

• 研究论文 •

## 某些官能化手性氮杂环丙烷衍生物的合成及其结构

王建平<sup>a</sup> 程习星<sup>b</sup> 陈庆华<sup>\*,a</sup>

(<sup>a</sup>洛阳师范学院化学系 洛阳 471022)

(<sup>b</sup>河南科技大学化工与制药学院 洛阳 471003)

**摘要** 手性元 5-(*R*)-(1*R*,2*S*,5*R*)-孟氧基-3-溴-2(5*H*)-呋喃酮(**3**)与氮亲核试剂伯胺(**4**), 通过串联的不对称 Michael 加成/分子内亲核取代反应得到了具有两个新的手性中心的 1*R*,5*S*-6-烷基-6-氮杂-2*R*-孟氧基-3-氧杂-4-氧代二环[3,1,0]己烷(**5a**~**5d**), 产率 41%~51%, *e.e.* ≥ 98%. 后者经 LiAlH<sub>4</sub> 还原得到 *N*-烷基-2,3-双(羟甲基)氮杂环丙烷(**6a**~**6d**), 产率 66%~91%. 化合物 **5** 和 **6** 通过元素分析, IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, MS 以及 X 射线晶体分析, 测定了它们的化学结构及立体化学构型. 本文为 *N*-烷基氮杂环丙烷类化合物的合成提供了一种有效途径.

**关键词** 串联的不对称合成; 氮杂环丙烷衍生物; 光学活性; 晶体结构

## Synthesis and Structure of Some Functionalized Chiral Aziridine Derivatives

WANG, Jian-Ping<sup>a</sup> CHENG, Xi-Xing<sup>b</sup> CHEN, Qing-Hua<sup>\*,a</sup>

(<sup>a</sup>Department of Chemistry, Luoyang Normal College, Luoyang 471022)

(<sup>b</sup>College of Chemical Engineering and Pharmaceutics, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003)

**Abstract** The chiral 1*R*,5*S*-6-alkyl-6-aza-2*R*-menthoxy-3-oxa-4-oxobicyclo[3,1,0]hexane (**5a**~**5d**) containing two stereogenic centers were obtained in 41%~51% yields with *e.e.* ≥ 98% via the tandem asymmetric Michael addition and internal nucleophilic substitution reaction of the chiron **3** with the primary amine **4** as a nucleophile. After the effective reduction of compounds **5** by LiAlH<sub>4</sub> in THF, the target molecules, *meso-N*-alkyl-2,3-bis(hydroxymethyl)aziridines (**6a**~**6d**) were obtained in 66%~91% yields. The chemical structures of **5** and **6** were readily confirmed by analytical and spectroscopic data. The proposed structures of optically active compounds were consistent with the stereochemistry and configuration of their molecules further confirmed by the X-ray crystallography of **5a** and **6c**. These results could provide a new synthetic route to the functionalized optically active aziridine derivatives.

**Keywords** tandem asymmetric reaction; aziridine derivative; optical activity; crystal structure

氮杂环丙烷是一类具有生物活性的三元杂环化合物, 它存于某些天然产物的组分中, 具有抗病毒、抗肿瘤以及其它抗生活性<sup>[1~4]</sup>. 同时, 氮杂环丙烷表现出亲电试剂的反应性能, 在有机合成中是一个很有用的构件砌块. 它作为反应底物可以用来合成不同官能团的胺、氨基醇、氨基酸、生物碱以及 β-内酰胺等生物活性化合物<sup>[5~8]</sup>. 已

知手性氮杂环丙烷可以通过卡宾与亚胺、氮烯与烯烃的直接氮杂环丙烷化以及不对称催化等反应得到<sup>[9~11]</sup>. 但是, 一个简便而有效的手性氮杂环丙烷类的不对称合成方法仍然是人们关注的课题. 陈庆华等<sup>[12]</sup>曾报道了手性元 5-*L*-孟氧基-3-溴-2(5*H*)-呋喃酮(**3**)与某些碳亲核试剂, 如乙酰乙酸乙酯等通过串联的不对称 Michael 加成

\* E-mail: qinghuac@lync.edu.cn; cqh6693@bnu.edu.cn

Received September 8, 2005; revised November 8, 2005; accepted December 16, 2005.

