

## 白藜芦醇低聚物的化学选择性合成

李文玲\* 吕 腾 杨玉华 杨亚东

(兰州交通大学化学与生物工程学院 兰州 730070)

**摘要** 白藜芦醇低聚物是单体在生物酶作用下相互偶合而形成的一类多酚化合物, 从生源途径出发的仿生合成法在过去 30 多年得到了广泛研究, 近年来, 应用各种新颖的高化学选择性的串联反应来构建此类低聚物的复杂结构已成为一个新的研究热点, 目前多数集中于消旋物的化学合成, 不对称合成研究才刚刚起步. 介绍了近 7 年来国内外有关白藜芦醇低聚物的化学合成方法, 并对目前研究中存在的问题和今后发展方向进行了探讨.

**关键词** 白藜芦醇; 低聚; 化学选择性; 全合成

## Chemoselectively Synthesis of Resveratrol Oligomers

Li, Wenling\* Lü, Teng Yang, Yuhua Yang, Yadong

(School of Chemical and Biological Engineering, Lanzhou Jiaotong University, Lanzhou 730070)

**Abstract** Resveratrol oligomers are a class of plant polyphenols which are formed in nature by oxidative oligomerization of resveratrol catalyzed by enzymes and have received considerable attention of synthetic chemists on account of their structural complexity and diverse biological activities. The biomimetic synthetic strategy based on the oxidative coupling reaction has been extensively studied over the past thirty years, but the lacks of regio- or stereo-selectivity impose restrictions on its universal application. Recently, The synthetic efforts on the diverse skeletons of these oligomers through novel and effective cascade reactions has been a hot research topic and have achieved dramatic success. And they were mostly focused on the synthesis of racemates and the asymmetric synthesis research on these oligomers has just started. In this paper, the progress in the chemical syntheses of resveratrol oligomers in recent seven years is reviewed in detail and the future synthetic trend of oligos-tilbenes is also prospected.

**Keywords** resveratrol; oligomerization; chemoselectivity; total synthesis

二苯乙烯低聚物是自然界分布最为广泛的一类多酚类天然化合物, 其单体主要由白藜芦醇(resveratrol, **1**)及其衍生物(如异丹叶大黄素和白皮杉醇等)构成, 虽然二苯乙烯单体是一个相对较小的化学结构单元, 但其中反应活性很高的多个酚羟基、1 个共轭双键和 2 个芳环, 在生物体内酶的作用下, 能够产生多种自由基, 它们以各种方式进行偶合, 从而形成结构多样的二聚物, 比如至少含有 1 个二氢茛环、二氢呋喃环、七元环、八元环, 甚至九元环, 以及包括比如[3,2,1]-或[3,3,0]-等稠合二元环结构, 如 **2**~**12**(图 1), 这些二聚体又可进一步相互偶合, 生成聚合度不等的复杂低聚物<sup>[1~3]</sup>. 从 1977 年 Langcake 分离出第一个白藜芦醇二聚物(+)– $\epsilon$ -viniferin (**2**)以来的 30 多年里, 已有近 300 多种二苯乙烯低聚物

从 10 多种植物中分离出来<sup>[4,5]</sup>, 它们大都具有明显的生物活性, 比如抗菌、抗炎、抗病毒、抗氧化、抗艾滋病活性以及保肝作用等, 引起了生物及化学界的广泛关注, 许多化学家开始致力于此类化合物的合成研究.

由于从低聚物的生源途径出发, 以二苯乙烯单体的氧化偶联反应为关键步骤的仿生合成方法是构建二苯乙烯低聚物骨架最方便快捷的途径. 因此从 1977~2006 年期间, 所有二苯乙烯低聚物的合成研究都采用仿生合成途径, 并已取得了丰富的成果<sup>[6]</sup>. 对于像化合物 **2**~**7** 等具有明显生源关系的白藜芦醇低聚物, 通常用单体的氧化偶联反应来制备, 这种仿生合成方法简捷高效. 但氧化偶联反应的产物类型与单体结构, 氧化剂, 反应溶剂及温度等因素密切相关, 而且传统的氧化偶联

\* E-mail: liwl@mail.lzjtu.cn

Received August 19, 2013; revised September 27, 2013; published online September 30, 2013.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21062010), the "Qing Lan" Talent Engineering Funds of Lanzhou Jiaotong University (No. QL-08-06A).

国家自然科学基金(No. 21062010)、兰州交通大学青蓝人才工程基金(No. QL-08-06A)资助项目.

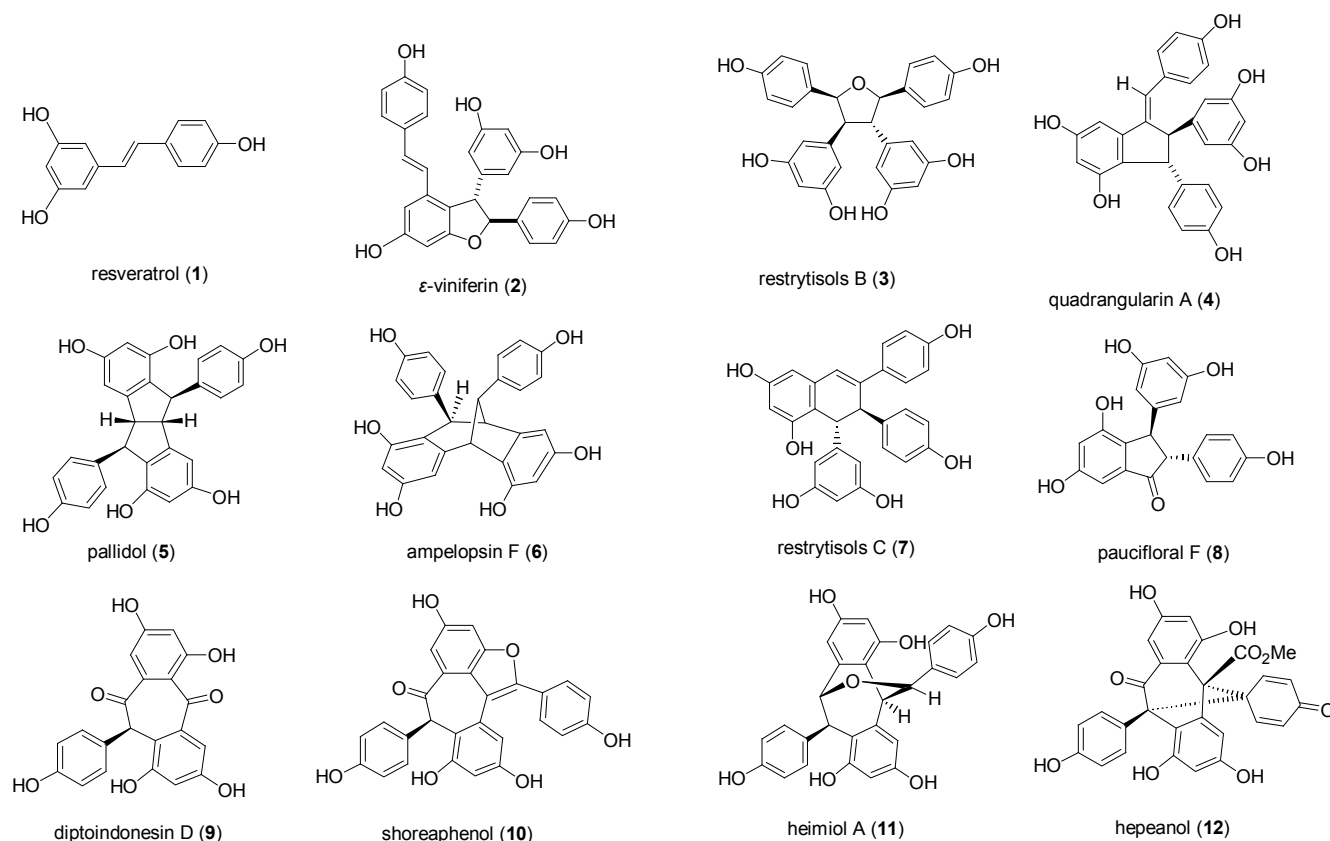


图1 代表性的天然白藜芦醇低聚物  
Figure 1 Selected natural resveratrol oligomers

反应缺乏区域及立体选择性控制,使得偶联方式复杂多样,反应产率普遍较低,产物分离困难,极大地限制了仿生合成法在二苯乙烯类低聚物合成研究中的广泛应用。又由于近年来分离鉴定的一些生源关系不明显的具有特殊环状结构的白藜芦醇低聚物,如化合物 8~12,很难通过仿生合成途径来直接获得。因此,从2007年开始,一些研究小组利用多步化学合成法制备此类低聚物,极大地拓展了白藜芦醇低聚物的合成方法,并成为一个新的研究热点。

近两年, Snyder, Quideau, 以及 Velu 研究小组<sup>[7~10]</sup>以他们各自的研究工作为基础,分别发表了二苯乙烯低聚物合成方法的相关综述,侧重点各有不同。本文在之前所发表的二苯乙烯低聚物仿生合成综述的基础上<sup>[6]</sup>,对近7年来国内外有关白藜芦醇低聚物的化学选择性合成方法做了详尽介绍。

## 1 低聚物的化学选择性合成

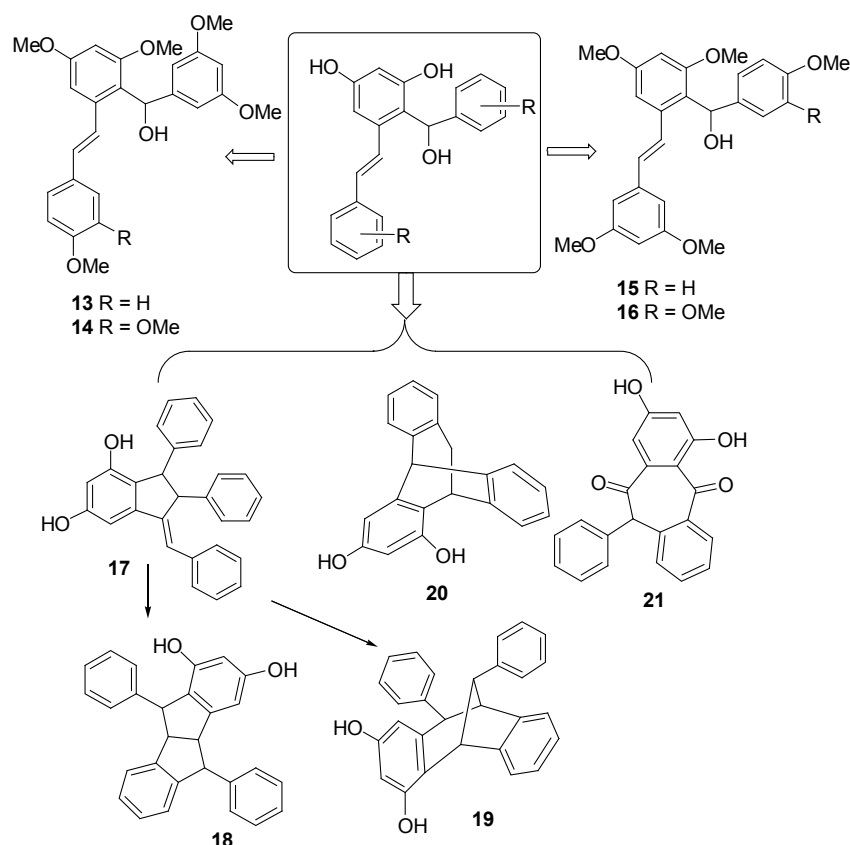
### 1.1 Snyder 小组的研究成果

美国的 Snyder 小组作为研究白藜芦醇低聚物化学合成的发起者,从2007年开始,陆续发表了很多重要的研究成果,他们巧妙地利用几个取代的三芳基中间体,

如 Scheme 1 中的 13~16,控制性地合成了各种结构类型的消旋的白藜芦醇低聚物,如 17~21,从而启发和带动了更多研究小组开始从事此类低聚物的化学合成工作。下面就从 Snyder 小组的4种不同结构单元出发,介绍他们构建天然白藜芦醇低聚物及其类似物结构的合成方法。

#### 1.1.1 合成具有二氢茚结构的白藜芦醇二聚物

如 Scheme 2 所示<sup>[11,12]</sup>,容易制备的三芳基中间体 13,在质子酸引发下很容易形成活泼的苄型碳正离子 22,然后区域选择性环化成二氢茚环碳正离子 23,23 在不同酸(三氟乙酸或对甲苯磺酸)作用下反应,分别得到仲醇 24 与硫醚 25。其中 24 经氧化与脱甲基保护得到天然 paucifloral F (8);而 25 经立体选择性的 Ramberg-Bäcklund 反应和脱甲基保护得到天然 ampelopsin D (26),26 再经过异构化重排反应得到天然 isoampelopsin D (27)。除此之外, Snyder 小组又利用类似的合成策略,从不同取代基修饰的三芳基中间体 14~16 出发,合成了其它8个包括天然 quadrangularin A (4)在内的具有二氢茚环结构的白藜芦醇二聚类似物 28~34。这是 Snyder 小组利用串联反应控制性合成复杂白藜芦醇低聚物的第一个阶段,也是取得后续研究成



Scheme 1

果的关键。

### 1.1.2 合成具有双环结构的天然白藜芦醇二聚物

Snyder 小组<sup>[11,12]</sup>在完成二氢茛结构的白藜芦醇二聚物合成的基础上, 开始研究更复杂一些的天然低聚物——具有双环结构的 pallidol (5) 和 ampelopsin F (6) (Scheme 3). 首先将已合成的 quadrangularin A (4) 与 ampelopsin D (26) 分别经甲基化保护得到关键中间体 35 和 38, 然后通过区域选择性的三溴代以及分子内的 Friedel-Crafts 烷基化反应, 分别得到具有 [3,3,0]-与 [3,3,1]-双环结构的 37 与 40, 最后进行脱溴和脱甲基保护反应就合成了天然产物 5 和 6. 采用类似的合成方法, 从化合物 41 和 42 出发, 同样可以得到 pallidol (5) 的类似物——天然 cararosinol C (43) 和 cararosinol C (44).

