

· 研究简报 ·

肉芝软珊瑚素全合成的研究*

V. 固-液相转移催化含硫碳负离子烷基化

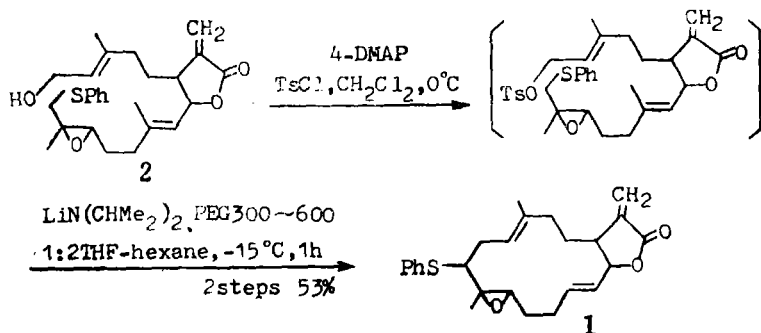
郑其煌 苏镜娱 曾陇梅

(化学系)

摘要 固-液相转移催化含硫碳负离子烷基化反应作为关键步骤,完成了肉芝软珊瑚素全合成的闭环。研究了影响产率的不同因素,提出了可能的反应机理。实验结果表明:PEG 300~600是合适的固-液相转移催化剂。

关键词 肉芝软珊瑚素, 固-液相转移催化, 含硫碳负离子烷基化, 合成

前文^[1]报道了肉芝软珊瑚素的全合成。在此过程中,作者采用含硫碳负离子烷基化形成新碳-碳键作为全合成的关键步骤完成闭环反应。本文报道固-液相转移催化含硫碳负离子烷基化及影响产率的不同因素,提出了可能的反应机理。具体反应式如下:



与原有的实验方法^[1]相比较,反应条件更为温和,合成操作简便,产率有较明显的提高。

1 结果与讨论

rel-(2*R*, 3*S*, 8*R*, 9*R*)-(6*E*, 12*E*)-1-苯硫基-2,3-环氧-8,14-二羟基-2,6,12-三甲基十四-6,12-二烯-β-亚甲基羧酸-γ-内酯(2)在高效酰化催化剂4-二甲氨基吡啶(4-DMAP)^[2]的催化作用下,与对甲苯磺酰氯(TsCl)反应引进易离去基因(-OTs)生成对甲苯磺酸酯中间体,不经分离直接在聚乙二醇(PEG 300~600)的固

本文1990年10月10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

-液相转移催化下, 经强碱二异丙基胺锂(LDA)的作用完成闭环反应形成新碳-碳键, 生成肉苕软珊瑚素前体 $rel-(1R, 6R, 7S, 8S, 14R)-(2E, 10E)-6, 7$ -环氧-8-苯硫基-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(1), 产率53%。

PEG的相转移催化能力与其聚合度(氧乙烯单位, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, 用 n 表示)有关^[3]。低分子量的PEG由于其亲水特性, 萃取能力降低^[4]; 而较高分子量的PEG由于“缠绕效应”使金属正离子和负离子的离子对更好分离^[5], 从而提高了二异丙基胺负离子的碱性, 使反应更易进行。但也有一定限度, 较高分子量的PEG又由于其疏水特性降低了在有机溶剂中的溶解度, 限制了其相转移催化能力。我们研究了PEG的分子量对1产率的影响。结果表明: PEG300~600($n=7\sim14$)是合适的固-液相转移催化剂(表1)。

表1 PEG分子量对1产率的影响
Tab.1 Effect of PEG MW on yield of 1

PEG MW	150	300	400	600	800	1540	4000	None
n	3,5	7	9	14	18	35	91	0
Yield(%)	40	50	53	51	46	42	39	36

2:LDA=1:10(mol); PEG MW:LDA=7.0(mol%); $T=-15^\circ\text{C}$;

