

取代莨菪酮的反应性研究：秋水仙碱合成新策略的探索

岳晓东 陈莉* 李卫东*

(南开大学元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

摘要 本工作以探索秋水仙碱(Colchicine)合成新策略为目标,研究了烷氧基取代莨菪酮 **2a** 的独特反应性,发现了一系列罕见的重排过程和环庚三烯(Tropilidene)降薅二烯(Norcaradiene)互变异构现象,探讨了相应的反应机理。

关键词 莨菪酮; 互变异构; 重排; 秋水仙碱; 全合成

Reactivities of Substituted Azulenone: Strategic Exploration on the Novel Synthesis of Colchicine

Yue, Xiaodong Chen, Li* Li, Weidong*

(State Key Laboratory of Elemento-organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

Abstract Strategic exploration towards a novel synthesis of colchicine based on the angular aryl-substituted azulene **2a** is reported. Unique reactivities of **2a** are documented in this report which features the valency tautomerization of tropilidene $\leftrightarrow$ norcaradiene. The starting azulene **2a** was readily prepared by an unusual condensation of bis-(trimethoxy)phenylketene with ethoxyacetylene according to an earlier discovery by Nieuwenhuis and Arens in 1958. Although the mechanism of this transformation was rationalized later by Woodward and Barton respectively, the synthetic value of this reaction has not been demonstrated so far. We envisioned an interesting strategy towards the synthesis of colchicine via an addition-ring expansion pathway (**2b** $\rightarrow$ **2c**). Hydride reduction of **2a** followed by acidolysis afforded a spirocycle **4** instead of the anticipated azulene intermediate **2b**, via presumably the valency tautomer **3a**. Upon further hydride reduction and acidic hydrolysis **4** was converted into the rearranged azulene **5** along with naphthalene **6**. Treatment of azulene **5** with triflic acid led to a bridge cyclic enone **8**, a facile Friedel-Crafts type cyclization product. While mild acidic conditions resulted in the cleavage of the fused cyclopentenone. Azulene **13** was readily prepared from **2a** via partial hydrogenation, hydride reduction, and acidolysis. Upon treatment with triflic acid, **13** was transformed into the angular aryl-shifted enone **14** stereospecifically, via presumably a cationic cyclopropane intermediate **15**. In summary, although azulene derivatives **5** and **13** synthesized from **2a** did not undergo the planned transformation, other intriguing reactivity patterns were revealed.

Keywords Azulene; tautomerization; rearrangement; colchicine; total synthesis

1 引言

1961 年和 1962 年 Woodward 等^[1]和 Barton 等^[2]几乎同时分别阐明了由 Nieuwenhuis 和 Arens^[3]发现的二苯基烯酮(**1**)和乙氧基乙炔的“反常”加成-重排产物莨菪酮 **2** 的化学结构,并分别提出了相应的反应机理(图式 1)。有趣的是,他们都认为扩环重排产物莨菪酮 **2** 是经降薅二烯(Norcaradiene, NCD)中间体 **3**,通过[3,3] σ 扩环生成的。但是 Woodward 等认为 NCD 中间体 **3** 是经烯酮 **1** 和乙氧基乙炔极性加成的分步历程(stepwise)形成的,而 Barton 等则认为是经对称性允许的[2+2+2]协同环加成历程(concerted)生成的。虽然有关反应机理的研究在这之后有零星报道^[4,5],但结构独特的角芳基莨菪酮产物 **2** 的合成应用研究鲜有报道^[6]。

众所周知,秋水仙碱(Colchicine)是具有重要生理活性的天然药物^[7-9],探索其新的化学合成方法仍具有现实意义^[10]。如图式 2 所示,我们觉得值得探索一个有意思的秋水仙碱的碳环骨架构筑策略。显而易见,如果我们以烷氧基取代的角芳基莨菪酮 **2a** 为前体,经环戊烯酮中间体 **2b** 的分子内加成-扩环构建含环庚烯酮的三环体系(**2b** $\rightarrow$ **2c**,图式 2)。本文报道我们开展这一探索性合成研究的实验结果。

