

· 研究简报 ·

西松烯内酯的合成研究

II. 中间体苏式-7-羟基-3,9,13-三甲基-6-异丙烯基-(2E,8E,12)-十四碳三烯苯硫醚的合成*

王贵阳生 曾陇梅 苏镜娱

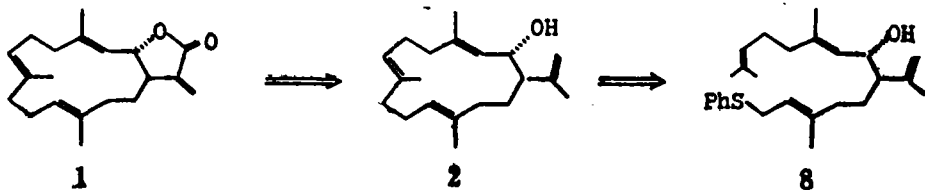
(中山大学化学系)

摘 要 以香叶醇为原料经过4步反应得到8-溴-3,7-二甲基-(2E,6E)-辛二烯基苯硫醚(7), (7)与牻牛儿醛在Cr(I)作用下立体选择地得到苏式-7-羟基-3,9,13-三甲基-6-异丙烯基-(2E,8E,12)-十四碳三烯苯硫醚。

关键词 西松烯内酯, 苏式-7-羟基-3,9,13-三甲基-6-异丙烯基-(2E,8E,12)-十四碳三烯苯硫醚, 合成

从海洋无脊椎动物的化学成分研究中越来越多具有西松烷(Cembranolide)碳架的二萜内酯化合物被发现^[1]。这类化合物含有1个14员碳环和 α , β -不饱和- γ -内酯。据研究这类内酯具有Michael受体的性质, 生理活性试验表明许多西松烷内酯类化合物具有抗肿瘤活性和抑制植物生长的性质^[2]。

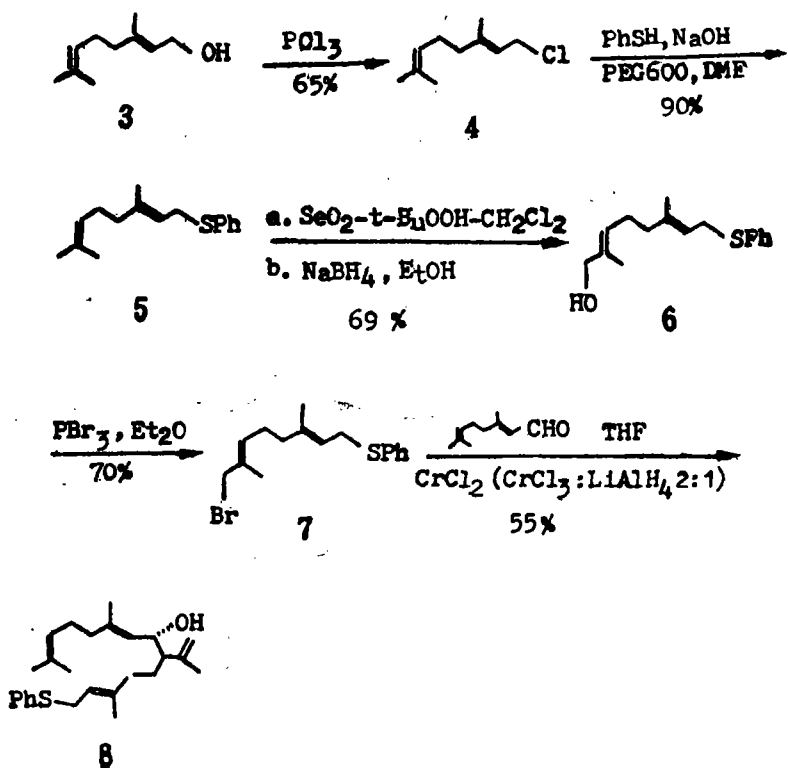
西松烯内酯(1)首先从短指软珊瑚 *Sinularia mayi* 中分离得到^[3], 但含量仅0.001% (干重), 未见其全合成报道。我们首次以香叶醇和牻牛儿醛为原料对1的全合成进行研究。考查1的结构, 1可由西松烯醇(2)经官能团转化构成 α , β -不饱和- γ -内酯而得。2则可由8的14-位接上正电性易离去基团, 然后通过S_N2-稳定的负碳离子的分子内取代反应, 最后消去苯硫基而成。



本文1992年11月6日收到

* 国家自然科学基金和国家教委博士点基金资助项目

本文报道中间体苏式-7-羟基-3,9,13-三甲基-6-异丙烯基-(2E,8E,12)-十四碳三烯苯硫醚(8)的合成。合成路线如下:



