



C₁₉-二萜生物碱官能化A/E双环的不对称合成

陈家骏, 侯文龙, 季久健, 刘小宇*, 秦勇*

四川大学华西药学院, 靶向药物与释药系统教育部重点实验室, 四川省植物来源药物工程实验室, 四川省小分子药物精准化工程技术研究中心, 成都 610041

*通讯作者, E-mail: xylu@scu.edu.cn; yongqin@scu.edu.cn

收稿日期: 2022-10-20; 接受日期: 2022-11-04; 网络版发表日期: 2023-02-24

国家自然科学基金(编号: 22071161, 21871189)资助项目

摘要 C₁₉-二萜生物碱是一类具有重要生物活性的天然产物, 在结构上以复杂的笼状骨架和稠密的取代基团为特点. 相似的A/E氮杂桥环体系普遍存在于C₁₉-二萜生物碱中, 其高效制备是合成相应天然产物的重要基础. 本研究从非手性前体出发, 通过去对称化、立体选择性烯丙基化、Aldol羟甲基化及还原胺化反应等关键步骤, 完成了C₁₉-二萜生物碱官能化A/E双环的不对称合成.

关键词 二萜生物碱, 全合成, 不对称合成, A/E双环

1 引言

C₁₉-二萜生物碱是一类独特的含氮天然产物, 主要分离自毛茛科乌头属(*Aconitum*)和翠雀属(*Delphinium*)植物^[1]. 研究表明, C₁₉-二萜生物碱具有抗炎、镇痛、强心等显著生物活性^[2], 以其为主要活性成分的药用植物被广泛用作传统中药. 化学结构上, C₁₉-二萜生物碱具有多环笼状骨架和稠密的含氧取代, 其合成研究对有机化学家提出了挑战.

自20世纪70年代Wiesner及其同事^[3]的开创性工作以来, C₁₉-二萜生物碱的全合成研究受到合成化学界的广泛关注. 截至目前, 共有五个研究组先后报道了多个C₁₉-二萜生物碱的成功全合成(图1)^[3~7]. 其中, Wiesner等^[3]、Sarpong等^[4]、Inoue等^[6]分别实现了talatisamine, chasmanine, 13-desoxydelphonine, liljestrandi-

nine的消旋体全合成. 此外, 2016年, Fukuyama课题组^[5]通过手性源控制的策略, 实现了(-)-cardiopetaline的不对称全合成; 2021年, Reisman及合作者利用不对称Michael加成反应为引入手性的关键步骤, 完成了(-)-talatisamine和(-)-liljestrandinine的不对称全合成^[7]. 尽管如此, 发展新颖高效的不对称全合成方法制备C₁₉-二萜生物碱仍受到学术界的广泛关注^[8].

近年来, 本课题组^[9]致力于复杂二萜生物碱的全合成研究工作, 并完成了多种类型C₂₀-二萜生物碱的全合成. 本文以商品化的内消旋环状酸酐1为起始原料, 利用去对称化反应、立体选择性烯丙基化反应、Aldol羟甲基化反应及还原胺化反应等为关键步骤, 实现了C₁₉-二萜生物碱A/E双环中间体2的不对称合成(图1).

引用格式: Chen J, Hou W, Ji J, Liu XY, Qin Y. Asymmetric synthesis of the functionalized A/E bicyclic fragment of the C₁₉-diterpenoid alkaloids. *Sci Sin Chim*, 2023, 53: 550–557, doi: 10.1360/SSC-2022-0199

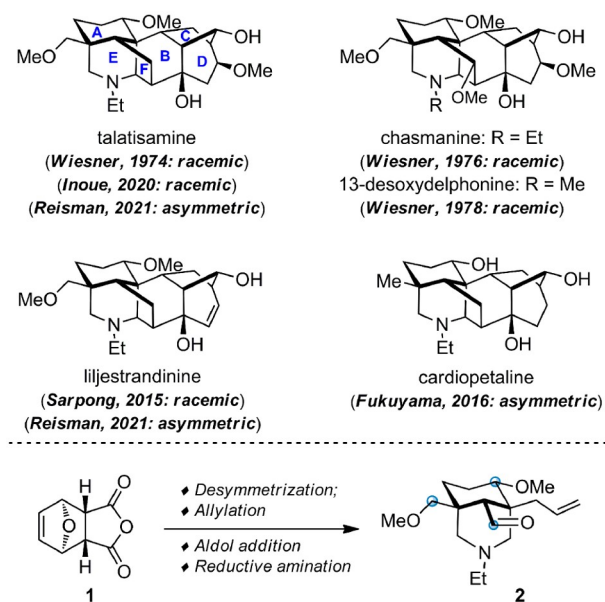


图1 已实现全合成的C₁₉-二萜生物碱天然产物及本研究针对其官能化A/E双环的不对称合成(网络版彩图)

Figure 1 The C₁₉-diterpenoid alkaloids that were accessed by total synthesis and the asymmetric synthesis of the functionalized A/E fragment in this work (color online).