2 结果与讨论

2,2-二-(2,3,4-三甲氧基苯基)烯酮 **1a**(参照文献方法制备^[11])与乙氧基乙炔的形式[3+2]-环加成重排反应参

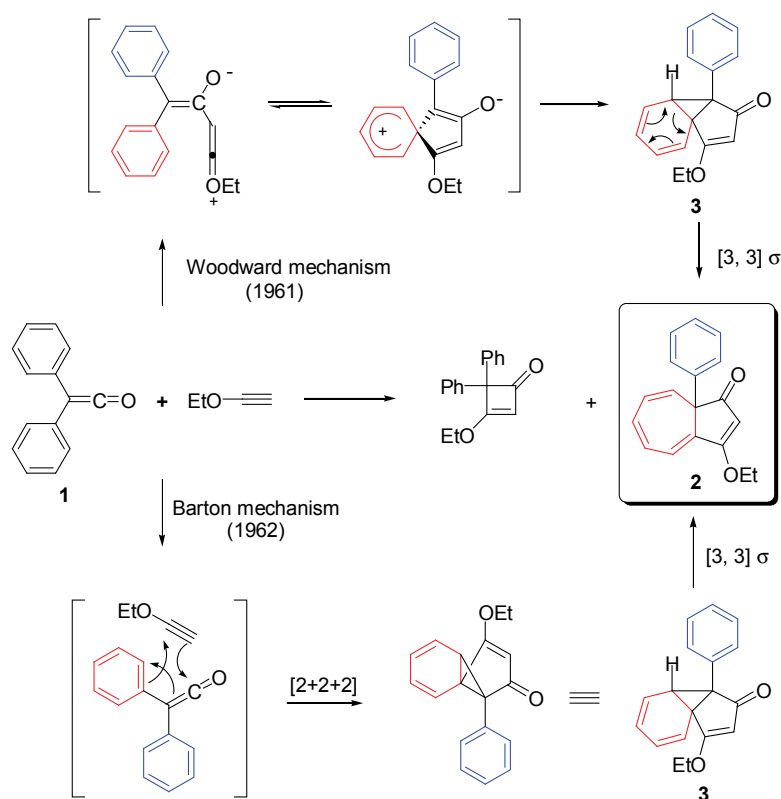
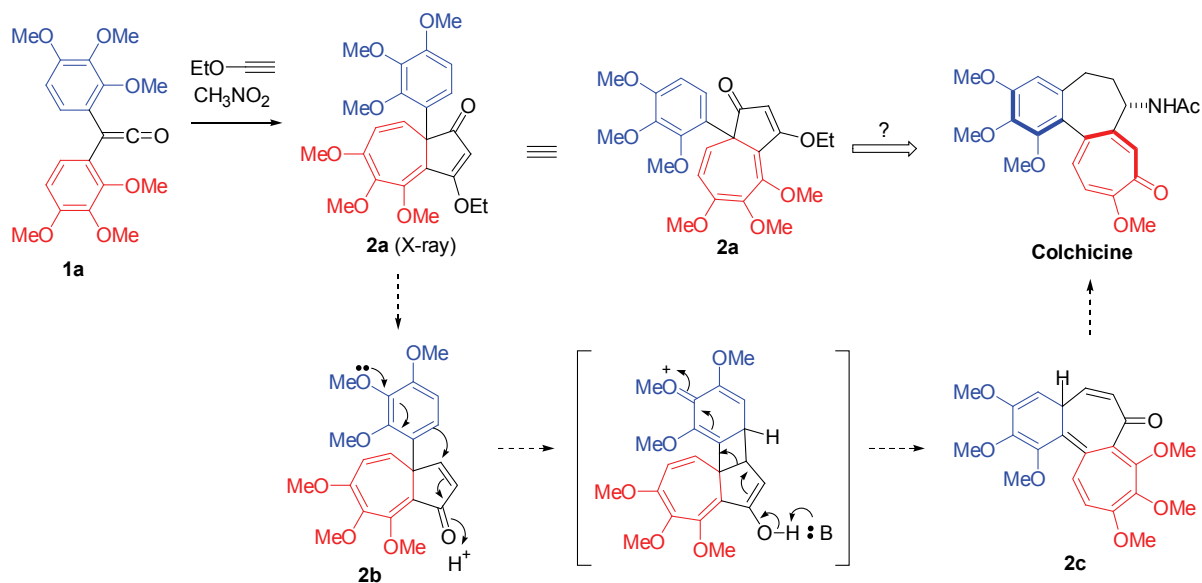
* E-mail: chenliyss@nankai.edu.cn; wdli@nankai.edu.cn

Received July 17, 2012; published August 14, 2012.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the National Natural Foundation of China (Nos. 21072103, 21121002), the Specialized Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education (No. 20100031110014) and State Key Laboratory of Elemento-organic Chemistry.

项目受国家自然科学基金(Nos. 21072103, 21121002)、高等学校博士学科点专项科研基金(No. 20100031110014)以及南开大学元素有机化学国家重点实验室的资助。

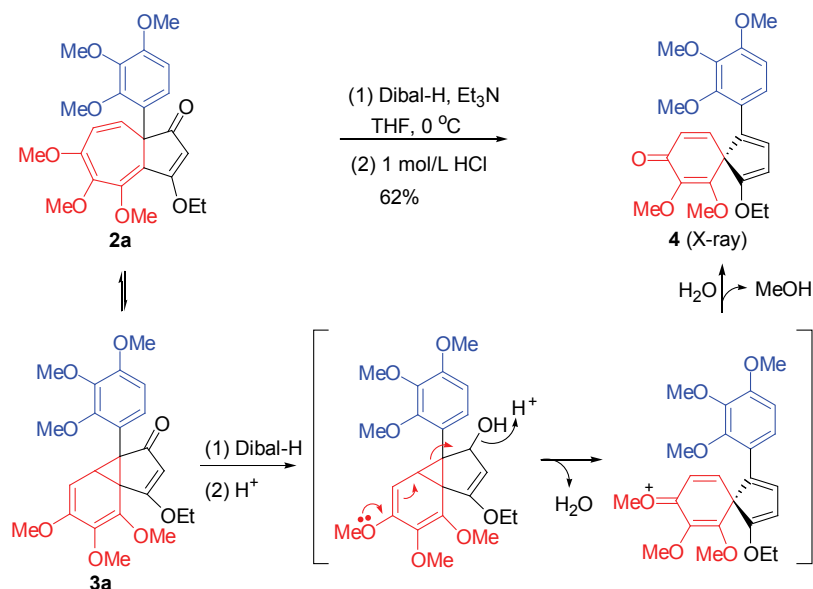
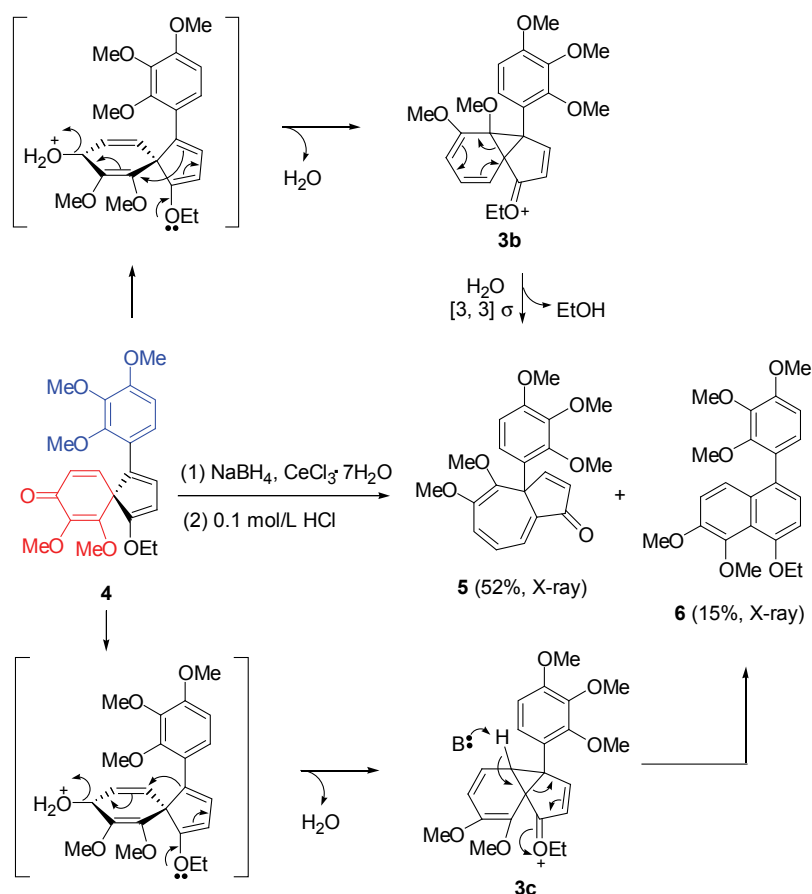
图式 1 萹酮 **2** 的合成及 Woodward 和 Barton 推测的反应机理Scheme 1 Formation of azulenone **2**: Woodward and Barton mechanism图式 2 从萹酮 **2a** 合成秋水仙碱的合成策略Scheme 2 Strategic plan for colchicines synthesis from azulenone **2a**

