手性双苯并噁嗪-2-酮二酚衍生物的高效合成及其在不对称催化中的应用

林伟^{*,a} 蔡琦^a 郑纯智^a 黄志斌^b 史达清^{*,b}^(a) 江苏理工学院化学与环境工程学院 常州 213001^(b) 苏州大学材料与化学化工学部 苏州 215123

摘要 探索了手性苯并噁嗪-2-酮二酚衍生物的高效合成,以甲氧基取代的 2-羟基苯甲醛衍生物和手性环己二胺为起始原料合成手性双亚胺,后经低价钛促进下还原、偶联与固体光气作用,构建了含有甲氧基的手性苯并噁嗪-2-酮衍生物,通过官能团转化,利用三溴化硼还原得到相应的手性苯并噁嗪-2-酮二酚衍生物.在此基础上,考察了手性苯并噁嗪-2-酮二酚催化剂在醛与二乙基锌不对称加成中的应用.此方法为合成手性苯并噁嗪-2-酮二酚衍生物提供了一条有效途径.

关键词 双苯并噁嗪-2-酮; 不对称; 合成

Efficient and Stereoselective Synthesis of the Chiral Dihydroxy-bis-quinazoline-dione Derivatives and Their Application in Asymmetric Catalysis

Lin, Wei^{*,a} Cai, Qi^a Zheng, Chunzhi^a Huang, Zhibin^b Shi, Daqing^{*,b}^(a) School of Chemistry and Environmental Engineering, Jiangsu Technology of University, Changzhou 213001^(b) College of Chemistry, Chemical Engineering and Materials Science, Soochow University, Suzhou 215123

Abstract An efficient and simple method for the synthesis of chiral benzo[5,6][1,3]oxazino[4,3-c]quinoxaline-dione is reported. 2-Hydroxybenzaldehydes and diamines were utilized as the starting materials, the formed diimines then underwent a reductive-cyclization process with triphosgene to give bis-quinazoline-dione derivatives induced by low-valent titanium reagent. Then through the conversion of functional groups, the bis-quinazoline-dione compounds containing hydroxy group have been obtained from their corresponding compounds containing methoxy group in the presence of BBr₃. In addition, the dihydroxy-bis-quinazoline-dione derivatives were applied on the asymmetric nucleophilic addition of Et₂Zn to aldehydes. The reported method is the efficient approach for the synthesis of dihydroxy-bis-quinazoline-dione derivatives.

Keywords bis-quinazoline-dione; asymmetric; synthesis

苯并噁嗪类化合物是近年来颇受关注的一大类新型杂环化合物,它在农药、化工、医药等方面都有广泛的用途^[1~7]. 苯并噁嗪种类繁多,部分苯并噁嗪中间体具有医药价值,受到国内外众多医药企业和研究机构的重视,近几年,不断有苯并噁嗪医药中间体问世,例如:苯并噁嗪衍生物可以作为抗血小板聚集的化合物应用在血栓症(如急性心肌梗塞 AMI、静脉血栓栓塞等)上^[8,9].

虽然有文献报道了苯并噁嗪酮骨架的合成^[10],但

是在产物构建的过程中环结构多来自原料本身,反应中只新构建一个环^[11]. 另外苯并噁嗪酮的合成通常需要很长的反应时间(回流 2 d)^[12],很高的反应温度(150 °C)^[13],使用有毒的溶剂及催化剂^[14],这些缺点也制约了苯并噁嗪酮类化合物的合成,而有关双苯并噁嗪酮的报道就更少了,我们课题组^[15]曾报道了该类化合物的合成,近期,我们课题组^[16]报道了有关手性双苯并噁嗪酮的合成. 虽然有几篇文章报道有关手性苯并噁嗪

* Corresponding authors. E-mail: linwei@jsut.edu.cn; dqshi@suda.edu.cn

Received January 22, 2017; revised March 14, 2017; published online April 10, 2017.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21502074) and the Major Basic Research Project of the Natural Science Foundation of the Jiangsu Higher Education Institutions (No. 15KJA150006).

国家自然科学基金(No. 21502074)和江苏省高校自然科学基金重大研究(No. 15KJA150006)资助项目.

酮衍生物的合成^[17],但也仅是局限于合成上,并没有报道将合成的手性苯并噁嗪酮衍生物应用在不对称催化中.本文利用低价钛试剂发生还原偶联反应的特性,方便、快速地合成了一系列带有甲氧基的手性双苯并噁嗪衍生物,后经官能团转化制备了双苯并噁嗪二酚衍生物,并以手性苯并噁嗪-2-酮二酚作为催化剂,考察了其在醛与二乙基锌不对称加成中的应用.

1 结果与讨论

本文希望构建手性的双苯并噁嗪二酚衍生物.根据以往合成的策略^[18],我们先以甲氧基取代的水杨醛(**1**)与手性环己二胺(**2**)合成手性的邻羟基双亚胺(**3**),再以低价钛试剂促进手性邻羟基双亚胺与固体光气的还原偶联串联反应,希望一步构建我们期望的目标产物(Scheme 1).

图式 1 双苯并噁嗪-2-酮衍生物的合成

Scheme 1 Synthesis of bis-quinazoline-dione derivatives

利用不同位置甲氧基取代的水杨醛为原料,分别与(*R,R*)型和(*S,S*)型的环己二胺 **2** 反应,得到了甲氧基取代位置、立体构型不同的邻羟基双亚胺,并以此为原料与固体光气在低价钛试剂(TiCl_4/Sm)中反应,一步构建不同取代基的双苯并噁嗪衍生物.反应的结果列于表 1 中.

