大叶藤黄醇的全合成研究

王学颖[†] 盘伊琳[†] 郑昌武* 徐宏喜*

(上海中医药大学中药学院 上海 201203)

摘要 多环多异戊烯基间苯三酚(PPAPs)类天然产物大叶藤黄醇(xanthochymol)具有良好的抗癌和抗菌活性, 目前没有任何关于其全合成的研究报道. 本研究以 3,3-二甲基戊二酸为起始原料, 通过一系列步骤制备线性链状底物, 再应用串联 Dieckmann 缩合反应构建双环[3.3.1]壬烷-2,4,9-三酮核心骨架. 此方法成功地以 11 步反应实现了消旋体大叶藤黄醇的全合成, 以 10% 的总收率得到了目标产物. 通过本研究得到大叶藤黄醇侧链的一对非对映异构体, 在 ¹H NMR、¹³C NMR 谱图上明确了它们之间的区别, 也对未来分离鉴定和区分其侧链结构异构体提供了参考数据.

关键词 多环多异戊烯基间苯三酚(PPAPs); 双环[3.3.1]壬烷; Dieckmann 缩合; 串联反应

Studies toward the Total Synthesis of Xanthochymol

Wang, Xueying[†] Phang, Yee Lin[†] Zheng, Changwu* Xu, Hongxi*

(School of Pharmacy, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203)

Abstract Xanthochymol, a polycyclic polyprenylated acylphloroglucinol (PPAP) natural compound, has demonstrated good anticancer and antimicrobial properties. However, no related studies on the synthesis of xanthochymol have been reported hitherto. In this study, 3,3-dimethylglutaric acid was used as the starting material to synthesize a key linear precursor via several steps, followed by a domino Dieckmann condensation reaction to construct the bicyclo[3.3.1]nonane-2,4,9-trione core skeleton. With that, the total synthesis of (±)-xanthochymol in 11 steps with a total yield of 10% has been first accomplished. By obtaining the side chain diastereomers of xanthochymol through this study, we have clarified the difference between them on the ¹H NMR and ¹³C NMR spectra while at the same time provided references for future isolation, identification, and discrimination of xanthochymol from its side chain structural isomers.

Keywords polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols (PPAPs); bicyclo[3.3.1]nonanes; Dieckmann condensation; domino reaction

多环多异戊烯基间苯三酚(PPAPs)类化合物在抗肿瘤、抗炎、抗艾滋病病毒(HIV)、抗菌和抗抑郁等方面均展示良好的生物活性, 近年来也因此引起了药物化学家的广泛关注^[1-4]. 自 1971 年在金丝桃属植物中提取分离出第一个 PPAPs 类化合物贯叶金丝桃素(hyperforin)以来^[5], 目前为止已有超过 900 个 PPAPs 类化合物从金丝桃科和藤黄科植物中被发现^[6]. 大部分的 PPAPs 类化合物具有一个较为罕见的双环[3.3.1]壬烷-2,4,9-三酮结构, 根据环上取代酰基位置的不同又可分为 A 型和 B 型 PPAPs 类化合物: A 型的酰基在 C-1 位, 而 B 型的酰基在 C-3 位. 早期有许多课题组对 PPAPs 类化合物进行了深入的合成研究^[7-11], 但直到 2005 年, 第一个天然 PPAPs 类化合物 garsubellin A 才被 Shibasaki 课题组^[12]成功合

成. 近年来, PPAPs 类天然产物已经成为全合成领域比较热门的研究方向. 进一步分析已有 PPAPs 类天然产物的全合成报道, 发现这些研究主要集中于侧链不含手性或者侧链与 4-位羰基形成氧杂六元环的 PPAPs 类天然产物, 而含环外手性中心的 PPAPs 类天然产物的合成研究极少被报道.

