

# 肉芝软珊瑚素全合成的研究\*

## II. 6-甲基-8-三甲硅氧基-6-烯-2-酮-1-辛酸乙酯的合成

郑其煌 苏镜娱 曾陇梅

(化学系)

### 摘 要

报道肉芝软珊瑚素的重要中间体6-甲基-8-三甲硅氧基-6-烯-2-酮-1-辛酸乙酯的合成。该中间体是肉芝软珊瑚素分子中的C<sub>9</sub>-C<sub>17</sub>片段。

**关键词** 肉芝软珊瑚素, 6-甲基-8-三甲硅氧基-6-烯-2-酮-1-辛酸乙酯, 合成

前文<sup>[1]</sup>报道了肉芝软珊瑚素(1)全合成路线的设计,及其重要中间体C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>片段3,7-二甲基-6,7-环氧-8-苯硫基-2-辛烯醛(3)的合成。本文报道相当于1中C<sub>9</sub>-C<sub>17</sub>片段的化合物6-甲基-8-三甲硅氧基-6-烯-2-酮-1-辛酸乙酯(4)的合成。

### 1 合成路线

4系以牻牛儿醛(6)为原料,经8步反应制得:(见下页)

### 2 结果与讨论

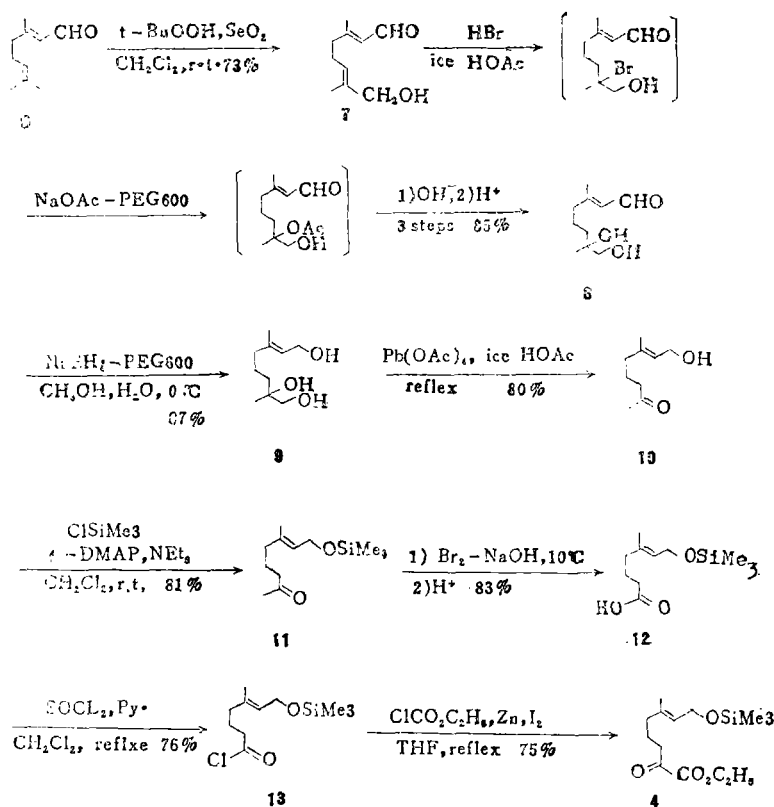
6在SeO<sub>2</sub>的催化作用下,以二氯甲烷为溶剂,叔丁基过氧化氢为氧化剂,室温下进行烯丙位氧化<sup>[2]</sup>生成3,7-二甲基-8-羟基-2,6-辛二烯醛(7),产率73%。

7与氢溴酸-冰乙酸进行选择性的亲电加成反应<sup>[3]</sup>生成溴化物;溴化物在聚乙二醇(PEG600)的固-液相转移催化<sup>[4]</sup>下,与乙酸钠发生亲核取代反应生成乙酸酯;酯水解生成3,7-二甲基-7,8-二羟基-2-辛烯醛(8),产率85%。中间体溴化物和乙酸酯不经分离即进行下步反应。

8在甲醇-水的溶剂体系中,在PEG600的固-液相转移催化下,用硼氢化钠还原为3,7-二甲基-7,8-二羟基-2-辛烯醇(9),产率87%。由于氢化物还原是由负离子进行的,还原主要是亲核反应,故采用PEG作相转移催化剂。PEG的作用在于通过其聚乙烯链(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-)将金属钠离子(Na<sup>+</sup>)缠绕起来形成“假环螺旋式”络合物,使硼氢根负离子(<sup>-</sup>BH<sub>4</sub>)裸露出来,提高其亲核性,因而促使还原反应较快进行并使产

