

• 综 述 •

β -榄香烯衍生化中的中间体合成的研究进展

惠 子¹, 李 震¹, 高 园², 蒋松伟¹, 戚 香¹, 叶向阳^{1,3*}, 谢 恬^{1,3*}

1. 杭州师范大学 医学院药学院 浙江省榄香烯类抗癌中药重点实验室 浙产中药材资源开发与应用浙江省工程实验室, 浙江 杭州 311121

2. 广东药科大学 临床医学院, 广东 广州 510000

3. 浙八味等浙产中药材综合利用开发协同创新中心, 浙江 杭州 311121

摘 要: β -榄香烯是广谱抗肿瘤植物药榄香烯原料药的主要活性成分, 也是榄香烯 4 种异构体中主要的异构体。侧重对 β -榄香烯的衍生化过程中的关键中间体的合成进行归纳和总结, 列举出它们的合成方法、反应具体条件、产物收率以及表征数据等。旨在通过总结, 方便了解和掌握迄今为止这些中间体最优化的合成技术, 启发对现有合成技术的进一步改进, 激发对相关类型化合物衍生化的新思路 and 想法。

关键词: β -榄香烯; 衍生化; 中间体; 合成

中图分类号: R284.3 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)17-4547-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.17.024

Research progress on synthesis of intermediates in derivatization of β -elemene

HUI Zi¹, LI Zhen¹, GAO Yuan², JIANG Song-wei¹, QI Xiang¹, YE Xiang-yang^{1,3}, XIE Tian^{1,3}

1. College of Pharmacy, School of Medicine, Key Laboratory of Elemene Anti-cancer Chinese Medicine of Zhejiang Province, Engineering Laboratory of Development and Application of Traditional Chinese Medicine from Zhejiang Province, Hangzhou Normal University, Hangzhou 311121, China

2. School of Clinical Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510000, China

3. Collaborative Innovation Center of Traditional Chinese Medicines from Zhejiang Province, Hangzhou 311121, China

Abstract: β -Elemene is the main active ingredient of elemene, a broad-spectrum anti-cancer botanical drug, which is also the main isomer of elemene's four isomers. The synthesis of some key intermediates were generalized and summarized during the derivatization of β -elemene, wherein the preparation methods, reaction conditions, yields, characterization data of these intermediates were listed. The purpose of this paper is to facilitate people in understanding and grasping the most optimal synthesis of these intermediates up to date, to inspire people pursuing further synthesis improvement, and to stimulate generation of new ideas for future derivatization of β -elemene.

Key words: β -elemene; derivatization; intermediates; synthesis

榄香烯是一类具有榄香烷骨架的倍半萜化合物, 自 1952 年首次从水菖蒲中分离出来以来, 人们已在多种植物的挥发油中发现该类化合物, 如柳珊瑚、人参、莪术等^[1]。目前, 文献报道的榄香烯包括 α -榄香烯 (1) ^[1-2]、(±)- β -榄香烯 (2、3) ^[2-6]、 γ -榄香烯 (4) ^[4,7]、 δ -榄香烯 (5) ^[2,4,8]和 δ -榄香烯的双键移位的异构体 (6) ^[9-10], 榄香烯及其异构体

的化学结构见图 1。 β -榄香烯含有 3 个手性碳原子, 文献报道的 2 个对映异构体分别为(+)- β -榄香烯 (2) 和(-)- β -榄香烯 (3)。(±)- β -榄香烯 (2) 由 Weinheimer 等^[3]于 1970 年从柳珊瑚中提取出来并确定其绝对立体构型。郭永泐等^[4]于 1983 年从温莪术中分离提取出了 β -榄香烯, 当时其绝对立体构型并未被确定。直到 1997 年, 王万军^[11]才确定了温莪术中的 β -榄

收稿日期: 2020-01-29

基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (81730108 和 81973635); 杭州师范大学卓越人才计划科研启动基金资助项目 (4125C5021920419)

作者简介: 惠 子, 女, 助理研究员, 研究方向为药物化学。Tel: 13841620359 E-mail: huizi@hznu.edu.cn

*通信作者 叶向阳, 男, 博士, 研究员, 长期从事小分子抗肿瘤创新药物研究。Tel: (0571)28860236 E-mail: xyue@hznu.edu.cn

谢 恬, 男, 博士, 教授, 长期从事榄香烯的综合开发利用。Tel: (0571)28860237 E-mail: xbs@hznu.edu.cn

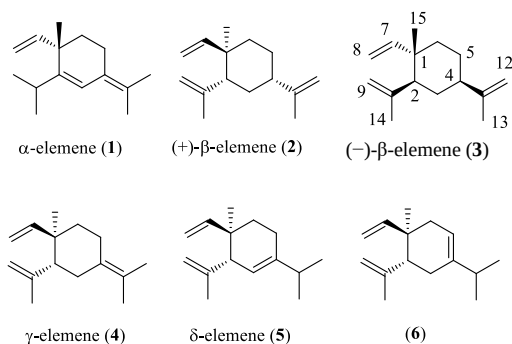


图1 榄香烯及其异构体的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of β -elemene and its isomers

香烯的旋光度为左旋,并确定了其绝对立体构型。由于从莪术油中提取的榄香烯占中国市场的绝大部分,包括目前用于生产的原料药和各种剂型的榄香烯药物,都是(-)- β -榄香烯(3)。本文中的 β -榄香烯,如没有特殊说明,均指(-)- β -榄香烯(3)。

1981年,中国学者首次发现莪术油提取物中含有 β -榄香烯,并证实了该提取物具有抗肿瘤作用^[12]。近几年对 β -榄香烯作用机制的研究已取得了一定的进展,研究发现 β -榄香烯可通过干预多种信号转导途径发挥抗肿瘤作用。如诱导癌细胞的凋亡^[13-15]、抑制癌细胞增殖和生长^[16-17]、抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭^[18-19]、抑制肿瘤血管生成^[20-21]、逆转耐药及增敏^[22]、诱导细胞保护性自噬^[23]等。但具体的抗肿瘤的通路、信号机制和生物靶点尚不清楚。

目前,以榄香烯为主要成分的多种制剂已在临床上取得了一定的抗癌疗效。如以谢恬团队创立的“分子配伍理论”为指导思想^[24],研发出具有多分子、多靶点、多通道发挥网络抗癌药理作用特征的榄香烯原料药、榄香烯乳注射液、榄香烯口服乳等系列脂质体纳米抗癌新药,在临床上常与放疗或化疗联合治疗各种肿瘤,如对恶性浆膜腔积液^[25]、肺癌^[26]、脑瘤^[27]、食管癌^[28]、胃癌^[29]、肝癌^[30]和宫颈癌^[31]等均有一定疗效。榄香烯类化合物在临床应用中对肾、肝的功能都不产生药物诱导毒性,特别是对脊髓没有抑制作用,加上榄香烯对各种癌种的广谱性,受到广泛的关注。但因榄香烯是萜类挥发油,本身水溶性差,不易吸收,生物利用度低,限制了其在临床上的应用范围。临床上观察到,榄香烯注射液在使用过程中会发生静脉炎、发热、局部疼痛、诱发出血等不良反应^[32]。此外,榄香烯在体外抑制肿瘤细胞的增殖活性并不高(半数抑制浓度在230 $\mu\text{mol/L}$ 左右)。

针对 β -榄香烯水溶性差,体外抑制肿瘤细胞的增殖活性弱等不足,在不破坏其结构骨架的基础上,科研人员在过去的20~30年里,对 β -榄香烯衍生物进行了大量的合成和活性研究。对 β -榄香烯的衍生化主要是在其结构中引入含氮、含氧、含硫或硫^[33]基团。已报道的 β -榄香烯衍生物按照取代基类型分类主要有胺类(包括脂肪胺类、脂环胺类、芳杂环胺类)、酯类、氨基酸类、醚类、醇类(聚乙二醇)、糖苷类和有机金属(放射性金属Re)化合物等。归纳起来,大部分的研究主要集中在 β -榄香烯13-位点上的修饰,也有部分研究报道了在13-和14-位点上的双重改造,相对较少的报道涉及到单独对14-位的榄香烯进行结构修饰。

关于 β -榄香烯衍生物的合成、活性及作用机制研究的进展已有多篇文献报道^[34-38]。本文侧重总结近年来 β -榄香烯衍生化过程中的各种重要中间体的合成路线(具体到反应条件、收率、产物的理化表征),旨在提供比较全面的合成榄香烯中间体的参考资料。本文还分析了各种路线的优缺点,为今后提高中间体的合成收率和产物的位置选择性,更好地利用这些中间体做进一步的衍生化提供参考。

1 β -榄香烯衍生化中的中间体

在对 β -榄香烯衍生化过程中,中间体的合成是第1步,也是重要的一步。截止目前为止, β -榄香烯的中间体有氯代中间体(7~9)、溴代中间体(10~12)、羟基中间体(13~15)、氨基中间体(16)、叠氮中间体(17)和醛中间体(18~20), β -榄香烯衍生化中重要中间体的化学结构见图2。其中个别化合物尚未被用于榄香烯衍生物的合成,如化合物18、19,但它们是潜在的有用中间体。

