Vol. 18 高等学校化学学报 No. 11
1997年11月 CHEMICAL JOURNAL OF CHINESE UNIVERSITIES 1820～1824

(±)-Salvinolone 的全合成研究*

田 元 陈 宁 秦丙昌 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)
郝小江 陈昌祥
(中国科学院昆明植物研究所植物化学开放实验室，昆明，650204)

摘要 以2-(3,4-环己基烯二氧-5-异丙基)苯基乙醇(**2**)和3-异丙氧基-5,5-二甲基-1,3-环己烯酮(**4**)为原料，利用羰基α-位的烷基化反应和分子内的Friedel-Crafts反应为关键步骤，经9步反应，合成了多氧芳香型三环二萜类天然产物Salvinolone.

关键词 多氧芳香型三环二萜，Salvinolone，全合成
分类号 O625

多氧芳香型三环二萜是一类广泛存在于自然界，尤其是一些民间药用植物中的天然产物. 研究表明，该类化合物具有抗菌、抗癌、降低血液中胆固醇含量和抑制HIV蛋白酶等多种生理活性[1~7]. 因此，该类化合物及其类似物的全合成研究，对进一步确认结构、研究构效关系以及筛选新型药物无疑具有重要的意义.

Salvinolone是Cordell等[8]于1989年从鼠尾草属植物*Salvia prionitis*中分离得到的多氧芳香型三环二萜化合物，由波谱数据将其结构确定为化合物**1**. 活性实验表明，该化合物对淋巴细胞P-388有很强的抑制作用. 为了进一步确证(±)-Salvinolone的结构，我们进行了全合成研究.

1 合成路线

根据Salvinolone(**1**)的结构特点，我们采用汇集合成策略，以2-(3,4-环己基烯二氧-5-异丙基)苯基乙醇(**2**)[9]为原料，其与单质碘在Ph_3P、咪唑的作用下反应，定量地生成片段化合物**3**.

化合物**4**经LDA锂化后与**3**进行烷基化偶联反应生成化合物**5**，**5**经CH_3Li甲基化，在$CeCl_3 \cdot 7H_2O$作用下与$NaBH_4$反应生成关环前体化合物**7**. **7**在$P_2O_5/MeSO_3H$作用下发生分子内的Friedel-Crafts烷基化反应，立体选择性地关环得到一对异构体**8a**(*trans*)和**8b**(*cis*)，两者比例为3∶1. 这对异构体不经分离，直接经5%Pd-C催化氢化后，与CrO_3-HOAc-H_2O复合体系发生高度立体专一性的氧化反应.

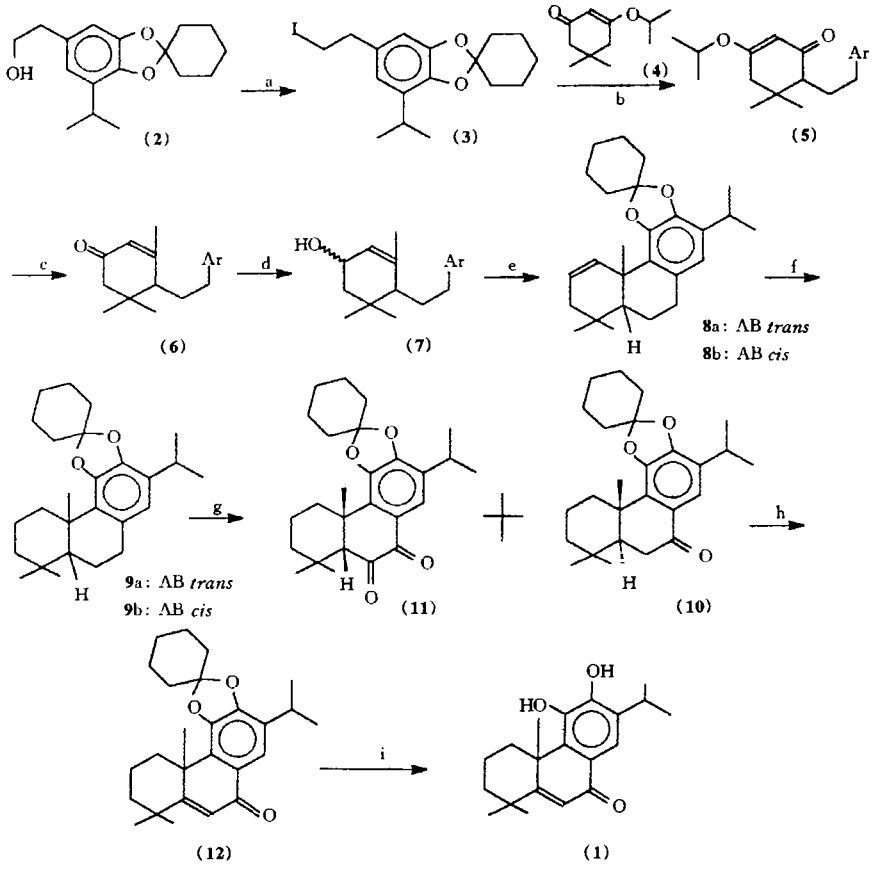
AB环反式稠合的异构体**9a**氧化生成单酮产物**10**；AB环顺式稠合的异构体**9b**氧化生成双酮产物**11**，两者比例为3∶1.