2 实验部分

2.1 试剂与仪器

实验中所需核磁共振谱数据采自核磁数据采集自Bruker AC-E400 (美国)、Agilent DD2-600/54 (美国)和Varian INOVA-400/54 (美国)型仪器, 使用氘代氯仿作为溶剂(氢谱以7.26作为化学位移参考, 碳谱以77.0作为化学位移参考), 四甲基甲硅烷(TMS)作为内标. 红外光谱数据使用Perkin Elmer Spectrum Two FT-IR光谱仪(美国)测定. 旋光数据采集自Rudolph Research Analytical Autopol VI (美国)旋光仪. 高分辨质谱数据使用Bruker Apex IV FTMS (美国)或Thermo Scientific LTQ Orbitrap XL ESI (美国)质谱仪测定.

2.2 化合物的合成

2.2.1 化合物6的合成

取化合物5^[10] (33 g, 0.120 mol, 1.0 eq.)分散于干燥四氢呋喃(THF, 400 mL)中, 0℃下加入三乙胺(33.4 mL, 0.240 mol, 2.0 eq.)、氯甲酸乙酯(12.7 mL, 0.132 mol, 1.1 eq.), 于0℃下反应1 h. 薄层色谱(TLC)检测原料完全消失后, 将反应液滤过, 滤饼以150 mL

四氢呋喃洗涤, 将所得滤液冷却至-78℃. 向反应液中加入硼氢化钠(12.7 g, 0.336 mol, 2.8 eq.), 然后缓慢加入无水甲醇(55 mL), 保持-78℃搅拌反应直至TLC显示酸酐完全消失. 于-78℃下向反应液中加入6 M盐酸(70 mL)淬灭反应, 观察到无气泡产生后将反应液置于室温搅拌6 h. 向该混合物中加入300 mL水稀释, 并以乙酸乙酯萃取(300 mL × 5), 合并有机层并以饱和碳酸氢钠水溶液洗涤1次, 饱和食盐水洗涤1次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得黄白色固体粗品, 不经纯化直接用于下一步反应.

将前述中间体分散于乙酸乙酯(300 mL)中, 加入钌碳催化剂(5%负载于碳) 2 g, 于氢气环境下(气球压力)室温反应30 h, TLC检测原料完全消失. 将反应液过滤, 滤液浓缩后得粗品. 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)得产物(11.8 g, 64%收率). 核磁数据与文献^[11]报道数据一致. 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = +99.4$ (*c* 0.47, CHCl₃).

2.2.2 化合物7的合成

取化合物6 (2.0 g, 13.0 mmol, 1.0 eq.) 18-冠-6醚(3.4 g, 13.0 mmol, 1.0 eq.)在氩气保护下溶于干燥四氢呋喃80 mL, 将反应液置于冰浴下, 向其中缓慢滴加KHMDs (1 M THF溶液, 26 mL, 2.0 eq.), 加毕后于冰浴中反应1 h, TLC检测原料完全消失. 将反应液降温至-78℃, 10 min后, 向反应液中加入烯丙基溴(1.1 mL, 1.3 mmol, 1.0 eq.), 反应30 min后TLC检测中间体完全消失. 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 混合物以乙酸乙酯萃取(100 mL × 3), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品. 将上述粗品溶于50 mL四氢呋喃中, 于室温下加入四丁基氟化铵(1 M in THF, 6.5 mL, 0.5 eq.), 室温反应30 min. TLC检测原料完全消失, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 混合物以乙酸乙酯萃取(100 mL × 3), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品. 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 1:1, v/v)得产物(2.0 g, 80%收率, 无色油状物). 核磁共振氢谱(¹H NMR) (400 MHz, chloroform-*d*) δ 5.82 (ddd, *J* = 10.0, 5.2, 2.8 Hz, 1H), 5.77~5.60 (m, 1H), 5.55 (dt, *J* = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 5.23~5.06 (m, 2H), 4.38 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.25~4.08 (m, 2H), 2.86 (td, *J* = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 2.55~2.28 (m, 4H), 2.23~2.09 (m, 1H). ¹³C NMR

(150 MHz, CDCl₃-*d*) δ 178.1, 132.6, 126.3, 126.1, 119.5, 66.4, 64.9, 49.0, 42.6, 40.9, 29.4. 红外IR (neat): $\nu_{\max}$ 3440, 2916, 1742, 1193, 1016, 925, 820, 765, 710, 675 cm⁻¹. 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = +32.5$ (*c* 2.87, CHCl₃). 高分辨质谱HRMS (ESI) calcd. for C₁₁H₁₅O₃ (M + H)⁺: 195.1016; found: 195.1014.

