

• 研究论文 •

5-甲基-[(2*E*,6*E*)-3,7,11-三甲基-9-氧代十二碳二烯]苯醌和 氢醌的首次全合成

李春红 达世俊 陈雪松 周广连 谢志翔 李 瀛*

(兰州大学功能有机分子化学国家重点实验室 有机化学研究所 兰州 730000)

摘要 以 2-甲基对苯二酚和香叶基溴为起始原料, 经过酚羟基保护, 溴代, Li_2CuCl_4 催化的芳基溴与 Grignard 试剂的偶联以及 Julia 偶联等一系列反应, 完成了裸鳃亚动物的代谢产物, 5-甲基-[(2*E*,6*E*)-3,7,11-三甲基-9-氧代十二碳二烯]苯醌(**1**)和氢醌(**2**)的首次全合成, 将 **1** 用 NaBH_4 还原, 得到(±)-**3**, (±)-**3** 也是此类天然产物之一。

关键词 裸鳃亚动物代谢物; 全合成; Li_2CuCl_4 催化偶联; Julia 偶联

First Total Synthesis of 5-Methyl-2-(2*E*,6*E*-3,7,11-trimethyl-2,6-dodecadien-9-onyl)benzo-1,4-quinone and the Corresponding Hydroquinone

LI, Chun-Hong DA, Shi-Jun CHEN, Xue-Song ZHOU, Guang-Lian
XIE, Zhi-Xiang LI, Ying*

(State Key Laboratory of Applied Organic Chemistry, Institute of Organic Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou 730000)

Abstract First total synthesis of triprenylquinones and hydroquinones isolated from endemic nudibranch *Leminda millecra*, two naturally occurring compounds 5-methyl-2-(2*E*,6*E*-3,7,11-trimethyl-2,6-dodecadien-9-onyl)benzo-1,4-quinone (**1**) and 5-methyl-2-(2*E*,6*E*-3,7,11-trimethyl-2,6-dodecadien-9-onyl)-1,4-hydroquinone (**2**) has been achieved from cheap and available 2-methylhydroquinone (**4**) and geranyl bromide, involving protection of phenol, bromination, coupling reaction of arylbromide with Grignard reagent catalyzed by Li_2CuCl_4 , Julia coupling, etc. Reduction of **1** with NaBH_4 , gave one of this kind of natural products, 5-methyl-2-(2*E*,6*E*-9-hydroxy-3,7,11-trimethyl-2,6-dodecadienyl)-1,4-hydroquinone (±)-**3**.

Keywords endemic nudibranch *Leminda millecra*; total synthesis; catalytic coupling of Li_2CuCl_4 ; Julia coupling

