

49-55

29339(13)

一九九七年三月

天然产物研究与开发
NATURAL PRODUCT RESEARCH AND DEVELOPMENT

Vol. 9 No. 1

Carnosic acid 类天然产物的合成研究进展*

田元 王晖 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)

A 摘要 本文对 Carnosic acid 类天然产物的合成进行了综述。
关键词 Carnosic acid 类天然产物, 合成 二萜类

TQ 283.32
3

Carnosic acid 类天然产物是近十年来研究较为活跃的一类具有松香烷(abietane)骨架(1)的多氧芳香型三环二萜类化合物^[1~16]。它们的共同特点是 10-位角甲基存在着不同程度的氧化,如(2~5)^[17,18,6,3],有些还与 B 环的 C₆, C₇-位连接形成氧桥或内酯环结构,如(6~10)^[8,19]。文献报道,该类化合物具有广泛的抗菌、抗病毒及抗肿瘤活性^[17,20~24],特别是化合物(2)和(8~10)对爱滋病病原,即 HIV 蛋白酶有很强的抑制作用^[19]。另外, Carnosic acid 类化合物可以经重排反应生成具有[6,7,6]结构的芳香型三环二萜类天然产物,如图 1 中的化合物(11)^[25,26],还可以脱羧生成丹参酮类天然产物,如图 1 中的化合物(12)^[27]。这两类化合物也是医药界征求候选药物所努力研究的对象。

由于 Carnosic acid 类天然产物具有多种生理活性,而且在合成其他类天然产物中有重要的作用,因此倍受合成化学家的青睐。本文拟就该类化合物的合成研究进展情况作一简要综述。

目前,该类化合物的合成工作主要分为两类:一类是半合成工作,即由 10-位具有角甲基三环二萜类化合物通过官能团转化得到;另一类是全合成工作,文献报道,该类化合物的全合成工作无一例外地采用了 AB→ABC 策略,即以含有潜在官能团的 AB 双环化合物为原料,通过一系列反应,构建 C 环骨架,再对 C 环进行芳构化合成目标分子。

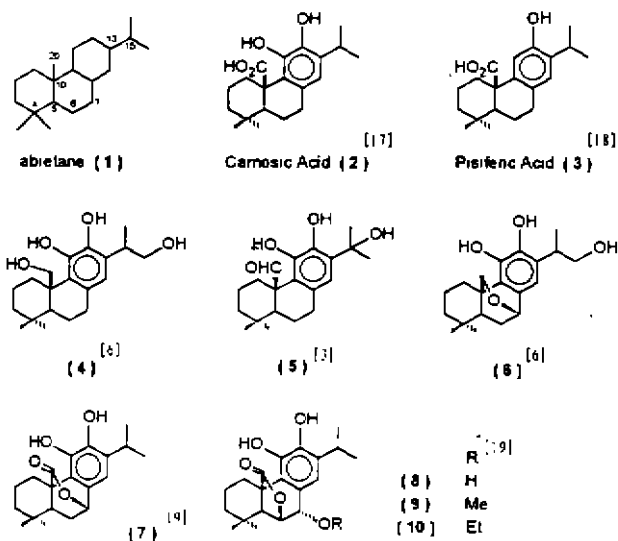
1 Carnosic acid 类天然产物的半合成工作

1982 年, T · Matsumoto 小组利用图 2 所示的路线对(±)-Pisiferic acid (3)进行了半合成^[28]。该路线是利用化合物(13)中 2β-OH 在 Pb(OAc)₄ 的作用下与 10-位角甲基生成呋喃环,然后开环,在 20-位引入乙酰氧基,进一步氧化得到目标分子。

收稿日期:1996 年 7 月 15 日

■ 国家自然科学基金资助项目

■ 通讯联系人



事隔 1 年,该小组又以 6-羧基松香三烯(14)为原料经 LiAlH_4 还原得到 6 β -OH, 同样与 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 反应,生成呋喃环,再经开环等反应合成了(+)-Pisiferol(15)和(+)-Pisiferal(16)^[29], 如图 3 所示:

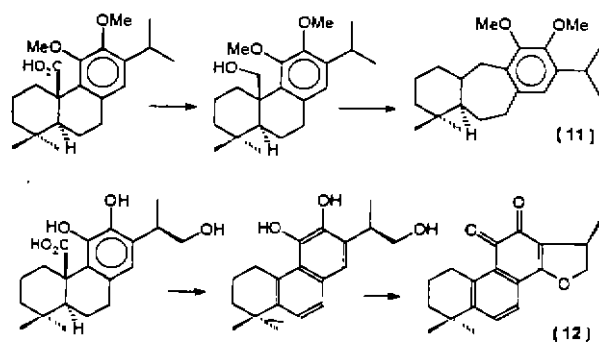


图 1

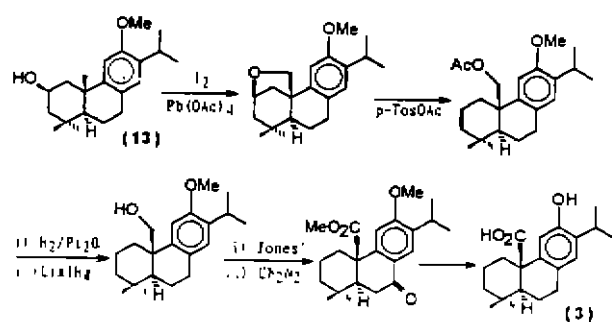


图 2

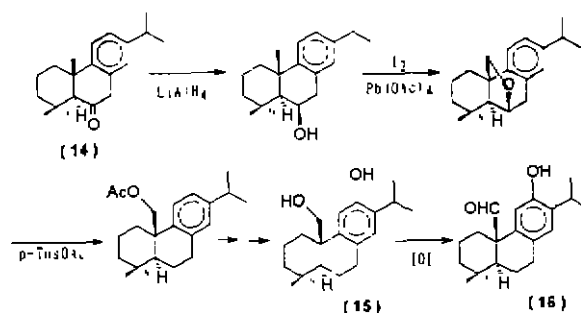


图 3

1995 年, J · Geiwiz 小组报道了通过光化学反应合成 (+)-Pisiferic acid (3) 的方法^[30], 他们以去羟基松香酸 (17) 为原料, 经几步反应得到化合物 (18), 化合物 (18) 与亚硝酰氯反应生成光化前体化合物 (19), (19) 在高压汞灯的照射下, 以 65% 的产率生成了化合物 (20), (20) 经 PDC 氧化得五元内酯环化合物 (21), (21) 经进一步转化得到目标分子 (3), 如图 4 所示:

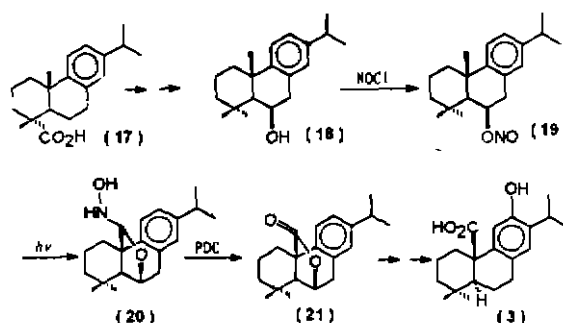


图 4

以上的几条半合成路线的共同特点是, 利用 2 β 或 6 β -OH 与 10-位角甲基形成呋喃环, 开环后就在 20-位上引入了含氧官能团, 通过进一步官能团转换合成目标分子。

2 Carnosic acid 类天然产物的全合成工作

2.1 AB \rightarrow ABC 策略

早在 1976 年 W · L · Meyer 小组就对 Carnosic acid (2) 进行了全合成^[31]。他们以化合物 (22) 为原料, 经两步反应生成中间体化合物 (23), (23) 与 β -酮酸酯发生 Michael 加成反应得化合物 (24), (24) 在对甲苯磺酸作用下关环, 脱羧建立 C 环, 进一步转化生成 Pisiferic acid 的乙酯衍生物 (26) 和 Carnosic acid (2), 合成路线如图 5 所示:

1986 年, 日本学者 K · Mori 以光学活性的 (S)-3-羟基-2,2-二甲基环己酮 (27) 为原料, 经 7 步反应得到光学活性的化合物 (+)- (22), 利用同样方法合成了 (+)-O-methyl-pisiferic acid (+)- (28)^[32]。如图 6 所示:

以上的合成路线采取在 8-位上关环形成 C 环。下面的合成工作则是在 9-位上关环。

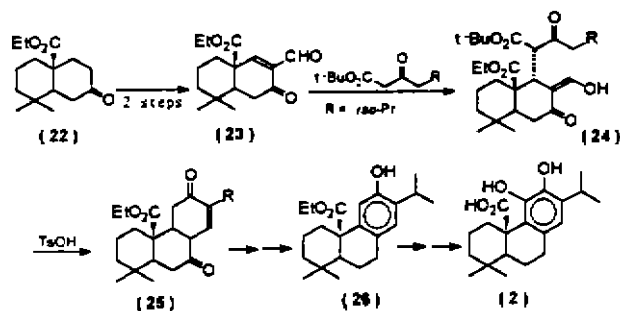


图 5

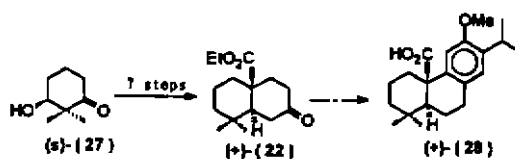


图 6

H · Uda 等人利用光学活性原料(29),经多步反应生成 β -酮酸酯(30), (30)与 MVK 反应、脱羧,再经过分子内的 Aldol 反应在 9-位关环生成三环化合物(32),继续转化得(+)-Pisiferol (15)^[34],合成路线如图 7 所示:

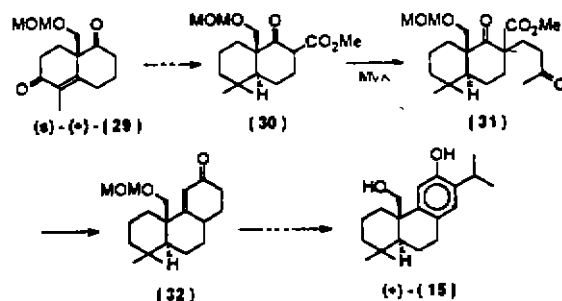


图 7

1988 年, A · K · Banerjee 小组采用 AB \rightarrow ABC 策略,以含有氧桥键的 AB 双环化合物(33)为原料,与甲酸乙酯反应生成化合物(34), (34)与 MVK 发生 Michael 加成反应,再经过分子内 Aldol 反应关环得到含氧桥键的三环化合物(36),进一步转化得到(±)-Pisiferol (15)和(±)-Pisiferic acid (3)^[34]。合成路线如图 8 所示:

1992 年,该小组以类似的合成路线,利用化合物(37)为原料合成了(±)-Carnosic acid (2)^[35]。如图 9 所示:

根据以上几条合成路线我们可以看出, Carnosic acid 类天然产物的全合成工作无一例外地采用 AB \rightarrow ABC 策略,而 AB 环片段化合物必须具备可以转化为 10-位氧代甲基的潜在官能团。这给 AB 环片段化合物的寻找和合成设计带来一定困难。同时,该策略没有直接利用芳香化合

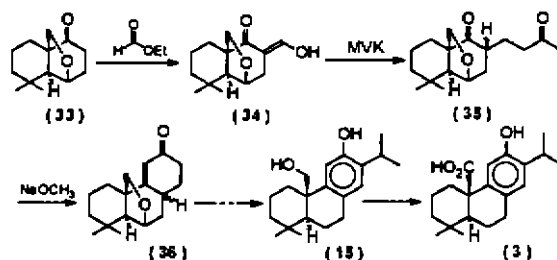


图 8

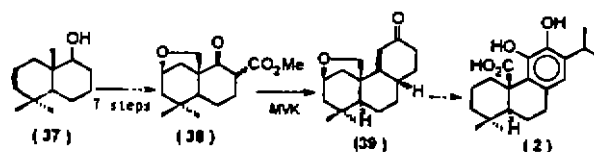


图 9

物构筑 C 环,而是对芳环逐步进行合成。整个路线体现的是链式合成,这势必会带来步骤增多,产率下降。因此,从方法学上讲,AB→ABC 策略不能说是一条理想的合成路线。

2.2 AC→ABC 策略

我们利用汇聚合成原则,采用 AC→ABC 策略对该类化合物的全合成进行有益的尝试,收到了令人鼓舞的效果。

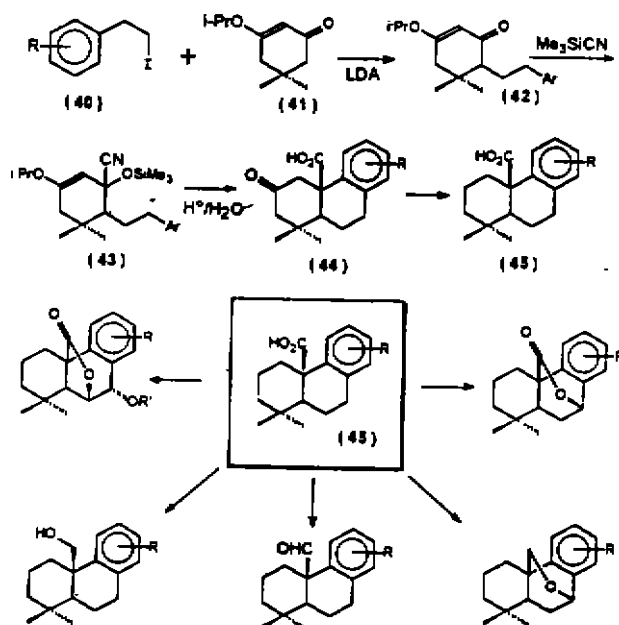


图 10

我们先合成具有不同取代基的芳香碘代物(40)将其作为 C 环合成子与 A 环合成子化合

物(41)进行偶联,然后利用 Me_3SiCN 对羰基的亲核加成反应引入氰基,再经过关环、水解等反应,即可得到相应的 Carnosic acid 类化合物(45)。得到化合物(45)后,我们可以向多方延伸,合成具有不同结构特点的该类天然产物(如图 31 所示)。从而为该类化合物摸索出了一条具有广谱性的、简捷高效的合成新方法^[36]。