表 1 手性双苯并噁嗪衍生物 **5a~5f** 的合成

Table 1 Synthesis of bis-quinazoline-dione derivatives **5a~5f**

Entry	2	R ¹	R ²	R ³	5	Yield/%	$[\alpha]_D^{25}$	de ^a /%
1	2a	CH ₃ O	H	H	5a	82	-140	>99.9
2	2b	CH ₃ O	H	H	5b	83	+140	>99.9
3	2a	H	CH ₃ O	H	5c	85	-147	>99.9
4	2b	H	CH ₃ O	H	5d	84	+142	>99.9
5	2a	H	H	CH ₃ O	5e	81	-139	>99.9
6	2b	H	H	CH ₃ O	5f	83	+140	>99.9

^a The de's were determined by HPLC [Daicel Chiralcel OJ-RH (0.46 cm×25 cm), MeOH/H₂O (*V*:*V*=80:20), flow rate: 1.0 mL·min⁻¹, λ=245 nm].

从表 1 可以看出,取代基甲氧基的位置对反应影响不大,不同位置取代的邻羟基水杨醛都在低价钛体系中都能很好地反应得到较高的产率和很好的非对映选择性.

为了合成手性的双苯并噁嗪二酚衍生物,我们将含有甲氧基的手性的双苯并噁嗪衍生物通过三溴化硼还原,反应的结果见表 2.

表 2 双苯并噁嗪衍生物 **6a~6f** 的合成

Table 2 Synthesis of dihydroxy-bis-quinazoline-dione derivatives **6a~6f**

Entry	Reactant	R ¹	R ²	R ³	Product	Yield ^a /%	$[\alpha]_D^{25}$	de ^b /%
1	5a	OH	H	H	6a	86	-140	>99.9
2	5b	OH	H	H	6b	87	+137	>99.9
3	5c	H	OH	H	6c	89	-200	>99.9
4	5d	H	OH	H	6d	89	+197	>99.9
5	5e	H	H	OH	6e	88	-216	>99.9
6	5f	H	H	OH	6f	87	+220	>99.9

^a Isolated yield ^b The de's were determined by HPLC [Daicel Chiralcel OJ-RH (0.46 cm×25 cm), MeOH/H₂O (*V*:*V*=80:20), flow rate: 1.0 mL·min⁻¹, λ=245 nm].

低价钛试剂对硝基有较好的还原作用,我们尝试以邻硝基水杨醛代替邻羟基水杨醛进行此反应,原料邻硝基双亚胺与固体光气在低价钛体系中作用,通过低价钛试剂的还原偶联,合成了双喹唑啉酮 **6**.首先是低价钛试剂将硝基还原,然后再进行分子间的偶联,所以底物与低价钛试剂的物质的量比为 1:6,反应时间也由 2 h 延长到 3 h (Scheme 2).化合物 **6b** 的结构通过单晶确定,见图 1.

在得到手性的双苯并噁嗪二酚衍生物基础上,我们对其催化性质进行简单探索,考察了二乙基锌对醛的加成反应.以 4-溴苯甲醛(**7**)与二乙基锌(**8**)反应为例,对新构建的 6 种手性的双苯并噁嗪二酚衍生物进行比较,发现虽然化合物 **6c~6f** 催化反应时产率较高(98%),但整体手性的双苯并噁嗪二酚催化二乙基锌对醛的加成反应对映选择性很低.

我们推测了反应 *ee* 值低的可能原因:新构建的双苯并噁嗪二酚手性来源于手性的环己二胺骨架,而在催化反应时,需要手性双苯并噁嗪二酚中的羟基与二乙基锌以及醛配位 **13**,而对于苯并噁嗪二酚化合物来说,羟基离手性源较远,影响了手性传递.

图式 2 双苯并噁嗪-2-酮衍生物 9 的合成

Scheme 2 Synthesis of bis-quinazoline-dione derivatives 9

图 1 化合物 6b 的单晶图

Figure 1 Crystal structure of 6b

表 3 不同催化剂合成化合物 12^a

Table 3 Optimization of catalyst in the synthesis of compounds 12

Entry	Cat.	Yield/%	ee/%
1	6a	76	3
2	6b	75	11
3	6c	98	7
4	6d	98	5
5	6e	98	10
6	6f	98	4

^a Reaction conditions: ArCHO : Cat. : Et₂Zn : Ti(OⁱPr)₄ = 0.5 : 0.075 : 2.0 : 0.6 and DCM (2 mL), under N₂, at room temperature. ^b The ee's were determined by HPLC [Daicel Chiralcel OD-H (0.46 cm × 25 cm), flow rate: 1.0 mL·min⁻¹, λ = 245 nm].

2 结论

探索了手性苯并噁嗪-2-酮二酚衍生物高效合成, 以甲氧基取代的 2-羟基苯甲醛衍生物和手性环己二胺为起始原料合成手性双亚胺, 后与固体光气作用, 构建了含有甲氧基的手性苯并噁嗪-2-酮衍生物, 并利用三溴化硼还原得到相应的手性苯并噁嗪-2-酮二酚衍生物. 在此基础上, 本文研究了手性苯并噁嗪-2-酮二酚衍生物在醛与二乙基锌不对称加成中的应用. 此方法为合成手性苯并噁嗪-2-酮衍生物提供了一条有效途径. 该方法具有操作简单、反应时间短、产率高、后处理简单等优点.