国家自然科学基金(No. 29672004)资助项目.

及分子内亲核取代反应, 得到手性双环[3.3.0]辛烯衍生物, 它为寻找氮杂环丙烷类衍生物的合成方法开创了新路. 本文利用某些双亲核性能的胺类与手性元 **3** 的串联不对称 Michael 反应, 得到含有两个新手性中心的 1*R*,5*S*-6-烷基-6-氮杂-2*R*-孟氧基-3-氧杂-4-氧代二环[3,1,0]己烷(**5**), 后者在 LiAlH<sub>4</sub>/THF 中还原得到了 *N*-烷基-2,3-双(羟甲基)氮杂环丙烷(**6**). 通过元素分析, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>, IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, MS 以及 X 射线衍射晶体测定, 确定了它们的化学结构和立体构型. 其合成路线如图式 1 所示.

## 1 实验部分

### 1.1 仪器及试剂

分析用仪器为: 北京 Ketai 数字显示熔点仪; Nicolet AVATAR 360 FT-IR 红外光谱仪; Bruker Avance 500 MHz 核磁共振仪, TMS 作内标; Bruker Daltonics Inc. APEX II.FT-ICRMS 型质谱仪; Perkin-Elmer 241-C 旋光仪; Perkin-Elmer 240-C 型元素分析仪. 层析用硅胶 H (10~40 μm). 试剂按常规处理.

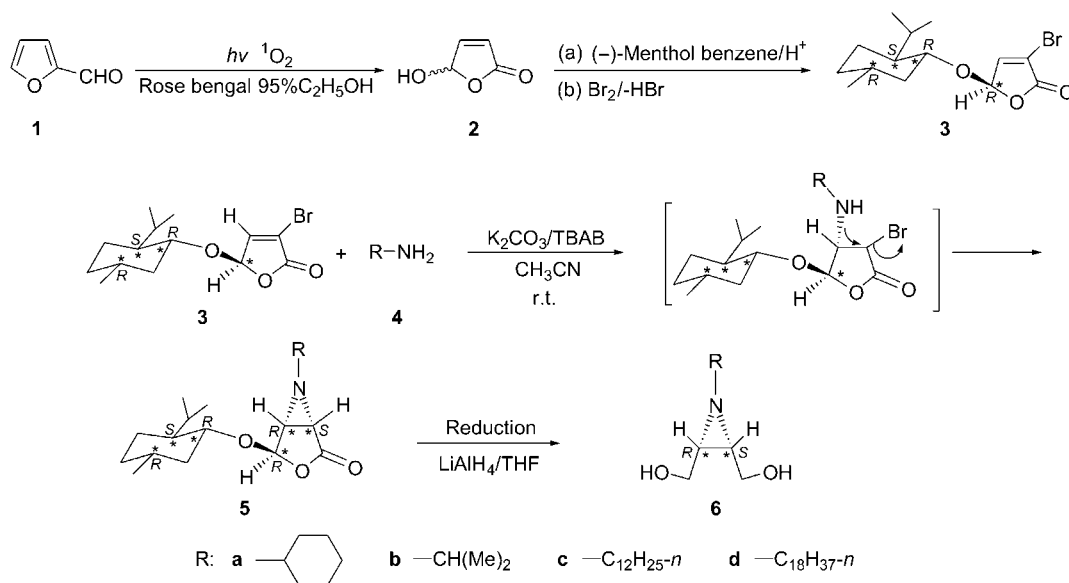
### 1.2 1*R*,5*S*-6-烷基-6-氮杂-2*R*-孟氧基-3-氧杂-4-氧代二环[3,1,0]己烷(**5**)的合成

在氮气保护下, 将 4 mmol 亲核试剂 **4** 加到 2.2 g (16 mmol)粉末状碳酸钾, 0.64 g (2 mmol)四丁基溴化铵的 10 mL 乙腈的悬浮液中, 搅拌 20 min, 然后加入 1.26 g (4 mmol)手性元 **3**, 室温下搅拌, TLC 跟踪反应, 待手性元 **3** 基本消失, 终止反应. 加入 50 mL 乙酸乙酯, 反应混合物过滤, 用 3×10 mL 乙酸乙酯洗涤固体. 减压下

回收溶剂, 得红棕色稠液或棕褐色固体. 经柱层析分离, 重结晶得白色晶体 **5a~5d**.