2.2.3 化合物8的合成

氩气保护下将化合物7 (1.0 g, 5.15 mmol, 1.0 eq.) 和4 Å分子筛(0.2 g, 20% w/w)溶于30 mL干燥二氯甲烷中. 0℃下向反应液中缓慢加入三异丙氧基氧化钒(120 μL, 0.52 mmol, 0.1 eq.)和过氧叔丁醇(5.5 M 癸烷溶液, 1.4 mL, 1.5 eq.). 加毕后将反应液置于室温, 搅拌反应24 h. TLC检测原料完全消失. 向反应液中加入饱和硫代硫酸钠水溶液淬灭反应, 混合物以二氯甲烷萃取(60 mL × 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品. 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 1:2, v/v)得产物(1.0 g, 92%收率, 无色油状物). ¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 5.87~5.66 (m, 1H), 5.36~5.14 (m, 2H), 4.49 (dd, *J* = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 9.2, 7.6 Hz, 1H), 3.92~3.71 (m, 1H), 3.52 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.16 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.63~2.52 (m, 1H), 2.51~2.37 (m, 2H), 2.29~2.24 (m, 1H), 1.89 (dd, *J* = 15.6, 3.6 Hz, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 177.9, 130.7, 121.1, 68.4, 65.8, 54.4, 53.2, 44.74, 41.4, 40.5, 27.5. IR (neat): $\nu_{\max}$ 3463, 2927, 1757, 1414, 1186, 1004, 947, 878, 866, 635, 558 cm⁻¹. 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = +44.8$ (*c* 0.53, CHCl₃). HRMS (ESI) calcd. for C₁₁H₁₅O₄ (M + H)⁺: 211.0965; found: 211.0965.

2.2.4 化合物9的合成

氩气保护下, 将草酰氯(0.8 mL, 9.52 mmol, 2.0 eq.) 溶于干燥二氯甲烷30 mL中. 于-78℃下向反应液中缓慢加入二甲基亚砜(DMSO, 1.0 mL, 14.3 mmol, 3.0 eq.), 维持该温度反应1 h. 向反应液中加入化合物8 (1.0 g, 4.76 mmol, 1.0 eq.)的干燥二氯甲烷溶液(10 mL)于-78℃下搅拌反应8 h. 向反应液中加入二异丙基乙基胺(4.0 mL, 23.8 mmol, 5.0 eq.), 随后将反应液置于室温下搅拌反应30 min, TLC检测原料完全消失.

向反应液中加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 混合物以二氯甲烷萃取(50 mL × 3), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品. 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 2:1, v/v)得产物(810 mg, 82%收率, 无色油状物). ¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7.10 (dd, *J* = 10.4, 2.8 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J* = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 5.89~5.63 (m, 1H), 5.36~5.21 (m, 2H), 4.61 (dt, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.58~4.44 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 6.4, 3.2 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 2.49 (dd, *J* = 14.0, 7.2 Hz, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*) δ 194.6, 179.1, 153.1, 130.8, 129.1, 121.8, 69.2, 66.3, 50.0, 48.3, 36.0. IR (neat): $\nu_{\max}$ 3442, 1758, 1671, 1379, 1190, 1094, 1021, 928, 675, 526 cm⁻¹. 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = +53.3$ (*c* 0.28, CHCl₃). HRMS (ESI) calcd. for C₁₁H₁₃O₄ (M + H)⁺: 209.0808; found: 209.0811.

2.2.5 化合物10的合成

取化合物9 (1.4 g, 6.73 mmol, 1.0 eq.)于氩气保护下溶于干燥甲苯30 mL中, 向反应液中加入氧化银(7.8 g, 33.7 mmol, 5.0 eq.)、碘甲烷(1.7 mL, 26.9 mmol, 4.0 eq.). 将反应液升温至60℃, 搅拌反应24 h, TLC检测原料完全消失. 将反应液滤过, 所得滤液直接浓缩得粗品. 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 5:1, v/v)得产物(0.91 g, 61%收率, 无色油状物). ¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7.19 (dd, *J* = 10.0, 5.6 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.78~5.49 (m, 1H), 5.31~4.87 (m, 2H), 4.53 (dd, *J* = 10.0, 8.4 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 10.0, 8.4 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.26 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.69~2.49 (m, 1H), 2.29 (dd, *J* = 13.6, 8.8 Hz, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*) δ 194.6, 176.5, 145.1, 131.6, 131.1, 120.9, 75.0, 67.5, 58.1, 51.9, 46.7, 38.8. IR (neat): $\nu_{\max}$ 2919, 1769, 1677, 1380, 1182, 1079, 1025, 926, 673, 531 cm⁻¹. 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = +84.9$ (*c* 0.38, CHCl₃). HRMS (ESI) calcd. for C₁₂H₁₅O₄ (M + H)⁺: 223.0965; found: 223.0962.

