 4.21 (m, 1H, 3-H), 4.33 ~ 4.38 (m, 1H, 4-H), 4.42 (d,  $J$  = 11.80 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.61 (d,  $J$  = 11.80 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 7.30 ~ 7.40 (complex, 5H, Ph-H). MS (EI)  $m/z$ : 220 (M<sup>+</sup>, 24), 173 (18), 116 (24), 105 (22), 91 (Bn<sup>+</sup>, 100), 65 (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>, 18). HRMS (ESI): C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> + Na<sup>+</sup>, 理论值: 243.0992, 实测值: 243.0995.

### 1.5 (3*S*, 4*R*)-3-苄氧基-4-正丁基- $\gamma$ -内酯 (**20c** ~ **h**) 和 (3*S*, 4*S*)-3-苄氧基-4-正丁基- $\gamma$ -内酯 (**20c** ~ **l**)

从 324 mg **10c** 出发,依上述步骤得 **20c** ~ **h** 92 mg, **20c** ~ **l** 112 mg,二者均为无色油液,合并产率 90 %.

**20c** ~ **h**: [  $^{20}\text{D}$  + 34.4 (*c* 1.1,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film)  $\text{max}$ : 2957, 2930, 2871, 1779, 1445, 1346, 1204, 1165, 1093, 1027  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.91 (t,  $J = 7.07$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.30 ~ 1.50 (complex, 4H, 2  $\times\text{CH}_2$ ), 1.55 ~ 1.64 (complex, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.60 (dd,  $J_1 = 17.98$  Hz,  $J_2 = 3.84$  Hz, 1H, 2-H), 2.76 (dd,  $J_1 = 17.98$  Hz,  $J_2 = 3.77$  Hz, 1H, 2-H), 3.96 ~ 4.00 (m, 1H, 3-H), 4.45 ~ 4.47 (m, 1H, 4-H), 4.52 (d,  $J = 11.76$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.56 (d,  $J = 11.76$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.26 ~ 7.40 (complex, 5H, Ph-H). MS (ESI)  $m/z$ : 251 ( $\text{M}^+ + 2\text{H}$ , 17), 250 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ , 18), 232 (15), 209 ( $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5$ , 8), 198 (8), 174 (10), 136 (15), 91 ( $\text{Bn}^+$ , 100). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3 + \text{Na}^+$ , 理论值: 271.1305, 实测值: 271.1306. Anal. calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$ : C 72.55, H 8.12; found 72.44, H 8.45.

**20c** ~ **l**: [  $^{20}\text{D}$  + 9.3 (*c* 1.1,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film)  $\text{max}$ : 2958, 2930, 2868, 1778, 1460, 1432, 1204, 1093  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.84 (t,  $J = 7.05$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.20 ~ 1.40 (complex, 4H, 2  $\times\text{CH}_2$ ), 1.67 ~ 1.76 (complex, 1H, (1/2)  $\text{CH}_2$ ), 1.76 ~ 1.88 (complex, 1H, (1/2)  $\text{CH}_2$ ), 2.58 (dd,  $J_1 = 17.58$  Hz,  $J_2 = 4.89$  Hz, 1H, 2-H), 2.64 (dd,  $J_1 = 17.58$  Hz,  $J_2 = 1.95$  Hz, 1H, 2-H), 4.10 ~ 4.13 (m, 1H, 3-H), 4.34 ~ 4.39 (m, 2H,  $\text{PhCH}_2$ , 4-H), 4.56 (d,  $J = 12.70$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.26 ~ 7.40 (complex, 5H, Ph-H). MS (ESI) : 251 ( $\text{M}^+ + 3\text{H}$ , 75), 250 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ , 100), 230 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ , 65), 230 (40), 182 ( $\text{M}^+ + 2\text{H} - \text{C}_5\text{H}_5$ ), 176 (15), 159 ( $\text{M}^+ + \text{H} - \text{Bn}$ , 20), 91.2 ( $\text{Bn}^+$ , 85). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3 + \text{Na}^+$ , 理论值: 271.1305, 实测值: 271.1307.

### 1.6 (3S,4R)-3-苄氧基-4-正庚基-内酯(20d~h)和(3S,4S)-3-苄氧基-4-正庚基-内酯(20d~l)

从 369 mg **10d** 出发,依上述步骤得 **20d** ~ **h** 103 mg, **20d** ~ **l** 147 mg,二者均为无色油液,合并产率 93 %.

