乌药烷型倍半萜及其二聚体的全合成研究进展

乐贵洲^{a,c} 杨立^a 袁长春^a 杜彪^a 刘波^{*,a,b}^(a) 四川大学化学学院 绿色化学与技术教育部重点实验室 成都 610064)^(b) 中国科学院上海有机化学研究所 中国科学院天然产物合成化学重点实验室 上海 200032)^(c) 四川农业大学生命科学与理学院 雅安 625014)

摘要 乌药烷型倍半萜及其二聚体是一大类具有 *cis,trans*-3/5/6 三并环特殊骨架的天然产物, 主要是从金粟兰科植物中分离得到。大多数乌药烷型倍半萜及其二聚体具有显著的生物活性, 如抗真菌、对 B 细胞有毒性介导的免疫抑制及对延迟整流钾电流有选择性的抑制作用等。综述了国内外有机化学家对该类天然产物的全合成研究进展。

关键词 乌药烷; 倍半萜; 二聚体; 全合成

Progress in Total Syntheses of Lindenane-Type Sesquiterpenoids and Their Dimers

Yue, Guizhou^{a,c} Yang, Li^a Yuan, Changchun^a Du, Biao^a Liu, Bo^{*,a,b}^(a) Key Laboratory of Green Chemistry & Technology of Ministry of Education, College of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064)^(b) Key Laboratory of Synthetic Chemistry of Natural Substances, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)^(c) School of Life and Science, Sichuan Agricultural University, Ya'an 625014)

Abstract Lindenane-type sesquiterpenoids and their dimers, mainly isolated from *Chloranthaceae*, are a big family of natural products, which possess novel polycyclic framework embedded with a sterically congested cyclopentane (ring B), an unusual *trans*-5/6 ring junction, and an angular methyl group. Moreover, many of them exhibited impressing bioactivities, for example remarkable antifungal activity, toxicity-mediated immunosuppression against B cells, and selective inhibition on the delayed rectifier K⁺ current. In this review, the progress in the total syntheses of lindenane-type sesquiterpenoids and their dimers is summarized.

Keywords lindenane; sesquiterpenoid; dimer; total synthesis

金粟兰科(*Chloranthaceae*)是只有四大类的小科植物(*Sarcandra*, *Chloranthus*, *Hedyosmum* 及 *Ascarina*), 大约有 70 种该类植物主要分布在热带及亚热带地区, 其中三大类及 16 种植物在中国南部有分布。我国的金粟兰属(*Chloranthus swartz*)植物大多以全草入药, 在民间已有广泛应用, 具有祛风散寒、舒精强骨、活血散瘀及消肿止痛等功效^[1]。长久以来, 天然产物化学家从金粟兰科药用植物中分离得到多个系列具有特殊结构和良好生物活性的分子, 引起了药物及有机化学家们的广泛关注。其中萜类化合物, 尤其是倍半萜内酯类化合物数

量众多, 而且具有抗菌、抗病毒、抗溃疡、镇痛、抗肿瘤、抗血小板聚集等生物活性。在倍半萜类中又以乌药烷型(又称钓樟烷型)倍半萜(lindenane-type sesquiterpenoid)及其二聚体居多, 这类天然产物被认为是金粟兰科植物化学分类学标志性的化合物^[2], 最近有多篇综述报道了该类天然产物^[2,3]。它们的提取最早始于 1925 年乌药烯(lindene **1**)的报道^[4](Chart 1), 随后又陆续报道了乌药烯 **2**^[5], 金粟兰内酯(chlorantholactones A~G)^[6], 银线草内酯(shizukanolides A~F)^[7], 9-hydroxy heterogorgiolide^[8], onoseriolide^[9], oxynoseriolide^[10], chloranjapolides

* E-mail: chembliu@scu.edu.cn

Received July 3, 2012; revised August 31, 2012; published online September 5, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 20872098, 21021001, 21172154), the National Basic Research Program of China (973 Program, No. 2010CB833200).

国家自然科学基金(Nos. 20872098, 21021001, 21172154)、国家重点基础研究发展规划(973 计划, No. 2010CB833200).

A~E^[11], strychninolide 6-*O*-acetates A, B^[12]等^[13]. 它们的二聚体也被大量的分离鉴定出来(Chart 2), 如: chlorahololides A~F^[14], 银线草醇(shizukaols A~J)^[15], cycloshizukaol A^[16], chloramultilides A~D^[17], tianmushanol 和 8-*O*-methyltianmushanol^[18], 穗金粟兰醇(chloramultiols A~F)^[19], 含有过氧键的 spicachlorantins A~F^[20], sarcandrolides A~E^[21], henriols A~D^[22], chlorajaponilides A~E^[23], sarcanolides A, B^[24]等. 三聚体 trishizukaol^[15d]及更复杂的多环天然产物 bolivianine 及 isobolivianine^[25]在最近也被报道. 目前该类化合物有近 100 种, 并且新的结构类似物不断被分离鉴定出来, 其中许多化合物显示了良好的生物活性, 如: 抗真菌^[7b]、抗癌活性^[6]、抗 HIV^[23]、对 VERO 细胞有强的毒性(IC₅₀: 0.2 μmol/L)^[10]、对延迟整流钾电流的选择性抑制(IC₅₀=57.5~2.7 μmol/L)^[14]、对 B 细胞有毒性介导的免疫抑制^[26]、对细胞黏着分子的表达具有很强的抑制作用(有效浓度达到 nmol/L 级)^[27]以及对 II 型糖尿病、肥胖症及其引起的并发症显示疗效^[28]等.