2.2.6 化合物11的合成

氩气保护下, 将化合物10 (5.0 g, 22.5 mmol, 1.0 eq.)

溶于干燥四氢呋喃120 mL中. 将反应液降温至 -78°C , 向反应液中缓慢滴加*L*-Selectride (1 M in THF, 33 mL, 33.3 mmol, 1.5 eq.), 维持该温度反应1 h. TLC检测原料完全消失, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 混合物以乙酸乙酯萃取(100 mL $\times$ 3), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品. 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 2:1, *v/v*)得产物(3.3 g, 65%收率, 无色油状物). ^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 5.78~5.64 (m, 1H), 5.32~5.12 (m, 2H), 4.39 (dd, J = 8.8, 7.6 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 10.0, 8.8 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 3.6, 2.0 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.96 (dd, J = 10.0, 7.6 Hz, 1H), 2.62 (ddt, J = 13.6, 5.6, 1.6 Hz, 1H), 2.51 (dt, J = 16.8, 8.8 Hz, 1H), 2.41~2.21 (m, 3H), 2.08 (m, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, chloroform-*d*) δ 207.3, 178.1, 131.2, 121.1, 78.0, 66.8, 56.6, 53.9, 48.3, 39.2, 31.8, 21.5. IR (neat): ν_{max} 2920, 1760, 1706, 1260, 1189, 1087, 1030, 1003, 936, 799, 663 cm^{-1} . 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = +19.7$ (*c* 0.83, CHCl_3). HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_4$ ($\text{M} + \text{H}$) $^{+}$: 225.1121; found: 225.1118.

2.2.7 化合物12的合成

氩气保护下, 取 $\text{MeOCH}_2\text{P}^+\text{PPh}_3\text{Cl}^-$ (7.7 g, 22.5 mmol, 5.0 eq.)分散于干燥的四氢呋喃15 mL中, 将该混悬液降温至 -78°C , 向其中缓慢加入LHMDS (1 M in THF, 18 mL, 18 mmol, 4.0 eq.), 加毕于该温度下反应30 min, 反应液呈橙红色. 向反应液中缓慢加入化合物11 (1.0 g, 4.5 mmol, 1.0 eq.)的四氢呋喃溶液(8 mL), 维持该温度反应12 h, TLC检测原料完全消失. 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 混合物以乙酸乙酯萃取(60 mL $\times$ 3), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品. 将上述粗品溶于二氯甲烷10 mL中, 向反应液中加入三氟乙酸1.0 mL, 室温反应8 h, TLC检测原料完全消失. 将反应液直接减压蒸除溶剂得粗品. 粗品经闪式硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯 = 4:1, *v/v*)得产物(712 mg, 67%收率, 无色油状物). 取上述化合物(450 mg, 1.89 mmol, 1.0 eq.)溶于四氢呋喃15 mL, 0°C 下向反应液中加入碳酸铯(3.0 g, 9.45 mmol, 5.0 eq.)、多聚甲醛(350 mg, 9.45 mmol, 5.0 eq.). 维持该温度搅拌反应20 h, TLC检测原料完全

消失. 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 混合物以乙酸乙酯萃取(30 mL $\times$ 3), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品. 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 2:1, *v/v*)得产物(460 mg, 91%收率, 无色油状物). ^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 9.61 (s, 1H), 5.86~5.66 (m, 1H), 5.27~5.05 (m, 2H), 4.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 11.2, 7.6 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.58~3.51 (m, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.12 (t, J = 11.2, 8.8 Hz, 1H), 2.48 (dd, J = 14.0, 5.6 Hz, 1H), 2.04~1.93 (m, 2H), 1.81~1.74 (m, 1H), 1.68~1.58 (m, 2H), 1.46~1.34 (m, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 204.6, 178.5, 132.6, 120.3, 79.8, 66.9, 65.3, 57.2, 51.0, 50.3, 36.8, 35.2, 20.2, 17.7. IR (neat): ν_{max} 3433, 2929, 1749, 1224, 1089, 1021, 750, 667 cm^{-1} . 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = +1.5$ (*c* 0.35, CHCl_3). HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_5$ ($\text{M} + \text{H}$) $^{+}$: 269.1384; found: 269.1385.

