

# E-1-碘-3-苯基-3-三甲硅氧基-1-辛烯的合成

周 乐 傅建熙

(西北农业大学基础课部, 陕西杨陵·712100)

**摘 要** 以己酸为原料, 经六步合成出标题化合物。对于中间体——3-苯基-3-羟基-1-辛炔(IV), 设计了两条不同的合成路线, 即由乙炔基锂或乙炔基溴化镁与酮反应高产率地合成出(IV)。研究了二氢吡喃和三甲基氯硅烷保护(IV)的反应条件。最后, 利用三正丁基锡烷为氢化剂, 碘为卤化剂, 由3-苯基-3-三甲硅氧基-1-辛炔以93.2%的产率立体专属性地合成出标题化合物。

**关键词** 前列腺素; 卤化; 锡烷类 / 三正丁基锡烷; 立体专属性; 二异丁基氢化铝

**中图分类号** O623.221; O621.391; O621.255.1

E-1-碘-3-苯基-3-三甲硅氧基-1-辛烯是合成前列腺素衍生物的重要中间体。它很容易转变成有机金属试剂, 后者经1,4加成反应可合成出各种前列腺素衍生物。

1,4加成法是合成前列腺素及其衍生物的重要方法之一。而目前, 标题化合物及其衍生物的合成则是1,4加成法的关键。所以, 寻找简单、方便和经济的合成(VII)方法具有重要的意义。

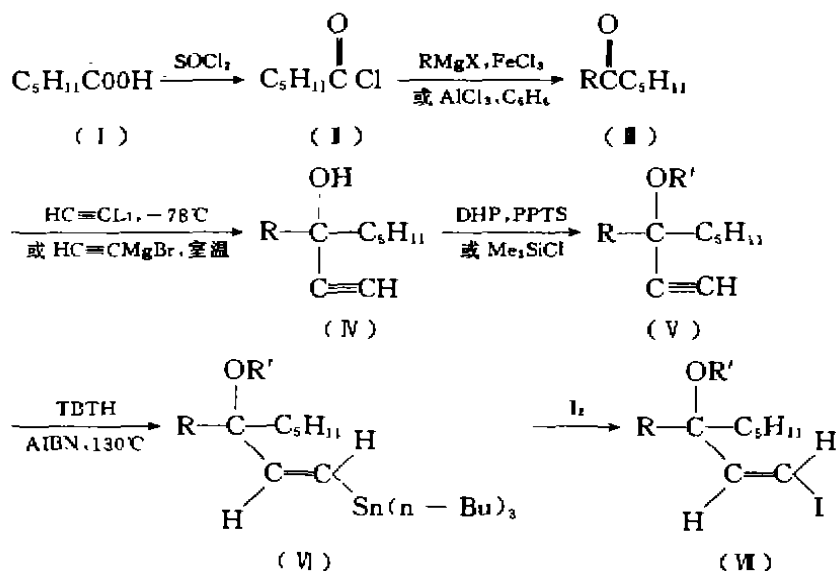
## 1 合成路线与结果分析

前人<sup>[1,2]</sup>曾采用格氏试剂与卤代 $\alpha$ ,  $\beta$ -不饱和酮发生1,2加成合成出两个标题化合物的类似物E-1-碘-3-甲基(或乙炔基)-3-羟基-1-辛烯。但我们用同样方法未能合成出3-乙基的1-辛烯衍生物。主要原因在于: (1)卤代 $\alpha$ ,  $\beta$ -不饱和酮分子中的卤原子易与格氏试剂发生偶联, 影响羰基加成反应。这一点已在实验中发生偶联产物得到证实。(2)格代试剂和酮分子中烷基愈大, 反应时空间位阻也就愈大, 羰基亲核反应也就愈困难。

据此, 我们设计了一种新路线, 即以己酸为原料制得己酰氯(II), (II)与格氏试剂反应生成酮(III), (III)与乙炔基锂或乙炔基溴化镁发生加成反应生成炔醇(IV), 以二氢吡喃或三甲基氯硅烷对(IV)保护生成(V), (V)与三正丁基锡烷(TBTH)反应生成(VI), 直接加入碘裂解得标题化合物(VII)。反应程序如下:

