生源启发下的喜树碱的简洁形式合成

李远志 朱孟倩 徐亮*

(四川大学华西药学院 天然药物系暨教育部靶向药物重点实验室 成都 610041)

摘要 以色胺和方便易得的乙基戊烯二醛盐为起始物,以简洁的步骤(最终实现喜树碱全合成共 9 步反应)完成了喜树碱的生源启发下的无保护基形式合成.合成路线涉及关键的 Pictet-Spengler 反应,分子内氧杂 Diels-Alder 反应高效构建单萜吲哚中间体,以及 Winterfeldt 高效仿生氧化吲哚合成喹啉酮结构.

关键词 喜树碱; Pictet-Spengler 反应; 氧杂 Diels-Alder 反应; Winterfeldt 氧化; 形式合成

A Concise Biogenetically Inspired Formal Synthesis of Camptothecin

Li, Yuanzhi Zhu, Mengqian Xu, Liang*

(Key Laboratory of Drug Targeting, Ministry of Education, and Department of Chemistry of Medicinal Natural Products, West China College of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041)

Abstract A concise biogenetically inspired formal synthesis of camptothecin without use of protecting groups has been developed starting from tryptamine and easily prepared ethyl glutaconaldehyde salt. The synthesis features the key Pictet-Spengler reaction, efficient intramolecular oxa-Diels-Alder reaction to construct heptacyclic monoterpenoid indole alkaloid intermediate, as well as the following Winterfeldt biomimetic oxidation to form quinolinone moiety from indole skeleton.

Keywords Camptothecin; Pictet-Spengler reaction; oxa-Diels-Alder reaction; Winterfeldt oxidation; formal synthesis

喜树碱(camptothecin, **1**)是 Wani 和 Wall 等^[1]在 20 世纪 60 年代从源自中国的特有植物喜树(*Camptotheca acuminata*)中率先分离鉴定的一种结构新颖的喹啉生物碱化合物(图 1). 其独特的五环内酯结构和显著的动物体外和体内抗肿瘤活性在其发现之初就引起了制药界的高度关注. 然而进一步的药学研究发现天然喜树碱具有水溶性差、内酯环不稳定导致失活以及副作用大等缺点^[2], 从而限制了喜树碱的直接临床应用. 喜树碱的作用机制是通过与肿瘤细胞中高度活跃的拓扑异构酶 I 特异性结合并抑制其活性, 从而引起 DNA 双链断裂而发挥细胞毒作用^[3]. 这一独特作用机制的阐明使喜树碱在 1980 年代再次引发学术界和制药界的研究热潮^[4]. 以喜树碱作为先导化合物开发高效低毒的喜树碱衍生物成为新的研究热点. 经过几十年的发展, 已合成了众多喜树碱结构修饰的类似物, 并评价了其构效关系. 迄今为止已有伊立替康(irinotecan, **2**)^[5]、拓扑替康(topotecan, **3**)^[6]和贝洛替康(belotecan, **4**)^[7]三个喜树碱类药物被成功开发上市, 在临床上被广泛用于结直肠癌、卵巢

图 1 喜树碱及其衍生物

Figure 1 Camptothecin and its derivatives

癌和小细胞肺癌等多种恶性肿瘤的治疗.

* Corresponding author. E-mail: liangxu@scu.edu.cn

Received February 20, 2021; revised March 4, 2021; published online March 25, 2021.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21871190).

国家自然科学基金(No. 21871190)资助项目.

