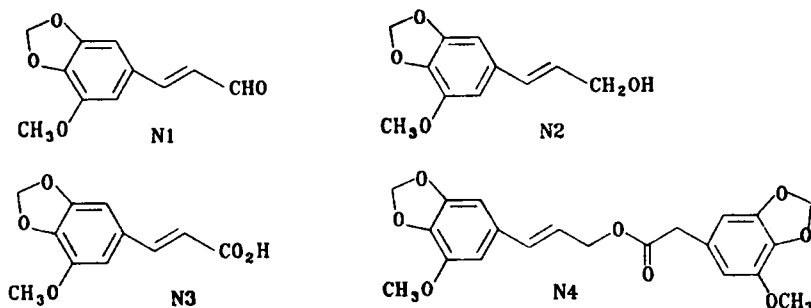


新疆藁本有效成分 coniselin 的全合成研究*

丁平羽 于德泉**

(中国医学科学院、中国协和医科大学药物研究所,北京 100050)

新疆藁本(*Coniselinum vaginatum* Thell)是新疆地区常用中药藁本的代用品,应用广泛,主要功能是祛风散寒。本研究组在对其根茎进行化学研究时发现,其粗提物对几种动物模型有明显的降转氨酶活性。从中分到的三个化合物 N1, N2和 N3均有明显降酶活性,有效剂量($100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)与联苯双酯类似^[1]。N4为从中分到的新化合物,命名为 coniselin。该化合物由于量少,当初未进行药理筛选。为确证该化合物的结构并提供足够的样品以供进一步的药理筛选,我们对其进行了全合成。经日本大正制药公司药理筛选,该化合物的降转氨酶活性不明显。



该化合物结构比较简单,合成应较容易,但实验中仍遇到不少困难。根据其结构特点我们拟定的合成路线如图1。

化合物1以 DMF 为溶剂,由 3,4-二羟基-5-甲氧基苯甲酸甲酯与 CH_2Cl_2 缩合顺利制得。用 LiAlH_4 还原1可制得2。在由2制备3时,首先用吡啶做溶剂,用 CrO_3 氧化,收率为75%,后来参考了相关文献^[2],改用 CH_2Cl_2 做溶剂,先制备 $\text{CrO}_3 \cdot \text{Py}$ 络合物,不经分离直接氧化2,收率可提高到91%。化合物4还原成5时,曾采用 LiAlH_4 为还原剂,于低温还原,但双键仍被还原。后采用 $\text{LiAlH}_4 - \text{AlCl}_3$ (摩尔比3:1) 进行选择还原,可避免双键的还原,并于室温下制得高产率的醇5。

