

(+/-)-Parvistemonine A 的全合成

马开庆^{*a} 任虎斌^{a,b} 吴晓晓^a 钱建斌^c 秦雪梅^a

(^a 山西大学中医药现代研究中心 太原 030006)

(^b 山西大学化学化工学院 太原 030006)

(^c 山西大学大型仪器中心 太原 030006)

摘要 Parvistemonine A 为从对叶百部中分离得的百部生物碱。我们以化合物 7 为原料, 通过路易斯酸催化的傅克及内酯化的串联反应, Vilsmeier-Haack 及 Julia-Kocienski 烯烃化等 6 步反应首次完成了百部生物碱(+/-)-parvistemonine A 的全合成工作, 为 parvistemonine A 衍生物的合成和及其生物活性研究打下基础。

关键词 天然产物; 百部生物碱; parvistemonine A; 化学合成;

Total Synthesis of Racemic Parvistemonine A

Ma, Kaiqing^{*a} Ren, Hubin^{a,b} Wu, Xiaoxiao^a Chao, Jianbin^c Qin, Xuemei^a

(^a Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006)

(^b College of Chemistry and Chemical Engineering, Shanxi University, Taiyuan 030006)

(^c Scientific Instrument Center, Shanxi University, Taiyuan 030006)

Abstract Parvistemonine A was isolated from *Stemona parviflora*. The total synthesis of racemic parvistemonine A was completed in 6 steps for the first time, employing compound 7 as the starting material. The synthetic strategy features a tandem Friedel-Crafts cyclization and lactonization, Vilsmeier-Haack and Julia-Kocienski olefination. This study laid the foundation for the synthesis of the parvistemonine A derivative and its biological activity research.

Keywords natural product; stemona alkaloids; parvistemonine A; chemical synthesis

直立百部(*Stemona sessilifolia*), 蔓生百部(*Stemona japonica*)及对叶百部(*Stemona tuberosa*)的干燥块根在 2015 版中国药典中被列为药用植物, 目前已经发现了 150 多种百部生物碱天然产物从以上百部植物中分离得到。从结构上分析, 百部生物碱天然产物具有特征性的吡咯并[1, 2- α]氮杂环核(图 1)^[1-2]。由于其结构中具有多样性的环骨架, 丰富的氢键供体和受体及丰富的 sp^3 杂化碳中心, 因而此类天然产物及其类似物表现出多种生物活性如: Sigma 受体结合活性^[3], 祛痰止咳^[4], 抗花叶病毒^[5], 抗肿瘤^[6], 逆转多药耐药抵抗等活性^[7-8]。由于百部生物碱具有广泛的生物活性, 因而其引起了广大合成化学家的关注^[9], 其中具有吡咯并[1, 2- α]氮杂环骨架的 stemoamide 已有 20 余种合成方法报道^[10], 由于吡咯杂环的不稳定性, 结构中具有吡咯杂环结构的百部生物碱天然产物的合成却少有报道。2016 年戴好富研究员从对叶百部中分离得到左旋 parvistemonine A 及其他具有杀线虫活性的百部生物碱^[11]。Parvistemonine A 结构中具有吡咯杂环, 且吡咯杂环结构上具有少见的正丁基取代。到目前为止, parvistemonine A 还没有半合成或全合成报道。

在前期研究工作中, 应用路易斯酸催化的傅克反应及内酯化的串联反应, 构建了百部生物碱的核心[5-7-5]反式并环结构, 并经过过渡金属催化的插羰和环化串联反应, 完成了天然产物 bisdehydroneostemoninine 和 bisdehydrostemoninine 的合成^[12]。我们设想能否通过关键中间体化合物 8, 并通过一系列关键反应完成其余百部生

* Corresponding author. E-mail: makaiqing@sxu.edu.cn

Received January 7, 2019; revised February 12, 2019; published online March 8, 2019.

Project supported by the Shanxi Scholarship Council of China (No. 2015-020) and science and technology innovation project of Shanxi Province (No. 2016115).