含环外手性侧链的一个重点 PPAPs 分子是大叶藤黄醇(**1**, xanthochymol)(图 1). 这个化合物在 1973 年从大叶藤黄(*Garcinia xanthochymus*)中被发现和报道^[13], 后来也在版纳藤黄、菲岛福木等藤黄属植物中被分离提取. 研究表明, 大叶藤黄醇具有显著的抗癌和抗菌等作用. 它可以有效抑制结肠癌细胞的生长^[14-15], 对白血病细胞系也有良好的细胞凋亡诱导作用^[16]. 大叶藤黄醇对抗

* Corresponding authors. E-mail: zhengcw@shutcm.edu.cn; xuhongxi88@gmail.com

Received June 3, 2021; revised July 8, 2021; published online August 9, 2021.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81973438).

国家自然科学基金(No. 81973438)资助项目.

耐药性金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)的最小抑菌浓度(MIC)在 3.13~12.50 $\mu\text{g/mL}$ 之间,与临床常用药万古霉素有相当的抗菌作用^[17]. 然而由于其 5-位侧链上含有一个极易发生异构化的双键,使分离得到的大叶藤黄醇往往混有末端双键异构体,如 guttiferone E (**2**), cycloxanthochymol (**3**, 环大叶藤黄醇)和 isoxanthochymol (**4**, 异大叶藤黄醇)等(图 1). 尽管目前化合物 **1**, **2** 和 **4** 的绝对构型和化合物 **3** 的相对构型已知,但这些异构体极性类似,难以采用一般的分离手段将它们分离提纯^[18-19]. 因此,设计出一种快速简便的合成方法制备此类天然产物,对后续研究它的药用价值有着重要的意义. 同时需要注意的是,由于大叶藤黄醇的 5-位侧链上含有立体化学中心,为它的合成也带来了挑战.

根据逆合成分析(Scheme 1),断开大叶藤黄醇(**1**) C-3 位上的酰基可得到双环[3.3.1]壬烷-2,4,9-三酮(**5**)的结构,再将其逆向分解得到多取代的线性前体 **6**. 根据

我们之前发展的方法^[20-21],大叶藤黄醇的 C-3—C-4 和 C-1—C-9 化学键可通过中间体 **6** 的串联 Dieckmann 反应来构建,而 C-5 位的侧链则可以通过中间体 **7** 的烷基化反应得到. 利用这个合成策略, C-5 位的手性侧链可以被模块化地变换,简便地实现各种带有不同立体中心支链结构的 B 型 PPAPs 类化合物的合成. 最后,作为关键前体的多取代链状底物 **7**,可以由廉价易得的 3,3-二甲基戊二酸(**8**)轻松地与异戊烯基溴(**9**)发生烷基化反应,接着与丙二酸二甲酯(**10**)发生亲核取代反应来获得.

1 结果与讨论

基于以上设想,我们决定沿用本课题组之前发展的合成策略^[20-21],先制备带有环上取代基的线性链状底物 **11**,然后利用三甲基铝、乙硫醇原位形成的路易斯酸 Me_2AlSEt 催化串联 Dieckmann 反应一步成环(Eq. 1). 根据之前的机理分析,此方法具有高度的非对映选择性,合成的双环[3.3.1]壬烷骨架为内型,尚未分离出其外型

图 1 大叶藤黄醇及其异构体
Figure 1 Xanthochymol and its isomers

图式 1 大叶藤黄醇的逆合成分析
Scheme 1 Retrosynthetic analysis of xanthochymol

异构体.

