

[研究简报]

3-氧-11,12,13-三羟基桉烷-4-烯的简便全合成

关玉昆^{1,2}, 房丽晶², 唐志勇², 李裕林²

(1. 烟台大学药学院, 烟台 264005; 2. 兰州大学功能有机分子化学国家重点实验室, 兰州 730000)

关键词 桉烷; 3-氧-11,12,13-三羟基桉烷-4-烯; 全合成; 倍半萜

中图分类号 O621.3

文献标识码 A

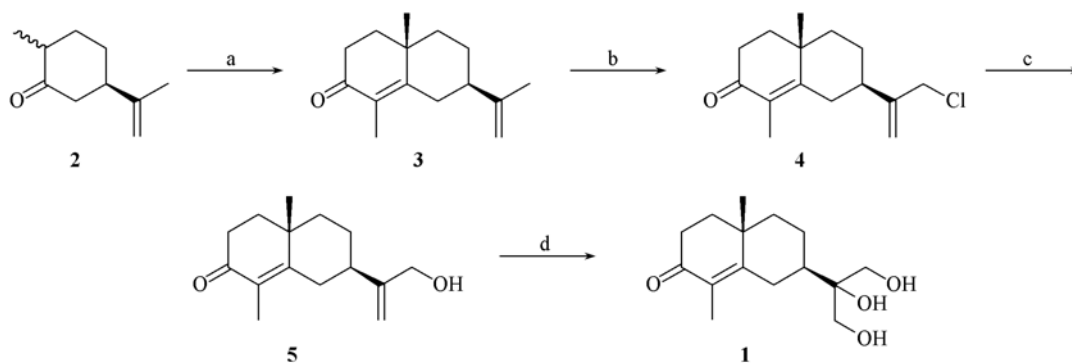
文章编号 0251-0790(2007)07-1307-03

桉烷型倍半萜类化合物广泛存在于天然植物中, 此类化合物具有较好的昆虫拒食、抑制细胞繁殖和植物生长调节等多种生理活性^[1,2], 其中, 多氧代桉烷类化合物往往生物活性较高. 3-氧-11,12,13-三羟基桉烷-4-烯(**1**)是由 Ahmed 等^[3]从菊科蓍属植物(*Achillea Holosericea*)中分离得到的一种多氧代桉烷型倍半萜类天然产物. 蓍(*Achillea*)属植物分布于地中海周围地区, 其提取物具有抗菌^[4]、消炎^[5]和抗过敏^[6]等多种药理活性.

天然产物 3-氧-11,12,13-三羟基桉烷-4-烯(**1**)的合成以及生理活性研究尚未见报道. 我们研究小组曾以二氢香芹酮(**2**)为原料, 完成了多种桉烷类和沉香呋喃类天然产物的全合成^[7-10]. 本文报道一种全合成 3-氧-11,12,13-三羟基桉烷-4-烯(**1**)的简便方法. 对于该化合物及其衍生物的药理活性研究目前正在进行中.

1 结果与讨论

参照文献[11]方法, 以价廉易得的(+)-二氢香芹酮(**2**)为起始原料, 经过 3 步反应, 以 62% 的产率得到 α -莎草酮(**3**) (GC 显示 *d. e.* >95%). 选用 Vilsmeier 试剂^[12]对 α -莎草酮(**3**)的烯丙位进行区域选择性氯化, 以 74% 的产率得到化合物 **4**. 将化合物 **4** 用 NaI 碘代, 碘代粗产物在 Cu₂O 作用下水解即可以 68% 的产率得到化合物 **5**. 最后, 在 K₂O₈O₄ 催化下, 用 K₂Fe(CN)₆ 对化合物 **5** 进行选择性的双羟化反应, 以 78% 的产率得到了目标产物 3-氧-11,12,13-三羟基桉烷-4-烯(**1**), 总收率 24%. 所有的中间体均经 ¹H NMR, ¹³C NMR, MS 及 IR 等技术确证, 化合物 **1** 的波谱数据与天然产物^[3]一致. 合成路线见 Scheme 1.



