

# 6-Oxodendrolasinolide 的全合成

李 毅<sup>1</sup>, 张 涛<sup>2</sup>, 李裕林<sup>1</sup>

(1. 兰州大学有机化学研究所, 功能有机分子化学国家重点实验室, 兰州 730000;

2. 杭州民生药业集团绍兴制药有限公司, 绍兴 312071)

**摘要** 以香叶醇(2)和异戊烯醇(5)为起始原料, 经过 12 步反应, 以 5.6% 的总收率完成了倍半萜内酯 6-Oxodendrolasinolide (1) 的全合成. 其关键步骤包括乙烯基二噻烷(7)的负离子与烯丙基氯(4a)的区域选择性烷基化反应和 Corey's 氧化内酯化反应.

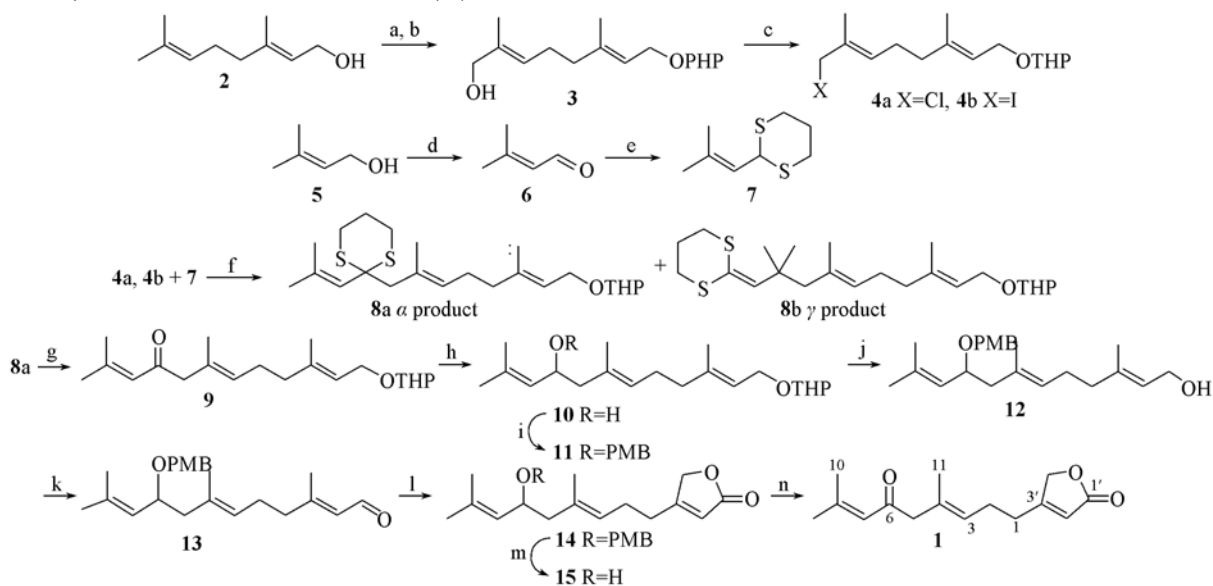
**关键词** 全合成; 丁烯酸内酯; 倍半萜; 区域选择性烷基化

中图分类号 O621.3

文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2007)07-1292-05

6-Oxodendrolasinolide(1)是 1983 年 Schneider 等<sup>[1]</sup>从被污染的 *Ceratocystis fimbriata* 和经 HgCl<sub>2</sub> 处理的甜薯根组织中分离得到的一种新颖的具有法呢结构的倍半萜内酯天然产物. 其结构通过光谱方法确定. 到目前为止, 6-Oxodendrolasinolide 的全合成尚未见报道. 本研究小组对该类化合物进行了合成<sup>[2~4]</sup>, 设计利用 1,3-二噻烷与氯化物的区域选择性烷基化反应<sup>[5]</sup>和 Corey's 氧化内酯化反应<sup>[6]</sup>为关键步骤, 完成了 6-Oxodendrolasinolide(1)的全合成. 合成路线见 Scheme 1.



