

4-[(4S, 5R)-2,2-二甲基-5-乙烯基-1,3-二氧-戊环基]丙醛的合成^①

梁国娟, 张淑蓉

重庆医科大学药学院, 重庆 400016

摘要: 报道了一种以天然手性异维生素 C 为原料, 经历羟基保护、内酯还原、Wittig 反应等共 8 步反应, 合成 Aigialomycin D 中间体 4-[(4S, 5R)-2,2-二甲基-5-乙烯基-1,3-二氧-戊环基]丙醛的新方法.

关键词: 异维生素 C; 4-[(4S, 5R)-2,2-二甲基-5-乙烯基-1,3-二氧-戊环基]丙醛; 合成

中图分类号: R914.5

文献标志码: A

文章编号: 1673-9868(2014)11-0122-04

Aigialomycin D 是从泰国红树林菌 *Aigialus parvus* BCC 5311 中分离出来的一种新型十四元大环内酯^[1]. 研究表明该化合物具有潜在的抗疟疾活性和抗癌活性^[2]. 近年来, 有关 Aigialomycin D 的合成虽有报道^[3-6], 但合成步骤多, 产率低. 本文报道一种以廉价易得的异维生素 C 为起始原料, 合成 Aigialomycin D 的关键手性中间体 4-[(4S, 5R)-2,2-二甲基-5-乙烯基-1,3-二氧-戊环基]丙醛的简便方法, 该方法合成路线短, 收率高, 为进一步提高 Aigialomycin D 的全合成产率打下基础. 合成路线见图 1.

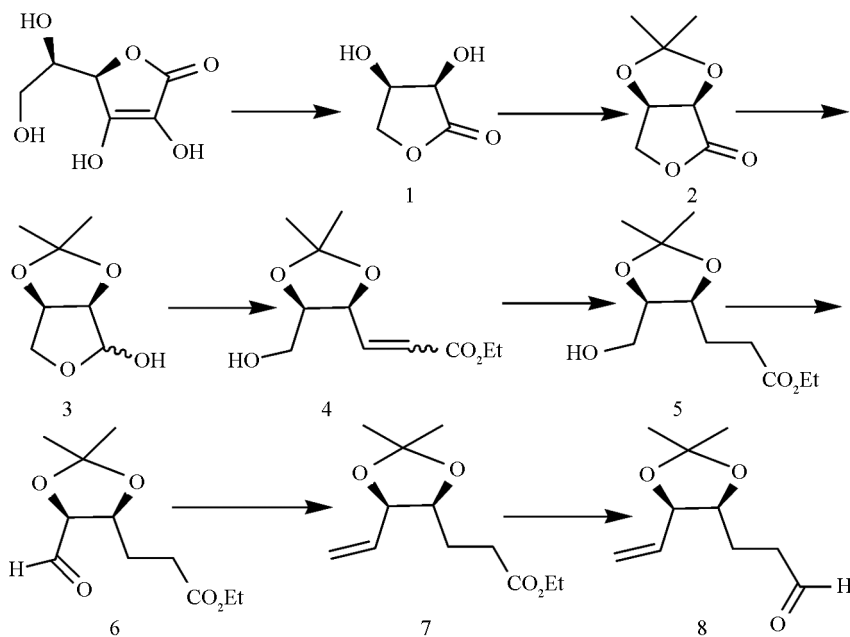


图 1 4-[(4S, 5R)-2,2-二甲基-5-乙烯基-1,3-二氧-戊环基]丙醛的合成路线图

① 收稿日期: 2013-12-16

基金项目: 重庆市自然科学基金项目(CSTC2012JJA0057).

作者简介: 梁国娟(1977-), 女, 山西襄汾人, 博士, 讲师, 主要从事药物化学的研究.

通信作者: 张淑蓉, 硕士, 副教授.

