3-羟基哌啶 *N,O*-缩醛的不对称烯丙基化反应及在 *Epiquinamide* 和 (+)-*Febrifugine* 合成中的应用冯涛^a 司长梅^a 刘如成^a 范翔^b 魏邦国^{*,a}^(a) 复旦大学化学系 上海 200043^(b) 华东理工大学生物工程学院 上海 200237

摘要 探索了 *N,O*-缩醛 **7** C-2 位的不对称烯丙基化的条件, 建立了路易斯酸催化条件下高选择性烯丙基化方法(产率 73%, *dr* 94:6). 并以此为关键反应, 合成了制备(-)-*Epiquinamide* (**1**)的关键中间体 **21**. 作为延续性工作, 建立了一条由(2*S*,3*S*)和(2*S*,3*R*)-**9** 差向异构体混合物制备光学纯(+)-*Febrifugine* (**3**)的方法. 从而开发了一条以廉价谷氨酸为原料制备克级常山碱的可能途径.

关键词 *N,O*-缩醛; 烯丙基化; 谷氨酸; *Epiquinamide*; (+)-*Febrifugine*

Asymmetric Allylation of *N,O*-Acetal and Application in the Synthesis of *Epiquinamide* and (+)-*Febrifugine*Feng, Tao^a Si, Changmei^a Liu, Rucheng^a Fan, Xiang^b Wei, Bangguo^{*,a}^(a) Department of Chemistry, Fudan University, Shanghai 200043^(b) School of Biotechnology, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237

Abstract Lewis acid catalyzed asymmetric allylation of *N,O*-acetal **7** with allyltrimethylsilane was developed for the synthesis of compounds **9**, **10** and **16** with high diastereoselectivities. A key middle compound **21** for synthesis of (-)-*epiquinamide* (**1**) was easily prepared from allylation product **16**. In continuation of our work, a convenient method for synthesis of (+)-*febrifugine* (**3**) was also described from the mixture of (2*S*,3*S*) and (2*S*,3*R*)-**9**. Therefore, a possible approach for gram scale preparation of (+)-*febrifugine* (**3**) from glutamic acid was achieved.

Keywords *N,O*-acetal; allylation; glutamic acid; *Epiquinamide*; (+)-*Febrifugine*

3-羟基哌啶和3-羟基吡咯里西啶生物碱是广泛存在于自然界的一类含哌啶环生物碱, 绝大多数都具有重要生理活性. 如, 从毒蛙中分离的(-)-*Epiquinamide* (**1**)是乙酰胆碱受体(图 1)^[1]. 从真菌和澳大利亚植物 *Swainsonine anescens* 中分离的(-)-*Swainsonine* (**2**)能抑制恶性肿瘤细胞 *N*-连接的寡糖的合成^[2], 增加肿瘤细胞对天然免疫的敏感性, 增强肿瘤细胞对 NK 和 LAK 细胞的敏感性, 具有抗癌作用和免疫增强作用^[3], 作为糖蛋白抑制剂已进入 II 期临床^[4]. 从中药常山中分离出来的(+)-*Febrifugine* (**3**)碱具有显著的抗疟活性^[5].

常山碱(**3**)在自然界中与其异构体异常山碱(**4**)并存, 二者可以相互转化, 在酸性体系, 常山碱会部分转变为

图 1 (-)-*Epiquinamide*, (-)-*Swainsonine* 和(+)-*Febrifugine* 的结构

Figure 1 The structures of (-)-*Epiquinamide*, (-)-*Swainsonine* and (+)-*Febrifugine*

异常山碱, 但在乙醇等溶剂中加热回流, 异常山碱会转化为常山碱, 有趣的是, 二者之间的相互转化除了生成半缩酮外, 其 C-2 位的立体化学也发生了构型反转(图 2). 正是 Micheal-retro-Micheal 加成这一转化过程^[6], 使

* E-mail: bgwei1974@fudan.edu.cn

Received April 15, 2013; revised May 3, 2013; published online May 6, 2013.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21272041, 21072034).

国家自然科学基金(Nos. 21272041, 21072034)资助项目.

游离常山碱的纯化变得困难. 在活性上, 异常山碱的活性与奎宁相当, 而常山碱的活性是奎宁活性的 100 倍. 然而, 由于常山碱用药后会出现呕吐等毒副作用, 目前作为抗疟药物未进入临床, 但其衍生物 Tempostatins (RU-19110, **5**) 作为治疗皮肤纤维化药物已进入临床^[7], 同时, 其氢溴酸盐具有很强的杀灭球虫活性. 由美国氰胺公司作为驱虫剂开发后转让给法国罗素-优克福公司, 作为饲料添加剂, 以商品名为苏丹(国内也称氢溴酸卤夫酮、常山酮等)上市广泛销售. 用于预防及治疗鸡球虫病 (Coccidiosis in Chicken) 和由隐孢子虫 (Cryptosporidium) 引起牛犊痢疾的治疗^[6].

