

五味子甲素及其类似物的全合成

常俊标*, 谢晶曦¹, 陈荣峰, 刘 澎(河南科学院化学研究所, 郑州 450002; ¹ 中国医学科学院, 中国协和医科大学药物研究所, 北京 100050)

摘要 目的: 合成五味子甲素及其类似物。方法: 采用 DDQ(2,3-二氯-5,6-二氟基-1,4-苯醌) 做为氧化偶合试剂进行分子内非酚氧化偶合, 并用 ¹H NMR, MS 和 EA 等进行化合物结构鉴定。结果: 合成了 21 个化合物, 其中 10 个为新化合物(5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 17 和 20)。结论: 初步药理筛选表明, 化合物 10 ~ 15 对环氧酶活性抑制作用都较强, 提示这些化合物可能有抗炎活性; 化合物 19 ~ 21 有抗惊活性。

关键词 五味子甲素; 类似物; 全合成

五味子甲素存在于各种五味子植物中, 有明显的安定及抗惊等生理活性, 且对大脑皮层的兴奋抑制过程有调节作用^[1]。到目前为止, 人们已从各种植物中分离出近百种五味子类木脂素, 并成功地合成了部分天然产物及类似物, 同时对一些有生理活性的化合物进行了药理研究。本文用化学合成手段, 改造其结构, 寻找并发现了一些新的有活性化合物。

从五味子甲素及类似物结构可知, 此类化合物是有二苯骈环辛二烯骨架的木脂素, 人们对该类化合物的全合成也已日趋简捷。然而, 纵览千变万化的合成路线都不难发现在分子骨架的合成战略上都是大同小异。经结构剖析可知分子骨架 M 可由联苯衍生物 A 或二芳基丁烷木脂素 B 经环合(a) 或偶联(b) 反应而得(图 1)。

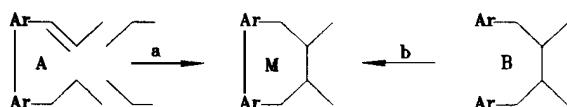


Fig 1 Structures of dibenzocyclooctadiene lignan.

如图 1 所示, 在合成路线 a 中, 将整个合成过程中的关键步骤——分子间偶合反应放在全合成的前期来完成, 使整个合成有先难后易的特点, 这种设计比较稳妥。而在合成路线 b 中, 最后一步的氧化偶合是关键步骤, 具有先易后难的特点, 此类反应的

关键是需要适宜的氧化偶合试剂, 故寻找更有效的新型氧化偶合试剂成为研究的热点。目前已发现某些过渡金属的酯酸盐、三氟醋酸盐或其它形式的络合物在一定条件下均可作为非酚氧化偶合试剂, 但反应物的结构变化对其偶合效果影响非常大, 并且由于毒性较大, 使其应用受到一定限制。DDQ 是人们熟悉的一种脱氢氧化剂, Rao 等人^[2]在使用它与二芳基丁烷类木脂素作用时发现, 在一般溶剂(如甲苯、甲醇)中反应得到萘的衍生物, 但以三氟醋酸(TFA)作介质时, 其作用机制完全改变, 得到二苯骈环辛二烯类木脂素结构。这一发现为分子内非酚氧化偶合反应的研究提供了一种新方法, 更有意义的是 DDQ 为至今发现的第一个不含过渡金属的非酚氧化偶合试剂。本文用后一方法合成了五味子甲素及其两个衍生物, 其合成路线见图 2。

将 3 种相应的芳基甲醛与硝基乙烷进行 Henry 缩合反应^[3] 分别得到相应的化合物 1 ~ 3, 然后将其分别用铁粉-浓盐酸还原得到相应的 1-芳基丙酮化合物 4 ~ 6, 两步收率分别都在 85% 以上。根据 TiCl₄/Zn 反应体系的性质, 先将金属锌粉分别加入反应物 4 ~ 6 中, 然后在 N₂ 保护下慢慢滴加 TiCl₄, 结果得到了频哪醇化合物 7 ~ 9。根据 T. Takeya^[4] 的报道, 化合物 7 ~ 9 分别可用原甲酸三乙酯在苯甲酸存在下进行高温脱水使其变为烯烃, 所生成的反式烯烃经无水乙醇结晶得到结晶化合物 10 ~ 12, 同时得到液体的顺式烯烃化合物 13 ~ 15, 其烯烃的顺式与反式结构可根据文献^[4] 方法来确定。以二氧化铂(PtO₂·H₂O) 为催化剂在冰醋酸中分别对化合物 10 ~ 12 进行中压催化氢化反应, 分别得到结晶化合物 16 ~ 18, 将化合物 16 ~ 18 与 DDQ/TFA 在室

