

(1aRS,7aRS)-7-羟基氨基-1,1a,7,7a-4H-丙环骈[b]色烯-1a-甲酸乙酯及其衍生物的有效全合成

许男徽^a 陈河如^{*,a,b}^(a) 暨南大学药学院中药及天然药物研究所 广州 510632)^(b) 广东省中药药效物质基础及创新药物研究重点实验室 广州 510632)

摘要 以廉价易得的苯酚和马来酸酐为原料,经直接酰基化、I₂催化下分子内关环、环丙烷化、酯化、然后成脎得(1aRS,7aRS)-7-羟基氨基-1,1a,7,7a-4H-丙环骈[b]色烯-1a-甲酸乙酯及其衍生物的有效全合成及其系列的衍生物。本研究改进了色酮骨架的构建方法,并采用约翰逊-科里-柴可夫斯基反应进行色酮骨架上的环丙烷化反应。所有中间体以及目标产物的结构均由¹H NMR, ¹³C NMR 和 ESI-MS 确证。该路线 5 步反应的总收率为 20.1%~29.5%。

关键词 mGluR 调控剂; 全合成; 碘鎓离子; 环丙烷化

An Efficient Total Synthesis of Ethyl 7-(Hydroxyimino)cyclopropa-[b]chromen-1a-carboxylate and Their Derivatives

Xu, Nanhui^a Chen, Heru^{*,a,b}^(a) Institute of Traditional Chinese Medicine and Natural Products, College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632)^(b) Guangdong Province Key Laboratory of Pharmacodynamic Constituents of Traditional Chinese Medicine and New Drugs Research, Jinan University, Guangzhou 510632)

Abstract Ethyl 7-(hydroxyimino)cyclopropa[b]chromen-1a-carboxylate and their derivatives have been synthesized through directed acylation, intramolecular cyclization under the catalysis of iodine, cyclopropanation, esterification and oximation by using phenol and maleic anhydride as starting materials. In the current investigation, the construction of chromone scaffold was improved and the cyclopropanation upon the treatment of Corey's dimethyloxosulfonium methylide was applied. The structures of all the intermediates and final products were confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR, and MS, respectively. The overall yields of these 5-step procedures were 20.1%~29.5%.

Keywords mGluR modulators; total synthesis; iodonium; cyclopropanation

(±)-CPCCOEt, 即外消旋化合物 CPCCOEt [(1aRS, 7aRS)-7-羟基氨基-1,1a,7,7a-4H-丙环骈[b]色烯-1a-甲酸乙酯, 图 1], 其缩写来自英文名称 Ethyl 7-(hydroxyimino)cyclopropa-[b]chromen-1a-carboxylate, 描红字母 CPCC 加上 1a-位酰基所连接基团的缩写。该类化合物已经被证明是代谢型谷氨酸受体 1 (metabotropic glutamate receptor 1, mGluR1) 的拮抗剂^[1]; 而他们的衍生物 (−)-PHCCC 被认为是代谢型谷氨酸受体 4(mGluR4) 的正向别构调节剂(图 1)^[2,3]。mGluR1 和 mGluR4 分别是 8

种代谢型谷氨酸受体家族(mGluRs)中的两种亚型, 该受体家族又属于 G 蛋白偶联受体的 C 系列^[4]。近来, 由于其广泛的治疗潜力, mGluR4 受体在帕金森病^[5,6]、肿瘤^[7]、神经保护^[8,9]、抗焦虑^[9]等研究领域受到越来越多的关注。虽然对于 mGluR4 的研究还有待进一步的深入^[10], 已经有更多的 (−)-PHCCC 衍生物被设计合成, 其中一些衍生物被证明能够进一步提高其对 mGluR4 受体的治疗潜力、效果和选择性^[11]。

* E-mail: thrchen@jnu.edu.cn

Received February 24, 2015; revised March 17, 2015; published online March 24, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81172982).

国家自然科学基金(No. 81172982)资助项目。

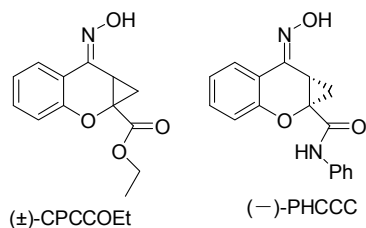
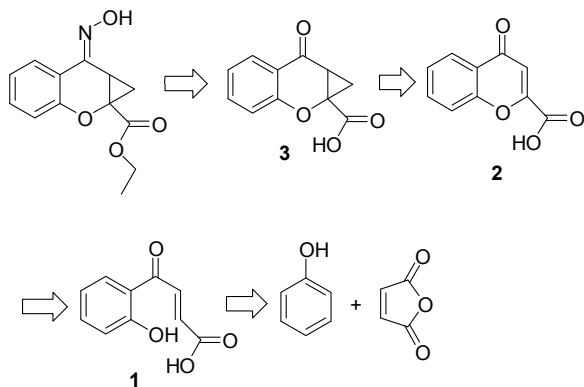


图1 (±)-CPCCOEt 和(-)-PHCCC 的化学结构式

Figure 1 Chemical structures of (±)-CPCCOEt and (-)-PHCCC

值得一提的是,虽然(±)-CPCCOEt 和(-)-PHCCC 拥有相同的 4-氧亚基-丙环骈[b]色烯-1a-甲酸酯基本构架,但是他们选择作用的 mGluRs 亚型是不同的. 这表明,仅需要对 1a-甲酸酯位点进行简单的修饰就可以改变底物对受体的选择性. 因此,我们有兴趣探索一条有效地合成(±)-CPCCOEt 及其衍生物的方法,以便获得各种衍生物,用于构效关系研究.