收稿日期: 1991-10-25

• 农业部资助项目



合成共分六步, 比较重要的是后面几步。酮的合成中, 为了防止叔醇的生成, 采用了 4 条措施: (1)以少量无水三氯化铁为催化剂; (2)反应温度在  $-50^\circ\text{C}$  以下; (3)将格氏试剂滴加到酰氯中, 保证酰氯自始至终过量; (4)适当加大酰氯的摩尔数。实验中发现无水三氯化铁溶于四氢呋喃呈亮黄色, 滴加格氏试剂后则呈血红色, 加完搅拌一会儿或升温后, 反应液又变成黄色。多次实验证实这一颜色变化是反应完成的标志。

炔醇(IV)的合成, 关键在于乙炔基锂的形成。为此, 试验了两种不同的方法: (1) $-78^\circ\text{C}$ , 萘锂与乙炔在 THF 中交换产生乙炔基锂, 这样得到的(IV)仅有 30% 的产率。(2) $-78^\circ\text{C}$ , 正丁基锂乙醚溶液与乙炔在 THF 中交换生成乙炔基锂, 最后以高的产率合成出炔醇(IV), 由此否定了 Midland<sup>[3]</sup>认为乙炔基锂乙醚溶液不宜用作反应的结论。虽然他用正丁基锂己烷溶液作为交换剂高产率合成出了类似炔醇, 但文献报道和我们的实验均证实己烷的制备是很不方便的, 因而限制了他的方法的应用。由于正丁基锂的乙醚溶液在一般实验室中很容易高产率地制备, 所以我们对正丁基锂的乙醚溶液与乙炔在 THF 中的反应进行了研究。多次实验发现只要乙醚和四氢呋喃体积比不超过 0.8, 反应温度保持  $-78 \sim -60^\circ\text{C}$ , 乙炔基锂就能顺利生成。虽然这一方法方便、安全、产率又高, 但由于锂属贵金属及低温条件限制, 仍不利于大量制备。为此, 我们改用乙炔基溴化镁代替乙炔基锂, 结果得到了 68%~78% 的收率。后一方法较前法虽产率较低, 但反应在室温进行, 且降低了成本, 有利于大量制备。

在前列腺素的进一步合成中, 需将(IV)的羟基保护起来。为了寻找适宜的保护试剂, 分别用三苯基氯甲烷、二氢吡喃和三甲基氯硅烷对(IV)的保护进行了研究。三苯基氯甲烷未获成功。利用对甲苯磺酸吡啶盐(PPTS)作催化剂, 顺利地实现了二氢吡喃对(IV)的保护。虽然有人<sup>[4,5]</sup>曾用对甲苯磺酸、三氯氧磷作催化剂实现了二氢吡喃对仲炔醇的保护, 但这两种强酸性催化剂并不适用对酸敏感的叔醇(IV)的保护。由于 PPTS(pH3.0, 1.0 mol/L)是一个比醋酸(pH2.4, 1.0 mol/L)还弱的酸, 以四氢吡喃保

护酸敏感醇, PPTS 无疑是一个十分理想的催化剂。

一般认为, 醇与三甲基氯硅烷的反应在吡啶中室温下就能很容易完成, 但本实验无论是室温还是加热回流均无反应。后改用二甲基甲酰胺为溶剂, 室温下将三甲基氯硅烷加入(IV)的吡啶溶液中, 搅拌 2~4 h, 反应就能定量完成。在此之前, Corey<sup>[6]</sup> 曾用咪唑为催化剂完成了二甲基叔丁基氯硅烷对仲醇的保护, 但所用试剂均是不常用试剂, 因此, 我们的方法既经济又方便, 尤其是为那些有较大空间位阻的醇类提供了一个良好的保护方法。

