(一)-Isochaetominine 推测结构的对映选择性全合成与结构修正

黄培强* 茅中一 耿辉

(福建省化学生物学重点实验室 能源材料化学协同创新中心 厦门大学化学化工学院化学系 厦门 361005)

摘要 报道生物碱 isochaetominine 推测结构 **8** 的对映选择性全合成与结构修正. 采用立体多样性合成策略, 通过 *L*-色氨酸与 *L*-丙氨酸苄酯组合, 以 DMDO 氧化启动的串联反应为关键反应, 经 5 步高效地完成了 isochaetominine 推测结构 **8** 及其立体异构体 (+)-2,3,14-tri-*epi*-chaetominine (**12**) 的全合成. 基于本实验室此前有关毛壳菌素(**1**)立体多样性合成的工作, 天然 isochaetominine 的结构修正为 (一)-11-*epi*-chaetominine (**18**). 我们此前已完成了该天然产物的首次对映选择性全合成(从 *L*-色氨酸出发, 5 步, 总产率 31.6%). 此外, 通过研究色氨酸与缬氨酸叔丁酯组合, 建立了 isochaetominine C 三个非对映立体异构体的立体多样性合成. 最后, 证实了化合物 **13B** 无法进行 C(14)位定点差向异构化, 但可以进行 C(11)和 C(14)双差向异构化.

关键词 生物碱; isochaetominine; 全合成; 结构修正; 立体多样性合成; 差向异构化

Enantioselective Total Synthesis and Structural Revision of (一)-Isochaetominine

Huang, Peiqiang* Mao, Zhongyi Geng, Hui

(Fujian Provincial Key Laboratory of Chemical Biology, Collaborative Innovation Centre of Chemistry for Energy Materials, Department of Chemistry, College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005)

Abstract In this paper, the enantioselective total synthesis and structure revision of the proposed structure of isochaetominine **8** are described. On the basis of the stereodivergent strategy, a highly efficient five-step synthesis of the proposed structure of isochaetominine **8** and its diastereomer (+)-2,3,14-tri-*epi*-chaetominine (**12**) was achieved. The method features the use of *L*-tryptophan and *L*-alanine benzyl ester as the starting materials, and a dimethyldioxirane (DMDO)-triggered tandem reaction as a key step. A comparison of the physical and spectral data of the natural isochaetominine with those of the diastereomers obtained during our previous stereodivergent synthesis of chaetominine (**1**), allowed revising the structure of isochaetominine as (一)-11-*epi*-chaetominine (**18**). The first enantioselective total synthesis of this natural product has been accomplished previously in our laboratories in five steps, 31.6% overall yield from *L*-tryptophan. Besides, an investigation on the *L*-tryptophan and *L*-valine *tert*-butyl ester-based synthesis of isochaetominine C resulted in a stereodivergent synthesis of three diastereomers of isochaetominine C. Finally, it was revealed that attempted site selective epimerization at C(14) of **13B** led to a bis-epimerization at both C(14) and C(11).

Keywords alkaloids; isochaetominine; total synthesis; structural revision; stereodivergent synthesis; epimerization

多样性导向合成(DOS)是随着组合化学的兴起而形成的一个概念^[1]. 相对于传统的目标导向合成(TOS), 多样性导向合成注重结构多样的目标分子, 包括骨架、官能团和立体化学多样性. 目标的改变必然要求对合成观念和策略作相应的调整. 对于目标导向合成, 侧重于针对单一目标分子合成方法的高选择性, 而在多样性导向

合成中, 则以快速获得结构多样的分子为要. 同时, 一个反应生成大致等量且易于分离的两个或多个异构体也是其内在要求. 这样的方法不但对于化合物库的建立和活性筛选十分重要, 对于天然产物全合成同样具有重要意义^[2~6]. 因为绝大多数天然产物具有非平面的三维结构, 不同立体异构体表现出不同的生理活性, 而且愈

* E-mail: pqhuang@xmu.edu.cn

Received December 10, 2015; revised and published online December 15, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21472153) and the Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team in University of Ministry of Education.

国家自然科学基金(No. 21472153)和教育部长江学者和创新团队发展计划资助项目.

来愈多的例子揭示了同一分子的不同非对映立体异构体同时存在于自然界的现象^[7].

内生真菌是结构多样且具有重要生理活性天然产物的丰富来源^[8~10]. 2006 年, 谭仁祥课题组从取自南沙参(*Adenophora axilliflora*, 杏叶沙参)叶子的内生真菌毛壳菌属 IFB-E015 (*Chaetomium* sp. IFB-E015) 的固态培养基中分离到毛壳菌素(chaetominine, **1**, 图 1)^[11]. 该天然产物是一新颖骨架的三肽衍生物. 由于分子中含有喹唑啉酮环, 因此也被归入喹唑啉酮类生物碱^[12,13]. 在谭小组的工作发表后, 其他实验室也分别从贵州省收集到的陆生真菌 *Aspergillus* sp. HT-2^[14] 和寄附于苦竹(*Pleio-blastus amarus*)的内生真菌 *Aspergillus* sp. YL-6^[15] 分离到毛壳菌素(**1**). 值得注意的是, 近年来多个研究小组分别报道从不同来源的内生菌分离鉴定出毛壳菌素的同系物及其非对映立体异构体, 包括(–)-pseudofischerine (**2**)^[16], (–)-aniquinazoline D (**3**)^[17], (–)-isochaetominines A~C (**4~6**)^[18] 和(+)-14-*epi*-isochaetominine C (**7**)^[18].

基于本课题组对含氮化合物, 特别是生物碱合成的长期兴趣^[19~22], 以及近年来对步骤经济型合成方法学的关注^[23,24], 我们在 2009 年发展了从 *D*-色氨酸出发经四步合成(–)-毛壳菌素(**1**)的简洁全合成^[25]. 通过对该法的深入研究^[26,27], 我们进一步发展了从 *L*-色氨酸出发的五步合成法^[28]. 这两条路线是迄今^[29~34]步骤最短、总产率最高的全合成. 根据我们合成路线中关键的吡啶环氧化生成两个接近等量非对映立体异构体的特点, 以及文献报道不同的真菌可产生毛壳菌素(**1**)的同系物及其非对映立体异构体^[16~18], 我们新近完成了 isochaetominine C (**6**)全部八个 2,3-顺式非对映立体异构体的全合成^[35], 由此把文献报道天然产物(–)-pseudo-

fischerine 和(–)-aniquinazoline D 的推测结构 **2**^[16]和 **3**^[17]更正为(–)-isochaetominine C (**6**).