上述中间体有3个共同的特点:第一,它们主要是在榄香烯的13-位或14-位上进行的修饰或改造。榄香烯其他位点(如环己烷)上修饰所得的中间体未见报道。第二,所有的现有文献都报道单取代的氯代物是混合物,其中以13-位的氯代物为主,14-位的氯代物占少数,两者的比例随反应条件(温度、溶剂、试剂的配比等因素)的改变而改变。主要原因是由于 β -榄香烯为多取代的环己烷结构,能量最低的椅式构型要求环己基上的取代基团尽可能地在平伏键上。在这样的构型下,14-位的位阻略大于13-位,因此进行烯丙位氯代反应时,对13-位有一定的选择性,所得的产物中,13-位的氯代榄香烯为主产物,14-位的氯代榄香烯含量相对较低,往

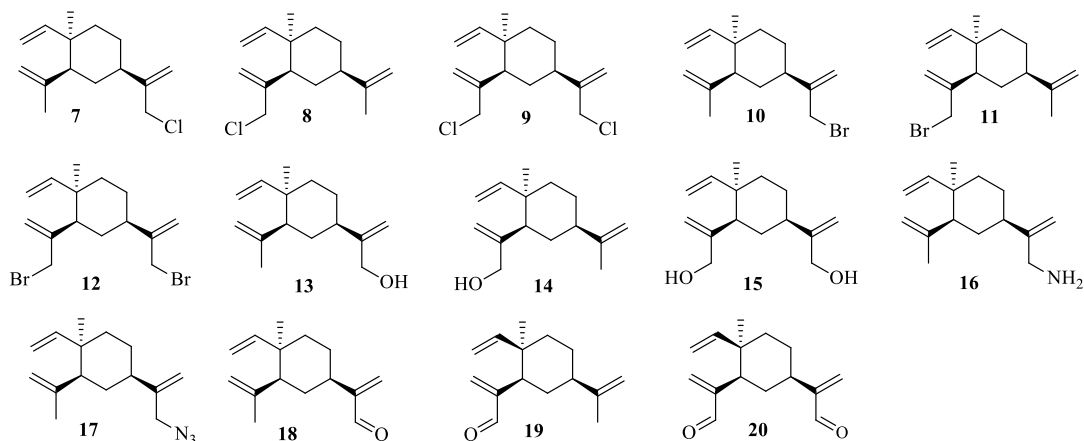


图2 β -榄香烯衍生化中重要中间体的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of important intermediates in derivatization of β -elemene

往作为副产物在下游的反应中被除去。也正是由于这个原因,14-位的衍生化报道比较少。第三,羟基取代的榄香烯中间体 13~15 可从相应的氯代中间体经过两步反应得到的。氨基取代的中间体 16 也是从相应的氯代中间体经过反应得到的。

化合物 18 和 19 分别是榄香烯的 13-位和 14-位上的甲基被氧化成醛基。在有机合成和药物化学反应中,醛基是重要的官能团之一,可以通过官能团转化衍生出一系列含有各种其他官能团的支链,如与胺进行还原胺化反应得到胺类化合物,或与 Wittig 试剂反应得到烯烃化合物,因此化合物 18 和 19 是潜在的中间体。虽然目前还没有被用于榄香烯衍生物的合成中,由于其重要性,本文也将其和其他 β -榄香烯衍生化中的中间体一起进行讨论。

2 β -榄香烯衍生化中中间体的合成

2.1 β -榄香烯的氯代中间体

迄今已经报道的 β -榄香烯的氯代中间体共有 3 个 13-氯代 β -榄香烯 (7)、14-氯代 β -榄香烯 (8) 和 13,14-双氯代 β -榄香烯 (9)。本文把这 3 个榄香烯中间体归在一起进行讨论,是因为它们都是从 β -榄香烯经烯丙位的氯代一步反应得到的,而且 3 个化合物常常是同时存在于反应体系中。当然根据反应条件(如溶剂、氯代源试剂、温度、反应物的配比、以及反应物的浓度等)的变化,体系中的化合物 7~9 的比例会有不同程度的变化。榄香烯有 3 个碳-碳双键,连接着氢原子的烯丙位碳共有 4 个。这 4 个碳原子上的氢可以被氯取代,得到烯丙位的氯代中间体。其中,13-位和 14-位均属伯碳(甲基),较容易发生烯丙位氯代反应。相比之下,2-位和 4-

位叔碳上的氢位阻较大,不易发生反应。下面介绍这 3 种中间体的文献制备方法和理化参数等。

化合物 7 和 8 属于位置异构体,它们同属疏水性分子,而且两者间极性相差非常之小,物理属性十分相似,以至于常规的分离手段没有办法将它们分离开来。合成中得到的产物常常以混合物的形式出现,用于下一步的衍生化反应。2019 年,谢恬课题组^[39]应用循环制备液相色谱分离法成功分离得到化合物 7,但仍未得到化合物 8。在石油醚为展开体系的硅胶薄板色谱中,化合物 7 和 8 处于相同的位置,化合物 9 则在它们的下方。通过石油醚洗脱,硅胶柱色谱可以分离出化合物 9。

13-氯代 β -榄香烯 (7) 的 CAS 为 885691-35-0; 分子式 $C_{15}H_{23}Cl$; 相对分子质量 238.80; 英文名 (1S,2S,4R)-4-[1-(chloromethyl)ethenyl]-1-ethenyl-1-methyl-2-(1-methylethenyl) cyclohexane; 无色液体。¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.83 (ddd, $J = 17.9, 10.5, 2.4$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.97~4.91 (m, 1H), 4.90 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.87~4.81 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 2.21 (td, $J = 11.6, 3.3$ Hz, 1H), 2.05 (dt, $J = 12.6, 3.0$ Hz, 1H), 1.85~1.39 (m, 9H), 1.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H)^[39]。

14-氯代 β -榄香烯 (8) 的 CAS 为 885691-36-1; 分子式 $C_{15}H_{23}Cl$; 相对分子质量 238.80; 英文名 (1S,2R,4R)-2-[1-(chloromethyl)ethenyl]-1-ethenyl-1-methyl-4-(1-methylethenyl) cyclohexane; 无色液体。

13,14-双氯代 β -榄香烯 (9) 的 CAS 为 913701-50-5; 分子式 $C_{15}H_{22}Cl_2$; 相对分子质量 273.24; 英文名 (1S,

2*R*,4*R*)-2,4-bis[1-(chloromethyl)ethenyl]-1-ethenyl-1-methylcyclohexane; 无色液体; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.80 (1H, dd), 4.82~5.20 (m, 6H), 3.99 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.41~1.79 (m, 6H), 0.97 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (Varian FT-80A 型, 氘代溶剂不详) δ : 149.15, 148.79, 147.21, 115.74, 112.89, 111.26, 49.98, 47.35, 46.75, 40.92, 39.46, 39.46, 33.51, 26.80, 15.62^[40]; IR (KBr): 3 082, 2 924, 2 850, 1 639, 1 460, 1 373, 903; ESI-MS m/z : 273.4 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ ^[41]。

在众多的关于榄香烯氯代反应的文献中, 主要通过以下3种反应体系来制备化合物7~9: (1) $\text{CO}_2/\text{Ca}(\text{ClO})_2$; (2) $\text{NaClO}/\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$; (3) $\text{NaClO}/\text{FeCl}_3/\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$; (4) $\text{NaClO}/\text{CeCl}_3$ 。

2.1.1 $\text{CO}_2/\text{Ca}(\text{ClO})_2$ 体系 1991年, 贾卫民等^[40]将 CO_2 通入 $\text{Ca}(\text{ClO})_2$ 和 β -榄香烯的 CH_2Cl_2 - H_2O 混

合溶液中, 首次合成了 β -榄香烯的双取代氯代物9 (收率36%) 和单取代氯代物7和8的混合物 (两者总收率28%)。进一步分析混合物的 $^1\text{H-NMR}$ 谱图, 发现分别在 δ 3.98 (单峰, 归属于化合物7) 和 δ 3.90 (多重峰, 归属于化合物8) 处有2个峰, 因此推断化合物7、8的比例为8:3 (峰面积比)。具体实验操作为室温下, 将 CO_2 气体缓慢通入搅拌着的 β -榄香烯 (2.0 g, 9.8 mmol) 的 CH_2Cl_2 (50 mL) 和 H_2O (8 mL) 的混合液中。将 $\text{Ca}(\text{ClO})_2$ (4.7 g, 17.5 mmol) 分批次加入到上述混合物中, 加入速度控制在7 h内加完。加完继续反应1 h。分出有机层, 水层用 CH_2Cl_2 (10 mL $\times$ 3) 萃取。有机层干燥, 蒸除溶剂, 所得的浅黄色油状物 (2.5 g) 经硅胶柱色谱 (石油醚为洗脱剂) 分离得化合物9 (0.8 g) 和化合物7、8的混合物 (0.5 g)。见图3。

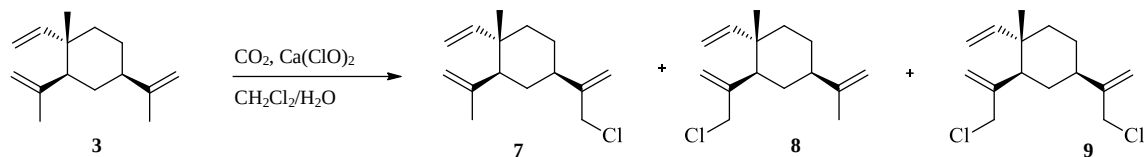


图3 化合物7~9的合成路线

Fig. 3 Synthetic route of compounds 7—9

1995年, 董金华^[42]应用 $\text{CO}_2/\text{Ca}(\text{ClO})_2$ 体系对 β -榄香烯进行氯代反应得到化合物7。1997年, 胡皆汉研究团队^[43-44]应用该方法得到化合物7, 然后与含羟基官能团或含氮官能团的分子进行取代反应得到 β -榄香烯含氧或含氮化合物。

