

文章编号: 0529-6579 (1999) 04-0126-03

(±)-二氢猕猴桃内酯的合成研究(II)^{*}

晏日安¹, 苏镜娛², 曾陇梅², 崔建国²

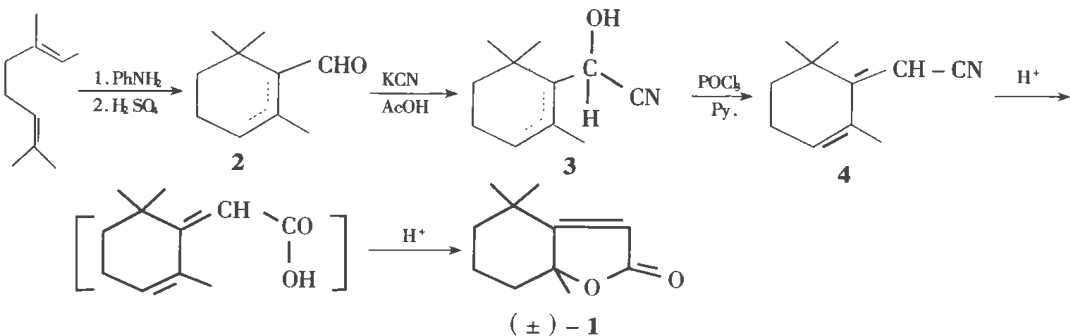
(1. 广东省食品工业研究所, 广州 510315; 2. 中山大学化学与化学工程学院)

摘要: 以柠檬醛为原料, 经环化、羟腈化、水解关环和脱水 4 步反应, 以 31.4% 的总产率合成了 (±)-二氢猕猴桃内酯。

关键词: 二氢猕猴桃内酯; 合成; 柠檬醛

中图分类号: O 621.34 **文献标识码:** A

(±)-二氢猕猴桃内酯 (1) 是一种重要的天然产物, 有植物毒性等生理活性, 曾从柠檬醛开始, 经环化、羟腈化、脱水和水解关环 4 步反应, 以 20.6% 的总产率合成了 1。



以上合成路线的副产物较多, 产物混合物分离困难, 总产率偏低, 产物的纯度也有待进一步的提高。分析产率偏低的原因, 主要有化合物 4 为具有共轭体系的不饱和腈, 较难水解, 高温时易发生聚合反应, 生成较多的副产物; 再有化合物 3 脱水得到的 4 为双键顺反异构体的混合物, 其产量质量比约为 3:2, 而其中只有顺式异构体水解成羧酸后才能发生关环反应形成 1, 大约占 40% 的反式异构体由于立体化学的原因水解后不能发生关环反应。

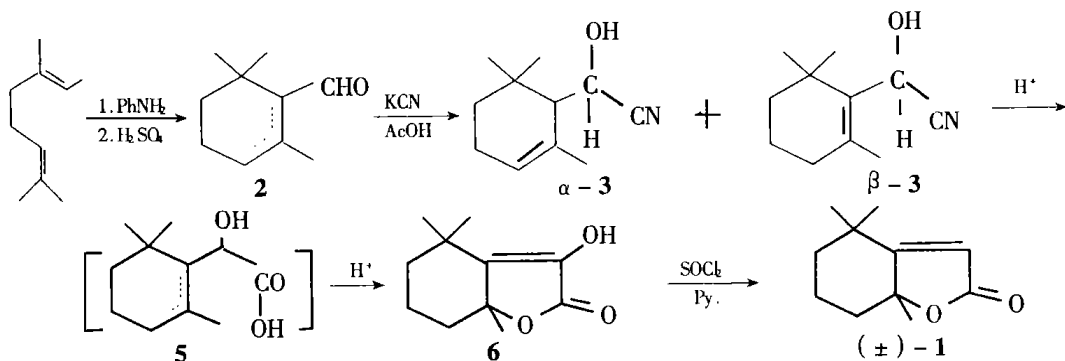
为了提高合成的总产率, 对原合成路线进行了调整, 将 3 先进行水解关环反应, 然后才进行脱水反应。柠檬醛环化所得的环柠檬醛为 α -环柠檬醛和 β -环柠檬醛的混合物, 羟腈化后所得的 3 同样为 α -3 和 β -3 的混合物, $m(\alpha\text{-}3):m(\beta\text{-}3)$ 约为 2:1。