**20d** ~ **h**:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.88 (t,  $J = 6.92$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.20 ~ 1.34 (m, 8H, 4  $\times\text{CH}_2$ ), 1.33 ~ 1.40 [m, 1H, (1/2) H], 1.40 ~ 1.50 [m, 1H, (1/2)  $\text{CH}_2$ ], 1.58 ~ 1.62 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.60 (dd,  $J_1 = 17.99$  Hz,  $J_2 = 3.69$  Hz, 1H, 2-H), 2.76 (dd,  $J_1 = 17.99$  Hz,  $J_2 = 6.77$  Hz, 1H, 2-H), 3.94 ~ 3.99 (m, 1H, 3-H), 4.44 ~ 4.49 (m, 1H, 4-H), 4.51 (d,  $J = 11.76$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.55 (d,  $J = 11.76$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.30 ~ 7.40 (complex, 5H, Ph-H).

**20d** ~ **l**:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.88 (t,  $J = 6.84$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.21 ~ 1.39 (m, 9H, 4  $\frac{1}{2}\text{CH}_2$ ), 1.40 ~ 1.50 [m, 1H, (1/2)  $\text{CH}_2$ ], 1.72 ~ 1.82 [m, 1H, (1/2)  $\text{CH}_2$ ], 1.84 ~ 1.94 [m, 1H, (1/2)  $\text{CH}_2$ ], 2.62 (dd,  $J_1 = 17.54$ ,  $J_2 = 5.38$  Hz, 1H, 2-H), 2.70 (dd,  $J_1 = 17.54$  Hz,  $J_2 = 1.53$  Hz, 1H, 2-H), 4.14 ~ 4.18 (m, 1H, 3-H), 4.38 ~ 4.45 (m, 1H, 4-

H), 4.42 (d,  $J = 11.91$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.62 (d,  $J = 11.91$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.30 ~ 7.40 (complex, 5H, Ph-H).

### 1.7 (3S,4R)-3-羟基-4-甲基-内酯(21a)

向 340 mg **20a** ~ **h** (1.65 mmol) 中依次加入 165 mg Pd/C (10%) 和 10 mL 的 EtOH,在  $\text{H}_2$  气氛下搅拌,5 d 后原料消失.用硅藻土过滤,浓缩滤液,滤液经过柱层析(EtOAc PE = 1:1, 2:1, 3:1) 得到 **21a** 182 mg,无色油液,产率 95%. [  $^{20}\text{D}$  + 11.1 (*c* 1.4,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film)  $\text{max}$ : 3431, 2982, 2934, 1773, 1187, 1054, 1028  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.38 (d,  $J = 6.61$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.52 (dd,  $J_1 = 17.99$  Hz,  $J_2 = 3.85$  Hz, 1H, 2-H), 2.86 (dd,  $J_1 = 17.99$  Hz,  $J_2 = 6.53$  Hz, 1H, 2-H), 4.22 ~ 4.50 (m, 1H, 3-H), 4.53 (dq,  $J_1 = 6.92$  Hz,  $J_2 = 6.61$  Hz, 1H, 4-H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 176.11, 84.46, 72.51, 37.22, 18.34. MS (ESI)  $m/z$ : 117 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ , 100), 96 (30), 88 (10), 74 (10), 74 (20). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3 + \text{Na}^+$ , 理论值: 139.0366, 实测值: 139.0363. Anal. calcd for  $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3$ : C 51.72, H 6.94; found C 51.53, H 7.00.

### 1.8 (3S,4S)-3-羟基-4-甲基-内酯(22a)

从 100 mg **20a** ~ **l** 出发,依上述步骤得 **22a** 49 mg,产物为无色油液,产率 88%. [  $^{20}\text{D}$  - 70.2 (*c* 1.0, EtOH). IR (film)  $\text{max}$ : 3428, 2935, 1770, 1172, 1057  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.38 (d,  $J = 6.62$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.12 (bs, 1H, OH), 2.51 (d,  $J = 17.75$  Hz, 1H, 2-H), 2.75 (dd,  $J_1 = 17.75$  Hz,  $J_2 = 5.64$  Hz, 1H, 2-H), 4.36 ~ 4.42 (m, 1H, 3-H), 4.52 (dq,  $J_1 = 3.76$  Hz,  $J_2 = 6.62$  Hz, 1H, 4-H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 176.56, 81.33, 69.26, 39.34, 13.60. MS (ESI)  $m/z$ : 119 ( $\text{M}^+ + 2\text{H}$ , 70), 118 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ , 30), 105 (100), 96 (45), 95 (47), 87 (43), 74 (10), 73 (45), 65 (14). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3 + \text{Na}^+$ , 理论值: 139.0366, 实测值: 139.0363. Anal. calcd for  $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3$ : C 51.72, H, 6.94; found C 51.26, H 7.07.

