Cytosporone B 的高效合成

吕超^a 李剑芳^{a,b} 徐洪蛟^a 沈月毛^{*,a}^(a) 山东大学药学院 天然产物化学生物学教育部重点实验室 济南 250012)^(b) 山东中医药大学药学院 济南 250355)

摘要 真菌聚酮(cytosporone B, Csn-B)具有多种生物活性, 是研究生物过程的重要小分子探针, 其高效合成备受关注. 本研究以商品 3,5-二羟基苯乙酮为原料, 苄基保护羟基得到 3,5-二苄氧基苯乙酮, 然后与硫粉和吗啡啉进行 Willgerdt-Kindler 反应得到 3,5-二苄氧基苯乙硫酰胺, 一锅煮水解该酰胺得到关键中间体 3,5-二苄氧基苯乙酸; 然后经酯化、傅克酰基化和脱除苄基, 分别以 5 步反应得到 Csn-B(总产率 68.8%)或 secocurvularin(总收率 67.3%); Csn-B 经水解得到 cytosporone A (Csn-A), 总产率 65.3%; Csn-B 经还原环合得到 cytosporone C (Csn-C), 总产率 64.0%. 该合成方法步骤少、产率高, 原料廉价, 适合 Csn-B 的大量制备.

关键词 聚酮; cytosporone B; 小分子探针; Willgerdt-Kindler 反应

An Efficient Synthesis of Cytosporone B

Lü, Chao^a Li, Jianfang^{a,b} Xu, Hongjiao^a Shen, Yuemao^{*,a}^(a) Key Laboratory of Chemical Biology (Ministry of Education), School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250012)^(b) School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355)

Abstract The fungal polyketide cytosporone B (Csn-B) displays diverse biological activities, and is an important small molecule probe for the studies on biological progress thus that its efficient synthesis attracts much attention. In this study, the commercial available 1-(3,5-dihydroxyphenyl)ethanone was used as starting material. After converting to benzyl ether, the product 1-(3,5-dibenzoyloxyphenyl)ethanone was treated with sulfur powder and morpholine followed by hydrolysis in one pot to afford the key intermediate 3,5-dibenzoyloxyphenylacetic acid via Willgerdt-Kindler reaction. Respectively, the 3,5-dibenzoyloxyphenylacetic acid was converted to Csn-B or secocurvularin (67.3% overall yield) through esterification, Friedel-Crafts acylation reaction and deprotection procedures in 5 steps totally. Cytosporone A (Csn-A) was obtained in 65.3% yield through hydrolysis of Csn-B and cytosporone C (Csn-C) was provided in 64.0% yield via reduction-cyclization of Csn-B. Our synthetic approach to Csn-B and its derivatives has the advantages of short pathways, high yield, economical starting material, and is suitable for large-scale preparation.

Keywords polyketide; cytosporone B; small molecule probe; Willgerdt-Kindler reaction

Cytosporone B (Csn-B)是分离自植物内生真菌的聚酮类化合物(图 1)^[1]. 我们首次发现 Csn-B 是孤儿核受体 Nur77 的激动剂, 抑制人胃癌 BGC-823 细胞增殖和促进糖异生^[2]; 对人肺癌 H460 和前列腺癌 LNCaP 细胞均有明显抑制作用^[3]; 其细胞毒有细胞株选择性, 对 HeLa 细胞的 IC₅₀ 值大于 100 μmol/L, 因此毒性很低^[4]. 2015 年

Distler 小组^[5]报道, Csn-B 通过激活 Nur77, 能够克服纤维化疾病中转化生长因子 TGF-β 信号途径对 Nur77 调节的负反馈作用, 即恢复内源性抑制因子 Nur77 对 TGF-β 信号途径的调节作用, 抑制实验诱导的小鼠皮肤、肺、肝脏和肾脏纤维化, 表明 Csn-B 有治疗纤维化疾病的潜力. 我们^[4]还发现 Csn-B 是鼠伤寒沙门氏菌三型分泌系

* E-mail: yshen@sdu.edu.cn

Received March 30, 2015; revised May 4, 2015; published online May 6, 2015.

Project supported by the National Basic Research Program (973 Program, No. 2010CB833802), the National Natural Science Foundation of China (Nos. 81373304, 91313303, 81302666), the Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team in University (No. IRT13028) and the National Science Foundation for Distinguished Young Scholars of China (No. 30325044).

