钯促进的碳氢键活化在齐墩果酸 D 和 E 环脱氢烯化中的应用研究

马玉勇 李微 俞飏*

(中国科学院上海有机化学研究所 生命有机化学国家重点实验室 上海 200032)

摘要 齐墩果烷型的三萜及其糖苷化合物广泛分布于陆地植物和一些海洋生物中, 是许多传统药物中的活性成分。这类五环三萜化合物的 D 和 E 环常发生羟基化的修饰, 这些羟基及进一步的酰化或糖基化对这些化合物的活性非常重要。报道了利用最近发展的钯促进的碳氢键活化的方法, 以齐墩果酸 C28 位羧基上缩合的 8-氨基喹啉或 2-氨基甲基吡啶酰胺作为导向基团实现了对齐墩果酸 D 和 E 环的选择性脱氢烯化。这为进一步引入其他官能团奠定了基础。在此, *N,N*-双齿配体对于反应的顺利进行十分重要。

关键词 齐墩果酸; 钯; 碳氢键活化; 脱氢反应; 8-氨基喹啉; 2-氨基甲基吡啶; 肟

Regio-selective Dehydrogenation on the D or E Rings of Oleanolic Acid by Pd-Promoted C—H Activation

Ma, Yuyong Li, Wei Yu, Biao*

(State Key Laboratory of Bioorganic and Natural Products Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

Abstract Oleanane-type triterpenes and their glycosides are a structurally and biologically diverse class of metabolites that are widely distributed in terrestrial plants and some marine organisms. Many of these compounds bear functional groups and modifications on the D and/or E rings of the triterpenes. These triterpenes compounds are of growing interest for drug research as they are active constituents of folk medicines and provide valuable pharmacological profiles. For their limited availability and accessibility, chemical synthesis provides a realistic way to determine the availability of homogenous natural products and their derivatives. Here, we report the selective dehydrogenation on the D or E rings of oleanolic acid by palladium promoted C—H activation with 8-aminoquinoline amide (substrate **12**) and 2-aminomethylpyridine amide (substrate **16**) as the directing groups. Thus, upon treatment with thionyl chloride, the 28-COOH of oleanolic acid was converted into 28-COCl, which coupled with the corresponding amines to provide the substrates readily for dehydrogenation. Notably, treatment of **12** with optimized conditions (1.0 equiv. Pd(OAc)₂, 1.5 equiv. Oxone[®], 1,2-dichloroethane, 80 °C, 24 h) led to the dehydrogenated products **13** [double bond at C(15)—C(16)] and **14** [double bond at C(20)—C(21)] in 55% and 2% yields respectively. Treatment of **16** with optimized conditions (1.0 equiv. Pd(OAc)₂, 2.0 equiv. Oxone[®], 1,2-dichloroethane, microwave 85 °C, 50 min) provided **17** [double bond at C(20)—C(21)] and **18** [double bond at C(15)—C(16)] in 42% and 20% yields respectively. Moreover, the distribution of the products varied in different solvents. It is worth mentioning that the *N,N*-bidentate ligands (two nitrogen atoms as the coordination sites in **12** and **16**) are crucial for the palladium promoted olefination.

Keywords oleanolic acid; palladium; C—H activation; dehydrogenation; 8-aminoquinoline; 2-aminomethylpyridine; oxime

1 引言

齐墩果烷型的三萜及其糖苷化合物^[1~4]广泛分布于陆地植物和一些海洋生物中, 具有多种生物活性。这类五环三萜类化合物的 D 和 E 环常发生羟基化的修饰, 这些羟基及进一步的酰化或糖基化对这些化合物的活性非常重要。虽然很久以来, 许多含有三萜及皂苷的植物提取物都被用来治疗各种疾病, 但是人们对它们的构效关系和作用机制却知之甚少。这主要是由于它们在自然界中一般含量较低, 并且存在微观不均一性, 所以难以

从自然界分离得到均一足量的化合物用于生物学研究。化学合成则是获得这些重要天然产物的有效途径, 特别是通过对可以大量提取的齐墩果酸进行结构改造可以获得大量的衍生物^[5]。但是以往的改造局限于对已有官能团的修饰转化或利用 C3 羟基对 A 环的官能化^[6], 而对 D 和 E 环的修饰鲜见于文献报道^[7]。通过对这些三萜的糖苷化则可以合成得到三萜皂苷化合物^[8]。

近年来, 化学家们发展了一系列钯促进的对 sp³ 杂化的 C—H 进行氧化活化的方法^[9]。为了提高催化剂活

* E-mail: byu@mail.sioc.ac.cn; Fax: (0086)-021-64166128

Received February 26, 2013; published March 15, 2013.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the National Basic Research Program of China (No. 2010CB529706).

项目受国家重点基础研究发展计划(No. 2010CB529706)资助。

性和控制区域选择性, 导向基团在这些 C—H 活化方法中被广泛应用. 鉴于齐墩果酸的 28 位羧基的存在, 如果在此处连接上一个导向基团, 那么我们就有可能应用最近发展的 C—H 活化方法来实现对 D 和 E 环的选择性官能化. 本文中, 我们利用 C28 位羧基连接的 8-胺基喹啉和 2-氨基吡啶酰胺作为导向基团成功地对齐墩果酸 D 或 E 环的选择性脱氢烯化, 为进一步引入其他官能团奠定了基础.