合成策略以 3,3-二甲基戊二酸(**8**)为起始原料, 经 5 步已知反应得到半缩醛 **13**^[20], 但半缩醛 **13** 不稳定, 在酸、碱或加热条件下容易脱水生成烯醚 **17** (Scheme 2). 我们尝试通过开环卤代反应得到化合物 **15** 或类似的氯代和碘代产物, 但 **13** 在多种卤化条件如 I_2/PPh_3 /咪唑, NIS/PPh_3 , NBS/PPh_3 , $NaI/(CH_3)_3SiCl$, $PPh_3 \cdot Br_2$ /吡啶, PPh_3/CBr_4 和 PPh_3/CCl_4 等条件下, 除了脱水产物 **17** 以外没有目标产物产生. 只有在 *N*-氯代丁二酰亚胺(NCS)、三苯基膦和碳酸钾的条件下有不到 30% 的氯代产物出现. 进一步优化条件时发现, 在使用 $PPh_3 \cdot Br_2$ /吡啶的条件时, 所使用的 $PPh_3 \cdot Br_2$ 是购买的试剂, 产物只有脱水产物 **17** 生成. 考虑到 $PPh_3 \cdot Br_2$ 是这个反应的核心试剂, 我们尝试在三溴化吡啶/三苯基膦的条件下原位制备 $PPh_3 \cdot Br_2$ 试剂(Scheme 3), 期望这一操作可以提高该试剂的活性, 从而使反应成功. 最终反应在加热条件下成功得到溴代产物 **15**^[21]. 进一步研究发现当底物 **13** 与 $PPh_3 \cdot Br_2$ 反应时, 会发生竞争反应(Scheme 2). 常温时反应只得到 **17**, 没有产物 **15** 生成, 当升高温度回流时产

物 **15** 的产率有 90%. 最初假设的升高温度会导致脱水产物增多并没有出现, 表明温度在这个反应里起到至关重要的作用.

随后, 产物 **15** 在碱 NaH 的条件下以 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂, 与丙二酸二甲酯(**10**)发生烷基化反应得到链状底物 **7** (Scheme 3)^[21]. **7** 有一对顺式和反式的非对映异构体, 可用制备液相柱分开, 但由于这种立体选择性的差别在环化过程中会被消除, 因此在实验过程中这对非对映异构体不被分开, 直接进行下一步反应. 接下来, 化合物 **7** 与制备的侧链 **18**^[22]再经一步烷基化反应, 生成最终的链状成环前体 **6**. 由于化合物 **6** 含有 3 个立体中心, 因此可能生成 4 对外消旋体. 得到的产物通过柱层析分离得到两组混合产物, 通过核磁分析也得到了确认. 最后 **6** 在乙硫醇、三甲基铝催化下发生一步串联 Dieckmann 成环反应. 在这个过程中, 反应开始检测到 8 元环产物生成, 反应结束后 8 元环产物消失, 说明在乙硫醇、三甲基铝的条件下, 反应先是形成 8 元环, 再二次成环生成内型的[3.3.1]桥环^[23]. 根据之前的机理分析^[20], 起始原料 **6** 中存在的多个异构体对产物 **5** 的构型没有影响, 原因为: (1)酮羰基邻位的立体中心构型在反应中烯醇化而消除; (2)串联成环反应由于位阻效应只生成内型的[3.3.1]环状结构. 因此该反应仅得到一对因侧链立体中心影响而生成的非对映异构体(±)-**5a** 和 (±)-**5b**, 比值为 1 : 1.

图式 2 化合物 **13** 的开环竞争反应
Scheme 2 Competitive ring-opening reaction of compound **13**

图式3 双环[3.3.1]壬烷的构建

Scheme 3 Synthesis of bicyclo[3.3.1]nonane ring

在完成双环[3.3.1]壬烷-2,4,9-三酮骨架的建立之后,我们对 C-3 位的酰基化反应进行了考察,发现叔丁醇钾或三乙胺条件下都不能顺利发生 C-酰基化反应,即便增加叔丁醇钾和酰基的用量或是升高温度时,反应现象均不是最佳,仅能检测到微量的产物.此后尝试了大多数的有机碱,如 NaH、六甲基二硅基胺基锂(LHMDS)、二异丙基氨基锂(LDA)、*n*-BuLi 等都没有发生反应,而当反应的酰基化试剂从制备的 **19** 换成有商品原料的 99% 纯的苯甲酰氯时,很容易得到了酰基化的产物.这提示原料底物中或许有种杂质可对反应产生影响,因此我们将 **19** 的纯度从 95% 提高到了 99% 以上,成功得到酰基化的产物.最终对化合物 **5a** 和 **5b** 用三氯化钐催化、三乙胺为碱、甲苯做溶剂、与带保护基的苯甲酰氯(**19**)