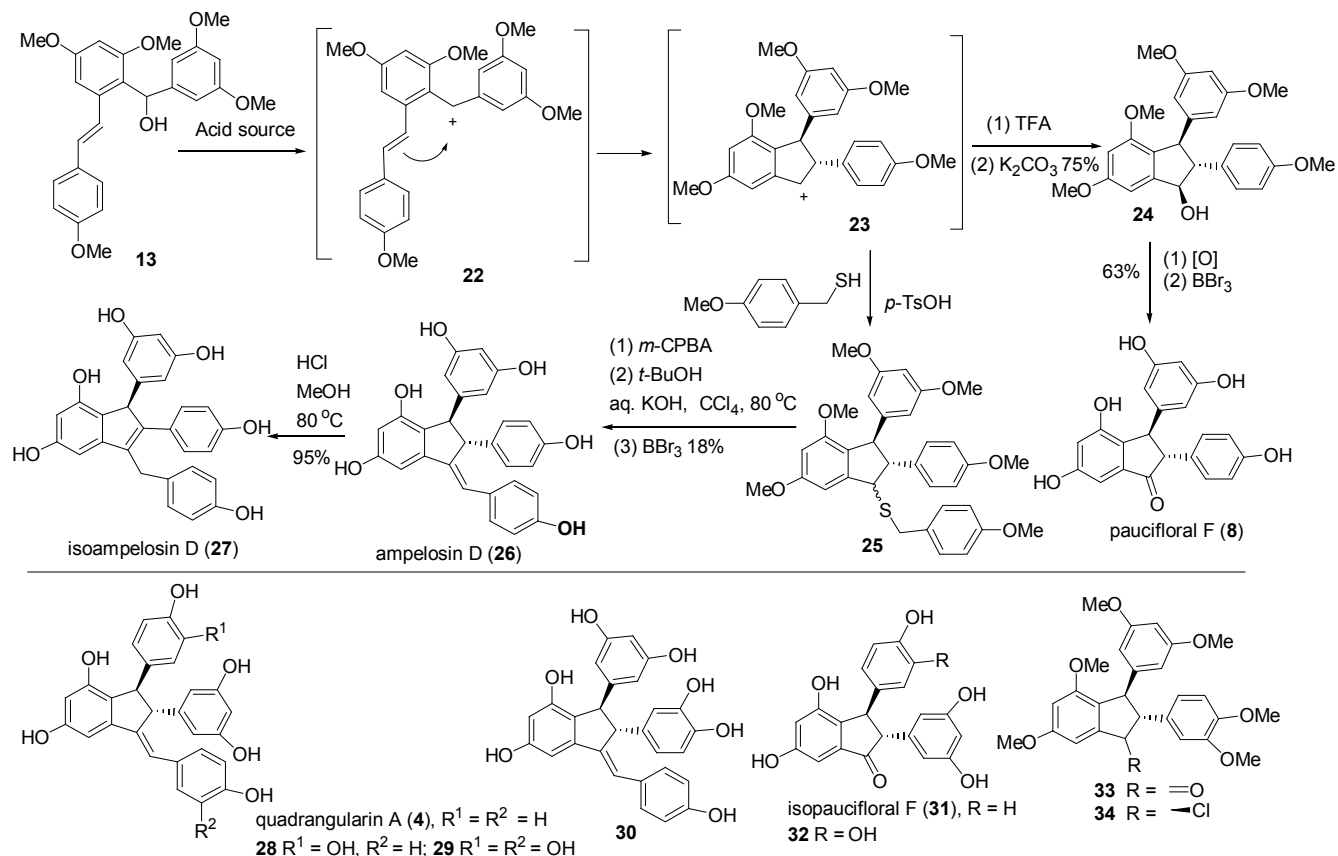
### 1.1.3 合成具有七元碳环结构的白藜芦醇二聚物

具有独特七元环结构的白藜芦醇二聚物 diptoindonesin D (10) 同样可从苺醇 13 出发来进行合成. 如 Scheme 4 所示<sup>[12]</sup>, 首先将苺醇 13 氧化成活泼的苺基酮, 然后与现制的 1,1,1-三氟二甲基双环氧乙烷发生 Friedel-Crafts 烷基化反应, 得到具有七元碳环骨架的全甲基保护的天然 hemsleyanol E (45), 再经过简单的 Dess-Martin 氧化就可合成全甲基保护的天然 diptoindonesin D (46). 另外有趣的是, 45 在过量强酸催

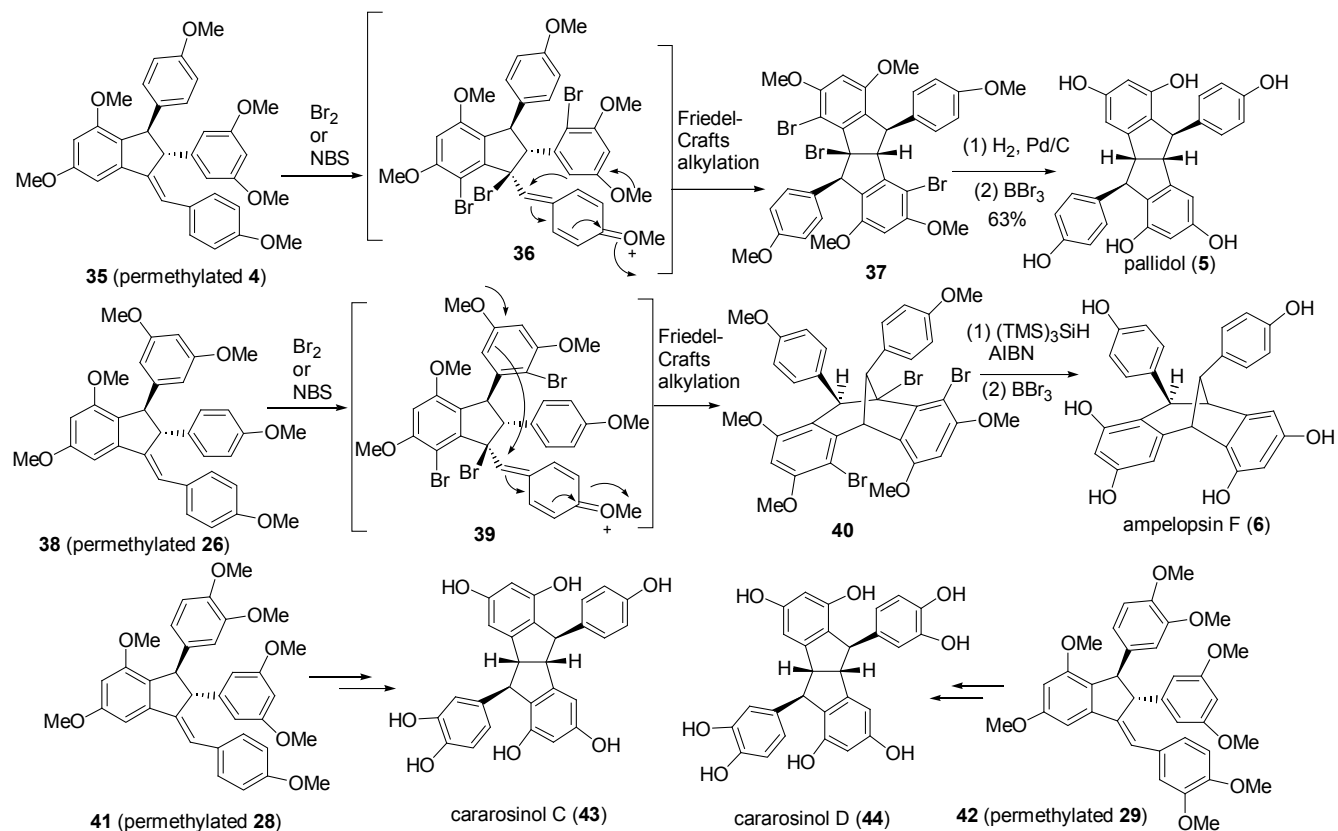
化下的非极性溶剂中会发生仲醇的离子化, 同时邻位芳基通过酚离子迁移重排而生成 47. 如果中间体 13 经苺醇氧化、溴代和环化等几步反应处理, 也可合成得到 47 的类似物 48 以及 46 的类似物 49.

### 1.1.4 合成天然 cassigarol B 及其类似物

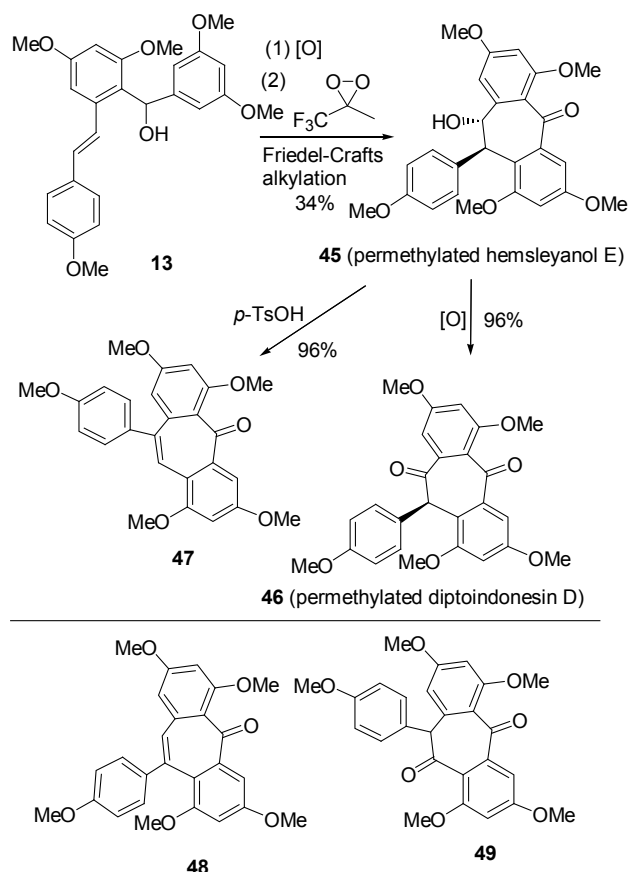
天然产物 cassigarol B (54) 可以认为是由白藜芦醇衍生出的具有特殊 [3,2,2]-双环结构的二聚物. Snyder 小组<sup>[12]</sup>利用二苺乙烯 14 从不同途径实现了它的合成 (Scheme 5). 首先将 14 氧化成酮, 再经适量 *p*-TsOH 催化发生分子内的 Friedel-Crafts 烷基化得到七元环的中间体 51, 若增加 *p*-TsOH 的量并延长反应时间, 51 会继续发生逆 Friedel-Crafts 烷基化反应形成更稳定的蒽酮 52. 无论是 51 还是 52, 在  $\text{LiAlH}_4$  还原, HCl 淬灭反应的条件, 都会依次发生还原、消除以及分子内环化重排, 同样高效地得到 cassigarol B (54) 的前体 53; 合成 53 最简捷的途径是: 14 在 HBr 或  $\text{PBr}_3$  的作用下, 经过了苺醇溴代和环化重排的一步反应得到 53. 最后 53 经  $\text{BBr}_3$  脱甲基保护得到天然产物 cassigarol B (54); 另外, Snyder 利用中间体 14, 采用类似的合成策略, 通过小心控制反应条件, 经过 4 步反应合成了 54 的两个结构类似物 55 和 56.



