维普资讯 http://www.cqvip.com

49—59 5465(11)

Vol. 7 No. 2 天然产物研究与开发 NATURAL PRODUCT RESEARCH AND DEVELOPMENT 一九九五年六月

多氧芳香型三环二萜化合物全合成研究进展

TQ231.3 ~~O624.13~~

潘鑫复* 王锡禄**
(兰州大学化学系 应用有机化学国家重点实验室 兰州 730000)
田 元 黄飞跃
(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 本文对多氧芳香型三环二萜化合物的全合成进行了综述。

关键词 多氧芳香型三环二萜,全合成

0 前 言

多氧芳香型三环二萜是二萜家族中较为活跃的一类,广泛存在于自然界,尤其是一些民间药用植物中。研究结果表明,多氧芳香型三环二萜化合物具有较强的生理活性[1,2,5,13—16]。

从结构上看,多氧芳香型三环二萜化合物以松香烷(abietane)1 和罗汉松烷(podocarpane)2 骨架居多。其共同特点是C环为取代芳环,氧原子主要是芳环上的取代羟基或烷氧基;1—、2—,3—,6—,7—位可能有含氧基团取代;18—,19—,20—位可能是伯醇、醛基、羧基或酯基;由于分子中氧原子的存在,还可能存在的内酯环。

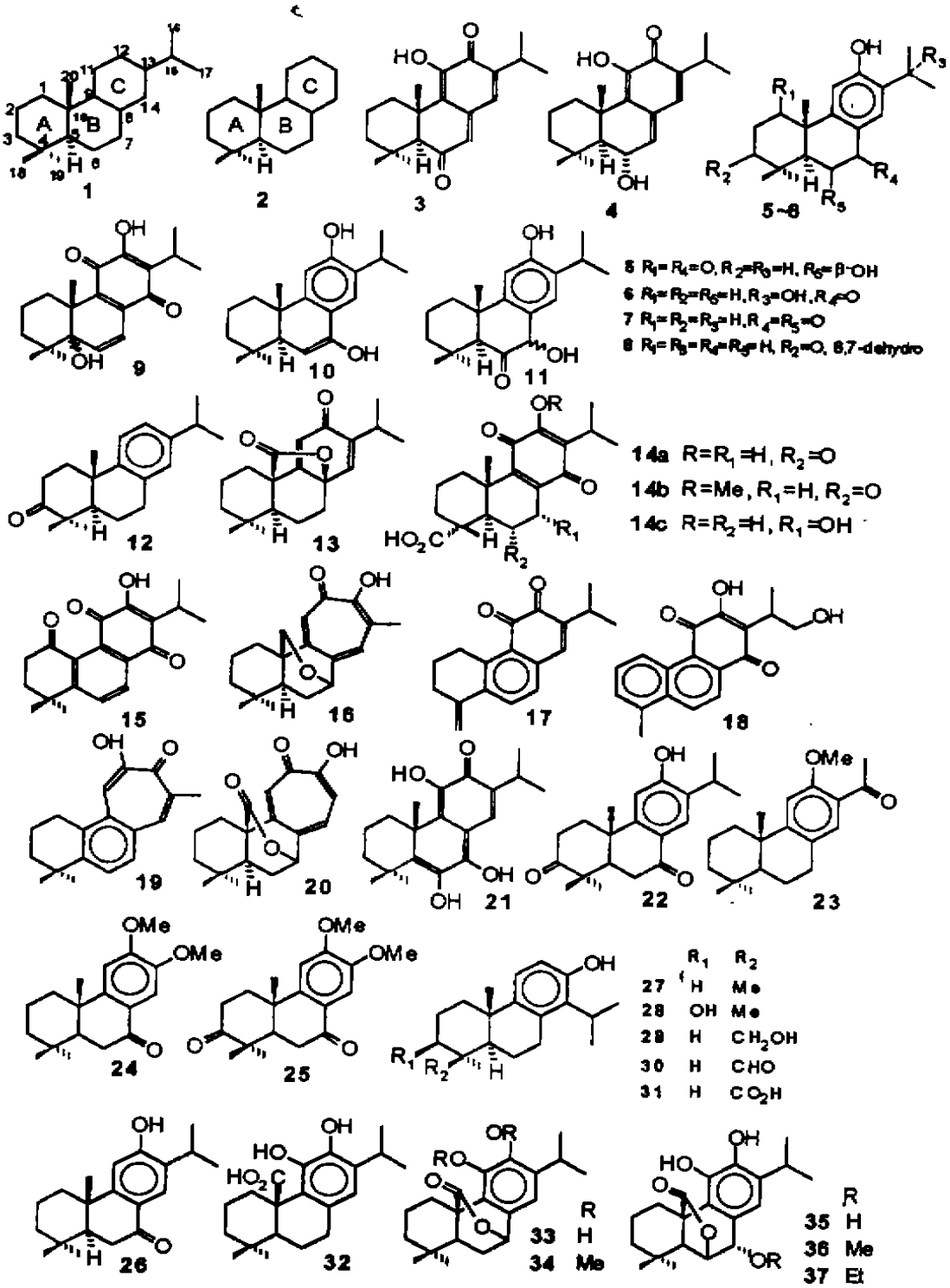
研究最早且为人们广泛关注的是 1968 年 Kupchan S. M. 等[1]首次从 Taxodium distichum 中分离得到的 Taxodione 3 和 Taxodone 4,它们对防治肌肉瘤和人体鼻咽癌有极强的生理活性。

