芳基氧化偶联试剂在天然活性成分联苯并环辛烯类木脂素合成中的应用进展

刘延泽^{*,a} 常俊标^b 谢晶曦^c^(a) 中国医学科学院协和医学院药用植物研究所 北京 100193)^(b) 郑州大学化学系 郑州 450000)^(c) 中国医学科学院协和医学院药物研究所 北京 100050)

摘要 联苯并环辛二烯类木脂素是重要的一类天然产物, 具有保肝等多种生物活性. 近 20 余年来各国学者对其全合成研究进行了卓有成效的探索, 尤其在芳基氧化偶联试剂的应用方面取得了许多进展. 作者结合在该领域多年的工作积累, 对分子内和分子间芳基氧化偶联试剂在联苯并环辛二烯类木脂素合成中的应用及全合成研究的进展进行了综述, 以便对同道起到参考与启发作用. 最后提出了新的双片段合成拼接的设想.

关键词 联苯并环辛二烯; 木脂素; 芳基氧化偶联; 天然产物; 五味子; 全合成

Progress of Aryl-aryl Oxidative Coupling Reagents in the Synthetic Chemistry of Dibenzocyclooctadiene Lignans

Liu, Yanze^{*,a} Chang, Junbiao^b Xie, Jingxi^c^(a) Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100193)^(b) Department of Chemistry, Zhengzhou University, Zhengzhou 450000)^(c) Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100050)

Abstract Dibenzocyclooctadiene lignans, such as schizandrin, gomisin are a kind of important natural product with significant biological activities, especially for liver disease. Several total synthetic strategies had been investigated and succeed in the application of oxidative coupling reagents including intramolecular and intermolecular coupling such as TITFA, RuTFA, Fe(ClO₄)₃, MoCl₅, and PhI(OAc)₂ etc. These applications of various aryl-aryl oxidative coupling reagents for the synthesis of dibenzocyclooctadiene lignans published in recent 20 years are reviewed, together with author's experience in this area. Finally, the new synthetic hypothesis through the connection between biphenyl aryl piece and aliphatic piece is proposed.

Keywords dibenzocyclooctadiene; lignans; aryl-aryl oxidative coupling; natural product; Schisandraceae; total synthesis

明代李时珍所著《本草纲目》中记载五味子果实具有滋补强壮、宁心安神和止咳化痰之功效. 20 世纪 60 年代苏联学者^[1]首次从我国北五味子 *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill 中分离出多个木脂素, 并提出这类木脂素的骨架为联苯并环辛二烯类化合物. 至今各国学者已相继从五味子科及其它科属植物中分到该类木脂素几近 200 余个^[2]. 现代药理研究发现该类化合物显示有保肝抗肝炎^[3~5]、抗氧化^[6]、抗 HIV 病毒的活性^[7,8]. 近期又发现它们具有降低抗癌毒性以及抑制肿瘤细

胞转移等值得重视的活性^[9]. 由于联苯并环辛二烯独特的骨架结构及多方面的生物活性, 从而吸引了不少科学家对其全合成的路线、方法和工艺进行研究^[10~13]. 随着合成方法的不断改进, 新试剂的不断发现和应用, 该类化合物的全合成已日趋简捷.

本文结合我们多年来在该领域工作的一些经验, 继前文^[14,15]之后, 着重论述近年来五味子素类木脂素的合成研究进展, 并重点讨论芳基氧化偶联试剂在其全合成过程中的应用概况.

* E-mail: yzliu@implad.ac.cn

Received April 26, 2012; revised June 14, 2012; published online June 21, 2012.

Project supported by the International Cooperation Program of the Ministry of Science and Technology of China (No. 2007DFB31610).

科技部国际科技合作(No. 2007DFB31610)资助项目.

1 联苯并环辛二烯类木脂素化学合成的基本途径

联苯并环辛二烯类木脂素的化学合成方法迄今有分子间偶联法(A)和分子内偶联法(B)两种:前者首先通过两个芳烃分子间的偶联反应,得到联苯衍生物,继而将其邻位侧链相连,形成联苯并环辛二烯类木脂素;后者则由非环木脂素出发,在适当氧化剂作用下,将底物的两个芳基偶联成环,生成联苯并环辛二烯类木脂素。

分子间芳烃的偶联合成步骤较多,总收率偏低,但其全合成的关键步骤——芳基偶联反应较早进行,是比较稳妥的合成战略;分子内芳烃的偶联是由开链烷烃连接两个芳烃合成子的分子加以偶联,可以缩短合成路线,提高总产率。另外,该路线还可以充分借鉴非环木脂素的合成方法,尤其是其不对称合成的研究成果,利用分子内氧化偶联反应不影响其手性中心构型的特点,实现联苯并环辛二烯类木脂素的不对称合成,因而更具潜力。在上述两种合成战略中,芳基氧化偶联试剂担负着十分重要的角色,依赖它才能实施主要的一步、即将