从结构上看, 乌药烷型倍半萜及其二聚体都具有相同的核骨架, 主要的结构特点如下: (1)一个手性季碳 C-10; (2)一个张力较大的 *trans*-5/6 并环 BC 体系; (3)一个[3.1.0]己烷 AB 体系, 14 位的甲基与环丙烷处于 B 环的同侧, 使得 B 环相当拥挤; (4)除了以上特点外, 在大

多数二聚体中还有一个连接两个片段、位阻较大的六元环. 曾有人提出大多数二聚体的生源假说: 双烯片段 I 和亲双烯片段 II 进行分子内极性反转的 *endo*-Diels-Alder 反应构建六元环, 再转化为各种不同的二聚体^[14a,15a,24](Scheme 1). 以上的结构特点使得乌药烷型倍半萜及其二聚体的合成都具有较大的挑战性, 引起了国内外有机化学家的关注. 尤其是最近几年, 我国有机化学家对该类化合物进行了较多的全合成研究. 本文按照论文发表的时间顺序加以综述及评论.

1 乌药烷型倍半萜及其二聚体的全合成研究

1.1 Baldwin 小组

2007 年牛津大学的 Baldwin 小组^[29]报道了 lindene 2 的全合成研究, 从商品化原料 Hagemann's ester 出发, 利用 Cu(II)的卡宾物种对烯烃的插入反应构建 3/5 并环为关键反应(Scheme 2). 合成路线如下: 在 CuBr·SMe₂ 催化下, 乙烯基溴化镁对 Hagemann's ester 进行 Michael 加成得到产物 19. 19 被 LDA 剥离羰基的 α-H, 与 ZnCl₂ 形成烯醇锌中间体, 接着与取代的丙酮发生反应得到 aldol 产物 20. 20 再在 *p*-TsOH 条件下回流环化成呋喃化合物 21. 接下来就是构建 2 的 3/5 并环, 将酯基水解、与甲基锂反应得到甲基酮 22. 22 再选择性去质子化, 与

Chart 1

Chart 2

Scheme 1

三氟乙酸三氟乙基酯反应得到二酮。在碱性条件下,二酮与 TsN_3 作用形成重氮化合物,即关键反应的前体 **23**。获得关键反应的前体后,作者利用催化剂 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ 或 $\text{Cu}(\text{acac})_2$ 尝试了关键反应,并进行了优化,最后在 $\text{Cu}(\text{acac})_2$ 及甲苯加热的条件下发生分子内的插入,高非对映选择性地得到 *cis,cis*-3/5/6 三环产物 **25** 和 *cis,trans*-3/5/6 三环产物 **26**,而没有生成正确构型的 *cis,trans*-3/5/6 三环产物 **24**。究其原因可能是在关键反应条件下,由于 *trans*-5/6 并环结构不稳定,即使在中性条件下也易异构化为更稳定的 *cis*-5/6 并环结构的化合物^[30]。最后 **25** 和 **26** 的混合物再经过 Julia-Kocienski 亚甲基化反应得到化合物 **2** 的差向异构体(±)-*epi*-lindenene (**27**),以及环丙基与甲基处于 B 环异侧的 *cis*-5/6 并环产物(±)-*iso*-lindenene (**28**)。从以上结果,我们可以看出:当 B 环上的环丙烷与甲基处于同侧时,由于位阻的增大,使得原本不太稳定的 *trans*-5/6 并环关键中间体在中性条件迅速地异构化为 *cis*-5/6 并环产物,而在 *iso*-lindenene 中,环丙烷与甲基处于 B 环的异侧使得相应的关键中间体张力大大减小,这可能是化合物 **28** 能

稳定存在的关键。该论文发表至今,未见作者后续的研究工作报告。

1.2 南发俊小组

2010 年,南发俊课题组^[31]报道了对二聚体 chlorahololide **A** (**12**) 的全合成研究,他们通过 1,6-烯炔还原环化及分子内 Heck 反应为关键策略来构建 chlorahololide **A** 的三烯片段(Scheme 3)。以 3/5 并环内酯 **29** 为原料,首先用甲基锂对其内酯进攻,开环形成甲基酮,接着将新生成的羟基用 TBS 保护得到化合物 **30**。**30** 再与二乙基膦酸酯进行霍纳尔-沃兹沃思-埃蒙斯(HWE)反应得到 (*E*)-产物 **31**。为了构建端炔,他们将 **31** 羟基上的 TBS 去掉,Swern 条件下氧化成醛 **32**,醛再被 TMS 乙炔锂加成得到炔醇。接着为了得到 1,6-烯炔关键中间体,作者将炔醇炔丙位的羟基用 DHP 进行保护,脱除端炔的保护基 TMS 转化为化合物 **33**。再还原 **33** 的酯基得到伯醇,最后伯醇用 TBS 保护形成了关键中间体 1,6-烯炔 **34**。接下来进行钨催化的还原环异构化的反应,高产率地形成如图所示的产物 **35**。化合物 **35** 脱除 TBS、氧化形成醛