通过 (±)-CPCCOEt 的逆合成分析,表明该类分子可以由 4-氧亚基-丙环骈[b]色烯-1a-甲酸(3)构建,3 则可由色酮-2-甲酸(2)经环丙烷化制得,2 可以由(E)-4-(2-羟基苯基)-4-氧亚基-2-丁烯酸(1)通过分子内关环反应获得,而化合物 1 可以直接从廉价易得的苯酚和马来酸酐制备(Scheme 1).



图式1 化合物(±)-CPCCOEt 的逆合成分析

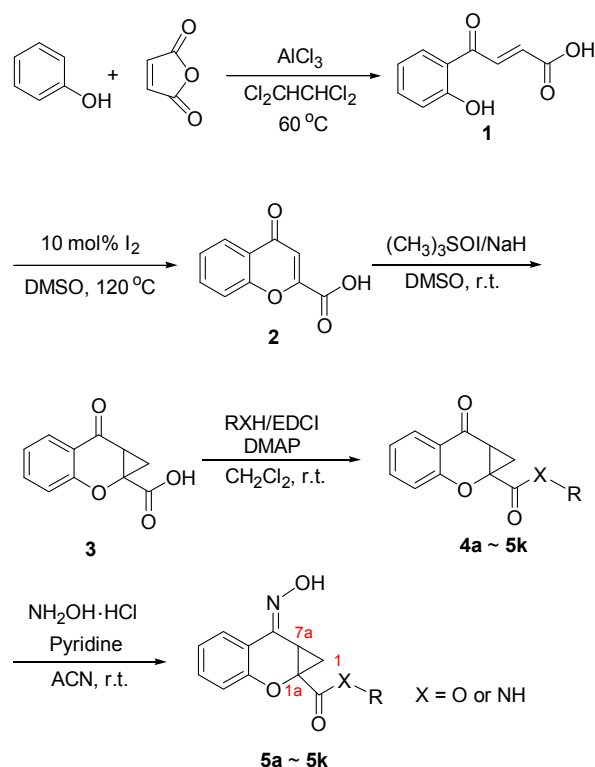
Scheme 1 Retrosynthetic analysis of (±)-CPCCOEt

1 结果与讨论

化合物 5a~5k 的合成路线如 Scheme 2 所示. 首先是苯酚在酚羟基没有预先保护的情况下与马来酸酐在无水三氯化铝(AlCl_3)的催化作用下发生傅-克反应,收率为 63%. 1,1,2,2-四氯乙烷是该反应较为理想的溶剂;若使用其它溶剂,如二氯甲烷(DCM)、1,2-二氯乙烷和硝基苯等,则反应效果不理想.

一般而言,苯酚和马来酸酐发生傅-克反应会产生两个主要异构体,即苯酚的 2-位和 4-位分别进行酰基化

的产物. 实际上,我们发现,2-位酰基化的苯酚 1 是主要的产物,这可能跟在较低温度下反应以及 1 能够形成分子内氢键从而使产物更加稳定有关. 分子内氢键的形成从酚羟基质子化学位移向低场移动(δ 11.79)可以得到佐证. 需要指出的是,在当前条件下,马来酸酐也可能先与苯酚首先结合成酯,酚酯可以经弗里斯重排反应(Fries rearrangement)得 2-酰化(1)和 4-酰化产物;理论上,2-酰化产物一般要在高于 80 °C 的反应条件下得到^[12]. 在低温条件下,得到的主要产物是 4-酰化产物,因此,可以排除 1 的生成经由 Fries 重排的途径.



图式2 (±)-CPCCOEt 及其衍生物的全合成

Scheme 2 Total synthesis of (±)-CPCCOEt and its derivatives

色酮-2-甲酸(2)可由化合物 1 在单质碘(I_2)催化作用下、以二甲基亚砜(DMSO)为溶剂加热至 120 °C 反应获得,收率 70%. I_2 的添加需要控制在催化量范围内,即 10 mol%,过量的 I_2 会导致如 3-碘代-色酮-2-甲酸等副产物的产生.

