

一种多官能团化烯基溴代物的合成

胡祎波 罗钦哲 彭林 (通讯作者)

邵阳学院食品与化学工程学院 湖南 邵阳 422000

【摘要】：本文报道了一条高效合成多官能团化烯基溴代物的合成路线。以丙烯酸甲酯为起始原料，通过 DABCO 催化的 Morita-Baylis-Hillman 反应、NBS/二甲硫醚体系导的溴代反应、铜粉促进的 Barbier 型烯丙基化反应、叔丁基二甲基硅烷 (TBS) 保护、DIBAL-H 选择性还原以及 Appel 溴代等六步反应，成功合成了多官能团化烯基溴代物。该合成策略具有反应条件温和、操作简便、原子经济性良好等特点，为后续通过偶联反应构建复杂分子骨架奠定了基础。

【关键词】：Morita-Baylis-Hillman 反应；Barbier 反应；烯基溴代物

DOI:10.12417/2705-098X.26.10.027

1 引言

过渡金属催化的交叉偶联与共轭加成反应是现代有机合成中构建碳-碳键的核心策略。其中，有机铜试剂对 α,β -不饱和烯酮的 1,4-共轭加成因其高效、化学选择性可控的特点，在复杂羰基化合物的合成中占据重要地位。传统方法通常采用烷基或烯基格氏试剂经转金属后与烯酮反应，然而当底物中含有硅醚、卤素等敏感官能团时，格氏试剂的强碱性往往导致官能团兼容性差，限制了该方法在复杂分子合成中的应用^{[1][2]}。

为解决这一瓶颈，发展官能团化格氏试剂前体成为拓展共轭加成方法学的关键。通过卤素-镁交换或直接氧化加成等温和手段，可在低温下精准制备含有敏感官能团的有机镁中间体，进而与 α,β -不饱和烯酮发生高选择性 1,4-加成。该策略不仅提高了官能团兼容性，更为复杂分子的逆向合成分析提供了新的切断方式：可将含有手性信息或立体控制元素的“预制模块”高效拼接至目标骨架，为构建具有连续手性中心的聚酮类天然产物等复杂分子提供简洁可靠的合成路径^{[4][6]}。

2 实验部分

2.1 试剂与仪器

本论文涉及的所有反应均在氩气保护、无水无氧条件下进行。反应所用烧瓶及反应管均经烤枪高温烘烤干燥，并在氩气保护下冷却后使用。溶剂处理方面，四氢呋喃、乙醚等溶剂加入钠丝并以二苯甲酮为显色剂，加热回流至溶液呈现稳定蓝色后蒸馏收集；甲苯、二氯甲烷等溶剂则加入氢化钙回流后蒸馏使用。其他超干溶剂及常规试剂分别购自 3A、毕得、安耐吉、阿拉丁等公司。薄层色谱分析采用青岛海洋化工厂生产的薄层色谱板，柱层析分离使用 200-300 目硅胶作为固定相。

核磁共振数据由 Bruker AvanceIII400 型核磁共振波谱仪测

定。化学位移以 ppm 为单位，氘代试剂为 CDCl_3 ， $^1\text{H NMR}$ 谱中残留溶剂峰标定为 7.26ppm， $^{13}\text{C NMR}$ 谱中残留溶剂峰标定为 77.16ppm。

