

研究论文

13-甲氧基-6-羟基钩吻烷-5,8,11,13-四烯-7-酮的首次全合成

张成路^{*,a} 邱叶红^a 马英格^a 潘鑫复^{b*}

(^a 辽宁师范大学化学系 大连 116029)

(^b 兰州大学化学化工学院 兰州 730000)

摘要 以 α -环柠檬醛(2)为 A 环合成子,以间甲氧基苄基氯(3)为 C 环合成子,经缩合及分子内环化反应得关键中间体 6. 经 ¹H NMR 测试发现化合物 6 为全顺式结构. 化合物 6 经氧化得双羰基化合物 7. 将 7 用 *t*-BuOK/*t*-BuOH 处理后得到烯醇式结构的化合物 8. 最后将异丙基通过 Friedel-Crafts 反应一步引入得到目标产物 1.

关键词 13-甲氧基-6-羟基钩吻烷-5,8,11,13-四烯-7-酮,全合成,三环二萜

First Total Synthesis of (±)-13-Methoxy Semperviol-6-hydroxy-5,8,11,13-tetraen-7-one

ZHANG, Cheng-Lu^{*,a} QIU, Ye-Hong^a MA, Ying-Ge^a PAN, Xin-Fu^b

(^a Department of Chemistry, Liaoning Normal University, Dalian 116029)

(^b Department of Chemistry, National Laboratory of Applied Organic Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou 730000)

Abstract By using α -cyclocitral (2) as the A ring synthon, and *m*-methoxy benzyl chloride (3) as the C ring synthon, the key intermediate 6 was obtained after the condensation and intracyclization reactions. Compound 6 was found to be an all-*cis* isomer through ¹H NMR. The oxidation of 6 afforded the diketone 7, and the enolization of 7 in *t*-BuOK/*t*-BuOH afforded compound 8. Finally, the group of *isopropyl* was introduced to compound 8 through Friedel-Crafts reaction to afford the target product 1.

Key words 13-methoxy semperviol-6-hydroxy-5,8,11,13-tetraen-7-one, total synthesis, tricyclic diterpene

三环二萜类化合物在自然界中广泛存在,并且表现出一系列的生物活性,如抗病毒^[1]、抗生素^[2]、抗疟疾^[3]、抗氧化^[4]、抗肿瘤^[5]等.在二十世纪五十年代,随着对青霉素抗药性的葡萄球菌出现,由细菌对一般抗生素的抗药性而引起的医疗事故屡屡发生,并且每年都以惊人的速度增加^[6].在这些细菌中,粪球菌、抗 2,6-二甲氧基苯青霉素的葡萄球菌^[7]、肺部的某些链球菌^[8]以及抗万古霉素的肠球菌等,它们可以对复合抗生素产生抗药性,成为治疗研究的重大问题.在寻找新的抗生素的过程中,Evans 在 1999 年报道了桃拓酚(Totarol)^[9]和铁锈醇(Ferruginol)及它们的衍生物对于抗 2,6-二甲氧基苯青霉素的葡萄球菌和其它细菌的抗菌活性,其体外最低抑制浓度达到 2.7 $\mu\text{mol/L}$ ^[10].在 2001 年 Tada 等^[11]合成了一系列三环二萜天然产物来研究其对上述细菌的抗菌

活性,均取得了很好的效果.13-甲氧基-6-羟基钩吻烷-5,8,11,13-四烯-7-酮是从植物 *Salvia montbretii*^[12]中分离出来的一种二萜类似物,为了探索结构与生理活性间的关系,我们对其进行了合成研究.其合成路线如 Scheme 1.