完成酰基化反应(Scheme 4).此反应对酸极为敏感,即使反应体系仅含有少量弱酸也不会有产物生成,再加上带保护基的苯甲酰氯不易纯化且容易变质,使苯甲酰氯部分变成苯甲酸,因此这一合成步骤有一定的难度.最终酰基化产物再经碳酸钾水解,以 51%~55% 的产率(两步反应)生成产物 **1** 或者 **1'**,经过氢谱和碳谱核对(见辅助材料),确认合成了消旋体的天然产物大叶藤黄醇 **1**^[19].

2 结论

以 3,3-二甲基戊二酸为原料,通过一系列步骤制备了带有 C-1、C-5 和 C-7 侧链的关键多取代线性前体,而后在三甲基铝、乙硫醇原位生成的路易斯酸 Me_2AlSEt

图式4 大叶藤黄醇的合成

Scheme 4 Synthesis of xanthochymol

促进下, 通过串联 Dieckmann 缩合的策略一步制备外消旋的天然产物大叶藤黄醇. 合成中, 我们探讨了 $\text{PPh}_3 \cdot \text{Br}_2$ 试剂的活性对溴化反应的影响, 以及试剂的纯度对酰基化反应的影响等, 为该两类反应在天然产物合成中的应用提供了有益的参考. 通过变换线性前体的 C-1、C-5 和 C-7 侧链, 我们相信这个方法也适用于其他 PPAPs 类天然产物的合成, 可进一步研究和拓展这个反应的普适性.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

本研究所使用的反应试剂和无水溶剂均从泰坦科技购买, 无特殊说明实验均在无水无氧条件下操作. 实验操作过程中使用薄层色谱(TLC)监测反应进程, 监测方式包括: 紫外灯荧光显示、茴香醛、碱性高锰酸钾与磷钼酸显色. 核磁共振(NMR)氢谱、碳谱及二维谱由 AV-400 MHz(德国 Bruker 公司), AV-600 MHz(德国 Bruker 公司)或 Agilent 400 MHz(美国 Agilent 公司)核磁共振仪测定, 以 CDCl_3 , CD_3OD 或 $\text{DMSO}-d_6$ 溶剂峰为基准. ^1H NMR 中残余溶剂峰位置(δ)如下: CDCl_3 为 7.26, CD_3OD 为 3.31, $\text{DMSO}-d_6$ 为 2.50; 而 ^{13}C NMR 中残留溶剂峰位置(δ): CDCl_3 为 77.2, CD_3OD 为 49.0, $\text{DMSO}-d_6$ 为 39.5. 红外光谱(IR)由 Perkin-Elmer Spectrum 983G 光谱仪(美国 Perkin-Elmer 公司)测定. 高分辨质谱由 SYNAPT G2-Si HDMS 型质谱仪(美国 Waters 公司)测定. 高效液相色谱(HPLC)由美国 Waters 公司 2535 系列仪器测定, 所用分析柱为 Xbridge C18 柱(4.6 mm $\times$ 250 mm, 5 μm)(美国 Waters 公司), 样品制备分离所用制备柱为 Xbridge Prep C18 OBD 制备柱(19 mm $\times$ 250 mm, 5 μm)(美国 Waters 公司)拌样使用. 硅胶为山东烟台江友硅胶开发有限公司生产的 100~200 目硅胶; 柱层析使用硅胶为烟台江友硅胶开发有限公司生产的 300~400 目硅胶. 旋光由 Autopol 型自动波长半导体控温旋光仪(美国 Rudolph 公司)测定.