1 结果与讨论

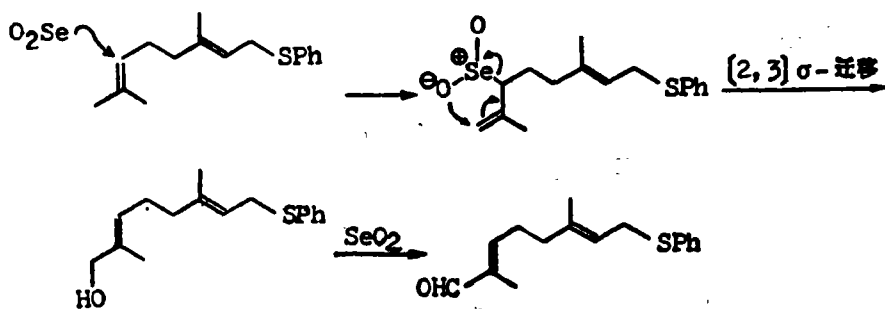
香叶醇(3)在 -10°C 下,用无水石油醚为溶剂,用 PCl_3 氯化,加少量无水吡啶作催化剂,得4的产率为65%。

4与苯硫酚在 NaOH 和相转移催化剂PEG600存在下反应,定量生成硫醚5。因固体 NaOH 不溶于DMF中,加入PEG600能显著提高反应速度。无水 Na_2CO_3 在DMF中的溶解性差,用无水 Na_2CO_3 代替 NaOH 时无5生成。

5用 SeO_2 - t - BuOOH - CH_2Cl_2 系统进行烯丙位 C-H 氧化^[4],反应粗产物用 NaBH_4 破坏未反应的氧化剂,并将深度氧化产物醛还原为醇6,产率69%。

SeO_2 具有在烯丙位的 C-H 键之间插入氧原子的特性^[4]。如果用 SeO_2 - EtOH 系统来实现烯丙位 C-H 氧化,6的产率只有37%,而且反应生成许多胶态的金属硒,给后处理带来困难。采用 SeO_2 - t - BuOOH - CH_2Cl_2 系统时,5: SeO_2 : t - BuOOH 的摩尔比宜为1:0.5:2。反应温度是影响6的产率的主要因素,反应温度宜控制在低于 25°C ,反应时间则在20h内。反应温度偏高和反应时间太长,生成的烯丙基醇将继续被氧化成醛,且硫醚被氧化成亚砷及砷。氧化反应机理可表示为^[5]:

6在无水乙醚中 -10°C 下用 PBr_3 溴化,得溴化产物7,经过硅胶柱层析即可将粗产品得到纯化,7的产率为70%。



Hiyama等^[6]曾报道过烯丙基卤代物与羰基化合物在Cr(Ⅰ)作用下可立体选择地缩合得到苏式构型的高烯丙位醇。本研究采用的CrCl₂是新鲜制备的。为此首先制备无水CrCl₃。试用了2种制备CrCl₃的方法:(1)高温下CrCl₃·6H₂O与CCl₄反应得到紫红色无水CrCl₃^[7];(2)CrCl₃·6H₂O与SOCl₂加热回流去水得无水CrCl₃^[8]。实验证明(1)法得到的CrCl₃稳定性好,不易吸水,可在空气中保存,但却难被LiAlH₄还原。(2)法反应条件温和,操作简便,制得的CrCl₃虽易吸水,但活性大,易在THF溶剂中分散,并且容易被LiAlH₄还原成Cr(Ⅰ)。

无水CrCl₃在无水THF溶剂中0℃下用LiAlH₄还原得棕黑色Cr(Ⅰ)。LiAlH₄与CrCl₃的摩尔比为1:2。在N₂气氛中新制Cr(Ⅰ)作用下烯丙基溴7与牻牛儿醛缩合得产物8。醛、溴化物7与Cr(Ⅰ)试剂的摩尔比为1:2:4。8的产率为55%。

2 实验部分

2.1 试剂及仪器 所用无机试剂均为AR级。香叶醇和牻牛儿醛纯度均大于98%。溶剂为AR级,其它有机试剂为CP级。无水乙醚经Na、无水DMF经NaH、无水THF经LiAlH₄回流去水处理得到。仪器:Nicolet 5DX FT红外光谱仪,JEOL FX-90Q核磁共振仪,VG ZAB-HS质谱仪。

2.2 香叶基氯(4)的合成 干燥三颈瓶中加入24.3ml(0.140mol)香叶醇、75ml无水石油醚,1.5ml无水吡啶,冰-盐浴冷却,电磁搅拌下慢慢滴加7.2ml(0.083mol)PCl₃,继续搅拌1h,冰箱中放置4h,倒至150ml冰-水中,分出有机层,水层用2×30ml石油醚萃取,分出有机相,冰水洗,用冷10%NaHCO₃洗至中性,水洗、饱和盐水洗。用无水MgSO₄干燥,减压蒸馏,收集84~86℃/1067Pa,得无色刺激性液体4 16.6g,产率65%。