尽管通过结构修饰的方式开发喜树碱类衍生物取得了巨大的成功,然而天然资源的短缺和环境问题使得从植物中直接分离获取喜树碱用于制备活性药物并非一个可以持续的方式,因此,发展经济高效的从头合成喜树碱及其衍生物的全合成路线具有重要的意义.自1971年Stork小组^[8]完成喜树碱的首次全合成以来,有关喜树碱的全合成研究取得了重要的进展^[9].生源启发下的天然产物仿生合成一直是发展高效天然产物全合成路线的重要途径之一^[10].基于喜树碱可能来自于单萜吲哚生物碱氧化重排的生物合成机制^[11],1972年,Winterfeldt等^[12]率先报道了喜树碱的生源启发下的全合成.以色胺**5**为起始物,经Pictet-Spengler反应和Dieckmann缩合等5步反应构建四环吲哚生物碱中间体**6**,再经仿生氧化重排和官能团转化等7步反应实现了喜树碱的全合成.2000年,Brown等^[13]在多年探索的基础上,进一步以色胺**5**和天然的单萜前体裂环马钱子苷(secologanin, **7**)为起始原料,经仿生的高效Pictet-Spengler反应生成单萜吲哚生物碱异胡豆苷(strictosidine),进而关环生成五环内酰胺中间体**8**,再经保护、脱保护及多步氧化还原操作,以总共12步3%的总收率实现了喜树碱的全合成(Scheme 1, a).

本研究拟以色胺**5**和更为方便易得的共轭烯醛盐**9**

为起始物,设计经关键的Pictet-Spengler反应和分子内氧杂Diels-Alder反应构建吲哚中间体**10**,再经Winterfeldt吲哚仿生氧化反应合成已知五环喹啉中间体**11**,期望发展一条更为简洁的仿生无保护基合成喜树碱的路线(Scheme 1, b).

1 结果与讨论

合成研究首先从制备乙基戊烯二醛盐中间体**9**开始(Scheme 2).参考Marazano小组^[14]和Poupon小组^[15]报道的类似戊烯二醛盐的成熟合成方法,以便宜和商业易得的3-乙基吡啶**12**为起始物,首先与2,4-二硝基氯苯**13**在回流条件下定量生成相应的吡啶盐**14**(也被称为Zincke盐),随后**14**与二甲胺在乙醇水溶液中回流生成胺基戊二烯醛(也被称为Zincke醛)中间体,所得粗产品无需纯化直接在KOH条件下发生碱水解,共经两步以75%的总产率方便快捷地以10 g以上的规模实现了醛**9**制备.

在完成制备醛**9**的基础上,接下进行关键的单萜吲哚五环中间体**17**的构建.如Scheme 3所示,色胺**5**首先和**9**在三氟乙酸的作用下顺利发生Pictet-Spengler反应^[16],所得四氢 β -卡波林中间体不经分离,经简单萃取后直接与3-乙氧基丙烯酰氯**15**发生酰化反应,制得氧

图式1 已报道的喜树碱的生源启发全合成路线和我们的合成设计

Scheme1 (a) Previously reported biogenetically patterned total synthesis of camptothecin and (b) our synthetic plan

Reagents and conditions: (a) acetone, reflux; (b) dimethylamine, EtOH/H₂O, reflux; then KOH, THF/MeOH, reflux, 75% for two steps.

图式 2 2-乙基戊烯二醛盐(9)的制备

Scheme 2 Preparation of 2-ethylglutarylaldehyde salt (9)

