

E-(1-羟基-2,2-二甲基-6-苯亚甲基-3,3-亚乙二氧基环己基)乙酸的合成

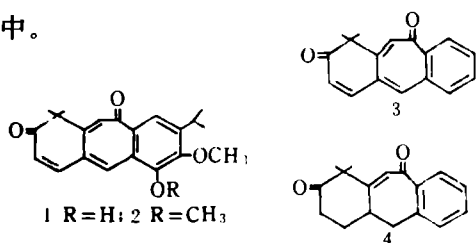
屠树滋 施欣忠 王德才¹ 沈文斌² 吴才郁² 华维一

(有机化学教研室;¹南京药物研究所, 210009)

摘要 本文报道了化合物 *E*-(1-羟基-2,2-二甲基-6-苯亚甲基-3,3-亚乙二氧基环己基)乙酸(12)的合成路线。并以2,2-二甲基-1,3-环己酮为起始原料,经过单缩酮化、羟醛缩合、Reformatsky 反应,酯水解四步反应制得目的物,总收率为13.9%。

关键词 美丽红豆杉素 B; 环己烷乙酸; 单缩酮化; Reformatsky 反应

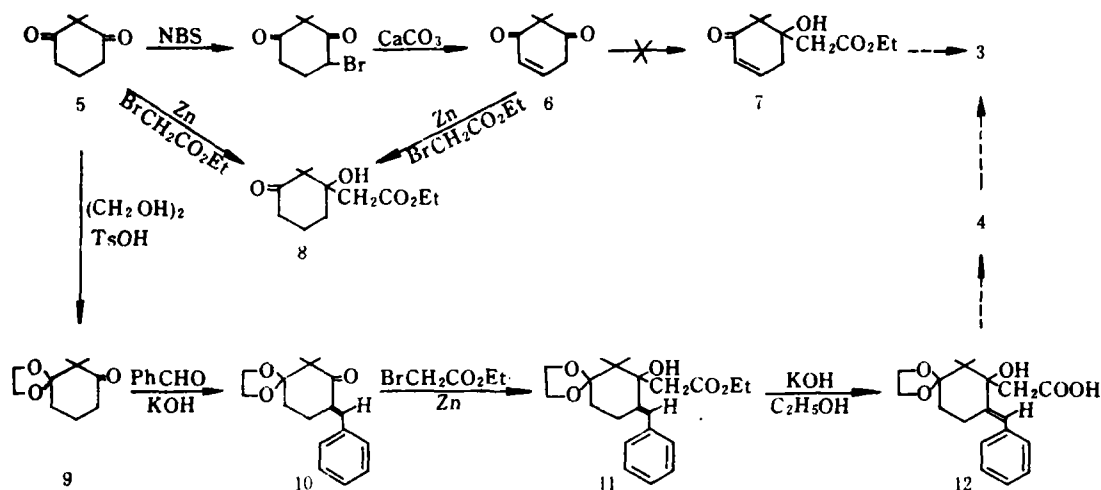
美丽红豆杉素 A(Taxamairin A, 1)和美丽红豆杉素 B(Taxamairin B, 2)是近年来从植物中分离^[1]得到的含有萘酮结构的三环二萜类化合物,具有抗癌活性。我们期望首先合成含有(6+7+6)母核结构的衍生物3或4,以探讨该类结构化合物的合成方法。本文报道中间体 *E*-(1-羟基-2,2-二甲基-6-苯亚甲基-3,3-亚乙二氧基环己基)乙酸(12)的合成,其环合工作正在进行之中。



我们曾考虑以2,2-二甲基-1,3-环己二酮(5)为起始原料,经溴化、脱氢得2,2-二甲基-4-环己烯-1,3-二酮(6)^[2];接着进行 Reformatsky 反应制备化合物7;然后再与苯甲醛缩合,酯水解、环合等数步反应合成化合物3。但化合物6与 Zn/BrCH₂CO₂Et 反应后,生成产物并非预期的化合物7,它的¹HNMR (CDCl₃)为: δ 1.04(s, 3H), 1.12(s, 3H), 1.28(t, 3H, J=7.2 Hz), 1.88(m, 4H), 2.55(m, 4H), 3.43(s, 1H, exchangeable with D₂O, -OH), 4.19(q, 2H, J=7.2 Hz)没有观