3 实验部分

3.1 试剂与仪器

熔点测定使用北京科仪电光仪器厂生厂的 TX5 显微熔点仪测定(温度未校正); 红外光谱采用 Varian F-1000 型红外光谱仪测定(KBr 压片); 核磁共振氢谱和碳谱在 Agilent Inova-400MHz 或 Agilent Vnmrs-300 MHz 型核磁共振仪测定, DMSO-*d*₆ 或 CF₃COOD 为溶剂, TMS 为内标; 质谱在 Agilent 6410 三重串联四级杆质谱器测定, 采用电喷雾离子源(ESI)形式, 选择正离子模式, 扫描范围 *m/z* 100~700; 所用试剂均为分析纯或化学纯. 无水四氢呋喃使用前经钠/二苯甲酮回流重蒸, 二氯甲烷使用前经五氧化二磷回流重蒸, 其他试剂为市售, 用前不处理或常规处理. 钐粉随锉随用.

3.2 手性邻羟基双亚胺(3)的合成

在 50 mL 圆底烧瓶中加入水杨醛衍生物 **1**, 再加入 5 mL 无水乙醇, 待醛完全溶解后, 搅拌下滴加(*R,R*)型

或(*S,S*)型的环己二胺 **2** (2 mmol)的乙醇(5 mL)溶液, 室温反应约 6 h, 抽滤, 用 95%乙醇重结晶即得邻羟基双亚胺 **3** 真空干燥备用。

3.3 手性苯并噁嗪-2-酮 **5** 的合成

在 50 mL 三颈烧瓶中加入钨粉(0.45 g, 3 mmol)及无水四氢呋喃(THF) 10 mL, 氮气保护, 室温及搅拌下, 慢慢注入 TiCl_4 (0.33 mL, 3 mmol), 混合物回流 2 h, 冷却至室温即可得黑色糊状的低价钛试剂。在室温及氮气保护下, 慢慢滴入相应的手性邻羟双亚胺 **3** (1 mmol)和固体光气 **4** (2 mmol)溶于 10 mL THF 的溶液, 加毕, 回流反应 2 h, 反应结束后冷却至室温, 用 50 mL 3%盐酸分解, 用氯仿(50 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机层, 水洗至中性(50 mL $\times$ 3), 有机层用无水硫酸钠干燥, 滤去干燥剂后, 减压蒸去溶剂, 得粗品, 柱层析得目标产物 **5**。

(4*R*,18*R*)-8,15-二甲氧基-1,2,3,4,4*a*,18*a*-六氢苯并[5,6][1,3]噁嗪[3,4-*a*]苯并[5,6][1,3]噁嗪[4,3-*c*]喹啉-6,17(11*bH*,11*cH*)-二酮(**5a**): 白色固体, 产率 82%. m.p. > 300 °C; *de* > 99.9%, HPLC [Daicel Chiralcel OJ-RH (0.46 cm $\times$ 25 cm), $V(\text{MeOH}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 80 : 20$, flow rate: 1.0 mL $\cdot$ min $^{-1}$, $\lambda = 245$ nm], retention time $t_1 = 5.016$ min, $t_2 = 5.517$ min; $[\alpha]_D^{25} - 140$ (c 0.019, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArH), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 5.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, ArH), 4.85 (s, 2H, 2 $\times$ CH), 3.81 (s, 6H, 2 $\times$ OCH $_3$), 3.72~3.71 (m, 2H, 2 $\times$ CH), 2.98~2.97 (m, 2H, CH $_2$), 1.96~1.92 (m, 2H, CH $_2$), 1.77~1.76 (m, 2H, CH $_2$), 1.21~1.19 (m, 2H, CH $_2$); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 150.3, 146.3, 138.3, 123.8, 119.9, 118.5, 112.9, 64.8, 63.3, 56.2, 31.1, 28.5, 25.1; IR (KBr) ν : 2921, 1723, 1718, 1618, 1594, 1491, 1467, 1434, 1423, 1342, 1317, 1247, 1208, 1132, 1113, 1069, 1054, 964, 945, 920, 766, 752, 667 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 459.1532, found 459.1535.

(4*S*,18*S*)-8,15-二甲氧基-1,2,3,4,4*a*,18*a*-六氢苯并[5,6][1,3]噁嗪[3,4-*a*]苯并[5,6][1,3]噁嗪[4,3-*c*]喹啉-6,17(11*bH*,11*cH*)-二酮(**5b**): 白色固体, 产率 83%. m.p. > 300 °C; *de* > 99.9%, HPLC [Daicel Chiralcel OJ-RH (0.46 cm $\times$ 25 cm), $V(\text{MeOH}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 80 : 20$, flow rate: 1.0 mL $\cdot$ min $^{-1}$, $\lambda = 245$ nm], retention time: $t_1 = 5.016$ min, $t_2 = 5.517$ min; $[\alpha]_D^{25} + 140$ (c 0.019, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 6.68 (s, 2H, ArH), 6.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 6.24 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, ArH), 4.78 (s, 2H, 2 $\times$ CH), 3.73 (s, 8H, 2 $\times$ OCH $_3$ + 2 $\times$ CH), 2.97~2.95 (m, 2H, CH $_2$), 1.98~1.94 (m, 2H, CH $_2$), 1.78~1.76 (m, 2H, CH $_2$), 1.20~1.19 (m, 2H, CH $_2$); IR (KBr) ν : 2935, 1739,

1718, 1632, 1593, 1491, 1427, 1342, 1317, 1277, 1208, 1156, 1144, 1096, 1054, 965, 945, 920, 765, 752, 686 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 459.1532, found 459.1533.

