

单萜型化合物的烯丙位氧化 和卤代反应研究*

王植材 郑其煌 高碧 范世彦

(中山大学化学系/测试中心, 广州 510275)

摘要 报道以香叶醇、香叶醛和芳樟醇为原料, 合成具有西松烷型二萜内酯单萜片段的系列化合物. 着重研究其中的烯丙位氧化和卤代反应, 提出合适的反应机理.

关键词 单萜型化合物, 西松烷型二萜内酯, 烯丙位氧化反应, 卤代反应, 合成

分类号 O621. 3

具有生理活性的海洋天然产物西松烷型二萜内酯 (Cembranolide) 的合成在大环化合物化学、萜类化学等方面都具有重要意义. 西松烷型二萜内酯化合物的全合成已有许多报道^[1,2], 我们曾首次报道过肉芝软珊瑚素, 肉芝软珊瑚素酮、中国豆蔻软珊瑚内酯 A 的全合成^[3,4]以及关键二萜中间体的合成^[5]. 本文报道以华南地区盛产的香叶醇 (4)、香叶醛 (5) 和芳樟醇 (6) 为原料, 通过改良的烯丙位氧化和卤化等反应, 合成西松烷型二萜内酯的系列重要单萜型化合物, 提出了合适的反应机理.

以 4 为原料, 经乙酰化、改良的 Sharpless 烯丙位氧化和溴化、氯代及苯亚磺酰化等反应合成了香叶醇乙酸酯型系列片段 (2*E*, 6*E*)-1-溴-2, 6-二甲基-8-乙酰氧基-2, 6-辛二烯 (1a), (2*E*, 6*E*)-1-氯-2, 6-二甲基-8-乙酰氧基-2, 6-辛二烯 (1b) 和 (2*E*, 6*E*)-1-苯磺基-2, 6-二甲基-8-乙酰氧基-2, 6-辛二烯 (1c); 以 5 为原料, 经烯丙位氧化和卤代反应合成了香叶醛型片段溴代香叶醛季磷盐 (2a) 和氯代香叶醛季磷盐 (2b); 以 6 或 4 为原料, 经一步磺合成法和烯丙位氧化反应合成第三种单萜型片段 (2*E*, 6*E*)-3, 7-二甲基-8-羟基-2, 6-辛二烯基苯基磺 (3). 化合物 1a, 1b, 1c, 2a, 2b 和 3 均是偶联成具有西松烷型二萜内酯基本碳骨架的二萜型大片段的重要中间体. 合成路线见图 1.