察到烯氢的吸收峰,分析可能为双键被氢化的产物,3-羟基-2,2-二甲基-3-乙氧羰基甲基环己酮(8)。用化合物5为底物,进行 Reformatsky 反应,所得产物的 TLC 和¹HNMR 谱与化合物8完全一致。由于在化合物8的环上 C₄位引入官能团较困难,因此,我们设计了另一条路线以期合成化合物4,通过它脱氢制得化合物3,反应见下页。

化合物5与适量的乙二醇,在对甲苯磺酸的催化下,制得单缩酮化合物9。化合物9在 KOH 稀水溶液中与苯甲醛进行羟醛缩合,收率很低;改用95%乙醇为溶剂,室温搅拌24 h,收率可达95.3%。缩合产物的 IR 1670(ν_{C=O}), 1590(ν_{C=C})两个强吸收峰和¹HNMR 7.36 ppm 处烯质子的吸收峰,提示产物为共轭的 α,β-不饱和酮^[3]。考察缩合物的分子模型,在 Z 型结构中,芳环由于其邻氢受到羰基氧的排斥作用,不能与 C=C=O 单元处于同一平面,而 E 型结构中,芳环邻氢与脂环 C₅平伏键氢作用较小, C=C=O 官能团能够与苯环有效地共轭。注意到 IR 谱中 ν_{C=O} 和 ν_{C=C} 的数值较低,峰强度大;以及¹HNMR 谱中烯氢处于较低场(受到羰基的去屏蔽作用),推测产物为 E-构型。进一步比较缩合物与已知化合物 E-2-甲基-6-苯亚甲基环己



酮和Z-2-甲基-6-苯亚甲基环己酮的IR、¹HNMR图谱^[4,5],确定所得缩合产物为E-2,2-二甲基-6-苯亚甲基-3,3-亚乙二氧基环己酮(10)。

化合物10进行 Reformatsky 反应,收率为41.1%,回收得到的原料能够继续使用。化合物11的¹HNMR谱中,酯基的α-位两个质子显示不等价,同碳偶合形成AB系统,化学位移δ值为2.60和3.52,偶合常数J=14.4 Hz,其结构由¹³CNMR进一步确证。

实验部分

熔点用WL-1型显微熔点仪测定,温度计未校正。红外光谱仪为Shimadzu IR-400;核磁共振仪为JEOL FX-90Q,TMS内标,CDCl₃为溶剂;质谱仪为Varin MAT-711型;元素分析仪为CARLO ERBA-1106。柱层析硅胶(青岛海洋化工厂分厂)为100~200目。

2,2-二甲基-3,3-亚乙二氧基环己酮(9)的制备

化合物5 4.4 g,乙二醇1.5 g,对甲苯磺酸0.1 g,无水苯50 ml,搅拌回流分水,TLC跟踪反应,17 h约有一半原料反应。改变投料比及反应条件,并不能使原料全部消失。反应混合物冷却至室温,用10% NaOH水溶液洗涤,水洗,干燥(K₂CO₃)。浓缩,残留物用硅胶柱层析,石油醚-乙酸乙酯(20:1→6:1)梯度洗脱。合并浓缩,回收原料1.1 g。化合物9为无色透明油状物(2.7 g,46.7%); IR (Liquid film) ν 1710 (C=O), 1130, 1070

cm⁻¹; ¹HNMR δ 1.14 (s, 6H, C₂-2CH₃), 1.56-1.95 (m, 4H, C₄-CH₂, C₅-CH₂), 2.42 (t, 2H, J=6.1 Hz, C₆-CH₂), 3.95 (s, 4H, -OCH₂CH₂O-)。

