

## 毛茛甙全合成的研究\*

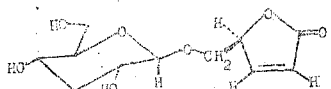
方政 周瑾 黄量

(中国医学科学院药物研究所, 北京100050)

**提要** 本文报道用天然 D-甘露醇为原料, 合成了天然(-)毛茛甙。用  $\text{NaIO}_4$  或  $\text{Pb}(\text{OAc})_2$  氧化 1,2,5,6-二缩丙酮甘露醇(3), 得到所需的 2,3-缩丙酮-D-甘油醛(4)。经 Wittig 反应得到以顺式异构体(7)为主的产物。考察了不同溶剂对该反应立体化学的影响。建立了测定及分离顺、反异构体的方法。7 在酸催化下水解并环合得光活的毛茛甙元(8), 8 与溴代乙酰葡萄糖缩合, 再经阳离子交换树脂催化水解除去乙酰保护基, 完成了天然毛茛甙立体选择性合成。从原料甘露醇经各中间产物均按重结晶产品计算, 总收率达 15%。

**关键词** 毛茛甙; Wittig 反应; Koenigs-Knorr 反应

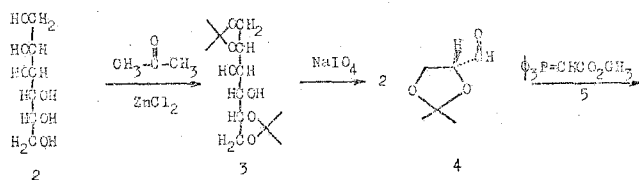
毛茛甙 (ranunculin), 5-羟甲基-2,5-二氢呋喃酮-(2)- $\beta$ -吡喃葡萄糖甙(1), 广泛存在于毛茛科 (Ranunculaceae) 植物中。1951 年由 Hill 和 Van Heyningen<sup>(1)</sup> 首先分离, 并推定了结构。



1

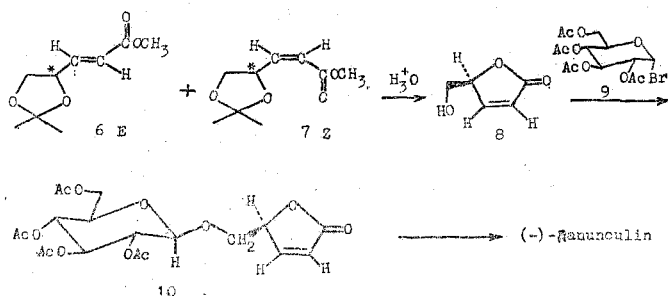
由于某些具有抗菌, 抗病毒及抗癌活性的化合物<sup>(2)</sup>均含有  $\alpha, \beta$ -不饱和的  $\gamma$ -内酯结构。因此, 对毛茛甙元的生物活性及其甙的合成研究是有意义的。Font 等人发表了以不同原料合成毛茛甙元的一系列工作: 以乙烯基乙炔为原料<sup>(3)</sup>经双羟基化, 格氏反应, 氢化等 5 步反应合成消旋毛茛甙元, 总产率仅为 1%; 以丙烯醛经环氧化后或以消旋甘油醛<sup>(4)</sup>直接经 Wittig 反应, 反应所得产物均以反式异构体为主, 需经 400 W 中压汞灯紫外照射转化为顺式产物后再水解得消旋甙元。1982 年 Font 等又报道了利用天然 D-构型核糖酸内酯为原料合成了天然毛茛甙<sup>(5)</sup>。

我们考虑到天然毛茛甙元  $\gamma$  位不对称碳原子为 S 构型<sup>(6)</sup>, 选择了具有合适构型的, 容易得到的天然 D-构型甘露醇(2)为起始原料, 设计以下合成路线:



