

· 研究简报 ·

肉芝软珊瑚素全合成的研究*

IV. 肉芝软珊瑚素的合成新方法

郑其煌 苏镜娱 曾陇梅
(化学系)

摘要 以3,7-二甲基-6,7-环氧-8-苯硫基-2-辛烯醛和6-甲基-8-三甲硅氧基-6-烯-2-酮-1-辛酸乙酯为原料,采用先关闭大环后修饰内酯环的方法,完成了肉芝软珊瑚素的合成。

关键词 肉芝软珊瑚素, 3,7-二甲基-6,7-环氧-8-苯硫基-2-辛烯醛, 6-甲基-8-三甲硅氧基-6-烯-2-酮-1-辛酸乙酯, 合成

前文^[1]报道了以3,7-二甲基-6,7-环氧-8-苯硫基-2-辛烯醛(2)和6-甲基-8-三甲硅氧基-6-烯-2-酮-1-辛酸乙酯(3)为原料合成了肉芝软珊瑚素(1)。本文报道从同样的原料出发,采用另一种合成程序,即先关闭大环后修饰内酯环的方法,完成了1的合成,总产率11.1%。

1 合成路线

2和3通过羟醛缩合联接成大片段(4),然后以硫稳定的碳负离子烷基化(Sulfur-stabilized carbanion alkylation)^[2]作为1全合成的关键步骤完成5的闭环得1的前体(6),在6的环上进行基团的化学修饰,构造 α,β -不饱和 γ -内酯环,进而得到目标产物1。

2 结果与讨论

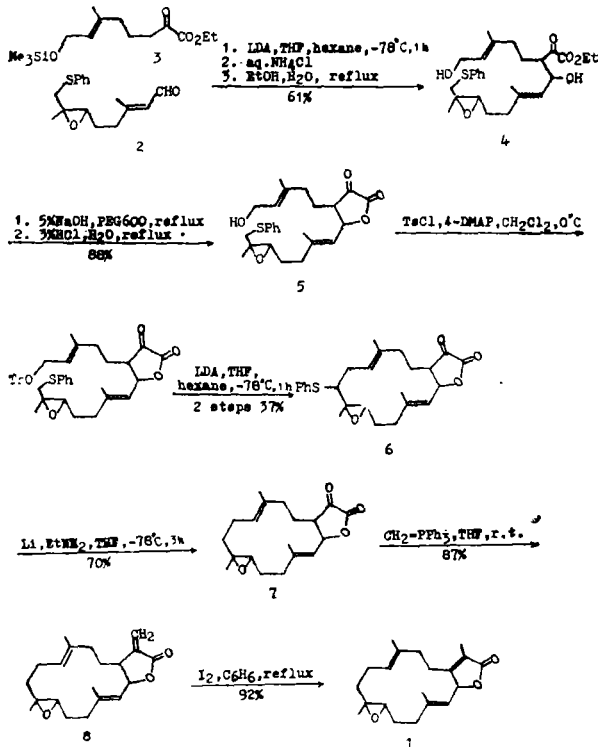
由2和3反应得4,再由4制备5的讨论见前文^[1]。

5在高效酰化催化剂4-二甲氨基吡啶(4-DMAP)的作用下,与对甲苯磺酰氯反应引进易离去的基团(-OTs),生成对甲苯磺酸酯中间体,不经分离直接在强碱二异丙基胺锂(LDA)的作用下完成5的闭环反应生成1的前体rel-(1R,6R,7S,8S,14R)-(2E,10E)-6,7-环氧-8-苯硫基-3,7,11-三甲基-17-氧杂二环[12.3.0]十七-2,10-二烯-15,16-二酮(6),产率37%。在高稀浓度中反应有利闭环。低温的作用在于减少中间体的构型翻转,以提高闭环反应的定向性而使产率有所增加。为保证内酯环和环氧环片段的稳定,反应需在绝对无水的条件下进行。

6在锂和无水乙胺的作用下还原脱去苯硫基生成rel-(1R,6R,7S,14R)-(2E,10E)-6,7-环氧-3,7,11-三甲基-17-氧杂二环[12.3.0]十七-2,10-二烯-15,16-二酮(7),产率70%。低温的作用在于控制还原反应的剧烈程度,反应同样需要在无水条件下进行。

