3,7-二甲基-7-羟基-2-辛烯-1,6-内酯和(*E*)-6,7-二羟基-3,7-二甲基-2-辛烯酸的全合成

董宏波 杨明艳 汤 博 王明安*

(中国农业大学应用化学系 北京 100193)

摘要 以甲基庚烯酮为原料经 Wittig 反应、水解、环氧化和分子内环化或开环等 4 步反应分别以 6.4% 和 23.7% 的总收率完成了天然产物 3,7-二甲基-7-羟基-2-辛烯-1,6-内酯和(*E*)-6,7-二羟基-3,7-二甲基-2-辛烯酸的全合成, 它们的结构经 ^1H NMR, ^{13}C NMR 和 ESI-MS 的确证。

关键词 3,7-二甲基-7-羟基-2-辛烯-1,6-内酯; (*E*)-6,7-二羟基-3,7-二甲基-2-辛烯酸; 全合成; 天然产物

Total Synthesis of 3,7-Dimethyl-7-hydroxy-2-octen-1,6-olide and (*E*)-6,7-Dihydroxy-3,7-dimethyl-2-octenic Acid

Dong, Hongbo Yang, Mingyan Tang, Bo Wang, Mingan*

(Department of Applied Chemistry, China Agricultural University, Beijing 100193)

Abstract The total synthesis of 3,7-dimethyl-7-hydroxy-2-octen-1,6-olide and (*E*)-6,7-dihydroxy-3,7-dimethyl-2-octenic acid were carried out though Wittig reaction, hydrolyzation, epoxidation and intramolecular cyclization or ring-opening in overall yields of 6.4% and 23.7% using 6-methyl-5-hepten-2-one as raw materials, and their structures were characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR and ESI-MS spectral data.

Keywords 3,7-dimethyl-7-hydroxy-2-octen-1,6-olide; (*E*)-6,7-dihydroxy-3,7-dimethyl-2-octenic acid; total synthesis; natural product

(*R*)-3,7-二甲基-7-羟基-2-辛烯-1,6-内酯(**1**)是一种结构新颖的侧链具有 α -羟基的 α,β -不饱和七元环内酯, 2008 年首次从蜜蜂寄生菌 *Ascosphaera apis* 的代谢产物中分离得到并确定了其绝对构型, 同时还分离得到了(*Z*)-6,7-二羟基-3,7-二甲基-2-辛烯酸, 发现它们对植物病原菌 *Fusarium lateritium* 具有弱的抑制活性和一定的抗氧化作用^[1]。我们课题组^[2]在 2010 年从西藏草澄茄果实提取物中也分离鉴定了该化合物, 并对其进行了杀菌活性测定, 发现其对多种病原菌具有广谱的杀菌活性。6,7-二羟基-3,7-二甲基-2-辛烯酸是从豆豉姜和 *Amomum tsao-ko* 等植物中分离到的天然产物^[3,4], 但是没有明确此化合物双键的 *E/Z*-构型, 文献^[5]报道该化合物具有治疗皮肤损伤的作用, 没有提供化合物的来源。从结

构上分析, (*Z*)-6,7-二羟基-3,7-二甲基-2-辛烯酸是合成(*R*)-3,7-二甲基-7-羟基-2-辛烯-1,6-内酯的前体, (*E*)-6,7-二羟基-3,7-二甲基-2-辛烯酸(**2**)却不能发生环化反应。由于天然产物含量低, 难以获得大量化合物作进一步的活性筛选和作用机制研究。在前文^[6]中利用橙花醇为原料经过不同试剂的连续 3 步氧化反应以及在 *D*-樟脑磺酸的催化下关环制得消旋 3,7-二甲基-7-羟基-2-辛烯-1,6-内酯, 但是试剂较贵, 毒性大, 操作不方便。我们希望利用草澄茄果实挥发油中富含的主要成分之一甲基庚烯酮 **3** 为原料, 通过 4 步反应同时完成消旋 3,7-二甲基-7-羟基-2-辛烯-1,6-内酯和(*E*)-6,7-二羟基-3,7-二甲基-2-辛烯酸的全合成, 化合物的合成路线如 Scheme 1 所示。

* E-mail: wangma@cau.edu.cn

Received June 5, 2014; revised July 2, 2014; published online July 15, 2014.