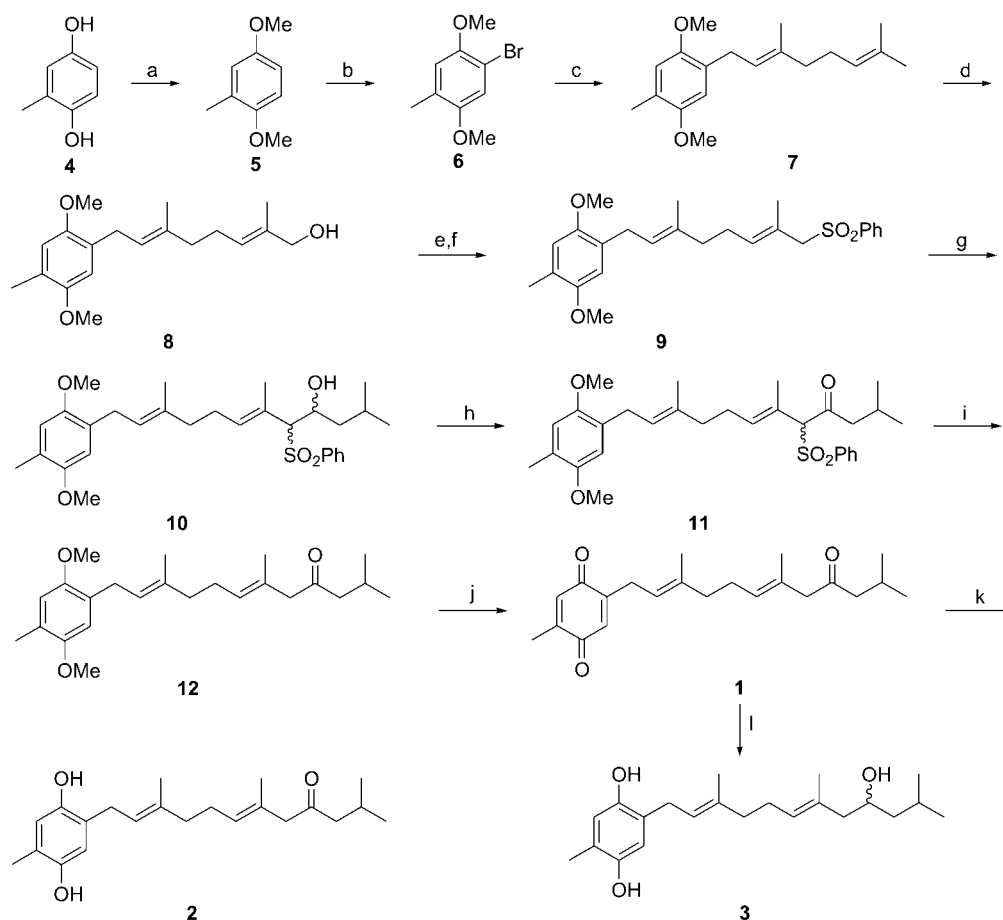
从 Alga 海湾发现的裸鳃亚动物的代谢产物中分离出来的化合物有 10 多种, 这些天然产物均表现出良好的生理活性^[1], 如对星鱼受精细胞分裂的抑制作用^[2], 抗 HIV 的活性^[3]等, 因此开展全合成及性质研究具有重要的理论意义和潜在的药用价值. 5-甲基-[(2*E*,6*E*)-3,7,11-三甲基-9-氧代十二碳二烯]苯醌(**1**)和氢醌(**2**)以及化合

物 **3** 是从裸鳃亚动物代谢产物得到的新化合物. 到目前为止, 未见其全合成的研究报道. 本文以 2-甲基对苯二酚和香叶基溴为起始原料, 经过酚羟基保护, 溴代, Li_2CuCl_4 催化下芳基溴与 Grignard 试剂的偶联及 Julia 偶联等多步反应, 首次完成了化合物 **1**, **2** 和(±)-**3** 的全合成, 合成路线如下:

* E-mail: liying@lzu.edu.cn; Fax: 0931-8913103.

Received May 13, 2005; revised July 21, 2005; accepted September 1, 2005.

国家自然科学基金(No. 20272020)资助项目.



Reagents and conditions: (a) $(\text{CH}_3\text{O})\text{SO}_2$, K_2CO_3 , acetone, 92%; (b) Br_2 , CHCl_3 , Et_2O , 88%; (c) Mg , Li_2CuCl_4 , Geranyl bromide, THF, $-78\sim 0\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5 h, 73%; (d) SeO_2 , $t\text{-BuOOH}$, 40%; (e) Ph_3P , Im , I_2 ; (f) PhSO_2Na , DMF, r.t., 40 h, 92%, two steps; (g) $n\text{-BuLi}$, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, isovaleraldehyde, 85%; (h) DMSO, $(\text{COCl})_2$, Et_3N , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 78%; (i) Na (Hg) (6%), Na_2HPO_4 , MeOH, 80%; (j) CAN, CH_3CN , 52%; (k) NaHSO_3 , THF, 71%; (l) NaBH_4 , MeOH, 68%.

1 实验部分

1 试剂与仪器

NMR 用 Varian Mercury-AM300 和 Bruker-AM400 型核磁共振仪测定(TMS 作内标), CDCl_3 为溶剂; MS 数据由 VG ZAB-HS 或 VG-7070 型仪器测得, 除注明外均为 EI (70 eV); 红外数据由 JASCO J-20C 型仪器测得; HRMS 数据由 Autostec-3090 型仪器测得; 熔点由电热数字显示熔点仪测定, 温度计未经校正; 柱色谱(200~300 mesh), 薄层色谱(GF254)所用硅胶为烟台博源公司生产, 洗脱剂为石油醚-乙酸乙酯, 显色剂为 5% 磷钼酸乙醇溶液. 淋洗剂为石油醚($60\sim 90\text{ }^\circ\text{C}$)和乙酸乙酯.