**Scheme 1** Synthetic routes for 6-Oxodendrolasinolide

a. DHP, *p*-TsOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 3 h, yield 100%; b. SeO<sub>2</sub>, pyridine, EtOH, reflux 12 h, yield 37%; c. PPh<sub>3</sub>, NCS, THF, r. t., 5 h, yield 85%; d. PCC, silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3 h, yield 73%; e. 1,3-propanedithiol, Et<sub>2</sub>O · BF<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>, 12 h, yield 97%; f. *n*-BuLi, -40 °C, 3 h, then compound 3, -78 °C, 2 h, yield 89%; g. HgCl<sub>2</sub>, CaCO<sub>3</sub>, yield 95%, MeOH-H<sub>2</sub>O, reflux, 0.5 h, yield 94%; h. NaBH<sub>4</sub>, MeOH, r. t., 3 h, yield 92%; i. NaH, *p*-methoxybenzylbromide, DMF, r. t., 16 h, yield 87%; j. PPTs, EtOH, 55 °C, 3 h, yield 91%; k. MnO<sub>2</sub>, *n*-hexane, r. t., 20 h, yield 84%; l. (i) TMSCN, cat. KCN, 18-crown-6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 1 h; (ii) PDC, DMF, r. t., 12 h, yield 47%; m. DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O (volume ratio 20:1), 0 °C, 1 h, yield 85%; n. Dess-Martin periodinane, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, r. t., 2 h, yield 87%.

收稿日期: 2006-08-09.

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 20072012)资助.

联系人简介: 李裕林(1935 年出生), 男, 教授, 博士生导师, 从事有机合成化学研究. E-mail: liyl@lzu.edu.cn

## 1 结果与讨论

香叶醇 **2** 经四氢吡喃基保护后, 在  $\text{SeO}_2/\text{Py}$  条件下, 以 37% 的产率得到烯丙醇 (**3**)<sup>[7]</sup>, 经  $\text{NCS}/\text{PPh}_3$  氯代<sup>[8]</sup> 得氯化物 **4a**, 产率 87%. 同样经常规的碘代方法 ( $\text{PPh}_3/\text{Imidazole}/\text{I}_2$ ) 得到碘化物 **4b**. 异戊烯醇 (**5**) 用 PCC 氧化得到醛 (**6**), 产率 73%. 根据 Seebach 和 Corey<sup>[9]</sup> 所报道的方法, 以 92% 的收率得到 1,3-二噻烷 (**7**). 首先, 用碘化物 (**4b**) 与二噻烷 (**7**) 进行烷基化反应, 以 92% 的高产率得到产物 **8**, 但产物经  $^1\text{H NMR}$  谱分析,  $n(\mathbf{8a}):n(\mathbf{8b})[n(\alpha):n(\gamma)]$  的选择性之比仅为 2:1. 根据文献[10]报道和“软硬酸碱原理”(HSAB 原理)<sup>[11]</sup>, 由于 1,3-二噻烷的  $\alpha$  位负离子比  $\gamma$  位的硬度大, 所以随着离去基团 X 硬度的增加 ( $\text{I}^- < \text{Br}^- < \text{Cl}^-$ ),  $n(\alpha):n(\gamma)$  的选择性之比增加. 因此, 选用烯丙基氯化物 **4a** 与 **7** 的负离子发生烷基化反应, 以 89% 的产率和  $n(\mathbf{8a}):n(\mathbf{8b})[n(\alpha):n(\gamma)] > 98:2$  的高选择性得到烷基化产物 **8**. 虽然相应的氰硅醚仅得到  $\alpha$  烷基化产物, 但它只适用于简单的模型体系, 在较为复杂及立体位阻较大的体系中, 由于碳负离子亲核性的降低, 产率一般比较低<sup>[12]</sup>. 随后用  $\text{HgCl}_2$  和  $\text{CaCO}_3$  在体积分数为 95% 的甲醇溶液中水解除除二噻烷<sup>[13]</sup>, 以 94% 的产率得到酮 **9**. 起初, 设想将羰基保护为缩酮的形式, 但是可能由于位阻的原因, 无法得到羰基保护的产物. 只好将其还原 ( $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$ ) 为醇 **10**, 产率 92%. 随后将羟基保护为对甲氧基苄醚 (**11**) ( $\text{PMBBr}/\text{NaH}/\text{TBAL}/\text{DMF}$ ), 产率 87%. 在  $\text{PPTS}/\text{EtOH}$  条件下脱除 THP 保护基<sup>[14]</sup>, 以 91% 的产率得到醇 **12**, 然后用  $\text{MnO}_2$  氧化得到烯丙醛 **13**, 产率 84%. 根据 Corey's 氧化内酯化方法<sup>[6]</sup>, 首先将醛 **13** 与  $\text{TMSCN}$  在  $\text{KCN}/18\text{-Crown-6}$  的催化下得到氰硅醚, 随后用 PDC 在 DMF 中氧化, 以 47% 的产率得到丁烯酸内酯 **14**. 用 DDQ 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$  (体积比 20:1) 中脱去 PMB 保护基<sup>[15]</sup> 得到醇 **15**, 产率 85%. 最后, 用 Dess-Martin 试剂<sup>[16]</sup> 氧化, 以 87% 的产率得到目标产物 6-Oxodendrolasinolide (**1**).