Project supported by the National Key Technologies R&D Program (No. 2011BAE06B04) and the National Natural Science Foundation of China (No. 21172254).

“十二五”科技支撑计划(No. 2011BAE06B04)和国家自然科学基金(No. 21172254)资助项目。

Scheme 1

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成及 6,7-二羟基-3,7-二甲基-2-辛烯酸的双键构型

由于甲基庚烯酮是荜澄茄果实挥发油中富含的一个天然产物, 且为工业原料, 所以我们设计了一条以甲基庚烯酮 **3** 为原料的路线, 然后以 Wittig 反应为关键步骤, 得到 *E*-式与 *Z*-式异构体混合物 **4**, **4** 经过水解得到 *E*-式与 *Z*-式异构体混合物 **5**, 化合物 **5** 经环氧化后关环得到外消旋的 3,7-二甲基-7-羟基-2-辛烯-1,6-内酯化合物(**1**)和 6,7-二羟基-3,7-二甲基-2-辛烯酸(**2**). 本路线步骤简单, 原料易得, 条件温和, 但是在 Wittig 反应一步由于是酮的结构收率仅 56% 且生成的主要产物为 *E*-构型产物, 最后不能关环形成化合物 **1**, 只有次要产物 *Z*-构型产物才能环化生成化合物 **1**, 最后两步反应总收率仅为 16%, 而主要的 *E*-构型产物 **5** 经环氧化后在酸性条件下开环生成了 6,7-二羟基-3,7-二甲基-2-辛烯酸(**2**), 最后两步总收率达 59%. Francois^[7]和 Kaori^[8]曾经尝试使用三氟乙醇磷酸酯参与的改良 Horner-Wadsworth Emmons 反应如在 Still-Horner 和 Ando 烯化条件下来提高 *E/Z*-构型选择性, 由于底物为酮以及反应的回流温度而没有明显改善. 尽管本文的合成路线得到化合物 **1** 的总收率明显低于前文^[6]的方法, 但却获得了(*E*)-6,7-二羟基-3,7-二甲基-2-辛烯酸(**2**)的全合成方法. 第一步 Wittig 反应的收率只有 56%, 第三、四步环化和开环反应总收率也只有 75%, 通过优化反应和后处理的条件可以提高其收率, 为进一步的生物活性测试奠定了基础. 值得注意的是, 化合物 **2** 在酸性条件下易于脱水生成烯烃, 所以需要快速分离纯化并低温保存.

文献[5]曾报道 6,7-二羟基-3,7-二甲基-2-辛烯酸是治疗皮肤损伤的主要活性成分, 但是未能明确该化合物的来源以及双键的 *E/Z* 构型, 后来从植物豆豉姜和 *Amomum tsao-ko* 中分离到该化合物也没有明确双键的 *E/Z* 构型^[3,4]. 从蜜蜂寄生菌 *Ascosphaera apis* 的代谢产物中分离得到化合物 **1** 的同时还分离得到了 6,7-二羟基-3,7-二甲基-2-辛烯酸(**2**), 并确定了 **2** 的双键为 *Z*-式且

显示出对 *Bacillus subtilis* 和 *Staphylococcus aureus* 明显的抗菌活性^[1], 而从豆豉姜中分离到的化合物 **2** 与上述 *Z*-2 的 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 数据有明显的差异, 表 1 显示其中 C-4, 3-CH₃ 的 ¹H NMR 化学位移 δ 相差 0.24~0.65, ¹³C NMR 化学位移 δ 相差 6.1~9.2, 可以推断从植物豆豉姜中分离的该化合物双键为 *E*-式, 本文合成的 6,7-二羟基-3,7-二甲基-2-辛烯酸(**2**)在 CDCl₃ 和 DMSO-*d*₆ 中具有与 *E*-2 相近的 ¹H 和 ¹³C NMR 数据, 因此可以确定合成的化合物 **2** 为 *E*-2.

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

Bruker DPX 300 MHz 核磁共振仪, TMS 为内标, CDCl₃ 及 DMSO-*d*₆ 为溶剂; Agilent 1100 LC-MSD-Trap 质谱仪(ESI-MS); Thermo Scientific LTQ Orbitrap Discovery 高分辨质谱仪(ESI-MS). 本实验所用柱层析硅胶为青岛海洋化工有限公司生产(200~300 目), 所用试剂均为国产或进口分析纯, 无水溶剂用常规方法干燥处理.