杂 Diles-Alder (D-A)反应前体 **16**; 接下来以均三甲苯作为溶剂, 进行热力学条件下的分子内氧杂 Diles-Alder 反应的尝试^[17], 然而在该条件下反应结果较为复杂, 仅能以 36% 的收率制得 DE 环反式稠合的关环产物 **17** 和其它一些结构未能鉴定的副产物(令人惊讶的是, 这些副产物经初步鉴定并非化合物 **17** 的立体异构体)。化合物 **17** 的立体化学是根据路线后期的喹啉衍生物 **20** 与文献^[17]对比而确定。尝试其它高沸点溶剂如氯苯、甲苯和乙二醇二甲醚等也未能进一步提高反应收率。我们进而参考 Tu 小组^[18]最近报道的类似氧杂 D-A 方法进行路易斯酸促进该反应的条件筛选, 结果发现化合物 **16** 在 1,2-二氯乙烷中与 1.5 equiv. 溴化锌回流反应, 能以较高产率 (72%) 得到单一的反式异构体 **17**。在高效完成五环单萜吲哚中间体 **17** 的制备后, 接下来进行关键的吲哚仿生氧化构建喹啉结构, 进而实现喜树碱最终形式合成的研究。首先, **17** 在经典的 Winterfeldt 仿生氧化条件下 [KOt-Bu, O₂, *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)]^[12], 能以 50% 的收率转化成喹啉酮 **18**。进一步优化碱的种类发现, 以氢氧化钠作碱^[19]能将该关键反应的收率提高至 75%。试图通过二氯亚砷氯代^[12-13]的方式将 **18** 中的喹啉酮结构转化为喹啉单元, 结果发现由于分子中对酸敏感的缩醛结构的存在使得反应变得复杂, 因此采用更温和的碱性条件。将化合物 **18** 在三乙胺和 4-二甲氨基吡啶(DMAP)条件下与 *N*-苯基双(三氟甲磺酰基)胺反应顺利制得喹啉三氟磺酰基化合物 **19**。随后 **19** 再经醋酸钯催化的甲酸还原, 顺利脱除三氟甲磺酰基, 以 90% 的收率实现喹啉中间体 **20** 的制备^[20]。**20** 经 2,3-二氯-5,6-二氰-1,4-苯醌(DDQ)氧化芳香化, 和三乙基氢硅烷还原脱除乙氧基, 以两步 75% 的收率制得喜树碱前体化合物 **11**。**20** 和 **11** 与 Yao 小组和 Gao 小组^[17,21]报道的化合物的核磁数据完全一致。**11** 经过 Sharpless 不对称双羟基化和 I₂-CaCO₃ 氧化两步文献报道的已知反应^[8], 即可容易地实现喜树碱 **1** 的全合成。

2 结论

以色胺和方便易得的乙基戊烯二醛盐为起始物, 以

Reagents and conditions: (a) **9**, TFA, DCM, r.t. to -5°C , then **15**, NEt₃, DCM, r.t., 80%; (b) ZnBr₂, DCE, reflux, 72%; (c) O₂, NaH, DMF, 75%; (d) Tf₂NPh, DMAP, NEt₃, DCM, r.t., 86%; (e) Pd(OAc)₂, DPPF, HCOOH, NEt₃, dioxane, 80 $^{\circ}\text{C}$, 90%; (f) DDQ, dioxane, r.t.; (g) Et₃SiH, BF₃·Et₂O, DCM, r.t., 75% over two steps.

图式 3 合成关键中间体 **11** 和喜树碱(**1**)形式全合成

Scheme 3 Synthesis of key intermediate **11** and formal total synthesis of camptothecin (**1**)

简洁的步骤(最终实现喜树碱全合成共 9 步反应)完成了喜树碱的生源启发下的无保护基的形式合成。合成路线涉及关键的 Pictet-Spengler 反应, 分子内氧杂 Diels-Alder 反应高效构建单萜吲哚中间体, 以及 Winterfeldt 高效仿生氧化吲哚合成喹啉酮。该路线不仅提供了一种更为简洁的生源模式合成喜树碱的方法, 也为进一步制

备 AB 环或 E 环的喜树碱衍生物, 以及研究其相应构效关系奠定了良好的基础, 相关工作仍在进行之中。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

旋光用 Perkin Polarimeter 341 型旋光光度测定仪测定; 核磁共振用 Varian Unity NOVA-400/54 核磁共振仪测定 (TMS 为内标)。HRMS 使用 Bruker Daltonics Bio-TOF-Q 质谱仪测定。未有特别说明反应均在干燥氮气保护下进行。所有实验药品均为市售分析纯试剂, 使用前未进行纯化处理。1,4-二氧六环使用前经过钠/二苯甲酮除水处理; *N,N*-二甲基甲酰胺、1,2-二氯乙烷和二氯甲烷使用前经过氢化钙除水处理; 薄层色谱 (TLC) GF254 硅胶板购自烟台江友硅胶开发有限公司, 用 I_2 、高锰酸钾溶液或荧光显色; 柱层析用硅胶 (200~300 目) 购自青岛海洋化工厂。