最近, 姜红祥课题组^[36]报道从中国苔类植物 *Heteroscyphus tener* (STEPH.) SCHIFFN 内生菌 *Aspergillus fumigatus* 的培养液分离出毛壳菌素(**1**)及其非对映立体异构体 isochaetominine 等天然产物. 初步的生物活性测试显示这些化合物对 PC3 细胞株表现出弱的细胞毒性. 作者基于生源合成的观点, 结合对毛壳菌素(**1**)与 isochaetominine 的圆二色光谱(CD 谱)比对分析, 推测 isochaetominine 为毛壳菌素(**1**)的立体异构体 **8**, 并推测其绝对构型为 2*S*,3*S*,11*S*,14*S*. 基于前述本课题组对毛壳菌素类生物碱的研究兴趣, 我们决定开展 isochaetominine 推测结构 **8**的全合成研究, 并对采用不同氨基酸酯合成毛壳菌素类生物碱进行比对研究. 本文报道这些研究的结果.

1 结果与讨论

1.1 Isochaetominine 推测结构 **8** 的对映选择性全合成及其结构修正

由于 isochaetominine 推测结构 **8** 为 C(11)-C(14)顺式立体结构, 其合成需要采用本实验室发展的第三代合成策略^[35], 即 *L*-色氨酸与 *L*-丙氨酸苄酯组合. 基于这一策略, 我们依 Scheme 1 进行了 isochaetominine 推测结构 **8** 的全合成. 合成始于 *L*-色氨酸的 *N*-邻硝基苯甲酰化, 所得色氨酸衍生物 **9** 与丙氨酸苄酯的对甲苯磺酸盐缩合, 得二肽衍生物 **10A**, 收率 91%. 在优化条件下, **10A** 经史达清等^[37]的喹唑啉-4(3*H*)酮合成法转化为 **11A**, 收率 95%. 接着进行关键的环氧化启动的串联反应. 为此,

图 1 文献报道的毛壳菌素类生物碱的结构

Figure 1 The reported structures of chaetominine-type alkaloids

图式 1 Isochaetominine 推测结构 **8** 及其立体异构体的全合成和 **13B** 的差向异构化Scheme 1 Total synthesis of the proposed structure of isochaetominine (**8**) and diastereomers, and epimerizations of **13B**

11A 与 DMDO 在丙酮中, -78°C 下反应 1 h, 接着加入 $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$, 并在 -15°C 下反应 30 min, 以 35% 和 44% 的产率得到化合物 **12** 和 **13A**。前者为 β -环氧化立体异构体(未画出)经单环化中间体 **14A** 的串联双环化产物, 后者为 α -环氧化立体异构体(未画出)的单环化产物。化合物 **13A** 经钨/碳催化氢解去苄基和在叶蕴华缩合试剂(DEPBT)^[38~41] 作用下内酰胺化, 生成天然产物 isochaetominine 的推测结构 **8**^[36], 两步总产率为 73%。然而, 合成产物与天然产物 isochaetominine^[36] 的核磁共振氢谱和碳谱不一致。此外, 文献报道的天然产物的比旋光值 $\{[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 110.9 (c\ 0.1, \text{CH}_3\text{OH})\}$ 与我们合成产物的比旋光值 $\{[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 57.7 (c\ 1.0, \text{CH}_3\text{OH})\}$ 同样存在很大的差异。

得益于本实验室在毛壳菌素类生物碱立体多样性合成方面的积累, 我们先后合成了毛壳菌素类生物碱多

个非对映立体异构体^[25~28,35]。把它们与天然 isochaetominine 的核磁共振氢谱和碳谱进行比对筛查, 发现本实验室此前从 *L*-色氨酸合成毛壳菌素(**1**)及其立体异构体 **17** 时得到的 **(-)-11-*epi*-chaetominine (18)** (Scheme 2)^[28] 与天然 isochaetominine 的数据一致, 且比旋光值接近 $\{18: [\alpha]_{\text{D}}^{20} - 98.0 (c\ 0.50, \text{CH}_3\text{OH}); 8: [\alpha]_{\text{D}}^{25} - 110.9 (c\ 0.1, \text{CH}_3\text{OH})\}$ 。据此, 我们判断文献报道的天然 isochaetominine 的结构^[36] 应修正为 **(-)-11-*epi*-chaetominine (18)**, 其绝对构型为 2*S*, 3*S*, 11*R*, 14*R*。

1.2 Isochaetominine C 类生物碱三个非对映立体异构体的立体多样性合成

在完成了 isochaetominine 推测结构 **8** 的对映选择性全合成后, 我们转向研究毛壳菌素类生物碱的第三代合成策略(色氨酸与 α -氨基酸苄酯组合)^[35] 的另一形式, 即

图式 2 本课题组先前报道的从 *L*-色氨酸立体多样性合成毛壳菌素(1)和(-)-11-*epi*-chaetominine (18)的关键步骤

Scheme 2 The key steps in our previous stereodivergent synthesis of chaetominine (1) and (-)-11-*epi*-chaetominine (18) from *L*-Trp

基于色氨酸与 α -氨基酸叔丁酯组合的合成路线(Scheme 3). 为此, 把(*R*)-9^[26,27]与缬氨酸叔丁酯的盐酸盐缩合得二肽衍生物 19A, 后者经还原喹啉酮化得 20A, 产率 95%. 然而, 二肽衍生物 20A 经 DMDO 氧化, 然后用 $K_2CO_3/MeOH$ 作用于现场生成的环氧中间体的非对映立体异构体混合物($-15\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min)后未得到预期的环氧开环产物 21 和 23. 在 $0\sim 5\text{ }^\circ\text{C}$ (冰浴)下反应 30 min 后, 分到两个组份. 通过分析下一步反应的产物结构和比例, 推测第一个组分为非对映立体异构体 21, 第二个组分为柱层析无法分离的两个非对映立体异构体 22 和 23 的混合物. 根据前文和本文的结果^[26-28,35], 22 和 23 这样的 3,14-反式-非对映立体异构体的甲酯和苄酯类似物(例如, 14A 和 14B, 按毛壳菌素环系编号, 下同)一旦生成, 即发生串联内酰胺化反应, 直接形成相应的双环化产物. 然而, 22 和 23 的混合物即便在室温下也未形成内酰胺化产物 7 和 3. 甲酯/苄酯与叔丁酯的这一反应性差异可归咎于叔丁酯的位阻. 接着, 把 21 用三氟乙酸去叔丁基保护基, 然后在叶蕴华试剂作用下环化得内酰胺化产物 6, 产率为 80%. 依同法, 混合组份 22/23 被转化为可通过柱层析分离的环化产物 7 和 3, 得率分别为 31% 和 50%.