Scheme 2



Scheme 3



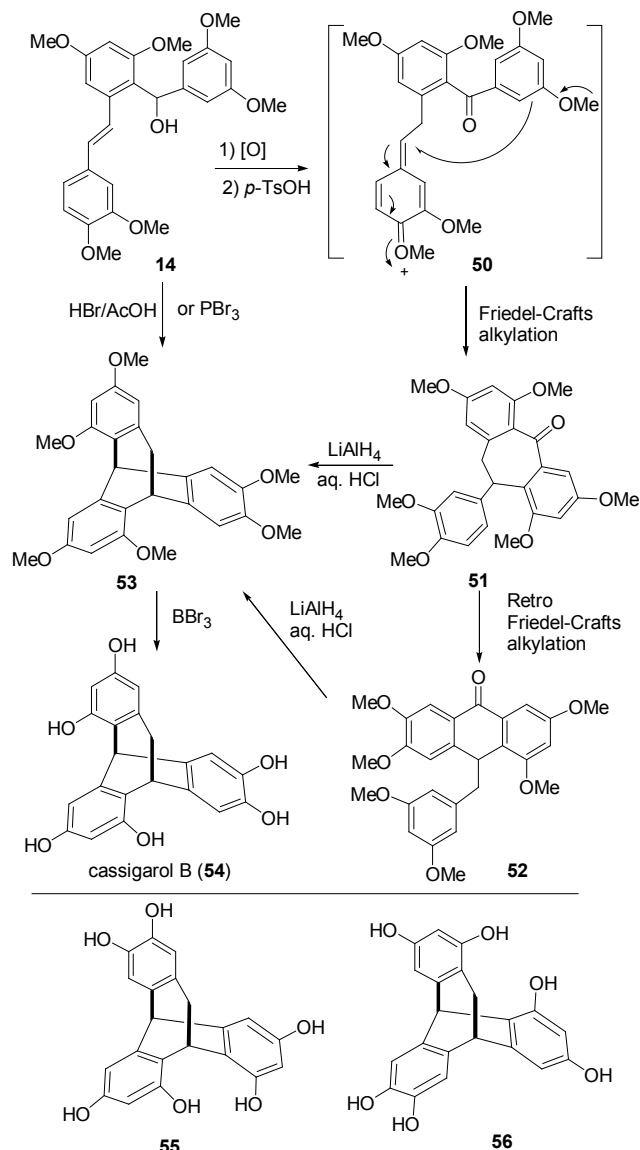
Scheme 4

### 1.1.5 合成天然 heimiol A 和 hopeahainol D

天然 heimiol A (11) 和 hopeahainol D (63) 是含有一个六元环与两个七元环的[3,2,2]双环结构的白藜芦醇二聚物, 其中两个芳环和一个桥头氧原子都处于七元碳环的顺式位置, 是合成中最具挑战性的部分. Snyder 小组先将三芳基苄醇 57 经过氧化、Corey-Chaykovski 反应、 $\text{ZnI}_2$  重排以及 Pinnick 氧化共 4 步反应制得关键的非环前体 58, 然后采用新颖的高化学选择性的亲电性碘源 IDS1 试剂, 通过碘内酯化/付克环化串联反应, 立体控制地实现了整个合成中最困难也是最关键的[3,2,2]双环骨架的构建(Scheme 6). 化合物 59 经两步反应更换保护基后, 与对苄氧基苯基锂加成得到构型控制的 60, 然后在  $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  作用下生成 62, 脱除 62 中的苄基保护基就得到 hopeahainol D (63), 再将 63 在  $\text{BCl}_3/\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  条件下进行差向异构化反应, 等物质质量地合成了 heimiol A (11)<sup>[13]</sup>.

### 1.1.6 合成天然 hopeanol 和 hopeahainol A

天然二聚物 hopeanol (12) 和 hopeahainol A (71) 的合成仍然可以从 Snyder 小组<sup>[14]</sup>经典的二苯乙烯苄醇 13 出发(Scheme 7), 经氧化和烷基化制得七元环化合物 64, 然后利用 Corey-Chaykovsky 环氧化得到 65, 醋酸使环氧开环生成醇 66 后再经 Dess-Martin 氧化成醛, 然后与



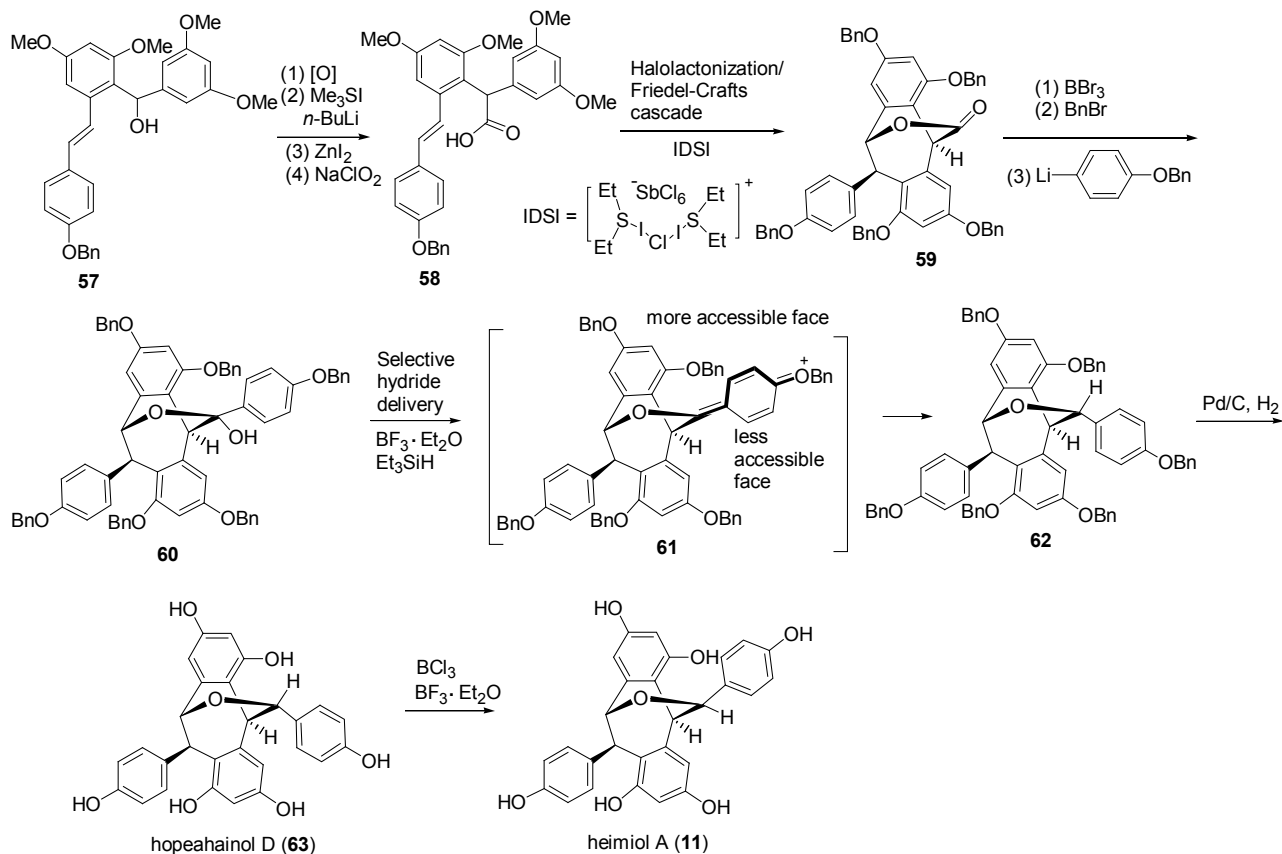
Scheme 5

格氏试剂加成得到二醇混合物 67. 接下来是此合成路线中最关键步骤——频哪醇重排反应, Snyder 小组在尝试很多酸试剂后, 发现一种手性 Brønsted 酸能使 67 高立体选择性地重排得到醛 68, 68 经过氧化形成酸 69, 再脱甲基保护得到 70. 由于 70 不能直接氧化成(±)-71, 所以 Snyder 小组先用苄基保护酚羟基, 接着氧化亚甲基成酮, 再脱苄基保护的三步反应顺利得到天然 71, 最后在碱性条件下经内酯开环、甲酯化以及芳环的亲核进攻一步反应合成消旋的(±)-12.

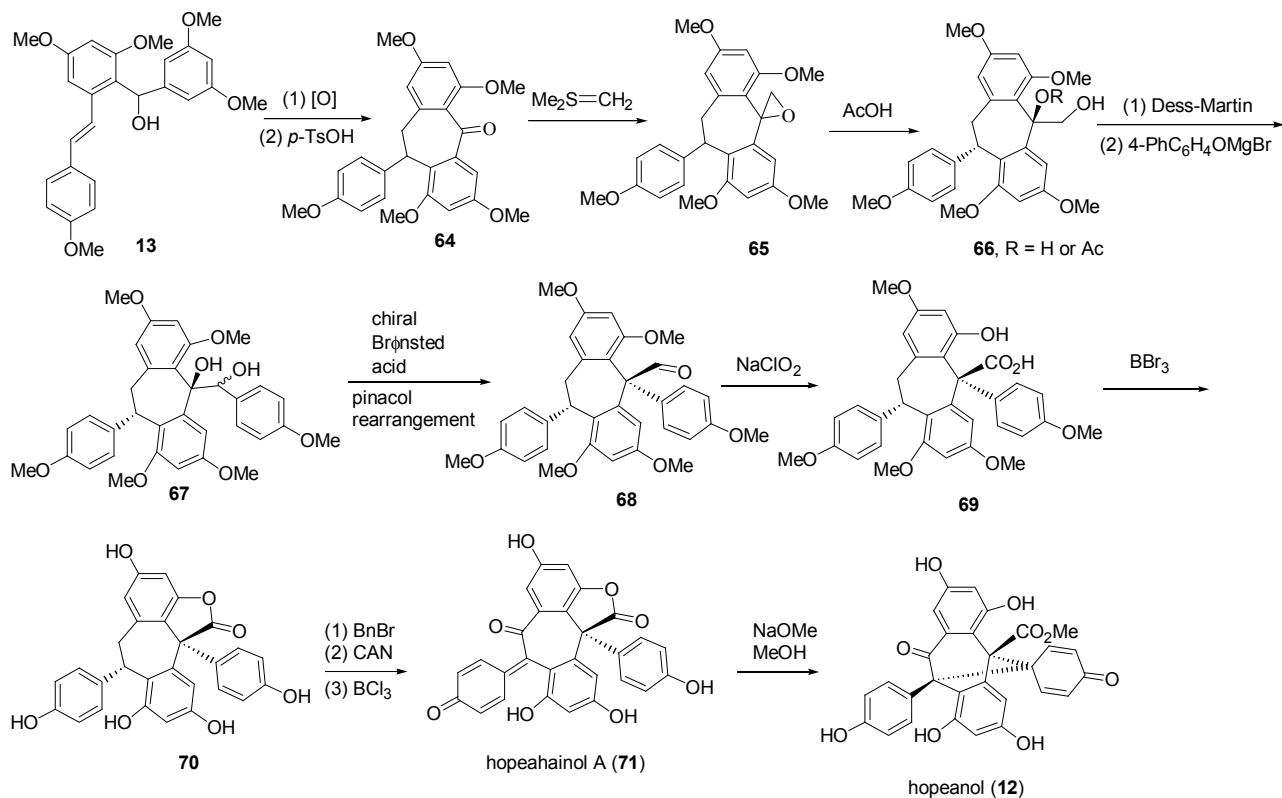
### 1.1.7 天然 caraphenol B 和 caraphenol C 的结构修正及全合成

Snyder 小组利用已合成的二苯乙烯中间体 38, 通过双羟化、仲醇的 Swern 氧化和叔醇的消除反应得到  $\alpha,\beta$ -不饱和酮 72, 再经过还原环内双键和脱甲基保护得到 3 个芳环全顺式构型的 74, 但与文献所报道天然