本文于 1988 年 9 月 19 日收到。

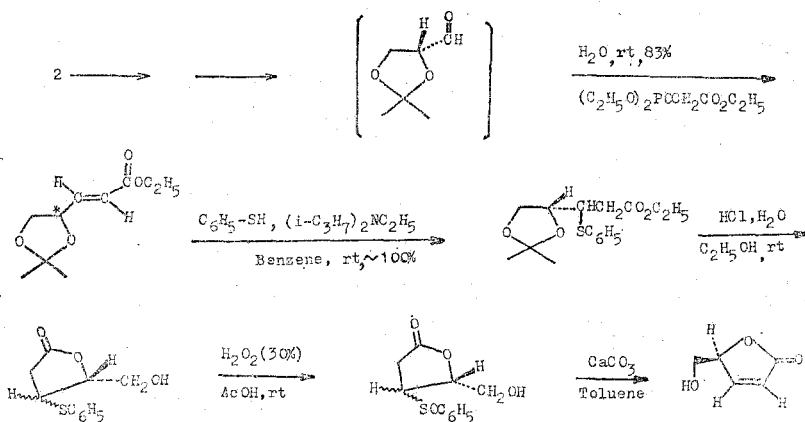
\* 本文为方政 86 年底完成的硕士论文部分内容, 为国家自然科学基金委员会资助课题。



Scheme 1. Route for synthesis of (-)-ranunculin.

利用 D-甘露醇 2,5-位 R 型的手性碳转化为毛茛甙的  $\gamma$ -(S) 构型碳, 立体特定地合成天然毛茛甙。

在 1986 年本文合成工作将结束时, 见到日本 Seichi Takano<sup>(7)</sup> 等于同年发表的从甘露醇合成光活毛茛甙元及类似物的报道。其合成路线的第一、二步和我们的路线相同, 与本工作不同处在于 Takano 利用 2,3-缩丙酮-D-甘油醛与磷酸酯 Wittig 试剂反应, 得到以反式异构体为主的产物。为了转化反式双键, 又采用苄硫醇的加成等四步反应。



本文以甘露醇 (2) 在氯化锌作用下与丙酮缩合<sup>(8)</sup>, 得 1,2;5,6-二缩丙酮甘露醇(3)。利用新鲜制备的四醋酸铅在苯中氧化 3 得到我们所要求的同一立体结构的两分子 2,3-缩丙酮-D-甘油醛 (4),  $n_D^{20}$  1.4229,  $[\alpha]_D^{20} + 41.33$  (c 4.5, benzene), 产率 79% (文献<sup>(7)</sup>  $n_D^{20}$  1.4345, 产率 68%)。实验中发现所用四醋酸铅的质量直接影响反应产率, 且产物中往往含有难以除尽的乙酸。后改用  $NaIO_4$  为氧化剂<sup>(9)</sup>, 在  $KH_2PO_4$ - $NaOH$  (pH 6) 缓冲液和 THF 中反应得到了较纯的醛, 产率 70.8%,  $n_D^{20}$  1.4300,  $[\alpha]_D^{20} + 44.3$  (c 4.5, benzene)。该醛随着放置时间的延长折光率明显增大, 如放置 10 小时折光率为 1.4401。在  $^1H$ NMR 中亦观察到  $\delta$  ppm 9.78 醛基质子峰的强度明显下降, 在  $\delta$  ppm 1.29 和 3.5~5.2 间出现较多杂峰。气相色谱分析亦显示放置后杂质峰增加。在室温放置 2 天后的醛, 重蒸仅回收 36% 的 2,3-缩丙醛-D-甘油醛。推测放置使醛聚合。

本文所设计的合成路线中, 较关键一步在于 2,3-缩丙酮-D-甘油醛 (4) 与三苯基膦乙酸甲酯 (5) 所进行的 Wittig 反应。反应中生成的顺、反异构体 (7, 6) 中, 顺式异构体 (7) 经酸水解、环合成五元内酯的毛茛甙元(8)。据文献报道稳定的 Wittig 试剂所进行的 Wittig

反应, 常产生以反式为主的双键化合物<sup>(10)</sup>, 但产物顺、反异构体的比例往往受反应条件的影 响。Font 等报道用消旋 2, 3-缩丙酮甘油醛与三苯基膦乙酸甲酯反应, 以二氯甲烷为溶剂得到的几乎全为反式, 而在甲醇中得到 28% 的顺式异构体。本文考察了在不同溶剂中反应产物的顺、反异构体的比例。建立了 HPLC 定量测定方法。以 225 nm 为检测波长, 环己烷—四氢呋喃 (9:1) 为流动相, 测定了在不同溶剂中顺、反异构体的比例如下 (表 I):

Tab 1. Percentage of Z isomer and total yield in different solvents.