由 1 转化为 2 的反应是合理的. 因为 I_2 是一种活泼的亲电试剂,倾向于与体系中的 π 键发生亲电加成并进而极化形成碘鎓离子,一些稳定的碘鎓离子的存在已经得到文献的证实^[13]. 所产生的碘鎓离子可能会被分子间或者分子内的 OH, NH_2 , NH 及 SH 等亲核基团进攻,因此, I_2 被广泛应用于合成杂环化合物^[14]. 据此,对于化合物 2 的形成我们给出一种推测的机理(图 2). 首先,化合物 1 与 I_2 形成一种活泼的碘鎓离子,随后 2-酚羟基

与碘鎓离子发生分子内的亲核取代形成预期的吡喃酮骨架, 再经过 β 消除得到化合物 **2**. I_2 的再生可能是通过氢碘酸(HI)在 120 °C 的条件下被 DMSO 氧化而实现.

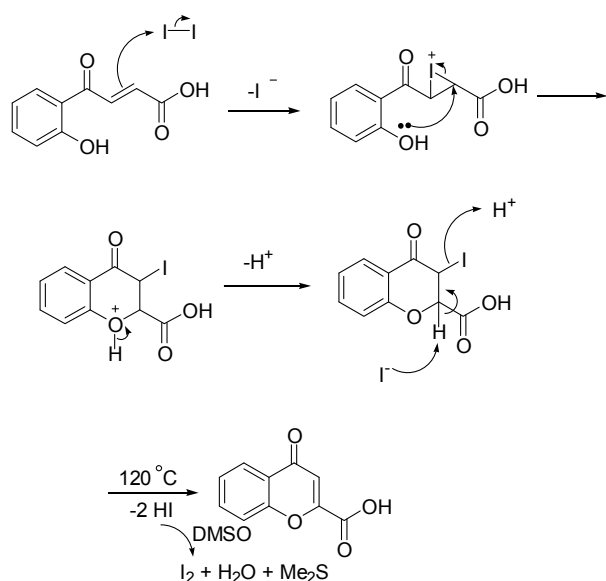


图2 色酮-2-甲酸形成的可能机理

Figure 2 Putative mechanism of the formation of chromone-2-carboxylic acid

据我们所知, 利用碳烯类化合物即卡宾构建丙环骈[b]色烯-1a-羧酸酯骨架的文献并不多见^[15]. Annoura等^[16]报道了利用二甲基亚甲基铊叶立德成功进行环丙烷化反应的实例. 借鉴此方法, 我们以三甲基碘化亚砷/ NaH /DMSO 为反应试剂将色酮-2-甲酸环丙烷化成化合物 **3**, 收率 76%. 研究发现, 游离羧基的存在使得反应更加顺利进行. 值得一提的是, 若色酮-2-甲酸的苯环上存在取代羟基时, 在同样的条件下将不会给出我们所期望的环丙烷化产物, 而是香豆酮类衍生物^[15b].

化合物 **3** 中的羧基可以很方便地转化成相应的羧酸

酯和酰胺 **4a~4k**. 实验结果表明, 1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐(EDCI)是一种方便且有效的偶联剂, 在 4-二甲氨基吡啶(DMAP)的催化下能够给出较高的产率. 而利用 Annoura 等^[1]报道的方法可以成功地将化合物 **4a~4k** 转变为化合物 **5a~5k**, 收率在 70%~88%之间. 所获得的酯化合物存在几何异构体, 比例大约是 $E:Z \geq 20:1$, 这个结果与文献^[1]报道的相同. 如表 1 所示, 终产物 **5a~5k** 均为外消旋化合物, 但是采用以纤维素作为固定相填充的手性柱(型号为 Lux 5u Cellulose-2), 这些外消旋化合物均可方便地利用高效液相色谱的方法予以分离, 分离度在 2.11~5.04 之间.

2 结论

本研究发展了一条合成(±)-CPCCOEt 及其衍生物的 5 步合成路线. 该路线以廉价易得的苯酚和马来酸酐为起始原料, 高效率地获得关键化合物(*E*)-4-(2-羟基苯基)-4-氧亚基-2-丁烯酸, 并在单质碘的催化作用下获得色酮化合物, 以总收率 20.1%~29.5%获得目标化合物; 同时发展了有效的分离光学异构体的实验方法.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Bruker-AV300MHz 型核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司); DHG-9140A 型恒温干燥箱(上海浦东荣丰科学仪器有限公司); CLJBQ-3 型恒温磁力搅拌器(郑州长城科工贸有限公司); EYELA 型旋转蒸发器(东京理化器械独资工厂); LGJ-12 冷冻干燥机(巩义市英峪予华仪器有限公司); FA2104 型电子天平(上海恒平科学仪器有限公司); TU-1810S 紫外分光光度计(北京普析通仪器有限公司); LC-UV100 液相色谱仪(上海伍丰科学仪器有限公司);

表 1 (±)-CPCCOEt 及其衍生物 **5a~5k** 的合成
Table 1 Synthesis of (±)-CPCCOEt and their derivatives **5a~5k**

