

西松烯内酯的合成研究

Ⅲ. 苏式-7,14-二羟基-3,9,13-三甲基-6-异丙烯基-(2*E*,8*E*,12*E*)-十四碳三烯苯硫醚的合成*

王贵阳生 曾陇梅 苏镜娱

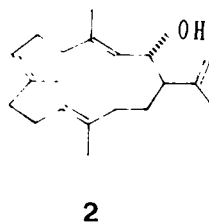
(中山大学化学系, 广州 510275)

摘 要 本文报道苏式-7,14-二羟基-3,9,13-三甲基-6-异丙烯基-(2*E*,8*E*,12*E*)-十四碳三烯苯硫醚(8)的 2 条合成路线. 路线 1 以溴化物(3)和牻牛儿醛为原料,经缩合、基团保护、氧化和去保护基四步反应合成(8),总产率 24%. 路线 2 则经氧化和缩合两步反应得到(8),总产率 48%.

关键词 内酯、苏式-7,14-二羟基-3,9,13-三甲基-6-异丙烯基-(2*E*,8*E*,12*E*)-十四碳三烯苯硫醚,有机合成

分类号 O621.34

合成西松烯内酯(1)的前体西松烯醇(2)过程中,关键在于开链化合物苏式-7-羟基-3,9,13-三甲基-6-异丙烯基-(2*E*,8*E*,12)-十四碳三烯苯硫醚(5)的 14-位接上带正电性的易离去基团,再通过硫稳定的负碳离子的分子内亲核取代反应来实现关环^[1].

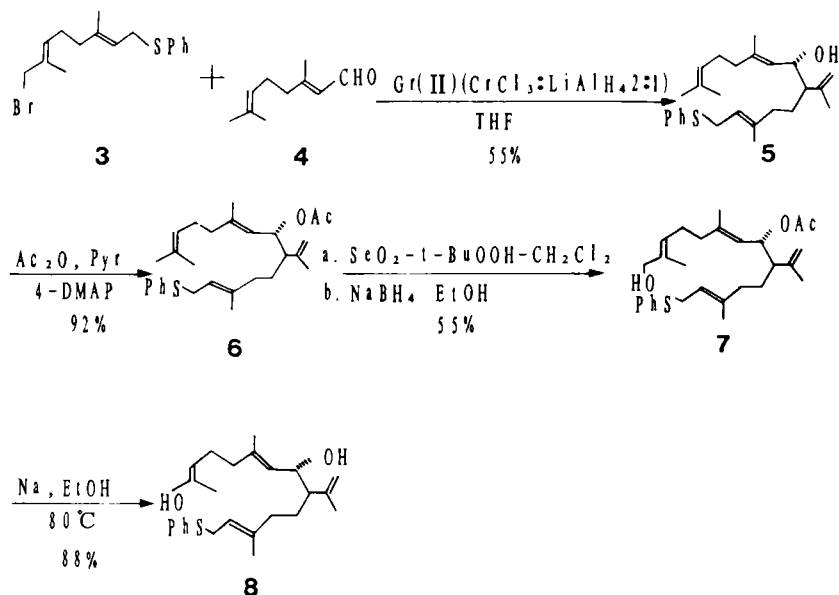


本文报道以(2*E*,6*E*)-8-溴-3,7-二甲基-2,6-辛二烯基苯硫醚(3)和牻牛儿醛为原料,有利于在 14-位引进易离去基团的苏式-7,14-二羟基-3,9,13-三甲基-6-异丙烯基-(2*E*,8*E*,12*E*)-十四碳三烯苯硫醚(8)的 2 条合成路线.

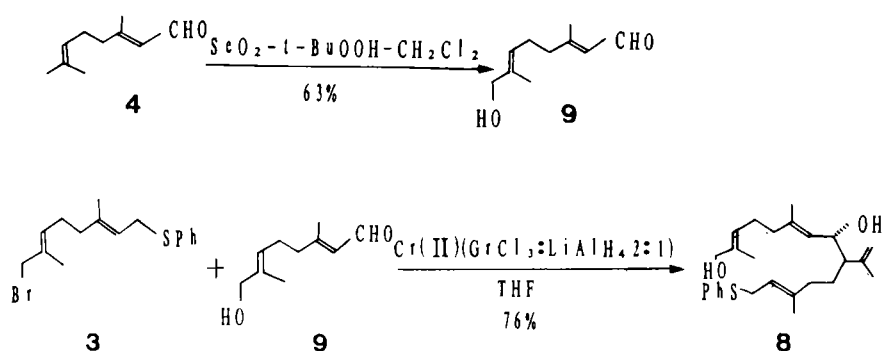
收稿日期:1992-11-06

* 国家自然科学基金及国家教委博士点基金资助项目

路线 1:



路线 2:



1 结果与讨论

在路线 1 中, 烯丙位溴化物(3)与牻牛儿醛(4)在 Cr(II) 作用下缩合得到化合物 **5**^[1], 为了对 **5** 的 14-位进行烯丙位 C-H 氧化转变为 C-OH 而 **5** 的仲羟基不受影响, 先用乙酰基将仲羟基保护. 在无水吡啶中加入 4-(N,N-二甲基氨基)吡啶(4-DMAP)作催化剂, 以乙酸酐作酰化剂, 酰化产物 **6** 的产率为 92%:

6 用 $\text{SeO}_2-t\text{-BuOOH-CH}_2\text{Cl}_2$ 系统^[2]进行烯丙位 C-H 氧化: **6** 含有四个双键, 为了使氧化尽可能选择性地 13-位甲基上进行, 反应温度的控制极其重要. 在反应开始时宜用冰-水浴冷却, 然后反应在 15°C 下进行; 在较低温度下也可避免硫醚被氧化成亚砷和砷.

氧化粗产物用 NaBH_4 处理,破坏过量的氧化剂及将深度氧化生成的醛还原为醇. 7 的产率为 55%.

7 在乙醇中催化剂为金属钠存在下脱去乙酰基得到化合物 8,产率 88%.

在路线 1 中从 3 到 8 的总产率为 24%.

路线 2 是牻牛儿醛(4)在 SeO_2 -*t*-BuOOH- CH_2Cl_2 系统中进行烯丙位氧化得到 8-羟基-3,7-二甲基-(2*E*,6*E*)-辛二烯醛(9),产率 63%.

反应温度、时间和氧化剂的用量都是影响氧化反应的主要因素. 该反应是放热反应,即使分批加入牻牛儿醛,放出的热足使溶液沸腾,待回流停止后,室温下继续搅拌反应 40h,反应的主要产物为 2,6-二甲基-2,6-辛二烯基二醛(10),为红色液体,产率 43%. 为了合成 9,必须控制反应温度. 研究结果表明: SeO_2 -*t*-BuOOH 与(4)的摩尔比为 1:4:2,在 10℃以下反应 20h 左右或 20℃下反应 5h,产率较理想,约三分之二的 4 被氧化成 9. 随着反应时间的增长和反应温度的提高,二醛 10 的产率增加.

烯丙基溴化物与醛等羰基化合物可在 $\text{Cr}(\text{I})$ 作用下立体选择性地缩合生成苏式结构的高烯丙位醇^[3]. 9 与 3 在 $\text{Cr}(\text{I})$ 作用下缩合得苏式-8,产率 76%.

$\text{Cr}(\text{I})$ 试剂是由 $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 与 SOCl_2 回流去水生成的无水 CrCl_3 在无水 THF 中经 LiAlH_4 还原得到^[1]. CrCl_3 与 LiAlH_4 的摩尔比为 1:2. 得到的产物以苏式结构为主是 $\text{Cr}(\text{I})$ 试剂所固有的性质^[4]. 文献报道^[3]醛、溴化物与 $\text{Cr}(\text{I})$ 试剂的摩尔比为 1:2:4. 本研究结果表明:如果增加 $\text{Cr}(\text{I})$ 试剂的量,使 $\text{Cr}(\text{I})$ 与醛 9 的摩尔比为 6:1,则醛 9 与溴化物 3 的摩尔比可提高到 1:1.2,此时 9 可反应完全得到理想的产率.

路线 2 中从 3 到 8 的总产率为 48%,具有较路线 1 快捷、简单、有效和产率高等优点.

2 实验部分

2.1 试剂和仪器,无机试剂为 A. R. 级. 溶剂为 A. R. 级,牻牛儿醛纯度 >98%,其它有机试剂为 C. P. 级. 无水 THF 经 LiAlH_4 回流去水处理.

仪器:Nicolet 5DX FT 红外光谱仪,JEOL FX90Q NMR 仪,VG ZABHS MS 仪.