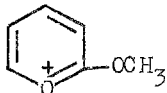
Solvent	CH <sub>3</sub> OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	THF	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMF
Z %	85%	80%	40%	36%	37%	25%	15%
Total yield(Z+E)	79%	70%	87%	95%	92%	83%	89%

The percentage of Z was determined by HPLC. Detector: UV at 225 nm; Mobile phase: C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>-THF(9:1)

实验结果表明, 非质子溶剂无论极性或非极性, 反应收率较高, 但产物均以反式为主。而以甲醇或乙醇为溶剂, 可得到较高比例的顺式产物, 但总产率略有降低。

实验中所得的顺、反异构体混合物 (产率 79%, Z:E=85:15) 可由中压制备色谱分离出顺式产物 (67%); 或经分馏, 收集低沸点 70~79°C/0.4 kPa (3~4 mmHg) 馏分 (产率 65%, Z:E=95:5) 直接用于下步水解反应, 同批反应中尚有 10% 的较高沸点 80~84°C/0.4 kPa (3~4 mmHg) 馏分 (Z:E=1:1) 可经柱层析得到部分顺式产物。

顺、反异构体的红外光谱表明, 两者于 1730 cm<sup>-1</sup> 有  $\alpha$ ,  $\beta$  不饱和酯的羰基峰, 指纹区存在差别。紫外光谱顺式  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  206 nm, 反式  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  207 nm, 两者相近, 但吸收强度反式强于顺式 (Z, log $\epsilon$  3.97; E, log $\epsilon$  4.09)。质谱中均未见 M<sup>+</sup>, 最高质量数为 M<sup>+</sup>-15 峰 (171m/z), 顺式化合物基峰为 111 (m/z); 反式基峰为 43 (m/z) 而 111 (m/z) 的峰很弱。显然这由于顺式双键和反式双键的不同所致, 因而推测在顺式中 111(m/z) 的裂片来自分子内环合成的

的 。核磁共振谱表明羰基  $\alpha$  和  $\beta$  位烯碳 H 的化学位移, 在顺式中  $\delta$  ppm 值

相应为 5.90 和 6.42, J=11 Hz; 反式的相应为 6.12 和 6.92, J=16 Hz。

所得反式副产物 (6) 曾试图引用文献方法<sup>(4)</sup>, 在 UV 光照下转变为顺式异构体, 但经多次实验未能成功。将分离出的顺式产物, 在酸性条件下除去缩丙酮保护基并同时环合, 得到了光活的毛茛甙元 (8), 产率 73%, mp 38~39°C,  $[\alpha]_D^{20}$ -153.1 (c 1.13, H<sub>2</sub>O) (文献<sup>(5)</sup> mp 37~38°C,  $[\alpha]_D^{20}$ -143, c 1.14, H<sub>2</sub>O)。IR, <sup>1</sup>HNMR 和 MS 数据与文献相符合。不经分离的以顺式为主的顺、反混合物同法水解也能得到光活毛茛甙元。由甘露醇 (2) 经 4 步反应到所得光活甙元 (8), 总收率为 25.6%。

按照文献<sup>(5)</sup>将毛茛甙元 (8), 溴代四乙酰基葡萄糖 (9) 在 Ag<sub>2</sub>O 作用下进行 Koenigs-Knorr 反应制备得四乙酰基毛茛甙 (10), mp 137~139°C,  $[\alpha]_D^{22}$ -27.9 (c 3.82, CHCl<sub>3</sub>) (文献<sup>(6)</sup> mp 136~138°C,  $[\alpha]_D^{22}$ -24.4, c 3.82, CHCl<sub>3</sub>), 产率 64.3%, 光谱数据与文献一致。

除去乙酰甙的乙酰保护基, 常用的方法是碱水解。由于毛茛甙在碱中极不稳定。故采用酸水解方法。文献<sup>(6)</sup>报道将四乙酰基毛茛甙在二氧六环和 1.5% 盐酸水溶液中回流 4 h, 水蒸