Scheme 1 Synthetic routes of 3-oxo-11,12,13-trihydroxyeudesm-4-ene (**1**)

Reagents and conditions: a. Ref. [11], yield 62%; b. Vilsmeier reagent, 30% H₂O₂, -20 °C, yield 74%; c. (i) NaI, acetone, r. t.; (ii) Cu₂O, DMSO, H₂O, 50—60 °C, yield 68%; d. K₂O₈O₄, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃, *t*-BuOH, H₂O, 0 °C, yield 78%.

收稿日期: 2006-10-17.

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 20272021)和烟台大学博士科研启动基金资助.

联系人简介: 关玉昆(1973 年出生), 男, 博士, 副教授, 从事天然产物及药物分子合成研究. E-mail: gyk@ytu.edu.cn

2 实验部分

2.1 试剂与仪器 (+)- α -莎草酮(**3**)按文献[11]方法合成; Vilsmeier 试剂按文献[12]方法制备; 二氯甲烷经无水处理; 其它试剂均为分析纯.

Varian Mercury Plus 300 核磁共振谱仪; Nicolet NEXUS 670 红外光谱仪; HP5988 质谱仪; Perkin Elmer 341 旋光仪.

2.2 (+)-12-氯-莎草酮(**4**)的合成 在室温下, 向氩气保护的 900 mg(4.13 mmol) (+)- α -莎草酮(**3**)的无水二氯甲烷(30 mL)溶液中滴加 25.74 mL 体积分数为 30% 的 H_2O_2 水溶液, 冷却至 $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 缓慢滴入 39.51 mL Vilsmeier 试剂, 在 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌反应 1 h 后, 分离有机相和水相. 水相用二氯甲烷(50 mL \times 3)萃取, 合并有机相, 依次用蒸馏水(5 mL)、质量分数为 5% 的 $NaHSO_3$ 水溶液(5 mL)和饱和食盐水(5 mL)洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩, 硅胶柱层析[洗脱剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙醚}) = 10:1$]得 (+)-12-氯-莎草酮(**4**) 770 mg(产率 74%) 无色油状液体.

$[\alpha]_D^{22} + 96.0^\circ$ (c 1.25, $CHCl_3$); IR, $\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$: 1664, 1610, 1449, 1350, 1325, 1262, 1200, 1085, 1014, 912, 749; 1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$), δ : 5.25(s, 1H, H₁₃), 5.11(s, 1H, H₁₃), 4.14(s, 2H, H₁₂), 2.85(d, 1H, $J = 14.0$ Hz, H_{eq}6), 2.54 ~ 2.30(m, 2H, H₂), 2.03(t, 1H, $J = 14.0$ Hz, H_{ax}6), 1.79(s, 3H, CH_3 15), 1.83 ~ 1.69(m, 6H, H₁, H_{eq}9, H₇, H₈), 1.48(m, 1H, H_{ax}9), 1.24(s, 3H, CH_3 14); ^{13}C NMR(75 MHz, $CDCl_3$), δ : 198.9(C3), 161.1(C5), 148.7(C11), 129.0(C4), 113.8(C13), 47.5(C12), 41.7(C9), 41.2(C7), 37.2(C1), 35.7(C10), 33.7(C2), 33.1(C6), 27.2(C8), 22.4(C14), 10.9(C15); EIMS, m/z : 252(M^+ , 20), 237(7), 217(19), 210(7), 201(10), 195(26), 189(13), 175(17), 161(17), 147(25), 136(66), 91(100).

