

(±)-12-乙基-13-甲氧基-8, 11, 13-罗汉松三烯-7-酮和(±)-12-乙基-13-甲氧基-8, 11, 13-罗汉松三烯的全合成

张成路^{1,2}, 别平彦¹, 彭宣嘉¹, 潘鑫复¹

(1. 兰州大学化学系, 应用有机化学国家重点实验室, 兰州 730000; 2. 辽宁师范大学化学系, 大连 116029)

摘要 以 α -环柠檬醛(1)为A环合成子, 以季𬝓盐(2)为C环合成子, 经缩合及分子内环化反应得到关键中间体(5)。为引入乙基, 进行了Friedel-Crafts反应和脱氧反应等, 共经7步反应得到了(±)-12-乙基-13-甲氧基-8, 11, 13-罗汉松三烯-7-酮[(±)-nimbonone](9)及(±)-12-乙基-13-甲氧基-8, 11, 13-罗汉松三烯(10)。

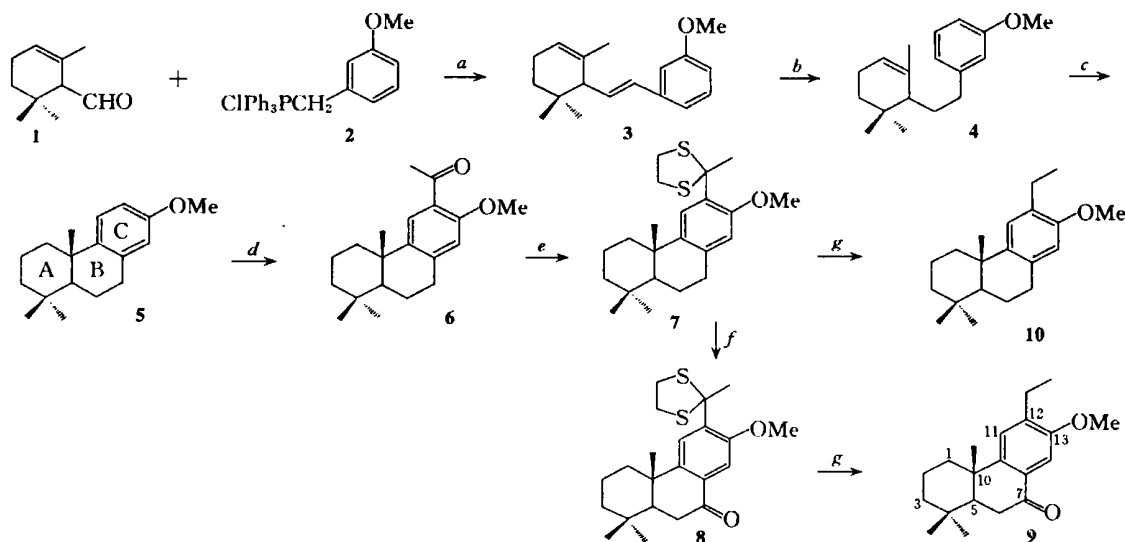
关键词 全合成; 三环二萜; (±)-12-乙基-13-甲氧基-8, 11, 13-罗汉松三烯-7-酮

中图分类号 O629

文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2003)06-1019-04

许多三环二萜具有重要的生理活性, 如抗突^[1,2]、抗菌^[3]及抗氧化^[4]等。其类似物多种多样^[5-8], 但只有少数化合物具有乙基结构, 而且其全合成报道也较少。(±)-12-乙基-13-甲氧基-8, 11, 13-罗汉松三烯-7-酮[(±)-nimbonone](9)是从植物*Nem tree*中分离得到的具有乙基取代的芳香型三环二萜^[9]。为了进一步研究这类二萜的结构与生理活性之间的关系, 我们在以前工作的基础上^[10-12], 设计了一种简便的合成方法, 成功地合成了(±)-12-乙基-13-甲氧基-8, 11, 13-罗汉松三烯-7-酮(9, 总收率24.9%)及(±)-12-乙基-13-甲氧基-8, 11, 13-罗汉松三烯(10, 总收率30.6%), 其合成路线如下:



Reagents: a. $n\text{-BuLi}$, THF; b. 10% Pd/C, EtOH; c. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 ; d. CH_3COCl , AlCl₃; e. $(\text{HSCH}_2)_2$, 8% $\text{FeCl}_3 \cdot \text{SD}_2$, CH_2Cl_2 ; f. CrO_3 , pyridine; g. Raney Ni, EtOH.

