

肉芝软珊瑚素全合成的研究*

III. 肉芝软珊瑚素的合成

郑其煌 苏镜娱 曾陇梅

(化学系)

摘 要

由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-辛酸乙酯通过羟醛缩合、内酯化、Wittig反应、闭环等反应合成得肉芝软珊瑚素,总产率10.6%。其中的关键步骤是以硫稳定的碳负离子烷基化。讨论了合成品的立体化学。

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

前二文^[1,2]报道了肉芝软珊瑚素(1)的C₁-C₈片段3,7-二甲基-6,7-环氧-8-苯硫基-2-辛烯醛(2)和C₉-C₁₇片段6-甲基-8-三甲硅氧基-6-烯-2-酮-1-辛酸乙酯(3)的合成。本文报道以2和3为原料合成1的路线,总产率达10.6%。

1 合成路线

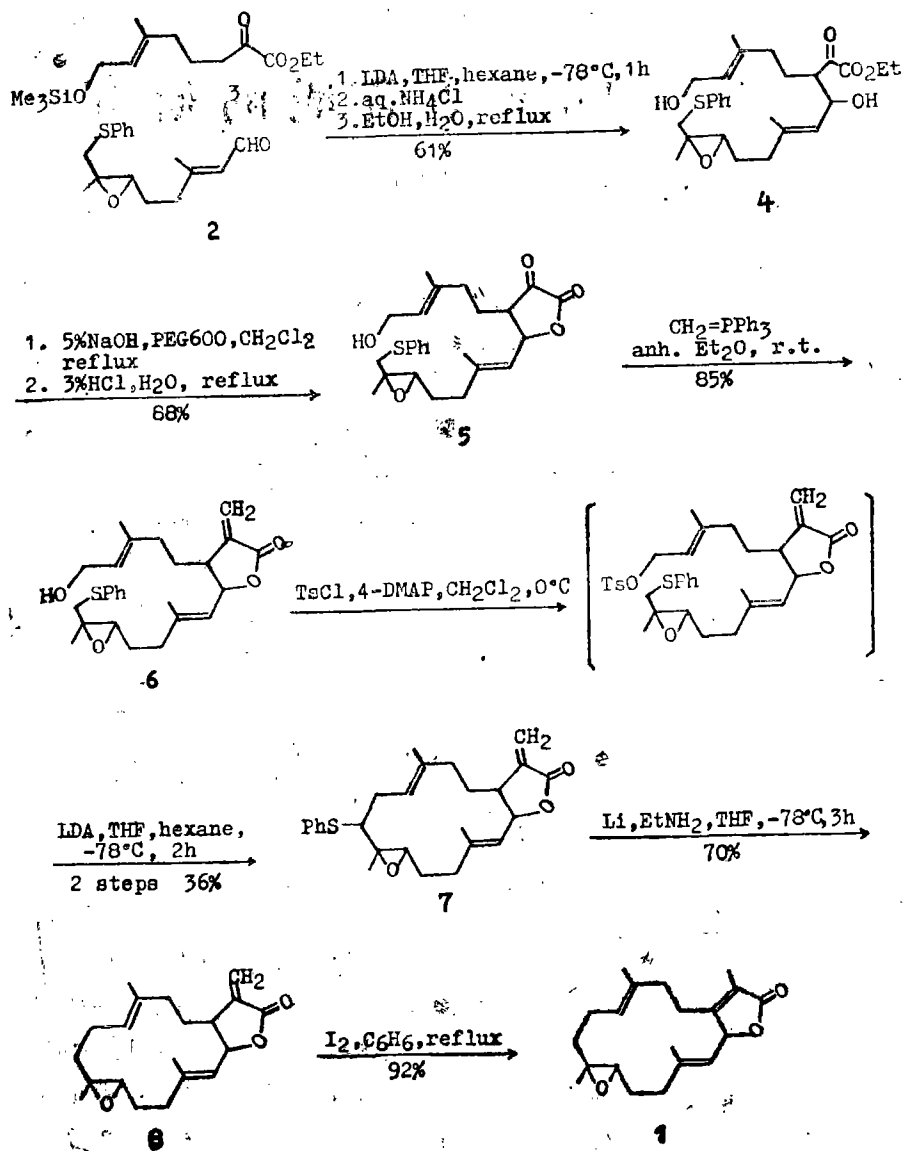
C₁-C₈片段(2)和C₉-C₁₇片段(3)首先通过羟醛缩合联接成大片段(4)。4很容易构造 α , β -不饱和 γ -内酯(5)。5进行Wittig反应,获得产率颇高的(6)。然后以硫稳定的碳负离子烷基化(sulfur-stabilized carbanion alkylation)^[3]作为1全合成的关键步骤完成闭环反应,获得1的前体(7)。在7的环上进行基团的化学修饰,进而得到目标产物1。