照文献[3]方法在硝基甲烷中进行, 经柱层析和重结晶纯化, 以 30% 收率得到角芳基萹酮 **2a**(图式 2), 熔点 $164\sim 165\text{ }^{\circ}\text{C}$, 其结构经过 X-射线单晶衍射确证^[12].

如图式 3 所示, 萹酮 **2a** 经二异丁基氢化铝还原后粗产物直接水解, 以 62% 的收率得到螺环烯酮化合物 **4** [熔点 $90\sim 92\text{ }^{\circ}\text{C}$ (分解)], 未见预期产物 **2b** 的生成. 显

然, 产物 **4** 是经由环庚三烯(cycloheptatriene, CHT) **2a** 的互变异构(tautomerization)^[13] NCD 中间体 **3a** 经羰基还原、脱水、环丙烷裂环、水解过程生成的.

有意思的是, 螺环烯酮 **4** 经 Luche 还原和酸性水解得到了去甲氧基芳基萹酮化合物 **5** (52%) 以及 15% 收率的芳基萹酮产物 **6**. 如图式 4 所示, 两个产物的生成途

图式 3 化合物 **2a**→**4** 的重排机理Scheme 3 Mechanistic pathway of rearrangement of **2a**→**4**图式 4 化合物 **4**→**5**+**6** 的重排机理Scheme 4 Mechanistic pathways of rearrangement of **4**→**5**+**6**

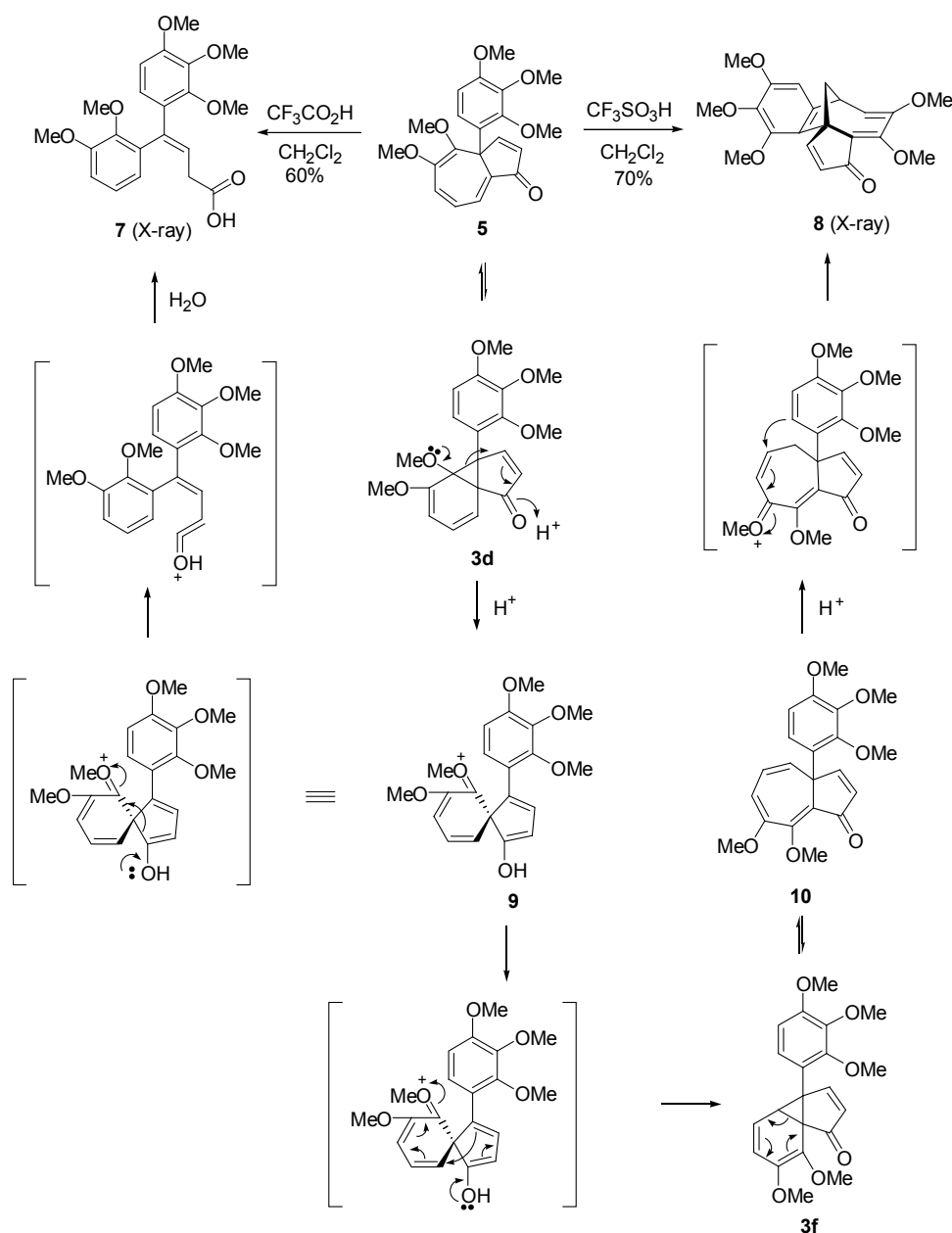
径分别经历了 NCD 中间体 **3b** 和 **3c**。萘酮 **5** 的生成经历了 [3,3] σ NCD→CHT 互变异构过程, 而萘醚 **6** 的生成则经历了去质子化-环丙烷开环过程。