## 2 实验部分

### 2.1 仪器与试剂

Nicolet NEXUS 670 及 Nicolet AVATAR 360 傅里叶变换红外光谱仪; HP-5988 及 ZAB-HS 型质谱仪; Bruker Daltonics APEX II 47e 高分辨质谱仪; Mercury Plus-300 MHz 型核磁共振仪 (以  $\text{CDCl}_3$  为溶剂, TMS 为内标).

柱层析色谱用硅胶 G (烟台海洋化工厂); 所用无水溶剂均严格按照标准方法处理, 使用前蒸出. 香叶醇、异戊烯醇、1,3-丙二硫醇从 Aldrich 公司购买. 其它试剂均为市售分析纯, 不经纯化直接使用.

### 2.2 化合物的合成

2.2.1 1-氯-(2*E*,6*E*)-2,6-二甲基-8-四氢吡喃氧基-2,6-辛二烯 (**4a**) 的合成 参考文献[8]方法, 得无色油状物 **4a** (产率 85%). IR (film),  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2902, 1658, 1443, 1274, 1107, 860, 813;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.67 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.72 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.49 ~ 1.87 (m, 6H,  $3\text{CH}_2$ ), 2.04 ~ 2.21 (m, 4H,  $2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 3.47 ~ 3.54 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.85 ~ 3.92 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.98 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.98 ~ 4.04 (m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 4.20 ~ 4.26 (m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 4.60 ~ 4.61 (m, 1H,  $\text{OCHO}$ ), 5.35 (t, 1H,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 5.50 (t, 1H,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ); EI-MS,  $m/z$ : 237 [ $\text{M} - 35$ ]<sup>+</sup> (1), 206 (1), 85 (100), 67 (39), 41 (54).

2.2.2 2-(2-甲基-1-丙烯基)-1,3-二噻烷 (**7**) 的合成 参考文献[9]方法, 得淡黄色油状物 **7** (产率 97%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.78 ~ 2.12 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.75 ~ 2.98 (m, 4H,  $2\text{CH}_2\text{S}$ ), 4.86 (d, 1H,  $J = 9.9 \text{ Hz}$ ,  $\text{SCHS}$ ), 5.13 (d, 1H,  $J = 9.9 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHCH}=\text{CH}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 18.3, 24.9, 25.6, 30.5 (2C), 44.4, 121.1, 137.7; EI-MS,  $m/z$ : 174 ( $\text{M}^+$ , 74), 99 (100), 85 (92), 67 (13).