汽蒸馏, 减压除去溶剂, 残油在  $P_2O_5$  干燥器中放置至固化。但我们经多次实验未能重复文献结果, 所得残油经薄层检查显示有较多杂质点。推测可能是反应液中的微量酸在浓缩处理时使甙分解。本文曾试用了  $Al_2O_3$  (弱碱性和中性)、弱阴离子交换树脂、活性碳吸附等方法除去酸。但未能得到满意结果。后用磺酸型酸性树脂为催化剂, 在室温进行水解。所得产物经 TLC 检查为单一点。产物固化后用乙醇重结晶, 得白色结晶, mp 138~140°C,  $[\alpha]_D^{20} - 82.1$  (c 2,  $H_2O$ ) (文献<sup>(1)</sup>天然毛茛甙 mp 140~141°C,  $[\alpha]_D^{25} - 80$ , c 0.96,  $H_2O$ ), 产率 90%, 光谱数据与天然毛茛甙对照结果一致。实验表明强酸性阳离子交换树脂水解方法, 操作方便, 产率亦高。合成路线共 6 步, 反应总收率为 15%。

动物实验表明毛茛甙对小鼠 Lewis 肺癌, P 388 淋巴白血病均有抑制作用。

## 实 验 部 分

熔点用 Reichert 显微熔点测定器测定, 温度计读数未经校正。IR 仪用 Perkin-Elmer 683 型。UV 仪用 Shimadzu UV 240 型。MS 仪用 ZAB-2 F 型。<sup>1</sup>HNMR 仪用 Jeol 90 Q 型和 EM 360 A 型。测旋光度用 Perkin-Elmer 241 型仪。高效液相色谱仪使用 Consta Metric HIG 高压泵, SPD-1 紫外检测器, C-RIA 微处理机。中压制备液相色谱仪使用 UVILDG-ALPC-100 型。

### 1, 2, 5, 6-二缩丙酮-D-甘露醇(3)<sup>(7)</sup>

将无水  $ZnCl_2$  27 g (0.19 mol) 溶于干燥丙酮 135 ml 中, 搅拌下加入甘露醇 (2) 20 g (0.11 mol)。室温搅拌 4 h, 过滤。在另一 500 ml 三口瓶中加入无水  $K_2CO_3$  35 g 及蒸馏水 35 ml, 搅拌溶解, 放冷, 加入无水乙醚 135 ml。在强烈搅拌下滴加上述反应滤液。搅拌 30 min, 过滤。滤液再与无水  $K_2CO_3$  40 g 搅拌 30 min, 放置, 过滤。减压除去溶剂后, 得固体 24 g。用正丁醚 50 ml 重结晶后得 18.5 g, mp 119~120°C, 产率 66% (mp 119~122°C 45.8%)<sup>(7)</sup>。

### 2, 3-缩丙酮-D-甘油醛(4)

#### 方法一<sup>(7)</sup>

将重结晶的 1, 2, 5, 6-二缩丙酮-D-甘露醇 (3) 30 g (0.11 mol) 溶于干燥苯 70 ml<sup>1</sup> 中。搅拌下分次加入新鲜制备的四醋酸铅约 51 g (0.11 mol), 室温搅拌 2.5 h, 过滤。减压除去溶剂, 残油 38 g, 减压分馏, 收集 bp 37~40°C/0.79 kPa (6~8 mmHg) 馏分。产物重 22.7 g,  $[\alpha]_D^{30} + 41.33$  (c 4.5, benzene),  $n_D^{22} 1.4229$ , 产率 79% ( $n_D^{20} 1.4345$ , 68%)<sup>(7)</sup>。

#### 方法二<sup>(9)</sup>

重结晶的 1, 2, 5, 6-二缩丙酮甘露醇 (3) 10 g (0.038 mol) 和四氢呋喃 25 ml, 搅拌下加入  $KH_2PO_4$ -NaOH 缓冲液 (pH 6) 10 ml, 搅至固体完全溶解。将  $NaIO_4$  9 g (0.042 mol) 分次加入反应液中。有大量固体析出 (碘酸钠), 过滤。分去水层, 有机层用无水  $Na_2SO_4$  干燥, 放置, 过滤。滤液减压除去溶剂。残油减压分馏, 收集 bp 34~36°C/0.4 kPa (3~4 mmHg) 馏分。产物重 7 g, 产率 70.8%,  $n_D^{13} 1.4300$ ,  $[\alpha]_D^{23} + 44.3$  (c 4.5, benzene)。IR(film)  $cm^{-1}$  1739(强, C=O) 1379, 1369 ( $\text{>CMe}_2$ )。<sup>1</sup>HNMR (90 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1.42 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>), 1.51 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>), 4.01, 4.29(m, 2 H, O-CH<sub>2</sub>-C-O), 4.44 (ddd, 1 H, O-C-CH-O) 9.78 (d, 1 H, J=1 Hz, -CHO)。

