

盐酸黄连素的合成研究

陈程 罗卓玛 杨鸿均* 冯豫川*

(西南民族大学化学与环境保护工程学院 成都 610041)

摘要 以儿茶酚为起始原料, 与二氯甲烷在碱性条件下进行亲核取代, 再进行氯甲基化反应、亲核取代、水解、脱羧, 酰胺化得化合物 **2~6**, 后经霍夫曼重排得 3,4-亚甲二氧基苯乙胺(**8**), 最后缩合、环化得盐酸黄连素 **1**, 合成盐酸黄连素的总收率为 13.6%。化合物 **1~9** 的结构经过 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、质谱确认。

关键词 儿茶酚; 3,4-亚甲二氧基苯乙胺; 盐酸黄连素; 合成

A Novel Synthetic Route for Berberine Chloride

Chen, Cheng Luo, Zhuoma Yang, Hongjun* Feng, Yuchuan*

(College of Chemistry & Environment Protection Engineering, Southwest University for Nationalities, Chengdu 610041)

Abstract Berberine chloride was synthesized starting from pyrocatechol in overall 13.6% yield. The key steps include a Hofmann rearrangement, chloromethylation, nucleophilic substitution, hydrolysis, decarboxylation, and cyclization. All of intermediates were determined by ^1H NMR, ^{13}C NMR, MS techniques.

Keywords pyrocatechol; 3,4-methylenedioxyphenylethylamine; berberine chloride; synthesis

黄连素(berberine, **1**)是存在于植物中的异喹啉类生物碱, 为黄连、黄柏、三颗针等多种中药材的主要有效成分, 是一种广谱抗菌药^[1]。临床上广泛用于治疗结核、腹泻、痢疾、肠炎^[2,3]。近年来大量研究和临床应用表明, 黄连素还具有抗肿瘤^[4]、抗病毒^[5]、抗艾滋病毒(HIV)、糖尿病、抗肥胖症、抗疟疾、抗风湿、抗衰老、抗焦虑、抗活体器官移植排斥反应等作用, 同时可用于降低腹部手术后的发炎、保护心脏、减少疼痛的作用以及改善多囊卵巢综合征、治疗心血管疾病^[6~10]。在细胞外信号调节激酶(ERK)中, 它通过低密度脂蛋白信使核糖核酸(LDLR mRNA)的稳定转录来增加低密度脂蛋白受体的表达^[11]。此外, 黄连素具有毒性低、副作用较小、抗菌谱较广和临床需求量大等特点。因此, 人们一直致力于研究的黄连素合成工艺^[12], 期望获得一条简便、绿色、经济的合成路线。

Decker 等^[12a]报道了以胡椒醛为起始原料, 经过硝化、还原、霍夫曼重排合成 3,4-亚甲二氧基苯乙胺, 再经缩合得到盐酸黄连素。该合成路线较短, 但需催化氢化, 给操作带来不便。广西南宁制药厂^[12b]报道了以广

西土特产黄樟油素为起始原料, 经过异构化、重铬酸钠氧化、缩合、硝基还原, 再与甲基邻位香兰醛缩合, 经还原、缩合、环化得盐酸黄连素。该路线使用紧缺的天然产物黄樟油素, 不利于工业化大生产。杭州第一制药厂试验室^[12c]报道了以邻二氯苯为起始原料, 经加压水解、亚甲基化、氯甲基化等 8 步反应合成了盐酸黄连素。该路线中使用高毒试剂氰化钠, 不但给生产带来一系列安全问题, 而且还会造成环境污染。东北制药总厂^[12d]以苯酚为起始原料, 经加压水解等 18 步反应合成盐酸黄连素, 但该路线过长, 收率较低。Gatland 等^[12j]和 Reddy 等^[12k]报道了通过有机钯催化剂合成黄连素, 尽管这些合成路线的收率较高, 但都存在一些不足, 如原料不易得、使用昂贵有机钯催化剂、工业化成本太高等。因此, 开发一条盐酸黄连素的新合成路线具有十分重要的意义。

目前, 以 3,4-亚甲二氧基苯乙胺(**8**)为关键中间体合成黄连素的路线较适合工业化生产。在该关键中间体的合成策略中, 霍夫曼路线较为经典。该路线以胡椒醛为起始原料, 与丙二酸缩合得 3-(3,4-亚甲二氧基苯基)丙

* E-mail: yanghj@swun.cn; cdfycfeng1219@163.com

Received November 16, 2015; revised January 2, 2016; published online February 18, 2016.