### 1.9 (3S,4R)-3-羟基-4-乙基-内酯(21b)

从 123 mg **20b** ~ **h** 出发,依上述步骤得 **21b** 63 mg,产物为无色油液,产率 87%. IR (film)  $\text{max}$ : 3423, 2970, 2942, 2847, 1770, 1470, 1362, 1190, 1102, 1059, 1013, 973  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.04 (t,  $J = 7.37$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.52 ~ 1.77 (complex, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.38 ~ 2.48 (s, 1H, OH), 2.54 (dd,  $J_1 = 17.96$  Hz,  $J_2 = 3.61$  Hz, 1H, 2-H), 2.83 (dd,  $J_1 = 17.96$  Hz,  $J_2 = 6.37$  Hz, 1H, 2-H), 4.22 ~ 4.35 (m, 2H, 4-H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 174.91, 88.88, 71.34, 37.73, 26.17, 9.57. MS (ESI)  $m/z$ : 131 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ , 100), 113 (30), 96 (30), 84 (8), 74 (25). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $2\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3 + \text{Na}^+$ , 理论值: 283.1152, 实测值: 283.1173.

### 1.10 (3S,4S)-3-羟基-4-乙基-内酯(22b)

从 128 mg **20b** ~ **l** 出发,依上述步骤得 **22b** 62 mg,为无色油液,产率 83%. [  $^{20}\text{D}$  - 75.2 (*c* 1.1,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film)  $\text{max}$ :

3432, 2973, 2938, 2883, 1761, 1173, 1075, 961  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.07 (t,  $J = 7.46$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.70 ~ 1.95 (complex, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.56 (d,  $J = 17.83$ , 1H, 2-H), 2.81 (dd,  $J_1 = 17.83$  Hz,  $J_2 = 5.46$  Hz, 2H, 2-H), 4.27 ~ 4.43 (m, 1H, 3-H), 4.47 ~ 4.52 (m, 1H, 4-H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 175.94, 86.28, 68.67, 39.49, 21.44, 9.85. MS (ESI)  $m/z$ : 131 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ , 100), 113.2 (28), 96.2 (55), 74.4 (30). HRMS:  $2\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3 + \text{Na}^+$ , 理论值: 283.1152, 实测值: 283.1157.

#### 1.11 (3S,4R)-3-羟基-4-正丁基- $\gamma$ -内酯(21c)

从 84 mg **20c** 出发,依上述步骤得 **21c** 46 mg,为无色油液,产率 87%. [ $^1\text{D}^{20}$  + 35.6 ( $c$  1.2,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film)  $\text{max}$ : 3422, 2958, 2932, 2862, 1771, 1187, 1052, 987  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.92 (t,  $J = 7.15$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.30 ~ 1.70 (complex, 6H, 3  $\times\text{CH}_2$ ), 1.90 ~ 2.20 (bs, 1H, OH), 2.52 (dd,  $J_1 = 17.98$  Hz,  $J_2 = 3.69$  Hz, 1H, 2-H), 2.84 (dd,  $J = 17.98$ , 6.61 Hz, 1H, 2-H), 4.27 ~ 4.32 (m, 1H, 3-H), 4.33 ~ 4.38 (m, 1H, 4-H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 175.08, 87.77, 71.75, 37.66, 32.77, 27.23, 22.33, 13.84. MS (ESI)  $m/z$ : 181 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ , 100), 159 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ , 10), 141 ( $\text{M} - \text{OH}^+$ , 15). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3 + \text{Na}^+$ , 理论值: 181.0835, 实测值: 181.0832.

#### 1.12 (3S,4S)-3-羟基-4-正丁基- $\gamma$ -内酯(22c)

从 71 mg **20c** 出发,依上述步骤得 **22c** 39 mg,产物为无色油液,产率为 86%. [ $^1\text{D}^{20}$  - 63.1 ( $c$  1.1,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film)  $\text{max}$ : 3434, 2958, 2931, 1761, 1203, 1169, 1140, 1081, 1071  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.94 (t,  $J = 6.99$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.20 ~ 1.90 (complex, 6H, 3  $\times\text{CH}_2$ ), 2.0 (bs, 1H, OH), 2.56 (d,  $J = 17.68$  Hz, 1H, 2-H), 2.80 (dd,  $J_1 = 17.68$  Hz,  $J_2 = 5.38$  Hz, 1H, 2-H), 4.34 ~ 4.40 (m, 1H, 3-H), 4.46 ~ 4.51 (m, 1H, 4-H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 175.62, 84.78, 69.06, 33.45, 27.94, 27.65, 22.53, 18.34. MS (ESI)  $m/z$ : 181 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ , 100), 159 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ , 8), 141 ( $\text{M}^+ - \text{OH}$ , 30). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3 + \text{Na}^+$ , 理论值: 181.0835, 实测值: 181.0834. Anal. calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$ , C 60.74, H 8.92; found C 60.54, H 9.00.