2.2 化合物的合成 苏式-7-羟基-3,9,13-三甲基-6-异丙烯基-(2*E*,8*E*,12)-十四碳三烯苯硫醚(5)的合成:见文献[1].

苏式-14-羟基-3,9,13-三甲基-6-异丙烯基-7-乙酰氧基-(2*E*,8*E*,12*E*)-十四碳三烯苯硫醚(7)的合成:0.300g(0.75mmol)化合物 5 溶于 1ml 干燥吡啶,加 0.102g(0.84mmol) 4-DMAP 和 0.0765g(0.75mmol)乙酸酐,室温搅拌 12h,冰浴冷却下,加 5% HCl 中和至弱酸性,用 $3 \times 20\text{ml}$ 乙醚萃取,合并有机相,分别用 10% NaHCO_3 、水、盐水洗,无水 MgSO_4 干燥,浓缩,用硅胶 H 减压柱层析,AcOEt-石油醚(1:9)洗脱出 6,0.302g,产率 92%. 22mg(0.2mmol) SeO_2 于 2ml CH_2Cl_2 中,加入 0.15ml(1mmol)70%的 *t*-BuOOH,室温下搅拌溶解,冰浴冷却下加入 0.220g(0.5mmol)化合物 6,15℃下反应 24h,加 10ml H_2O , $3 \times 10\text{ml}$ 乙醚萃取,合并有机相,用 $3 \times 10\text{ml}$ 饱和 Na_2CO_3 洗,水洗,饱和盐水洗,无水 MgSO_4 干燥,浓缩. 浓缩物溶于 2ml 乙醇中,加 1 滴 PEG600,2 滴 10% NaHCO_3 ,20mg(0.53mmol) NaBH_4 ,搅拌 0.5h,滴加 2ml 饱和 NH_4Cl 溶液,加 10ml 水, $3 \times 10\text{ml}$ 乙醚萃取,水洗,饱和盐水洗,无水 MgSO_4 干燥,浓缩,浓缩物 60~100 目硅胶柱层析纯化.

AcOEt—石油醚(3:7)洗脱出7.0.131g,产率55%,TLC:展开剂AcOEt—石油醚(3:7), $R_f=0.56$. IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3485, 1739, 1232, 1090, 742, $^1\text{H NMR}$ (δ_{ppm} , CDCl_3): 1.60 (br-s, 3H, CH_3), 1.66 (br-s, 9H, 3 CH_3), 1.90 (br-s, 1H, 可氘代), 2.17 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO-}$), 1.9~2.4 (m, 9H), 3.56 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H, CH_2Ph), 3.97 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{-O-}$), 4.10 (m, 1H, CH-O-), 4.8~5.6 (m, 5H), 7.10~7.45 (m, 5H, $-\text{C}_6\text{H}_5$), MS (m/z): 456 (M^+), 439, 396, 379, 330, 278, 109, 71 (基峰).

8-羟基-3,7-二甲基-(2*E*,6*E*)-辛二烯醛9的合成: 8.4g (0.075mol) SeO_2 , 45ml (0.3mol) 70% *t*-BuOOH 和 50ml CH_2Cl_2 , 室温下搅拌溶解, 冰浴冷却下分批加入 27ml (0.147mol) 牻牛儿醛, 加毕继续搅拌 2h, 然后控制在低于 20℃ 下搅拌反应 5h, 加入 45ml 苯和 75ml 乙醚, 用 4×20ml 20% KOH 溶液洗涤水相呈浅黄色, 水洗, 盐水洗, 无水 MgSO_4 干燥, 浓缩, 浓缩物用硅胶 H 减压柱层析, AcOEt—石油醚梯度洗脱, 石油醚洗脱出未反应的牻牛儿醛 6.2g, 回收率 27%. AcOEt—石油醚(3:7)洗脱出 15.5g 浅黄色液体, 9 的产率为 63%. TLC: 展开剂 AcOEt—石油醚(4:6), $R_f=0.25$. IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3428, 1670, 1195, 1016, 851, $^1\text{H NMR}$ (δ_{ppm} , CDCl_3): 1.66 (s, 3H, CH_3), 2.05 (s, H, 可氘代), 2.18 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H, CH_3), 2.4~2.8 (m, 4H, 2 CH_2), 3.99 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-O-}$), 5.20~5.70 (m, 1H, C=CH), 5.89 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H, $=\text{CH}$), 9.98 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H, $-\text{CHO}$). MS (m/z): 168 (M^+), 151, 137, 107, 73 (基峰).