2 结果与讨论

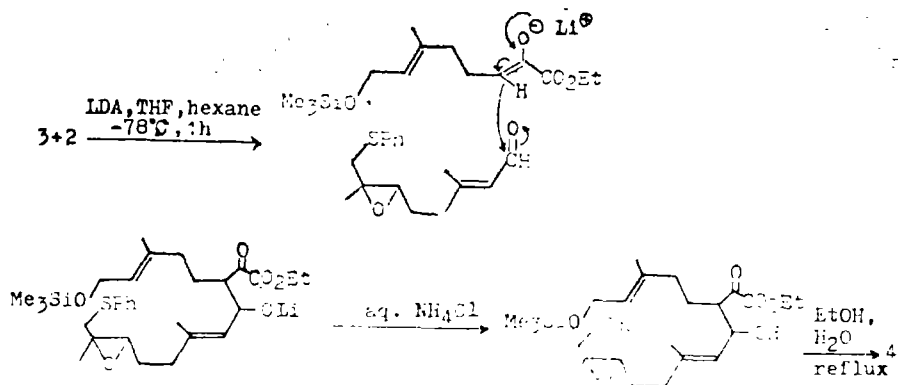
2和3在强碱二异丙基胺锂(LDA)的作用下进行立体选择的羟醛缩合反应^[4]生成的主产物为克拉姆(Cram)产物,即联接成大片段 rel -(2*R*, 3*S*-赤藓型-8-羟基-9-乙氧基乙二酰基-1-苯硫基-2, 3-环氧-14-三甲硅氧基-2, 6, 12-三甲基十四-(*E*, *E*)-6, 12-二烯。烯醇盐的几何构型和连接在羰基上取代基的立体要求决定羟醛缩合

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



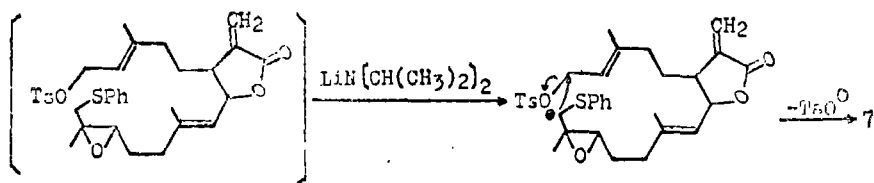
反应中产物赤式-苏式的比例。酮(3)和LDA形成的烯醇盐是顺式的，连接在羰基上的取代基(-CO₂Et)是大的，这两个因素皆决定产物是赤式的。大片段不经分离而直接在乙醇-水溶液中回流脱去保护基团三甲硅基(-SiMe₃)，生成*rel*-(2*R*, 3*S*)-赤藓型-8, 14-二羟基-9-乙氧基乙酰基-1-苯硫基-2, 3-环氧-2, 6, 12三甲基十四-(*E, E*)-6, 12-二烯(4)，产率61%。反应条件低温的作用在于减少分子运动，即减少化合物3和2的构型翻转，以利于羟醛缩合反应的发生而联接成大片4，同时避免反应产物的进一步脱水。反应机理如下：



4在聚乙二醇(PEG600)的固-液相转移催化下,酯发生碱水解,然后在稀酸的作用下构造 α 、 β -不饱和 γ -内酯环片段,生成 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 -酮酸- γ -内酯(5),产率88%。为保证环氧结构的稳定,构造内酯环时只能在稀酸作用下进行。盐酸水溶液的浓度要控制在合适的范围内,太稀,内酯环难以形成;太浓,则会破坏环氧环^[6]。