1 结果与讨论

1.1 乙酰化反应和一步磺合成法的研究

以吡啶为溶剂, 4 与乙酸酐按常规法乙酰化得香叶醇乙酸酯 (7), 产率 98%. 同法,

收稿日期: 1993-07-17

* 国家自然科学基金和中山大学自然科学基金资助项目

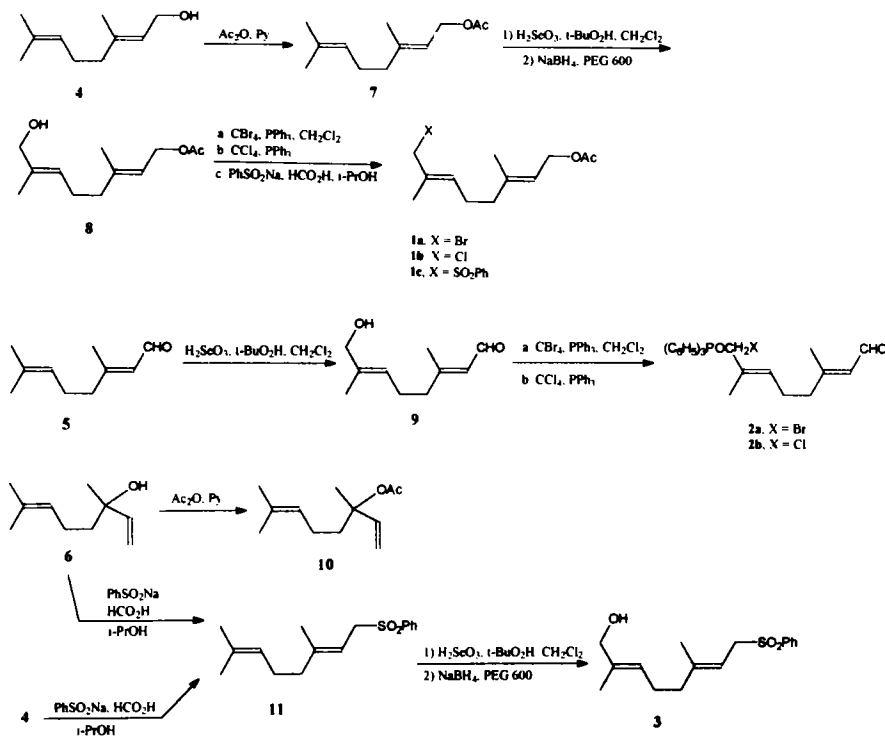


图 1 3 种单萜型片段的合成路线

Fig. 1 The synthetic route of three fragments of monoterpenoid

6 的乙酰化生成芳樟醇乙酸酯 (**10**), 产率仅 42%。反应物合适的摩尔比均为醇 : Ac_2O : Py = 1 : 2 : 3.5。显然, 一级醇的乙酰化比三级醇容易得多。(2*E*, 6*E*)-1-羟基-2, 6-二甲基-8-乙酰氧基-2, 6-辛二烯 (**8**) 在甲酸介质中, 以异丙醇为溶剂, 与 $\text{PhSO}_2\text{Na} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 回流反应 12h, 生成 **1c**, 产率 72%。但 **6** 在甲酸介质中与 $\text{PhSO}_2\text{Na} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 回流反应 18h, 则生成重排产物香叶基苯基砜 (**11**), 产率 75%。反应按酸催化、脱水、负离子取代及 [2, 3] σ 重排机理进行^[6]。由于原料 **6** 和产物 **11** 的极性接近, 两者的分离较困难。同法, **4** 与 $\text{PhSO}_2\text{Na} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 在甲酸介质中回流 12h 得 **11**, 产率 71%。一步砜合成法^[7]改进了以前文献中把烯丙醇通过烯丙基卤化物再转化为烯丙基砜的两步合成方法。

1.2 改良的烯丙位氧化反应的研究

以二氯甲烷为溶剂, **7** 与 $\text{H}_2\text{SeO}_3/t\text{-BuOOH}$ 发生氧化反应后经 $\text{NaBH}_4/\text{PEG600}$ 还原即得 **8**, 产率 56%。本文采用 H_2SeO_3 代替 SeO_2 , 改进了 Sharpless 烯丙位氧化法^[8]。实验证明少量水的存在有利于反应进行并且亚硒酸是真正的氧化试剂^[9]。反应是 **7** 与亚硒酸加成, 经 [2, 3] σ 迁移, 然后水解^[10]。反应中仅用计量的 H_2SeO_3 以减少有机硒副产物的形成。过氧化叔丁醇能避免使氧化反应复杂化的过酸行为。合适的反应物摩尔比为 H_2SeO_3 : **7** : $t\text{-BuOOH}$ = 1 : 2 : 4, 反应温度应控制在 0~15°C, 反应液刚变微黄即可终止反应, 温度太高会使副产物增加。同法, **5** 用 $\text{H}_2\text{SeO}_3/t\text{-BuOOH}$ 进行烯丙位氧化反应得到 (2*E*, 6*E*)-3, 7-二甲基-8-羟基-2, 6-辛二烯醛 (**9**), 产率 65%。用与化合物 **7** 相似的方

法处理 **11** 可得到 **3**, 产率 72%。**11** 与 SeO_2 , $t\text{-BuOOH}$ 反应得 **3**, 产率 46.6%^[11]。使用改良的烯丙位氧化反应, 产率有所提高。

1.3 卤代反应的研究

8 与 $\text{PPh}_3/\text{CBr}_4$ 溴代反应生成无色油状产物 **1a**, 产率 90%。按照文献^[12], 反应仅限于伯溴代烷进行, 反应温度控制在 0℃ 左右, 得到高产率的 **1a**。粗产物的 $^1\text{HNMR}$ 谱在 $\delta = 7.51\text{ppm}$ 处有一多重峰, 这表明有一定量的产物与 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ 形成复合物, 但可加入乙醚滤去 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ 沉淀以及通过柱层析纯化。化合物 **1a** 需避光及通氮气保护。同法, **8** 与 $\text{PPh}_3/\text{CCl}_4$ 反应得到淡黄色油状物 **1b**, 产率 82%。加入石油醚滤去 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ 沉淀。