3.2 化合物 6 的合成

将混合物 7 (7.6 g, 19.3 mmol)溶于 150 mL 二甲基亚砜(DMSO), 并将反应体系于冰水浴剧烈搅拌, 分批缓慢加入 NaH (60% in mineral oil, 1.2 g, 29 mmol). 加料结束后, 将混合物体系升温至 40 $^\circ\text{C}$ 并继续搅拌 0.5 h. 接着将反应冷却至室温后, 滴加化合物 18 (11 g, 42 mmol), 并在室温继续搅拌 6 h. TLC 监测到反应结束后, 加入 100 mL H_2O 淬灭反应, 并用乙酸乙酯萃取(150 mL $\times$ 3). 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩除去有机溶剂, 柱层析分离 ($R_f=0.5$, 石油醚/乙酸乙酯, $V:V=10:1$)纯化得到 7.3

g 淡黄色油状液体化合物 6, 产率 70%.

2-(4-乙酰基-3,3,7-三甲基-2,4-二异戊烯基丁基)-2-(2-异丙烯基-6-甲基己烯基)丙二酸二甲酯(6a)(多个异构体): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.14~4.94 (m, 2H), 4.90~4.52 (m, 4H), 3.75~3.59 (m, 6H), 2.94~2.78 (m, 1H), 2.44~2.13 (m, 3H), 2.10~2.06 (m, 3H), 2.05~1.88 (m, 3H), 1.88~1.74 (m, 4H), 1.71~1.67 (m, 3H), 1.66~1.59 (m, 9H), 1.59~1.52 (m, 7H), 1.51~1.43 (m, 1H), 1.42~1.34 (m, 2H), 0.90~0.82 (m, 6H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 213.4, 213.3, 172.6, 172.5, 172.3, 172.0, 146.1, 145.8, 145.7, 145.5, 133.1, 133.1, 130.1, 129.9, 125.2, 125.0, 122.4, 122.4, 113.3, 113.2, 109.7, 109.6, 56.9, 56.8, 56.5, 56.4, 52.2, 52.0, 52.0, 51.6, 42.9, 42.5, 40.6, 40.3, 40.1, 40.1, 37.6, 37.3, 35.5, 35.2, 35.2, 35.0, 34.5, 34.4, 33.0, 32.4, 28.9, 28.2, 27.2, 27.1, 25.8, 25.7, 25.7, 22.6, 22.6, 22.2, 22.0, 21.5, 21.5, 18.1, 18.0, 17.8, 17.7, 17.5. HRESIMS calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{55}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 531.4049, found 531.4069.

2-(4-乙酰基-3,3,7-三甲基-2,4-二异戊烯基丁基)-2-(2-异丙烯基-6-甲基己烯基)丙二酸二甲酯(6b)(多个异构体): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.23~4.51 (m, 6H), 3.78~3.69 (m, 3H), 3.65~3.58 (m, 3H), 2.84~2.47 (m, 2H), 2.42~2.11 (m, 4H), 2.08~2.03 (m, 3H), 1.99~1.71 (m, 5H), 1.70~1.54 (m, 20H), 1.52~1.37 (m, 2H), 0.98~0.80 (m, 6H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 213.8, 213.7, 213.3, 213.3, 172.8, 172.5, 172.0, 172.0, 169.7, 169.7, 169.4, 169.4, 145.6, 145.6, 145.5, 145.5, 145.3, 145.3, 145.0, 145.0, 132.9, 132.9, 132.9, 132.8, 130.2, 130.0, 129.9, 125.2, 124.8, 124.8, 124.7, 122.4, 122.3, 122.0, 121.9, 113.5, 113.5, 113.3, 113.3, 113.3, 110.0, 110.0, 109.9, 109.8, 60.9, 60.9, 56.9, 56.9, 56.5, 56.3, 56.0, 52.9, 52.8, 52.1, 52.1, 51.8, 51.6, 42.3, 42.3, 40.2, 39.9, 39.9, 39.8, 36.4, 36.0, 35.9, 35.8, 35.4, 35.3, 35.3, 35.2, 34.6, 34.6, 34.1, 34.1, 33.4, 33.1, 32.1, 31.4, 30.7, 30.7, 30.2, 30.1, 28.8, 28.8, 26.3, 26.2, 25.9, 25.9, 25.8, 25.8, 25.7, 22.6, 22.5, 22.5, 22.5, 21.5, 21.4, 21.3, 20.9, 18.1, 18.1, 18.1, 18.0, 17.8, 17.8, 17.7, 17.7, 17.4, 17.3. HRESIMS calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{55}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 531.4049, found 531.4053.