3.2 实验方法

3.2.1 2-乙基戊烯二醛盐(9)的合成

室温下, 将 3-乙基吡啶(12, 11.2 mL, 98 mmol)与 2,4-二硝基氯苯(13, 20 g, 98 mmol)溶于丙酮(120 mL)中, 之后移入事先预热好的 60 °C 油浴中回流 10 h, 反应毕, 将混悬的反应液移至室温冷却, 过滤沉淀, 并用丙酮 (60 mL)洗涤沉淀 2 次, 收集沉淀, 得吡啶盐中间体 14 (30 g)。将 14 溶于水(240 mL)与乙醇(240 mL)的混合溶剂中, 移入事先预热好的 90 °C 油浴, 并在回流状态下滴加入二甲胺乙醇溶液(5.6 mol/L, 34 mL, 192 mmol), 搅拌反应 8 h, 至 TLC 检测显示反应结束。通过减压浓缩反应液, 再向浓缩体系中加入水(120 mL), 搅拌 1 h, 二氯甲烷(240 mL×2)萃取, 分离有机层, 饱和食盐水 (80 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏浓缩, 得胺基戊二烯醛中间体(13 g)。中间体未进一步纯化, 直接将其溶解于四氢呋喃(240 mL)中, 室温下将氢氧化钾(4.4 g, 78 mmol)的甲醇(20 mL)溶液滴加入反应液, 之后移入事先预热好的 68 °C 油浴中回流反应 10 h。反应毕, 将反应液移至室温, 加入乙醚(240 mL)搅拌 30 min, 过滤, 收集沉淀。然后将沉淀溶于无水乙醇(400 mL)中, 于 -10 °C 下搅拌 30 min, 移至室温, 过滤, 收集滤液, 通过减压蒸馏浓缩得淡黄色固体 9 (11 g, 75%)。m.p. 140~142 °C; ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ : 8.53 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.38 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J=13.2$ Hz, 10.0, 1H), 2.21 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 0.93 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ : 187.8, 186.3, 164.7, 125.2, 107.1, 16.5, 12.4; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_2$ [$\text{M}-\text{K}$] $^-$ 125.0608, found 125.0628。

3.2.2 (+/-)-(E)-4-(2-((E)-3-乙氧基丙烯酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]喹啉-1-基)-2-乙基-2-烯醛(16)的合成

将色胺 5 (1 g, 6 mmol)溶解于二氯甲烷(100 mL)中, 室温下滴加入三氟乙酸(0.45 mL, 6 mmol), 待反应液由淡黄色变为深绿色时, 再将化合物 9 (1 g, 6 mmol)一次性加入反应液, 室温下搅拌反应至薄层色谱检测显示反应结束。再将反应液移至 -5 °C 的低温中, 滴加入三氟乙酸(1.8 mL, 24 mmol), 继续搅拌反应 1.5 h 至薄层色谱检测显示反应结束。再将反应液移至室温, 加入饱和碳酸氢钠水溶液至无气泡产生, 分离有机层, 饱和食盐水 (20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 有机层通过减压蒸馏浓缩, 得四氢 β -卡波林中间体(1.5 g), 中间体未经进一步纯化。室温下, 向粗品中间体的二氯甲烷(60 mL)溶液中依次加入三乙胺(1 mL, 7.4 mmol)和 3-乙氧基丙烯酰氯 (15, 0.6 mL, 5 mmol), 继续搅拌反应至 TLC 检测显示反应结束, 加水(20 mL)淬灭反应, 二氯甲烷(20 mL×2)萃取, 分离有机层, 无水硫酸钠干燥, 有机层通过减压蒸馏浓缩, 所得粗品经闪式硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, $V:V=2:1$)得淡黄色固体 16 (1.7 g, 80%)。m.p. 161~163 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.26 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.65 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.54 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.78 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 4.17~4.07 (m, 1H), 3.99 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.51~3.44 (m, 1H), 3.04~2.90 (m, 2H), 2.88~2.79 (m, 2H), 2.18 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 194.6, 167.0, 162.5, 148.7, 146.5, 136.1, 132.9, 126.3, 121.8, 119.4, 117.8, 111.0, 108.0, 95.2, 67.6, 48.4, 40.5, 33.7, 22.0, 17.0, 14.5, 13.0; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 367.2016, found 367.2021。