2.3 3,7-二甲基-2,6-辛二烯基苯硫醚(5)的合成 冰浴冷却下,8.2g(74.7mmol)苯硫酚溶于50ml无水DMF中,搅拌下加3.0g(74.7mmol)NaOH,4.5mlPEG600,慢慢滴加11.5g(66.5mmol)4,产生白色沉淀。再于室温下搅拌2h,加入150ml冰水,乙醚萃取,合并有机相。分别用水、饱和Na₂CO₃、水和饱和盐水洗。用无水MgSO₄干燥,浓缩后在硅胶H上进行减压柱层析,石油醚洗脱出淡黄绿色液体5,16.2g,产率99%。IR ν_{max}^{kBr} (cm⁻¹): 3056, 1582, 1438, 1158, 1089, 690。¹H NMR: (δ ppm,

CDCl₃): 1.58 (s, 6H, 2CH₃), 1.67 (s, 3H, CH₃), 2.00 (m, 4H, 2CH₂), 3.54 (d, J=7.6Hz, 2H, -CH₂Ph), 5.08 (m, 1H), 5.32(t, J=7.6Hz, 1H), 7.18~7.46 (m, 5H). MS(m/z): 246 (M⁺), 231, 137, 123, 109, 95, 57 (基峰100%).

2.4 (2E, 6E)-8-羟基-3,7-二甲基-2,6-辛二烯基苯硫醚(6)的合成 6.6g (0.06mol) SeO₂, 38ml (0.25mol) 70% *t*-BuOOH和100ml CH₂Cl₂, 室温下搅拌溶解, 然后在冰浴冷却下分批加入30g (0.12mol) 硫醚5, 冰浴下反应2h, 控制在25°C以下继续反应12h, 溶液呈浅黄色. 加100ml乙醚, 用10% KOH溶液洗涤至水相浅黄色, 分别用水、饱和盐水洗, 用无水MgSO₄干燥, 浓缩, 浓缩物溶于80ml乙醇中, 加入3ml PEG600和0.1ml 40% NaOH溶液, 冰浴冷却和搅拌下分批加入2.6g (0.07mol) NaBH₄, 室温下反应1h, 冰冷下滴加20ml饱和NH₄Cl溶液, 用3×50ml乙醚萃取, 合并有机相, 分别用水、饱和盐水洗, 无水MgSO₄干燥, 浓缩, 得浓缩物36.7g, 用硅胶H减压柱层析, AcOEt-石油醚梯度洗脱, 石油醚洗脱出原料硫醚5, 4.5g, 回收率15%. AcOEt-石油醚(2:8)洗脱出21.6g浅黄色液体6, 产率69%. TLC: 展开剂AcOEt-石油醚(2:8), R_f=0.35. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3400, 3055, 1585, 1021, 692.

¹H NMR (δppm, CDCl₃): 1.58 (s, 3H, CH₃), 1.64 (s, 3H, CH₃), 2.05 (br, 5H, 其中一个H可氘代, 2CH₂), 3.54 (d, J=7.6Hz, 2H, CH₂-SPh), 3.95 (s, 2H, -OCH₂-), 5.20~5.50 (m, 2H), 7.10~7.50 (m, 5H, -C₆H₅). MS (m/z): 262 (M⁺), 245, 177, 135, 123, 109, 81, 73 (基峰100%).

2.5 (2E, 6E)-8-溴-3,7-二甲基-2,6-辛二烯基苯硫醚(7)的合成 5.6g (21mmol) 6于干燥三颈瓶中, 加60ml无水乙醚, 0.2ml无水吡啶, 冰-盐浴搅拌下慢慢滴加0.9ml (10mmol) PBr₃, 继续搅拌1h, 倒入100ml冰水中, 分出有机相, 水层用2×20ml乙醚萃取, 合并有机相. 分别用冰水、冰冷10% NaHCO₃、水和饱和盐水洗, 无水MgSO₄干燥. 加入等体积石油醚, 经过硅胶H减压柱层析, AcOEt-石油醚2:8洗脱, 得4.8g淡黄色液体7, 产率70%. TLC: 展开剂AcOEt-石油醚(1:9), R_f=0.80.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3060, 2930, 1580, 745, 700. ¹H NMR (δppm, CDCl₃): 1.54 (s, 3H, CH₃), 1.71 (s, 3H, CH₃), 1.95 (br, 4H, 2CH₂), 3.47 (s, 2H, Br-CH₂), 3.51 (d, J=8.6 Hz, 2H, CH₂-SPh), 5.20~5.40 (m, 2H), 7.10~7.40 (m, 5H, -C₆H₅).