2.2 烯基溴代化合物的合成

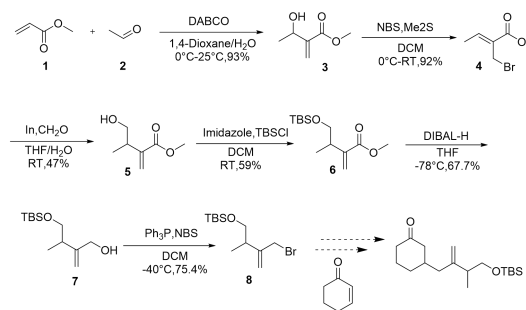


图 1 烯基溴代化合物的合成

(1) 2.2.1.3-羟基-2-亚甲基丁酸甲酯 (化合物 3)：向装有 DABCO (5.12g, 45.4mmol, 1.0eq) 水溶液 (5.0mL) 的反应体系中依次加入 1,4-二氧六环 (5.0mL) 和丙烯酸甲酯 (12.3mL, 136.2mmol, 3.0eq)。冷却至 0°C，搅拌 10min 后缓慢滴加乙醛 (2.54mL, 45.4mmol, 1.0eq)。升温至 25°C 搅拌 24h，TLC 监测反应。反应结束后加入乙醚稀释，分液，水相用乙醚萃取。合并有机相，无水硫酸钠干燥后减压浓缩，得无色油状产物 3，收率 93% (5.49g)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 6.22(1H,s),5.83(1H,s),4.62(1H,m,J=6.10Hz),3.79(3H,s),2.63(1H,d,J=5.66Hz),1.39(3H,d,J=6.47Hz).
 $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform- d) δ 166.9,143.6,123.8,66.6,51.6,21.7.

(2) 2.2.2.2-溴甲基-2-丁烯酸甲酯 (化合物 4)：将 NBS (8.0g, 46mmol, 1.1eq) 溶于无水二氯甲烷 (60mL) 中，冷却至 0°C，缓慢滴加二甲硫醚 (4mL, 50mmol, 1.2eq) 的二氯甲烷溶液 (40mL)。0°C 搅拌 10min，滴加化合物 3 (5.46g,

作者简介：胡祎波，男 (1997.11-)，汉族，湖南娄底人，硕士在读，邵阳学院，研究方向：药物合成；罗钦哲，男 (2002.03-)，汉族，湖南邵阳人，硕士在读，邵阳学院，研究方向：药物合成；(通讯作者) 彭林 (1973.08-)，男，汉族，湖南邵阳人，博士，副研究员，研究方向：药物合成。

项目基金：邵阳学院研究生科研创新项目“表面活性剂协同超声提取隆回龙牙百合中的总黄酮研究” (项目编号：GX2023SY019)；湖南省自然科学基金“抗结肠癌活性的青蒿素衍生物的设计与合成” (项目编号：2023JJ50038)。

42mmol, 1.0eq)的二氯甲烷溶液(40mL)。室温搅拌24h, TLC监测反应完全后,用饱和食盐水淬灭,乙醚多次萃取。合并有机相,干燥、浓缩后油泵减压蒸馏除去残留硫化物。粗产物经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯20:1至10:1),得无色油状产物4,收率92%(7.45g)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,Chloroform-d) δ 7.08(1H,q,J=7.26Hz),4.24(2H,s),3.79(3H,s),1.92(3H,d,J=7.25Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz,Chloroform-d) δ 165.5,143.0,129.9,51.77,23.78,14.36.

(3) 2.2.3.4-羟基-3-甲基-2-亚甲基丁酸甲酯(化合物5):在250mL圆底烧瓶中依次加入化合物4(8.583g, 44.46mmol, 1.0eq)、THF(50mL)、水(33.6mL)和甲醛(5.41mL, 66.69mmol, 1.5eq),随后加入铜粉(6.63g, 57.80mmol, 1.3eq),室温搅拌过夜。TLC监测反应完全后,加入乙醚(100mL)和水(100mL)稀释,分离有机相,水相用乙醚萃取。合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥后减压浓缩。粗产物经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯10:1至1:1),得无色油状产物5,收率47%(3.01g)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,Chloroform-d) δ 6.28(1H,s),5.64(1H,s),3.77(3H,s),3.62(2H,m,J=6.68Hz),2.92(1H,q,J=6.48Hz),1.14(3H,d,J=7.01Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz,Chloroform-d) δ 167.9,142.5,124.9,66.8,52.1,37.8,16.2.

(4) 2.2.4.4-(叔丁基二甲基硅基)氧基)-3-甲基-2-亚甲基丁酸甲酯(化合物6):向100mL反应瓶中加入化合物5(177mg, 1.22mmol, 1.0eq)和二氯甲烷(2mL),冷却至0°C后依次加入咪唑(250mg, 3.68mmol, 3.0eq)和TBSCl(221mg, 1.47mmol, 1.2eq)。升至室温搅拌过夜。TLC监测反应完全后,加入饱和 NaHCO_3 溶液淬灭,乙酸乙酯萃取。合并有机相,无水硫酸钠干燥后减压浓缩,粗产物经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯20:1至10:1),得无色油状产物6,收率59%(188mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,Chloroform-d) δ 6.21(1H,d,J=0.58Hz),5.57(1H,s),3.74(3H,s),3.64(1H,q,J=5.06Hz),3.46(1H,q,J=5.44Hz),2.87(1H,q,J=6.55Hz),1.10(3H,d,J=6.95Hz),0.86(9H,s),0.01(6H,d,J=3.05Hz).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,Chloroform-d) δ 5.08(1H,s),4.92(1H,s),4.08(2H,m,J=6.90Hz),3.57(2H,m,J=5.88Hz),2.75(1H,t,J=5.82Hz),2.45(1H,q,J=6.51Hz),1.07(3H,d,J=7.04Hz),0.90(9H,s),0.06(6H,s).