收稿日期: 1999-07-21

基金项目: 中国博士后科学基金资助项目, 河南省杰出青年科学基金项目。

* Tel: (0371) 5727239, Fax: (0371) 5727239,

E-mail: Jbchang@public2.zz.ha.cn

温反应,结果分别得到了五味子甲素 19 及其衍生物 20,21。

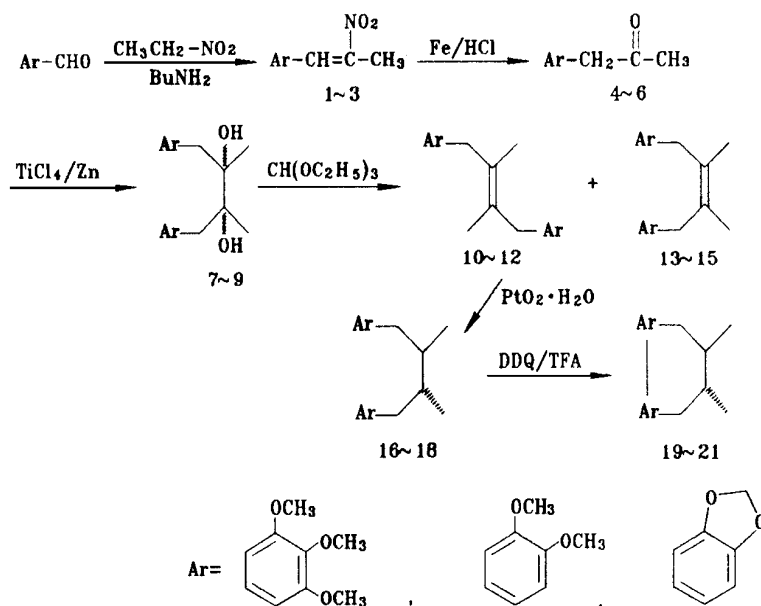


Fig 2 Route of synthesis of compounds 1 ~ 21.

药理试验用环氧酶、白三烯 D₄ 受体结合及白三烯 B₄ 受体结合方法,结果发现化合物 10 ~ 15 对环氧酶活性抑制作用均较强(化合物浓度均为 10⁻⁵ mol·L⁻¹,抑制率分别为 64.0%,100%,94.0%,86.4%,100%和 58.8%)。对白三烯 D₄ 受体有一定程度拮抗作用(化合物浓度均为 10⁻⁵ mol·L⁻¹,抑制率分别为 8.0%,24.0%,70.2%,65.8%,6.3%和 10.0%),但对白三烯 B₄ 受体均未观察到拮抗作用,并将化合物 19 ~ 21 对抑制中枢神经系统的活性进行了筛选,结果表明这 3 个化合物均能延长小鼠戊巴比妥钠睡眠时间,对照实验:戊巴比妥钠 50 mg·kg⁻¹, $\bar{x} \pm s = 55.3 \pm 15.92$;化合物 19 ~ 21 100 mg·kg⁻¹,sc 20',+ip 戊巴比妥钠 50 mg·kg⁻¹, $\bar{x} \pm s = 110.8 \pm 19.8$, $\bar{x} \pm s = 120.2 \pm 20.3$, $\bar{x} \pm s = 140.3 \pm 21.2$,说明对神经中枢有抑制作用和抗惊活性。

实验部分

熔点用 XT-4 显微熔点仪测定,温度均未校正,¹H NMR 谱用 Jeol Fx-90α 型核磁共振仪测定,TMS 为内标,CDCl₃ 为溶剂,质谱用 Shimadzu QP5000 型仪器测定,元素分析用意大利卡尔巴芬-1106 型仪器测定,薄层色谱用硅胶 GF₂₅₄ 在紫外灯下观察色带,柱色谱用硅胶 H(均为青岛海洋化工厂产品)采