1*R*,5*S*-6-环己基-6-氮杂-2*R*-孟氧基-3-氧杂-4-氧代二环[3,1,0]己烷(**5a**): 0.68 g, 产率 50%, m.p. 158~159 °C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -108.9 (c 1.465, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ: 5.50 (s, 1H, H-5), 3.60 (ddd, *J*=10.7, 4.2, 4.2 Hz, 1H, H-1'), 2.95 (d, *J*=4.2 Hz, 1H, H-2), 2.59 (d, *J*=4.2 Hz, 1H, H-6), 2.08~2.19 (m, 2H, 2CH), 1.88~1.90 (m, 4H, H<sub>2</sub>-6', H-5', H-8'), 1.60~1.72 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-6'', CH<sub>2</sub>-2''), 1.38~1.50 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-3', CH<sub>2</sub>-4'), 1.16~1.32 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-4'', CH<sub>2</sub>-5''), 1.02~1.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-3''), 1.00 (d, *J*=8.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-7), 0.90 (d, *J*=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-9), 0.78 (d, *J*=6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-10); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ: 171.9 (C-3), 99.2 (C-5), 77.3 (C-1'), 65.6 (C-1''), 47.7 (C-2), 44.3 (C-6'), 39.9 (C-2), 37.4 (C-6), 34.2 (C-4'), 32.3 (C-2'', C-6''), 31.3 (5'), 25.7 (C-4''), 24.4 (C-5''), 24.3 (C-8'), 23.0 (C-3'), 22.2 (C-7'), 20.8 (C-9'), 15.6 (C-10'); IR (KBr) *v*: 3072, 2931, 2858, 1788, 1454, 1450, 1128, 947 cm<sup>-1</sup>; EIMS *m/z*: 336 (M<sup>+</sup>+1, 2), 335 (M<sup>+</sup>, 4), 290 (M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>7</sub>N, 20), 290 (M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>7</sub>N, 20), 198 (M<sup>+</sup>-C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>, 20), 170 (C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>NO<sup>+</sup>, 16), 169 (C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sup>+</sup>, 40), 83 (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>, 100), 68 (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub><sup>+</sup>, 36), 55 (C<sub>4</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>, 90). Anal. calcd for C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>: C 71.12, H 10.10, N 4.01; found C 71.60, H 9.91, N 4.18.

1*R*,5*S*-6-异丙基-6-氮杂-2*R*-孟氧基-3-氧杂-4-氧代二环[3,1,0]己烷(**5b**): 0.58 g, 产率 51% (用 5 mmol **3**), m.p. 105~106 °C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -184.4 (c 0.955, EtOH); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ: 5.45 (s, 1H, CH-5), 3.56 (ddd,



图式 1 手性氮杂环丙烷衍生物的合成途径

Scheme 1 Synthetic route to the functionalized chiral aziridine derivatives

$J=10.7, 6.5, 4.2$  Hz, 1H, H-1'), 2.70 (d,  $J=4.2$  Hz, 1H, H-2), 2.30 (d,  $J=4.2$  Hz, 1H, H-6), 2.00~2.22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-6'), 1.88~1.90 (m, 4H, CH-2', CH-5', CH-8', CH-1''), 1.35~1.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4'), 1.18 (d,  $J=5.6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 1.17 (d,  $J=5.6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 1.00~1.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-3'), 0.93 (d,  $J=6.5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-7), 0.87 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-9), 0.77 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-10); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$ : 172.2 (C-3), 99.5 (C-5), 77.7 (C-1'), 58.6 (C-1''), 48.2 (C-2'), 45.4 (C-6'), 40.4 (C-2), 38.5 (C-6), 34.7 (C-4'), 31.8 (C-5'), 25.8 (C-8'), 23.5 (C-3'), 22.6 (CH<sub>3</sub>CH), 22.4 (CH<sub>3</sub>CH), 22.2 (C-7'), 21.2 (C-9'), 16.1 (C-10'); IR (KBr)  $\nu$ : 3057, 2966, 2853, 1786, 1446, 1348, 1143, 933 cm<sup>-1</sup>; EIMS  $m/z$ : 296 (M<sup>+</sup>+1, 34), 250 (M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>7</sub>N, 12), 159 (C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup>, 18), 157 (C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O<sup>+</sup>, 100), 139 (C<sub>10</sub>H<sub>19</sub><sup>+</sup>, 28), 130 (C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup>, 52), 112 (C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>, 60), 98 (C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>NO<sup>+</sup>, 53), 83 (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>, 70), 69 (C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>N<sup>+</sup>, 53), 57 (C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>N<sup>+</sup>, 40), 43 (C<sub>3</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>, 50). Anal. calcd for C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>: C 68.75, H 9.71, N 4.55; found C 69.12, H 9.89, N 4.74.