2.2.3 (2*E*,6*E*)-3-甲基-7-[[2-(2-甲基-1-丙烯基)-1,3-二噻烷-2-基]次甲基]-2,6-辛二烯基四氢吡喃醚 (**8**) 的合成 参考文献[2]方法, 得淡黄色油状物 **8** (产率 89%). IR (film),  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3363, 2937,

1652, 1440, 1381, 1117, 1024, 906, 869, 813, 681;  $^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.24 ~ 2.02(m, 8H,  $4\text{CH}_2$ ), 1.65(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.67(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.74(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.91(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.04 ~ 2.16(m, 4H,  $2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 2.72(s, 2H,  $\text{S}_2\text{CCH}_2$ ), 2.74 ~ 2.92(m, 4H,  $2\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.45 ~ 3.50(m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.83 ~ 3.91(m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.96 ~ 4.03(m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}$ ), 4.18 ~ 4.24(m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}$ ), 4.60(m, 1H,  $\text{OCHO}$ ), 5.25(t, 1H,  $J=6.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ ), 5.34(t, 1H,  $J=6.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ ), 5.48(s, 1H,  $\text{S}_2\text{CCH}=\text{C}$ );  $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 16.3, 17.7, 19.2, 19.5, 25.4, 26.3, 27.5, 27.7, 30.6, 39.2, 50.5, 52.9, 62.2, 63.6, 97.7, 120.6, 128.1, 130.2, 130.7, 138.0, 140.0; FAB-MS,  $m/z$ : 409.3( $\text{M}^+$ ).

2.2.4 (6*E*,10*E*)-2,6,10-三甲基-12-四氢吡喃氧基-2,6,10-十二碳三烯-4-酮(**9**)的合成 参考文献[13]方法,在氩气氛下,将溶于45 mL 体积分数95% MeOH 的化合物**8**(1.50 g, 3.66 mmol)加入 $\text{HgCl}_2$ (1.99 g, 7.32 mmol)和 $\text{CaCO}_3$ (3.66 g, 36.6 mmol)的70 mL 体积分数为95%的MeOH 悬浊液中,加热回流30 min. 冷至室温,抽滤,减压蒸除溶剂,用乙醚(50 mL  $\times$  3)稀释萃取,合并有机相,依次用5 mol/L  $\text{AcNH}_4$ 溶液、水、饱和食盐水洗涤,无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥. 过滤,减压蒸除溶剂后,粗产品经硅胶柱层析[ $V(\text{石油醚})/V(\text{乙酸乙酯})=20/1$ ]纯化,得淡黄色油状物**9**(1.10 g, 产率94%). IR (film),  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3367, 2939, 1687, 1620, 1443, 1382, 1118, 1024, 906, 703;  $^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.49 ~ 1.84(m, 6H,  $3\text{CH}_2$ ), 1.61(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.67(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.87(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.13(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.07 ~ 2.21(m, 4H,  $2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 3.02(s, 2H,  $\text{COCH}_2$ ), 3.47 ~ 3.54(m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.85 ~ 3.91(m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.00 ~ 4.04(m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}$ ), 4.20 ~ 4.26(m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}$ ), 4.60 ~ 4.61(m, 1H,  $\text{OCHO}$ ), 5.24(t, 1H,  $J=6.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ ), 5.36(t, 1H,  $J=6.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ ), 6.10(s, 1H,  $\text{COCH}=\text{C}$ );  $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 16.4, 19.6, 20.7, 25.4, 26.4, 27.7, 30.7, 39.3, 55.4, 62.3, 63.6, 97.8, 120.7, 122.8, 128.8, 129.8, 139.9, 155.7, 199.4; FAB-MS,  $m/z$ : 321.8 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .

2.2.5 (6*E*,10*E*)-2,6,10-三甲基-12-四氢吡喃氧基-2,6,10-十二碳三烯-4-醇(**10**)的合成 将酮**9**(0.92 g, 2.89 mmol)溶于10 mL 绝对甲醇中,于0  $^\circ\text{C}$ 分批加入 $\text{NaBH}_4$ (0.17 g, 4.33 mmol),于室温搅拌3 h. 加入10 mL 水淬灭反应,用乙醚(30 mL  $\times$  3)萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥. 过滤,蒸除溶剂后,粗产品经硅胶柱层析[ $V(\text{石油醚})/V(\text{乙酸乙酯})=16/1$ ]纯化,得淡黄色油状物**10**(0.86 g, 产率92%). IR (film),  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3448, 2932, 1670, 1444, 1381, 1201, 1117, 1024, 905, 869, 813;  $^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.45 ~ 1.84(m, 6H,  $3\text{CH}_2$ ), 1.63(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.66(s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ), 1.70(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.03 ~ 2.16(m, 6H,  $3\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 3.46 ~ 3.51(m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.85 ~ 3.90(m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.95 ~ 4.01(m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}$ ), 4.19 ~ 4.26(m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}$ ), 4.39(dt, 1H,  $J=15.0$  Hz,  $J=6.6$  Hz,  $\text{CHOH}$ ), 4.59 ~ 4.60(m, 1H,  $\text{OCHO}$ ), 5.13(d, 1H,  $J=9.0$  Hz,  $\text{HOCHCH}=\text{C}$ ), 5.20(t, 1H,  $J=6.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ ), 5.35(t, 1H,  $J=6.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ );  $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 16.1, 16.3, 18.1, 19.5, 25.4, 25.7, 26.2, 30.6, 39.3, 48.1, 62.2, 63.6, 65.7, 97.8, 120.9, 127.5, 128.1, 131.9, 134.7, 139.9; FAB-MS,  $m/z$ : 323.4 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .

2.2.6 (2*E*,6*E*)-9-(4-甲氧基苄氧基)-3,7,11-三甲基-2,6,10-十二碳三烯基四氢吡喃醚(**11**)的合成 在0  $^\circ\text{C}$ 下,将 $\text{NaH}$ (0.29 g, 7.25 mmol, 质量分数60%)分批加入溶于20 mL 无水DMF 的醇**10**(0.78 g, 2.42 mmol)中,搅拌1 h后将溶于2.5 mL 无水DMF 的对甲氧基苄溴(0.97 g, 4.83 mmol)和催化量的TBAI 逐滴加入到反应体系中,0  $^\circ\text{C}$ 下继续搅拌1 h后升至室温,搅拌反应12 h. 用饱和食盐水(10 mL)小心淬灭反应,用乙醚(30 mL  $\times$  3)萃取,合并有机相,无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥. 过滤,蒸除溶剂后,粗产品经硅胶柱层析[ $V(\text{石油醚})/V(\text{乙酸乙酯})=30/1$ ]纯化,得淡黄色油状物**11**(0.86 g, 产率87%). IR (film),  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2934, 1670, 1513, 1445, 1247, 1115, 1030, 905, 817;  $^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.49 ~ 1.86(m, 6H,  $3\text{CH}_2$ ), 1.56(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.60(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.68(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.75(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.02 ~ 2.37(m, 6H,  $3\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 3.47 ~ 3.54(m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.79(s, 3H,  $\text{ArOCH}_3$ ), 3.86 ~ 3.92(m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.98 ~ 4.05(m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}$ ), 4.12(dt, 1H,  $J=15.6$  Hz,  $J=6.9$

Hz, CHOAr), 4.21~4.27(m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH=, ArCH<sub>2</sub>), 4.48(d, 1H, *J*=11.7 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.61~4.62(m, 1H, OCHO), 5.07(d, 1H, *J*=9.0 Hz, ArOCHCH=), 5.15(t, 1H, *J*=6.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH=), 5.35(t, 1H, *J*=6.6 Hz, CH<sub>2</sub>CH=), 6.85(d, 2H, *J*=8.4 Hz, ArH), 7.23(d, 2H, *J*=8.4 Hz, ArH); <sup>13</sup>C NMR(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 16.4, 16.6, 18.3, 19.6, 25.4, 25.8, 26.4, 30.7, 39.5, 45.8, 55.2, 62.2, 63.6, 69.1, 73.7, 97.8, 113.5, 120.4, 126.4, 129.1, 131.2, 131.9, 135.3, 140.3, 158.8; FAB-MS, *m/z*: 441.8(M<sup>+</sup>).