国家基础研究计划(973 项目, No. 2010CB833802)、国家自然科学基金(Nos. 81373304, 91313303, 81302666)、长江学者和创新团队发展计划(No. IRT13028)和国家杰出青年科学基金(No. 30325044)资助项目.

统的高效抑制剂, 而且没有杀菌活性, 是研发新型抗感染药物的重要先导化合物. 另外, Csn-B 的多种合成衍生物也被用于探索细胞凋亡^[6]、自噬性死亡^[7]和代谢调节^[8]. 实际上, Csn-B 已经成为一个“明星”小分子探针, 其化学合成引起了科学家们的广泛关注. Csn-B 的类似物 secocurricularin 与 Csn-B 的区别是脂肪侧链少两个碳, 有中等程度抗菌活性^[9]. 本文也完成了其全合成.

图 1 化合物 cytosporone A/B/C 和 secocurricularin 的结构
Figure 1 Structures of cytosporone A/B/C and secocurricularin

张洪奎等^[3]利用取代的溴化苄与氰化钠进行亲核取代反应生成苯乙腈, 然后经水解得到取代的苯乙酸, 再经过几步转化得到 Csn-B, 尽管该路线起始原料相对廉价, 但是步骤较繁琐; 柳红等^[10]采用 3,5-二甲氧基溴化镁对 3-溴丙炔进行的亲核取代反应为关键反应, 所得烯炔经过氧化得到 3,5-二甲氧基苯乙酸, 然后经过转化以共 7 步、44% 的总收率得到 Csn-B. Yoshida 课题组^[11]通过苯炔中间体对碳碳 σ 键的插入反应得到 Csn-B 的骨架, 再经过脱保护以总共 7 步、16% 的总产率得到 Csn-B. Dong 等^[12]利用铑催化的乙烯基氢酰化反应, 从已知化合物出发经过 3 步以 50.2% 的收率得到 Csn-B. 我们前期的路线^[4]和 Beatriz 课题组^[13]的路线(3 步、81% 总收率)都以直接购买的 3,5-二甲氧基苯乙酸为起始原料, 但是该原料价格昂贵, 用于大量制备 Csn-B 进行动物试验时造价太高. Dawson 课题组^[3]同样使用 3,5-二甲氧基苯乙酸为原料, 经过 5 步仅以 34.5% 的收率得到 Csn-B. 因此, 发展一条简洁、高产率、成本低的合成路线很有必要, 同时我们也希望该条路线能够合成更多 Csn-B 类天然产物或拟天然产物, 丰富化合物的多样性从而能够进一步讨论构效关系, 并拓展该类小分子探针的用途. 经过逆合成分析(Scheme 1), 我们发现取代的苯乙酸 5 为合成 Csn-B 的关键中间体, 该产物可以通过取代的苯乙酮 6 与硫酚、吗啡啉发生 Willgerdt-Kindler 重排反应再经过一锅煮水解的方法得到^[14,15]. Willgerdt-Kindler 重排反应由于操作简便, 而且可以进行克级甚至公斤级的制备而广泛应用于医药工业^[16]. 另外, Csn-B 经过水解

可以得到 Csn-A (1), 经过还原环合可以得到 Csn-C (3). 因此, 我们设计了一条以 Willgerdt-Kindler 反应为关键反应的合成路线(Scheme 2).

图式 1 Cytosporones A/B/C 和 secocurricularin 的逆合成分析
Scheme 1 Retrosynthetic analysis for cytosporones A/B/C and secocurricularin