Scheme 2

36, 36 再与格氏试剂 37 加成得到 38 和 39, 化合物 39 脱除保护基 THP 及氧化得到 Heck 反应的前体 40, 最后 40 经过 *endo*-Heck 反应及 Julia-Kocienski 亚甲基化构建了三烯片段 41.

1.3 赵刚小组

2011 年, 赵刚小组^[32]报道了 chlorahololide A 前体 49 的手性合成, 采用手性的起始原料 (*R*)-Hajos-Parrish 酮[合成方法: 2-甲基-1,3-环戊二酮在 *L*-脯氨酸的催化下

与甲基乙烯基酮(MVK)发生 Michael 加成, 接着环化], 其关键反应为 *t*-BuCu 催化的立体选择性的还原及羟基诱导的 Simmons-Smith 环丙烷化(Scheme 4). 合成路线为: (*R*)-Hajos-Parrish 酮经过立体选择性地还原生成热力学不稳定的 *trans*-5/6 并环产物 42, 选择性保护位阻小的羰基形成缩酮 43. 接下来利用 Saegusa 氧化在 43 的五元环上构建 α,β -不饱和酮 44 的双键, 生成的双键再被过氧叔丁醇立体选择性地环氧化, 然后在 TMSCl 存在下环

Scheme 3

Scheme 4

氧开环, 水合肼对环氧化合物进行羰基还原形成烯丙醇得到 *cis,trans*-3/5/6 三环产物 **46**, 化合物 **46** 的羟基被 TBS 保护, 脱除乙二醇保护基后, 7-位的酮羰基经过 7 步转位得到 8-位的羰基化合物 **48**. 最后在 LiHMDS/ZnCl₂ 条件下 **48** 与丙酮酸甲酯发生 aldol 反应, 接着在对甲苯磺酸条件下加热回流形成丁烯内酯环的产物 **49**, 即 chloranololide A 的前体.

随后在 2012 年, 他们发表了(-)-lindene (**2**), (+)-金粟兰内酯 A (**3**)及 F (**9**)的全合成工作(Scheme 5)^[33], 采用已报道的中间体 **46** 出发. 将其中的羟基氧化、Julia-Kocienski 亚甲基化形成环外烯烃, 接着在 FeCl₃·SiO₂ 作用下脱除乙二醇保护基得到酮 **50**. 值得注意的是, 此时 *trans*-5/6 并环未发生异构化为 *cis*-5/6 并环. 为了缩短步骤, 他们尝试直接对 C-8 进行氧化, 在 NaH 存在下 **50** 与膦酸酯发生霍纳尔-沃兹沃思-埃蒙斯(HWE)反应得到混合物 **51**, *E/Z*=1.3:1. 为了在 C-8 上直接引入羟基, 他们尝试了大量的条件, 最后发现在 CrO₃/3,5-二甲基吡唑/DCM 的条件下回流得到单一构型的内酯产物 **52**, 高立体选择性的可能原因在于 C-8 的 α -H 相对 ϵ -H 有较大的位阻(C-10 的甲基), 不易被氧化. 但一步区域选择性及立体选择性的引入烯丙位羟基, 再发生内酯环化的串联反应很有趣. 随后 DIBAL-H 还原 **52** 为半缩醛 **53**, **53** 在 PPTS/DDQ 条件下, 先形成呋喃环的产物(-)-lindene (**2**), **2** 的呋喃环再被 DDQ 氧化为 γ -丁烯内酯得到(+)-金粟兰内酯 A (**3**). 作者还发现直接用 DDQ 也可以将 **53** 直接氧化为 **3**, 产率大为提高. 最后(+)-金粟兰内酯 A 在高压汞灯光照下高效转化为(+)-金粟兰内酯 F (**9**).