为了探索萘酮 **5** 的分子内环化扩环策略, 我们尝试了一系列强酸性介质(包括 Lewis 酸)条件, 发现在三氟乙酸作用下, 萘酮 **5** 生成了环戊烯酮裂环的二芳基羧酸

7, 而在三氟甲磺酸作用下, 则以较高收率得到一个罕见的分子内付氏烷基化产物 **8**, 熔点 206~207 °C. 两者的结构均经光谱及 X-ray 单晶衍射确证(图式 5). 相应的反应途径和历程如图式 5 中所示, 萘酮 **5** 的互变异构 NCD 中间体 **3d** 经质子酸诱导的环丙烷开环生成螺环戊烯醇中间体 **9**, 芳构化作用驱使环戊烯醇裂环, 再通过水合导致二芳基羧酸 **7** 的生成. 而经历 NCD 中间体 **3f** 的生成及裂环异构化得到的异构化萘酮 **10** 在质子酸作用下则进一步发生分子内付氏烷基化生成了桥环烯酮 **8**.

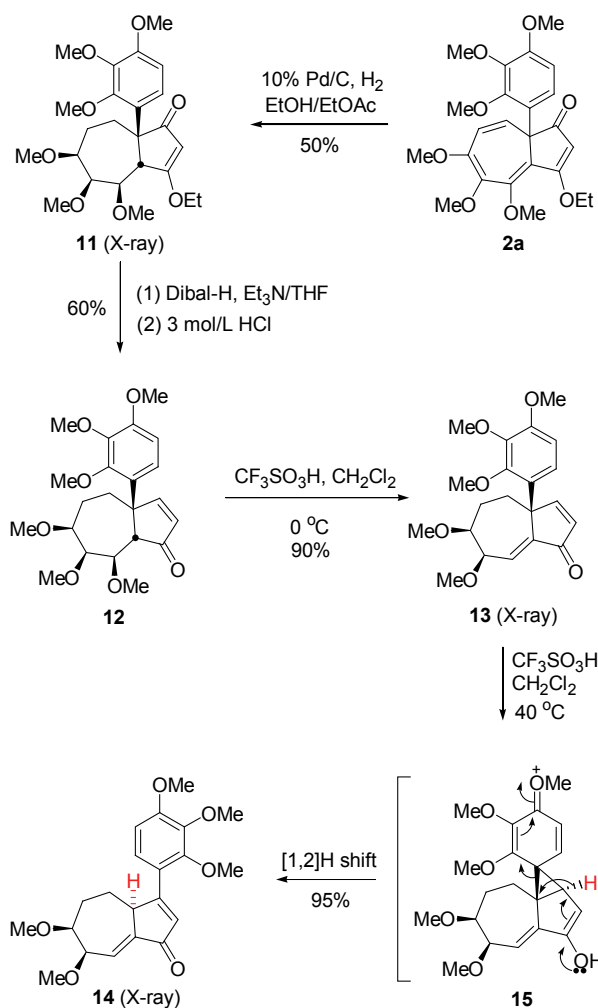
从以上的实验研究可以看出, 萘酮 **2a** 和 **5** 由于环庚三烯(CHO)体系的存在趋向于互变异构为平衡中间体

NCD 参与其他反应, 这一反应特性促使我们考虑通过氢化原来消除 CHO 体系的互变异构影响. 如图式 6 所示, 催化氢化萘酮底物 **2a** 可得到氢化产物 **11** (50%), 再经过二丁基氢化铝还原羰基及随后的酸水解以中等收率得到烯酮 **12**. 接下来尝试的各种酸性条件中, 烯酮 **12** 在三氟甲磺酸、0 °C 时以较好的选择性得到消除产物 **13**. 在随后的一系列酸性条件的反应研究中发现, 烯酮 **13** 在三氟甲磺酸、40 °C 条件下立体专一性地生成了芳基迁移重排的烯酮 **14** (95%). 这个过程显然可以理解为经历了角芳基对环戊烯酮的分子内加成生成的环丙烷中间体 **15** 及其 [1,2]H 迁移重排的历程.