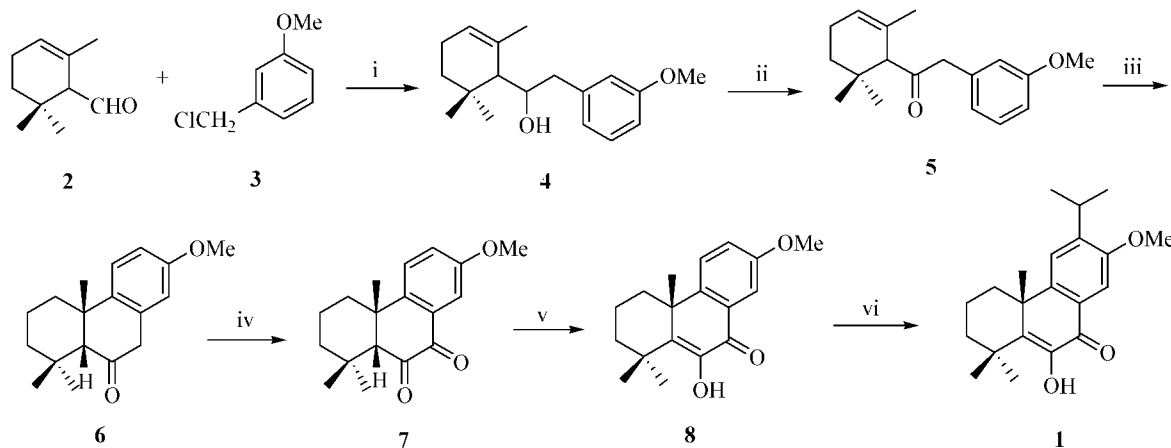
1 结果与讨论

本研究采用 AC-ABC 的合成策略.以 α -环柠檬醛(2)为 A 环合成子,间甲氧基苄基氯(3)为 C 环合成子,首先形成格氏试剂后,经过亲核加成反应将 A 环和 C 环连接起来得到化合物 4,产率为 80%.化合物 4 在室温下用 PCC 氧化得羰基化合物 5,产率为 87%.用 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 作环化试剂得到顺式稠环结构的化合物 6,产率为 92%.经 ¹H NMR 分析发现,在

* E-mail: zhangchenglu2208@sohu.com

Received October 27, 2003; revised February 4, 2004; accepted March 11, 2004.

国家自然科学基金(No. 20172023)资助项目.



Reagents and conditions: (i) Mg, Et₂O, reflux, 2 h (80 %); (ii) PCC, CH₂Cl₂, r. t., 3 h (87 %); (iii) BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂, r. t. (92 %); (iv) CrO₃/HOAc, r. t., 0.5 h (91 %); (v) *t*-BuOK/ *t*-BuOH, r. t., 2 h (82 %); (vi) PPA, *i*-PrOH, 65~70 °C, 1 h (69 %).

Scheme 1

化合物 6 中, C-4 位的甲基的谱峰位于 0.37, 根据文献报道^[13,14], 当与 C-4 相连的甲基的谱峰位于 0.4 左右时, A/B 环的连接为顺式构型, 这是由于苯环的屏蔽效应引起的化学位移向高场移动, 因而证明化合物 6 中 A/B 环为顺式稠合。室温下, 将 6 氧化得双羰基化合物 7, 产率为 91%。室温下用 *t*-BuOK/ *t*-BuOH 处理化合物 7 得到烯醇式结构化合物 8, 产率为 82%。在焦磷酸催化下, 将 8 与异丙醇反应得到目标产物 1, 产率为 69%。这样在以前工作的基础上^[15,16], 我们设计了一种简便的合成方法, 成功地合成了 (±)-13-甲氧基-6-萜基钩勿烷-5, 8, 11, 13-四烯-7-酮。该化合物的合成有如下特点: 环化产物为全顺式结构; 烯醇式结构的建立更为简捷、高效; 异丙基在较复杂的结构下实现了一步引入, 同时未改变原有的结构。

2 实验部分

2.1 仪器和试剂

Kofler 型熔点仪; Nicolet FT-170 SX 红外光谱仪; Bruker AM-200 MHz 型核磁共振仪 (CDCl₃ 作溶剂, TMS 作为内标); ZAB-HS 型质谱仪; Bruker 47e-SINS 高分辨质谱仪。实验用的试剂均为分析纯试剂, 所有柱层析用洗脱剂均为乙酸乙酯和正己烷混合液。

2.2 (2,6,6-三甲基-2-环己烯基-1-)(3-甲氧基苯-2-基)乙醇(4)

