

肉芝软珊瑚素全合成的研究*

I. 3,7-二甲基-6,7-环氧-8-苯硫基-2-辛烯醛的合成

郑其煌 苏镜娱 曾隄梅

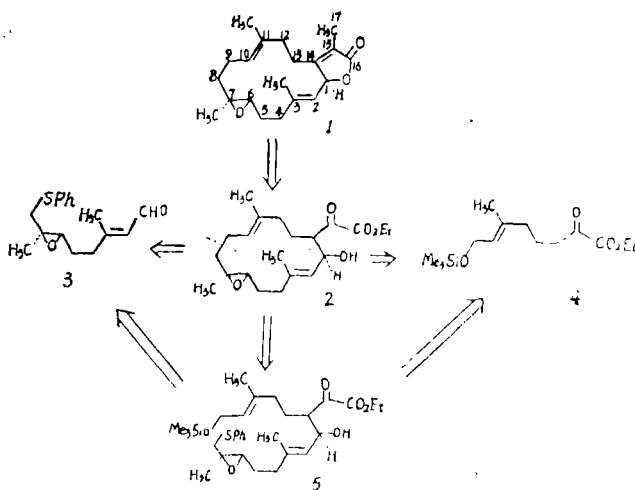
(化学系)

摘 要

本文报道肉芝软珊瑚素的重要中间体3,7-二甲基-6,7-环氧-8-苯硫基-2-辛烯醛的合成。该中间体含有肉芝软珊瑚素分子中的C₁-C₈片段。

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, 合成

肉芝软珊瑚素⁽¹⁾(Sarcophine 1)是从中国南海第氏肉芝软珊瑚(*Sarcophyton decaryi*)中分离得到的一个化合物,毒性很大,并有多种生理活性,是珊瑚本身一种有效的化学保护剂⁽²⁾。1是西松烷内酯(Cembranolide)类化合物⁽³⁾,分子内含有一个十四员环碳架,α,β-不饱和γ-内酯结构片段和环氧结构片段。西松烷内酯大多具有明显的细胞毒性和抗肿瘤活性,但它们在海洋生物中的含量低,且分子结构较复杂,因此其全合成研究引起合成化学家的重视⁽⁴⁾。本文首次进行1的全合成研究。



本文1989年10月30日收到

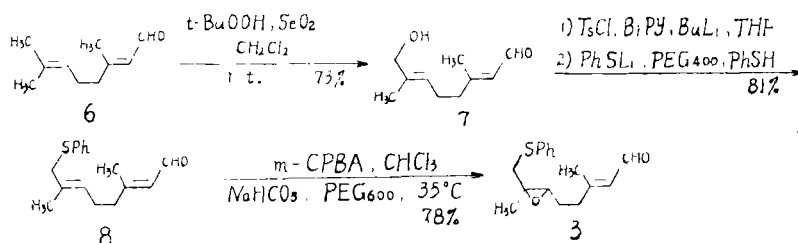
●国家自然科学基金、国家教委博士点基金资助项目,1989届本科毕业生黄锦贞参加部分工作

根据 **1** 的分子结构, 作者将它的前体(**2**)分为(**3**)和(**4**) 2个片段, 它们分别相当于 **1** 的 C_1-C_8 片段和 C_9-C_{17} 片段。作者首先合成了这两个化合物, 再通过羟醛缩合使它们联接成大片段(**5**), 然后以硫稳定的碳负离子烷基化(Sulfur-Stabilized Carbanion Alkylations)^[5]作为 **1** 全合成的关键步骤完成 **5** 的闭环得 **2**, 在 **2** 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 **1**。

本文报道 **3** (C_1-C_8 片段) 即 3, 7-二甲基-6, 7-环氧-8-苯硫基-2-辛烯醛的合成。**4** (C_9-C_{17} 片段) 和 **1** 的合成将分别在另文报道。

1 合成路线

3 系以牻牛儿醛(**6**)为原料, 经烯丙位氧化、苯硫基取代和环氧化等三步反应制得, 合成路线如下:



2 结果与讨论

2.1 3, 7-二甲基-8-羟基-2, 6-辛二烯醛(**7**)的合成

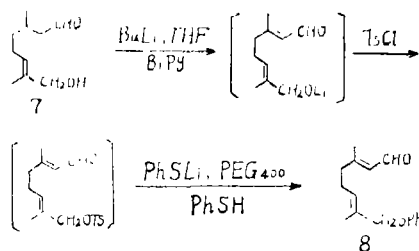
6 在 SeO_2 的催化作用下, 以二氯甲烷为溶剂, 叔丁基过氧化氢为氧化剂, 室温下进行烯丙位氧化生成 **7**, 产率 73%。