1*R*,5*S*-6-十二烷基-6-氮杂-2*R*-孟氧基-3-氧杂-4-氧代二环[3,1,0]己烷(**5c**): 0.68 g, 产率 41%, m.p. 61~62 °C,  $[\alpha]_D^{20} = -122.1$  (c 0.95, EtOH); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$ : 5.49 (s, 1H, CH-5), 3.57 (ddd,  $J=10.5, 4.2, 4.2$  Hz, 1H, H-1'), 2.75 (d,  $J=4.2$  Hz, 1H, H-2), 2.56 (d,  $J=4.2$  Hz, 1H, H-6), 2.35 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>), 2.00~2.15 (m, 3H, CH-2', CH<sub>2</sub>-6'), 1.56~1.75 (m, 6H, CH-5', CH-8', 2×CH<sub>2</sub>), 1.20~1.46 (m, 23H, CH<sub>2</sub>-3', CH<sub>2</sub>-4', 8×CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 0.95 (d,  $J=6.5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-7), 0.89 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-9), 0.78 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-10); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$ : 172.3 (C-3), 99.6 (C-5), 77.8 (C-1'), 58.4 (C-1''), 48.1 (C-2'), 46.1 (C-6'), 40.4 (C-2), 39.0 (C-6), 34.7 (C-4'), 32.3 (C-5'), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (C-8'), 23.5 (C-3'), 23.1 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>3</sub>), 21.3 (C-7'), 16.1 (C-9'), 14.5 (C-10'); IR (KBr)  $\nu$ : 3070, 2952, 2851, 1783, 1468, 1347, 1132, 942 cm<sup>-1</sup>; EIMS  $m/z$ : 422 (M<sup>+</sup>+1, 13), 421 (M<sup>+</sup>, 2), 376 (M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>8</sub>N, 13), 284 (M<sup>+</sup>-C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>, 80), 254 (M<sup>+</sup>-C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>, 64), 238 (M<sup>+</sup>-C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>N, 91), 210 (M<sup>+</sup>-C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>NO, 32), 184 (M<sup>+</sup>-C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO, 38), 139 (C<sub>10</sub>H<sub>19</sub><sup>+</sup>, 24), 126 (C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sup>+</sup>, 53), 83 (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>, 100), 69 (C<sub>5</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>, 72), 55 (C<sub>4</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>, 40). Anal. calcd for C<sub>26</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>3</sub>: C 73.84, H 11.57, N 3.00; found C 74.06, H 11.23, N 3.32.