Scheme 6



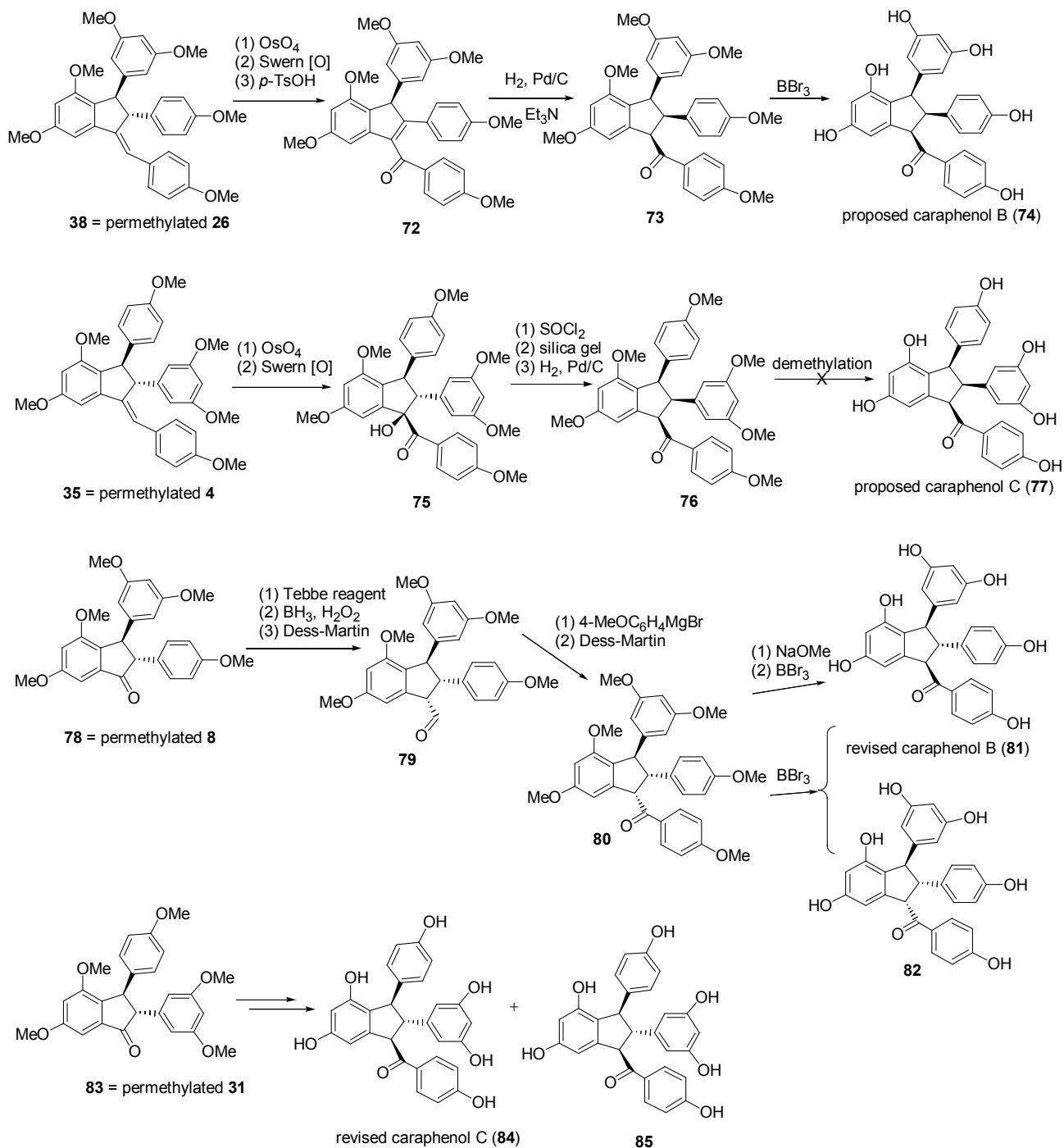
Scheme 7

caraphenol B 的波谱数据不相符. 同样从中间体 **35** 出发, 通过类似的合成途径得到的全甲基保护的 caraphenol C **76**, 与文献数据也不相符, 说明原来报道的天然 caraphenol B 与 caraphenol C 的立体结构有误. 为了证明这个推断, Snyder 小组<sup>[15]</sup>修正了天然 caraphenol B 与 caraphenol C 的立体结构并进行了全合成(Scheme 8). 首先选择 **78** 为关键中间体, 经过 5 步反应得到反式构型的 **80**, 最后经过异构化和脱保护反应得到预期的 **81** 及其异构体 **82**, **81** 的波谱数据与天然 caraphenol B 的

文献值完全一致, 充分证实了推论的正确性. 同样 **83** 经过相同的反应步骤可以合成 **84** 及其类似物 **85**, **84** 为正确的天然 caraphenol C 的立体结构.

### 1.1.8 程序化合成天然白藜芦醇三聚物与四聚物

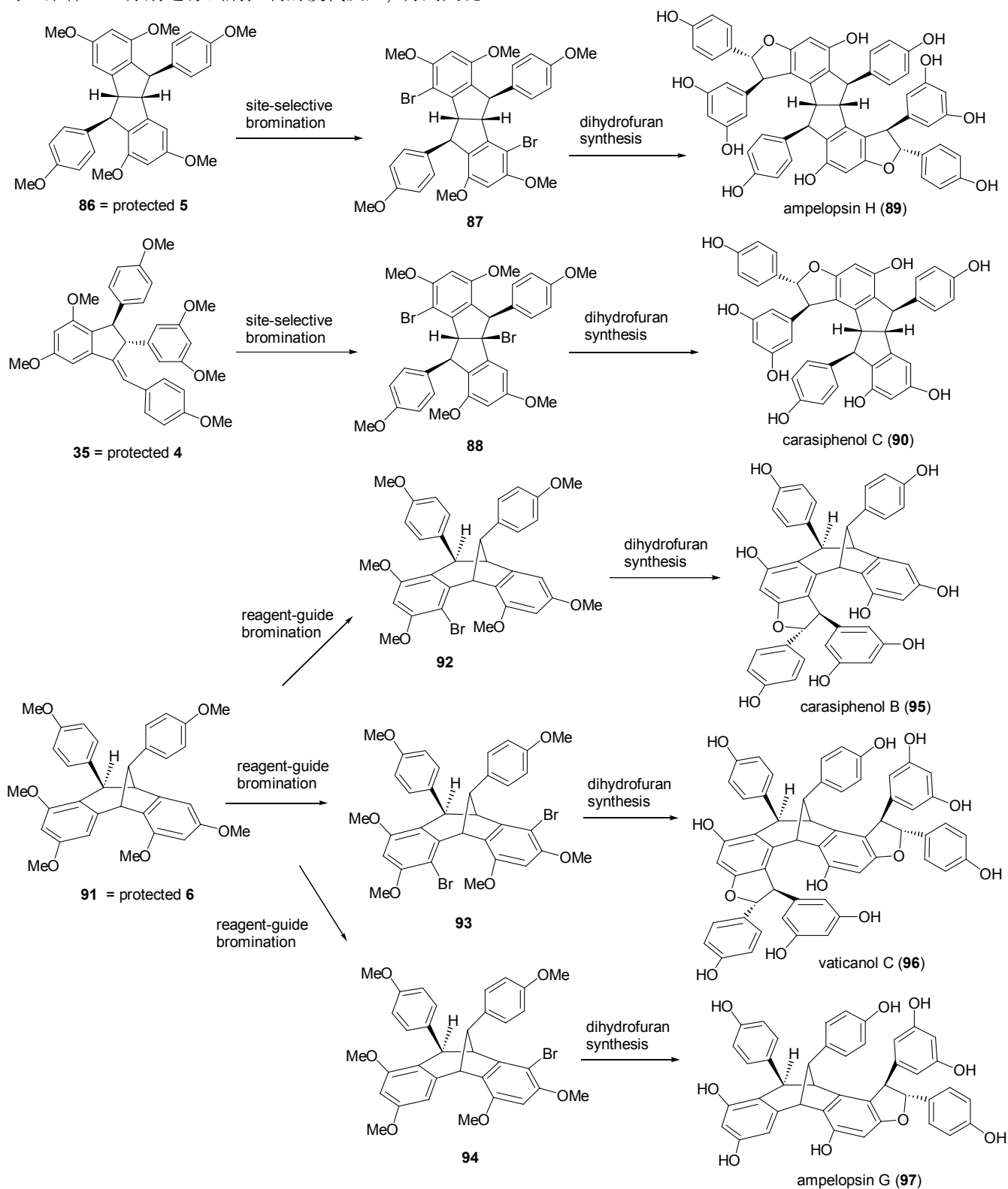
2012 年, Snyder 小组在已合成的 20 多个白藜芦醇二聚体的基础上, 通过选择合适的二聚中间体和溴代试剂, 利用亲电性芳环的选择性溴代反应作为关键的手段, 成功地合成了 3 个天然白藜芦醇三聚物和 2 个四聚体(Scheme 9)<sup>[16]</sup>. 首先从白藜芦醇二聚体 **86** 和 **35** 出发,



Scheme 8

利用底物控制的溴代反应合成关键的二溴中间体 **87** 和 **88**, 然后在芳环的溴代位置经过一系列反应引入二氢呋喃结构的二苯乙烯单元, 分别得到天然白藜芦醇四聚物 ampelopsin H (**89**)与三聚物 carasiphenol C (**90**). 另外, 对二聚体 **91** 分别进行试剂控制的溴代反应, 得到关键

的一溴或二溴代中间体 **92**, **93** 和 **94**, 然后在芳环溴代的位置, 通过类似的系列反应引入二氢呋喃型的二苯乙烯, 生成天然的白藜芦醇三聚物 carasiphenol B (**95**), ampelopsin G (**96**)和四聚物 vaticanol C (**97**).



Scheme 9



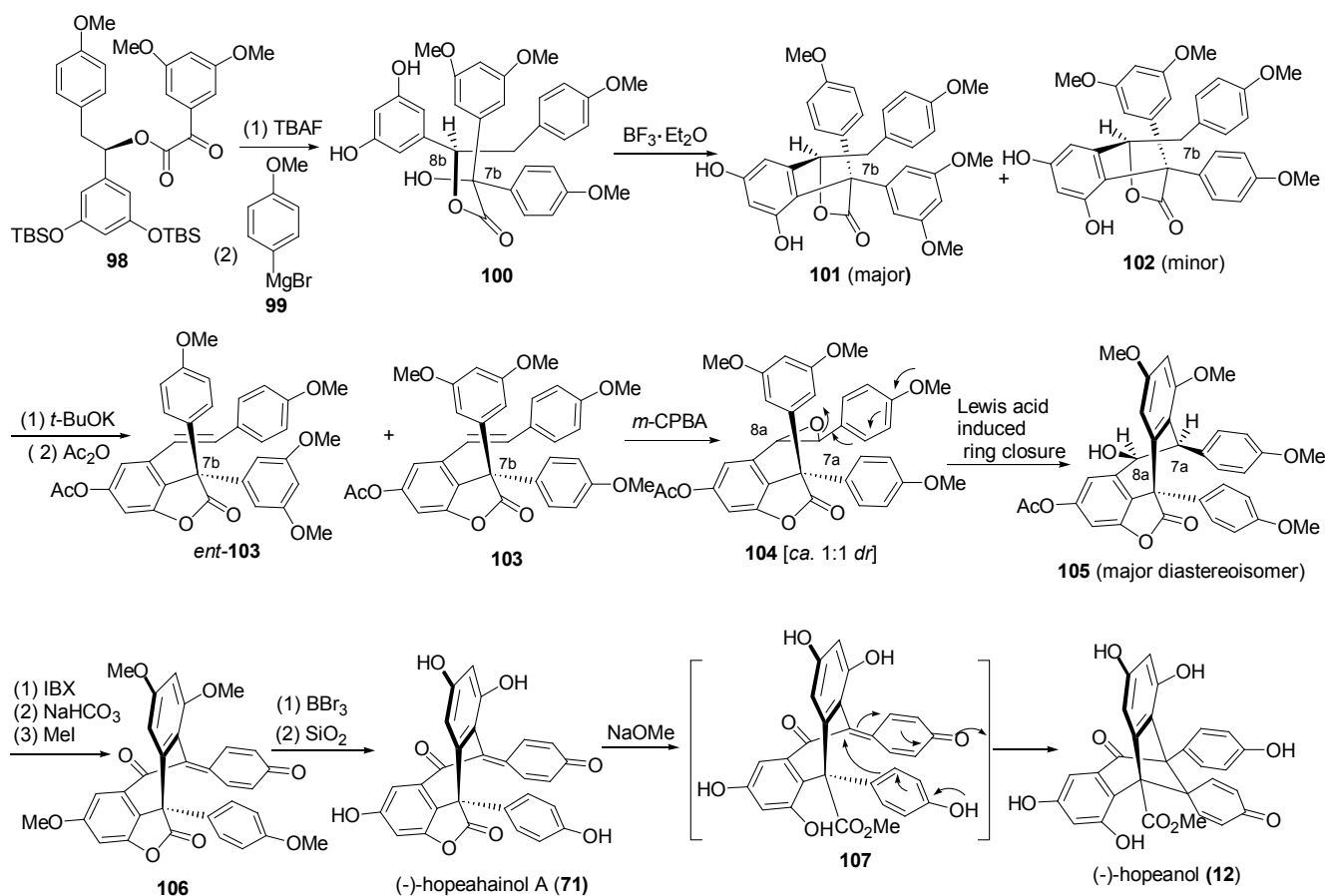
总之, Snyder 小组从简单新颖的三芳基中间体出发,巧妙地利用串连反应选择性地高效合成了 20 多个结构多样的天然白藜芦醇低聚物及其衍生物, 近期他们已将研究兴趣转向这些低聚物的不对称合成。