(4*R*,18*R*)-9,14-二甲氧基-1,2,3,4,4*a*,18*a*-六氢苯并[5,6][1,3]噁嗪[3,4-*a*]苯并[5,6][1,3]噁嗪[4,3-*c*]喹啉-6,17(11*bH*,11*cH*)-二酮(**5c**): 白色固体, 产率 85%. m.p. > 300 °C; *de* > 99.9%, HPLC [Daicel Chiralcel OJ-RH (0.46 cm $\times$ 25 cm), $V(\text{MeOH}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 80 : 20$, flow rate: 1.0 mL $\cdot$ min $^{-1}$, $\lambda = 245$ nm], retention time: $t_1 = 6.568$ min, $t_2 = 7.904$ min; $[\alpha]_D^{25} - 147$ (c 0.018, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$); ^1H NMR (CF_3COOD , 400 MHz) δ : 6.78 (s, 2H, ArH), 6.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 6.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArH), 4.73 (s, 2H, 2 $\times$ CH), 3.98 (s, 6H, 2 $\times$ OCH $_3$), 3.94~3.91 (m, 2H, 2 $\times$ CH), 3.20~3.17 (m, 2H, CH $_2$), 2.40~2.37 (m, 2H, CH $_2$), 2.03~2.01 (m, 2H, CH $_2$), 1.49~1.43 (m, 2H, CH $_2$); ^{13}C NMR (CF_3COOD , 75 MHz) δ : 153.5, 149.0, 129.4, 111.4, 107.9, 100.5, 66.8, 66.5, 55.2, 29.0, 24.4; IR (KBr) ν : 2937, 1729, 1718, 1614, 1595, 1490, 1434, 1421, 1343, 1317, 1274, 1208, 1146, 1113, 1076, 1054, 964, 947, 920, 765, 752, 689 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 459.1532, found 459.1540.

(4*S*,18*S*)-9,14-二甲氧基-1,2,3,4,4*a*,18*a*-六氢苯并[5,6][1,3]噁嗪[3,4-*a*]苯并[5,6][1,3]噁嗪[4,3-*c*]喹啉-6,17(11*bH*,11*cH*)-二酮(**5d**): 白色固体, 产率 84%. m.p. > 300 °C; *de* > 99.9%, HPLC [Daicel Chiralcel OJ-RH (0.46 cm $\times$ 25 cm), $V(\text{MeOH})/V(\text{H}_2\text{O}) = 80 : 20$, flow rate: 1.0 mL $\cdot$ min $^{-1}$, $\lambda = 245$ nm], retention time: $t_1 = 6.568$ min, $t_2 = 7.904$ min; $[\alpha]_D^{25} + 142$ (c 0.017, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 6.68 (s, 2H, ArH), 6.50 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, ArH), 6.24 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H, ArH), 4.79 (s, 2H, 2 $\times$ CH), 3.73 (s, 8H, 2 $\times$ OCH $_3$ + 2 $\times$ CH), 2.98~2.96 (m, 2H, CH $_2$), 1.98~1.94 (m, 2H, CH $_2$), 1.78~1.76 (m, 2H, CH $_2$), 1.22~1.20 (m, 2H, CH $_2$); IR (KBr) ν : 2935, 1729, 1718, 1648, 1595, 1456, 1437, 1426, 1343, 1317, 1278, 1208, 1146, 1115, 1096, 1054, 964, 953, 920, 765, 741, 688 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 459.1532, found 459.1525.

(4*R*,18*R*)-10,13-二甲氧基-1,2,3,4,4*a*,18*a*-六氢苯并[5,6][1,3]噁嗪[3,4-*a*]苯并[5,6][1,3]噁嗪[4,3-*c*]喹啉-6,17(11*bH*,11*cH*)-二酮(**5e**): 白色固体, 产率 81%. m.p. > 300 °C; *de* > 99.9%, HPLC [Daicel Chiralcel OJ-RH (0.46 cm $\times$ 25 cm), $V(\text{MeOH}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 80 : 20$, flow rate: 1.0 mL $\cdot$ min $^{-1}$, $\lambda = 245$ nm], retention time: $t_1 = 6.597$ min, $t_2 = 7.936$ min; $[\alpha]_D^{25} - 139$ (c 0.017,

CH₃CH₂OH); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 6.68 (s, 2H, ArH), 6.50 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 6.24 (d, *J*=10.0 Hz, 2H, ArH), 4.78 (s, 2H, 2×CH), 3.73 (s, 8H, 2×OCH₃+2×CH), 2.98~2.96 (m, 2H, CH₂), 1.98~1.94 (m, 2H, CH₂), 1.78~1.76 (m, 2H, CH₂), 1.21~1.19 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ : 160.8, 150.2, 129.6, 110.2, 109.5, 100.3, 64.8, 63.5, 55.9, 28.6, 25.1; IR (KBr) ν : 2934, 1729, 1718, 1618, 1595, 1492, 1421, 1344, 1317, 1277, 1208, 1142, 1113, 1096, 1054, 969, 948, 920, 765, 722, 686 cm⁻¹; HRMS calcd for C₂₄H₂₄N₂O₆Na [M+Na]⁺ 459.1532, found 459.1530.

(4*S*,18*S*)-10,13-二甲氧基-1,2,3,4,4*a*,18*a*-六氢苯并[5,6][1,3]噁嗪[3,4-*a*]苯并[5,6][1,3]噁嗪[4,3-*c*]喹喔啉-6,17(11*bH*,11*cH*)-二酮(**5f**): 白色固体, 产率 83%. m.p.>300 °C; *de*>99.9%, HPLC [Daicel Chiralcel OJ-RH (0.46 cm×25 cm), *V*(MeOH):*V*(H₂O)=80:20, flow rate: 1.0 mL·min⁻¹, λ =245 nm], retention time: *t*₁=6.597 min, *t*₂=7.936 min; [α]_D²⁵+140 (*c* 0.018, CH₃CH₂OH); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 6.65 (s, 2H, ArH), 6.48 (d, *J*=6.0 Hz, 2H, ArH), 6.24 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 4.72 (s, 2H, 2×CH), 3.72 (s, 8H, 2×CH₃+2×CH), 2.94~2.93 (m, 2H, CH₂), 1.96~1.93 (m, 2H, CH₂), 1.75~1.74 (m, 2H, CH₂), 1.19~1.17 (m, 2H, CH₂); IR (KBr) ν : 2936, 1724, 1718, 1613, 1595, 1490, 1447, 1421, 1343, 1356, 1277, 1205, 1146, 1113, 1096, 1054, 964, 945, 921, 765, 756 cm⁻¹; HRMS calcd for C₂₄H₂₄N₂O₆Na [M+Na]⁺ 459.1532, found 459.1533.