影响烯丙位氧化反应的主要因素^[6]有: 催化剂、氧化剂的用量和反应温度。为尽量避免胶态硒化合物的形成, 研究了催化剂用量对产率的影响。结果表明: SeO_2 用量控制在 $SeO_2/6 = 1 : 2$ (mol%) 为好。为使反应控制在烯丙位氧化成烯丙醇而不致生成二醇或环氧化物, 氧化剂的用量需和催化剂的用量形成一个合适的比例, 研究结果表明: $SeO_2/t-BuOOH = 1 : 4$ (mol%) 最好。烯丙位氧化需在温和条件下进行。温度过高, 易生成二醇或环氧化物及大量胶态硒化合物, 合适的反应温度为温室。

反应结束后, 为尽量除去胶态硒化合物及过量的氧化剂, 可适当多加些甲硫醚。

2.2 3, 7-二甲基-8-苯硫基-2, 6-辛二烯醛(**8**)的合成

7 在四氢呋喃中, 在双吡啶的存在下与正丁基锂反应形成锂化合物中间体, 然后与对甲苯磺酰氯反应引进一个易离去的基团(-OTs), 接着在 PEG400 (聚乙二醇) 的固-液相转移催化下与苯硫基锂发生亲核取



代反应生成 **8**, 产率81%。

PEG是一类新型的固-液相转移催化剂^[7]。我们研究了PEG的分子量、用量对反应产率的影响,结果表明,PEG400是合适的固-液相转移催化剂,用量控制在PEG400/PhSLi = 6.0(mol%)左右为好。PEG相转移催化机理是通过聚氧乙烯链(-CH₂CH₂O-)将金属锂离子缠绕起来形成“假环螺旋式”络合物,使苯硫基负离子裸露出来,提高其亲核性,因而促使苯硫基取代反应较快进行并提高产率。

2.3 3的合成

8在三氯甲烷中,冰水浴冷却下用间氯过氧苯甲酸进行环氧化反应生成**3**,产率78%。可能由于空间位阻效应和热力学稳定性因素的影响,间氯过氧苯甲酸选择性地使环氧化,构成与7-甲基异侧的环氧结构片段。

用间氯过氧苯甲酸进行环氧化是亲电反应,因此区域性选择氧化电子云密度高的6,7-位双键生成目标产物**3**。

在环氧化反应中,仍采用PEG作为固-液相转移催化剂。研究结果表明:PEG600是合适的固-液相转移催化剂,用量控制在PEG600/NaHCO₃ = 8.0(mol%)左右为好。反应历程是PEG通过聚氧乙烯链将间氯过氧苯甲酸的释放剂碳酸氢钠的钠离子缠绕起来形成“假环螺旋式”络合物,使碳酸氢根负离子裸露出来,提高其亲核性,从而促使间氯过氧苯甲酸更易释放出氧对电子云密度高的6,7-位双键进行环氧化反应。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

所用有机试剂为CP级,无机试剂为AR级。绝对乙醚用AR无水乙醚纯化制得。牻牛儿醛由柠檬醛分馏提纯得到。仪器为:Nicolet 5DX FTIR红外光谱仪,JEOL FX90Q FT核磁共振谱仪,ZAB VG ANALY质谱仪。

3.2 7的合成

5.6g(0.05mol)SeO₂溶于30mlCH₂Cl₂中,再加入26ml(0.2mol)70%t-BuOOH溶液,室温下搅拌10min。分3次加入18ml(0.1mol)牻牛儿醛,室温下搅拌,反应很快发生并自行回流,继续搅拌40h。加入30ml苯,再加入50ml乙醚,后用饱和KOH水溶液洗3×15ml,水洗3×20ml,旋转蒸发浓缩。浓缩物溶于20ml冰乙酸,再加入8ml甲硫酸除去过量的t-BuOOH,放置过夜。冰水浴冷却下用饱和Na₂CO₃溶液中和至中性,分出有机层,水层用乙醚萃取,合并,水洗3×20ml,无水MgSO₄干燥,减压浓缩,得棕红色稠状物。以石油醚-乙酸乙酯(8:1)为洗脱剂,经60~120目硅胶柱层析纯化,蒸去溶剂得棕红色液体**7**,重12.3g,产率73%。TLC:展开剂4:1石油醚-乙酸乙酯, R_f值: 0.40。IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3230,2890,1680,1660,1450。¹HNMR(CDCl₃) δ (ppm), 9.97(d, 0.6CH), 9.87(d, 0.4CH), 5.88(d, CH), 5.40(m, CH), 3.96(s, CH₂), 2.50(s, OH), 2.7~2.2(m, 2CH₂), 2.16(s, 0.6CH₃), 2.00(s, 0.4CH₃), 1.66(s, CH₃)。MS(m/z): 168(M⁺), 150, 135, 84(100%, 基峰)。