2 结果与讨论

2.1 O-乙酰基肟和 O-甲基肟作为导向基团的 C—H 活化反应的尝试

我们首先尝试了 Sanford 等报道的以单齿肟配体作为导向基团的 C—H 活化反应. 考虑到导向基团脱除的方便, 我们以肟 **6** 为底物来尝试 C—H 活化反应(图 1). 以商品化的齐墩果酸(**1**)作为起始原料, 吡啶作为溶剂, 乙酸酐作为乙酰化试剂, 室温下以 95% 的产率得到齐墩果酸 3 位羟基乙酰化的产物 **2**. 在二氯亚砷的作用下将 28 位羧酸转化为酰氯后, 我们尝试了多种将酰氯直接还原为醛基的方法, 例如甲酸和氨水体系^[10]以及三丁基锡氢^[11], 但遗憾的是都没有取得成功. 因此, 我们采用了间接的方法, 先将酰氯转化为 Weinreb 酰胺^[12a] **4** (*N,O*-二甲基羟胺盐酸盐, 吡啶, 二氯甲烷, 室温, 80%), 再用 DIBAL-H 进行还原^[12b], 顺利地将羧基转化为醛 **5**. 化合物 **5** 和盐酸羟胺在吡啶中直接进行缩合, 以 88% 的产率得到了所需要的肟底物 **6**. 以乙酸酐和乙酸作为溶剂, 肟 **6** 乙酰化生成 O-乙酰基肟. 再向体系中加入

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 进行 C—H 活化反应, 但遗憾的是只能以 41% 的产率分离得到羧酸 **2** 以及其它一些难以鉴定的副产物. 这可能是由于乙酰基肟在该反应条件下不稳定, 发生水解生成了醛, 然后进一步被氧化生成羧酸 **2**.

为了避免肟在 C—H 活化反应中的分解, 我们又尝试了 O-甲基肟作为导向基团的 C—H 活化反应(图 2). 考虑到上述制备化合物 **6** 的合成路线效率较低, 我们又发展了另外一条路线来合成 O-甲基肟 **11**. 将齐墩果酸的 28-羧基首先用苄基进行保护^[13]制备了化合物 **7**. 将 **7** 中的 3 位羟基用叔丁基二甲硅基(TBDMS)进行保护得到化合物 **8**^[15a] (TBSCl, imidazole, DMF, r.t., 97%). 氢化铝锂 (LiAlH_4) 将 28 位的酯基还原为伯醇 **9**; Dess-Martin 氧化伯醇为醛(DMP, CH_2Cl_2 , 0 °C, 75%), 得到化合物 **10**. 化合物 **10** 和 O-甲基羟胺盐酸盐缩合以几乎定量的产率生成了所需要的 O-甲基肟 **11**. 采用与之前相同的条件, 我们对 **11** 进行了 C—H 活化的尝试. 遗憾的是, 反应结果非常复杂, 有 5 种以上的产物生成, 包括一些 C(12)—C(13)双键被破坏的产物. 质谱与核磁共振数据表明, 反应确实生成了 C—H 活化的产物, 但是每种产物的产率均低于 10%, 并且难以确定 C—H 活化的位置, 所以我们只好放弃了这一导向基团.

2.2 8-胺基喹啉酰胺作为导向基团的 C—H 活化反应的尝试

2005 年, Daugulis 等报道了以 8-胺基喹啉酰胺作为导向基团, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 促进的高效的 sp^3 杂化的 C—H 活化反应^[9d]. 一年以后, Corey 等应用这一导向基团成功实

图 1 肟底物 **6** 的合成以及 C—H 活化的尝试

Figure 1 Preparation of oxime **6** and attempted C—H activation

图2 *O*-甲基胍底物 **11** 的合成以及 C—H 活化的尝试Figure 2 Preparation of *O*-methyloxime **11** and attempted C—H activation

现了氨基酸中 $\text{sp}^3\text{-CH}_2$ 的乙酰氧基化反应^[9]. 我们尝试将这一导向基团应用于齐墩果酸 **D** 和 **E** 环的 C—H 活化.

从之前合成的化合物 **2** 出发, 经过两步反应 (SOCl_2 , 回流; 8-氨基喹啉, 吡啶, 二氯甲烷, 室温; 产率 90%), 一锅法制备了 8-氨基喹啉酰胺底物 **12** (图 3). 一开始我们采用 Corey 报道的反应条件^[9], 但是由于 **12** 在硝基甲烷中的溶解性较差, 导致 C—H 活化的效率很低 (<20%). 于是我们用溶解性更好且沸点较高的 1,2-二氯乙烷取代硝基甲烷, 并去除了无明显作用的乙酸锰. 在此优化的条件下, 我们以 55% 产率得到了 C(15)—C(16) 脱氢烯化的产物 **13**, 少量 C(21)—C(22) 脱氢烯化的产物 **14** (2%) 和 C(14)—C(15) 断裂的产物 **15** (6%, 溶液状态下, 存在两个旋转异构体). **15** 的生成可能是由于 C 和 D 环之间的张力较大, C—H 活化后得到的中间体发生了 β -碳消除而不是 β -氢消除. 以上化合物的结构都通过 X 射线单晶衍射得到确证^[14]. 产物中络合钯的氯原子对于稳定产物具有重要作用, 主要来源于后处理

(饱和食盐水和含氯的硅胶). 事实上, 反应结束后, 如果直接进行 ^1H NMR 表征则难以观察到产物; 如果不经饱和食盐水洗涤, **13** 的产率也会明显下降.