值得注意的是, 此前二肽衍生物如 11A (Scheme 1) 和 15 (Scheme 2) 的环氧化串联反应只生成两个非对映立体异构体, 而 20A 经 DMDO 氧化、 $K_2CO_3/MeOH$ 处理生成三个非对映立体异构体 21~23. 这可能是因为此前 11A 和 15 在 DMDO 环氧化后与 $K_2CO_3/MeOH$ 反应是在 $-15\text{ }^\circ\text{C}$ 下进行, 而现在 20A 的反应在冰浴下进行, 致使部分 3,14-顺式非对映立体异构体 21 在 C(14)

位发生差向异构化, 转化为 3,14-反式非对映立体异构体 22. 为验证这一立体多样性反应是否适应于其它二肽酯, 我们依相同的合成路线(Scheme 3)合成了二肽甲酯衍生物 20B. 20B 经 DMDO 氧化、在 $-15\text{ }^\circ\text{C}$ 下与 $K_2CO_3/MeOH$ 作用只生成两个产物 3 和 24, 产率分别为 35% 和 42%(见 Scheme 3 右下方括号内), 而在 $0\sim 5\text{ }^\circ\text{C}$ 下与 $K_2CO_3/MeOH$ 作用后的确生成三个产物 3, 24 和 7. 化合物 3 和 7 为 C(3)/C(14)反式的两立体异构体(未画出, 参见其叔丁酯类似物 22 和 23)在反应中($0\sim 5\text{ }^\circ\text{C}$ 下)进一步环化形成的双环产物. 7 的形成表明在 $0\sim 5\text{ }^\circ\text{C}$ 下 C(3)/C(14)顺式-单环化立体异构体 24 与 K_2CO_3 进一步发生 C(14)位选择性差向异构化反应. 化合物 24 和 7 的合并产率为 43%, 与在 $-15\text{ }^\circ\text{C}$ 下反应所得 24 的产率 (42%)一致, 可资旁证.

1.3 化合物 13B 的差向异构化研究

在毛壳菌素类生物碱的全合成研究中, 我们先后进行了关键中间体的 C(14)位选择性差向异构化和 C(11)位及 C(14)位的双差向异构化反应^[25-28,35]. 尤其是在从 *L*-色氨酸合成毛壳菌素(1)时, 成功实现了在 16 的 C(14)位定点差向异构化从而经串联内酰胺化直接转化为毛壳菌素(1) (Scheme 2). 为了解这一反应是否适应于 C11 位异丙基同系物, 我们合成了 13B (Scheme 1). 13B 与 DMAP 在甲苯中回流 3 d 后, 直接以 74% 的产率生成 C(11), C(14)位双差向异构化产物 *ent*-7, 未能得到 C(14)位单差向异构化产物 3. 13B 转化为 3 的更佳条件是与 MeONa 在 MeOH 中反应, 得率为 89%.

图式 3 Isochaetominine C 类生物碱三个非对映立体异构体的立体多样性合成

Scheme 3 Stereodivergent synthesis of three diastereomers of isochaetominine C-type alkaloids

2 结论

基于此前合成 isochaetominines A~C 时发展的策略, 我们从 *L*-色氨酸和 *L*-丙氨酸苄酯出发, 经关键的环氧化串联反应^[42]和无差向异构化内酰胺化, 以 5 步, 25%的总产率完成了 isochaetominine 推测结构 8 及其立体异构体(+)-2,3,14-*tri-epi*-chaetominine (12, 4 步, 总产率 28%)的对映选择性和立体多样性全合成. 合成产物与报道的天然产物的核磁共振氢谱、碳谱及旋光值不一致, 表明推测结构 8 非天然 isochaetominine 的实际结构. 通过与本实验室先前通过立体多样性方法合成的毛壳菌素类生物碱多个非对映立体异构体对比, 我们判断天然 isochaetominine 的结构应修正为(-)-11-*epi*-chaetominine (18), 绝对构型为 2*S*,3*S*,11*R*,14*R*^[43]. 本实验室此前已完成了该天然产物的首次对映选择性全合成 (Scheme 2: 从 *L*-色氨酸出发, 5 步, 总产率 31.6%)^[28]. 此

外, 通过研究色氨酸与缬氨酸叔丁酯组合, 发现如果二肽衍生物(例如 20A)的环氧化串联反应在冰浴温度下进行, 可一步生成三个立体异构体. 实验结果显示, 从 *L*-色氨酸合成毛壳菌素(1)时化合物 16 的 C(14)位点差向异构化无法在 C(11)位异丙基同系物 13B 上实现, 但可得 C(11), C(14)位双差向异构化产物.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点由 Büchi 公司 M560 型熔点仪测定(温度未校正); 旋光由 AntonPaar 公司 MCP500 型旋光仪测定; 红外谱图由 Nicolet Avatar 330 FT-IR 测定(KBr 盐片); 核磁共振氢谱和碳谱(¹H NMR 和 ¹³C NMR)由 Bruker 公司的 AV-400/500 型核磁共振仪(400 MHz/100 MHz、500 MHz/125 MHz)测定, 以 TMS ($\delta=0$)作内标; 质谱由 Bruker 公司的 Dalton ESquire 3000 plus LC-MS 测定; 高

分辨质谱由 7.0T FT-MS 设备测定. 柱色谱采用 300~400 目硅胶(烟台江友硅胶开发有限公司); 洗脱剂采用 60~90 °C 石油醚; 所用其他溶剂均用标准方法纯化后使用. 叶蕴华试剂(DEPBT)为英文名称 3-(diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotrizin-4(3*H*)-one 的缩写, 一种已商品化的缩合剂, 用于酰胺键的形成. 叶蕴华试剂首次报道于 1996 年, 现已成为一种重要的成肽试剂, 可用于线形肽和环肽的合成, 适用于溶液法与固相肽合成法. 除了高效, 底物适用性广, 可用于大环内酰胺化反应外, 其最突出的特点是几乎不引起外消旋^[38~41].

3.2 实验方法

3.2.1 色氨酸衍生物(*R*)-**9**和(*S*)-**9**的合成

从 *D*-色氨酸^[26]合成(*R*)-**9**以及从 *L*-色氨酸^[27,28]合成(*S*)-**9** 在我们之前的工作中已报道^[26~28].

3.2.2 二肽衍生物 **10A**, **10B**, **19A** 和 **19B** 的合成

通用合成步骤 A: 将化合物 **9** (5.09 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)中, 氮气保护, -20 °C 下依次加入 *N*-甲基吗啉和氯甲酸异丁酯, 在此温度下反应 15 min; 在 -78 °C 下向体系中缓慢加入氨基酸酯的盐与 *N*-甲基吗啉的四氢呋喃溶液. 混合物在 -20 °C 下反应 12 h. 然后向体系中加入饱和的氯化铵溶液终止反应, 并加水稀释. 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩. 残留物通过硅胶柱层析 [*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=2:3]分离纯化得二肽衍生物.