主要产物**10**经DDQ脱氢得到化合物**12**. **12**与过量的BBr_3在无水CH_2Cl_2中搅拌、回流数小时，即可脱除保护基得到目标分子Salvinolone(**1**).

合成路线如Scheme 1所示.

收稿日期：1996-08-19. 联系人：潘鑫复. 第一作者：田 元，男，25岁，现在香港中文大学攻读博士学位.
* 国家自然科学基金资助课题.

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net



Scheme 1　Synthesis steps of (±)-salvinolone

a. I_2, Ph_3P, imidazole, CH_3CN(yield 100%); b. LDA(yield 43%); c. CH_3Li(yield 100%); d. $NaBH_4$, $CeCl_3 \cdot 7H_2O$(yield 80%); e. $P_2O_5/MeSO_3H$(yield 95%); f. H_2/5% Pd-C(yield 100%); g. CrO_3-HOAc-H_2O(yield 22% and yield 70%); h. DDQ/MeOH(yield 87%); i. BBr_3(yield 33%).

2　合成实验及测试结果

Nicolet 170 SXFT-IR 仪，KBr 压片或涂膜；Bruker AM-400、Bruker AC-80 和 Varian-FT-80A 型核磁共振仪，TMS 为内标，溶剂：$CDCl_3$；VG ZAB-HS 型和 HP-5988A 型质谱仪. 所有反应均用薄层层析(GF_{254})检测，柱层析使用 200～300 目层析硅胶(青岛海洋化工厂). 无水四氢呋喃和无水乙醚用金属钠处理后蒸出使用. 无水无氧条件的反应均在干燥的高纯氮气保护下进行.

2.1　3-异丙氧基-5,5-二甲基-6[2-(3,4-环己基烯二氧-5-异丙基)苯基]乙基-2-环己烯酮(5)

将 3.9 g(14.1 mmol) **2**、4.9 g(18.7 mmol)三苯基膦和 1.4 g(20.5 mmol)咪唑溶于 20 mL 无水乙醚和 12 mL 无水 CH_3CN 混合溶液中，冷却至 0 ℃，分批加入 5.0 g(19.7 mmol)单质碘，搅拌 1 h 后，加入 200 mL 乙醚稀释，依次用饱和 $Na_2S_2O_3$ 溶液、饱和 $CuSO_4$ 溶液、水和 brine 洗涤有机相，经干燥、浓缩后，用 30～60 ℃的石油醚作淋洗剂进行快速柱层析，几乎定量地得到淡红色油状液体化合物 **3**. 该产物不稳定，直接进行下步反应. MS(EI), m/z: 386(M^+), 343, 259, 245, 179, 141, 91.

在－78 ℃和氮气保护下，向 10 mL 溶有2.5 g(13.74 mmol) **4** 的无水 THF 溶液中缓慢

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

滴加 18 mL 0.9 mol/L(16.2 mmol)的二异丙基胺基锂的乙醚溶液，滴完后在－78 ℃下搅拌 1 h. 然后再缓缓滴入上述碘化产物的 10 mL 无水 THF 溶液，滴完后保持－78 ℃再搅拌 1 h，然后自然升温，搅拌过夜. 用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭反应，乙醚萃取，经常规处理后，用体积比为 1∶7 的乙酸乙酯/石油醚作淋洗剂进行柱层析，得2.6 g 化合物 **5**，两步总产率为 43%. IR，$\tilde{\nu}/cm^{-1}$：2 937，2 868，1 654(C＝O)；MS(EI)，m/z：440(M^+)，258，198，182，167，125，43；^1H NMR(80 MHz，$CDCl_3$)，δ：6.48(s，2H，Ar**H**)，5.28(s，1H，C＝C**H**)，4.43(seqt，J＝6.2 Hz，1H，O—C**H**—Me_2)，2.96(seqt，J＝6.8 Hz，1H，—C**H**—Me_2)，2.53(t，J＝7.6 Hz，2H，Ar—$C\mathbf{H}_2$—)，1.29(d，J＝6.2 Hz，6H，—O—CH($C\mathbf{H}_3$)$_2$)，1.24(d，J＝6.8 Hz，6H，—CH—($C\mathbf{H}_3$)$_2$)，1.04，0.97(2s，2×3H，—($C\mathbf{H}_3$)$_2$).

