基于光氧化反应的 1-苯甲酰基-3,4-二氢异喹啉类生物碱 Nelumstemine 和 Longifolonine 的首次全合成

黄永康^a 解文静^a 罗永强^a 范琪琦^a

朱星亮^a 刘世领^{*,b} 施小新^{*,a}

(^a 华东理工大学药学院 制药工程与过程化学教育部工程研究中心 上海 200237)

(^b 青平药业有限公司 上海 201710)

摘要 研究了 1-苯甲酰基-3,4-二氢异喹啉生物碱的一条新的合成路线。以 3,4-二甲氧基苯甲醛为起始原料, 通过 6 步反应, 以 50% 的总收率首次全合成得到生物碱 Nelumstemine; 另外, 以香兰醛为起始原料, 通过 9 步反应, 以 35% 的总收率首次全合成得到生物碱 Longifolonine。上述全合成的关键步骤为, 可见光照射下 1-苯基-3,4-二氢异喹啉在室温下被空气氧化为 1-苯甲酰基-3,4-二氢异喹啉的反应, 并对此温和的光化学反应进行了详细研究。

关键词 苯甲酰基二氢异喹啉生物碱; 光氧化; Nelumstemine; Longifolonine

First Total Syntheses of 1-Benzoyl-3,4-dihydroisoquinoline Alkaloids Nelumstemine and Longifolonine Based on the Photo-oxidation

Huang, Yongkang^a Xie, Wenjing^a Luo, Yongqiang^a Fan, Qiqi^a

Zhu, Xingliang^a Liu, Shiling^{*,b} Shi, Xiaoxin^{*,a}

(^a Engineering Research Center of Pharmaceutical Process Chemistry of the Ministry of Education, School of Pharmacy, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237)

(^b Qingping Pharmaceutical Company Limited, Shanghai 201710)

Abstract A novel synthetic route for the total syntheses of 1-benzoyl-3,4-dihydroisoquinoline alkaloids was developed. Nelumstemine was synthesized for the first time via 6 steps in 50% overall yield starting from 3,4-dimethoxybenzaldehyde, and longifolonine was also synthesized for the first time via 9 steps in 35% overall yield starting from vanillin. The key step of these total syntheses is photo-oxidation of 1-benzyl-3,4-dihydroisoquinolines to 1-benzoyl-3,4-dihydroisoquinolines by air under visible-light irradiation at room temperature. The unique mild photo-oxidation of 1-benzyl-3,4-dihydro-isoquinolines has been studied in detail.

Keywords benzoyl dihydroisoquinoline alkaloids; photo-oxygenation; nelumstemine; longifolonine

苯甲酰基二氢异喹啉生物碱是一类重要的生物碱, 可从许多植物中分离提取^[1]。例如 Jiang 等^[2]于 2008 年从莲属荷花(*Nelumbo nucifera*)的茎中分离出苯甲酰基二氢异喹啉类生物碱 Nelumstemine **1**, Bick 等^[3]于 1981 年从长叶柳杉(*Cryptocarya longifolia*)中分离出苯甲酰基二氢异喹啉类生物碱 Longifolonine **2**(图 1), Nishiyama 等^[4]于 2006 年从木瓣树属光鸦葱(*Xylopiya parviflora*)中再次分离出生物碱 Longifolonine **2**。苯甲酰基二氢异喹

图 1 苯甲酰基二氢异喹啉生物碱 **1** 和 **2**
Figure 1 Benzoyl dihydroisoquinoline alkaloids **1** and **2**

* Corresponding authors. E-mail: xxshi@ecust.edu.cn; liushiling@tenrypharm.com

Received December 2, 2019; revised January 10, 2020; published online February 14, 2020.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 20972048, 20172015).

国家自然科学基金(Nos. 20972048, 20172015)资助项目。

喹生物碱 **1** 和 **2** 及其类似物具有较好的生理活性^[5], 但到目前为止文献中尚无它们的全合成报道。

为了研究苯甲酰基二氢异喹啉类生物碱及其类似物的生理活性, 我们期望寻求一条苯甲酰基二氢异喹啉生物碱的温和且高效通用的全合成路线。本文逆合成设计了苯甲酰基二氢异喹啉生物碱的合成, 如 Scheme 1 所示。1-苯甲酰基-3,4-二氢异喹啉生物碱由烯胺 **A** 经过光氧化反应得到, 烯胺类化合物 **A** 与 1-苄基-3,4-二氢异喹啉化合物 **B** 互变异构; 化合物 **B** 由酰胺化合物 **C** 经 Bischler-Napieralski 环化反应得到; 酰胺化合物 **C** 由芳基乙胺 **D** 和酰氯 **F** 反应得到; 芳基乙胺 **D** 由芳香醛 **E** 经缩合还原两步反应得到; 酰氯 **F** 由相应的羧酸 **G** 得到。

图式 1 苯甲酰基二氢异喹啉生物碱的逆合成设计路线
Scheme 1 A novel general retrosynthetic analysis of benzoyl dihydroisoquinoline alkaloids

1 结果与讨论

根据上述逆合成设计, 以 3,4-二甲氧基苯甲醛和香兰醛为起始原料, 首次完成了苯甲酰基二氢异喹啉生物碱 **1** 和 **2** 的全合成。全合成的关键步骤为光氧化反应, 即在可见光照下, 1-苄基-3,4-二氢异喹啉室温下被空气氧化为 1-苯甲酰基-3,4-二氢异喹啉。

