

(±)-19-去甲基-4(18), 8, 11, 13-四烯- 松香烷-7-酮的全合成

别平彦, 张成路, 彭宣嘉, 陈博, 杨毅, 潘鑫复

(兰州大学化学系, 应用有机化学国家重点实验室, 兰州 730000)

摘要 以间异丙基溴苯 **1** 为起始原料, 通过进攻环氧乙烷及溴代两步制得溴化物 **3**. 溴化物 **3** 与 Hagemann s 酯发生偶联反应, 水解后生成偶联产物 **5**. 再以路易斯酸 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 催化化合物 **5** 进行分子内环化为关键步骤得到反式稠合中间体 **6**, 最后通过与三苯基膦碘甲烷季盐发生 Wittig 反应及氧化, 合成了 (±)-19-去甲基-4(18), 8, 11, 13-四烯-松香烷-7-酮[19-nor-abieta-4(18), 8, 11, 13-tetraen-7-one] (**8**).

关键词 三环二萜; 全合成; 天然产物

中图分类号 O629

文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2003)07-1219-03

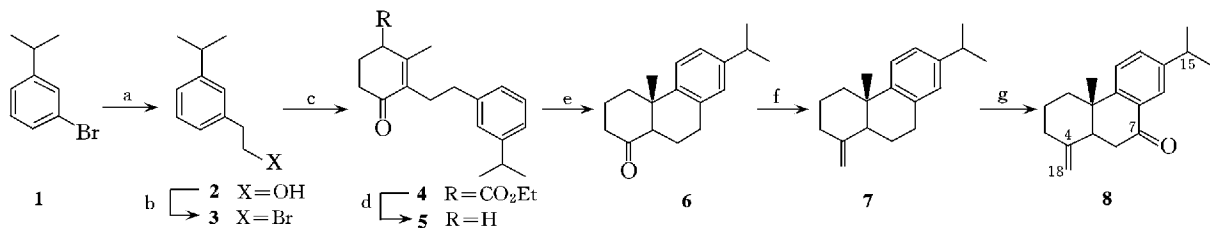
芳香型三环二萜在自然界广泛存在, 大部分具有良好的生理活性^[1-3]. 19-去甲基-4(18), 8, 11, 13-四烯-松香烷-7-酮[19-nor-abieta-4(18), 8, 11, 13-tetraen-7-one, **8**] 是 2000 年日本学者 Reiko Tanaka 小组^[4] 从植物库页云杉 *Picea glehni* 的树皮中分离得到新的降碳芳香型三环二萜化合物.

为扩展对三环二萜天然产物的系统合成研究^[5,6], 我们采用 AC-ABC 环的合成策略完成了化合物 **8** 的全合成.

1 结果与讨论

以易得的间异丙基溴苯 **1** 为起始原料, 高产率地得到间异丙基苯乙醇 **2**. 化合物 **2** 经 $\text{Ph}_3\text{P}-\text{CBr}_4$ 体系溴化转化为间异丙基苯乙基溴 **3**.

参照文献[7]方法, 在 *t*-BuOK 的存在下将化合物 **3** 与 Hagemann s 酯进行偶联得到化合物 **4**, 经 KOH-乙醇水解脱去酯基生成偶联产物 **5**. 烯酮 **5** 在路易斯酸 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 催化下得到关键中间体反式稠合产物 **6**, 它的 A/B 环反式稠合结构是通过产物 **6** 的 ¹H NMR 谱中的 C-10 位甲基的化学位移 (δ 0.98) 确定^[8] 的. 酮 **6** 与三苯基膦碘甲烷季盐在 THF 中经 Wittig 反应得到环外烯键化合物 **7**, 环外烯键结构由 ¹H NMR 谱中的特征信号 (δ 4.59 和 δ 4.84) 确定. 化合物 **7** 在乙酸中由 CrO_3 氧化出 7 位羰基, 从而高产率地得到天然产物 **8**, 合成路线如 Scheme 1.