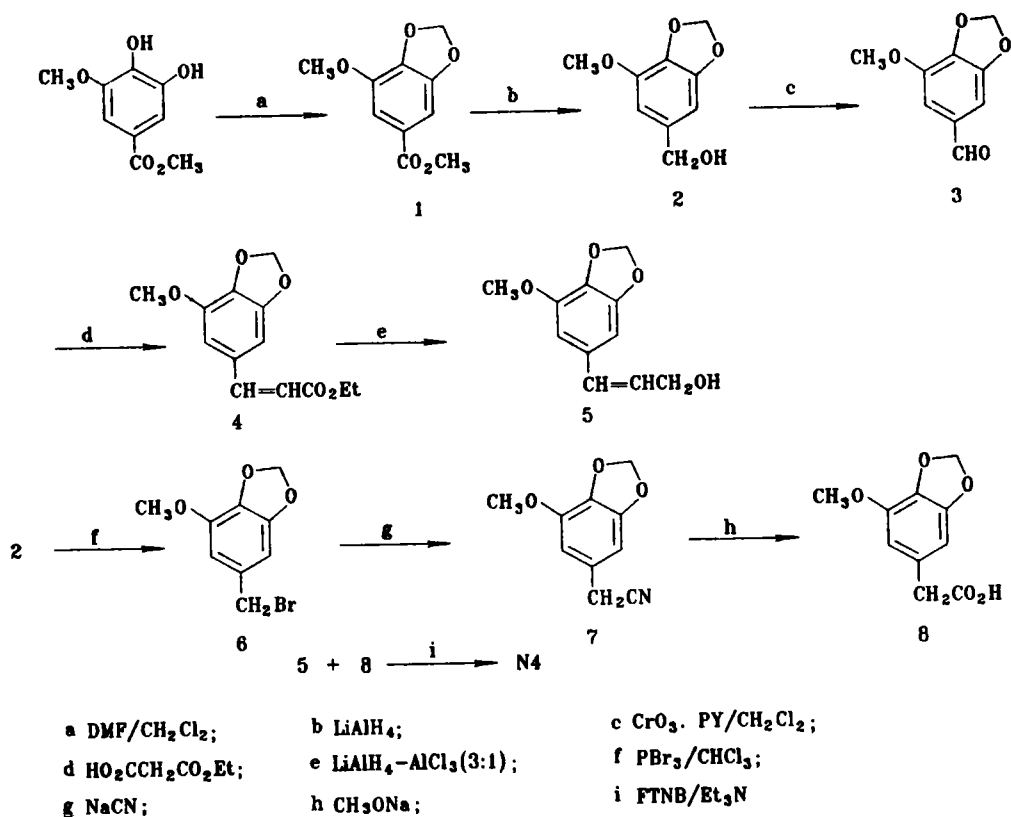
另一个中间体3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基苯乙酸参照其类似物的合成法制得^[7]。以 PBr_3 替代 HBr ,以 CHCl_3 做溶剂,可提高第一步的产率,同时操作更为简便。

化合物5与8的酯化,实验多种方法。用化合物8制备酰氯时,在 SOCl_2 中变黑,用无水乙醚,四氢呋喃及苯做溶剂,于常温或低温下也未能得到酰氯。用浓硫酸催化未获成功,采用分子筛, DCC 及 $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ 脱水也未获成功。曾采用 2,4,6-三硝基氟苯 (FTNB) 做缩合剂,以 4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 为催化剂,亦未得到目标物。后改用 Et_3N 替代 DMAP,才合成了 N4。目标物 N4 根据 mp, IR, MS, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ 证实和天然物 coniselin 一致。至此共经9步反应完成了 coniselin 的全合成,总收率为16.3%。

本文于1994年12月30日收到。

* 国家自然科学基金资助项目

** 联系人



Scheme 1 Route of synthesis of coniselin.

实验部分

熔点用显微熔点仪测定,温度未校正。红外光谱仪为 Perkin-Elmer 683型;核磁共振仪为 JEOL-90Q 型和 Bruker AM 500型;TMS 为内标;质谱仪为 ZAB-2F 型;薄层层析用硅胶 H 为青岛海洋化工厂产品。

3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基苯甲酸甲酯^[2](1)

将干燥 DMF 250 ml 和 CH₂Cl₂ 125 ml 混匀,搅拌下加入无水 K₂CO₃ 23 g (0.167 mol)。控制内温 80~90℃ 分批加入 3,4-二羟基-5-甲氧基苯甲酸甲酯 25 g (0.126 mol)。薄层检测[乙醚—石油醚(30~60℃)(2:3)]。反应完毕后,回收溶剂。残余物倾入 600 ml 水中,过滤,水洗后得黄棕色固体产物。干燥后重 23.5 g,产率 89%。经无水乙醇重结晶得黄色晶体 19.8 g, mp 88~89℃ (89~90℃)^[2]。

3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基苯甲醇(2)

将 LiAlH₄ 2.1 g (0.055 mol) 加入到无水 THF 20 ml 中,搅拌下滴加溶有化合物 1 9.0 g (0.043 mol) 的 THF 溶液 50 ml,于油浴 100℃ 回流反应,薄层检测[CHCl₃—CH₃COCH₃(10:1)],反应完毕后,冷却,加入少量水分解过量的 LiAlH₄,然后以 10% H₂SO₄ 分解产物,以乙醚萃取,无水 K₂CO₃ 干燥。除溶剂,可得白色固体 7.50 g,产率 96%。乙酸乙酯和石油醚重结晶得白色结晶。mp 56~57℃。IR(KBr) cm⁻¹: 3200, 2900, 1640, 1520, 1460, 1250, 920。MS m/z(%): 182(M⁺, 11), 165(100), 77(9), 57(12)。元素分析 C₉H₁₀O₄, 计算值%: C 59.34, H 5.49; 实测值%: C 59.46, H 5.58。