化合物9与NH₄OH·HCl在95% C₂H₅OH-C₆H₅N中回流反应30 min制得其衍生物肟,用C₂H₅OH-H₂O重结晶得白色固体: mp 151-153°C; Anal C₁₀H₁₇NO₃, C 79.33, H 11.38, N 9.29 (Req C 79.41, H 11.33, N 9.26)。

E-2,2-二甲基-6-苯亚甲基-3,3-亚乙二氧基环己酮(10)的制备

化合物9 1.0 g,95%乙醇15 ml,KOH 0.3 g,新蒸苯甲醛1.1 ml,室温搅拌20-30 h,至原料反应完全。冷却析晶,抽滤得粗品,用70%乙醇洗涤,石油醚洗涤,得白色固体。母液浓缩干,加入10 ml H₂O溶解,乙醚提取,醚层水洗至中性,加入过量的饱和NaHSO₃水溶液,充分搅拌以除去过量的苯甲醛。分出醚层,水洗,干燥(Na₂SO₄)。过滤浓缩,残留物粗品用C₂H₅OH-H₂O重结晶。得白色片状固体化合物10 (1.41 g, 95.3%); mp 89-91°C; IR (KBr) ν 1670 (C=O), 1590 (C=C), 1570, 1280, 1130, 1090, 1050, 762, 685 cm⁻¹; ¹HNMR δ 1.20 (s, 6H, C₂-2CH₃), 1.94 (t, 2H, J=7.2 Hz, C₄-CH₂), 2.84 (dt, 2H, J=7.2, 2.7 Hz, C₅-CH₂), 4.01 (s, 4H, -OCH₂CH₂O-), 7.36 (d, 6H, =CH-, Ar-H)。MS m/z 272.1408 (M⁺, 计算值 272.1413), 257.1185, 229.0819, 185.0977; EI-MS m/z 272 (M⁺, 77), 257 (19), 229 (68), 201 (18), 185 (100), 186 (23), 130 (24), 129 (36), 116 (36), 115 (61), 99 (89), 91 (20), 87 (21), 86 (45), 41 (33)。

E-(1-羟基-2,2-二甲基-6-苯亚甲基-3,3-亚乙二氧

基环己基)乙酸乙酯(11)的制备

化合物 10 2.2 g, $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ 1.75 g, 新鲜活化的锌粉 0.9 g, 碘 0.2 g, 无水无噻吩苯 65 ml, 搅拌回流 4 h. 冷却至室温, 加入 10% H_2SO_4 20 ml 分解反应混和物及未反应的锌粉. 分出有机层, 水层用苯提取二次, 合并有机层. 用 5% NaOH 洗涤, 水洗至中性, 干燥(Na_2SO_4). 过滤, 浓缩, 残留物柱层析分离, 石油醚-乙酸乙酯(20:1)洗脱. 合并浓缩, 回收原料 1.12 g. 另得无色油状物, 冷后固化得浅黄色固体(1.20 g, 41.1%); mp 58~60°C; IR(KBr) ν 3500(br. -OH), 1708(酯 C=O), 1600(m), 1305, 1190, 1160, 1050, 1025, 710, 700 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 1.04(s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$), 1.10(s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$), 1.20(t, 3H, $J=7.2$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.50-1.75(m, 2H, $\text{C}_4\text{-CH}_2$), 1.80-2.40(m, 2H, $\text{C}_5\text{-CH}_2$), 2.51, 2.67, 3.45, 3.61(s, AB system, 2H, $J=14.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 3.75-4.04(m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.08(q, 2H, $J=7.2$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.25(s, 1H, exchangeable with D_2O , -OH), 6.71(d, 1H, $J=1.2$ Hz, $=\text{CH}-$), 7.05-7.45(m, 5H, Ar-H), ^{13}C NMR δ 14.3(q), 15.6(q), 20.4(q), 22.7(t), 31.1(t), 41.1(t), 48.4(s, C_2), 60.7(t), 64.4(t), 65.5(t), 78.2(s, C_1), 112.5(s, C_3), 124.5(d), 126.2(d), 128.0(d, 2C), 128.9(d, 2C), 138.1(s), 141.3(s, C_6), 173.9(s, C=O).