1*R*,5*S*-6-十八烷基-6-氮杂-2*R*-孟氧基-3-氧杂-4-氧代二环[3,1,0]己烷(**5d**): 1.88 g, 产率 47% (用 8 mmol **3**), m.p. 69~70 °C,  $[\alpha]_D^{20} = -86.4$  (c 0.22, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$ : 5.49 (s, 1H, CH-5), 3.56 (ddd,  $J=10.7, 4.2, 4.2$  Hz, 1H, H-1'), 2.75 (d,  $J=4.2$  Hz, 1H, H-2), 2.56 (d,  $J=4.2$  Hz, 1H, H-6), 2.35 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>), 2.04~2.17 (m, 3H, CH-2', CH<sub>2</sub>-6'), 1.64~1.76 (CH-5', 2H, CH-8'), 1.56~1.62 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 1.22~1.48 (m, 32H, CH<sub>2</sub>-4', 15×CH<sub>2</sub>), 0.98~1.08 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-3'), 0.95 (d,  $J=6.5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-18''), 0.92 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-7), 0.89 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-9), 0.79 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-10); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$ : 172.2 (C-3), 99.6 (C-5), 77.8 (C-1'), 58.4 (C-1''), 48.2 (C-2'), 46.1 (C-6'), 40.4 (C-2), 39.0 (C-6), 34.7 (C-4'), 32.3 (C-5'), 31.8 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 25.8 (C-8'), 23.5 (C-3'), 23.1 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (C-7'), 16.1 (C-9'), 14.5 (C-10'); IR (KBr)  $\nu$ : 3070, 2918, 2850, 1785, 1469, 1348, 1131, 942 cm<sup>-1</sup>; EIMS  $m/z$ : 506 (M<sup>+</sup>, 13), 478 (M<sup>+</sup>-NCH<sub>2</sub>, 22), 368 (M<sup>+</sup>-C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>, 28), 340 (M<sup>+</sup>-C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N, 34), 294 (C<sub>19</sub>H<sub>36</sub>NO<sup>+</sup>, 63), 155 (C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>O<sup>+</sup>, 8), 138 (C<sub>10</sub>H<sub>18</sub><sup>+</sup>, 30), 126 (C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sup>+</sup>, 36), 96 (C<sub>7</sub>H<sub>12</sub><sup>+</sup>, 100), 82 (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub><sup>+</sup>, 98), 69 (C<sub>5</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>, 99), 55 (C<sub>4</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>, 99). Anal. calcd for C<sub>32</sub>H<sub>59</sub>NO<sub>3</sub>: C 75.58, H 12.17, N 2.78; found C 75.98, H 11.76, N 2.77.

### 1.3 *N*-烷基-2*R*,3*S*-双(羟甲基)氮杂环丙烷(**6**)的合成

于 30 mL THF 的 LiAlH<sub>4</sub> (2 mmol) 悬浮液中, 在 -5~0 °C 下慢慢滴入 30 mL **5** (1 mmol) 的 THF 溶液. 反应体系在 0~4 °C 搅拌 2 h, 然后在室温下继续搅拌 11 h, TLC 跟踪, 直到手性合成元 **5** 消失. 加 2 mL 饱和 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 溶液于反应体系中, 搅拌 1 h, 再加 20 mL EtOH. 混合物过滤, 沉淀用 EtOH 洗涤. 合并有机层, 无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压旋蒸, 粗产物经柱层析和重结晶纯化, 得产物 **6a**~**6d**.

*N*-环己基-2*R*,3*S*-双(羟甲基)氮杂环丙烷(**6a**): 0.168 g, 产率 91%, m.p. 121~122 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$ : 3.78 (dd,  $J=11.5, 6.0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.69 (dd,  $J=11.5, 6.0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.07~2.41 (br, 2H, 2OH, 重水交换后, 此特征峰消失), 1.92 (q,  $J=4.1$  Hz, 1H, H-2), 1.91 (q,  $J=4.1$  Hz, 1H, H-3), 1.86~1.87 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.78~1.79 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.56~1.66 (m, 1H, CH), 1.28~1.29 (m, 3H, CH<sub>2</sub>, CH), 1.20~1.21 (m, 3H, CH<sub>2</sub>, CH); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 68.1, 60.7, 43.4, 43.4, 32.6, 32.6, 25.9, 24.8, 24.8; IR (KBr)  $\nu$ : 3364, 3098, 2857, 1458, 1371, 1168, 1136, 1058, 1043, 883, 579 cm<sup>-1</sup>; EIMS  $m/z$ : 186 (M<sup>+</sup>+1, 5), 285 (M<sup>+</sup>, 16), 168 (M<sup>+</sup>-OH, 12), 154 (M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>OH, 16), 142 (M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>N, 62), 136 (M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>OH-H<sub>2</sub>O, 28), 123 (M<sup>+</sup>-2CH<sub>2</sub>OH, 23), 84 (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub><sup>+</sup>, 14), 55 (C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>N<sup>+</sup>, 27), 49 (C<sub>4</sub>H<sup>+</sup>, 90), 35 (H<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>,

90). Anal. calcd for  $C_{10}H_{19}NO_2$ : C 65.04, H 10.06, N 7.67; found C 64.83, H 10.34, N 7.56.