Project supported by the Fundamental Research Funds for the Central Universities, Southwest University for Nationalities (No. 2014NZYQN21), and the Research Projects Sichuan Provincial Department of Education (No. 15ZB0487).

西南民族大学中央高校基本科研业务费专项资金(No. 2014NZYQN21)、四川省教育厅(No. 15ZB0487)资助项目。

烯酸, 然后经钨碳催化加氢得 3-(3,4-亚甲二氧基苯基)丙酸(**6**), 3-(3,4-亚甲二氧基苯基)丙酸再经酰胺化得到 3-(3,4-亚甲二氧基苯基)丙酰胺(**7**)^[13], 后经霍夫曼重排得黄连素关键中间体 3,4-亚甲二氧基苯乙胺^[14]。该路线较短, 原料易得, 但需钨碳催化氢化。因此我们在霍夫曼路线的基础上, 设计了一条盐酸黄连素合成的新路线 (Scheme 1)。该路线以儿茶酚为起始原料, 在碱性条件下与二氯甲烷进行亲核取代反应得 1,3-苯并二氧杂环戊烯(**2**), 再经过氯甲基化反应得到 5-氯甲基-1,3-苯并二氧杂环戊烯(**3**), 然后与丙二酸二乙酯在乙醇钠的作用下通过亲核取代得到化合物 **4**, 再经水解、脱羧、酰胺化分别得化合物 **5**~**7**, 化合物 **7** 通过霍夫曼重排得关键中间体 3,4-亚甲二氧基苯乙胺(**8**), 最后再进行缩合、环化得盐酸黄连素 **1**。

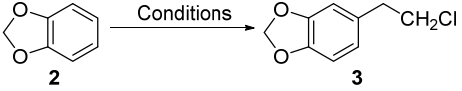
1 结果与讨论

1.1 5-氯甲基-1,3-苯并二氧杂环戊烯(**3**)的合成

据文献[12d]报道, 以化合物 **2** 为原料, 在甲苯溶剂中使其与三聚甲醛、浓盐酸和 ZnCl_2 反应得到化合物 **3**, 但实验发现原料反应不完全、副产物较多。为了提高氯甲基化反应的收率, 我们对该氯甲基化反应进行条件研究。考察了温度、反应物料比对反应收率的影响(表 1)。结果表明, 降低反应的温度, 化合物 **3** 的收率有提高。后进一步研究了多聚甲醛与化合物 **2** 的物料比对该反应的影响, 发现反应收率会随着多聚甲醛与化合物 **2** 的物料比的增加而增加, 但当多聚甲醛与化合物 **2** 的物料比为 10 时, 化合物 **3** 的收率明显下降。因此, 化合物 **3** 的较佳反应条件是: 甲苯为溶剂、反应温度为 $0\sim 5\text{ }^\circ\text{C}$ 、反应时间为 9 h、多聚甲醛与化合物 **2** 的物料比为 8, 在

