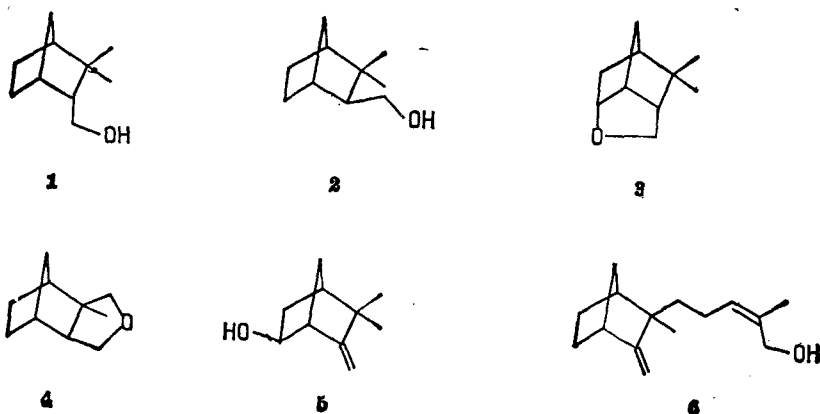


次溴酸异莰烷酯的光分解反应及其在 Noji 菊醇合成中的应用

刘铸晋 陈庆之 刘尧权*

(中国科学院广州化学研究所, 广州)

Barton 反应可选择性地在未活化碳原子上导入活性基团, 因此被广泛应用于有机合成^[1,2]. 异莰烷醇的 Barton 反应似亦可将异莰烷的骨架碳活化. 1968 年 Lhomme 等^[3]报道了异莰烷醇的四醋酸铅氧化反应, *endo*-异莰烷醇(**1**)和 *exo*-异莰烷醇(**2**)反应分别得到环醚**3**和**4**, 但环醚得率低, 主要产物是醋酸异莰烷酯. 本文研究了异莰烷醇两种异构体在 Br₂-HgO 光照条件下的 Barton 反应, 得到**3**和**4**, 产率较高. 由环醚**3**开环经五步转化选择性地合成了 Noji 菊醇^[4](Nojigiku Alcohol **5**); 环醚**4**可作为 β -檀香醇(**6**)合成中的潜在中间体.



结果与讨论

次溴酸异莰烷酯的光分解反应

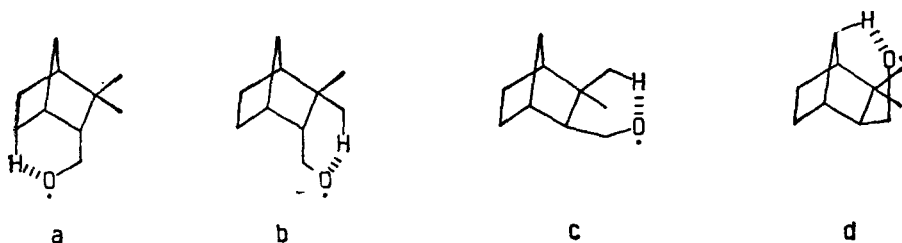
在 Barton 反应的各种引发方法中, Br₂-HgO 光照法操作较为简单, 反应先生成次溴酸酯, 后者经光照分解产生氧自由基, 然后发生分子内 1, 5-氢转移, 最终得四氢呋喃环化合物.

实验所用**1**由(±)-莰烯硼氢化^[5]制得(其中**2**约含 5%). 将**1**溶于正戊烷, 在黄色氧化汞存在下和溴反应, 同时用 500W 卤钨灯照射, 所得产物经气相色谱分析: **3**占 85%, 另有 5% 未反应原料.

2由 *exo*-异莰烷醇^[6]还原得到(约含 9% **1**, 由于还原过程中部分异构化所致). **2**的反应产物中, **4**占 58%, 有 15% 未反应原料.

3和**4**的光谱数据与 Lhomme 等报道的^[3]完全一致.

