Lycogarubin C 和 Lycogalic Acid A 的全合成

周妮妮 史倩 谢志翔*

(兰州大学功能有机分子化学国家重点实验室 兰州 730000)

摘要 Lycogarubin C 和 Lycogalic acid A 是用于研究 DNA 拓扑异构酶 I (Topo I) 抑制剂的重要海洋天然产物。我们以叔丁基二甲硅基(TBS)保护的 3-丁炔-1 醇为起始原料, 以二甲基 1,2,4,5-四嗪-3,6-二羧酸酯与炔的杂/逆 Diels-Alder 反应为关键反应, 经 1,2-二嗪还原, Swern 氧化, Fischer 吲哚合成等八步反应实现了 Lycogarubin C 的全合成, 再将 Lycogarubin C 以氢氧化钾处理得到 Lycogalic acid A。

关键词 Lycogarubin C; Lycogalic acid A; 杂逆 Diels-Alder 反应; Swern 氧化; Fischer 吲哚合成

Total Synthesis of Lycogarubin C and Lycogalic Acid A

Zhou, Nini Shi, Qian Xie, Zhixiang*

(State Key Laboratory of Applied Organic Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou 730000)

Abstract Lycogarubin C and lycogalic acid A are key marine natural products which are used in studies on inhibitor of DNA Topoisomerase-I. With (but-3-ynloxy)(tert-butyl)dimethylsilane as starting material, lycogarubin C was prepared in the process with 8 steps, via hetero-/retro-Diels-Alder reaction, reduction of 1,2-diazine, Swern oxidation, and Fischer indole synthesis as the key reactions, and lycogalic acid A was also obtained in the reaction of lycogarubin C with potassium hydroxide.

Keywords lycogarubin C; lycogalic acid A; hetero-/retro-Diels-Alder reaction; Swern oxidation; Fischer indole synthesis

双吲哚生物碱是一类具有重要生物活性的天然产物^[1], 其优良生物活性和结构多元化引起众多合成化学家的极大兴趣, 并发展了一些化学和生物合成方法^[2]。Spiroindimicins A~D(图 1)是最近从深海放线菌中分离得到的新的双吲哚生物碱, 生物活性研究表明 Spiroindimicins B~D 具有适度抑制多种癌细胞活性^[3]。Lynamycin D^[4]则被认为是 Spiroindimicins A~D 的生源合成前体。Lycogarubin C 和 Lycogalic acid A 是 Steglich 和 Asajawal 两个研究小组在 1994 年分别独立从海洋微生物粘液菌属粉瘤菌子实体中分离得到的海洋天然产物^[5]。研究表明 Lycogalic acid A 是生物合成吲哚[2,3-*a*]呋喃生物碱蝴蝶霉素和星孢菌素等 DNA 拓扑异构酶-I 抑制剂的关键中间体^[6]。因此, Lycogarubin C 和 Lycogalic acid A 以其独特的应用价值和分子结构在化学界备受关注。Lycogalic acid A 的生源合成途径由 Sherman 与其合作者推测并证实由两分子的色氨酸经二

图 1 代表性双吲哚生物碱的结构

Figure 1 The representative examples of bisindole alkaloids

* E-mail: xiezix@lzu.edu.cn

Received March 11, 2014; revised April 8, 2014; published online April 16, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21072083, 21272104), the Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education of China (No. 20110211110009) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. lzujbky-2012-56).

国家自然科学基金(Nos. 21072083 和 21272104)、教育部博士点基金(No. 20110211110009)、中央高校基本科研业务费专项资金(No. lzujbky-2012-56)资助项目。