两个芳香基团偶联成联苯类木脂素。现将其加以分类评述于下。

2 分子内芳基氧化偶联试剂

芳基氧化偶联试剂是木脂素仿生合成成败的关键。由于过氧化等副反应的严重干扰,早期发现的氧化偶联试剂对酚羟基的存在非常敏感,往往会发生重排等意想不到的反应而导致偶联失败,只能采用某些称为非酚氧化偶联试剂。最近发现高价碘及氧化钨等氧化剂较为温和,不受反应物中酚羟基的影响。现将各种非酚氧化偶联试剂和酚类氧化偶联试剂予以分述之。

2.1 非酚氧化偶联试剂

许多过渡金属如钒 V(V)、铊 Tl(III)、铁 Fe(III)、钌 Ru(IV)、钴 Co(III)、锰 Mn(III)、铼 Re(VII)及铈 Ce(IV)等的氧化物或盐均可作为非酚氧化偶联试剂^[6]。

2.1.1 三氟氧钒(VOF₃)

Tomioka 等^[17,18]曾采用三氟氧钒试剂氧化偶联二甲苯取代丁内酯 **1**,合成了一系列分子不对称的五加前胡素类木脂素(stegnacinoid)及其光活阻转立体异构体(Scheme 1)。

2.1.2 三氟乙酸铈(TITFA)

三氟乙酸铈是较三氟氧钒(VOF₃)有效的一种非酚氧化偶联试剂。我们在合成五味子醇甲的研究工作中,将 2,3-二(3',4',5'-三甲氧基苄基)-2-羟基丁烷采用三氟乙酸铈氧化偶联试剂进行分子内氧化偶联,能较满意的合成五味子醇甲(Scheme 2)^[19]。

三氟乙酸铈在底物 **1** 和 **2** 通过分子内氧化偶联反应,构建 8-5 环系和 7-3 环系的应用中取得了较好的效果;然而对于底物 **3** 和 **4** 的分子内氧化偶联,副反应复杂,

Scheme 1

Scheme 2

效果不佳。

2.1.3 三氟乙酸钌(RuTFA)

尽管铈(III)是非常温和且有效的试剂,但由于其本身的毒性而限制了其大规模应用。因此,钌试剂在酚性和非酚性芳基氧化偶联中发挥出了很好的作用。

三氟乙酸钌对二苄基取代丁内酯 **1** 的氧化偶联具有反应条件温和、反应时间短及后处理方便等优点,另外不受偶联前体中酚羟基的影响。Robin 等^[20]在合成脱氧五味子素的关键步骤中使用三氟乙酸钌,收率高达 90%~95%,且为立体专一性产物(Scheme 3)。而用三氟乙酸铈偶合产率仅有 65%。

Ward 等^[21,22]利用钌试剂成功地克服了铈试剂毒性的缺点,合成了具呋喃环的联苯并环辛二烯木脂素 **5**~**8** (Eq. 1)。

还利用反式-2,3-二苄基丁内酯衍生物 **9**~**12** 为底物,以 RuTFA 为氧化偶联试剂,合成了具反式内酯环结构的联苯并环辛二烯木脂素 **13**~**16** (Eq. 2)。若利用 2,3-顺式-二苄基丁内酯为底物,就可以偶联成顺式内酯环的联苯并环辛二烯木脂素,而且不受偶联前体中酚羟基

Scheme 3

的影响。

2.1.4 高氯酸铁[Fe(ClO₄)₃]

钒、铈和钌等试剂主要适用于二苄基丁内酯类底物 **1** 的氧化偶联,而高氯酸铁多见于愈创木酸衍生物 **3** 的分子内偶联。Tanaka 等^[23~25]由愈创木酸的类似物出发合成五味子类木脂素(+)五味子素、(+)戈米辛 A、*dl*-去氧五味子素和 *dl*-五味子丙素等,并用于多种五味子类木脂素的不对称合成,典型的例子是南五味子素(kadsurin)和五味子丙素(wuweizisu C)等的立体专属性合成^[26](Scheme 4)。

另外,对于某些二苄基丁烷木脂素类底物 **4**,高氯酸铁也能有效氧化偶联,得到相应的五味子素类木脂

Scheme 4

素^[27,28], 如五味子素(schizandrin)、戈米辛甲(gomisin A)及去甲戈米辛甲(normethylgomisin A)等的合成等(Eq. 3).

2.1.5 2,3-二氯-5,6-二氟-1,4-苯醌(DDQ)

DDQ可以用于二苄基丁烷类底物**4**的氧化偶联, 进而不对称合成五味子素类木脂素^[29].