1 结果与讨论

1.1 合成路线

以 3,5-二羟基苯乙酮 7 为原料(Scheme 2), 在碱性条件下用苄基保护羟基, 以 98% 的收率得到化合物 8. 3,5-二苄氧基苯乙酮(8)与吗啡啉和硫酚, 在对甲苯磺酸的催化下进行 Willgerdt-Kindler 反应得到苯乙酰胺中间体, 原料 8 消耗完毕后蒸除过量吗啡啉然后一锅煮水解后酸化以 82% 产率得到 3,5-二苄氧基苯乙酸(9), 在该过程中吗啡啉既是反应试剂又是反应溶剂. 得到的 3,5-二苄氧基苯乙酸(9)经过酯化得到 3,5-二苄氧基苯乙酸乙酯(10)(产率 99%). 文献报道^[13]使用三氯化铝-酰氯进行傅克酰基化反应会产生酰基取代在苯环 4 位的副产物, 这可能是由于酰氯的活性较高的缘故. Dawson 课题组^[3]使用三氟乙酸酐和磷酸作为溶剂和催化剂进行傅克酰基化反应, 但是得到了脱除一个苄基的产物并且产率只有 47%. 为了避免上述副反应, 我们采用正己酸和正辛酸为酰基化试剂, 用三氟乙酸酐为溶剂和催化剂, 很好地避免了该副反应^[17], 高收率地得到化合物 11(产率 91%)和 12(产率 90%). 由于化合物 11 和 12 的极性较小, 在醇类中溶解度很差, 不适合单独以醇类作为反应溶剂^[18], 但是采用乙酸乙酯作溶剂进行催化氢化, 反应时间 48 h, 转化率也仅为 60%. 为了提高转化率并缩短反应时间, 我们采用乙醇-乙酸乙酯($V:V=1:1$)混合溶剂为反应溶剂, 反应时间缩短至 8 h, 分别以 95% 收率得到 Csn-B 和 94% 产率得到 secocurricularin. 另外, 我们

图式 2 Cytosporones A/B/C 和 secocurvararin 的合成路线

Scheme 2 Synthetic route for cytosporones A/B/C and secocurvararin

还将 Csn-B 水解以 95% 收率得到 Csn-A(1), 经硼氢化钠还原环合以 93% 产率得到 Csn-C(3) (Scheme 2).

1.2 Willgerdt-Kindler 反应机理和反应条件的优化

Willgerdt-Kindler 反应的机理众说纷纭, 现在广泛接受的是 Carmack 小组提出的烯胺异构化-氧化机理 (图式 3). 首先, 苯乙酮 **13** 与吗啡啉形成烯胺中间体 **14**, 烯胺中间体 **14** 在亚磺酰胺的催化下经过一系列复杂的过程得到烯胺/亚胺物种 **16**, 烯胺/亚胺物种 **16** 在胺-硫物种 **17** 的存在下经过氧化过程经由中间体 **18** 得到最终的产物苯乙硫酰胺 **19**^[14].

为了提高 Willgerdt-Kindler 反应的产率, 我们对该反应的反应温度、反应时间、底物浓度等条件进行了筛选 (表 1). 当反应温度为 100 °C 反应时间为 4 h 时反应并不完全, 有少量的原料 3,5-二苄氧基苯乙酮没有消耗

完毕, 因此产率较低; 因为亚胺中间体的形成是一个吸热的过程, 如果仅延长了反应时间不升高温度的话由于反应温度太低, 原料 3,5-二苄氧基苯乙酮也转化不完全; 另外, 如果反应液中原料 3,5-二苄氧基苯乙酮浓度过大在后处理过程中会有一些粘稠物产生可能会包裹部分产品因而产率也不高, 如果反应浓度太稀会使反应速率降低同时降低转化率. 我们发现当以吗啡啉作为溶剂、苯乙酮的浓度为 0.2 mol/L、硫粉的物质的量为苯乙酮的 3 倍时, 在 130 °C 条件下搅拌 6 h 待 3,5-二苄氧基苯乙酮消耗完毕后, 蒸除过量吗啡啉然后加入乙醇、氢氧化钠溶液和相转移催化剂三乙基苄基氯化铵^[19]进行加热水解 2 h, 最后用盐酸酸化至 pH 为 2, 以 82% 的高产率得到 3,5-二苄氧基苯乙酸 **9**.