图3 8-氨基喹啉酰胺 **12** 的合成Figure 3 Preparation of 8-aminoquinoline amide **12** 图4 8-氨基喹啉酰胺 **12** 的 C—H 活化Figure 4 C—H activation of 8-aminoquinoline amide **12**

为了得到乙酰氧基化的产物,我们尝试了多种条件来抑制 β -氢消除,例如改变溶剂(乙酸^[15], 甲苯, 叔丁醇^[16]), 添加剂(2,2,2-三甲基乙酸^[17]), 氧化剂(乙酸银^[9])和温度(50 到 90 °C), 但是反应结果都没有明显改变。

2.3 2-氨基吡啶酰胺作为导向基团的 C—H 活化反应的尝试

我们还尝试另外一种导向基团——2-氨基吡啶酰胺导向的对齐墩果酸 D 和 E 环的 C—H 活化的衍生化。与 8-氨基喹啉酰胺的合成类似, 经过两步反应, 以中等产率(73%)一锅法制备了底物 **16**(图 5)。

图 5 2-氨基吡啶酰胺 **16** 的合成及 C—H 活化

Figure 5 Preparation and C—H activation of 8-aminoquinoline amide **16**

将之前优化的 C—H 活化的条件应用于化合物 **16**, 反应难以发生, 升高温度则会导致底物的分解, 生成难以鉴定的副产物。幸运的是, 在微波条件下, 以 1,2-二氯乙烷作为溶剂, 85 °C 反应 50 min, 然后在室温下加入硅胶搅拌过夜, 可以顺利得到脱氢烯化的产物。与 8-氨基喹啉酰胺为导向基团时不同, 此时 E 环 C—H 活化为主要产物(E 环烯化产率为 42%, D 环为 20%)。相对于溶剂而言, 添加剂对反应结果影响较大。例如, 向体系中加入乙酸锰则会明显改变产物分布(**17**, 20%; **18**, 36%)。化合物 **17** 的结构通过 X 射线单晶衍射得到确证^[14]。

2.4 8-羟基喹啉酯和二甲基吡啶胺酰胺作为导向基团的 C—H 活化反应的尝试

我们还尝试了 8-羟基喹啉酯(**19**)和二甲基吡啶胺酰胺(**20**)作为导向基团的 C—H 活化反应。但是在之前优

化的反应条件下, 这两种底物均不稳定, 降低温度则难以发生 C—H 活化反应(图 6)。

图 6 8-羟基喹啉酯 **19** 和二甲基吡啶胺酰胺 **20** 的合成

Figure 6 Preparation of 8-hydroxyquinoline ester **19** and 2,2'-dipicolylamine amide **20**

3 结论

我们从齐墩果酸出发, 利用最近发展的钯促进的 C—H 活化方法, 以 C(28)位羧酸缩合的 8-氨基喹啉和 2-氨基吡啶酰胺作为导向基团, 实现了齐墩果酸的 D 和 E 环选择性的脱氢烯化, 并用 X 射线单晶衍射表征了相关产物的结构。值得注意的是, *N,N*-双齿配体十分稳定, 同时又使得钯中间体有足够的活性, 对于齐墩果酸 C—H 活化反应的顺利进行十分重要。脱除导向基团并进行进一步的衍生化的工作尚在进行之中。

4 实验部分

4.1 仪器和试剂

比旋光由 Perkin-Elmer 241MC 型自动旋光仪测定; 核磁共振由 MERCURY300 或 Bruker AV-400 型核磁共振仪测定(以 TMS 作为内标); 低分辨质谱由 HP-5989A 型质谱仪测定; 高分辨质谱由 APEXIII 7.0 TESLA FTMS (ESI)或者 IonSpec 4.7 Tesla FTMS (MALDI)型仪器测定。晶体结构测定使用 SMART APEX CCD 单晶衍射仪。快速柱层析在硅胶 H 或 300~400 目硅胶上进行, 所用石油醚为沸程 60~90 °C 馏分; 薄层层析采用 GF254 高效板(5 cm×20 cm); 采用紫外光或者硫酸的乙醇溶液加热显色。

4.2 化合物的合成

4.2.1 3-O-乙酰基齐墩果酸(**2**)

将齐墩果酸(11.0 g, 24.1 mmol)溶于干燥的吡啶(100 mL)中, 冰水浴冷却下依次加入乙酸酐(9.11 mL, 96.4 mmol)和 4-*N,N*-二甲基胺基吡啶(293.2 mg, 2.4

mmol). 撤去冰水浴, 自然恢复至室温后继续反应 5 h. 将反应液倒入冰水混合物中(约 200 mL), 搅拌 30 min 后, CH_2Cl_2 萃取. 合并有机相, 依次用 1 mol/L 盐酸和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 乙酸乙酯重结晶得 11.4 g 白色固体 **2**, 产率 95%, $[\alpha]_{\text{D}}^{21} + 78.3$ (c 1.1, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.27 (t, $J=3.0$ Hz, 1H), 4.47~4.52 (m, 1H), 2.82 (dd, $J=13.6$, 3.6 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.74 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 184.6, 171.0, 143.6, 122.5, 80.9, 55.2, 47.5, 46.5, 45.8, 41.4, 40.8, 39.2, 38.0, 37.6, 36.9, 33.2, 33.0, 32.44, 32.39, 30.6, 28.0, 27.6, 25.9, 23.53, 23.46, 23.3, 22.8, 21.3, 18.1, 17.1, 16.6, 15.3; HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 497.3636, found 497.3643.

4.2.2 3-*O*-乙酰基-28-(*N*-甲基-*N*-甲氧基)齐墩果酸酰胺 (**4**)

将化合物 **2** (100 mg, 0.2 mmol) 溶于 SOCl_2 (4.0 mL) 中, 加热回流 1 h, 减压条件下除去过量的 SOCl_2 得到棕红色固体. 将此粗产物溶于 CH_2Cl_2 中, 加入 $\text{MeNHOMe}\cdot\text{HCl}$ (39.0 mg, 0.4 mmol). 室温下搅拌 30 min 后, 向体系中缓慢滴加吡啶 (0.08 mL, 1.0 mmol), 反应过夜. 待原料完全转化后, 将反应液用 1 mol/L 盐酸洗涤, 水相用 CH_2Cl_2 萃取三次, 合并有机相, 依次用饱和 NaHCO_3 溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后柱层析分离纯化 [V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 20 : 1] 得 109 mg 白色固体 **4**, 产率 80%, $[\alpha]_{\text{D}}^{21} + 65.0$ (c 0.3, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.27 (t, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.47~4.52 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.04 (dd, $J=13.6$, 3.2 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.75 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 178.2, 170.9, 144.8, 121.7, 80.9, 60.2, 55.1, 47.74, 47.66, 46.3, 42.0, 41.8, 39.1, 38.0, 37.6, 36.9, 34.1, 33.9, 33.1, 32.6, 30.4, 29.1, 28.01, 27.99, 25.9, 23.7, 23.5, 23.4, 22.61, 22.60, 21.9, 21.2, 18.2, 16.9, 16.6, 15.3; HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{55}\text{NO}_4\text{Na}^+ [\text{M} + \text{Na}]^+$ 564.4023, found 564.4042.