1 结果与讨论

化合物1和2在 $n\text{-BuLi}$ /THF中缩合, 得到苯乙烯衍生物3, 产率为70%。室温下, 用10% Pd/C

收稿日期: 2002-05-28

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, 主要从事天然产物的合成研究 E-mail: panxf@lzu.edu.cn



作催化剂, 将化合物 3 选择性氢化得化合物 4, 产率为 94%。用 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 作环化试剂得到反式结构的化合物 5, 产率为 93%。将化合物 5 与 CH_3COCl 在 AlCl_3 催化下首先在 0 反应, 然后在室温下反应^[9]得到化合物 6, 产率为 78%。化合物 6 与乙二硫醇在质量分数为 8% $\text{FeCl}_3 \cdot \text{SO}_2$ 催化下反应^[13]得到化合物 7, 产率为 82%。在 Raney Ni 存在下, 将化合物 7 脱硫得到具有乙基的化合物 10, 产率为 90%。另外, 将化合物 7 在常温下用 CrO_3/Py 氧化^[14]可得化合物 8, 产率为 70%。对化合物 8 进行脱硫得到目标产物 9, 产率为 91%。化合物 3~10 的谱学数据列于表 1~表 3

Table 1 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ data (δ) of compounds 3—10

Compd	$^1\text{H NMR}, \delta$
3	0.89(s, 3H), 0.96(s, 3H), 1.20—1.70(m, 4H), 1.65(s, 3H), 2.29(d, 1H, $J = 9.4 \text{ Hz}$), 3.83(s, 3H), 5.47(br s, 1H), 6.06(dd, 1H, $J = 9.4, 15.6 \text{ Hz}$), 6.35(d, 1H, $J = 15.6 \text{ Hz}$), 6.78(m, 1H), 6.92(s, 1H), 6.98(d, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.21(d, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$)
4	0.93(s, 3H), 1.00(s, 3H), 1.70(s, 3H), 1.44—2.64(m, 9H), 3.81(s, 3H), 5.33(brs, 1H), 6.74(m, 1H), 6.77(s, 1H), 6.80(d, 1H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.19(d, 1H, $J = 7.4 \text{ Hz}$)
5	0.94(s, 3H), 0.97(s, 3H), 1.20(s, 3H), 1.33—2.94(m, 11H), 3.80(s, 3H), 6.62(s, 1H), 6.72(d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.21(d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$)
6	0.92(s, 3H), 0.93(s, 3H), 1.12(s, 3H), 1.38—2.94(m, 11H), 2.60(s, 3H), 3.86(s, 3H), 6.61(s, 1H), 7.68(s, 1H)
7	0.89(s, 3H), 0.93(s, 3H), 1.15(s, 3H), 1.28—3.10(m, 11H), 2.16 [s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{SCH}_2)_2$], 3.18(m, 2H, SCH_2), 3.25(m, 2H, SCH_2), 3.86(s, 3H), 6.55(s, 1H), 7.74(s, 1H)
8	0.88(s, 3H), 0.94(s, 3H), 1.27(s, 3H), 1.36—3.26(m, 9H), 2.16 [s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{SCH}_2)_2$], 3.23(m, 2H, SCH_2), 3.38(m, 2H, SCH_2), 3.95(s, 3H), 7.53(s, 1H), 7.94(s, 1H)
9	0.90(s, 3H), 0.94(2s, 3H), 1.20(t, 3H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 1.26(s, 3H), 2.71(q, 2H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 1.37—3.07(m, 9H), 3.87(s, 3H), 7.12(s, 1H), 7.48(s, 1H)
10	0.88(s, 3H), 0.92(s, 3H), 1.20(t, 3H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 1.28(s, 3H), 2.63(q, 2H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 1.42—2.31(m, 11H), 3.82(s, 3H), 6.51(s, 1H), 7.04(s, 1H)

Table 2 MS(EI) m/z (compounds 3—8 and compound 10), HRMS(positive-SMS) (compound 9) and IR (KBr) data of compounds