1 主要仪器与试剂

所用测试仪器为: Yanaco Mp-500 显微熔点测定仪(温度计未校正); Nicolet Avatar 360 FT-IR 傅立叶红外光谱仪; Varian unity⁺ 500 型核磁共振波谱仪, 溶剂为 CDCl₃ (除非另有说明), 内标为四甲基硅烷; Bruker Dalton Esquire 3000plus 质谱仪, Perkin-Elmer 341 微量旋光仪.

所用试剂: 实验所用各种试剂均为分析纯, 溶剂的干燥和纯化均按标准方法处理. 产物的分离提纯所用的硅胶为青岛海洋化工集团公司生产的薄层层析硅胶 H(60 型, 化学纯). TLC 所用薄层层析板为烟台芝罘黄务硅胶试验厂生产的薄层层析硅胶 HSGF₂₅₄ 板.

2 实验步骤

2.1 (2R, 3R)-二羟基- γ -丁内酯 1 的合成

取异维生素 C(35.2 g, 200 mmol)于烧杯中, 加 500 mL 水搅拌至溶解, 反应液置冰浴中冷却至 10 ℃ 左右, 再分批加入无水碳酸钠粉末(42.4 g, 400 mmol), 这时反应液呈黄色. 保持温度在 10 ℃, 然后缓慢滴加 31% 过氧化氢(44 mL, 450 mmol), 滴加过程中反应液放热, 保持反应液的温度处于 10~20 ℃, 加完后, 继续搅拌 5 min, 然后将反应液加热至 42 ℃, 继续搅拌 30 min. 反应完毕后, 加入活性碳(8 g), 将反应液加热至 70~80 ℃, 搅拌直到 KI 淀粉试纸不再变蓝. 热过滤后, 用 3×20 mL 开水洗涤滤渣, 滤液用 6 mol/L 盐酸酸化至 pH=1, 减压蒸馏彻底除水(温度小于 60 ℃), 所得固体混合物用 5×100 mL 乙酸乙酯回流萃取, 蒸去溶剂后用乙酸乙酯重结晶得到白色针状晶体 1(22.5 g, 95.5%), m. p. 100~103 ℃; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -70.8^{\circ}(c=0.5, \text{H}_2\text{O})$; IR(KBr) ν_{max} : 3 400, 1 773 cm⁻¹; ¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃) δ : 4.19(d, 1H, $J=10.0$ Hz), 4.37(m, 2H), 4.45(d, 1H, $J=4.5$ Hz); MS(ESI, m/z): 119.2(MH⁺, 100).

2.2 (2R, 3R)-O, O-亚丙基-D-赤酮酸内酯 2 的合成

向单颈烧瓶中加入化合物 1(0.59 g, 5 mmol)、丙酮(4.45 mL)、2,2-二甲氧基丙烷(8.9 mL, 6 mmol)和 p-TsOH(0.01 g, 催化量), 室温氮气保护下搅拌 6 h^[7], 反应毕, 用氨水(0.1 mL)终止反应, 减压蒸除溶剂, 残渣溶于乙醚(20 mL)中, 加入无水硫酸钠(0.72 g)搅拌 5 min, 抽滤, 滤渣用乙醚(2×20 mL)洗涤, 蒸去溶剂, 然后从乙醚中重结晶得细针状白色晶体 2(0.73 g, 92%), m. p. 68~69 ℃; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -105.8^{\circ}(c=0.255, \text{H}_2\text{O})$; { lit[7]., m. p. 68~68.5 ℃; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -112^{\circ}(c=1.5, \text{H}_2\text{O})$ }; IR(KBr) ν_{max} : 1 769.4 cm⁻¹; ¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃) δ : 1.41(s, 3H), 1.49(s, 3H); 4.41(dd, 1H, $J=3.5, 11.0$ Hz), 4.47(d, 1H, $J=11.0$ Hz), 4.75(d, 1H, $J=5.5$ Hz), 4.88(dd, 1H, $J=4.0, 5.5$ Hz); MS(ESI, m/z): 158.9(MH⁺, 100).