3.2.3 (4*R*,4*aR*,13*bS*,14*aR*)-4-乙氧基-1-乙基-4,4*a*,7,8,13,13*b*,14,14*a*-八氢-5*H*-吡啶并[2,3-*a*]吡喃并[3,4-*g*]喹啉-5-酮(17)的合成

室温下, 向化合物 16 (200 mg, 0.55 mmol)的 1,2-二氯乙烷(54 mL)溶液中, 加入溴化锌(184 mg, 0.83 mmol), 之后移入事先预热好的 85 °C 油浴中回流反应至 TLC 检测显示反应结束, 加入水(15 mL)淬灭反应, 二氯甲烷(20 mL×2)萃取, 饱和食盐水(10 mL)洗涤, 分离有机层, 无水硫酸钠干燥, 有机层通过减压蒸馏浓缩, 所得粗品经闪式硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, $V:V=2:1$)得淡黄色固体 17 (145 mg, 72%)。m.p. 181~183 °C; ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.38 (d,

$J=8.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.03 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J=8.4$, 3.6 Hz, 1H), 3.95~3.84 (m, 1H), 3.82~3.70 (m, 1H), 3.03 (td, $J=8.4$, 2.8 Hz, 1H), 2.93~2.87 (m, 1H), 2.68~2.63 (m, 2H), 2.43~2.39 (m, 1H), 2.30~2.25 (m, 1H), 2.09~1.98 (m, 3H), 1.24 (t, $J=4.8$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J=4.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD) δ : 171.9, 138.1, 137.8, 134.7, 128.4, 122.6, 120.2, 118.8, 116.9, 112.2, 100.4, 99.9, 65.9, 54.6, 48.7, 43.3, 32.3, 31.7, 22.8, 21.5, 15.7, 13.7; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 367.2016, found 367.2021.

3.2.4 (1*R*,4*aR*,5*aS*,14*aR*)-1-乙氧基-4-乙基-4*a*,5,5*a*,6,12,14*a*-六氢-1*H*-吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-*b*]喹啉-11,14-二酮(**18**)的合成

于室温下,将化合物 **17** (100 mg, 0.28 mmol)溶解于 DMF (8 mL)中,加入氢氧化钠(24 mg, 0.56 mmol).将反应体系置换成氧气,并在氧气球下,搅拌反应 30 min.经 TLC 检测显示反应结束,通过减压蒸馏浓缩反应液,所得粗品经闪式硅胶柱层析纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇, $V:V=20:1$)得白色固体 **18** (80 mg, 75%). m.p. 200~202 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 12.24 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.30 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 3.92~3.86 (m, 1H), 3.75~3.67 (m, 1H), 2.63~2.54 (m, 1H), 2.49~2.43 (m, 1H), 2.27~2.21 (m, 2H), 1.96 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ : 172.9, 168.5, 150.4, 140.5, 135.6, 131.5, 125.1, 124.7, 123.1, 118.4, 115.2, 112.5, 98.4, 64.4, 57.5, 47.2, 44.8, 31.8, 29.7, 22.0, 15.1, 13.0; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 381.1809, found 381.1819.