Compd.	X	R	Ratio	Retention time/min	Resolution	Overall yield ^b /%
			(+):(-)	(+):(-)	Rate (α) ^a	
5a	O	Me	50.3 : 49.7	10.1 : 11.3	3.28	27.5
5b	O	Et	50.1 : 49.9	12.3 : 14.1	3.81	29.5
5c	O	<i>n</i> -Pr	51.0 : 49.0	16.3 : 18.8	3.91	26.1
5d	O	<i>n</i> -Bu	50.1 : 49.9	22.9 : 27.0	4.48	24.2
5e	O	<i>i</i> -Pr	50.0 : 50.0	13.3 : 16.0	5.04	23.8
5f	O	<i>i</i> -Bu	51.0 : 49.0	21.9 : 23.2	3.89	27.1
5g	O	<i>t</i> -Bu	50.1 : 49.9	13.5 : 16.3	4.83	20.1
5h	O	<i>c</i> -Hex	50.4 : 49.6	39.3 : 48.4	3.94	27.8
5i	O	Bn	50.2 : 49.8	43.8 : 50.1	2.62	26.5
5j	NH	Ph	50.0 : 50.0	21.0 : 24.8	2.42	20.4
5k	NH	Bn	50.3 : 49.7	25.8 : 28.8	2.11	25.8

^a Resolution rate was defined as the ratio of the difference between retention times of (+)- and (-)-isomers and the sums of their half band widths in RP-HPLC analysis. ^b Overall yield refers to the 5-step procedure shown in Scheme 2.

Cosmosil 5C18-MS-II 色谱柱(Nacalai Tesque Inc., 日本); Phenomenex Lux 5u Cellulose-2 色谱柱(菲罗门公司, 美国); DZF-150 型小型真空干燥箱(郑州长城科工贸有限公司); KQ3200E 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司). 苯酚、苯酚购于天津市百世化工有限公司.

3.2 合成方法

3.2.1 (*E*)-4-(2-羟基苯基)-4-氧亚基-2-丁烯酸(**1**)的合成

合成方法参照文献[17]. 称取马来酸酐 118 mg (1.2 mmol)和苯酚 94 mg (1.0 mmol)溶于 5 mL 1,1,2,2-四氯乙烷中, 在氮气保护的条件下于 40 °C 搅拌反应 1 h. 随后加入三氯化铝 320 mg (2.4 mmol), 升温至 60 °C 反应 2 h. 反应结束后将体系冷却至 0 °C, 边搅拌边缓慢加入 1.0 mol/L 的盐酸溶液 10 mL, 淬灭反应. 分离出 1,1,2,2-四氯乙烷层, 水层用二氯甲烷(DCM)萃取(15 mL×3). 合并有机相, 有机层与 20%的碳酸钠溶液 30 mL 振摇, 分离出水相后再用 1.0 mol/L 盐酸 30 mL 酸化, 析出固体化合物, 抽滤并洗涤固体化合物, 真空干燥得亮黄色固体 120.9 mg, 收率 63%. m.p. 220.8~222.1 °C(文献值^[17]: 221.5 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 11.79 (s, 2H), 8.10 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J*=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.68 (ddd, *J*=8.7, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.21~7.06 (m, 2H), 6.84 (d, *J*=15.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ: 192.3, 166.6, 160.3, 137.7, 136.3, 132.4, 130.9, 122.2, 119.6, 117.7, 40.4, 40.1, 39.8, 39.5, 39.2, 39.0, 38.7; ESI-MS *m/z*: 191.3 [M-H]⁻.

3.2.2 4-氧亚基-4*H*-色烯-2-甲酸(**2**)的合成

合成方法参照文献[18]. 称取化合物 **1** 200 mg (1.04 mmol)溶于 10 mL 的二甲基亚砜(DMSO)中, 接着称取碘 25.3 mg (0.1 mmol)加入到反应体系中. 在氮气保护下, 将体系加热到 120 °C, 反应 30 min. 反应结束后向体系加入 20%的硫代硫酸钠 5 mL, 随后用乙酸乙酯(EtOAc)萃取(10 mL×3), 合并有机相后再用饱和的氯化钠溶液洗涤(20 mL×10)尽量除去 DMSO, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空旋蒸除去溶剂. 残留物用快速柱层析纯化[硅胶, 淋洗剂 *V*(MeOH): *V*(CHCl₃)=1:10], 得到浅棕色固体 133 mg, 收率 70%. m.p. 259~262 °C(分解)[文献值^[18] 260 °C (dec.)]; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 8.02 (dd, *J*=7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.85 (ddd, *J*=8.7, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J*=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.56~7.46 (m, 1H), 6.88 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ: 177.7, 161.5, 155.5, 153.3, 135.2, 126.1, 125.0, 123.8, 118.9, 113.5, 40.4, 40.1, 39.8, 39.5, 39.2, 39.0, 38.7; ESI-MS *m/z*: 189.2 [M-H]⁻.