2.2 4-[2-(3,4-环己基烯二氧-5-异丙基)苯基]乙基-3,5,5-三甲基-2-环己烯酮(6)

在氮气保护下，向 10 mL 溶有 266 mg(0.6 mmol)**5** 的无水乙醚溶液中滴加2.5 mL 1.0 mol/L(2.5 mmol)的甲基锂乙醚溶液，滴完后室温下搅拌2.5 h. 然后用 5% HCl 淬灭反应，乙醚萃取，经常规处理后，几乎定量地得到 237 mg 化合物 **6**. IR，$\tilde{\nu}/cm^{-1}$：2 932，2 867，1 668(C＝O)，1 490(Ar)，1 440，1 364，1 282；MS(EI)，m/z：396(M^+)，381，353，258，245，203，193，151，123，91；^1H NMR(80 MHz，$CDCl_3$)，δ：6.45(s，2H，Ar**H**)，5.84(s，1H，C＝C**H**)，2.99(seqt，J＝6.9 Hz，1H，—C**H**Me_2)，2.61(t，J＝7.6 Hz，2H，Ar—$C\mathbf{H}_2$—)，1.97(s，3H，C＝C—$C\mathbf{H}_3$)，1.26(d，J＝6.9 Hz，6H，—CH($C\mathbf{H}_3$)$_2$)，1.12，1.04(2s，2×3H，—($C\mathbf{H}_3$)$_2$).

2.3 4-[2-(3,4-环己基烯二氧-5-异丙基)苯基]乙基-3,5,5-三甲基-2-环己烯醇(7)

在 0 ℃下向 15 mL 溶有 259 mg(0.65 mmol)**6** 的甲醇溶液一次性加入 240 mg(0.65 mmol)$CeCl_3 \cdot 7H_2O$，然后分批加入 50 mg(1.3 mmol)$NaBH_4$，加完后于 0 ℃搅拌0.5 h. 用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭反应，乙醚萃取，经常规处理后，用体积比为 1∶9 的乙酸乙酯/石油醚作淋洗剂进行柱层析，得173 mg 化合物 **7**，产率 80%. IR，$\tilde{\nu}/cm^{-1}$：3 311(OH)，2 938，1 490(Ar)，1 438，1 363，1 281，1 065；MS(EI)，m/z：398(M^+)，380，260，258，245，215，203，189，81，79；^1H NMR(80 MHz，$CDCl_3$)，δ：6.44(s，2H，Ar**H**)，5.40(s，1H，C＝C**H**)，4.19(m，1H，O**H**)，2.97(seqt，J＝7.0 Hz，1H，—C**H**Me_2)，1.84(s，3H，C＝C—$C\mathbf{H}_3$)，1.25(d，J＝7.0 Hz，1H，—CHMe_2)，1.84(s，3H，C＝C—CH_3)，1.25(d，J＝7.0 Hz，6H，—CH($C\mathbf{H}_3$)$_2$)，1.04，0.92(2s，2×3H，—($C\mathbf{H}_3$)$_2$).

2.4 (±)-11,12-环己基烯二氧-13-异丙基-1,8,11,13-罗汉松四烯(8)

将 2 mL 1∶10 的 $P_2O_5/MeSO_3H$ 溶液加到 5 mL 溶有 53 mg(0.135 mmol)化合物 **7** 的无水乙醚溶液中，室温下搅拌 40 min 后，冷却到 0 ℃，加入冰屑搅拌至反应体系颜色褪去，加入少量水，乙醚萃取，依次用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液、水、盐水洗涤有机相，经干燥、浓缩后，用石油醚做淋洗剂进行柱层析，得到一对差向异构体 **8**a 和 **8**b 的混合物共48.7 mg，总转化率为 95%. 氢谱显示，反式稠合产物 **8**a 与顺式稠合产物 **8**b 的比例为 3∶1. IR，$\tilde{\nu}/cm^{-1}$：2 935，2 866，1 322，1 364，1 279，1 075；MS(EI)，m/z：380(M^+)，365，337，271，232，189，81；^1H NMR(400 MHz，$CDCl_3$)，δ：6.43(d，J＝10 Hz，1H，C＝C**H**)，6.37(s，1H，Ar**H**)，5.56(dt，J＝10 Hz，3.9 Hz，1H，C＝C**H**)，2.95(seqt，J＝6.8 Hz，1H，—C**H**Me_2)，1.23(d，J＝6.8 Hz，6H，—CH—($C\mathbf{H}_3$)$_2$). *trans*-**8**a：1.51(s，3H，10-$C\mathbf{H}_3$)，1.15(s，3H，4-$C\mathbf{H}_3$)，0.99(s，3H，4-$C\mathbf{H}_3$). *cis*-**8**b：1.55(s，3H，10-$C\mathbf{H}_3$)，0.91(s，3H，4-$C\mathbf{H}_3$)，0.85(s，3H，4-$C\mathbf{H}_3$).