由于DDQ是首个不含过渡金属的非酚氧化偶联试剂, 价格低廉方便易得, 故本文作者对其非酚氧化偶联

反应进行了详细研究, 设计并合成了五味子醇甲(**19**)、(±)-去氧五味子素(deoxyschizandrin, **20a**)和结构异构体(**20b**)等多种五味子属的联苯并环辛二烯类木脂素(Scheme 5)^[30~37].

Scheme 5

在合成五味子醇甲(**19**)的过程中, 我们以没食子酸为起始原料, 经五步反应转化为相应的芳基丙酮化合物, 进而通过活性钛还原偶合制得呋喃醇中间体**17**, 在TFA介质中与DDQ反应, 考察羟基对芳基偶联的影响, 结果形成化合物**21a**. 为避免其醇羟基对DDQ非酚氧化偶联反应的干扰, 我们^[30]又采用了原甲酸三乙酯保护邻羟基成环原酸酯中间体, 该中间体为赤式**22a**和苏式**22b**混合物, 用DDQ在TFA中进行氧化偶联时, 赤式构型化合物**22a**生成五味子醇甲代谢产物**18**, 而苏式构型物**22b**生成重排产物**21b**(Scheme 6).

上述反应结果表明偶联前体中若有酚羟基或醇羟基, 对DDQ在酸性介质中偶联有干扰. 为此我们将化合物**22**(赤、苏混合物)在酸性条件下热分解得到顺反烯烃后制成环氧, 再在酸性条件下氧化偶联的同时氧桥开环, 期望得到五味子醇甲, 结果却发现在TFA强酸性介质中环氧开环成较为稳定的叔碳正离子, 随后发生如Scheme 7^[33]所示, 经两种重排机理而得到不同的重排产物**23**和**24**^[31~33].

由于利用环氧化物进行非酚氧化偶联未得到预期的八元环化合物, 我们进而通过烯键硼氢化反应, 使硼与氢立体定向地对双键顺式加成, 接着在碱性溶液中用过氧化氢氧化生成叔羟基化合物, 将羟基经三氟乙酰化保护后, 用DDQ-TFA氧化偶联, 得到了预期产物五味子醇甲(**19**), 但杂质多, 产率极低^[19].

Scheme 6

Scheme 7

利用 DDQ 作为非酚氧化偶联试剂尽管反应条件温和、快速, 但会产生其他副产物, 并且偶联前体结构的不同对其反应效果影响甚大. 如苯基对位没有供电子基团, 反应就难以进行. 因此针对不同的偶联前体选用不同的偶联试剂至关重要^[32].

2.1.6 铜催化氧化偶联反应

铜试剂通常用于分子间偶联反应, 合成分子对称的

联苯化合物. 近期 Song 等^[38]巧妙地将其用于分子内偶联, 把带有不同取代基的芳基酰氯和芳基羧酸先连接成酸酐, 通过分子内铜催化偶联反应, 合成了分子不对称的联苯双酯(r-DDB) (Scheme 8)

Scheme 8

Coleman 等^[39]以普通取代苯作为前体, 以氰化铜(CuCN)为偶联试剂将双芳偶联, 经过 9 步反应, 合成了风庆南五味子醇甲(Interiotherin A)和当归酰基戈米辛 R. 主要机理包括: 阻转非对映立体选择性(atropdiastereoselective)连接、铜催化双芳偶联反应、非对映立体选择性硼氢化/Suzuki-Miyaura 偶合反应和芳醛的硼诱导不对称甲基巴豆酰化等(Scheme 9). 在此基础上, 以同样机理和不同底物成功合成了 Gomisins O 和 E. 该过程已优化至标准的 6~8 步反应^[40].

2.1.7 五氯化钼(MoCl₅)

Kramer 等^[41,42]使用五氯化钼作为氧化偶联试剂和 Lewis 酸四氯化钛、四氯化锡或四氯化硅作为辅助添加剂, 成功合成了系列联苯环辛烯类化合物, 收率为 77%~89% (Scheme 10). 本合成路线适用于合成分子不对称的五味子类木脂素.