用干法装柱和上样,常用展开剂系统为:石油醚—丙酮 4:1;石油醚—环己烷—丙酮 2:2:1。

1 1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2-硝基-1-丙烯(1)的合成

在 150 mL 三颈圆底反应瓶中投入 3,4,5-三甲氧基苯甲醛 9.8 g(0.05 mol)、甲苯 12 mL,搅拌使之溶解,然后加入硝基乙烷 6.6 g(0.088 mol),0.4 mL 正丁胺,连接分水器加热回流,TLC 跟踪待原料点消失后停止加热,冷至室温,析出黄色针状结晶,用苯—石油醚重结晶得化合物 1 11.2 g, mp 93 ~ 94 °C,收率 89.2%(90 ~ 92 °C)^[4]。MS m/z(%) : 253(M⁺,100),222(7),206(30),191(38),177(20),106(23),91(17),77(28)。

2 1-(3,4-二甲氧基苯基)-2-硝基-1-丙烯(2)的合成

以 3,4-二甲氧基苯甲醛为原料按合成 1 的方法合成得化合物 2, mp 62 ~ 63 °C,产率 89.9%。MS m/z(%) : 223(M⁺,100),192(13),176([M-HNO₂]⁺,81),161(39),146(40),131(51),91(48),77(44)。

3 1-(3,4-次甲二氧基苯基)-2-硝基-1-丙烯(3)的合成

用胡椒醛为原料按合成 1 的方法合成得化合物 3, mp 90 ~ 91 °C,产率 89.8%。MS m/z(%) : 207(M⁺,89),160([M-HNO₂]⁺,82),131(16),103(100),77(51)。

4 1-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙酮(4)的合成

在 500 mL 三颈圆底反应瓶中投入化合物 1 15 g (0.0593 mol), 用甲苯 25 mL 将其溶解, 然后加入铁粉 28 g, 含结晶水的三氯化铁 0.6 g 及蒸馏水 35 mL, 机械搅拌, 加热至沸, 慢慢滴加浓盐酸 55 mL, 加毕, 继续加热回流, TLC 示原料点消失后停止反应, 冷至室温过滤, 水洗, 干燥, 浓缩, 放置析出白色棱状结晶 4 11.8 g, mp 61 ~ 62 °C, 收率 88.9% (57 ~ 59 °C)^[4]. MS m/z (%): 224 (M⁺, 27), 181 ([M - COCH₃]⁺, 100), 167 (7), 148 (11), 107 (4), 77 (5), 43 (16). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.13 (s, 3H, COCH₃), 3.56 (s, 2H, CH₂), 3.86 (s, 9H, 3 × OCH₃), 6.32 (s, 2H, 2 × ArH).

5 1-(3,4-二甲氧基)丙酮(5)的合成

用化合物 2 作原料按合成 4 的方法制得粗品, 然后减压蒸馏得纯化化合物 5. bp 160 ~ 164 °C/7 mmHg, 收率 90.0%. MS m/z (%): 194 (M⁺, 29); 151 ([M - COCH₃]⁺, 100), 107 (10), 91 (4), 41 (3). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.15 (s, 3H, COCH₃), 3.64 (s, 2H, ArCH₂), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 6.80 (m, 3H, 3 × ArH). 元素分析: C₁₁H₁₄O₃, 计算值 (%): C 68.04, H 7.22; 实测值 (%): C 68.01, H 7.18.

6 1-(3,4-次甲二氧基苯基)丙酮(6)的合成

以化合物 3 为原料按合成 4 的方法经减压蒸馏得化合物 6, bp 160 ~ 163 °C/6 mmHg, 产率 89.6%. MS m/z (%): 178 (M⁺, 39), 135 ([M - OCH₃]⁺, 100), 105 (9), 77 (21), 51 (16), 43 (18). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.14 (s, 3H, COCH₃), 3.59 (s, 2H, ArCH₂), 5.94 (s, 2H, OCH₂O), 6.67 (m, 3H, 3 × ArH). 元素分析: C₁₀H₁₀O₃, 计算值 (%): C 67.42, H 5.62; 实测值 (%): C 67.40, H 5.58.