室温下, **9** 与 $\text{PPh}_3/\text{CCl}_4$ 反应, 得到微黄色的固体产物, 从 $^1\text{HNMR}$ 和 IR 谱数据可见有苯基的存在, 这是氯代季磷盐 **2b**, 且 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ 很难除去。四氯化碳既作溶剂又作卤化剂^[13,14], 所以必须使用控制量的三苯基磷。反应是 $\text{S}_{\text{N}}2$ 历程。机理见图 2。

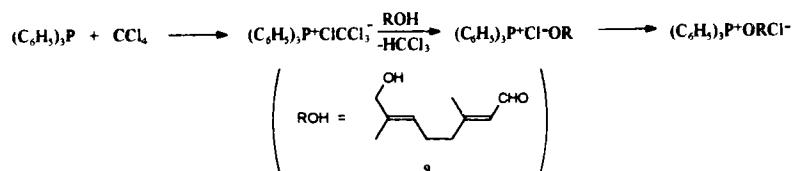


图 2 **2b** 的合成反应机理

Fig. 2 The synthetic reaction mechanism of **2b**

同法, **9** 在 CH_2Cl_2 中, 与 $\text{PPh}_3/\text{CCl}_4$ 反应, 得到黄色固体产物溴代季磷盐 **2a**, 同样, $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ 难以除去。其反应机理同上述。季磷盐 **2a** 和 **2b** 的产率分别为 32% 和 35%。

单萜型化合物中含乙酰氧基比含醛基易进行卤代反应, 能生成卤代产物, 且产率较高; 而含醛基的则生成卤代有机磷盐。

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

2.1.1 仪器 Nicolet 170SX FT 红外光谱仪; JEOL FX90Q 核磁共振仪, CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标; VG ZAB-HS 色-质联用仪。

2.1.2 试剂 所用试剂均为分析纯级, 液体试剂经重蒸。硅胶 H (200~300 目) 由青岛海洋化学试剂厂生产, 薄层层析用硅胶 GF254 由黄岩生物化学厂生产, 层析用石油醚沸程为 60~90℃。

2.2 实验

2.2.1 **7** 的合成 以吡啶为溶剂, **4** 与乙酸酐按常规法乙酰化, 收集 116~118℃/266.6Pa 的馏份, 得无色油状物 **7**, 产率 98%。IR $_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 2922, 1741, 1674, 1233, $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.66 (3H, s, CH_3), 1.69 (6H, s, 2CH_3), 2.06 (3H, s, CH_3CO), 2.36 (4H, br, CH_2CH_2), 4.58 (2H, d, $J=7\text{Hz}$, CH_2OAC), 5.35 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, $2\text{CH}=\text{}$)。

2.2.2 **8** 的合成 参照文献^[5]合成, 得无色油状产物 **8**, 产率 56%。其 IR, $^1\text{HNMR}$,

^{13}C NMR 谱数据均与文献^[5]一致。

2.2.3 **1a** 的合成 将 2.12g (10.0mmol) **8** 溶于 15mL CH_2Cl_2 和 4.15g (12.5mmol) CBr_4 的混合物, 置 0℃ 冰水浴冷却, 磁力搅拌下分批加入 3.92g (15.0mmol) 三苯基膦。混合物在 0℃ 继续搅拌 5min, 减压除去溶剂, 残留物加入 15mL 乙醚, 混合均匀后抽滤, 滤饼用 3×10mL 乙醚洗涤, 合并有机层, 旋转蒸发除去溶剂得到粗产物。快速柱层析 (硅胶 H, 8:1 石油醚/丙酮) 纯化得到 **1a**, 2.47g, 产率 90%。TLC: 展开剂 4:1, 石油醚-丙酮, R_f 值: 0.71。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 2937, 1740, 1233, 1024, 609。 ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 1.62 (3H, s, CH_3), 1.75 (3H, s, CH_3), 2.06 (3H, s, CH_3CO), 2.11 (4H, br, CH_2CH_2), 3.96 (2H, s, CH_2Br), 4.58 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$, CH_2OAc), 5.32 (1H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}=\text{}$), 5.53 (1H, m, $\text{CH}=\text{}$), ^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm): 14.5, 16.2, 20.8, 26.3, 38.4, 41.2, 61.1, 118.9, 130.3, 132.4, 141.0, 170.8。