图式 3 Willgerdt-Kindler 反应的机理

Scheme 3 The mechanism of the Willgerdt-Kindler reaction

表 1 Willgerdt-Kindler 反应的条件

Table 1 Reaction conditions of the Willgerdt-Kindler reaction

序号	反应浓度/(mol·L ⁻¹)	T/°C	t/h	产率%
1	0.3	100	4	55
2	0.3	100	6	60
3	0.3	130	6	66
4	0.2	100	6	70
5	0.2	130	6	82
6	0.15	130	8	45
7	0.15	100	6	58
8	0.15	130	4	75

2 结论

以廉价的 3,5-二羟基苯乙酮 **7** 为原料, 经过苄基保护后, 在对甲苯磺酸催化下与硫粉、吗啉反应得到 3,5-二苄氧基苯乙硫酰胺, 一锅煮水解得到关键中间体 3,5-二苄氧基苯乙酸, 然后经酯化再与辛酸或己酸进行傅克酰基化反应、Pd/C 催化氢化脱除苄基分别得到 Csn-B (5 步产率 68.8%) 或 secocurricularin (5 步产率 67.3%)。另外, 我们将 Csn-B 水解得到 Csn-A (六步产率 65.3%), 将 Csn-B 还原环合得到 Csn-C (六步产率 64.0%)。该路线简捷、经济、实验易于操作, 能够大量制备 Csn-B 及其衍生物。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点在 XRC-1 型显微熔点仪上测定, 温度未加校正; NMR 用 Bruker Am-400、500 或 600 型核磁共振仪测定(溶剂 CDCl₃ 或 CD₃OD, TMS 为内标或无内标); 高分辨质谱(ESI-HRMS)用 ABI 公司的 QSTAR Elite 四极杆飞行时间串联质谱仪测定; 柱层析采用 200~300 目硅胶粉(青岛海洋化工厂产品); 薄层色谱(TLC)采用 GF254(烟台化学工业研究所产品)。所用试剂和溶剂为市售化学纯或分析纯; 要求无水的溶剂均经除水和重蒸处理。

3.2 实验方法

3.2.1 1-(3,5-双(苄氧基)苯基)乙酮 **8** 的合成

将 1-(3,5-二羟基苯基)乙酮(2.0 g, 13 mmol)加入 40 mL 丙酮中, 搅拌溶解后加入无水碳酸钾(7.2 g, 52 mmol), 在室温下滴加溴化苄(6.7 g, 4.6 mL, 39 mmol), 滴加完毕后, 搅拌 5 min, 然后加热回流搅拌 6 h^[20,21], TLC 监测反应完全后, 冷却至室温, 过滤除去无机盐, 减压浓缩除去丙酮, 残留物用 50 mL 乙酸乙酯溶解、饱和食盐水(10 mL×2)洗涤有机相、无水硫酸钠干燥, 过滤、减压浓缩除去溶剂得到粗产物, 经快速柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=50:1]纯化得到无色油状物 4.2 g,

产率 98%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.46~7.36 (m, 10H), 7.22 (t, *J*=1.8 Hz, 2H), 6.83 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 4H), 2.57 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 197.8, 160.1, 139.1, 136.5, 128.8, 128.3, 127.7, 107.5, 106.9, 70.4, 26.8. HR-ESI-MS calcd for C₂₂H₂₁O₃ [M+H]⁺ 333.1485, found 333.1485.

3.2.2 2-(3,5-双(苄氧基)苯基)乙酸(**9**)的合成

将上步制备得到的 3,5-二苄氧基苯乙酮(**8**) (3.3 g, 10 mmol)溶解于 50 mL 无水吗啉, 加入对甲苯磺酸(172 mg, 1 mmol), 分批次加入硫粉(0.96 g, 30 mmol), 加热至 130 °C 搅拌 6 h, 反应产生的废气用氢氧化钠饱和溶液吸收, TLC 监测原料消耗情况, 反应完成后减压蒸馏除去过量的吗啉, 向反应体系中加入乙醇 30 mL、三乙基苄基氯化铵(227 mg, 1 mmol)和氢氧化钠水溶液(3 mol/L, 10 mL), 加热回流 2 h, 监测反应完毕后将反应液冷却至室温, 缓慢滴加浓盐酸调节 pH 值至 2, 乙酸乙酯(100 mL×3)萃取反应液, 有机相用饱和食盐水洗涤(30 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤、减压除去有机溶剂得到粗产物, 经快速柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=2:1]纯化得到白色固体 2.9 g, 产率 82%, m.p. 105~106 °C。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.44~7.34 (m, 10H), 6.58 (s, 3H), 5.04 (s, 4H), 3.60 (s, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 177.3, 160.1, 136.8, 135.4, 128.6, 128.1, 127.6, 108.7, 101.1, 70.1, 41.3. HR-ESI-MS calcd for C₂₂H₂₀O₄Na [M+Na]⁺ 371.1254, found 371.1254.