### 顺、反-3-(2, 2-二甲基-1, 3-二氧环戊基-4)-丙烯酸甲酯(7, 6)

将新鲜制备的 2, 3-缩丙酮-D-甘油醛 (4) 3 g (0.023 mol) 溶于甲醇 15 ml 中, 加入三苯基膦乙酸甲酯 (5) 7.9 g (0.023 mol)。用 TLC 跟踪检查 (硅胶 GF, 环己烷-乙酸乙酯 (9:1) 展开, 紫外显色。顺式产物 Rf 0.60, 反式产物 Rf 0.38)。待反应完全, 减压除去溶剂, 滤去三苯氧膦, 滤液减压浓缩得无色油状物 (含有少量三苯氧膦)。

#### 后处理方法一

上述油状物 4.2 g 经硅胶 (140~180 目) 柱层析, 无水乙醚-石油醚 (bp. 30~60°C) (1:1) 洗脱。得到纯顺、反混合物 3.4 g (Z:E = 85:15), 产率 79%。

#### 后处理方法二

将本反应投料量扩大 10 倍, 得到油状物 51 g, 减压蒸馏, 收集 bp 70~79°C/0.4 kPa (3~4 mmHg) 馏分。得产物 28 g (Z:E = 95:5), 产率 65%。

顺式产物 (7) 的光谱及物理常数  $n_D^{25} 1.4521$ 。 $[\alpha]_D^{25} + 78.44$  (c 0.45, benzene)。IR (film)  $\text{cm}^{-1}$  3000, 2960 (强, =CH, CH), 1730 (强, C=O), 1560 (中强, 顺式 C=C), 1390, 1380 (强, >CMe<sub>2</sub>)。MS m/z (%) 171 (M<sup>+</sup>-15, 18), 111 (100)。<sup>1</sup>HNMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1.42 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>), 3.70 (dd, 1 H, J = 8.6, 6.5 Hz, -CH-C-C=), 3.75 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.42 (dd, 1 H, J = 8.6, 6.5 Hz, -CH-C-C=), 5.54 (ddd, 1 H, -C-CH-C=) 5.90 (dd, 1 H, J = 11.2, 2 Hz, -C-CH-C-O), 6.42 (dd, 1 H, J = 11.2, 6.5 Hz, -CH=C-C-O)。

反式产物 (6) 的光谱及物理常数  $n_D^{25} 1.4565$ 。 $[\alpha]_D^{25} + 36.22$  (c 0.45, benzene)。IR (film)  $\text{cm}^{-1}$  3000, 2960 (强, =CH, CH) 1730 (强, C=O), 1670 (中强, 反式 C=C), 1388, 1377 (强, >CMe<sub>2</sub>)。MS m/z (%) 171 (M<sup>+</sup>-15, 52)。<sup>1</sup>HNMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1.42 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>), 3.68 (t, 1 H, J = 6.5 Hz, -CH-C-C=), 3.76 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.19 (t, 1 H, J = 6.5 Hz, -CH-C-C=), 4.63 (br. q, 1 H, -C-CH-C=), 6.12 (dd, 1 H, J = 16, 1 Hz, -C-C=CH-C=O), 6.92 (dd, 1 H, J = 16, 5 Hz, -C-CH=C-C=O)。

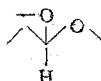
### 5-羟甲基-2, 5-二氢咪喃酮-2(8)