山西省回国留学人员科研资助基金(No. 2015-020)和山西省高等学校科技创新基金(No. 2016115)资助项目。

物碱天然产物的合成。为了证明该设想，我们期望通过中间体化合物 **8** 完成天然产物(+/-)-parvistemonine A 的合成。

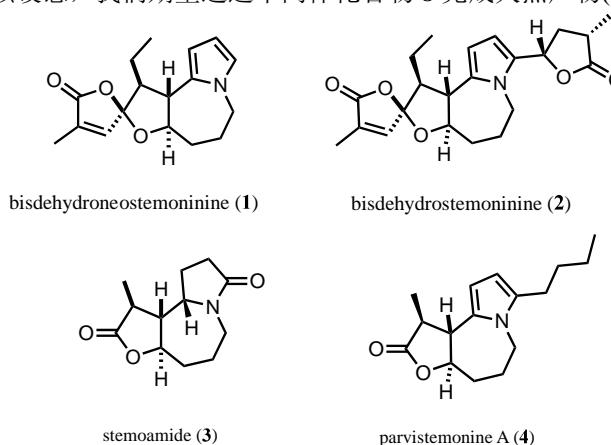


图 1 百部生物碱的代表性结构
Figure 1 Representative structure of stemon alkaloids

1 结果与讨论

在前期工作的基础上^[12]，我们以 2,5-二甲氧基四氢呋喃与 4-氨基丁酸乙酯盐酸盐为原料，通过一系列反应得到吡咯化合物 **7**，我们开始尝试多种路易斯酸催化的傅克及内酯化的串联反应如表 1 所示。当路易斯酸为当量的三氟化硼乙醚溶液，在较低浓度条件下，能以 13% 的收率得到顺式并环和反式并环两个非对映异构体，当三氟化硼乙醚换为三氟乙酸时，原料未发生反应。当路易斯酸换为二甲基氯化铝时，原料反应完全，但无目标产物生成。当加入当量的三氟化硼乙醚溶液，提高摩尔浓度到 0.03 mol/L 的条件下，能以 79% 的收率得到反式和顺式并环两个产物，两个产物的比例为 2.6:1，具有反式并环结构的化合物 **8** 为主要产物，但是当原料发大量到 30 mmol 时，产率会略有下降，以 63% 的产率得到两个差向异构体。为了增大反式异构体的比例，我们尝试应用大位阻路易斯酸三（五氟苯基）硼烷^[13]进行催化，但是原料未发生转化。

在得到关键中间体 **8** 之后，下一步希望在吡咯环的 5 位引入醛基（图式 1），首先我们尝试了三氯氧磷与 DMF 条件^[14]，原料消失但是无目标产物生成，可能由于三氯氧磷过于剧烈导致底物发生降解，当我们应用改进后的 Vilsmeier–Haack 反应条件^[15]，以 37% 的收率得到醛基化合物 **9**，产率仍然偏低。我们推测可能是由于内酯环在酸性条件下不稳定，而发生了副反应所导致的，但是我们最终得到了化合物 **9**。化合物 **9** 与化合物 **10** 在 KHMDS 作用下发生 Julia–Kocienski 烯烃化反应^[16]，以 54% 的收率得到化合物 **11**。化合物 **10** 是以正丙醇 **14** 为原料，通过与 1-苯基-1H-四氮唑-5-硫醇发生 Mitsunobu 反应，得到硫醚化合物 **15**，化合物 **15** 在过氧化氢及钼试剂的共同作用下，氧化得到砜化合物 **10**^[16]（图式 2）。