按照通用合成步骤 A, (*S*)-**9** (1.80 g, 5.09 mmol)与 *L*-丙氨酸苄酯对甲苯磺酸盐(3.57 g, 10.18 mmol)反应得二肽衍生物(*S*)-2-[(*S*)-3-(1*H*-吡啶-3-基)-2-(2-硝基苯甲酰胺)-丙酰胺]-3-甲基丁酸苄酯(**10A**) (2.38 g, 产率 91%), 黄色固体. m.p. 134~135 °C (EtOAc); $[\alpha]_D^{20} + 21.3$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.22 (s, 1H), 7.97 (dd, *J*=8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.55~7.45 (m, 2H), 7.40~7.28 (m, 6H), 7.25~7.22 (m, 1H), 7.14 (dd, *J*=7.2, 7.0 Hz, 1H), 7.09~7.03 (m, 2H), 6.88 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.55 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.10 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 5.07 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 4.97~4.90 (m, 1H), 4.49~4.41 (m, 1H), 3.45 (dd, *J*=14.8, 5.9 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J*=14.8, 7.6 Hz, 1H), 1.30 (d, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 172.1, 170.4, 166.2, 146.3, 136.1, 135.3, 133.6, 132.3, 130.5, 128.6 (3), 128.4, 128.1 (2), 127.5, 124.5, 123.5, 122.1, 119.6, 118.7, 111.2, 110.2, 67.1, 54.2, 48.5, 27.7, 17.9; IR (film) $\nu_{\max}$: 3409, 3605, 2926, 1740, 1646, 1531, 1455, 1350, 1198, 1153, 741 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z* (%): 537 ([*M* + Na]⁺, 100); HRMS-ESI calcd for C₂₈H₂₆N₄O₆Na ([*M* + Na]⁺):

537.1745, found 537.1748.

按照通用合成步骤 A, (*S*)-**9** (1.80 g, 5.09 mmol)与 *L*-缬氨酸甲酯盐酸盐(1.69 g, 10.18 mmol)反应得二肽衍生物(*S*)-2-[(*S*)-3-(1*H*-吡啶-3-基)-2-(2-硝基苯甲酰胺)-丙酰胺]-3-甲基丁酸甲酯(**10B**) (2.16 g, 产率 91%), 黄色固体. m.p. 88~90 °C (EtOAc); $[\alpha]_D^{20} + 24.4$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.36 (s, 1H), 8.05~7.98 (m, 1H), 7.70 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.60~7.45 (m, 2H), 7.37~7.29 (m, 2H), 7.21~7.14 (m, 2H), 7.13~7.07 (m, 1H), 6.83 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.40 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.99 (td, *J*=7.7, 6.4 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J*=8.0, 5.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.50 (dd, *J*=14.8, 6.4 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J*=14.8, 7.3 Hz, 1H), 2.10~1.99 (m, 1H), 0.83 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.78 (d, *J*=6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 171.5, 170.8, 166.2, 146.4, 136.2, 133.6, 132.4, 130.6, 128.7, 127.4, 124.5, 123.5, 122.2, 119.8, 118.8, 111.2, 110.3, 57.7, 54.4, 52.0, 31.0, 28.0, 18.7, 17.8, 14.2; IR (film) $\nu_{\max}$: 3300, 1757, 1634, 1530, 1456, 1435, 1348, 1210, 746 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z* (%): 489 ([*M* + Na]⁺, 100); HRMS-ESI calcd for C₂₄H₂₇N₄O₆ ([*M* + H]⁺): 467.1925, found 467.1929.

按照通用合成步骤 A, (*R*)-**9** (1.80 g, 5.09 mmol)与 *L*-缬氨酸叔丁酯盐酸盐(2.13 g, 10.18 mmol)反应得二肽衍生物(*S*)-2-[(*R*)-3-(1*H*-吡啶-3-基)-2-(2-硝基苯甲酰胺)-丙酰胺]-3-甲基丁酸叔丁酯(**19A**) (2.40 g, 产率 92%), 黄色固体. m.p. 78~80 °C (EtOAc); $[\alpha]_D^{20} - 16.2$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.32 (s, 1H), 8.04~7.97 (m, 1H), 7.69 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.57~7.46 (m, 2H), 7.34 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.22~7.14 (m, 2H), 7.13~7.07 (m, 2H), 6.66 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.48 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J*=14.3, 7.4 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J*=8.0, 5.1 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J*=14.8, 6.4 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J*=14.8, 7.6 Hz, 1H), 2.05~1.93 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.76 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 0.75 (d, *J*=6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 170.6, 170.5, 166.3, 146.3, 136.3, 133.7, 132.4, 130.5, 128.6, 127.5, 124.5, 123.0, 122.3, 119.8, 118.8, 111.3, 110.5, 82.0, 58.0, 54.3, 31.1, 28.0 (3), 27.8, 18.5, 17.6; IR (film) $\nu_{\max}$: 3410, 2965, 1736, 1656, 1527, 1354, 1262, 1149, 1076, 797 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z* (%): 531 ([*M* + Na]⁺, 100); HRMS-ESI calcd for C₂₇H₃₂N₄O₆Na ([*M* + Na]⁺): 531.2214, found 531.2218.

按照通用合成步骤 A, (*R*)-**9** (1.80 g, 5.09 mmol)与 *L*-缬氨酸甲酯盐酸盐(2.13 g, 10.18 mmol)反应得二肽衍生物(*S*)-2-[(*R*)-3-(1*H*-吡啶-3-基)-2-(2-硝基苯甲酰胺)-丙酰胺]-3-甲基丁酸甲酯(**19B**) (2.19 g, 产率 93%), 黄色固

体. m.p. 78 ~ 81 °C (EtOAc); $[\alpha]_D^{20}$ - 24.8 (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.45 (s, 1H), 7.99~7.92 (m, 1H), 7.64 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.54~7.44 (m, 2H), 7.32 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.19~7.11 (m, 2H), 7.10~7.03 (m, 2H), 6.69 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.10 (ddd, *J*=7.8, 7.1, 6.5 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J*=8.0, 5.4 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.42 (dd, *J*=14.8, 6.7 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J*=14.8, 7.3 Hz, 1H), 2.06~1.92 (m, 1H), 0.75 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 0.73 (d, *J*=6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 172.0, 170.8, 166.5, 146.2, 136.2, 133.7, 132.3, 130.5, 128.6, 127.5, 124.4, 123.2, 122.2, 119.7, 118.6, 111.3, 110.2, 57.7, 54.2, 52.0, 30.8, 27.6, 18.6, 17.8; IR (film) $\nu_{\max}$: 3300, 1757, 1634, 1530, 1456, 1435, 1348, 1210, 746 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z* (%): 489 ([M+Na]⁺, 100); HRMS-ESI calcd for C₂₄H₂₆N₄O₆Na ([M+Na]⁺): 489.1745, found 489.1750.