由于 3 为一饱和腈, 其水解可在较高温度下进行, 副产物少。5 用氯化亚砷脱水所得

* 基金项目: 广东省自然科学基金 (970154) 资助项目

收稿日期: 1998-08-15 作者简介: 晏日安, 男, 1963 年生, 博士。

的双键由于环的存在而不再有顺反构型问题, 这样可提高 **1** 的产率.



4 的水解条件: 于 80 °C 在浓盐酸中反应 3 d, **3** 的水解可在较高温度 (110 °C) 下进行, 时间只需 1 d. 在对 **3** 的水解反应体系进行后处理的时候, 分离到 2 个固体 **6** 和 **7**, 其 *w* 分别为 81% 和 19%, 质谱显示其为一对同分异构体, 都有 *M*-18 的峰; **6** 的 IR 图谱中, 在 3 486 cm^{-1} 处有羟基的吸收峰, 1 778 和 1 250 cm^{-1} 处有酯基的吸收峰, **7** 在 3 367 cm^{-1} 处有羟基的吸收峰, 1 750 和 1 285 cm^{-1} 处有酯基的吸收峰; 核磁共振重水交换实验表明 **6** 和 **7** 分子中都有活泼氢存在, **6** 在 δ 2.24 和 4.40 处各有一组互相耦合的二重峰, (**7**) 在 δ 1.63 处的甲基被分裂为二重峰, 4.30 左右有一组多重峰. 根据波谱数据, 可推断 **6** 和 **7** 分别为五元环和六元环羟基内酯, 其形成过程为:

b 进攻途径只能发生在 α -**5** 中, 而 **a** 进攻途径既可发生在 α -**5** 中也可发生在 β -**5** 中, 这样形成 **6** 的机会就要多一些, **6** 在产物中所占比例就要高.

4 用三氯氧磷脱水是在加热条件下进行的, 而 **6** 用氯化亚砷脱水时需冷却, 这说明氯化亚砷的脱水能力更强. 尽管还有占 19% 的 **7** 脱水后不能形成目标产物 **1**, 但新合成路线与原路线相比有一定的改进, **1** 的总产率有所提高, 达 31.4%, 2 条路线所合成的 **1** 的物理性质和波谱数据完全相同.

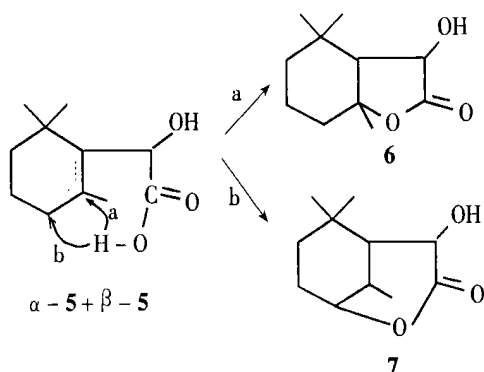
1 实验部分

1.1 仪器 Nicolet 5DX FT-IR 红外光谱仪; Shimadzu UV-160A 紫外光谱仪; Jeol FX-90Q 核磁共振仪, TMS 为内标, CDCl_3 为溶剂; VG ZAB-MS 质谱仪, 快原子轰击法 (FAB).

1.2 **2** 的制备 按文献 [1] 的方法制备, 产率 68.3%.

1.3 **3** 的制备 参考文献 [2] 的反应条件制备, 产率 93.8%.