经中压柱分离得到的顺式产物(7) 8 g (0.43 mol) 和甲醇 60 ml, 搅拌下滴加 0.1 mol/L HCl 水溶液 10 ml 反应用 TLC 跟踪。待反应完全后减压除去溶剂。残油放入冰箱, 固化, 无水乙醚重结晶, 得毛茛甙元结晶 3.58 g, 产率 73%, mp 38~39°C,  $[\alpha]_D^{20} - 153.1$  (c 1.13, H<sub>2</sub>O) (mp 37~39°C,  $[\alpha]_D^{20} - 143$ , c 1.14, H<sub>2</sub>O)<sup>(5)</sup>。元素分析 C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>, 计算值 (%), C 52.63, H 5.26; 实验值 (%), C 52.39, H 5.26。IR (film)  $\text{cm}^{-1}$  3400 (强, OH), 2980 (中强, CH), 1750 (强, C=O), 1610 (C=C)。MS m/z (%), 115 (M+1, 5.6), 114 (M, 1)。<sup>1</sup>HNMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 3.21 (s, 1 H, OH, D<sub>2</sub>O 交换后消失), 3.80, 3.90 (m, 2 H, O-CH<sub>2</sub>-C-), 5.20 (m, 1 H, -C-CH-C=), 6.20 (dd, J = 6.3, 2.5 Hz, -C=CH-C=O), 7.58 (dd, 1 H, J = 6.3, 1.5 Hz, -CH=C-C=O)。

#### (一) -四乙酰基毛茛甙(10)<sup>(5)</sup>

3 1.0 g (8.77 mmol), 无水 CaSO<sub>4</sub> 8 g, 新鲜制备的 Ag<sub>2</sub>O 2.2 g (9.5 mmol) 和干燥二氯甲烷 20 ml。避光室温搅拌 2 h, 加入碘 0.40 g (1.57 mmol), 继续搅拌 30 min, 在冰浴冷却下加入  $\alpha$ -溴代四乙酰基葡萄糖(9)<sup>(11)</sup> 1.50 g (3.65 mmol)。室温搅拌共 33 h, 分次加入  $\alpha$ -溴代四乙酰葡萄糖 (共 7.20 g, 17.47 mmol) 和 Ag<sub>2</sub>O (共 1.6 g, 6.89 mmol)。

TLC 跟踪, 无甙元点时停止反应。过滤, 固体用二氯甲烷洗。合并滤液和洗液, 减压除去溶剂, 得残油 12 g, 柱层分出粗品 2.8 g, 95%乙醇重结晶, 得产物 2.56 g, 产率 64.3%, mp 137~139°C,  $[\alpha]_D^{22} - 27.9$  (c 3.82,  $\text{CHCl}_3$ ) (mp 136~138°C,  $[\alpha]_D^{22} - 24.4$ , c 3.82,

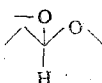
$\text{CHCl}_3$ )<sup>(6)</sup>。<sup>1</sup>HNMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm 6.40 (d, 1 H,  $J=8$  Hz,  糖  $\alpha$  H), 6.20

(dd, 1 H,  $J=7, 2.5$  Hz,  $-\text{C}-\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$  甙元双键  $\alpha$  H), 7.50 (dd, 1 H,  $J=7, 2$  Hz,  $-\text{C}-\text{CH}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$  甙元双键  $\beta$  H)。其它光谱数据与文献一致。

### (一) 毛茛甙(1)

10400 mg (0.90 mmol), 强酸性阳离子交换树脂 35 g 和蒸馏水 15 ml, 室温搅拌, TLC 跟踪至反应完全。过滤, 树脂用水洗, 滤液减压除去水, 残油放入  $\text{P}_2\text{O}_5$  干燥器内。固化后用甲醇(或乙醇)重结晶, 得(-)毛茛甙 224 mg, 产率 90%, mp 138~140°C,  $[\alpha]_D^{20} - 82.1$  (c 2,  $\text{H}_2\text{O}$ ) [合成毛茛甙<sup>(5)</sup> mp 140~141°C,  $[\alpha]_D^{27} - 77$  (c 2,  $\text{H}_2\text{O}$ ); 天然毛茛甙<sup>(1)</sup> mp 140~141°C,  $[\alpha]_D^{23} - 80$  (c 0.961,  $\text{H}_2\text{O}$ )。元素分析  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_8$ , MW=276, 计算值(%) C 47.82, H 5.80; 实验值(%) C 47.96, H 5.72。IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3480 (强, OH), 3410 (强, OH), 3300 (强, OH), 3100 (弱尖峰, =CH), 1750 (强, C=O)。