7 1,4-二(3,4,5-三甲氧基苯基)-2,3-二甲基-2,3-丁二醇(7)的合成

在 500 mL 干燥的三颈圆底反应瓶中投入化合物 4 3.6 g (0.016 mol) 及无水 THF 50 mL, 磁搅拌溶解后加入锌粉 3.2 g, 反应体系用干燥 N₂ 保护, 然后用注射器慢慢滴加四氯化钛 2.8 mL (0.026 mol), 滴加完毕, 油浴加热到 110 °C 使反应体系回流呈黑色, 反应完毕, 冷至室温, 慢慢加入 10% K₂CO₃ 水溶液 150 mL, 用氯仿萃取, 有机层用盐水洗涤, 干燥浓缩, 加入少量无水乙醚, 析出晶体化合物 7 3.2 g, mp 149 ~ 151 °C, 产率 88.1% (154 ~

155 °C)^[4]. MS m/z (%): 450 (M⁺, 5), 432 (3), 251 (27), 181 (100), 151 (8), 107 (2), 43 (6). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.95 (s, 3H, CH₃), 1.17 (s, 3H, CH₃), 1.56 (s, 2H, 2 × OH, 加 D₂O 后消失), 2.81 (d, 2H, CH₂), 2.99 (d, 2H, CH₂), 3.84 (s, 18H, 6 × OCH₃), 6.36 (s, 2H, 2 × ArH), 6.50 (s, 2H, 2 × ArH).

8 1,4-二(3,4-二甲氧基苯基)-2,3-二甲基-2,3-丁二醇(8)的合成

以化合物 5 为原料按合成 7 的方法合成得化合物 8, mp 138 ~ 139 °C, 收率 86.2%. MS m/z (%): 390 (M⁺, 6), 281 (6), 221 (1), 151 ([M - C₁₃H₁₉O₄]⁺, 100), 138 (8), 77 (3), 43 (11). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.18 (s, 3H, CH₃), 1.23 (s, 3H, CH₃), 1.83 (brs, 2H, 2 × OH, 加 D₂O 消失), 2.54 ~ 3.68 (d, 2H, CH₂); 2.98 ~ 3.63 (d, 2H, CH₂), 3.92 (s, 12H, 4 × OCH₃), 6.75 (m, 6H, 6 × ArH). 元素分析: C₂₂H₃₀O₆, 计算值 (%): C 67.70, H 7.69; 实测值 (%): C 67.65, H 7.68.

9 1,4-二(3,4-次甲二氧基苯基)-2,3-二甲基-2,3-丁二醇(9)的合成

以化合物 6 为原料按合成 7 的方法合成得化合物 9, mp 120 ~ 122 °C, 收率 86.3%. MS m/z (%): 358 (M⁺, 8), 324 (5), 222 (19), 205 (40), 179 (33), 135 ([C₈H₇O₂]⁺, 100), 77 (11), 43 (16). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.15 (s, 3H, CH₃), 1.16 (s, 3H, CH₃), 1.95 (s, 2H, 2 × OH, 加 D₂O 消失), 2.56 ~ 3.16 (m, 4H, 2 × CH₂), 5.95 (s, 4H, 2 × OCH₂O), 6.73 (m, 6H, 6 × ArH). 元素分析: C₂₀H₂₂O₆, 计算值 (%): C 73.74, H 6.14; 实测值 (%): C 73.70, H 6.10.

10 (E)-1,4-二(3,4,5-三甲氧基苯基)-2,3-二甲基-2-丁烯(10)和 (Z)-1,4-二(3,4,5-三甲氧基苯基)-2,3-二甲基-2-丁烯(13)的合成

在 25 mL 单颈圆底烧瓶中投入化合物 7 1.0 g (0.22 mol), 苯甲酸 0.2 g 及原甲酸三乙酯 1.5 mL, 搅拌下加热至 120 °C 反应 2 h, 反应结束后冷至室温, 连接分馏装置, 加热至 180 °C, 蒸出反应过程中产生的乙醇, TLC 跟踪至原料点消失, 停止加热, 加二氯甲烷 10 mL 后, 用饱和盐水洗涤, 干燥, 过滤浓缩得浅黄色油状物, 加无水乙醇少许, 室温放置析出白色结晶得化合物 10 0.38 g, mp 121 ~ 122 °C, 收率 41.2% (119 ~ 121 °C)^[4]. MS m/z (%): 416 (M⁺, 34), 235 (57), 204 (39), 181 ([C₁₀H₁₃O₃]⁺, 100), 168 (9), 115 (8), 77 (10), 44 (12). ¹H NMR (CDCl₃)