图 2 Febrifugine 和 Isofebrifugine 的相互转化

Figure 2 The transformation of the febrifugine and isofebrifugine

对常山碱的研究已有几十年时间, 自 20 世纪 50 年代开始, 吸引了广大化学家和药学家的研究兴趣, 不巧的是, 常山碱的结构直到 1999 年才由日本科学家确定^[8]. 由于活性与结构的独特性, 在其绝对构型确定的近十多年来, 受到广大合成化学家的青睐, 全球大约 30 多个课题组开展不对称合成研究工作^[8~10]. 随着现代制剂技术的发展, 使常山碱降低呕吐毒副作用成为可能, 最近对常山碱的成药性研究又进入一个活跃期. 在我国, 除了用于抗疟之外, 也有作为抗癌药物和兽药进行开发研究. 常山碱在中药常山中的含量较低, 目前市售的提取物中含量在 1%~3%. 在新药研发过程, 除了药效、药代等药理学数据外, 廉价获取化合物也是首要解决的重点问题之一. 目前, 从常山中提取大量常山碱的技术还不成熟, 因此, 通过化学合成手段获取是一种有效的途径. 对于常山碱合成的研究报道很多, 但从综合成本、技术路线等考虑, 从现有文献资料中寻找一种用于大量制备常山碱的路线还比较困难.

近年来, 本小组致力于以廉价氨基酸资源为手性源构筑多用途合成砌块, 并用于具有重要生理活性天然产物的不对称合成^[10,11]. 在此之前, 已建立由廉价谷氨酸制备 *N,O*-缩醛 **6** 的方法, 并实现了 Lewis 酸催化条件下与烯醇硅醚不对称烷基化反应^[10]. 不足之处在于烯醇

硅醚底物的局限性并不能方便用于诸多具有活性天然产物的合成. 因此, 在前期探索的基础上, 继续开展用途更为广泛的 3-羟基 *N,O*-缩醛 (**6**) C-2 位不对称烷基化的方法. 本文报道 3-羟基哌啶 *N,O*-缩醛 (**7**) C-2 位不对称烯丙基化的新方法以及在 (–)-Epiquinamide 和常山碱合成中的应用 (图 3).

图 3 本论文的研究目标

Figure 3 The target of this paper

1 结果与讨论

1.1 *N,O*-缩醛 **6**, **7**, **8** 的制备及 C-2 位的不对称烯丙基化研究

本文最初的设想是在小组前期研究基础, 直接用已知化合物 (2*S*,3*S*)-**9** 开展 (+)-Epiquinamide (**1**) 的合成. 以 *L*-谷氨酸为原料, 制备了关键中间体 *N,O*-缩醛 (**6**)^[10], 然后尝试投料在 2 克级的反应情况. 在 BF₃·Et₂O 催化下, **6** 与烯丙基三甲基硅试剂在 –78 °C 反应 6 h, 生成的烯丙基化产物 **9** 的收率、选择性等与之前小量投料所得的结果一致 (82%, *dr*, 90 : 10)^[10]. 化合物 **9** 去 *N* 保护基后, 经过烯丙基化及关环复分解 (RCM) 反应, 可方便的构建 (+)-Epiquinamide (**1**) 的双环骨架. 在实验中令人意想不到的是去保护不能顺利进行. 尽管分别尝试 TMS-I^[12], TFA^[13], HBr/AcOH^[14] 等文献已报道的去 Cbz 保护方法, 但均没有得到目标化合物 **11**. 仅有用盐酸中回流 6 h 的方法得到了去双保护基的化合物盐 **12** (Scheme 1).

尽管对化合物 **9** 进行选择性保护后可开展 (+)-Epiquinamide (**1**) 的合成, 但考虑到保护去保护重复步骤使路线变得非常繁琐, 又开展了 Boc 保护的 *N,O*-缩醛 **7** 和 **8** 在 Lewis 酸催化下 C-2 位的不对称烯丙基化反应探索. 因合成目标为 (–)-Epiquinamide (**1**) 的立体化学需

Scheme 1

要, 选择 *D*-谷氨酸为原料, 制备了(3*R*)-**13** (Scheme 2). 然后, 化合物 **13** 用 Boc_2O 进行保护, 以 86% 的收率生成差向异构体混合物 **15**, 不经分离直接进行乙酰化, 以 92% 的收率生成 *N,O*-缩醛 **7**. 然后, 采用与 *N,O*-缩醛 **6** 与烯丙基三甲基硅试剂制备化合物 **9** 的类似条件进行反应, 但产物 **16** 的收率比用 *N,O*-缩醛 **6** 为底物时的要低 (63%). 化合物 **16** 的差向异构体通过硅胶柱不能完全分离, 但转化为化合物 **17** 后, 可以有效分离, 并确定了烯丙基化产物 **16** 的选择性 ($dr=91:9$).