1.1 合成路线讨论

生物碱 Nelumstemine **1** 的全合成如 Scheme 2 所示, 3,4-二甲氧基苯甲醛在乙二胺(ethylenediamine, EDA)催化下与硝基甲烷发生缩合^[6], 反应 4 h 得到硝基烯烃 **3**, 收率为 93%。然后 **3** 和氢化铝锂在四氢呋喃(THF)中回流反应 6 h, 双键和硝基一锅还原得到 3,4-二甲氧基苯

乙胺 **4**^[7], 收率为 80%。3,4-二甲氧基苯乙胺 **4** 和 3 equiv. 的碳酸钾固体溶于二氯甲烷和水的混合溶液, 并于冰浴下加入新鲜制备的相应的酰氯(酰氯由芳基乙酸与 2 equiv. 的氯化亚砷在二氯甲烷中回流反应制得^[8]), 反应得到酰胺化合物 **5**, 收率为 86%。化合物 **5** 和 3 equiv. 的三氯氧磷在乙腈中回流 2 h, 经过 Bischler-Napieralski^[9] 环化反应得到化合物 **6**。室温下亚胺 **6** 和烯胺 **6'** 会发生互变异构, 不经分离直接进行下步反应。互变异构混合物 **6** 和 **6'** 在二甲基亚砷(DMSO)溶液中, 于 25 °C 下暴露于空气中, 用 15 W LED 灯光照 4 h, 得到 1-苯甲酰基二氢异喹啉 **7**, 收率为 83%。然后, 将化合物 **7** 溶于甲醇中, 加入氨水脱除乙酰基得到目标化合物苯甲酰基二氢异喹啉生物碱 Nelumstemine **1**, 收率为 94%。

生物碱 Longifolonine **2** 的全合成如 Scheme 3 所示, 首先用溴化苄对香兰醛的酚羟基保护^[10], 得到化合物 **8**, 收率为 97%。化合物 **8** 在乙二胺(ethylenediamine, EDA)催化下与硝基甲烷发生缩合^[6], 反应 5 h 得到硝基烯烃 **9**, 收率为 93%。然后, 化合物 **9** 和氢化铝锂在 THF 中回流反应 8 h, 双键和硝基一锅还原得到 4-苄氧基-3-甲氧基苯乙胺 **10**^[7], 收率为 76%。化合物 **10** 经钨碳氢化脱除苄基得到化合物 **11**, 收率为 95%。然后, 化合物 **11** 和 3 equiv. 的碳酸钾固体溶于二氯甲烷和水的混合溶液, 于冰浴下加入新鲜制备的相应的酰氯(酰氯由 4-乙酰氧基苯乙酸^[11]与 2 equiv. 的氯化亚砷在二氯甲烷中回流反应制得^[8]), 反应得到酰胺化合物 **12**, 收率为 82%。将酰胺化合物 **12** 溶于二氯甲烷中, 冰浴条件下加入 3 equiv. 醋酸酐、3 equiv. 三乙胺和 0.1 equiv. 对二甲胺基吡啶(4-dimethyl-aminopyridine, DMAP), 反应得到化合物 **13**, 收率为 89%。接下来化合物 **13** 和 3 equiv. 的三氯氧磷在乙腈中回流 3 h, 经过 Bischler-Napieralski^[9] 环化反应得到 **14**。发现室温下化合物 **14** 和 **14'** 会发生互变异构, 很难通过柱层析分离, 不经分离直接进行下步反应。互变异构化合物 **14** 和 **14'** 在二甲基亚砷溶液中, 于 25 °C 下暴露于空气中, 用 15 W LED 灯光照 4 h, 得到 1-苯甲酰基二氢异喹啉 **15**, 收率为 81%。然后, 化合物 **15** 在甲醇中, 加入氨水脱除乙酰基得到目标化合物苯甲酰基二氢异喹啉生物碱 Longifolonine **2**, 收率为 91%。

1.2 光氧化反应研究

上述全合成的关键是可见光照射下 1-苄基-3,4-二氢异喹啉在室温被空气氧化为 1-苯甲酰基-3,4-二氢异喹啉, 对此光化学反应做了进一步研究。1-苄基-3,4-二氢异喹啉化合物到 1-苯甲酰基-3,4-二氢异喹啉化合物的转换已经被报道^[12]。但是这些方法具有以下缺点: (1) 使用了有毒有害的氧化剂, 例如: CrO₃^[12a], SeO₂^[12b], MnO₂^[12c], Ce(NH₄)₂(NO₃)₆^[12d], Pb(OAc)₄^[12e] 和单线态氧

图式 2 异喹啉生物碱 Nelumstemine 1 的全合成

Scheme 2 Total syntheses of isoquinoline alkaloid Nelumstemine 1

图式 3 异喹啉生物碱 Longifolone 2 的全合成

Scheme 3 Total syntheses of isoquinoline alkaloid longifolone 2

(Singlet oxygen)^[12b,12f]. (2) 因为强氧化剂有很强的氧化能力, 在反应过程中不可避免的得到过度氧化副产物 1-苯甲酰基-3,4-二氢异喹啉化合物. (3) Argade 等^[12g]报道了直接用

DBU 在空气中将 1-苄基-3,4-二氢异喹啉氧化成 1-苯甲酰基-3,4-二氢异喹啉, 在相同的条件下, 又继续将 1-苯甲酰基-3,4-二氢异喹啉转化成 1-苯甲酰基异喹啉, 所以

整个过程很难完全控制在 1-苯甲酰基-3,4-二氢异喹啉的阶段. (d) Cortes 等^[12h]报道了较为广泛的钼碳空气氧化的方法, 其中使用了较多量的昂贵的催化剂钼, 而且钼碳易于催化 1-苄基-3,4-二氢异喹啉的 C-3/C-4 位的脱氢^[13], 导致副产物 1-苯甲酰基异喹啉的含量增多.

