

海洋天然产物环倍半萜醇 Capnellenol 的研究^{*}

I 二环中间体 4, 7, 7-三甲基二环 [3, 3, 0] 辛烷酮的合成

汪 波 李瑞声 龙康侯

(中山大学化学系, 广州 510275)

摘 要 三并五员环倍半萜醇 Capnellenols 是从软珊瑚 *Capnella imbricata* 中分离得到的一类结构新颖并且具有生理活性的化合物. 通过 5 步反应路线合成了关键的双环中间体 4, 7, 7-三甲基二环 [3, 3, 0] 辛烷酮并且对其中的 4 步合成方法作了改进.

关键词 合成, 倍半萜, 4, 7, 7-三甲基二环 [3, 3, 0] 辛烷酮, Capnellenol

分类号 O 621. 3

三并五员环倍半萜醇 Capnellenols 是从软珊瑚 *Capnella imbricata* 中分离中得到的一类结构新颖, 并且具有生理活性的化合物. 目前的研究报导中, 有关 $\Delta^{9(12)}$ -Capnellene 的合成较多, 而 Capnellenols 的合成较少. 因此进行 Capnellenols 的合成研究是十分有意义的. 所分离的 Capnellenols 化合物中, 8β (α) 和 10α (β) 二羟基是它们共同的结构特点. 本文报道 (\pm) $\Delta^{9(12)}$ -Capnellenols- 8β , 10α -diol 的关键中间体 4, 7, 7-三甲基二环-[3, 3, 0] 辛烷酮 (7) 的合成研究.



图 1 $\Delta^{9(12)}$ -Capnellene 及 $\Delta^{9(12)}$ -Capnellene- 8β , 10α -diol 的结构

Fig. 1 The structure of $\Delta^{9(12)}$ -Capnellene and $\Delta^{9(12)}$ -Capnellene- 8β , 10α -diol

2, 5-己二酮 (1) 在氢氧化钠作用下分子内羟醛缩合关环得到 3-甲基环戊烯酮 (2). 四碳氯化烃 2-甲基-3-氯-1-丙烯 (3) 经格氏试剂与甲醛加成和溴代两步反应得到 1-溴-3-甲基-3-丁烯 (5). (5) 经格氏试剂与精制的碘化亚铜作用转化为有机铜试剂, 再与 (2) 进行 1, 4 加成反应, 生成的烯醇盐 O 酰化后得到烯醇乙酸酯 (6). 化合物 6 在 $\text{SnCl}_4^{[1]}$ 作用下关环得到二环辛烷酮 7, 完成了 (\pm) $\Delta^{9(12)}$ -Capnellene- 8β , 10α -diol 的关键中间体的合成 (图 2).

在这一合成路线中, 由于使用了 5, 在建五员环的同时建立了 Capnellenols 结构中的 C-1 位的偕二甲基, 合成路线简短, 仅 5 步反应就完成了 (\pm) $\Delta^{9(12)}$ -Capnellene- 8β , 10α -diol