2.2.7 (2*E*,6*E*)-9-(4-甲氧基苄氧基)-3,7,11-三甲基-2,6,10-十二碳三烯-1-醇(**12**)的合成 参考文献[14]方法合成,得淡黄色油状物**12**(产率91%). IR(film),  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3396, 2928, 1612, 1513, 1445, 1247, 1174, 1037, 822, 754; <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 1.56(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.60(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.67(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.75(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.03~2.37(m, 6H, 3CH<sub>2</sub>C=), 3.80(s, 3H, ArOCH<sub>3</sub>), 4.09~4.17(m, 3H, CH<sub>2</sub>OH, CHOAr), 4.25(d, 1H, *J*=8.7 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.48(d, 1H, *J*=8.7 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 5.08(d, 1H, *J*=9.3 Hz, ArOCHCH=), 5.14(t, 1H, *J*=6.3 Hz, CH<sub>2</sub>CH=), 5.40(t, 1H, *J*=6.3 Hz, CH<sub>2</sub>CH=), 6.86(d, 2H, *J*=8.7 Hz, ArH), 7.23(d, 2H, *J*=8.7 Hz, ArH); <sup>13</sup>C NMR(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 16.2, 16.5, 18.3, 25.8, 26.3, 39.3, 45.8, 55.2, 59.3, 69.0, 73.5, 113.5, 123.3, 126.3, 129.2, 131.1, 132.0, 135.4, 139.6, 158.8; FAB-MS, *m/z*: 359.5[M+H]<sup>+</sup>.

2.2.8 (2*E*,6*E*)-9-(4-甲氧基苄氧基)-3,7,11-三甲基-2,6,10-十二碳三烯醛(**13**)的合成 将醇**12**(0.30 g, 0.82 mmol)溶于8 mL正己烷中,加入MnO<sub>2</sub>(0.93 g, 10.7 mmol),于室温搅拌反应20 h.过滤,滤液经减压浓缩,粗产品经硅胶柱层析[V(石油醚)/V(乙醚)=8/1]纯化,得无色油状物**13**(0.25 g, 产率84%). IR(film),  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2930, 1673, 1612, 1513, 1445, 1247, 1177, 1072, 1037, 822, 754; <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 1.57(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.61(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.75(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.16(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.03~2.37(m, 6H, 3CH<sub>2</sub>C=), 3.79(s, 3H, ArOCH<sub>3</sub>), 4.12(dt, 1H, *J*=6.9 Hz, *J*=2.7 Hz, CHOAr), 4.25(d, 1H, *J*=8.7 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.48(d, 1H, *J*=8.7 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 5.05~5.12(m, 2H, ArOCHCH=, CH<sub>2</sub>CH=), 5.88(d, 1H, *J*=8.1 Hz, CH=CHO), 6.85(d, 2H, *J*=8.4 Hz, ArH), 7.22(d, 2H, *J*=8.7 Hz, ArH), 9.98(d, 1H, *J*=8.1 Hz, CHO); <sup>13</sup>C NMR(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 16.6, 17.6, 18.3, 25.7, 25.8, 40.4, 45.8, 55.2, 69.1, 73.4, 113.5, 124.9, 126.3, 127.3, 129.1, 131.1, 133.3, 135.5, 158.9, 163.9, 191.3; FAB-MS, *m/z*: 357.4[M+H]<sup>+</sup>.