在 100 mL 三颈烧瓶中加入镁粉 (1.201 g, 0.0494 mol)、少量乙醚和催化量的 I₂, 抽真空, 通入氮气, 将溶有苯基氯 3 (7.539 g, 0.0483 mol) 的 30 mL 乙醚滴加到反应体系中并引发反应。滴加完毕后, 待金属镁反应完全, 将溶有 1-环柠檬醛 (1) (7.508 g, 0.0494 mol) 的 35 mL 乙醚溶液滴加到上述反应体系中, 回流反应 2 h 后, 用饱和食盐水淬灭反应, 乙醚萃取 (3 × 30 mL)。合并萃取液, 用饱和食盐水洗涤, 分出有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 蒸除溶剂。粗产物经过硅胶柱层析, 用

正己烷/乙酸乙酯混合溶剂 (10/1, V/V) 作洗脱剂, 得无色油状液 4 (10.58 g, 80%)。¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): 0.83 (s, 3H, CH₃), 0.90 (s, 3H, CH₃), 1.88 (s, 3H, CH₃), 1.10~1.78 (m, 4H), 2.78~2.90 (m, 2H, PhCH₂), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.05 [m, 1H, CH(OH)CH₂], 5.56 (s, 1H, OH), 5.71 (s, 1H, C³-H), 6.75~6.85 (m, 3H, PhH), 7.24 (s, 1H, PhH); IR (KBr): 3544 (OH), 1048 (OMe) cm⁻¹; EIMS *m/z* (%): 274 (M⁺, 0.84), 256 (10), 153 (76), 122 (100), 109 (41), 95 (20), 41 (16)。

2.3 (2,6,6-三甲基-2-环己烯基)(3-甲氧基苯基)酮(5)

将新制得的 3.25 g PCC (将 50 g 0.5 mol CrO₃ 快速加入到 92 mL, 6 mol L⁻¹ HCl 中, 5 min 后, 冷却至 0 °C, 然后将 38 mL 吡啶在 10 min 内小心滴加到上述体系之中, 重新冷却至 0 °C, 过滤干燥得桔黄色晶体) 溶于 27 mL CH₂Cl₂ 中。然后将溶于 5 mL CH₂Cl₂ 中的化合物 4 (2.42 g, 9 mmol) 在常温下滴加到上述溶液中, 室温下反应 3 h, 用乙醚萃取 (3 × 30 mL)。蒸除溶剂, 粗产品经硅胶柱层析, 用正己烷/乙酸乙酯混合溶剂 (60/1, V/V) 作洗脱剂, 得到无色油状液 5 (2.13 g, 87%)。¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): 0.95 (s, 3H, CH₃), 1.09 (s, 3H, CH₃), 1.40 (s, 3H, CH₃), 1.49~2.08 (m, 6H), 2.92 (s, 1H, C¹-H), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 5.57 (s, 1H, C³-H), 6.76~6.83 (m, 3H, PhH), 7.24 (s, 1H, PhH); IR (KBr): 1675 (C=O) cm⁻¹; EIMS *m/z* (%): 272 (M⁺, 14), 151 (34), 123 (100), 81 (39), 41 (16)。

2.4 (±)-13-甲氧基罗汉烷-8,11,13-三烯-6-酮(6)

在 60 mL CH₂Cl₂ 中加入羰基化合物 5 (1.28 g, 4.56 mmol), 搅拌均匀后, 将 2.28 mL BF₃·Et₂O 滴加到上述溶液之中, 常温反应 15 min 后静置过夜。在上混合物中加入 10 mL 乙醚稀释, 用饱和 NaHCO₃ 溶液中和, 然后再用乙醚 (3 × 30 mL) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 蒸除乙醚, 粗产品经硅胶柱层析, 正己烷/乙酸乙酯混合溶剂

(60/1, V/V) 做洗脱剂,得无色油状液 **6** (1.178 g, 92%). ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): 0.35 (s, 3H, CH_3), 0.95 (s, 3H, CH_3), 1.06 (s, 3H, CH_3), 1.21 ~ 2.46 (m, 6H), 2.11 (s, 1H, $\text{C}^5\text{-H}$), 3.65 (s, 2H, PhCH_2), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 6.63 (s, 1H, PhH), 6.80 (d, $J=3$ Hz, 1H, PhH), 7.22 (d, $J=3$ Hz, 1H, PhH); IR (KBr): 1696 ($\text{C}=\text{O}$), 1026 (OMe); EI MS m/z (%): 272 (M^+ , 32), 257 (100), 201 (2), 187 (16), 115 (11), 69 (11), 41 (9).