本文1990年5月31日收到

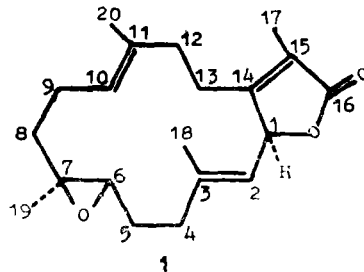
· 国家自然科学基金及国家教委博士点基金资助项目



7和三苯基膦化甲叉^[3]选择性进行Wittig反应生成 *rel*-(1*R*,6*R*,7*S*,14*R*)-(2*E*,10*E*)-6,7-环氧-15-亚甲基-3,7,11-三甲基-17-氧杂二环[12.3.0]十七-2,10-二烯-16-酮(**8**),产率87%。利用羰基的不同活性,选择性地在此15-位进行Wittig反应。

由**8**经反应制备目标产物**1**的讨论见[1]。

根据[1]对**1**立体化学的确定,其构型表示如右图。各中间体及最终产物(**1**)的结构均经IR、¹H NMR、MS或元素分析等测试数据确证,**1**的旋光方向与天然产物相同,数值相近,可以认为合成品与天然物^[4]一致。



3 实验部分

3.1 仪器与试剂 所有试剂均经除水重蒸或重结晶纯化后使用,无机试剂为AR级。熔点用毛细管法测定,温度计读数未校正。仪器为:Nicolet 5DX FT IR 红外光谱仪;JEOL FX-90Q FT 核磁共振谱仪;VG ZAB-HS 质谱仪;PERKIN-ELMER 240C 元素分析仪;PERKIN-ELMER 241旋光仪。

3.2 合成 **4**和**5**的合成见文献[1]。

6的合成:0.255g(0.574mmol)**5**溶于8ml CH₂Cl₂中,冰浴冷至0℃,加入0.120g(0.631mmol)TsCl和0.115g(0.943mmol)4-DMAP,在0℃搅拌3h,于冰箱中

放置过夜。再加稍许 CH_2Cl_2 , 混合液倒入碎冰中, 分出有机层, 水层用 $2 \times 5\text{ml}$ CH_2Cl_2 萃取, 合并有机层, 用饱和 NH_4Cl 溶液、饱和 NaHCO_3 溶液、冰水分别洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 旋转蒸去溶剂, 得对甲苯磺酸酯固体。

将所得的对甲苯磺酸酯固体溶于 100ml 无水THF中, 溶液用干冰-丙酮冷至 -78°C , 慢慢滴加 12.4ml (5.83mmol) 0.47mol/L 的LDA溶于 4ml 无水THF和 8m 正己烷的溶液, 在 -78°C 搅拌 2h , 加入 8ml CH_3OH , 移去冷浴, 待溶液升至室温后, 加入 5ml H_2O , 旋转蒸去大部分溶剂, 残留物溶于 10ml 乙醚, 分出有机层, 分别用饱和 NH_4Cl 溶液、盐水、水洗至中性, 无水 MgSO_4 干燥, 蒸去溶剂, 得淡棕色油状物, 以 $5:95$ 乙酸乙酯-石油醚为洗脱剂, 经 $60\sim 120$ 目硅胶柱层析纯化, 得**6** 90.5mg , 产率 37% 。TLC: 展开剂 $1:20$ 乙酸乙酯-石油醚, R_f 值: 0.34 。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): $3010, 1775, 1730, 1680, 1660, 1450, 1390, 1330, 1310, 1270, 1250, 1185, 1165, 1100, 1060, 989, 935, 905, 860, 840, 820, 785, 765, 750, 700$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): $7.5\sim 7.3$ (m, 5H), 5.54 (d, 1H), 5.08 (dd, 1H), 4.95 (d, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.64 (dd, 1H), $2.3\sim 1.6$ (m, 10H), 1.88 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)。MS (m/z): 426 (M^+), $317, 189, 166, 109, 81$ (100% , 基峰)。