Scheme 1 Synthesis of (±)-19-nor-abieta-4(18), 8, 11, 13-tetraen-7-one

Reagents and conditions: a. *n*-BuLi, ethylene oxide, -30°C , 0.5 h; b. CBr_4 , Ph_3P , THF, r. t., 1 h; c. *t*-BuOK, Hagemann s ester, reflux, 15 h; d. KOH, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, reflux, 14 h; e. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , r. t., 24 h; f. *n*-BuLi, $\text{Ph}_3\text{P}^+ \text{CH}_3\text{I}^-$, THF, reflux, 3 h; g. CrO_3 , HOAc, r. t., 1 h.

收稿日期: 2002-07-03.

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 20172023) 资助.

联系人简介: 潘鑫复(1937 年出生), 男, 教授, 博士生导师, 主要从事有机合成和天然产物化学合成研究.

E-mail: panxf@lzu.edu.cn

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

FT-80A, Bruker AM-200 和 Bruker AM-400 型核磁共振仪, ZAB-HS 型质谱仪; Nicolet AVATAR 360 红外光谱仪; 微量分析 MOD-1106 元素分析仪; 柱层析硅胶(200~300 目).

2.2 化合物的合成

2.2.1 间异丙基苯乙醇(**2**)的合成 在氮气氛围下向 100 mL 三口瓶中加入 3.96 g(20 mmol) 间异丙基溴苯和 30 mL 乙醚, 搅拌均匀后, 于 -78°C 下滴入正丁基锂溶液(2.2 mol/L, 9.5 mL). 室温搅拌 3 h 后, 在 -30°C 下缓慢滴入环氧乙烷(2 mL)的 10 mL 乙醚溶液, 继续搅拌 0.5 h. 用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭反应. 用乙醚萃取(30 mL \times 3), 有机相依次用水及饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥. 减压蒸除溶剂, 粗产物经柱层析 [$V(\text{石油醚})/V(\text{乙酸乙酯}) = 4/1$] 分离得无色液体 2.8 g(产率 85%). EI-MS, m/z : 164(M^+ , 23), 149(32), 133(50), 91(100). $^1\text{H NMR}$ (80 MHz, CDCl_3), δ : 1.30(d, 6H, $J = 7$ Hz), 1.75(s, 1H), 2.93(sept, 1H, $J = 7$ Hz), 2.95(t, 2H, $J = 7$ Hz), 3.90(t, 2H, $J = 7$ Hz), 6.95~7.20(m, 4H).

2.2.2 间异丙基苯乙基溴(**3**)的合成 冰浴下将 3.77 g(23 mmol) 醇 **2** 和 8.3 g(25 mmol) CBr_4 溶于 30 mL 干燥的 THF 中, 搅拌 10 min. 再将溶有 6.55 g(25 mmol) Ph_3P 的 20 mL THF 溶液滴入上述溶液, 继续搅拌 1 h. 用水淬灭反应后经乙醚萃取(40 mL \times 3), 有机相依次用水及饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥. 减压蒸除溶剂, 粗产物经柱层析 [$V(\text{石油醚})/V(\text{乙酸乙酯}) = 15/1$] 分离得无色液体 4.2 g(产率 81%). EI-MS, m/z : 226(M^+ , 31), 211(100), 131(45), 91(93). $^1\text{H NMR}$ (80 MHz, CDCl_3), δ : 1.22(d, 6H, $J = 7$ Hz), 2.95(sept, 1H, $J = 7$ Hz), 3.10(t, 2H, $J = 7$ Hz), 3.56(t, 2H, $J = 7$ Hz), 6.93~7.10(m, 4H).

