

(E, E) -8-溴代香叶醛的合成*

何宗耀 莫瑶江 晏日安 苏镜娉 曾陇梅

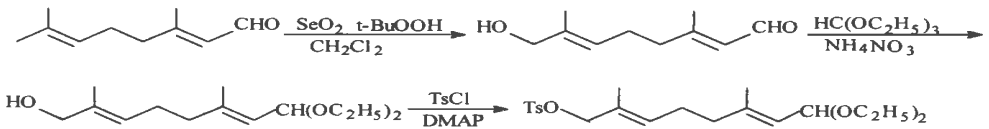
(中山大学化学系, 广州 510275)

摘要 (E, E) -8-溴代香叶醛是合成西松烯内酯的重要中间体. 对其合成方法进行了比较深入的研究, 得到了在产率和立体化学上都较好的方法. 反应以香叶醇为原料, 经酰化、烯丙位氧化、溴代、水解和氧化 5 步反应得到 (E, E) -8-溴代香叶醛, 收率 35% .

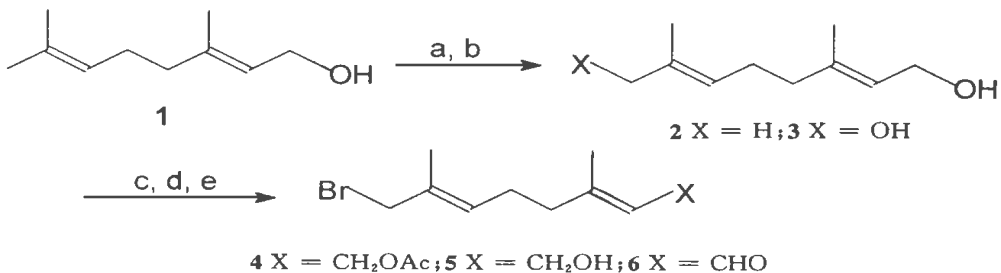
关键词 香叶醇, 香叶醛, 合成

分类号 O 621. 34

(E, E) -8-溴代香叶醛是合成西松烯内酯的重要中间体, 曾对其合成进行了研究^[1, 2], 采用柠檬醛为原料, 经催化量的 SeO_2 和过量的 $t\text{-BuOOH}$ 在 CH_2Cl_2 中进行烯丙位氧化反应, 然后保护醛基, 羟基溴化, 反应式如下.



柠檬醛是 种顺反异构体, 即是香叶醛 (顺式) 和橙花醛 (反式) 的混合物, 比例约为 4/6, 在上述反应中无法控制产物的立体化学. 从这种混合物中提取香叶醛的产率仅为 15% 左右, 且橙花醛部分无用^[1]. 为此, 本研究改用香叶醇为原料, 经 5 步反应得到 (E, E) -8-溴代香叶醛, 总收率 35%. 反应式如下



a Ac_2O , Pyridine; b 1) $\text{SeO}_2, t\text{-BuOOH}$; 2) $\text{NaBH}_4, \text{MeOH}$; c PB_3 ; d $\text{K}_2\text{CO}_3, \text{MeOH}$; e $\text{PCC}, \text{CH}_2\text{Cl}_2$

* 国家自然科学基金 (29372088) 资助项目

收稿日期: 1997-01-30 何宗耀, 男, 27岁, 博士研究生

1 结果与讨论

(1) 对香叶醇乙酸酯的烯丙位氧化反应, 薄层层析跟踪表明, 15~ 20℃ 下 3~ 4 h 原料点消失, 随即作后处理. 时间延长及温度升高都会导致产率降低. 过度氧化产物醛可以重新还原为醇, 因而可以使原料反应完全.

(2) 用三溴化磷进行羟基卤代, 反应必须在低温 (- 10℃) 下进行, 温度过高时形成少量不溶于水和乙醚的聚合物, 使产率下降.

(3) 烯丙位醇氧化为醛的反应, 氧化剂采用 PCC (氯铬酸吡啶) 比用 PDC 更有效^[3]. PCC 氧化活性高, 反应用量少, 摩尔比约为反应物的 1.5 倍, 而用 PDC 则需要 4~ 5 倍摩尔比. 从反应的时间上, PCC 氧化在常温下经 1 h, 原料点完全消失, 而用 PDC 时, 在相同条件下经 4~ 5 h, 仍然有部分原料未发生反应. 二者在氧化时对双键的顺反异构化影响很小, 仅有 < 2% 的反式醇被氧化成顺式醛, 选择性较高^[3,4].

(4) 反应总收率 3%, 比用柠檬醛作原料时的收率高.

2 实验部分

2.1 试剂及仪器 无机试剂为 AR 级, 香叶醇购自广州百花香料厂, *w* 为 92%, 重蒸, 无水乙醚经金属钠干燥, 三溴化磷^[5]、PCC^[4]自制. Nicolet 5DX FT 型红外光谱仪, JEOL FX-90Q 型核磁共振仪.

2.2 香叶醇乙酸酯 (2) 的合成 5.0 g 香叶醇溶于 18 mL 吡啶, 冷至 0℃, 搅拌下滴加 4 mL 乙酸酐 (4.3 g). 1 h 内升温至室温, 继续搅拌过夜. 加入 30 mL 乙醚, 2 mol/L HCl 洗至酸性, 再用 1 mol/L NaHCO₃, H₂O, 饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸镁干燥, 得 6.3 g 2, 产率 99%.