4.2.3 齐墩果醛 (**5**)

将化合物 **4** (50.0 mg, 0.092 mmol) 溶于新蒸甲苯 (4.0 mL) 中, 干冰-丙酮浴冷却下, 缓慢滴加 DIBAL-H (0.46 mL, 1.0 mol/L 的 THF 溶液), 30 min 滴加完毕. 在此温度下保持 10 min 后, 缓慢滴加乙酸乙酯 (0.2 mL) 淬灭反应, 再加入 Rochelle 盐 (1.0 mL) 和 CH_2Cl_2 (2.5 mL), 自然恢复至室温后再剧烈搅拌 1 h. 分出有机相, 水相用 CH_2Cl_2 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后柱层析分离纯化 [V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 8 : 1] 得 25 mg 白色固体 **6**, 产率 61%, $[\alpha]_{\text{D}}^{18} + 69.0$ (c

1.2, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.40 (s, 1H), 5.34 (t, $J=3.8$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J=11.6$, 3.2 Hz, 1H), 2.63 (dd, $J=13.4$, 4.2 Hz, 1H), 1.99 (dd, $J=13.8$, 4.2 Hz, 1H), 1.96 (dd, $J=13.6$, 4.4 Hz, 1H), 1.92~1.87 (m, 4H), 1.14 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.913 (s, 3H), 0.906 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.74 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 207.5, 143.0, 123.2, 78.9, 55.2, 49.1, 47.5, 45.6, 41.7, 40.4, 39.5, 38.7, 38.5, 37.0, 33.1, 33.0, 32.7, 30.6, 28.1, 27.7, 27.2, 26.7, 25.5, 23.4, 22.1, 18.3, 17.0, 15.5, 15.3; HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{Na}^+ [\text{M} + \text{Na}]^+$ 463.3547, found 463.3542.

4.2.4 28-羟基亚胺齐墩果烷 (**6**)

将化合物 **5** (24.0 mg, 0.054 mmol) 溶于干燥吡啶 (5.0 mL) 中, 室温下加入 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (5.1 mg, 0.074 mmol), 升温至 80 $^\circ\text{C}$ 下反应 15 min 后冷却至室温. 乙酸乙酯稀释, 依次用 1 mol/L 盐酸, 饱和 NaHCO_3 溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后柱层析分离纯化 [V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 8 : 1] 得 22 mg 白色固体 **6**, 产率 88%, $[\alpha]_{\text{D}}^{17} + 72.3$ (c 1.1, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.47 (brs, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.22 (t, $J=3.2$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J=11.2$, 4.4 Hz, 1H), 2.45 (dd, $J=13.2$, 4.0 Hz, 1H), 2.13~2.06 (m, 1H), 1.91~1.85 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 6H), 0.84 (s, 3H), 0.78 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 159.2, 143.6, 122.7, 79.0, 55.1, 47.6, 45.9, 42.9, 41.6, 39.7, 39.6, 38.7, 38.4, 36.9, 33.9, 33.1, 32.8, 32.6, 30.7, 29.7, 28.1, 27.1, 26.7, 26.0, 24.7, 23.6, 23.4, 18.3, 17.1, 15.5, 15.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{NO}_2^+ [\text{M} + \text{H}]^+$ 456.3836, found 456.3818.

4.2.5 3-*O*-(叔丁基二甲基硅基)-28-*O*-苄基齐墩果酸酯 (**8**)

将化合物 **7** (10.7 g, 19.5 mmol) 溶于干燥 DMF (50.0 mL) 中, 加入叔丁基二甲基氯硅烷 (4.4 g, 29.2 mmol) 和咪唑 (4.0 g, 58.4 mmol). 室温下反应 12 h 后, 停止反应, 减压条件下浓缩. 将所得的粗产物用石油醚溶解, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后得 12.5 g 白色固体 **8**, 产率 97%, $[\alpha]_{\text{D}}^{17} + 47.9$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.36~7.28 (m, 5H), 5.31 (t, $J=3.2$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J=11.0$, 4.6 Hz, 1H), 2.93 (dd, $J=13.6$, 3.6 Hz, 1H), 2.04~1.94 (m, 1H), 1.90~1.82 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.62 (s, 3H), 0.05 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 177.4, 143.7, 136.4, 128.4, 128.0, 127.9, 122.6, 79.5, 65.9, 55.3, 47.6, 46.7, 45.9, 41.6, 41.4, 39.3, 38.4, 36.9, 33.9, 33.1, 32.8, 32.4, 30.7, 28.5, 27.6, 25.9, 23.7, 23.4, 23.0, 18.5, 18.1, 16.8, 16.1, 15.3, -3.8, -4.9.