* 国家自然科学基金重点基金 (9287005-13) 资助项目

收稿日期: 1995-11-06 汪波, 女, 32 岁, 讲师

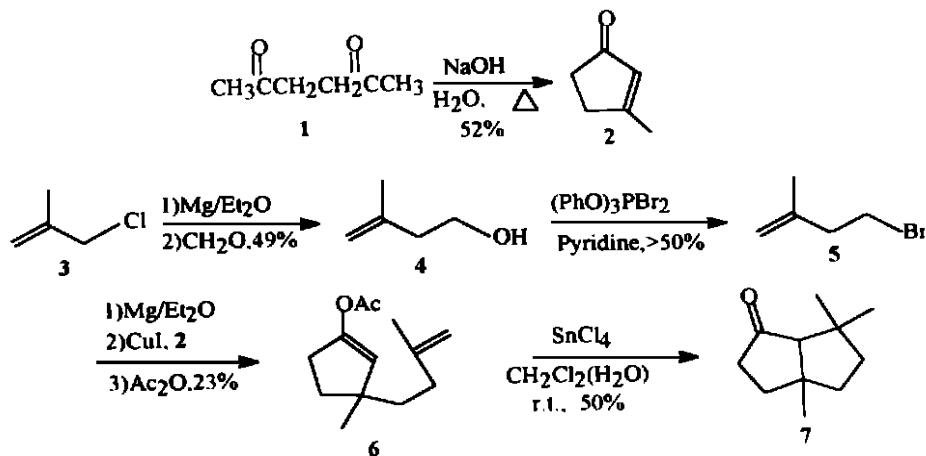


图 2 二环中间体 7 的合成路线

Fig. 2 The synthetic route of 4, 7, 7-trimethyl-dicyclo[3, 3, 0]octanone 7

的关键中间体 7 的合成. 上述全部反应产物的结构均得到波谱数据的证实. 在此基础上, 对上述路线中的 4 步反应进行了有益的合成方法及反应条件的探讨, 其中 5 的合成改用了亚磷酸三苯酯的二溴代物作为溴代试剂的新方法^[2].

1 结果与讨论

1.1 3-甲基环戊烯酮 (2) 的合成

1, 4-二羰基化合物在碱催化条件下进行羟醛缩合后脱水的反应是合成环戊烯酮的一种基本方法. 通过加氮气保护使反应产率从文献的 42%^[3] 提高到 52%. 从表 1 数据分析可以认为: 氮气保护降低了 2, 5-己二酮的副反应发生速度, 从而导致在相同的反应时间里 2, 5-己二酮转化不完全, 在此情况下延长反应时间, 就相应提高了 2, 5-己二酮转化为所需要产物的比例, 使反应产率提高.

表 1 3-甲基环戊烯酮 (2) 合成条件试验

Tab. 1 The comparison of synthetic conditions of compound 2

反应时间 /min	15	15	20	25	30
氮气保护	无	有	有	有	有
Y %	38	-	-	-	52
产物纯度 (含原料否)	不含	含	含	含	不含

1.2 3-甲基-3-丁烯-1-醇 (4) 的合成

从 3 经格氏试剂与甲醛反应制备 4 的方法已有文献报导^[4]. 但是产率仅 25% 和 32%. 改变格氏试剂制备中的原料配比, 氯代烃浓度及反应温度使产率提高到 49%, 如表 2 所示. Bhanot 等^[5] 采用的氯代烃与镁的摩尔比 (1.5) 大于 1, 显然这将促进偶联副反应的发生, 致使产率偏低. 如在 0°C 下滴加氯代烃的乙醚溶液^[4], 则温度下降使格氏试剂的生成速度也降低了, 大量的未反应的氯代烃 3 留在反应体系中, 当滴加完毕拆去冰浴后, 这些未反应的氯代烃很快与镁的反应, 同时也发生偶联反应, 并且放出大量的反应热, 结果只获得低于 30%

的产率.为了减少偶联副反应的发生,改用了氯代烃与镁 1:1 的摩尔比,降低了氯代烃的浓度,并且在室温下控制氯代烃的滴加速度,获得了较为满意的产率结果.

表 2 4 的合成条件对比

Tab. 2 The comparison of synthetic conditions of compound 4

来源	原料摩尔比 (氯化烃:镁:醛)	氯代烃/乙醚体积 (mol/L)	反应条件	Y/%
文献 ^[5]	1.5:1:1	3	rt 滴加 6h,回流 3h	32
文献 ^[4]	1:2:1	2	0°C 滴加 3h,rt 3h	25
本实验	1:1:1	1	rt 滴加 7~8h,rt,1h,回流 0.5h	49

1.3 6 的合成

制备 6 的反应中,实际上包含了:① 5 与镁反应生成格氏试剂;② 格氏试剂与碘化亚铜作用转化为有机铜试剂;③ 有机铜试剂对环戊烯酮 2 进行 1,4 加成反应;④ O 酰化反应得到烯醇乙酸酯化合物 6.在上述几步转化中,对总产率影响较大的是有机铜试剂的形成及其对环戊烯酮 2 的 1,4 加成反应.