3.4 手性苯并噁嗪-2-酮二酚 6 的合成

将 0.5 mmol 的手性苯并噁嗪-2-酮 **5** 置于 50 mL 圆底烧瓶中, 加入 3 mL 无水二氯甲烷, 搅拌 10 min, -30 °C 下用恒压滴液漏斗缓慢加入 0.5 mL 三溴化硼的 5 mL 二氯甲烷溶液, 30 min 滴毕, 维持反应温度 1 h, 后升至室温, 继续反应 6 h, 反应完全后将体系缓慢倒入冰水中, 搅拌, 粗品析出, 抽滤, 柱层析得产物 **6**.

(4*R*,18*R*)-8,15-二羟基-1,2,3,4,4*a*,18*a*-六氢苯并[5,6][1,3]噁嗪[3,4-*a*]苯并[5,6][1,3]噁嗪[4,3-*c*]喹喔啉-6,17(11*bH*,11*cH*)-二酮(**6a**): 白色固体, 产率 86%. m.p.>300 °C; *de*>99.9%, HPLC [Daicel Chiralcel OJ-RH (0.46 cm×25 cm), *V*(MeOH):*V*(H₂O)=75:25, flow rate: 1.0 mL·min⁻¹, λ =245 nm], retention time: *t*₁=4.740 min, *t*₂=5.689 min; [α]_D²⁵-140 (*c* 0.020, CH₃CH₂OH); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 9.74~9.68 (m, 2H, 2×OH), 6.96 (t, *J*=8.0 Hz, 1H, ArH), 6.88 (d, *J*=7.2 Hz, 1H, ArH), 6.71 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, ArH), 6.62 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, ArH), 6.51 (t, *J*=8.0 Hz, 1H, ArH), 6.04 (d, *J*=7.6

Hz, 1H, ArH), 5.46 (d, *J*=6.4 Hz, 1H, CH), 5.30 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, CH), 4.51~4.47 (m, 1H, CH), 3.45~3.34 (m, 1H, CH), 2.47~2.41 (m, 1H, CH₂), 2.22~2.19 (m, 1H, CH₂), 1.82~1.69 (m, 4H, 2CH₂), 1.40~1.31 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 150.1, 150.0, 144.8, 144.2, 138.0, 137.8, 124.5, 123.3, 118.7, 118.4, 118.1, 116.9, 116.7, 116.4, 64.5, 61.7, 57.1, 53.7, 30.5, 28.0, 26.0, 24.9; IR (KBr) ν : 3410, 3389, 2936, 1729, 1718, 1618, 1593, 1490, 1437, 1421, 1343, 1317, 1113, 1096, 1054, 964, 945, 765, 752, 638 cm⁻¹; HRMS calcd for C₂₂H₂₀N₂O₆Na [M+Na]⁺ 431.1219, found 431.1201.

(4*S*,18*S*)-8,15-二羟基-1,2,3,4,4*a*,18*a*-六氢苯并[5,6][1,3]噁嗪[3,4-*a*]苯并[5,6][1,3]噁嗪[4,3-*c*]喹喔啉-6,17(11*bH*,11*cH*)-二酮(**6b**): 白色固体, 产率 87%. m.p.>300 °C; *de*>99.9%, HPLC [Daicel Chiralcel OJ-RH (0.46 cm×25 cm), *V*(MeOH):*V*(H₂O)=75:25, flow rate: 1.0 mL·min⁻¹, λ =245 nm], retention time: *t*₁=4.740 min, *t*₂=5.689 min; [α]_D²⁵+137 (*c* 0.017, CH₃CH₂OH); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 9.74~9.67 (m, 2H, 2×OH), 6.97~6.90 (m, 2H, ArH), 6.73~6.62 (m, 2H, ArH), 6.52~6.51 (m, 1H, ArH), 6.05~6.04 (m, 1H, ArH), 5.45~5.31 (m, 2H, 2×CH), 4.49 (s, 1H, CH), 3.38~3.37 (m, 1H, CH), 2.47~2.44 (m, 1H, CH₂), 2.22~2.20 (m, 1H, CH₂), 1.77~1.75 (m, 4H, 2CH₂), 1.35~1.34 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 150.3, 146.3, 138.3, 123.8, 119.9, 118.5, 112.9, 64.8, 63.3, 56.2, 55.3, 28.5, 25.1; IR (KBr) ν : 3398, 3012, 2936, 1729, 1716, 1618, 1595, 1490, 1467, 1421, 1343, 1316, 1277, 1208, 1146, 1116, 1096, 1054, 964, 945, 752, 684 cm⁻¹; HRMS calcd for C₂₂H₂₁N₂O₆ [M+H]⁺ 409.1400, found 409.1395.