2.5 (±)-13-甲氧基罗汉烷-8,11,13-三烯-6,7-二酮 (7)

将 3.113 g CrO_3 加入到 155.6 mL 88% HOAc 中,常温搅拌溶解.将化合物 **6** (2.176 g, 8 mmol) 和 15.6 mL 的冰醋酸滴加到上述溶液中,常温搅拌 0.5 h. 向上述反应体系中加入 20 mL 水稀释,用乙醚 (3 × 30 mL) 萃取,合并有机相,依次用饱和 NaHCO_3 , H_2O 和饱和盐水洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,蒸除乙醚.粗产品经硅胶柱层析,正己烷/乙酸乙酯混合溶剂 (60/1, V/V) 做洗脱剂,得黄色晶体 **7** (2.0826 g, 91%), m. p. 133 ~ 137. ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): 0.42 (s, 3H, CH_3), 1.00 (s, 3H, CH_3), 1.22 (s, 3H, CH_3), 1.21 ~ 2.60 (m, 6H), 2.69 (s, 1H, $\text{C}^5\text{-H}$), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 6.96 (s, 1H, PhH), 7.38 (d, $J=3$ Hz, 1H, PhH), 7.60 (d, $J=3$ Hz, 1H, PhH); IR (KBr): 1678, 1717 ($\text{C}=\text{O}$), 1031 (OMe) cm^{-1} ; EI MS m/z (%): 286 (M^+ , 33), 243 (92), 216 (30), 175 (100), 115 (29), 83 (17), 41 (34).

2.6 (±)-13-甲氧基罗汉烷-6-羟基-5,8,11,13-四烯-7-酮 (8)

将双羰基化合物 **7** (1.430 g, 5 mmol) 加入到 29.356 g $t\text{-BuOK}$ 和 200 mL $t\text{-BuOH}$ 的混合物中,室温下敞口搅拌 2 h. 将上述混合物倒入到 10% HCl 溶液中,用乙醚 (3 × 30 mL) 萃取,合并有机相,无水 Na_2SO_4 干燥,蒸除乙醚.粗产品经硅胶柱层析,正己烷/乙酸乙酯混合溶剂 (4/1, V/V) 做洗脱剂,得无色晶体 **8** (1.173 g, 82%), m. p. 124 ~ 127. ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): 1.41 (s, 2 × 3H, CH_3), 1.51 (s, 3H, CH_3), 1.71 ~ 1.97 (m, 6H), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 7.08 (s, 1H, PhH), 7.44 (d, $J=9$ Hz, 1H, PhH), 7.58 (d, $J=9$ Hz, 1H, PhH), 7.98 (s, 1H, OH); IR (KBr): 3737 (OH), 1634 ($\text{C}=\text{O}$), 1028 (OMe) cm^{-1} ; EI MS m/z (%): 286 (M^+ , 7), 259 (100), 241 (76), 185 (18), 171 (82), 117 (26), 91 (32), 69 (99).

2.7 (±)-13-甲氧基钩吻烷-6-羟基-5,8,11,13-四烯-7-酮 (1)

在 12.5 g P_2O_5 和 15 mL H_3PO_4 混合溶液中加入 $i\text{-PrOH}$ (0.424 g, 7.06 mmol), 将该混合溶液油浴升温至 65. 将烯醇酮式化合物 **8** (2.02 g, 7.06 mmol) 加入到上述混合体系之中,反应 1 h 后加入少量冰水淬灭反应.用乙醚 (3 × 30 mL) 萃取,合并有机相,依次用饱和 NaHCO_3 , H_2O 和饱和盐水洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,蒸除乙醚.粗产品经硅胶柱层析,正己烷/乙酸乙酯混合溶剂 (60/1, V/V) 做洗脱剂,得黄色晶体 **1**