聚脱氨基、脱氢和环化得到^[7]. 迄今为止, Steglich, Fürster, Gribble, Boger 和沈月毛等^[5a,8]分别以化学的方法完成了 Lycogarubin C 和 Lycogalic acid A 的全合成. Steglich 等^[5a,8b]报道了以 3-吲哚基丙酮酸甲酯为原料, 由一锅法进行氧化偶联及氨化的仿生合成策略完成 Lycogarubin C 的合成. Fürster 等^[8a]以 3-吲哚硼酸衍生物和 3,4-二溴-1*H*-吡咯-2,5-二甲酸甲酯为原料采用钯催化的 Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应为关键反应完成 Lycogarubin C 的合成. 在 2010 年, Gribble 等^[8c]和 Boger 等^[8d]分别采用 (Z)-1,2-二(3-吲哚基)-乙烯和 1,2-二(3-吲哚基)-乙炔为关键中间体, 采用杂/逆 Diels-Alder 反应和 1,2-二噁还原为关键反应完成了 Lycogarubin C 的合成, Boger 还进一步完成 Lycogalic acid A 的合成. 最近沈月毛等^[8e]报道以 Hinsberg 反应合成 3,4-二羟基吡咯二甲酸甲酯衍生物, 并进一步以钯催化的 Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应完成 Lycogarubin C 和 Lycogalic acid A 的全合成, 同时还研究了它们的抗肿瘤活性.

双吲哚生物碱优良的生物活性和结构多元化也引起我们研究小组的兴趣, 希望设计一个共同的中间体来

合成此类天然产物, 如图 2 所示, 经过关键前体化合物 **3** 可以合成 spiroindimicins B 和 D. 另外化合物 **3** 经 Fischer 吲哚反应可以合成 Lycogarubin C, 进一步可以合成吲哚[2,3-*a*]呋喃生物碱 arcyriflavin A^[1]. 在本文中我们介绍 Lycogarubin C (**1**)和 Lycogalic acid A (**2**)的合成研究.

1 结果与讨论

如图 3 所示, 我们^[9]以 TBS 保护的 3-丁炔-1 醇(**4**)为原料, 在三氟化硼乙醚和正丁基锂作用下与环氧乙烷反应以 78%的收率得到 TBS 单保护的 3-己炔-1,6-二醇(**5**). 用化合物 **5** 与二甲基 1,2,4,5-四嗪-3,6-二羧酸酯(**7**)进行杂逆 D-A 反应^[10], 在高温反应条件下有内酯生成, 却无法得到杂逆 D-A 目标产物. 用 TBS 保护化合物 **5** 中的一级醇得到 TBS 双保护的 3-己炔-1,6-二醇 **6**. 化合物 **6** 与化合物 **7** 进行杂逆 D-A 反应可以顺利进行, 并以 97%的产率得到目标产物 **8**^[11]. 尝试以 TBAF, HF, MeOH-HCl 或三氟化硼乙醚等作用于二噁杂环 **8** 时, 均

图 2 代表性双吲哚生物碱的反合成分析

Figure 2 Retrosynthetic analyses of the representative examples of bisindole alkaloids

Reagents and conditions: (a) ethylene oxide, *n*-BuLi, BF₃·Et₂O, THF, 78%; (b) DMAP, Et₃N, TBSCl, DCM, r.t., 85%; (c) mesitylene, 140 °C, 4 d, 97%; (d) Zn, HOAc, 54%; (e) BF₃·Et₂O, DCM, r.t., 100%

图 3 尝试合成关键中间体 **3**

Figure 3 The route of synthesis of key intermediate **3**

无法将化合物 **8** 中的 TBS 保护基脱除. 分析可能是二噻杂环对反应条件不耐受造成的, 因此, 以锌粉将二噻杂环化合物 **8** 还原得到吡咯化合物 **9**^[12], 吡咯化合物 **9** 在三氟化硼乙醚作用下顺利的将两个保护基脱除^[13]得到化合物 **10**. 但是尝试许多氧化条件, 比如 DMSO-TFAA, PCC, PDC, DMP, Ley's 氧化等都无法将化合物 **10** 转化为双醛化合物 **3**.