Compd	MS, m/z (%)	IR (KBr), $\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$
3	256(M^+ , 16), 200(100), 169(9), 121(63), 115(14), 91(8), 41(16)	1 057.30(OCH ₃)
4	258(M^+ , 2.7), 187(12), 122(100), 91(2.6), 41(14)	1 051.29(OCH ₃)
5	258(M^+ , 13), 243(64), 173(41), 147(53), 115(27), 69(81), 41(100)	1 040.06(OCH ₃)
6	300(M^+ , 30), 285(60), 229(4), 215(42), 115(19), 91(9), 43(100)	1 667.44(C=O)
7	376(M^+ , 12), 361(48), 317(17), 267(2), 145(5), 119(13), 41(100)	1 276.54(SCH ₂)
8	390(M^+ , 23), 375(100), 159(12), 141(9), 115(18), 69(59), 41(98)	1 276.06(C=O), 1 265.31(SCH ₂)
9	301.2157($\text{M}+1$) (Calcd For: $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$: 301.2162)	1 675(C=O)
10	286(M^+ , 17), 271(87), 189(25), 175(38), 121(14), 84(100)	1 060(OCH ₃)

Table 3 $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$ data of compounds(9, 10) and elemental analyses of compound 10

Compd	$^{13}\text{C NMR}, \delta$	Elemental analyses(Calcd, %)	
		C	H
9	14.0, 19.1, 22.9, 24.0, 31.9, 34.5, 35.6, 36.3, 36.9, 37.7, 42.4, 52.1, 55.4, 107.5, 125.0, 131.9, 139.7, 142.0, 155.6, 198.5		
10	14.2, 18.3, 19.4, 21.6, 23.4, 26.6, 29.7, 32.8, 34.5, 36.7, 38.2, 43.1, 50.4, 55.2, 110.3, 124.8, 129.9, 135.4, 135.5, 154.8	83.71(83.92)	10.22(10.49)

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

Kofler 型熔点仪; Nicolet FT-170 SX 红外光谱仪; Bruker AM-200 MHz 型核磁共振仪(CDCl_3 作溶剂, TMS 作为内标); ZAB-HS 型质谱仪; 微量分析 MOD-1106 元素分析仪; Bruker 47e-SNS 高分辨质谱仪

间溴苯甲醇(Aldrich), 10% Pd/C(Fluca), LiAlH₄(Merck-Schuchardt), 其它试剂均为国产试剂

(使用前纯化)或为本实验室合成 柱层析所用洗脱剂均为乙酸乙酯和石油醚混合液

2.2 3-(3-甲氧基苯乙烯基)-2,4,4-三甲基-1-环己烯(3)的合成

在化合物 2(15.05 g)的无水 THF(137 mL)悬浊液中,滴加 *n*-BuLi(2.5 mL, 2.6 mol/mL). 在室温下通氮气搅拌 1 h 后,滴入化合物 1(5.471 g)的无水 THF(60 mL)溶液,搅拌 4 h,用饱和 NH₄Cl 淬灭反应,用乙醚萃取,依次用水和饱和食盐水溶液洗涤有机相,无水 Na₂SO₄ 干燥 减压蒸除溶剂,粗产品经硅胶柱层析,用石油醚/乙酸乙酯(体积比 30 : 1)洗脱,得无色液体 3(5.46 g, 产率 70%).

2.3 3-(3-甲氧基苯乙烯基)-2,4,4-三甲基-1-环己烯(4)的合成

在室温下,将化合物 3(5.457 g)溶于无水乙醇(150 mL)中,加入 10% Pd/C(1.364 g),在充分搅拌下,抽真空,通入氢气,选择性氢化,用 TLC 监测反应完成 过滤,蒸除溶剂得无色液体 4(5.190 g, 产率 94%).

2.4 (±)-13-甲氧基-8,11,13-罗汉松三烯(5)的合成

在室温避光下,将化合物 4(5.190 g)溶于无水二氯甲烷(75 mL)中,向其中滴加 2.3 mL BF₃·Et₂O,搅拌 15 min,静置过夜 用 NaHCO₃ 中和,乙醚萃取,有机相用饱和食盐水洗涤,无水 Na₂SO₄ 干燥 减压蒸除溶剂,粗产品经柱层析,用石油醚/乙酸乙酯(体积比 40 : 1)洗脱,得无色液体 5(4.823 g, 产率 93%).