3.2.3 7-氧亚基-1,1*a*,7,7*a*-4*H*-丙环骈[*b*]色烯-1*a*-甲酸(**3**)的合成

合成方法参照文献[16]. 称取三甲基碘化亚砷[(CH₃)₃SOI] 220 mg (1.0 mmol)溶于 5 mL DMSO 中, 随后称取 NaH 60 mg (2.5 mmol)加入到反应体系中, 氮气保护下于室温搅拌反应 15 min, 接着称取化合物 **2** 190 mg (1.0 mmol)投入到反应体系中, 室温搅拌反应 3 h. 待反应结束后用 1.0 mol/L 盐酸 10 mL 淬灭反应, DCM 萃取(10 mL×3), 合并有机相并用饱和氯化钠溶液洗涤后再用无水硫酸钠干燥, 真空除溶剂. 残留物用快速柱层析纯化[硅胶, 淋洗剂 *V*(MeOH): *V*(CHCl₃)=1:10], 得到棕色固体 155 mg, 收率 76%. m.p. 182~183 °C; ¹H NMR (Methanol-*d*₄, 300 MHz) δ: 7.83 (dd, *J*=7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.64~7.54 (m, 1H), 7.12 (t, *J*=8.1 Hz, 2H), 2.73 (dd, *J*=11.1, 6.6 Hz, 1H), 2.19 (dd, *J*=11.1, 6.6 Hz, 1H), 1.57 (t, *J*=6.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (Methanol-*d*₄, 75 MHz) δ: 190.5, 158.0, 137.5, 127.8, 123.4, 119.2, 118.7, 49.8, 49.6, 49.3, 49.0, 48.7, 48.4, 48.2, 33.8, 15.0, 9.2; ESI-MS *m/z*: 203.4 [M-H]⁻.

3.2.4 7-氧亚基-1,1*a*,7,7*a*-4*H*-丙环骈[*b*]色烯-1*a*-甲酸甲酯(**4a**)的合成

合成方法参照文献[19]. 称取化合物 **3** 204 mg (1.0 mmol)以及 DMAP 22.4 mg (0.2 mmol), 溶于 5 mL 的 DCM 溶液中, 再加入 2 mL 的甲醇, 氮气保护下冰浴搅拌至温度恒定. 称取 EDCI 286.5 mg (1.5 mmol)加入到反应体系中, 保持在 0 °C 下反应 2 h, 随后升至室温反应过夜. 反应结束后, 加入 5 mL 蒸馏水淬灭反应, 减压旋蒸除去多余溶剂, DCM 萃取(10 mL×3). 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂. 残留物不做纯化直接用于下一步反应. 化合物 **4b**~**4k** 用相同方法合成.

3.2.5 化合物 **5a**~**5k** 的合成

合成方法参照文献[20]. 称取相应的化合物 **4a**~**4k** (1.0 mmol)及 0.5 mL 的吡啶溶于 5 mL 的乙腈中, 接着称取盐酸羟胺 138.9 mg (2.0 mmol)加入到反应体系中. 在氮气保护下于 4 °C 的条件下反应 20 h. 反应结束后减压旋蒸除去溶剂, 加 5 mL 蒸馏水, 用 DCM 萃取(10 mL×3). 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 真空干燥浓缩. 粗产物用 RP-HPLC 纯化[洗脱剂为 *V*(MeOH): *V*(H₂O)=70:30], 计算两步反应的收率.

(*E*)-7-羟基氨基-1,1*a*,7,7*a*-4*H*-丙环骈[*b*]色烯-1*a*-甲酸甲酯(**E-5a**): 白色固体 191.1 mg, 两步总收率 82%, 纯度 98.7%. m.p. 155~156 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.72 (dd, *J*=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (ddd, *J*=8.7, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.07~6.93 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.42

(dd, $J=10.8, 7.2$ Hz, 1H), 2.07 (dd, $J=10.8, 6.0$ Hz, 1H), 1.50 (dd, $J=7.2, 6.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 169.9, 151.5, 148.7, 131.9, 124.4, 122.4, 118.0, 114.5, 77.4, 77.2, 77.0, 76.6, 61.3, 53.1, 21.4, 16.1. MALDI-TOF-MS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 233.06881, found 233.06884.

(*Z*)-7-羟基氨基-1,1a,7,7a-4*H*-丙环骈[*b*]色烯-1a-甲酸甲酯(**5a**): 得白色固体 9.3 mg, 两步总收率 4%. m.p. 161~163 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.72 (dd, $J=7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.33 (ddd, $J=8.7, 7.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.07~6.93 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.92 (dd, $J=10.5, 7.2$ Hz, 1H), 2.07 (dd, $J=10.8, 6.0$ Hz, 1H), 1.50 (dd, $J=7.2, 6.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 169.9, 151.5, 148.7, 131.9, 124.4, 122.4, 118.0, 114.5, 77.4, 77.2, 77.0, 76.6, 61.3, 53.1, 21.4, 16.1; MALDI-TOF-MS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ 233.06881, found 233.06884.

(*E*)-7-羟基氨基-1,1a,7,7a-4*H*-丙环骈[*b*]色烯-1a-甲酸乙酯(**5b**): 得白色固体 217.4 mg, 两步总收率 88%, 纯度 97.0%. m.p. 164~166 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9.40 (s, 1H), 7.72 (dd, $J=7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.36~7.27 (m, 1H), 7.09~6.92 (m, 2H), 4.32 (qd, $J=7.2, 1.2$ Hz, 2H), 3.42 (dd, $J=10.8, 7.2$ Hz, 1H), 2.07 (dd, $J=10.8, 6.0$ Hz, 1H), 1.49 (dd, $J=7.2, 6.0$ Hz, 1H), 1.34 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 169.4, 151.6, 148.7, 131.9, 124.4, 122.4, 118.1, 114.5, 62.3, 61.3, 21.4, 16.0, 14.2; MALDI-TOF-MS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ 247.08446, found 247.08449.