该条件下, 化合物 **3** 的收率为 102.8% (表 1, Entry 7)。

表 1 合成化合物 **3** 的反应条件优化
Table 1 Optimization study on the preparation of **3**

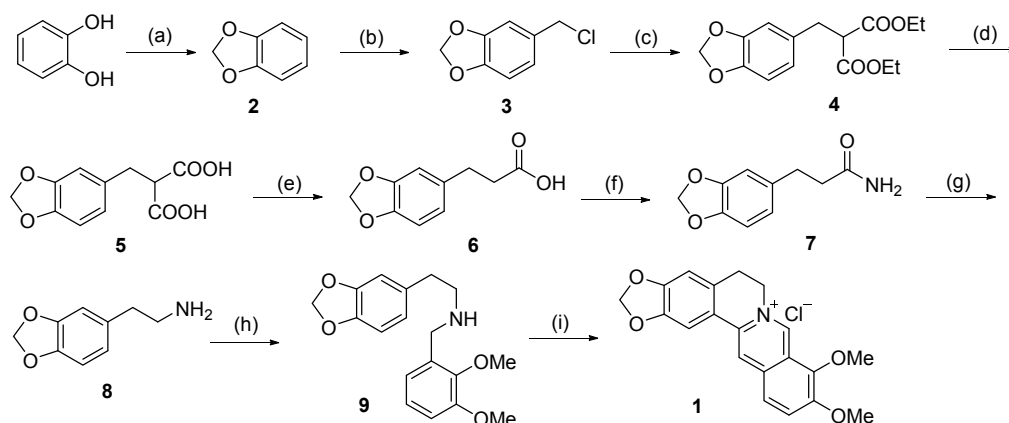
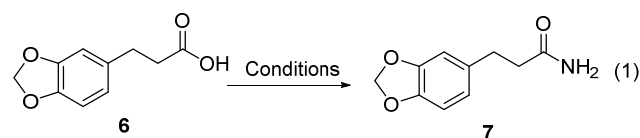


Entry	$(\text{CH}_2\text{O})_n/\text{equiv.}$	Time/h	$T/^\circ\text{C}$	Yield ^a /%
1	1.1	9	$25\sim 30$	45.0
2	1.1	9	15	50.0
3	1.1	9	$0\sim 5$	57.0
4	1.6	9	$0\sim 5$	59.2
5	4	9	$0\sim 5$	91.6
6	6	9	$0\sim 5$	97.9
7	8	9	$0\sim 5$	102.8
8	10	9	$0\sim 5$	87.7
9	20	9	$0\sim 5$	82.7

^a 未经纯化的收率。

1.2 3-(3,4-亚甲二氧基苯基)丙酰胺(**7**)的合成

在化合物 **6** 到化合物 **7** 的转化过程中 (Eq. 1), 我们尝试以尿素为酰胺化试剂, 该反应温度为 $150\sim 160\text{ }^\circ\text{C}$, 但在该反应温度下尿素不稳定, 将脱氨生成缩二脲。而且尿素易于升华, 为了使化合物 **6** 转化完全, 反应过程中需要不断补加尿素, 这不利于大规模生产。针对该反应的不足, 我们改用甲酰胺作为酰胺化试剂合成化合物 **7**, 收率为 79%。



Reagents and conditions: (a) CH_2Cl_2 , DMSO, NaOH, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 4 h, 83.9%; (b) $(\text{CH}_2\text{O})_n$, HCl, PhCH_3 , $0\sim 5\text{ }^\circ\text{C}$, 9 h, 63.1%; (c) $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$, $\text{CH}_2(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$, $60\text{ }^\circ\text{C}$, 9 h, 99.1%; (d) NaOH, HCl, reflux, 6 h, 75.3%; (e) $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$, $130\text{ }^\circ\text{C}$, 5 h, 79.4%; (f) HCONH_2 , $180\text{ }^\circ\text{C}$, 8 h, 79.0%; (g) NaClO, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, NaOH, $0\sim 80\text{ }^\circ\text{C}$, 24 h, 93.2%; (h) 2,3-dimethoxybenzaldehyde, CH_3OH , NaBH_4 , $70\sim 105\text{ }^\circ\text{C}$, 10.5 h, 95.7%; (i) HCOOH , CHOCHO , CuSO_4 , $60\text{ }^\circ\text{C}$, 4.5 h, 60.0%。