1.2 实验步骤

1,4-二甲氧基-2-甲基-5-[(3E)-3,7-二甲基-2,6-辛二烯]苯(7) 将 2-溴-5-甲基-1,4-二甲氧基苯(6) 924 mg (4 mmol)溶于 5 mL THF, 加入到恒压漏斗中, 在三口瓶中加入 40 mg Mg 粉和 5 mL THF, 氩气保护下先加入约 1/3 底物, 加几滴 CH_3I 引发, 保持沸腾, 将剩余的 6 溶液滴完, 在保持回流反应 1 h 后, 在冰水浴冷却下, 滴加香

叶基溴 870 mg (4 mmol)与 $\text{Li}_2\text{CuCl}_4/\text{THF}$ 0.5 mL (1 mol/L)的混合液, 加毕自然升至室温, 搅拌 6 h 后, 在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下滴入 $\text{Li}_2\text{CuCl}_4/\text{THF}$ 0.25 mL (11 mol/L), 自然升至室温, 反应 48 h 后用水(约 10 mL)淬灭, CH_2Cl_2 萃取, 萃取有机相依次用 10% HCl 5 mL 洗涤, 饱和 NaCl 10 mL 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压蒸除溶液, 粗产物进行柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=16:1], 得到 841 mg 的产物 7, 产率为 73%. ^1H NMR δ : 1.61 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 2.06~2.14 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 3.30 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 5.12 (t, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.31 (t, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.66 (s, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 151.6, 151.0, 136.0, 131.3, 127.9, 124.3, 122.7, 117.0, 113.9, 112.3, 56.1, 39.8, 28.1, 26.8, 25.6, 17.6, 16.3. IR (KBr) ν_{max} : 1507, 1463, 1398, 1211, 1048, 857 cm^{-1} . EI-MS m/z (%): 288 (M^+ , 25), 219 (27), 205 (21), 189 (17.5), 165 (100), 151 (35), 135 (37), 91 (50), 69 (73), 41 (90). HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2(\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{H})$ 288.2084, found 288.2079.

8-(2,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-(2E,6E)-2,6-二甲氧基-2,6-辛二烯-1-醇(8) 在 100 mL 圆底烧瓶中, 将 SeO_2

240 mg (2.22 mmol) 溶于 40 mL CH_2Cl_2 中, 在氩气保护下加入过氧叔丁醇 1.1 mL (70%, 8 mmol), 室温搅拌 20 min 后, 在冰水浴下滴加 **7** 1.05 g (3.65 mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液 10 mL, 反应混合物在 0 °C 搅拌约 3.5 h, 然后倒入 50 mL 冰水中, 乙醚萃取, 合并有机相, 依次用 10% 的 KOH 水溶液, 饱和 NH_4Cl 溶液 10 mL, H_2O (3×10 mL), 饱和食盐水洗后, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压蒸除溶液, 粗产物进行柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=4:1], 得到 444 mg 的产物 **8**, 产率为 40%. ^1H NMR δ : 1.66 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.04~2.08 (m, 4H), 2.12~2.17 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 3.30 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.95 (s, 2H), 5.31 (t, $J=1.5$ Hz, 1H); 5.36 (t, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.67 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 151.5, 151.0, 135.4, 134.7, 127.9, 125.8, 123.0, 114.0, 112.5, 68.8, 56.1, 39.3, 28.2, 26.1, 16.0, 13.6. EI-MS m/z (%): 304 (M^+ , 56), 219 (25), 205 (59), 165 (74), 135 (23), 91 (38), 69 (30), 43 (100). IR (KBr) ν_{max} : 3384, 2929, 1507, 1463, 1397, 1211, 1046, 858 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3$ 304.2033, found 304.2029.