(5) 2.2.5.4-(叔丁基二甲基硅基)氧基)-3-甲基-2-亚甲基丁-1-醇(化合物7):在干燥的5mL反应瓶中加入化合物6(35.6mg, 0.137mmol, 1.0eq)和THF(0.3mL),冷却至-78°C搅拌20min。缓慢滴加DIBAL-H(0.18mL, 1.5M in Toluene, 2.0eq),保持-78°C反应2h。TLC监测反应完全后,加入饱和酒石酸钾钠溶液淬灭,乙醚萃取。合并有机相,无水硫酸钠干燥后减压浓缩。粗产物经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯10:1至5:1),得无色液体产物7,收率67.7%(21.5mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,Chloroform-d) δ 5.08(1H,s),4.92(1H,s),4.08(2H,m,J=6.90Hz),3.57(2H,m,J=5.88Hz),2.75(1H,t,J=5.82Hz),2.45(1H,q,J=6.51Hz),1.07(3H,d,J=7.04Hz),0.90(9H,s),0.06(6H,s).

(6) 2.2.6.((3-(溴甲基)-2-甲基丁-3-烯-1-基)氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(化合物8):在干燥的5mL反应瓶中加入化合物7(190mg, 0.82mmol, 1.0eq)和二氯甲烷(0.3mL),冷却至-40°C搅拌15min。依次加入三苯基膦(259.5mg, 0.98mmol, 1.2eq)和NBS(176.11mg, 0.98mmol, 1.2eq),保持-40°C反应1h。TLC监测反应完全后,加入饱和 NaHCO_3 溶液淬灭,乙醚萃取。合并有机相,无水硫酸钠干燥后减压浓缩。粗产物经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯30:1至20:1),得无色液体产物8,收率75.4%(182mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,Chloroform-d) δ 5.24(1H,s),5.00(1H,s),4.03(2H,q,J=10.36Hz),3.56(2H,m,J=5.87Hz),2.55(1H,q,J=6.71Hz),1.10(3H,d,J=6.96Hz),0.88(9H,s),0.03(6H,s).

3 结论

本文开发了一条高效合成含TBSO官能团化烯基溴化物(化合物8)的路线。以乙醛和丙烯酸甲酯为起始原料,经Morita-Baylis-Hillman反应、溴代、铜介导的烯丙基化、TBS保护、DIBAL-H还原及Appel溴代六步转化,在分子中引入了硅醚保护基及潜在手性中心。所得产物可作为高官能团化格氏试剂前体,为构建具有连续手性中心的复杂分子提供了模块化拼接策略。

参考文献:

- [1] González A G,Hernández Silva,M,Padrón J I,et al.Synthesis and Antiproliferative Activity of a New Compound Containing α -Methylene- γ -Lactone Group[J].Journal of Medicinal Chemistry,2002,45(12),2358-2361.
- [2] Ramzchandran P V,Helppi M A,Lehmkuhler A L,et al.Factors influencing the cytotoxicity of α -methylene- γ -hydroxy esters against pancreatic cancer[J].Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters,2015,25(19):4270-4273.
- [3] 王胜,李宇东.(E)-叔丁基(1-碘基-1-戊烯基-3-氧代)二甲基硅烷的合成[J].广州化工,2013,41(04):113-115.
- [4] A H,曹远超.将酯高效还原成相同碳链的醚类化合物[J].中国医药工业杂志,2017,48(11):1596.
- [5] 蔡卫,黄有.有机磷氧化还原催化反应研究进展[J].有机化学,2021,41(10):3903-3913.
- [6] 崔晓濛.碳氧键断裂构建碳溴键和碳碳键反应研究[D].兰州交通大学,2014.