(*Z*)-7-羟基氨基-1,1a,7,7a-4*H*-丙环骈[*b*]色烯-1a-甲酸乙酯(**5b**): 得白色固体 7.9 mg, 两步总收率 3.2%. m.p. 173~174 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9.40 (s, 1H), 7.72 (dd, $J=7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.36~7.27 (m, 1H), 7.09~6.92 (m, 2H), 4.32 (qd, $J=7.2, 1.2$ Hz, 2H), 2.92 (dd, $J=10.5, 7.2$ Hz, 1H), 2.07 (dd, $J=10.8, 6.0$ Hz, 1H), 1.49 (dd, $J=7.2, 6.0$ Hz, 1H), 1.34 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 169.4, 151.6, 148.7, 131.9, 124.4, 122.4, 118.1, 114.5, 62.3, 61.3, 21.4, 16.0, 14.2; MALDI-TOF-MS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ 247.08446, found 247.08449.

(*E*)-7-羟基氨基-1,1a,7,7a-4*H*-丙环骈[*b*]色烯-1a-甲酸正丙酯(**5c**): 得白色固体 203.5 mg, 两步总收率 78%, 纯度 97.6%. m.p. 176~178 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9.66 (s, 1H), 7.71 (dd, $J=8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.37~7.23 (m, 1H), 7.08~6.88 (m, 2H), 4.20 (td, $J=6.9, 2.4$ Hz, 2H), 3.41 (dd, $J=10.8, 7.2$ Hz, 1H), 2.05 (dd, $J=10.8, 6.0$ Hz, 1H), 1.71 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.47 (dd, $J=$

7.2, 6.0 Hz, 1H), 0.96 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 169.5, 151.6, 148.5, 131.8, 124.4, 122.3, 118.1, 114.6, 67.7, 61.2, 21.9, 21.3, 18.6, 10.3. MALDI-TOF-MS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ 261.10011, found 261.10009.

(*E*)-7-羟基氨基-1,1a,7,7a-4*H*-丙环骈[*b*]色烯-1a-甲酸正丁酯(**5d**): 得白色固体 200.7 mg, 两步总收率 73%, 纯度 96.1%. m.p. 185~187 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9.60 (s, 1H), 7.71 (dd, $J=8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.35~7.24 (m, 1H), 7.06~6.90 (m, 2H), 4.23 (tt, $J=7.2, 3.6$ Hz, 2H), 3.41 (dd, $J=10.8, 7.2$ Hz, 1H), 2.05 (dd, $J=10.8, 6.0$ Hz, 1H), 1.74~1.60 (m, 2H), 1.47 (dd, $J=6.9, 6.0$ Hz, 1H), 1.46~1.32 (m, 2H), 0.94 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 169.5, 151.6, 148.6, 131.8, 124.4, 122.3, 118.1, 114.6, 66.0, 61.2, 30.5, 21.3, 19.1, 16.0, 13.7; MALDI-TOF-MS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ 275.11576, found 275.11573.

(*E*)-7-羟基氨基-1,1a,7,7a-4*H*-丙环骈[*b*]色烯-1a-甲酸异丙酯(**5e**): 得白色固体 185.4 mg, 两步总收率 71%, 纯度 94.4%. m.p. 177~179 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.72 (dd, $J=7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.35~7.27 (m, 1H), 7.08~6.91 (m, 2H), 5.23~5.08 (m, 1H), 3.38 (dd, $J=10.8, 7.2$ Hz, 1H), 2.04 (dd, $J=10.8, 6.0$ Hz, 1H), 1.46 (dd, $J=6.9, 6.0$ Hz, 1H), 1.31 (d, $J=6.0$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 168.9, 151.7, 148.9, 132.0, 124.5, 122.4, 118.2, 114.6, 77.6, 77.2, 76.7, 70.1, 61.4, 21.9, 18.8, 16.0; MALDI-TOF-MS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ 261.10011, found 261.10013.

(*E*)-7-羟基氨基-1,1a,7,7a-4*H*-丙环骈[*b*]色烯-1a-甲酸异丁酯(**5f**): 得白色固体 222.7 mg, 两步总收率 81%, 纯度 95.0%. m.p. 169~171 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9.62 (s, 1H), 7.72 (dd, $J=7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.34~7.26 (m, 1H), 7.07~6.92 (m, 2H), 4.08~3.95 (m, 2H), 3.41 (dd, $J=10.8, 7.2$ Hz, 1H), 2.06 (dd, $J=10.5, 6.0$ Hz, 1H), 2.03~1.95 (m, 1H), 1.49 (dd, $J=7.2, 6.0$ Hz, 1H), 0.96 (d, $J=6.6$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 169.5, 151.7, 148.7, 131.9, 124.5, 122.4, 118.1, 114.6, 77.2, 72.1, 61.3, 27.8, 21.3, 19.1, 19.1, 16.0. MALDI-TOF-MS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ 275.11576, found 275.11582.