考虑到在多数氧化条件下原料化合物 **10** 被氧化分解, 分析原因可能是吡咯上的 NH 被氧化所致, 所以选择以 Boc 为保护基将吡咯 NH 保护后再脱除 TBS, 最后以化合物 **12** 为底物进行氧化反应. 如图 4 所示, 化合物 **9** 经 Boc 保护得到化合物 **11**, 经三氟化硼乙醚脱除 TBS 保护基以 85% 的收率得到化合物 **12**. 化合物 **12** 在 DMSO-(COCl)₂ 作用下以 70% 的产率转化为双醛化合物 **13**^[14], 在多聚磷酸作用下, 化合物 **13** 与苯肼反应在生成吲哚的同时脱除 Boc 保护基, 以 49% 的产率得到目标化合物 **1**^[15], 为提高收率尝试其它的反应条件如在醋酸、氯化锌作用下化合物 **13** 与苯肼反应不能得到化合物 **1**. 在 DABCO, Pd(OAc)₂ 等作用下, 化合物 **13** 与邻碘苯胺反应也不能得到所需要的吲哚化合物. Lycogarubin C (**1**) 在 KOH 作用下可以 95% 的产率转化为 Lycogalic acid C (**2**)

Reagents and conditions: (a) DMAP, Et₃N, (Boc)₂O, r.t., 100%; (b) BF₃·Et₂O, DCM, r.t., 85%; (c) DMSO, (COCl)₂, Et₃N, -78 °C, 70%; (d) PPA, PhNHNH₂, THF, reflux, 49%; (e) KOH, THF, H₂O, reflux, 95%

图 4 Lycogarubin C (**1**)和 Lycogalic acid A (**2**)的合成路线
Figure 4 The route of synthesis of lycogarubin C (**1**) and lycogalic acid A (**2**)

acid A (**2**)^[8d]. 化合物 **1** 和 **2** 的波谱数据与文献报道^[5]吻合, 至此我们完成了 Lycogarubin C 和 Lycogalic acid A 的合成.

2 结论

以 TBS 保护的 3-丁炔-1 醇(**4**)为起始原料, 经杂逆 D-A 反应, Swern 氧化反应, Fischer 吲哚反应等八步反应, 实现了 Lycogarubin C (**1**)的全合成, 最后对 Lycogarubin C (**1**)进行皂化反应得到 Lycogalic acid A (**2**). 以中间体化合物 **13** 为原料合成 Spiroindimicins A~D 的研究仍在继续中.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

¹H NMR 和 ¹³C NMR 分别由 Bruker-400 型核磁共振仪在 400 和 100 MHz 测定, TMS 为内标. 高分辨质谱以 Bruker ApexII 型质谱仪测定, ESI 源. 红外谱图由 Bruker Vector-22FTIR 型红外光谱仪, KBr 晶片涂膜法测定. 薄层层析(TLC)和柱层析分别使用山东青岛海洋化工厂生产的 200~300 目柱层析硅胶. 实验中所用原料均为商品试剂, 未经进一步纯化.

3.2 实验方法

3.2.1 化合物 **5** 的合成

首先将 1.0 g (5.4 mmol, 1.0 equiv.)化合物 **4**(以 3-丁炔-1-醇为原料参照 Chaudhary 等^[16]报道的方法制得)置于 100 mL 的圆底烧瓶中, 加入 THF 使其溶解, 然后降至 -78 °C, 加入 2.6 mL 2.5 mol/L 的正丁基锂(6.5 mmol, 1.2 equiv.), 于 -78 °C 反应 15 min, 随后, 加入 0.5 mL 环氧乙烷(9.8 mmol, 1.8 equiv.)和 0.8 mL 三氟化硼乙醚(6.5 mmol, 1.2 equiv.), -78 °C 反应 10 min 后, 再置于室温下反应 1 h, 最后以饱和氯化铵淬灭反应, 加入乙醚萃取, 水洗两次, 饱和食盐水洗一次, 取有机相以无水 MgSO₄ 干燥, 粗品以 *V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯)=10:1 柱层析, 得化合物 **5** 无色油状物 960 mg, 产率 78%. *R*_f=0.4 [*V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯)=4:1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.72~3.66 (m, 4H), 2.44~2.36 (m, 4H), 1.94 (s, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 79.6, 77.6, 62.2, 61.2, 25.9, 23.2, 18.3, -5.3; IR (neat) *v*: 3423, 2954, 2930, 2858, 1471, 1387, 1361, 1255, 1105, 1056, 1007, 915, 837, 812, 777, 722, 663 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₂₄O₂SiNa (M+Na)⁺ 251.1438, found 251.1435.