3.2.5 (1*R*,4*aR*,5*aS*,14*aR*)-1-乙氧基-4-乙基-14-氧代-4*a*,5,5*a*,12,14,14*a*-六氢-1*H*-吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-*b*]喹啉-11-基三氟甲烷磺酸盐(**19**)的合成

在室温下,将化合物 **18** (145 mg, 0.38 mmol)混悬于二氯甲烷(30 mL)中,超声 5 min 使反应液呈均匀的混悬体系,然后依次加入 *N*-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺(205 mg, 0.57 mmol)、三乙胺(0.15 mL, 1 mmol)和 4-*N,N*-二甲基吡啶(28 mg, 0.23 mmol).搅拌反应 3 h 后,经 TLC 检测显示反应结束,加水(10 mL)淬灭反应,二氯甲烷(20 mL $\times$ 3)萃取,饱和食盐水(10 mL)洗涤,分出有机相,无水硫酸钠干燥,减压蒸馏浓缩,所得粗品经闪式硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯, $V:V=5:1$)得白

色固体 **19** (164 mg, 86%). m.p. 253~255 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.19 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.34 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 5.17~5.10 (m, 2H), 4.82 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 4.07~3.88 (m, 2H), 2.58~2.40 (m, 4H), 2.03 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 170.0, 164.7, 151.0, 136.4, 131.2, 129.4, 128.6, 121.4, 121.1, 120.5, 114.9, 98.4, 65.9, 58.8, 47.0, 46.3, 32.7, 31.5, 22.6, 15.4, 13.2; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 513.1302, found 513.1312.

3.2.6 (1*R*,4*aR*,5*aS*,14*aR*)-1-乙氧基-4-乙基-1,4*a*,5,5*a*,12,14*a*-六氢-14*H*-吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-*b*]喹啉-14-酮(**20**)的合成

室温下,向化合物 **19** (30 mg, 0.06 mmol)的 1,4-二氧六环(2 mL)溶液中,依次加入醋酸钨(1 mg, 0.001 mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(1 mg, 0.001 mmol)、三乙胺(20 μL , 0.18 mmol)和甲酸(6 μL , 0.12 mmol),再置于 80 °C 下反应 1 h.经 TLC 检测显示反应结束,加水(2 mL)淬灭反应,二氯甲烷(DCM) (5 mL $\times$ 3)萃取,分出有机层,饱和食盐水(5 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸馏浓缩,所得粗品经闪式硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$)得白色固体 **20** (19 mg, 90%). m.p. 172~174 °C (lit.^[17] 172~174 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.11~8.09 (m, 2H), 7.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.14~5.07 (m, 3H), 4.73 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 4.08~3.87 (m, 2H), 2.60~2.42 (m, 4H), 2.05~1.99 (m, 2H), 1.35 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 170.0, 162.4, 148.1, 135.9, 130.2, 129.4, 128.7, 127.7, 127.4, 126.6, 115.0, 98.2, 65.5, 58.1, 47.5, 46.6, 32.6, 31.3, 22.3, 15.1, 12.9; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 365.1860, found 365.1852.

3.2.7 4-乙基-1,12-二氢-14*H*-吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-*b*]喹啉-14-酮(**11**)的合成

室温条件下,将化合物 **20** (19 mg, 0.06 mmol)溶解于 1,4-二氧六环(2 mL)中,加入 DDQ (24 mg, 0.12 mmol)和催化量的冰乙酸,搅拌反应 3 h,薄层层析检测至原料反应完全,通过减压蒸馏浓缩,残留物经快速柱层析(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇, $V:V=20:1$)得到粗品中间体(17 mg),将中间体溶解于二氯甲烷(2 mL)中,依次加入三乙基硅烷(25 μL , 0.16 mmol)与三氟化硼乙醚(16 μL , 0.13 mmol),室温下搅拌反应 2 h.反应毕,加水(2 mL)淬灭反应,二氯甲烷(5 mL $\times$ 3)萃取,分离有机

层, 饱和食盐水(4 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏浓缩, 所得粗品经丙式硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, $V:V=80:1$)得淡黄色固体 **11** (13 mg, 75%). m.p. 200~202 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.33 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 2.45 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 158.3, 153.1, 148.7, 146.9, 144.8, 142.8, 130.9, 130.4, 129.5, 128.8, 128.1, 128.0, 127.6, 115.7, 114.4, 95.4, 63.4, 49.8, 20.8, 13.9; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 317.1285, found 317.1275.