表 1 傅克-内酯化串联反应的条件探索

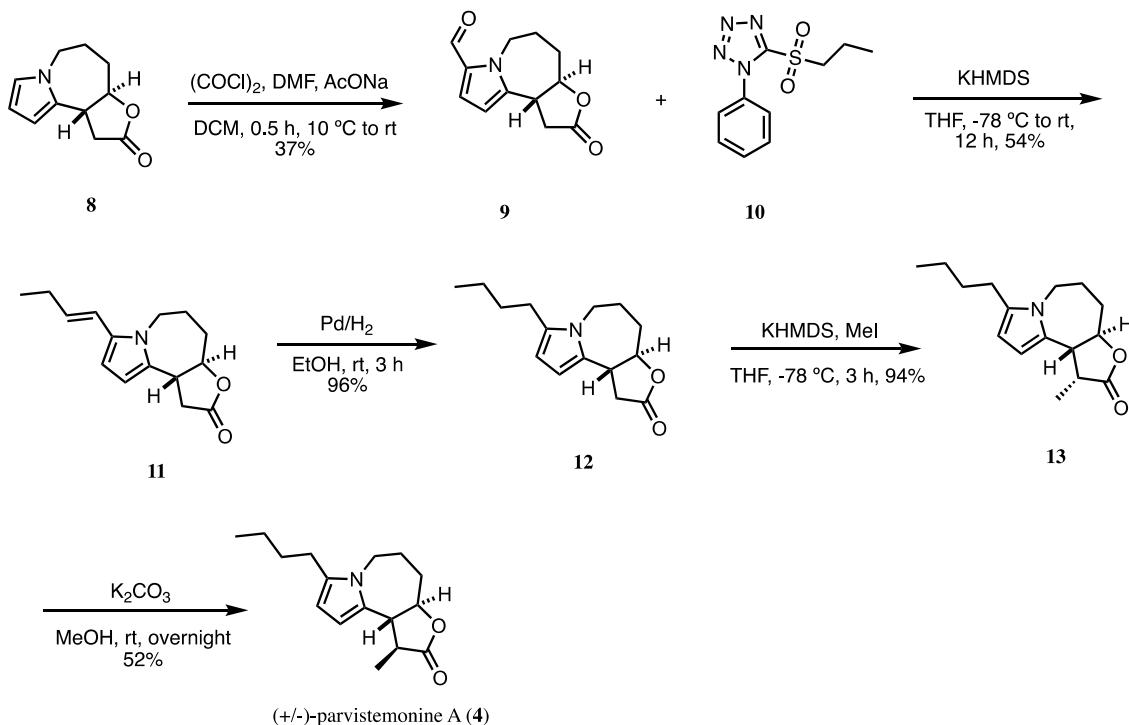
Table 1 The reaction conditions of the tandem Friedel-Crafts cyclization and lactonization

The reaction scheme illustrates a two-step synthesis. In the first step, compound 5 (a cyclic acetal) reacts with compound 6 (a substituted amine HCl salt) according to [Ref 12] to yield compound 7. Compound 7 is a complex molecule containing a cyclopentenone ring, a cyclohexene ring, a pyridine ring, and a hydroxyl group. In the second step, compound 7 is subjected to different reaction conditions to produce compound 8, a bicyclic product where the cyclopentenone ring is fused to the cyclohexene ring.

Entry	Conditions ^a	Results
1	BF_3 Ether (1.2 equiv) (0.01 mol/L)	Yield: 13%
2	TFA (1 equiv)	7 remained
3	Me_2AlCl (1.2 equiv)	Complex formed
4	BF_3 Ether (1.2 equiv) (0.03 mol/L)	Yield: 79 %, dr = 2.6:1
5	$\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ (1.2 equiv)	7 remained

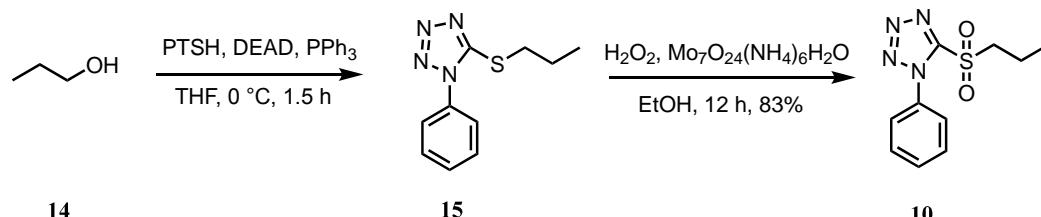
^a Unless otherwise stated, 7 (0.5 mmol), catalyst, in DCM at 0 °C - rt.

化合物 **11** 在钯碳作用下发生催化氢化反应，以 96% 的收率得到化合物 **12**，从而完成在吡咯环的 5 位引入了正丁基。接下来一步反应为如何在内酯环羰基的 α 位立体选择性地引入甲基，化合物 **12** 在 KHMDS 作用下与碘甲烷发生甲基化反应，以 94% 的收率分离得到甲基化产物 **13**，在与 parvistemonine A 的核磁数据进行比对后，发现化合物 **13** 的核磁数据与天然产物 parvistemonine A 存在较大差异，我们推测该化合物为 parvistemonine A 在 10 位甲基的差向异构体，为了证明此推测，我们首先尝试了化合物 **13** 是否能在 DBU 作用下发生差向异构化，但是化合物 **13** 与 DBU 在甲苯回流的条件下未发生反应，而后我们发现化合物 **13** 与碳酸钾在甲醇中反应发生差向异构化，并以 52% 的产率得到另一异构体，此步差向异构化产率偏低可能是由于加入过量的碳酸钾，导致化合物 **13** 的内酯环结构发生部分开环。最终经过与 parvistemonine A 的核磁数据进行比对^[11]（表 2），表明发生差向异构化后的产物为天然产物 parvistemonine A 的外消旋混合物。