3.3 化合物 5 的合成

在室温及 N_2 氛围保护下, 将乙硫醇(97%, 1.22 mL, 17 mmol)溶解在 12 mL CH_2Cl_2 中. 缓慢滴加三甲基铝(1.0 mol/L 庚烷溶液, 17 mL, 17 mmol), 滴加过程中小心, 反应会剧烈放出气体. 滴加完毕后, 将反应体系在该温度下继续搅拌 0.5 h. 减压除去体系中 CH_2Cl_2 和庚

烷, 将化合物 **6** (600 mg, 1.13 mmol) 溶于 12 mL CH_2Cl_2 中, 升温至 50 °C 搅拌 12 h, 降至室温并慢慢滴加 H_2O 淬灭反应。随后滴加 1 mol/L HCl 溶液至白色乳液变澄清, 室温继续搅拌 10 min。用 CH_2Cl_2 萃取水相 (20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤有机相, 并用无水 Na_2SO_4 干燥。减压浓缩后通过柱层析分离纯化 ($R_f=0.15$, 石油醚/乙酸乙酯, $V:V=10:1$) 得到 300 mg 呈黄色油状液体的双环[3.3.1]壬烷-2,4,9-三酮产物 **5a** 和 **5b**, dr 值为 1:1, 产率 69%。

(1*R*,5*S*,7*R*)-6,6-二甲基-1-(5-甲基-2-异丙烯基-5-己烯)-5,7-二异戊烯基-2,4,9-三酮-二环[3.3.1]壬烷(**5a**): ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 4.93~4.88 (m, 1H), 4.86~4.79 (m, 1H), 4.71~4.63 (m, 2H), 4.60~4.52 (m, 2H), 3.54 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 2.82 (tt, $J=10.8, 4.2$ Hz, 1H), 2.59~2.53 (m, 2H), 2.29 (dd, $J=13.9, 1.4$ Hz, 1H), 2.13 (dd, $J=21.7, 7.5$ Hz, 1H), 2.10~2.03 (m, 1H), 1.96 (dd, $J=13.9, 6.3$ Hz, 1H), 1.86 (td, $J=7.5, 5.6, 2.9$ Hz, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.70~1.67 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.64~1.62 (m, 3H), 1.62~1.60 (m, 3H), 1.48 (d, $J=19.1$ Hz, 6H), 1.39 (ddt, $J=20.5, 10.8, 6.3$ Hz, 3H), 1.31~1.27 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 0.97 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 210.9, 203.0, 202.7, 148.5, 145.9, 136.2, 133.6, 122.5, 117.9, 114.3, 109.6, 71.0, 63.6, 62.9, 52.3, 46.7, 44.7, 43.2, 38.3, 35.3, 32.1, 29.0, 26.9, 26.4, 26.0, 25.8, 23.3, 22.6, 18.0, 17.9, 16.5. HRESIMS calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467.3525, found 467.3550.