## 1.2 Nicolaou 小组合成 hopeanol (12)和 hopeahainol A (71)

美国化学家 Nicolaou 已成功地全合成了许多具有挑战性的复杂天然产物, 近年来由于二苯乙烯低聚物的合成研究成为了新热点, 也引起了 Nicolaou 的密切关注. 2009 年, 他与新加坡的 Chen 合作, 选择具有独特结构的白藜芦醇二聚体 hopeanol (12)和 hopeahainol A (71)作为目标分子, 利用包括一系列串联反应和新型的骨架重排的简捷路线, 高效合成了天然二聚物(±)-12 和 (±)-71<sup>[17]</sup>. 在此基础上, 又成功地完成了 (+)-12, (−)-12, (+)-71 与 (−)-71 的不对称合成<sup>[18]</sup>, 这是有关二苯乙烯类低聚物的不对称合成研究的首次报道, 也为其他化学家今后开展此类化合物的不对称合成研究提供了很好的启示。

hopeanol (12)和 hopeahainol A (71)的不对称合成路

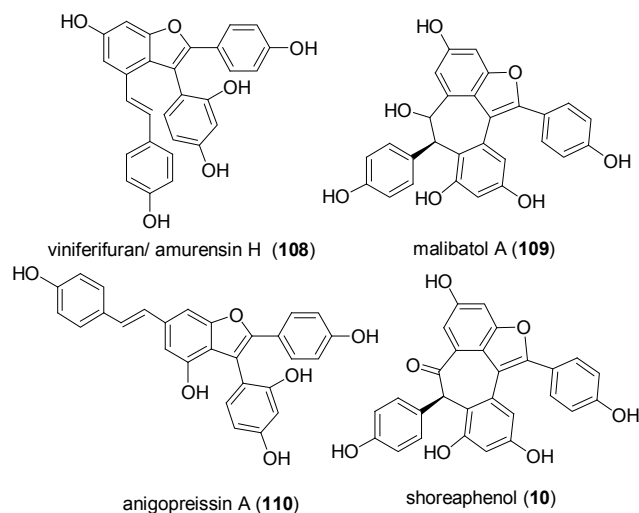
线如 Scheme 10 所示, 由 4-甲氧基苯乙醛为起始原料, 经四步反应得到关键的手性  $\alpha$ -羰基羧酸酯中间体 **98**, 它与格氏试剂 **99** 加成后再脱除 TBS 保护, 生成二苯酚羟基酯 **100**; 在  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  作用下, **100** 中 C(7b)-OH 在发生消除反应后, 同时进行了分子内的 Friedel-Crafts 反应, 得到一对非对映异构体 **101** 与 **102**; 它们分别在  $t\text{-BuOK}$  与 18-冠醚-6 的配合作用下形成预期的烯炔  $\gamma$ -内酯中间体, 然后乙酰化反应保护酚羟基得到 *ent*-**103** 与 **103**. 烯炔内酯 **103** 在间氯过氧苯甲酸(*m*-CPBA)催化下形成环氧化物 **104**; 在路易斯酸催化下, **104** 中的环氧开环, 同时发生分子内 Friedel-Crafts 反应, 形成两个非对映异构的成环产物, 其中以异构体 **105** 为主; 接着 **105** 经 2-碘酰苯甲酸(IBX)氧化、去乙酰化及甲基化反应得到 **106**, 最后经  $\text{BBr}_3$  催化的去甲基化反应首先合成了 (−)-**71**; 然后在  $\text{NaOMe}$  作用下,  $\gamma$ -内酯开环得到 (−)-**12**(Snyder 小组也借鉴此方法完成了 **71** 到 **12** 的最后转化<sup>[14]</sup>). 利用同样的合成策略, Nicolaou 小组也顺利得到了天然二聚体(+)-**12** 与 (+)-**71**, 并对它们进行了生物活性测试。



Scheme 10

### 1.3 Kraus 研究小组合成具有苯并呋喃结构的白藜芦醇二聚物

在现有已报道的 300 多种二苯乙烯低聚物中, 具有苯并呋喃结构的白藜芦醇低聚物结构复杂多样, 聚合度 2~5 不等, 且大都具有明显的生源关系, 因此以单体的氧化偶联为关键反应的仿生合成法是合成此类低聚物的主要途径. 但近年来, Kraus 为代表的几个研究小组开始采用新颖的合成策略, 化学合成了几个具有苯并呋喃结构的天然白藜芦醇二聚物(Scheme 11).



Scheme 11

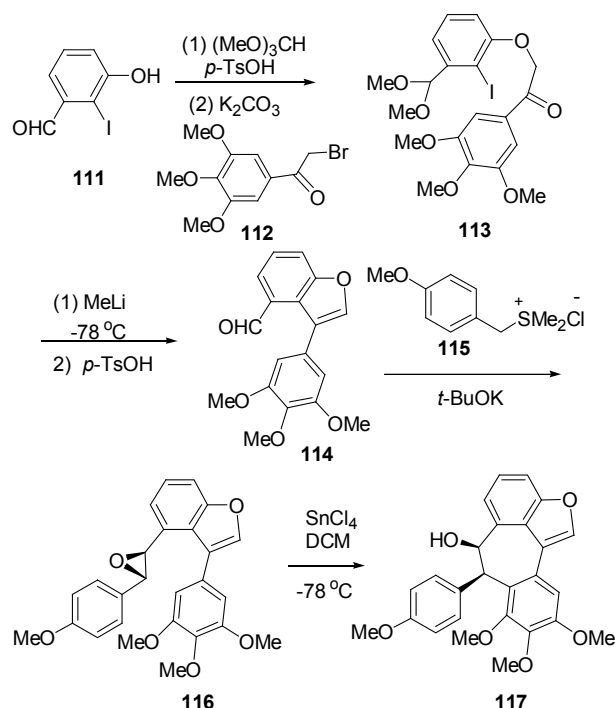
#### 1.3.1 Kraus 与 Kim 合成 malibatol A 类似物 117

2003 年, Kraus 与 Kim 合作<sup>[19]</sup>研究了白藜芦醇二聚物 malibatol A (110) 结构类似物 117 的合成, 如 Scheme 12 所示. 碘代苯甲醛 111 先在 *p*-TsOH 催化下进行缩醛化保护, 再与溴代苯乙酮 112 缩合, 得到构建苯并呋喃骨架的关键中间体-二芳基- $\alpha$ -酮醚 113; 113 依次与 MeLi 和 *p*-TsOH 反应进行分子内环化, 生成苯并呋喃甲醛化合物 114, 接着, 114 在叔丁醇钾作用下, 与取代苄基氯化硫 115 反应形成环氧化物 116; 最后在 SnCl<sub>4</sub> 催化下环氧乙烷选择性开环, 再发生分子内 Friedel-Crafts 烷基化反应, 形成具有七元环结构的 malibatol A 类似物 117.

6 年后, Kraus 与 Kim 在以上工作的基础上, 相继独立报道了具有苯并呋喃结构的天然二聚物(如 108, 109, 110)的全合成研究<sup>[20,21]</sup>.

#### 1.3.2 Kim 小组合成全甲基化的 viniferifuran (126), malibatol A (128) 与 shoreaphenol (129)

2009 年, 韩国 Kim 小组选择 viniferifuran/amurensin H (108), malibatol A (109) 与 shoreaphenol (110) 作为目标分子, 利用醛 124 作为关键中间体, 完成了它们的类似



Scheme 12

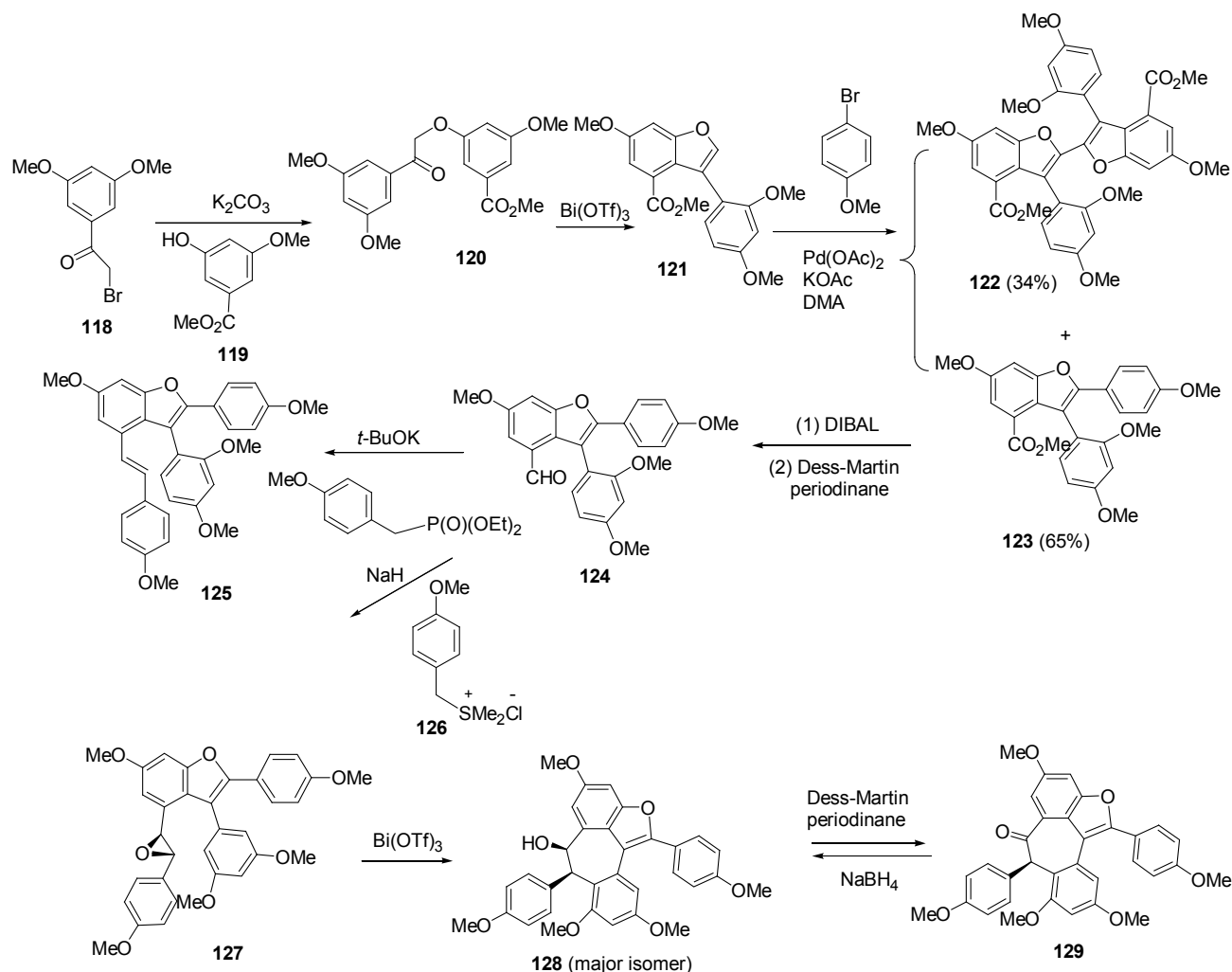
物 125, 128, 129 的全合成<sup>[20]</sup>. 如 Scheme 13 所示:  $\alpha$ -溴代苯乙酮 118 与酚 119 在碱性介质中反应生成芳基酮醚 120; 在 Bi(OTf)<sub>3</sub> 催化下, 120 环化脱氢形成苯并呋喃 121, 接着与 4-溴苯甲醚发生 Heck 缩合, 得到预期的芳基化产物 123 与少量二聚物 122; 然后用 DIBALH 试剂还原 123 中的酯基, 再经 Dess-Martin 氧化, 就得到重要的醛中间体 124.

醛 124 与 4-甲氧基苄基磷酸二乙酯发生 Horner-Wadsworth-Emmons 烯化反应, 高效合成了全甲基保护的 viniferifuran/amurensin H (125). 采用 Corey-Chaykovsky 方法, 醛 124 与苄基氯化硫 126 反应, 生成反式环氧化物 127; 然后在 Bi(OTf)<sub>3</sub> 催化下选择性打开环氧后再形成七元环, 得到全甲基保护的 malibatol A 128 及其非对映异构体(比例为 3 : 1); 最后经 Dess-Martin 氧化, 128 及其异构体等量转化成全甲基保护的 shoreaphenol (128), 同时, 用 NaBH<sub>4</sub> 还原 129 可等物质的量地得到 128.

值得一提的是, Kim 小组并没有报道对 125, 128 和 129 的分别去甲基保护而最终合成天然的 108, 109 与 110, 可能是传统的脱甲基保护方法(如 BBr<sub>3</sub>)都没有获得成功.

#### 1.3.3 Kraus 小组合成 amurensin H (108)

2009 年, Kraus 小组在以前合成苯并呋喃类化合物的基础上, 发现了一种从苯乙酮出发, 利用大位阻的聚二膦腈碱 P<sub>4</sub>-*t*-Bu 作为催化剂, 合成各种芳基取代苯并



Scheme 13

呔喃化合物的新方法, 并把它直接应用于 amurensin H (**108**)的合成<sup>[21]</sup>. 如 Scheme 14 所示. 他采用 Snyder 小组经典的结构单元二苯乙烯苄醇(**13**)为原料, 经  $MnO_2$  氧化及选择性去甲基化生成苯甲酮酚 **130**; 与 4-甲氧基苄溴反应得到的苄醚 **131**, 在碱  $P_4-t-Bu$  催化下脱氢环化形成苯并呔喃 **125**, 最后用  $BBr_3$  去甲基保护, 顺利合成了 viniferifuran/amurensin H (**109**). 虽然路线简短, 但总产率并不理想.