图式 1 (+/-)-parvistemonine A 的合成

Scheme 1 Synthesis of (+/-)-parvistemonine A



图式 2 化合物 10 的合成

Scheme 2 Synthesis of compound 10

表 2 天然产物 parvistemonine A 核磁数据比对

Table 2 The comparison of the NMR date of the synthesized parvistemonine A and the natural one

No.	Reported ¹ H NMR	Reported ¹³ C NMR	Synthesized compound ¹ H NMR	Synthesized compound ¹³ C NMR
1	5.88 d (3.4)	103.0	5.88 d (3.2)	103.0
2	5.84 d (3.4)	104.3	5.84 d (3.4)	104.3
3		134.3		134.3
4	4.21dd (14.7, 5.6) 3.65 dd (14.7, 11.6)	44.2	4.21dd (14.8, 5.6) 3.65 dd (14.7, 11.7)	44.2
5	2.13 m 1.57 m	26.0	2.20-2.09 m 1.51-1.66 m	26.0
6	2.54 m 1.79 m	34.4	2.48-2.61 m 1.79 m	34.4
7	3.91 dd (9.5, 3.6)	81.8	3.82-3.97 m	81.8
8	3.02 m	49.4	3.00 m	49.4
9		128.1		128.1
10	2.98 m	39.4	3.00 m	39.4
11		178.5		178.5
12	1.43 d (6.6)	13.9	1.42 dd (17.2, 7.0)	13.9
13	2.55 t (7.1)	26.3	2.48-2.61 m	26.3
14	1.58 m	31.6	1.51-1.66 m	31.6
15	1.41 m	22.6	1.42 m	22.5
16	0.96 t (7.3)	13.9	0.97 t (7.4)	13.9

2. 结论

综上所述, 在前期研究基础上, 从中间体 **7** 出发, 通过路易斯酸催化的傅克及内酯化的串联反应, Vilsmeier-Haack 及 Julia-Kocienski 烯烃化等 6 步反应首次完成了完成了百部生物碱(±)-parvistemonine A 的合成工作, 经过与天然产物的核磁谱图进行比对, 对合成的化合物 **4** 结构进行了确认。为 parvistemonine A 衍生物的合成和及其生物活性研究打下基础。

3. 实验部分

3.1 仪器与试剂

Bruker AV-600 MHz 核磁共振仪 (以 CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标); Thermo Scientific Q Exactive 高分辨率质谱仪 (ESI); 本实验所用试剂均为市售分析纯。所有反应均使用无水溶剂并在氩气保护下进行。

3.2 实验方法:

3.2.1 (3aR, 10bR)-1, 3a, 4, 5, 6, 10b-六氢-2H-呋喃[3, 2-c]吡咯烷[1, 2-a]氮杂卓-2-酮 (**8**) 的合成

在 0 ℃ 下, 将三氟化硼乙醚 (78 μL, 0.6 mmol) 溶液在 5 分钟内逐滴加入到化合物 **7** (96 mg, 0.5 mmol) 的二氯乙烷 (7.8 mL) 溶液中, 反应混合物升到室温并搅拌过夜。反应混合物用三乙胺淬灭, 搅拌 30 分钟, 有机层用水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩所得残余物经柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 4: 1), 以 79% 的总收率得到油状化合物 **8** (54 mg, 57%) 及其差向异构体 (21 mg, 22%)。

3.2.2 (3a*R*, 10b*R*)-2-氧-1, 3a, 4, 5, 6, 10b-六氢-2*H*-呋喃[3, 2-c]吡咯烷[1, 2-a]氮杂卓-8-甲醛 (**9**) 的合成