3.2.3 化合物 11A, 11B, 20A 和 20B 的合成

通用合成步骤 B: 在 0 °C 下向锌粉(776 mg, 11.94 mmol)的四氢呋喃(50 mL)悬浮液中滴加四氯化钛(0.66 mL, 5.98 mmol). 在 50 °C 下反应 1 h 后, 反应体系降到 0 °C, 向体系中加入二肽衍生物(1.50 mmol)与原甲酸三甲酯(0.66 mL, 5.98 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液. 在此温度下, 反应 24 h. 然后向体系中加入饱和的氯化钠溶液终止反应, 并搅拌 2 h. 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩. 残留物通过硅胶柱层析 [*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=3:1 到 *V*(二氯甲烷): *V*(甲醇)=40:1] 分离纯化得喹唑啉酮衍生物.

按照通用合成步骤 B, 10A (771 mg, 1.50 mmol) 的反应得化合物 (S)-2-[(S)-3-(1*H*-咪唑-3-基)-2-(4-氧代喹唑啉-3(4*H*)-基)-丙酰胺]丙酸苄酯(11A) (704 mg, 产率 95%), 白色固体. m.p. 114~115 °C (EtOAc); $[\alpha]_D^{20}$ - 23.6 (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.40 (s, 1H), 8.22 (dd, *J*=7.9, 0.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76~7.66 (m, 2H), 7.55 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.45 (td, *J*=7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.39~7.28 (m, 5H), 7.25~7.22 (m, 1H), 7.12 (t, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.02 (t, *J*=7.1 Hz, 1H), 6.95 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.85 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.12 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 5.08 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 4.57~4.48 (m, 1H), 3.68 (dd, *J*=14.8, 8.2 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J*=14.8, 7.6 Hz, 1H), 1.29 (d, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 172.0, 168.6, 161.2, 147.5, 144.5, 136.1, 135.3, 134.5, 128.6 (2), 128.5, 128.1 (2), 127.5, 127.2, 126.9, 126.8, 123.2, 122.3, 121.4, 119.7, 118.3, 111.3, 109.4, 67.1, 56.4, 48.6, 27.3, 17.8; IR (film) $\nu_{\max}$:

3416, 2084, 1658, 1610, 1456, 1327, 1197, 1160, 1076, 741 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z* (%): 494 ([M+Na]⁺, 100); HRMS-ESI calcd for C₂₉H₂₆N₄O₄Na ([M+Na]⁺): 517.1846, found 517.1851.

按照通用合成步骤 B, 10B (700 mg, 1.50 mmol) 的反应得化合物 (S)-2-[(S)-3-(1*H*-咪唑-3-基)-2-(4-氧代喹唑啉-3(4*H*)-基)-丙酰胺]-3-甲基丁酸甲酯(11B) (634 mg, 产率 95%), 白色固体. m.p. 205~207 °C (EtOAc); $[\alpha]_D^{20}$ + 28.6 (*c* 1.0, THF); ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ : 10.03 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.13 (dd, *J*=8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.78~7.72 (m, 1H), 7.72~7.67 (m, 1H), 7.62~7.57 (m, 1H), 7.49~7.43 (m, 1H), 7.33~7.28 (m, 1H), 7.19 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.08~7.02 (m, 1H), 7.00~6.95 (m, 1H), 6.12 (dd, *J*=10.0, 6.3 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J*=8.5, 6.0 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J*=14.5, 8.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.64 (dd, *J*=14.5, 7.0 Hz, 1H), 2.18~2.08 (m, 1H), 0.90 (d, *J*=1.1 Hz, 3H), 0.88 (d, *J*=1.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆) δ : 171.8, 169.9, 160.8, 148.1, 146.2, 136.9, 134.3, 127.5, 126.9, 126.7, 124.1, 121.9, 121.7, 119.0, 118.7, 111.6, 109.4, 58.2, 56.4, 51.6, 30.8, 27.2, 18.7, 17.8; IR (film) $\nu_{\max}$: 3330, 1743, 1665, 1600, 1549, 1462, 1434, 1204, 1162, 749 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z* (%): 447 ([M+H]⁺, 100); HRMS-ESI calcd for C₂₅H₂₆N₄O₄ ([M+H]⁺): 447.2027, found 447.2032.

按照通用合成步骤 B, 19A (762 mg, 1.50 mmol) 的反应得化合物 (S)-2-[(R)-3-(1*H*-咪唑-3-基)-2-(4-氧代喹唑啉-3(4*H*)-基)-丙酰胺]-3-甲基丁酸叔丁酯(20A) (695 mg, 产率 95%), 白色固体. m.p. 89~91 °C (EtOAc); $[\alpha]_D^{20}$ + 55.7 (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.42 (s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.26 (dd, *J*=8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.75~7.63 (m, 3H), 7.45 (td, *J*=7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.16 (td, *J*=7.4, 0.8 Hz, 1H), 7.10 (td, *J*=7.4, 0.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.75 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J*=8.4, 7.3 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J*=8.3, 5.0 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J*=14.5, 8.7 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J*=14.5, 7.1 Hz, 1H), 2.04~1.93 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 0.71 (d, *J*=6.2 Hz, 3H), 0.69 (d, *J*=6.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 169.9, 168.5, 161.1, 147.5, 144.3, 136.3, 134.4, 127.4, 127.1, 126.9, 126.8, 123.2, 122.3, 121.5, 119.8, 118.4, 111.3, 109.5, 82.0, 58.1, 56.7, 31.0, 27.8 (3), 27.4, 18.5, 17.6; IR (film) $\nu_{\max}$: 3420, 2102, 1658, 1476, 1369, 1196, 1142, 1076, 742 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z* (%): 511 ([M+Na]⁺, 100), HRMS-ESI calcd for C₂₈H₃₂N₄O₄Na ([M+Na]⁺): 511.2316, found 511.2318.

按照通用合成步骤 B, **19B** (700 mg, 1.50 mmol) 的反应得化合物 (S)-2-[(R)-3-(1*H*-吡啶-3-基)-2-(4-氧代喹啉-3(4*H*)-基)-丙酰胺]-3-甲基丁酸甲酯 (**20B**) (634 mg, 产率 95%), 白色固体. m.p. 202 ~ 204 °C (EtOAc); $[\alpha]_D^{20} + 53.2$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.41 (s, 1H), 8.25 (dd, *J*=7.8, 0.9 Hz, 1H), 8.22 (br s, 1H), 7.75~7.64 (m, 3H), 7.44 (td, *J*=7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.17 (td, *J*=7.4, 0.8 Hz, 1H), 7.09 (td, *J*=7.4, 0.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.84 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 5.85 (dd, *J*=8.7, 7.3 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J*=8.3, 5.0 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J*=14.5, 8.7 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.45 (dd, *J*=14.5, 7.0 Hz, 1H), 2.06~1.95 (m, 1H), 0.72 (d, *J*=6.3 Hz, 3H), 0.70 (d, *J*=6.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 171.5, 168.9, 161.2, 147.4, 144.3, 136.2, 134.5, 127.4, 127.2, 126.8, 126.8, 123.2, 122.3, 121.4, 119.8, 118.4, 111.3, 109.4, 57.7, 56.4, 52.0, 30.8, 27.4, 18.6, 17.6; IR (film) $\nu_{\max}$: 3330, 1743, 1665, 1600, 1549, 1462, 1434, 1204, 1162, 749 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z* (%): 469 ([M+Na]⁺, 100); HRMS-ESI calcd for C₂₅H₂₆N₄O₄Na ([M+Na]⁺): 469.1846, found 469.1851.