<sup>1</sup>HNMR (90 Hz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2.90~4.20 (m, 糖分子氢), 3.8~4.2 (m, 2 H, glu-

O-CH<sub>2</sub>-C-), 4.28 (d, 1 H,  $J=8$  Hz, , 5.2 (m, 1 H, glu-O-C-CH-C=)

6.38 (dd, 1 H,  $J=6.8, 2.8$  Hz,  $-\text{C}-\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$  甙元双键  $\alpha$  H), 7.90 (dd, 1 H,  $J=6.8, 2.1$  Hz,  $-\text{C}-\text{CH}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$  甙元双键  $\beta$  H)。

### 参 考 文 献

- Hill R, et al. Ranunculin: the precursor of the vesicant substance of the buttercup. *Biochem J* 1951; 49:332.
- Pattenden G. Natural-4-ylidenebutenolides and 4-ylidenetetrone acids. (Rev.) *Fortschr Chem Org Naturst* 1978; 35:133.
- Font J, et al. Synthesis of  $\gamma$ -hydroxymethyl- $\alpha, \beta$ -butenolide. *Anales Real Soc Espan Fis Quim* 1966; B82:477; CA 1966; 65:20001b.
- Font J. New synthetic entries to  $\gamma$ -heteromethyl-substituted  $\alpha, \beta$ -butenolides. *Tetrahedron Lett* 1981; 22:1467.
- Font J, et al. Studies on structurally simple  $\alpha, \beta$ -butenolides-II. *Tetrahedron* 1982; 38:2395.
- a) Benn M. Ranunculin. *Can J Chem* 1968; 46:729.  
b) Boll M. Naturally occurring lactones and lactams. *Acta Chem Scand* 1968; 22:3245.
- Takano S, et al. Practical synthesis of some versatile chiral building blocks from (D)-mannitol. *Synthesis* 1986; 403.
- Baer E. Studies on acetone-glyceraldehyde. *J Biol Chem* 1939; 128:463.
- Ashton T. Synthesis and antihyperpetic activity of (S)-, (R)- and [(±)-9-(2,3-dihydroxy-1-propoxy)methyl] guanine, linear isomers of 2'-nor-2'-deoxyguanosine. *J Med Chem* 1985; 28:926.
- House HO. Stereoselective synthesis of  $\alpha$ -substituted  $\alpha, \beta$ -unsaturated esters. *J Org Chem* 1961; 26:4278.
- Redemann CE and Niemann C. Acetobromoglucose. In: Horning EC, et al. eds. *Organic Syntheses*. Collective Vol 3. New York: John Wiley and Sons, 1955:11~14.

## STUDIES OF THE TOTAL SYNTHESIS OF (-)-RANUNCULIN

Z Fang, J Zhou and L Huang

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050)

**ABSTRACT** The synthesis of (-)-ranunculin from mannitol is described. The oxidation of 1,2,5,6-diacetone d-mannitol (**3**) with  $\text{NaIO}_4$  or lead tetraacetate gave 2,3-O-isopropylidene-D-glyceraldehyde (**4**) with the desired  $\alpha$ -carbon-(R)-configuration. The Wittig reaction of isopropylidene-D-glyceraldehyde (**4**) with  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CHCOOCH}_3$  gave a mixture of Z and E methyl-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxo-lan-4-yl)-2-propenoate (**7,8**) with a Z : E ratio of 85:15. The dependence of Z : E ratio upon the solvent present was studied. On careful treatment of the cis isomer with 0.1 mol/L HCl, hydrolysis of the ketal took place along with cyclization to give the optically active aglycone (**9**) with the expected stereochemistry, which was followed by Koenigs-Knorr reaction to give (-)-ranunculin tetraacetate. Since the glycoside is sensitive to acid and base, hydrolysis was carried out with strongly acidic cation exchange resin which yielded (-)-ranunculin smoothly. The overall yield from mannitol with all the intermediates purified amounted to 15%.

**Key words** (-)-Ranunculin; Wittig reaction; Koenigs-Knorr reaction