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2.5　(±)-11,12-环己基烯二氧-13-异丙基-8,11,13-罗汉松三烯(9)

将 109 mg(0.287 mmol)**8** 溶于 40 mL THF 中，在 5% Pd/C 催化下加氢，至无氢气吸收为止，滤去催化剂，减压蒸去溶剂，定量地得到一对极性相同的差向异构体 **9**a 和 **9**b. 氢谱显示，反式稠合产物 **9**a 与顺式稠合产物 **9**b 的比例为 3∶1. IR，$\tilde{\nu}$/cm^{-1}：2 935，2 862，1 641(Ar)，1 448(Ar)，1 422，1 363，1 281，1 082，1 014，759；MS(EI)，m/z：382(M^+)，367，339，285，255，128，112；^{1}H NMR(400 MHz，$CDCl_3$)，δ：6.33(s，1H，Ar**H**)，2.91(seqt，J=6.9 Hz，1H，—C**H**Me$_2$)，2.73(t，J=7.4 Hz，2H，Ar—C**H**$_2$—)，1.22(d，J=6.9 Hz，6H，—CH(C**H**$_3$)$_2$). *trans*-**9**a：1.37(s，3H，10-C**H**$_3$)，0.94(s，3H，4-C**H**$_3$)，0.91(s，3H，4-C**H**$_3$). *cis*-**9**b：1.32(s，3H，10-C**H**$_3$)，1.02(s，3H，4-C**H**$_3$)，0.65(s，3H，4-C**H**$_3$).

2.6　(±)-11,12-环己基烯二氧-13-异丙基-8,11,13-罗汉松三烯-7-酮(10)和(±)-11,12-环己基烯二氧-13-异丙基-8,11,13-罗汉松三烯-6,7 二酮(11)

将 3 mL 溶有 49 mg(0.128 mmol)**9** 的冰醋酸溶液中加入0.25 mL CrO_3-HOAc 复合氧化剂(由2.0 g CrO_3、12 mL HOAc 和1.5 mL H_2O 于室温搅拌均匀制得)，室温下搅拌 20 min 后加水淬灭反应，乙醚萃取，依次用饱和 Na_2CO_3 水溶液、水、盐水洗涤有机相，经干燥、浓缩后，用石油醚作淋洗剂进行柱层析，先得到 44 mg 极性较小的化合物 **10**，产率为 70%. IR，$\tilde{\nu}$/cm^{-1}：2 936，1 676(C═O)，1 625(Ar)，1 569，1 449，1 427，1 360，1 281；MS(EI)，m/z：396(M^+)，381，353，339，313，299，283，269，241，215，149，91；^{1}H NMR(80 MHz，$CDCl_3$)，δ：7.61(s，1H，Ar**H**)，2.93(seqt，J=7.5 Hz，1H，—C**H**Me$_2$)，1.32(s，3H，10-C**H**$_3$)，1.27(d，J=7.5 Hz，6H，—CH—(C**H**$_3$)$_2$)，0.96(s，6H，4(C**H**$_3$)$_2$).

继续柱层析，得到 14 mg 较大极性的化合物 **11**，产率为 22%. IR，$\tilde{\nu}$/cm^{-1}：2 942，1 721(C═O)，1 678(Ar—C═O)，1 622(Ar)，1 567，1 430，1 360，1 296，1 280；MS(EI)，m/z：410(M^+)，367，340，313，300，299，255，213，149，115；^{1}H NMR(80 MHz，$CDCl_3$)，δ：7.74(s，1H，Ar**H**)，3.22(m，1H，—C**H**Me$_2$)，2.52(s，1H，O═C—C**H**)，1.34(s，3H，10-C**H**$_3$)，1.27(d，J=7.5 Hz，6H，—CH—(C**H**$_3$)$_2$)，0.99(s，3H，4-C**H**$_3$)，0.57(s，3H，4C**H**$_3$).