2.3 (*2E*, *6E*) -2, 6-二甲基-8-乙酰氧基辛二烯醇 (3) 的制备 1.6 g SeO₂ 和 9.5 mL *w* (*t*-BuOOH) 为 65% 的 *t*-BuOOH 加入 20 mL CH₂Cl₂, 0℃ 搅拌 20 min, 滴入 2.63 g, 滴加完毕继续搅拌 1 h, 升温至 15~ 20℃, 继续搅拌 3 h 左右, 薄层层析显示原料点消失. 室温减压蒸除 CH₂Cl₂, 加入 20 mL 乙醚, *w* (NaOH) 为 20% 的 NaOH 溶液洗涤 2 次, 再用水, 饱和食盐水依次洗涤, 蒸去溶剂, 加入 30 mL 无水甲醇, 冷至 - 10℃, 搅拌下分批加入 0.7 g NaBH₄, 加完后继续搅拌 0.5 h, 滴加 20 mL 饱和 NH₄Cl 溶液以分解未反应的 NaBH₄, 加入 20 mL 饱和食盐水, 用乙醚 20 mL × 3 萃取, 无水硫酸镁干燥, Al₂O₃ 柱层析分离, 乙酸乙酯-石油醚 (*v* (乙酸乙酯) : *v* (石油醚)) 为 1: 4 梯度洗脱, 得 4.2 g 3, 产率 62%. $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3 510, 2 924, 1 730, 1 300. ¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ 1.65 (s, CH₃), 1.75 (s, CH₃), 2.00 (s, CH₂ × 2), 2.10 (s, CH₃), 3.20 (brs, -OH), 3.90 (s, CH-OH), 4.50 (d, CH-OAc), 5.10~ 5.40 (m, CH × 2).

2.4 (*2E*, *6E*) -3, 7-二甲基-8-溴代辛二烯醇乙酸酯 (4) 的制备 4.2 g 3 溶于 20 mL 无水乙醚, 冰盐浴冷至 - 10℃, 加入 0.3 g 干燥吡啶, 缓缓滴加 2.2 g 三溴化磷, 约 10 min 加完. 继续搅拌 5 h. 加入 30 mL 乙醚稀释, 以稀 NaHCO₃ 溶液洗至中性, 用水、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 得到 4.3 g 4, 产率 78%. $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2 924, 1 740, 1 235, 1 210. ¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ 1.74 (s, CH₂ × 2), 1.98 (s, CH₃), 2.14 (s, CH₂ × 2), 3.94 (s, CH₂Br), 4.55 (d, CH₂OAc), 5.33~ 5.60 (m, CH × 2).

2.5 (*2E*, *6E*) -3, 7-二甲基-8-溴代辛二烯醛 (6) 的制备 4.3 g 4 溶于 15 mL 无水甲醇, 加入 2.2 g 粉末状无水 K₂CO₃, 搅拌 2 h, 减压蒸除甲醇, 加入 20 mL 水, 以乙醚 30 mL × 2

萃取, 水, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 得到粗产物 5.

4 g PCC 溶于 8 mL CH_2Cl_2 , 搅拌下逐滴加入 4 mL CH_2Cl_2 溶液, 加完后继续搅拌 4 ~ 5 h. 加入 20 mL 乙醚稀释, 过滤, 滤液依次经水, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, Al_2O_3 柱层析分离, 乙酯乙醚-石油醚 (v (乙酸乙酯) : v (石油醚)) 为 1: 3 梯度洗脱, 得 2.72 g 6, 产率 75%. $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 1 672, 1 447, 1 130. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ : 1.64 (s, CH₃), 2.17 (d, CH₂), 2.28 (d, CH₂ × 2), 3.78 (s, CH₂-Br), 5.40 (m, CH), 5.90 (d, J = 8 Hz), 9.99 (d, CH, J = 8 Hz).

参 考 文 献

- 1 郑其煌, 苏镜娉, 曾陇梅. 肉苕软珊瑚素全合成 (1). 中山大学学报 (自然科学版), 1990, 29 (2): 54
- 2 王贵阳生, 曾陇梅, 苏镜娉. 西松烯内酯的全合成研究 (3). 中山大学学报 (自然科学版), 1994, 33 (1): 106
- 3 Corey E J, Grey S. Useful procedures for the oxidation of alcohols involving pyridinium dichromate in aprotic media. *Tetrahedron Lett*, 1979 (5): 399
- 4 Corey E J, Suggs J W. Pyridinium chlorochromate. An efficient reagent for oxidation of primary and secondary alcohols to carbonyl compounds. *Tetrahedron Lett*, 1975, 31: 2647
- 5 黄枢, 谢如刚, 田宝芝, 等. 有机合成试剂制备手册. 成都: 四川大学出版社, 1988

The Synthesis of (*E, E*) -8-Bromogeraniol

He Zongyao* Mo Yaojiang Yen Ri'an Su Jinyu Zeng Longmei

Abstract Two routes for the synthesis of (*E, E*) -8-bromogeraniol which is a key intermediate of the synthesis of cembranolide were studied. The preferred one gave 35% overall yield, which was started from geraniol via acetylation, oxidation, bromination, deacetylation and oxidation. Both the yield and the stereochemistry are satisfied.

Keywords geraniol, (*E, E*) -8-bromogeraniol, synthesis

* Department of Chemistry, Zhongshan University, Guangzhou 510275