图式 5 化合物 **5**→**7**, **8** 的重排机理

Scheme 5 Mechanistic pathways of rearrangement of **5**→**7**, **8**



图式 6 化合物 **2a**→**13** 及 **13**→**14** 的转化
Scheme 6 The transformations of **2a**→**13** and **13**→**14**

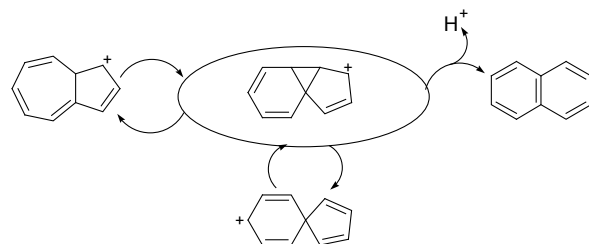
3 结论

通过以上系列的探索性实验研究, 虽然还未能实现二芳基萘酮 **1a** 的反常加成重排产物萘酮 **2a** 用于构建秋水仙碱碳环系的构想(图式 2), 但是我们发现了一些有趣的罕见的重排反应过程, 如角芳基参与的分子内付氏环化及重排, 并在较复杂的结构中见证了环庚三烯(HT)降薅二烯(NCD)互变异构平衡的存在(图式 7)^[14]. 螺环中间产物(如 **4**)的生成和反应性(图式 4)及经螺环中间体(如 **9**)的重排反应(图式 5)说明富电子二芳基萘酮与烷氧基炔的加成反应很可能经历 Woodward 提出的极性加成机理. 这些新反应性的发现有可能为进一步探索秋水仙碱的萘酮合成策略提供参考.

4 实验部分

4.1 2,2-二-(2,3,4-三甲氧基苯基)乙酰氯的合成

将 2,2-二-(2,3,4-三甲氧基苯基)乙酸(19.6 g, 50 mmol)溶解于 140 mL 二氯甲烷中, 加入 50 μ L DMF, 在



图式 7 萘酮正离子的等价互变异构体
Scheme 7 Valency tautomerization of azulene cation

0 °C, 滴加草酰氯(12.7 g, 100 mmol), 滴加完毕, 在室温下反应 10 h, 减压除去溶剂和残余的草酰氯, 得到的白色固体用二氯甲烷/正己烷重结晶, 得到了 2,2-双(2,3,4-三甲氧基苯基)乙酰氯(16.42 g, 产率 80%), 白色晶体, m.p. 96~98 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.83 (s, 6H, 2OCH₃), 3.87 (s, 6H, 2OCH₃), 3.91 (s, 6H, 2OCH₃), 5.81 (s, 1H, CH), 6.61 (d, J =8.8 Hz, 2H, CH), 6.68 (d, J =8.8 Hz, 2H, CH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 44.6 (CHCOCl), 56.1, 60.8, 60.9, 107.0, 123.7, 124.3, 142.2, 151.8, 153.3, 179.9 (C=O).

4.2 2,2-二-(2,3,4-三甲氧基苯基)乙烯酮 **1a** 的合成

在氩气, 0 °C 条件下, 向 2,2-二-(2,3,4-三甲氧基苯基)乙酰氯(14.4 g, 35 mmol)的 70 mL 二氯甲烷中缓慢滴加三乙胺(3.6 g, 36 mmol), 反应过夜, 之后加入 600 mL 正己烷, 析出大量固体, 过滤, 减压除去溶剂, 得到的黄色固体用无水乙醚重结晶, 得到化合物 **1a** (6.97 g, 产率 53%), 黄色晶体, m.p. 94~96 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.85 (s, 6H, 2OCH₃), 3.89 (s, 6H, 2OCH₃), 3.90 (s, 6H, 2OCH₃), 6.63 (d, J =8.8 Hz, 2H, CH), 6.67 (d, J =8.8 Hz, 2H, CH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 37.6, 56.3, 61.1, 108.2, 118.6, 123.2, 142.6, 150.8, 152.5, 198.2 (C=O); IR (CDCl₃) ν : 2095 cm⁻¹.

4.3 萘酮化合物 **2a** 的合成

在氩气, 室温下, 向烯酮 **1a** (1.5 g, 4 mmol)的 8 mL 硝基甲烷溶液中, 加入乙氧基乙炔(0.4 g, 5.5 mmol), 在氩气下密闭, 在 50 °C 反应 12 h 后, 减压除去溶剂, 用硅胶柱分离(petroleum ether/EtOAc 5 : 1, V/V), 得到化合物 **2a** (0.53 g, 产率 30%), 黄色固体, m.p. 164~165 °C, R_f =0.3 (petroleum ether/EtOAc 1 : 1, V/V); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 1.45 (t, J =7.2 Hz, 3H, CH₃), 3.15 (s, 3H, OCH₃), 3.61 (s, 6H, 2OCH₃), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 4.08~4.17 (m, 2H, OCH₂), 5.24 (s, 1H, CH), 6.03 (d, J =9.6 Hz, 1H, CH), 6.25 (d, J =10.2 Hz, 1H, CH), 6.42 (d, J =9.0 Hz, 1H, CH), 6.80 (d, J =9.0 Hz, 1H, CH); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 14.2, 55.6, 55.8, 58.7, 59.5, 59.8, 60.2, 60.8, 67.5, 101.3, 105.6, 119.8, 123.1, 123.2, 123.9, 134.8, 141.2, 142.6, 147.0, 151.9, 153.0, 180.5, 202.7; IR (film) ν : 2938, 1688, 1595, 1553, 1461, 1376, 1348, 1108 cm⁻¹;

HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{29}O_8$ 445.1857 ($[M+H]^+$), found 445.1863.