2.1.2 $\text{NaClO}/\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ 体系 由于 $\text{Ca}(\text{ClO})_2$ 不稳定, 易吸收空气中的水和二氧化碳而变质, 1997年, 王万军^[11]提出当采用 $\text{NaClO}/\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ 体系进行 β -榄香烯的氯代时, 其氯代效果优于 $\text{Ca}(\text{ClO})_2$, 且 NaClO 水溶液的稳定性相对比较好, 便于储存使用。因此, 该方法广泛地被后续研究者所应用。

2003年, 褚长虎等^[45-46]利用次氯酸盐在冰醋酸中反应制备氯代中间体。具体操作过程为在100 mL圆底瓶中, 加入 β -榄香烯 (10.2 g)、冰醋酸 (10 mL), 用冰浴冷却使得反应温度控制在 $0\sim 5\text{ }^\circ\text{C}$ 。在剧烈搅拌下由恒压滴液漏斗缓慢滴加 NaClO 水溶液 (40 mL, 含有效氯8.6%), 控制滴加速度使得反应体系温度维持在不超 $5\text{ }^\circ\text{C}$, 并在4 h内加完。加毕, 继续在此温度下搅拌1 h。反应混合液用石油醚 (60 mL $\times$ 3) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥。干燥剂

滤过除去后, 滤液在减压条件下浓缩, 所得的黄色油状物经硅胶柱色谱 (石油醚为洗脱剂) 分离, 得到 β -榄香烯氯代物。也可以将油状物直接浓缩后, 经 GC-MS 分析后直接用于后续的反应。GC-MS 分析结果显示未分离纯化的混合物含40%氯代物 (应该是化合物7、8的混合物, 文中未提到它们的比例)。

为克服冰醋酸的黏稠性导致的搅拌不均匀, 万伯顺等^[47-48]在专利中报道了二氯甲烷作为混合溶剂。对产物的分析测试表明, 利用该方法制备单氯代 β -榄香烯里, 共含有48.7%化合物7、8的混合物, 并没有报道其比例。将上述得到的未经分离的单氯代混合物与单叔丁氧羰基 (Boc) 保护的哌嗪进行亲核取代反应, 分离得到质量分数为98%以上的Boc保护的单一结构哌嗪取代 β -榄香烯中间体。该中间体的Boc基团在酸性条件下脱保护, 然后与酰氯反应得 β -榄香烯酰胺类衍生物, 与芳基氯或芳基溴反应得含氮杂环的 β -榄香烯衍生物。

2006年, 徐莉英等^[41,50-52]系统地考察了该反应体系中各种因素对产物的影响。结果显示当反应温度控制在 $0\sim 5\text{ }^\circ\text{C}$, β -榄香烯和 NaClO 的比例为1:

1 时, 大约有 41.4% β -榄香烯未反应。氯代产物中, 单氯代产物占总产物的 44.5%, 双氯代产物(9)占 4.1%, 其中单氯代产物为化合物 7、8 的混合物, 以化合物 7 为主。用 GC 分析各批反应产物, 化合物 7、8 的比例为 2.5~3.5:1。当 β -榄香烯和 NaClO 的比例为 1:2 时, 单氯代产物占总产物的 15.0%, 双氯代产物占 54.6%。反应介质选择单一的冰醋酸, 效果比混合溶剂(如冰醋酸加其他溶剂稀释)好。冰醋酸与次氯酸钠的投料比为 2:1 时效果较好。文中并未提到反应体系中底物的浓度。利用该反应条件合成了大量的单取代的 β -榄香烯衍生物和双取代的 β -榄香烯衍生物, 然后又合成了 β -榄香烯氨基酸衍生物。

2007 年, 张兴忠等^[53]应用该方法得到 43.7% 单氯代混合物, 并合成了 β -榄香烯醇酯类化合物。2008 年, 郑学仿课题组^[33,54-55]应用该方法得到 55%~60% 氯代物混合物, 并合成了 β -榄香烯糖苷类衍生物, 以及 β -榄香烯羟基醚类衍生物。

沈玉梅课题组^[56-59]应用该方法首先合成 β -榄香烯氯代中间体混合物, 该混合物未经过纯化即进行进一步的反应, 得到了 β -榄香烯的氨基酸衍生物、聚乙二醇衍生物和三羰基铈配合物。

2013 年, 王敬敬等^[60]应用该方法经氯代中间体合成了 β -榄香烯取代哌嗪酰胺类衍生物。2014 年, 武芳莉等^[61]应用该方法经氯代中间体合成了 β -榄香烯取代哌嗪酰胺类衍生物。王芬^[62]应用该方法经氯代中间体合成了 β -榄香烯的亲水性氨基酸及寡肽修饰衍生物。

另外, 沈玉梅等^[63-65]曾在 β -榄香烯的二氯甲烷溶液中加入甲酸代替冰醋酸, 控制温度在 0~5 °C 的条件下滴加 NaClO 溶液, 得到氯代物的含量为 40%~50%, 且 13 位氯代 β -榄香烯占绝对优势。利用该氯代中间体进一步合成了 β -榄香烯单取代醚类衍生物、 β -榄香烯氨基酸衍生物和 β -榄香烯单取代胺衍生物。

2020 年, 谢恬等^[39]在 β -榄香烯的二氯甲烷与冰乙酸的溶液中加入四丁基氟化铵(TBAF, 1.0 mol/L 的 THF 溶液), 冰浴下缓慢滴加 NaClO 溶液并在该温度下继续反应, 得到化合物 9, 收率为 37%。

2.1.3 NaClO/FeCl₃/正己烷体系 2003 年, 褚长虎等^[45-46]报道了在处理过的过渡金属氯化物催化下, 用次氯酸盐作为卤代源试剂, 制备 β -榄香烯的卤代中间体。该专利的权利要求书里未给出精确的 β -榄

香烯和过渡金属氯化物的比例, 而是一个含糊的范围, 如质量比为 1:100~100:1, 使用的溶剂是正己烷或乙醚。硅胶吸附的过渡金属氯化物催化剂的制备步骤为将三氯化铁(5 g)溶于丙酮(10 mL)中, 然后加入硅胶(20 g)。所得的混合物减压除去丙酮, 置于 120 °C 烘箱中, 干燥 3~4 h, 冷却后置于干燥器中备用。硅胶吸附的 NiCl₂ 和 CoCl₂ 催化剂也用同样的方法制得。实施例中氯代反应步骤为在装有电磁搅拌器的 100 mL 圆底瓶中, 加入 β -榄香烯(10.2 g)、正己烷(50 mL)和上述制备的硅胶吸附的 FeCl₃ 催化剂(21 g, 含 FeCl₃ 4.2 g, 25 mmol), 混合物冷却至 0 °C 以下, 在剧烈搅拌下由恒压滴液漏斗滴加 NaClO(40 mL, 有效氯含量为 8.6%)。滴毕在此温度下继续反应 3~4 h。滤过除去催化剂并用正己烷洗涤, 滤液用石油醚萃取, 合并的有机相用大量的水洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。干燥剂经滤过除去, 滤液在减压条件下浓缩, 所得残余物经快速硅胶柱色谱(石油醚为洗脱剂)分离, 得到榄香烯和榄香烯氯代物, 该混合物直接用于进一步的反应。文中未报道具体的收率和氯代物(化合物 7~9)的比例。

2.1.4 NaClO/CeCl₃ 体系 2019 年, 谢恬等^[39]报道了以 NaClO/CeCl₃ 体系进行榄香烯的氯代反应。具体步骤为冰浴下, 向 β -榄香烯(218 mg, 1.069 mmol)的二氯甲烷(5 mL)和水(5 mL)的溶液中, 加入四丁基碘化铵(197 mg, 0.53 mmol)和七水合三氯化铈(1.153 g, 3.09 mmol)。然后向上述的混合物里缓慢滴加次氯酸钠(1.2 mL, 质量分数 8%~13%, 3.207 mmol)。冰浴下继续搅拌反应 0.5 h 后室温反应过夜。反应完全后, 用醋酸乙酯萃取。合并有机相, 用水、饱和食盐水洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。滤过, 滤液在减压条件下浓缩, 所得的粗品经石油醚洗脱, 硅胶柱色谱分离纯化, 得到化合物 7 和 8 的混合物(188.5 mg, 收率 74.1%, 无色液体)。GC-MS 确认化合物 7 和 8 保留时间分别为 11.606、11.339 min, 峰面积比为 5:2。

2.2 β -榄香烯的溴代中间体

与氯代物不同, 采用适当的方法可以直接获得纯的 13-溴代 β -榄香烯(10), 但仍得不到 14-溴代 β -榄香烯(11), 而 13,14-双溴代 β -榄香烯(12)同样可以通过柱色谱分离纯化得到。