3.2.4 化合物 **3**, **7**, **12**, **13A**, **13B**, **20B**, **21**, **22**, **23** 和 **24** 的合成

通用合成步骤 C: 将喹啉酮衍生物溶于无水丙酮 (2.0 mL) 中, -78 °C 下滴入 0.044 mol/L 的 DMDO 的丙酮溶液 (19 mL, 0.76 mmol), 反应 1 h 后向体系中加入碳酸钾/甲醇溶液 (94 mg/10 mL), 体系温度升至 -15 °C 或 0 °C, 反应 30 min. 然后向体系中加入饱和氯化铵溶液终止反应, 并浓缩. 加水稀释, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩. 残留物通过硅胶柱层析 [*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=1:1] 分离纯化得产物.

按照通用合成步骤 C, **11A** (173 mg, 0.35 mmol) 的反应得 (+)-2,3,14-tri-*epi*-chaetominine (**12**) (46 mg, 产率 35%) 和 (S)-2-[(3*S*,4*aS*,9*aR*)-4*a*-羟基-2-氧代-3-(4-氧代喹啉-3(4*H*)-基)-2,3,4,4*a*,9,9*a*-六氢-1*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡啶-1-基]丙酸苄酯 (**13A**) (67 mg, 产率 44%).

(+)-2,3,14-Tri-*epi*-chaetominine (**12**) 的数据与前文报道^[35]一致.

化合物 **13A**: 白色固体. m.p. 140 ~ 141 °C (EtOAc); $[\alpha]_D^{20} + 114.7$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.19 (dd, *J*=8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.79~7.63 (m, 3H), 7.45 (ddd, *J*=8.2, 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.42~7.30 (m, 6H), 7.19 (td, *J*=7.8, 0.9 Hz, 1H), 6.88 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.40 (s, *J*=4.0 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 5.24~5.05 (m, 3H), 4.53 (d, 1H), 3.54

(s, 1H), 2.87 (dd, *J*=11.5, 11.5 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J*=11.5, 4.0 Hz, 1H), 1.60 (d, *J*=7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 172.1, 169.4, 160.6, 148.0, 147.4, 144.8, 135.1, 134.9, 134.4, 130.8, 128.7 (3), 128.6, 128.4 (2), 127.3, 127.3, 126.9, 123.9, 121.7, 120.8, 110.4, 81.9, 79.9, 67.8, 52.9, 41.8, 15.8 [一个 C 由于 C(9)—N 键旋转缓慢而未观察到]; IR (film) $\nu_{\max}$: 3338, 2925, 1740, 1678, 1612, 1475, 1247, 753 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z* (%): 485 ([M+Na]⁺, 100).

按照通用合成步骤 C, **11B** (183 mg, 0.35 mmol) 的反应得 (+)-(2*R*,3*R*,11*S*,14*S*)-14-*epi*-isochaetominine C (**7**) (51 mg, 产率 36%) 和 (S)-2-[(3*S*,4*aS*,9*aR*)-4*a*-羟基-2-氧代-3-(4-氧代喹啉-3(4*H*)-基)-2,3,4,4*a*,9,9*a*-六氢-1*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡啶-1-基]-3-甲基丁酸甲酯 (**13B**) (70 mg, 产率 45%).

(+)-14-*epi*-Isochaetominine C (**7**) 的数据与前文报道^[35]一致.

化合物 **13B**: 白色固体. m.p. 136 ~ 138 °C (EtOAc); $[\alpha]_D^{20} + 120.2$ (*c* 1.0, THF); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.18 (dd, *J*=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.74~7.58 (m, 3H), 7.47~7.40 (m, 1H), 7.32 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.22~7.15 (m, 1H), 6.86 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.70 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 5.46 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 5.41 (br s, 1H), 4.70 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.61 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.93~2.71 (m, 1H), 2.54 (dd, *J*=12.1, 3.8 Hz, 1H), 2.34~2.22 (m, 1H), 1.08 (d, *J*=4.8 Hz, 3H), 1.07 (d, *J*=4.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 171.9, 170.0, 160.5, 148.0, 147.3, 145.0, 134.4, 130.8, 129.1, 127.3, 127.2, 126.9, 123.9, 121.7, 120.9, 110.6, 82.2, 80.0, 63.4, 63.4, 52.5, 41.9, 29.4, 20.1, 19.5 [一个 C 由于 C(9)—N 键旋转缓慢而未观察到]; IR (film) $\nu_{\max}$: 3390, 2954, 1761, 1686, 1603, 1458, 1230, 1007, 776 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z* (%): 463 ([M+Na]⁺, 100); HRMS-ESI calcd for C₂₅H₂₆N₄O₅ ([M+H]⁺): 463.1976, found 463.1981.

按照通用合成步骤 C, **20A** (244 mg, 0.50 mmol) 的反应得 (S)-2-[(3*R*,4*aR*,9*aS*)-4*a*-羟基-2-氧代-3-(4-氧代喹啉-3(4*H*)-基)-2,3,4,4*a*,9,9*a*-六氢-1*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡啶-1-基]-3-甲基丁酸叔丁酯 (**21**) (55 mg, 产率 22%) 和化合物 **22** 与 **23** 的混合物 135 mg, 按下一步反应的产物比例推测, 产率分别为 21% 和 33%.

化合物 **21**: 白色固体. m.p. 156 ~ 158 °C (EtOAc); $[\alpha]_D^{20} - 183.8$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.20 (dd, *J*=8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.74~7.58 (m, 3H), 7.47~7.42 (m, 1H), 7.30 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.21~7.16 (m, 1H), 6.82 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.68 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.50 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 5.34 (br s, 1H), 5.21 (d, *J*=4.1

Hz, 1H), 4.86 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.00~2.75 (m, 1H), 2.54 (dd, $J=12.1$, 3.8 Hz, 1H), 2.29~2.16 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.14 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 172.2, 170.4, 160.5, 148.4, 147.3, 145.2, 134.3, 130.9, 129.1, 127.2, 127.1, 127.0, 123.7, 121.8, 120.2, 110.2, 82.6, 80.2, 79.7, 61.4, 41.3, 29.1, 28.0 (3), 19.4, 18.9 [一个 C 由于 C(9)—N 键旋转缓慢而未观察到]; IR (film) ν_{max} : 3394, 2925, 1722, 1683, 1613, 1471, 1369, 1292, 1146, 1076, 756 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z (%): 527 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 527.2265, found 527.2267.