5和三苯基磷化甲叉^[6]选择性发生Wittig反应生成 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 -亚甲基酸- γ -内酯(6),产率85%。伊利德(Ylid)与羰基化合物发生亲核反应时,与醛最快,酮次之,酯最慢。利用羰基的不同活性,选择性地与 β -位羰基进行反应生成6。

6在4-二甲氨基吡啶(4-DMAP)的碱催化下,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LDA的作用下完成闭环反应生成1的前体 rel -(1*R*, 6*R*, 7*S*, 8*S*, 14*R*)-(2*E*, 10*E*)-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(7),产率36%。历程如下:



闭环反应产率很低。在高稀浓度中有利闭环反应的进行。温度对闭环反应也有影响。低温的作用在于减少对甲苯磺酸酯中间体的构成翻转,增加其刚性,以提高闭环反应的定向性而使产率有所增加。反应需在绝对无水的条件下进行,以保证 α 、 β -不饱和 γ -内酯结构和环氧结构的稳定。在反应过程中,也可加少量双吡啶作为指示剂,以控制LDA的用量。

7在锂和无水乙胺的作用下,还原脱去苯硫基生成 *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[11.3.0]十七-2, -10-二烯-16-酮(8), 产率70%。低温的作用在于控制还原反应的剧烈程度,以保证内酯环和环氧环的稳定。反应同样需要在无水条件下进行。

8经碘引发,在苯中回流,选择性发生双键移位的重排反应^[7]生成目标产物肉芝软珊瑚素 *rel*-(1*R*, 6*R*, 7*S*)-(2*E*, 10*E*, 14*Z*)-6, 7-环氧-3, 7, 11, 15-四甲基-17-氧杂二环[12.3.0]十七-2, 10, 14-三烯-16-酮(1), 产率92%。反应历程是自由基重排。由于热力学稳定性因素的影响,环外双键容易地移位成环内双键,故产率很高,双键移位的反应亦可在三氯化铈的催化下,在乙醇中回流进行^[8],并且反应时间较短,产率几乎定量,缺点是催化剂价格昂贵。反应历程是均相催化双键异构化。

合成的肉芝软珊瑚素的立体化学:

1分子中含有2个反式双键和1个顺式双键。 C_2-C_3 和 $C_{10}-C_{11}$ 的两个反式双键是合成起始原料本身具有的。 $C_{14}-C_{15}$ 的顺式双键是环外双键异构化成环内双键过程中形成的。

1分子中含有3个手性碳,即 C_1 , C_6 , C_7 。

根据偶合常数与双面夹角的经验关系^[9],初步推测两环间的立体化学。由表1可见, C_1 和 C_2 质子的偶合常数($J=9.6\text{Hz}$)较大,夹角可能较小,确定此两环以顺式相连。另外,羟醛缩合反应的立体选择性也决定了两环间的立体化学是以顺式相连。进一步地,从化合物的模型也可以看出夹角较小,进而确定 C_1 的立体构型。

表1 合成的1的¹H和¹³C NMR归属

Tab. 1 ¹H and ¹³C NMR assignments of the synthesized 1

Carbon	¹³ C NMR	¹ H NMR	Carbon	¹³ C NMR	¹ H NMR
1	79.8	5.50d, $J=9.6\text{Hz}$	11	134.6	—
2	121.1	4.95d, $J=9.6\text{Hz}$	12	38.0	●
3	121.3	—	13	26.8	●
4	37.1	●	14	163.4	—
5	33.2	●	15	141.2	—
6	60.3	2.64dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$	16	180.8	—
7	61.2	—	17	8.8	1.88s
8	32.8	●	18	15.8	1.88s
9	26.1	●	19	15.4	1.28s
10	125.2	5.08dd, $J=10.0, 4.0\text{Hz}$	20	18.6	1.65s

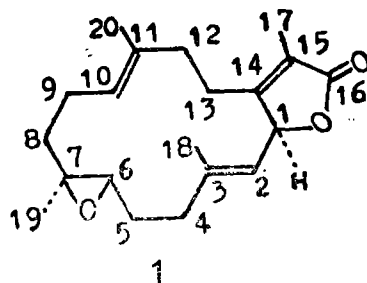
* $\delta=1.3\sim 2.3\text{ppm}(12\text{H}, \text{m})$, 归属难作肯定的划分