E-(1-羟基-2,2-二甲基-6-苯亚甲基-3,3-亚乙二氧基环己基)乙酸(12)的制备

化合物 11 0.5 g, KOH 0.5 g, 95% $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 10 ml, 回流 3 h. 反应液浓缩, 加入水 10 ml, 乙酸乙酯提取三次, 弃去有机层. 水层用 10% H_2SO_4 酸化至 pH=1~2, 乙醚提取三次, 醚层合并, 饱和 NaCl 水溶液洗涤, 干燥

(Na_2SO_4). 过滤, 浓缩, 残留物柱层析分离, 用石油醚-乙酸乙酯(3:1)洗脱. 合并浓缩后, 得白色固体(0.35 g, 76.1%); mp 172-174°C; IR(KBr) ν 3480(-OH), 3000-2800(br. center at 2900), 1725, 1705, 1630(m), 1200, 745, 700 cm^{-1} ; Anal $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5$ C 68.56, H 7.23(Req C 68.65, H 7.28); ^1H NMR δ 1.03(s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$), 1.08(s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$), 1.62(t, 2H, $J=7.2$ Hz, $\text{C}_4\text{-CH}_2$), 2.15-2.70(m, 2H, $\text{C}_5\text{-CH}_2$), 2.60, 2.77, 3.28, 3.45(AB system, $\delta_A=2.70$, $\delta_B=3.35$, 2H, $J=15.3$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 3.97(m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 6.67(s, 1H, $=\text{CH}-$), 7.05-7.40(m, 5H, Ar-H), -OH 和 $-\text{CO}_2\text{H}$ 未观察到; EI-MS m/z 288($\text{M}-\text{CO}_2$) $^+$ (16), 270(32), 244(20), 228(21), 226(58), 225(40), 211(21), 201(100), 183(36), 173(27), 155(54), 141(31), 105(33), 91(18), 71(25), 43(63).

参考文献

- 1 梁敬钰, 闵知大, 水野瑞夫. 美丽红豆杉二萜的研究. 化学学报, 1988; 46(1): 21
- 2 屠树滋, 施欣忠, 吴才郁等. 2,2-二甲基-4-环己烯-1,3-二酮的合成. 中国药科大学学报, 1991; 22(3): 173
- 3 Harsall TG, Troke JA. The structure of three new meliacins isolated from khaya anthotheca heartwood. *J Chem Soc Perkin Trans I*, 1975; (18): 1758
- 4 Hassner A, Mead TC. The stereochemistry of 2-benzalcylohexanones and 2-benzalcylopentanones. *Tetrahedron*, 1964; 20: 2201
- 5 Rowland AT, Brechbiel MW, Gereus AS. An aldol condensation-photochemical-bromination sequence with emphasis on spectroscopic interpretations. *J Chem Edu*, 1985; 62: 908
- 6 Ruppert JF, White JD. The reformatsky reaction in a continuous flow system: An improved procedure for preparation of β -hydroxy esters. *J Org Chem*, 1974; 39(2): 269

Synthesis of *E*-(3,3-Ethylenedioxy-1-Hydroxy-2,2-Dimethyl-6-Phenylmethylene) Cyclohexylacetic Acid

Tu Shuzi, Shi Xinzong, Wang Decai¹, Sheng Wenbin, Wu Caiyu and Hua Weiyei

Department of Organic chemistry; ¹Nanjing Institute of Materia Medica, 210009

The route of synthesizing *E*-(3,3-ethylenedioxy-1-hydroxy-2,2-dimethyl-6-phenylmethylene) cyclohexylacetic acid (12) was designed. This compound, which was obtained from 2,2-dimethyl-1,3-cyclohexanedione via monoketalization, condensation with benzaldehyde, Reformatsky reaction and hydrolysis, is an important intermediate for the synthesis of derivative (3) of taxamairin B.

Key words Taxamairin B; Cyclohexylacetic acid; Monoketalization; Reformatsky reaction