Scheme 2

为了提高烯丙基化产物的收率, 探索了不同 Lewis 酸和 *N,O*-缩醛 **7**, **8** 的烯丙基化反应, 结果见表 1. 从表 1 数据看出, 在不同的 Lewis 酸催化条件下, 烯丙基化产物 **16** 的收率中等, 但选择性较好. 其中, *N,O*-缩醛 **7** 在 TMSOTf 催化条件下, 产物 **16** 的收率可提高到 73% (Entry 3).

1.2 (-)-Epiquinamide (1) 关键中间体的合成

在得到化合物 **16** 后, 首先在 TFA/DCM 中进行选择性去 Boc 保护基, 以 73% 的分离收率得到仲胺 **18**. 然后,

表 1 不同烯丙基化条件的筛选

Table 1 The screening of different conditions for the allylation

Entry	Compd.	Lewis acid	Yield/%	dr	Nucleophile
1	6	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	82	90 : 10	AllylTMS
2	7	MgBr_2	56	91 : 9	AllylTMS
3	7	TMSOTf	73	94 : 6	AllylTMS
4	7	ZnCl_2	53	92 : 8	AllylTMS
5	8	ZnCl_2	52	92 : 8	AllylTMS
6	8	ZnCl_2	31	91 : 9	AllylMgCl

在 NaH 条件下, 用烯丙基溴进行 *N*-烯丙基化反应, 以 91% 的收率生成化合物 **19**. 在 Grubbs 二代催化剂和 TsOH 共同催化下进行 RCM 反应, 以 53% 的收率生成环烯 **20**, 然后再经氢化还原, 以 85% 的收率生成关键中间体 **21** (Scheme 3), 从而可以进一步合成(-)-Epiquinamide (1).

Scheme 3

1.3 (+)-Febrifugine 的全合成研究

在实现(-)-Epiquinamide (1)重要中间体片段之后, 又着手探索一条以克级量制备常山碱(+)-Febrifugine (**3**)的路线. 从 Figure 2 中常山碱和异常山碱可以相互转换, 考虑到烯丙基化产物 **9** 和 **16** 的差向异构体都不能通过硅胶层析柱分离的缺点. 决定尝试一条从(2*S*/*R*,3*S*)-**9** 合成光学纯(+)-Febrifugine (**3**)的路线(Scheme 4). 将(2*S*/*R*,3*S*)-**9** 差向异构体混合物不经分离直接进行环氧化反应, 以 75% 的收率生成化合物 **22**, 然后在氢氧化钾催化下, 与 quinazolin-4(3*H*)-one (**23**)进行开环对接, 以 67% 的收率生成醇 **24**. 所产生的四个异构体不经分离直接用 DMP 氧化, 以定量收率生成两个可通过柱层析分离的化合物(2*S*,3*S*)-**25** 和(2*R*,3*S*)-**25**(比例为 89.5 : 10.5). 为了验证差向异构体混和物合成光学纯常山碱的探索, 将混合的 **25** 直接在浓盐酸中回流 4 h, 产物经碳酸钾碱化后用氯仿萃取四次, 浓缩后直接将黄色的粘稠物在乙醇中加热回流 6 h, 浓缩后再经无水乙醇重结晶, 以 73% 的收率得白色固体(+)-Febrifugine (**3**), m.p. 139~140.5 °C (EtOH) [lit.^[10] 138~140 °C]; $[\alpha]_D^{25} + 28.3$ (c 0.50, EtOH) [lit.^[10] $[\alpha]_D^{29} + 28$ (c 0.5, EtOH)]; NMR 数据

与先前报道的一致^[10].

Scheme 4

2 结论

本文主要报道了一种Lewis酸催化条件下通过*N,O*-缩醛 **7** 与烯丙基三甲基硅试剂高选择性制备(2*S*,3*S*)-**16**的方法,并以此为关键反应,完成了(−)-Epiquinamide (**1**)关键中间体的合成;在前期研究基础上,优化探索了高产率大量制备 Cbz 保护(2*S*,3*S*)-**9** 的烯丙基化反应条件,建立了一条以(2*S*,3*S*)和(2*S*,3*R*)-**9** 混合物为原料制备(+)Febrifugine (**3**)的方法.从而开发了一条以廉价谷氨酸为原料克级量制备常山碱的可能途径,为常山碱的进一步药理学等研究提供了原料的保障.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

红外谱图以 Nicolet-FT-IR360 傅立叶变换红外光谱仪,CH₂Cl₂ 液膜法测定;核磁谱图以 MERCURY-400 型核磁共振仪测定,TMS 为内标,CDCl₃ 为溶剂;高分辨质谱以 HP6890/5973 型质谱仪测定,ESI 源;旋光采用 Perkin-Elmer 241M 型自动旋光仪进行测定.