3.3 8的合成

在一锥形瓶中加入7.5g(0.068mol)苯硫酚,滴加45ml(0.07mol)1.6M正丁基锂^[8]的乙醚溶液,不断摇动锥形瓶,如此制得的苯硫基锂(PhSLi)用冰水浴冷却备用。

催化量的双吡啶晶体和7.6g(45.2mmol)7溶于110ml无水THF中,冰盐浴冷却下,滴加1.6M的BuLi乙醚溶液直至指示剂变色,约28ml。搅拌10min,加入9.5g(49.7mmol)TsCl溶于35ml无水THF溶液。移去冰浴,溶液升至室温,生成白色沉淀。静置2.5h后,室温下加入PhSLi的乙醚溶液约41ml和1.2g(3mmol)PEG400。混合液搅拌2.5h后倒入水中,水相用乙醚萃取3×20ml,合并有机层,用10%KOH溶液洗3×20ml,盐水洗1×20ml,无水MgSO₄干燥,旋转蒸馏得粗产物。先以石油醚为洗脱剂,经60~120目硅胶柱层析纯化,收集前洗出液。增大洗脱剂极性,以石油醚-乙酸乙酯(4:1)洗脱,收集洗出液,蒸去溶剂后得棕色稠状液体8,重9.5g,产率81%。

TLC: 展开剂1:4乙酸乙酯-石油醚, R_f 值: 0.58。IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 2890, 1690, 1660, 1440, 740。¹HNMR(CDCl₃) δ (ppm): 9.87(d, 0.6CH), 9.75(d, 0.4CH), 7.35~7.15(m, 5H), 5.85(d, CH), 5.30(m, CH), 3.30(s, CH₂), 2.40~2.25(m, 2CH₂), 2.10(s, 0.6CH₃), 2.00(s, 0.4CH₃), 1.70(s, CH₃)。MS(m/z): 260(M⁺), 150, 135, 110, 84(100%, 基峰)。

3.4 3的合成

5.2g(0.02mol)8溶于30mlCHCl₃,加入1.68g(0.02mol)NaHCO₃的水溶液50ml, 1g(0.0016mol)PEG600,搅拌混合物,滴加4.3g(0.02mol)m-CPBA溶于40mlCHCl₃的溶液,15min加完,控制温度在35℃以下,搅拌2h。静置,分出有机层。水层用2×20ml CHCl₃萃取,合并有机层,用饱和NaHCO₃溶液洗3×20ml,然后水洗至中性,无水MgSO₄干燥,蒸去溶剂得粗产物。用60~120目硅胶柱层析纯化,先以石油醚洗脱,然后用乙酸乙酯洗脱,收集乙酸乙酯洗出液,蒸去溶剂得棕红色油状物3, 4.3g,产率78%。TLC: 展开剂1:4乙酸乙酯-石油醚, R_f 值: 0.28。IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 2890, 1690, 1660, 1440, 1250, 905, 820, 740。¹HNMR(CDCl₃) δ (ppm): 9.70(d, 0.6CH), 9.65(d, 0.4CH), 7.35~7.10(m, 5H), 5.80(d, CH), 3.00(s, CH₂), 2.64(m, CH), 2.40~2.20(m, 2CH₂), 2.00(s, 0.6CH₃), 1.90(s, 0.4CH₃), 1.28(s, CH₃)。MS(m/z): 276(M⁺), 166, 153, 123, 110, 84(100%, 基峰)。

参 考 文 献

- [1] 颜忠愈等, 热带海洋, 3(1984), 78
[2] Bernstein J et al., *Tetrahedron*, 30(1974), 2817
[3] 曾陇梅, 有机化学, 9(1989), 402
[4] Tius M A, *Chem. Rev.*, 88(1988), 719
[5] Dauben W G et al., *J. Org. Chem.*, 50(1985), 3767
[6] Umbreit M A et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 99(1977), 5526
[7] 黄宪等, 化学试剂, 7(1985), 20
[8] 李述文等编, 实用有机化学手册, 上海科学技术出版社, 1981, 537

Studies on the Total Synthesis of Sarcophine

I. The Synthesis of 3,7-Dimethyl-6,7-epoxy-8-thiophenyl-2-octenal

Zheng Qihuang* Su Jingyu Zeng Longmei

Abstract

This paper reports the synthesis of 3,7-dimethyl-6,7-epoxy-8-thiophenyl-2-octenal. It is an important synthetic intermediate of sarcophine with its C₁-C₈ fragment

Keywords sarcophine, 3,7-dimethyl-6,7-epoxy-8-thiophenyl-2-octenal, synthesis