2.3 (2R, 3R)-O, O-亚丙基-D-赤藓糖 3 的合成

取化合物 2(0.79 g, 5 mmol)溶解于二氯甲烷(20 mL)中, 然后将反应混合物冷却至 -78 ℃, 缓慢滴加 1.0 mol/L 二异丁基氢化铝(DIBAL-H)的甲苯溶液(6 mL, 6 mmol), 然后于 -78 ℃ 下继续搅拌 1 h, 反应毕, 加入甲醇(3.2 mL)终止反应, 将反应液自然升温至室温, 然后将其倾入 V(乙酸乙酯)/V(水) (20 mL/20 mL)混合液中, 搅拌, 慢慢滴加稀硫酸溶液至有机层和水层分层明显, 分出有机层, 水层用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取, 合并有机层并用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 减压蒸除溶剂, 快速柱层析(V_{EtOAc}: V_{PE} = 7: 13)纯化得无色油状液体 3(0.72 g, 90%), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -70.8^{\circ}(c=1.08, \text{CHCl}_3)$; { lit[7]., $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -77.03^{\circ}(c=2.0, \text{CHCl}_3)$ }; IR(KBr) ν_{max} : 3 442 cm⁻¹; ¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃) δ : 1.32(s, 3H), 1.47(s, 3H); 3.46(s, 1H), 4.03(m, 2H), 4.57(d, 1H, $J=6.0$ Hz), 4.84(dd, 1H, $J=3.5, 6.0$ Hz), 4.42(d, 1H, $J=1.5$ Hz); MS(ESI, m/z): 159.9(M⁺, 100).

2.4 3-[(4S, 5R)-2,2-二甲基-5-羟甲基-1,3-二氧戊烷-4-基]丙烯酸乙酯 4 的合成

向单颈烧瓶中加入化合物 3(0.39 g, 2.5 mmol)、(乙酯基亚甲基)三苯基磷(0.96 g, 2.75 mmol)和乙二醇二甲醚(5 mL), 氮气氛围下回流搅拌 4 min, 反应完毕后, 减压蒸除溶剂, 快速柱层析(V_{EtOAc}: V_{PE} = 2: 23)

得顺反异构体混合物 4(E: Z=1.3: 1, 0.46 g, 82%). Z-4: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +147.7^\circ (c=1.08, \text{CHCl}_3)$; IR(film) ν_{max} : 3 458, 1 715, 1 646 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.29(t, 3H, $J=7.0$ Hz), 1.40(s, 3H); 1.53(s, 3H), 2.08(s, 1H), 3.47(d, 1H, $J=10.0$ Hz), 3.61(d, 1H, $J=11.5$ Hz), 4.18(q, 2H, $J=7.0$ Hz), 4.57(m, 1H), 5.59(t, 1H, $J=7.0$ Hz), 5.93(d, 1H, $J=11.5$ Hz), 6.38(dddd, 1H, $J=1.5, 11.5, 7.0$ Hz); MS(ESI, m/z): 230.9(MH^+ , 100), 248.0($\text{M}+\text{NH}_4^+$, 100). E-4: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +16.9^\circ (c=1.10, \text{CHCl}_3)$; IR(film) ν_{max} : 3 470, 1 720, 1 659 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.29(t, 3H, $J=7.0$ Hz), 1.40(s, 3H); 1.52(s, 3H), 2.81(s, 1H), 3.57(d, 2H, $J=6.0$ Hz), 4.37(dd, 1H, $J=6.0, 13.0$ Hz), 4.20(q, 2H, $J=7.0$ Hz), 4.81(m, 1H), 6.13(dd, 1H, $J=1.5, 15.5$ Hz), 6.90(dd, 1H, $J=5.5, 15.5$ Hz); MS(ESI, m/z): 230.9(MH^+ , 100).