(2.0826 g, 69%), m. p. 144 ~ 147. ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): 1.23, 1.26 [d, 6H, $J=7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.43 (s, 2 × 3H, CH_3), 1.53 (s, 3H, CH_3), 1.21 ~ 2.60 (m, 6H), 3.28 [m, 1H, $J=7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.87 (s, 3H, OCH_3), 6.56 (s, 1H, PhH), 7.60 (s, 1H, PhH), 8.00 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz): 15.7, 22.6, 24.7, 29.4, 29.6, 34.0, 34.1, 35.1, 39.7, 40.3, 42.3, 55.3, 106.0, 120.3, 130.9, 131.4, 138.0, 143.2, 149.1, 158.2, 180.1; IR (KBr): 3335 (OH), 1622 ($\text{C}=\text{O}$), 1045 (OMe) cm^{-1} . HRMS ($\text{M}+1$) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$ 328.4515; found 329.2100.

References

- (a) Tada, M.; Chiba, K.; Okuno, K.; Ohnishi, E.; Yoshii, T. *Phytochemistry* **1994**, 35, 539.
(b) Batista, O.; Simoes, M. F.; Duarte, A.; Valderira, M. L.; De La Torre, M. C.; Rodriguez, B. *Phytochemistry* **1995**, 38, 167.
- (a) Dellar, J. E.; Cole, M. D.; Waterman, P. G. *Phytochemistry* **1996**, 41, 735.
(b) Ulubelen, A.; Topcu, G.; Eris, C.; Sonmez, U.; Kartal, M.; Kurucu, S.; Bozok-Johansson, C. *Phytochemistry* **1994**, 36, 971.
(c) Brandt, C. W.; Neubauer, L. G. *J. Chem. Soc.* **1939**, 1031.
- Achenbach, H.; Walbel, R.; Nkonya, M. H. H.; Weenen, H. *Phytochemistry* **1992**, 31, 3781.
- (a) Nakatani, N.; Iwatani, R. *Agric. Biol. Chem.* **1981**, 45, 2385.
(b) Nakatani, N.; Iwatani, R. *Agric. Biol. Chem.* **1984**, 48, 2081.
- (a) Kupchan, S. M.; Karim, A.; Marcks, C. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 3912.
(b) Kupchan, S. M.; Karim, A.; Marcks, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5923.
(c) Gao, J.; Han, G. *Phytochemistry* **1997**, 44, 759.
- (a) Neu, H. C. *Science* **1992**, 257, 1064.
(b) Cohen, M. L. *Science* **1992**, 257, 1050.
- Muroi, H.; Kubo, I. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1994**, 58, 1925.
- Miyamoto, H.; Yamashita, H.; Ueda, H.; Tamaoka, H.; Ohmori, K.; Nakagawa, K. *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, 3, 1699.
- (a) Bendall, J. G.; Cambie, R. C. *Aust. J. Chem.* **1995**, 48, 883.
(b) Easterfield, T. H. *Trans. New Zealand Inst.* **1911**, 43, 55.
(c) Cambie, R. C.; Mander, L. N. *Tetrahedron* **1962**, 18, 465.
- Evans, C. B.; Furneaux, R. H.; Gravestock, M. B.; Lynch, G. P.; Scott, G. K. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 1953.

- 11 Yang, Z. X.; Kitano, Y.; Chiba, K.; Shibata, N.; Kurokawa, H.; Doi, Y.; Arakawa, Y.; Tada, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 347. (朱志强, 曾健青, 李英奇, 刘莉玫, 有机化学, **2003**, *23* (1), 72.)
- 12 Ulubelen, A.; Topcu, G. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 441.
- 13 Ernest, W.; Adriano, A.; Peter, B.; Richard, W. J. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 713.
- 14 Zhu, Z. Q.; Zeng, J. Q.; Li, Y. Q.; Liu, L. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2003**, *23*(1), 72 (in Chinese).
- 15 Zhang, C. L.; Bie, P. Y.; Peng, X. J.; Pan, X. F. *J. Chin. Chem. Soc.* **2003**, *50*, 429.
- 16 Zhang, C. L.; Bie, P. Y.; Peng, X. J.; Pan, X. F. *J. Chem. J. Chin. Univ.* **2003**, *24*(6), 1019 (in Chinese). (张成路, 别平彦, 彭宣嘉, 潘鑫复, 高等学校化学学报, **2003**, *24*(6), 1019.)

(Y0310273 LU, Y. J.; LING, J.)

www.cnki.net