#### 1.13 (3S,4R)-3-羟基-4-正庚基- $\gamma$ -内酯(21d)

从 102 mg **20d** 出发,依上述步骤得 **21d** 60 mg,为无色油液,产率 86%. [ $^1\text{D}^{20}$  + 28.7 ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film)  $\text{max}$ : 3426, 2955, 2927, 2856, 1770, 1186  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.89 (t,  $J = 6.92$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.20 ~ 1.38 (complex, 8H, 4  $\times\text{CH}_2$ ), 1.38 ~ 1.45 [m, 1H, (1/2)  $\text{CH}_2$ ], 1.45 ~ 1.53 [m, 1H, (1/2)  $\text{H}_2$ ], 1.54 ~ 1.70 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.53 (dd,  $J_1 = 17.98$  Hz,  $J_2 = 3.77$  Hz, 1H, 2-H), 2.85 (dd,  $J_1 = 17.98$  Hz,  $J_2 = 6.61$  Hz, 1H, 2-H), 4.27 ~ 4.32 (m, 1H, 3-H), 4.32 ~ 4.37 (m, 1H, 4-H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 175.02, 87.74, 71.73, 37.66, 33.10, 31.68, 29.19, 29.04, 25.20, 22.58, 14.05. MS (ESI)  $m/z$ :

223 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ , 100), 201 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ , 20), 183 ( $\text{M}^+ - \text{OH}$ , 16), 165 (15), 123 (22). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3 + \text{Na}^+$ , 理论值: 223.1305, 实测值: 223.1310.

#### 1.14 (3S,4S)-3-羟基-4-正庚基- $\gamma$ -内酯(22d)

从 110 mg **20d** 出发,依上述步骤得 **22d** 60 mg,为无色油液,产率 84%. [ $^1\text{D}^{20}$  - 54.7 ( $c$  1.1,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film)  $\text{max}$ : 3460, 2953, 2923, 2855, 1743, 1465, 1238, 972  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.90 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.20 ~ 1.45 (complex, 8H, 4  $\times\text{CH}_2$ ), 1.45 ~ 1.55 [m, 1H, (1/2)  $\text{H}_2$ ], 1.64 ~ 1.80 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.8 ~ 1.9 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.55 (d,  $J = 17.66$  Hz, 1H, 2-H), 2.80 (dd,  $J_1 = 17.66$  Hz,  $J_2 = 5.45$  Hz, 1H, 2-H), 4.34 ~ 4.39 (m, 1H, 3-H), 4.46 ~ 4.57 (m, 1H, 4-H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 175.40, 84.66, 69.12, 39.45, 31.73, 29.42, 29.09, 28.26, 25.54, 22.61, 14.06. MS (ESI)  $m/z$ : 223 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ , 100), 201 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ , 13), 183 ( $\text{M}^+ - \text{OH}$ , 25), 165 (22), 123 (10). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3 + \text{Na}^+$ , 理论值: 223.1305, 实测值: 223.1304.

#### 1.15 (R)-5-丁基-2(5H)-呋喃烯酮(23)

在  $\text{N}_2$  保护下往装有 **21c** (23 mg, 0.146 mmol) 的瓶里依次加入  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.061 mL, 44 mg, 0.438 mmol), 在冰-水浴冷却下搅拌 5 min,然后小心滴加  $\text{MsCl}$  0.022 mL (33 mg, 0.291 mmol) 4 min 加毕,在冰-水浴下继续反应,1 h 后用 TLC 跟踪反应,并用  $\text{KMnO}_4$  显色,显正反应,继续搅拌 30 min,用 25 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀释溶液,2.5 mol/L 的 HCl 洗涤,再用饱和 NaCl 溶液洗涤,最后用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩滤液,粗品经过柱层析分离 ( $\text{EtOAc}$  PE 分别为 1:3, 1:2, 1:1) 得到 **23** 18 mg,产物为无色油液,产率 88.3%. [ $^1\text{D}^{20}$  - 96.4 ( $c$  1.28,  $\text{CHCl}_3$ ) {文献值<sup>[7a]</sup>: [ $^1\text{D}^{22}$  - 99 ( $c$  1.38,  $\text{CHCl}_3$ );文献值<sup>[7g]</sup>: [ $^1\text{D}^{20}$  - 98 ( $\text{CHCl}_3$ );文献值<sup>[7h]</sup>: [ $^1\text{D}^{20}$  - 101 ( $\text{CHCl}_3$ )}. IR (film)  $\text{max}$ : 3495, 3088, 2958, 2927, 2861, 1751, 1465, 1162, 1097, 1025  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.80 (t,  $J = 7.07$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.25 ~ 1.40 (complex, 4H, 2  $\times\text{CH}_2$ ), 1.58 ~ 1.64 (complex, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.64 ~ 1.78 (complex, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.95 ~ 5.01 (complex, 1H, 4-H), 6.04 (dd,  $J_1 = 5.76$  Hz,  $J_2 = 1.98$  Hz, 1H, 3-H), 7.39 (dd,  $J_1 = 5.76$  Hz,  $J_2 = 1.34$  Hz, 1H, 2-H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 173.19, 156.33, 121.50, 83.43, 32.83, 27.04, 22.38, 13.82. MS (ESI)  $m/z$ : 163 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ , 100), 141 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ , 80). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $2\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2 + \text{Na}^+$ , 理论值: 303.1567, 实测值: 390.3374.