多氧芳香型三环二萜在唇形科(Labiatae)鼠尾草属(Salvia)植物中广泛存在,许多这类植物对防治地方病如各种炎症、疟疾、皮肤病等均有疗效[2,3],Ulubelen A. 小组[5]研究了土耳其境内的 87 种鼠尾草植物,其中 44 种有药效。1988 年,Ulubelen A. 等[2]从 Saluia hypargeia 中分离出一组多氧芳香型三环二萜化合物 5~9,药理实验表明,这组化合物具有广泛的抗菌活性;1990 年,他们从 Salvia triloba[3]中分离得到 Trilobinol 10和 Trilabinone 11;1991 年和 1992 年,Ulubelen A. 等[4—6]又分别从 Salvia wiedemanii 和 Salvia divaricata 中分离得到了化合物12~14。

中药丹参(Salvia miltiorrhize)也属于鼠尾草属植物,具有活血祛瘀、安神宁心、排脓和止痛

收稿日期:1995 年 4 月 3 日
* 通讯联系人
** 现在中国科学院上海药物研究所工作

维普资讯 http://www.cqvip.com



图

维普资讯 http://www.cqvip.com

作用，对心脏病、肝炎、瘀血、月经不调、水肿、皮肤病等都有疗效。在丹参中也含有多氧芳香型三环二萜化合物15～20[7-11]。

最近，Lais J. G.[12]从墨西哥治疗太阳辐射病的地方药物 Salvia munzii 中分离得到化合物21，该化合物具有很强的抗氧化性。

另一类富含芳香型三环二萜的植物是印度楝树(Neem tree)，其树皮可作为补药、收敛剂，用于治疗发热、口渴、恶心、呕吐及皮肤病等疾病，同时还有抗炎、抗癌以及驱虫、抑制昆虫正常发育等作用。研究发现，由它分离得到的一系列化合物22～25[13]可能具有降低血液中胆固醇含量、抗癌、抗白血病、抗菌、抑制植物细胞分裂及杀虫等作用[13]。

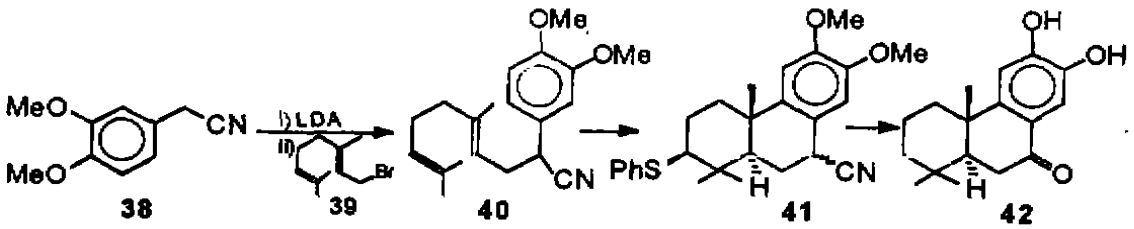
除上述植物外，其他一些植物中也分布有多氧芳香型三环二萜化合物。1992 年，Kubo I.[14]从罗汉松类植物 Podocarpus nagi 中分离得到一组具有抗微生物活性的多氧芳香型三环二萜化合物26～31，最近，Turk V. 等[15]从迷迭香(rosemary)中分离得到 Carnosolic acid 32和 Carnosol 33，同时合成了化合物34～37，其中32、35、36、37对 HIV 蛋白酶——艾滋病(AIDS)病源——有很强的抑制作用。

随着天然产物化学研究的不断深入，新的具有生理活性的多氧芳香型三环二萜类化合物不断涌现，引起了合成化学家的极大兴趣。本文就近年来此类化合物的全合成研究的进展情况作一扼要综述。

50 年代以来，关于多氧芳香型三环二萜全合成的报道日益增多，按建环顺序可划分为四种类型：

1 C→ABC

以取代芳环为起始原料，经多步反应构造一个多烯体系，再运用正碳离子诱导的多烯环合，一步反应同时建立 A、B 两环。具有代表性的合成工作是 Livinghouse T. 等[17-18]利用芳香腈化物38与溴化物39亲核反应，建立多烯长链 40，化合物40在 $PhSOCH_3 \cdot BF_3$，CH_2NO_2，—30℃条件下反应，立体选择性地获得 A/B 环反式稠合的关环产物41，再经脱硫、水解等处理，顺利得到(±)-nimbidiol 42(如路线 1 所示)：