图式 1 盐酸黄连素的合成

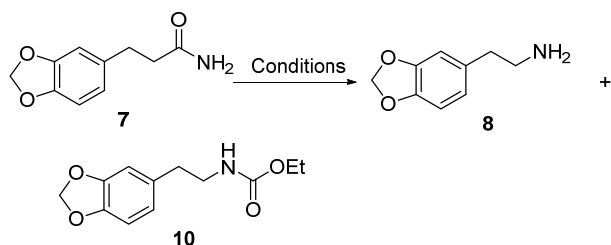
Scheme 1 Synthesis of berberine chloride

1.3 3,4-亚甲二氧基苯乙胺(8)的合成

在化合物 **8** 的合成过程中, 我们考察不同溶剂对反应的影响. 使用非极性质子性溶剂时, 发现以 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂时原料基本上不反应, 以四氢呋喃(THF)为溶剂产物收率仅为 45.4%. 使用极性质子性溶剂异丙醇和乙醇时, 发现原料转化率都明显提高. 实验发现用乙醇作溶剂时, 会生成副产物乙基(2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙基)氨基甲酸乙酯(**10**), 而当加大反应溶液中氢氧化钠的浓度时, 该副产物能水解成化合物 **8**(表 2, Entries 5~6), 使收率显著提高. 因此我们选择乙醇作为反应溶剂, 待用薄层板检测原料完全转化成中间体异氰酸酯后, 立即加大反应溶液中氢氧化钠的浓度, 一锅反应即得胡椒乙胺 **8**, 收率为 93.2%(表 2, Entry 6).

表 2 合成化合物 **8** 的反应条件优化

Table 2 Optimization study on the preparation of **8**



Entry	Solvent	NaOH/%	5.5% NaClO/mL	Yield/%
1	—	10	2	35.0
2	THF	10	2	45.4
3	DMF	10	2	—
4	IPA	10	2	55.6
5	ET	10	2	67.3
6	ET	40	2	93.2

2 结论

本文提出了一条黄连素合成的新路线, 该路线以儿茶酚为起始原料, 以 3-(3,4-亚甲二氧基苯基)丙酸和 3,4-亚甲二氧基苯乙胺为关键中间体经 9 步反应合成了盐酸黄连素. 目标化合物和中间体经核磁氢谱、碳谱、质谱和熔点进行表征. 该路线原料易得、步骤短、操作简单、避免使用剧毒试剂氰化钠和催化加氢, 并且无需使用昂贵试剂. 因此, 本方法为合成盐酸黄连素提供一条经济、实用且有效的新途径, 该路线工业应用价值的潜力很高.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^1H NMR、 ^{13}C NMR 用 Agilent-400 (400 MHz)型核

磁共振仪测定, TMS 作内标, CDCl_3 或 d_6 -DMSO 作溶剂; 质谱用 LCQ ADVANTAGE MAX; 熔点用 SGW-4 显微熔点测定仪测定(温度计未经校正). 其余试剂均为国产分析纯试剂, 未经纯化直接使用.

3.2 实验方法

3.2.1 1,3-苯并二氧杂环戊烯(2)的合成

将儿茶酚(10.0 g, 0.0909 mol)溶于 15.0 mL 二甲基亚砜中, 得儿茶酚二甲基亚砜溶液. 称取氢氧化钠(8.50 g, 0.213 mol)、35.0 mL 二甲基亚砜、23.0 mL 二氯甲烷, 油浴加热, 至回流时滴加儿茶酚二甲基亚砜溶液, 大约滴加 2 h, 滴加完毕后, 继续在 80 °C 条件下搅拌保温 4 h. 稍冷后, 继续搅拌加热, 控制浴温于 130 °C 条件下进行水蒸汽蒸馏, 收集 98~104 °C 馏分, 静置分出有机层得儿茶酚次甲醚, 得 9.32 g 无色油状液体 **2**^[12c], 收率为 83.9%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.94 (s, 2H), 6.83 (s, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 147.4, 121.7, 108.7, 100.6.