2.2 酚类氧化偶联试剂

2.2.1 氧化钌(RuO₂-TFA)、氧化铈(Tl₂O₃-TFA)、氧化铈(Re₂O₇)、氢氧化铈[Ce(OH)₄]和乙酸锰[Mn(OAc)₂·2H₂O]

上述试剂均可以用作含有酚羟基底物的氧化偶联试剂. Robin 等^[43,44]较全面的研究了含酚羟基的二芳基氧化偶联成联苯并环辛二烯类木脂素的偶联试剂, 发现氧化铈、氧化铈、氧化钌和乙酸铜等多种廉价市售的金属氧化物及其盐类, 在三氟乙酸或五氟丙酸介质中进行偶联反应是很有效的. 并且发现当芳环上带有次甲二氧

Scheme 9

Scheme 10

基时, 氧化铈 Ti_2O_3 的使用效果最佳, 其它偶联试剂往往导致大量焦油杂质的产生; 而当芳环上仅有甲氧基存在时, 氧化铯 Re_2O_7 效果最好, 氧化钌 $\text{RuO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、氧化钒 V_2O_5 和醋酸铜 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 次之. 又如氧化钌和氧化铈作用于同一底物时, 对反应时间和偶联产物的收率也有很大差异, 含亚甲二氧基的偶联产率普遍比仅有甲氧基的低, 其原因可能缘于亚甲二氧基的降解. 他们还发现酚羟基二苯基丁烷类化合物的氧化偶联反应通常发生在邻、对位, 而以对位产物为主(Scheme 11).

有关氧化钌试剂在该类化合物中的氧化偶联反应详见第 2.1.3 节.

2.2.2 高价碘

Ward 等^[45,46]采用 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 或 $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ 等高价碘试剂将含酚羟基的非环木脂素氧化偶联成二苯并环辛二烯木脂素. 该方法还首次合成了螺二烯酮化合物 **26** (Eq. 4). 后者在酸性条件下极易发生分子内重排, 变成二苯并环辛二烯产物, 因此被认为是此类木脂素化合物生物合成的中间体. 反应初期螺二烯酮为主产物 (47%, 1 h), 延长反应时间则环辛二烯产率提高 (48%, 24 h). 利用高价碘试剂还首次成功合成了 **26** 的 6,7-顺式异构体 **27** 和其甲氧基衍生物 **28**. 分别以 **28** 和 **27** 为前体, 在酸性条件下进一步重排形成联苯并环辛二烯木脂素

Scheme 11

29(收率 93%)和 **30/31** 混合物, 收率 63% (Scheme 12)^[47].

Scheme 12

(4)

3 分子间芳基氧化偶联试剂

分子间偶联反应有 Ullmann reaction, Kumada, Negishi, Stille 和 Suzuki coupling 等, 它们分别使用铜、钼、镍、钯等化合物作为偶联试剂, 今简述如下:

3.1 五氯化钼(MoCl_5)

该试剂既可用于分子内氧化偶联反应, 也可延伸用于分子间的偶联. 利用该试剂对多种三取代苯进行分子间直接氧化偶联反应, 在所研究的 10 种不同底物中, 6 种发生了预期的分子间氧化偶联反应, 生成三取代联苯化合物, 收率达 62%~99% (Eq. 5)^[48,49].

3.2 铜粉

Ullmann 最早使用铜粉作为偶联试剂. 它的优点是价廉易得, 缺点是不能用于分子中有羟基的偶联前身, 因为游离羟基会起毒化作用, 必须先用硅醚将羟基保护. 要想利用 Ullmann 反应合成两个芳基不同的联苯类化合物, 必须先将一种卤代芳烃与金属反应, 形成金属芳烃($\text{Ar}-\text{Cu}$), 再与另一种卤代芳烃偶联, 才能得到单一的联苯化合物 $\text{Ar}-\text{Ar}'$.

同一种卤代芳烃在铜催化下进行氧化偶联反应, 可顺利地得到分子对称的联苯类木脂素, 例如五味子丙素的全合成^[50], 起始原料为没食子酸, 先制备成 3,4-二甲氧基-5-甲氧基-6-溴代苯甲酸甲酯, 经 Ullmann 反应、

即以活性铜粉为偶联试剂, 可得到 6,6'-双甲氧基-4,5,4',5'-双亚甲二氧基-2,2'-双甲氧羰基联苯, 后经 10 步反应完成(Scheme 13). 该反应的成败取决于铜的质量, 以工业铜粉效果最好. 其次是溶剂的品质, 应利用共沸原理将所含的微量水蒸掉.

Scheme 13

获得天然五味子丙素的关键一步是将 8,8'位上两个羧基形成酸酐使之异构化成顺式. 五味子丙素 8,8'位上两个甲基若是反式构型, 则整个分子是对称的, 二个甲基的核磁共振信号呈一个宽矮的单峰. 天然五味子丙素分子中 8,8'位上两个甲基是顺式的, 分别处于平伏键和直立键上, 化学环境不同, 因此在核磁共振谱中呈现两个双峰.