Jenkins 等^[14]报道了 1-苄基-3,4-二氢 β -咔啉在 500 W 卤灯照射下, 甲苯溶液回流下氧化得到 1-苯甲酰基-3,4-二氢- β -咔啉, 该方法反应时间长, 温度高, 产率低. 受此启发, 我们试图用可见光催化 1-苄基-3,4-二氢异喹啉的氧化反应得到 1-苯甲酰基二氢异喹啉类生物碱, 研究了可见光对 1-苄基-3,4-二氢异喹啉类化合物氧化反应的影响. 以化合物 **16** 为底物, 不同溶剂对可见光催化氧化反应的影响如表 1 所示, 在二甲亚砜溶剂中, 当没有用 15 W LED 灯(白光)照射时, 敞口反应(即以空气为氧化剂)24 h, 化合物 **17** 的产率为 19% (Entry 1), 而在氮气保护下反应 24 h, 产率 < 2% (Entry 2); 当用 15 W LED 灯照射, 空气氧化, 反应 4 h, 产率为 86% (Entry 3). 我们还尝试了四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿、乙腈、乙酸乙酯、异丙醇和甲苯为溶剂的光氧化反应(表 1, Entries 4~10). 上述实验表明, 当溶剂为 DMSO 时, 反应速度明显较快, 收率最高.

表 1 不同溶剂对反应的影响
Table 1 The effect of different solvents on the reaction

Entry ^a	Solvent	T/°C	Time/h	Yield ^b /%
1 ^c	DMSO	25	24	19 ^d
2 ^e	DMSO	25	24	< 2 ^f
3	DMSO	25	4	86
4	THF	25	8	80
5	DCM	25	8	72
6	CHCl ₃	25	8	68
7	CH ₃ CN	25	8	71
8	EA	25	8	76
9	<i>i</i> -PrOH	25	8	69
10	Toluene	25	8	70

^a Reaction conditions: compound **16** (1 mmol), stirred at room temperature in various solvents under an air atmosphere with 15 W LED irradiation. ^b Isolated yields. ^c Without irradiation of 15 W LED. ^d 80% of compound **16** was recovered. ^e Under N₂. ^f 95% of compound **16** was recovered.

可见光照射下 1-苄基-3,4-二氢异喹啉化合物室温下被空气氧化为 1-苯甲酰基-3,4-二氢异喹啉的反应, 可能的反应机理如 Scheme 4 所示. 首先, 1-苄基-3,4-二氢异喹啉化合物 **B** 经过互变异构^[15]得到烯胺化合物 **A**. 由于 DMSO 溶液具有较好的溶解氧的能力^[16], 在 15W

LED 灯照射下发生 Schenck-ene 反应^[17]得到不稳定的过氧化物中间体 **B-I**. 最后, 过氧化物中间体 **B-I** 脱水^[18]得到 1-苯甲酰基-3,4-二氢异喹啉生物碱.

图式 4 1-苄基-3,4-二氢异喹啉化合物在可见光照下被空气氧化的反应机理

Scheme 4 Possible mechanism for the photo-oxidation of 1-benzyl-3,4-dihydroisoquinolines by air under visible-light irradiation.

接下来, 尝试以 DMSO 为溶剂, 室温下用 15 W LED 灯照射下各种 1-苄基-3,4-二氢异喹啉类化合物的空气氧化反应情况, 结果如表 2 所示. 发现无论苄基上的取代基是供电子基团(烷氧基或羟基)或者吸电子基团(氯或硝基), 反应都能顺利进行, 且收率良好.

2 结论

研究了 1-苯甲酰基-3,4-二氢异喹啉生物碱的合成路线, 用价廉易得的 3,4-二甲氧基苯甲醛或香兰醛为原料, 分别经 6 步和 9 步反应, 以 50%和 35%的总收率首次全合成得到苯甲酰基二氢异喹啉生物碱 Nelumstemine **1** 和 Longifolonine **2**. 此路线的关键反应是在光照下, 1-苄基-3,4-二氢异喹啉被空气氧化为 1-苯甲酰基-3,4-二氢异喹啉的反应. 该反应具有环境友好且收率较高等优点.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

¹H NMR 和 ¹³C NMR 光谱使用 Bruker AM-400 仪器测定, TMS 为内标. 红外光谱使用 Nicolet Magna IR-550 光谱仪测定, 均采用 KBr 压片. MS 光谱使用 HP1100 LC-MS 分光仪测定. 熔点使用 Mel-TEMP II 熔点仪测定. 实验所用试剂和溶剂均为分析纯, 柱层析使用硅胶

表2 各种1-苄基-3,4-二氢异喹啉的光化学氧化

Table 2 Photo-oxygenation of various 1-benzyl-3,4-dihydroisoquinolines

^a Reaction conditions: 1-benzoyl-3,4-dihydroisoquinoline (1 mmol), DMSO (3 mL), stirred at room temperature under an air atmosphere with 15 W LED irradiation. ^b Reaction time. ^c Isolated yields.