3.2.2 5-氯甲基-1,3-苯并二氧杂环戊烯(3)的合成

称取化合物 **2** (10.0 g, 0.0820 mol)、多聚甲醛(19.7 g, 0.656 mol)、80.0 mL 甲苯置于反应瓶中, 于 0~5 °C 条件下滴加 155 mL 浓盐酸, 大约滴加 2 h, 滴完后继续反应 7 h. 充分静置后, 分液漏斗分出有机层. 水层用甲苯萃取(20 mL×3). 合并有机层, 再依次用水、饱和 NaHCO_3 、水洗有机层等体积洗涤 3 次, 分出有机层, 再用无水硫酸钠干燥, 回收溶剂得 14.4 g 黄色油状粗品, 收率为 102.8%. 将初产物进行减压蒸馏, 收集 138~150 °C (0.098 MPa)的馏分, 得 9.1 g 无色油状液体 **3**^[15], 收率为 63.1%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4.51 (s, 2H), 5.96 (s, 2H), 6.75~6.88 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 148.0, 147.9, 131.3, 122.4, 109.2, 108.3, 101.4, 46.7.

3.2.3 2-[(3,4-亚甲二氧基)苯基]甲基}丙二酸二乙酯(4)的合成

称取金属钠(0.594 g, 0.0258 mol)、16.0 mL 无水乙醇置于三颈瓶中, 制备乙醇钠. 于 60 °C 搅拌条件下滴加丙二酸二乙酯(4.30 mL, 0.0283 mol), 大约滴加 30 min. 边搅拌边升温至回流, 滴加化合物 **3** (4.00 g, 0.0235 mol)溶液约 1 h, 进行回流反应 8 h. 稍冷蒸出乙醇后, 加入等体积的水, 然后用乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 旋干后即得产物胡椒丙二酸二乙酯, 得 6.83 g 无色油状液体 **4**^[16], 收率 99.1%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.21~1.30 (m, 6H), 3.06 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.52 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.14~4.22 (m, 4H), 6.78~6.87 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 168.8, 147.7, 146.3, 131.6, 121.9, 109.3, 108.3, 100.9,

61.5, 54.2, 34.5, 14.1; ESI-MS m/z : 295.15 ($[M+H]^+$).

3.2.4 2-[(3,4-亚甲二氧基)苯基]甲基}丙二酸(5)的合成

在圆底烧瓶中装上回流冷凝管,称取化合物 4 (10.5 g, 0.0541 mol)、64.0 mL 15% 的氢氧化钠溶液置于烧瓶中,回流 6 h,冷却,用 5% 的盐酸酸化至 pH=2.0~3.0 左右,再用乙醚萃取,合并滤液,用无水硫酸钠干燥,旋干即得 6.40 g 淡黄色固体 5,产率 75.3%, m.p. 151~154 °C (文献值^[17] 154~156 °C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.98 (d, $J=8$ Hz, 2H), 3.57 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.78~6.87 (m, 3H), 12.71 (br s, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 170.6, 147.4, 146.1, 132.5, 122.1, 109.5, 108.4, 101.1, 54.0, 34.3; ESI-MS m/z : 237.08 ($[M-H]^-$).

3.2.5 3-(3,4-亚甲二氧基苯基)丙酸(6)的合成

称取化合物 5 (6.38 g, 0.0268 mol)、40.0 mL 氯苯置于反应瓶中,在 130 °C 条件下搅拌 5 h,待反应液冷却后,取 5% 的氢氧化钠溶液碱化至 pH=10.0 左右,静置后分出水相和有机相,有机相再用水洗两次(20 mL $\times$ 2),合并水相,用 5% 盐酸酸化水相至 pH=4.0 左右,析出固体,过滤即得 4.13 g 淡黄色固体 6,产率为 79.4%, m.p. 81~84 °C (文献值^[18] 80~82 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.62 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.76~6.81 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 179.5, 147.7, 146.1, 134.0, 121.2, 108.8, 108.4, 100.9, 36.0, 30.4; ESI-MS m/z : 193.12 ($[M-H]^-$).

