白藜芦醇二聚体 Quadrangularin A 和 Pallidol 合成方法学研究

韩吉来^a 唐美麟^{a,c} 孙 逊^{*,a,b}^(a) 复旦大学药学院天然药物系 上海 201203)^(b) 复旦大学中西医结合研究所 上海 200040)^(c) 复旦大学生物医学研究院 上海 200433)

摘要 研究了白藜芦醇二聚体 quadrangularin A (3) 和 pallidol (4) 的全合成新方法, 设计了以廉价易得的 3,5-二甲氧基苯乙腈(5) 和 3,5-二甲氧基苯甲醛(6) 为原料, 经 9 步反应得到天然产物 quadrangularin A (3), 总收率为 2.6%; 经 11 步反应得到天然产物 pallidol (4), 总收率为 1.3%。其中, 利用 Knoevenagel 反应在室温无需无水无氧条件下, 简单高效地引入 A、B 两个对称或非对称芳环, 拓展了二苯乙烯基多样性骨架结构中间体 7, 产率达 98% 以上, 改善了文献报道中非对称结构拓展受限, 产率低, 操作复杂等问题。此外, 通过巧妙构建 4-烯醛骨架结构的关键中间体 9, 可高效地构筑 C、D 芳环, 为拓展 A、B、C 和 D 芳环多样性结构的白藜芦醇类二聚体提供了新思路。所合成的中间体及天然产物结构均经 ¹H NMR, ¹³C NMR, HRMS 表征确证。

关键词 白藜芦醇二聚体; 傅克反应; 格氏试剂加成; 全合成

Study on the Total Synthesis of Resveratrol Dimers
Quadrangularin A and PallidolHan, Jilai^a Tang, Meilin^{a,c} Sun, Xun^{*,a,b}^(a) Department of Natural Medicine, School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203)^(b) The Institutes of Integrative Medicine of Fudan University, Shanghai 200040)^(c) Institutes of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai 200433)

Abstract This paper has focused on developing a novel methodology for the total synthesis of quadrangularin A (3) and pallidol (4). These two resveratrol dimers have been obtained from the inexpensive materials of 3,5-dimethoxybenzaldehyde (5) and 3,5-dimethoxybenzaldehyde (6) within 9 steps and 11 steps with total yields of 2.6% and 1.3%, respectively. The stilbene skeleton constructed by two symmetric or asymmetric aromatic rings (A and B) has been synthesized simply through Knoevenagel reaction under mild conditions with yield of more than 98%, which expanded the diversity of stilbene skeleton (7), and addressed the problems of limited expansion of asymmetric structure, low yield and complex operation. In addition, the key intermediate of 4-enaldehyde skeleton structure (9) could be used to construct aromatic rings of C and D efficiently, which has thrown light on the expansion of resveratrol dimers with aromatic ring A, B, C and D in diversity structure. All the intermediates and natural products have been characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR, and HRMS.

Keywords resveratrol oligomer; Friedel-Crafts reaction; Grignard reagent addition reaction; total synthesis

二苯乙烯低聚物是自然界分布最为广泛的一类多酚类天然化合物, 其单体主要由白藜芦醇(resveratrol)及其衍生物(如异丹叶大黄素和白皮杉醇)等构成, 白藜芦醇具有多种生理作用, 如抗氧化^[1]、抗肿瘤^[2]、抗骨质疏松^[3]及心血管保护^[4]等作用, 白藜芦醇常以低聚体尤其

是二聚体的形式存在。值得一提的是, 白藜芦醇的某些低聚体显示出比白藜芦醇单体更强的生物活性^[5,6]。因此白藜芦醇类化合物引起了药物学家和合成化学家广泛的研究兴趣。

白藜芦醇低聚物的合成方法主要分为两大类: 仿生

* Corresponding author. E-mail: sunxunf@shmu.edu.cn

Received January 23, 2020; revised March 13, 2020; published online April 10, 2020.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81673297), the Shanghai Committee of Science and Technology (No. 17431902500), and the China Postdoctoral Science Foundation (No. 2019M651384).