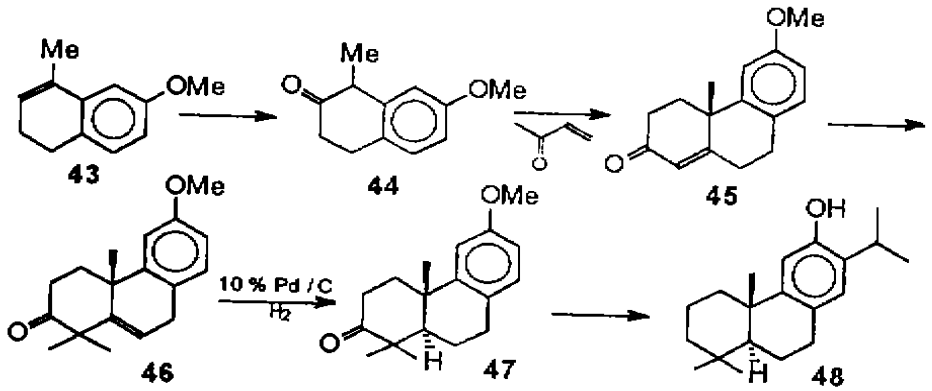
路 线 1

由于一步反应同时建立了 A、B 两个环，所以路线 1 相对较短，合成的关键在于芳环取代基的设计及多烯体系的精心构造。

维普资讯 http://www.cqvip.com

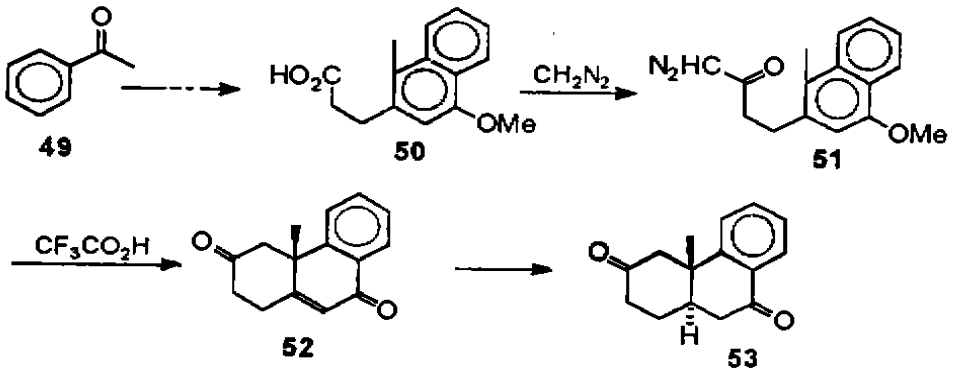
2 BC→ABC

1958 年，Rao P. N. 与 Raman K. [19]合作完成了(±)-Ferruginol 48的全合成(路线 2)。他们首先在 B 环上引入一个羰基，然后与 MVK 进行 Robinson 环合，从而建立 A 环。



路 线 2

1992 年，Mukherfee D. 等[20]报道了利用重氮甲基酮的芳基参与分子内环化的新方法，合成了三环化合物53(如路线 3 所示)：



路 线 3

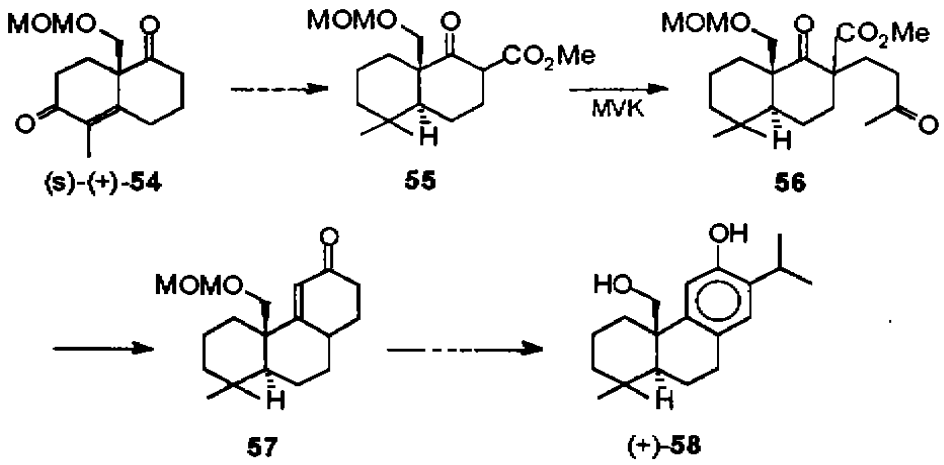
3 AB→ABC

首先将 AB 环片断改造成 β-酮酸酯，然后与 MVK 反应，经脱羧、分子内 Aldol 反应合环，再进一步转化得到芳香三环化合物。该法在合成芳香三环二萜化合物中运用较多，(±)-pisiferol 58的合成(路线 4)[21]就是一例。