3.2.2 化合物 **6** 的合成

首先将 2.76 g (12.1 mmol, 1.0 equiv.)化合物 **5** 置于

100 mL 的圆底烧瓶中, 加入干燥的二氯甲烷 30 mL 溶解, 随后, 加入 47 mg DMAP (0.38 mmol, 0.031 equiv.) 和 657 mg (26.7 mmol, 2.2 equiv.) 干燥的三乙胺, 10 min 后, 加入 2.7 g TBSCl 固体 (17.9 mmol, 1.5 equiv.), 室温下反应 10 h, 最后以饱和氯化铵将基淬灭, 分出有机相, 以二氯甲烷萃取水相两次, 合并有机相, 以水, 饱和食盐水洗涤, 以无水 MgSO_4 干燥, 粗品以石油醚作洗脱剂进行柱层析, 得化合物 **6** 无色油状液体 3.5 g, 产率 85%. $R_f=0.8$ [$V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯})=30 : 1$]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.68 (t, $J=4.3$ Hz, 2 H), 2.37~2.32 (m, 2 H), 0.89 (s, 9 H), 0.06 (s, 6 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 78.1, 62.3, 25.9, 23.1, 18.3, -5.3; IR (neat) ν : 2955, 2930, 2885, 2858, 1471, 1386, 1361, 1255, 1220, 1140, 1103, 1059, 1007, 938, 916, 837, 812, 777, 722, 663 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{NSi}_2$ ($\text{M} + \text{NH}_4$) $^+$ 360.2749, found 360.2752.

3.2.3 化合物 **8** 的合成

将 0.9 g 化合物 **7** (参照 Boger 报道的方法以重氮乙酸乙酯为原料合成^[10]) (4.52 mmol, 1.6 equiv.) 和 1.0 g 化合物 **6** (2.91 mmol, 1.0 equiv.) 两种原料同时置于反应瓶中, 以干燥的 1,3,5-三甲苯作溶剂, 体系呈亮红色, 140 $^\circ\text{C}$ 反应, 24 h 后, 再往体系中补入 0.6 g 化合物 **7** (2.90 mmol, 1.0 equiv.), 继续于 140 $^\circ\text{C}$ 反应 72 h, 停止反应 (共反应 4 d), 反应液减压浓缩, 残余物以 PE : EA = 8 : 1 作洗脱剂进行柱层析, 得化合物 **8** 黄了固体物 1.44 g, m.p. 28~30 $^\circ\text{C}$ 产率为 97%. $R_f=0.5$ [$V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯})=4 : 1$]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.26 (s, 3 H), 4.07 (t, $J=6.4$ Hz, 2 H), 3.51 (t, $J=6.4$ Hz, 2 H), 1.03 (s, 9 H), 0.15 (s, 6 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.7, 154.0, 139.4, 62.7, 53.1, 31.0, 25.7, 18.2, -5.7; IR (neat) ν : 2955, 2930, 2885, 2858, 1738, 1471, 1440, 1382, 1362, 1260, 1196, 1155, 1097, 1072, 1007, 922, 837, 779, 736, 665 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 513.2811, found 513.2804.

3.2.4 化合物 **9** 的合成

首先将 1.0 g 化合物 **8** (1.95 mmol, 1.0 equiv.) 和 1.3 g 活化锌粉 (19.88 mmol, 10.0 equiv.) 置于 100 mL 的圆底烧瓶中, 再加入经纯化处理的冰醋酸 30 mL, 室温下反应 4 h, 再加入 1.3 g 活化锌粉 (19.88 mmol, 10.0 equiv.), 并将该反应体系升温至 80 $^\circ\text{C}$, 反应 30 min. 反应结束后将反应液减压浓缩, 残余物中加入二氯甲烷, 过滤, 取滤液, 减压浓缩后直接柱层析, 以 $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯})=8 : 1$ 作洗脱剂, 得化合物 **9** 白色固体 0.54 g, 产率 54%. m.p. 78~80 $^\circ\text{C}$; $R_f=0.5$ [$V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯})=1 : 1$]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.88 (s,

6H), 3.69 (t, $J=7.2$ Hz, 4H), 3.00 (t, $J=7.2$ Hz, 4H), 1.63 (s, 1H), 0.86 (s, 18H), 0.01 (s, 12H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 161.0, 128.7, 121.8, 63.6, 51.7, 28.3, 25.9, 18.3, -5.4; IR (neat) ν : 3001, 2953, 2928, 2883, 2856, 1718, 1694, 1470, 1435, 1296, 1271, 1257, 1204, 1193, 1135, 1092, 856, 835, 776, 729, 661 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{NO}_6\text{Si}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 500.2858, found 500.2861.