国家自然科学基金(No. 81673297)、上海市科委基金(No. 17431902500)和中国博士后基金(No. 2019M651384)资助项目。

合成和化学选择性合成^[7,8]. 2000 年之前, 所有白藜芦醇低聚物的合成研究都集中于仿生合成^[9~16]. 其合成的主要策略是通过二苯乙烯单体的氧化偶联来构建低聚物骨架, 这种仿生合成所得到的产物类型与单体结构、氧化剂、反应溶剂和反应温度密切相关, 而且偶联方式的复杂性和多样性导致了产物结构的复杂和多变, 尤其后处理和提纯操作难度加大. 因此, 化学合成迅速成为获取白藜芦醇低聚物的另一手段, 其中选择性合成策略已成为白藜芦醇低聚物的研究热点. 其中 Snyder 小组^[17~24]的研究成果最为突出, Nicolaou^[25]、Shaw^[26]、Flynn^[27]和 Kraus^[28]等小组也有相关报道. 文献报道白藜芦醇二聚体的仿生前体有两种(图 1), 一种是无任何保护的白藜芦醇, 另一种是叔丁基保护的白藜芦醇; 化学合成前体由于不同研究小组的合成策略不同, 主要有六种(图 2). 关于白藜芦醇三聚体天然分子的合成, 目前只有 Snyder 小组作了较为系统的工作^[18,24]; 而针对白藜芦醇四聚体天然分子的合成, Snyder 小组于 2011 年率先报道^[18], 随后 Stephenson 小组^[16]在 2016 年通过仿生前体采用基二聚仿生合成策略成功合成. 综上所述, 在白藜芦醇低聚物的合成领域, 以 Stephenson 小组为代表的传统仿生合成方法虽然已取得了较大成就, 但因其固有的局限性, 尤其无法解决多个手性中心的构建问题等, 限制了仿生合成在白藜芦醇类低聚物合成中的应用, 因此, 高选择性的化学合成策略备受关注, 引起了包括 Snyder、Kraus 和 Nicolaou 等众多天然产物合成研究大家的高度青睐.

图 1 白藜芦醇仿生前体

Figure 1 Structures of resveratrol biomimetic precursor

本课题组自 2000 年开始一直致力于白藜芦醇二聚体的化学合成研究, 建立了以 3,5-二甲氧基苯甲酸为原料, 通过锂萘偶联、Wittig 反应、Nazarov 成环反应等合成了 isopaucifloral F (1) 前体化合物(2)的新方法, 但随后在 Tebbe 反应中化合物 2 极不稳定, 易烯醇化形成大 π 共轭结构, 导致产物收率低^[29~31]. 2008 年又建立了先将含三芳基茚酮母核结构的化合物 2 的羰基还原成羟基后引入硫醚并氧化成砜, 再经 Ramberg-Backlund 重排得到关键中间体甲基保护的 quadrangularin A (3) 的新方法, 最终实现了天然产物 isopaucifloral F (1)、quadrangularin A (3) 和 pallidol (4) 的全合成^[32](图 3). 不足的是该路线中锂萘偶联反应结果不易控制, 同时在引入芳基骨架时需要形成硫醚和进一步的重排反应, 导致产物收率较低.

图 2 白藜芦醇化学合成前体

Figure 2 Structures of resveratrol synthesis precursor

图 3 几种天然产物的化学结构

Figure 3 Structures of several natural products

根据该类化合物的生物转化特点进行分析, pallidol (4) 可由 quadrangularin A (3) 通过正离子重排得到, 即苄位上碳鎓离子通过分子内亲电攻击负电子的芳环. 逆合成路径如 Scheme 1 所示: pallidol (4) 的前体(16)可由 quadrangularin A 的前体(14)通过 Friedel-Crafts 烷基化反应得到. 而 quadrangularin A 前体(14)可以通过具有三芳基茚酮结构的中间体 12 与格氏试剂加成引入 D 芳环, 然后脱水得到. 其中, 巧妙设计茚酮结构替换课题组之

图式 1 目标产物的逆合成路径

Scheme 1 Retrosynthetic route to the target natural products

前合成路线中的茛酮结构, 避免了中间体 **2** 的羰基在反应液中极易烯醇化形成大 π 共轭结构, 以致无法简单地利用格氏试剂的亲核加成反应或 Wittig 反应快速引入关键的 D 环, 只能通过繁琐的多步反应以及重排反应等完成, 降低了反应的效率. 此外, 中间体化合物 **12** 可由具有二苯乙基结构的化合物 **9** 通过格氏试剂加成引入 C 环, 再经 Friedel-Crafts 烷基化关环反应得到. 在具有 4-烯醛结构关键二苯乙基骨架 **9** 的构建上, 本文首先通过 3,5-二甲氧基苯乙腈(**5**)和 3,5-二甲氧基苯甲醛(**6**)经 Knoevenagel 反应得到二苯乙基骨架中间体 **7**, 简单高效地引入 A、B 两个对称或非对称的芳环, 反应操作简单, 产率高, 且 A、B 两个芳环可以多样性衍生化, 成功解决了课题组之前通过锂萘偶联仅能得到较单一一对称结构的二苯乙基前体, 并且产率低, 操作复杂, 目标天然产物相对单一, 化合物衍生化受限等缺陷; 其次, 通过 1,4 迈克尔加成和 DIBAL-H 还原氰基得到同时既具有可氧化的双键结构和可还原的 4-烯醛基结构 **9**, 高效地完成 C、D 芳环的构筑. 可见, 中间体 **7** 和 **9** 逐步多样性引入 A、B、C 和 D 芳环的新合成方法, 为拓展多样性结构的白藜芦醇类二聚体提供了新思路.