4.2.6 3-*O*-(叔丁基二甲基硅基)齐墩果醇(**9**)

将化合物 **8** (1.2 g, 1.8 mmol) 溶于新蒸 THF (15.0 mL) 中, 冰水浴冷却下, 将 LiAlH_4 (205 mg, 5.4 mmol) 分批加入, 撤去冰水浴, 升温至 50 °C 下反应 6 h. 将反应液用冰水浴冷却, 依次加入水 (0.21 mL), 15% aq. NaOH (0.21 mL) 和水 (0.63 mL) 淬灭反应, 硅藻土过滤, 滤液浓缩后柱层析分离纯化 [V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 9 : 1] 得 1.0 g 白色固体 **9**, 产率 99%, $[\alpha]_{\text{D}}^{19} + 58.5$ (c 0.8, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.19 (t, $J=3.4$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.21 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J=10.8, 4.8$ Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.934 (s, 3H), 0.926 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 12H), 0.87 (s, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.04 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 144.2, 122.4, 79.5, 69.7, 55.2, 47.6, 46.4, 42.3, 41.7, 39.8, 39.3, 38.6, 36.9, 36.8, 34.1, 33.2, 32.6, 31.0, 30.9, 28.5, 27.6, 25.9, 25.5, 23.5, 22.0, 18.5, 18.1, 16.7, 16.1, 15.5, -3.8, -4.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{64}\text{O}_2\text{SiNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 579.4568, found 579.4589.

4.2.7 3-*O*-(叔丁基二甲基硅基)齐墩果醛(**10**)

将化合物 **9** (1.1 g, 2.0 mmol) 溶于新蒸 CH_2Cl_2 (20.0 mL) 中, 冰水浴冷却下加入 Dess-Martin 试剂 (3.5 g, 8.2 mmol). 在此温度下反应 3 h 后, 硅藻土过滤, 滤液依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后柱层析分离纯化 [V (石油醚): V (二氯甲烷) = 6 : 1] 得 847 mg 白色固体 **8**, 产率 77%, $[\alpha]_{\text{D}}^{27} + 56.6$ (c 0.8, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.39 (s, 1H), 5.33 (t, $J=3.2$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J=11.0, 4.6$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J=13.6, 4.0$ Hz, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.914 (s, 3H), 0.908 (s, 3H), 0.89 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.73 (s, 3H), 0.72 (s, 3H), 0.02 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 207.5, 142.9, 123.3, 79.4, 55.3, 49.1, 47.6, 45.6, 41.6, 40.4, 39.5, 39.3, 38.5, 36.9, 33.14, 33.07, 32.8, 30.6, 28.5, 27.7, 27.6, 26.7, 25.9, 25.5, 23.4, 22.1, 18.5, 18.1, 17.0, 16.1, 15.3, -3.8, -4.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{62}\text{O}_2\text{SiNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 577.4411, found 577.4387.

4.2.8 3-*O*-(叔丁基二甲基硅基)-28-甲氧基亚胺齐墩果烷(**11**)

将化合物 **10** (60.0 mg, 0.11 mmol) 溶于干燥吡啶 (5.0 mL) 中, 室温下加入 $\text{NH}_2\text{OMe}\cdot\text{HCl}$ (12.2 mg, 0.15 mmol), 升温至 80 °C 下反应 15 min 后冷却至室温. 乙酸乙酯稀释, 依次用 1 mol/L 盐酸, 饱和 NaHCO_3 溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后柱层析分离纯化 [V (石油醚): V (二氯甲烷) = 6 : 1] 得 60 mg 白色固体 **11**, 产率 94%, $[\alpha]_{\text{D}}^{27} + 68.2$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.21 (s, 1H), 5.24 (t, $J=3.2$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.18 (dd, $J=11.2, 4.2$ Hz, 1H), 2.34 (dd, $J=13.8, 3.8$ Hz, 1H), 2.12~2.02 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.902 (s, 6H), 0.897 (s, 3H), 0.887 (s, 9H), 0.86 (s,

3H), 0.75 (s, 3H), 0.03 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 158.5, 143.8, 122.8, 79.4, 61.1, 55.3, 47.6, 45.8, 43.9, 41.5, 39.9, 39.32, 39.28, 38.5, 36.9, 33.8, 33.2, 32.7, 30.7, 28.5, 27.6, 26.5, 26.1, 25.9, 24.4, 23.6, 23.5, 18.5, 18.1, 17.1, 16.1, 15.4, -3.7, -4.9; MS-ESI calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{66}\text{NO}_2\text{Si}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 584.5, found 584.4.

4.2.9 3-*O*-乙酰基-28-*N*-(8-喹啉基)齐墩果酸酰胺(**12**)

将化合物 **2** (5.0 g, 10.0 mmol) 溶于 SOCl_2 (10.0 mL) 中, 加热回流 1 h, 减压条件下除去过量的 SOCl_2 得到棕红色固体. 将此粗产物溶于 CH_2Cl_2 (100.0 mL) 中, 加入 8-氨基喹啉 (1.44 g, 10.0 mmol). 室温下搅拌 30 min 后, 向体系中缓慢滴加吡啶 (8.0 mL, 48.0 mmol), 反应过夜. 待原料完全转化后, 将反应液用 1 mol/L 盐酸洗涤, 水相用 CH_2Cl_2 萃取三次, 合并有机相, 依次用饱和 NaHCO_3 溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后柱层析分离纯化 [V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 20 : 1] 得 5.6 g 白色固体 **12**, 产率 90%, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} + 1.4$ (c 0.9, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.38 (brs, 1H), 8.86 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.53~7.41 (m, 3H), 5.68~5.76 (m, 1H), 4.47 (dd, $J=10.8, 4.4$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 2.19~2.12 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.73 (s, 3H), 0.47 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 177.0, 170.9, 147.7, 143.0, 138.9, 136.1, 134.9, 127.9, 127.4, 124.0, 121.3, 121.0, 116.2, 80.8, 55.1, 48.0, 47.4, 46.7, 42.1, 41.7, 39.3, 38.1, 37.5, 36.7, 34.2, 33.0, 32.9, 32.2, 30.7, 27.9, 27.4, 25.8, 24.0, 23.6, 23.4, 21.2, 18.0, 16.5, 16.2, 15.3; HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{57}\text{N}_2\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 625.4364, found 625.4353.