19-位甲基的¹³C NMR化学位移值($\delta 15.4\text{ppm}$)较低,推测此环氧有反式构型^[10],有机过酸(*m*-CPBA)使烯烃环氧化是立体专一性的^[11],即顺式烯烃→顺式环氧物,反之亦然。此外,表1甲川基质子的 $\delta=2.64\text{ppm}(1\text{H}, \text{dd}, J=8.0, 2.0\text{Hz})$ 亦支持上述结论的合理性。 ROCH_3 型质子的 δ 一般在 $3.5\sim 4.0\text{ppm}$,而环氧结构上甲川基质子化学位移值的明显偏低,说明由于屏蔽效应的影响使其信号在高场出现。这进一

步证明环氧结构片段具有反式构型。

根据上述立体化学的确定, 1 的立体构型如右图所示:

所有中间体的结构均经 IR、 ^1H NMR、MS 或元素分析测试数据确证。合成的 1 的物理常数和光谱数据包括 m.p.、IR、NMR、MS 和元素分析等与天然肉芝软珊瑚素^[12] 完全一致。1 的旋光方向与天然产物相同, 数值相近, 可以认为合品与天然产物一致。



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 A.R. 级。m.p. 用毛细管法测定, 温度计未校正。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 型旋光仪。

3.2 4 的合成

1.74g (16.25mmol) LDA 溶于 16ml 无水 THF 和 16ml 无水正己烷的混合液中, 配制成约 0.5mol/L 的溶液, 用于冰-丙酮冷至 -78°C 。搅拌下, 在 5~10min 内加入 4.33g (15.5mmol) 3 溶于 5ml 无水 THF 的溶液, 混合物继续在 -78°C 搅拌 1h。然后加入 3.80g (13.77mmol) 2 溶于 5ml 无水 THF 的溶液, 在 -78°C 搅拌 0.5h。接着加入 15ml 饱和 NH_4Cl 溶液, 移去冷浴, 搅拌至两层皆是液体。加入 20ml 乙醇, 加热回流 2h。分出有机层, 水层用 $3 \times 5\text{ml}$ 正己烷萃取, 合并, 盐水洗, 水洗, 无水 MgSO_4 干燥。旋转蒸去溶剂, 粗产物以 1:10 乙酸乙酯-石油醚为洗脱剂, 经 60~120 目硅胶柱层析纯化, 得 4 4.53g, 产率 61%。TLC: 展开剂 1:5 乙酸乙酯-石油醚, R_f 值: 0.47。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3400, 3010, 1755, 1669, 1450, 1430, 1390, 1330, 1310, 1270, 1250, 1185, 1165, 1100, 1060, 989, 935, 905, 860, 840, 820, 785, 765, 750, 700。 ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 7.5~7.3 (m, 5H), 5.08 (m, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.86 (d, 1H), 4.82 (d, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.30 (d, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.7~1.8 (m, 9H), 2.64 (dd, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.60 (t, 3H), 1.28 (s, 3H)。MS (m/z): 490 (M^+), 472, 463, 349, 331, 285, 193, 165, 85, 81, 73 (100%, 基峰)。

3.3 5 的合成

0.282g (0.574mmol) 4 溶于 10ml CH_2Cl_2 中, 加入 0.069g ($3 \times 0.574\text{mmol}$) NaOH 和 0.063g (6% $\times 3 \times 0.574\text{mmol}$) PEG600 溶于 2ml H_2O 的溶液, 加热回流 4h。冷至室温, 在冰水浴冷却下用 3% HCl 水溶液中和至 pH 为 5 左右, 继续加热回流 2h。分出有机层, 水层用 $3 \times 5\text{ml}$ CH_2Cl_2 的萃取, 合并, 分别用饱和 NaHCO_3 水溶液、盐水、水洗, 无水 MgSO_4 干燥, 旋转蒸去溶剂, 粗产物以 0% 到 30% 乙酸乙酯-石油醚梯度洗脱, 经