δ : 1.63 (s, 6H, 2 × CH₃), 3.41 (m, 4H, 2 × CH₂), 3.86 (s, 18H, 6 × OCH₃), 6.49 (s, 4H, 4 × ArH)。

将上述母液浓缩后经硅胶柱 H(100 ~ 200 目) 分离, 收集 R_f 值与化合物 10 相同的组分, 浓缩得浅黄色油状物 13 0.45 g, 收率 48.7%^[4]。MS m/z (%) : 416 (M⁺, 31), 235 (64), 204 (41), 181 ([C₁₀H₁₃O₃]⁺, 100), 148 (10), 91 (11), 44 (8)。¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.70 (s, 6H, 2 × CH₃), 3.49 (m, 4H, 2 × CH₂), 3.88 (s, 18H, 6 × OCH₃), 6.60 (s, 4H, 4 × ArH)。

11 (E)-1,4-二(3,4-二甲氧基苯基)-2,3-二甲基-2-丁烯(11)和(Z)-1,4-二(3,4-二甲氧基苯基)-2,3-二甲基-2-丁烯(14)的合成

以化合物 8 为原料按合成 10 和 13 的方法合成得化合物 11 和 14。

化合物 11, mp 76 ~ 78 °C, 收率 43.3%。MS m/z (%) : 356 (M⁺, 35), 205 (70), 203 (100), 174 (23), 151 ([C₉H₁₁O₂]⁺, 47), 107 (14), 77 (10), 44 (5)。¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.75 (s, 6H, 2 × CH₃), 3.45 (d, 4H, 2 × CH₂), 3.83 (s, 6H, 2 × OCH₃), 3.85 (s, 6H, 2 × OCH₃), 6.76 (m, 6H, 6 × ArH)。元素分析: C₂₂H₂₈O₄, 计算值 (%) : C 74.13, H 7.92; 实测值 (%) : C 74.13, H 7.88。

化合物 14, 浅黄色油状物, 收率 44.5%。MS m/z (%) : 356 (M⁺, 22), 205 (100), 203 (40), 174 (39), 151 (92), 107 (39), 78 (26), 44 (79)。¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.68 (s, 6H, 2 × CH₃), 3.48 (s, 4H, 2 × CH₂), 3.84 (s, 6H, 2 × OCH₃), 3.86 (s, 6H, 2 × OCH₃), 6.68 (m, 6H, 6 × ArH)。元素分析: C₂₂H₂₉O₄, 计算值 (%) : C 74.13, H 7.92; 实测值 (%) : C 74.09, H 7.90。

12 (E)-1,4-二(3,4-二甲氧基苯基)-2,3-二甲基-2-丁烯(12)及(Z)-1,4-二(3,4-二甲氧基苯基)-2,3-二甲基-2-丁烯(15)的合成

以化合物 9 为原料按合成 10 和 13 的方法合成得化合物 12 和 15。

化合物 12, mp 118 ~ 119 °C, 收率 43.4%。MS m/z (%) : 324 (M⁺, 51), 189 (48), 159 (100), 135 (94), 115 (28), 91 (25), 77 (62), 51 (34)。¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.72 (s, 6H, 2 × CH₃), 3.37 (s, 4H, 2 × CH₂), 5.91 (s, 4H, 2 × OCH₂O), 6.65 (m, 6H, 6 × ArH)。元素分析: C₂₀H₂₀O₄, 计算值 (%) : C 74.07, H 6.17; 实测值 (%) : C 74.03, H 6.15。

化合物 15, 浅黄色油状物, 收率 45.4%。MS m/z (%) : 324 (M⁺, 100), 189 (41), 159 (68), 135 (66), 77 (20)。¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.69 (s, 6H, 2 × CH₃), 3.44 (s, 4H, 2 × CH₂), 5.92 (s, 4H, 2 × OCH₂O), 6.64 (m, 6H, 6 × ArH)。元素分析: C₂₀H₂₀O₄, 计算值 (%) : C 74.07, H 6.17; 实测值 (%) : C 74.05, H 6.13。