2.2.4 **1b** 的合成 0.3g (1.41 mmol) **8** 溶于 4mL CCl_4 的溶液, 在回流和搅拌下于 1h 内分批加入 0.43g (1.6mmol) 三苯基膦。混合物在回流温度下搅拌 30min, 然后冷却至室温。注入 10mL 30~60℃ 石油醚, 过滤除去沉淀, 减压下除去溶剂, 接着快速柱层析 (硅胶 H, 10:1 石油醚/丙酮) 纯化得到淡黄色油状物 **1b**, 0.27g, 产率 82%。TLC: 展开剂 8:1 石油醚-丙酮, R_f 值: 0.60。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 2941, 1740, 1675, 1233, 682。 ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 1.72 (6H, s, 2 CH_3), 2.05 (3H, s, CH_3CO), 2.11 (4H, br, CH_2CH_2), 4.00 (2H, s, CH_2Cl), 4.58 (2H, d, $J=7\text{Hz}$, CH_2OAc), 5.27 (1H, m, $\text{CH}=\text{}$), 5.50 (1H, m, $\text{CH}=\text{}$), ^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm): 14.0, 16.4, 20.9, 26.1, 38.6, 52.2, 61.2, 118.9, 129.8, 132.1, 141.3, 170.9。

2.2.5 **1c** 的合成 2.0g (10.0mmol) $\text{PhSO}_2\text{Na} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 溶于 5mL 异丙醇、2mL 水和 5mL 甲酸的混合溶液, 加入 2.12g (10.0mmol) **8**, 混合物回流 12h。冷至室温后, 加入 10mL 水稀释, 接着用 3×15mL 乙醚萃取。合并有机层, 用 40mL 水洗, 并用饱和 Na_2CO_3 溶液中和至 $\text{pH} \approx 7$, 然后用水和盐水洗涤, 无水 MgSO_4 干燥。旋转蒸发除去溶剂, 接着快速柱层析 (硅胶 H, 8:1 石油醚/丙酮) 纯化得到 **1c**, 2.42g, 产率 72%。TLC: 展开剂 4:1 石油醚-丙酮, R_f 值: 0.60。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3050, 2934, 1728, 1372, 1166, 1024, 734, 692。 ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 1.67 (3H, s, CH_3), 1.70 (3H, s, CH_3), 2.05 (3H, s, CH_3CO), 2.12 (4H, br, CH_2CH_2), 4.58 (4H, m, CH_2SO_2 , CH_2OAc), 5.38 (2H, m, 2 $\text{CH}=\text{}$), 7.80 (5H, m, C_6H_5), ^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm): 13.7, 16.2, 20.6, 25.7, 38.5, 60.9, 69.2, 118.8, 119.7, 124.8, 128.7, 129.0, 129.3, 129.7, 130.2, 131.6, 141.3, 170.6。

2.2.6 **9** 的合成 4.8g (37.5mmol) H_2SeO_3 溶于 25mL CH_2Cl_2 的溶液, 室温下搅拌 15min, 再加入 23mL (150mmol) 70% 的过氧化叔丁醇液。混合物在 0℃ 冰水浴搅拌 30min, 接着在 30min 内加入 13.5mL (11.2g, 73.5mmol) **5**。混合物于 0℃ 搅拌 2h, 于 10℃ 搅拌 8h。用 20mL 苯和 40mL 乙醚稀释, 合并有机层, 依次用 3×20mL 20% KOH 溶液、水和盐水洗涤, 无水 MgSO_4 干燥。旋转蒸发除去溶剂, 粗产物用快速柱层析 (硅胶 H, 4:1 石油醚/丙酮) 纯化得到 **9**, 8.03g, 产率 65%。TLC: 展开剂 2:1 石油醚-丙酮, R_f 值: 0.38。 ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 1.66 (3H, s, CH_3), 1.99 (1H, s, OH), 2.17 (3H,

s, CH₃), 2.19~2.30 (4H, br, CH₂CH₂), 3.99 (2H, s, CH₂O), 5.38 (1H, s, CH=), 5.87 (1H, d, *J*=8Hz, CH=), 9.98 (0.6H, d, *J*=8Hz, 0.6 CHO), 9.93 (0.4H, s, 0.4CHO). ¹³CNMR (CDCl₃) δ (ppm): 17.6, 25.2, 26.5, 40.2, 68.4, 123.6, 127.4, 137.2, 163.2, 191.1.