1-[(2E,6E)-3,7-二甲基-8-苯磺基-2,6-辛二烯]-2,5-二甲氧基-4-甲基苯(9) 在 10 mL 圆底烧瓶中加入化合物 **8** 365 mg (1.2 mmol), 三苯基磷 472 mg (1.8 mmol), 咪唑 123 mg (1.8 mmol) 溶于混合溶剂乙腈 2.4 mL 和乙醚 3.6 mL, 在 0 °C 下, 分批加入碘 457 mg (1.8 mmol), 得到棕色悬浮液, 继续搅拌 2 h 后, 反应混合物用 100 mL 的乙醚稀释, 有机相依次用饱和硫代硫酸钠溶液(3×10 mL), 水(3×10 mL), 饱和 NaCl 洗涤后, 无水 MgSO_4 干燥, 减压蒸除溶液, 所得的碘代的粗产物直接用于下步反应.

将以上得到的粗产物溶于 5 mL 干燥的 DMF, 再加入 PhSO_2Na 260 mg (1.56 mmol), 避光室温搅拌 12 h 后, 加水淬灭, 乙醚萃取, 有机相用饱和的 NaCl 洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 粗产品经柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=4:1]得到 472 mg 的产物 **9**, 产率为 92%, (两步). ^1H NMR δ : 1.72 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.81~1.87 (m, 2H), 2.03~2.06 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 3.26 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 5.03 (t, $J=4.5$ Hz, 1H), 5.20 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.55 (dd, $J=7.5, 4.5$ Hz, 2H), 7.63 (t, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=5.1$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 151.5, 150.9, 138.3, 135.9, 134.8, 133.4, 128.8, 128.4, 127.7, 124.5, 123.3, 113.9, 112.4, 66.1, 56.1, 38.6, 28.3, 26.9, 16.6, 16.1, 15.9. IR (KBr) ν_{max} : 2926, 1507, 1464, 1448, 1398, 1311, 1211, 1135, 1086, 1045, 862, 742, 689 cm^{-1} . FAB MS m/z : 428.3 (M^+).

12-(2,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-(2E,6E)-2,6,10-三甲

基-5-苯磺基-6,10-十二碳二烯-4-醇(10) 将 **9** 472 mg (1.1 mmol) 溶于 5 mL 干燥的 THF 中, -78 °C 氩气保护下滴加 3.0 mol/L *n*-BuLi 0.4 mL (1.2 mmol), -78 °C 下搅拌 0.5 h 后, 再滴加异戊醛 103 mg (0.13 mL, 1.1 mmol) 溶于 6 mL 无水 THF 中的溶液, 让反应体系自然升至室温, 搅拌 2.5 h 后, 向反应混合物中加入 2 mL 饱和 NH_4Cl 溶液终止反应, 乙醚萃取, 饱和 NaCl 洗涤后, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压蒸除溶液, 柱层析分离[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=4:1], 得到 482 mg 的产物 **10**, 产率为 85%. ^1H NMR δ : 0.91 (d, $J=5.4$ Hz, 6H), 1.61 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.72~1.77 (m, 3H), 1.95~2.00 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 3.25 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.51 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 4.23~4.59 (m, 1H), 4.95 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 5.15 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.49 (dd, $J=4.2, 4.8$ Hz, 2H), 7.63 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=1.2$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 151.6, 151.0, 138.3, 136.0, 134.9, 133.5, 128.8, 128.4, 124.6, 123.3, 113.9, 112.5, 66.2, 56.2, 38.7, 31.9, 29.7, 28.3, 26.9, 22.9, 22.7, 16.0, 14.4, 14.1. IR (KBr) ν_{max} : 3518, 2930, 1719, 1507, 1464, 1448, 1397, 1310, 1211, 1154, 1136, 1045, 862, 742, 688 cm^{-1} . FAB MS m/z : 514.2 (M^+).

