

2-(2-异丙基-1,3-二-呋戊烷-2-基)乙基三苯基碘化磷的合成^{*}

崔建国 晏日安 曾陇梅 苏镜娱^{**}

(中山大学化学与化工学院, 广州 510275)

摘 要 从异丁酸出发, 经过 5 步反应, 合成了在制备具有 24-亚甲基支链结构甾醇中的重要中间体 2-(2-异丙基-1,3-二-呋戊烷-2-基)乙基三苯基碘化磷, 文中对其合成方法及结构表征作了详细讨论.

关键词 甾体合成, 中间体, 2-(2-异丙基-1,3-二-呋戊烷-2-基)乙基三苯基碘化磷

分类号 O 627.51

近年来, 从天然海洋生物中分离到不少具有 24-亚甲基支链结构的多甾醇, 并且发现这类甾醇都具有较强的细胞毒性^[1~3]. 对此类化合物进行了合成研究, 从黄体酮或孕甾酮出发, 通过 Wittig 反应引进甾体支链结构 (图 1).

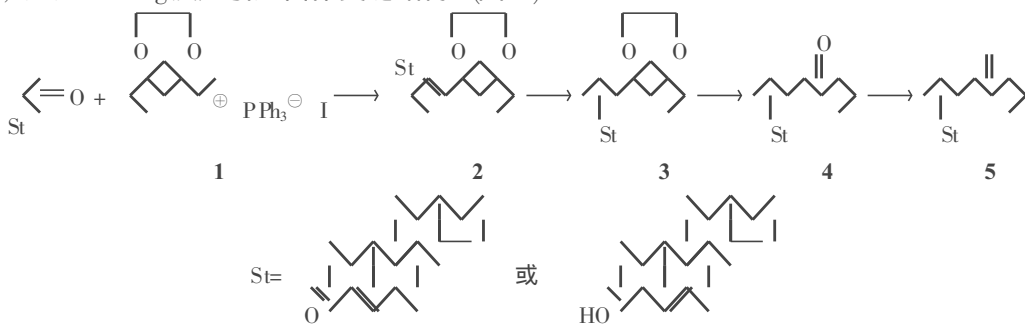


图 1 具 24-亚甲基支链结构多甾醇中支链的形成

Fig. 1 The formation of the side-chain in 24-methylenesteroids

1 结果与讨论

从反应中可以看到, 中间体 2-(2-异丙基-1,3-二-呋戊烷-2-基)乙基三苯基碘化磷 (1) 和甾体母体的反应是此合成路线的关键步骤. 1 的合成路线如图 2

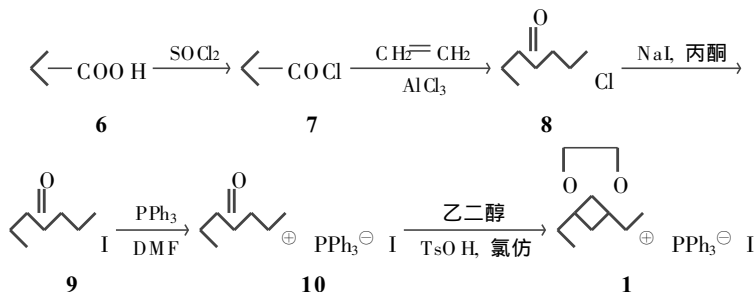
从异丁酸 6 出发, 通过与二氯亚砷反应得到异丁酰氯 7, 异丁酰氯进一步与乙烯进行 Friedel-Crafts 反应, 得到 1-氯-4-甲基-3-丁酮 8; 8 通过碘交换反应, 得到 1-碘-4-甲基-3-丁酮 9, 9 与三苯基磷反应生成 (3-氧-4-甲基) 戊基三苯基碘化磷 10; 10 在对甲苯磺酸催化的条件下与乙二醇反应, 最后得到中间体产物 1. 从 7~1, 总收率为 38%. 其中 1 及 10 是文献中未见报导的新化合物.