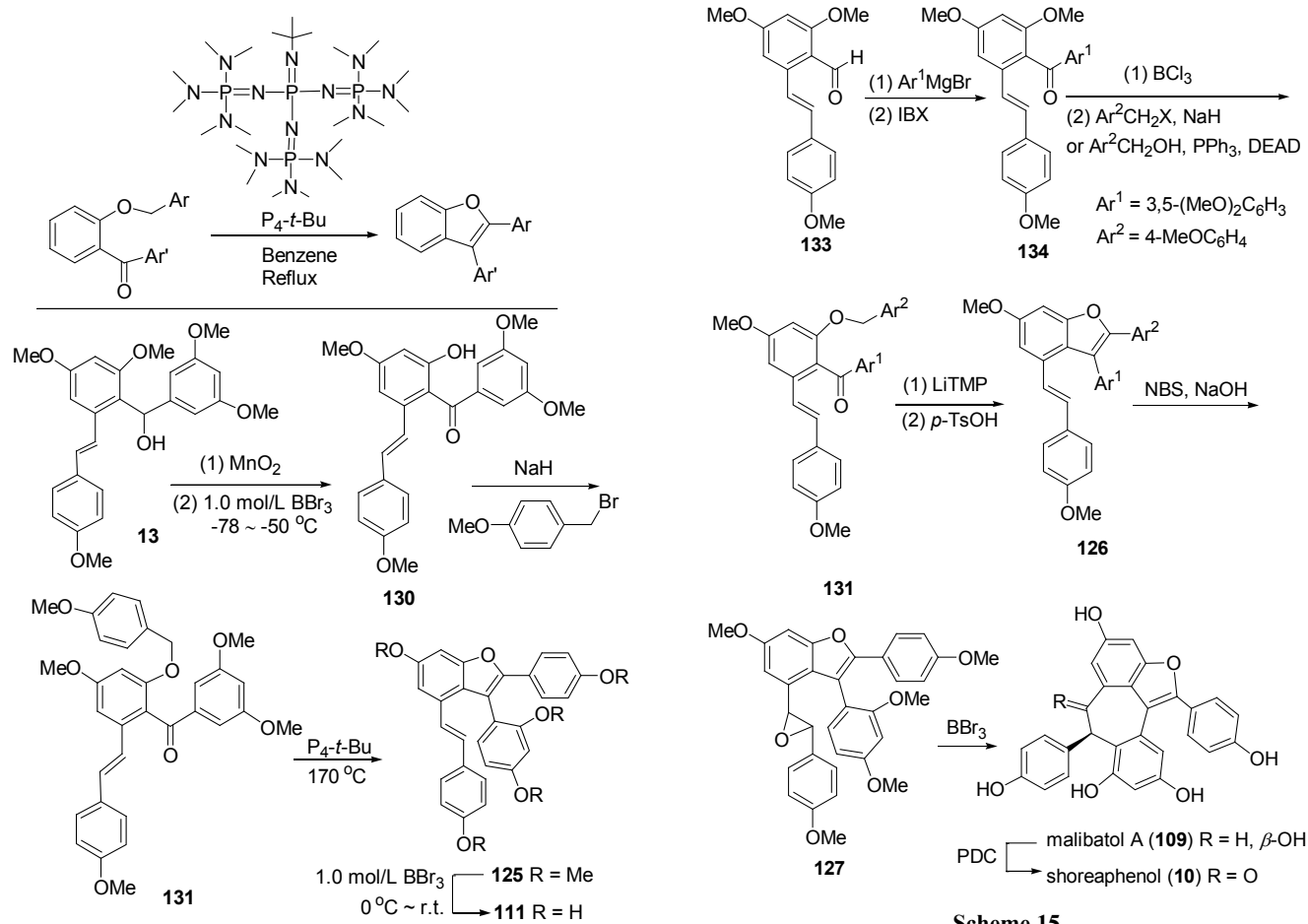
### 1.3.4 Chen 小组合成 malibatol A (**109**) 与 shoreaphenol (**10**)

Chen 等<sup>[22]</sup>在 2009 年与 Nicolaou 教授合作完成白藜芦醇二聚物 **12** 与 **71** 的全合成之后, 于 2012 年采用不同于 Kim 小组的策略, 但类似于 Kraus 小组的方法, 独立进行了 malibatol A (**109**)与 shoreaphenol (**10**)的合成研究. 如 Scheme 15 所示: 二苯乙烯醛前体 **133** 首先与芳基格氏试剂加成得到苄醇, 再用 IBX 氧化生成三芳基酮 **134**; **134** 经  $BCl_3$  选择性脱甲基保护后, 接着与苄醚发生烷基化反应或与苄醇发生 Mitsunobu 反应, 生成三芳基

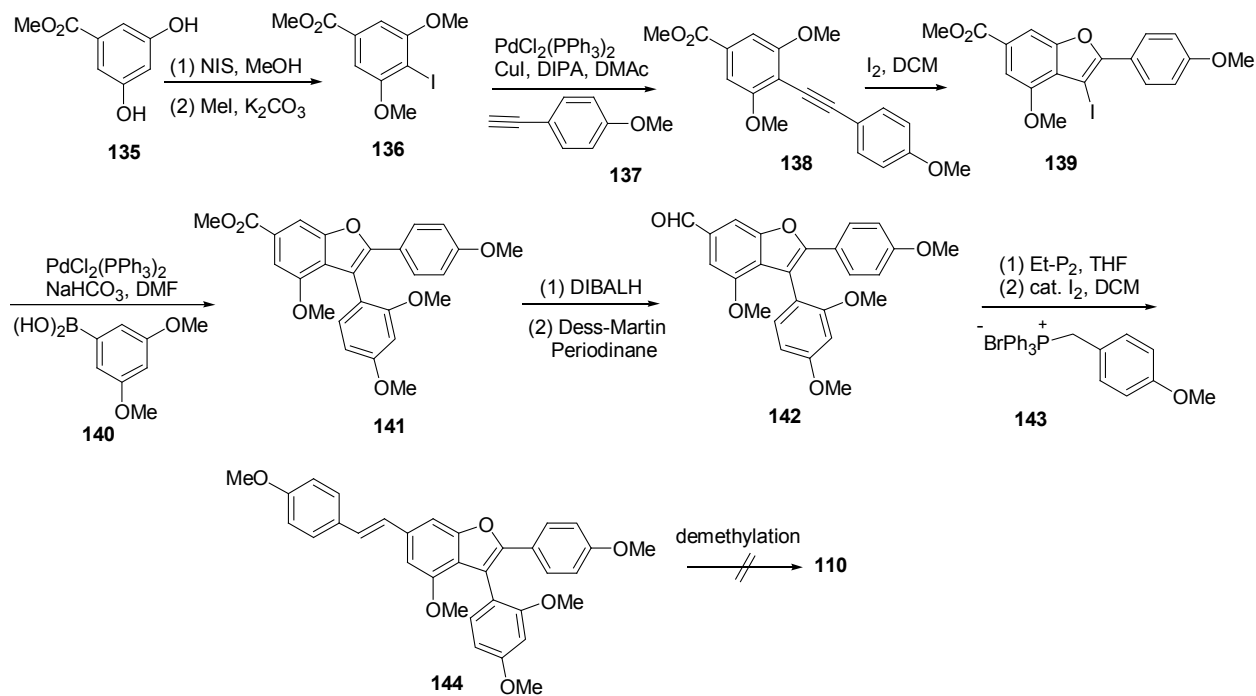
苄醚 **131**; 然后在强碱  $LiTMP$  催化下, **131** 的苄位脱氢环化, 再在  $p-TsOH$  作用下消除一分子水形成苯并呔喃 **126**. 接下来 Chen 小组采用分子内 Friedel-Crafts 类型的环氧开环策略来构建氧取代的七元环骨架. 即先用  $NBS/NaOH$  进行二苯乙烯双键的环氧化生成 **127**, 然后在  $BBr_3$  催化下形成七元环, 同时去甲基保护就得到天然 malibatol A (**109**), 最后经  $PDC$  氧化后即可合成 shoreaphenol (**10**).

### 1.3.5 Chiumminto 小组合成 anigopressin A 类似物 **144**

2012 年, 意大利的 Chiumminto 小组<sup>[23]</sup>以天然白藜芦醇二聚物 anigopressin A (**110**)为合成目标, 尝试了几种不同合成路线, 最终成功合成了 **110** 的类似物 **144**. 如 Scheme 16 所示, 先从简单的 3,5-二羟基苯甲酸甲酯 (**135**)出发, 经碘代和甲基化两步合成了芳基碘 **136**, 然后与苯乙炔 **137** 进行 Sonogashira 交叉偶联反应, 得到二苯乙炔 **138**; **138** 经碘代和分子内环化反应形成关键中间体碘代苯并呔喃 **139**; 再与硼酸 **140** 在  $PdCl_2(PPh_3)_2$



Scheme 15



Scheme 16

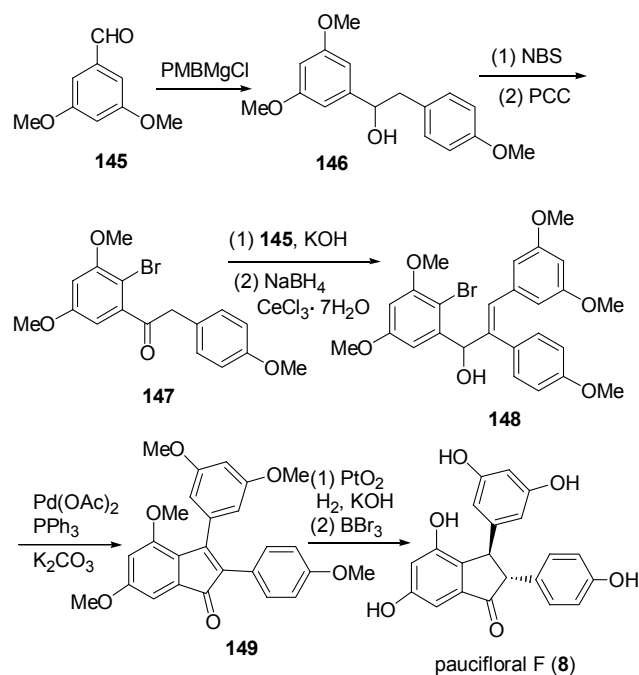
催化下进行 Suzuki 交叉偶联生成偶联产物 **141**, 将 **141** 中的甲酯经 DIBALH 还原和 Dess-Martin 氧化两步反应转化成醛 **142**; 最后在碱  $\text{EtP}_2$  作用下, 与膦盐 **143** 经 Wittig 烯化及碘催化的异构化, 合成全甲基化的 anigopressin A **144**. 但 **144** 在标准的去甲基化试剂中都不稳定, 所以 Chiumminto 小组最终没得到天然 anigopressin A (**110**).

#### 1.4 Pan 研究小组合成具有二氢茚酮及其它结构的白藜芦醇二聚物

具有二氢茚酮结构的天然白藜芦醇衍生物 pauciflorol F (**8**) 是构建更多复杂结构白藜芦醇低聚物的关键中间体, Pan 与 She 的研究小组<sup>[24]</sup>在 2006 年首次报道了 (±)-**8** 全合成, 继而 Snyder 小组<sup>[12]</sup>采用优雅的合成策略, 合成了 (±)-**8** 及包括二聚物 **4**, **5** 在内的许多结构类似物. 近两年更多化学家开始关注此化合物, 采用不同简捷高效的路径进行了 (±)-**8**, (+)-**8**, (−)-**8** 及其类似物的合成研究.