60~120目硅胶柱层析纯化,得0.224g **5**,产率88%。TLC:展开剂1:5乙酸乙酯-石油醚, R_f 值:0.58。IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3420, 3010, 1755, 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): 7.5~7.3(m, 5H) 5.50(d, 1H), 5.08(m, 1H), 4.95(d, 1H), 4.80(d, 1H), 3.99(s, 2H), 3.50(s, 2H), 2.64(dd, 1H), 2.6~1.8(m, 9H), 1.88(s, 3H), 1.65(s, 3H), 1.28(s, 3H)。MS(m/z): 444(M^+), 426, 359, 247, 193, 166, 165, 85, 81(100%, 基峰)。

3.4 **6**的合成

0.255g(0.574mmol)**5**溶于10ml无水乙醚中,加入0.158g(0.574mmol)三苯基膦化甲叉溶于5ml乙醚的溶液,室温下搅拌2h,然后室温放置过夜。滤去三苯基氧膦,滤液用3×5ml40%NaHSO₃溶液洗涤,水洗至中性,无水MgSO₄干燥。旋转蒸去乙醚,粗产物以0%到25%乙酸乙酯-石油醚梯度洗脱,经60~120目硅胶柱层析纯化,得**6** 0.216g,产率85%。TLC:展开剂1:5乙酸乙酯-石油醚, R_f 值:0.61, IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3380, 3010, 1755, 1680, 1650, 1450, 1420, 1390, 1330, 1310, 1270, 1250, 1185, 1165, 1100, 1050, 989, 935, 905, 890, 860, 840, 820, 785, 765, 750, 700。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.5~7.3(m, 5H), 6.24(d, 1H), 5.52(d, 1H), 5.50(d, 1H), 5.08(m, 1H), 4.95(d, 1H), 4.80(d, 1H), 3.96(s, 2H), 3.50(s, 2H), 2.86(m, 1H), 2.64(dd, 1H), 2.3~1.8(m, 8H), 1.88(s, 3H), 1.65(s, 3H), 1.28(s, 3H)。MS(m/z): 442(M^+), 424, 357, 247, 193, 165, 164, 85, 81(100%, 基峰)。

3.5 **7**的合成

0.254g(0.574mmol)**6**溶于8mlCH₂Cl₂,冰浴冷至0℃,加入0.120g(0.631mmol)TsCl和0.115g(0.943mmol)4-DMAP,保持在0℃搅拌3h,于冰箱中放置过夜。再加稍许CH₂Cl₂,混合液倒入碎冰中,分出有机层,水层用2×5mlCH₂Cl₂萃取,合并有机层,用饱和NH₄Cl溶液、饱和NaHCO₃溶液,冰水分别洗涤,无水MgSO₄干燥,旋转蒸去溶剂,得对甲苯磺酸酯中间体。

上面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℃,慢慢滴加12.4ml(5.83mmol)0.47M的LDA溶于4ml无水THF和8ml正己烷的溶液,在-78℃搅拌2h,加入8mlCH₃OH,移去冷浴,待溶液温度升至室温后,加入5mlH₂O,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NH₄Cl溶液,盐水、水洗至中性,无水MgSO₄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60~12目硅胶柱层析纯化,得87.6mg **7**,产率36%。TLC:展开剂1:20乙酸乙酯-石油醚, R_f 值:0.40。IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3010, 1755, 1680, 1650, 1450, 1420, 1390, 1330, 1310, 1270, 1250, 1185, 1165, 1100, 1060, 989, 935, 905, 890, 860, 840, 820, 785, 765, 750, 700。 $^1\text{H NMR}$

(CDCl₃) 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).

3.6 8的合成

66.1mg(0.156mmol) 7溶于1ml无水THF中, -78℃下加入120mg(17.1mmol) Li丝溶于10ml无水乙胺的溶液, 混合液在-78℃搅拌3h. 加入适量固体NH₄Cl和CH₃OH, 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2×5ml乙醚萃取, 合并, 用饱和NH₄Cl溶液、盐水、水洗, 无水MgSO₄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60~120目硅胶柱层析纯化, 得34.5mg 8, 产率70%. TLC: 展开剂1:20乙酸乙酯-石油醚, R_f值:0.65. 产物经丙酮-石油醚重结晶, 得淡黄色棒状晶体, m. p. 138~140℃. 元素分析:

C₂₀H₂₈O₃ 理论值: C 75.95%, H 8.86%; 实验值: C 75.42%, H 8.93%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3010, 1755, 1680, 1650, 1450, 1420, 1390, 1330, 1310, 1270, 1250, 1185, 1165, 1100, 1060, 989, 935, 905, 890, 860, 840, 820, 785, 765. ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 6.24(d, 1H), 5.52(d, 1H), 5.50(d, 1H), 5.08(dd, 1H), 4.95(d, 1H), 3.00(m, 1H), 2.64(dd, 1H), 2.3~1.3(m, 12H), 1.88(s, 3H), 1.65(s, 3H), 1.28(s, 3H). MS(m/z): 316(M⁺), 164, 151, 81(100%, 基峰).