常俊标等^[51]以没食子酸为起始原料, 先经九步反应制得 2-甲氧基-3,4-亚甲二氧基衍生物, 然后引入具有光学活性的噁唑啉立体诱导基团制得立体选择性的中间体 (S)-I, 在 DMF 中受活化铜催化发生分子间偶联形成 (S)-II, 经 4 步反应得联苯环辛烯衍生物 (S)-III, 再经脱羧、还原等五步反应得到最终产物 8,8'-反式(S)-五味子丙素(wuweizisu C). 通过改变手性试剂 *L*-valinol 为 *D*-valinol, 即可形成(*R*)-五味子丙素(Scheme 14). 此乃合成光活阻转异构体的范例之一.

Scheme 14

3.3 镁粉

Meyers 等^[52]利用取代芳基溴化合物和另一个邻位有手型噁唑啉基的芳基化合物与镁粉在 THF 中回流 1.5 h 以上, 经处理后得到(*R*)和(*S*)联苯混合物, 分离后再经六步反应环合形成 8 : 1 的左旋异五味子醇甲(**32**)和左旋五味子醇甲(**33**), 总收率为 15% (Scheme 15). 同样方法曾合成了具抗白血病活性的五加前胡酮[(*—*)-Steganone, **34**], 总收率为 11%^[53]. (*R*)和(*S*)联苯混合物的产率比取决于偶联前溴代苯上的 R 基: 当溴苯分子中 R = TBDMS 时, 产物 *S* : *R* = 6 : 1, 总产率为 68%; 当为游离羟苄基时(*R* = H), *S* : *R* = 1 : 5, 总产率降至 26%^[54].

Scheme 15

3.4 镍

林国强等^[55]首次将镍试剂 $[\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ 用于邻位取代的芳基不对称 Ullmann 偶联反应. 通过加入手性配位体可获得对映体过量的偶联产物. 例如以溴代三甲氧基苯甲醛为原料, 加入(*S*)-乙基-单齿磷酰胺配位体就能偶联成轴立体选择性的联苯二醛衍生物, 其对映体过量为 37% *ee*, 再经 5 步反应得到产物(+)-异五味子素 (Scheme 16). 还报道了其他偶联前体和手性配位体. 这一方法对合成阻转立体异构体光活物值得重视.

3.5 四(三苯基膦)钯

Suzuki 和 Stille 偶联反应均是以四(三苯基膦)钯等作为偶联试剂在碱性条件下生成联苯化合物的一种反应. 本法的优点是芳香硼酸化合物易制备、较稳定、毒性低、产率高, 适合工业生产, 并可由其合成分子不对称的联苯并环辛二烯类木脂素, 如五加前胡酮的合成 (Scheme 17)^[56].

Uemura 等^[57]首先采用三苯基铬芳甲醛复合物可立体选择性地得到单一的(-)-五加前胡酮, 但 8,5 环是经过多步反应才完成的. Molander^[58]将该复合物先经硼氢化钠还原得苄醇, 然后与亚甲二氧基硼酸代芳甲醛在四(三苯基膦)钯氧化偶联下形成轴手性的联苯化合物, 再经四步反应合成(-)-五加前胡酮 (Scheme 18)^[56]. 这条合成路线之优越性是采用了二碘化钆试剂, 将联苯两个

Scheme 16

邻位的侧链仅一步就闭合成八元环和环下丁内酯联苯

Scheme 17

Scheme 18

并环辛二烯类木脂素; 另外是三羰基铬单元具有手性控制作用, 可以用于合成光活性和分子不对称的阻转异构体。

他还报道了由三甲氧基苯基丙酮和 3-(三甲氧基苯基)-2,3 丙烯偶联成联苯, 其邻位羰基和烯键同样可以用碘化钐使之闭合成 8,5 环系, 合成了 (+) 异五味子素。

3.6 金[AuI/III]

AuI/AuIII 催化的 C—C 键氧化偶联反应近年不断得到更为广泛的应用^[59]。Tse 等^[60]2008 年首次报道了金催化的 C—C 偶联反应, 在醋酸中以 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 作为外部氧化剂的前提下, 利用 HAuCl_4 (2 mol%) 催化合成了一系列取代联苯类化合物 (Eq. 6)。该反应还通过金催化的 C—C 键形成成功地合成了联杂环、联苯炔、联苯烯等类型化合物。香豆素二聚体的合成为具生物活性的香豆素聚合体类化合物的开发提供了一个新途径, 并有望在联苯环辛二烯木脂素合成中发挥作用。

4 总结

根据生源学说进行的生物合成总是以耗能最少、物质利用率最高的最佳途径来进行, 故而以分子内氧化偶联为主要特征的仿生合成联苯并环辛二烯木脂素路线近来得到了广泛关注, 尤其是以高氧化态过渡金属和 DDQ 为代表的芳基非酚氧化偶联试剂的研究进展较快。据不完全统计, 至今已完成全合成的五味子类木脂素有 20 余个 (Scheme 19)。