##### 1.4.1 Pan 与 She 小组合成 (±)-pauciflorol F (**8**)

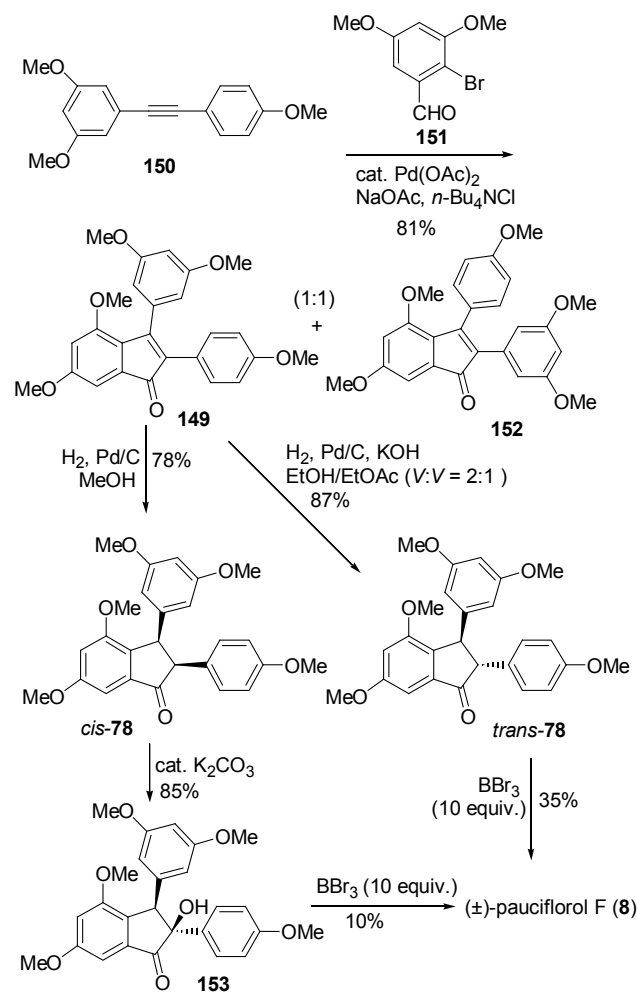
如 Scheme 17 所示, 2006 年兰州大学的 Pan 与 She 小组<sup>[24]</sup>以 3,5-二甲氧基苯甲醛(**145**)为原料, 先与对甲氧基苄基格氏试剂反应得到苄醇 **146**, 接着对 **146** 进行 NBS 溴代与 PCC 氧化生成酮 **147**; **147** 与醛 **145** 在碱性条件下缩合, 再经 Luche 反应还原羰基得到关键中间体 **148**; 然后用 5-endo-Heck 环化策略可顺利构筑茚酮骨架, 所得化合物 **149** 经加氢还原-异构化及去甲基化反应, 即首次合成了天然产物 (±)-**8** (8 步总收率 21%).



Scheme 17

##### 1.4.2 Sarpong 小组合成 (±)-pauciflorol F (**8**)

2009 年, 美国的 Sarpong 小组<sup>[25]</sup>使用溴代二苯乙炔和二苯乙炔在 Pd 试剂催化下的 Heck 环化反应, 高效构建了苯并富烯结构, 即 Pallidol 的前体, 随后他们<sup>[26]</sup>将此策略应用于 (±)-pauciflorol F (**8**) 的合成, 也取得了成功. 如 Scheme 18 所示. 二苯乙炔 **150** 与邻溴代苯甲醛 **151** 在  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  作用下进行 Larock 环化, 形成 1:1 的茚酮异构体 **149** 与 **152**; 然后将 **149** 直接加氢还原, 得到的是顺式异构体 *cis*-**78**, 碱性条件下的差向异构化并没有得到预期的 *trans*-**78**, 而是反式  $\alpha$ -羟基二氢茚酮 **153**; 在  $\text{BBr}_3$  催化条件下同时发生羟基的还原消除与去甲基化反应, 得到目标分子 (±)-**8**. 另外可用加氢还原-异构化的一锅反应条件, 直接形成 *trans*-**78**, 最后脱甲基保护合成了 (±)-**8** (3 步总收率 25%).



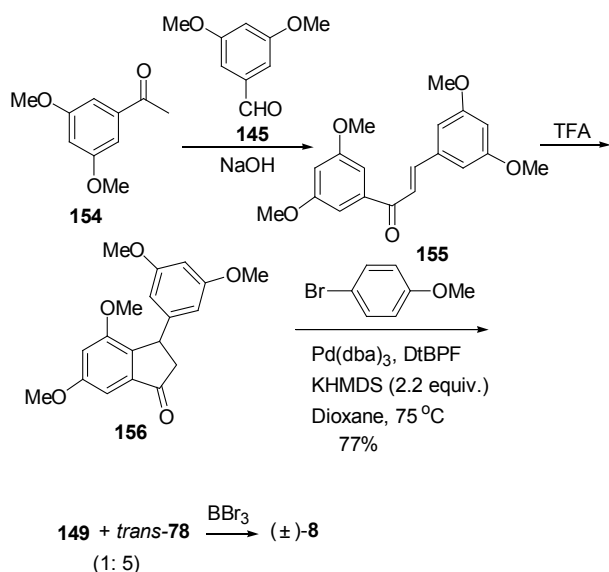
Scheme 18

##### 1.4.3 Yang 小组合成 (±)-pauciflorol F (**8**) 及其类似物

2011 年, 美国的 Yang 小组采用不同于 Pan 或 Sarpong 小组将二氢茚酮的成环反应放在最后的策略, 通过研究二氢茚酮中间体在 Pd 试剂催化下的羰基- $\alpha$ -芳



基化反应来完成(±)-pauciflorol F (**8**)及其类似物的合成<sup>[27]</sup>。如 Scheme 19 所示, 3,5-二甲氧基苯乙酮(**154**)先与醛 **145** 发生羟醛缩合, 生成的查尔酮 **155** 在 TFA 中环化, 高产率地得到二氢茛酮中间体 **156**; 在接下来 **156** 与 4-溴苯甲醚进行  $\alpha$ -芳基化的反应条件优化过程中, Pd(dba)<sub>3</sub>/DtBPF/KHMDS 的组合表现出优异的立体选择性和较高的转化效率, 主要偶联产物 *trans*-**78** 经去甲基化反应即可顺利得到(±)-**8**, 用同样方法可以合成更多 **8** 的类似物。



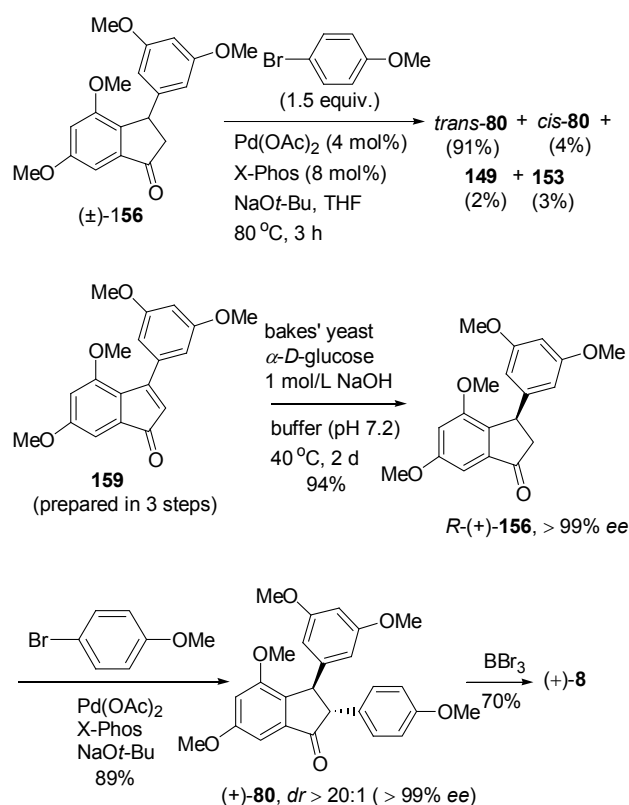
Scheme 19

#### 1.4.4 Heo 小组不对称合成(±)-pauciflorol F (**8**)

2011 年, Yang 小组利用 Pd 催化的羰基- $\alpha$ -芳基化反应完成(±)-pauciflorol F (**8**)合成的同时, Heo 小组也采用相同的策略, 独立进行了(+)-**8** 的首次不对称合成研究。他们首先优化了  $\alpha$ -芳基化反应条件, 使 **156** 与对溴苯甲醚在 Pd(OAc)<sub>2</sub>/X-Phos/NaOt-Bu/THF 反应体系中得到 *trans*-**80** 的产率提高到了 91%, 非对映选择性大于 20:1, 然后 Heo 等<sup>[28]</sup>利用优化后的  $\alpha$ -芳基化反应条件, 经 6 步反应完成了(+)-**8** 的不对称合成, 总收率为 33%。如 Scheme 20 所示, 先经 3 步反应制得茛酮中间体 **159**; 接着在酵母中进行 **159** 的选择性共轭还原, 得到的 *R*-(+)-**156** (>99% ee)在优化后的芳基化反应体系中与对溴苯甲醚反应, 以优异的立体选择性(*trans*:*cis* ≥ 20:1)生成反式(+)-**80**, 最后顺利脱除甲基保护合成了非天然对映体(+)-**8**。

#### 1.4.5 Flynn 小组不对称合成(+)-pauciflorol F (**8**)与(-)-pauciflorol F (**8**)

2013 年, Flynn 小组<sup>[29]</sup>以他们改进后的 MeSO<sub>3</sub>H 催化的手性噁唑烷酮控制 Nazarov 环化作为关键反应, 不对称合成了(+)-**8** 和(-)-**8**, 并确证了它们的绝对构型。