#### 1.16 (+)-Blastmycinolactol 2 和 (-)-Blastmycinone 3

按照文献步骤<sup>[6]</sup>,**21a** 经丁基化和异戊酰基化依次被转化为 (+)-blastmycinolactol 2 {m.p.: 49 ~ 50 ; [ $^1\text{D}^{20}$  + 14.3 ( $c$  0.8,  $\text{CHCl}_3$ ). 文献值(左旋体)<sup>[6h]</sup>: m.p. 54 ~ 55 ; [ $^1\text{D}^{20}$  + 19.5 ( $c$  1.95,  $\text{CHCl}_3$ );文献值<sup>[6k]</sup>: m.p. 49.5 ~ 50.5 ; [ $^1\text{D}^{18}$  - 18 ( $c$  1.09, MeOH);文献值(左旋体)<sup>[6e]</sup>: [ $^1\text{D}^{25}$  - 15.3 ( $c$  0.63, MeOH);文献值(左旋体)<sup>[6i]</sup>: [ $^1\text{D}^{25}$  - 8.1 ( $c$

1.6, MeOH) 和 (-)-blastmycinone (3)  $\{[\alpha]_D^{20} - 9.9 (c 0.6, \text{CHCl}_3)$ . 文献值<sup>[6h]</sup>:  $[\alpha]_D^{22} - 9.4 (c 1.70, \text{CHCl}_3)$ ; 文献值(右旋体)<sup>[6k]</sup>:  $[\alpha]_D^{17} + 10 (c 1.20, \text{CHCl}_3)$ ; 文献值(右旋体)<sup>[6d]</sup>:  $[\alpha]_D^{25} + 11.3 (c 1.18, \text{CHCl}_3)$ . (-)-Blastmycinolactone 2 和 (-)-blastmycinone 3 的波谱数据与文献一致, 精确分子量(高分辨质谱)与组成式相符.

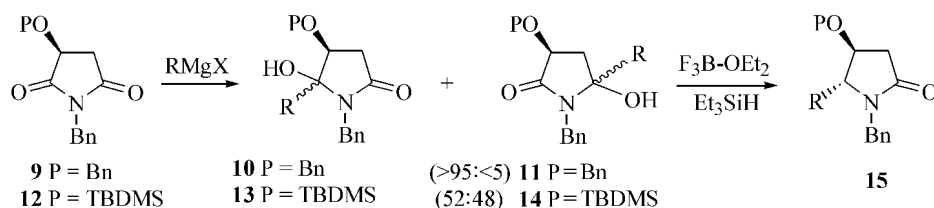
## 2 结果与讨论

### 2.1 (3S,4S/R)-3-羟基-4-烷基-吡咯-2-内酯的不对称合成

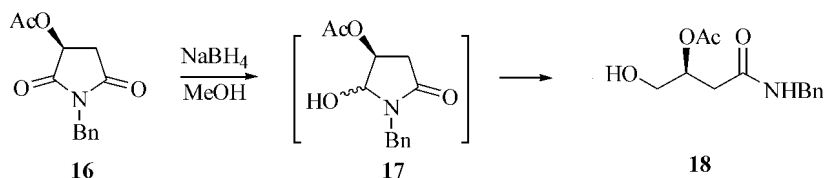
本实验室此前报道了基于 *N*, *O*-二苄基苹果酰亚胺 9 区域和立体选择性还原烷基化合成 4-羟基-5-烷基-2-吡咯烷酮(15), 进行天然产物不对称合成的方法学研究<sup>[9]</sup>, 观察到显著的保护基效应<sup>[10]</sup> (图式 1). 与此相关的工作是较早前 Yoda 等<sup>[11]</sup>报道的从具有  $C_2$  对称性的酒石酰亚胺出发, 经还原烷基化的合成方法. 该小组还建立了从 *N*, *O*-缩醛中间体出发, 经硼氢化钠开环-还原合成 (-)-内酯的方法<sup>[12]</sup>. 本实验室也观察到用  $\text{NaBH}_4$  还原 *N*, *O*-二苄基苹果酰亚胺 16 形成过度还原的开环产物 18 的现象 (图式 2). 基于上述  $\text{NaBH}_4$

对 *N*, *O*-缩醛的这种反应特点, 本文报道从 (*S*)-苹果酰亚胺出发建立合成 blastmycinone 类内酯灵活性多用的不对称合成方法.