(4*R*,18*R*)-9,14-二羟基-1,2,3,4,4*a*,18*a*-六氢苯并[5,6][1,3]噁嗪[3,4-*a*]苯并[5,6][1,3]噁嗪[4,3-*c*]喹喔啉-6,17(11*bH*,11*cH*)-二酮(**6c**): 白色固体, 产率 89%. m.p.>300 °C; *de*>99.9%, HPLC [Daicel Chiralcel OJ-RH (0.46 cm×25 cm), *V*(MeOH):*V*(H₂O)=75:25, flow rate: 1.0 mL·min⁻¹, λ =245 nm], retention time: *t*₁=4.740 min, *t*₂=5.243 min; [α]_D²⁵-200 (*c* 0.017, CH₃CH₂OH); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 9.89 (s, 2H, 2×OH), 6.41 (s, 2H, ArH), 6.33~6.31 (m, 2H, ArH), 6.15~6.12 (m, 2H, ArH), 4.64 (s, 2H, 2×CH), 3.72~3.67 (m, 2H, 2×CH), 2.96~2.94 (m, 2H, CH₂), 1.96~1.92 (m, 2H, CH₂), 1.75~1.74 (m, 2H, CH₂), 1.19~1.18 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, CF₃COOD) δ : 153.7, 150.0, 142.9, 117.9, 116.6, 116.0, 114.4, 66.4, 66.1, 28.8, 24.2; IR (KBr) ν :

3390, 3019, 2936, 1729, 1718, 1618, 1595, 1490, 1208, 1146, 1113, 1096, 1054, 964, 945, 920, 764, 752, 648 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 409.1400, found 409.1400.

(4*S*,18*S*)-9,14-二羟基-1,2,3,4,4*a*,18*a*-六氢苯并[5,6][1,3]噁嗪[3,4-*a*]苯并[5,6][1,3]噁嗪[4,3-*c*]喹啉-6,17(11*bH*,11*cH*)-二酮(**6d**): 白色固体, 产率 89%. m.p. > 300 °C; *de* > 99.9%, HPLC [Daicel Chiralcel OJ-RH (0.46 cm × 25 cm), $V(\text{MeOH}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 75 : 25$, flow rate: 1.0 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$, $\lambda = 245 \text{ nm}$], retention time: $t_1 = 4.740 \text{ min}$, $t_2 = 5.243 \text{ min}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 197$ (*c* 0.019, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 9.86 (s, 2H, 2 × OH), 6.41 (s, 2H, ArH), 6.32 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H, ArH), 6.14 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H, ArH), 4.64 (s, 2H, 2 × CH), 3.66 ~ 3.65 (m, 2H, 2 × CH), 2.95 ~ 2.94 (m, 2H, CH_2), 1.95 ~ 1.92 (m, 2H, CH_2), 1.75 ~ 1.74 (m, 2H, CH_2), 1.19 ~ 1.18 (m, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 158.9, 150.3, 150.0, 129.6, 111.1, 108.0, 101.6, 65.0, 63.5, 28.6, 25.1; IR (KBr) ν : 3319, 3019, 2936, 1724, 1718, 1618, 1595, 1490, 1437, 1421, 1343, 1146, 1113, 1096, 1054, 965, 944, 920, 745, 752, 684 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 409.1400, found 409.1409.

(4*R*,18*R*)-10,13-二羟基-1,2,3,4,4*a*,18*a*-六氢苯并[5,6][1,3]噁嗪[3,4-*a*]苯并[5,6][1,3]噁嗪[4,3-*c*]喹啉-6,17(11*bH*,11*cH*)-二酮(**6e**): 白色固体, 产率 88%. m.p. > 300 °C; *de* > 99.9%, HPLC [Daicel Chiralcel OJ-RH (0.46 cm × 25 cm), $V(\text{MeOH}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 75 : 25$, flow rate: 1.0 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$, $\lambda = 245 \text{ nm}$], retention time: $t_1 = 4.397 \text{ min}$, $t_2 = 5.689 \text{ min}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 216$ (*c* 0.019, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 9.29 (s, 2H, 2 × OH), 6.92 ~ 6.90 (m, 2H, ArH), 6.70 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 2H, ArH), 5.86 (s, 2H, ArH), 4.80 (s, 2H, 2 × CH), 3.70 ~ 3.69 (m, 2H, 2 × CH), 2.94 ~ 2.92 (m, 2H, CH_2), 1.95 ~ 1.90 (m, 2H, CH_2), 1.75 ~ 1.74 (m, 2H, CH_2), 1.20 ~ 1.19 (m, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 153.3, 151.0, 142.0, 118.8, 116.8, 116.0, 114.5, 64.7, 63.1, 28.5, 25.1; IR (KBr) ν : 3390, 2936, 1729, 1718, 1613, 1595, 1490, 1437, 1421, 1343, 1315, 1277, 1208, 1146, 1113, 1096, 925, 765, 752, 684 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 431.1219, found 431.1198.

(4*S*,18*S*)-10,13-二羟基-1,2,3,4,4*a*,18*a*-六氢苯并[5,6][1,3]噁嗪[3,4-*a*]苯并[5,6][1,3]噁嗪[4,3-*c*]喹啉-6,17(11*bH*,11*cH*)-二酮(**6f**): 白色固体, 产率 87%. m.p. > 300 °C; *de* > 99.9%, HPLC [Daicel Chiralcel OJ-RH (0.46 cm × 25 cm), $V(\text{MeOH}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 75 : 25$, flow rate: 1.0

$\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$, $\lambda = 245 \text{ nm}$], retention time: $t_1 = 4.397 \text{ min}$, $t_2 = 5.689 \text{ min}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 220$ (*c* 0.017, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 9.29 (s, 2H, 2 × OH), 6.90 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H, ArH), 6.71 ~ 6.68 (m, 2H, ArH), 5.85 ~ 5.84 (m, 2H, ArH), 4.80 (s, 2H, 2 × CH), 3.71 ~ 3.69 (m, 2H, 2 × CH), 2.94 ~ 2.92 (m, 2H, CH_2), 1.94 ~ 1.91 (m, 2H, CH_2), 1.76 ~ 1.74 (m, 2H, CH_2), 1.21 ~ 1.17 (m, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 153.4, 151.1, 142.0, 118.8, 116.8, 116.0, 114.5, 64.7, 63.1, 28.6, 25.1; IR (KBr) ν : 3400, 3391, 2936, 1729, 1718, 1618, 1595, 1490, 1436, 1421, 1343, 1317, 1277, 1206, 1146, 1113, 1096, 1054, 964, 945, 920, 766 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 431.1219, found 431.1203.