1 结果与讨论

根据逆合成分析与文献调研, 本论文设计了一种合成白藜芦醇二聚体 quadrangularin A (**3**)和 pallidol (**4**)的新方法(Scheme 2). 通过 Knoevenagel 反应得到具有二苯乙基结构骨架的化合物(Z)-2,3-双(3,5-二甲氧基苯基)丙烯腈(**7**), 反应条件温和, 产率高, 后处理简单, 底

物易结构拓展. 随后与格氏试剂在碘化亚铜的催化下发生 1,4 迈克尔加成得到关键的新型中间体 2,3-双(3,5-二甲氧基苯基)戊-4-烯腈(**8**)^[33,34], 同时又具有可氧化的双键结构和可还原的氰基结构, 便于后续衍生化. 关键中间体的三芳基茛酮避免了之前三芳基茛酮易烯醇化不易进行格氏试剂的亲核加成和 Wittig 反应的缺点, 可通过格氏试剂加成反应简单高效地引入 D 环结构.

化合物 **7** 和 **8** 的合成已有文献报道^[33,34], 室温条件下将 3,5-二甲氧基苯乙腈(**5**)和 3,5-二甲氧基苯甲醛(**6**)溶于乙醇溶液, 在甲醇钠的催化作用下发生 Knoevenagel 缩合反应, 生成不溶于乙醇的白色固体, 过滤, 乙醇洗涤滤渣, 以几乎定量的收率得到具有二苯乙基骨架的(Z)-2,3-双(3,5-二甲氧基苯基)丙烯腈(**7**), 相比通过 3,5-二甲氧基苯甲酸偶联方法构筑二苯乙基骨架, 前者产率高, 操作和后处理简单, 且易于底物的拓展和衍生化; 由于化合物 **7** 具有双键和氰基两个官能团, 为确保格氏试剂在 β 位进行 1,4 加成而不与氰基发生 1,2 加成, 反应需在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下加入碘化亚铜进行催化, 化合物 **7** 与乙烯基溴化镁进行 1,4 加成反应以高非对映选择性引入乙烯基, 硅胶柱分离, 石油醚/乙酸乙酯重结晶得到赤式产物 2,3-双(3,5-二甲氧基苯基)戊-4-烯腈(**8**) ($dr > 20:1$). 化合物 **8** 的氰基可由 DIBAL-H 还原到醛基, 生成 2,3-双(3,5-二甲氧基苯基)戊-4-烯醛(**9**), 该反应在常规条件下(-78 和 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$)并不能进行, 升温到 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 后反应可顺利进行, 且该过程不涉及到构型的变化($dr > 50:3$); 化合物 **9** 含有醛基结构, 与 4-甲氧基苯基溴化镁进行格氏加成反应引入第三个芳环骨架(C 环), 得到 2,3-双

Reagents and conditions: (a) CH_3ONa , EtOH , $25\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h, 98%; (b) Vinylmagnesium bromide, CuI , THF , $0\sim 25\text{ }^\circ\text{C}$, 16 h, 84%; (c) DIBAL-H , DCM , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 6 h, 78%; (d) 4-Methoxyphenylmagnesiumbromide, THF , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 10 min, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 4 h, 82%; (e) AlCl_3 , DCM , $25\text{ }^\circ\text{C}$, 0.5 h, 74%; (f) $\text{K}_2\text{OsO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, NMO , $t\text{-BuOH/acetone}$, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 6 h; (g) $\text{NaIO}_4/\text{H}_2\text{O}$, CH_3OH , $25\text{ }^\circ\text{C}$, 8 h, (2 steps) 50%; (h) 4-Methoxyphenylmagnesiumbromide, THF , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 10 min, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 6 h, 79%; (i) Burgess reagent, toluene, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 40%; (j) $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, THF , $25\text{ }^\circ\text{C}$, 8 h; NaOH , 30% H_2O_2 , $25\text{ }^\circ\text{C}$, 0.5 h, 78%; (k) AlCl_3 , DCM , $25\text{ }^\circ\text{C}$, 0.5 h, 66%; (l) BBr_3 , DCM , $0\sim 25\text{ }^\circ\text{C}$, 6 h, 40%.