3.2.5 化合物 **10** 的合成

首先将 0.61 g 化合物 **9** (1.22 mmol, 1.0 equiv.) 置于 50 mL 的圆底烧瓶中, 以二氯甲烷溶解, 再于搅拌状态下加入 0.90 mL (7.14 mmol, 5.8 equiv.) 三氟化硼乙醚, 加毕物料后, 室温下反应 8 h. 以饱和碳酸氢钠淬灭反应, 分出有机相, 再以二氯甲烷萃取一次, 合并二氯甲烷相, 以饱和食盐水洗涤一次, 无水 MgSO_4 干燥, 粗品以 $V(\text{DCM}) : V(\text{MeOH})=30 : 1$ 作洗脱剂, 进行柱层析, 得化合物 **10** 白色固体 0.33 g, 产率 100%. m.p. 126~127 $^\circ\text{C}$; $R_f=0.2$ [$V(\text{二氯甲烷}) : V(\text{甲醇})=30 : 1$]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.90 (s, 6H), 3.85 (t, $J=6.0$ Hz, 4H), 3.05 (t, $J=6.0$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 162.7, 129.5, 123.6, 63.7, 52.1, 29.2; IR (neat) ν : 3412, 3286, 2953, 2891, 1720, 1698, 1562, 1471, 1439, 1430, 1287, 1267, 1190, 1129, 1038, 1019, 1007, 976, 945, 785, 761, 625 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_6$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 272.1129, found 272.1127.

3.2.6 化合物 **11** 的合成

首先将 1.7 g 化合物 **9** (3.41 mmol, 1.0 equiv.) 置于 100 mL 的圆底烧瓶中, 以二氯甲烷溶解, 再加入 0.95 mL 三乙胺 (6.82 mmol, 2.0 equiv.) 和 0.25 g DMAP (2.05 mmol, 0.6 equiv.), 室温下搅拌 15 min, 最后加入 2.3 g Boc_2O (10.54 mmol, 3.1 equiv.), 加毕物料后反应 4 h (体系呈暗棕色), 以饱和氯化铵淬灭反应, 分出有机相, 以水洗, 饱和食盐水洗, 以无水 MgSO_4 干燥, 粗品以 PE : EA = 20 : 1 作洗脱剂, 进行柱层析, 得化合物 **11** 白色固体 2.0 g, 产率 100%. m.p. 57~58 $^\circ\text{C}$; $R_f=0.6$ [$V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯})=8 : 1$]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.86 (s, 6H), 3.67 (t, $J=7.6$ Hz, 4H), 2.95 (t, $J=7.6$ Hz, 4H), 1.62 (s, 9H), 0.87 (s, 18H), 0.01 (s, 12 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 160.6, 149.3, 128.5, 123.2, 85.5, 63.6, 51.8, 28.4, 27.3, 25.9, 18.3, -5.4; IR (neat) ν : 2955, 2931, 2885, 2858, 1781, 1725, 1715, 1550, 1462, 1471, 1437, 1382, 1374, 1358, 1247, 1157, 1143, 1102, 1006, 927, 837, 811, 777 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{54}\text{NO}_8\text{Si}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 600.3382, found 600.3374.