柱层析所用吸附剂为烟台江友公司开发生产的硅胶,300~400 目,洗脱剂为不同体积比例的石油醚(沸程为 60~90 °C)和乙酸乙酯的混合溶剂;或者二氯甲烷与甲醇混合溶剂.用于反应的溶剂均经过重蒸处理;石油醚,乙酸乙酯,二氯甲烷和甲醇等柱层析和后处理用溶剂均为市售分析纯化学试剂.化合物 *R*-**13** 和 *S*-**13** 的制备详见文献^[10].

3.2 实验方法

3.2.1 (2*S*/*R*,3*S*)-2-烯丙基-3-(叔丁基二甲基硅氧)哌啶基(**9**)的合成

将*N,O*-缩醛 **6** (2.42 g, 4.44 mmol)溶于干燥二氯甲烷(100 mL)冷却至−78 °C,加入烯丙基三甲基硅烷

(2.83 mL, 17.82 mmol)搅拌 10 min. 然后,将混有 BF₃·Et₂O (1.50 mL, 11.89 mmol)的二氯甲烷(15 mL)缓慢滴加至反应瓶中,约 45 min 滴完. 在−78 °C 继续搅拌 6 h, 加入 30 mL 饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应,自然升至室温,分液,水相用二氯甲烷萃取(50 mL×3). 合并有机相并用饱和食盐水洗涤(50 mL×2),无水硫酸镁干燥. 过滤浓缩的粗产物,经过硅胶层析柱纯化后,得到(2*S*/*R*,3*S*)-**9** 混合物无色油状物 1.9 g (82%). 经 HPLC {Kromasil C18 150 mm×4.5 mm, ϕ 5 μ m, (CH₃CN+0.1% TFA)/(H₂O+0.1% TFA)} 分析, (2*S*,3*S*)-**9** : (2*R*,3*S*)-**9** 的比例为 90 : 10. 主要产物: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, rotamers) δ : 7.37~7.28 (m, 5H), 5.80~5.61 (m, 1H), 5.17 (brs, 2H), 5.12~4.93 (m, 2H), 5.17~4.44 (m, 1/2H), 4.34~4.29 (m, 1/2H), 4.04~4.02 (m, 1/2H), 3.98~3.89 (m, 1/2H), 3.79 (m, 1H), 2.78~2.68 (m, 1H), 2.51~2.26 (m, 2H), 1.72~1.49 (m, 4H), 0.97 (s, 9H), 0.38 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, rotamers) δ : 155.6, 136.9, 135.6, 130.9, 128.3, 127.8, 128.7, 116.7, 69.7, 66.9, 56.1, 55.4, 37.8, 31.9, 28.4, 25.7, 22.7, 18.1, −4.7, −5.0; IR (film) $\nu_{\max}$: 2951, 2857, 1701, 1642, 1422, 1248, 1104 cm^{−1}; MS (ESI) *m/z*: 412.2 (M+Na⁺); HRMS (MALDI/DHB) calcd for C₂₂H₃₅NO₃SiNa (M+Na⁺): 412.2285, found 412.2283.

3.2.2 (3*R*)-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-2-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(**14**)的合成

将化合物 **13** (2.0 g, 8.7 mmol)和 DMAP (532 mg, 4.4 mmol)加入到装有 CH₂Cl₂ (35 mL)的烧瓶中降温至 0 °C, 加入 Boc₂O (2.28 g, 10 mmol)后再滴加三乙胺(TEA) (3.62 mL, 26 mmol), 自然升至室温连续搅拌 30 h. 用饱和 NH₄Cl 淬灭反应,分出有机相,水相用二氯甲烷萃取 (20 mL×3). 合并的有机相用饱和食盐水洗涤, MgSO₄ 干燥. 过滤浓缩及硅胶柱层析纯化后得无色液体 **14** (2.34 g, 86%). [α]_D²⁵ +22.08 (*c*, 1.40, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 4.17~4.20 (m, 1H), 3.63~3.69 (m, 2H), 1.95~2.00 (m, 1H), 1.80~1.90 (m, 3H), 1.49 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.086, 0.17 (each s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 171.9, 152.7, 82.7, 71.5, 45.5, 30.4, 27.9, 25.7, 19.9, 18.3, −4.60, −5.66; IR (KBr) ν : 2957, 2929, 2856, 1776, 1721, 1461, 1391, 1294, 839, 800 cm^{−1}. HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₃₁NNaO₄Si: 352.1920, found 352.1896.

3.2.3 (2*S*/*R*,3*S*)-2-烯丙基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(**16**)的合成

方法一: *N,O*-缩醛 **7** 与烯丙基三甲基硅烷反应得操作同第 3.3.1 节.