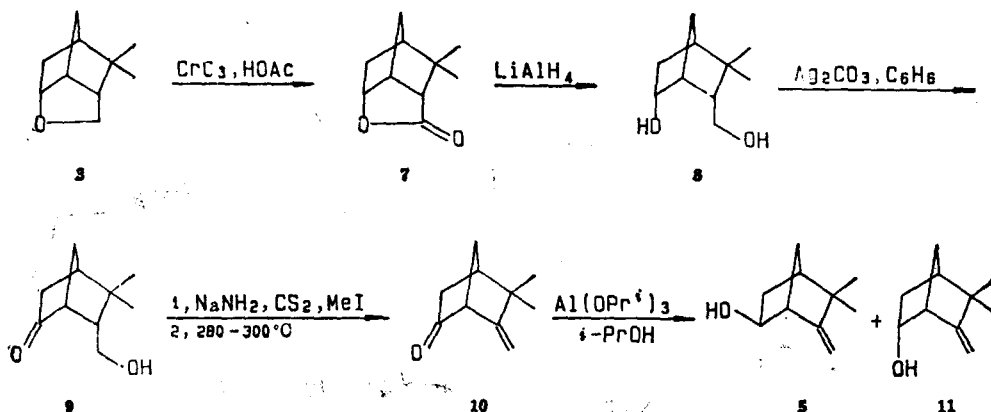
理论上, 异莰烷醇的 Barton 反应有四种可能的攫氢方式(a—d). 从分子模型可以看到, 方式 a 和 b 的攫氢距离差不多, 而方式 d 的攫氢距离是 c 的 1.5 倍. 由于反应需要形成环状



过渡态,要求有比较靠近的空间位置;另一方面,仲碳上氢比甲基氢更容易被攫取,所以,1得到产物3,而2得到4.

Noji 菊醇(5)的合成

5存在于日本菊花(*Chrysanthemum japonese*)中^[4,7],是从自然界分离到的第一个含氧萜烯衍生物,具有浓郁的花香,用于香料的配制^[8].对于5的合成已有较多的文献报道^[9-13],现有的合成方法主要通过萜烯的自由基氧化^[11]和醋酸异龙脑酯的三氧化铬“远程”氧化^[12]在萜烯环的6-位引入羟基,但反应的选择性不高.利用1的Barton反应可以高选择性地达到这一目的.由环醚3经下列转化可合成此醇.



据文献报道^[14], AlCl₃-NaI-CH₃CN 体系可使四氢呋喃环选择性地开环,得δ-碘代醇;但此法用于3不起反应,可能是因为3的环状结构比较稳定的缘故.将3用三氧化铬氧化得到内酯7,然后锂铝氢还原开环得二醇8.8容易分子内脱水,在酸催化(*p*-TsOH/苯回流)或加热(140°C/DMSO)条件下,完全脱水转化成环醚3,这一实验也证明了化合物3环状骨架的稳定性.8用碳酸银氧化可以选择地氧化其中的仲羟基,得醇酮9,另有少量因伯羟基被氧化而生成7,反应选择性为9:7=6.7:1.将9制成黄原酸酯,然后于280—300°C进行热分解,得到化合物10,其红外光谱在3068, 1650和890 cm⁻¹处有强的末端双键特征吸收.

据文献报道^[7],10用锂铝氢还原主要得5的*endo*-异构体11.对于二环[2.2.1]庚酮系列^[15],采用 Meerwein-Porndorf-Verley 法所得主要产物为热力学上较稳定的*exo*-异构体.为了选择性地得到5,我们将MPV法用于10,所得结果和预期的一样,产物中*exo*:*endo*=6.6:1,经制备色谱分离后得5的纯品,其物理常数、光谱数据均与文献报道一致^[7].

实 验

熔点均未校正.红外光谱用 Perkin-Elmer 352 型仪测定. ¹H NMR 和 ¹³C NMR 用

JNM-90Q 型仪测定, CDCl_3 作溶剂, TMS 为内标. 质谱 TMS-300 型仪测定. 气相色谱分析在 SO-7 型仪上进行, K-20M 或 OV-17 毛细管柱 (Perkin-Elmer 公司), $45.72\text{ m} \times 0.254\text{ mm}$. 制备色谱使用 Shimadzu GC-9A 型仪, DEG-20M 柱 ($2\text{ m} \times 6\text{ mm}$). 薄层层析和柱层析分别用青岛产硅胶 G 和硅胶 H.