一般认为,格氏试剂对环戊烯酮的加成以 1,2 加成为主,有机铜试剂对环戊烯酮的加成以 1,4 加成为主.因此,格氏试剂能否有效地转化为有机铜试剂是影响产率的关键.影响格氏试剂转化为有机铜试剂的因素主要有:一是碘化亚铜的活性,为此对碘化亚铜进行了精制^[6];二是反应的温度,温度既影响格氏试剂向有机铜试剂的转化,也影响已生成的有机铜试剂的稳定性.加入碘化亚铜和环戊烯酮 2 的反应温度

表 3 化合物 6 合成中反应温度对产率的影响

Tab. 3 The effect of reaction temperature in the synthesis of compound 6

反 应 温 度(°C)		Y/(%)
加入 CuI 和环戊烯酮	继续反应	
-83	-83	< 5
50~60	50~60	6.2
30~40	30~40	10.2
15~20	15~0	15
10~15	3~+3	23

对产率影响的实验结果列于表 3 中.表 3 数据表明:低温不利于 5 的格氏试剂向有机铜试剂的转化以及有机铜试剂对环戊烯酮 2 的加成,使化合物 6 的产率下降.在合适的条件下,得到了 23% 的总产率.

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

2.1.1 仪器 Nicolet 170 SX FT 红外光谱仪; JEOL FX 90 Q 核磁共振仪, TMS 为内标; VG ZAB-MS 质谱仪.

2.1.2 试剂 所用试剂为化学纯和分析纯级,无水溶剂全部用常规方法进行处理后使用.

2.2 实验

2.2.1 2 的合成 2.0 g NaOH 的 200 mL 水溶液,通 N₂ 下加热至沸,快速加入 24.0 g 新蒸的 2,5-己二酮,回流 30 min,迅速冷却.搅拌下用 6 mol/L 盐酸中和至 pH=6~7,乙醚萃取(100 mL × 5, 50 mL × 2).萃取液合并,饱和氯化钠水溶液洗(5 mL),无水硫酸钠干燥,蒸去

乙醚后减压蒸馏收集 70~ 72°C /1. 995 kPa 馏分 (10. 2 g), (文献值^[3] 74°C /1. 995 kPa), *Y* 为 52%, ¹H NMR (CDCl₃)*W*/ppm: 5. 80(m, 1H), 2. 15~ 2. 60(m, 4H), 2. 06(s, 3H); IR ν /cm⁻¹: 3. 073(w), 1 706(s), 1 622(m).

2. 2. 2 4 的合成 500 mL 三颈烧瓶中, 加入 6. 0 g 镁条 (0. 25 mol) 和 70 mL 无水乙醚, 装好搅拌、恒压滴液漏斗和带氯化钙干燥管的回流冷凝管. 以 0. 5 mL 溴乙烷或加热启动反应后, 搅拌下向里滴加 24. 7 mL 2-甲基-3-氯-1-丙烯 (0. 25 mol) 和 180 mL 无水乙醚的溶液. 控制滴加速度使反应保持在略有回流状态, 约 7~ 8 h 滴加完毕. 继续搅拌 1 h, 回流 0. 5 h. 190~ 210°C 加热分解 7. 5 g 多聚甲醛 (0. 25 mol), 产生的甲醛气体导入反应瓶中, 约需 1. 5 h. 继续搅拌 1 h, 将反应混合物倒入由 100 g 碎冰, 20~ 25 mL 盐酸和 30 mL 水配成的混合液中, 倾出大部分乙醚层后过滤, 滤液用氯化钠饱和, 再用乙醚萃取 (100 mL \times 3). 合并乙醚层, 浓缩至 100 mL, 无水硫酸镁干燥, 40~ 50°C 水浴下减压除去乙醚蒸馏, 收集 127~ 136°C 馏分 (文献值^[4] 125~ 135°C) (10. 6 g), 产率 4%, ¹H NMR (CCl₄)*W*/ppm: 4. 65(m, 2H), 4. 10(s, 1H, 可氘代), 3. 56(t, 2H), 2. 21(t, 2H), 1. 72(s, 3H); IR ν /cm⁻¹: 3 342(bs), 3 077(m), 1 649(m), 1 077(s), 890(s).