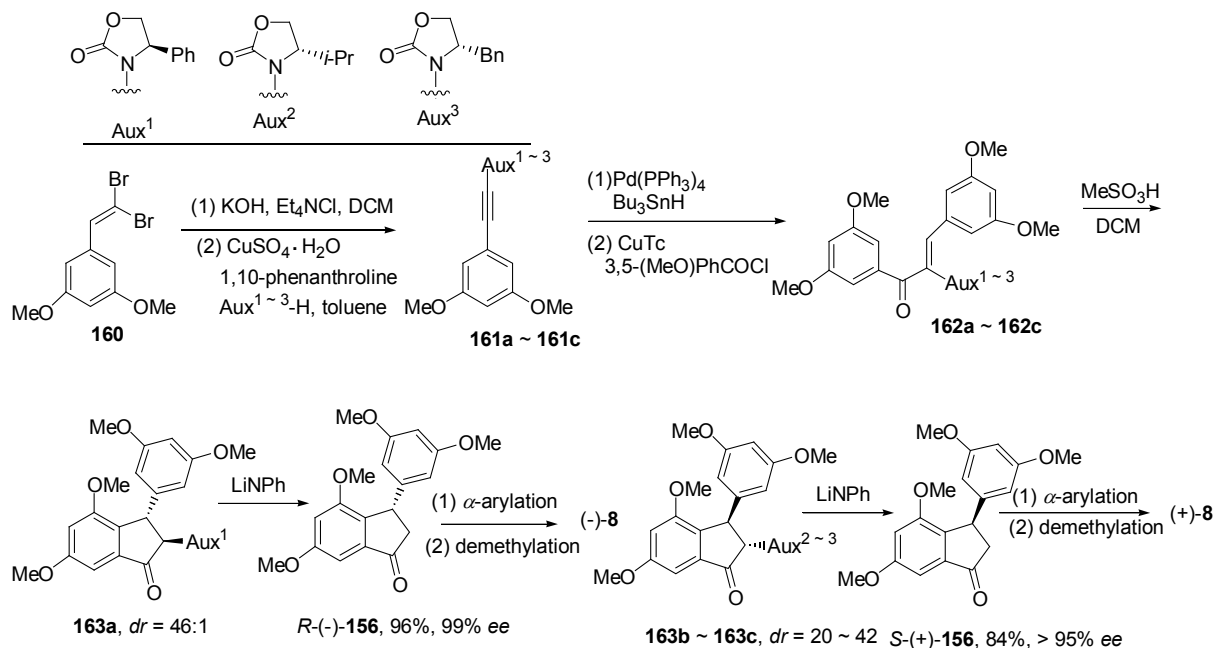


Scheme 20

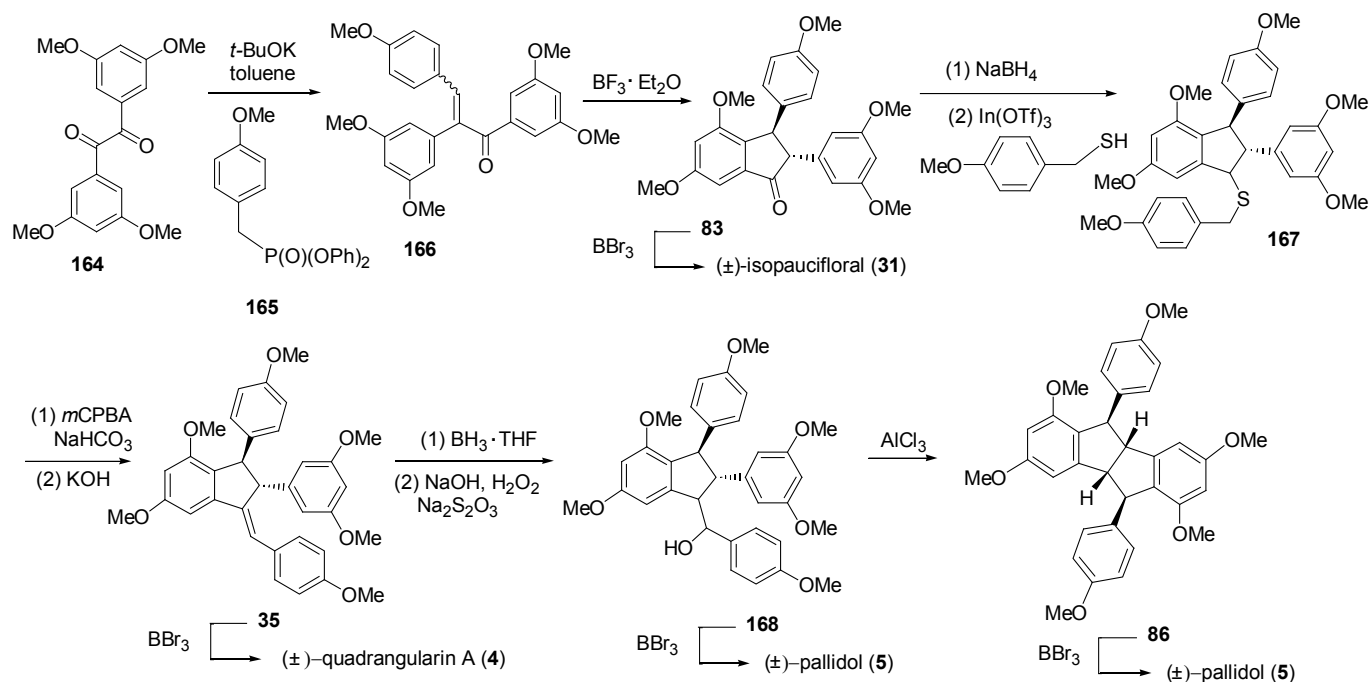
如 Scheme 21 所示, 二溴代苯乙烯(**160**)在一锅反应中先消除一分子 HBr, 继而与三个容易制备的手性噁唑烷酮配体 Aux<sup>1-3</sup>-H 偶联, 得到炔胺 **161a**~**161c**(产率 87%~91%); 它们分别与 3,5-二甲氧基苯甲酰氯进行还原性的偶联反应生成芳基乙烯酮 **162a**~**162c**(产率 47%~73%), 接着 **162a**~**162c** 在标准的 Nazarov 环化反应条件下得到反式 **163a**~**163c**(产率 79%~94%)。然后, 应用 LiNPh 试剂对 **163a**~**163c** 中的噁唑烷酮配体进行还原离解, 得到相应的二氢茛酮 *R*-(+)-**156** 与 *S*-(+)-**156** (>95% ee)。最后采用与 Heo 小组相同的两步反应—— $\alpha$ -芳基化与去甲基化反应, 分别合成了(-)-**8** 与 *S*-(+)-**8**, 7 步反应总收率最高达到 28%。

#### 1.4.6 Sun 小组合成(±)-isopauciflorol F (**31**), (±)-quadrangularin A (**4**)及(±)-pallidol (**5**)

2011 年, Sun 小组<sup>[30,31]</sup>将他们发现的路易斯酸 BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O 催化的 Nazarov 环化方法应用到二氢茛结构二聚物(±)-isopauciflorol F (**31**), (±)-quadrangularin A (**4**)及(±)-pallidol (**5**)的合成中。如 Scheme 22 所示, 二芳基酮 **164** 与磷叶立德 **165** 的 Wittig-Horner 反应形成 *Z*-**166** 与 *E*-**166** 的混合物; 查尔酮 **166** 的顺反异构体无需分离, 直接在 BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O 催化下生成 Nazarov 环化产物 **85**, 它经 BBr<sub>3</sub> 直接去甲基醚保护即可得到(±)-**31**。接着, 二氢茛酮 **83** 用 NaBH<sub>4</sub> 还原羰基, 再 In(OTf)<sub>3</sub> 催化进行亲核取



### Scheme 21



### Scheme 22

代反应生成硫醚 **167**; **167** 经碱性条件下的 *m*CPBA 氧化和 KOH 催化的 Ramberg-Backlund 反应得到 *E*-**35**, 去除 *E*-**35** 的甲基醚保护可顺利得到 (±)-**4**. 最后, 由于从 *E*-**35** 经 Friedel-Crafts 烷基化反应直接合成 **86** 的尝试没有取得成功, 所以将 **35** 进行硼氢化-氧化两步反应先生成酸性条件下很不稳定的苊醇 **168**, 它在 BBr<sub>3</sub> 作用下进一步转化成 (±)-**5**, 而在 AlCl<sub>3</sub> 催化下首先生成 **86**, 再 BBr<sub>3</sub> 去保护也可得到 (±)-**5**.

#### 1.4.7 Heo 小组合成(±)-laetevirenol A (178)

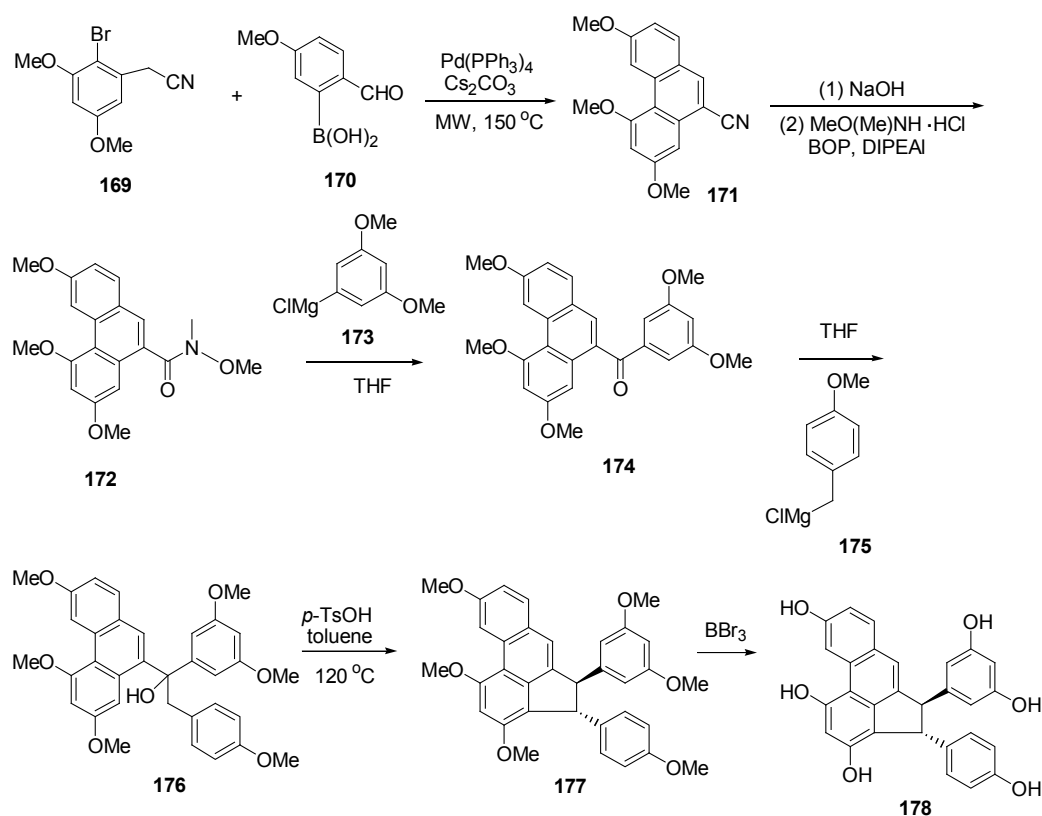
2012 年, Heo 小组<sup>[28]</sup>在完成(+)-pauciflorol F (**8**)的不对称合成之后, 又开展了具有特殊菲结构的白藜芦醇二聚物(±)-laetevirenol A (**178**)的首次全合成研究<sup>[32]</sup>。如 Scheme 23 所示, 由溴代苯乙腈 **169** 出发, 与 2-甲酰基苯硼酸(**170**)在微波条件下进行 Suzuki-Miyaura 偶联/羟醛缩合的一锅反应, 生成菲 **171**; 将 **171** 中的氰基碱性水解成羧酸后, 再继续转化为 Weinreb 酰胺 **172**; 它

与格氏试剂 **173** 加成得到酮 **174** 后, 进一步与 **175** 进行格氏加成, 顺利得到关键的的四芳基醇 **176**. 在尝试各种反应条件后, 确定用 *p*-TsOH 催化加热到 120 °C, 能够一步发生脱水/分子内 Freidel-Crafts 烷基化反应, 以 43% 的产率得到反式产物 **177**; 接着脱除甲基保护, 最终以 9 步反应, 12% 的总产率完成(±)-laetevireinol A (**178**)的首次全合成.

## 2 结语与展望

综上所述, 白藜芦醇低聚物作为二苯乙烯类化合物中最突出的代表, 传统的仿生合成方法因固有的局限性

而逐步减少了其应用, 高选择性的化学控制合成策略一经发现即成为了新的热点. Snyder 等化学家们在白藜芦醇低聚物的化学合成方面取得了令人瞩目的成果, 由 Nicolaou 发起的最具挑战性的此类低聚物的不对称合成研究也引起了几个小组的兴趣. 但是, 相关不对称合成研究的探索才刚刚起步, 能合成的低聚物结构相对单一, 合成方法还不具有普适性. 因此, 目前仍期待发现更高效的不对称合成方法, 还需提高骨架构建过程中的区域选择性和立体选择性, 以便合成更多复杂的天然白藜芦醇低聚物, 才能更深入地进行其构效关系的研究, 推动此类创新药物的更快发展.



Scheme 23

## References

- [1] Shen, T.; Wang, X.-N.; Lou, H.-X. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 916.
- [2] Sotheeswaran, S.; Pasupathy, V. *Phytochemistry* **1993**, *32*, 1083.
- [3] Lin, M.; Yao, C. S. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2006**, *33*, 601.
- [4] Langcake, P.; Pryce, R. J. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 1193.
- [5] Xiao, K.; Zhang, H. J.; Xuan, L. J.; Zhang, J.; Xu, Y. M.; Bai, D. L. *Nat. Prod. Chem.* **2008**, *34*, 453.
- [6] Li, W. L.; Zang, P.; Li, H. F.; Yang, S. X. *Prog. Chem.* **2012**, *24*, 545 (in Chinese).  
(李文玲, 臧鹏, 李洪福, 杨世霞, 化学进展, **2012**, *24*, 545.)
- [7] Quideau, S.; Deffieux, D.; Casassus, D.; Pouysegur, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 586.
- [8] Snyder, S. A.; Elshohly, A. M.; Kontes, F. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 897.
- [9] Snyder, S. A. *Rec. Adv. Polyphenol. Res.* **2012**, *3*, 311.
- [10] Velu, S. S.; Thomas, N. F.; Weber, J. F. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 605.
- [11] Snyder, S. A.; Zografos, A. L.; Lin, Y.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8186.
- [12] Snyder, S. A.; Breazzano, S. P.; Ross, A. G.; Lin, Y.-Q.; Zografos, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1753.
- [13] Snyder, S. A.; Wright, N. E.; Pflueger, J. J.; Breazzano, S. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8629.
- [14] Snyder, S. A.; Thomas, S. B.; Mayer, A. C.; Breazzano, S. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4080.
- [15] Snyder, S. A.; Brill, Z. G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5524.
- [16] Snyder, S. A.; Gollner, A.; Chiriac, M. I. *Nature* **2011**, *474*, 461.
- [17] Nicolaou, K. C.; Wu, T. R.; Kang, Q.; Chen, D. Y.-K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 3440.

- [18] Nicolaou, K. C.; Kang, Q.; Wu, T. R.; Lim, C. S.; Chen, D. Y.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7540.
- [19] Kraus, G. A.; Kim, I. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1191.
- [20] Kim, I.; Choi, J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2788.
- [21] Kraus, G. A.; Gupta, V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7180.
- [22] Chen, D. Y.-K.; Kang, Q.; Wu, T. R. *Molecules* **2010**, *15*, 5909.
- [23] Chiummento, L.; Funicello, M.; Lopardo, M. T.; Lupattelli, P.; Choppin, S.; Colobert, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 188.
- [24] Chen, B.; Lu, J. P.; Xie, X. G.; She, X. G.; Pan, X. F. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 1300 (in Chinese).  
(陈博, 卢江平, 谢新刚, 库学功, 潘鑫复, 有机化学, **2006**, *26*, 1300.)
- [25] Jeffery, J. L.; Sarpong, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1969.
- [26] Jeffery, J. L.; Sarpong, R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5450.
- [27] Yang, Y.; Philips, D.; Pan, S. F. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1902.
- [28] Lee, B. H.; Choi, Y. L.; Shin, S.; Heo, J.-N. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6611.
- [29] Kerr, D. J.; Miletic, M.; Manchala, N.; White, J. M.; Flynn, B. L. *Org. Lett.* **2013**, *15*(16), 4118.
- [30] Zhu, J.; Zhong, C.; Lu, H. F.; Li, G. Y.; Sun, X. *Synlett* **2008**, 458.
- [31] Zhong, C.; Zhu, J.; Chang, J.; Sun, X. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2815.
- [32] Choi, Y. L.; Kim, B. T.; Heo, J.-N. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8762.

(Qin, X.)