2.2.8 化合物3的合成

氩气保护下, 将化合物12 (200 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq.)、质子海绵(400 mg, 1.87 mmol, 2.5 eq.)和200 mg 4 Å分子筛溶于干燥二氯甲烷10 mL中. 0°C 下向反应液中缓慢加入三甲基氧膦四氟硼酸(220 mg, 1.49 mmol, 2.0 eq.). 待反应液自然升至室温反应3 h, TLC检测原料完全消失. 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 混合物以二氯甲烷萃取(20 mL $\times$ 3), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品. 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 2:1, *v/v*)得产物(193 mg, 92%收率, 无色油状物). ^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 9.52 (s, 1H), 5.77 (m, 1H), 5.27~5.07 (m, 2H), 4.31~4.09 (m, 2H), 3.38~3.29 (m, 2H), 3.29~3.15 (m, 6H), 3.11 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.47 (ddt, J = 14.0, 5.6, 1.6 Hz, 1H), 2.01 (dd, J = 14.0, 8.8 Hz, 1H), 2.06~1.83 (m, 3H), 1.62 (dd, J = 14.0, 3.2 Hz, 1H), 1.36 (m, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, chloroform-*d*) δ 203.9, 178.4, 132.8, 120.1, 79.8, 75.5, 66.9, 59.3, 57.0, 50.3, 50.2, 36.7, 35.2, 20.0, 17.5. IR (neat): ν_{max} = 2927, 1769, 1726, 1448, 1220, 1199, 1093, 1025 cm^{-1} . 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -8.2$ (*c* 1.32, CHCl_3). HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_5$ ($\text{M} + \text{H}$) $^{+}$: 283.1540; found: 283.1544.

2.2.9 化合物13的合成

将化合物3 (5.0 g, 17.7 mmol, 1.0 eq.)溶于甲醇100 mL中. 室温下向反应液中加入乙胺(2.0 M in THF, 44.3 mL, 88.7 mmol, 5.0 eq.), 维持室温搅拌反应1 h. LC/MS检测原料完全消失, 向反应液中加入硼氢化钠(3.9 g, 106 mmol, 6.0 eq.), 室温搅拌反应1 h, TLC检测原料完全消失. 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 混合物以二氯甲烷萃取(100 mL × 3), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品. 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/乙酸乙酯 = 6:1, v/v)得产物(4.85 g, 88%收率, 无色油状物). ¹H NMR (600 MHz, chloroform-*d*) δ 5.76~5.61 (m, 1H), 5.18~5.06 (m, 2H), 4.22~4.15 (m, 1H), 4.12 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.27~3.21 (m, 4H), 2.97 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.72~2.52 (m, 6H), 2.19 (dd, *J* = 14.4, 9.0 Hz, 1H), 1.89~1.83 (m, 1H), 1.75~1.63 (m, 2H), 1.59~1.51 (m, 1H), 1.47 (td, *J* = 13.8, 3.0 Hz, 1H), 1.39~1.31 (m, 1H), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (151 MHz, chloroform-*d*) δ 179.3, 133.3, 119.5, 80.4, 77.3, 67.7, 59.0, 57.02, 52.5, 50.5, 44.8, 39.0, 38.5, 38.0, 19.5, 19.2, 15.2. IR (neat): $\nu_{\max}$ = 2931, 1769, 1453, 1226, 1100, 1024 cm⁻¹. 比旋光度: $[\alpha]_D^{25}$ = -22.6 (*c* 0.79, CHCl₃). HRMS (ESI) calcd. for C₁₇H₃₀NO₄ (M+H)⁺: 312.2169; found: 312.2173.

2.2.10 化合物2的合成

氩气保护下将化合物13 (250 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.)溶于干燥甲苯8 mL. 于0℃下向反应液中缓慢滴加DI-BAL-H (1 M in PhMe, 2.4 mL, 2.4 mmol, 3.0 eq.). 维持0℃反应1 h, TLC检测原料完全消失后, 将反应液自然升温至室温, 维持室温反应1 h. 随后再将反应液升温至50℃反应3 h, LC/MS检测已完全转化为期望产物. 冰浴冷却反应液, 向其中加入少量甲醇至无气泡产生, 向反应液中加入饱和酒石酸钠钾水溶液, 将该混合物室温下搅拌过夜直至两相澄清. 分出有机层, 水层以二氯甲烷萃取(10 mL × 3), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品. 该粗品不经纯化, 直接溶于干燥乙腈10 mL中, 向反应液中加入2-碘酰基苯甲酸 (IBX) (678 mg, 3.0 eq.), 维持室温搅拌反应3 h, TLC检测原料完全消失, 直接抽干反应液得粗品. 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/乙酸乙酯 = 6:1, v/v)得产物

(132 mg, 56%收率, 无色油状物). ¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 10.02 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.93~5.73 (m, 1H), 5.34~5.09 (m, 2H), 3.65~3.52 (m, 1H), 3.52~3.42 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.34~3.18 (m, 5H), 3.16 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 3.14~3.01 (m, 3H), 2.55 (dd, *J* = 14.0, 8.4 Hz, 1H), 2.28~2.09 (m, 2H), 2.08~1.92 (m, 2H), 1.69~1.55 (m, 1H), 1.43~1.28 (m, 4H). ¹³C NMR (151 MHz, chloroform-*d*) δ 205.7, 131.3, 120.9, 80.0, 74.2, 60.4, 59.1, 57.5, 53.6, 51.8, 50.9, 49.1, 44.5, 37.0, 30.1, 24.3, 11.5. IR (neat): $\nu_{\max}$ = 3413, 2928, 1713, 1462, 1367, 1101, 780 cm⁻¹. 比旋光度: $[\alpha]_D^{25}$ = +28.1 (*c* 0.28, CHCl₃). HRMS (ESI) calcd. for C₁₇H₃₀NO₃ (M + H)⁺: 296.2226; found: 296.2228.