1-(2E,6E-3,7,11-三甲基-8-苯磺基-9-氧代十二碳二烯)-2,5-二甲氧基-4-甲基苯(11) 在 25 mL 的圆底烧瓶中加入 $(\text{COCl})_2$ 0.13 mL (1.4 mmol) 溶于 5 mL 干燥的 CH_2Cl_2 中, 在 -78 °C 氩气保护下滴加 DMSO 0.2 mL (2.8 mmol), 在此温度下搅拌 15 min, 然后滴加化合物 **10** 514 mg (1 mmol) 的 CH_2Cl_2 1 mL 的溶液, 在此温度下搅拌 45 min, 将 Et_3N 0.6 mL (4.4 mmol) 滴加到反应液中, 自然升温至室温, 将反应液倒入 10 mL 水中, 用乙醚萃取, 合并有机相, 用饱和 NaCl 洗涤后, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压蒸除溶液, 柱层析分离[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=4:1], 得到 398 mg 的产物 **11**, 产率为 78%. ^1H NMR δ : 0.91 (d, $J=3.6$ Hz, 6H), 1.73 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.96~1.99 (m, 1H), 2.09~2.11 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.27 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.27 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.76 (s, 6H), 5.24 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 5.66 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.48 (dd, $J=7.5, 7.8$ Hz, 2H), 7.61 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=7.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 199.9, 151.5, 150.9, 137.8, 137.5, 134.6, 133.7, 129.7, 128.5, 127.6, 123.2, 113.9, 112.4, 82.0, 56.1, 52.3, 38.4, 28.3, 27.1, 24.0, 22.3, 22.0, 16.0, 15.9. IR (KBr) ν_{max} : 2962, 2928, 1721, 1508, 1464, 1398, 1313, 1211, 1149, 1083, 1045, 860, 723, 687 cm^{-1} . FAB MS m/z : 512.3 (M^+).

1-[(2E,6E)-3,7,11-三甲基-9-氧代十二碳二烯]-2,5-

二甲氧基-4-甲基苯(12) 将 **11** 257 mg (0.5 mmol)溶于 10 mL 无水甲醇中, 再加入 Na_2HPO_4 0.5 g (3.75 mmol), 在 0 °C 下分批加入 $\text{Na}(\text{Hg})$ 1.93 g (5 mmol, 6%), 室温强烈搅拌 2 h 后, 向反应体系中加入约 7 mL 饱和 NH_4Cl 溶液终止反应, 用乙醚萃取, 合并有机相, 用饱和 NaCl 洗涤后, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压蒸除溶液, 柱层析分离[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=32:1], 得到 148 mg 的产物 **12**, 产率为 80%. $^1\text{H NMR}$ δ : 0.90 (d, $J=6.9$ Hz, 6H), 1.60 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.04~2.09 (m, 3H), 2.13~2.15 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.27 (d, $J=3.9$ Hz, 2H), 3.00 (s, 2H), 3.30 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.77 (s, 6H), 5.26 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 5.31 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.67 (s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 209.5, 151.5, 150.9, 135.5, 129.4, 128.9, 127.8, 124.4, 123.0, 113.9, 112.3, 56.1, 56.0, 54.4, 50.4, 39.4, 28.2, 26.7, 24.3, 22.5, 16.3, 16.0. IR (KBr) ν_{max} : 2955, 1711, 1678, 1613, 1507, 1465, 1399, 1212, 1047, 860 cm^{-1} . EI-MS, m/z (%): 372 (M^+ , 19), 219 (37), 205 (21), 189 (15), 169 (89), 85 (62), 57 (100). HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_3$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{H}$) 372.2659, found 372.2656.

5-甲基-2-[(2E,6E)-3,7,11-三甲基-9-氧代十二碳二烯]-1,4-苯醌(1) 将 **12** 186 mg (0.5 mmol)溶于 5 mL 乙腈中, 将硝酸铈铵水溶液 0.63 g (1.15 mmol)在 0 °C 超过 5 min 逐滴滴入, 在 0 °C 搅拌 20 min 后, 用乙醚萃取, 饱和 NaCl 洗涤后, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压蒸除溶液, 柱层析分离[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=16:1], 得到 89 mg 的产物 **1**, 产率为 52%. $^1\text{H NMR}$ δ : 0.90 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, 12'-H, 13'-H), 1.62 (s, 3H, 14'-H), 1.63 (s, 3H, 15'-H), 2.03 (s, 3H, 7-H), 2.10~2.12 (m, 3H, 4'-H, 11'-H), 2.10~2.20 (m, 2H, 5'-H), 2.29 (d, $J=6.9$ Hz, 2H, 10'-H), 3.04 (s, 2H, 8'-H), 3.12 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, 1'-H), 5.17 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, 2'-H), 5.23 (t, $J=6.4$ Hz, 1H, 6'-H), 6.50 (s, 1H, 3-H), 6.60 (s, $J=1$ Hz, 1H, 6-H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 209.4, 188.3, 187.8, 148.3, 145.5, 139.4, 133.4, 132.3, 129.4, 128.9, 118.2, 54.3, 50.6, 39.2, 27.0, 26.6, 24.4, 22.5, 16.4, 16.0, 15.4. IR (KBr) ν_{max} : 3401, 2957, 1698, 1655, 1609, 1516, 1420, 1367, 1192, 870 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{H}$) 341.2122, found 341.2121.