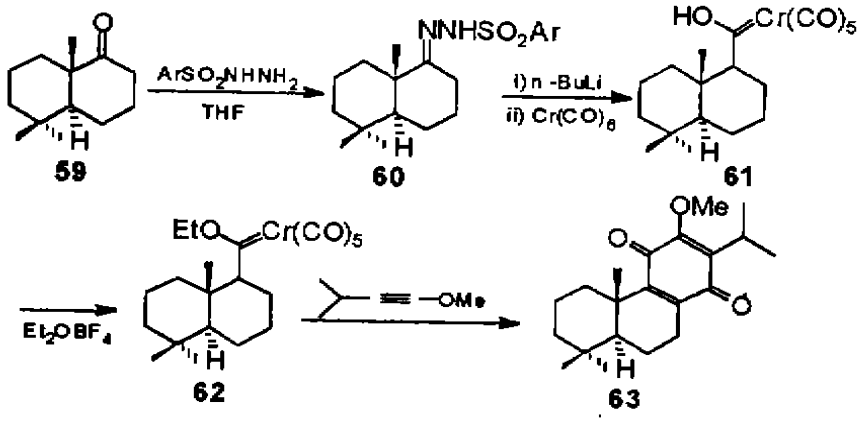
Quayle P. 等[22]运用铬的卡宾络合物合成了 12-O-methyl-royleanone 63(路线 5)。合成的关键是最后一步的 Dotz benzannulation 反应[23]。该反应能够集中且区域选择性地合成多官能团三环二萜化合物。

AB→ABC 路线涉及芳环的合成。一般情况下，人们总希望直接利用芳香化合物获得芳环，

维普资讯 http://www.cqvip.com



路 线 4



路 线 5

并且在反合成分析中往往也是尽量遵循汇聚合成的原则，因此在芳香型三环二萜化合物的合成中运用最为普遍的是 AC→ABC 路线。

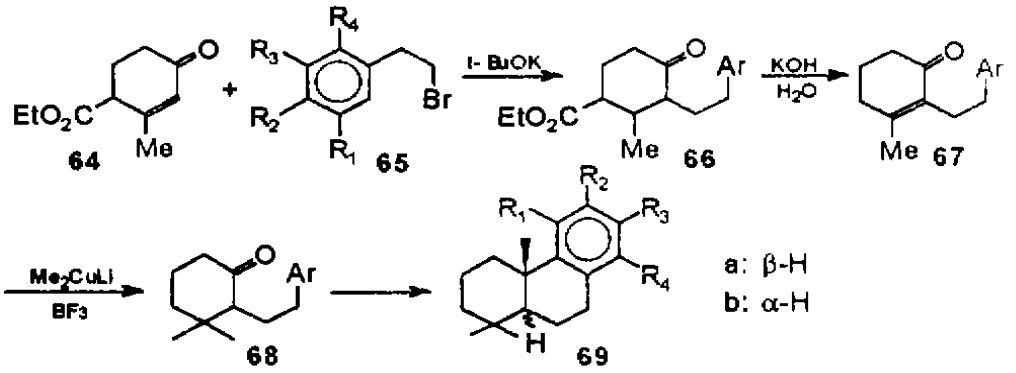
4 AC→ABC

Ghatak U,R. 等[24]近几年来研究了一系列三环化合物的合成，其基本方法如路线 6 所示：

多取代芳基的溴代物 65 与 α,β-不饱和酮64缩合，将 A、C 两个片段偶联，进一步转化获得关环前体68。化合物68在酸的作用下关环。由于芳环取代基差异及关环条件不同，可以立体选择性地得到顺式或反式关环产物69a和69b。利用炔负离子加成羰基[25]和 Wittig 反应[26]进行 A、C 片段偶联，也是常见的方法。

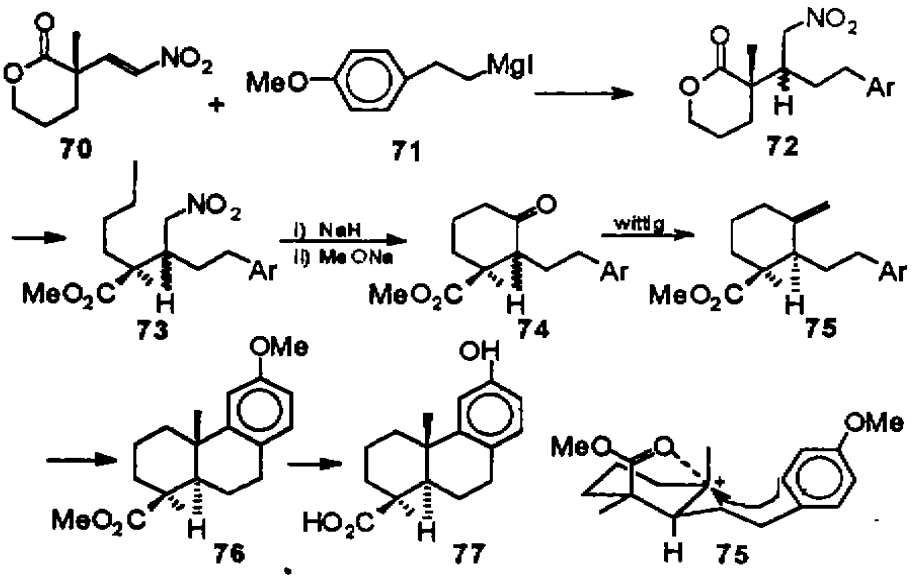
另外，Hao X. J. 等[27]以光学活性的硝化烯烃内酯70作为 A 环前体与芳香格氏试剂进行 Micheal 加成，经转化得到化合物74。化合物74在 Wittig 条件（$Ph_3P=CH_2$/t-Buok）下差向异构化，得关环前体75。由于酯基的参与作用，化合物75在 $MeSO_3H/P_2O_5$（10：1）条件下反式关环，