图式 2 Quadrangularin A (3)和 pallidol (4)的合成
Scheme 2 Synthesis of quadrangularin A (3)和 pallidol (4)

(3,5-二甲氧基苯基)-1-(4-甲氧基苯基)戊-4-烯-1-醇(10), 虽然该过程羟基的 α 位会生成一个新的立体构型, 但在接下来的 Friedel-Crafts 反应中, 羟基 α 位碳的立体构型对成环反应没有影响, 所以这里不做讨论. 在无水 AlCl_3 的催化作用下, 化合物 10 的羟基离去, 生成碳正离子, 由 sp^3 杂化变为 sp^2 杂化, 发生分子内 Friedel-Crafts 成环反应关环, 由于空间位阻, 得到 B 环, C 环处于反式的产物 2-(3,5-二甲氧基苯基)-4,6-二甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)-1-乙基-2,3-二氢-1H-茚(11) ($dr>20:1$). 化合物 11 通过烯烃双键氧化反应生成醛基化合物 2-(3,5-二甲氧基苯基)-4,6-二甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-甲醛(12), 其反应的过程包括二水

钨酸钾, *N*-甲基-*N*-氧化吗啉先对化合物 11 的双键进行顺式双羟化反应, 生成顺式邻二羟基化合物, 然后加入高碘酸钠氧化双羟基生成醛基($dr>17:1$), 反应不影响原有化合物的构型. 化合物 12 的醛基与格氏试剂 4-甲氧基苯基溴化镁进行加成反应, 简单高效地引入第四个芳环骨架(D 环), 得到化合物 1H-茚-1-甲醇, 2-(3,5-二甲氧基苯基)-2,3-三氢-4,6-二甲氧基- α ,3-双(4-甲氧基苯基), 与之前报道经多步反应通过 Ramberg-Bäcklund 重排来引入第四个芳环骨架的方法相比, 反应步骤短, 操作简单且无重排形成的副产物. 由于 B 环的空间位阻的影响, 引入的 D 环与 B 环处于反式, 构型不变, 生成化合物 13, 该类化合物羟基出现在苄位极不稳定, 多篇已

报道的文献均未提供核磁数据^[32,35,36], 在实验过程中我们通过质谱确定出现 ESI-MS m/z : 539.2 $[M+H-H_2O]^+$ 峰后, 进行了下一步的反应. 化合物 **13** 具有二级醇结构, 可在 Burgess 试剂作用下发生消除脱水成烯反应生成甲基保护的白藜芦醇二聚体 quadrangularin A, 由于 Burgess 试剂的存在, 发生顺式消除, 得到的产物与报道的两种构型的化合物进行核磁比对^[32,35], 确认所得的产物是顺式构型的化合物 **14** ($Z/E > 20:1$). 按照课题组前期探索的条件^[32], 化合物 **14** 在 $BH_3 \cdot THF$ 、 $NaOH$ 、 H_2O_2 作用下双键发生硼氢化氧化反应, 得到一个更容易形成碳正离子的苄位醇(**15**), 且使得相邻的碳原子处于同一平面结构, 五六并环时分子张力小, 然后在 Lewis 酸的作用下发生 Friedel-Crafts 反应, 分子内成环得到甲基保护的 pallidol(**16**). 最后化合物 **14** 经 BBr_3 脱甲基生成目标天然产物 quadrangularin A (**3**), 化合物 **16** 经 BBr_3 脱甲基生成目标天然产物 pallidol(**4**).

2 结论

由市售可得的原料 3,5-二甲氧基苯乙腈(**5**)和 3,5-二甲氧基苯甲醛(**6**)出发合成了关键中间体 **7** 和 **9**, 并在此基础上完成了白藜芦醇二聚体 quadrangularin A (**3**)和 pallidol (**4**)的全合成, 为此类化合物的合成提供了一条新路线. 该路线反应简单, 收率较高, 副反应少, 可拓展的对称或非对称二苯乙烯骨架和 C、D 环的构建方法既简单又高效, 同时中间体 **9** 具有可氧化的双键和可还原的醛基结构, 便于衍生合成结构多样性的目标产物. 最后, 以总收率 2.6% 经 9 步反应得到天然产物 quadrangularin A (**3**)和总收率 1.3% 经 11 步反应得到天然产物 pallidol (**4**).