为青岛化工生产。光氧化反应中所用光源为市售 15 W LED(白光)灯。

3.2 实验方法

3.2.1 芳基乙胺化合物的制备

化合物 **8** 的制备: 将香兰醛(10.08 g, 66.25 mmol)溶于 100 mL 乙腈, 加入碳酸钾(27.48 g, 198.8 mmol)固体, 再滴加溴化苄(12.46 g, 72.88 mmol), 滴加完毕后升温回流搅拌, 7 h 后反应结束[薄层层析(TLC)检测, 展开剂 $V(\text{石油醚}): V(\text{EtOAc})=6:1$]。过滤除去固体不溶物, 浓缩溶液, 得到黄色油状液体。用乙酸乙酯(30 mL $\times$ 3)和水(30 mL)液萃取, 合并有机层, 无水硫酸镁干燥。蒸干溶剂得到黄色油状液体, 静置析出固体。 $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=9:1$ 进行漂洗, 过滤, 烘干得白色固体 **8**, 收率为 97%。其结构表征数据与文献[10]一致。

硝基烯烃化合物 **3** 和 **9** 的制备: 芳基甲醛(20.00

mmol)溶于硝基甲烷(30 mL), 然后加入乙二胺(12.02 mg, 0.2000 mmol), 反应液升温至回流, 反应结束[TLC 检测, 展开剂 $V(\text{石油醚}): V(\text{EtOAc})=4:1$], 冷却至室温后减压蒸馏除去硝基甲烷得到棕黄色固体粗产物, 最后用甲醇漂洗得到黄色固体 **3** (3.891 g, 18.60 mmol)、**9** (5.192 g, 18.20 mmol), 收率分别为 93%和 91%。其结构表征数据与文献[6]一致。

2-芳基乙胺化合物 **4** 和 **10** 的制备: 称量氢化铝锂(2.847 g, 75.00 mmol)固体加入到 250 mL 烧瓶中, 冰浴条件下向烧瓶中缓慢加入四氢呋喃(50 mL), 氢化铝锂悬浮于四氢呋喃中, 然后将化合物 **3** 或 **9** (15.00 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)后, 缓慢滴加到上述悬浮液中, 搅拌 20 min 后升温至回流。反应结束[TLC 检测, 展开剂 $V(\text{石油醚}): V(\text{EtOAc})=1:1$], 反应液冷却至室温后, 缓慢向反应液中加水(5 mL), 再慢慢加入氢氧化钠水溶液(6 mL, 2 mol/L), 再在室温下搅拌 1 h。然后反应液用布氏漏斗抽滤, 滤饼用四氢呋喃洗涤两次, 滤液合并减压浓缩, 得到黄色油状粗产物。然后将其制成氨基盐酸盐, 再碱化得到纯净的黄色油状产物 **4** (2.175 g, 12.00 mmol)、**10** (2.934 g, 11.40 mmol), 收率分别为 80%和 76%。其结构表征数据与文献[7]一致。

2-芳基乙胺化合物 **11** 的制备: 将化合物 **10** (1.002 g, 3.894 mmol)加入到 100 mL 三颈烧瓶中, 加入 10 mL 无水乙醇搅拌, 向体系加入 Pd/C (10%, 100 mg), 接入氢气, 抽换气三次。氢气氛围中加热升温回流, 7 h 反应结束[TLC 检测, 展开剂 $V(\text{石油醚}): V(\text{EtOAc})=1:1$]。撤去氢气, 将反应液冷却至室温, 用铺有硅藻土的漏斗过滤, 滤饼用无水乙醇(20 mL $\times$ 3)进行洗涤, 合并有机相, 浓缩得到白色固体 2-(4-羟基-3-甲氧基)苯基乙胺(**11**) 618.7 mg (3.700 mmol), 收率 95%。m.p. 158~159 °C (lit.^[19] m.p. 158.58~160.5 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.86~6.81 (m, 1H), 6.73~6.65 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.94 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.72~2.65 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 146.59, 144.10, 131.55, 121.40, 114.44, 111.38, 55.86, 43.65, 39.61。

3.2.2 酰胺化合物 **5** 和 **12** 的制备

2-芳基乙酸(1.982 g, 11.00 mmol)溶于二氯甲烷(25 mL), 然后冰水浴下加入氯化亚砷(2.617 g, 22.00 mmol), 滴加完毕升温至回流, 3 h 后反应结束, 减压蒸馏浓缩, 粗产物再加入 10 mL 二氯甲烷溶解备用。

2-芳基乙胺化合物 **4**、**11** (10.00 mmol)和碳酸钾(4.146 g, 30.00 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)与水(10 mL)的混合溶剂, 然后冰浴下缓慢加入制备好的酰氯化物的二氯甲烷溶液(11.00 mmol, 10 mL), 继续搅拌反应 20 min, 反应结束[TLC 检测, 展开剂 $V(\text{石油醚}): V(\text{EtOAc})=1:1$]。

$V(\text{EtOAc})=1:1$], 分液, 水层再用二氯甲烷(20 mL $\times$ 2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏去除溶剂得到粗产物固体, 用 $V(\text{EtOH}):V(\text{H}_2\text{O})=1:2$ 的混合溶剂漂洗, 抽滤得到纯净产物 **5**、**12**。

N-2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基-2-(4-乙酰氧基苯基)乙酰胺(**5**): 3.074 g (8.600 mmol), 收率 86%。白色固体, m.p. 135~136 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.18 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.58 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.56 (brs, 1H, NH), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.49~3.34 (m, 2H), 2.70 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 170.62, 169.42, 149.82, 148.97, 147.61, 132.38, 131.09, 130.40, 122.04, 120.60, 111.72, 111.27, 55.90, 55.80, 43.12, 40.84, 35.03, 21.15. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 380.1474, found 380.1472.