维普资讯 http://www.cqvip.com



路 线 6

选择性地合成了对映体(+)-podocarpic acid 77,如路线 7 所示:



路 线 7

路线 8 是炔烃在合成芳香型三环二萜中的另一种运用[28]。取代炔烃与马来酰钴(maleoyl-cobatt)78反应可生成多取代芳环80。1990 年,Liebeskind L. S. 等[29]运用这一路线合成了 royleanone 88;

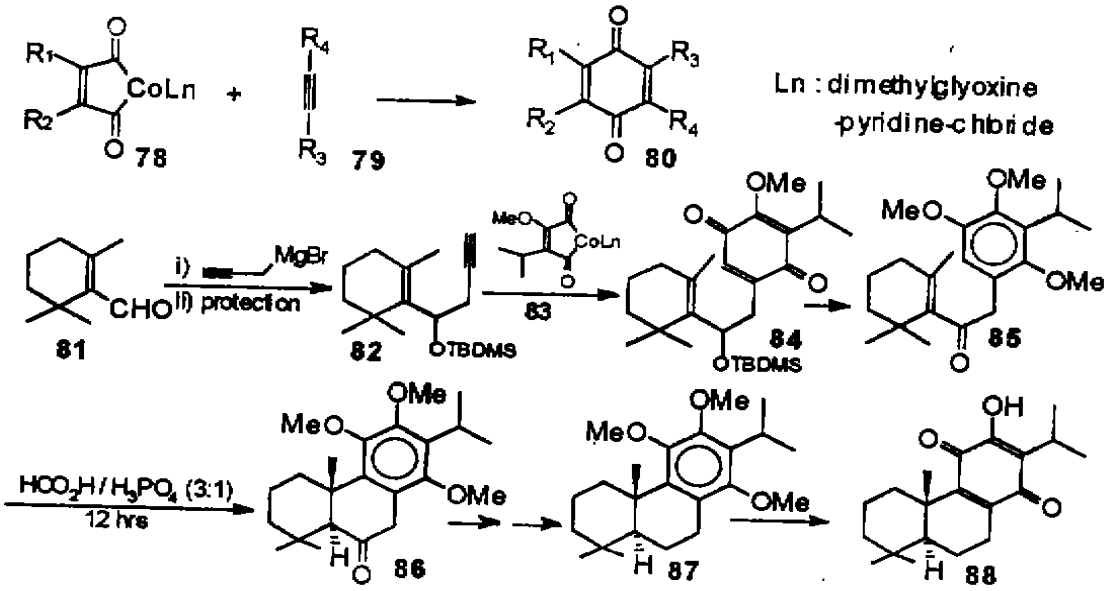
Wolindky J. 等[30]通过 Friedel-Crafts 反应,一次性建立 B 环,A/B 稠合顺—反比例为 3:2,由反、顺异构体分别合成了 Ferrugniol 93和 Xanthoperol 95。合成步骤见路线 9;

Engler T. A. 等[31]利用 Diels-Alder 反应合成三环二萜(路线 10)。此反应要求在高压 Lewis 和酸存在下进行,反应的区域选择性受 X 与 R 基团的影响。当 X=R=H 时,产物98:99=6:1。