2.2.9 4-[(*E*)-6-(4-甲氧基苄氧基)-4,8-二甲基-3,7-癸二烯基]-5*H*-呋喃-2-酮(**14**)的合成 参考文献[6]方法合成,得淡黄色油状物**14**(产率47%). IR(film),  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3396, 2929, 1779, 1749, 1638, 1513, 1444, 1380, 1247, 1173, 1036, 887, 823, 754; <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 1.58(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.61(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.76(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.00~2.45(m, 6H, 3CH<sub>2</sub>C=), 3.80(s, 3H, CH<sub>3</sub>OAr), 4.14(dt, 1H, *J*=9.6 Hz, *J*=7.2 Hz, CHOAr), 4.24(d, 1H, *J*=8.7 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.48(d, 1H, *J*=8.7 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.70(s, 2H, OCH<sub>2</sub>C=), 5.06~5.11(m, 2H, ArOCHCH=, CH<sub>2</sub>CH=), 5.83(s, 1H, COCH=), 6.85(d, 2H, *J*=8.7 Hz, ArH), 7.22(d, 2H, *J*=8.7 Hz, ArH); <sup>13</sup>C NMR(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 16.6, 18.3, 25.7, 25.8, 28.5, 30.3, 45.8, 55.2, 69.1, 73.1, 113.6, 115.5, 124.3, 126.1, 129.2, 131.0, 134.3, 135.7, 158.9, 170.3; FAB-MS, *m/z*: 371.2[M+H]<sup>+</sup>.

2.2.10 4-[(*E*)-6-羟基)-4,8-二甲基-3,7-癸二烯基]-5*H*-呋喃-2-酮(**15**)的合成 参考文献[15]方法合成,得淡黄色油状物**15**(产率85%). IR(film),  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3413, 2926, 1780, 1746, 1638, 1443, 1381, 1172, 1039, 891, 710; <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 1.31(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.62(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.70(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.15~2.51(m, 6H, 3CH<sub>2</sub>C=), 4.46(dt, 1H, *J*=13.5 Hz, *J*=8.1 Hz, CHOH), 4.74(s, 2H, OCH<sub>2</sub>C=), 5.12~5.23(m, 2H, HOCHCH=, CH<sub>2</sub>CH=), 5.86(s, 1H, COCH=), 6.85(d, 2H, *J*=8.7 Hz, ArH), 7.22(d, 2H, *J*=8.7 Hz, ArH); <sup>13</sup>C NMR(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 16.3, 18.1, 28.5, 29.8, 47.8, 66.1, 73.1, 115.6, 125.4, 127.4, 134.2, 135.2, 139.7, 170.0; FAB-MS, *m/z*: 249.8(M<sup>+</sup>).

2.2.11 6-Oxodendrolasinolide(**1**)的合成 将醇**15**(44 mg, 0.18 mmol)溶于2 mL无水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中,加入 Dess-Martin 试剂(112 mg, 0.26 mmol),室温下搅拌2 h.用1 mL饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液淬灭反应,用乙醚(10 mL×3)萃取,合并有机相,依次用水、饱和食盐水洗涤,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥.过滤,蒸除溶剂后,粗产品经硅胶柱层析[V(石油醚)/V(乙酸乙酯)=6/1]纯化,得淡黄色油状物**1**(39 mg,产率87%). IR(film),  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 1778, 1747, 1684, 1618, 1442, 1127, 1034, 886; <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 1.65(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.88(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.14(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.37(m, 2H, CH<sub>2</sub>CH=), 2.49(t, 2H, *J*=6.6 Hz, CH<sub>2</sub>C=), 3.06(s, 2H, COCH<sub>2</sub>C=), 4.74(s, 2H, OCH<sub>2</sub>C=), 5.20(t, 1H, *J*=6.6 Hz, CH<sub>2</sub>CH=), 5.85(s, 1H, COCH=), 6.06(s, 1H, COCH=); <sup>13</sup>C NMR(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 16.7(C4), 20.7(C10, C11), 25.7(C9), 27.7(C2), 28.4(C1), 54.9(C5), 73.1(C4'), 115.7(C2'), 117.4(C3), 122.8(C4), 126.4(C7), 132.2(C8), 156.5(C3'), 169.8(C1'), 198.5(C-6); FAB-MS, *m/z*: 249.7[M+H]<sup>+</sup>; HRMS(ESI), 计算值: 266.1751[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 实验值: 266.175 8.