在 1 的合成过程中, 合成的关键步骤是酮羰基的保护. 开始, 试图直接使 1-氯-4-甲基

^{*} 广东省自然科学基金 (970154) 资助项目 ^{**} 通讯联系人

收稿日期: 1998-03-03 崔建国, 男, 42 岁, 副教授

戊-3-酮 **8** 与乙二醇反应, 先把羰基保护起来, 然后进一步与三苯基膦反应, 得到的膦盐再用碘化钠溶液处理而得到 **1**。但是, 在实验中发现, **8** 在与乙二醇反应的过程中, 在苯回流温度下, 它很容易自身发生消除反应, 脱去一分子氯化氢后生成较稳定的 α, β -不饱和羰基化合物 4-甲基-1-戊烯-3-酮。因此, 先把 **8** 转变为 1-碘-4-甲基戊-3-酮 (**9**)。 **9** 是一个不很稳定的化合物, 因此在把 **8** 转变为 **9** 后, 可立即使它与三苯基膦反应, 生成稳定的 **10**。 **10** 再在氯仿作为溶剂、对甲苯磺酸作为催化剂的条件下与乙二醇反应, 通过反向除水的方法除去反应过程中生成的水, 最后得到 **1**。

图 2 **1** 的合成Fig. 2 The synthesis of **1**

2 实验部分

2.1 试剂及仪器 合成所用试剂均为 CP 或 AR 试剂, 溶剂采用一般常规方法处理。异丁酰氯的合成参考文献 [4] 进行。元素分析采用 PE 240-C 元素分析仪。红外光谱测定采用美国 Nicolet 205 FT-IR 红外光谱仪, KBr 压片; ^1H NMR 测定采用 JEOL FX-90Q 核磁共振光谱仪, CDCl_3 为溶剂, TMS 作内标; 熔点测定采用 X4 显微熔点测定仪, 温度计未经校正。

2.2 **8 的制备** 在一装有电动搅拌器、滴液漏斗及乙烯通气管的三口烧瓶中, 加进磨成粉末状的无水三氯化铝 16 g (0.13 mol), 干燥氯仿 75 mL, 搅拌溶解均匀, 在冰盐浴下冷却至 0°C 。然后慢慢滴加进异丁酰氯 12 g (0.11 mol), 滴加过程中保持反应温度在 $0\sim 5^\circ\text{C}$ 。加完后, 继续在 $0\sim 5^\circ\text{C}$ 搅拌, 并逐渐通进乙烯气体反应 4 h。反应完毕, 把反应混合物倒进装有大约 200 g 碎冰和 25 mL 浓盐酸的烧杯中。分离出有机层, 水层依次用 $3\times 10\text{ mL}$ 氯仿萃取。合并有机层, 水洗, 饱和 NaHCO_3 溶液洗, 饱和食盐水洗, 然后用无水硫酸钠干燥。在旋转蒸发器中减压蒸出有机溶剂, 残液在 0.2 kPa 的真空度下减压蒸馏, 收集 $48\sim 49^\circ\text{C}$ 馏分, 得到无色透明液体产品 9.62 g, 产率 65%。 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.12 (d, 7 Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.63 (m, 7 Hz, 1H, COCH_2), 2.95 (t, 8 Hz, 2H, COCH_2), 3.75 (t, 8 Hz, 3H, CH_2Cl)。

2.3 **10 的制备** **8** 1.34 g (10 mmol), 溶于 20 mL 丙酮中, 加进 NaI 4.5 g (30 mmol), 搅拌溶解。然后在室温下继续反应 24 h。停止反应以后, 减压抽出溶剂, 残渣用适量水溶解, 然后用 $3\times 10\text{ mL}$ 乙醚萃取, 合并萃取液, 分别用 0.05 mol/L $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液洗, 水洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 常温减压抽出乙醚, 得到黄色油状液体 **9** 2.00 g, 产率 89%。此产品不需进一步纯化即可作下一步合成应用。