在 10 °C 水浴中, 将草酰氯 (2.4 ml, 2 M 二氯甲烷溶液) 缓慢滴加到干燥的 DMF (0.72 ml) 中, 当生成白色固体后在室温下继续搅拌 15 分钟, 随后加入二氯甲烷 (100 mL)。然后缓慢滴加溶于二氯甲烷 (50 mL) 的化合物 **8** (900 mg, 4.7 mmol) 溶液。在室温下反应 0.5 小时后加入醋酸钠溶液 (2 g, 20 mL 水溶液), 继续在室温搅拌 2 小时。用二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤后经硅胶色谱柱(石油醚: 乙酸乙酯 = 2 : 1)分离, 得到油状化合物 **9** (375.4 mg), 产率 37%。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 9.51 (s, 1H), 6.87 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 14.7, 5.6 Hz, 1H), 4.04 (td, J = 10.8, 3.5 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 14.5, 11.8 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 20.7, 10.0 Hz, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.60 (dd, J = 13.0, 3.4 Hz, 1H), 2.18–2.24 (m, 1H), 1.85–1.90 (ddd, J = 16.0, 13.2, 3.5 Hz, 1H), 1.70 (dd, J = 26.8, 13.3 Hz, 1H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 179.9, 174.3, 139.9, 132.5, 124.67, 107.3, 82.2, 45.5, 41.8, 34.4, 33.2, 25.3; HRMS (ESI) [$M + \text{H}^+$] calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_3$: 220.0968, found: 220.0968;

3.2.3 (3a*R*, 10b*R*)-8-((*E*)-丁基-1-烯-1-基)-1, 3a, 4, 5, 6, 10b-六氢-2*H*-呋喃[3, 2-c]吡咯烷[1, 2-a]氮杂卓-2-酮 (**11**) 的合成

将化合物 **9** (100 mg, 0.46 mmol) 和化合物 **10** (150 mg, 0.59 mmol) 溶于 15 mL 干燥的四氢呋喃中, 然后冷却至 -78 °C, 在此温度下缓慢滴加 1.0 mol/L KHMDS (1 mL, 1 mmol), 并在此温度下搅拌反应 30 分钟, 然后升至室温反应 12 小时, 在 0 °C 下加入 5 mL 饱和 NH_4Cl 以终止反应, 然后用二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤三次, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液浓缩所得残余物经柱色谱(石油醚: 乙酸乙酯 = 3 : 1)得油状化合物 **11** 61 mg, 产率 54%。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 6.23 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.08 – 5.98 (m, 1H), 5.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 14.9, 5.6 Hz, 1H), 4.06 – 3.92 (m, 1H), 3.72 – 3.59 (m, 1H), 3.44 (dd, J = 21.2, 9.2 Hz, 1H), 2.91 (qd, J = 16.7, 10.4 Hz, 2H), 2.62 – 2.47 (m, 1H), 2.22 (p, J = 7.0 Hz, 2H), 2.19 – 2.11 (m, 1H), 1.88 – 1.79 (m, 1H), 1.65 – 1.62 (m, 1H), 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 175.3, 133.2, 133.0, 129.1, 117.3, 104.8, 104.1, 83.7, 44.3, 42.3, 34.2, 33.5, 26.3, 25.8, 13.7; HRMS (ESI) [$M + \text{H}^+$] calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_2$: 246.1488, found: 246.1489;

3.2.4 (3a*R*, 10b*R*)-8-丁基-1, 3a, 4, 5, 6, 10b-六氢-2*H*-呋喃[3, 2-c]吡咯烷[1, 2-a]氮杂卓-2-酮 (**12**) 的合成

将化合物 **11** (50 mg, 0.2 mmol) 溶于 5 mL 乙醇中, 加入钯/碳, 在氢气作用下, 室温反应 3 小时。过滤, 用硅藻土除去溶液中钯/碳, 滤液浓缩得油状化合物 **12** 48 mg, 产率 96%。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 5.86 (s, 1H), 5.81 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 14.8, 5.6 Hz, 1H), 3.99 (td, J = 10.8, 3.3 Hz, 1H), 3.79 – 3.55 (m, 1H), 3.42 (dd, J = 21.5, 9.0 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 24.4, 16.7, 10.4 Hz, 2H), 2.63 – 2.45 (m, 3H), 2.27 – 2.09 (m, 1H), 1.84 (ddd, J = 15.8, 13.5, 3.2 Hz, 1H), 1.72 – 1.48 (m, 3H), 1.41 (dq, J = 14.7, 7.3 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 175.5, 134.5, 128.1, 104.3, 103.4, 83.9, 44.2, 42.4, 34.3, 33.6, 31.6, 26.3, 26.0, 22.5, 13.9; HRMS (ESI) [$M + \text{H}^+$] calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2$: 248.1645, found: 248.1644;