### 参 考 文 献

- [1] Schneider J. A., Lee J., Naya Y., *et al.*. *Phytochemistry*[J], 1984, **23**(4): 759—764
- [2] Zhang T., Li Y., Peng L. Z., *et al.*. *Chinese Chemical Lett.* [J], 2004, **15**(2): 141—142
- [3] Qu J., Li W. D., Li J., *et al.*. *Chinese Chemical Lett.* [J], 1997, **8**(5): 411—412
- [4] Qu J., Li W. D., Li J., *et al.*. *Chinese Chemical Lett.* [J], 1996, **7**(4): 303—304
- [5] Garbaccio R. M., Stachel S. J., Baeschlin D. K., *et al.*. *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2001, **123**(44): 10903—10908
- [6] Corey E. J., Schmidt G.. *Tetrahedron Lett.* [J], 1980, **21**(8): 731—734
- [7] Camps F., Parente C. A.. *Synthesis*[J], 1978, (3): 215—216
- [8] Bose A. K., Lal B.. *Tetrahedron Lett.* [J], 1973, (40): 3937—3940
- [9] Seebach D., Corey E. J.. *J. Org. Chem.* [J], 1975, **40**(2): 231—237
- [10] Murphy W. S., Wattanasin S.. *J. Chem. Soc. Perkin I* [J], 1980, (12): 2678—2682
- [11] Pearson R. G., Songstad J.. *J. Am. Chem. Soc.* [J], 1967, **89**(8): 1827—1836
- [12] Li J., Lan J., Liu Z., *et al.*. *J. Nat. Prod.* [J], 1998, **61**(1): 92—95
- [13] Corey E. J., Crouse D.. *J. Org. Chem.* [J], 1968, **33**(1): 298—300
- [14] Miyashita N., Yoshikoshi A., Grieco P. A.. *J. Org. Chem.* [J], 1977, **42**(23): 3772—3774
- [15] Oikawa Y., Yoshioka T., Yonemitsu O.. *Tetrahedron Lett.* [J], 1982, **23**(8): 885—888
- [16] Dess B. D., Martin J. C.. *J. Org. Chem.* [J], 1983, **48**(22): 4155—4156

## Total Synthesis of 6-Oxodendrolasinolide

LI Yi<sup>1</sup>, ZHANG Tao<sup>2</sup>, LI Yu-Lin<sup>1\*</sup>

(1. State Key Laboratory of Applied Organic Chemistry, Institute of Organic Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Minsheng Group Shaoxing Pharmaceutical Co. Ltd., Shaoxing 312071, China)

**Abstract** An efficient total synthesis of 6-oxodendrolasinolide(**1**), a new farnesane-type sesquiterpene lactone, was described. The synthetic route was completed from geraniol **2** and 3-methylbut-2-en-1-ol(**5**) through twelve steps in 5.6% overall yield. The key steps were regioselective alkylation of the anion of vinylidithian **7** with allylic chloride **4a** to generate compound **8**, followed by hydrolyzation of the dithiane to afford compound **9**. The reduction of enone **9** gave alcohol **10**, which was protected as a *p*-methoxybenzylether **11**. Subsequently, tetrahydropyranyl protective group was removed and oxidized to give the key intermediate aldehyde **13**. Then after Corey's oxidative lactonization reaction followed by deprotection of the PMB group compound **15** was formed, which underwent Dess-Martin oxidation to afford the title compound **1**.

**Keywords** Total synthesis; Butenolide; Sesquiterpene; Regioselectivity alkylation

(Ed.: H, J, Z)