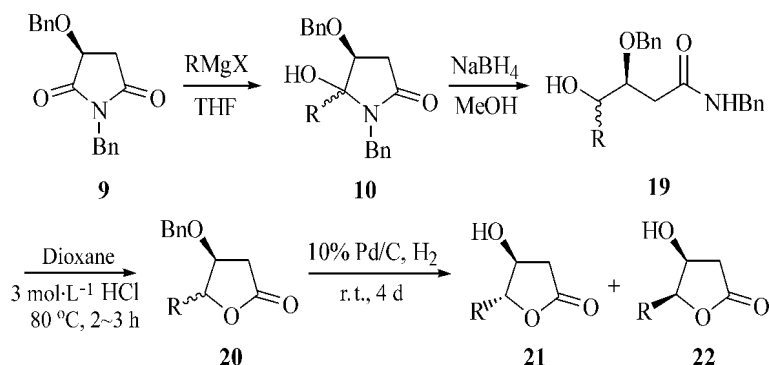
合成始于格氏试剂对 *N*, *O*-二苄基苹果酰亚胺 9 之 2-羰基的区域选择性加成<sup>[9,10]</sup> (图式 3). 所得的加成产物 10a ( $R = \text{Me}$ ) 经  $\text{NaBH}_4$  还原 ( $\text{EtOH}$ , r. t., 2.5 ~ 3 h) 得一对差向异构体混合物 19a. 由于两异构体无法通过硅胶柱层析分离, 因此直接用于下一步反应. 19a 在  $\text{HCl}$  存在下的二氧六环中, 于 80 °C 下反应 2 ~ 3 h, 顺利得到环化产物 20a, 总产率 80% ~ 84%. 20a 两差向异构体可通过硅胶柱层析分离, 从而确定上一步  $\text{NaBH}_4$  还原的立体选择性为 50:50. 考虑到  $\text{NaBH}_4/\text{ROH}$  还原体系的实际还原物种为  $\text{NaBH}_4 \cdot n(\text{OR})_n$ , 为提高  $\text{NaBH}_4$  开环-还原(10-19)的立体选择性, 我们曾尝试用不同的醇类 ( $\text{MeOH}$ , *i*- $\text{PrOH}$ , *t*- $\text{BuOH}$ ) 为溶剂, 但结果并无改观, 只是在异丙醇中反应可略为提高立体选择性(45:55). 而使用  $\text{LiBH}_4$  或  $\text{DIBAL-H}$  还原均未能得到预期的开环-还原产物. 与 Yoda 报道的硅基保护的酒石酸衍生物体系 (*N*, *O*-缩醛) 用  $\text{NaBH}_4$  开环-还原表现出的高立体选择性 (82:18 ~ 96.5:3.5)<sup>[12]</sup> 相比较可以看出, (-)-内酰胺 (-)位取代基对反



Scheme 1



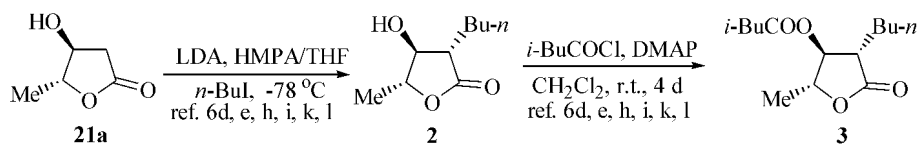
Scheme 2



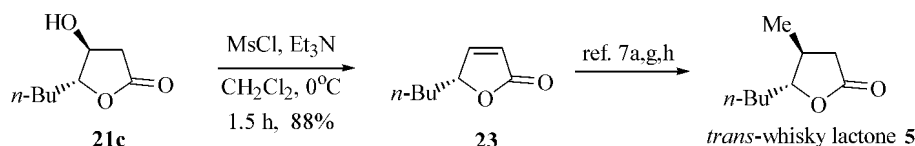
Scheme 3

表 1 (3*S*,4*S*/*R*)-3-羟基-4-烷基- $\gamma$ -内酯的制备Table 1 Synthesis of (3*S*,4*S*/*R*)-3-hydroxy-4-alkyl- $\gamma$ -lactones