2.2 3,7-二甲基-2,6-辛二烯酸乙酯(**4**)的合成

向装有磁力搅拌子的 250 mL 三口瓶中, 依次加入甲基庚烯酮(**3**) (1.01 g, 8 mmol), 三苯基膦乙酸乙酯 (4.18 g, 12 mmol), 无水甲苯 100 mL. 在氮气保护下回流 48 h, 冷却到室温, 浓缩, 硅胶柱色谱分离[洗脱剂: *V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=100:1), 得无色油状液体混合物 **4** 0.83 g, 收率 56%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 5.66 (brs, 1H), 5.17~5.07 (m, 1H), 4.18~4.10 (m, 2H), 2.63 (t, *J*=7.8 Hz, 0.8H), 2.19~2.15 (m, 4.8H), 1.88 (s, 1.4H), 1.68 (s, 3H), 1.62~1.60 (m, 3H), 1.30~1.24 (m, 3H). 化合物 **4** 为 *E*-式与 *Z*-式异构体的 2:1 混合物, 此混合物的 ¹H NMR 数据与文献[9]结果一致.

2.3 3,7-二甲基-2,6-辛二烯酸(**5**)的合成

将化合物 **4** (3 g, 0.016 mmol), NaOH (1.57 g, 0.04 mol), 蒸馏水 20 mL, 乙醇 2 mL 加入到 50 mL 单口瓶中,

表 1 (*E*)/(*Z*)-6,7-二羟基-3,7-二甲基-2-辛烯酸(**2**)的 NMR 比较
Table 1 The NMR data of (*E*)/(*Z*)-6,7-dihydroxy-3,7-demethyl-2-octenoic acid (**2**)

No.	(<i>Z</i>)- 2 (CDCl ₃) ^[1]		(<i>E</i>)- 2 (DMSO- <i>d</i> ₆) ^[4]		(<i>E</i>)- 2 (CDCl ₃)		(<i>E</i>)- 2 (DMSO- <i>d</i> ₆)	
	¹ H δ	¹³ C δ	¹ H δ	¹³ C δ	¹ H δ	¹³ C δ	¹ H δ	¹³ C δ
1		170.4		170.3		167.69		170.32
2	5.79, br s	116.8	5.70, s	116.6	5.60, s	116.99	5.71, s	116.58
3		161.8		161.9		159.71		161.89
4	3.07, 2.42, m	29.9	2.42, 2.24, m	39.1	2.36~2.27, m 2.12~1.98, m	37.79	2.45~2.41, m 2.27~2.22, m	39.06
5	1.71, 1.56, m	29.4	1.80, 1.45, m	30.2	1.75~1.66, m 1.32~1.17, m	29.00	1.84~1.78, m 1.48~1.42, m	30.21
6	3.32, br d (<i>J</i> =11.0 Hz)	76.7	3.24, dd (<i>J</i> =1.8, 10.8 Hz)	78.7	3.05~3.02, m	76.86	3.25, dd (<i>J</i> =1.8, 10.6 Hz)	78.72
7		72.8		73.7		71.74		73.68
8	1.19, s	26.1	1.13, s	24.8	0.99, s	24.48	1.13, s	24.83
3-CH ₃	1.92, br s	25.0	2.14, s	18.9	2.13, s	18.57	2.15, s	18.89
7-CH ₃	1.16, s	23.4	1.17, s	25.9	1.05, s	26.75	1.17, s	25.90

加热回流 8 h, 冷却到室温, 反应液倒入 30 mL 冰水混合物中, 用 3 mol/L 稀盐酸调节 pH=2, 乙醚(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠洗涤. 无水 CuSO₄ 干燥有机相, 过滤, 减压浓缩得淡黄色油状物 **5** 2.6 g, 收率 77%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 11.95 (br, 1H), 5.69~5.68 (m, 1H), 5.17~5.06 (m, 1H), 2.64 (t, *J*=7.9 Hz, 0.8H), 2.18~2.12 (m, 4.8H), 1.92 (s, 1.4H), 1.68 (s, 3H), 1.61 (s, 3H). 化合物 **5** 为 *E*-式与 *Z*-式异构体的 2:1 混合物, 其 ¹H NMR 数据与文献[10~12]一致.