(1*R*,5*S*,7*R*)-6,6-二甲基-1-(5-甲基-2-异丙烯基-5-己烯)-5,7-二异戊烯基-2,4,9-三酮-二环[3.3.1]壬烷(**5b**): ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 4.85 (q, $J=7.8, 7.3$ Hz, 2H), 4.69 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.63~4.62 (m, 1H), 4.44 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J=16.9$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J=16.9$ Hz, 1H), 2.56 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.35~2.26 (m, 2H), 2.22~2.13 (m, 2H), 2.04 (dd, $J=13.9, 6.3$ Hz, 1H), 1.83 (td, $J=8.8, 6.0$ Hz, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.60~1.58 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.48~1.40 (m, 3H), 1.34~1.30 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.96 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 209.1, 204.2, 203.0, 149.0, 145.9, 136.0, 133.7, 122.6, 117.8, 112.7, 109.7, 70.4, 64.6, 63.9, 51.9, 46.7, 44.4, 44.1, 36.9, 35.4, 32.0, 29.3, 27.0, 26.4, 26.0, 25.8, 23.3, 22.5, 17.9, 17.9, 17.4. HRESIMS calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467.3525, found 467.3526.

3.4 化合物 **1** 的合成

在 N_2 氛围保护下, 取双环[3.3.1]壬烷-2,4,9-三酮

(**5a**) (130 mg, 0.28 mmol) 溶于 6 mL 甲苯中, 依次加入三乙胺 (0.233 mg, 1.68 mmol)、三氯化钨 (7 mg, 0.028 mmol) 和 2,3-二乙酰氧基苯甲酰酐(**19**), 室温搅拌 3 h。加水淬灭后, 乙酸乙酯萃取, 旋干后不用过层析柱, 加入 6 mL 甲醇和碳酸钾 (80 mg, 0.57 mmol), 搅拌 2 h, 加水淬灭, 用乙酸乙酯和水萃取, 有机相加入无水硫酸镁干燥, 减压分离得到化合物 **1'** (80 mg, 51%)。采用同样的方法可从 **5b** 得到 xanthochymol (**1**)。经多次尝试, 反应产率在 51%~55% 之间。

(1*R*,5*R*,7*R*)-3-(3,4-二羟基苯甲酰基)-6,6-二甲基-1-(5-甲基-2-异丙烯基-5-己烯)-5,7-二异戊烯基-2,4,9-三酮-二环[3.3.1]壬烷(**1'**): ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.25 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J=8.3, 2.1$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.05~4.97 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.63 (brs, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 2.70 (dd, $J=13.2, 9.4$ Hz, 1H), 2.51 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 2.38~2.35 (m, 1H), 2.30~2.22 (m, 2H), 2.16~2.04 (m, 3H), 1.92~1.81 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.73 (dd, $J=13.9, 4.0$ Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.51~1.45 (m, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.99 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD) δ : 208.1, 195.0, 195.0, 195.0, 151.6, 148.5, 145.9, 145.3, 134.4, 132.7, 128.8, 124.7, 124.3, 120.6, 117.7, 116.3, 114.2, 112.4, 109.4, 49.0, 47.0, 44.2, 42.4, 36.3, 35.7, 32.0, 29.5, 26.3, 26.0, 25.4, 25.0, 22.2, 21.7, 17.3, 17.2, 17.0. HRESIMS calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{51}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 603.3686, found 603.3724.