方法二: 将化合物 **14** (400 mg, 1.2 mmol) 置于 MeOH (15 mL) 中冷却至 0 °C 搅拌 5 min, 加入 NaBH₄ (55 mg, 1.5 mmol), 搅拌 1 h 后用饱和碳酸氢钠淬灭反应, 加入水(10 mL)稀释, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并的有用饱和食盐水洗涤, MgSO₄ 干燥. 直接浓缩得粗产物 **15** (402.4 mg, 1.2 mmol), 不经纯化, 直接用于下一步反应. 将化合物 **15** (402.4 mg, 1.2 mmol)、新制备的 HSO₂Ph (585 mg, 4.2 mmol) 和无水氯化钙(500 mg, 4.5 mmol) 加入到干燥的二氯甲烷(15 mL)中室温搅拌 15 h. 经 H₂O (15 mL) 淬灭反应后用二氯甲烷萃取(20 mL×3). 合并的有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥. 经硅胶漏斗过滤、浓缩后, 粗产物经硅胶柱层析得化合物 **8** (518 mg, 1.14 mmol, 产率 95%). 将 ZnCl₂ (2.8 mL, 0.5 mmol/mL in THF) 溶解在干燥的 CH₂Cl₂ (5 mL) 中, 然后缓慢滴加烯丙基化镁(1.4 mL, 1.7 mmol/mL in THF), 并在室温条件下搅拌 30 min 后冷却至 -78 °C. 取上述混合物 **8** (518 mg, 1.14 mmol) 溶解在干燥的 CH₂Cl₂ (15 mL) 中, 缓慢滴加到反应体系中. 在 -78 °C 反应 4 h 后自然升至室温继续搅拌 10 h. 向反应体系中加入 H₂O, 淬灭反应, 用 HCl 水溶液(10 mL, 1 mol/L) 稀释. 分液, 水相用 CH₂Cl₂ 萃取(20 mL×3), 合并的有机相用饱和食盐水洗涤, 干燥, 过滤浓缩. 粗产物经硅胶柱层析, 得到油状物 **16** (125 mg, 31%, *cis*:*trans*=91:9). 经分离后主要产物数据: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 8.32$ (*c* 1.75, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 5.80~5.71 (m, 1H), 5.50~5.11 (m, 2H), 4.16~4.09 (m, 1H), 3.81~3.78 (m, 1H), 2.87~2.76 (m, 1H), 2.37~2.29 (m, 1H), 2.25~2.20 (m, 1H), 1.99~1.92 (m, 1H), 1.72~1.60 (m, 2H), 1.40~1.28 (m, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.03 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 155.4, 134.5, 117.3, 67.0, 58.5, 38.6, 34.2, 26.8, 25.9, 25.7, 18.9, 17.7, -4.6, -4.9; IR (KBr) ν : 2954, 2928, 2858, 1677, 1464, 1425, 1252, 1141 cm⁻¹.

3.2.4 (2*R*,3*R*)-2-烯丙基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基吡啶(**18**)的合成

取化合物 **16** (170 mg, 0.48 mmol) 溶于干燥的 CH₂Cl₂ 中降温至 0 °C 搅拌. 然后将 TFA (0.37 mL, 4.8 mmol in 4 mL DCM) 缓慢滴加到反应体系中搅拌 2 h, TLC 检测原料消逝, 加入饱和 NaHCO₃ 淬灭反应. 分出有机相, 水相用 CH₂Cl₂ 萃取(20 mL×3), 合并的有机相用饱和食盐水洗涤. 经干燥, 过滤和浓缩, 所得粗产物经硅胶柱层析 [*V*(DCM):*V*(MeOH)=10:1, 2% TEA], 得到浅黄色油状物 **18** (90 mg, 73%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 2.58$ (*c* 0.43, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 5.87~5.81 (m, 1H), 5.10~5.04 (m, 2H), 3.73~3.71 (m, 1H), 3.05~

3.02 (m, 1H), 2.65~2.55 (m, 2H), 2.13 (t, *J*=7.2 Hz), 1.85~1.82 (m, 1H), 1.76~1.71 (m, 1H), 1.61~1.53 (m, 1H), 1.35~1.31 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.12~0.10 (m, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 136.5, 116.3, 67.6, 60.3, 46.3, 37.2, 32.4, 25.9, 21.3, 18.2, -4.3, -4.8; IR (KBr) ν : 2949, 2924, 2855, 2722, 1744, 1600, 1461, 1377, 1255 cm⁻¹; EI-MS *m/z*: 256 (*M*+H⁺, 100). HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₃₀NOSi (*M*+H)⁺: 256.2097, found 256.2095.