2.4 3,7-二甲基-7-羟基-2-辛烯-1,6-内酯(**1**)和(*E*)-6,7-二羟基-3,7-二甲基-2-辛烯酸(**2**)的合成

在装有磁力搅拌子的 250 mL 三口瓶中依次加入化合物 **5** (0.6 g, 3 mmol), 50 mL 二氯甲烷, 在剧烈搅拌下加入 2.0 g Na₂CO₃ 和预先制备好的过氧乙酸 6 mL. 加完后继续反应 1 h, TLC 监测反应完毕, 停止反应, 分液, 二氯甲烷萃取水相(30 mL×3), 合并有机相. 饱和氯化钠洗涤有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩得无色油状液体 **6** 0.59 g, 收率 93%, 未经进一步纯化直接用于下一步反应.

在装有磁力搅拌子的 250 mL 单口瓶中加入化合物 **6** (5 g, 0.27 mol), 100 mL 二氯甲烷, 催化剂 *D*-樟脑磺酸 (100 mg), 室温搅拌 3 h, TLC 监测反应完毕, 体系分别用饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠溶液洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 硅胶柱色谱分离[洗脱剂: *V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=5:1]得淡黄色油状液体 **1** 0.78 g, 两步总收率 16%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 5.86 (q, *J*=1.2 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J*=9.0, 2.2 Hz, 1H), 2.89 (br, 1H), 2.53 (dt,

J=17.8, 6.0 Hz, 1H), 2.38~2.33 (m, 1H), 2.19~2.09 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.96~1.87 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 168.12, 154.92, 118.13, 84.34, 71.44, 33.52, 27.10, 26.06, 26.00, 24.79. HRMS calcd for C₁₀H₁₇O₃ [*M*+*H*]⁺ 185.1170, found 185.1172. 以上数据与文献[1, 2, 6]报道的天然产物结构完全一致.

继续洗脱得淡黄色油状液体 **2** 3.2 g, 两步总收率 59%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 11.84 (br, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.43 (br, 1H), 4.11 (br, 1H), 3.05~3.02 (m, 1H), 2.36~2.27 (m, 1H), 2.13~1.98 (m, 4H), 1.75~1.66 (m, 1H), 1.32~1.17 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.69, 159.71, 115.99, 76.86, 71.74, 37.79, 29.00, 26.75, 24.48, 18.57. HRMS calcd for C₁₀H₁₉O₄ [*M*+*H*]⁺ 203.1283, found 203.1280. 以上数据与文献[4]报道的天然产物结果一致.

References

- [1] Gallardo, G. L.; Pena, N. I.; Cabrera, G. M. *Phytochem. Lett.* **2008**, *1*, 155.
- [2] Yang, Y.; Jiang, J. Z.; Yan, X. J.; Zhao, J. X.; Yuan, H. Z.; Qin, Z. H.; Wang, M. A. *Molecules* **2010**, *15*, 7075.
- [3] Lee, K. Y.; Kim, S. H.; Sung, S. H. *Planta Med.* **2008**, *74*, 867.
- [4] Chen, J.; Zhu, C. L.; Xu, H. Y.; Ni, X.; Yang, P. M. *Chin. J. Pharm.* **2010**, *41*, 504 (in Chinese). (陈佳, 朱超兰, 许海燕, 倪翔, 杨培明, 中国医药工业杂志, **2010**, *41*, 504.)
- [5] Burton, A. F.; McLean, D. *US 5175190*, **1992** [*Chem. Abstr.* **1993**, *118*, 132158].
- [6] Dong, H. B.; Yang, M. Y.; Jiang, J. Z.; Wang, M. A. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2013**, *15*, 880.

- [7] Francois, P. T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5519.
- [8] Kaori, A. *J. Org. Chem.* **2000**, 64, 4745.
- [9] Da Silva, E. B. P.; Soares, M. G.; Mariane, B.; Vallim, M. A.; Pascon, R. C.; Sartorelli, P.; Lago, J. H. G. *Molecules* **2013**, 18, 13574.
- [10] Gonzalez, A. M.; Gonzalez, B. C.; Cancho, G. B.; Simal, G. J. *Food Chem.* **2012**, 131, 826.
- [11] Esumi, T.; Yamamoto, C.; Fukuyama, Y. *Synlett* **2013**, 1845.
- [12] Chatterjee, T. *Biotechnol. Appl. Biochem.* **2004**, 39, 303.

(Qin, X.)