2.5 (±)-12-乙酰基-13-甲氧基-8,11,13-罗汉松三烯(6)的合成

在 0 °C 下,向溶有化合物 5(4.823 g)的无水二氯甲烷(150 mL)中加入无水 AlCl₃(4.510 g),然后在 0 °C 搅拌下,向上述混合物中慢慢滴加乙酰氯(1.33 mL). 于常温下搅拌过夜后将混合物倒入冰水中,用乙醚萃取 萃取液依次用饱和 NaHCO₃ 和饱和食盐水洗涤 分出有机相,干燥,蒸除溶剂 将粗产物过硅胶柱,用石油醚/乙酸乙酯混合溶剂(体积比 20 : 1)洗脱,得白色结晶化合物 6(4.376 g, 产率 78%), m. p. 104~108 °C.

2.6 (±)-12-(15-乙二硫缩酮乙基)-13-甲氧基-8,11,13-罗汉松三烯(7)的合成

在化合物 6(4.376 g)的无水二氯甲烷(200 mL)中,加入乙二硫醇(1.84 mL)和 8% FeCl₃·SiO₂(4.540 g). 室温下搅拌 30 min 后,过滤 SiO₂. 有机相依次用 10% NaOH、水与饱和食盐水洗涤 分出有机相,干燥,蒸除溶剂,将粗产物过硅胶柱,用石油醚/乙酸乙酯混合溶剂(体积比 40 : 1)洗脱,得黄色泡沫状固体 7(4.501 g, 产率 82%).

2.7 (±)-12-(15-乙二硫缩酮乙基)-13-甲氧基-8,11,13-罗汉松三烯-7-酮(8)的合成

在 7~10 °C 下将化合物 7(2.000 g)的吡啶(100 mL)溶液滴加到 CrO₃(2.622 g)和吡啶(60 mL)复合物中 将混合物在 10~20 °C 下搅拌 3.5 h 后,倒入稀盐酸的冰水中,用乙醚萃取 萃取液用饱和食盐水洗涤 分出有机相,干燥,蒸除溶剂,过硅胶柱,用石油醚/乙酸乙酯混合溶剂(体积比 10 : 1)洗脱,得黄色泡沫状固体 8(1.425 g, 产率 70%).

2.8 (±)-12-乙基-13-甲氧基-8,11,13-罗汉松三烯-7-酮(9)的合成

在化合物 8(2.000 g)的无水乙醇(15 mL)溶液中,加入新制备的 Raney Ni(690 mg),将反应体系回流 5 h 后,过滤除去固体,滤液在真空下蒸发至干,将粗产物过硅胶柱,用石油醚/乙酸乙酯混合溶剂(体积比 10 : 1)洗脱,得黄色油状化合物 9(78.08 mg, 产率 91%).

2.9 (±)-12-乙基-13-甲氧基-8,11,13-罗汉松三烯(10)的合成

在化合物 7(100 mg)的无水乙醇(15 mL)溶液中,加入新制备的 Raney Ni(650 mg),将反应体系回流 18 h 后,过硅胶柱除去固体,滤液在真空下蒸发至干,将粗产物过硅胶柱,用石油醚/乙酸乙酯混合溶剂(体积比 60 : 1)洗脱,得黄色油状化合物 10(64.47 mg, 产率 90%).

参 考 文 献

[1] Honda G., Koezuka Y., Tobata M.. Chem. Pharm. Bull. [J], 1988, 36(1): 408—411

[2] LUO Hou-Wei, CHEN Shao-Xing, LEE Jun-Ning et al.. Phytochemistry [J], 1988, 27(1): 290—292

[3] FANG Qi-Nian(房其年), ZHANG Pei-Ling(张佩玲), XU Zong-Pei(徐宗沛). Acta Chim. Sinica(化学学报) [J], 1976, 34(3):