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点用 SGWX-4 型熔点仪测定; 1H NMR 和 ^{13}C NMR 由 Bruker AVII-400 MHz 型核磁共振仪测定, 内标为 TMS; ESI 高分辨质谱由 Thermo Fisher Scientific LTQ FT Ultra (ESI)测定.

3.2 实验方法

3.2.1 (Z)-2,3-双(3,5-二甲氧基苯基)丙烯腈(**7**)的合成

3,5-二甲氧基苯乙腈(**5**) (5.310 g, 30 mmol)和 3,5-二甲氧基苯甲醛(**6**) (4.980 g, 30 mmol)溶解在 20 mL 无水乙醇中, 室温搅拌下加入甲醇钠(0.162 g, 3 mmol), 室温反应 2 h, 冷却至 0 °C, 并过滤, 用冷的乙醇溶液洗涤沉淀物, 干燥后得到化合物 **7** (9.253 g, 98%), 白色固体 m.p. 192~193 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.44 (s, 1H), 7.05 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 6.52

(m, 2H), 3.85 (s, 12H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 160.61, 160.35, 142.02, 135.84, 134.62, 117.32, 111.32, 106.50, 103.78, 102.78, 100.65, 54.91. HRMS calcd for $C_{19}H_{20}NO_4$ $[M+H]^+$ 326.1387, found 326.1399

3.2.2 2,3-双(3,5-二甲氧基苯基)戊-4-烯腈(**8**)的合成

将化合物 **7** (3.250 g, 10 mmol)和 CuI (0.190 g, 1 mmol)加入到无水 THF (15 mL)溶液中, 氩气保护, 0 °C 下搅拌 10 min, 缓慢加入 1 mol/L 的乙烯基溴化镁的四氢呋喃溶液(20 mL)室温反应 8 h. 0 °C 下加入饱和 NH_4Cl 溶液淬灭反应, DCM 溶液萃取, 饱和 $NaCl$ 溶液盐洗, 无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 浓缩, 快速硅胶柱色谱 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=9:1]纯化, 得到化合物 **8** (2.965 g, 84%), 白色固体, m.p. 216~217 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.41~6.33 (m, 2H), 6.29 (m, 4H), 6.07 (m, 1H), 5.22~5.09 (m, 2H), 4.03 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.73 (s, 6H), 3.66 (t, $J=7.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 160.86, 160.79, 141.03, 136.23, 135.85, 119.48, 118.23, 106.56, 106.53, 100.24, 99.65, 55.42, 55.34, 54.47, 43.92. HRMS calcd for $C_{21}H_{24}NO_4$ $[M+H]^+$ 354.1700, found 354.1703

3.2.3 2,3-双(3,5-二甲氧基苯基)戊-4-烯醛(**9**)的合成

将化合物 **8** (1.412 g, 4 mmol)加入到无水 DCM (10 mL)溶液中, 氩气保护, 0 °C 下搅拌 10 min, 缓慢加入 1 mol/L 的 DIBAL-H 的正己烷溶液(8 mL)反应 6 h. 0 °C 下加入饱和 NH_4Cl 溶液淬灭反应, DCM 溶液萃取, 饱和 $NaCl$ 溶液盐洗, 无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 浓缩, 快速硅胶柱色谱 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=8:1]纯化, 得到化合物 **9** (1.124 g, 78%), 白色固体, m.p. 164~166 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.57 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.40 (m, 4H), 6.33 (s, 1H), 5.77 (m, 1H), 4.92 (m, 2H), 4.03 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.78 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 198.61, 161.15, 161.00, 143.38, 137.87, 136.52, 116.85, 107.67, 106.44, 104.35, 99.58, 98.68, 63.76, 55.39, 55.32, 50.36. HRMS calcd for $C_{21}H_{25}O_5$ $[M+H]^+$ 357.1697, found 357.1694

3.2.4 2,3-双(3,5-二甲氧基苯基)-1-(4-甲氧基苯基)-戊-4-烯-1-醇(**10**)的合成

将化合物 **9** (1.068 g, 3 mmol)加入到无水 THF (10 mL)溶液中, 氩气保护, 0 °C 下搅拌 10 min, 缓慢加入 1 mol/L 的 4-甲氧基苯基溴化镁的 THF 溶液(3.3 mL)室温反应 4 h. 0 °C 下加入饱和 NH_4Cl 溶液淬灭反应, DCM 溶液萃取, 饱和 $NaCl$ 溶液盐洗, 无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 浓缩, 快速硅胶柱色谱 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=9:1]纯化, 得到化合物 **10** (1.141 g, 82%), 白色固体, m.p.