按照通用合成步骤 C, **20B** (224 mg, 0.50 mmol) 的反应得(—)-aniquinazoline D 的推测结构[(2*S*,3*S*,11*S*,14*R*)-**3**] (65 mg, 产率 30%) 和(*S*)-2-[(3*R*,4*aR*,9*aS*)-4*a*-羟基-2-氧代-3-(4-氧代喹唑啉-3(4*H*)-基)-2,3,4,4*a*,9,9*a*-六氢-1*H*-吡啶并[2,3-*b*]咪唑-1-基]-3-甲基丁酸甲酯(**24**) (61 mg, 产率 26%) 和(+)-14-*epi*-isochaetominine C (**7**) (37 mg, 产率 17%).

(—)-Aniquinazoline D 推测结构(**3**)的数据和(+)-14-*epi*-isochaetominine C (**7**)的数据与前文报道^[35]一致。

化合物 **24**: 白色固体, m.p. 128~130 °C (EtOAc); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -392.8 (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.19 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.56~7.40 (m, 2H), 7.28 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.79 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 5.21 (br s, 1H), 5.15 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.91 (dd, $J=12.1$, 12.1 Hz, 1H), 2.47 (dd, $J=12.1$, 3.5 Hz, 1H), 2.29~2.13 (m, 1H), 1.15 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J=6.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 173.5, 170.5, 160.5, 148.4, 147.2, 145.2, 134.3, 130.8, 129.2, 127.2, 127.0, 127.0, 123.8, 121.8, 120.3, 110.2, 80.0, 79.7, 60.6, 52.2, 41.1, 28.7, 19.4, 18.7 [一个 C 由于 C(9)—N 键旋转缓慢而未观察到]; IR (film) ν_{max} : 3391, 2930, 1732, 1684, 1611, 1470, 1223, 1201, 752 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z (%): 485 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 485.1795, found 485.1799.

3.2.5 Isochaetominine 推测结构 **8** 的合成

将 **13A** (51 mg, 0.10 mmol) 和 10% Pd/C (8 mg), 用 H_2 气球置换气后, 加入 2 mL 甲醇, 在室温下反应 2 h. 将混合液用砂芯漏斗过滤后, 并用甲醇冲洗两次. 浓缩, 未经柱层析分离纯化, 直接与叶蕴华试剂(DEPBT) (63

mg, 0.21 mmol) 和二异丙基乙基胺(35 μL , 0.21 mmol) 在 3 mL 二氯甲烷溶液中于室温下反应 8 h. 反应在冰浴下用水淬灭, 二氯甲烷萃取. 合并的有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩. 残留物通过硅胶柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=2:3] 分离纯化得(—)-isochaetominine 的推测结构 **8** (30 mg, 产率 73%), 白色固体. m.p. 215~216 °C (EtOAc); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -57.7 (c 1.0, CH_3OH); ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.39 (s, 1H), 8.22 (dd, $J=8.0$, 1.2 Hz, 1H), 7.89 (td, $J=7.5$, 1.0 Hz, 1H), 7.74 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.61 (td, $J=7.5$, 1.0 Hz, 1H), 7.49~7.38 (m, 3H), 7.21 (td, $J=7.5$, 1.0 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.12 (br s, 1H), 4.71 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J=15.2$, 3.2 Hz, 1H), 2.46 (dd, $J=15.2$, 5.0 Hz, 1H), 1.60 (d, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 173.1, 163.5, 160.4, 148.0, 147.2, 139.2, 138.2, 135.1, 130.2, 127.8, 127.7, 126.7, 125.8, 125.1, 122.0, 114.8, 83.8, 75.3, 60.0, 57.6, 36.9, 13.9; IR (film) ν_{max} : 3445, 2089, 1651, 1478, 1329, 1137, 1076, 772 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z (%): 425 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 425.1220, found 425.1222.

3.2.6 化合物 **3**, **6** 和 **7** 的合成

将 2 mL 含有 20% 三氟乙酸的二氯甲烷溶液加入 **21** 或 **22** 和 **23** 的混合物(0.10 mmol) 中, 在室温下反应 6 h. 浓缩, 未经柱层析分离纯化, 直接与叶蕴华试剂(DEPBT) (63 mg, 0.21 mmol) 和二异丙基乙基胺(35 μL , 0.21 mmol) 在 3 mL 二氯甲烷溶液中于室温下反应 8 h. 冰浴下用水淬灭, 二氯甲烷萃取. 合并的有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩. 残留物通过硅胶柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=2:3] 分离纯化得(—)-isochaetominine C (**6**) (34 mg, 产率 80%) 或(—)-aniquinazoline D 的推测结构(**3**) (22 mg, 产率 50%) 和(+)-14-*epi*-isochaetominine C (**7**) (13 mg, 产率 31%).

(—)-Aniquinazoline D 的推测结构 **3**, (—)-isochaetominine C (**6**) 以及(+)-14-*epi*-isochaetominine C (**7**) 的数据与前文报道^[35]一致。

3.2.7 (—)-14-*epi*-Isochaetominine C (*ent*-**7**) 的合成

方法一: 催化量的 DMAP 与 **13B** (46 mg, 0.1 mmol) 在甲苯中加热回流 72 h 后直接浓缩. 残留物通过硅胶柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=2:3] 分离纯化得(—)-14-*epi*-isochaetominine C (*ent*-**7**) (32 mg, 产率 74%).

方法二: 将现场制备的含甲醇钠(27 mg, 0.5 mmol) 的甲醇溶液在 -10 °C 下加入 **13B** (46 mg, 0.1 mmol) 的甲醇(1.5 mL). 搅拌 1 h, 用 10% 甲酸水溶液中和反应体系至 pH=7. 浓缩, 乙酸乙酯萃取(5 mL $\times$ 3). 合并的有

机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过硅胶柱层析[*V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯)=2:3]分离纯化得(一)-14-*epi*-isochaetominine **C** (*ent*-**7**) (38 mg, 产率 89%)。分析数据与前文报道^[35]一致。