3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基苯甲醛^[4](3)

将 CrO_3 7.0 g (0.07 mol) 分批加入到 Py 12 ml (0.07 mol) 和 CH_2Cl_2 150 ml 混合液中。室温搅拌 15 min 后, 加入溶有化合物 2 1.82 g (0.01 mol) 的 CH_2Cl_2 溶液 6 ml, 继续搅拌, 薄层检测 [CHCl_3 — CH_3COCH_3 (10:1)], 反应完毕后, 过滤, 以 CH_2Cl_2 分次洗涤沉淀物。依次用 5% NaOH 溶液, 5% HCl 溶液, 5% NaHCO_3 溶液和饱和 NaCl 水溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥。除去溶剂, 可得白色固体 1.64 g, 产率 91%。乙酸乙酯和石油醚重结晶得白色晶体。mp 125~126°C。¹HNMR (CDCl_3) δ ppm: 9.76(s, 1H, CHO), 7.20(dd, 2H, Ar-H), 6.20(s, 2H, OCH_2O), 3.90(s, 3H, OCH_3), IR (KBr) cm^{-1} : 2920, 1680, 1600, 1580, 1490, 1460, 1220, 920。MS m/z (%): 180(M^+ , 30), 79(100)。元素分析 $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$, 计算值%: C 60.00, H 4.44; 实测值%: C 59.53, H 4.36。

3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基-肉桂酸乙酯^4

将化合物 3 1.50 g (8.3 mmol), 丙二酸单乙酯 2.2 ml (18.3 mmol), Py 15 ml 和哌啶 0.5 ml 混合, 加热回流 5 h。减压除去 Py, 残余物以丙酮 5 ml 溶解, 然后加水 10 ml 及浓 HCl 1.5 ml, 加热使固体溶解, 冷却, 过滤, 以少量水洗, 干燥后白色固体重 1.87 g, 产率 90%。mp 66~68°C。¹HNMR (CD_3COCD_3) δ ppm: 7.6(d, $J=14.4$ Hz, 1H, ArCH=C), 6.84(dd, 2H, Ar-H), 6.30(d, $J=14.4$ Hz, 1H, C=CHCOO), 6.02(s, 2H, OCH_2O), 4.18(q, 2H, COOCH_2), 3.86(s, 3H, OCH_3), 1.28(t, 3H, CH_3)。MS m/z (%): 250, 205(45), 177(36)。

3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基-肉桂醇^[1](5)

将 LiAlH_4 684 mg (18 mmol) 加入到无水乙醚 20 ml 中, 搅拌下分批加入 AlCl_3 798 mg (6 mmol), 加完后室温搅拌 10 min, 再滴加溶有化合物 4 2.0 g (8 mmol) 的无水乙醚溶液 30 ml, 室温反应 30 min, 加入 2% $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ 水溶液 40 ml 分解产物, 过滤, 以乙醚洗涤。水层以乙醚萃取。合并醚层, 用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 可得白色固体 1.4 g, 产率 90%。mp 72~74°C。¹HNMR (CDCl_3) δ ppm: 6.60(d, $J=1.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.52(d, $J=1.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.34(d, $J=14.0$ Hz, 1H, ArCH=C), 6.16(dt, $J=14.0, 6$ Hz, 1H, Ar—C=CH), 5.95(s, 2H, OCH_2O), 4.24(d, $J=6$ Hz, 2H, CH_2), 3.90(s, 3H, OCH_3)。IR (KBr) cm^{-1} : 3300, 2900, 1630, 1510, 1450, 1240, 930。MS m/z (%): 208(M^+ , 100), 180(28), 165(90), 152(35), 121(25), 77(32)。

3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基溴苄(6)