3.2.6 3-(3,4-亚甲二氧基苯基)丙酰胺(7)的合成^[14]

称取化合物 6 (1.00 g, 0.00515 mol)、甲酰胺(3.00 mL, 0.0755 mol)置于反应瓶中,在 180 °C 条件下搅拌 8 h,待反应液冷却后,一次加入 70 mL 水,反应混合液用乙酸乙酯萃取三次(50 mL $\times$ 3),合并有机相,用饱和食盐水洗涤一次,有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤洗涤,合并滤液并旋干,得 0.786 g 淡黄色固体 7,收率 79.0%, m.p. 121~124 °C (文献值^[19] 122 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.49 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 5.92 (s, 2H), 6.65~6.74 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 174.5, 147.7, 146.0, 134.5, 121.2, 108.9, 108.4, 100.9, 37.9, 31.2; ESI-MS m/z : 192.08 ($[M-H]^-$).

3.2.7 3,4-亚甲二氧基苯乙胺(8)的合成

量取 3.00 mL 5.5% 次氯酸钠溶液、3.00 mL 10% 氢氧化钠溶液置于反应瓶中,保持反应瓶内温 0~5 °C,称取化合物 7 (0.300 g, 0.00155 mol)溶解在 6 mL 乙醇溶液中,后将胡椒丙酰胺一次加入反应瓶中,薄层板跟踪反应原料至完全.待反应原料完全转化为中间体后,加入 6 mL 50% 的氢氧化钠溶液,在内温 80 °C 条件下反应

24 h. 随后室温下旋蒸除乙醇,残留物用 100 mL 水溶解后,用乙醚萃取(20 mL $\times$ 3),合并有机层,用水洗(20 mL $\times$ 2)、饱和食盐水洗(20 mL $\times$ 2),有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤洗涤,合并滤液并旋干,得 0.239 g 淡黄色油状液体 8^[20],收率 93.2%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.66 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 5.92 (s, 2H), 6.64 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.74 (d, $J=8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 147.6, 145.9, 133.5, 121.6, 109.1, 108.2, 100.8, 43.6, 39.6; ESI-MS m/z : 166.16 ($[M+H]^+$).

3.2.8 *N*-(2,3-二甲氧基苄基)-3,4-亚甲二氧基苯乙胺(9)的合成

称取化合物 8 (6.30 g, 0.0382 mol)、2,3-二甲氧基苯甲醛(6.30 g, 0.0380 mol)置于反应瓶中,在 105 °C 条件下反应 0.5 h,随后冷却至室温,加入 51 mL 甲醇,分多次加入 NaBH_4 (0.800 g, 0.0211 mol),在 70 °C 的条件下反应 10 h. 室温下旋转蒸除去多余的甲醇,残留物用 20 mL 水溶解后用乙醚萃取(50 mL $\times$ 3),合并有机层,用 20 mL 水洗、饱和食盐水洗(20 mL $\times$ 2),有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤洗涤,合并滤液并旋干,得 11.5 g 淡黄色油状液体 9^[12c],收率 95.7%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.52 (s, 2H), 2.75 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.90 (s, 2H), 6.62~6.72 (m, 3H), 6.83~6.86 (m, 2H), 7.00 (t, $J=8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 152.5, 147.5, 147.2, 145.8, 133.6, 133.2, 123.8, 121.7, 121.5, 111.4, 109.0, 108.1, 100.7, 60.6, 55.6, 50.4, 48.4, 35.8; ESI-MS m/z : 316.21 ($[M+H]^+$).