13-溴代 β -榄香烯(10)的 CAS 为 2088427-62-5; 分子式 C₁₅H₂₃Br; 相对分子质量 283.25; 英文名 (1S,

2*S*,4*R*)-4-[1-(bromomethyl)ethenyl]-1-ethenyl-1-methyl-2-(1-methylethenyl)cyclohexane; 无色液体。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 5.85 (dd, J = 17.8, 10.5 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.96 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.33~2.23 (m, 1H), 2.08 (dd, J = 12.4, 3.5 Hz, 1H), 1.78~1.56 (m, 6H), 1.55~1.43 (m, 3H), 1.04 (s, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 149.61, 149.48, 146.91, 113.30, 111.78, 109.59, 52.12, 40.73, 39.29, 39.25, 35.78, 32.75, 26.75, 24.35, 16.09^[66]。

14-溴代 β -榄香烯(**11**)的 CAS 为 2417151-48-3; 分子式 C₁₅H₂₃Br; 相对分子质量 283.25; 英文名 (1*S*, 2*R*,4*R*)-2-(3-bromoprop-1-en-2-yl)-1-methyl-4-(prop-1-en-2-yl)-1-vinylcyclohexane; 无色液体。

13,14-双溴代 β -榄香烯(**12**)的 CAS 为 2417151-47-2; 分子式 C₁₅H₂₂Br₂; 相对分子质量 362.14; 英文名 (1*S*,2*R*,4*R*)-2,4-bis(3-bromoprop-1-en-2-yl)-1-methyl-1-vinylcyclohexane; 无色液体; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.79 (dd, J = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.05 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 4.98~4.89 (m, 3H), 4.08~3.89 (m, 4H), 2.42~2.28 (m, 2H), 1.80~1.59 (m, 3H), 1.57~1.40 (m, 3H), 0.99 (s, 3H)^[67-68]。

2003 年, 褚长虎等^[45-46]尝试了用 NBS 在过渡金属氯化物催化下制备 β -榄香烯溴代物中间体。操作步骤和前面氯代物的制备相似, 只是用 NBS 替代了前面的 NaClO 来进行反应。具体步骤为在装有电磁搅拌器的 100 mL 的圆底瓶中, 依次加入 β -榄香烯(10.2 g)、乙醚(30 mL)和硅胶吸附的二氯化钴催化剂(含 CoCl₂ 0.65 g, 5 mmol)。混合物冷却至 0 °C 以下, 在剧烈搅拌下分批次加入 NBS (10 g), 反应 4 h 后, 滤过掉催化剂, 并用正己烷洗涤。滤液在减压条件下浓缩, 所得残余物经快速硅胶柱色谱(石油醚为洗脱剂)分离, 得到未反应的 β -榄香烯(**3**)和 β -榄香烯溴代物(**10**, 6 g, 含溴代物 40%), 该混合物直接用于下一步反应。这 2 篇专利均没有提及

产物中是否含有 14-溴代 β -榄香烯, 是否是 13-溴代和 14-溴代产物的混合物, 也没有报道具体的核磁谱数据和其他的理化常数, 只是提及可以进一步柱色谱得到较纯的 β -榄香烯溴代物用于下一步反应。 β -榄香烯溴代中间体的合成路线见图 4。

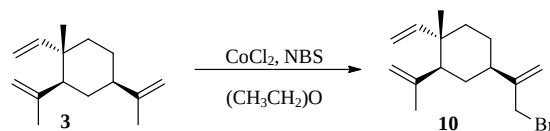


图 4 β -榄香烯溴代中间体的合成路线

Fig. 4 Synthetic route of β -elemene brominated intermediate

具体的制备方法与褚长虎等^[45-46]报道的方法不同, 不是直接从 β -榄香烯烯丙位溴代反应直接得到的。Chen 等^[66]的方法是以 β -榄香烯为起始原料, 先将其以 NaClO/CH₃CO₂H 体系氯代, 再将其成酯, 水解成醇(详见 2.3 项下内容)。最后用 NBS/PPh₃ 体系将 13-榄香烯醇(**13**)的羟基官能团转化为溴, 得到 13-溴代 β -榄香烯(**10**), 合成路线见图 5。这篇近年来才报道的文献之所以采用多达 4 步反应来制备 13-溴代 β -榄香烯, 很可能是尝试了褚长虎等^[44-45]的方法没有得到很好的收率, 或得到了 13-溴和 14-溴的混合物, 没有得到纯 13-溴代物。推断直接的烯丙位溴代反应应该和直接烯丙位氯代反应一样, 得的很可能是 13-溴和 14-溴的混合物。

谢恬等^[39]报道了以 NBS/CH₃CO₂H 体系进行榄香烯的溴代反应, 确认得到 13-溴代 β -榄香烯(**10**)。具体操作方法: 冰浴下, 向 β -榄香烯(210 mg, 1.03 mmol)的乙酸(3 mL)溶液中, 加入 NBS (183 mg, 1.03 mmol), 反应液保持冰浴冷却, 搅拌 6 h, 薄板层析检测原料未完全反应。反应升至室温搅拌过夜(25~28 °C)。经后处理并柱色谱纯化后得到化合物 **10**, 收率 25.4%。当在反应体系中加入七水合三氯化铈, 收率可提高至 36.6%。而以 NBS 和 Yb(OTf)₃ 进行溴代时得到的是化合物 **10~12** 的混合物, 见图 6, 通过硅胶柱色谱纯化可得到化合物 **12**

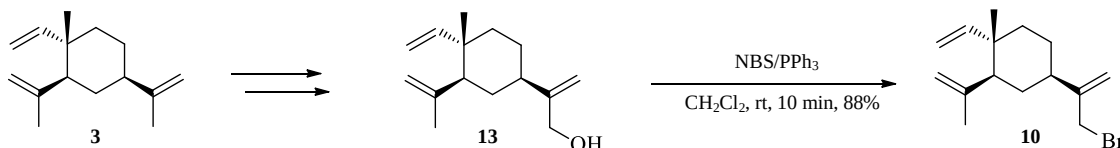


图 5 β -榄香烯溴代中间体经 β -榄香烯醇中间体的合成路线

Fig. 5 Synthetic route of β -elemene brominated intermediate via β -elemenol intermediate

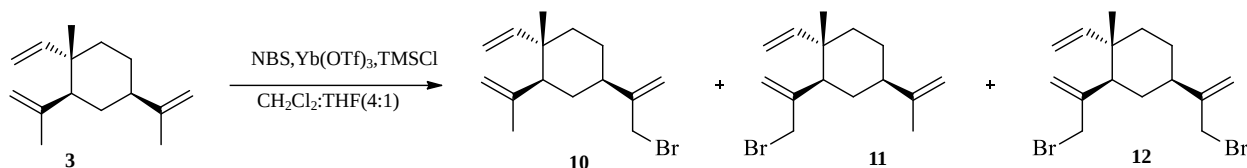


图 6 化合物 10~12 的合成路线

Fig. 6 Synthetic route of compounds 10—12

以及化合物 **10** 与 **11** 的混合物。

2.3 β-榄香烯的醇中间体

与 β-榄香烯氯代物相似, β-榄香烯醇的中间体一共也有 3 个, 分别为 β-榄香烯-13-醇 (**13**)、β-榄香烯-14-醇 (**14**) 和 13,14-双羟基 β-榄香烯 (**15**)。

β-榄香烯-13-醇 (**13**) 的 CAS 为 65018-04-4; 分子式 $C_{15}H_{24}O$; 相对分子质量 220.35; 英文名 (1R,3S,4S)-4-ethenyl-4-methyl-β-methylene-3-(1-methylethenyl)cyclohexaneethanol; 无色液体; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.81 (dd, $J = 17.8, 10.5$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.91~4.94 (m, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.82 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 1.97~2.05 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.41~1.67 (m, 6H), 1.01 (s, 3H); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 153.7, 150.0, 147.4, 112.1, 109.9, 107.9, 65.1, 52.7, 41.4, 39.8, 39.7, 33.2, 27.2, 24.7, 16.5^[69]。其核磁数据在其他文献中也有报道^[67-68,70-72]。

β-榄香烯-14-醇 (**14**) 的 CAS 为 1620058-08-3; 分子式 $C_{15}H_{24}O$; 相对分子质量 220.35; 英文名 (1R,2S,5R)-2-ethenyl-2-methyl-β-methylene-5-(1-methylethenyl)cyclohexaneethanol. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.79 (dd, $J = 17.8, 10.5$ Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.95 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.02 (q, $J = 13.4$ Hz, 2H), 1.94~2.08 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.44~1.68 (m, 6H), 1.02 (s, 3H); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 151.4, 150.0, 149.6, 111.0, 110.6, 108.3, 67.4, 47.9, 45.6, 39.6, 33.3, 26.6, 20.9, 15.9^[73]。

β-榄香烯-13,14-二醇(**15**)的 CAS 为 140923-97-3; 分子式 $C_{15}H_{24}O_2$; 相对分子质量 236.35; 英文名 2,2'-((1R,3R,4S)-4-methyl-4-vinylcyclohexane-1,3-diyl)bis(prop-2-en-1-ol); 1H -NMR (60 MHz, 氘代溶剂不详) δ : 5.55~6.10 (q, 1H, $H_2C = CH$), 4.70~5.30 (m, 6H, $C = CH_2$), 4.03 (s, 2H, CH_2OH), 3.96 (s, 2H, CH_2OH), 2.26 (s, 2H, OH), 1.80~2.50 (m, 2H, CH), 1.38~1.80 (m, 6H, CH_2), 1.01 (s, 3H, CH_3); ^{13}C -NMR