此方法与文献方法相比,具有原料易得、路线简捷的优点,是 Carnosic acid 类化合物的一条较为理想的合成路线。

3 结 语

鉴于 Carnosic acid 类天然产物具有广泛的生理活性,特别是在治疗爱滋病方面具有很好的应用前景,因此研究该类化合物的构效关系,从中筛选具有实用价值的药物分子是今后合成化学家和药物化学家共同致力的方向。目前,该类化合物的合成工作尚不很成熟,有待进一步发展。如何简捷、高效地得到具有特定结构的该类化合物是摆在合成化学家面前急待解决的课题。

参 考 文 献

- 1 B M Fraga & J G Luis. *Phytochem*, 1986, 25(1), 269
- 2 A G Gonzalez & J G Luis. *Phytochem*, 1987, 26(5), 1471
- 3 A Ulubelen. *J Nat Prod*, 1989, 52(6), 1313
- 4 A G Gonzalez & L S Andras. *Can J Chem*, 1989, 67, 208
- 5 J G Luis & T A Grillo. *Phytochem*, 1993, 39(3), 863
- 6 G L Javier & S A Lucia. *Phytochem*, 1993, 33, 635
- 7 J G Luis *et al.* *Tetrahedron*, 1993, 49(22), 4993
- 8 B Li *et al.* *Phytochem*, 1991, 30(11), 3815
- 9 A C Pinto & M G Pizzolatti. *Phytochem*, 1991, 30(9), 3138
- 10 S J Dentali & J J Hoffmann. *Phytochem*, 1990, 29, 993
- 11 J G Luis & A G Gonzalez. *Phytochem*, 1992, 31(9), 3272
- 12 S H Wu *et al.* *Phytochem*, 1993, 34(4), 1176
- 13 A G Gonzalez & J G Luis. *Phytochem*, 1992, 31(4), 1297
- 14 B Frontana & L R Hahn. *Phytochem*, 1994, 36(3), 739
- 15 B Esquirol & M Floves. *Phytochem*, 1995, 39(1), 139
- 16 L Moujir *et al.* *Phytochem*, 1993, 34(6), 1493
- 17 E Wenkert & J D Mcchesney. *J Org Chem*, 1965, 30, 2931
- 18 a) H Fukui & H Egawa. *Agric Biol Chem*, 1978, 42, 1419
b) M Yatagai & T Takahashi. *Phytochem*, 1979, 18, 176
- 19 V Turk & M Renko. *J Nat Prod*, 1993, 56(8), 1426
- 20 K Kobayashi & C Nishino. *Agric Biol Chem*, 1987, 51, 1163
- 21 K Kobayashi & C Nishino. *Phytochem*, 1987, 26, 3175
- 22 K Kobayashi & C Nishino. *Int J Biochem*, 1989, 21, 463
- 23 K Kobayashi & C Nishino. *Agric Biol Chem*, 1986, 50, 2405
- 24 K Kobayashi & C Nishino. *Agric Biol Chem*, 1988, 52, 77
- 25 A Kelecom. *Tetrahedron*, 1983, 39(21), 3603

- 26 T Kametani & T Honda. *J Chem Soc, Perkin Trans I*, 1990, 5
- 27 a) J G Luis *et al.* *Tetrahedron*, 1993, 49(22), 4993
b) K Takiura & K Koizumi. *Chem Pharm Bull*, 1962, 10, 112
- 28 T Matsumoto & S Usui. *Bull Chem Soc Jpn*, 1982, 55, 1599
- 29 T Matsumoto & Y Endo. *Bull Chem Soc Jpn*, 1983, 56, 2018
- 30 J Geiwiz & E Haslinger. *Helv Chim Acta*, 1995, 78, 818
- 31 W L Meyer, *et al.* *J Org Chem*, 1976, 41(6), 1005
- 32 K Mori & H Mori. *Tetrahedron*, 1986, 42(20), 5531
- 33 Y Tamai & H Uda. *J Chem Soc, Perkin Trans I*, 1986, 1311
- 34 A K Banerjee. *J Chem Soc, Perkin Trans I*, 1988, 931
- 35 A K Banerjee. *J Chem Research(s)*, 1992, 50
- 36 田 元. 兰州大学硕士论文. 1996

THE REVIEW OF THE SYNTHESIS OF CARNOSIC ACID TYPED NATURAL PRODUCT

Tian Yuan, Wang Hui, Pan Xinfu*

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

Hao Xiaojiang, Chen Changxiang

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

Abstract In this paper, the synthesis of Carnosic acid typed natural product is reviewed.

Key words Carnosic acid typed natural product, synthesis