本文1989年10月30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



率有所提高。

**9** 以冰乙酸为溶剂, 用四乙酸铅氧化<sup>[5]</sup>, 四乙酸铅对邻二醇的反应是氧化它成为两个羰基化合物, 碳链从中断裂即生成 3-甲基-7-羰基-2-辛烯醇(**10**), 产率 80%。

**10** 在 4-二甲胺基吡啶的碱催化作用下, 用三甲基氯硅烷作保护剂对羟基进行保护, 生成 6-甲基-8-三甲硅氧基-6-烯-2-辛酮(**11**), 产率 81%。

**11** 在碱(NaOH)的存在下, 用溴水进行溴仿反应<sup>[6]</sup>生成 5-甲基-7-三甲硅氧基-5-烯-1-庚酸(**12**), 产率 83%。

**12** 在吡啶碱催化下, 以二氯甲烷为溶剂, 和氯化亚砷反应生成 5-甲基-7-三甲硅氧基-5-烯-1-庚酰氯(**13**), 产率 76%。

**13** 以四氢呋喃为溶剂, 在金属锌的存在下, 经碘引发与氯甲酸乙酯发生偶合反应生成目标产物 **4**, 产率 75%。

### 3 实验部分

#### 3.1 仪器与试剂

实验所用的有机试剂为 CP 级, 无机试剂为 AR 级。原料牻牛儿醛由柠檬醛分馏提纯得到。仪器为: Nicolet 5DX FT IR 红外光谱仪; JEOL FX90Q FT 核磁共振谱仪; VG ZAB-HS 质谱仪。

### 3.2 7的合成

7按文献[1]合成,为一棕红色液体,产率73%。TLC:展开剂1:4乙酸乙酯-石油醚  $R_f$ : 0.40。IR· $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ ·(cm<sup>-1</sup>): 3230, 2890, 1680, 1660, 1450。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ (ppm): 9.97(d, 0.6CH), 9.87(d, 0.4CH), 5.88(d, CH), 5.40(m, CH), 3.96(s, CH<sub>2</sub>), 2.50(s, OH), 2.7~2.2(m, 2CH<sub>2</sub>), 2.16(s, 0.6CH<sub>3</sub>), 2.0(s, 0.4CH<sub>3</sub>), 1.66(s, CH<sub>3</sub>)。MS(m/z): 168(M<sup>+</sup>), 150, 135, 84(100%, 基峰)。

### 3.3 8的合成

8.4g(0.05mol)7,冰水浴冷却下慢慢滴加40%HBr的冰HOAc溶液(10ml40%HBr,约0.05mol,20ml冰HOAc),滴完后搅拌3h。后加入4.1g(0.05mol)NaOAc及2.4g(0.004mol)PEG600,搅拌加热2h。冰水浴冷却下加入6.0g(0.15mol)NaOH溶于100ml H<sub>2</sub>O的溶液,常温下搅拌1h,再加入10%HCl水溶液250ml,常温搅拌1.5h,浓缩,用乙酸乙酯萃取,萃取液分别用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、盐水、水洗,无水MgSO<sub>4</sub>干燥。减压蒸去溶剂,粗产物以2:3乙酸乙酯-己烷为洗脱剂,经60~120目硅胶柱层析纯化,蒸去溶剂得淡黄色油状物8 7.9g,产率85%。TLC:展开剂4:3乙酸乙酯-己烷,  $R_f$ : 0.44。IR· $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ ·(cm<sup>-1</sup>): 3300, 2920, 1680, 1660, 1460。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ (ppm): 9.90(d, 0.6CH), 9.85(d, 0.4CH), 5.85(d, CH), 4.46(s, OH), 4.32(s, OH), 4.10(s, CH<sub>2</sub>), 2.7~2.3(m, 3CH<sub>2</sub>), 2.15(s, 0.6CH<sub>3</sub>), 2.00(s, 0.4CH<sub>3</sub>), 1.20(s, CH<sub>3</sub>)。MS(m/z): 186(M<sup>+</sup>), 168, 154, 139, 111, 84(100%, 基峰)。