3.2.5 (2*R*,3*R*)-1,2-二烯丙基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基吡啶(**19**)的合成

将化合物 **18** (67 mg, 0.26 mmol) 置于干燥的 DMF 降温至 0 °C, 向反应体系中加入 NaH (18 mg, 0.39 mmol) 搅拌 20 min. 然后将烯丙基溴(0.09 mL, 1.1 mmol) 溶解在 DMF 中缓慢滴加. 自然升至室温搅拌 3 h, TLC 分析原料消失, 加入饱和 NH₄Cl 淬灭反应. 用 Et₂O 萃取 (20 mL×3), 合并有机相后用水洗涤三次, 饱和食盐水洗涤. 得到的乙醚溶液用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 粗产物经硅胶柱层析 [*V*(DCM):*V*(MeOH)=20:1, 2% TEA], 得到黄色油状物 (70 mg, 91%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 4.7$ (*c* 0.24, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 5.92~5.90 (m, 1H), 5.17 (dd, *J*=17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.12~5.10 (m, 1H), 5.05 (dd, *J*=17.2, 1.6 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J*=10.0, 0.8 Hz, 1H), 3.88~3.86 (m, 1H), 3.28~3.26 (m, 1H), 3.22~3.20 (m, 1H), 2.91~2.90 (m, 1H), 2.52~2.50 (m, 2H), 2.35~2.31 (m, 2H), 1.67~1.60 (m, 2H), 1.55~1.45 (m, 2H), 0.09 (s, 9H), 0.08 (m, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 139.3, 136.7, 116.7, 114.8, 70.1, 63.8, 57.1, 45.8, 29.8, 29.7, 25.9, 21.9, 18.1, -4.6, -4.7; IR (KBr) ν : 2956, 2923, 2853, 1740, 1602, 1462, 1372, 1248, 1119, 1094 cm⁻¹; EI-MS *m/z*: 296 (*M*+H)⁺. HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₃₆NOSi: 296.2410, found 296.2405.

3.2.6 (1*R*,9*aR*)-1-(叔丁基二甲基硅氧基)-2,3,4,6,9,9*a*-六氢-1*H*-喹啉(**20**)的合成

将化合物 **19** (60 mg, 0.2 mmol) 和 TsOH·H₂O (40 mg, 0.2 mmol) 加入到干燥的 DCM (10 mL) 中, 室温搅拌 30 min 后加入 Grubbs 2nd 催化剂(17 mg). 然后加热回流 5 h, TLC 检测原料消失, 停止加热, 自然降至室温, 反应体系用 CH₂Cl₂ (5 mL) 和 10% NaOH (10 mL) 稀释后分液. 水相用 CH₂Cl₂ 萃取(20 mL×3), 合并的有机相用饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩. 粗产物经硅胶柱层析 [*V*(DCM):*V*(MeOH)=20:1~10:1, 2% TEA], 得到化合物 **20** (28 mg, 53%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 7.25$ (*c* 0.28, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 5.78~5.76 (m, 1H), 5.61~5.58 (d, *J*=10.4 Hz, 0.5H), 5.50 (d, *J*=9.6 Hz, 0.5H),

3.86~3.79 (m, 1H), 3.25~3.21 (m, 1H), 2.93~2.86 (m, 2H), 2.50~2.41 (m, 2H), 2.16~2.10 (m, 1H), 2.00~1.98 (m, 1H), 1.96~1.91 (m, 2H), 1.88~1.85 (m, 1H), 1.82~1.75 (m, 2H), 1.55~1.46 (m, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 125.7, 124.9, 123.8, 69.1, 60.0, 54.9, 26.9, 26.8, 26.3, 20.7, 18.2, -5.38, -4.56, -4.61; IR (KBr) ν : 2953.98, 2925.58, 2854.50, 1741.54, 1459.98, 1377.14, 1259.64, 1124.74 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{NOSi}$: 268.2097, found 268.2099.

3.2.7 (1*R*,9*aR*)-1-(叔丁基二甲基硅氧基)-八氢-1*H*-喹啉(**21**)的合成

将化合物 **20** (34 mg, 0.13 mmol) 和 Pd/C (20 mg) 置于烧瓶中, Ar 置换后加入甲醇. 然后通入 101 kPa H_2 室温搅拌 7 h. TLC 检测当原料消失, 将反应通过硅胶漏斗过滤除去 Pd/C 后直接浓缩, 得到的粗品经硅胶柱层析 [$V(\text{DCM}) : V(\text{MeOH}) = 15 : 1$, 2% TEA], 得到化合物 **21** (32 mg, 85%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 5.74$ (c 0.75, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.66 (s, 1H), 2.84~2.91 (t, $J=11.2$ Hz, 2H), 1.91~2.07 (m, 3H), 1.75~1.80 (m, 3H), 1.57~1.72 (m, 3H), 1.26~1.50 (m, 4H), 0.91 (s, 9H), 0.02, 0.09 (each s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 70.09, 66.79, 57.34, 32.73, 26.15, 24.82, 20.14, 18.44, -4.55, -4.51; IR (KBr) ν : 2953.98, 2925.14, 2854.27, 1739.51, 1597.17, 1460.15, 1376.54, 1253.20, 836.95 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{NOSi}$: 270.2253, found 270.2253.