3.5 手性苯并噁嗪-2-酮 9 的合成通法

在 50 mL 三颈烧瓶中加入钐粉(0.9 g, 6 mmol)及无水 THF 10 mL, 氮气保护, 室温及搅拌下慢慢注入 TiCl_4 (0.67 mL, 6 mmol), 混合物回流 2 h, 冷却至室温即可得黑色糊状的低价钛试剂. 在室温及氮气保护下, 慢慢滴入相应的手性邻硝基双亚胺 **8** (1 mmol)和固体光气 (2 mmol)溶于 10 mL THF 的溶液, 加毕, 在室温反应 3 h, 反应结束后, 用 50 mL 3% 盐酸分解, 用氯仿(50 mL × 3)萃取, 合并有机层, 水洗至中性(50 mL × 3), 有机层用无水硫酸钠干燥, 滤去干燥剂后, 减压蒸去溶剂, 得粗品, 柱层析得目标产物 **9**.

(4*R*,18*R*)-1,2,3,4,4*a*,11*c*,16,18*a*-八氢喹啉[1,2-*c*:4,3-*c'*]并二喹啉-6-17(7*H*,11*bH*)-二酮(**9a**): 白色固体, 产率 73%. m.p. > 300 °C; *ee* > 99.9%, HPLC [Daicel Chiralpak OJ-RH (0.46 cm × 25 cm), $V(\text{MeOH}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 80 : 20$, flow rate: 1.0 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$, $\lambda = 245 \text{ nm}$], retention time: $t_1 = 5.548 \text{ min}$, $t_2 = 6.727 \text{ min}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 240$ (*c* 0.019, EtOH); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 9.25 (s, 1H, NH), 8.91 (s, 1H, NH), 7.25 ~ 7.24 (m, 1H, ArH), 6.97 ~ 6.96 (m, 1H, ArH), 6.83 ~ 6.82 (m, 2H, ArH), 6.52 ~ 6.32 (m, 4H, ArH), 5.21 (s, 1H, CH), 5.07 (s, 1H, CH), 4.65 ~ 4.64 (m, 1H, CH), 3.06 ~ 3.05 (m, 1H, CH), 2.88 ~ 2.60 (m, 2H, CH_2), 1.76 ~ 1.60 (m, 4H, 2 CH_2), 1.34 ~ 1.32 (m, 2H, CH_2); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ : 159.8, 158.5, 142.7, 142.4, 134.4, 133.8, 133.7, 133.3, 126.0, 124.7, 121.8, 121.2, 118.7, 118.1, 72.2, 67.6, 60.6, 59.2, 37.0, 36.4, 34.0, 31.9, 30.5; IR (KBr) ν : 3410, 3321, 3012, 2931, 1729, 1718, 1618, 1595, 1490, 1431, 1421, 1343, 1317, 1217, 1208, 1146, 1113, 1096, 1051, 964, 945, 910, 765, 751, 682 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 397.1640, found 397.1647.

(4*S*,18*S*)-1,2,3,4,4*a*,11*c*,16,18*a*-八氢喹啉[1,2-*c*:

4,3-*c'*]并二喹啉-6-17(7*H*,11*bH*)-二酮(**9b**): 白色固体, 产率 72%. m.p. > 300 °C; *ee* > 99.9%, HPLC [Daicel Chiralpak OJ-RH (0.46 cm × 25 cm), *V*(MeOH) : *V*(H₂O) = 80 : 20, flow rate: 1.0 mL·min⁻¹, λ = 245 nm], retention time: *t*₁ = 5.548 min, *t*₂ = 6.727 min; [α]_D²⁵ + 237 (*c* 0.017, EtOH); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 9.22 (s, 1H, NH), 8.89 (s, 1H, NH), 7.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 6.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 6.85~6.80 (m, 2H, ArH), 6.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 6.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 6.34~6.28 (m, 2H, ArH), 5.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH), 5.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH), 4.68~4.64 (m, 1H, CH), 3.09~3.03 (m, 1H, CH), 2.67~2.58 (m, 1H, CH₂), 2.11~2.10 (m, 1H, CH₂), 1.81~1.74 (m, 2H, CH₂), 1.62~1.60 (m, 2H, CH₂), 1.40~1.28 (m, 2H, CH₂); IR (KBr) ν : 3410, 3329, 2936, 1729, 1718, 1618, 1597, 1490, 1437, 1421, 1343, 1317, 1277, 1208, 1145, 1117, 1096, 1054, 964, 945, 970, 767, 752, 678 cm⁻¹; HRMS calcd for C₂₂H₂₂N₄O₂Na [*M*+Na]⁺ 397.1640, found 397.1649.

3.5 手性仲醇 12 的合成

在 Schlenk 反应管中加入 0.05 mmol 催化剂 **6a**~**6f**, 氮气保护下加入 2 mL 无水二氯甲烷、1 mL Et₂Zn 的正己烷溶液(1 mmol/L), 室温搅拌 0.5 h, 氮气保护下加入 0.25 mL 四异丙氧基钛, 室温搅拌 1 h, 氮气保护下加入 0.5 mmol 对溴苯甲醛 **10**, 继续搅拌 12 h, 反应结束后 (TLC 检测), 冰浴冷却下滴加稀盐酸(3%)淬灭反应, 乙酸乙酯(15 mL × 3)萃取, 合并有机相, 有机相水洗涤三次, 合并后无水 Na₂SO₄ 干燥, 柱层析得仲醇 **12**.