总的来看, 这些分子内氧化偶联试剂的偶合效率与底物结构密切相关。钒、铈和钨的氧化物在 TFA-TFAA- CH_2Cl_2 体系中, 主要应用于二苄基丁内酯类底物 **1** 的偶联, 其中三氟乙酸钨的偶联效果最好, 而三氟乙酸铈还可以用于二芳基取代环丙烷衍生物 **2** 的偶联, 形成七元环: 高氯酸铁多见于愈创木酸衍生物 **3** 及其相关化合物的分子内偶联, 进而制备五味子类木脂素; DDQ 则可用于二苄基丁烷类底物 **4** 的直接高效偶联。为了能更好地对已列入的芳基氧化偶联试剂进行分析理解, 现将其优缺点总结后列入表 1。

Scheme 19

当以相同的偶联前体(底物)、不同的偶联试剂进行反应时,反应时间的长短和产物收率有很大差异。如钨和铈在用量、反应时间及联苯的收率上差异很明显(Scheme 20)。另外,反应的速率和收率与前体的结构也有关系,当 $R=H$ 时,联苯的收率高达 75%以上,其原因可能是偶联反应的邻位没有阻力的甲氧基团。

与之相反,底物分子中芳环上的取代基不同,与同一试剂发生分子内偶联反应,对产物收率的影响也很大,如(Eq. 7)所示。

5 展望

逆没食丹宁的合成是有机合成中极具挑战性的一

表1 芳基氧化偶联试剂的性能对比

Table 1 Performance comparison of aryl-aryl oxidative coupling reagents

试剂		优点	缺点
分子式	名称		
RuO_2	氧化钌	1) 不受前体中酚羟基的影响 2) 毒性低	
VOF_3	三氟氧钒	简化合成五味子素类木脂素	易导致过氧化重排及底物的脱甲基等副反应
Ti_2O_3 TITFA	三氧化二铈 三氟乙酸铈	1) 对非酚氧化偶联较三氟氧钒有效; 2) 反应条件温和, 效率高; 3) 对具次甲二氧基的前体偶联效果最佳, 其它试剂易产生焦油	毒性较大, 不适于大规模生产
Re_2O_7	氧化铼	对仅有亚甲基的偶联前体效果最佳, 不影响合成产物分子中的手性	
RuTFA	三氟乙酸钌	1) 反应条件温和; 2) 反应时间短; 3) 收率高; 4) 后处理方便; 5) 不受偶联前体中酚羟基的影响; 6) 毒性小. 为高效芳基偶联试剂, 优于 TITFA 和 VOF_3	1) 价格昂贵; 2) 对含亚甲二氧基或苄氧基的偶联前体失效; 3) 可发生重排反应
DDQ	2,3-二氯-5,6-二氰-1,4-苯醌	1) 不含过渡金属; 2) 价廉易得	1) 偶联前体中含有酚羟基时易发生重排; 2) 偶联前体的对位缺供电子基团时反应不易进行
$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$	高价碘	1) 反应条件温和; 2) 不受偶联前体中酚羟基的影响; 3) 产率较高	应用范例尚不多
Cu	铜粉	1) 价廉易得; 2) 应用范围广, 范例多	1) 易被偶联前体中的羟基毒化失活; 2) 铜粉活性的优劣对偶联的成败至关重要
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	四(三苯基膦)钯	1) 适用于合成不对称的五味子素类木脂素; 2) 偶联对象芳香硼酸化合物易制备、较稳定、毒性小、产率高; 3) 适合于工业生产	应用范例尚不多

Scheme 20

个领域, 其中的芳基偶联反应则是关键一步. Feldman 等^[61]成功地使用四醋酸铅作为氧化偶联试剂合成了首个具有 2,4-HHDP 基的逆没食丹宁单元体衍生物 (Scheme 21), 为该化合物的合成开辟了先河. 该反应可以考虑用于联苯环辛二烯木脂素合成中具有对位酚羟基的二芳基的偶联.

当前联苯并环辛二烯类木脂素的合成有分子内和分子间偶联两种路线, 作者设想第三种合成战略: 先分别合成联苯环辛二烯分子中的芳香部分和脂肪部分, 然后将二者拼合成联苯环辛二烯. 其成功要害在于芳基合成子的邻位要具备活泼基团(能抓捕的手), 而脂肪合成子则应具备接受抓捕手的功能基(离去基团). 由于芳香部分和脂肪部分两块可以分别单独合成, 其战略意义在于能将分子间偶联的路线缩短, 同时提高产率, 适于工业生产.