3.7 1的合成

将34.5mg(0.109mmol) 8溶于5ml苯中, 加入10mg I₂, 回流10h. 冷却后, 再加入5ml苯, 苯液先以3×5ml 1%Na₂S₂O₃溶液洗, 再用2×5ml H₂O洗, 无水MgSO₄干燥, 把苯彻底蒸出, 残渣用TLC(硅胶)法提纯, 得31.7mg 1, 产率92%. 经丙酮-石油醚重结晶, 产物为无色棒状晶体, m. p. 134~136℃(文献值^[12]: 133~134℃). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 70^\circ$ (c 0.17, CHCl₃) 文献值^[13]: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 92^\circ$ (c, 1.0, CHCl₃) 元素分析: C₂₀H₂₈O₃. 理论值: C 75.95%, H 8.86%; 实验值: C 75.63%, H 8.98%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3010, 1755, 1680, 1660, 1450, 1390, 1330, 1310, 1270, 1250, 1185, 1165, 1100, 1060, 989, 935, 905, 860, 840, 820, 785, 765. MS(m/z): 316(M⁺), 164, 151, 81(100%, 基峰). ¹H和¹³C NMR结果见表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), 1990, 29(2): 54
- 2 郑其煌, 苏镜娉, 曾陇梅. 中山大学学报(自然科学版), 1990, 29(3): 106
- 3 Dauben W G, Saugier R K, and Fleischhauer I. 1985, 50(20):3767
- 4 Heathcock C H. The Aldol Condensation as a Tool for Stereoselective Organic Synthesis. in: Nozaki H ed, Current Trends in Organic Synthesis, the

- Fourth International Conference on Organic Synthesis, Tokyo, Japan, 1982, New York, Pergamon Press, 1983, 36
- Masamune S. Macrolide Synthesis. in, Trost B M, Hutchinson C R ed, Organic Synthesis-Today and Tomorrow, 3rd IUPAC Symposium on Organic Synthesis, Madison, U. S.A. 1980, New York, Pergamon Press, 1981, 200
- 5 Tius M A, Trehan S. J Org Chem, 1989; 54:46
- 6 李述文, 范如霖编译, 实用有机化学手册. 第1版, 上海科学技术出版社, 1981:323
- 7 Ikekawa N, Honma Y, Morisaki N *et al.* J Org Chem, 1970. 35:4145
- 8 吴蕙君, 陈良, 樊天霖. 化学通报, 1990; 3 :25
- 9 梁晓天, 核磁共振. 第一版, 北京: 科学出版社, 1976:291
- 10 Ravi B N, Faulkner C J. J Org Chem, 1978; 43:2127
- 11 Swern D. J Am Chem Soc, 1948; 70:1235
- 12 颜忠愈, 陈传琼, 曾陇梅. 热带海洋, 1984; 3 :78
- 13 Bernstein J, Shmeuli U, Zadock E *et al.* Tetrahedron, 1974; 30:2817

Studies on the Total Synthesis of Sarcophine

II. The Synthesis of Sarcophine

Zheng Qihuang* Su Jingyu Zeng Longmei

Abstract

The synthesis of sarcophine(1), i. e. *rel*-(1*R*, 6*R*, 7*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 reported. The combination of 3,7-dimethyl-6,7-epoxy-8-thiophenyl-2-octenal with 6-methyl-8-trimethylsiloxy-oct-6-ene-2-one-1-acid acetate, via aldol condensation, lactonization, Wittig reaction and ring closure reaction, gave 1 with an overall yield of 10.6%. The key step in the synthesis is the sulfur-stabilized carbanion alkylation. The stereochemistry of the synthesized product 1 was discussed.

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