$t=1\text{h}$; Solvent:THF-hexane(1:2)

PEG的相转移催化效果与其用量也有一定关系。研究结果表明: PEG的用量控制在6.0~8.0mol%为好(表2)。

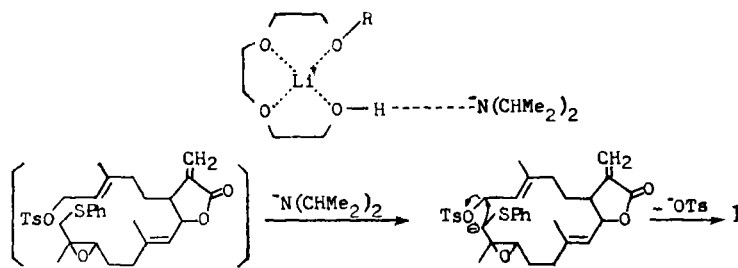
表2 PEG 400用量对1产率的影响
Tab.2 Effect of PEG400 amount on yield of 1

PEG400/LDA(mol%)	0	2.0	0.4	6.0	7.0	8.0	10.0	12.0
Yield(%)	36	43	48	51	53	52	50	47

2:LDA=1:10(mol); $T=-15^\circ\text{C}$; $t=1\text{h}$; Solvent:THF-hexane(1:2)

由表2可见, 随PEG用量的增加, 产率也增加; 当PEG用量超过反应溶剂所能溶解的限度时, 则催化作用降低, 反而将碱LDA粘结起来, 因而影响反应的进行, 产率有所下降。

PEG的相转移催化机理与冠醚的作用机理类似^[6]。我们推测, PEG与 Li^+ 络合过程中, 可能存在的络合形式如下式所示:



即PEG把Li⁺缠绕起来,使金属正离子和负离子的离子对更为分离,促使碱负离子更易进入有机相,起到固-液相转移催化的作用,使二异丙基胺负离子⁻N(CHMe₂)₂裸露出来,提高了负离子的碱性,使它更易与对甲苯磺酸酯中间体作用产生含硫碳负离子,然后含硫碳负离子进攻分子内连接基团-OTs的碳,脱去易离去基团(-OTs),即通过烷基化形成新碳-碳键完成闭环反应生成产物1。

温度对1产率的影响是很明显的。由表3可见,1的产率随温度的升高而增加,到一定程度后又降低。升高温度,增加分子间的有效碰撞而加快反应进行,产率有所增加。但由于分子碰撞的增加,对甲苯磺酸酯中间体的构型翻转也增加,闭环反应的定向性降低。另外,PEG的催化效果明显地受温度影响,因为PEG起催化作用时的构象随温度的变化而改变^[7]。同时,PEG与金属离子的络合物的稳定性也可能在高温下有所降低,不利于分子内闭环反应的进行,产率随之降低。因而温度高于最佳状况时,有机相中的二异丙基胺负离子浓度随之减少,产率随之下降。上述因素决定了表3的实验现象。研究表明,合适的反应温度应控制在-15℃左右(冰盐浴)。

表3 温度对1产率的影响

Tab.3 Effect of temperature on yield of 1

Temp(°C)	-78	-30	-15	0	25	35
Yield(%)	45	49	53	42	35	0

2:LDA = 1:10(mol); PEG400:LDA = 7.0(mol%); t = 1h

Solvent: THF-hexane(1:2)

此外,我们还研究了溶剂对1产率的影响(表4)。结果表明:以1:2四氢呋喃-正己烷为溶剂,效果最好。该混合溶剂对反应物和相转移催化剂PEG有最佳的溶解性能,促进了闭环反应的进行。

表4 溶剂对1产率的影响

Tab.4 Effect of solvent on yield of 1

Solvent	(C ₂ H ₅) ₂ O	hexane	THF	1:1 THF-hexane	1:2 THF-hexane	1:3 THF-hexane
Yield (%)	38	40	43	48	53	45