3.2.3 2-(3,5-双(苄氧基)苯基)乙酸乙酯(**10**)的合成

室温条件下, 将上述反应制备得到的化合物 **9** (2.8 g, 8 mmol)溶于 40 mL 无水乙醇, 加入浓硫酸 1 mL, 加热回流 8 h, TLC 监测反应完全后, 减压浓缩除去乙醇, 50 mL 乙酸乙酯溶解残余物, 有机相依次用饱和碳酸氢钠(40 mL×2)、饱和食盐水(30 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤、减压除去有机溶剂得到粗产物, 经快速柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=20:1]纯化得到无色油状物 3.0 g, 产率 99%。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.48~7.36 (m, 10H), 6.63 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.07 (s, 4H), 4.21 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.60 (s, 1H), 1.31 (t, *J*=7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 171.4, 160.1, 137.0, 136.4, 128.7, 128.5, 128.3, 128.1, 127.6, 127.2, 108.6, 101.0, 70.1, 61.0, 41.7, 14.3. HR-ESI-MS calcd for C₂₄H₂₅O₄ [M+H]⁺ 377.1747, found 377.1747.

3.2.4 化合物 **11** 和 **12** 的合成

2-(3,5-双(苄氧基)-2-辛酰基苯基)乙酸乙酯(**11**)的合成: 在室温条件下, 将上述反应所得产物 **10** (752 mg, 2 mmol)溶于 10 mL 三氟乙酸酐, 缓慢滴加正辛酸 (346 mg, 0.38 mL, 2.4 mmol), 搅拌 20 h, 冰浴条件下用饱和

碳酸氢钠溶液调节 pH 值至 7, 乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 饱和食盐水(20 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤、减压除去有机溶剂得到粗产物, 经快速柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=50: 1]纯化得到浅黄色油状物 913 mg, 产率 91%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.41~7.34 (m, 10H), 6.56 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.16 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.84 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.58 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.27~1.20 (m, 11H), 0.88 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 207.0, 171.3, 160.4, 157.9, 136.4, 136.1, 134.6, 128.7, 128.6, 128.2, 127.6, 127.5, 109.2, 99.5, 70.8, 70.2, 60.9, 44.7, 38.9, 31.8, 29.3, 29.2, 24.8, 24.1, 22.6, 14.2, 14.1. HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 503.2792, found 503.2792.

2-(3,5-双(苄氧基)-2-己酰基苯基)乙酸乙酯(**12**): 制备方法与化合物 **11** 类似, 得浅黄色油状物, 产率 90%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.41~7.33 (m, 10H), 6.55 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.14 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.83 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 1.61~1.55 (m, 2H), 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.23~1.16 (m, 4H), 0.83 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 207.1, 171.2, 160.4, 157.9, 136.4, 136.1, 134.6, 128.7, 128.6, 128.2, 127.6, 127.6, 109.2, 99.5, 77.3, 77.1, 76.8, 70.8, 70.2, 60.9, 44.6, 38.9, 31.5, 23.7, 22.5, 14.2, 14.0. HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 475.2479, found 475.2482.

3.2.5 化合物 Csn-B 和 secocurcularin 的合成

2-(3,5-二羟基-2-辛酰基苯基)乙酸乙酯(Csn-B, **2**)的合成: 将上述反应制备的产物 **11** (502 mg, 1 mmol)溶于 10 mL 乙醇和乙酸乙酯(V: V=1: 1)的混合溶剂中, 加入 Pd/C (106 mg, 0.1 mmol), 用氮气在减压条件下置换反应瓶内的空气 8 次, 然后再用氢气置换氮气 8 次, 在氢气氛围下室温搅拌 8 h, TLC 监测反应完全后, 经硅藻土过滤, 滤饼用 50 mL 乙酸乙酯洗涤, 减压浓缩除去溶剂得到粗产物, 经快速柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=3: 1]纯化得到浅黄色固体 305 mg, 产率 95%. m.p. 78~79 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 12.13 (s, 1H), 6.30 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.22 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.84 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.74~1.69 (m, 2H), 1.32~1.26 (m, 2H), 0.90 (t, $J=6.81$, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 206.7, 171.3, 164.5, 160.1, 136.7, 116.6, 112.5, 103.2, 77.2, 77.01, 76.8, 61.6, 43.4, 41.8, 31.7, 29.2, 29.1, 24.1, 22.6, 14.1, 14.0; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 345.1672, found 345.1673.