3 结果与讨论

如图1所示, C₁₉-二萜生物碱的复杂多环骨架中含有共同的A/E双环体系, 其中C1、C18等位置为含氧取代基. 之前的合成报道普遍存在A/E环系官能化不足及不对称合成难以实现的问题^[8]. 本研究提出了一种针对C₁₉-二萜生物碱官能化A/E双环的新型不对称合成策略, 以期促进此类生物碱的高效不对称全合成. 如图2所示, 对C₁₉-二萜生物碱官能化A/E双环进行逆合成分析, 其E环可由内酯化合物3经还原胺化反应得到. 而3中的C4位季碳手性中心可通过化合物4经过Wittig反应和aldol加成反应进行建立. 化合物4则可利用廉价易得的酸酐化合物1发生去对称化和立体选择性烯丙基化反应合成.

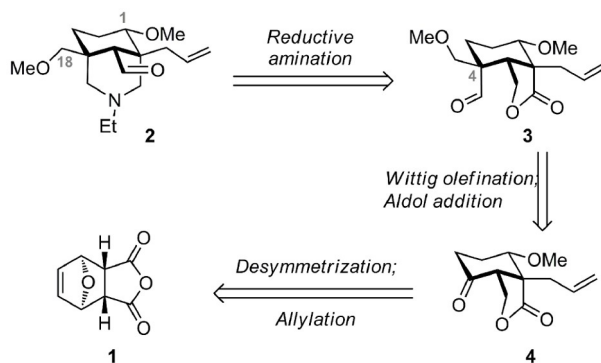


图2 C₁₉-二萜生物碱A/E双环片段的逆合成分析
Figure 2 Retrosynthetic analysis of the A/E bicyclic fragment of C₁₉-diterpenoid alkaloids.

如图3所示, 参照Bolm课题组^[10]的方法, 商品化酸酐原料**1**在奎尼丁的介导下和苄醇发生去对称化醇解反应成功得到已知手性羧酸产物**5**. 化合物**5**经羧酸活化后还原、内酯化、氢化转化为内酯产物**6**^[11]. 后者在KHMDs的作用下发生四氢呋喃氧环开环, 内酯羰基 α 位与烯丙基溴发生立体选择性烷基化, 得到产物**7** (80%收率), 实现了C11位季碳的构建. 随后, 高烯丙醇**7**在三异丙氧基氧化钒和过氧叔丁醇条件下顺利实现