辅助材料(Supporting Information) 天然 isochaetominine, isochaetominine 的推测结构 **8** 及其修正结构 **18** 的核磁共振氢谱和碳谱数据对比表, 以及新化合物的氢谱和碳谱。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] O'Connor, C. J.; Beckmann, H. S. G.; Spring, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4444.
- [2] Qiu, H.-B.; Qian, W.-J.; Yu, S.-M.; Yao, Z.-J. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 370.
- [3] Khirmin, A.; Zhang, A.; Weber, D. C.; Ho, H.-Y.; Aldrich, J. R.; Vermillion, K. E.; Siegler, M. A.; Shirali, S.; Guzman, F.; Leskey, T. C. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 1708.
- [4] Ayers, B. J.; Glawar, A. F. G.; Martínez, R. F.; Ngo, N.; Liu, Z.; Fleet, G. W. J.; Butters, T. D.; Nash, R. J.; Yu, C.-Y.; Wormald, M. R.; Nakagawa, S.; Adachi, I.; Kato, A.; Jenkinson, S. F. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3398.
- [5] Schafroth, M. A.; Zuccarello, G.; Krautwald, S.; Sarlah, D.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 13898.
- [6] Gerasuto, A. I.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4899.
- [7] Poupon, E.; Kunesch, N.; Husson, H.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1493.
- [8] Zhang, X.; Wei, W. Tan, R.-X. *Sci. China Chem.* **2015**, *58*, 1097.
- [9] Kharwar, R. N.; Mishra, A.; Gond, S. K.; Stierle, A.; Stierle, D. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1208.
- [10] Ma, Y.; Feng, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 1182 (in Chinese). (马养民, 冯成亮, 有机化学, **2009**, *29*, 1182.)
- [11] Jiao, R. H.; Xu, S.; Liu, J. Y.; Ge, H. M.; Ding, H.; Xu, C.; Zhu, H. L.; Tan, R. X. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5709.
- [12] Mhaske, S. B.; Argade, N. P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9787.
- [13] Kshirsagar, U. A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9336.
- [14] Zhang, L.-M.; Li, Z.-L.; Bai, J.; Wu, X.; Wang, Y.; Hua, H.-M. *Chin. Pharm. J.* **2011**, *46*, 1154 (in Chinese). (张丽敏, 李占林, 白皎, 武昕, 王宇, 华会明, 中国药学杂志, **2011**, *46*, 1154.)
- [15] Gui, R.-Y.; Xu, L.; Kuang, Y.; Chung, III.-M.; Qin, J.-C.; Liu, L.; Yang, S.-X.; Zhao, L.-C. *J. Plant Interact.* **2015**, *10*, 87.
- [16] Amnat, E.; Anake, K.; Céline, B.; Véronique, M.; Leka, M.; Florence, L.; Artur, S.; Robert, K.; Werner, H. *Planta Med.* **2012**, *78*, 1767.
- [17] An, C.-Y.; Li, X.-M.; Li, C.-S.; Wang, M.-H.; Xu, G.-M.; Wang, B.-G. *Mar. Drugs* **2013**, *11*, 2682.
- [18] Liao, L.; You, M.; Chung, B. K.; Oh, D.-C.; Oh, K.-B.; Shin, J. J. *Nat. Prod.* **2015**, *78*, 349.
- [19] Wang, A.-E.; Huang, P.-Q. *Pure Appl. Chem.* **2014**, *86*, 1227.
- [20] Wang, X.-G.; Wang, A. E.; Huang, P.-Q. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, *23*, 193.
- [21] Zhang, J.; Zhang, H.-K.; Huang, P.-Q. *Beil. J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2358.
- [22] Guo, L.-D.; Liang, P.; Zheng, J.-F.; Huang, P.-Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2230.
- [23] Deng, H.-Q.; Qian, X.-Y.; Li, Y.-X.; Zheng, J.-F.; Xie, L.-F.; Huang, P.-Q. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 258.
- [24] Mao, Z.-Y.; Huang, S.-Y.; Gao, L.-H.; Wang, A.-E.; Huang, P.-Q. *Sci. China Chem.* **2014**, *57*, 252.
- [25] Huang, P.-Q.; Liu, L.-X.; Peng, Q.-L. *CN 200910110953*, **2009** [*Chem. Abstr.* **2009**, *151*, 173689].
- [26] Peng, Q.-L.; Luo, S.-P.; Xia, X.-E.; Liu, L.-X.; Huang, P.-Q. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1986.
- [27] Luo, S.-P.; Peng, Q.-L.; Xu, C.-P.; Wang, A.-E.; Huang, P.-Q. *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 757.
- [28] Xu, C.-P.; Luo, S.-P.; Wang, A.-E.; Huang, P.-Q. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2859.
- [29] Snider, B. B.; Wu, X. X. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4913.
- [30] Toumi, M.; Couty, F.; Marrot, J.; Evano, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5027.
- [31] Malgesini, B.; Forte, B.; Borghi, D.; Quartieri, F.; Gennari, C.; Papeo, G. *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 7922.
- [32] Coste, A.; Karthikeyan, G.; Couty, F.; Evano, G. *Synthesis* **2009**, 2927.
- [33] Tréguier, B.; Roche, S. P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 278.
- [34] Deng, X.; Liang, K.-J.; Tong, X.-G.; Ding, M.; Li, D.-S.; Xia, C.-F. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3699.
- [35] Mao, Z.-Y.; Geng, H.; Zhang, T.-T.; Ruan, Y.-P.; Ye, J.-L.; Huang, P.-Q. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 24.
- [36] Xie, F.; Li, X.-B.; Zhou, J.-C.; Xu, Q.-Q.; Wang, X.-N.; Yuan, H.-Q.; Lou, H.-X. *Chem. Biodiversity* **2015**, *12*, 1313.
- [37] Shi, D. Q.; Rong, L. C.; Wang, J. X.; Zhuang, Q. Y.; Wang, X. S.; Hu, H. W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3199.
- [38] Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.-H.; Fan, C.; Romoff, T.; Goodman, M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 91.
- [39] Fan, C.-X.; Hao, X.-L.; Ye, Y.-H. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 1455.
- [40] Ye, Y.-H.; Fan, C. X.; Zhang, D. Y.; Xie, H. B.; Tian, G. L. *Chem. J. Chin. Univ.* **1997**, *18*, 1086 (in Chinese). (叶蕴华, 范崇旭, 张德仪, 谢海波, 郝小林, 田桂玲, 高等学校化学学报, **1997**, *18*, 1086.)
- [41] Huang, P.-Q. "DEPBT (Ye Coupling Reagent)" in *Named Organic Reactions, Reagents and Rules*, Chemical Industry Press, Beijing, **2008**, pp. 153~156 (in Chinese). (黄培强, DEPBT (叶蕴华试剂), 有机人名反应、试剂与规则, 化学工业出版社, 北京, **2008**, pp. 153~156.)
- [42] For a recent review on the syntheses of indole derivatives by domino reactions, see: Feng, Y.; Zhang, H.; Cheng, G.; Cui, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 1499 (in Chinese). (冯亚栋, 张红, 程国林, 崔秀灵, 有机化学, **2014**, *34*, 1499.)
- [43] After arriving at the conclusions of this paper, we informed the corresponding author of the reference 36 about the correct structure of the natural isochaetominine. In line with the information we provided, the authors prepared a single crystal of the natural isochaetominine and determined its structure by X-ray diffraction analysis. Their new result confirmed our conclusions. For the corrections to the Ref. [36], see: Xie, F.; Li, X.-B.; Zhou, J.-C.; Xu, Q.-Q.; Wang, X.-N.; Yuan, H.-Q.; Lou, H.-X.; *Chem. Biodiversity* **2015**, *12*, 1954.

(Li, L.; Lu, Z.)