4.2.10 化合物 **12** 的 C—H 活化

将化合物 **12** (2.0 g, 3.2 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (200 mL) 中, 室温下加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (360 mg, 1.6 mmol) 和 Oxone[®] (3.1 g, 5.0 mmol). 升温至 80 °C 下反应 12 h, 再加入另一份 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (360 mg, 1.6 mmol), 继续反应 12 h. 冷却至室温后, 硅藻土过滤, 滤液用二氯甲烷稀释后用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后柱层析分离纯化 [V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 5 : 1] 得 1.29 g 橘红色固体 **13** 产率 55%. 另一混合组分进一步柱层析分离纯化 [V (二氯甲烷): V (乙酸乙酯) = 100 : 1] 得 0.048 g 橘红色固体 **14**, 产率 2% 和 0.15 g 橘红色固体 **15**, 产率 6%. 化合物 **13** 的数据; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} - 60.1$ (c 0.7, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.21 (dd, $J=5.0, 2.2$ Hz, 1H), 8.99 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.39 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.57~7.53 (m, 1H), 7.52 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.54~5.50 (m, 1H), 4.50 (dd, $J=10.8, 5.2$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J=10.0, 3.6$ Hz, 1H), 2.29~2.20

(m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.80 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 185.4, 170.8, 148.4, 146.8, 146.0, 139.7, 139.3, 130.0, 129.7, 125.0, 123.8, 123.0, 120.8, 120.4, 96.5, 80.5, 55.2, 51.2, 50.3, 47.7, 45.7, 43.8, 41.3, 38.2, 37.6, 36.8, 34.6, 34.1, 33.2, 31.9, 30.4, 29.3, 27.83, 23.3, 23.0, 22.8, 22.77, 22.6, 21.9, 21.2, 18.1, 16.4, 15.4, 14.0; HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_3\text{Pd}^+ [\text{M}-\text{Cl}]^+$ 723.3107, found 723.3128. 化合物 **14** 的数据: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.41 (dd, $J=5.2$, 1.6 Hz, 1H), 8.86 (dd, $J=7.8$, 1.0 Hz, 1H), 8.32 (dd, $J=8.4$, 1.2 Hz, 1H), 7.52~7.47 (m, 2H), 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.27~5.34 (m, 1H), 4.53~4.48 (m, 1H), 3.00 (td, $J=13.6$, 4.8 Hz, 1H), 2.63 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 2.14~2.10 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 186.5, 171.0, 148.3, 147.9, 147.0, 141.7, 139.7, 130.2, 129.6, 123.5, 123.1, 121.1, 120.8, 119.8, 101.6, 80.8, 55.4, 48.0, 47.5, 44.9, 43.2, 41.5, 39.5, 38.2, 37.6, 36.9, 33.8, 33.2, 31.9, 30.8, 28.3, 28.0, 24.3, 23.5, 21.3, 18.2, 17.3, 16.7, 15.6; MS-ESI: calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{56}\text{N}_3\text{O}_3\text{Pd}^+ [\text{M}-\text{Cl}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$ 768.3, found 768.2. 化合物 **15** 的数据: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.03 (dd, $J=5.2$, 1.2 Hz, 2H), 8.95 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.52 (dd, $J=8.0$, 1.2 Hz, 1H), 8.38 (dd, $J=8.2$, 1.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, $J=8.2$, 5.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, $J=8.4$, 5.2 Hz, 1H), 7.53 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J=10.0$, 2.8 Hz, 1H), 6.33~6.27 (m, 3H), 5.83 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 5.77 (dd, $J=9.8$, 2.2 Hz, 1H), 5.51 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 5.00 (brs, 1H), 4.44 (brs, 1H), 4.04~4.10 (m, 1H), 3.79 (dd, $J=11.8$, 4.2 Hz, 1H), 3.33 (dd, $J=13.4$, 2.6 Hz, 1H), 3.10 (dd, $J=13.0$, 2.6 Hz, 1H), 2.48~2.30 (m, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.02 (s, 6H), 0.73 (s, 3H), 0.72 (s, 3H), 0.70 (s, 3H), 0.66 (s, 3H), 0.61 (s, 3H), 0.55 (s, 3H), 0.53 (s, 6H), 0.19 (dd, $J=12.0$, 4.4 Hz, 1H), 0.13~0.05 (m, 2H), -0.09~-0.16 (m, 1H), -0.96~-0.89 (m, 2H), -1.03~-1.10 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 182.1, 181.0, 171.0, 154.8, 147.8, 147.7, 146.7, 146.6, 146.2, 146.1, 142.8, 140.9, 140.4, 138.0, 130.1, 129.9, 129.8, 127.9, 126.9, 126.8, 124.0, 121.6, 121.3, 121.2, 119.7, 119.5, 106.8, 106.0, 105.2, 81.8, 86.5, 80.0, 79.8, 58.0, 56.8, 56.5, 54.8, 54.1, 52.3, 42.2, 39.6, 39.5, 38.2, 38.0, 37.6, 37.52, 37.45, 37.3, 37.1, 36.9, 36.5, 36.2, 35.8, 35.3, 33.05, 32.95, 30.8, 30.6, 27.3, 27.2, 24.8, 24.3, 23.1, 22.7, 22.6, 21.2, 18.0, 17.8, 17.3, 16.1, 15.5, 14.6, 11.9;

MS-ESI: calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{56}\text{N}_3\text{O}_3\text{Pd}^+ [\text{M}-\text{Cl}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$ 768.3, found 768.2

4.2.11 3β -O-乙酰基-28-N-(2-吡啶基甲基)齐墩果酸酰胺(**16**)