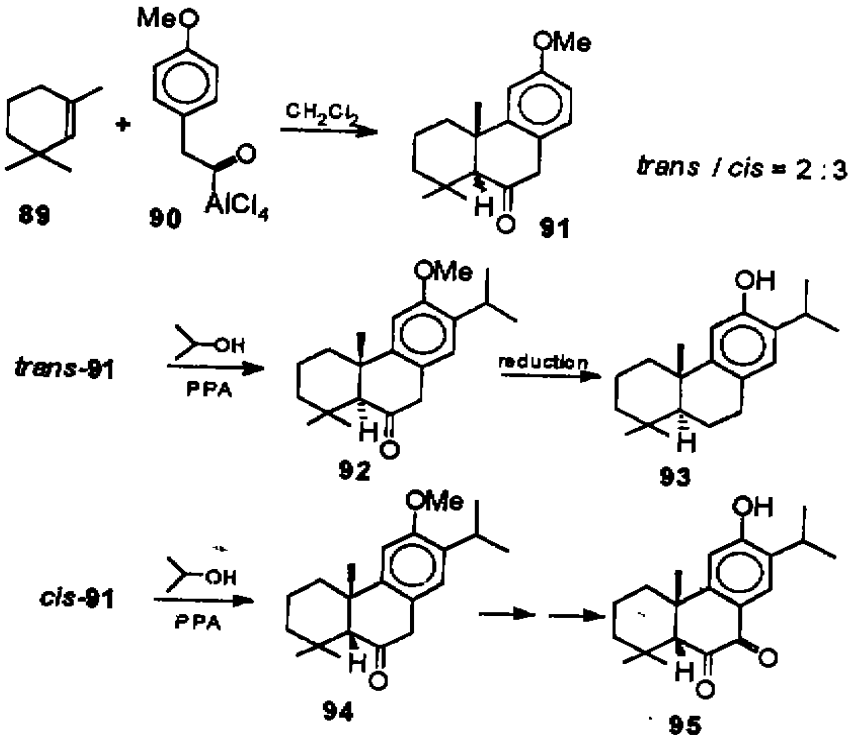
以上几种方法或所需试剂较难得,或反应条件较苛刻,给实际应用带来一定的难度。

近年来,我们采用 AC→ABC 的汇聚路线,对多氧芳香型三环二萜类化合物的全合成进行

维普资讯 http://www.cqvip.com



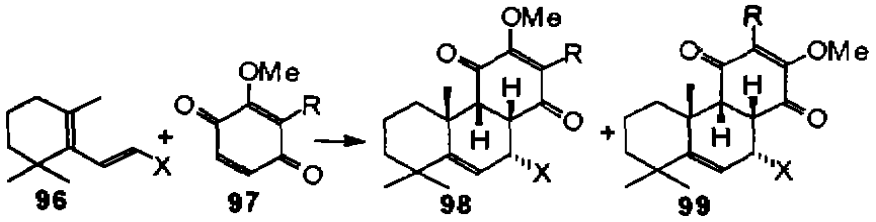
路 线 8



路 线 9

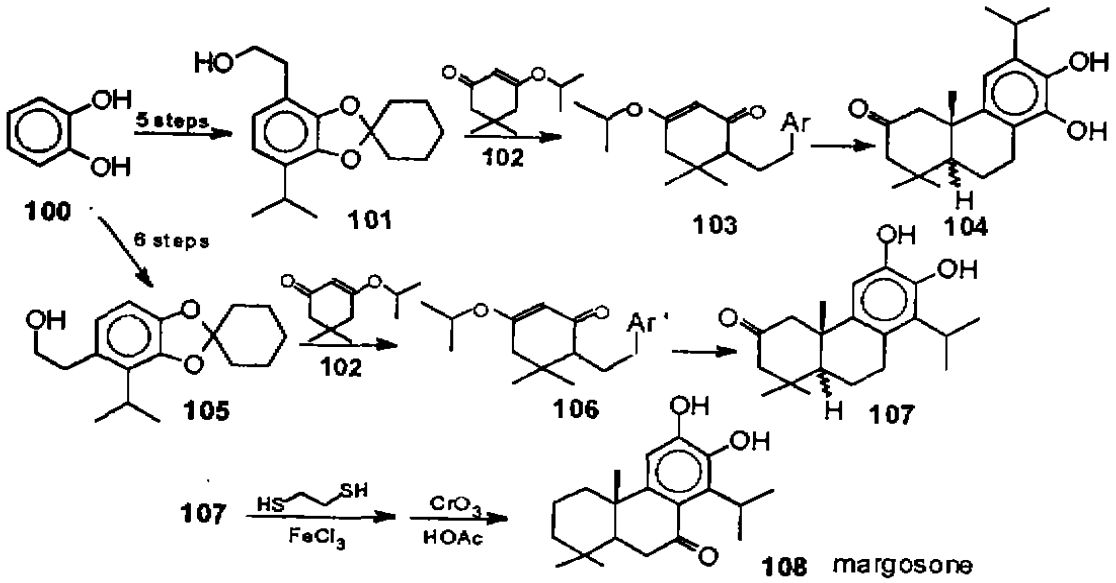
了有益的探索[32,34,36-38]。首先以邻苯二酚100为原料，分别经5步和6步合成了片断化合物101、105，将其转变成相应的碘化物后，与化合物102发生烷基化反应，生成关键中间体103和

维普资讯 http://www.cqvip.com



路 线 10

106，经甲基锂处理，用 85%H_3PO_4 关环得到相应的三环二萜化合物104和107（路线 11）[32]。从而探索出一条简便有效的构筑多氧芳香型三环二萜的新方法。