2.3 (+)-12-羟基-莎草酮(**5**)的合成 在室温搅拌下, 向 770 mg(3.06 mmol) (+)-12-氯-莎草酮(**4**)的丙酮(20 mL)溶液中加入 740 mg(4.90 mmol)碘化钠, 搅拌反应 4 h. 减压蒸除丙酮, 向残余物中加入二氯甲烷, 过滤除去不溶物, 浓缩滤液, 得到 (+)-12-碘-莎草酮粗产物. 将该粗产物溶于 DMSO(10 mL)和 H_2O (20 mL)的混合溶剂中, 加入氧化亚铜 1.54 g(10.71 mmol), 在 $50\text{ }^\circ\text{C}$ ~ $60\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌反应 4 h. 过滤, 用乙醚(50 mL \times 3)萃取, 合并有机相, 依次用蒸馏水(5 mL)和饱和食盐水(5 mL)洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩, 硅胶柱层析[洗脱剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙醚}) = 1:1$]得 (+)-12-羟基-莎草酮(**5**) 486 mg(产率 68%) 无色油状液体.

$[\alpha]_D^{22} + 84.0^\circ$ (c 1.10, $CHCl_3$); IR, $\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$: 3398, 1659, 1607, 1448, 1370, 1238, 1046; 1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$), δ : 5.12(s, 1H, H₁₃), 4.99(s, 1H, H₁₃), 4.17(s, 2H, H₁₂), 2.78(d, 1H, $J = 13.0$ Hz, H_{eq}6), 2.50(m, 1H, H_{ax}2), 2.40(m, 1H, H_{eq}2), 2.08(t, 1H, $J = 13.0$ Hz, H_{ax}6), 1.76(s, 3H, CH_3 15), 1.82 ~ 1.64(m, 6H, H₁, H_{eq}9, H₇, H₈), 1.44(m, 1H, H_{ax}9), 1.22(s, 3H, CH_3 14); ^{13}C NMR(75 MHz, $CDCl_3$), δ : 199.1(C3), 161.8(C5), 152.7(C11), 128.9(C4), 108.7(C13), 65.0(C12), 41.9(C9), 41.7(C7), 37.5(C1), 35.8(C10), 33.9(C2), 31.0(C6), 27.4(C8), 22.5(C14), 10.9(C15); EIMS, m/z : 234(M^+ , 15), 219(15), 216(63), 201(100), 188(15), 187(22), 173(20), 159(26), 145(20), 131(14), 105(16), 91(26).

2.4 3-氧-11,12,13-三羟基桉烷-4-烯(**1**)的合成 在室温和搅拌下, 向 486 mg(2.08 mmol) (+)-12-羟基-莎草酮(**5**)的叔丁醇(12 mL)和 H_2O (12 mL)混合溶液中依次加入 2.06 g(6.24 mmol) $K_2Fe(CN)_6$ 、861 mg(6.24 mmol)碳酸钾和 38 mg(0.104 mmol) $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$, 搅拌反应 24 h. 加入亚硫酸钠 1.5 g, 继续搅拌 30 min. 用乙酸乙酯(50 mL \times 3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(5 mL \times 2)洗涤, 并用硫酸镁干燥, 浓缩, 硅胶柱层析[洗脱剂: $V(\text{氯仿}): V(\text{甲醇}) = 5:1$]得 (+)-3-氧-11,12,13-三羟基桉烷-4-烯(**1**) 434 mg(产率 78%) 无色油状液体.

$[\alpha]_D^{25} + 21.7^\circ$ (c 1.25, $CHCl_3$); IR, $\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$: 3409, 1647, 1605, 1450, 1374, 1244, 755; 1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$), δ : 3.78 ~ 3.64(m, 4H, H₁₂, H₁₃), 3.56(br s, 3H, —OH), 2.79(d, 1H, $J = 14.0$ Hz, H_{eq}6), 2.49(m, 1H, H_{ax}2), 2.36(dt, 1H, $J = 17.0, 4.0$ Hz, H_{eq}2), 1.97(t, 1H,