(*E*)-7-羟基氨基-1,1a,7,7a-4*H*-丙环骈[*b*]色烯-1a-甲酸特丁酯(**5g**): 得到白色固体 165.3 mg, 两步总收率 60%, 纯度 94.2%. m.p. 165~167 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.72 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.07~6.91 (m, 2H), 3.33 (dd, $J=10.8, 6.9$ Hz, 1H),

2.00 (dd, $J=10.8$, 6.0 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.43 (t, $J=6.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 168.2, 151.9, 149.3, 132.0, 124.5, 122.3, 118.2, 114.6, 83.2, 77.6, 77.2, 76.7, 61.5, 28.1(3); MALDI-TOF-MS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ 275.11576, found 275.11572.

(*E*)-7-羟基氨基亚基-1,1a,7,7a-4*H*-丙环骈[*b*]色烯-1a-甲酸环己酯(**5h**): 得白色固体 249.8 mg, 两步总收率 83%, 纯度 94.8%. m.p. 192~193 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9.46 (s, 1H), 7.72 (dd, $J=7.8$, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (ddd, $J=8.7$, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.09~6.93 (m, 2H), 4.92 (tt, $J=9.0$, 3.9 Hz, 1H), 3.40 (dd, $J=10.8$, 6.9 Hz, 1H), 2.05 (dd, $J=10.8$, 6.0 Hz, 1H), 1.87 (t, $J=4.2$ Hz, 2H), 1.81~1.65 (m, 2H), 1.61~1.19 (m, 7H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 168.8, 151.7, 148.9, 131.9, 124.5, 122.4, 118.2, 114.6, 77.6, 77.2, 76.7, 74.8, 61.4, 31.5, 25.4, 23.7, 21.3, 16.0; MALDI-TOF-MS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ 301.13141, found 301.13139.

(*E*)-7-羟基氨基亚基-1,1a,7,7a-4*H*-丙环骈[*b*]色烯-1a-甲酸苄酯(**5i**): 得白色固体 244.1 mg, 两步总收率 79%, 纯度 97.5%. m.p. 185~187 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8.89 (s, 1H), 7.72 (dd, $J=7.8$, 1.8 Hz, 1H), 7.44~7.28 (m, 6H), 7.08~6.94 (m, 2H), 5.39~5.15 (m, 2H), 3.44 (dd, $J=10.8$, 7.2 Hz, 1H), 2.08 (dd, $J=10.8$, 6.0 Hz, 1H), 1.50 (dd, $J=7.2$, 6.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 169.4, 151.6, 148.8, 135.2, 132.0, 128.8, 128.7, 128.6, 124.5, 122.5, 118.2, 114.6, 77.6, 77.2, 76.7, 67.8, 61.4, 21.4, 16.2. MALDI-TOF-MS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ 309.10011, found 309.10014.

(*E*)-*N*-苄基-7-羟基氨基亚基-1,1a,7,7a-4*H*-丙环骈[*b*]色烯-1a-甲酰胺(**5j**): 得到白色固体 180.0 mg, 两步总收率 61%, 纯度 91.3%. m.p. 193~195 °C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ : 11.48 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 7.73 (dd, $J=12.6$, 8.1 Hz, 3H), 7.38 (dt, $J=15.6$, 7.8 Hz, 3H), 7.22~7.09 (m, 2H), 7.05 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J=10.8$, 6.9 Hz, 1H), 1.96 (dd, $J=10.8$, 5.7 Hz, 1H), 1.44 (t, $J=6.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (DMSO , 75 MHz) δ : 166.72, 150.72, 145.97, 137.95, 131.07, 128.60, 124.30, 123.81, 122.31, 121.02, 118.20, 115.31, 62.55, 40.35, 40.08, 39.80, 39.52, 39.24, 38.96, 38.69, 19.67, 14.65; ESI-MS m/z : 295.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 数据与文献[3]报道相同.

(*E*)-*N*-苄基-7-羟基氨基亚基-1,1a,7,7a-4*H*-丙环骈[*b*]色烯-1a-甲酰胺(**5k**): 得白色固体 237.5 mg, 两步总收率 77%, 纯度 97.1%. m.p. 191~192 °C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ : 11.48 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 7.73 (dd, $J=12.6$, 8.1 Hz, 3H), 7.38 (dt, $J=15.6$, 7.8 Hz, 3H), 7.22~

7.09 (m, 2H), 7.05 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.08 (dd, $J=10.8$, 7.2 Hz, 1H), 1.96 (dd, $J=10.8$, 5.7 Hz, 1H), 1.44 (t, $J=6.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ : 166.72, 150.72, 145.97, 137.95, 131.07, 128.60, 124.30, 123.81, 122.31, 121.02, 118.20, 115.31, 62.55, 44.2, 40.35, 40.08, 39.80, 39.52, 39.24, 38.96, 38.69, 19.67, 14.65; ESI-MS 309.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 数据与文献[3]报道相同.