末端炔转化成碘代乙烯类化合物是本路线最关键的一步。实现这一转化的反应已有很多报道<sup>[7]</sup>。我们仅做了三个方面的研究: (1)用邻苯二氧基硼烷作氢化剂, 结果不理想; (2)用二异丁基氢化铝为氢化剂, 得到 1.1% 的碘代乙烯基化合物。(3)用三正丁基锡烷(TBTH)为氢化剂, 获得 92.7% 的(VII)。据文献报道和本实验结果, 我们认为(1)、(2)两种方法较适合于那些不含氧及结构简单的末端炔化物的转化。并证明 TBTH 是实现末端炔化物转化卤代乙烯的十分理想的试剂, 它有许多别的试剂无法相比的优点<sup>[7]</sup>。文献[8, 9] 报道, 在碘代反应之前, 需在高真空度(6.66Pa)下蒸去过量 TBTH, 这样的要求一般实验室难以达到。为此, 我们加入溴乙烷分解过量 TBTH, 然后碘代, 结果十分令人满意, 大大简化了实验操作。

为了进一步验证本路线的通用性, 我们用正戊基、仲丁基、乙基等分别代替苯基作了研究, 结果证明此法对这些基团也很适用。

## 2 实验部分

### 2.1 仪器与材料

IR, GC, MS,  $n_D^{25}$ , m.p 分别采用日立 260-10 红外分光光度计、日立 163 气相色谱仪、MAT-312 质谱仪、W<sub>28</sub>-I-822097 折光仪、HMK-74/4693 熔点仪测定(温度未校正)。柱色谱用硅胶系上海五四化学试剂厂生产(100-140 目)。使用前, 110~120℃ 活化 1 h。薄层用硅胶系青岛海洋化工厂生产的 GF254, 制板时另加 2% 聚乙烯醇; 使用前于 120℃ 活化 1 h。

### 2.2 丁基锂的制备

在氩气保护下, 向装有搅拌器、低温温度计和恒压滴液漏斗的 500 mL 四口烧瓶中, 加入 200 mL 无水乙醚和 8.6 g (1.25 mol) 锂丝。反应瓶被冷至 -30~-40℃。搅拌下, 加入 4 mL 溴丁烷和乙醚组成的混合液。反应开始后, 继续滴加其余溴丁烷(0.5 mol), 其间维持反应温度在 -10~-15℃。加完, 升温至 0~15℃ 搅拌 1~2 h。在氩气保护下, 用砂心漏斗过滤。用氢氧化钠标定后备用, 产率 84%~94%。

### 2.3 四丁基锡的制备

在氩气保护下, 向 1000 mL 三口烧瓶中, 加入 38.8 g (1.60 mol) 镁粉和 400 mL 无水乙醚。搅拌下滴加 160 mL (1.49 mol) 溴丁烷, 其间维持乙醚微沸。加完, 室温搅拌 2 h。氩气保护下, 将反应液过滤到另一充有氩气的 1000 mL 三口烧瓶中。在迅速搅拌下, 于 40~50 min 内, 加入 50.0 g (0.19 mol) 无水四氯化锡和 50 mL 无水苯的混合液。加完, 室温搅拌 1 h, 回流 3 h, 放置过夜后, 蒸去乙醚, 80~100℃ 加热 2 h; 130~

140℃ 加热 3 h; 140~160℃ 加热 3 h. 反应物呈白色块状物。将蒸去的乙醚加回到反应瓶, 滴加 300 mL 5% 的盐酸水解, 分出有机相, 水相用乙醚萃取, 合并有机相, 水洗 2 次, 稀的氟化钾洗至无卤素(贝尔斯坦燃烧法检查)。无水硫酸钠干燥后, 蒸去乙醚, 减压蒸馏, 收集 110~120℃ / 266.6~400 Pa, 得 65.9 g, 产率 92.2%,  $n_D^{20}$ : 1.4731 (文献值  $n_D^{20}$ : 1.4739), Sn%: 33.93 (理论值 34.23), IR (cm<sup>-1</sup>): 2952( $\nu_{as}CH_3$ ), 2929( $\nu_{as}CH_2$ ), 2875( $\nu_{s}CH_3$ ), 1465, 1380( $\delta_{as}CH_3+\delta_sCH_2$ ), 1183, 1150( $CH_2$ ), 1021, 1046( $\gamma_{c-c}$ ), 867, 877( $\rho CH_3$ ).