$J = 14.0$ Hz, $H_{ax}6$), 1.73(s, 3H, CH_315), 1.74 ~ 1.70(m, 3H, $H1$, $H_{eq}9$), 1.65 ~ 1.53(m, 3H, $H7$, $H8$), 1.33(m, 1H, $H_{ax}9$), 1.17(s, 3H, CH_314); ^{13}C NMR(75 MHz, $CDCl_3$), δ : 200.0($C3$), 163.2($C5$), 129.1($C4$), 75.0($C11$), 65.8($C13$), 65.3($C12$), 43.2($C7$), 42.1($C9$), 37.4($C1$), 36.2($C10$), 33.9($C2$), 28.2($C6$), 22.6($C14$), 22.1($C8$), 11.2($C15$); EIMS, m/z : 268(M^+ , 0.3), 250(10), 237(30), 219(11), 202(24), 177(100), 161(33), 149(61), 91(67), 55(54), 43(47).

参 考 文 献

- [1] Van Beek T. A., De Groot A. . Recl. Trav. Chim. Pays-Bas[J], 1986, **105**(12): 513—527
[2] Ando M., Isogai K., Azami H., *et al.*. J. Nat. Prod. [J], 1991, **54**(4): 1017—1024
[3] Ahmed A. A., Mahmoud A. A., Ali E. T., *et al.*. Phytochemistry[J], 2002, **59**(8): 851—856
[4] Mishurova S. S., Abbasov R. M., Malinovskaya F. M., *et al.*. Rastit. Resur. [J], 1985, **21**(1): 69—73
[5] Goldberg A. S., Meuller E. C., Eigen E., *et al.*. J. Pharm. Sci. [J], 1969, **58**(8): 938—941
[6] Orkiszewska A., Lobarzewska R., Jedrzejewska M. . Emulsion for a Foam Antiallergic Agent, Polish Patent B1 119 889[P], 1985
[7] ZHANG Zhe(张喆), ZHOU Gang(周罡), GAO Xiao-Lei(高晓蕾), *et al.*. Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报)[J], 2000, **21**(4): 573—574
[8] Zhou G., Gao X., Li W., *et al.*. Tetrahedron Lett. [J], 2001, **42**(17): 3101—3103
[9] ZHOU Gang(周罡), CHEN Yong-Gang(陈永刚), GUAN Yu-Kun(关玉昆), *et al.*. Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报)[J], 2002, **23**(7): 1324—1326
[10] GUAN Yu-Kun(关玉昆), LI Ping(李平), ZHOU Gang(周罡), *et al.*. Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报)[J], 2005, **26**(7): 1281—1283
[11] Xiong Z., Yang J., Li Y. . Tetrahedron: Asymmetry[J], 1996, **7**(9): 2607—2611
[12] Rodriguez J., Dulcere J. P. . Synlett. [J], 1991, (7): 477—478

Facile Total Synthesis of 3-Oxo-11,12,13-trihydroxyeudesm-4-ene

GUAN Yu-Kun^{1,2*}, FANG Li-Jing², TANG Zhi-Yong², LI Yu-Lin²

(1. School of Pharmacy, Yantai University, Yantai 264005, China;

2. State Key Laboratory of Applied Organic Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract 3-Oxo-11,12,13-trihydroxyeudesm-4-ene(**1**) was a highly oxygenated natural eudesmane isolated from traditional herbal medicine with an antiphlogostic and spasmolytic activity. For the purpose of pharmacological activity research on natural product **1** and its derivatives, a facile total synthesis of compound **1** starting from (+)-dihydrocarvone(**2**) was completed in an overall yield of 24%. The structures of all intermediates and product **1** were confirmed *via* 1H NMR, ^{13}C NMR, MS and IR techniques. The NMR data of compound **1** are in agreement with those of natural products.

Keywords Eudesmane; 3-Oxo-11,12,13-trihydroxyeudesm-4-ene; Total synthesis; Sesquiterpene

(Ed.: H, J, Z)