2-(3,5-二羟基-2-己酰基苯基)乙酸乙酯(Secocurcularin, **4**)的制备方法与 **2** 类似, 得到淡黄色蜡状固体, 产率 94%. m.p. 85~86 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 11.97 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.26 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.82 (s, 1H), 2.82 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.72~1.67 (m, 2H), 1.31~1.67 (m, 7H), 0.89 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 206.7, 171.7, 164.2, 160.3, 136.5, 116.6, 112.7, 103.3, 61.7, 43.4, 41.8, 31.4, 24.6, 22.5, 14.1, 14.0. HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 317.1359, found 317.1358.

3.2.6 2-(3,5-二羟基-2-辛酰基苯基)乙酸乙酯(Csn-A, **1**)的制备

取 Csn-B (33 mg, 0.1 mmol)溶于 1 mL 乙醇, 搅拌溶解后加入氢氧化钠溶液(3 mol/L, 0.5 mL), 搅拌 1 h, 缓慢滴加浓盐酸调节 pH 值为 2, 乙酸乙酯萃取(20 mL×2), 饱和食盐水洗涤有机相(10 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤、减压除去有机溶剂得到粗产物, 经快速柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=1: 1]得到淡黄色固体 28 mg, 产率 95%. m.p. 113~114 °C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 11.97 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.26 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.82 (s, 1H), 2.82 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.72~1.67 (m, 2H), 1.31~1.67 (m, 7H), 0.89 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ : 206.7, 171.7, 164.2, 160.3, 136.5, 116.6, 112.7, 103.3, 61.7, 43.4, 41.8, 31.4, 24.6, 22.5, 14.1, 14.0. HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 317.1359, found 317.1359.

3.2.7 1-庚基-6,8-二羟基异色满-3-酮(Csn-C, **3**)的合成

取 Csn-B (33 mg, 0.1 mmol)溶解于 1 mL 无水乙醇中, 加入硼氢化钠(7.6 mg, 0.2 mmol), 搅拌 24 h, 浓盐酸调节 pH 值至 1, 乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 饱和食盐水洗涤(10 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤、减压除去有机溶剂得到粗品, 经快速柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=2: 1]纯化得淡黄色固体 26 mg, 产率 93%. m.p. 119~122 °C; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 6.22 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.80 (d, $J=19.6$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J=19.6$ Hz, 1H), 1.83~1.77 (m, 2H), 1.55~1.29 (m, 13H), 0.89 (t, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 172.8, 158.2, 153.9, 131.5, 112.5, 104.7, 100.7, 78.8, 35.4, 34.2, 31.6, 29.0, 28.9, 25.3, 22.4, 13.1. HR-ESI-MS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 301.1410, found 301.1410.