13 1,4-二(3,4,5-三甲氧基苯基)-2,3-二甲基-2-丁烯(16)的合成

在 250 mL 氢化瓶中加入化合物 10 0.48 g (0.115 mmol) 及冰醋酸 25 mL, 待溶解后再加入催化剂 PtO₂·H₂O 50 mg, 室温中压(253.3 kPa) 氢化反应, 至 TLC 示反应完全, 过滤, 浓缩, 加少量甲醇后析出白色晶体得化合物 16 0.27 g, mp 126 ~ 127 °C, 收率 56.0% (125 ~ 126 °C)^[4]。MS m/z (%) : 418 (M⁺, 59), 181 (100), 151 (14), 121 (6), 77 (11), 41 (5)。¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.80 (d, 6H, 2 × CH₃), 1.58 ~ 1.77 (m, 2H, 2 × CH), 2.43 ~ 2.57 (m, 4H, 2 × CH₂), 3.80 (s, 18H, 6 × OCH₃), 6.29 (s, 4H, 4 × ArH)。

14 1,4-(3,4-二甲氧基苯基)-2,3-二甲基-2-丁烯(17)的合成

以化合物 11 为原料按合成 16 的方法合成得化合物 17, mp 76 ~ 78 °C, 收率 61.2%。MS m/z (%) : 358 (M⁺, 24), 179 (10), 151 (100), 107 (13), 77 (8)。¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.78 (d, 6H, 2 × CH₃), 1.70 (m, 2H, 2 × CH), 2.40 ~ 2.57 (m, 4H, 2 × CH₂), 3.82 (s, 6H, 2 × OCH₃), 3.85 (s, 6H, 2 × OCH₃), 6.54 ~ 6.85 (m, 6H, 6 × ArH)。元素分析: C₂₂H₂₆O₄, 计算值 (%) : C 74.58, H 7.34; 实测值 (%) : C 74.50, H 7.40。

15 1,4-二(3,4-二甲氧基苯基)-2,3-二甲基-2-丁烯(18)的合成

以化合物 12 为原料按合成 16 的方法合成得化合物 18, mp 57 ~ 58 °C, 收率 59.8%。MS m/z (%) : 326 (M⁺, 31), 187 (17), 159 (19), 135 (100), 105 (15), 77 (18)。¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.79 (d, 6H, 2 × CH₃), 1.68 (m, 2H, 2 × CH), 2.18 ~ 2.65 (m, 4H, 2 × CH₂), 5.90 (s, 4H, 2 × OCH₂O), 6.58 (m, 6H, 6 × ArH)。

16 (±)-1,2,3,10,11,12-六甲氧基-6,7-二甲基-5,6,7,8-四氢二苯并[a,c]环辛烷(19)的合成

在 100 mL 单口圆底反应瓶中投入化合物 16

0.5 g (1.08 mmol), DDQ 1.0 g (4.4 mmol) 及三氟醋酸 (TFA) 15 mL, 室温反应 3 h, 反应体系颜色由黄色变为草绿色, 停止反应, 将其倒入冰水 100 g 中, 用苯萃取, 有机层分别用氢氧化钠水溶液和盐水洗涤, 干燥, 用硅胶柱分离, 得化合物 **19** 150 mg, mp 112 ~ 113 °C, 收率 30.2% (112 ~ 113 °C)^[4]. MS m/z (%): 416 (M⁺, 100), 340 (9), 345 (18), 181 (11), 157 (10), 115 (6), 91 (9), 44 (12). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.75 (d, 3H, CH₃), 1.00 (d, 3H, CH₃), 1.26 (m, 2H, 2 × CH), 2.28 ~ 2.56 (dd, 4H, 2 × CH₂), 3.56 (s, 3H, OCH₃), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 1.2H, 4 × OCH₃), 6.53 (s, 1H, ArH), 6.57 (s, 1H, ArH). 元素分析: C₂₄H₃₂O₆, 计算值 (%): C 69.21, H 7.74; 实测值 (%): C 69.13, H 7.80.