1.4 **3** 的水解关环反应^[3] 40 mL 浓盐酸置于 100 mL 圆底烧瓶中, 慢慢滴入 2.86 g (0.016 mol) 混合羟基腈 **3** (α -**3**, β -**3**) 溶于少许乙醚所得的溶液, N_2 气氛保护下, 于 110 °C 搅拌 24 h. 冷至室温, 滴加 40 mL 水稀释反应体系, 40 mL $\times$ 3 乙醚萃取, 醚层用 60 mL 饱和 NaHCO_3 溶液洗涤, 然后 60 mL $\times$ 3 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 剩余物用硅胶柱层析分离, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=4:1$ 洗脱, 浓缩, 先收集到 1 个白色固体



(6), 苯重结晶, 产量 1.90 g, 产率 60.2%, $\theta_{\text{mp}} = 160 \sim 162\text{ }^{\circ}\text{C}$. IR(ν/cm^{-1}): 3 486(s), 1 778(s), 1 250(m), 1 117(m). $^1\text{H NMR}$ (δ): 4.45~4.30 (1H, d), 2.30~2.20 (1H, d), 2.01~1.42(6H, m), 1.67(3H, s), 1.26(3H, s), 1.14(3H, s). MS(m/z): 198(M^+), 180. 后收集到另 1 个白色固体(7), 苯重结晶, 产量 0.45 g, 产率 14.2%, $\theta_{\text{mp}} = 176 \sim 178\text{ }^{\circ}\text{C}$. IR(ν/cm^{-1}): 3 367(s), 1 750(s), 1 285(m), 1 103(m). $^1\text{H NMR}$ (δ): 4.52~4.44 (1H, d), 4.40~4.28 (1H, m), 2.25~1.80(5H, m), 1.64~1.58 (3H, d), 1.22(3H, s), 1.13(3H, s). MS(m/z): 198(M^+), 180.

1.5 1 的制备^[4] 0.59 g(0.003 mol)(6)溶于 30 mL 干燥的吡啶中, 将反应体系冷却至 $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$, 于搅拌下慢慢滴加 6 mL 氯化亚砷, 在 $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下保持搅拌 12 h, 将反应混合物倾入冰水中, 乙醚 30 mL $\times$ 3 萃取, 醚层用饱和食盐水 45 mL $\times$ 3 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 剩余物用硅胶柱层析分离, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=10:1$ 洗脱, 得无色油状物 1, 产量 0.44 g, 产率 81.5%. IR(ν/cm^{-1}): 3 029, 1 737(s), 1 625(m), 1 250(m). $^1\text{H NMR}$ (δ): 5.61(1H, s), 2.00~1.30(6H, m), 1.56(3H, s), 1.30(3H, s), 1.22(3H, s). UV: λ_{max} (环己烷)=249 nm($\epsilon=99\ 200$).

参考文献:

- [1] COIOMBI L, BOSSHARD A, SCHNIZ H, et al Cyclocitral, dihydro-cyclocitral, dihydro-jonon [J]. *Helv Chim Acta*, 1951, 34: 265.
- [2] MORI K, MATSUMOTO M. Synthesis of compounds with juvenile hormone activity. I [J]. *Tetrahedron*, 1968, 24: 3127.
- [3] MORIARTY R M, CHIEN C C, ADAMS T B. Structures of the γ -lactones from the acid-catalyzed cyclization of exo- and endo-2-methylnorbornene-2-carboxylic acid [J]. *J Org Chem*, 1979, 44 (13): 2206.
- [4] ALLEN W S, BERNSTEIN S. Steroidal cyclic ketal VII The preparation of Δ^{16} -teroids [J]. *J Am Chem Soc*, 1955, 77: 1028.

Study on the Synthesis of ($\pm$)-Dihydroactinidiolide(II)

YAN Ri-an, SU Jing-yu^{*}, ZENG Long-mei, CUI Jian-guo

Abstract: The natural product ($\pm$)-dihydroactinidiolide was synthesized from citral via following steps: cyclization, cyanation, hydrolysis-cyclization and dehydration.

Keywords: dihydroactinidiolide; synthesis; citral

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