3.2.8 目标化合物 **1** 的合成

11 经过两步文献^[8]报道的已知反应即可容易地最终实现喜树碱 **1** 的全合成, 表征数据与文献^[8]一致.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **9**, **11**, **16**~**20** 的 ^1H NMR 谱和 ^{13}C NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- Wall, M. E.; Wani, M. C.; Cook, C. E.; Palmer, K. H.; McPhail, A. T.; Sim, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3888.
- Moertel, C. G.; Schutt, A. J.; Reitemeier, R. J.; Hahn, R. G. *Cancer Chemother. Rep.* **1972**, *56*, 95.
- (a) Hsiang, Y. H.; Hertzberg, R.; Hecht, S.; Liu, L. F. *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 14873.
(b) Hertzberg, R. P.; Busby, R. W.; Caranfa, M. J.; Holden, K. G.; Johnson, R. K.; Hecht, S. M.; Kingsbury, W. D. *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 19287.
(c) Pommier, Y.; Kohlhaagen, G.; Kohn, K. W.; Leteurtre, F.; Wani, M. C.; Wall, M. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1995**, *92*, 8861.
- (a) Uehling, D. E.; Nanthakumar, S. S.; Croom, D.; Emerson, D. L.; Leitner, P. P.; Luzzio, M. J.; McIntyre, G.; Morton, B.; Profeta, S. J. *Med. Chem.* **1995**, *38*, 1106.
(b) Jew, S. S.; Kim, H. J.; Kim, M. G.; Roh, E. Y.; Cho, Y. S.; Kim, J. K.; Cha, K. H.; Lee, K. K.; Han, H. J.; Choi, J. Y.; Lee, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 845.
(c) Pan, X. D.; Han, R.; Sun, P. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3739.
(d) Tangirala, R. S.; Dixon, R.; Yang, D. Z.; Ambrus, A.; Antony, S.; Agama, K.; Pommier, Y.; Curran, D. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4736.
(e) Hutchinson, C. R. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1047.
(f) Du, W. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8649.
(g) Thomas, C. J.; Rahier, N. J.; Hecht, S. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1585.
(h) Li, Q. Y.; Zu, Y. G.; Shi, R. Z.; Yao, L. P. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 2021.
(i) Verma, R. P.; Hansch, C. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 213.
(j) Martino, E.; Volpe, S. D.; Terribile, E.; Benetti, E.; Sakaj, M.; Centamore, A.; Sala, A.; Collina, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 701.
(k) Pan, P.; Chen, J.; Li, M. Y.; Yu, H. D.; Zhao, J. J.; Ni, J.; Wang, X. W.; Sun, H. Y.; Tian, S.; Zhu, F.; Liu, F.; Huang, Y.; Hou, T. J. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 8613.
- Kawato, Y.; Aonuma, M.; Hirota, Y.; Kuga, H.; Sato, K. *Cancer Res.* **1991**, *51*, 4187.
- Kingsbury, W. D.; Boehm, J. C.; Jakas, D. R.; Holden, K. G.; Hecht, S. M.; Gallagher, G.; Caranfa, M. J.; McCabe, F. L.; Fautette, L. F.; Johnson, R. K.; Hertzberg, R. P. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 98.
- Ban, H. J.; Oh, I. J.; Kim, K. S.; Ju, J. Y.; Kwon, Y. S.; Kim, Y. I.; Lim, S. C.; Kim, Y. C. *Tuberc. Respir. Dis.* **2009**, *66*, 93.
- Stork, G.; Schultz, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4074.
- For reviews, see: (a) Schultz, A. G. *Chem. Rev.* **1973**, *73*, 385.
(b) Shamma, M.; Georgiev, V. St. *J. Pharm. Sci.* **1974**, *63*, 163.
(c) Takayama, H.; Kitajima, M.; Aimi, N. J. *Synth. Org. Chem.* **1999**, *57*, 181.
(d) Baurle, S.; Koert, U. In *Organic Synthesis Highlights IV*, Ed.: Schmalz, H. G., Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, p. 232.