2.2.3 3-(间异丙基苯乙基)-2-甲基-4-氧代-2-环己烯-1-羧酸乙酯(**4**)的合成 向由 0.78 g(20 mmol) 金属钾和 8 mL 叔丁醇制备的 $t\text{-BuOK}$ 溶液中慢慢加入 3.64 g(20 mmol) Hagemann s 酯. 冷却至室温, 再加入 4.30 g(19 mmol) 溴化物 **3**, 回流 15 h, 反应物用 25 mL 水稀释, 用 6 mol/L 盐酸酸化, 乙醚萃取(40 mL \times 3), 有机相依次用饱和 NaHCO_3 溶液、水及饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥. 减压蒸除溶剂, 粗产物经柱层析 [$V(\text{石油醚})/V(\text{乙酸乙酯}) = 10/1$] 分离得无色液体 4.43 g(产率 71%). IR(液膜法), $\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 1731, 1668. EI-MS, m/z : 328(M^+ , 68), 313(56), 195(75), 133(100), 91(49). $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), δ : 1.23(d, 6H, $J = 7$ Hz), 1.26(t, 3H, $J = 7$ Hz), 1.81(s, 3H), 2.88(sept, 1H, $J = 7$ Hz), 2.22~3.27(m, 9H), 4.2(q, 2H, $J = 7$ Hz), 6.98~7.26(m, 4H).

2.2.4 2-(间异丙基苯乙基)-3-甲基-2-环己烯-1-酮(**5**)的合成 将 3.61 g(11 mmol) 化合物 **4** 溶于 20 mL 乙醇, 加入 4 mL 3.60 g KOH 水溶液, 回流 14 h, 冷却, 混合物用水稀释, 乙醚萃取(40 mL \times 3), 有机相依次用稀 HCl、水及饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥. 减压蒸除溶剂, 粗产物经柱层析 [$V(\text{石油醚})/V(\text{乙酸乙酯}) = 20/1$] 分离得无色液体 1.97 g(产率 70%). IR(液膜法), $\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 1664. EI-MS, m/z : 256(M^+ , 16), 241(8), 133(100), 91(19). $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), δ : 1.23(d, 6H, $J = 7$ Hz), 1.89(s, 3H), 2.88(sept, 1H, $J = 7$ Hz), 1.92~2.58(m, 10H), 6.97~7.25(m, 4H).

2.2.5 18,19-去二甲基-8,11,13-三烯-松香烷-4-酮(**6**)的合成 将 1.28 g(5 mmol) 化合物 **5** 溶于 20 mL CH_2Cl_2 , 加入 3 mL $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 避光下室温搅拌 24 h 后, 加入 50 mL 乙醚稀释, 用 25 mL 饱和 NaHCO_3 溶液淬灭反应. 混合物用乙醚萃取(30 mL \times 3), 有机相依次用水、饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥. 减压蒸除溶剂, 粗产物经柱层析 [$V(\text{石油醚})/V(\text{乙酸乙酯}) = 20/1$] 分离得无色液体 0.88 g(产率 69%). IR(液膜法), $\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2956, 1710, 1070. EI-MS, m/z : 256(M^+ , 33), 241(100), 213(49), 181(44), 129(62). $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), δ : 0.98(s, 3H), 1.16(d, 6H, $J = 7$ Hz), 2.78(sept, 1H, $J = 7$ Hz), 1.68~2.53(m, 11H), 6.84~7.19(m, 3H).

2.2.6 (±)-19-去甲基-4(18),8,11,13-四烯-松香烷(**7**)的合成 将 $n\text{-BuLi}$ (1.8 mol/L, 5.1 mL) 加入

到含 3.75 g (9.3 mmol) $\text{Ph}_3\text{P}^+ \text{MeI}^-$ 的 10 mL THF 悬浮液内, 室温搅拌 3 h 后, 再将 0.79 g (3.1 mmol) 化合物 **6** 的 5 mL THF 溶液滴入上述溶液, 回流 3 h, 用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭反应. 用乙醚萃取(20 mL \times 3), 有机相依次用水及饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥. 减压蒸除溶剂, 粗产物经柱层析 [$V(\text{石油醚})/V(\text{乙酸乙酯}) = 50/1$] 分离得无色液体 0.58 g (产率 74%). IR (液膜法), $\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2 958, 1 628, 888. EI-MS, m/z : 254(M^+ , 20), 239(37), 197(100), 141(44), 91(22). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3), δ : 1.00(s, 3H), 1.27(d, 6H, $J = 7$ Hz), 2.87(sept, 1H, $J = 7$ Hz), 1.66 ~ 2.41(m, 11H), 4.59(s, 1H), 4.84(s, 1H), 6.90 ~ 7.24(m, 3H).