(Varian FT-80A 型, 氘代溶剂不详) δ : 153.24, 151.10, 149.20, 111.40, 110.44, 108.10, 67.14, 64.69, 47.39, 40.90, 39.60, 39.60, 33.78, 26.78, 15.91; MS m/z : 190 (45), 181 (30), 147 (33), 132 (35), 120 (50), 106 (49), 94 (60), 81 (100), 55 (21); IR (cm^{-1}): 3 400~3 200 (OH), 1 645, 1 650 ($C = C$), 1 240 (OH), 1 045, 1 010 (CO), 650 ($C-O-H$)^[40]。

β-榄香烯醇的合成方法主要有 3 种: 一是氯代中间体取代反应成酯, 再水解; 二是先将 β-榄香烯中的 1 个双键转化为环氧化物, 然后再将环氧化物开环; 三是 β-榄香烯直接氧化得到。

2.3.1 经氯代中间体制备 1991 年, 贾卫民等^[40]首先将 13,14-二氯-β-榄香烯(**9**)转化成乙酸酯(**21**), 再将其水解得到 β-榄香烯-13,14-二醇 (**15**)。具体步骤为将化合物 **9** (0.8 g, 2.8 mmol) 和 KOAc (3.2 g, 32 mmol) 加入六甲基磷酰三胺 (HMPT, 4 mL) 中, 于 75 °C 搅拌反应 8 h。加入 H_2O (20 mL), 然后用乙醚 (40 mL×3) 萃取。乙醚层用稀酸洗至弱酸性, 然后用水洗至中性。干燥后蒸去溶剂得 1.2 g 的浅黄色油状物。乙醚-石油醚 (1:5) 为洗脱剂, 经硅胶柱色谱分离得化合物 **21** (0.485 g, 收率 50%, 无色液体)。化合物 **21** 在碱性条件下酯水解, 得到 β-榄香烯-13,14-二醇 (**15**), 收率 68%。合成路线见图 7。

2014 年报道了 β-榄香烯氯代中间体混合物 (从 $NaClO/CH_3CO_2H$ 体系制备得到) 不经过纯化, 直接溶于 DMF 中与无水醋酸钠反应 (120 °C 下 8 h), 形成相应的醋酸酯混合物。该醋酸酯混合物溶解在甲醇-氯仿混合溶剂里, 经氢氧化钾酯水解得 β-榄香烯醇混合物^[69,71,73]。其中 β-榄香烯-13-醇 (**13**) 可由柱色谱分离纯化得到, 总收率为 15%。β-榄香烯-14-醇 (**14**) 由 HPLC 制备方法分离得到, 总收率 3.4%, 合成路线见图 8。2 种 β-榄香烯醇中间体分别与酸或酸酐反应制得 13-β-榄香烯醇酯类衍生物和 14-β-榄香烯醇酯类衍生物。2017 年, Chen 等^[66,74-75]利用该方法制备了 13 位的一氧化氮供体型 β-榄香烯衍生物、β-榄香

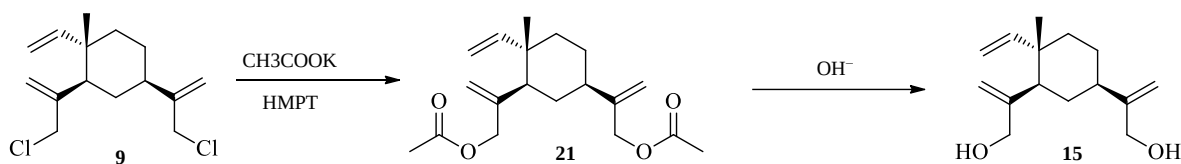


图 7 β-榄香烯-13,14-二醇 (15)的合成路线

Fig. 7 Synthetic route of 13, 14-bis-hydroxy β-elemene (15)

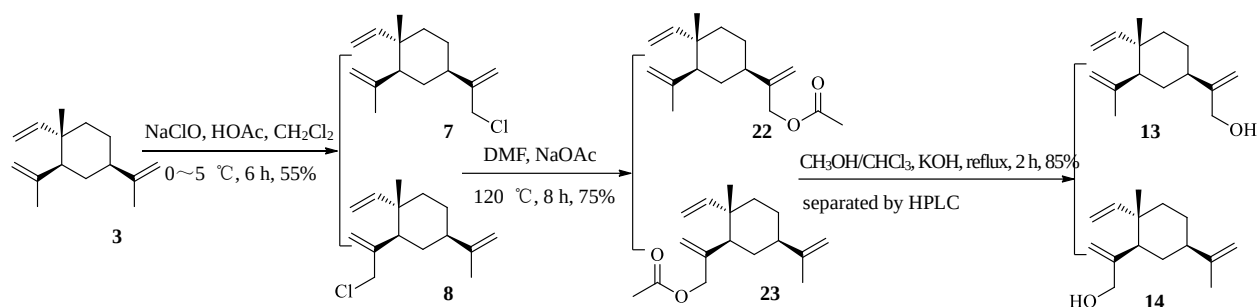


图 8 13 位或 14 位 β-榄香烯醇的合成路线

Fig. 8 Synthetic route of 13- or 14-position β-elemenol

烯二聚体衍生物和异丙醇胺取代 β-榄香烯衍生物。

2.3.2 经环氧化再还原制备 2007 年黄岚^[72]将 β-榄香烯(经多步反应制备得到的,为左旋 β-榄香烯),

先以间氯过氧苯甲酸(*m*-CPBA)氧化成环氧化物混合物,后在低温下经二异丙胺-正丁基锂催化得到一种 2:1 的烯丙基醇混合物,见图 9。具体的合

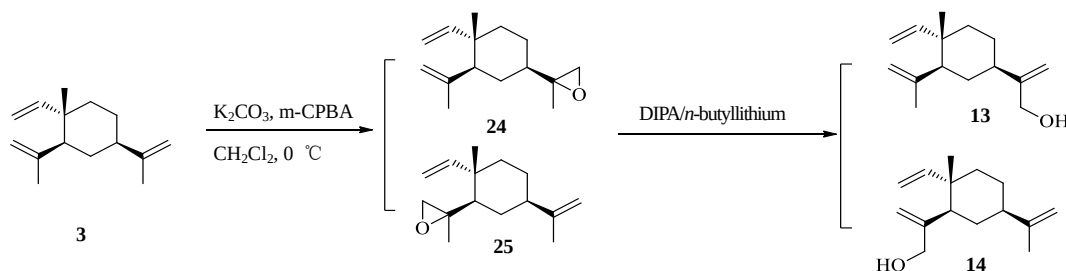


图 9 13 位或 14 位 β-榄香烯醇经环氧中间体的合成路线

Fig. 9 Synthetic route of 13- or 14-position β-elemenol via epoxy intermediate

成步骤为将 β-榄香烯(质量分数 98%, 780 mg, 3.823 mmol), K_2CO_3 (580 mg, 4.2 mmol) 加入二氯甲烷 (50 mL) 中, 冷却到 0 °C。15 min 分批添加间氯过氧苯甲酸(质量分数 70%, 942 mg, 3.823 mmol)。0 °C 搅拌 2 h 后, 滤过除去沉淀物, 用二氯甲烷 (10 mL) 洗涤。浓缩后的残余物用硅胶柱色谱分离, 得到未反应的 β-榄香烯 (198 mg, 25%) 和 2:1 的非对映体环氧化物混合物 (450 mg, 53%), 这种混合物不经过进一步的纯化用于接下来的反应步骤。二异丙胺溶于干燥的乙醚 (10 mL) 中, 冷却至 -70 °C, 加入正丁基锂 (*n*-BuLi, 1.6 mol/L, 5.96 mL 溶于己烷), 室温下搅拌 10 min 后, 将上述环氧化物 (350 mg, 1.591 mmol) 溶解于 20 mL 干燥的乙醚中, 逐滴加入, 室

温下氩气保护中搅拌 5 h。水 (5 mL) 淬灭反应, 戊烷 (150 mL) 抽提, 有机相用水 (30 mL) 和饱和氯化钠水溶液 (30 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂得黄色黏稠状液体, 用快速柱色谱和 SiO_2 纯化, 用 20% (醋酸乙酯-己烷) 溶液洗脱产生一种 2:1 的烯丙基醇混合物 (化合物 13 和 14 的混合物, 270 mg, 77%), 通过反复的柱色谱就可得到预期的 (-)-β-榄香醇, $[\alpha]_D^{25} -25$ (c 0.9, $CHCl_3$), 并报道了其核磁谱等表征数据。

2.3.3 β-榄香烯经 SeO_2 直接氧化制备多个 β-榄香烯中间体 谢恬团队^[67-68]用 SeO_2 对 β-榄香烯进行氧化反应, 得到多个 β-榄香烯衍生物, 见图 10。具体的合成步骤为在 0 °C 和搅拌下, 向 β-榄香烯 (500