N-2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)乙基-2-(4-乙酰氧基苯基)乙酰胺(**12**): 2.816 g (8.200 mmol), 收率 82%。白色固体, m.p. 129~130 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.17 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.50 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.90 (brs, 1H, OH), 5.63 (brs, 1H, NH), 3.80 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.46~3.37 (m, 2H), 2.67 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 170.71, 169.51, 149.84, 146.71, 144.28, 132.35, 130.40, 130.36, 122.05, 121.29, 114.47, 111.13, 55.88, 43.12, 40.90, 35.07, 21.16; IR (KBr) ν : 3488, 3293, 3081, 2973, 2921, 2875, 2852, 1760, 1637, 1604, 1552, 1513, 1448, 1425, 1361, 1267, 1236, 1216, 1187, 1155, 1039, 910, 840, 732 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 366.1317, found 366.1312.

3.2.3 酰胺化合物 **13** 的制备

将酰胺化合物 **12** (2.003 g, 5.833 mmol)溶于 20 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺(1.771 g, 17.50 mmol), 冰浴条件下向反应液中缓慢滴加乙酸酐(1.787 g, 17.50 mmol), 再加入 4-二甲氨基吡啶(DMAP) (71.23 mg, 0.583 mmol), TLC 跟踪反应[展开剂 $V(\text{CH}_2\text{Cl}_2):V(\text{MeOH})=10:1$], 0.5 h 反应结束。向反应体系中加入 30 mL 二氯甲烷和 40 mL 1 mol/L 的盐酸洗去多余的三乙胺, 分液后有机相再用 40 mL 的饱和碳酸钾水溶液洗去多余的乙酸酐和乙酸, 分液后有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离得到白色固体 *N*-2-(4-乙酰氧基-3-甲氧基苯基)-乙基-2-(4-乙酰氧基苯基)乙酰胺(**13**) 2.001 g (5.191 mmol), 收率 89%。m.p. 104~105 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.18 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J=8.4$

Hz, 2H), 6.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.61 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.55 (brs, 1H, NH), 3.77 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.48~3.41 (m, 2H), 2.74 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 170.69, 169.44, 169.17, 151.03, 149.86, 138.28, 137.64, 132.36, 130.40, 122.74, 122.09, 120.76, 112.73, 55.86, 43.10, 40.64, 35.37, 21.16, 20.71; IR (KBr) ν : 3390, 3068, 2921, 2873, 2848, 1645, 1602, 1552, 1535, 1465, 1419, 1369, 1220, 1191, 1151, 1122, 1031, 908, 848, 827, 788 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 408.1423, found 408.1423.

3.2.4 1-苄基-3,4-二氢异喹啉类化合物 **6** 和 **14** 的制备

酰胺化合物 **5**、**13** (10.00 mmol)溶于乙腈(40 mL), 再缓慢加入三氯氧磷(4.600 g, 30.00 mmol), 滴加完毕后反应液升温至回流, 反应结束[TLC, 展开剂 $V(\text{石油醚}):V(\text{EtOAc})=1:1$], 减压蒸干溶剂, 然后加入二氯甲烷(40 mL), 用碳酸钾水溶液调节 pH 至弱碱性, 继续搅拌 10 min 后分液, 水层再用二氯甲烷(20 mL $\times$ 2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏得到淡黄色固体, 直接进行下步反应。

3.2.5 1-苯甲酰基-异喹啉化合物 **7** 和 **15** 的制备

将上述制得的 1-苄基-3,4-二氢异喹啉粗产物 **6** 和 **14** (3.00 mmol)溶于 10 mL DMSO 中, 用 15 W LED 照射, 室温敞口搅拌, 反应结束[TLC 检测, 展开剂 $V(\text{石油醚}):V(\text{EtOAc})=1:1$]后, 加入 50 mL 乙酸乙酯和 50 mL 水, 搅拌 5 min 后分液, 水相用 50 mL 乙酸乙酯再萃取一次。合并二次萃取得到的有机相, 无水硫酸镁干燥后浓缩得到淡黄色的固体粗产物。柱层析分离纯化, 得到淡黄色固体 **7** 和 **15**。

(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1-基)(4-乙酰氧基苯基)甲酮(**7**): 901.1 mg (2.550 mmol), 收率 85%。淡黄色固体, m.p. 110~112 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.70 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.02~3.92 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.80~2.69 (m, 2H), 2.29 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 192.60, 168.77, 164.30, 154.99, 151.81, 147.67, 133.06, 132.21, 131.19, 121.82, 119.20, 110.53, 109.50, 56.13, 56.04, 47.20, 25.38, 21.18. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 354.1341, found 354.1342.

(7-乙酰氧基-6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1-基)(4-乙酰氧基苯基)甲酮(**15**): 949.6 mg (2.490 mmol), 收率 83%。淡黄色固体, m.p. 157~158 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.12~8.04 (m, 2H), 7.24~7.16 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.00~3.91 (m, 2H), 3.88 (s,

3H), 2.90~2.79 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 192.09, 168.87, 168.65, 163.54, 154.99, 153.72, 138.15, 137.07, 132.88, 132.17, 121.75, 121.45, 119.44, 111.55, 56.07, 47.09, 25.72, 21.20, 20.53; IR (KBr) ν : 3018, 2958, 2856, 1760, 1598, 1565, 1508, 1457, 1369, 1199, 1066, 1041, 1008, 912, 860, 809, 752 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_6$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 382.1291, found 382.1290.