2.2.7 (±)-19-去甲基-4(18), 8, 11, 13-四烯-松香烷-7-酮(**8**)的合成 将溶有 254 mg (1 mmol) 化合物 **7** 的 5 mL 冰 HOAc 溶液, 加入到含有 100 mg CrO_3 (1 mmol) 的 4 mL 冰 HOAc 溶液中, 于室温搅拌 1 h 后, 用水淬灭反应, 乙醚萃取(10 mL \times 3), 有机相依次用饱和 NaHCO_3 溶液、水及饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥. 减压蒸除溶剂, 粗产物经柱层析 [$V(\text{石油醚})/V(\text{乙酸乙酯}) = 20/1$] 分离得无色液体 228 mg (产率 85%). IR (液膜法), $\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2 950, 2 915, 1 680, 1 607, 1 567, 1 490, 894, 834. EI-MS, m/z : 268(M^+ , 36), 253(26), 225(26), 211(100), 169(33). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 1.11(s, 3H), 1.27(d, 6H, $J = 7$ Hz), 1.67 ~ 2.76(m, 9H), 2.94(sept, 1H, $J = 7$ Hz), 4.63(s, 1H), 4.95(s, 1H), 7.38(d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.41(dd, 1H, $J = 8, 2$ Hz), 7.94(d, 1H, $J = 2$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 21.2, 23.5, 23.7, 33.6, 36.0, 37.4, 37.9, 39.2, 46.5, 108.0, 124.7, 125.1, 132.3, 147.0, 148.0, 148.1, 151.2, 198.2. 元素分析实验值(%): C 85.09, H 8.96; $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}$ 计算值(%): C 85.03, H 9.01. 波谱数据与文献[4]报道一致.

参 考 文 献

- [1] FANG Chi-Nien(房其年), CHANG Pei-Ling(张佩玲), HSU Tsong-Pei(徐宗沛). Acta Chimica Sinica(化学学报)[J], 1976, **34**: 197—209
- [2] Honda G., Kozuka Y., Tobata M.. Chem. Pharm. Bull.[J], 1988, **36**: 408—411
- [3] Luo H. W., Chen S. X., Lee J. N. et al.. Photochemistry[J], 1988, **27**: 290—292
- [4] Kinouchi Y., Ohtsu H., Tokuda H. et al.. J. Nat. Prod.[J], 2000, **63**: 817—820
- [5] TIAN Yuan(田元), CHEN Ning(陈宁), PAN Xin-Fu(潘鑫复). Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报)[J], 1997, **18**(11): 1 820—1 824
- [6] LI An-Pai(李安排), PENG Xiao-Shui(彭小水), WU Xiao-Ming(吴小明). Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报)[J], 2001, **22**(9): 1 511—1 514
- [7] Deb S., Bhattachajee G., Ghatak U. R.. J. Chem. Soc., Perkin Trans. [J], 1990, 1 453—1 458
- [8] Huffman J. W.. J. Org. Chem.[J], 1970, **35**: 478—483

Total Synthesis of (±)-19-Norabieta-4(18), 8, 11, 13-tetraen-7-one

BIE Ping-Yan, ZHANG Cheng-Lu, PENG Xuan-Jia, CHEN Bo, YANG Yi, PAN Xin-Fu*
(Department of Chemistry, National Laboratory of Applied Organic Chemistry,
Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract (±)-19-Norabieta-4(18), 8, 11, 13-tetraen-7-one (**8**) was first synthesized starting from *m*-isopropylbromobenzene (**1**). After bromination of alcohol (**2**), coupling reaction of bromide (**3**) with Hagemann's ester in the presence of *t*-BuOK and hydrolysis of compound (**4**) with KOH, compound (**5**) was obtained in a high yield. Intramolecular cyclization of coupling compound (**5**) with $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ afforded a *trans*-fused key intermediate (**6**). After structural modification by Wittig reaction with $\text{Ph}_3\text{P}^+ \text{CH}_3\text{I}^-$ and oxidation with CrO_3 , the target molecule was obtained in a good yield.

Keywords Tricyclic diterpene; Total synthesis; Natural product

(Ed.: H, J, Z)