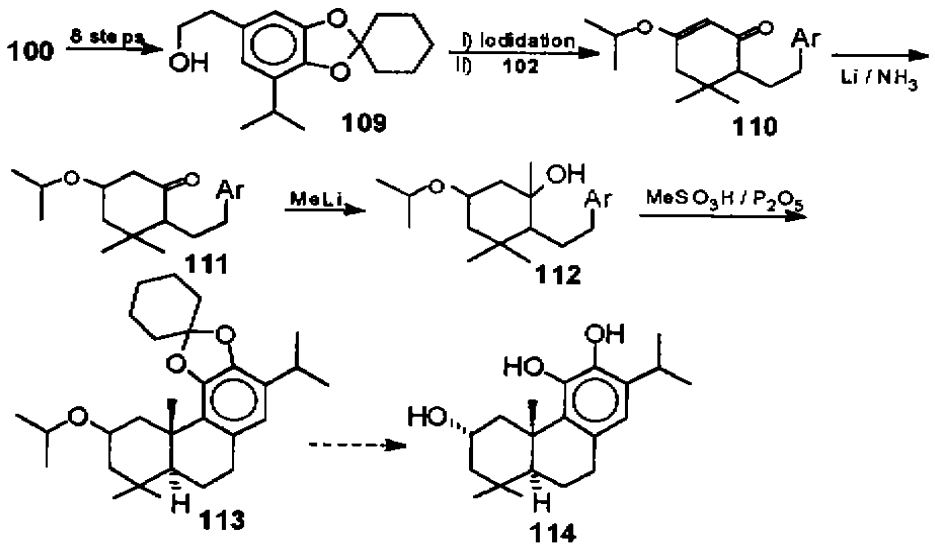
路 线 11

Euphratical 114是 1989 年 Ulubelen A.[33]首次从 Salvia cuphratica 中分离得到的。用与上面类似的方法，由化合物100出发，经 8 步反应生成化合物109；109与102缩合，得到化合物110，110经锂氨还原、甲基锂处理得化合物112，112用 $MeSO_3H/P_2O_5$（10∶1）室温搅拌 30 min，选择性地获得 euphratical 前体化合物113（路线 12）[34]。

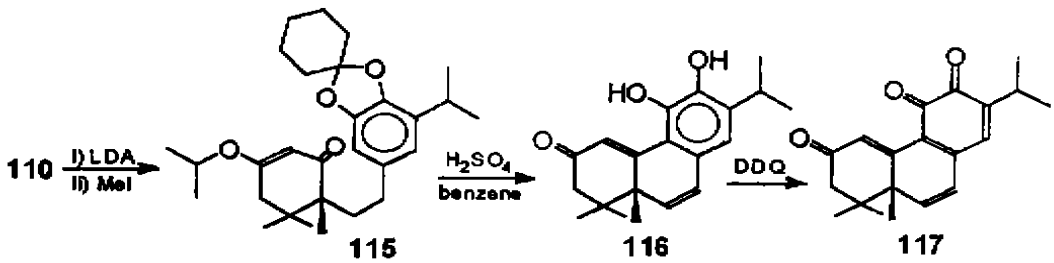
千解草（Pygmaeopremna herbacea）分布于中国西南一带，民间用其治疗跌打损伤、风湿性关节炎、月经不调、产后瘀血、外感风寒、消化不良等病患。1990 年，Meng Q. 等[35]首次从千解草中离得到了（±）-pygmaeocin B 117。我们以化合物117为目标分子进行全合成（路线 13））[36]。化合物110在 LDA 作用下，加入 MeI，在 5-位上引入甲基得化合物115；115在 H_2SO_4 存在下，于苯中回流关环得化合物116；116经 DDQ 脱氢得化合物117。

为合成 2-羰基落羽松二酮（2-oxotaxodione）123，我们将化合物109用 CrO_3/Py 氧化成醛118，再与102进行 Aldol 反应，得差向异构体119；119经锂氨还原、甲基格氏试剂处理得121；121经 $MeSO_3H/P_2O_5$（10∶1）和 I_2 处理，反式关环生成化合物122；122用 Jone's 试剂氧化成目标分子123（路线 14）：