#### 2.4 三丁基氯化锡的制备

在烧瓶中加入 130 g(0.375 mol)四丁基锡和 32.58 g(0.125 mol)无水四氯化锡, 反应液变成棕黑色。装上冷凝管, 油浴加热至 220~230℃ 反应 1.5 h, 冷至室温。再加热到 220~230℃ 反应 1.5 h, 过滤, 滤液减压蒸馏, 收集 110~112℃ / 266.6~400 Pa, 得 153.3 g 无色有臭味液体, 收率 94.3%。IR (cm<sup>-1</sup>): 2690( $\nu_{as}CH_3$ ), 2927( $\nu_{as}CH_2$ ), 2858( $\nu_{s}CH_2$ ), 1460( $\delta_{as}CH_3+\delta_sCH_3$ ), 1418( $\delta CH_2$ ), 1378( $\delta_sCH_2$ ), 1340( $\tau CH_2+WCH_2$ ), 1250( $\tau CH_2+WCH_2$ ), 1180( $\tau CH_2+WCH_2$ ), 1150( $\tau CH_2+WCH_2$ ), 1073( $\nu_{c-c}$ ), 960, 870( $\rho CH_3$ ).

#### 2.5 三丁基锡烷的制备

在氩气保护下, 向 1 000 mL 三口烧瓶加入 400 mL 无水乙醚, 9.5 g(0.25 mol) LiAlH<sub>4</sub>. 冰浴冷却下, 加入 153.3 g(0.47 mol)三丁基氯化锡, 搅拌 30 min, 升至室温, 搅拌 3~5 h, 过夜。次日, 再加 3.0 g LiAlH<sub>4</sub>, 搅拌 1 h, 冰水冷却下, 滴加 200 mL 冰水水解, 常法处理后, 用稀 KF 洗几次至无卤素存在, 加入无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 振荡 3 h, 过滤后蒸去乙醚, 减压蒸馏收集 68~78℃ / 40 Pa, 得 101.0 g, 产率 73.6%,  $n_D^{25}$ : 1.4689 (文献值  $n_D^{25}$ : 1.4715), IR: 1800 cm<sup>-1</sup>(强, Sn-H)。

#### 2.6 己酰氯的制备

414 g(3.56 mol)己酸、307.2 mL 亚硫酸氯, 116℃ 反应 4 h, 蒸馏收集 148~152℃, 得 362 g 无色发烟液体, 产率 76%。

#### 2.7 苯基戊基甲酮的制备

170 mL(1.93 mol)无水苯、110 g(0.83 mol)无水三氯化铝、110 g(0.82 mol)己酰氯, 80℃ 反应 4 h, 减压蒸馏收集 124~127℃ / 533~667 Pa, 得 130.0 g, m.p. 24~25℃ (文献值 24.7℃), 产率 63%, IR (cm<sup>-1</sup>): 3052(Ar-H), 1680(C=O), 1600, 1580(苯环), 743, 688(单取代苯环), Rf: 0.71(石油醚/乙酸乙酯 9: 1)。

#### 2.8 3-苯基-3-羟基-1-辛炔的制备

方法 1 在 500 mL 四口烧瓶上装上搅拌器, 进气管, 冷凝管, 低温温度计和出气管, 进气管外接浓硫酸和五氧化二磷干燥装置。在氩气保护下, 向瓶中加入 150 mL 无水 THF, 冷至 -70℃, 通乙炔至饱和。滴加 50 mL(2.27 mol/L, 0.114 mol)丁基锂乙醚溶液, 1.5 h 加完。期间一直通乙炔, 加完搅拌 30 min, 滴加 20 g(0.114 mol)苯基戊基甲酮/THF, 加完搅拌 1.5 h, 升温至 -20℃, 加水分解, 常法处理后, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 减压蒸馏, 收集 135~136℃ / 400 Pa, 得 36.6 g, 产率 95%, Rf: 0.70(石油醚/乙酸乙酯 8: 2);  $M_{\text{理}}$ : 205.4(理论值 202.3); IR (cm<sup>-1</sup>): 3450(-OH), 3320(C≡C-H),