5-甲基-2-[(2E,6E)-3,7,11-三甲基-2,6-氧代十二碳二烯]-1,4-氢醌(2) 将 **1** 42 mg (0.5 mmol)溶于 5 mL THF 中, 将 NaHSO_3 0.11 g (1.2 mmol)的水溶液在 0 °C 分批加入超过 10 min, 在 0 °C 搅拌 10 min, 用乙醚萃取, 饱和 NaCl 洗涤后, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压蒸除溶液, 柱层析分离[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=4:1], 得到 29 mg

的产物 **2**, 产率为 71%. $^1\text{H NMR}$ δ : 0.89 (d, $J=6.9$ Hz, 6H, 12'-H, 13'-H), 1.62 (s, 3H, 14'-H), 1.67 (s, 3H, 15'-H), 2.10~2.12 (m, 3H, 4'-H, 11'-H), 2.15 (s, 3H, 7'-H), 2.18~2.20 (m, 2H, 5'-H), 2.31 (d, $J=6.4$ Hz, 2H, 10'-H), 3.04 (s, 2H, 8'-H), 3.25 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, 1'-H), 5.18 (t, $J=6.6$ Hz, 1H, 6'-H), 5.27 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, 2'-H), 6.55 (s, 1H, 3-H), 6.56 (s, 1H, 6-H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 211.6, 147.8, 147.0, 136.6, 128.9, 128.7, 125.3, 122.4, 122.2, 117.8, 115.7, 53.6, 51.0, 39.0, 28.2, 25.8, 24.5, 22.4, 16.9, 15.8, 15.5. IR (KBr) ν_{max} : 2956, 1711, 1614, 1521, 1365, 1241, 1135, 1039, 911, 861 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{H}$) 343.2279, found 343.2278.

5-甲基-2-[(2E,6E)-9-羟基-3,7,11-三甲基-2,6-十二碳二烯]-1,4-氢醌[(±)-3] 将 **1** 25 mg (0.08 mmol), 溶于 1 mL 无水甲醇中, 氩气保护下, 在 0 °C 分批加入 NaBH_4 9 mg (0.23 mmol), 在此温度下搅拌 5 h 后, 加入 0.5 mL 水淬灭, 乙醚萃取, 水洗, 饱和 NaCl 洗涤后, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压蒸除溶液, 柱层析分离[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=4:1], 得到 18 mg 的产物 **3**, 产率为 68%. $^1\text{H NMR}$ δ : 0.93 (d, $J=6.9$ Hz, 6H, 12'-H, 13'-H), 1.19~2.28 (m, 1H, 10'-H), 1.25 (s, 1H, 9'-OH), 1.44~1.54 (m, 1H, 10'-H), 1.65 (s, 3H, 14'-H), 1.67 (s, 3H, 15'-H), 1.82 (sept, $J=6.6$ Hz, 1H, 11'-H), 1.96 (dd, $J=3.3, 10.2$ Hz, 1H, 8'-H), 2.16 (s, 3H, 7-H), 2.18~2.20 (m, 3H, 4-H, 5'-H), 2.22~2.24 (m, 1H, 8'-H), 2.27~2.31 (m, 1H, 5'-H), 3.26 (d, $J=6.9$ Hz, 2H, 1'-H), 3.74~3.80 (br, m, 1H, 9'-H), 5.23 (br, s, 1-OH), 5.15~5.27 (m, 1H, 6'-H), 5.27~6.08 (m, 1H, 2'-H), 6.08 (br, s, 1H, 4-OH), 6.45 (s, 1H, 3-H), 6.58 (s, 1H, 6-H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 148.1, 146.9, 136.6, 132.3, 128.4, 125.3, 123.1, 122.6, 118.2, 115.5, 66.5, 48.2, 45.9, 39.1, 27.9, 25.2, 24.7, 23.2, 22.3, 16.2, 15.5. IR (KBr) ν_{max} : 3369, 2925, 1652, 1460, 1422, 1381, 1192, 871 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{H}$) 345.2435, found 345.2441.