3.2.6 1-苯甲酰基-3,4-二氢异喹啉化合物 **1** 和 **2** 的制备

将 1-苄基-异喹啉化合物 **7**、**15** (2 mmol) 溶于 10 mL 无水甲醇中, 缓慢滴加浓氨水(质量分数为 25%, 2 mL), 室温下搅拌, 反应结束[TLC 检测, 展开剂 $V(\text{CH}_2\text{Cl}_2) : V(\text{MeOH}) = 10 : 1$]柱层析分离纯化, 浓缩得到淡黄色固体生物碱 Nelumstemine **1** 和 Longifolonine **2**.

(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1-基)(4-羟基苯基)甲酮(Nelumstemine **1**): 585.3 mg (1.880 mmol), 收率 94%. 淡黄色固体, m.p. 271~272 $^{\circ}\text{C}$ (lit.^[2] m.p. 272~273 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80~3.71 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.83~2.72 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 192.01, 164.02, 163.06, 151.42, 147.06, 132.77, 131.01, 126.49, 118.70, 115.41, 111.24, 109.14, 55.67, 55.59, 46.45, 24.55. IR (KBr) ν : 3424, 3001, 2955, 2925, 2840, 2681, 2602, 1659, 1603, 1565, 1514, 1279, 1144, 1066, 844, 768 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 334.1055, found 334.1059.

(7-羟基-6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1-基)(4-羟基苯基)甲酮(Longifolonine **2**): 541.1 mg (1.820 mmol), 收率 91%. 淡黄色固体, m.p. 143~144 $^{\circ}\text{C}$ (lit.^[3] m.p. 143~145 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.83~3.74 (m, 2H), 2.93~2.76 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 192.42, 164.52, 163.17, 150.33, 144.82, 132.57, 128.90, 126.42, 118.90, 115.55, 112.66, 111.39, 55.59, 46.60, 24.50; IR (KBr) ν : 3605, 3400, 3095, 2923, 2850, 1666, 1614, 1598, 1560, 1510, 1442, 1282, 1228, 1147, 1066, 927, 842, 709 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 320.0899, found 320.0902.

3.2.6 在光照下, 1-苄基-3,4-二氢异喹啉被空气氧化为 1-苯甲酰基-3,4-二氢异喹啉的通用步骤

将 1-苄基-3,4-二氢异喹啉粗产物 **16** (3.00 mmol) 溶于 10 mL DMSO 中, 用 15 W LED 照射, 室温敞口搅拌

至反应结束[TLC, 展开剂 $V(\text{石油醚}) : V(\text{EtOAc}) = 1 : 1$]. 加入 50 mL 乙酸乙酯和 50 mL 水, 搅拌 5 min 后分液, 水相用 50 mL 乙酸乙酯再萃取一次. 合并二次萃取得到的有机相, 无水硫酸镁干燥后浓缩得到淡黄色的固体粗产物. 柱层析分离纯化, 得到淡黄色固体 **17**. 用上述相同步骤可制备得到化合物 **18**~**25**.

(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1-基)苯基甲酮(**17**): 762.0 mg (2.580 mmol), 收率 86%. 淡黄色固体, m.p. 78~79 $^{\circ}\text{C}$ (lit.^[20] m.p. 78.8~79.4 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.08~8.00 (m, 2H), 7.63~7.56 (m, 1H), 7.51~7.43 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.96~3.88 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.89~2.77 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 193.97, 164.39, 151.72, 147.62, 135.57, 133.85, 131.17, 130.43, 128.54, 119.30, 110.57, 109.59, 56.07, 56.02, 47.31, 25.37; IR (KBr) ν : 3080, 2936, 2907, 2844, 1656, 1586, 1516, 1485, 1265, 1239, 1146, 1024, 929, 865, 752 cm^{-1} .

(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1-基)(3-甲氧基苯基)甲酮(**18**): 810.2 mg (2.490 mmol), 收率 83%. 黄色固体, m.p. 98~100 $^{\circ}\text{C}$, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.56~7.62 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.13~7.18 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.98~3.89 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.88~2.77 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 193.82, 164.54, 159.73, 151.77, 147.66, 136.85, 131.15, 129.58, 123.63, 120.63, 119.30, 113.96, 110.54, 109.58, 56.11, 56.05, 55.48, 47.21, 25.40; IR (KBr film) δ : 3070, 2921, 2852, 1666, 1596, 1592, 1569, 1515, 1461, 1425, 1135, 1072, 1033, 935, 807, 754, 709 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 348.1212, found 348.1211.

(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1-基)(3,4-二甲氧基苯基)甲酮(**19**): 906.2 mg (2.550 mmol), 收率 85%. 灰色固体, m.p. 188~190 $^{\circ}\text{C}$ (lit.^[21] m.p. 188~190 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.68 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.96~3.87 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.89~2.76 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 192.76, 164.63, 154.16, 151.67, 149.16, 147.64, 131.08, 128.59, 126.61, 119.49, 111.21, 110.50, 110.02, 109.61, 56.16, 56.11, 56.04, 56.02, 47.25, 25.43; IR (KBr) ν : 3013, 2935, 2833, 2604, 1659, 1583, 1514, 1461, 1278, 1133, 1023, 866, 791, 755 cm^{-1} .