3090, 3050(Ar-H), 1600, 1500(苯环), 1460, 1384( $-\text{CH}_3$ ), 1080(C-O), 770, 702(单取代苯)。

方法2 将方法1的装置改成1000 mL的三口烧瓶, 加入200 mL无水THF, 通乙炔至饱和。分批(每次5 mL)滴加乙基溴化镁/THF, 立即有乙烷冒出。当气体产生停止, 滴加0.5 mol格氏试剂后, 搅拌数分钟, 滴加52.5 g(0.30 mol)酮(III), 20~30 min加完, 反应1 h后, 40℃反应10 h。用饱和氯化铵水解, 常法处理。减压蒸馏收集102~104℃/133.3 Pa, 得47.5 g, 产率78.4%。Rf, IR均与方法1产物相同。

### 2.9 炔醇(V)的保护

(1) 利用二氢吡喃保护 在250 mL烧瓶中加入10 mmol(IV), 15 mmol DHP, 0.5 g(2 mmol)PPTS及50 mL无水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 。室温搅拌10 h, 薄层显示反应进行完全。加入50 mL乙醚, 析出白色沉淀。用半饱和NaCl洗一次, 无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 蒸去溶剂, 柱层析分离, 产率95%。M<sub>r</sub>: 286(理论值286.4); IR( $\text{cm}^{-1}$ ): 3322( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 3070(Ar-H), 2100( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1600, 1490(苯环), 1380( $-\text{CH}_3$ ), 1020(C-O), 760, 700(单取代苯); MS(m/e): 286( $\text{M}^+$ ), 215( $\text{M}^+-\text{C}_5\text{H}_{11}$ ), 85( $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}^+$ ), 185( $\text{M}^+-\text{C}_5\text{H}_9\text{O}$ ), 209( $\text{M}^+-\text{C}_6\text{H}_5$ ), 77( $\text{C}_6\text{H}_5^+$ )。

(2) 利用三甲基氯硅烷保护 在氩气保护下, 向500 mL三口烧瓶中加入200 mL无水DMF, 70 g(0.34 mol)(IV)及89 mL无水吡啶。搅拌下滴加60.0 g(0.55 mol)三甲基氯硅烷, 1.5 h加完, 有大量白色沉淀生成。搅拌2 h后, 薄层显示反应进行完全。倒入500 g冰和300 mL石油醚组成的溶液, 常法处理。减压蒸馏收集133~137℃/400~667 Pa, 得90.0 g, 产率96.6%。Rf: 0.52(石油醚); IR( $\text{cm}^{-1}$ ): 3300( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 3060, 3040(Ar-H), 1443, 1380( $-\text{CH}_3$ ), 1250( $\text{Si}-\text{CH}_3$ ), 1075(宽,  $\text{Si}-\text{O}-\text{R}$ ), 840( $\text{Si}-\text{CH}_3$ ), 755, 700(单取代苯)。