1.4 彭小水小组

在赵刚小组^[34]2011 年相关工作发表后不久, 彭小

45. 烯丙位羟基诱导的 Simmons-Smith 环丙烷化

水小组也发表了关于 chloranololide A 的合成研究(Scheme 6). 他们的研究思路是先进行 Diels-Alder 反应构建连接倍半萜二聚体两个片段的六元环骨架, 再来修饰外围的结构. 其关键步骤为分子内的阴离子 S_N2 环化反应及 Diels-Alder 反应, 合成从(±)-Wieland-Miescher 酮开始, 经 NaBH₄ 选择性还原、Ms 保护得甲磺酸酯 **54**, 接着 α,β -不饱和酮烯醇硅醚化、Ac 交换 TBS 形成醋酸酯 **55**. *m*-CPBA 氧化 **55** 中远离 Ac 的双键, 同时 Ac 解离成酮, 再在弱碱性条件下发生分子内环氧开环得到混合物 **56**, $\alpha:\beta=1:3$. 将化合物 **56a** 的 α -OH 用 Ac 保护得到 **57**; 化合物 **56b** 的 β -OH 经 Mitsunobu 反应, 构型翻转也得到 **57**. 此时需将烯酮的羰基转化为缩酮或硫缩酮而保护, 然而他们尝试了多个条件均未如愿. 随后他们改变策略, 采用迂回的方式先将 **57** 还原为醇, 再用 TBS 将其羟基保护起来得到 **58**. 化合物 **58** 经脱 Ac, Dess-Martin 氧化即得到进行 S_N2 反应的前体 **59**. 化合物 **59** 在 KHMDS 作用下攫取羰基 α -H, 立即发生分子内 S_N2 反应得到 3/5/6 三环产物 **60**. 为了得到 Diels-Alder 反应的前体双烯 **62**, MeLi 对化合物 **60** 的酮羰基加成, 再用 Martin 试剂消除叔醇成端烯. 而为了得到亲双烯体 **67**, 化合物 **61** 脱除 TBS、氧化、烯醇硅醚化及 Saegusa 条件下剥掉 β -H 形成亲双烯体二烯酮 **67**. 亲双烯体 **65** 也可以通过类似的过程得到, 化合物 **60** 先将羟基还原、Ac 保护得到化合物 **63**. 接着除去 **63** 的另一个羟基上的 TBS、氧化形成酮 **64**, 该化合物脱除 Ac, 羟基及羰基均接上 TBS, 最后在 Saegusa 条件下烯醇硅醚形成另一个双键, 完成了 **65** 的合成.

随后他们进行了两个片段 **62** 与 **65**(或 **67**)的 Diels-Alder 反应研究(Scheme 7), 在甲苯作溶剂、封管及加热

Scheme 5

Scheme 6

Scheme 7

的条件下以高非对映选择性分别得到两个 Diels-Alder 主产物 **68'** 和 **69'**。仔细分析 **69'** 的单晶结构, 不难看出产

物都是双烯体与亲双烯体的 *exo*-产物, 可能原因在于 *exo*-Diels-Alder 反应使它们的空间位阻最小。

1.5 刘波小组

1.5.1 (±)-金粟兰内酯 A (3)和(±)-银线草内酯 E (6)的第一代合成研究

我们小组^[35]也对乌药烷型倍半萜进行合成的研究,我们的目标是先合成结构较为简单的倍半萜单体,然后在此基础上实现二聚体的全合成.合成策略是利用Hodgson环丙烷化构建乌药烷型倍半萜 *cis,trans*-3/5/6 骨架(Scheme 8).首先进行了模板反应的研究,Hagemann's ester 经过乙烯基酮试剂的 Michael 加成、酮羰基被乙二醇保护得到已知化合物 **70**,**70**再经还原、氧化得到醛 **71**.在 $\text{Me}_3\text{S}^+\text{I}^-/\text{NaH}/\text{DMSO}$ 的条件下,**71**迅速地得到环氧的混合物 **72a** 及 **72b**.接下来尝试在Hodgson的条件下**72a**及**72b**的环丙烷化反应,令人欣喜的是,在 $\text{LiTMP}/\text{Et}_2\text{O}$ 条件下,环氧混合物顺利发生环化得到两种可分离的产物 **73a** 和 **73b**,两者比例约为 4:1.相应的立体化学由脱除保护基产物的 NOE (nuclear overhauser effect)谱进行确认,这表明利用六元环的椅式构象来控制反应的立体选择性是高效可行的.

有了这些结果后,接下来的工作就是构建环外双键.易于考虑到的方式是经酮羰基,再烯化来构建,但 5/6 并环体系的顺反异构化,显然有很强的底物依赖性.首先我们考察了 **73b** 经氧化成酮后发生异构化,Dess-Martin 氧化得到酮 **75**,但从 ^1H NMR 上不能判断异构体的存在,也无法断定是否完全异构化为顺式的产物.因此我们将 **72** 在 $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$ 条件下还原,经柱层析分离得到四个异构体 **73b**, **73c**, **73d**, **73e**,产率分别为 12.6%, 33%, 29.9%, 2.2%. **73c** 的羟基用 TBS 保护,再脱除乙二醇保护基,得到的酮 **76** 与赵刚小组^[32]报道的化合物 **48** 一致;而 **73d** 脱除乙二醇后的产物经 DEPT, HMQC 及 NOE 谱确认无误为 *cis*-5/6 并环产物 **77**.由此

推断 **75a**/**75b** (*trans*/*cis*)比例约为 1.4:1,可见结构上的差异并非如 Bladwin 所观察到的结果一样完全异构化,而是存在一种平衡关系(Scheme 9).此时我们认为用 Wittig 或 Julia 烯化反应引入亚甲基显得效率比较低,在碱性条件下可能会进一步消旋化,而且两种产物很可能不好分离.