2.5 3-[(4S, 5R)-2,2-二甲基-5-羟甲基-1,3-二氧戊烷-4-基]丙酸乙酯 5 的合成

向 25 mL 三颈瓶中加入化合物 4(0.46 g, 2.05 mmol)、10%Pd/C(0.1 g, 0.9%) 和 EtOAc(10 mL), 用氢气置换反应瓶中空气, 然后在氢气氛围中室温下搅拌 4 h, 至 TLC 检测反应完全. 反应混合物过滤, 滤渣用乙酸乙酯(2×10 mL)洗涤, 蒸去溶剂, 快速柱层析($V_{\text{EtOAc}}: V_{\text{PE}}=3: 7$)纯化得到黄色油状物 5(0.44 g, 96%), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0.796^\circ (c=1.13, \text{CHCl}_3)$; IR(film) ν_{max} : 3 467, 1 734 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.26(t, 3H, $J=7.0$ Hz), 1.35(s, 3H); 1.46(s, 3H), 1.83(dd, 2H, $J=7.5, 14.5$ Hz), 2.47(m, 3H), 3.65(d, 2H, $J=5.0$ Hz), 4.16(m, 4H, $J=7.0$ Hz); MS(ESI, m/z): 232.9(MH^+ , 100).

2.6 3-[(4S, 5S)-2,2-二甲基-5-甲酰基-1,3-二氧戊烷-4-基]丙酸乙酯 6 的合成

向圆底烧瓶中加入乙酸钠(0.24 g, 2.85 mmol)、PCC(6.22 g, 28.8 mmol)、4 Å 分子筛(2.68 g) 和 90 mL 二氯甲烷, 搅拌下向其中逐滴加入化合物 5(2.68 g, 11.55 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液, 室温下继续搅拌 3 h, 减压蒸去溶剂, 残留物用乙醚(4×100 mL)萃取, 硅胶柱过滤并用乙醚洗脱后, 减压蒸去乙醚得无色油状液体化合物 6(2.13 g, 80%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -22.0^\circ (c=1.00, \text{CHCl}_3)$; IR(film) ν_{max} : 3 005, 2 254, 1 730 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.26(t, 3H, $J=7.1$ Hz), 1.40(s, 3H); 1.58(s, 3H), 1.72~1.82(m, 1H), 1.91~1.99(m, 1H), 2.38~2.54(m, 2H), 4.14(q, 2H, $J=7.1$ Hz), 4.30(dd, 1H, $J=3.1, 7.2$ Hz), 4.38(ddd, 1H, $J=3.8, 7.2, 10.8$ Hz), 9.67(d, 1H, $J=3.1$ Hz); MS(ESI, m/z): 231.0(MH^+ , 100).

2.7 3-[(4S, 5R)-2,2-二甲基-5-乙烯基-1,3-二氧戊烷-4-基]丙酸乙酯 7 的合成

取化合物 6(4.7 g, 24.8 mmol)溶于四氢呋喃(40 mL)中, 冷却至 -30°C 后加入亚甲基三苯基磷(在 -30°C 氩气下, 用甲基三苯基溴化磷(33.6 g, 96 mmol)与 n -丁基锂(35 mL 1.6 mol/L 正己烷溶液, 56 mmol)反应制取), 并在此温度下搅拌 30 min, 缓慢升至室温后搅拌 2 h, 反应混合物倒入 200 mL 乙醚中搅拌 10 min. 减压蒸除溶剂, 快速柱层析($V_{\text{EtOAc}}: V_{\text{PE}}=1: 1.8$)纯化得无色液体化合物 7(4.00 g, 71%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20.0^\circ (c=1.50, \text{EtOH})$; IR(film) ν_{max} : 3 010, 2 986, 2 936, 1 734 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.26(t, 3H, $J=7.2$ Hz), 1.35(s, 3H); 1.47(s, 3H), 1.71~1.77(m, 2H), 2.33~2.51(m, 2H), 4.09~4.17(m, 3H), 4.53(dd, 1H, $J=6.8, 7.6$ Hz), 5.25(d, 1H, $J=10.3$ Hz), 5.33(d, 1H, $J=17.5$ Hz), 5.81(ddd, 1H, $J=7.6, 10.3, 17.5$ Hz); MS(ESI, m/z): 229.0(MH^+ , 100).