3.2.7 化合物 **12** 的合成

首先将 2.0 g 化合物 **11** (3.34 mmol, 1.0 equiv.) 置于

100 mL 的圆底烧瓶中, 以二氯甲烷溶解, 再于搅拌状态下加入 0.43 mL 三氟化硼乙醚(3.41 mmol, 1.0 equiv.), 加毕物料后, 室温下反应 8 h. 以饱和碳酸氢钠淬灭反应, 分出有机相, 再以二氯甲烷萃取一次, 合并二氯甲烷相, 以饱和食盐水洗涤一次, 无水 MgSO_4 干燥, 粗品以 $V(\text{二氯甲烷}):V(\text{甲醇})=50:1$ 作洗脱剂, 进行柱层析, 得化合物 **12** 白色固体 0.93 g, 产率 85%. m.p. 122~123 °C; $R_f=0.6$ [$V(\text{二氯甲烷}):V(\text{甲醇})=10:1$]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.87 (s, 6 H), 3.81 (t, $J=7.6$ Hz, 4H), 2.98 (t, $J=7.6$ Hz, 4H), 2.48 (s, 2H), 1.62 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 160.7, 149.1, 129.0, 123.2, 85.8, 62.8, 52.0, 27.8, 27.3; IR (neat) ν : 3396, 2981, 2954, 2883, 1776, 1719, 1549, 1437, 1373, 1357, 1249, 1156, 1142, 1099, 1045, 841, 778 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_8\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 394.1472, found 394.1478.

3.2.8 化合物 **13** 的合成

首先将 215 μL 干燥的 DMSO (3.03 mmol, 13.1 equiv.)置于 50 mL 的圆底烧瓶中, 再加入 10 mL 二氯甲烷, 并降至-78 °C, 再加入 130 μL 重蒸的草酰氯(1.33 mmol, 5.7 equiv.), DMSO-草酰氯于-78 °C反应 15 min 后, 加入 86 mg 化合物 **12** 的 10 mL 二氯甲烷溶液, 加毕物料后, 于-78 °C反应 1 h, 再加入 370 μL 的三乙胺(2.65 mmol, 11.4 equiv.), 继续于-78 °C反应 0.5 h, 最后置于室温下, 加入饱和氯化铵淬灭反应, 分出有机相, 以二氯甲烷萃取水相一次, 合并有机相, 以饱和食盐水洗涤一次, 无水 MgSO_4 干燥, 粗品以 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=2:1$ 作洗脱剂, 进行柱层析, 得化合物 **13** 黄色油状液体 60 mg, 产率 70%. $R_f=0.2$ [$V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=2:1$]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.63 (s, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.80 (s, 4H), 1.65 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 197.9, 159.8, 148.4, 123.8, 122.3, 86.5, 52.1, 39.7, 27.2; IR (neat) ν : 3056, 2956, 2986, 2926, 2851, 1777, 1723, 1588, 1439, 1373, 1265, 1246, 1154, 1118, 739, 705 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_8\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 390.1159, found 390.1162.

3.2.9 Lycogarubin C (**1**)的合成

首先将化合物 **13** (30 mg, 0.082 mmol)和苯肼(31 mg, 0.287 mmol)置于 25 mL 的单口圆底烧瓶中, 以干燥的四氢呋喃 5 mL 溶解后加入多聚磷酸(270 mg, 0.64 mmol), 然后回流反应 2 h. 反应结束后往体系中加入乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠, 分出有机相, 并以乙酸乙酯萃取水相两次, 合并有机相, 以饱和食盐水洗涤一次, 无水 Na_2SO_4 干燥, 粗品以 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=3:1$ 作洗脱剂, 进行柱层析, 得 Lycogarubin C (**1**)黄色固体

16 mg, 收率 49%. m.p. 123~125 °C; $R_f=0.2$ [$V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=1:1$]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (s, 2H), 7.26~7.23 (m, 3H), 7.14~7.06 (m, 3H), 7.00~6.93 (m, 3H), 6.86 (s, 2H), 3.69 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 171.0, 135.5, 127.6, 125.0, 124.4, 122.6, 121.5, 120.1, 119.4, 110.9, 108.8, 51.7; IR (neat) ν : 3409, 2925, 1702, 1514, 1457, 1267, 1239, 1121, 1097, 1063, 925, 794, 741, 668, 581, 501, 436 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{K}$ ($\text{M}+\text{K}$) $^+$ 452.1007, found 452.1004.