7的合成: 66.5mg (0.156mmol) **6**溶于 1ml 无水THF中, -78°C 下加入 120mg (17.1mmol) Li丝溶于 10ml 无水乙胺的溶液, 混合液在 -78°C 搅拌 3h 。加入适量固体 NH_4Cl 和 CH_3OH , 待溶液温度升至室温, 倒入乙醚-水 (各 5ml) 中, 分出有机层, 水层用 $2 \times 5\text{ml}$ 乙醚萃取, 合并, 用饱和 NH_4Cl 溶液、盐水、水洗, 无水 MgSO_4 干燥, 旋转蒸去溶剂得粗产物。以 $5:95$ 乙酸乙酯-石油醚为洗脱剂, 经 $60\sim 120$ 目硅胶柱层析纯化, 得**7** 34.7mg , 产率 70% 。TLC: 展开剂 $1:20$ 乙酸乙酯-石油醚, R_f 值: 0.62 。产物经丙酮-石油醚重结晶, 得淡黄色棒状晶体, $m.p.$ $141\sim 142^\circ\text{C}$ 。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): $3010, 1755, 1730, 1680, 1650, 1450, 1390, 1330, 1310, 1270, 1250, 1185, 1165, 1100, 1060, 989, 935, 905, 860, 840, 820, 785, 765$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 5.50 (d, 1H), 5.08 (dd, 1H), 4.95 (d, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.64 (dd, 1H), $2.3\sim 1.3$ (m, 12H), 1.88 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)。MS (m/z): 318 (M^+), $166, 151, 81$ (100% , 基峰)。

8的合成: 0.183g (0.574mmol) **7**溶于 10ml 无水乙醚中, 加入 0.158g (0.574mmol) 三苯基磷化甲叉溶于 5ml 乙醚的溶液, 室温下搅拌 2h , 然后室温放置过夜。滤去三苯基氧磷, 滤液用 $3 \times 5\text{ml}$ 40% NaHSO_3 溶液洗涤, 水洗至中性, 无水 MgSO_4 干燥。旋转蒸去乙醚, 粗产物以 $5:95$ 乙酸乙酯-石油醚为洗脱剂, 经 $60\sim 120$ 目硅胶柱层析纯化, 得**8** 0.158g , 产率 87% 。TLC: 展开剂 $1:20$ 乙酸乙酯-石油醚, R_f 值: 0.64 。产物经丙酮-石油醚重结晶, 得淡黄色棒状晶体, $m.p.$ $138\sim 140^\circ\text{C}$ 。元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$ 。理论值, C, 75.95% , H, 8.86% ; 实验值, C, 75.42% , H, 8.86% 。IR、 $^1\text{H NMR}$ 和MS数据见文[1]。

由**8**合成**1**的方法文献[1]。

参 考 文 献

- 1 郑其煌, 苏镜娉, 曾陇梅. 中山大学学报(自然科学版), 1991, 30(3):39~46
- 2 Dauben W G, Saugier R K, Fleischhauer I. J Org Chem, 1985, 50 (20): 3767
- 3 李述文, 范如霖编译. 实用有机化学手册. 第一版, 上海: 科学技术出版社, 1981:323
- 4 颜忠愈, 陈传琼, 曾陇梅. 热带海洋, 1984(3):78

Studies on the Total Synthesis of Sarcophine

IV. A New Approach of the Synthesis of Sarcophine

Zheng Qihuang* Su Jingyu Zeng Longmei

Abstract Sarcophine, i.e. *rel*-(1*R*,6*R*,3*S*)-(2*E*,10*E*,14*Z*)-6,7-epoxy-3,7,11,15-tetramethyl-17-oxabicyclo [12, 3, 0]heptadeca-2, 10,14-triene-16-one was synthesized starting from 3,7-dimethyl-6,7-epoxy-8-thiophenyl-2-octenal and 6-methyl-8-trimethylsiloxy-oct-6-ene-2-one-1-acid acetate and giving an overall yield of 11.1%. In this approach a fourteen member ring was formed first and then the γ -lacton ring was modified.

Keywords sarcophine, 3,7-dimethyl-6,7-epoxy-8-thiophenyl-2-octenal, 6-methyl-8-trimethylsiloxy-oct-6-ene-2-one-1-acid acetate, synthesis

* Department of Chemistry