为了有效地引入亚甲基,我们小组也考虑过首先先在羟基上引入离去基团,然后发生 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应引入一个或两个碳,再转化为环外双键.在羟基上首先引入好的离去基团 Tf,然而在 $\text{Tf}_2\text{O}/2,6\text{-lutidine}$ 或 $\text{Tf}_2\text{NPh}/\text{DMAP}$ 条件下却得到无法分离的混合物,可能是因为环丙烷的存在,羟基上一旦引入 Tf 后,极易发生重排反应.随后选择引入离去能力稍差的 Ms,以 83% 的收率得到产物 **78**,然而尝试引入小位阻的“CN”或乙炔基等基团时,均未成功(Scheme 10).这可能由于底物的位阻太大,阻碍亲核取代反应的进行.

我们转而考虑更为直接简洁的策略,在关键反应之前引入一个碳原子,即使用偕二取代的环氧化合物为关环前体构建并环骨架(Scheme 11).化合物 **70** 经水解、甲基锂加成得到甲基酮 **80**,再通过三步连续的操作得到 α -羟基酮 **81**,即:甲基酮形成 TMS 的烯醇硅醚,接着区域选择性地环氧化烯醇硅醚,最后 TBAF 脱除 TMS,环氧开环,三步收率为 68%.首先我们在 **81** 的羟基上引入 MOM 基团,再环氧化.虽然在 $\text{Me}_3\text{S}^+\text{I}^-/n\text{-BuLi}$ 条件下其羰基被环氧化能得到预料的环氧化产物,但同时伴随许多 α' 位消旋的环氧化产物,两者产率接近 1:1.为了防止酮的 α' 位消旋,利用大位阻保护基获得更好的底物构象控制,选用了 TBS 来代替 MOM.在经典条件下处理 **81** 得到 TBS 保护的羟基酮,接着 $\text{Me}_3\text{S}^+\text{I}^-/n\text{-BuLi}$ 下羰基被环氧化为 **81**,同时生成少量可分离的 α' 位异构

Scheme 8

Scheme 9

Scheme 10

化的产物。由于前期关键反应研究中 TBS 作保护基的底物比 MOM 的副反应更复杂^[36], 因而将 **82** 转化为 MOM 保护的化合物 **83**。环氧化物 **83** 在 LiTMP/*t*-BuOMe 及 0 °C 的条件下环化得到两个三环产物 **84** 和 **85**, 约为 8.4 : 1。值得注意的是, 这种类型的偕二取代环氧化物的成功转化拓展了 Hodgson 反应的底物适用范围。主产物 **84** 在浓度为 6 mol/L 的盐酸中同时脱除乙二醇及 MOM 保护基形成二醇 **86**, 后者在硫代羰基二咪唑、DMAP 存在下顺利生成硫代碳酸酯 **87**, 经 X-ray 证实其相对立体构型。其后就是构建金粟兰内酯 **A** 的 D 环。在 LDA 及 ZnCl₂ 作用下, **87** 与丙酮酸乙酯发生 aldol 反应, 得到 γ -羰基酯 **88**。由于硫代碳酸酯基团在强碱下不太稳定, 在最佳条件下收率也仅仅只有 57% (84%

BRSM)。而此时若脱除硫代碳酸酯成环外双键, 则随后在酸性条件环化时, 双键易于发生异构化形成环内的双键^[6b,7a]。最后 **88** 在酸性条件下环化及脱除硫代碳酸酯成双键, 以两步 28% 的收率得到了天然产物(±)-金粟兰内酯 **A** (**3**)。硫代碳酸酯基团在酸性条件下回流会严重分解, 而尝试了其他的条件也没有改进。

同时, 我们实现了从二醇 **86** 出发来合成(±)-银线草内酯 **E** (**6**)。将二醇用亚异丙酮保护得到 **89**, 再进行 aldol 反应得到产物 **90**。与(±)-chloranthalactone **A** 的第一代合成相似, 亚异丙酮的存在使得 **90** 环化时也易分解, 得到的产物再在 -78 °C/BF₃·Et₂O 条件下与过量的丙二硫醇发生反应, 以两步 12% 的收率得到白色固体(±)-**6** (Scheme 12)。

Scheme 11

Scheme 12

1.5.2 (±)-金粟兰内酯 A (3)和(±)-银线草内酯 E (6)的第二代合成研究

(±)-金粟兰内酯 A 和(±)-银线草内酯 E 的第一代合成路线中,有几个比较突出的问题亟需解决: (1)环氧化的选择性有待提高; (2)相应的环化反应的选择性也有待改进; (3)底物 **87** 中硫代碳酸酯的不稳定导致 aldol 反应时效率低; (4) γ -丁烯内酯环形成的条件有待改进; (5)路线相对较长,总产率较低。