序号	R	加成产物 (产率/ %)	开环产物 (产率/ %)	环化产物 (产率/ %)	去苄基产物 (产率/ %)	顺式 反式 比例
1	Me	<b>10a</b> (90)	<b>19a</b> (85)	<b>20a</b> (82)	<b>21a</b> (95)	<b>22a</b> (88) 50 50
2	Et	<b>10b</b> (86)	<b>19b</b> (85)	<b>20b</b> (93)	<b>21b</b> (87)	<b>22b</b> (83) 49 51
3	<i>n</i> -Bu	<b>10c</b> (90)	<b>19c</b> (84)	<b>20c</b> (90)	<b>21c</b> (87)	<b>22c</b> (86) 45 55
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	<b>10d</b> (85)	<b>19d</b> (80)	<b>20d</b> (93)	<b>21d</b> (86)	<b>22d</b> (84) 41 59



Scheme 4

R=Me, Et, *n*-Bu, *n*-C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>

Scheme 5

应的立体选择性有重要影响. 接着, **20a** 的两异构体经催化氢解得去保护产物 **21a** { [  $J_D^{20} + 11.1$  ( $c$  1.4, CHCl<sub>3</sub>)]; 文献值<sup>[6j]</sup>: [  $J_D^{20} + 10.87$  ( $c$  2.42, CHCl<sub>3</sub>), 文献值<sup>[6e]</sup>: [  $J_D^{20} + 10.91$  ( $c$  1.27, CHCl<sub>3</sub>)]} 和 **22a** { [  $J_D^{20} - 70.2$  ( $c$  1.0, EtOH)]; 文献值<sup>[6e]</sup>: [  $J_D^{20} - 75.22$  ( $c$  2.94, EtOH), 文献值<sup>[6g]</sup>: [  $J_D^{20} - 73.7$  ( $c$  1.60, EtOH)]}.

使用不同的格氏试剂与 **9** 加成, 然后依图式 3 所示的步骤, 可以类似的收率得到 **21b~d** 和 **22b~d**. 其中, NaBH<sub>4</sub> 开环-还原的立体选择性同样只有 49 51~41 59(表 1).

## 2.2 (-)-Blastmycinone 的不对称合成及反式-whisky 内酯等天然内酯形式上的不对称全合成

已知化合物 **21a** 依常法经去质子化、丁基化、异戊酰基化依次被转化为 (+)-blastmycinolactol **2** (图式 4) {m. p.: 49~50; [  $J_D^{20} + 14.3$  ( $c$  0.8, CHCl<sub>3</sub>)]. 文献值<sup>[6h]</sup>: [  $J_D^{22} + 19.5$  ( $c$  1.95, CHCl<sub>3</sub>); 文献值(左旋体)<sup>[6k]</sup>: m. p. 49.5~50.5; [  $J_D^{18} - 18$  ( $c$  1.09, MeOH); 文献值(左旋体)<sup>[6e]</sup>: [  $J_D^{25} - 15.3$  ( $c$  0.63, MeOH); 文献值(左旋体)<sup>[6i]</sup>: [  $J_D^{25} - 8.1$  ( $c$  1.6, MeOH)]} 和 (-)-blastmycinone **3**. { [  $J_D^{20} - 9.9$  ( $c$  0.6, CHCl<sub>3</sub>). 文献值<sup>[6h]</sup>: [  $J_D^{22} - 9.4$  ( $c$  1.70, CHCl<sub>3</sub>); 文献值(右旋体)<sup>[6k]</sup>: [  $J_D^{17} + 10$  ( $c$  1.20, CHCl<sub>3</sub>); 文献值(右旋体)<sup>[6d]</sup>: [  $J_D^{25} + 11.3$  ( $c$  1.18, CHCl<sub>3</sub>)]}. (+)-Blastmycinolactone **2** 和 (-)-blastmycinone **3** 的波谱数据与文献一致.

此外, 由于反式内酯 (-)-**21a** 已经烯基化被转化为

(-)-litsenolides B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> (**4a~4d**)<sup>[6j]</sup>, 因此, (-)-**21a** 的合成构成了 (-)-litsenolides B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> (**4a~4d**) 形式上的不对称全合成. 类似地, 反式内酯 (-)-**22a** 的也已经立体选择性烷基化-乙酰化被分别转化为特种类脂代谢物 (-)-**7** 和 (-)-**8**<sup>[6j]</sup>, 因此, (-)-**22a** 的合成构成了 (-)-**7** 和 (-)-**8** 形式上的不对称全合成.