辅助材料(Supporting Information) 所有化合物的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱图。这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] Brady, F. S.; Wagenaar, M. M.; Singh, M. P.; Janso, J. E.; Clardy, J. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4043.
- [2] Zhan, Y. Y.; Du, X. P.; Chen, H. Z.; Liu, J. J.; Zhao, B. X.; Huang, D. H.; Li, G. D.; Xu, Q. Y.; Zhang, M. Q.; Weimer, B. C.; Chen, D.; Cheng, Z.; Zhang, L. R.; Li, Q. X.; Li, S. W.; Zheng, Z. H.; Song, S. Y.; Huang, Y. J.; Ye, Z. Y.; Su, W. J.; Lin, S. C.; Shen, Y. M.; Wu, Q. *Nat. Chem. Biol.* **2008**, 4, 548.
- [3] Xia, Z. B.; Cao, X. H.; Rico-Bautista, E.; Yu, J. H.; Chen, L. Q.; Chen, J. B.; Bobkov, A.; Wolf, D. A.; Zhang, X. K.; Dawson, M. I. *Med. Chem. Commun.* **2013**, 4, 332.
- [4] Li, J. F.; Lv, C.; Sun, W. Y.; Li, Z. Y.; Han, X. W.; Li, Y. Y.; Shen, Y. M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, 57, 2191.
- [5] Palumbo-Zerr, K.; Zerr, P.; Distler, A.; Fliehr, J.; Mancuso, R.; Huang, J.; Mielenz, D.; Tomcik, M.; Frnrohr, B. G.; Scholtysek, C.; Dees, C.; Beyer, C.; Krnke, G.; Metzger, D.; Distler, O.; Schett, G.; Distler, J. H. W. *Nat. Med.* **2015**, 21, 150.
- [6] Liu, J. J.; Zeng, H. N.; Zhang, L. R.; Zhan, Y. Y.; Chen, Y.; Wang, Y.; Wang, J.; Xiang, S. H.; Liu, W. J.; Wang, W. J.; Chen, H. Z.; Shen, Y. M.; Su, W. J.; Huang, P. Q.; Zhang, H. K.; Wu, Q. *Cancer Res.* **2010**, 70, 3628.
- [7] Wang, W. J.; Wang, Y.; Chen, H. Z.; Xing, Y. Z.; Li, F. W.; Zhang, Q.; Zhou, B.; Zhang, H. K.; Zhang, J.; Bian, X. L.; Li, L.; Liu, Y.; Zhao, B. X.; Chen, Y.; Wu, R.; Li, A. Z.; Yao, L. M.; Chen, P.; Zhang, Y.; Tian, X. Y.; Beermann, F.; Wu, M.; Han, J. H.; Huang, P. Q.; Lin, T. W.; Wu, Q. *Nat. Chem. Biol.* **2014**, 10, 133.
- [8] Zhan, Y. Y.; Chen, Y. Y.; Zhang, Q.; Zhuang, J. J.; Tian, M.; Chen, H. Z.; Zhang, L. R.; Zhang, H. K.; He, J. P.; Wang, W. J.; Wu, R.; Wang, Y.; Shi, C. F.; Yang, K.; Li, A. Z.; Xin, Y. Z.; Li, T. Y.; Yang, J. Y.; Zheng, Z. H.; Yu, C. D.; Lin, S. C.; Chang, C. S.; Huang, P. Q.; Lin, T. W.; Wu, Q. *Nat. Chem. Biol.* **2012**, 8, 897.
- [9] Abrell, L. M.; Borgeson, B.; Crews, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8983.
- [10] Huang, H.; Zhang, L.; Zhang, X. D.; Ji, X.; Ding, X.; Shen, X.; Jiang, H. L.; Liu, H. *Chin. J. Chem.* **2010**, 28, 1041.
- [11] Yoshida, H.; Morishita, T.; Ohshita, J. *Chem. Lett.* **2010**, 39, 508.
- [12] Delius, M.; Le, C. M.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 15022.
- [13] Zamberlam, C. E. M.; Meza, A.; Leite, C. B.; Marques, M. R.; Lima, D. P.; Beatriz, A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, 23, 124.
- [14] Priebbenow, D. L.; Bolm, Carsten. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7870.
- [15] Vujjini, S. K.; Krishnam, V. R. R. D.; Badarla, K. R.; Vetukuri, V. N. K. V. P. R.; Bandichhor, R.; Kagga, M.; Cherukupally, P. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 3885.
- [16] Li, X.; Reuman, M.; Russell, R. K.; Adams, R.; Ma, R.; Beish, S.; Branum, S.; Youells, S.; Roberts, J.; Jain, N.; Kanojia, R.; Sui, Z. *Org. Process. Res. Dev.* **2007**, 11, 414.
- [17] Bracher, F.; Krauss, J. *Nat. Prod. Lett.* **1998**, 12, 31.
- [18] Cai, Z. Y.; Hector, F. D. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 1582 (in Chinese).
(蔡祖辉, Hector F. DeLuca, 有机化学, **2014**, 34, 1582.)
- [19] Alam, M. M.; Adapa, S. R. *Synth. Commun.* **2003**, 33, 59.
- [20] Wu, W.; Huang, J. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 10189.
- [21] Chen, W.; Hao, H. L.; Zhang, C. L.; Shen, Y. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 797 (in Chinese).
(陈旺, 郝慧琳, 张晨露, 沈月毛, 有机化学, **2014**, 34, 797.)

(Cheng, F.)