197—209

- [4] Houlihan C. M., Ho C. T., Chang S. S. *J. Am. Oil Chem. Soc. [J]*, 1985, **62**(1): 96—99
- [5] Lucia M. U. *Phytochemistry [J]*, 1978, **17**(9): 1 671—1 672
- [6] Xu J. Y., Ikekawa T., Ohkawa M. *et al.* *Phytochemistry [J]*, 1997, **44**(8): 1 511—1 514
- [7] Burnell R. H., Cote C., Theberge N. *J. Nat. Prod. [J]*, 1993, **56**(9): 1 491—1 467
- [8] Pascual J. D., Fwliciano A. S., Corral J. M. *et al.* *Phytochemistry [J]*, 1993, **22**(1): 300—301
- [9] Iffat A., Siddiqui B. S., Faizi S. *Phytochemistry [J]*, 1989, **28**: 1 177—1 179
- [10] WANG Xue-Chao (王学超), PAN Xin-Fu (潘鑫复), CU I Yu-Xin (崔育新) *et al.* *Chem. J. Chinese Universities (高等学校化学学报) [J]*, 1996, **17**(3): 427—428
- [11] WANG Xue-Chao, PAN Xin-Fu, CU I Yu-Xin *et al.* *Tetrahedron [J]*, 1996, **52**(3): 10 659—10 666
- [12] GAN Yong-Hong, PAN Xin-Fu *J. Chem. Research [J]*, 2000, (S): 130—132
- [13] Corey E. J., Ohno M., Mitra R. B. *et al.* *J. Chem. Soc. [J]*, 1963, **81**: 478—485
- [14] Dauben W. G., Lorber M., Fullerton D. S. *J. Org. Chem. [J]*, 1969, **34**(11): 3 587—3 592

Total Synthesis of (±)-Nimbonone and (±)-12-Ethyl-13-methoxy-8, 11, 13-podocarpatriene

ZHANG Cheng-Lu^{1,2}, BIE Ping-Yan¹, PENG Xuan-Jia¹, PAN Xin-Fu^{1*}

(1. *Department of Chemistry, National Laboratory of Applied Organic Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;*

2. *Department of Chemistry, Liaoning Normal University, Dalian 116029, China*)

Abstract By using α -cyclocitral (**1**) as the A ring synthon, and triphenyl phosphonium chloride (**2**) as the C ring synthon, the key intermediate **5** was obtained after the condensation and intracyclization reactions. In order to introduce the ethyl substituent, Fiedel-Crafts acetylation had been first employed to synthesize compound **6**, and then the carbonyl group in compound **6** was protected with 1, 2-ethanedithiol to afford compound **7**. Compound **7** was oxidized to afford compound **8**. Desulfurization of compounds **7** and **8** with Raney Ni gave the desired products (±)-nimbonone (**9**) and (±)-12-ethyl-13-methoxy-8, 11, 13-podocarpatriene (**10**) respectively.

Keywords Total synthesis; Tricyclic diterpenes; (±)-Nimbonone

(Ed : H, J, Z)

2002年进入《SC I》CDE的中国期刊*

ACTA CHIMICA SINICA (化学学报)

ACTA MECHANICA SINICA (力学学报)

ACTA PHARMACOLOGICA SINICA (中国药理学报)

CHEMICAL JOURNAL OF CHINESE UNIVERSITIES-CHINESE (高等学校化学学报)

CHINESE JOURNAL OF CHEMISTRY (中国化学)

CHINESE MEDICAL JOURNAL (中华医学杂志)

CHINESE PHYSICS LETTERS (中国物理快报)

CHINESE SCIENCE BULLETIN (科学通报)

COMMUNICATIONS IN THEORETICAL PHYSICS (理论物理通讯)

SCIENCE IN CHINA SERIES A-MATHEMATICS PHYSICS ASTRONOMY (中国科学A-数学, 物理, 天文学)

SCIENCE IN CHINA SERIES B-CHEMISTRY (中国科学B-化学)

SCIENCE IN CHINA SERIES C-LIFE SCIENCES (中国科学C-生命科学)

SCIENCE IN CHINA SERIES D-EARTH SCIENCES (中国科学D-地球科学)

SCIENCE IN CHINA SERIES E-TECHNOLOGICAL SCIENCES (中国科学E-技术科学)

* 转载自《中国科技论文统计与分析》(中国科学技术信息研究所, 2002年12月)第104页