17 (±)-2,3,10,11-四甲氧基-6,7-二甲基-5,6,7,8-四氢二苯并[a,c]环辛烷(20)的合成

以化合物 **17** 为原料按合成 **19** 的方法合成得化合物 **20**, mp 156 ~ 157 °C, 收率 38.6%. MS m/z (%): 356 (M⁺, 100), 299 (16), 285 (20), 226 (18), 181 (9), 151 (18). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.86 ~ 1.11 (dd, 6H, 2 × CH₃), 1.25 (m, 2H, 2 × CH), 1.77 ~ 2.32 (m, 4H, 2 × CH₂), 3.89 (s, 6H, 2 × OCH₃), 3.93 (s, 6H, 2 × OCH₃), 6.57 ~ 6.73 (m, 4H, 4 × ArH), 6.78 (s, 2H, 2 × ArH). 元素分析: C₂₂H₂₈O₄, 计算值 (%): C 74.13, H 7.92; 实测值 (%): C 74.08, H 7.85.

18 (±)-2,3,10,11-二次甲二氧基-6,7-二甲基-5,6,7,8-四氢二苯并[a,c]环辛烷(21)的合成

以化合物 **18** 为原料按合成 **19** 的方法合成得化合物 **21**, mp 218 ~ 219 °C, 收率 39.8% (219 ~ 220 °C)^[5]. MS m/z (%): 324 (M⁺, 100), 268 (22), 209 (15), 152 (15), 76 (13). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.90 ~ 1.12 (dd, 6H, 2 × CH₃), 1.62 (m, 2H, 2 × CH), 2.20 ~ 2.38 (m, 4H, 2 × CH₂), 5.96 (s, 4H, 2 × OCH₂O), 6.70 (d, 4H, 4 × ArH). 元素分析: C₂₀H₂₀O₄, 计算值 (%): C 74.07, H 6.17; 实测值 (%): C 73.96, H 6.18.

References

- 1 Niu XY (钮心懿), Wang WJ (王维君), Bian ZJ (边振甲), *et al.* Effects of schizandrol A on the central nervous system. *Acta Pharm Sin* (药学学报), 1983, **18**: 416
- 2 Ward KS. Asymmetric synthesis of lignans. *Tetrahedron*, 1990, **15**: 5029
- 3 Frost DA, Morrison GA. Naturally occurring compounds related to phenalenone. Part VI. Synthesis of atrovnetin (8,9-dihydro-3,4,5,6-tetrahydroxy-1,8,8,9-tetramethylphenaleno[1,2-b]furan-7-one) and related compounds. *J Chem Soc, Perkin I*, 1973: 2388
- 4 Takeya T, Okubo T, Nishida S, *et al.* A practical synthesis of d, l-dibenzocycloocta-diene lignans, d, l-deoxyschizandrin, d, l-wuweizisu C and their stereoisomers. *Chem Pharm Bull*, 1985, **33**: 3599
- 5 Chattopadhyay SK, Rao KV. Cyclooctadiene systems derived from austrobailignan-5 revised stereochemical assignments. *Tetrahedron*, 1989, **45**: 6653

TOTAL SYNTHESIS OF (±)-DEOXYSCHISANDRIN AND ITS ANALOGUES

Chang Junbiao (Chang JB)^{*}, Xie Jingxi (Xie JX)¹, Chen Rongfeng (Chen RF) and Liu Peng (Liu P)

(Henan Institute of Chemistry, Zhengzhou 450002; ¹Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050)

ABSTRACT **AIM:** To synthesize (±)-deoxyschisandrin and its analogues. **METHODS:** The compounds are readily prepared by intramolecular oxidative coupling with 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) in trifluoroacetic acid (TFA). The structures of these compounds are confirmed by MS, ¹H NMR and EA. **RESULTS:** Twenty one compounds have been synthesized among them 10 (**5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 17** and **20**) are new compounds. **CONCLUSION:** The results of preliminary pharmacological tests on compounds have shown that compounds **10 ~ 15** have anti-inflammation activities and compounds **19 ~ 21** have anti-convulsive activities.

KEY WORDS deoxyschisandrin; analogues; total synthesis