2:LDA = 1:10(mol); PEG400:LDA = 7.0(mol%); T = -15℃; t = 1h

反应时间达1h左右时,闭环反应即可完成。延长反应时间,不提高1的产率。

闭环反应产率较低,在高稀浓度中有利闭环反应的进行。反应需在绝对无水的条件下进行,以保证化合物2的α,β-不饱和γ-内酯结构和环氧结构的稳定。

2 实验部分

2.1 仪器与试剂 实验所用的无机试剂为AR级,有机试剂为CP级。无水THF由AR级THF经LiAlH₄纯化制得,无水正己烷由AR级正己烷经Na处理制得。仪器为:Nicolet 5 DX FTIR红外光谱仪;JFOL FX90Q FT核磁共振谱仪;VG ZAB-HS质谱仪。

2.2 2的合成 2按文献[1]合成,产率85%。TLC:展开剂1:5乙酸乙酯-石油

醚, R_f 值: 0.61. IR、 ^1H NMR和MS数据与文献^[1]报道一致。

2.3 1的合成 按文献[1]制备对甲苯磺酸酯中间体(0.574mmol)。

上面所得的对甲苯磺酸酯固体溶于100ml无水THF中,冰盐浴冷却,慢慢滴加12.4ml(5.83mmol)0.47mol/L的LDA和0.16g(7% \times 5.83mmol)PEG400溶于4ml无水THF和208ml正己烷的溶液,冰盐浴下搅拌1h。加入8ml CH_3OH ,移去冷浴,待溶液温度升至室温后,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,蒸去溶剂得棕色油状物,以5:95乙酸乙酯-石油醚为洗脱剂,经60~120目硅胶柱层析纯化,得10.13g,产率53%。TLC:展开剂1:20乙酸乙酯-石油醚, R_f 值:0.40。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3010, 1755, 1680, 1450, 1420, 1390, 1330, 1310, 1270, 1250, 1185, 1165, 1100, 1060, 989, 935, 905, 890, 860, 840, 820, 785, 765, 750, 700. ^1H NMR(CDCl_3) δ (ppm): 7.5-7.3(m, 5H), 6.24(d, 1H), 5.54(d, 1H), 5.50(d, 1H), 5.08(dd, 1H), 4.95(d, 1H), 3.42(m, 1H), 3.20(m, 1H), 2.64(dd, 1H), 2.3-1.6(m, 10H), 1.88(s, 3H), 1.65(s, 3H), 1.28(s, 3H)。MS(m/z): 424(M^+), 315, 259, 189, 164, 109, 81(100%基峰)。

参 考 文 献

- 1 郑其煌等. 中山大学学报(自然科学版), 1991, 30(3):39
- 2 郑其煌等. 中国医药工业杂志, 1991, 22(7):318
- 3 Yanagida S *et al.* Bull Chem Soc Jpn, 1978, 51:1294
- 4 Yanagida S *et al.* Bull Chem Soc Jpn, 1977, 50:1386
- 5 Neumann R *et al.* J Org Chem, 1984, 49:3448
- 6 许临晓等. 有机化学, 1984(4):265
- 7 金松寿等. 分子科学与化学研究, 1985(5):1449

Studies on the Total Synthesis of Sarcophine

V. Sulfur-Containing Carbanion Alkylation under Solid-Liquid Phase Transfer Catalysis

Zheng Qihuang* Su Jingyu Zeng Longmei

Abstract This paper reports sulfur-containing carbanion alkylation under solid-liquid phase transfer catalysis. It is a key step for the total synthesis of sarcophine. The cyclization is completed by this reaction. The effect of factors on the yield are studied and the reaction mechanism is proposed. The results of the experiments show that PEG300~600 are good phase transfer catalysts.

Keywords sarcophine, solid-liquid phase transfer catalysis, sulfur-containing carbanion alkylation, synthesis

* Department of Chemistry