3.2.8 全保护常山碱异构体 **25** 的合成

向装有(2*S*/*R*,3*S*)-**9**混合物(1.87 g, 4.80 mmol)和碳酸氢钠(2.023 g, 20.04 mmol)反应瓶中加入干燥的二氯甲烷(100 mL)冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 5 min, 加入间氯过氧苯甲酸(60%, 4.85 g, 16.9 mmol)后, 自然升至室温搅拌 17 h, TLC 检测原料反应完全. 反应混合物用硅胶漏斗过滤, 滤液浓缩后粗产物经硅胶柱纯化, 得到含有四个极性相当的异构体混和物 **22** (1.46 g, 75%). 将化合物 **23** (584 mg, 4 mmol) 和 KOH (18 mg, 0.32 mmol) 盛入 100 mL 的二颈烧瓶中, 氮气置换后加入绝对甲醇(20 mL), 然后将含有混合物 **22** (1.46 g, 3.60 mmol) 的绝对甲醇(20 mL)滴入到反应瓶中. 加热回流 36 h. 反应停止后直接浓缩, 残余物中加入 40 mL 的氯仿和 20 mL 水, 完全溶解后分液, 水相用氯仿萃取两次, 合并的有机相用饱和食盐水洗涤一次, 干燥. 浓缩后残余物经硅胶柱纯化, 收集 TLC 上相互交叉的四个异构体混合物 **24** (1.33 g, 67%). 将混合物 **24** (1.33 g, 2.41 mmol) 溶于二氯甲烷(60 mL)中, 加入 DMP (1.31 g) 室温搅拌 4 h, TLC 检测反应完全. 用 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 淬灭, 分液, 水相用二氯甲烷萃取(30

mL $\times$ 3), 合并的有机相分别用碳酸氢钠水溶液和食盐水洗涤. 干燥浓缩后, 促产物经硅胶柱纯化, 得到(2*S*/*R*,3*S*)-**9** (1324 mg, 定量产率). 主要产物(2*S*,3*S*)-**9** 为半晶体. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 57.4$ (c 2.53, HCCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.28 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.78~7.71 (m, 2H), 7.52~7.47 (m, 1H), 7.38~7.24 (m, 5H), 5.20~5.05 (m, 3H), 4.94~4.79 (m, $J=2$ Hz, 3.95~3.83 (m, 2H), 3.07 (dd, $J=3$, 13.2 Hz, 1H), 2.94~2.89 (m, 1H), 2.71 (t, $J=12$ Hz, 1H), 1.78~1.68 (m, 2H), 1.55~1.43 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 201.9, 161.3, 156.4, 148.5, 147.2, 136.5, 134.5, 128.8, 128.3, 128.1, 127.8, 127.3, 127.0, 122.1, 69.3, 67.9, 54.0, 53.6, 38.6, 36.5, 29.9, 28.6, 26.0, 23.9, 18.2, -4.3, -4.6. HRMS (MALDI/DHB) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$: 550.2737, found 550.2752.

3.2.9 (+)-Febrifugine (**3**) 的合成

向化合物(2*S*/*R*,3*S*)-**9** (1306 mg, 0.303 mmol) 中加入 6 mol/L 的盐酸溶液(50 mL), 加热回流 4 h 后, 降温至 0 $^{\circ}\text{C}$, 在冰水浴冷却下用碳酸钾调节 pH=9. 后用氯仿萃取四次(40 mL $\times$ 4). 合并后的有机相用饱和食盐水洗涤 1 次后, 用无水碳酸钾/硫酸钠干燥. 过滤浓缩后, 所得黄褐色的固体加入乙醇(50 mL)加热回流 6 h, 浓缩后得浅黄色固体再用无水乙醇重结晶白色固体 **3** (650 mg, 73%). m.p. 139~140.5 $^{\circ}\text{C}$ (EtOH) (lit.^[10] 138~140 $^{\circ}\text{C}$); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 28.3$ (c 0.50, EtOH) [lit.^[10] $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 28$ (c 0.5, EtOH)]; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.20~8.12 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74~7.68 (m, 2H), 7.42~7.38 (m, 1H), 4.80 (d, $J=17.50$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J=17.5$ Hz, 1H), 3.20~3.16 (m, 1H), 3.01 (dd, $J=4.6$, 16.0 Hz 1H), 2.87~2.85 (m, 1H), 2.80~2.76 (m, 1H), 2.57~2.45 (m, 4H), 1.98~1.96 (m, 1H), 1.63~1.64 (m, 1H), 1.45~1.37 (m, 1H), 1.28~1.21 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 202.5, 161.0, 148.1, 146.5, 134.5, 127.5, 127.4, 126.7, 121.8, 72.0, 60.1, 54.8, 45.8, 43.8, 34.3, 25.5. HRESIMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$: 302.1505, found 302.1500.