基于此,我们重新设计、修改并缩短了步骤(Scheme 13): 在 *n*-BuLi 作用下,酯 **70** 直接与 *O,N*-二甲基盐酸羟胺反应得到 Weinreb 酰胺,接着在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下 3 equiv. 的 LiCH_2OMOM 对酰胺进攻以高产率生成了 MOM 保护的酮 **91**。接下来经过多次尝试发现利用 Matteson 环氧化 ($\text{CH}_2\text{Br}_2/n\text{-BuLi}$) 条件能有效地得到单一构型的产物 **92**, $dr > 20:1$, 而 **92** 在 $\text{LiTMP}/t\text{-BuOMe}$ 条件下高产率得到了单一构型的产物 **84**。按第一代合成中的方法将 **84** 转化为 **87** 后, **87** 在 $\text{P}(\text{OMe})_3$ 下回流脱除硫代碳酸酯形成环外烯烃 **93**。**93** 此时不能在酸性条件下加热形成 γ -丁烯内

酯,因为早有文献报道会发生双键移位^[6b,7b]。我们做了一些条件探索^[36],发现两步条件下(*p*-TsOH/ Ac_2O 及 DBU/THF)能有效的实现 **94** 的内酯化,这样我们就完成了(±)-**3** 的第二代合成。按照相似的合成策略,从化合物 **89** 出发,我们也完成了(±)-**6** 的第二代合成。

1.5.3 (±)-金粟兰内酯 B (4), F (9)和(±)-9-Hydroxy heterogorgiolide (5)合成研究

合成的(±)-金粟兰内酯 A 不太稳定,它的 CDCl_3 溶液放置在冰箱 12 d 后,一部分产物的 γ -丁烯内酯自动环氧化得到(±)-金粟兰内酯 B (**4**),这与文献^[6g]报道的一致:天然产物(−)-金粟兰内酯 A 不稳定,同样会自动氧化成(−)-金粟兰内酯 B。接下来(±)-金粟兰内酯 B 在 MeONa/MeOH 的条件下快速发生反式开环,立体专一性地得到天然产物(±)-9-hydroxy heterogorgiolide (**5**)。另外(±)-金粟兰内酯 A 经过光照,得到光二聚体(±)-金粟兰内酯 F (**9**),有趣的是,未分离到(±)-金粟兰内酯 F 的立体异构体(Scheme 14)。

Scheme 13

Scheme 14

(±)-金粟兰内酯A自动氧化形成(±)-金粟兰内酯B的产率太低,经过我们的努力,最终(±)-金粟兰内酯B的高效合成可由(±)-银线草内酯E出发实现。先将(±)-6环氧化,再形成硫代碳酸酯,顺利得到了化合物97。值得说明的是,环氧化的产物在酸性条件下不太稳定,柱层析易分解。因而反应完毕后加入三乙胺除去生成的酸,后处理过的粗产品不需纯化可直接用于下一步。最后97在Corey-Hopkin试剂下加热以定量的收率得到了(±)-4 (Scheme 15)。

Scheme 15

2 总结与展望

迄今为止,乌药烷型倍半萜及二聚体天然产物已分离得到近100个化合物,它们具有的 $cis,trans$ -3/5/6并环结构使得其合成具有较大挑战性。关于它们的合成研究文献为数不多,也是最近几年才陆续报道的,而其中我国有机化学家对这类化合物的合成研究做了不少的工作。我们相信,在不久的将来,会有更多巧妙、简洁的方法及策略被发展用于这类天然产物的合成,以此来促进药物化学家对该类化合物进行更为广泛的生物活性测试与研究。