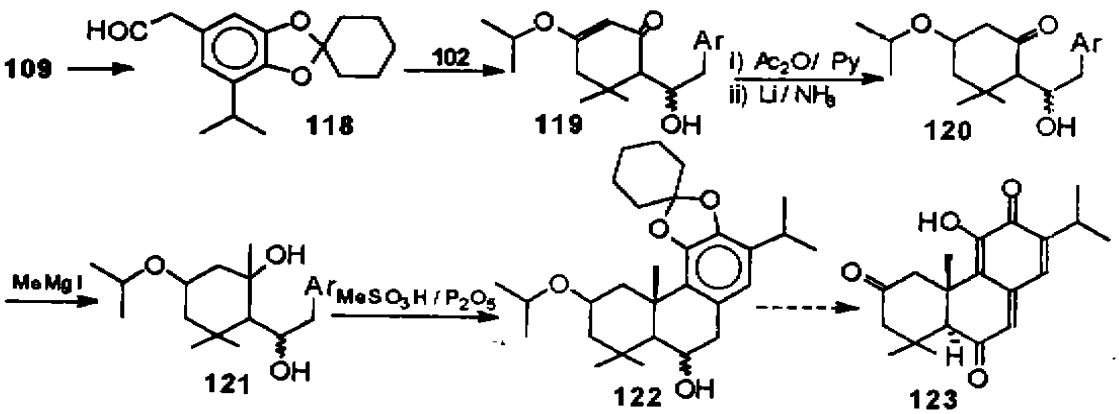
维普资讯 http://www.cqvip.com



路 线 12



路 线 13



路 线 14

维普资讯 http://www.cqvip.com

由于多氧芳香型三环二萜化合物的结构特点，运用同一方法，采用不同的原料，或对片段化合物的取代基进行转换，就有可能合成新的天然产物。

随着新试剂、新合成方法的开发和应用，必将促进有机合成化学的不断发展。我们期待新颖、高效、立体专一性强的多氧芳香型三环二萜的合成路线不断涌现。

参 考 文 献

1 a. Kupchan S M, Karim A & Marcks C. *J. A. C. S.* 90 5923, (1968)
b. Kupchan S M, Karim A & Msarcks C. J. O. C. 34 3912(1969)
2 Ulubelen A. *J. Nat Prod.* 51(6)1178(1988)
3 Ulubelen A. *Planta. Medica.* 56 82(1990)
4 Topca G & Ulubelen A. *Phytochem.* 29(7)2349(1990)
5 Ulubelen A, Topca G. *J. O. C.* 56 7354(1991)
6 Ulubelen A, Topca G. *J, Nat. Prod.* 55(10)1518(1992)
7 Ikeshiro Y, Mase I & Tomita Y. *Phytochem.* 28 3139(1989)
8 Haro G, Kakisawa H. *Chem. Lett.* 1599(1990)
9 Chang H M. *J. O. C.* 55 3539(1990)
10 Ikeshiro Y, Tomita Y *Phytochem.* 30 2791(1991)
11 Haro G, Kakisawa H. *Bull, Chem. Soc. Jpn.* 64 3422(1991)
12 Lais J G, Grillo T A. *Tetra.* 49 (28)6277(1993)
13 Siddiqui B S, Faizi S. *J. Nat. Prod.* 51(6)1054(1988)
14 Kubo I. *J. Nat. Prod.* 55(10)1436(1992)
15 Turk V, Renko M. *J. Nat. Prod.* 56(8)1426(1993)
16 a. Hanson J R. *Nat. Prod, Rep.* 8(1)1(1991)
b. Hanson J R. *Nat. prod. Rep.* 9(1)1(1992)
c. Hanson J R. *Nat. prod. Rep.* 10(2)159(1993)
17 Harring S R, Livinghouse T. *T. L.* 30 1499(1989)
18 Edstrom E O, Livinghouse T, *J. O. C.* 52 949(1987)
19 Rao P N, Raman K. *Tetra.* 4 294(1958)
20 Karpha T K, Mukherjee D. *Syn. commun.* 22 1505(1992)
21 Ramai Y, Uda H. *J. C. S.* Perkin I 1311(1986)
22 King J, Quayle P. *T. L.* 31 5221(1990)
23 Dotz K H. *Angew. Chem. Int. Edu. Engl.* 23 587(1984)
24 a. Ghatak U R. *Pure & Appl. Chem.* 62 1413(1990)
b. Banik B K, Ghatak U R. *Syn, Commun*, 19 1351(1989)
c. Banik B K, Ghatak U R. *Tetra.* 44 6947(1988)
d. Ghosh S, Ghatak U R. *syn. commun*, 22 53(1992)
e. Ghosh s, Ghatakur. *J. C. S.* Perkin. I 3189(1991)
25 a. King F E, King T J, *Chem. Ind.* (London)108(1954)
b. Axon B W, Darils B R. *J. C. S.* Perkin I 2956(1981)
26 a. Matsumote T, Usui S. *Bull. Chem. Soc. Jpn*, 52 212(1979)
b. Matsumote T, Imai S. *ibid.* 59 3103(1986)
27 a. Node M, Hao X J. *T. L.* 30 4141(1989)
b. Hao X J, Node M. *J. C. S.* Perkin I 1505(1992)
28 a. Liebeskin L S. *Tetra.* 45 3052(1989)

维普资讯 http://www.cqvip.com

b. Liebeskind L S. *J. A. C. S.* 109 2759(1987)

c. Liebeskin L S. *ibid.* 102 7397(1987)

29 Liebeskind L S, Liotta D. *T. L.* 31 3723(1990)

30 Wolindky J, Cimarusti C N, *Syn Commun.* 2(5)327(1972)

31 a. Engler T A, Sampath U. *J. O. C.* 54 5712(1989)

b. Engler T A. *Syn. Commun.* 22(14)2031(1992)

32 Pan X F, Wang X L. 有机化学, 13(2)192(1993)

33 Ulubelen A. *J. Nat. Prod,* 52 1313(1989)

34 Pan X F, Wang X L. *Syn. Commun.* 23 3249(1993)

35 Meng Q, Hesse M. *Helv. Chim. Acta.* 455(1990)

36 Wang X L. Cui Y X Pan X F. *T. L.* 35 3423(1994)

37 Hu Y J, Tian Y, Yan S Q, Pan X F. *Bull. Soc. Chim. Belg.* 103 177(1994)

38 Hu Y J, Tian Y, Yan S Q, Pan X F. *Indian. J. Chem.* 34B 234(1995)

THE REVIEW OF THE TOTAL SYNTHESIS OF POLYOXYGENATED AROMATIC TRICYCLIC DITERPENES

Pan Xinfu*, Tian Yuan and Huang Feiyue

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

Wang Xilu

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

Abstract In this paper, the total synthesis of polyoxygenated aromatic tricyclic diterpenes is reviewed.

Key words Polyoxygenated aromatic tricyclic diterpenes, Total synthesis