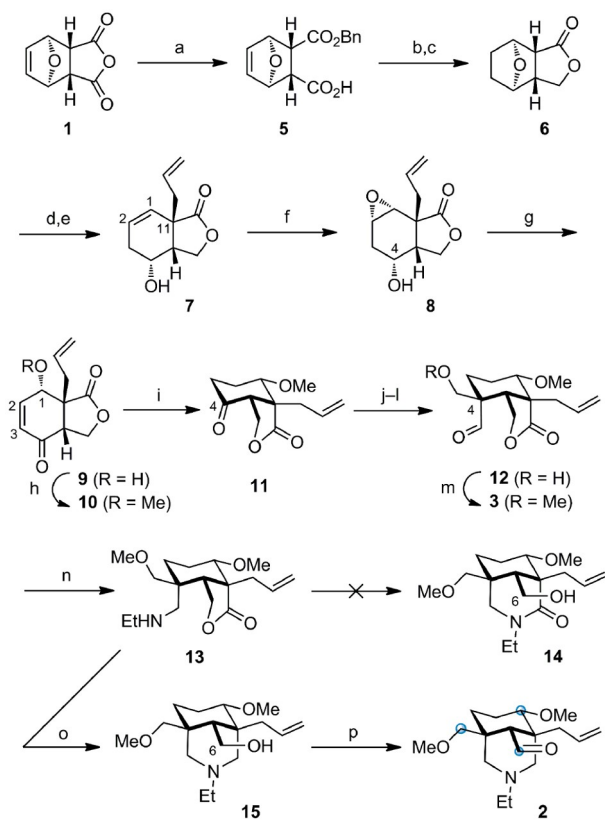


图 3 官能化A/E双环片段**2**的不对称合成. 试剂和反应条件: a) 奎尼丁(quinidine), BnOH, PhMe, -55°C , 97%; b) ClCO_2Et , Et_3N , THF, 0°C ; NaBH_4 , MeOH, -78°C ; c) H_2 , Pd/C, EA, RT, 两步64%; d) KHMDs, 18-冠-6 (18-crown-6), 烯丙基溴(allyl bromide), THF, -78°C ; e) TBAF, THF, 0°C , 两步80%; f) TBHP, $\text{VO}(\text{O}i\text{Pr})_3$, DCM, 0°C to RT, 92%; g) oxalyl chloride, DMSO, DIPEA, DCM, -78°C , 82%; h) Ag_2O , MeI, PhMe, 80°C , 61%; i) L-selectride, THF, -78°C , 65%; j) MeOCH_2P^+ Ph_3Cl^- , LHMDs, THF, -78°C , k) TFA/DCM, RT, 两步67%; l) $(\text{HCHO})_n$, Cs_2CO_3 , THF, 0°C , 91%; m) Me_3OBF_4 , 质子海绵(proton sponge), DCM, RT, 92%; n) EtNH_2 , NaBH_4 , MeOH, RT, 88%; o) DIBAL-H, DCM, 0°C to RT; p) IBX, DMSO, RT, 两步56% (网络版彩图)

Figure 3 Asymmetric synthesis of the functionalized A/E bicyclic fragment **2** (color online).

C1/C2位双键的非对映选择性环氧化, 以92%的收率制备得化合物**8**. 环氧醇化合物**8**在Swern氧化条件下发生C4位羟基氧化及进一步环氧开环转化为烯酮产物**9** (82%收率). 接下来, 我们考察了化合物**9**中C1位羟基发生甲基化反应的条件. 碱性条件下, 以碘甲烷或三氟甲磺酸甲酯等为甲基化试剂的反应均未能给出预期产物. 当采用氧化银/碘甲烷的中性烷基化条件时, 可以61%收率得预期的甲基化产物**10**. 所得产物以仲丁基硼氢化锂(L-selectride)为还原剂, 实现C2/C3位双键的选择性1,4-共轭还原, 制备得到化合物**11** (65%收率).

通过上述合成路线完成C11季碳手性中心和C1位甲氧基的建立后, 剩余的任务是构筑C4位季碳并完成含氮E环的合成. 因此, 化合物**11**在Wittig反应条件下对C4位酮羰基进行烯基化, 所得烯醇甲醚进一步以三氟乙酸水解转化得到醛产物, 为一对非对映异构体. 该混合物在碳酸铯和多聚甲醛的作用下发生Aldol反应在C4位立体选择性引入羟甲基, 生成产物**12**, 为单一非对映异构体. 以三甲氧鎢四氟硼酸盐为甲基化试剂可将**12**化合物为甲醚产物**3**. 成功构建C4位季碳中心后, 醛**3**在还原胺化条件下引入氮原子, 转化为产物**13** (88%收率). 在此阶段, 尝试直接通过化合物**13**发生分子内胺酯交换完成含氮E环环合和C6位含氧基引入生成产物**14**并未获得成功. 随后, 我们转而尝试将内酯还原为缩醛后, 与二级胺发生分子内还原胺化反应构建E环. 经过大量条件筛选, 化合物**13**与DIBAL-H在二氯甲烷中反应, 生成所需胺醇产物**15**. 该化合物极性大不易分离, 故而继续将所得伯羟基氧化为醛后, 成功合成了A/E环片段化合物**2** (两步56%总收率).

4 结论

本研究从廉价易得的非手性前体**1**出发, 经16步反应完成了 C_{19} -二萜生物碱官能化A/E双环**2**的不对称合成. 合成路线中的关键步骤包括奎尼丁介导的酸酐去对称化、立体选择性烯丙基化、Aldol羟甲基化及还原胺化反应等. 上述针对 C_{19} -二萜生物碱官能化A/E环系的新颖合成策略为相应生物碱的不对称合成研究提供了借鉴.

补充材料

本文的补充材料见网络版chemcn.scichina.com. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.