4.4 螺环化合物 4 的合成

在氩气, 0 °C, 搅拌条件下, 向化合物 **2a** (53 mg, 0.12 mmol) 的四氢呋喃(10 mL)溶液中滴加三乙胺(1 mL, 7.2 mmol), 10 min 后, 向其中缓慢滴加 Dibal-H (1 mol/L in hexane, 0.6 mL, 0.6 mmol), 反应 2 h 后, 加入 $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ 和硅胶的混合物淬灭反应, 静置, 过滤, 减压除去溶剂, 将粗产品溶解于 60 mL 乙醚中, 再加入 10 mL 1 mol/L 的盐酸, 剧烈搅拌 5 min 后, 静置分层, 有机相依次用饱和碳酸氢钠, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 硅胶柱分离(petroleum ether/EtOAc 6 : 1, *V/V*), 得到化合物 **4** (30 mg, 产率 62%), 淡黄色固体, m.p. 90~92 °C (decomp.), $R_f=0.55$ (petroleum ether/EtOAc 3 : 2, *V/V*); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (m, 2H, OCH_2), 5.52 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=2.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 14.2, 55.9, 59.8, 60.4, 60.6, 60.8, 64.4, 66.2, 102.8, 107.1, 120.3, 121.5, 129.6, 130.2, 133.4, 141.1, 142.9, 144.7, 152.1, 152.3, 160.0, 163.1, 185.6; IR (film) ν : 2940, 1721, 1650, 1595, 1492, 1288, 1207, 1098 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{27}O_7$ 415.1751 ($[M+H]^+$), found 415.1744.

4.5 萘酮化合物 5 和萘环化合物 6 的合成

在氩气, 0 °C, 搅拌条件下, 向化合物 **4** (264 mg, 0.66 mmol) 的无水乙醇(15 mL)溶液中加入 $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (246 mg, 0.66 mol), 20 min 后, 加入 $NaBH_4$ (100 mg, 2.64 mol), 反应 10 min 后, 加水淬灭反应, 水相用乙醚萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 得到的粗产品溶解于 THF (30 mL) 中, 在氩气, 0 °C, 搅拌条件下, 加入 0.1 mol/L 盐酸(0.3 mL), 反应 6 h 后, 加入饱和碳酸氢钠淬灭反应, 用乙醚萃取, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 硅胶柱分离(petroleum ether/EtOAc 10 : 1, *V/V*), 得化合物 **5** (126 mg, 产率 52%), 淡黄色固体, m.p. 155~156 °C, $R_f=0.68$ (petroleum ether/EtOAc 3 : 2, *V/V*); 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 6.31~6.36 (m, 2H, 2CH), 6.39 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, CH), 6.53~6.60 (m, 2H, 2CH), 7.25 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, CH), 7.85 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, CH); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 53.8, 55.7, 59.6, 60.4, 62.5, 105.5, 121.3, 121.9, 122.1, 124.5, 129.9, 132.0, 139.5, 142.5, 148.1, 152.3,

153.1, 161.3, 195.5; IR (film) ν : 2940, 1689, 1596, 1491, 1461, 1260, 1099, 1008 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{23}O_6$ 371.1489 ($[M+H]^+$), found 371.1484.

化合物 **6** (39 mg, 15%), 白色固体, m.p. 164~165 °C, $R_f=0.71$ (petroleum ether/EtOAc 3 : 2, *V/V*); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.60 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 3.50 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (s, 6H, 2 OCH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 4.19 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 6.75 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, CH), 6.86 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, CH), 6.93 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, CH), 7.12 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, CH), 7.18 (d, $J=9.2$ Hz, 1H, CH), 7.32 (d, $J=9.2$ Hz, 1H, CH); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 14.9, 56.1, 57.0, 61.05, 61.07, 61.7, 64.9, 107.1, 107.2, 114.9, 121.9, 123.1, 125.6, 126.2, 127.7, 129.1, 130.8, 142.2, 144.2, 149.9, 152.2, 153.1, 154.7; IR (film) ν : 2935, 1577, 1462, 1403, 1275, 1248, 1088, 1064 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{27}O_6$ 399.1802 ($[M+H]^+$), found 399.1809.

4.6 开环化合物 7 的合成

在氩气, 40 °C, 搅拌条件下, 向化合物 **5** (30 mg, 0.08 mmol) 的二氯甲烷(1.5 mL)溶液中快速加入三氟乙酸(0.24 mL, 3.2 mmol), 体系迅速变棕色, 反应在 0 °C 剧烈搅拌 5 min 后, 加入饱和碳酸氢钠淬灭反应, 体系用二氯甲烷萃取, 经水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 硅胶柱分离(petroleum ether/EtOAc 4 : 1, *V/V*), 得到化合物 **7** (19 mg, 产率 60%), 白色固体, m.p. 130~131 °C, $R_f=0.45$ (petroleum ether/EtOAc 1 : 1, *V/V*); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.16 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.45 (s, 3H, OCH_3), 3.63 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 6.15 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, CH), 6.6 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, CH), 6.72 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, CH), 6.87 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, CH), 6.92 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, CH), 7.02 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, CH); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 35.6, 55.8, 55.9, 59.8, 59.9, 60.6, 106.9, 111.8, 122.9, 123.2, 123.6, 124.9, 129.8, 134.3, 138.3, 142.5, 146.3, 151.6, 153.1, 153.2, 175.9; IR (film) ν_{max} : 2940, 1710, 1492, 1465, 1290, 1266, 1096, 1010 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{25}O_7$ 389.1595 ($[M+H]^+$), found 389.1590.