References

- [1] Cao, C.-M.; Peng, Y.; Xiao, P.-G. *China J. Chin. Mater. Med.* **2008**, 33, 1509 (in Chinese).
(曹聪梅, 彭勇, 肖培根, 中国中药杂志, **2008**, 33, 1509.)
- [2] Cao, C. M.; Peng, Y.; Shi, Q. W.; Xiao, P. G. *Chem. Biodiversity* **2008**, 5, 219.
- [3] (a) Lian, G. Y.; Yu, B. A. *Chem. Biodiv.* **2010**, 7, 2660.
(b) Zhan, Z.-J.; Ying, Y.-M.; Ma, L.-F.; Shan, W.-G. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 594.
- [4] Kondo, H.; Sanada, T. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1925**, 45, 1047.
- [5] Takeda, K.; Minato, H.; Ishikawa, M. *J. Chem. Soc. C* **1964**, 4578.
- [6] (a) Uchida, M.; Kusano, G.; Kondo, Y.; Nozoe, S. *Heterocycles* **1978**, 9, 139.
(b) Uchida, M.; Koike, Y.; Kusano, G.; Kondo, Y.; Nozoe, S.; Kabuto, C.; Tkaemoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 92.
(c) Tahara, S.; Fukiushi, Y.; Kawabata, J.; Mizutani, J. *Agric. Biol. Chem.* **1981**, 45, 1511.
(d) Kusano, G.; Abe, M.; Koike, Y.; Uchida, M.; Nozoe, S.; Taira, Z. *Yakugaku Zasshi* **1991**, 111, 756.
(e) Takeda, Y.; Yamashita, T.; NMatsumoto, H. *Phytochemistry* **1993**, 33, 713.
(f) Okamura, H.; Iwagawa, T.; Nakatani, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 3465.
- (g) Tsui, W. Y.; Brown, G. D. *Phytochemistry* **1996**, 43, 819.
(h) Tesso, H.; Konig, W. A.; Son, P. T.; Giang, P. M. *Flavour Fragrance J.* **2006**, 21, 592.
(i) Wang, F.; Yuan, S. T.; Zhu, D. N. *Chin. J. Nat. Med.* **2007**, 5, 174 (in Chinese).
(王菲, 袁胜涛, 朱丹妮, 中国天然药物, **2007**, 5, 174.)
(j) Wu, B.; He, S.; Pan, Y. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 453.
(k) Wang, X.-C.; Wu, W.-Q.; Ma, S.-P.; Liu, J.-H.; Hu, L.-H. *Chin. J. Nat. Med.* **2008**, 6, 404.
- [7] (a) Kawabata, J.; Tahara, S.; Mizutani, J.; Furusaki, A.; Hashiba, N.; Matsunoto, T. *Agric. Biol. Chem.* **1979**, 43, 885.
(b) Kawabata, J.; Tahara, S.; Mizutani, J. *Agric. Biol. Chem.* **1981**, 45, 1447.
(c) Kawabata, J.; Mizutani, J. *Agric. Biol. Chem.* **1988**, 52, 2965.
(d) Kawabata, J.; Mizutani, J. *Agric. Biol. Chem.* **1989**, 53, 203.
(e) Li, C.; Zhang, D.; Luo, Y. *Acta Pharm. Sinica* **2005**, 40, 525 (in Chinese).
(李创军, 张东明, 罗永明, 药学报, **2005**, 40, 525.)
(f) Wang, X.-C.; Wang, L.-L.; Ouyang, X.-W.; Ma, S.-P.; Liu, J.-H.; Hu, L.-H. *Helv. Chim. Acta* **2009**, 92, 313.
(g) Wang, C.; Zhu, L.; Yang, J.; Li, C.; Zhang, D. *China J. Chin. Mater. Med.* **2010**, 35, 714 (in Chinese).
(王超, 朱丽萍, 杨敬芝, 李创军, 张东明, 中国中药杂志, **2010**, 35, 714.)
(h) Fang, P. L.; Liu, H. Y.; Zhong, H. M. *China J. Nat. Med.* **2012**, 10, 24.
- [8] Heo, J. E.; Jin, J. L.; Lee, Y. Y.; Yun-Choi, H. S. *Nat. Prod. Sci.* **2005**, 11, 41.
- [9] Bohlmann, F.; Zdero, C.; King, R. M.; Robinson, H. *Phytochemistry* **1980**, 19, 689.
- [10] Acebey, L.; Jullian, V.; Sereno, D.; Chevalley, S.; Estevez, Y.; Moulis, C.; Beck, S.; Valentin, A.; Gimenez, A.; Sauvain, M. *Planta Med.* **2010**, 76, 365.
- [11] Wang, Q.-H.; Kuang, H.-X.; Yang, B.-Y.; Xia, Y.-G.; Wang, J.-S.; Kong, L.-Y. *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 16.
- [12] Zhang, C.-f.; Nakamura, N.; Tewtrakul, S.; Hattori, M.; sun, Q.-s.; Wang, Z.-t.; Fujiwara, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 1195.
- [13] (a) Bittner, M.; Jakupovic, J.; Bohlmann, F.; Silva, M. *Phytochemistry* **1989**, 28, 271.
(b) K., T.; Horibe, I.; H., M. *J. Chem. Soc. C* **1968**, 569.
(c) Kuang, H. X.; Xia, Y. G.; Yang, B. Y.; Wang, Q. H.; Lu, S. W. *Chem. Biodiversity* **2008**, 5, 1736.
(d) Hu, X. R.; Yang, J. S.; Xu, X. D. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, 57, 418.
(e) Kao, S.-Y.; Su, J.-H.; Hwang, T.-L.; Sheu, J.-H.; Su, Y.-D.; Lin, C.-S.; Chang, Y.-C.; Wang, W.-H.; Fang, L.-S.; Sung, P.-J. *Tetrahedron* **2011**, 67, 7311.
(f) Kao, S.-Y.; Su, J.-H.; Hwang, T.-L.; Sheu, J.-H.; Wen, Z.-H.; Wu, Y.-C.; Sung, P.-J. *Mar. Drugs* **2011**, 9, 1534.
- [14] (a) Yang, S. P.; Gao, Z. B.; Wang, F. D.; Liao, S. G.; Chen, H. D.; Zhang, C. R.; Hu, G. Y.; Yue, J. M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 903.
(b) Yang, S. P.; Gao, Z. B.; Wu, Y.; Hu, G. Y.; Yue, J. M. *Tetrahedron* **2008**, 64, 2027.
- [15] (a) Kawabata, J.; Fukushi, Y.; Tahara, S.; Mizutani, J. *Phytochemistry* **1990**, 29, 2332.
(b) Kawabata, J.; Mizutani, J. *Phytochemistry* **1992**, 31, 1293.
(c) Kawabata, J.; Fukushi, E.; Mizutani, J. *Phytochemistry* **1995**, 39, 121.
(d) Kawabata, J.; Funkushi, E.; Mizutani, J. *Phytochemistry* **1998**, 47, 231.
(e) Wang, X. C.; Zhang, Y. N.; Wang, L. L.; Ma, S. P.; Liu, J. H.; Hu, L. H. *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 674.