2.2.7 **2a** 的合成 0.21g (1.25mmol) **9** 溶于 6mL CH₂Cl₂ 和 0.52g (1.56mmol) CBr₄ 的混合物, 在 0℃冰水浴下搅拌, 分批加入 0.49g (1.88mmol) 三苯基膦. 在 0℃搅拌 20min, 接着减压除去溶剂, 残留物加入 10mL 乙醚, 搅均后抽滤, 滤饼用 3×8mL 乙醚洗涤, 旋转蒸发除去溶剂得到粗产物. 快速柱层析 (硅胶 H, 8:1 石油醚/丙酮) 纯化得到 **2a**, 0.204g, 产率 32%. TLC: 展开剂 4:1 石油醚-丙酮, *R_f* 值: 0.49. IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3396, 2924, 1692, 1433, 1380, 1140, 1099, 749, 691. ¹HNMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.25 (3H, s, CH₃), 1.76 (3H, s, CH₃), 2.16~2.28 (4H, br, CH₂CH₂), 3.94 (2H, s, CH₂Br) 5.30~5.90 (2H, m, CH=), 7.45~7.83 (15H, m, ArH), 9.98 (1H, d, *J*=8Hz, CHO).

2.2.8 **2b** 的合成 0.50g (3.0mmol) **9** 溶于 10mL CCl₄ 中, 室温下搅拌 2h, 然后在 40min 内分批加入 0.88g (3.23mmol) 三苯基膦. 注入 10mL 石油醚, 过滤除去沉淀. 减压蒸馏, 粗产物快速柱层析 (硅胶 H, 10:1 石油醚/丙酮) 纯化得到 **2b**, 0.488g, 产率 35%. TLC: 展开剂 8:1 石油醚-丙酮, *R_f* 值: 0.40. IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3415, 3054, 2925, 1671, 1432, 1305, 1150, 1099, 749, 692. ¹HNMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.19 (3H, s, CH₃), 1.60 (3H, s, CH₃), 2.08~2.29 (4H, br, CH₂CH₂), 3.99 (2H, s, CH₂Cl), 5.48~5.80 (2H, m, 2CH=), 7.45~7.85 (15H, m, ArH), 9.98 (1H, d, *J*=8Hz, CHO).

2.2.9 **10** 的合成 以吡啶作溶剂, **6** 与乙酸酐按常规法乙酰化, 粗品经快速柱层析得无色油状物, 产率 42%. TLC: 展开剂 8:1 石油醚-丙酮, *R_f* 值: 0.69. IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3090, 2972, 1740, 1644, 1369, 1244. ¹HNMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.54 (3H, s, CH₃), 1.59 (3H, s, CH₃), 1.67 (3H, s, CH₃), 1.83~1.97 (4H, m, CH₂CH₂), 2.00 (3H, s, CH₃CO), 5.05~5.25 (3H, m, CH=, CH₂=), 5.83~6.14 (1H, m, CH=).

2.2.10 **11** 的合成 参照文献^[5], 以 **6** 为原料合成产率 75%. IR, ¹HNMR 与 MS 谱数据与文献^[5]一致. 参照文献^[5], 以 **4** 为原料合成, 产率 71%. IR, ¹HNMR 与 MS 谱数据与用芳樟醇 **6** 为原料合成的结果一致.

2.2.11 **3** 的合成 0℃冰水浴, 0.70g (5.4mmol) H₂SeO₃ 溶于 10mL CH₂Cl₂, 搅拌下一次加入 3.2mL (21.6mmol) 70%过氧化叔丁醇. 混合物在 0℃下继续搅拌 15min, 然后分批加入 3.0g (10.8mmol) **11** 溶于 3mL CH₂Cl₂, 在 0℃搅拌 2h, 室温搅拌 8h. 然后加 20mL 水稀释, 用 2×20mL 乙醚提取, 合并有机层, 依次用饱和 Na₂CO₃ 溶液, 水和盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥. 旋转蒸发浓缩得到粗油状物, 加入 10mL 95%乙醇, 1滴浓盐酸和 0.5g PEG600, 在 0℃下搅拌, 分批加入 0.23g (6.1mmol) NaBH₄. 混合物在 0℃下搅拌 30min, 滴加 5mL 饱和 NH₄Cl 溶液. 反应混合物用 10mL 水稀释并用 3×10mL 乙醚提取. 合并有机层, 用水、盐水洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥. 旋转蒸发除去溶剂, 残留物用快速柱层析 (硅胶 H, 2:1 石油醚/丙酮) 纯化得到粘稠油状的 **2**, 2.29g, 产率 72%. TLC: 展开剂 1:1 石油醚-丙酮, *R_f* 值: 0.46. IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3455, 3064, 2919, 1449, 1303,