另一方面, 把 **21c** 与甲磺酰氯和三乙胺在 0 下反应 1.5 h, 直接得到“一瓶”甲磺酰化-消除产物 **23**, [  $J_D^{20} - 96.4$  ( $c$  0.28, CHCl<sub>3</sub>). 文献值<sup>[7a]</sup>: [  $J_D^{22} - 99$  ( $c$  1.38, CHCl<sub>3</sub>); 文献值<sup>[7g]</sup>: [  $J_D^{20} - 98$  (CHCl<sub>3</sub>); 文献值<sup>[7h]</sup>: [  $J_D^{20} - 101$  (CHCl<sub>3</sub>), 产率 88%. 由于 **23** 已通过与二甲基铜锂试剂共轭加成被转化为反式-whisky 内酯 (**5**)<sup>[7a,7g,7h]</sup>, **23** 的合成构成了反式-whisky 内酯 (**5**) 形式上的不对称全合成.

## 3 结论

本文从 *N*, *O*-二苄基苹果酰亚胺 **9** 出发, 建立一种合成两类取代  $\gamma$ -内酯的不对称合成方法, 由于  $\alpha$ -取代基系通过格氏试剂加成引入, 因此, 本法表现出灵活多用性. 虽然关键反应应用 NaBH<sub>4</sub> 进行 *N*, *O*-缩醛开环-还原产生几乎等量的两立体异构体, 但是, 两个差向异构体均为有用的合成中间体, 可分别用于两类不同天然产物 (**1, 2** 和 **5~8**) 的不对称合成, 因而, 本文所报道的方法仍具有一定的合成价值.

本文为“庆贺蔡启瑞教授九十华诞暨执教五十八年”征文

## References

- 1 Li, W.; Nihira, T.; Sakuda, S.; Nishida, T.; Yamada, Y. *J. Ferment. Bioeng.* **1992**, *74*, 214.
- 2 van Tamelen, E. E.; Dickie, J. P.; Loomans, M. E.; Dewey, R. S.; Strong, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1639.
- 3 Takeda, K.; Sakurawi, K.; Ishii, H. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 3757.
- 4 Masuda, M.; Nishimura, K. *Phytochemistry* **1971**, *10*, 1401.
- 5 Ravi, B. N.; Wells, R. *J. Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 105.
- 6 (a) Peng, Z.-H.; Woerpel, K. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 675.  
 (b) Nishiyama, T.; Nishioka, T.; Esumi, T.; Iwabuchi, Y.; Hatakeyama, S. *Heterocycles* **2001**, *54*, 69.  
 (c) Chen, M.-J.; Lo, C.-Y.; Chin, C.-C.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6362.  
 (d) Sibi, M. P.; Lu, J. L.; Talbacka, C. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7848.  
 (e) Takahata, H.; Uchida, Y.; Momose, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7201.  
 (f) Ortuño, R. M.; Bigorra, J.; Font, J. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5139.  
 (g) Ortuño, R. M.; Alonso, D.; Cardellach, J.; Font, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2191.  
 (h) Cardellach, J.; Font, J.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2815.  
 (i) Uenishi, J.-I.; Tomozane, H.; Yamato, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 717.  
 (j) Chen, S.-Y.; Jullié, M. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2168.  
 (k) Aburaki, S.; Konishi, N.; Kinoshita, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 1254.
- 7 (a) Tusboi, S.; Sakamoto, J. I.; Yamashita, H.; Sakai, T.; Utaka, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1102.  
 (b) Nishikori, H.; Ito, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1165.  
 (c) Takahata, H.; Uchida, Y.; Momose, T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5628.  
 (d) Taber, D. F.; Houze, J. B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4004.  
 (e) Pai, Y.-C.; Fang, J.-M.; Wu, S.-H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6018.  
 (f) Casey, M.; Manage, A. C.; Murphy, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 965.  
 (g) Beckmann, M.; Hildebrandt, H.; Winterfeldt, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 335.  
 (h) Bloch, R.; Gilbert, L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4603.
- 8 Ortuño, R. M.; Merce, R.; Font, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4497.
- 9 (a) Huang, P.-Q.; Wang, S.-L.; Zheng, H.; Fei, X.-S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 271.  
 (b) Huang, P.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2001**, *21*, 1065 (in Chinese).  
 (黄培强, 有机化学, **2001**, *21*, 1065.)  
 (c) Wu, T.-J.; Ye, J.-L.; Huang, P.-Q. *Chin. J. Chem.* **2003**, *21*, 723.
- 10 He, B.-Y.; Wu, T.-J.; Yu, X.-Y.; Huang, P.-Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2101.
- 11 Yoda, H.; Kitayama, H.; Yamada, W.; Katagiri, T.; Takabe, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1451.
- 12 Yoda, H.; Shirakawa, K.; Takabe, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3401.

(A0404011 SHEN, H.)