2. 2. 3 5 的合成 100 mL 三颈烧瓶中称入 34. 13 g (0. 11 mol) 三苯基亚磷酸酯, 装上机械搅拌和滴液漏斗. 剧烈搅拌下向里滴加 5. 12 mL (0. 10 mol) 纯溴, 不时用冷水浴加以冷却, 约 40 min 加完. 滴加完毕后继续搅拌 30 min, 放置 3 h. 然后装上带干燥管的回流冷凝管, 冰盐浴 (- 5°C) 下向里滴加 8. 6 g (0. 10 mol) 3-甲基-3-丁烯-1-醇与 8. 06 mL (0. 10 mol) 吡啶的混合液, 约 1~ 1. 5 h 加完. 拆去冰盐浴, 搅拌至黄色基本消失. 继续搅拌 1 h, 放置过夜. 装上三级冷却接收系统, 一级为冰盐浴 (- 10~ - 20°C), 二、三级为液氮-乙酸乙酯浴 (< - 50°C). 在搅拌、油浴 60~ 70°C 及真空度 2. 67~ 7. 98 kPa 条件下减压蒸出产物. 合并三级接收瓶中的液体, 水洗至中性, 无水氯化钙干燥即得纯品, 微量法测得 θ_{bp} 109°C (文献值^[5] 105~ 107°C), *Y* > 50%. ¹H NMR (CCl₄)*W*/ppm: 4. 78(m, 2H), 3. 41(t, 2H), 2. 53(t, 2H), 1. 73(s, 3H); IR ν /cm⁻¹: 3 078(m), 1 660(m), 891(m).

2. 2. 4 6 的合成 在 100 mL 三颈烧瓶上, 装上搅拌器、带氯化钙干燥管的回流冷凝管、滴液漏斗及氮气管. 通氮下加热反应系统除去空气和湿气, 并在通氮条件下冷却. 向里投入 0. 96 g (0. 04 mol) 镁条和 15 mL 无水乙醚. 室温下向里滴加 5. 96 g (0. 44 mol) 1-溴-3-甲基-3-丁烯的 15 mL 无水乙醚溶液. 控制滴加速度使反应液略有回流, 约 4 h 滴加完毕. 继续搅拌 1 h, 回流 0. 5 h, 放置过夜. 通氮下冰盐浴 (- 15°C) 冷却 0. 5 h, 快速加入 3. 04 g (0. 016 mol) 精制的碘化亚铜, 立即滴加 1. 68 g (0. 02 mol) 3-甲基环戊烯酮的 12 mL 无水乙醚溶液, 约 0. 5 h 加完, 冰盐浴温度升至 - 10°C, 继续搅拌 5 h, 冰盐浴温度升至 + 3°C. 撤去冰浴任其自然升至室温, 再搅拌 1 h. 然后在室温下滴加 4. 08 g (3. 8 mL, 0. 04 mol) 醋酐的 8 mL 无水乙醚溶液, 40 min 加完, 40°C 水浴加热回流 1 h. 冷却后, 滴加入 40 mL 饱和氯化铵水溶液, 过滤. 分出有机层, 水层用乙醚萃取 (20 mL \times 3). 有机层和萃取液合并后浓缩, 经柱层析分离 (40 μ m 硅胶, 乙醚: 60~ 90°C 石油醚 1: 100 洗脱) 得无色油状物, *Y* 为 23%. ¹H NMR (氘代丙酮)*W*/ppm: 5. 24(t, 1H, *J* = 2 Hz), 4. 6~ 4. 7(m, 2H), 2. 37~ 2. 56(m, 2H), 2. 06(s, 3H), 1. 2~ 2. 0(m, 9H), 1. 08(s, 3H); ¹³C NMR (氘代丙酮)*W*/ppm: 168. 7, 150. 5, 147. 4, 122. 0(d), 110. 4(i), 46. 2, 41. 5(i), 35. 7(i), 34. 4(t), 31. 8(t), 28. 2(q), 23. 4(q), 21. 6(q); IR ν /cm⁻¹: 3 074(w), 1 758(s), 1 646(m), 1 212(s), 884(m), 与文献值^[1]一致.