2.6 苏式-7-羟基-3,9,13-三甲基-6-异丙烯基-(2E, 8E, 12)-十四碳三烯苯硫醚(8)的合成

2.6.1 Cr(II)试剂的制备. 1.8g (6.8mmol) CrCl₃·6H₂O与10ml新蒸SOCl₂在通风橱中回流4h, 原绿色结晶变成紫红色粉末. 蒸去过量SOCl₂, 并减压抽去残留的微量SOCl₂和HCl, 通入N₂, 加入10ml绝对无水THF, 冰浴冷却搅拌下分批加入0.15g (3.5mmol) LiAlH₄, 有气泡产生, 搅拌5~10min, 得Cr(II)试剂.

2.6.2 8的合成. 上述Cr(Ⅰ)试剂在 N_2 气氛中加入0.25ml (0.16mmol) 牻牛儿醛的3ml绝对无水THF溶液及0.85g(3mmol)溴化物7的5ml绝对无水THF溶液, 室温下搅拌4h, 加入10ml水, 用 3×15 ml乙醚萃取, 合并有机相. 水洗, 饱和盐水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 在硅胶H上进行减压柱层析, AcOEt-石油醚(2:8)洗脱出0.35g无色液体8, 产率55%. TLC: 展开剂AcOEt-石油醚(1:9), $R_f = 0.5$. $IR \nu_{max}^{kBr}$ (cm^{-1}): 3400, 1635, 1035, 960, 1H NMR(δ ppm, $CDCl_3$): 1.60 (br-s, 6H, $2CH_3$), 1.68 (br-s, 9H, $3CH_3$), 1.80~2.30 (m, 9H), 1.99 (br-s, 1H, -OH), 3.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $-CH_2SPh$), 4.06 (m, 1H, CH-O), 4.60~5.40 (m, 5H, =CH和 $C=CH_2$), 7.10~7.40 (m, 5H, $-C_6H_5$). MS (m/z): 398(M^+), 380, 289, 257, 203, 109, 95, 69 (基峰100%).

参 考 文 献

- 1 a) Faulkner D J. Nat Prod Rep, 1986, 3(1):1
b) Weinheimer A J, Chang C W J, Matson J A. Fortschr Chem Org Naturst, 1979, 36:285
c) Sato A, Fenical W, Zheng Q T, Clardy J. Tetrahedron, 1985, 41:4303
d) Uchio Y, Eguchi S *et al.* Tetrahedron Lett, 1985, 26(37):4487
e) Kusumi T, Yamada K *et al.* Chem Letters, 1990 (8):1315
f) Kobayashi M, Hirase T. Chem pharm Bull, 1990, 38(9):2442
g) Kusumi T, Igari M *et al.* J Org Chem, 1990, 55(26):6286
- 2 a) Weinheimer A J, Matson J A *et al.* Tetrahedron Lett, 1977 (34):2923
b) Kashman Y, Groweiss A. Tetrahedron Lett, 1977 (13):1159
c) Marshall J A, Robinson E D, Lebreton J. J Org Chem, 1990, 55(1):227
- 3 Uchio Y, Eguchi S *et al.* Chem Letters, 1982:277
- 4 Umbreit M A, Sharpless K B. J Am Chem Soc, 1977, 99:5526
- 5 Sharpless K B, Lauer R F. J Am Chem Soc, 1972, 94:7154
- 6 Hiyama T, Okude Y, Kimura K. Bull Chem Soc Jap, 1982:561
- 7 Heisig G B. Inorg Syn, 1950, 2:193
- 8 Pray A R. Inorg Syn, 1951, 3:153

Studies on the Synthesis of Cembranolides

II. The synthesis of threo-7-Hydroxyl-3, 9, 13-trimethyl-6-isopropenyltetradeca-(2*E*, 8*E*, 12)-trien-1-phenylthio ether

Wang Guiyangsheng Zeng Longmei Su Jingyu*

Abstract threo-7-Hydroxyl-3, 9, 13-trimethyl-6-isopropenyltetradeca-(2*E*, 8*E*, 12)-trien-1-phenylthio ether (7) was synthesized by using geraniol as a starting material via 4 steps. The key step in the synthesis is the stereoselective reaction of 1 with geraniol in the presence of Cr(I) to give threo-7-hydroxyl-3, 9, 13-trimethyl-6-isopropenyltetradeca-(2*E*, 8*E*, 12)-trien-1-phenylthio ether 8.

Keywords cembranolide, threo-7-Hydroxyl-3, 9, 13-trimethyl-6-isopropenyltetradeca-(2*E*, 8*E*, 12) trien-1-phenylthio ether, synthesis

* Department of Chemistry, Zhongshan University