References

- [1] (a) Fitch, R. W.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1345.
(b) Huang, P.-Q.; Guo, Z.-Q.; Ruan, Y.-P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1435.
(c) Silva, S. L.; Yaneris, M.-G.; Nagula, S.; Mario, J. S. *Synthesis* **2011**, 51.
- [2] (a) Guengeri, F.; Dimari, S. J.; Broquist, H. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2055.
(b) Colegate, S. M.; Dorling, P. R.; Huxtable, C. R. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2257.
- [3] Liao, Y. F.; Lal, A.; Moremen, K. W. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*,

- 28348.
- [4] Shaheen, P. E.; Stadler, W.; Elson, P.; Knox, J.; Winquist, E.; Bukowski, R. M. *Invest. New Drugs* **2005**, *23*, 577.
- [5] (a) Chou, T. Q.; Jang, C. S.; Fu, F. Y.; Kao, Y. S.; Huang, K. C. *Science (Chinese)*, **1947**, *29*, 49.
(b) Chou, T.-Q.; Fu, F. Y.; Kao, Y. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1765.
- [6] Linder, M. R.; Heckeroth, A. R.; Najdrowski, M.; Dauschies, A.; Schollmeyer, D.; Miculka, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4140.
- [7] (a) Waletzky, E.; Berkelhammer, G.; Kantor, S. *US 3320124*, **1967** [*Chem. Abstr.* **1968**, *68*, 39647].
(b) Elkin, M.; Reich, R.; Nagler, A.; Aingorn, E.; Pines, M.; De Groot, N.; Hochberg, A.; Vlodavsky, I. *Clin. Cancer Res.* **1999**, *5*, 1982.
- [8] (a) Kobayashi, S.; Ueno, M.; Suzuki, R.; Ishitani, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2175.
(b) Kobayashi, S.; Ueno, M.; Suzuki, R.; Ishitani, H.; Kim, H. S.; Wataya, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6833.
- [9] For recent asymmetric synthesis, see: (a) Okitsu, O.; Suzuki, R.; Kobayashi, S. *Synlett* **2000**, 989.
(b) Takeuchi, Y.; Azuma, K.; Takakura, K.; Abe, H.; Harayama, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2000**, 1643.
(c) Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3193.
(d) Takeuchi, Y.; Azuma, K.; Takakura, K.; Abe, H.; Kim, H. S.; Wataya, Y.; Harayama, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1213.
(e) Ooi, H.; Urushibara, A.; Esumi, T.; Iwabuchi, Y.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 953.
(f) Sugiura, M.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 477.
(g) Sugiura, M.; Hagio, H.; Hirabayashi, R.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 809.
(h) Sugiura, M.; Hagio, H.; Hirabayashi, R.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12510.
(i) Huang, P. Q.; Wei, B. G.; Ruan, Y. P. *Synlett* **2003**, 1663.
(j) Katoh, M.; Matsune, R.; Nagase, H.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6221.
(k) Ashoorzadeh, A.; Caprio, V. *Synlett* **2005**, 346.
(l) Takeuchi, Y.; Oshige, M.; Azuma, K.; Abe, H.; Harayama, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 868.
(m) Bora, S.; Oscar, L. V.; Veronique, B.; Cossy, J. *Synlett* **2008**, 1216.
(n) Sudhakar, N.; Srinivasulu, G.; Rao, G. S.; Rao, B. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2153.
(o) Wang, R.; Fang, K.; Sun, B.-F.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *Synlett* **2009**, 2301.
(p) Chen, W.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12546.
(q) Ashoorzadeh, A.; Archbald, G.; Caprio, V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4671.
(l) McLaughlin, N. P.; Evans, P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 518.
- [10] Liu, R.-C.; Huang, W.; Ma, J.-Y.; Wei, B.-G.; Lin, G.-Q. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4046.
- [11] (a) Liu, R.-C.; Wei, J.-H.; Wei, B.-G.; Lin, G.-Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2731.
(b) Huang, W.-F.; Li, Q.-R.; Chao, L.-M.; Lei, X.-S.; Wei, B.-G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4317.
(c) Huang, W.; Ma, J.-Y.; Yuan, M.; Xu, L.-F.; Wei, B.-G. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7829.
(d) Wang, X.-L.; Huang, W.-F.; Lei, X.-S.; Wei, B.-G.; Lin, G.-Q. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4919.
(e) Xarnod, C.; Huang, W.; Ren, R.-G.; Liu, R.-C.; Wei, B.-G. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6688.
- [12] (a) Jung, M. E.; Lyster, M. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, *7*, 315.
(b) Bates, R. W.; Dewey, M. R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3706.
- [13] Wijdeven, M. A.; Botman, P.; Wijnmans, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4005.
- [14] Brown, D. S.; Charreau, P.; Ley, S. V. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1311.

(Cheng, F.)