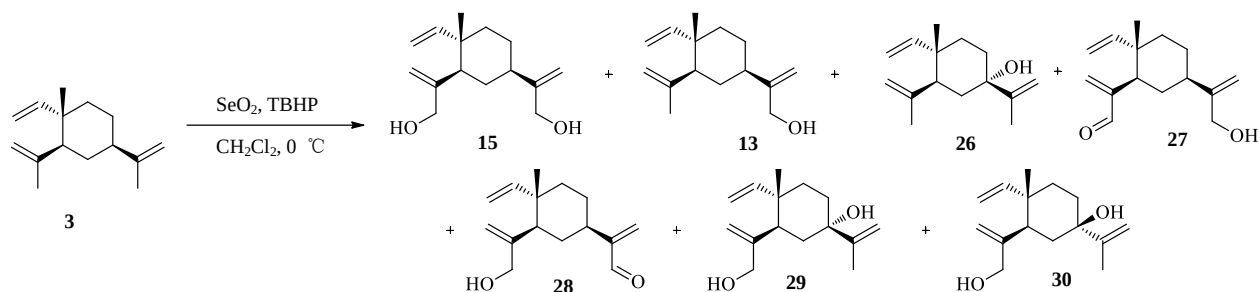


图 10 经 SeO_2 直接氧化制备多个 β -榄香烯中间体的合成路线

Fig. 10 Synthetic route of multiple β -elemene intermediates via direct oxidation

mg, 2.45 mmol, 质量分数 78%) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液里滴加过氧化叔丁醇 (65% 水溶液, 1 696 mg, 12.21 mmol)。滴毕, 向上述溶液里加入 SeO_2 (270 mg, 2.45 mmol)。混合物在 0 °C 下搅拌 6 h。反应完毕后经过后处理及多次柱色谱纯化得到化合物 13 (收率 5.5%)、化合物 15 (收率 21.6%) 以及化合物 26~30, 所有化合物的核磁数据参见相关文献^[67-68]。

2.4 β -榄香烯的氨基中间体

β -榄香烯的氨基中间体目前只报道了 1 个, 即 13-氨基取代 β -榄香烯 (16)。未有文献报道 14-氨基取代 β -榄香烯。

13-氨基取代 β -榄香烯 (16) 的 CAS 为 1438289-11-2; 分子式 $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}$; 相对分子质量 219.37; 英文名 2-((1R,3S,4S)-4-methyl-3-(prop-1-en-2-yl)-4-vinylcyclohexyl) prop-2-en-1-amine; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.81 (dd, $J = 17.70, 10.65$ Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.92 (d, $J = 4.66$ Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.04~2.18 (m, 2H), 1.71 (s, 3H, CH_3), 1.32~1.77 (m, 6H), 1.00 (s, 3H, CH_3); IR (cm^{-1}): 3 390 (N-H), 3 081 (CH), 2 976, 2 867 (CH), 1 642 (C = C), 1 442, 1 375 (CH), 909 (CH); HRMS m/z : 219.17 $[\text{M}]^{+}$ ^[76]。

2013 年, Liu 等^[76]首先以 $\text{NaClO}/\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ 体系制备 β -榄香烯氯代中间体混合物, 然后将该中间体混合物 (0.78 g, 含 β -榄香烯氯代中间体 1.6 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 中, 加入 KI (78 mg), 高压釜中加入液氨至压力值为 4.053×10^5 Pa, 60 °C 搅拌反应 24 h, 经过柱色谱分离纯化得 13-氨基取代 β -榄香烯 (16, 70 mg, 收率 19.4%), 合成路线见图 11。

化合物 16 与酰氯反应得 β -榄香烯酰胺类衍生物。

2.5 β -榄香烯的叠氮中间体

13-叠氮基取代 β -榄香烯 (17) 的 CAS 为

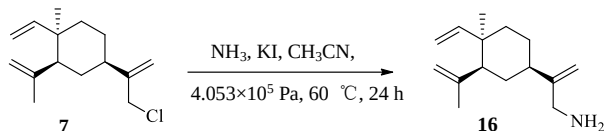


图 11 13-氨基取代 β -榄香烯的合成路线

Fig. 11 Synthetic route of 13-position amino substituted β -elemene

2091812-34-7; 分子式 $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3$; 相对分子质量 245.37; 英文名 (1S,2S,4R)-4-(3-azidoprop-1-en-2-yl)-1-methyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1-vinylcyclohexane。

2016 年, 王坚毅等^[77]首先以 $\text{NaClO}/\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ 体系制备 β -榄香烯氯代中间体混合物, 然后将该混合物 (0.85 g) 溶于 DMSO (5 mL) 中, 室温下分批加入 NaN_3 (0.36 g), 室温下搅拌反应 3 h, 将反应液倾入 40 mL 的去离子水中, CH_2Cl_2 萃取 (15 mL $\times$ 4), 饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 滤过, 浓缩, 经硅胶柱 (洗脱液为石油醚) 分离, 得到较纯的油状液体 (17, 仍然有微量 14 位取代的 β -榄香烯) 0.44 g, 收率 50%, 合成路线见图 12。该叠氮中间体在铜离子催化下与炔基进行快速的点击化学反应, 即可得含三氮唑结构的 β -榄香烯衍生物。

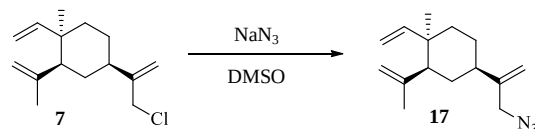


图 12 13-叠氮基取代 β -榄香烯的合成路线

Fig. 12 Synthetic route of 13-azido substituted β -elemene

2.6 β -榄香烯的醛基中间体

含醛基的 β -榄香烯中间体共有 3 个 13- β -榄香醛 (18)、14- β -榄香醛 (19) 和 β -榄香烯-13,14-二醛 (20)。

13-位 β -榄香醛 (**18**) 的 CAS 为 4584-28-5; 分子式 $C_{15}H_{22}O$; 相对分子质量 218.33; 英文名 (1R,3S,4S)-4-ethenyl-4-methyl- α -methylene-3-(1-methylethenyl)cyclohexanecarbaldehyde; $[\alpha]_D^{25} -35.4$ (c 0.9, $CHCl_3$); 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.53 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.83 (dd, $J = 17.7, 10.5$ Hz, 1H), 4.94~4.82 (m, 3H), 4.57 (bs, 1H), 2.62~2.48 (m, 1H), 2.14~2.04 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.78~1.40 (m, 6H), 1.03 (s, 3H); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 94.6, 154.9, 150.0, 147.4, 133.1, 112.3, 110.2, 52.7, 40.0, 39.9, 36.7, 33.0, 27.1, 25.2, 16.9; IR (cm^{-1}): 3 081, 2 927, 2 698, 1 691, 1 637, 1 438, 1 372, 890^[69]。

14- β -榄香醛 (**19**) 的 CAS 为 139558-97-7 (相对立体构型); 分子式 $C_{15}H_{22}O$; 相对分子质量 218.33; 英文名 2-((1S,2R,5R)-2-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)-2-vinyl-cyclohexyl)acrylaldehyde。

β -榄香烯-13,14-二醛 (**20**) 的 CAS 为 2416765-26-7; 分子式 $C_{15}H_{20}O_2$; 相对分子质量 232.32; 英文名 2,2'-((1R,3R,4R)-4-methyl-4-vinylcyclohexane-1,3-diyl)diacrylaldehyde; 无色液体; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.53 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 6.29 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.67 (dd, $J = 17.4, 10.8$ Hz, 1H), 4.84~4.73 (m, 2H), 2.95 (dd, $J = 13.1, 3.3$ Hz, 1H), 2.67~2.57 (m, 1H), 1.73~1.21 (m, 6H), 0.97 (s, 3H); ^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 194.36, 194.21, 154.35, 151.71, 148.65, 135.04, 133.11, 110.78, 41.35, 39.17, 36.77, 31.73, 29.70, 26.46, 18.45。HR-ESI-MS m/z : 232.146 9 $[M+H]^+$ ^[67-68]。

尚靖等^[69]报道了 13- β -榄香醛的制备方法。具体步骤为向 (-)-13- β -榄香醇 (43 mg, 0.195 mmol) 的己烷 (5 mL) 溶剂里, 加入 MnO_2 (430 mg, 150 °C 真空下活化 12 h), 混合物在室温下搅拌 25 min。 MnO_2 经滤过除去, 并用己烷 (5 mL) 洗涤滤饼。滤液蒸发, 然后以己烷-醋酸乙酯 (1:3) 为洗脱剂, 经快速硅胶柱色谱得到 13- β -榄香醛 (**18**, 34 mg, 收率 80%) 为澄清的液体, 合成路线见图 13。

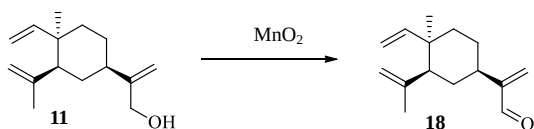


图 13 13- β -榄香醛的合成路线

Fig. 13 Synthetic route of 13- β -elemarin

14- β -榄香醛 (**19**)^[78]是从植物中提取出来的, 并无报道其合成步骤, 也无报道它的核磁谱等表征数据。

谢恬团队^[67-68]用重铬酸吡啶盐 (PDC) 对 β -榄香烯醇进行氧化反应, 得到 β -榄香烯醛基中间体。具体步骤为在 0 °C 和搅拌下, 向化合物 **13** 或 **15** 的二氯甲烷溶液里加入 PDC, 混合物缓慢升至室温并在室温下搅拌 12 h。滤过, 并用二氯甲烷洗涤多次。滤液在减压条件下浓缩, 残余物经醋酸乙酯-石油醚洗脱硅胶柱色谱分离, 分别得化合物 **18** (收率 40%) 或化合物 **20** (收率 80%), 见图 14。