216~217 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.93 (m, 2H), 6.76 (m, 2H), 6.34 (m, 4H), 6.18 (m, 2H), 5.83 (m, 1H), 4.97 (m, 2H), 4.77 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.77 (m, 10H), 3.67 (m, 7H), 3.08 (t, $J=8.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 161.17, 160.50, 157.68, 157.13, 147.33, 145.22, 139.62, 136.94, 128.28, 123.79, 116.59, 113.22, 106.04, 100.35, 98.29, 64.60, 57.71, 55.73, 55.54, 55.36, 55.21, 55.15. HRMS calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 487.2091, found 487.2024

3.2.5 2-(3,5-二甲氧基苯基)-4,6-二甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)-1-乙基-2,3-二氢-1*H*-茚(**11**)的合成

将化合物 **10** (0.928 g, 2 mmol) 加入到无水 DCM (15 mL) 溶液中, 加入无水 AlCl_3 (482 mg, 2 mmol), 室温反应 0.5 h. 冰浴条件下加入 1 mol/L 的稀盐酸淬灭反应, DCM 溶液萃取, 饱和 NaCl 溶液盐洗, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 快速硅胶柱色谱 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=95:5] 纯化, 得到化合物 **11** (0.659 g, 74%), 白色固体, m.p. 147~148 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.91 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.37~6.28 (m, 5H), 5.84 (m, 1H), 5.06 (m, 2H), 4.35 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.70 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.05 (t, $J=8.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 161.18, 160.52, 157.14, 147.34, 145.23, 139.63, 136.96, 128.29, 123.81, 116.58, 113.23, 106.05, 100.37, 98.30, 64.60, 57.71, 55.74, 55.55, 55.36, 55.22, 55.16. HRMS calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447.2166, found 447.2170

3.2.6 2-(3,5-二甲氧基苯基)-4,6-二甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1*H*-茚-1-甲醛(**12**)的合成

将化合物 **11** (0.446 g, 1 mmol) 加入到 acetone-*t*-BuOH ($V:V=1:3$, 12 mL) 溶液中, 搅拌下加入 $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (36 mg, 0.1 mmol) 和 NMO (351 mg, 3 mmol) 室温反应 6 h, TLC 监测原料反应消失; 乙酸乙酯溶液萃取, 饱和 NaCl 溶液盐洗, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 蒸干, 直接进行下一步. 甲醇溶液 (6 mL) 溶解上一步产物, 搅拌下加入高碘酸钠 (428 mg, 2 mmol) 水溶液 (4 mL) 室温反应 8 h, 乙酸乙酯溶液萃取, 有机层浓缩, 快速硅胶柱色谱 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=9:1] 纯化, 得到化合物 **12** (0.448 g, 50%), 白色固体, m.p. 116~118 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.70 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.35~6.28 (m, 3H), 4.47 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.63 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 199.88, 161.64, 160.96, 157.99, 157.51, 146.05,

140.43, 136.64, 128.09, 113.59, 105.42, 100.51, 99.18, 98.48, 65.69, 56.79, 56.20, 55.64, 55.35, 55.30, 55.18. HRMS calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 471.1778, found 471.1774

3.2.7 甲基保护的 quadrangularin A (**14**)的合成

将化合物 **12** (224 mg, 0.5 mmol) 加入到无水 THF (4 mL) 溶液中, 氩气保护, 0 °C 下搅拌 10 min, 缓慢加入 1 mol/L 的 4-甲氧基苯基溴化镁的 THF 溶液 (0.6 mL) 室温反应 2 h. 0 °C 下加入饱和 NH_4Cl 溶液淬灭反应, DCM 溶液萃取, 饱和 NaCl 溶液盐洗, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 快速硅胶柱色谱 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=9:1] 纯化, 得到化合物 **13** (222 mg, 79%), 白色固体, m.p. 116~118 °C; ESI-MS m/z : 539.2 ($\text{M}-\text{OH}$) $^+$.