基于这一设想, 先将鞣花酸制备成双酯, 然后将其

中一个酰基形成格氏试剂, 即芳香合成子 **A**; 另由某种原料制备 2,3 环氧丁烷, 即脂肪合成子 **B**. 二者进行反应得到化合物 **C**, 再将 **C** 分子中的另一个酯基变成能攻击对甲苯磺酰基的基团, 使 C—O 键断裂, 最终合成联苯环辛二烯木脂素 **D**. Scheme 22 只是拼合路线的一种示意而已. 如果能设计出巧妙的 **A** 和 **B** 两个合成子, 本路

线的优点是毋庸置疑的.

作者对近年来合成联苯并环辛二烯类天然产物的研究进展尤其是芳基氧化偶联试剂进行了分门别类的总结与评述, 对联苯环辛烯型木脂素的合成具有重要的参考价值.

Scheme 21

Scheme 22

References

- [1] Кочетков, Н.-К.; Хорпци, А.-Я.; Чижов, О.-С. *Ж. Общ. Химии*. **1961**, *31*, 3454.
- [2] Xu, L.-J.; Liu, H.-T.; Peng, Y.; Xiao, P.-G. *J. Syst. Evol.* **2008**, *46*, 692 (in Chinese).
(许利嘉, 刘海涛, 彭勇, 肖培根, 植物分类学报, **2008**, *46*, 692.)
- [3] Yu, L.-H.; Liu, G.-T. *Prog. Chem.* **2009**, *21*, 66 (in Chinese).
(余凌虹, 刘耕陶, 化学进展, **2009**, *21*, 66.)
- [4] Liu, J.-Y.; Wang, Y.-P.; Liu, H.-Z. *Spec. Wild Economic Animal Plant Res.* **2005**, (3), 49 (in Chinese).
(刘继永, 王英平, 刘洪章, 特产研究, **2005**, (3), 49.)
- [5] Huang, X.-D.; Ren, K. *J. Jilin Med. College* **2010**, *31*, 46 (in Chinese).
(黄晓东, 任旷, 吉林医药学院学报, **2010**, *31*, 46.)
- [6] Wei, X.-C. *M. S. Thesis*, Jilin Agricultural University, Changchun, **2007** (in Chinese).
(魏小川, 硕士论文, 吉林农业大学, 长春, **2007**.)
- [7] Yang, G.-Y.; Li, Y.-K.; Wang, R.-R.; Li, X.-N.; Xiao, W.-L.; Yang, L.-M.; Pu, J.-X.; Zheng, Y.-T.; Sun, H.-D. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 915.
- [8] Panossian, A.; Wikman, G. *J. Ethnopharmacol.* **2008**, *118*, 183.
- [9] Hu, X. *CN 1833636*, **2006** [*Chem. Abstr.* **2006**, *145*, 425852].
- [10] Ward, R. S. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5029.
- [11] Ward, R. S. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 183; **1997**, *14*, 43.
- [12] Carroll, A. R.; Read, R. W. *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1579.
- [13] Whiting, D. A. *Nat. Prod. Rep.* **1990**, *7*, 349.
- [14] Xie, L.; Chen, L. H.; Xie, J. X. *Chin. J. Org. Chem.* **1991**, *11*, 371 (in Chinese).
(谢蓝, 陈立华, 谢晶曦, 有机化学, **1991**, *11*, 371.)
- [15] Chang, J.-B.; Reimer, J.; Xie, J.-X. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4581.
- [16] Dahl, R.; Landais, Y.; Lebrun, A.; Lenain, V.; Robin, J.-P. *Tetra-*