(6,7-亚甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1-基)苯基甲酮(**20**): 695.4 mg (2.490 mmol), 收率 83%. 黄色固体, m.p. 76~77 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.98~8.05 (m,

2H), 7.52~7.60 (m, 1H), 7.39~7.49 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.94~3.78 (m, 2H), 2.81~2.66 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 193.80, 164.41, 149.91, 146.51, 135.42, 133.88, 132.99, 130.34, 128.55, 120.37, 108.29, 106.88, 101.48, 47.19, 25.85; IR (KBr) ν : 3054, 2921, 2846, 1664, 1621, 1581, 1502, 1483, 1461, 1058, 1037, 991, 931, 869, 730, 688 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 302.0793, found 302.0800.

(6,7-亚甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1-基)(3,4-二甲氧基苯基)甲酮(**21**): 875.5 mg (2.580 mmol), 收率 86%. 黄色固体, m.p. 153~154 $^{\circ}\text{C}$ (lit.^[22] m.p. 153~154 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.66 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=8.4$, 2.0 Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.93~3.85 (m, 2H), 2.85~2.74 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 192.65, 164.69, 154.21, 149.89, 149.21, 146.53, 132.93, 128.48, 126.51, 120.63, 111.12, 110.03, 108.25, 107.05, 101.45, 56.15, 56.03, 47.14, 25.94.

(6,7-亚甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1-基)(4-氯苯基)甲酮(**22**): 734.1 mg (2.340 mmol), 收率 78%. 黄色固体, m.p. 132~133 $^{\circ}\text{C}$ (lit.^[22] m.p. 132~133 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.97 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.90 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.79 (t, $J=7.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 192.36, 164.05, 150.10, 146.60, 140.45, 133.82, 133.14, 131.79, 128.90, 120.24, 108.33, 107.01, 101.53, 47.20, 25.88; IR (KBr) ν : 3004, 2923, 2852, 1668, 1622, 1587, 1502, 1484, 1462, 1208, 1089, 1041, 936, 899, 821, 769 cm^{-1} .

(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1-基)(4-硝基苯基)甲酮(**23**): 745.3 mg (2.190 mmol), 收率 73%. 白色固体, m.p. 160~161 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.32 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.20 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.01~3.91 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.90~2.74 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 191.71, 163.27, 152.06, 150.42, 147.75, 140.75, 131.53, 131.43, 123.49, 118.87, 110.58, 109.68, 56.16, 56.12, 47.57, 25.32; IR (KBr) ν : 3003, 2924, 2853, 1674, 1637, 1606, 1564, 1519, 1458, 1347, 1200, 1043, 906, 859, 800, 781 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 341.1137, found 341.1143.

(7-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1-基)苯基甲酮(**24**): 652.7 mg (2.460 mmol), 收率 82%. 黄色固体, m.p. 130~132 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.09~8.00 (m,

2H), 7.65~7.56 (m, 1H), 7.52~7.43 (m, 2H), 7.17 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J=8.2$, 2.6 Hz, 1H), 6.92 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 4.04~3.90 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.89~2.77 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 193.80, 165.11, 158.55, 135.49, 133.94, 130.41, 129.19, 128.74, 128.60, 127.16, 117.68, 111.67, 55.49, 47.77, 24.78; IR (KBr) ν : 3058, 2973, 2946, 2836, 1664, 1598, 1575, 1498, 1448, 1311, 1259, 1222, 1199, 1112, 1031, 921, 879, 858, 740, 698. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 288.1000, found 288.1005.

(6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1-基)(4-甲氧基苯基)甲酮(**25**): 726.5 mg (2.460 mmol), 收率 82%. 白色固体, m.p. 156~157 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J=8.5$, 2.5 Hz, 1H), 3.91 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.85 (t, $J=7.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 192.81, 165.11, 164.24, 161.93, 139.53, 132.77, 128.53, 128.50, 120.28, 113.87, 113.40, 112.09, 55.56, 55.38, 47.05, 26.20. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 296.1287, found 296.1292.

(6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1-基)苯基甲酮(**26**): 636.7 mg (2.400 mmol), 收率 80%. 黄色固体, m.p. 88~90 $^{\circ}\text{C}$ (lit.^[23] m.p. 88~90 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.00~8.07 (m, 2H), 7.53~7.62 (m, 1H), 7.42~7.50 (m, 2H), 7.31 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J=8.5$, 2.5 Hz, 1H), 3.98~3.86 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.85 (t, $J=7.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 194.09, 164.86, 162.02, 139.57, 135.56, 133.86, 130.37, 128.56, 128.50, 120.16, 113.47, 112.13, 55.42, 47.13, 26.19.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **5**、**7**、**11**~**13**、**15**、**17**~**26** 和生物碱 **1**、**2** 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] Marinho, A. F.; Oliveira, E. D. J.; Tavares, J. F.; Filho, R. B.; Barbosa-Filho, J. M. *Magn. Reson. Chem.* **2013**, *51*, 312.
- (b) Sulaiman, S. N.; Mukhtar, M. R.; Hadi, A. H. A.; Awang, K.; Hazni, H.; Zahari, A.; Litaudon, M.; Zaima, K.; Morita, H. *Molecules* **2011**, *16*, 3119.
- (c) Dang, Y.; Gong, H. F.; Liu, J. X.; Yu, S. J. *Chin. Chem. Lett.* **2009**, *20*, 1218.
- (d) Zhang, H.; Yue, J.-M. *Nat. Prod. Res.* **2006**, *20*, 553.
- (e) Chen, B.; Feng, C.; Li, B.-G.; Zhang, G.-L. *Nat. Prod. Res.* **2003**, *17*, 397.
- (f) Lira, G. A. d.; Andrade, L. M. d.; Florencio, K. C.; Silva, M. S.