(1*R*,5*R*,7*R*)-3-(3,4-二羟基苯甲酰基)-6,6-二甲基-1-(5-甲基-2-异丙烯基-5-己烯)-5,7-二异戊烯基-2,4,9-三酮-二环[3.3.1]壬烷(xanthochymol, **1**): ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.21 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J=8.3, 2.1$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.08~5.03 (m, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.68~4.63 (m, 2H), 4.53 (br s, 2H), 2.73 (dd, $J=13.4, 9.3$ Hz, 1H), 2.61~2.55 (m, 1H), 2.61~2.55 (m, 1H), 2.28 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 2.16~2.10 (m, 1H), 2.08~1.99 (m, 3H), 1.97~1.88 (m, 2H), 1.87~1.81 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.53~1.48 (m, 2H), 1.45~1.41 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.02 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD) δ : 209.7, 194.8, 194.6, 194.6, 151.6, 148.0, 146.0, 145.3, 134.9, 132.7, 128.6, 124.6, 124.2, 120.4, 117.0, 116.4, 114.1, 112.6, 109.5, 68.8, 60.6, 49.3, 47.0, 43.8, 42.8, 36.7, 35.8, 31.8, 29.4, 26.4, 26.1, 25.5, 25.0, 22.2, 21.8, 17.4, 17.2, 16.8. HRESIMS calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{51}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 603.3686, found 603.3730.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **1**, **1'**, **5a**, **5b**, **6a**, **6b** 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 的谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Ciocchina, R.; Grossman, R. B. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3963.
- [2] Yang, X. W.; Grossman, R. B.; Xu, G. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 3508.
- [3] Wu, S. B.; Long, C.; Kennelly, E. J. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1158.
- [4] Bridi, H.; Meirelles, G. C.; von Poser, G. L. *Phytochemistry* **2018**, *155*, 203.
- [5] Gurevich, A. I.; Dobrynin, V. N.; Kolosov, M. N.; Popravko, S. A.; Riabova, I. D. *Antibiotiki* **1971**, *16*, 510.
- [6] Grossman, R. B. *Table of Naturally Occurring PPAPs*. <http://http://www.uky.edu/~rbgros1/PPAPs> (accessed 2021).
- [7] Nicolaou, K. C.; Pfefferkorn, J. A.; Kim, S.; Wei, H. X. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4724.
- [8] Spessard, S. J.; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1943.
- [9] Usuda, H.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3621.
- [10] Kraus, G. A.; Nguyen, T. H.; Jeon, I. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 659.
- [11] Mehta, G.; Bera, M. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1113.
- [12] Kuramochi, A.; Usuda, H.; Yamatsugu, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14200.
- [13] Karanjioakar, C.; Rao, A. R.; Venkataraman, K.; Yemul, S.; Palmer, K. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4977.
- [14] Protiva, P.; Hopkins, M. E.; Baggett, S.; Yang, H.; Lipkin, M.; Holt, P. R.; Kennelly, E. J.; Bernard, W. I. *Int. J. Cancer* **2008**, *123*, 687.
- [15] Saxe Einbond, L.; Mighty, J.; Kashiwazaki, R.; Figueroa, M.; Jalees, F.; Munoz Acuna, U.; LeGendre, O.; A. Foster, D.; J. Kennelly, E. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2013**, *13*, 1540.
- [16] Matsumoto, K.; Akao, Y.; Kobayashi, E.; Ito, T.; Ohguchi, K.; Tanaka, T.; Iinuma, M.; Nozawa, Y. *Biol. Pharm. Bull.* **2003**, *26*, 569.
- [17] Iinuma, M.; Tosa, H.; Tanaka, T.; Kanamaru, S.; Asai, F.; Kobayashi, Y.; Miyauchi, K.; Shimano, R. *Biol. Pharm. Bull.* **1996**, *19*, 311.
- [18] Gustafson, K. R.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G.; Fuller, R. W.; McKee, T. C.; Cardellina, J. H.; McMahon, J. B.; Cragg, G. M.; Boyd, M. R. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10093.
- [19] Baggett, S.; Mazzola, E. P.; Kennelly, E. J. *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 32, Ed.: Atta-ur-Rahman, Elsevier, Amsterdam, **2005**, p. 721.
- [20] Wang, L.; Sun, L.; Wang, X.; Wu, R.; Zhou, H.; Zheng, C.; Xu, H. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8075.
- [21] Wang, X.; Phang, Y.; Feng, J.; Liu, S.; Zhang, H.; Fu, W.; Zhou, H.; Xu, G.; Xu, H.; Zheng, C. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4203.
- [22] Pepper, H. P.; Tulip, S. J.; Nakano, Y.; George, J. H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2564.
- [23] Wang, L.; Wang, X.; Zhang, G.; Fu, W.; Zhang, H.; Zhou, H.; Xu, H.; Zheng, C. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 2525.

(Lu, Y.)