*N*-异丙基-2*R*,3*S*-双(羟甲基)氮杂环丙烷(**6b**): 0.191 g, 产率 66% (用 2 mmol **5**), m.p. 88~90 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 3.79 (dd,  $J=11.1, 4.5$  Hz, 2H,  $CH_2OH$ ), 3.66 (dd,  $J=11.1, 4.5$  Hz, 2H,  $CH_2OH$ ), 2.42~3.30 (br, 2H, 2OH, 重水交换后, 此特征峰消失), 1.89 (q,  $J=4.0$  Hz, 2H, H-2, H-3), 1.66 (q,  $J=12.3, 6.2$  Hz, 1H, NCH), 1.16~1.18 (m, 6H, 2 $CH_3$ );  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 60.5, 60.3, 44.0, 43.9, 29.7, 22.0, 22.0; IR (KBr)  $\nu$ : 3364, 3098, 2857, 1458, 1371, 1168, 1136, 1058, 1043, 883, 579  $cm^{-1}$ ; EIMS  $m/z$ : 146 ( $M^+ + 1$ , 2), 145 ( $M^+$ , 2), 117 ( $M^+ - CH_2OH$ , 2), 117 ( $M^+ - 2CH_2OH$ , 2), 86 ( $M^+ - C_3H_7NH_2^+$ , 5), 57 ( $C_3H_7N^+$ , 35), 55 ( $C_3H_7N^+$ , 31), 43 ( $C_3H_7^+$ , 100). Anal. calcd for  $C_7H_{15}NO_2$ : C 57.75, H 10.76, N 9.52; found C 57.90, H 10.41, N 9.65.

*N*-十二烷基-2*R*,3*S*-双(羟甲基)氮杂环丙烷(**6c**): 0.732 g, 产率 90% (用 3 mmol **5**), m.p. 50~51 °C;  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.80 (dd,  $J=11.8, 6.1$  Hz, 2H,  $CH_2OH$ ), 3.67 (dd,  $J=11.7, 5.4$  Hz, 2H,  $CH_2OH$ ), 2.50~2.80 (br, 2H, 2OH, 重水交换后, 此特征峰消失), 2.38 (q,  $J=7.6$  Hz, 2H, H-2, H-3), 1.85~1.88 (m, 2H,  $NCH_2$ ), 1.56~1.59 (m, 2H,  $CH_2$ ), 1.28~1.31 (m, 18H, 9 $CH_2$ ), 0.90 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H,  $CH_3$ );  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 125 MHz)  $\delta$ : 60.8, 60.5, 44.5, 31.9, 30.8, 30.4, 29.8, 29.6, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 27.3, 22.7, 14.1; IR (KBr)  $\nu$ : 3405, 3099, 2853, 1464, 1398, 1127, 1039, 860, 723  $cm^{-1}$ ; EIMS  $m/z$ : 272 ( $M^+ + 1$ , 5), 271 ( $M^+ + 1$ , 6), 253 ( $M^+ - H_2O$ , 5), 242 ( $M^+ - C_2H_5$ , 6), 240 ( $M^+ - CH_2OH$ , 14), 228 ( $M^+ - C_4H_7$ , 33), 196 ( $M^+ - C_4H_{13}N$ , 52), 172 ( $M^+ - C_7H_{15}$ , 6), 158 ( $M^+ - C_{10}H_{24}N$ , 8), 154 ( $M^+ - C_{10}H_{28}N$ , 19), 131 ( $C_9H_9N^+$ , 32), 124 ( $C_8H_{14}N^+$ , 19), 116 ( $C_8H_6N^+$ , 100), 110 ( $C_7H_{12}N^+$ , 70), 100 ( $C_7H_{16}^+$ , 64). Anal. calcd for  $C_{16}H_{33}NO_2$ : C 70.96, H 11.85, N 5.31; found C 70.80, H 12.25, N 5.16.