化合物 2 5.0 g (27.4 mmol) 溶于干燥 CHCl_3 40 ml 中, 于 -5~0°C 搅拌下滴加含有 PBr_3 0.9 ml (9.5 mmol) 的 CHCl_3 溶液 5 ml。室温搅拌 20 min, 然后分别以 5% NaHCO_3 溶液及饱和 NaCl 水溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥。除溶剂, 可得浅黄色固体 6.24 g, 产率 93%。以乙酸乙酯和石油醚重结晶得黄色针晶。mp 105~107°C。IR (KBr) cm^{-1} : 2960, 1680, 1480, 1400, 1250, 925。MS m/z (%): 246(M^++2), 244(M^+ , 10), 165(100), 77(12)。元素分析 $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrO}_3$, 计算值%: C 44.26, H 3.69; 实测值%: C 44.21, H 3.70。

3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基苯乙腈^7

将 NaCN 0.70 g (14.3 mmol) 溶于 DMSO 溶液 4.5 ml 中 (DMSO 4 ml 中含水 1 ml)。室温搅拌下分批加入化合物 6 1.40 g (5.7 mmol) 保持瓶内温度 < 40°C。加完后, 继续搅拌 30 min, 可得草绿色黏稠液。加水稀释, 用乙醚提取三次, 饱和 NaCl 水溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 可得黄色固体 0.98 g, 以 CHCl_3 —石油醚 (60~90°C) (1:1) VLC 分离, 得黄色晶体 0.98 g, 产率 66%。mp 74~76°C。IR (KBr) cm^{-1} : 2940, 2900, 2250, 1640, 1520, 1450, 1240, 940。MS m/z (%):

191(M^+ , 100), 176(13), 165(8), 146(23), 90(27), 77(8), 63(15)。元素分析 $C_{10}H_9NO_3$, 计算值%: C 62.83, H 4.71; 实测值%: C 62.92, H 4.67。

3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基苯乙酸^[7](8)

化合物7 0.63 g (3.3 mmol)溶于含有 CH_3ONa 0.50 g (9.3 mmol)的95%乙醇10 ml中,加热回流4.5 h,蒸除约一半的乙醇,加水8 ml,以乙醚萃取。分出水层,以 H_2SO_4 调至pH 1,有白色沉淀析出,以乙醚分次萃取,少量饱和食盐水洗涤。无水 Na_2SO_4 干燥。除溶剂,可得黄色固体0.44 g,产率66%。mp 94~96°C。¹HNMR($CDCl_3$) δ ppm: 6.42, 6.38(dd, 2H, Ar-H), 5.90(s, 2H, OCH_2O), 3.84(s, 3H, OCH_3), 3.51(s, 2H, CH_2COO)。IR(KBr) cm^{-1} : 3500~2300, 1720, 1640, 1520, 1430, 1250, 920。MS m/z (%): 210(M^+ , 36), 165(100), 77(6)。元素分析 $C_{10}H_{10}O_5$, 计算值%: C 57.14, H 4.76; 实测值%: C 57.47, H 4.92。

3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基苯乙酸-(3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基)肉桂醇酯(1)