1 的次溴酸酯光分解反应 将 2.0 g (0.013 mol) **1** 溶于 50 mL 正戊烷 (经浓硫酸、饱和 KMnO_4 - $1.5\text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}\text{H}_2\text{SO}_4$ 溶液洗涤, 由 LiAlH_4 中蒸出), 加入 4.0 g (0.019 mol) 黄色氧化汞粉末 (经 100°C 干燥 2 h), 通 N_2 保护, 同时用 500 W 卤钨灯在瓶外照射, 慢慢滴加 10 mL 含 0.80 mL (0.016 mol) 溴的正戊烷溶液, 约 20 min 加完, 继续反应 2 h , 过滤. 沉淀用正戊烷洗涤, 蒸干溶剂后得 1.85 g 液体. GC 分析: **3** 占 85% , 另有 5% 左右 **1**. 柱层析分离 ($95:5$ 石油醚-丙酮洗脱) 得 1.19 g **3** (得率 60%) 和 150 mg **1**. **3** 经升华, m. p. $88-91^\circ\text{C}$ (文献值^[3] $85-89^\circ\text{C}$). ν_{\max} (薄膜): $1063, 1047, 1028, 982, 953, 909\text{ cm}^{-1}$. δ_{H} : 0.94 (3H , s, CH_3), 1.02 (3H , s, CH_3), $3.38-3.74$ (2H , m, CH_2-O), 4.26 (1H , t, $J=6\text{ Hz}$, $\text{CH}-\text{O}$) ppm. m/z : $152(\text{M}^+, 40.8\%)$, $137([\text{M}-\text{CH}_3]^+, 27.9)$, $122([\text{M}-2\text{CH}_3]^+, 53.7)$, 69 (基峰).

2 的次溴酸酯光分解反应 操作同前. 1.89 g (0.012 mol) **2** 溶于 50 mL 正戊烷中, 加入 3.7 g (0.017 mol) 粉末状黄色氧化汞, 通 N_2 , 光照, 滴加 10 mL 含 0.75 mL (0.013 mol) 溴的正戊烷溶液. 加完后继续反应 2 h , 过滤. 蒸除溶剂后得 1.8 g 液体. GC 分析: **4** 占 58% , 另有约 15% **2** 未反应. 柱层析分离 ($95:5$ 石油醚-丙酮洗脱), 得 702 mg **4** (得率 38%) 和 525 mg **2**. **4** 经升华, m. p. $58-61^\circ\text{C}$. ν_{\max} (薄膜): $1100, 1059, 1020, 1003, 928, 890\text{ cm}^{-1}$. δ_{H} : 1.11 (3H , s, CH_3), AMX 峰 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$), $\text{H}_\text{A} 3.94$ (1H , q, $J_{\text{AM}}=9\text{ Hz}$, $J_{\text{AX}}=7.2\text{ Hz}$), $\text{H}_\text{M} 3.41$ (1H , q, $J_{\text{AM}}=9\text{ Hz}$, $J_{\text{MX}}=5\text{ Hz}$), 3.49 (2H , s, $-\text{C}-\text{CH}-\text{O}$) ppm. m/z : $152(\text{M}^+, 30.8\%)$, 93 (基峰).

内酯 7 取 5 g (0.033 mol) **3** 溶于 50 mL 冰醋酸中, 升温至 100°C , 然后停止加热, 滴入 20 g (0.2 mol) 三氧化铬、 15 mL 水和 100 mL 冰醋酸的热溶液 (80°C), 加完后再升至 100°C 反应 5 min , 减压蒸除溶剂. 加水, 乙醚提取, 醚层用碳酸钠中和, 水洗, 干燥. 蒸干溶剂后得 3.2 g 白色固体, m. p. $115-118^\circ\text{C}$, 产率 58% . 另法, 将 **1** 的次溴酸酯光分解反应产物未经提纯, 直接用于氧化, 两步总产率 53% . 氧化产物用石油醚重结晶, 得纯品 **7**, m. p. $124-126^\circ\text{C}$. ν_{\max} (KBr): $1776, 1178, 1022\text{ cm}^{-1}$. δ_{H} : 1.12 (3H , s, CH_3), 1.15 (3H , s, CH_3), 3.17 (1H , t, $J=4.5\text{ Hz}$, $-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 4.74 (1H , t, $J=6.3\text{ Hz}$, $-\text{CH}-\text{O}$) ppm. m/z : $167([\text{M}+1]^+, 9.0\%)$, $166(\text{M}^+, 39.4)$, $151([\text{M}-\text{CH}_3]^+, 7.3)$, 94 (基峰).