2.8 3-[(4S, 5R)-2,2-二甲基-5-乙烯基-1,3-二氧戊烷-4-基]丙醛 8 的合成

向圆底烧瓶中加入化合物 7(0.2 g, 0.88 mmol)和无水 THF(4 mL), 冷却至 -78°C 后, 缓慢滴加 DIBAL-H(1 mol/L)的甲苯溶液(0.88 mL)并使反应混合物在 -78°C 下搅拌 1.5 h. 加入 CH_3OH 终止反应后, 将反应混合物升温至室温, 过滤, 残渣用乙醚洗涤, 合并滤液和洗涤液, 减压蒸除溶剂得粗产物. 快速柱层析纯化得油状液体产物 8(128 mg, 80%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25.4^\circ (c=1.00, \text{CHCl}_3)$; IR(film) ν_{max} : 2 922, 2 854, 1 720, 1 376, 1 216, 1 165, 1 054, 933, 871 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.35

(s, 3H); 1.47(s, 3H), 1.74(q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.60(m, 2H), 4.15(m, 1H), 4.53(m, 1H), 5.25(d, 1H, $J = 10.4$ Hz), 5.33(d, 1H, $J = 17.1$ Hz), 5.81(m, 1H), 9.80(s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 23.4, 25.5, 28.1, 40.6, 77.2, 79.4, 108.4, 118.7, 133.7, 201.8; MS (ESI, m/z): 185.2(MH^+ , 100).

参考文献:

- [1] ISAKA M, SUYARNSESTAKORN C, TANTICHAROEN M. Aigialomycins A-E, New Resorcylic Macrolides from the Marine Mangrove Fungus *Aigialus parvus* [J]. *J Org Chem*, 2002, 67: 1561—1566.
- [2] BARLUENGA S, DAKAS P, FERANDIN Y, et al. Modular Asymmetric Synthesis of Aigialomycin D, a Kinase-Inhibitory Scaffold [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2006, 45: 3951—3954.
- [3] GENG X, DANISHEFSKY S. Total Synthesis of Aigialomycin D [J]. *J Org Lett*, 2004, 6: 413—416.
- [4] YANG Z, GENG X, SOLIT D, et al. New Efficient Synthesis of Resorcinylic Macrolides via Ynolides: Establishment of Cyclopropanedicol as Synthetically Feasible Preclinical Anticancer Agent Based on Hsp90 as the Target [J]. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 7881—7889.
- [5] LU J, MA J, XIE X, et al. Enantioselective Total Synthesis of Aigialomycin D [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, 17: 1066—1073.
- [6] VU N, CHAI C, LIM K, et al. An Efficient and Practical Total Synthesis of Aigialomycin D [J]. *Tetrahedron*, 2007, 63: 7053—7058.
- [7] 俞善信, 陈清泉. 对甲苯磺酸催化合成缩醛/酮 [J]. *益阳师范专科学校学报*, 1996, 13: 50—53.

Synthesis of the Key Intermediate of Aigialomycin D from Iso-Vitamin C

LIANG Guo-juan, ZHANG Shu-rong

College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract: Aigialomycin D, a member of the group of 14-membered resorcinylic macrolides isolated from the marine mangrove fungus *Aigialus parvus* BCC 5311, has been shown to possess potent antitumour and anti-malarial activity. In this paper a new route for the synthesis of the key intermediate of aigialomycin D, from iso-vitamin C is described. The target compound is synthesized in 8 steps, including hydroxyl protection, lactone reduction, Wittig reaction and others.

Key words: iso-vitamin C; aigialomycin D; synthesis

责任编辑 潘春燕