(*R*)-1-(4-溴苯基)丙烷-1-醇(**12**): 无色液体; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, ArH), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, ArH), 4.57 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, CH), 1.87 (s, 1H, OH), 1.78~1.71 (m, 2H, CH₂), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ : 147.1, 133.8, 129.4, 125.4, 78.7, 34.4, 15.3.

辅助材料(Supporting Information) **6b** 催化合成化合物 **12** 的条件筛选; 化合物 **6** 和化合物 **7** 核磁及高效液相色谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

[1] (a) Clardy, J.; Walsh, C. *Nature* **2004**, 432, 829.

- (b) Boger, D. L.; Boyce, C. W.; Labroli, M. A.; Schon, C. A.; Jim, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 54.
 (c) Riveiro, M. E.; Shayo, C.; Monczor, F.; Fernandez, N.; Baldi, A.; Kimpe, N. D.; Rossi, J.; Debenedetti, S.; Davio, C. *Cancer Lett.* **2004**, 210, 179.
 (d) Riveiro, M. E.; Maes, D.; Vazquez, R.; Vermeulen, M.; Mangelinckx, S.; Jacobs, J.; Debenedetti, S.; Shayo, C.; De Kimpe, N.; Davio, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 6547.
 (e) Cho, J. Y.; Hwang, T. L.; Chang, T. H.; Lim, Y. P.; Sung, P. J.; Lee, T. H.; Chen, J. *J. Food Chem.* **2012**, 135, 17.
 [2] Kung, P. P.; Casper, M. D.; Cook, K. L.; Wilson-Lingardo, L.; Risen, L. M.; Vickers, T. A.; Ranken, R.; Blyn, L. B.; Wyatt, J. R.; Cook, P. D.; Ecker, D. J. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 4705.
 [3] Malamas, M. S.; Millen, J. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1492.
 [4] (a) Baek, D.; Park, Y.; Heo, H. I.; Lee, M.; Yang, Z.; Choi, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 3287.
 (b) Webber, S. E.; Bleckman, T. M.; Attard, J.; Deal, J. G.; Kathardekar, V. K.; Welsh, M.; Webber, S.; Janson, C. A.; Matthews, D. A.; Smith, W. W. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 733.
 [5] Hess, H. J.; Cronin, T. H.; Scriabine, A. *J. Med. Chem.* **1968**, 11, 130.
 [6] Chao, Q.; Deng, L.; Shih, H.; Leoni, L. M.; Genini, D.; Carson, D. A.; Cottam, H. B. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 3860.
 [7] (a) Gibson, K. H.; Grundy, W.; Godfrey, A. A.; Woodburn, J. R.; Ashton, S. E.; Curry, B. J.; Scarlett, L.; Barker, A. J.; Brown, D. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 2723.
 (b) Myers, M. R.; Setzer, N. N.; Spada, A. P.; Zulli, A. L.; Hsu, C. J.; Zilberstein, A.; Johnson, S. E.; Hook, L. E.; Jacoski, M. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 41.
 [8] Veer, A. *Biol. Pharm. Bull.* **2003**, 26, 1711.
 [9] Jakobsen, P.; Ritsmar, P. B.; Persson, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 2803.
 [10] (a) Sun, H. S.; Wang, J. Q.; Tan, W. W.; Yang, H. D.; Li, Y. L.; Shen, L. J.; Guo, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, 36, 622 (in Chinese). (孙宏顺, 王建强, 谭文文, 杨海东, 李玉龙, 沈临江, 郭成, 有机化学, **2016**, 36, 622.)
 (b) Wu, J.; Kong, H. H.; Ding, M. W. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, 36, 1662 (in Chinese). (武静, 孔晗晗, 丁明武, 有机化学, **2016**, 36, 1662.)
 [11] (a) Ozaki, K.; Yamada, Y.; Oine, T.; Ishizuka, T.; Iwasawa, Y. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 568.
 (b) Argandona, V. H.; Luza, J. G.; Niemeyer, H. M. *Phytochemistry* **1980**, 19, 1665.
 (c) Erik, L.; Lars, P. C. *J. Agric. Food Chem.* **2000**, 48, 2556.
 (d) Hou, Z. K.; Ren, Y. G.; Huang, K. L. *WO 2004087694*, **2004** [*Chem. Abstr.* **2004**, 141, 194014].
 [12] Yoo, C. L.; Fetting, J. C.; Kurth, M. J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6941.
 [13] Coyne, W. E.; Cusic, J. W. *J. Med. Chem.* **1968**, 11, 1208.
 [14] Liu, J. F.; Kaselj, M.; Isome, Y.; Ye, P.; Sargent, K.; Sprague, K.; Cherrak, D.; Wilson, C. J.; Si, Y.; Yohannes, D.; Ng, S. C. *J. Comb. Chem.* **2006**, 8, 7.
 [15] Dou, G. L.; Shi, D. Q.; Li, Y. H. *J. Comb. Chem.* **2010**, 12, 195.
 [16] Lin, W.; Wang, Y. Z.; Zheng, Y. X.; Shi, D. Q. *Heterocycles* **2017**, 94, 75.
 [17] Tang, Z. L.; Xia, Z. W.; Li, X. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, 36, 590 (in Chinese). (唐子龙, 夏赞稳, 李新兴, 有机化学, **2016**, 36, 590.)
 [18] Lin, W.; Dou, G. L.; Hu, M. H.; Cao, C. P.; Huang, Z. B.; Shi, D. Q. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1238.

(Li, L.; Fan, Y.)