### 3.4 9的合成

0.95g(0.025mol)NaBH<sub>4</sub>和1.2g(0.002mol)PEG600溶于10mlH<sub>2</sub>O中,滴加1滴6NNaOH。4.7g(0.025mol)8溶于25ml CH<sub>3</sub>OH和10ml H<sub>2</sub>O的混合液中,冰水浴冷却,把NaBH<sub>4</sub>溶液慢慢滴入,并不断搅拌至不再冒气泡。用尿素醋酸水溶液(内含醋酸和尿素各0.028mol,皆为1.68g,溶于10ml H<sub>2</sub>O中)处理,减压下浓缩,用乙酸乙酯萃取,萃取液分别用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、盐水、水洗,无水MgSO<sub>4</sub>干燥。减压蒸去溶剂,粗产物以2:3乙酸乙酯-己烷为洗脱剂,经60~120目硅胶柱层析纯化,蒸去溶剂得无色油状物9 4.1g,产率87%。TLC:展开剂4:3乙酸乙酯-己烷,  $R_f$ : 0.57。IR· $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ ·(cm<sup>-1</sup>): 3450, 2920, 1660, 1460。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ (ppm): 5.09(d, CH), 4.94(d, OH), 4.44(s, OH), 4.30(s, OH), 4.16(d, CH<sub>2</sub>), 4.10(s, CH<sub>2</sub>), 2.7~2.1(m, 3CH<sub>2</sub>), 1.70(s, CH<sub>3</sub>), 1.24(s, CH<sub>3</sub>)。MS(m/z): 188(M<sup>+</sup>), 170, 156, 141, 113, 86(100%, 基峰)。

### 3.5 10的合成

4.7g(0.025mol)9溶于10ml冰HOAc中,冰水浴冷却,搅拌下分批加入11.1g(0.025mol)Pb(OAc)<sub>4</sub>溶于15ml冰HOAc的溶液,加完后继续搅拌10min,后加热回流至1滴反应液与2滴H<sub>2</sub>O混合不分出棕色沉淀。过滤,减压下蒸去冰HOAc,收集

106°C/2mmHg的馏分，即产物**10**，为黄色油状物，3.1g，产率30%。IR· $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ ·(cm<sup>-1</sup>): 3230, 2890, 1725, 1669, 1450. <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 5.10(d, CH), 4.90(d, OH), 4.16(d, CH<sub>2</sub>), 2.80~2.20(m, 3CH<sub>2</sub>), 2.50(s, CH<sub>3</sub>), 1.70(s, CH<sub>3</sub>). MS(m/z): 156(M<sup>+</sup>), 141, 138, 113, 86(100%, 基峰).

### 3.6 11的合成

1.17g(9.6mmol)4-DMAP溶于8.9ml(64mmol)NEt<sub>3</sub>中，加入25ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，搅拌，冰水浴冷却。加入4.7g(30mmol)**10**溶于15ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>的溶液，用注射针筒注入4.1ml(32.5mmol)ClSiMe<sub>3</sub>，继续搅拌10min。再加入20ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，混合物搅拌20min后，倒入水中，分出有机层，盐水洗，水洗，无水MgSO<sub>4</sub>干燥，蒸去溶剂，粗产物以1:10乙酸乙酯-己烷为洗脱剂，经60~120目硅胶柱层析纯化，蒸去溶剂得淡黄色油状物**11**，5.6g，产率81%。TLC: 展开剂1:5乙酸乙酯-己烷，R<sub>f</sub>: 0.42。IR· $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ ·(cm<sup>-1</sup>): 2950, 1705, 1669, 1459. <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 5.15(t, CH), 3.97(s, CH<sub>2</sub>), 2.70~2.20(m, 3CH<sub>2</sub>), 2.55(s, CH<sub>3</sub>), 1.63(s, CH<sub>3</sub>), 0.11(s, 3CH<sub>3</sub>). MS(m/z): 228(M<sup>+</sup>), 139, 69(100%, 基峰).