### 2.10 标题化合物(VII)的制备

在氮气保护下, 向250 mL四口烧瓶中加入13.9 g(0.0507 mol)(V), 22.12 g(0.0761 mol)TBTH和200 mg AIBN。用油浴加热至90℃, AIBN分解产生大量气体, 130℃保温反应2.5~3 h, 薄层显示反应完全。冷至室温, 加入1.86 mL(0.025 mol)溴乙烷及少量AIBN, 光照10 min, 放置过夜。次日在搅拌下, 分批加入13.0 g(0.0512 mol)碘(每次加入1 g)。加完搅拌3 h, 倒入10% NaOH的硫代亚硫酸钠溶液中, 搅至红色褪去为至, 按常法处理后, 用稀KF洗至无沉淀生成。无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 蒸去溶剂, 残物用氧化铝柱分离, 得19.0 g, 产率93.2%。Rf: 0.64(石油醚); I<sub>R</sub>: 30.68(理论值31.57); IR( $\text{cm}^{-1}$ ): 3070, 3040(Ar-H,  $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ ), 1600, 1490(苯环), 1440, 1380( $-\text{CH}_3$ ), 1250( $\text{Si}-\text{CH}_3$ ), 1060(宽,  $\text{Si}-\text{O}-\text{R}$ ), 830( $\text{Si}-\text{CH}_3$ ), 750, 697(单取代苯), 950(反式烯); MS(m/e): 387( $\text{M}^+-\text{CH}_3$ ), 275( $\text{M}^+-\text{I}$ ), 331( $\text{M}^+-\text{C}_5\text{H}_{11}$ ), 127( $\text{I}^+$ ), 73 [ $^+\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ](基峰), 77( $\text{C}_6\text{H}_5^+$ )。

## 参 考 文 献

- 1 刘志煜. 用有机铜试剂的1,4-加成反应合成11-去羟基前列腺素E<sub>1</sub>及其15(R,S)-甲基衍生物. 化学学报, 1980; 38(1): 78~83
- 2 Wenling K, Donald P S. Synthesis of (±)-11-Deoxy-15-Ethynyl prostaglandins. *Prostaglandins*, 1978; 16: 467
- 3 Midland M M. Preparation of monolithium acetylide in tetrahydrofuran. reaction with aldehydes and ketones. *J Org Chem*, 1975; 40(15): 2250~2252
- 4 Robertson D N. Adducts of tert-Alcohols containing an ethynyl group with dihydropyran, potentially useful intermediates. *J Org Chem*, 1960; 25: 931
- 5 Henbest H B, Jones E R H. Researches on acetylenic compounds. part XXVI further reformatzky reactions with propargyl bromide. *J Chem Soc*, 1950: 3646
- 6 Corey E J, Venkateswarlu A. Protection of hydroxyl groups as tert-butyldimethylsilyl derivatives. *J Amer Chem Soc*, 1972; 94: 6190
- 7 周 乐, 傅建熙. 卤代乙烯类化合物合成的进展. 西北农业大学学报, 待发表
- 8 Chen S L, Robert E S, Grudzinskas C V. Prostaglandins and Congeners, Vinylstannane: Useful Organometallic Reagents for the Synthesis of Prostaglandins and Prostaglandin Intermediates. *J Org Chem*, 1978; 43(18): 3450
- 9 Davies J, Roberts S M. Enantio-Complementary Total Asymmetric Syntheses of Prostaglandin E<sub>2</sub> and Prostaglandin F<sub>2α</sub>. *J Chem Soc*, 1981: 1317

## The Synthesis of E-1-Iodo-3-Phenyl-3-Trimethylsilyloxy-1-Octene

Zhou Le   Fu Jianxi

(Dept. of Basic Course, Northwest Agricultural University, Yangling, Shaanxi, China, 712100)

**Abstract** The title compound has been synthesized with n-caproic acid through 6 steps. As for intermediate—3-hydrocarbon radical-3-hydroxy-1-octyne (IV), two different synthetic lines have been designed, i.e. it has been synthesized with high yield from reaction of ethynyl lithium and ketones or ethynyl magnesium bromide and ketones. Also, the reaction conditions for protecting alkynols are studied. Finally, the stereo-specificity title compound has been synthesized using trimethyl-silyloxy-1-octyne and tri-n-butylstannane as hydrogenation reagent and iodine as halogenation reagent with the yield of 93.2%.

**Key words** prostaglandins; halogenation; stannanes / tri-n-butylstannane; stereo-specificity; di-iso-butyl-aluminumhydride