将化合物 **2** (2.0 g, 4.0 mmol)溶于 SOCl_2 (10.0 mL)中, 加热回流 1 h, 然后减压条件下除去过量的 SOCl_2 得到棕红色固体. 将此粗产物溶于 CH_2Cl_2 (40.0 mL)中, 加入 2-氨基吡啶(0.5 mL, 5.0 mmol). 室温下搅拌 30 min 后, 向体系中缓慢滴加吡啶(10.0 mL, 60.0 mmol), 升温至 40 $^\circ\text{C}$ 下反应 24 h. 待原料完全转化后, 将反应液用 1 mol/L 盐酸洗涤, 水相用 CH_2Cl_2 萃取三次, 合并有机相, 依次用饱和 NaHCO_3 溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后柱层析分离纯化 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=5:1]得 1.7 g 白色固体 **16**, 产率 73%, $[\alpha]_D^{25} +16.2$ (c 0.7, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.53 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.65 (td, $J=7.6$, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (t, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J=7.2$, 5.2 Hz, 1H), 5.47 (t, $J=3.0$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J=16.2$, 5.0 Hz, 1H), 4.50~4.41 (m, 2H), 2.69 (dd, $J=12.6$, 3.0 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.49 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 178.0, 170.7, 156.5, 148.6, 143.9, 136.6, 123.0, 122.2, 122.0, 80.6, 55.0, 47.3, 46.5, 46.2, 44.3, 42.1, 41.7, 39.2, 38.0, 37.5, 36.6, 34.0, 32.9, 32.4, 32.2, 30.6, 27.8, 27.2, 25.6, 23.6, 23.5, 23.3, 21.1, 17.9, 16.5, 16.1, 15.2; HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{57}\text{N}_2\text{O}_3^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 589.4364, found 589.4352.

4.2.12 化合物 **16** 的 C-H 活化

将化合物 **12** (25 mg, 0.042 mmol)溶于 1,2-二氯乙烷 (5.0 mL)中, 室温下加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (9.4 mg, 0.042 mmol) 和 Oxone[®] (13.8 mg, 0.082 mmol). 微波条件下, 85 $^\circ\text{C}$ 反应 50 min. 加入硅胶(100 mg)搅拌 10 h. 硅藻土过滤, 滤液用二氯甲烷稀释后, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后柱层析分离纯化 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=1:1]得 10.4 mg 橘黄色固体 **17**, 产率 42%和 4.9 mg 橘黄色固体 **18**, 产率 20%. 化合物 **17** 的数据: $[\alpha]_D^{25} -48.1$ (c 0.6, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.23 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.40~7.33 (m, 2H), 6.55 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J=20.8$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J=20.4$ Hz, 1H), 4.50 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 2.85~2.95 (m, 1H), 2.49 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 187.7, 170.8, 167.4, 148.2, 141.5, 139.1, 123.0, 122.5, 121.2, 119.4, 103.0, 80.7, 57.1, 55.2, 53.3, 47.4, 46.2, 44.9, 42.9, 41.4, 39.3, 38.1, 37.5, 36.8, 33.5, 33.2, 31.7, 30.8, 27.9, 27.8, 23.8, 23.7, 23.3, 21.1, 18.1, 17.2, 16.6, 15.5; HRMS (MALDI) calcd for

$C_{38}H_{53}N_2O_3Pd^+$ $[M-Cl]^+$ 687.3107, found 687.3109. 化合物 **18** 的数据: $[\alpha]_D^{27} + 97.5$ (c 0.9, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.02 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.89 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.43 (brs, 1H), 4.83 (d, $J=19.6$ Hz, 1H), 4.53~4.48 (m, 1H), 4.44 (d, $J=20.0$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J=13.6, 2.8$ Hz, 1H), 2.29 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 6H), 0.88 (s, 3H), 0.83 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 185.0, 170.7, 166.4, 148.6, 139.4, 123.5, 122.7, 121.3, 120.9, 98.4, 80.4, 60.2, 55.2, 55.1, 53.3, 49.7, 49.0, 47.9, 44.8, 44.0, 41.4, 38.1, 37.5, 36.8, 34.5, 34.0, 33.1, 31.1, 30.3, 29.3, 27.8, 23.3, 23.0, 22.7, 21.8, 21.1, 18.1, 16.4, 15.5, 14.0; HRMS (MALDI) calcd for $C_{38}H_{53}N_2O_3Pd^+$ $[M-Cl]^+$ 687.3107, found 687.3096.

4.2.13 3-O-乙酰基-28-(8-喹啉基)齐墩果酸酯(**19**)

将化合物 **2** (500 mg, 1.0 mmol) 溶于 $SOCl_2$ (5.0 mL) 中, 加热回流 1 h, 然后减压条件下除去过量的 $SOCl_2$ 得到棕红色固体. 将此粗产物溶于 CH_2Cl_2 (10.0 mL) 中, 加入 8-羟基喹啉 (290 mg, 2.0 mmol). 室温下搅拌 30 min 后, 向体系中缓慢滴加吡啶 (5.0 mL, 30.0 mmol), 升温至 40 °C 下反应 24 h. 将反应液用 1 mol/L 盐酸洗涤, 水相用 CH_2Cl_2 萃取三次, 合并有机相, 依次用饱和 $NaHCO_3$ 溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后柱层析分离纯化 [V (石油醚) : V (乙酸乙酯) = 20 : 1] 得 313 mg 白色固体 **19**, 产率 50%, $[\alpha]_D^{28} + 50.2$ (c 0.8, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.83 (dd, $J=4.2, 1.8$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.35~7.30 (m, 2H), 5.33 (t, $J=3.4$ Hz, 1H), 4.54~4.49 (m, 1H), 4.50~4.41 (m, 1H), 3.06 (dd, $J=13.6, 4.0$ Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 6H), 0.89 (s, 3H), 0.86 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 176.1, 170.7, 150.1, 147.7, 143.5, 141.7, 135.5, 129.3, 125.9, 125.4, 121.3, 91.2, 80.7, 55.2, 47.5, 47.2, 46.0, 41.8, 41.4, 39.4, 38.0, 37.5, 36.8, 34.0, 33.0, 32.7, 32.4, 30.6, 27.9, 27.8, 27.7, 25.6, 23.6, 23.4, 23.3, 22.5, 21.1, 20.0, 18.2, 17.3, 16.6, 15.3; HRMS (MALDI) calcd for $C_{41}H_{56}NO_4^+$ $[M+H]^+$ 626.4204, found 626.4214.