将化合物 **13** (111 mg, 0.2 mmol) 加入到甲苯 (3 mL) 溶液中, 加入 Burgess 试剂 (154 mg, 0.6 mmol), 氩气保护, 80 °C 反应 2 h, 冷却至室温, 乙酸乙酯溶液萃取, 有机层浓缩, 快速硅胶柱色谱 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=9:1] 纯化, 得到化合物 **14** (43 mg, 40%), 棕色油状物. ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ : 7.21 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.82 (m, 1H), 6.74 (m, 4H), 6.41 (m, 2H), 6.29 (m, 2H), 4.29 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.72 (s, 6H), 3.59 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 161.94, 161.34, 158.82, 158.21, 157.49, 147.54, 142.12, 137.78, 130.03, 129.66, 127.70, 126.12, 122.49, 113.73, 113.65, 105.25, 98.85, 97.37, 95.24, 59.49, 56.88, 54.99, 54.58. HRMS calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 561.2248, found 561.2243

3.2.8 (±)-Quadrangularin A (**3**)的合成

合成操作参照文献[30], 将化合物 **14** (80 mg, 0.15 mmol) 溶于 3 mL 无水 DCM 溶液, 氩气保护, 0 °C 下加入 BBr_3 0.22 mL (2.3 mmol), 缓慢升至室温, 反应 6 h, 少量水淬灭反应, 乙酸乙酯溶液萃取, 有机层浓缩, 反向硅胶柱纯化得到 quadrangularin A (**3**) (25 mg, 37%), 棕红色固体, m.p. 178~180 °C; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.03 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.78 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.60 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.53~6.49 (m, 4H), 6.12 (d, $J=2.2$ Hz, 2H), 6.07 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.00 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.92 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, Methanol- d_4) δ : 159.67, 157.43, 156.45, 156.15, 149.74, 147.69, 143.32, 138.49, 131.20, 130.22, 128.90, 115.99, 106.55, 101.51, 98.36, 61.17, 58.11. HRMS calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 455.1416, found 455.1418.

3.2.9 甲基保护的 pallidol (**16**)的合成

将化合物 **14** (215 mg, 0.4 mmol) 溶于 7 mL 无水 THF 溶液, 氩气保护, 室温搅拌下加入 4 mL 1 mol/L 的

BH₃·THF 溶液, 反应 8 h. 缓慢加入 5 mL NaOH 溶液(0.5 mol/L, 2.5 mmol), 搅拌 5 min, 加入 0.5 mL 的 30% H₂O₂ 溶液, 搅拌 15 min. 乙酸乙酯溶液萃取, 有机层浓缩, 快速硅胶柱色谱[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=3:1]纯化, 得到化合物 **15** (173 mg, 78%), 白色固体, m.p. 116~117 °C. ESI-MS *m/z*: 539.2 (M-OH)⁺.

将化合物 **15** (111 mg, 0.2 mmol) 加入到无水 DCM (4 mL) 溶液中, 加入无水 AlCl₃ (48 mg, 0.2 mmol), 室温反应 0.5 h. 冰浴条件下加入 1 mol/L 的稀盐酸淬灭反应, DCM 溶液萃取, 饱和 NaCl 溶液盐洗, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 快速硅胶柱色谱[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=92:8]纯化, 得到化合物 **16** (71 mg, 66%), 棕色固体, m.p. 173~175 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.07 (d, *J*=8.7 Hz, 4H), 6.80 (d, *J*=8.4 Hz, 4H), 6.68 (d, *J*=2.1 Hz, 2H), 6.25 (d, *J*=2.1 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.76 (s, 6H), 3.61 (s, 6H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 160.58, 157.16, 156.36, 147.97, 137.31, 127.47, 124.24, 113.06, 99.59, 97.09, 59.04, 54.92, 54.60, 54.58, 52.81. HRMS calcd for C₃₄H₃₄O₆Na [M+Na]⁺ 561.2248, found 561.2243.

3.2.11 (±)-Pallidol (**4**) 的合成

合成操作参照文献[30], 得到化合物 **4** (18 mg, 40%). 棕色固体, m.p. 213~214 °C; ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 6.93 (d, *J*=2.0 Hz, 2H), 6.92 (d, *J*=2.0 Hz, 2H), 6.67 (d, *J*=2.0 Hz, 2H), 6.65 (d, *J*=2.0 Hz, 2H), 6.53 (d, *J*=2.1 Hz, 2H), 6.11 (d, *J*=2.1 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.73 (s, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ: 159.76, 156.75, 156.00, 151.28, 138.89, 129.67, 124.26, 116.43, 103.80, 102.95, 61.42, 55.17. HRMS calcd for C₂₈H₂₃O₆ [M+H]⁺ 455.1489, found 455.1496