4.7 桥环化合物 8 的合成

在氩气, 0 °C, 搅拌条件下, 向化合物 **5** (27 mg, 0.07 mmol) 的二氯甲烷(1.5 mL)溶液中快速加入三氟甲磺酸(0.24 mL, 2.7 mmol), 体系迅速变黑色, 剧烈搅拌 5 min 后, 加入饱和碳酸氢钠淬灭反应, 体系用二氯甲烷萃取, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 硅胶柱分离(petroleum ether/EtOAc 2 : 1, *V/V*), 得到化合物 **8** (19 mg, 产率 70%), 白色固体, m.p. 206~207 °C, $R_f=0.44$ (petroleum ether/EtOAc 1 : 1, *V/V*); 1H NMR

(600 MHz, CDCl_3) δ : 1.67 (d, $J=11.4$ Hz, 1H, CH_2), 2.61 (dd, $J=6.0, 11.4$ Hz, 1H, CH_2), 3.56 (s, 3H, OCH_3), 3.59 (s, 3H, OCH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (dd, $J=6.0, 8.4$ Hz, 1H, CH), 5.78 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, CH), 6.48 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, CH), 6.56 (s, 1H, CH), 7.48 (d, $J=5.4$ Hz, 1H, CH); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 38.8, 42.2, 55.8, 56.1, 56.2, 60.8, 62.1, 101.6, 116.5, 126.1, 133.7, 135.2, 141.8, 142.0, 149.7, 150.2, 153.4, 154.4, 161.2, 193.5; IR (film) ν : 2934, 1682, 1569, 1465, 1326, 1210, 1122, 1002 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_6$ 371.1489 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), found 371.1491.

4.8 化合物 11 的合成

将化合物 **1a** (0.52 g, 1.18 mmol) 溶解于无水乙醇/乙酸乙酯(8 mL/2 mL)混合溶剂中, 在氩气下, 加入 0.25 g 10% Pd-C, 在 50 $^{\circ}\text{C}$ 下加氢气反应 24 h 后, 滤掉 Pd-C, 浓缩, 硅胶柱分离(petroleum ether/EtOAc 2 : 1, V/V), 得到化合物 **11** (0.26 g, 产率 50%), 白色固体, $R_f=0.1$ (petroleum ether/EtOAc 1 : 1, V/V); m.p. 123~126 $^{\circ}\text{C}$, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.79~0.87 (m, 1H, CH_2), 1.21~1.35 (m, 2H, CH_2), 1.52 (t, $J=6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.78 (br, 1H, CH_2), 2.13~2.23 (m, 2H, CH), 2.53~2.62 (m, 1H, CH), 2.63 (s, 3H, OCH_3), 2.98~3.07 (m, 1H, CH), 3.64 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (s, 6H, 2OCH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 4.11~4.25 (m, 2H, OCH_2), 5.31 (s, 1H, CH), 6.62 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 14.3, 28.3, 37.9, 55.1, 56.1, 57.2, 57.6, 58.4, 60.2, 60.4, 67.3, 100.7, 105.4, 124.6, 125.4, 128.2, 129.6, 142.3, 149.1, 151.9, 152.3, 153.0, 180.7, 204.9; IR (film) ν : 2935, 1695, 1599, 1496, 1461, 1117, 1097, 1016 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{O}_8$ 451.2326 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), found 451.2329.

4.9 化合物 12 的合成

在氩气, 0 $^{\circ}\text{C}$ 下, 向化合物 **11** (80 mg, 0.18 mmol) 的四氢呋喃(3 mL)溶液中滴加三乙胺(0.6 mL, 4.3 mmol), 10 min 后, 向其中缓慢滴加 Dibal-H (1 mol/L in hexane, 1.8 mL, 1.8 mmol), 反应 1 h 后, 加入 3 mol/L 的盐酸(5 mL), 在 0 $^{\circ}\text{C}$ 下剧烈搅拌 10 min 后, 加入饱和碳酸氢钠淬灭反应, 用乙醚萃取, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 硅胶柱分离(petroleum ether/EtOAc 2 : 1, V/V), 得化合物 **12** (43 mg, 产率 60%), 无色油状物, $R_f=0.2$ (petroleum ether/EtOAc 1 : 1, V/V); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.10~1.20 (m, 2H, CH_2), 1.66 (br, 1H, CH_2), 2.02 (br, 1H, CH_2), 2.89 (br, 1H, CH), 3.07 (br, 1H, CH), 3.25 (s, 3H, OCH_3), 3.39 (br, 7H, CH, 2OCH_3), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.27 (br, 1H, CH), 6.30 (br, 1H, CH), 6.66 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, CH), 7.35 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.73 (br, 1H, CH); ^{13}C

NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 21.8, 26.7, 54.9, 55.6, 55.9, 57.2, 57.8, 58.8, 60.6, 60.9, 78.5, 82.3, 82.5, 106.9, 123.5, 130.1, 131.4, 142.3, 151.8, 152.6, 172.8, 210.3; IR (film) ν : 2930, 1697, 1496, 1459, 1410, 1296, 1118, 1098 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_7\text{Na}$ 429.1884 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found 429.1892.