9 2.00 g, 三苯基膦 4.64 g, 溶解在 50 mL 乙腈中, 在回流温度下搅拌反应 23 h。停止反应, 减压蒸出溶剂, 残液加进 40 mL 二氯甲烷溶解, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 再次减

压蒸出溶剂, 残液加进适量乙醚, 得到白色固体沉淀. 此固体用 $V(\text{氯仿}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 1 : 1$ 进行重结晶, 得到白色晶体 3.76 g, $\theta_{\text{mp}} = 189 \sim 190^\circ\text{C}$, 产率 87%. $\text{IR} \nu / \text{cm}^{-1}$: 3 050, 2 973, 1 707, 1 581, 1 433, 1 110, 997, 751. $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3) \delta$ 0.89 (d, 7.5 Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.60 (m, 7.5 Hz, 1H, COCH), 3.26 (dt, 7 Hz, 20 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 3.94 (dt, 7 Hz, 10 Hz, 2H, CH_2P), 7.68~7.96 (m, 15H, H-phenyl).

2.4 1的制备 反应瓶中加入 10.370 g (7.5 mmol), 乙二醇 1 g, 对甲苯磺酸 0.02 g, 氯仿 40 mL, 加热溶解, 然后在反向分水器中回流 24 h, 除去反应中生成的水. 再次加进乙二醇 0.5 g, 对甲苯磺酸 0.02 g, 继续在分水器中回流 36 h. 再一次加进乙二醇 0.5 g, 对甲苯磺酸 0.01 g, 在分水器中继续回流 12 h. 停止反应, 冷却后, 加进 1 mL 三乙胺中和反应混合物中的对甲苯磺酸. 加进 50 mL 二氯甲烷, 然后用饱和碘化钠溶液洗涤 2 次, 0.05 mol/L $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液洗涤 1 次, 水洗 1 次, 无水硫酸钠干燥. 过滤, 减压蒸出二氯甲烷, 得到的浅黄色粘稠液体用 $V(\text{丙酮}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 2 : 1$ 进行柱层析分离, 收集液除去大部分溶剂后, 残余溶液置于冰箱中静置 2 d, 让其析出结晶, 过滤, 干燥后得到白色晶体 3.02 g, $\theta_{\text{mp}} = 77 \sim 79^\circ\text{C}$, 产率 73%. $\text{IR} \nu / \text{cm}^{-1}$: 3 050, 2 966, 1 609, 1 581, 1 482, 1 433, 1 110, 1 025, 744, 688. $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3) \delta$ 0.84 (d, 7.5 Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.85 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.93 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 3.42 (m, 2H, CH_2P), 4.06 (dm, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 7.68~7.93 (m, 15H, H-phenyl).

参 考 文 献

- 1 Zeng L M, Li X Q, Su J Y. A new cytotoxic dihydroxy sterol from the soft coral alcyonium patagonicum. *J Nat Prod*, 1995, 58: 296
- 2 Zeng L M, Zhong Y L, Su J Y. Structure of a new sterol from the south China sponge *Dysidea fragilis*. *Chin J Chem*, 1993, 11: 560
- 3 王贵阳生, 李凤英, 曾陇梅, 等. *Nephthea* 属软珊瑚中 19 羟基甾醇 Nephasterol A 及 B 的结构测定. *高等学校化学学报*, 1992, 13: 623
- 4 Horning E C. *Organic Syntheses*. USA: University of Missouri, 1955. 490

Synthesis of 2-(2-Ethyl-1,3-dioxolan-2-yl)-ethyltriphenylphosphonium Iodide

Cui Jianguo* Yan Rian Zeng Longmei Su Jingyu

Abstract Using isobutyric acid as a starting material, 2-(2-ethyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyltriphenylphosphonium iodide, an intermediate in the synthesis of 24-methylenes-teroids, was synthesized via five-step reactions.

Keywords 2-(2-ethyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyltriphenylphosphonium iodide, steroid synthesis, intermediate

* School of Chemistry and Chemical Engineering, Zhongshan University, Guangzhou 510275, China