参考文献

- 1 (a) Liu XY, Ke BW, Qin Y, Wang FP. The diterpenoid alkaloids. In: Knölker HJ, Ed. *The Alkaloids: Chemistry and Biology*. Vol. 87. New York: Elsevier Science, 2022. 1–360; (b) Wang FP, Chen QH, Liu XY. *Nat Prod Rep*, 2010, 27: 529–570
- 2 Wang FP, Chen QH. The C₁₉-diterpenoid alkaloids. In: Cordell GA, Ed. *The Alkaloids: Chemistry and Biology*. Vol. 69. New York: Elsevier Science, 2010. 1–577
- 3 (a) Wiesner K, Tsai TYR, Huber K, Bolton SE, Vlahov R. *J Am Chem Soc*, 1974, 96: 4990–4992; (b) Lee SF, Sathe GM, Sy WW, Ho PT, Wiesner K. *Can J Chem*, 1976, 54: 1039–1051; (c) Wiesner K, Tsai TYR, Nambiar KP. *Can J Chem*, 1978, 56: 1451–1454
- 4 Marth CJ, Gallego GM, Lee JC, Lebold TP, Kulyk S, Kou KGM, Qin J, Lilien R, Sarpong R. *Nature*, 2015, 528: 493–498
- 5 (a) Nishiyama Y, Han-ya Y, Yokoshima S, Fukuyama T. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 6598–6601; (b) Nishiyama Y, Yokoshima S, Fukuyama T. *Org Lett*, 2016, 18: 2359–2362
- 6 Kamakura D, Todoroki H, Urabe D, Hagiwara K, Inoue M. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 479–486
- 7 Wong AR, Fastuca NJ, Mak VW, Kerkovius JK, Stevenson SM, Reisman SE. *ACS Cent Sci*, 2021, 7: 1311–1316
- 8 (a) Sparrow K, Barker D, Brimble MA. *Tetrahedron*, 2011, 67: 7989–7999; (b) Yang ZK, Chen QH, Wang FP. *Tetrahedron*, 2011, 67: 4192–4195; (c) Goodall KJ, Brimble MA, Barker D. *Tetrahedron*, 2012, 68: 5759–5778; (d) Liu ZG, Xu L, Chen QH, Wang FP. *Tetrahedron*, 2012, 68: 159–165; (e) Liu ZG, Cheng H, Ge MJ, Xu L, Wang FP. *Tetrahedron*, 2013, 69: 5431–5437; (f) Mei RH, Liu ZG, Cheng H, Xu L, Wang FP. *Org Lett*, 2013, 15: 2206–2209; (g) Jiang ML, Meng YJ, Xiong WY, Xu L. *Tetrahedron Lett*, 2016, 57: 1610–1612; (h) Cheng H, Zeng FH, Ma D, Jiang ML, Xu L, Wang FP. *Org Lett*, 2014, 16: 2299–2301; (i) Tang DH, Ma D, Cheng H, Li YL, Xu L. *Org Biomol Chem*, 2016, 14: 2716–2722; (j) Fujioka K, Miyamoto N, Toya T, Okano K, Tokuyama H. *Synlett*, 2016, 27: 621–625; (k) Minagawa K, Urabe D, Inoue M. *J Antibiot*, 2018, 71: 326–332; (l) Zhou RJ, Dai GY, Zhou XH, Zhang MJ, Wu PZ, Zhang D, Song H, Liu XY, Qin Y. *Org Chem Front*, 2019, 6: 377–382
- 9 (a) Li XH, Zhu M, Wang ZX, Liu XY, Song H, Zhang D, Wang FP, Qin Y. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 15667–15671; (b) Gong J, Chen H, Liu XY, Wang ZX, Nie W, Qin Y. *Nat Commun*, 2016, 7: 12183; (c) Nie W, Gong J, Chen Z, Liu J, Tian D, Song H, Liu XY, Qin Y. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 9712–9718; (d) Huang H, Mi F, Li C, He H, Wang F, Liu X, Qin Y. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 23609–23614; (e) Liu XY, Wang FP, Qin Y. *Acc Chem Res*, 2021, 54: 22–34
- 10 Bolm C, Atodiresei I, Schiffrers I. *Org Synth*, 2005, 82: 120–125
- 11 Koshiba T, Yokoshima S, Fukuyama T. *Org Lett*, 2009, 11: 5354–5356

Asymmetric synthesis of the functionalized A/E bicyclic fragment of the C₁₉-diterpenoid alkaloids

Jiajun Chen, Wenlong Hou, Jiujian Ji, Xiao-Yu Liu^{*}, Yong Qin^{*}

Key Laboratory of Drug-Targeting and Drug Delivery System of the Education Ministry and Sichuan Province, Sichuan Engineering Laboratory for Plant-Sourced Drug, Sichuan Research Center for Drug Precision Industrial Technology, West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China

**Corresponding authors (email: xyliu@scu.edu.cn; yongqin@scu.edu.cn)*

Abstract: The C₁₉-diterpenoid alkaloids belong to a class of natural products with significant biological activities. These molecules are structurally characterized by complex cage-like skeletons and dense functional substituents. The efficient preparation of the A/E aza-bridged ring system, which is ubiquitous in C₁₉-diterpenoid alkaloids, would lay an important foundation for their total synthesis. This paper reports a new asymmetric synthesis of the functionalized A/E bicyclic fragment of the C₁₉-diterpenoid alkaloids, featuring desymmetrization, diastereoselective allylation, aldol hydroxymethylation, and reductive amination as key steps.

Keywords: diterpenoid alkaloid, total synthesis, asymmetric synthesis, A/E bicyclic fragment

doi: [10.1360/SSC-2022-0199](https://doi.org/10.1360/SSC-2022-0199)