2.7　Salvinolone-环己基烯醚(12)

向 10 mL 溶有 16.2 mg(0.041 mmol)**10** 的甲醇溶液中加入14 mg(0.062 mmol)DDQ，加热回流 28 h 后，减压蒸去溶剂，加入 5 mL 水，乙醚萃取，依次用 10% NaOH 水溶液、饱和 NH_4Cl 水溶液、水、盐水洗涤有机相，经干燥、浓缩后，用石油醚作淋洗剂进行柱层析，得到 14 mg 化合物 **12**，产率为 87%. IR，$\tilde{\nu}$/cm^{-1}：2 938，1 658(C═O)，1 627(Ar)，1 565，1 463，1 434，1 387，1 364，1 317，1 076，732；MS(EI)，m/z：394(M^+)，379，351，325，297，149，128，95，69；^{1}H NMR(400 MHz，$CDCl_3$)，δ：7.67(s，1H，Ar**H**)，6.41(s，1H，C═C**H**)，3.05(seqt，J=7.0 Hz，1H，—C**H**Me$_2$)，2.95(dd，1H，J=13.6 Hz，1.7 Hz，C1—β-H)，1.67(s，3H，10-C**H**$_3$)，1.34(s，3H，4-C**H**$_3$)，1.28(s，3H，4-C**H**$_3$)，1.29，1.27(d，J=7.0 Hz，6H，—CH(C**H**$_3$)$_2$).

2.8　(±)-Salvinolone(1)

在氮气保护下于 0 ℃向 2 mL 溶有 23.2 mg(0.059 mmol)**12** 的无水二氯甲烷溶液中加入 0.1 mL BBr_3，搅拌过夜后回流 1 h，冷却后，加水淬灭反应，二氯甲烷萃取，依次用饱和 Na_2CO_3 水溶液、水、盐水洗涤有机相，经干燥、浓缩后，用体积比为 1∶2 的乙酸乙酯/石油醚作淋洗剂进行柱层析，得到6.1 mg 目标分子 **1**，产率为 33%. IR，$\tilde{\nu}$/cm^{-1}：3 332(OH)，

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

2 959, 2 921, 1 649(C=O), 1 601(Ar), 1 456, 1 369, 1 296, 1 055, 1 021; MS(FAB), m/z: 314(M^+), 298, 256, 234, 175, 157, 133.

波谱数据与天然产物 Salvinolone 的一致，从而确证了(±)-Salvinolone 的结构.

参 考 文 献

1 Kupchan S. M., Karin A., Marcks C.. J. Org. Chem., 1969, **34**(12): 3 912

2 Wenkert E., Mcchesney J. D.. J. Org. Chem., 1965, **30**: 2 931

3 Kobayashi K., Nishino C.. Phytochem., 1987, **26**: 3 175

4 Ulubelen A., Evren N.. J. Nat. Prod., 1988, **51**(6): 1 178

5 Siddiqui B. S., Faizi S.. J. Nat. Prod., 1988, **51**(6): 1 054

6 Kubo I., Muroi H., Himejima M.. J. Nat. Prod., 1992, **55**(10): 1 436

7 Turk V., Renko M.. J. Nat. Prod., 1993, **56**(8): 1 426

8 WANG Xi-Lu(王锡禄), PAN Xin-Fu(潘鑫复). Chinese J. Org. Chem.(有机化学), 1992, **12**: 193

9 Long-ze Lin, Cordell G. A.. Phytochem., 1989, **28**(1): 177

Studies on the First Total Synthesis of (±)-Salvinolone

TIAN Yuan, CHEN Ning, QIN Bing-Chang, PAN Xin-Fu*

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

HAO Xiao-Jiang, CHEN Chang-Xiang

(*Laboratory of Phytochemistry, Kunming Institute of Botany, Academia Sinica, Kunming*, 650204)

Abstract Salvinolone is a polyoxygenated aromatic tricyclic diterpene which was first isolated from the roots of *Salva prionitis*. The assignment of its structure for compound **1** was mostly made on the basis of spectral data. In order to confirm the assigned structure, a convergent synthesis of Salvinolone(**1**) has been achieved in nine steps, starting with 3-isopropoxy-5,5-dimethyl-2-cyclohexenone(**4**) and alcohol(**2**) which are readily available. The key steps are alkylation of carbonyl compound and intramolecular Friedel-Crafts reaction. This is the first total synthesis of (±)-salvinolone.

Keywords Polyoxygenated aromatic tricyclic diterpene, Salvinolone, Total synthesis

(Ed.: J, L)

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net