3.3 色谱方法

分别称取 1.0 mg 化合物 **5a**~**5k** 溶解于 1.0 mL 的甲醇/水(V : V)配成待测溶液, 按以下色谱条件进行分析. 柱温: 室温; 色谱柱: Phenomenex Lux 5u Cellulose-2, 250 mm $\times$ 4.6; 流动相: V (甲醇): V (水)=70:30; 流速: 0.5 mL/min; 进样量: 10 μL ; 检测波长: 220 nm; 柱压: 12.5 MPa.

分离度 α 按如下公式计算:

$$\alpha = \frac{R_{(+)} - R_{(-)}}{W_{(+)} + W_{(-)}}$$

其中, $R_{(+)}$ 和 $R_{(-)}$ 分别为异构体的保留时间; $W_{(+)}$ 和 $W_{(-)}$ 分别为异构体的半峰宽. 各个化合物的 α 值列于表 1, 高效液相色谱图见附件材料.

辅助材料(Supporting Information) 所有新化合物的 NMR 谱, 以及所有终产物的手性分离 HPLC 色谱图谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Annoura, H.; Fukunaga, A.; Uesugi, M.; Tatsuoka, T.; Horikawa, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 763.
- [2] Maj, M.; Bruno, V.; Dragic, Z.; Yamamoto, R.; Battaglia, G.; Inderbitzin, W.; Stoehr, N.; Stein, T.; Gasparini, F.; Vranesic, I.; Kuhn, R.; Nicoletti, F.; Flor, P. J. *Neuropharmacology* **2003**, 45, 895.
- [3] Marino, M. J.; Williams, D. L. Jr.; O'Brien, J. A.; Valenti, O.; McDonald, T. P.; Clements, M. K.; Wang, R.; DiLella, A. G.; Hess, J. F.; Kinney, G. G.; Conn, P. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2003**, 100, 13668.
- [4] Conn, P. J.; Pin, J.-P. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1997**, 37, 205.
- [5] Hopkins, C. R.; Lindsley, C. W.; Niswender, C. M. *Future Med. Chem.* **2009**, 1, 501.
- [6] Lindsley, C. W.; Niswender, C. M.; Engers, D. W.; Hopkins, C. R. *Curr. Top. Med. Chem. (Sharjah, United Arab Emirates)* **2009**, 9, 949.
- [7] Iacovelli, L.; Arcella, A.; Battaglia, G.; Pazzaglia, S.; Aronica, E.; Spinsanti, P.; Caruso, A.; De Smaele, E.; Saran, A.; Gulino, A.; D'Onofrio, M.; Giangaspero, F.; Nicoletti, F. *J. Neurosci* **2006**, 26, 8388.
- [8] Canudas, A. M.; Di Giorgi-Gerevini, V.; Iacovelli, L.; Nano, G.; D'Onofrio, M.; Arcella, A.; Giangaspero, F.; Busceti, C.; Ricci-Vitiani, L.; Battaglia, G.; Nicoletti, F.; Melchiorri, D. J.

- Neurosci.* **2004**, *24*, 10343.
- [9] Stachowicz, K.; Klak, K.; Klodzinska, A.; Chojnacka-Wojcik, E.; Pilc, A. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *498*, 153.
- [10] Marino, M. J.; Hess, J. F.; Liverton, N. *Curr. Top. Med. Chem. (Sharjah, United Arab Emirates)* **2005**, *5*, 885.
- [11] Williams, R.; Zhou, Y.; Niswender, C. M.; Luo, Q.; Conn, P. J.; Lindsley, C. W.; Hopkins, C. R. *ACS Chem. Neurosci.* **2010**, *1*, 411.
- [12] Blatt, A. H. *Org. React.* **1942**, *1*, 342.
- [13] Brown, R. S.; Nagorski, R. W.; Bennet, A. J.; McClung, R. E. D.; Aarts, G. H. M.; Klobukowski, M.; McDonald, R.; Santarsiero, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2448.
- [14] (a) Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937.
(b) Maloney, D. J.; Hecht, S. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1097.
(c) Khan, M. S. Y.; Sharma, P. *Indian J. Chem., Sect. B* **1993**, *32*, 817.
(d) Kitagawa, M.; Yamamoto, K.; Katakura, S.; Kanno, H.; Yamada, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2681.
- [15] (a) Dean, F. M.; Johnson, R. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 224;
(b) Dicker, I. D.; Shipman, J.; Suschitzky, J. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 487.
- [16] Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353.
- [17] Saunders, D.; Warrington, B. H. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1985**, *22*, 869.
- [18] Chimenti, F.; Fioravanti, R.; Bolasco, A.; Chimenti, P.; Secci, D.; Rossi, F.; Yanez, M.; Orallo, F.; Ortuso, F.; Alcaro, S.; Cirilli, R.; Ferretti, R.; Sanna, M. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1273.
- [19] Dhaon, M. K.; Olsen, R. K.; Ramasamy, K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1962.
- [20] Flick, A. C.; Caballero, M. J. A.; Lee, H. I.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1992.

(Qin, X.)