1148, 1084. ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.37 (3H, s, CH₃), 1.65 (3H, s, CH₃), 1.94 ~ 2.10 (4H, m, CH₂CH₂), 2.38 (1H, s, OH), 3.79 (2H, d, *J*=7Hz, CH₂SO₂), 3.97 (2H, s, CH₂O), 5.01~5.40 (2H, m, 2CH=), 7.45~7.92 (5H, m, C₆H₅). *m/z* (EI, %): 294 (M⁺, 0.05), 153 (M⁺-SO₂Ph, 2.64), 135 (M⁺-SO₂Ph-H₂O, 100).

参 考 文 献

- 1 Tius M A. Synthesis of cembranes and cembranolid. *Chem Rev*, 1988, 88 (5): 719
- 2 郑其煌, 曾陇梅. 西松烷型二萜内酯的研究进展. *化学通报*, 1990, (9): 9
- 3a 郑其煌, 苏镜娱, 曾陇梅. 肉芝软珊瑚素的全合成. *科学通报*, 1991, 36 (11): 878
- 3b 郑其煌, 黄起鹏, 王植材等. 肉芝软珊瑚素酮的合成. *科学通报*, 1992, 37 (21): 2104
- 4 郑其煌, 王植材, 黄起鹏等. 中国豆荚软珊瑚内酯 A 的全合成. *科学通报*, 1992, 37 (19): 1801
- 5 Wang Z C, Zheng Q H, Cao B, et al. The synthesis of key intermediates in cembranolid. *Chinese Journal of Chemistry*, 1994, 12 (4): 371
- 6 Manchend P S, Rosenberger M, Sancy G, et al. Synthesis of vitamin A via sulfones; a C15 sulfone route. *Helv Chem Acta*, 1976, 59 (2): 387
- 7 苏镜娱, 张维汉, 曾陇梅. 西松烯内酯的全合成研究. *中山大学学报 (自然科学版)*, 1991, 30 (4): 62
- 8 Umbreit M A, Sharpless K B. Allylic oxidation of olefins by catalytic and stoichiometric selenium dioxide with tert-butyl hydroperoxide. *J Am Chem Soc*, 1977, 99 (16): 5526
- 9 王葆仁. 有机合成反应. 北京: 科学出版社, 1982. 46
- 10 Sharpless K B, Leuev R F. Selenium dioxide oxidation of olefins. evidence for the intermediacy of allylic Eninic acids. *J Am Chem Soc*, 1972, 94 (20): 7154
- 11 刘璇. 西松烷内酯二萜型中间体的合成. [硕士学位论文]. 广州: 中山大学, 1993
- 12 Kocienski P J, Gernigliaro G, Feldstein G. A synthesis of (±)-methyl *n*-tetradeca-trans-2, 4, 5-trienoate. *J Org Chem*, 1977, 42 (2): 353
- 13 Calzada J G, Hooz J. Geranyl chloride. *Org Syn*, 1974, 54: 63
- 14 Fieser M, Fieser L F. *Reagents for Organic Synthesis*, 1974, 4: 552

Study of the Allylic Oxidation and Halogenation of Monoterpenoid

Wang Zhicai * Zheng Qihuang Gao Bi Fan Shizhan

Abstract Monoterpenoid, which is a basic fragment of cembranolide, was synthesized starting from geraniol, geranial and linalool specially produced in South China area. This paper laid emphasis on the study of the allylic oxidation and halogenation. The suitable reaction mechanism was proposed.

Keywords monoterpenoid, cembranolide, allylic oxidation, halogenation, synthesis

* Department of Chemistry, Zhongshan University, Guangzhou 510275