- [16] (a) Kawabata, J.; Fukushi, E.; Mizutani, J. *Phytochemistry* **1993**, 32, 1347.
(b) Xiao, Z. Y.; Wang, X. C.; Zhang, G. P.; Huang, Z. L.; Hu, L. H. *Helv. Chim. Acta* **2010**, 93, 803.
- [17] (a) Yang, S. P.; Yue, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1129.
(b) Xu, Y. J.; Tang, C. P.; Ke, C. Q.; Zhang, J. B.; Weiss, H. C.; Gesing, E. R.; Ye, Y. J. *Nat. Prod.* **2007**, 70, 1987.
- [18] Wu, B.; Chen, J.; Qu, H. B.; Cheng, Y. Y. *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 877.
- [19] Ran, X. H.; Teng, F.; Chen, C. X.; Wei, G.; Hao, X. J.; Liu, H. Y. *J. Nat. Prod.* **2010**, 73, 972.
- [20] (a) Kim, S.-Y.; Kashiwada, Y.; Kawazoe, K.; Murakami, K.; Sun, H.-D.; Li, S.-L.; Takaishi, Y. *Phytochem. Lett.* **2009**, 2, 110.
(b) Kim, S. Y.; Kashiwada, Y.; Kawazoe, K.; Murakami, K.; Sun, H. D.; Li, S. L.; Takaishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6032.
(c) Kim, S.-Y.; Kashiwada, Y.; Kawazoe, K.; Murakami, K.; Sun, H.-D.; Li, S.-L.; Takaishi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, 10, 1281.
- [21] He, X. F.; Yin, S.; Ji, Y. C.; Su, Z. S.; Geng, M. Y.; Yue, J. M. *J. Nat. Prod.* **2010**, 73, 45.
- [22] Li, C. J.; Zhang, D. M.; Luo, Y. M.; Yu, S. S.; Li, Y.; Lu, Y. *Phytochemistry* **2008**, 69, 2867.
- [23] Fang, P.-L.; Cao, Y.-L.; Yan, H.; Pan, L.-L.; Liu, S.-C.; Gong, N.-B.; Lu, Y.; Chen, C.-X.; Zhong, H.-M.; Guo, Y.; Liu, H.-Y. *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 1408.
- [24] He, X.-F.; Zhang, S.; Zhu, R.-X.; Yang, S.-P.; Yuan, T.; Yue, J.-M. *Tetrahedron* **2011**, 67, 3170.
- [25] Acebey, L.; Sauvain, M.; Beck, S.; Moulis, C.; Gimenez, A.; Jullian, V. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4693.
- [26] Kwon, S. W.; Kim, Y. K.; Ryu, H. S.; Lee, H. K.; Kang, J. S.; Kim, H. M.; Hong, J. T.; Kim, Y.; Han, S.-B. *Biomol. Ther.* **2011**, 19, 59.
- [27] Kwon, O. E.; Lee, H. S.; Lee, S. W.; Bae, K. H.; Kim, K.; Hayashi, M.; Rho, M. C.; Kim, Y. K. *J. Ethnopharmacol.* **2006**, 104, 270.
- [28] Liu H.-Y.; Li, L.; Chen, C.-X.; Sun, L.; Teng, F.; Huang N.-X.; Ran, X.-H.; Ni, W.; Hao, X.-J.; Gao, S. *CN 101671346*, **2010** [*Chem. Abstr.* **2010**, 152, 462967].
- [29] Fenolon, T. W.; Schwaebisch, D.; Mayweg, A. V. W.; Lee, V.; Adlington, R. M.; Baldwin, J. E. *Synlett* **2007**, 2679.
- [30] Gordon, H. L.; Freeman, S.; Hudlicky, T. *Synlett* **2005**, 2911.
- [31] Liu, Y.; Nan, F. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1374.
- [32] Qian, S.; Zhao, G. *Synlett* **2011**, 722.
- [33] Qian, S.; Zhao, G. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3530.
- [34] Lu, Y.-S.; Peng, X.-S. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2940.
- [35] (a) Yue, G.; Yang, L.; Yuan, C.; Jiang, X.; Liu, B. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5406.
(b) Yue, G.; Yang, L.; Yuan, C.; Du, B.; Liu, B. *Tetrahedron* **2012**, 68, 9624.
- [36] Yue, G. *Ph.D. Dissertation*, Sichuan University, Chengdu, **2011** (in Chinese).
(乐贵洲, 博士论文, 四川大学, 成都, **2011**.)

(Qin, X.)