3.2.5 (1*R*, 3a*R*, 10b*R*)-8-丁基-1-甲基-1, 3a, 4, 5, 6, 10b-六氢-2*H*-呋喃[3, 2-c]吡咯烷[1, 2-a]氮杂卓-2-酮 (**13**) 的合成

将化合物 **12** (40 mg, 0.16 mmol) 溶于干燥的四氢呋喃 (2.7 mL) 中, 在 -78 °C 条件下缓慢加入双(三甲基硅基)氨基钾 (0.24 mL, 1M 四氢呋喃溶液), 反应 10 分钟后将反应瓶移至 0 °C 下反应 5 分钟, 然后重新冷却至 -78 °C, 加入碘甲烷 (0.26 mL, 0.26 mmol), 在此温度下继续反应 3 小时。升至室温, 加饱和氯化铵溶液以终止反应, 然后用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤三次, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 滤液浓缩所得残余物经柱色谱(石油醚: 乙酸乙酯 = 3 : 1)得油状化合物 **13** 40 mg, 产率 94%。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 6.06 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.34 (td, J = 10.7, 4.0 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 14.8, 6.0 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 14.7, 11.4 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 10.2, 7.1 Hz, 1H), 3.13 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 2.64 – 2.58 (m, 1H), 2.54 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 1.77 (ddd, J = 16.1, 13.3, 3.3 Hz, 1H), 1.69 – 1.60 (m, 1H), 1.61 – 1.54 (m, 5H), 1.46 – 1.37 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 179.2, 134.1, 125.7, 105.7, 104.6, 80.9, 45.6, 44.9, 39.7, 34.9, 31.5, 26.5, 25.4, 22.6, 13.9, 12.6; HRMS (ESI) [$M + \text{H}^+$] calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_2$: 262.1802, found: 262.1801.

3.2.6 (+/-)-parvistemonine A (**4**) 的合成

将化合物 **13** (6 mg, 0.023 mmol) 溶于乙醇 (0.5 mL) 中, 加入碳酸钾 (5 mg, 0.035 mmol), 在室温下搅拌 12 小时后, 加水以终止反应, 用二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 过滤, 滤液浓缩所得残余物经柱色谱(石油醚: 乙酸乙酯 = 3 :

1) 得油状(+/-)-parvistemonine A 3.2 mg, 产率 52%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 5.88 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 14.8, 5.6$ Hz, 1H), 3.97 – 3.82 (m, 1H), 3.65 (dd, $J = 14.7, 11.7$ Hz, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.61 – 2.48 (m, 3H), 2.20 – 2.09 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.66 – 1.51 (m, 4H), 1.42 (dd, $J = 17.2, 7.0$ Hz, 4H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 178.5, 134.3, 128.1, 104.3, 103.0, 81.8, 49.4, 44.2, 39.4, 34.4, 31.6, 26.3, 26.0, 22.5, 13.9, 13.9; HRMS (ESI) [M + H $^+$] calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_2$: 262.1802, found: 262.1801.

3.2.7 1-苯基-5-(丙磺酰基)-1H-四唑 (**10**) 的合成

将正丙醇 **14** (0.5 g, 8.32 mmol) 溶于 130 mL 干燥的四氢呋喃中, 冷却至 0 °C, 然后依次加入三苯基膦(5.5 g, 20.8 mmol), 1-苯基-1H-四唑-5-硫醇 (3.0 g, 17 mmol), 偶氮二甲酸二乙酯 (3.3 mL, 20.8 mmol), 在此条件下反应 1.5 小时, 在搅拌下加入 40 mL 的乙酸乙酯稀释, 加入 30 mL 饱和 NH_4Cl 以终止反应, 然后用乙酸乙酯萃取萃取三次, 合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤三次, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗产物。

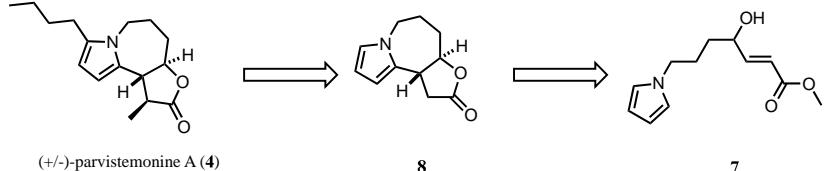
将粗产物溶于 35 mL 乙醇中, 冷却至 0 °C, 然后依次加入钼酸铵四水合物(929 mg, 0.74 mmol), 30% 的双氧水 (8.9 mL, 75 mmol), 在此条件下反应 12 小时, 加入 20 mL 饱和的亚硫酸钠溶液以终止反应, 然后用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤三次, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液浓缩所得残余物经柱色谱(用石油醚: 乙酸乙酯 = 15 : 1)得白色固体 1.7 g, 产率 83%. 参照文献[16]方法合成。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.67 – 7.58 (m, 3H), 3.81 – 3.64 (m, 2H), 2.03 (dd, $J = 15.4, 7.6$ Hz, 2H), 1.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