3.2.10 Lycogalic acid A (**2**)的合成

将 Lycogarubin C (**1**) (18 mg, 0.04354 mmol)置于 10 mL 的单口圆底烧瓶中, 加入 1 mL THF 和 1 mL 水将其溶解, 再加入 KOH (17.7 mg, 0.3154 mmol), 回流反应 6 小时. 反应结束后以稀盐酸调节体系 pH 2~3, 然后以乙酸乙酯萃取(10 mL $\times$ 4). 合并有机相, 以饱和食盐水洗涤一次, 无水 Na_2SO_4 干燥, 粗品以 $V(\text{甲苯}):V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{甲酸})=35:10:1$ 为洗脱剂柱层析, 得 Lycogalic acid A (**2**)黄褐色固体 16 mg, 产率 95%. m.p. 186~188 °C. $R_f=0.3$ [$V(\text{甲苯}):V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{甲酸})=25:10:1$]; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.37~7.29 (m, 2H), 7.22 (dd, $J=3.6, 8.0$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.96 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.82~6.76 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 163.1, 137.4, 129.9, 129.2, 128.0, 125.9, 121.7, 120.7, 119.5, 111.8, 109.6; IR (KBr) ν : 3412, 2950, 1688, 1543, 1509, 1437, 1382, 1241, 1094, 1056, 1102, 967, 831, 788, 752, 581, 543, 497, 427 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 403.1401, found 403.1410.

References

- [1] Sanchez, C.; Mendez, C.; Salas, J. A. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 1007.
- [2] Ryan, K. S.; Drennan, C. L. *Chem. Biol.* **2009**, *16*, 351.
- [3] Zhang, W. J.; Liu, Z.; Li, S. M.; Yang, T. T.; Zhang, Q. B.; Ma, L.; Tian, X. P.; Zhang, H. B.; Huang, C. G.; Zhang, S.; Ju, J. H.; Shen, Y. M.; Zhang, C. S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3364.
- [4] McArthur, K. A.; Mitchell, S. S.; Tsueng, G.; Rheingold, A.; White, D. J.; Grodberg, J.; Lam, K. S.; Potts, B. C. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1732.
- [5] (a) Frode, R.; Hinze, C.; Josten, I.; Schmidt, B.; Steffan, B.; Steglich, W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1689.
(b) Hashimoto, T.; Yasuda, A.; Akazawa, K.; Takaoka, S.; Tori, M.; Akazawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2559.
- [6] Knolker, H.-J.; Reddy, K. R. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303.
- [7] Nishizawa, T.; Gruschow, S.; Jayamaha, D.-H. E.; Nishizawa-Haraha, C.; Sherman, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 724.
- [8] a) Fürstner, A.; Krause, H.; Thiel, O. R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6373.

- (b) Hinze, C.; Kreipl, A.; Terpin, A.; Steglich, W. *Synthesis* **2007**, 4, 608.
- (c) Fu, L. F.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 537.
- (d) Oakdale, J. S.; Boger, D. L. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1132.
- (e) Chen, W.; Hao, H. L.; Zhang, C. L.; Shen, Y. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 797 (in Chinese).
- (陈旺, 郝慧琳, 张晨露, 沈月毛, 有机化学, **2014**, 34, 797.)
- [9] Kawasaki, Y.; Ishikawa, Y.; Igawa, K.; Tomooka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 20712.
- [10] Boger, D. L.; Coleman, R. S.; Panek, J. S.; Huber, F. X.; Sauer, J. J. *Org. Chem.* **1985**, 50, 5377.
- [11] Lionel, M.; Severin, O.; Naran G.; Alexandre, C.; Julius, R. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 20, 1673.
- [12] Boger, D. L.; Soenen, D. R.; Boyce, C. W.; Hedrick, M. P.; Jin, Q. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2479.
- [13] Eggen, M.; Nair, S. K.; Georg, G. I. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1813.
- [14] Hollinshead, D. M.; Howell, S. C.; Ley, S. V.; Mahon, M.; Ratcliffe, N. M.; Worthington, P. A. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1983**, 1579.
- [15] Wang, J.-J.; Shim, Y.-K.; Jiang, G.-J.; Imafuku, K. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, 40, 1075.
- [16] Chaudhary, S. K.; Hernandez, O. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 99.

(Lu, Y.)