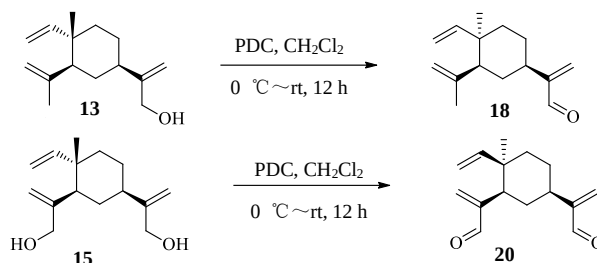


图 14 β -榄香醛的合成路线

Fig. 14 Synthetic route of β -elemarin

3 结语

本文对历年来有关 β -榄香烯结构修饰的研究论文、学位论文和专利进行了深入的归纳和总结, 侧重讨论了在 β -榄香烯衍生化过程中出现过的或可能出现的中间体 **7**~**20**。这些中间体中的大部分都是从 β -榄香烯的氯代中间体 (单氯代中间体 **7** 和 **8** 的混合物, 或双氯代中间体 **9** 合成而得到的。显而易见, 氯代中间体 (**7**~**9**) 是目前合成 β -榄香烯衍生物的重要中间体。 β -榄香烯骨架中 3 个双键的化学环境差异并不明显, 从而导致了合成过程中出现了单氯代物和双氯代物等多个产物以混合物的形式出现。双氯代中间体 **9** 的相对分子质量与单氯代中间体 **7** 和 **8** 不同, 在薄板色谱中双氯代中间体 **9** 的比移值 (R_f) 略小于单氯代中间体 **7**、**8**。值得庆幸的是, 这样细小的差别足够使得仔细的硅胶柱色谱能够将双氯代中间体 **9** 从单氯代中间体 **7**、**8** 中分离出来。此外, 对 β -榄香烯进行烯丙位的氯代反应, 所得的产物中各个组分 (**7**~**9**) 的比例往往和诸多因素有关, 如溶剂、反应温度、原料的配比等。因此, 如何控制反应条件来选择性地提高某种产物的比例, 如何采用新技术来分离纯化以获得单一取代氯代物等问题, 是目前 β -榄香烯衍生化领域的两个研究方向。

目前对 β -榄香烯衍生化的研究主要集中在环外双键上烯丙位碳原子的改造, 所报道的 13-位、14-位诸多衍生物的生物活性(一般是对肿瘤细胞株增殖的抑制作用)都有不同程度的提高^[35-38]。但是对环己烷环内碳上的改造, 并未见任何报道。在这些环内位点上的改造能否保留榄香烯原有的生物活性, 或能否进一步提高生物活性, 都没有办法进行预测, 只能用实际的实验数据来证明。因此这方面的工作也是该领域的一个方向。

综上所述, 本文以 β -榄香烯衍生化过程中出现的中间体的合成为线索, 归纳总结了合成的具体条件和收率, 以及存在的问题, 旨在激发基于 β -榄香烯研究的新思路和新思维, 为读者探索该领域今后的研究方向提供方便。

参考文献

- [1] Šorm F, Holub M, Sýkora V, *et al.* On terpenes. XLVI. Sesquiterpenic hydrocarbons from oil of sweet flag [J]. *Collect Czech Chem Commun*, 1953, 18(4): 512-526.
- [2] Paknikar S K, Bhattacharyya S C. Terpenoids-XXXVII: Structure of α -elemene [J]. *Tetrahedron*, 1962, 18(12): 1509-1517.
- [3] Weinheimer A J, Youngblood W W, Washecheck P H, *et al.* Isolation of the elusive (-)-germacrenea from the gorgonian, *eunicea mammosa* chemistry of coelenterates. XVIII [J]. *Tetrahedron Lett*, 1970, 11(7): 497-500.
- [4] 郭永泐, 初学魁, 陈玉仁, 等. 温莪术的抗癌成分研究 [J]. *中药通报*, 1983, 8(3): 31.
- [5] Mcmurry J E, Kočovský P. Synthesis of helminthogermacrene and β -elemene [J]. *Tetrahedron Lett*, 1985, 26(18): 2171-2172.
- [6] Sykora V, Herout V, Sorm F. Terpenes LXVI. The structure of β -elemene [J]. *Collect Czech Chem Commun*, 1956, 21(3): 267-268.
- [7] Thomas A F. Geijerone (3-isopropenyl-4-methyl-4-vinylcyclohexanone), a new, naturally occurring C_{12} terpenoid [J]. *Helv Chim Acta*, 1972, 55(7): 2429-2432.
- [8] Gough J H. Terpenoid chemistry. VIII. The structure of δ -elemene [J]. *Aust J Chem*, 1964, 17(11): 1270-1281.
- [9] Ganter C, Keller-Wojtkiewicz F B. Pyrolysen-und hydrierungsversuche in der elemol-und dihydrogeijeren-Reihe [J]. *Helv Chim Acta*, 1971, 54(1): 183-206.
- [10] Ohloff G, Farnow H, Philipp W, *et al.* Über Germacron und seine pyrolytische Umwandlung [J]. *Liebigs Ann Chem*, 1959, 625(1): 206-229.
- [11] 王万军. β -榄香烯类抗肿瘤新药的开发研究 [D]. 大连: 中国科学院大连化学物理研究所, 1997.
- [12] 时继慧. 温莪术挥发油的实验药理研究— β -榄香烯抗肿瘤作用的研究 [J]. *中药通报*, 1981(6): 32-33.
- [13] Zhang H, Xu F, Xie T, *et al.* β -Elemene induces glioma cell apoptosis by downregulating survivin and its interaction with hepatitis B X-interacting protein [J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(6): 2083-2090.
- [14] Li C L, Chang L, Guo L, *et al.* β -elemene induces caspase-dependent apoptosis in human glioma cells *in vitro* through the upregulation of bax and fas/fasL and downregulation of Bcl-2 [J]. *Asian Pac J Cancer P*, 2015, 15(23): 10407-10412.
- [15] Tonglin H, Yu G. β -elemene against Burkitt's lymphoma

via activation of PUMA mediated apoptotic pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018(106): 1557-1562.

- [16] Mao Y, Zhang J, Hou L, *et al.* The effect of β -elemene on alpha-tubulin polymerization in human hepatoma HepG2 cells [J]. *Chin J Cancer Res*, 2013, 25(6): 770-776.
- [17] Zhang F, Tang Q, Zheng X H, *et al.* Inactivation of Stat3 and crosstalk of miRNA155-5p and FOXO3a contribute to the induction of IGFBP1 expression by beta-elemene in human lung cancer [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(9): 1-14.
- [18] Zhang X, Li Y, Zhang Y, *et al.* β -Elemene blocks epithelial-mesenchymal transition in human breast cancer cell line MCF-7 through Smad3-mediated down-regulation of nuclear transcription factors [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e58719.
- [19] Wang L, Zhao Y, Wu Q, *et al.* Therapeutic effects of β -elemene via attenuation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in cervical cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17: 4299-4306.
- [20] 李悦, 杨向红, 刘政操. β -榄香烯对血管内皮细胞增殖及成血管能力的影响 [J]. *山西医药杂志*, 2009, 38(10): 870-871.
- [21] 李悦, 杨向红, 刘云鹏. β -榄香烯对血管内皮细胞成血管能力、细胞凋亡及 MMP-2 和 MMP-9 活性的影响 [J]. *中国医科大学学报*, 2012, 41(7): 618-621.
- [22] Zhang J, Zhang H D, Yao Y F, *et al.* β -Elemene reverses chemoresistance of breast cancer cells by reducing resistance transmission via exosomes [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(6): 2274-2286.
- [23] Yan L, Keming W, Chunping H, *et al.* Elemene injection induced autophagy protects human hepatoma cancer cells from starvation and undergoing apoptosis [J]. *Evid-based Compl Alt Med*, 2014, 2014: 637528.
- [24] 谢恬, 程海波. 榄香烯脂质体抗肿瘤中西医结合基础与临床研究 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [25] 张莹, 贾英杰, 李小江, 等. 榄香烯注射液联合热疗治疗中度恶性胸腔积液临床观察 [J]. *天津中医药*, 2018, 35(5): 25-28.
- [26] 王一喆, 胡雪君. β -榄香烯治疗晚期非小细胞肺癌的临床应用现状及研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(10): 1643-1646.
- [27] 周景儒, 赵婉妮, 王栋梁, 等. 榄香烯诱导神经母细胞瘤凋亡的作用 [J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(4): 680-682.
- [28] 丁金琴, 吴金通, 田孝锋. 榄香烯注射液联合三维适形调强放疗治疗老年食管癌的疗效及不良反应观察 [J]. *实用癌症杂志*, 2018, 33(4): 592-595.
- [29] 王丽萍, 吴琼, 周延, 等. 榄香烯注射液辅助治疗晚期胃癌的临床观察 [J]. *临床误诊误治*, 2018, 31(4): 81-84.
- [30] 郭鹏, 朱为康, 李雁, 等. 榄香烯乳剂治疗中晚期肝癌的疗效与安全性的临床观察 [J]. *世界中医药*, 2018, 13(3): 676-682.
- [31] 高雅丽, 张明云, 韩立杰, 等. 榄香烯注射液对局部晚期宫颈癌患者预后的临床研究 [J]. *陕西中医*, 2018, 39(2): 202-204.
- [32] 高菲, 邵宜, 钟殿胜, 等. 胸腔注射榄香烯致严重不良反应 7 例病例系列分析 [J]. *中国肺癌杂志*, 2018, 21(6): 458-462.
- [33] 杨兰义, 张殊佳, 郑学仿, 等. β -榄香烯含 S, Se 糖苷衍生物的设计合成 [J]. *高等学校化学学报*, 2008, 29(11): 2187-2190.
- [34] 张殊佳, 周鹏, 段华鑫, 等. β -榄香烯衍生物的合成进展 [J]. *化学通报*, 2010, 73(6): 499-505.
- [35] 徐莉英, 杜惠莲, 张美慧, 等. β -榄香烯衍生物的抗肿瘤活性及构效关系研究进展 [A]// 2013 年中国药学会暨第十三届中国药师周论文集 [C]. 南宁: 中国药