3.2.9 5,6-二氢-9,10-二甲氧基苯并(g)1,3-苯并二恶茂(5,6-*a*)喹啉盐酸盐(1)的合成

称取 6.60 mL 88% 甲酸、硫酸铜(1.23 g, 0.00771 mol)加入反应瓶内,搅拌,升温至 55 °C 保温脱水 0.5 h,加入化合物 9 (1.32 g, 0.00419 mol)、1.10 mL 40% 乙二醛溶液,再升温至 100 °C 反应 4 h. 在反应过程中按下列比例加入浓盐酸,保温后 50 min,加入 0.10 mL 浓盐酸,隔 50 min 后,加入 0.10 mL 浓盐酸,再隔 1 h 后,加入 0.10 mL 浓盐酸,再隔 1 h,加入 0.10 mL 浓盐酸,再保温反应 20 min. 搅拌冷却至 0 °C 以下,过滤,用 5% 食盐水洗至 pH=2.0,过滤抽干得盐酸黄连素粗品. 将盐酸黄连素粗品先加部分水调成浆状,然后加水至足量,升温至 75~80 °C,保温 1 h,然后加入氧化钙调至 pH=8.0~8.5 趁热过滤,滤饼用热水洗涤,洗液与滤液合并后用 10% 盐酸调至 pH=2.0,室温放置 8 h,过滤,滤饼用常水洗,抽干、干燥,得一次精制盐酸黄连素,得 0.839 g 黄色固体 1^[21],收率 60.0%. m.p. 195~197 °C (文

献值^[22] 196~197 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 3.19~3.22 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.88~4.91 (t, *J*=6 Hz, 2H), 6.18 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.99~8.01 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.20~8.22 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.89 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 150.8, 150.1, 148.0, 145.8, 144.0, 137.8, 133.3, 131.0, 127.0, 123.9, 121.8, 120.8, 120.6, 108.8, 105.8, 102.5, 62.3, 57.4, 55.5, 26.7; ESI-MS *m/z*: 337.18 ([M+H]⁺).