2 结果与讨论

将 2-甲基对苯二酚(**4**)溶于丙酮中, 加入 10 eq. 的 K_2CO_3 和 $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{SO}_2$ 回流后, 以 95% 的产率得到酚羟基保护的产物 **5**; 从 **5** 出发按文献报道的溴化方法^[4], 得到白色固体 **6**, 熔点 86~87 °C (文献报道为 91 °C). 化合物 **6** 与香叶基溴的格氏试剂发生偶联反应得到 **7**^[5]. 在此反应中, 我们以乙醚为溶剂, 制成格氏试剂进行偶联, 但是并无 **7** 生成; 后改用无水 THF 为溶剂, 得到 40% 产率的产物 **7**. 为进一步提高产率, 我们尝试了多种催化

剂促进偶联反应, 实验发现当使用 Li_2CuCl_4 ^[6] 可以将产率提高到 73%, 并不易发生自身偶联. **7** 进行末端烯丙基的 Sharpless^[7] 氧化, 以 40% 的产率得到 **8**, **8** 用 Corey 碘代法即可得碘代物. 将碘代粗产物直接加到无水 DMF 中, 与 PhSO_3Na 反应以两步 92% 的产率得到 **9**. 化合物 **10** 可以通过 Julia 偶联的方法^[8] 完成, 即将 **9** 溶在无水 THF 中, 在 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 下逐滴加入 $n\text{-BuLi}$, 将 1.5 倍的异戊醛溶于 THF 中滴入, 以 85% 的产率得到 **10**. **10** 经 Swern 氧化产生 **11**. **11** 在无水甲醇中, 通过 Na_2HPO_4 作用与 $\text{Na}(\text{Hg})$ (6%) 反应即以 80% 的产率得到 **12**, 在此过程中 $\text{Na}(\text{Hg})$ (6%) 要分批加入, 剧烈搅拌. 将 **12** 溶于乙腈中逐滴加入硝酸铈铵水溶液, 即得到天然产物 **1**^[9], 产率为 52%. 如 **1** 用 NaHSO_3 进行还原, 则得到 **2**, 产率为 71%; 以 NaBH_4 作为还原剂还原则得到(±)-**3**, 产率为 68%.

3 结论

本文以 2-甲基对苯二酚和香叶基溴为起始原料, 经过酚羟基保护, 溴代, Li_2CuCl_4 催化的芳基溴与 Grignard 试剂的偶联以及 Julia 偶联等反应, 分别以十步和十一部反应完成了裸鳃亚动物的代谢产物, 5-甲基-

[(2*E*,6*E*)-3,7,11-三甲基-9-氧代十二碳二烯]苯醌(**1**), 氢醌(**2**)和苯醌化合物(±)-**3** 的首次全合成; 此路线可以用于这类化合物的合成.

References

- 1 Mcphail, K. L.; Davies-Coleman, M. T.; Starmer, J. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1183.
- 2 Faulkner, D. J. *J. Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 1 and earlier reports in this series.
- 3 Fusetani, N.; Yasukawa, K.; Matsunaga, S.; Hashimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6449.
- 4 McHale, D.; Mammalis, P.; Green, J.; Marcinkiewica, S. *J. Chem. Soc.* **1958**, 1600.
- 5 Burns, D. H.; Miller, J. D.; Santana, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6526.
- 6 Friedman, L.; Shani, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7101.
- 7 Sharpless, K. B.; Umbreit, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5526.
- 8 Evans, D. A.; Carter, P. H.; Carreia, E. M.; Charette, A. B.; Prunet, J. A.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7540.
- 9 Sato, K.; Yoshimura, T.; Shindo, M.; Shishido, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 309.

(A0505131 SHEN, H.; ZHENG, G. C.)