- hedron **1994**, 50, 1153.
- [17] (a) Tomioka, K.; Ishiguro, T.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2973.
(b) Tomioka, K.; Ishiguro, T.; Koga, K. *Tetrahedron* **1984**, 10, 1303.
- [18] Tomioka, K.; Mizuguchi, H.; Ishiguro, T.; Koga, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 121.
- [19] Chang, J.-B.; Xie, J.-X. *Acta Pharm. Sin.* **1998**, 33, 424 (in Chinese).
(常俊标, 谢晶曦, 药学报, **1998**, 33, 424.)
- [20] Landais, Y.; Robin, J.-P.; Lebrun, A. *Tetrahedron* **1991**, 47, 3787.
- [21] Ward, R.-S.; Hughes, D.-D. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2057.
- [22] Ward, R.-S.; Hughes, D.-D. *Tetrahedron* **2001**, 57, 4015.
- [23] Takeya, T.; Okubo, T.; Nishida, S.; Tobinaga, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 3599.
- [24] Tanaka, M.; Ohshima, T.; Mitsuhshi, H.; Maruno, M.; Wakamatsu, T. *Tetrahedron* **1995**, 51, 11693.
- [25] Tanaka, M.; Mukaiyama, C.; Mitsuhashi, H.; Maruno, M.; Wakamatsu, T. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4339.
- [26] Ohshima, T.; Tanaka, M.; Mitsuhshi, H.; Maruno, M.; Wakamatsu, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 139.
- [27] Takeya, T.; Ohguchi, A.; Ara, Y.; Tobinaga, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 430.
- [28] Takeya, T.; Ohguchi, A.; Tobinaga, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 438.
- [29] Pelter, A.; Ward, R.-S.; Jones, D.-M.; Maddocks, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 239.
- [30] Chen, L.-H.; Xie, L.; Xie, J.-X. *Acta Pharm. Sin.* **1991**, 26, 20 (in Chinese).
(陈立华, 谢蓝, 谢晶曦, 药学报, **1991**, 26, 20.)
- [31] Xie, L.; Xie, J.-X. *Chin. Chem. Lett.* **1998**, 9, 631.
- [32] Chang, J.-B.; Xie, J.-X. *Sci. China, Ser. B* **2000**, 43, 323.
- [33] Chang, J.-B.; Mcphail, A.-T.; Kong, M.; Xie, J.-X. *Chin. Chem. Lett.* **1996**, 7, 691.
- [34] Chang, J.-B.; Xie, J.-X. *Chin. Chem. Lett.* **1996**, 7, 801.
- [35] Chang, J.-B.; Xie, J.-X. *Chin. Chem. Lett.* **2001**, 12, 667.
- [36] Chang, J.-B.; Xie, J.-X.; Chen, R.-F.; Liu, P. *Acta Pharm. Sin.* **1999**, 34, 913 (in Chinese).
(常俊标, 谢晶曦, 陈荣峰, 刘澎, 药学报, **1999**, 34, 913.)
- [37] Chen, L.-H.; Xie, L.; Xie, J.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **1991**, 11, 503 (in Chinese).
(陈立华, 谢蓝, 谢晶曦, 有机化学, **1991**, 11, 503.)
- [38] Song, C.-J.; Zhao, P.; Hu, Z.-Q.; Shi, S.; Cui, Y.; Chang, J.-B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 2297.
- [39] Coleman, R.-S.; Gurralla, S.-R. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1849.
- [40] Coleman, R.-S.; Gurralla, S.-R.; Mitra, S.; Rao, A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8932.
- [41] Kramer, B.; Averhoff, A.; Waldvogel, S.-R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2981.
- [42] Kramer, B.; Froehlich, R.; Waldvogel, S.-R. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 18, 3549.
- [43] Planchenault, D.; Dhal, R.; Robin, J.-P. *Tetrahedron* **1995**, 51, 1395.
- [44] Robin, J.-P.; Landais, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 224.
- [45] Ward, R.-S.; Pelter, A.; Abd-El-Ghani, A. *Tetrahedron* **1996**, 52, 1303.
- [46] Pelter, A.; Ward, R.-S.; Abd-El-Ghani, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 2249.
- [47] Ward, R.-S.; Hughes, D.-D. *Tetrahedron* **2001**, 57, 5633.
- [48] Waldvogel, S.-R. *Synlett* **2002**, 622.
- [49] Kramer, B.; Frohlich, R.; Bergander, K.; Waldvogel, S.-R. *Synthesis* **2003**, 91.
- [50] Xie, J.-X.; Zhou, J.; Zhang, C.-Z.; Yang, J.-H. *Sci. China, Ser. B* **1983**, 9, 823.
- [51] Li, Y.; Wang, Q.; Dong, L.-H.; Guo, X.-H.; Wang, W.; Xie, J.-X.; Chang, J.-B. *Synthesis* **2009**, 3383.
- [52] Warshawsky, A.-M.; Meyers, A.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8090.
- [53] Meyers, A.-I.; Flisak, J.-R.; Aitken, R.-A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5446.
- [54] Sefkow, M. *Top. Curr. Chem.* **2005**, 243, 185.
- [55] Chen, W.-W.; Zhao, Q.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1072.
- [56] Monovich, L.-G.; Huérou, Y.-L.; Rönn, M.; Molander, G.-A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 52.
- [57] Uemura, M.; Daiman, A.; Hayashi, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 19, 1943.
- [58] Molander, G.-A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9533.
- [59] Hopkinson, M.-N.; Gee, A.-D.; Gouverneur, V. *Chem.-Eur. J.* **2011**, 17, 8248.
- [60] Kar, A.; Mangu, N.; Kaiser, H.-M.; Beller, M.; Tse, M.-K. *Chem. Commun.* **2008**, 386.
- [61] Feldman, K.-S.; Iyer, M.-R.; Liu, Y.-Z. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7433.
- [62] Bringmann, G.; Gulder, T.; Gulder, T. A. M.; Breuning, M. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 563.

(Li, L.)