辅助材料(Supporting Information) 产物和中间体的核磁图谱和质谱数据. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Samosorn, S.; Tanwirat, B.; Muhamad, N.; Casadei, G.; Tomkiewicz, D.; Lewis, K.; Suksamrarn, A.; Prammananan, T.; Gornall, K. C.; Beck, J. L.; Bremner, J. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3866.
(b) Park, K. D.; Lee, J. H.; Kim, S. H.; Kang, T. H.; Moon, J. S.; Kim, S. U. *Bioorg. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3913.
(c) Park, K. D.; Cho, S. J.; Moon, J. S.; Kim, S. U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6554.
- [2] North-east Pharmaceutical Factory *J. Med. Res.* **1976**, *7*, 40 (in Chinese).
(东北制药总厂, 医学研究通讯, **1976**, *7*, 40.)
- [3] Wongbutdee, J. *Thai Pharm. Health Sci. J.* **2008**, *4*, 78.
- [4] (a) Letasiova, S.; Jantova, S.; Cipak, L.; Muckova, M. *Cancer Lett.* **2006**, *239*, 254.
(b) Kuo, H. P.; Chuang, T. C.; Yeh, M. H.; Hsu, S. C.; Way, T. D.; Chen, P. Y.; Wang, S. S.; Chang, Y. H.; Kao, M. C.; Liu, J. Y. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 8216.
(c) Ma, Y.; Ou, T. M.; Tan, J. H.; Hou, J. Q.; Huang, S. L.; Gu, L. Q.; Huang, Z. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3414.
- [5] Bodiwala, H. S.; Sabde, S.; Mitra, D.; Bhutani, K. K.; Singh, I. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1045.
- [6] Yang, P. *Tianjin Pharm.* **2011**, (3), 69 (in Chinese).
(杨萍, 天津药学, **2011**, (3), 69.)
- [7] Gan, R. Y. *Int. J. Mod. Biol. Med.* **2012**, *1*, 48.
- [8] Zuo, F.; Nakamura, N.; Akao, T.; Hattori, M. *Drug Metab. Dispos.* **2006**, *34*, 2064.
- [9] Zhang, P.; Li, X. G.; Zhang, Q. W.; Li, J.-M.; Ju, J. M.; Du, N.; Liu, X.; Chen, X. H.; Cheng, F. R.; Yang, L.; Xu, C. Q.; Bilal, M. U.; Wei, Y. W.; Lu, Y. J.; Yang, B. Y. *Pharmacol. Exp. Ther.* **2014**, *349*, 417.
- [10] (a) Kuo, C. L.; Chi, C. W.; Liu, T. Y. *Cancer Lett.* **2004**, *203*, 127.
(b) Gautam, R.; Jachak, S. M. *Med. Res. Rev.* **2009**, *29*, 767.
- [11] Li, Y. H.; Yang, P.; Kong, W. J.; Wang, Y. X.; Hu, C. Q.; Zuo, Z. Y.; Wang, Y. M.; Gao, H.; Gao, L. M.; Feng, Y. C.; Du, N. N.; Liu, Y.; Song, D. Q.; Jiang, J. D. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 492.
- [12] (a) Decker *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1913**, 395, 295.
(b) Nanning Pharmaceutical *Chin. J. Pharm.* **1973**, (7), 1 (in Chinese).
(广西南宁制药厂, 医药工业, **1973**, (7), 1.)
(c) Hangzhou First Pharmaceutical Reagent Chamber *Chin. J. Pharm.* **1974**, (8), 6 (in Chinese).
(杭州第一制药厂试剂室, 医药工业, **1974**, (8), 6.)
(d) North-east Pharmaceutical Factory *Chin. J. Pharm.* **1975**, (4), 12 (in Chinese).
(东北制药总厂, 医药工业, **1975**, (4), 12.)
(e) Rueffer, M.; Zenk*, M. H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 201.
(f) Ishii, H.; Ozawa, M.; Ohta, S.; Harayama, T.; Ishikawa, T. *Heterocycles* **1994**, *37*, 897.
(g) Iwasa, K.; Kamigauchi, M.; Ueki, M.; Taniguchi, M. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 469.
(h) Yang, P.; Song, D. Q.; Li, Y. H.; Kong, W. J.; Wang, Y. X.; Gao, L. M.; Liu, S. Y.; Cao, R. Q.; Jiang, J. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4675.
(i) Nechepurenko, I. V.; Komarova, N. I.; Vasil'ev, V. G.; Salakhutdinov, N. F. *Chem. Nat. Compd.* **2013**, *48*, 1047.
(j) Gatland, A. E.; Pilgrim, B. S.; Procopiou, P. A.; Donohoe, T. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 14555.
(k) Reddy, V.; Jadhav, A. S.; Anand, R. V. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3732.
- [13] Spaeth; Schmidt *Monatsh. Chem.* **1929**, *53*~54, 469.
- [14] Sugawara; Shigehara *Yakugaku Zasshi* **1942**, *62*, 532.
- [15] Sun, Y. Y.; Yi, J.; Lu, X.; Zhang, Z. Q.; Xiao, B.; Fu, Y. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11060.
- [16] Itoh; Chika; Takagi; Nishiyama *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5717.
- [17] Boehm *Arch. Pharm.* **1929**, *708*, 714.
- [18] Jia, Y. L.; Zhou, P. F.; Wang, Y.; Dong, X. Y.; Liu, X. H.; Pan, L. L.; Xin, H.; Zhu, Y. Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 176.
- [19] Sebeetal *J. Chin. Chem. Soc.* **1967**, *14*, 91.
- [20] Tanabe, G.; Sugano, Y.; Shirato; Miki; Sonoda, N.; Tsutsui, N.; Morikawa, T.; Ninomiya, K.; Yoshikawa, M.; Muraoka, O. *Nat. Prod.* **2015**, *78*, 1536.
- [21] Pan, J. F.; Yu, C.; Zhu, D. Y.; Zhang, H.; Ren, J. Y. *CN 1314347*, **2001** [*Chem. Abstr.* **2002**, *137*, 370266].
- [22] Meskheli; Vachnadze; Bakuridze *Chem. Nat. Compd.* **2011**, *47*, 154.

(Li, L.; Lu, Z.)