2.2.5 7 的合成 0.21 g (1 mmol) 环戊烯醇乙酸酯 6 溶于 10 mL 饱和的二氯甲烷中, 加入 5 mL 水, 二氯甲烷中, 加入 0.12 mL 纯四氯化锡, 室温搅拌 16 h. 加入 5 mL 水, 分出二氯甲烷层, 水层用二氯甲烷萃取 (5 mL \times 2), 合并二氯甲烷液, 浓缩后经柱层析分离 (40 μ m 硅胶, 乙醚: 60~ 90 $^{\circ}$ C 石油醚 8: 92 洗脱) 得淡黄色油状物, *Y* 为 50%. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta/\text{ppm}$: 2.31 (appt, 2H), 1.61~ 1.69 (m, 7H), 1.23 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.97 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)\delta/\text{ppm}$: 220.9, 69.4 (d), 49.2, 44.0, 42.3 (t), 39.6 (t), 39.5 (t), 34.9 (t), 31.4 (q), 28.8 (q), 25.6 (q); IR ν/cm^{-1} : 1735 (s); 与文献值^[1]一致.

参 考 文 献

- 1 Pattenden G, Teague S J. Total synthesis of (\pm)- $\Delta^9(12)$ -Capnellene-8 β , 10 α -diol. J Chem Soc, Perkin Trans I, 1988, 1077
- 2 汪波, 李瑞声, 龙康侯. 3-甲基-3-丁烯-1-溴代的新方法, 中山大学学报(自然科学版), 1996, 35(3): 117~ 119
- 3 Adeson R M, Robinson R. Experiments bearing on the synthesis of Cartisone, Part I. J Chem Soc, 1952, 1127
- 4 Cope A C, Burrows W D. Clarke-Eschweiler cyclization, scope and mechanism. J Org Chem, 1966, 31: 3099;
- 5 Bhanot O S, Dutta P C. Synthetical studied of terpenoids. Part X III, J Am Soc. C. 1968, 20: 2583
- 6 何泽人. 无机制备化学手册. 北京: 燃料化学工业出版社, 1972: 442

Total Synthesis of the Marine Nature Product Triquinane Capnellol I Synthesis of the Key Intermediate 4, 7, 7-Trimethylbicyclo[3, 3, 0]octanone

Wang Bo* Li Ruisheng Long Kanhou

Abstract Capnellols are series of sesquiterpenes isolated from soft coral *Capnella imbricata*. They possess unusual linear triquinane skeleton and biological activity. In this paper the key intermediate for the synthesis of Capnellols, 4, 7, 7-trimethylbicyclo[3, 3, 0]octanone was synthesized with a five-step route. The reaction conditions or methods of the four steps of this route were improved, and the results were satisfactory.

Keywords synthesis, triquinane, 4, 7, 7-trimethylbicyclo[3, 3, 0]octanone, Capnellol

* Department of Chemistry, Zhongshan University, Guangzhou 510275