- d.; Barbosa-Filho, J. M.; da-Cunha, E. V. L. *Fitoterapia* **2002**, *73*, 356.
- (g) Lebceuf, M.; Ranaivo, A.; Cave, A.; Moskowicz, H. *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 516.
- (h) Valencia, E.; Weiss, I.; Shamma, M.; Urzua, A.; Fajardo, V. *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 1050.
- [2] Duan, X. H.; Jiang, J. Q. *Chin. Chem. Lett.* **2008**, *19*, 308.
- [3] Bick, I. R. C.; Sevenet, T.; Sinchai, W.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Aust. J. Chem.* **1981**, *34*, 195.
- [4] Nishiyama, Y.; Moriyasu, M.; Ichimaru, M.; Iwasa, K.; Kato, A.; Mathenge, S. G.; Mutiso, P. B. C.; Juma, F. D. *Phytochemistry* **2006**, *67*, 2671.
- [5] (a) Salim, A. A.; Bidin, N.; Lafi, A. S.; Huyop, F. Z. *Mater. Design* **2017**, *132*, 486.
- (b) Yogendra, K. N.; Dhokane, D.; Kushalappa, A. C.; Sarmiento, F.; Rodriguez, E.; Mosquera, T. *Plant Sci.* **2017**, 256, 208.
- (c) Bermejo, A.; Andreu, I.; Suvire, F.; Leonce, S.; Caignard, D. H.; Renard, P.; Pierre, A.; Enriz, R. D.; Cortes, D.; Cabedo, N. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5058.
- [6] Yang, J.; Dong, J.; Lu, X.; Zhang, Q.; Ding, W.; Shi, X. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 2827.
- [7] Crestey, F.; Jensen, A. A.; Borch, M.; Andreassen, J. T.; Andersen, J.; Balle, T.; Kristensen, J. L. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 9673.
- [8] Jetter, M. C.; Youngman, M. A.; McNally, J. J.; McDonnell, M. E.; Zhang, S.-P.; Dubin, A. E.; Nasser, N.; Codd, E. E.; Flores, C. M.; Dax, S. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6160.
- [9] (a) Sotomayor, N.; Dominguez, E.; Late, E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4062.
- (b) Morrison, G. C.; Cetenko, W.; Shavel Jr., J. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2771.
- (c) Lu, X.; Meng, T.; Zheng, B.; Zhang, Y.; Wu, J.; Shi, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2663 (in Chinese).
- (吕霞, 孟天卓, 郑波, 张义, 吴家家, 施小新, 有机化学, **2017**, *37*, 2663.)
- [10] Ullah, S.; Park, C.; Ikram, M.; Kang, D.; Lee, S.; Yang, J.; Park, Y.; Yoon, S.; Chun, P.; Moon, H. R. *Bioorg. Chem.* **2019**, *87*, 43.
- [11] Mastihubova, M.; Polakova, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 524.
- [12] (a) Taylor, W. I. *Tetrahedron* **1961**, *14*, 42.
- (b) Martin, N. H.; Champion, S. L.; Belt, P. B. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2613.
- (c) Kessar, S. V.; Mohammad, T.; Gupta, Y. P. *Indian J. Chem., Sect. B* **1983**, *22*, 321.
- (d) Kuo, R.-Y.; Chang, F.-R.; Wu, C.-C.; Patnam, R.; Wang, W.-Y.; Du, Y.-C.; Wu, Y.-C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2789.
- (e) Lenz, G. R.; Costanza, C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1176.
- (f) Martin, N. H.; Jefford, C. W. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 762.
- (g) Wakchaure, P. B.; Argade, N. P. *Synthesis* **2008**, 2321.
- (h) Andreu, I.; Cabedo, N.; Atassi, G.; Pierre, A.; Caignard, D. H.; Renard, P.; Cortes, D.; Bermejo, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 757.
- [13] Awuah, E.; Capretta, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5627.
- [14] Garcia, M. D.; Wilson, A. J.; Emmerson, D. P. G.; Jenkins, P. R. *Chem. Commun.* **2006**, 2586.
- [15] (a) Clark, R. A.; Parker, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 7257.
- (b) Lu, S.-P.; Lewin, A. H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15097.
- [16] Choi, M. F.; Hawkins, P. *Spectrochim. Acta* **1995**, *51A*, 579.
- [17] (a) Bayer, P.; Perez-Ruiz, R.; Wangelin, A. J. V. *ChemPhotoChem* **2008**, *2*, 559.
- (b) Tambosco, B.; Segura, K.; Seyrig, C.; Cabrera, D.; Port, M.; Ferroud, C.; Amara, Z. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 4383.
- [18] (a) Maeda, K.; Nakamura, M.; Sakai, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 837.
- (b) Mori, Y.; Maeda, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 1204.
- [19] Rice, K. C.; Brossi, A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 592.
- [20] Rozwadowska, M. D.; Chrzanowska, M.; Brossi, A.; Creveling, C. R.; Bembenek, M. E.; Abell, C. W. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1598.
- [21] Zhu, R.; Xu, Z.; Ding, W.; Liu, S.; Shi, X.; Lu, X. *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 1039.
- [22] Weisbach, J. A.; Kirkpatrick, J. L.; Macko, E.; Douglas, B. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 752.
- [23] Zhao, B.-X.; Yu, Y.; Eguchi, S. *Org. Prep. Proc. Int.* **1997**, *29*, 185.

(Lu, Y.)