4.10 化合物 13 的合成

在氩气, 0 $^{\circ}\text{C}$ 下, 将化合物 **12** (50 mg, 0.12 mmol) 的二氯甲烷(2 mL)溶液快速加入到三氟甲磺酸(0.05 mL, 0.6 mmol)中, 体系迅速变黑色, 在此温度下, 剧烈搅拌 1 h 后, 加入饱和碳酸氢钠淬灭反应, 用二氯甲烷萃取, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 硅胶柱分离(petroleum ether/EtOAc 2 : 1, V/V), 得到化合物 **13** (41 mg, 产率 90%), 白色固体, m.p. 107~108 $^{\circ}\text{C}$, $R_f=0.33$ (petroleum ether/EtOAc 2 : 1, V/V); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.61~1.66 (m, 1H, CH_2), 1.86~1.89 (m, 1H, CH_2), 2.37~2.46 (m, 1H, CH_2), 2.71~2.75 (m, 1H, CH_2), 3.08 (s, 3H, OCH_3), 3.16 (d, $J=6.4$ Hz, 1H, OCH), 3.34 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 4.14 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, OCH), 6.22 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, CH), 6.61 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, CH), 6.72 (d, $J=5.6$ Hz, 1H, CH), 6.96 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, CH), 7.29 (d, $J=5.6$ Hz, 1H, CH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 23.8, 33.7, 52.6, 55.9, 56.7, 57.2, 59.9, 60.3, 75.9, 80.6, 106.2, 122.3, 124.9, 125.8, 129.9, 141.9, 149.6, 152.4, 152.9, 165.6, 197.8; IR (film) ν : 2923, 1706, 1660, 1493, 1460, 1297, 1100, 1015 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{Na}$ 397.1622 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found 397.1621.

4.11 化合物 14 的合成

在氩气, 室温, 搅拌条件下, 向化合物 **13** (40 mg, 0.11 mmol) 的二氯甲烷(2 mL)溶液中加入三氟甲磺酸(0.5 μL , 0.006 mmol), 体系变棕色, 升温至 40 $^{\circ}\text{C}$, 剧烈搅拌 5 h 后, 用饱和碳酸氢钠淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 硅胶柱分离(petroleum ether/EtOAc 2 : 1, V/V), 得到化合物 **14** (39 mg, 产率 95%), 淡黄色固体, mp. 100~102 $^{\circ}\text{C}$, $R_f=0.15$ (petroleum ether/EtOAc 2 : 1, V/V); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.31~1.41 (m, 1H, CH_2), 1.69~1.75 (m, 2H, CH_2), 2.33~2.38 (m, 1H, CH_2), 3.34 (s, 3H, OCH_3), 3.48 (s, 3H, OCH_3), 3.79~3.82 (m, 2H, OCH, CH), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 4.16~4.17 (m, 1H, OCH), 6.71 (s, 1H, CH), 6.74 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, CH), 6.78 (br, 1H, CH), 7.09 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, CH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 24.1, 30.5, 46.7, 56.1, 57.4, 61.0, 61.1, 78.4, 83.9, 107.4, 120.5, 124.3, 131.8, 133.6, 139.9, 142.7, 153.1, 155.7, 169.5, 194.5; IR (film) ν : 2922, 1693, 1657, 1493, 1462, 1291, 1261, 1108,

cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{Na}$ 397.1622 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found 397.1621.

References

- [1] (a) Jenny, E. F.; Schenker, K.; Woodward, R. B. *Angew. Chem.*, **1961**, 73, 756; (b) Druey, J.; Jenny, E. F.; Schenker, K.; Woodward, R. B. *Helv. Chim. Acta* **1962**, 45, 600.
- [2] Barton, D. H. R.; Gardner, J. N.; Petterson, R. C.; Stamm, O. A. *J. Chem. Soc.* **1962**, 2708.
- [3] Nieuwenhuis, J.; Arens, J. F. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1958**, 77, 761.
- [4] Teufel, H.; Jenny, E. F. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 21, 1769.
- [5] Wuest, J. D. *Tetrahedron* **1980**, 36, 2291.
- [6] Brown, D. G.; Hoye, T. R.; Brisbois, R. G. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1630.
- [7] (a) Boye, O.; Brossi, A. In *The Alkaloids: Tropolonic Colchicum Alkaloids and Allo Congeners*, Vol. 41, Eds.: Brossi, A.; Cordell, G. A., Academic Press, **1992**, pp. 125~176; (b) Le Hello, C. In *The Alkaloids: The Pharmacology and Therapeutic Aspects of Colchicine*, Vol. 53, Ed.: Cordell, G. A., Academic Press, **2000**, pp. 287~352.
- [8] Soltan, J.; Dreves, J. *IDrugs* **2004**, 7, 380.
- [9] (a) Kristensen, B.; Noer, H.; Gramsbergen, J. B.; Zimmer, J.; Noraberg, J. *Brain Res.* **2003**, 964, 264; (b) Zhang, S. X.; Feng, J.; Kuo, S. C.; Brossi, A.; Hamel, E.; Tropsha, A.; Lee, K. H. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 167.
- [10] For a classic synthesis of colchicines, see: (a) Woodward, R. B. *The Harvey Lecture* **1963**, 59, 31. For a recent review on the total synthesis of colchicine, see: (b) Graening, T.; Schmalz, H. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 3230; (c) Graening, T.; Bette, V.; Neudorfl, J.; Lex, J.; Schmalz, H. G. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4317.
- [11] Anderson, J. C.; Broughton, S. *Synthesis* **2001**, 2379.
- [12] Structure characterized by single crystal X-ray analysis: CCDC 891446, 891452, 891447, 891453, 891454, 891448, 891449, 891451, 891450 contain the supplementary crystallographic data for compounds **2a**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8**, **11**, **13** and **14**, respectively. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.
- [13] (a) McDowell, P. A.; Foley, D. A.; O'Leary, P.; Ford, A.; Maguire, A. R. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2035; (b) Kennedy, M.; McKerver, M. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, 2565; (c) Duddeck, H.; Ferguson, G.; Kaitner, B.; Kennedy, M.; McKerver, M. A.; Maguire, A. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 1055; (d) Schulman, J. M.; Disch, R. L.; Sabio, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7696; (e) Kohmoto, S.; Funabashi, T.; Nakayama, N.; Nishio, T.; Iida, I.; Kishikawa, K.; Yamamoto, M.; Yamada, K. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4764.
- [14] Maier, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1967**, 6, 402.

(Zhao, X.)