将化合物8 210 mg (1 mmol)和2,4,6-三硝基氟苯(FTNB)231 mg (1 mmol)加入到 CH_3CN 6 ml中,再加入 Et_3N 101 mg (1 mmol)。室温搅拌反应2 h,加入化合物5 208 mg (1 mmol)及 Et_3N 101 mg (1 mmol),加热回流10 h。减压除去 CH_3CN ,残余物以 CH_2Cl_2 20 ml溶解,分别以5% NaOH溶液,2% HCl溶液及水洗。无水 Na_2SO_4 干燥,减压除去溶剂,残余物经硅胶柱VLC分离纯化[$CH_2Cl_2-CH_3COCH_3$ (60:1)],可得黄色固体254 mg,产率64%。mp 118~120°C(119~120°C)^[1]。¹HNMR($CDCl_3$) δ ppm: 6.60(d, $J=1.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.51(d, $J=1.8$ Hz, 1H, Ar-H), 6.49(dt, $J=15.8, 1.3$ Hz, 1H, Ar-CH=C), 6.46(d, $J=1.8$ Hz, 1H, Ar-H), 6.11(dt, $J=15.8, 6.4$ Hz, 1H, Ar-C=CH), 6.11(d, $J=1.3$ Hz, 1H, Ar-H), 5.96, 5.95(s, 4H, $2OCH_2O$), 4.72(dd, $J=6.4, 1.3$ Hz, 2H, CH_2OCO), 3.90, 3.88(s, 6H, $2OCH_3$), 3.55(s, 2H, CH_2COO)。¹³CNMR($CDCl_3$) δ ppm: 171.3, 149.3, 149.0, 143.66, 143.63, 135.5, 134.1, 131.1, 128.1, 121.7, 108.8, 107.1, 103.5, 101.6, 101.4, 100.2, 65.4, 56.6, 41.3。IR(KBr) cm^{-1} : 2910, 1730, 1640, 1515, 1450, 1365, 1320, 1250, 1200, 1130, 1090, 1060, 1045, 970, 925。MS m/z (%): 400(65), 191(100), 165(70), 161(30), 133(10), 90(5), 77(15)。元素分析 $C_{21}H_{20}O_8$, 计算值%: C 63.00, H 5.04; 实测值%: C 62.54, H 5.25。

致谢 光谱数据由本所仪器分析室测定,元素分析由本所分析室测定,北京医科大学药化专业88级张文庆同学参加了部分工作。起始合成原料由郑多楷教授提供。

关键词 新疆藜本; 3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基苯乙酸-(3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基)肉桂酯; 选择性还原

参 考 文 献

- 1 陈若云,于德泉. 新疆藜本有效成分研究. 药学报, 1995,30:526
- 2 谢晶曦,周瑾,张纯真等. 五味子丙素类似物合成的研究. 药学报, 1982,17:23
- 3 Holum JR. Study of the chromium (VI) oxide-pyridine complex. *J Org Chem*, 1961,26:4814
- 4 Ratcliffe R, Rodehorse R. Improved procedure for oxidation with the chromium trioxide-pyridine complex. *J Org Chem*, 1970,35:4001
- 5 Galat A. A synthesis of α,β -unsaturated esters. *J Am Chem Soc*, 1946,68:376
- 6 Margaret JJ. Selective reductions with aluminum hydride. *Tetrahedron Lett*, 1962,13:559
- 7 Boris Weinstein and Alan R Craig. A synthetic approach to the cephalotaxine skeleton. *J Org Chem*, 1976,41:876
- 8 Sunggak K, Sungbong Y. Direct, high-yield esterification of carboxylic acids. *Synthesis Commu*, 1981,11:121

- 9 Hiroshi K, Katsuhiko I, Hideki K *et al.* The reaction of polynitrohalobenzenes with carboxylic acids: use of 2-fluoro-1,3,5-trinitrobenzene (FTNB) as a new condensing reagent. *Chem Phys Lett*, 1977,647

STUDIES ON TOTAL SYNTHESIS OF CONISELIN, AN ACTIVE PRINCIPLE ISOLATED FROM *CONISELINUM VAGINATUM* THELL

PY Ding and DQ Yu

(*Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and
Peking Union Medical College, Beijing 100050*)

ABSTRACT Three compounds (N_1 , N_2 and N_3) had been isolated from *Coniselinum vaginatum* Thell and were shown to have strong hepatoprotective activities. Coniselin (N_1) is a new natural compound isolated from the alcoholic extracts of *C. vaginatum* Thell. To confirm its structure and prepare enough sample for investigating its pharmacological activities, total synthesis of this compound was carried out. 3-Methoxy-4,5-dihydroxy-methyl benzoate was used as starting material, the target molecule was synthesized via a reaction sequence of 9 steps in an overall yield of 16.3%. This compound was characterized by ^1H NMR, IR, ^{13}C NMR and MS and was found to have no hepatoprotective activity in preliminary pharmacological tests.

Key words *Coniselinum vaginatum* Thell; Coniselin; Selective reduction