- 学会, 2013.
- [36] 郑义, 刘艳菊, 田凤. β -榄香烯衍生物抗肿瘤作用的研究进展 [J]. 河南医学研究, 2015, 24(10): 67-68.
- [37] 麻杰, 陈娟, 赵冰洁, 等. 抗癌药物 β -榄香烯及其衍生物的研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(5): 1184-1191.
- [38] 朱琳芳, 王秋岩, 吴慧丽, 等. 榄香烯抗肿瘤活性机理及其衍生物活性研究进展 [J]. 杭州师范大学学报: 自然科学版, 2018, 17(2): 170-176.
- [39] 谢恬, 叶向阳, 李震, 等. β -榄香烯卤代物及其制备方法: 中国, CN110683932A [P]. 2020-01-14.
- [40] 贾卫民, 杨利民, 李朝晖, 等. 抗癌活性 β -榄香烯衍生物的合成 [J]. 有机化学, 1991, 11(6): 608-610.
- [41] Xu L Y, Tao S J, Wang X M, *et al.* The synthesis and anti-proliferative effects of β -elemene derivatives with mTOR inhibition activity [J]. *Bioorgan Med Chem*, 2006, 14(15): 5351-5356.
- [42] 董金华. 榄香烯系列抗癌化合物的研究 [D]. 大连: 中国科学院大连化学物理研究所, 1995.
- [43] 胡皆汉, 程国宝, 董金华, 等. 榄香烯羟基类衍生物及其作为抗癌药物: 中国, CN1153168A [P]. 1997-07-02.
- [44] 程国宝, 胡皆汉, 董金华. 榄香烯含氮衍生物及其用作抗癌药物: 中国, CN1153167A [P]. 1997-07-02.
- [45] 褚长虎, 梁鑫淼, 肖红斌, 等. β -榄香烯噻啉类衍生物及其合成方法: 中国, CN1462745A [P]. 2003-12-24.
- [46] 褚长虎, 梁鑫淼, 肖红斌, 等. β -榄香烯五元氮杂环衍生物及其合成方法: 中国, CN1462746A [P]. 2003-12-24.
- [47] 万伯顺, 肖远胜, 梁鑫淼, 等. 一种含氮杂环 β -榄香烯酰胺类衍生物其制备及应用: 中国, CN1736994A [P]. 2006-02-22.
- [48] 万伯顺, 肖远胜, 梁鑫淼, 等. 一种含氮杂环 β -榄香烯哌嗪烷基类衍生物其制备及应用: 中国, CN1736991A [P]. 2006-02-22.
- [49] 万伯顺, 肖远胜, 梁鑫淼, 等. 一种用于合成含氮杂环 β -榄香烯衍生物的中间体化合物及其制备方法: 中国, CN1736993A [P]. 2006-02-22.
- [50] 徐莉英, 陶淑娟, 张兴中, 等. β -榄香烯芳杂环衍生物的合成及体外抗癌活性研究 [J]. 中国药物化学杂志, 2006, 16(5): 277-280.
- [51] 徐莉英. β -榄香烯衍生物的合成及抗癌活性研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2006.
- [52] 徐莉英, 张兴忠, 杜惠莲, 等. β -榄香烯氨基酸衍生物的合成及抗肿瘤活性 [J]. 中国药物化学杂志, 2013, 23(3): 169-176.
- [53] 张兴忠, 徐莉英, 陶淑娟, 等. β -榄香烯醇酯类化合物的合成及抗癌活性研究 [J]. 中国药物化学杂志, 2007, 17(1): 13-17.
- [54] 杨兰义, 张殊佳, 郑学仿, 等. 系列 β -榄香烯糖苷衍生物的合成 [J]. 有机化学, 2008, 28(10): 1797-1802.
- [55] 尹红星, 张殊佳, 郑学仿, 等. β -榄香烯羟基基醚的一锅法合成 [J]. 有机化学, 2008, 28(8): 1428-1432.
- [56] 成康民, 沈玉梅, 王谋华, 等. β -榄香烯氨基酸衍生物的合成 [J]. 应用化学, 2008, 25(5): 560-563.
- [57] 成康民, 孙艳红, 冯翠兰, 等. β -榄香烯聚乙二醇衍生物的合成及体外抗癌活性 [J]. 有机化学, 2008, 28(1): 65-68.
- [58] Ren Y F, Sun Y H, Cheng K F, *et al.* Synthesis and radiolabelling of $\text{Re}(\text{CO})_3$ -elemene derivatives as potential therapeutic radiopharmaceuticals [J]. *J Labelled Compd Rad*, 2009, 52(5): 139-145.
- [59] Sun Y H, Liu G F, Zhang Y Q, *et al.* Synthesis and *in vitro* anti-proliferative activity of beta-elemene monosubstituted derivatives in HeLa cells mediated through arrest of cell cycle at the G1 phase [J]. *Bioorgan Med Chem*, 2009, 17(3): 1118-1124.
- [60] 王敬敬, 张美慧, 夏明钰, 等. β -榄香烯取代哌嗪酰胺类衍生物的合成及抗肿瘤活性研究 [J]. 中国药物化学杂志, 2013, 23(6): 453-460.
- [61] 武芳莉, 唐虹, 惠子, 等. β -榄香烯吡啶衍生物的合成及其体外抗 K562 细胞增殖活性 [J]. 中国药物化学杂志, 2014, 24(1): 1-6.
- [62] 王芬. β -榄香烯的亲水性氨基酸及寡肽修饰研究 [D]. 杭州: 杭州师范大学, 2014.
- [63] 沈玉梅, 刘贵峰, 成康民, 等. β -榄香烯单取代醚类衍生物及其合成方法和用途: 中国, CN200610167532 [P]. 2013-01-23.
- [64] 沈玉梅, 成康民, 刘贵峰, 等. β -榄香烯氨基酸衍生物及其合成方法和用途: 中国, CN101225049A [P]. 2013-01-23.
- [65] 刘贵峰, 孙艳红, 成康民, 等. β -榄香烯单取代胺衍生物的合成及体外抗肿瘤活性 [J]. 中国药科大学学报, 2007, 38(5): 396-399.
- [66] Chen J C, Wang R F, Wang T Y, *et al.* Antioxidant properties of novel dimers derived from natural β -elemene through inhibiting H_2O_2 -induced apoptosis [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2017, 8(4): 443-448.
- [67] He X, Zhuo X T, Gao Y, *et al.* β -Elemene derivatives produced from SeO_2 -mediated oxidation reaction [J]. *Roy Soc Open Sci*, 2020, 7(5): 200038.
- [68] 叶向阳, 谢恬, 何兴瑞, 等. β -榄香烯氧化物及制备方法: 中国, CN110627615A [P]. 2019-12-31.
- [69] 尚靖, 徐进宜, 许海, 等. β -榄香烯 13 位衍生物及其治疗动脉粥样硬化的用途: 中国, CN104130124A [P]. 2014-11-05.
- [70] Chen J C, Duan W L, Bai R R, *et al.* Design, synthesis and antioxidant activity evaluation of novel β -elemene derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(15): 3407-3411.
- [71] Chen J C, Duan W L, Bai R R, *et al.* Synthesis of 13- β -elemene ester derivatives and evaluation of their antioxidant activity in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(8): 618-627.
- [72] 黄岚. (-)- β -榄香烯、(-)- β -榄香醛、(-)- β -榄香醇、(-)- β -氟化榄香烯及其类似物、中间产物和合成物的合成及应用: 中国, CN101921164A [P]. 2007-09-26.
- [73] 尚靖, 徐进宜, 许海, 等. β -榄香烯 14 位衍生物及其治疗动脉粥样硬化的用途: 中国, CN104119221A [P]. 2014-10-29.
- [74] Chen J C, Wang T Y, Xu S T, *et al.* Discovery of novel antitumor nitric oxide-donating β -elemene hybrids through inhibiting the PI3K/Akt pathway [J]. *Eur J Med Chem*, 2017(135): 414-423.
- [75] Chen J C, Wang T Y, Xu S T, *et al.* Novel hybrids of natural β -elemene bearing isopropanolamine moieties: Synthesis, enhanced anticancer profile, and improved aqueous solubility [J]. *Fitoterapia*, 2017(120): 117-125.
- [76] Liu G F, Kong Z W, Shen Y M. Synthesis, characterization, and *in vitro* antiproliferative activity of novel β -elemene monosubstituted derivatives [J]. *Med Chem Res*, 2013, 22(7): 3536-3540.
- [77] 王坚毅, 王勉, 陈政君. 糖基 β -榄香烯衍生物及其制备方法和应用: 中国, CN106518941A [P]. 2017-03-22.
- [78] Harrison L J, Becker H, Connolly J D, *et al.* Two elemene sesquiterpenoids from the liverwort *Plagiochasma rupestre* [J]. *J Chem Res Synopses*, 1992, 23(29): 74-75.