*N*-十八烷基-2*R*,3*S*-双(羟甲基)氮杂环丙烷(**6d**): 0.265 g, 产率 75%, m.p. 62~63 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 3.88~4.56 (br, 2H, 2OH, 重水交换后, 此特征峰消失), 3.73 (d,  $J=6.0$  Hz, 2H,  $CH_2OH$ ), 3.65 (d,  $J=6.0$  Hz, 2H,  $CH_2OH$ ), 2.36 (q,  $J=7.5$  Hz, 2H, H-2, H-3), 1.83~1.85 (m, 2H,  $NCH_2$ ), 1.56~1.57 (m, 2H,  $CH_2$ ), 1.08~1.30 (m, 30H, 15 $\times$  $CH_2$ ), 0.90 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H,  $CH_3CH_2$ );  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 125 MHz)  $\delta$ : 61.3, 60.7, 45.3, 30.34, 30.33, 30.32, 30.16, 30.14, 30.13, 30.12, 30.11, 30.08, 30.06, 30.05, 30.04, 30.03, 30.02, 29.93, 29.88 ( $CH_2, CH_2$ ), 29.78, 23.1, 14.5; IR (KBr)  $\nu$ : 3406, 3100, 2916, 2850, 1464, 1400, 1139  $cm^{-1}$ ; EIMS  $m/z$ : 356 ( $M^+$ , 2), 320 ( $M^+ - 2H_2O$ , 5), 319 ( $M^+ - H_2O, -H_3O$ , 16),

318 ( $M^+ - H_3O, -H_3O$ , 18), 233 ( $M^+ - C_8H_{13}N$ , 18), 232 ( $M^+ - C_8H_{12}N$ , 15), 163 ( $C_{11}H_{17}N^+$ , 32), 161 ( $C_{11}H_{15}N^+$ , 38), 137 ( $C_{10}H_{17}^+$ , 100), 123 ( $C_8H_{13}N^+$ , 44), 95 ( $C_6H_7N^+$ , 63), 81 ( $C_5H_7N^+$ , 100), 69 ( $C_5H_9^+$ , 62), 55 ( $C_4H_7^+$ , 40). Anal. calcd for  $C_{22}H_{45}NO_2$ : C 73.88, H 12.76, N 3.99; found C 74.31, H 12.76, N 3.94.

## 2 结果与讨论

利用简便的糠醛光氧化反应制得 5-羟基丁烯内酯(**2**), 后者与天然 *L*-薄荷醇反应生成缩醛化产物, 经溴加成及溴化氢消除反应得到 3-溴-2(5*H*)-呋喃酮(**3**)的差向异构体混合物, 再经石油醚结晶拆分, 即可得到光学纯的 5-(*R*)-(1*R*,2*S*,5*R*)-孟氧基-3-溴-2(5*H*)-呋喃酮(**3**)<sup>[12~16]</sup>. 手性元 **3** 具有独特的结构性能. 在室温下, 以乙腈为溶剂, 利用无水  $K_2CO_3$  固体粉末为碱性介质, 以四丁基溴化铵(TBAB)为相转移试剂, 与伯胺氮亲核试剂发生串联的不对称 Michael 加成反应, 得到了 1*R*,5*S*-6-烷基-6-氮杂-2*R*-孟氧基-3-氧杂-4-氧代二环[3,1,0]己烷(**5**). 由于手性助剂(1*R*,2*S*,5*R*)-孟氧基的存在, 伯胺氮亲核性进攻主要发生在空间位阻较小的方向, 即与孟氧基相反的方向进攻 C-4, 接着发生亚胺氮的分子内亲核取代. 粗产物经重结晶得到了光学纯的氮杂环丙烷 **5a~5d**, 产率 41~51%, *e.e.*  $\geq 98\%$ . 此反应具有很高的立体选择性, 其结果增加了两个新的手性中心, 再经  $LiAlH_4$  还原得 *N*-烷基-2*R*,3*S*-双(羟甲基)氮杂环丙烷(**6a~6d**), 产率 66%~91%. 化合物 **6a~6d** 是一类具有两个手性中心的内消旋的氮杂环丙烷衍生物. 通过元素分析及 IR,  $^1H$  NMR,  $^{13}C$  NMR, MS 以及 X 射线晶体分析测定了 **5** 和 **6** 的化学结构及立体化学构型. 图 1 和图 2 分别为化合物 **5a** 和 **6c** 的晶体结构. 本研究为光学活性的 *N*-烷基氮杂环丙烷类衍生物的合成提供了一种新策略, 并为深入研究某些具有生物活性的复杂分子、手性药物以及有机配体提供了有效的合成途径.