4.2.14 3-O-乙酰基-28-(N,N -二(2-吡啶基甲基)胺基)齐墩果酸酰胺(**20**)

将化合物 **2** (600 mg, 1.2 mmol) 溶于 $SOCl_2$ (5.0 mL) 中, 加热回流 1 h, 然后减压条件下除去过量的 $SOCl_2$ 得到棕红色固体. 将此粗产物溶于 CH_2Cl_2 (10.0 mL) 中, 加入二甲基吡啶胺 (0.18 mL, 1.0 mmol). 室温下搅拌 30 min 后, 向体系中缓慢滴加吡啶 (0.2 mL, 1.2 mmol), 升温至 40 °C 下反应 24 h. 将反应液用 1 mol/L 盐酸洗涤,

水相用 CH_2Cl_2 萃取三次, 合并有机相, 依次用饱和 $NaHCO_3$ 溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后柱层析分离纯化 [V (石油醚) : V (乙酸乙酯) = 2 : 1] 得 569 mg 白色固体 **20**, 产率 84%, $[\alpha]_D^{27} + 33.2$ (c 1.3, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.51 (brs, 2H), 7.64 (brs, 2H), 7.28 (brs, 1H), 7.26 (brs, 1H), 7.15 (brs, 2H), 5.30~4.54 (m, 5H), 4.52~4.45 (m, 1H), 3.14~2.97 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.86 (s, 6H), 0.69 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 176.7, 170.6, 157.5, 149.0, 144.6, 136.2, 121.8, 121.2, 80.7, 55.1, 53.6, 47.8, 47.4, 46.5, 43.2, 41.6, 38.9, 37.8, 37.4, 36.7, 33.9, 32.7, 32.6, 30.1, 29.4, 27.82, 27.78, 25.6, 23.9, 23.3, 23.1, 22.7, 21.0, 18.0, 16.9, 16.5, 15.2; HRMS (MALDI) calcd for $C_{44}H_{62}N_3O_3^+$ $[M+H]^+$ 680.4786, found 680.4786.

References

- [1] (a) Tschesche, R.; Wulff, G. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1973**, *30*, 461; (b) Hostettmann, K.; Marston, A. *Saponins*, Cambridge University, Cambridge, UK, **1995**.
- [2] (a) *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Vol. 404, Eds.: Waller, G. R.; Yamasaki, K., Plenum Press, New York, **1996**; (b) Sparg, S. G.; Light, M. E.; Staden, J. V. *J. Ethnopharmacol.* **2004**, *94*, 219.
- [3] Vincken, J. P.; Heng, L.; Groot, A. D.; Gruppen, H. *Phytochemistry* **2011**, *71*, 435.
- [4] Augustin, J. M.; Kuzina, V.; Andersen, S. B.; Bak, S. *Phytochemistry* **2007**, *68*, 275.
- [5] Sheng, H. M.; Sun, H. B. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 543.
- [6] (a) Yu, B.; Sun, J. S. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 642; (b) Yu, B.; Sun, J. S.; Yang, X. Y. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1227; (c) Yu, B.; Zhang, Y. C.; Tang, P. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5145; (d) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5123.
- [7] Sun, H.; Liu, T.; Shen, Y. J.; Zang, L. M.; Wang, M. *Chin. J. Struct. Chem.* **2010**, *29*, 1798.
- [8] For a recent review on the glycosylation methods, see: Zhu, X. M.; Schmidt, R. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1900.
- [9] (a) Herrmann, P.; Bach, T. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2022; (b) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147; (c) Desai, L. V.; Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9542; (d) Zaitsev, V. G.; Shabashov, D.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13154; (e) Shabashov, D.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3965; (f) Neufeldt, S. R.; Sanford, M. S. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 936; (g) Giri, R.; Chen X.; Yu, J. Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2112; (h) Neufeldt, S. R.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 532; (i) Reddy, B. V. S.; Reddy, L. R.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3391.
- [10] Shamsuddin, K. M.; Zobairi, M. O.; Musharraf, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8153.
- [11] Le Ménez, P.; Hamze, A.; Provot, O.; Brion, J. D.; Alami, M. *Synlett* **2010**, 7, 1101.
- [12] (a) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815; (b) Keck, G. E.; Palani, A.; McHardy, S. F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3113.
- [13] (a) Li, H.; Zou, H.; Gao, L. X.; Liu, T.; Yang, F.; Li, J. Y.; Li, J.; Qiu, W. W.; Tang, J. *Heterocycles* **2012**, *85*, 1117; (b) Zhu, C. S.; Tang, P. P.; Yu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5872.
- [14] CCDC 923435, 923429, 923434, 923436 contain the supplementary crystallographic data for compounds **13**, **14**, **15**, and **17**, respectively. These data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.
- [15] Gou, F. R.; Wang, X. C.; Huo, P. F.; Bi, H. P.; Guan, Z. H.; Liang, Y. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5726.
- [16] Feng, Y. Q.; Wang, Y. J.; Landgraf, B.; Liu, S.; Chen, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3414.
- [17] Lafrance, M.; Gorelsky, S. I.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14570.

(Zhao, X.)