(e) Kawato, Y.; Terasawa, H. *Prog. Med. Chem.* **1997**, *34*, 69.
(f) Hutchinson, C. R. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1047.
(g) Thomas, C. J.; Rahier, N. J.; Hecht, S. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1585.
(h) Li, Q. Y.; Zu, Y. G.; Yao, L. P. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 2021.
(i) Liew, S. T.; Yang, L. X. *Curr. Pharm. Des.* **2008**, *14*, 1078.
(j) Du, W. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8649.
(k) Chen, L.; Chen, F. E. *Synlett* **2017**, *28*, 1134.
For recent research articles after 2017, see: (l) Wang, X. L.; Xu, L. J.; Xiong, F. J.; Wu, Y.; Chen, F. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 843.
(m) Yuan, Y.; Dong, W. H.; Gao, X. S.; Xie, X. M.; Curran, D. P.; Zhang, Z. G. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 1035.
(n) Liu, Q.; Huang, G. X.; Liu, M. J.; Chen, F. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 6024.
(o) Liu, Q.; Huang, G. X.; Liu, M. J.; Chen, F. E. *Synthesis* **2019**, *51*, 3506.
(p) Liu, Q.; Liu, M. J.; Huang, G. X.; Chen, F. E. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 2647.
(q) Dong, W. H.; Yuan, Y.; Hu, B.; Gao, X. S.; Gao, H.; Xie, X. M.; Zhang, Z. G. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 80.
- (a) Gaich, T.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657.
(b) Zheng, K.; Shen, D. F.; Zhang, B. B.; Hong, R. J. *Org. Chem.* **2020**, *85*, 13818.
(c) Vieira de Castro, T.; Yahiaoui, O.; Peralta, R. A.; Fallon, T.; Lee, V.; George, J. H. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8161.
- Wenkert, E.; Dave, K. G.; Lewis, R. G.; Sprague, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6741.
- (a) Winterfeldt, E.; Rodunz, H. *Chem. Commun.* **1971**, 374.
(b) Winterfeldt, E.; Korth, T.; Pike, D.; Boch, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1972**, *11*, 289.
- (a) Brown, R. T.; Leonard, J.; Sleight, S. K. *Phytochemistry* **1978**, *17*, 899.
(b) Brown, R. T.; Liu, J.; Santos, C. A. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 859.
- Nguyen, T. M.; Peixoto, S.; Ouairy, C.; Nguyen, T. D.; Bénéchie, M.; Marazano, C.; Michel, P. *Synthesis* **2010**, 103.
- Yan, L. H.; Skiredj, A.; Dory, Y.; Delpech, B.; Poupon, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4973.
- (a) Nuhant, P.; Raikar, S. B.; Wypych, J. C.; Delpech, B.; Mazara-no, C. J. *Org. Chem.* **2009**, *74*, 9413.
(b) Overman, L. E.; Robichaud, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 300.
- Liu, G. S.; Dong, Q. L.; Yao, Y. S.; Yao, Z. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5393.
- Yuan, Y. H.; Han, X.; Zhu, F. P.; Tian, J. M.; Zhang, F. M.; Zhang, X. M.; Tu, Y. Q.; Wang, S. H.; Guo, X. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 3394.
- Takayama, H.; Ishikawa, H.; Kurihara, M.; Kitajima, M.; Aimi, N.; Ponglux, D.; Koyama, F.; Matsumoto, K.; Moriyama, T.; Yamamoto, L. T.; Watanabe, K.; Murayama, T.; Horie, S. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1949.
- Thomas, O. P.; Zapparucha, A.; Husson, H. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 157.
- Li, K.; Ou, J. J.; Gao, S. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 14778.

(Zhao, C.)