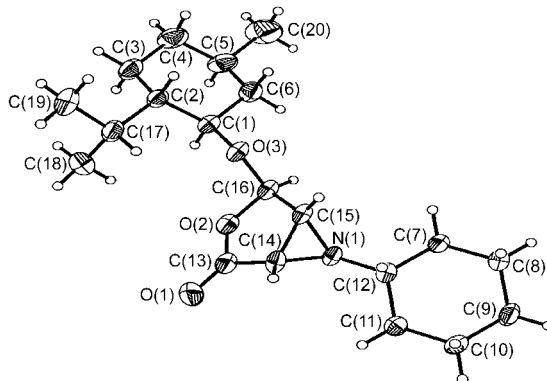


图 1 化合物 **5a** 的晶体结构

Figure 1 Molecular structure of compound **5a**

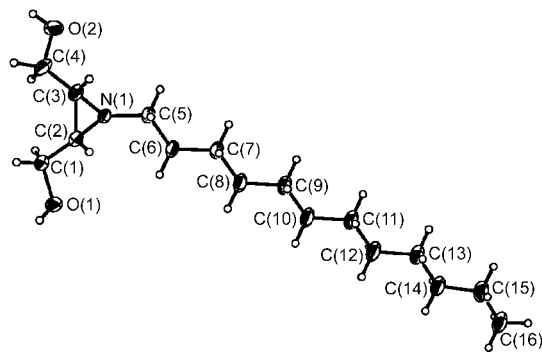


图 2 化合物 **6c** 的晶体结构

Figure 2 Molecular structure of compound **6c**

## References

- Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 1A, Ed.: Padwa, A., Elsevier Science Ltd., Pergamon, **1996**, pp. 1~97.
- Nicolau, K. L.; Dai, W. M.; Guy, R. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 15.
- Li, A. H.; Dai, L. X.; Aggarwal, V. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2341.
- Tanner, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 599.
- Muller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905.
- Hoffmann, N.; Hugel, G.; Nuzillard, J. M.; Royer, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *38*, 7503.
- Vitis, L. D.; Florio, S.; Granito, C.; Ronzini, L.; Troisi, L.; Capriati, V.; Luisi, R.; Pilati, T. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1175.
- Cunha, R. L. R.; Diego, D.; Simionelli, F.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2539.
- Nadiir, U. K.; Singh, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2083.
- Gillespie, K. M.; Sanders, C. J.; O'Shaughnessy, P.; Westmoreland, I.; Thikitt, C. P.; Scott, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3450.
- Lee, K. D.; Suh, J. M.; Park, J. H.; Ha, H. J.; Choi, H. G.; Park, C. S.; Chang, J. W.; Lee, W. K.; Dong, Y.; Yun, H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8267.
- Huang, H.; Chen, Q. H. *Chem. J. Chin. Univ.* **1999**, *20*, 1384 (in Chinese).  
(黄慧, 陈庆华, 高等学校化学学报, **1999**, *20*, 1384.)
- Feringa, B. L.; de Jons, J. C. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1992**, *101*, 627.
- Li, S. L.; Guo, J. B.; Yu, Z. L.; Chen, Q. H. *Chin. J. Chem.* **2004**, *22*, 384.
- Wang, Y. H.; Chen, Q. H. *Sci. China, Ser. B* **1999**, *42*, 121.
- Huang, H.; Chen, Q. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1295.

(A0509088 SONG, J. P.; ZHENG, G. C.)