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3**, **4**, **7**~**12**, **14** 和 **16** 的 ¹H NMR 和 ¹³C 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] Huang, K. S.; Lin, M.; Yu, L. N.; Kong, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1321.
- [2] Huang, K. S.; Lin, M.; Cheng, G. *Phytochemistry* **2001**, *58*, 357.
- [3] Ito, J.; Takaya, Y.; Oshima, Y.; Niwa, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2529.
- [4] Li, W. W.; Ding, L.; Li, B.; Chen, Y. Z. *Phytochemistry* **1996**, *42*, 1163.
- [5] Cichewicz, R. H.; Kouzi, S. A.; Hamann, M. T. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 29.
- [6] He, S.; Lu, Y.; Wu, B.; Pan, Y. *J. Chromatogr. A* **2007**, *1151*, 175.
- [7] Li, W.; Teng, L.; Yang, Y.; Yang, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 2443 (in Chinese).
(李文玲, 吕腾, 杨玉华, 有机化学, **2013**, *33*, 2443.)
- [8] Keylor, M. H.; Matsuura, B. S.; Stephenson, C. R. *J. Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8976.
- [9] Davin, B. L.; Wang, H.-B. *Science* **1997**, *275*(5298), 362.
- [10] Kim, K. W.; Smith, C. A.; Daily, M. D.; Cort, J. R.; Davin, L. B.; Lewis, N. G. *J. Biol. Chem.* **2009**, *290*, 1308.
- [11] Sako, M.; Hosokawa, H.; Ito, T.; Iinuma, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2598.
- [12] Nicotra, S.; Cramarossa, M. R.; Mucci, A.; Pagnoni, U. M.; Riva, S.; Forti, L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 595.
- [13] Li, W. L.; Li, H.; Li, Y.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7609.
- [14] Li, W. L.; Li, H. F.; Luo, Y. L.; Yang, Y.; Wang, N. *Synlett* **2010**, 1247.
- [15] Matsuura, B. S.; Keylor, M. H.; Li, B.; Lin, Y.; Allison, S.; Pratt, D. A.; Stephenson, C. R. *J. Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 3754.
- [16] Keylor, M. H.; Matsuura, B. S.; Griesser, M.; Chauvin, J. P. R.; Harding, R. A.; Kirillova, M. S.; Zhu, X.; Fischer, O. J.; Pratt, D. A.; Stephenson, C. R. *J. Science* **2016**, *354*, 1260.
- [17] Snyder, S. A.; Breazzano, S. P.; Ross, A. G.; Lin, Y.; Zografos, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1753.
- [18] Snyder, S. A.; Gollner, A.; Chiriac, M. I. *Nature* **2011**, *474*, 461.
- [19] Snyder, S. A.; Wright, N. E.; Pflueger, J. J.; Breazzano, S. P. *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8788.
- [20] Snyder, S. A.; Thomas, S. B.; Dr. Mayer, A. C.; Breazzano, S. P. *Angew. Chem.* **2007**, *51*, 4080.
- [21] Snyder, S. A.; Zografos, A. L.; Lin, Y. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8334.
- [22] Snyder, S. A.; Zografos, A. L.; Lin, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 818.
- [23] Snyder, S. A.; Brill, Z. G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5524.
- [24] Wright, N. E.; Snyder, S. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 3409.
- [25] Nicolaou, K. C.; Wu, T. R.; Kang, Q.; Chen, D. Y. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 3440.
- [26] Kerr, D. J.; Miletic, M.; Manchala, N.; White, J. M.; Flynn, B. L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4118.
- [27] Soldi, C.; Lamb, K. N.; Squitieri, R. A.; González-López, M.; Di Maso, M. J.; Shaw, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15142.
- [28] Kraus, G. A.; Gupta, V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7180.
- [29] Sun, X.; Izumi, K. J.; Hu, C. Q.; Lin, G. Q. *Chin. J. Chem.* **2006**, *24*, 430.
- [30] Sun, X.; Zhu, J.; Zhong, C.; Izumi, K. J.; Zhang, C. *Chin. J. Chem.* **2010**, *25*, 1866.
- [31] Zhu, J.; Zhong, C.; Lu, H. F.; Li, G. Y.; Sun, X. *Synlett* **2008**, 458.
- [32] Chen, Z.; Zhu, J.; Chang, J.; Sun, X. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2815.
- [33] Meyers, M. J. *Med. Chem.* **2001**, *44*, 4230.
- [34] Yoo, J.; Dence, C. S.; Sharp, T. L.; Katzenellenbogen, J. A.; Welch, M. J. *Med. Chem.* **2005**, *48*, 6366.
- [35] Tang, M.-L.; Peng, P.; Liu, Z.-Y.; Zhang, J.; Yu, J.-M.; Sun, X. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 14535.
- [36] Jepsen, T. H.; Thomas, S. B.; Lin, Y.; Stathakis, C. I.; de Miguel, I.; Snyder, S. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 6747.

(Li, L.; Fan, Y.)