苏式-7,14-二羟基-3,9,13-三甲基-6-异丙烯基-(2*E*,8*E*,12*E*)-十四碳三烯苯硫醚(8)的合成:

方法 1: 1 小粒金属 Na 于 3ml 无水乙醇中, 待 Na 全部溶解后加入 100mg 化合物 7, 于 80℃ 下加热搅拌 8h, 加 10ml 水, 冰-冷 10% HCl 酸化至弱酸性, 用 3×15ml 乙醚萃取, 合并有机相, 分别用 10% NaHCO_3 , 水, 饱和盐水洗, 无水 MgSO_4 干燥, 浓缩, 浓缩物用 60~100 目硅胶纯化, AcOEt—石油醚(3:7)洗脱出 80mg 8, 产率 88%. TLC: 展开剂 AcOEt—石油醚(4:6), $R_f=0.32$, IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3368, 3072, 1441, 1021, 741, $^1\text{H NMR}$ (δ_{ppm} , CDCl_3): 1.54 (s, 3H, CH_3), 1.67 (br-s, 9H, 3 CH_3), 1.90 (br-s, 2H, 2-OH), 1.95~2.40 (m, 9H), 3.54 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H, CH_2SPh), 3.96 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-O-}$), 4.14 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H, CH-O-), 4.8~5.6 (m, 5H), 7.1~7.5 (m, 5H, SC_6H_5), MS (m/z): 414 (M^+), 396, 305, 245, 185, 109, 93, 55 (基峰).

方法 2: 5.0g (18.75mmol) $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 在通风厨内, 加入 20ml SOCl_2 , 加热回流搅拌 4h, 有大量 HCl 和 SO_2 放出, 绿色晶体转变成紫红色粉末状固体, 蒸去剩余 SOCl_2 , 然后减压将残留的微量 SOCl_2 , SO_2 , HCl 除去. 通入 N_2 , 加 15ml 绝对无水 THF, 冰浴冷却电磁搅拌下分批加入 0.356g (9.38mmol) LiAlH_4 , 放出大量气体, 待无气体放出, 原紫红色粉末固体转变成棕黑色, 室温下搅拌 10min, 得 Cr(I) 试剂.

上述 Cr(I) 试剂在 N_2 环境中加入 0.544g (3.24mmol) 醇醛 9 和 1.278g (3.93mmol) 溴化物 3 的 8ml 绝对无水 THF 溶液, 在 N_2 气氛中室温下搅拌 5h, 加入 40ml 冰水, 用 3×20ml 乙醚萃取, 合并有机相, 水洗, 盐水洗, 无水 MgSO_4 干燥, 浓缩, 浓缩物在硅胶 H 上减压柱层析, 石油醚—AcOEt(3:7)梯度洗脱出 8.1.015g, 产率 76%. TLC, IR, $^1\text{H NMR}$, MS 均与方法 1 的相同.

参 考 文 献

- 1 王贵阳生, 曾陇梅, 苏镜娱. 中山大学学报(自然科学版), 1993, 32(4): 124
- 2 Umbreit M A, Sharpless K B. J Am Chem Soc, 1977, 99: 5526
- 3 Hiyama T, Okude Y, Kimura K. Bull Chem Soc Jap, 1982, 56: 1
- 4 Still W C, Mobilio D. J Org Chem, 1983, 48(24): 4785

Studies on the Synthesis of Cembranolides

III. The synthesis of threo-7,14-dihydroxyl-3,9,13-trimethyl-6-isopropenyltetradeca-(2*E*,8*E*,12*E*)-trien-1-phenylthio ether

Wang Guiyangsheng * Zeng Longmei Su Jingyu

Abstract Two methods for the synthesis of threo-7,14-dihydroxyl-3,9,13-trimethyl-6-isopropenyltetradeca-(2*E*,8*E*,12*E*)-trien-1-phenylthio ether (**8**), a key intermediate of the synthesis of cembranolide, were reported. The overall yield of **8** is 24% in the first method in which geranial is a starting material via condensation, acetylation, oxidation and deacetylation. In the second process the overall yield of **8** is 48% from geranial through oxidation and condensation.

Keywords lactones, threo-7,14-dihydroxyl-3,9,13-trimethyl-6-isopropenyltetradeca-(2*E*,8*E*,12*E*)-trien-1-phenylthio ether, organic synthesis

* Department of Chemistry, Zhongshan University, Guangzhou 510275