### 3.7 12的合成

10g(0.025mol)NaOH溶于50ml H<sub>2</sub>O中，激烈搅拌和冷却下滴加12g(0.075mol)Br<sub>2</sub>，加Br<sub>2</sub>温度保持在10°C以下，然后冷至0°C，并在10°C以下加入5.7g(0.025mol)**11**溶于25ml二氧六环的溶液，反应混合物在室温下搅拌1h，生成的溴仿用分液漏斗分出。碱溶液用3gNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>的40mlH<sub>2</sub>O溶液处理，浓盐酸酸化。浓缩，过滤，滤液用乙醚反复萃取，萃取液用盐水、水洗，无水MgSO<sub>4</sub>干燥，蒸去溶剂，粗产物以3:2乙酸乙酯-己烷为洗脱剂，经60~120目硅胶柱层析纯化，蒸去溶剂得无色油状物**12**，4.8g，产率83%。TLC: 展开剂3:1乙酸乙酯-己烷，R<sub>f</sub>: 0.58。IR· $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ ·(cm<sup>-1</sup>): 2910, 1710, 1660, 1450, 1400, 920. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 10.10(s, COOH), 5.25(t, CH), 3.95(s, CH<sub>2</sub>), 2.75~2.30(m, 3CH<sub>2</sub>), 1.65(s, CH<sub>3</sub>), 0.11(s, 3CH<sub>3</sub>). MS(m/z): 230(M<sup>+</sup>), 213, 185, 141, 69(100%, 基峰).

### 3.8 13的合成

4.0ml(0.05mol)无水吡啶和3.7ml(0.05mol)SOCl<sub>2</sub>一同搅拌，冰水浴冷却下滴加11.5g(0.05mol)**12**，再加入2ml(0.025mol)SOCl<sub>2</sub>，室温下搅拌0.5h，后加热回流2h。过滤除去吡啶盐，滤液用丙酮萃取，萃取液用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗至中性，盐水洗，水洗，无水MgSO<sub>4</sub>干燥，蒸去溶剂，粗产物以2:1乙酸乙酯-己烷为洗脱剂，经60~120目硅胶柱层析纯化，蒸去溶剂得黄色油状物**13**，9.5g，产率76%。TLC: 展开剂4:1乙酸乙酯-己烷，R<sub>f</sub>: 0.53。IR· $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ ·(cm<sup>-1</sup>): 2910, 1795, 1669, 1450. <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 5.20(t, CH), 3.92(s, CH<sub>2</sub>), 2.80~2.10(m, 3CH<sub>2</sub>), 1.65(s, CH<sub>3</sub>), 0.10(s, 3CH<sub>3</sub>). MS(m/z): 248.5(M<sup>+</sup>), 213, 185, 141, 69(100%, 基峰).

### 3.9 4的合成

5.4g(0.05mol)氯甲酸乙酯和4.0g(0.06mol)Zn粉溶于50ml无水THF<sub>1</sub>中,加入几粒I<sub>2</sub>,然后加热回流2h,滴加12.4g(0.05mol)13溶于50ml无水THF的溶液,继续加热回流3h.冷至室温后,过滤,滤液用丙酮萃取,萃取液用盐水和水洗,无水MgSO<sub>4</sub>干燥,于旋转蒸发仪中蒸去溶剂,粗产物以1:2丙酮-石油醚为洗脱剂,经60~120目硅胶柱层析纯化,蒸去溶剂得淡棕红色油状物4,10.7g,产率75%.TLC:展开剂1:1丙酮-石油醚,R<sub>f</sub>:0.60.IR:ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup>(cm<sup>-1</sup>):2950,1750,1669,1459.<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>)δ(ppm):5.20(t,CH),4.60(m,CH<sub>2</sub>),3.95(s,CH<sub>2</sub>),2.70~2.25(m,3CH<sub>2</sub>),1.65(s,CH<sub>3</sub>),1.55(t,CH<sub>3</sub>),0.11(s,3CH<sub>3</sub>).MS(m/z):286(M<sup>+</sup>),258,116,88,60(100%,基峰).

### 参 考 文 献

- [1] 郑其煌等,中山大学学报(自然科学版),29(1990) 4
- [2] Umbreit M A et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 99(1977), 5526
- [3] Eugene E et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 79(1957), 1231
- [4] 郑其煌等,有机化学,9(1989),438
- [5] 王葆仁,有机合成反应(上册),科学出版社,1981,2
- [6] 李述文等编,实用有机化学手册,上海科学技术出版社,1981,297

## Studies on the Total Synthesis of Sarcophine

### II. The Synthesis of 6-Methyl-8-trimethylsiloxy-oct-6-ene-2-one-1-acid acetate

Zheng Qihuang\* Su Jingyu Zeng Longmei

#### Abstract

This paper reports the synthesis of 6-methyl-8-trimethylsiloxy-oct-6-ene-2-one-1-acid acetate. It is an important synthetic intermediate of sarcophine with its C<sub>9</sub>-C<sub>17</sub> fragment.

**Keywords** sarcophine, 6-methyl-8-trimethylsiloxy-oct-6-ene-2-one-1-acid acetate, synthesis

\*Department of Chemistry