二醇 8 将 5 g **7** 的 30 mL 乙醚溶液滴入 100 mL 含 0.6 g 锂铝氢的乙醚溶液中, 回流 2 h , 小心滴加 $3\text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氢氧化钠溶液破坏过量还原剂, 过滤. 沉淀用乙醚洗涤两次, 干燥. 蒸除溶剂后得 4.7 g 白色固体, m. p. $122-125^\circ\text{C}$, 得率 94% , 用丙酮-石油醚混合溶剂结晶, m. p. $128-130^\circ\text{C}$. ν_{\max} (KBr): $3310(\text{br})$, $1057, 1043, 1016\text{ cm}^{-1}$. δ_{H} : 1.00 (6H , s, $2 \times \text{CH}_3$), 2.34 (1H , br, $W_{1/2}=7.2\text{ Hz}$), $2.3-2.7$ (2H , br, $2 \times \text{OH}$, 可与 D_2O 交换), 3.80 (2H , dd, $J=9.5, 7.6\text{ Hz}$, $-\text{CH}_2-\text{O}$), $3.98-4.28$ (1H , m, $-\text{CH}-\text{O}$) ppm. m/z : $152([\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+, 18.3\%)$, $137([\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3]^+, 18.9)$, $134([\text{M}-2\text{H}_2\text{O}]^+, 11.4)$, 93 (基峰).

醇酮 9 将 2.7 g (0.016 mol) **8** 溶于 80 mL 苯, 加入 8.0 g (0.029 mol) 碳酸银粉末, 回流搅拌, TLC 跟踪反应, 6 h 后反应基本完全, 过滤. 黑色沉淀物用苯洗涤, 蒸除溶剂后得 2.5 g 胶状固体, GC 分析: 产物中 **9** 占 80% , **7** 占 12% , 另有少量原料. 柱层析分离 ($85:15$ 石油醚-丙酮洗脱) 得 1.9 g **9**, 得率 70% , m. p. $118-119^\circ\text{C}$. ν_{\max} (KBr): $3400(\text{br})$, 1736 cm^{-1} . δ_{H} :

0.97(3H, s, CH₃), 1.08(3H, s, CH₃), 3.16(1H, s, OH), AMX 峰(—CH₂—CH₂—O), H_A 3.76(1H, q, $J_{AM}=10\text{Hz}$, $J_{AX}=4.5\text{Hz}$), H_M 3.55(1H, q, $J_{AM}=10\text{Hz}$, $J_{MX}=2.7\text{Hz}$) ppm. m/z : 168(M⁺, 24.6%), 153[M—CH₃]⁺, 156[M—H₂O]⁺, 69(基峰).

化合物 10 将 0.4 g (10 mmol) 氨基钠悬浮于 20 mL 甲苯中, 搅拌, 滴入 5 mL 含 1.2 g (7.1 mmol) **9** 的甲苯溶液, 升温至 50°C, 搅拌 1 h, 冷后滴加 1 mL (16 mmol) 二硫化碳, 再升至 50°C, 搅拌 1 h, 待完全冷却后滴加 2 mL (32 mmol) 碘甲烷, 室温搅拌过夜. 加入 80 mL 乙醚, 水洗, 干燥, 除去溶剂后得 1.6 g 黄色稠状液体 (TLC 检测只有一个点). ν_{\max} (液膜): 1742, 1220, 1060 cm⁻¹.

将上述产品在 N₂ 保护下加热回流 (280—300°C) 10 min, 变黑, 冷后柱层析分离 (95:5 石油醚—丙酮洗脱), 得 262 mg **10** 和 163 mg 黄原酸酯, 两步总产率 25%. **10** m. p. 46—47°C (文献值^[7]: 47—48°C). ν_{\max} (CCl₄): 3068, 1745, 1650, 890 cm⁻¹. δ_{H} (CCl₄): 1.12(3H, s, CH₃), 1.20(3H, s, CH₃), 2.99[1H, br, —C(O)—CH—O=], 4.80 和 5.03 (各 1H, s, =CH₂) ppm. m/z : 150(M⁺, 47.6%), 135([M—CH₃]⁺, 23.9), 121(10.3), 108(12.2), 107(77.2), 106(基峰).