References:

- [1] Pilli, R. A.; Rosso, G. B.; de Oliveira, M. C. F. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 1908.
- [2] Pilli, R. A.; de Oliveira, M. C. F. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 117.
- [3] Frankowski, K. J.; Setola, V.; Evans, J. M.; Neuenswander, B.; Roth, B. L.; Au be, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **2011**, 108, 6727.
- [4] Lin, L.-G.; Zhong, Q.-X.; Cheng, T.-Y.; Tang, C.-P.; Ke, C.-Q.; Lin, G.; Ye, Y. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 1051.
- [5] Hu, Z.-X.; Tang, H.-Y.; Guo, J.; Aisa, H. A.; Zhang, Y.; Hao, X.-J. *Tetrahedron* **2018**. DOI: 10.1016/j.tet.2018.11.064
- [6] Li, Y.-Y.; Wang, Y.-Y.; Taniguchi, T.; Kawakami, T.; Baba, T.; Ishibashi, H.; Mukaida, N. *Int. J. Cancer* **2010**, 127, 474.
- [7] Chanmahasathien, W.; Ohnuma, S.; Ambudkar, S. V.; Limtrakul, P. *Planta Med.* **2011**, 77, 1990.
- [8] Wang, Y.-J.; Zhao, H.-D.; Zhu, C.-F.; Li, J.; Xie, H.-J.; Chen, Y.-X. *J. Cancer* **2017**, 8, 1103.
- [9] Alibes, R.; Figueredo M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 15, 2421.
- [10] Brito, G. A.; Pirovani, R. V. *Org. Prep. Proced. Int.* **2018**, 50, 245.
- [11] Huang, S.-Z.; Kong, F.-D.; Ma, Q.-Y.; Guo, Z.-K.; Zhou, L.-M.; Wang, Q.; Dai, H.-F.; Zhao, Y.-X. *J. Nat. Prod.* **2016**, 79, 2599.
- [12] Ma, K.-Q.; Yin, X.-L.; Dai, M.-J. *Angew. Chemie. Int. Ed.* **2018**, 57, 15209.
- [13] Fang, J.; Brewer, M. *Org. Lett.* **2018**, 20, 7384.
- [14] Zhao, K.; Wang, S.; Zhan, X. P.; Liu, Z. L.; Mao, Z. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, 37, 943 (in Chinese).
(赵凯, 王帅, 詹晓平, 刘增路, 毛振民, 有机化学, **2017**, 35, 943.)
- [15] Al'bina, I. M.; Ivanov, A. V.; Skital'tseva, E. V.; Igor'A, U.; Vasil'tssov, A. M.; Trofimov, B. A. *Synthesis* **2009**, 04, 587.
- [16] Ren, R. G.; Mao, Z. Y.; Wei, B. G.; Lin, G. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 2313 (in Chinese).
(任荣国, 毛卓亚, 魏邦国, 林国强, 有机化学, **2015**, 35, 2313.)
- [17] Dussart, N.; Trinh, H. V.; Gueyraud, D. *Org. Lett.* **2016**, 18, 4790.

图文摘要

Total Synthesis of Racemic Parvistemonine A



Ma, Kaiqing*; Ren, Hubin; Wu, Xiaoxiao;

Chao, Jianbin; Qin, Xuemei
Chin. J. Org. Chem. **2019**, 39(x), xxxx

Parvistemonine A 为从对叶百部中分离得的百部生物碱，我们以化合物 7 为原料，通过路易斯酸催化的傅克及内酯化的串联反应，Vilsmeier–Haack 及 Julia–Kocienski 烯烃化等 6 步反应首次完成了完成了百部生物碱 $(+/-)$ -parvistemonine A 的全合成工作，为 parvistemonine A 衍生物的合成及其生物活性研究打下基础。