Noji 菊醇 5 取 95 mg **10** 溶于 30 mL 异丙醇中, 滴入含过量异丙醇铝的异丙醇溶液中, 回流 24 h. 蒸除大部分溶剂, 加水, 用 6 mol·L⁻¹ 盐酸酸化, 乙醚提取, 干燥. 抽干溶剂后得 88 mg 固体. GC 分析: **5** 占 72%, **11** 占 11%, 另有 17% 的原料. 混合物用制备色谱分离, 得 59 mg **5**, 得率 62%, m. p. 52—53°C (文献值^[7]: 52—53°C), 和 7 mg **11**, m. p. 67—68°C (文献值^[7]: 67.5—68.5°C). **5** ν_{\max} (CCl₄): 3528, 3430, 3065, 1655, 890 cm⁻¹. δ_{H} (CCl₄): 0.96 (3H, s, CH₃), 1.03(3H, s, CH₃), 2.52(1H, s, br, $W_{1/2}=4.5\text{Hz}$, —CH—C=CH₂), 3.54 (1H, s, 可与 D₂O 交换, OH), 3.70(1H, dd, $J=7.2, 3\text{Hz}$, —CH—OH), 4.57 和 4.78 (各 1H, s, =CH₂) ppm. m/z : 152(M⁺, 3.6%), 137([M—CH₃]⁺, 8.1), 134([M—H₂O]⁺, 3.3), 121(10.9), 119(18.1), 110(4.5), 109(19.7), 108 (基峰). **11** ν_{\max} (CCl₄): 3520, 3412, 3065, 1654, 890 cm⁻¹. δ_{H} (CCl₄): 1.11(6H, s, 2×CH₃), 2.68(1H, d, $J=4\text{Hz}$, —CH—O=CH₂), 4.02(1H, m, —CH—OH), 4.91(2H, s, =CH₂) ppm. m/z : 152(M⁺, 1.2%), 137 ([M—CH₃]⁺, 2.7), 134[M—H₂O]⁺, 121(2.0), 119(5.2), 110(2.2), 109(20), 108(基峰).

参 考 文 献

- [1] Carruthers, W., "Some Modern Methods of Organic Synthesis", 2nd Edn., Cambridge University Press, London, 1978, p. 231.
- [2] Hesse, R. H., "Advances in Free Radical Chemistry", Vol. 3, ed. by Williams, G. H., Academic Press, New York, 1969, p. 83.
- [3] Lhomme, J.; Ourisson, G., *Tetrahedron*, 1968, 24, 3201.
- [4] Matzuo, A.; Uchio, Y.; Nakajama, M.; Matsubara, Y.; Hayashi, S., *Tetrahedron Lett.*, 1974, 4219.
- [5] Dulou, R.; Chretien-Bessiere, Y., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1959, 1362.
- [6] Deshpande, R. P.; Nayak, U. R., *Indian J. Chem.*, 1979, 18B, 191.
- [7] Uchio, Y., *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1978, 51, 2342.
- [8] Jpn. Kokai Tokkyo Koho, JP 59, 155, 308 [*Chem. Abstr.* 1985, 103, 12213j].
- [9] Gaitonde, M.; Vatakencherry, P. A.; Dev, S., *Tetrahedron Lett.*, 1964, 2007.
- [10] Rickey, H. G.; Garbacik, T. J.; Dull, D. L.; Grant, J. E., *J. Org. Chem.*, 1964, 29, 3095.
- [11] Julia, M.; Mansuy, D.; Detraz, P., *Tetrahedron Lett.*, 1976, 2141.
- [12] Darby, N.; Lamb, N.; Money, T., *Can. J. Chem.* 1979, 57, 742.
- [13] Hajime, I.; Masahiko, K.; Osamu, O.; Yoshiharu, M., *Nippon Nogei Kagaku Kaishi*, 1983, 57, 1097.
- [14] Node, M.; Kajimoto, T.; Nishide, K.; Fujita, E.; Fuji, K., *Tetrahedron Lett.*, 1984, 219.
- [15] Hudlicky, M., "Reductions in Organic Chemistry", 1st Edn., Halsted Press, Chichester, 1984, p. 116.

The Photo-Induced Decomposition of *l*-sc-Camphanyl Hypobromites and its Application in the Synthesis of Nojigiku Alcohol

Liu Zhu-Jin Chen Qing-Zhi Liu Yao-Quan*

(Guangzhou Institute of Chemistry, Academia Sinica, Guangzhou)

Abstract

The photo-induced decomposition of *endo*- and *exo*-isocamphanyl hypobromites in *n*-pentane was studied, which resulted in the formation of isomeric cyclic ethers **3** and **4** respectively. Nojigiku alcohol (**5**), a monoterpene alcohol isolated from *Chrysanthemum japonese*, was synthesized from the cyclic ether **3** via a five-step sequence.