

多杀菌素 A 衍生物的合成及其生物活性研究

张 凯^a 李加荣^{*,a} 温都苏^a 刘洪林^b 王海邨^b 阿拉木斯^{*,b}^(a) 北京理工大学化学与化工学院 北京 100081)^(b) 中国农业科学院草原研究所 呼和浩特 010000)

摘要 多杀菌素(Spinosyns)是一类由放线菌刺糖多孢菌发酵产生的新型生物杀虫剂,因其具有广谱高效、对环境和非靶标动物毒性小等优点,已经被广泛应用于农业的虫害防治中.为了寻找更高效的杀虫剂,合成了一系列多杀菌素 A C-17 位不同取代基的衍生物,并测定了对小菜蛾的杀虫活性.所合成的衍生物均对小菜蛾表现出不错的杀虫活性.

关键词 天然产物;多杀菌素 A;半合成衍生物;杀虫活性

Study on the Synthesis and Insecticidal Activity of Spinosyn A Derivatives

Zhang, Kai^a Li, Jiarong^{*,a} Wen, Dusu^a Liu, Honglin^b Wang, Haiyou^b A, Lamusi^{*,b}^(a) School of Chemistry and Chemical Engineering, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081)^(b) Institute of Grassland Research of Chinese Academy of Agricultural Sciences, Hohhot 010000)

Abstract Spinosyns are a novel kind of biopesticide produced by *Saccharopolyspora spinosa*. Spinosyns have been widely applied in pest control because of their broad insecticidal spectrum, high insecticidal activity, low environmental impact, and low toxicity. To identify spinosyn compounds with improved insecticidal activity, a series of *D*-forosamine replacement derivatives of spinosyn A were synthesized. The insecticidal activities of the synthetic derivatives were evaluated against 3rd-instar larvae of *Plutella xylostella*. All derivatives exhibited good insecticidal activity to *P. xylostella*.

Keywords natural product; spinosyn A; semi-synthetic derivative; insecticidal activity

目前,虫害是影响农作物生产和储存的主要危害之一,我国对于虫害的防治主要依赖于化学杀虫剂.但是长期大量使用化学杀虫剂,一方面会导致害虫对化学杀虫剂产生抗性;另一方面,一些杀虫剂会作用于非靶标昆虫,导致某些益虫被消灭,而次要害虫急剧增长,产生灾难性后果.此外,化学杀虫剂的残留问题日趋严重,不仅会造成严重的环境污染,还会给人类的健康带来巨大的威胁.因此,以低毒性的新型生物源杀虫剂取代高毒性的化学杀虫剂显得尤为重要^[1~4].多杀菌素(Spinosyns)是一类具有触杀及摄食毒性的新型微生物源杀虫剂^[5],能有效防治多种害虫,如鳞翅目、双翅目、缨翅目、等翅目和鞘翅目等害虫^[6~8].自1982年首次发现多杀菌素以来,已经有超过20种天然多杀菌素和800种半合成的多杀菌素衍生物被分离、表征^[9~12].其中甲基多杀菌素(Spinosad,图1)是第一代多杀菌素商业化产

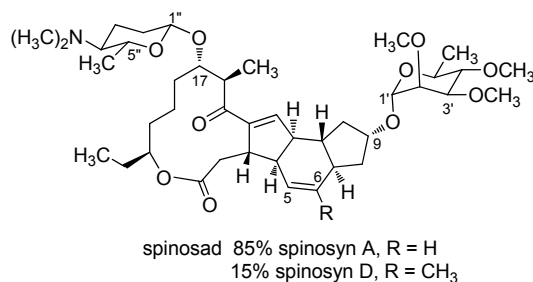


图1 甲基多杀菌素的化学结构

Figure 1 Chemical structure of spinosad

品,由85%多杀菌素A和15%多杀菌素D混合组成.甲基多杀菌素的结构如图1所示,从结构上看,甲基多杀菌素属于大环内酯类化合物,分子内包含一个独特的四核环系,并连结着两个不同的六元糖:*D*-福乐糖胺

* Corresponding author. E-mail: jrli@bit.edu.cn

Received July 1, 2018; revised August 2, 2018; published online September 5, 2018.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 41471198).

国家自然科学基金(No. 41471198)资助项目.

(*D*-forosamine)和 2',3',4'-三甲氧基鼠李糖^[7]。

自 1990 年以来, 甲基多杀菌素的化学特性和毒理学特性一直是国内外研究人员关注的热点。研究表明, 甲基多杀菌素能有效防治双翅目和缨翅目害虫, 也能很好地防治鞘翅目和直翅目中某些大量取食叶片的害虫, 其杀虫活性远远地超过了常用的有机磷类、氨基甲酸酯类、环戊二烯类等杀虫剂^[13]。与一般的大环内酯类化合物不同, 甲基多杀菌素具有独特的作用机制。甲基多杀菌素对昆虫具有快速触杀和摄食毒性的特征, 它的作用机制是通过刺激昆虫的神经系统, 导致非功能性的肌收缩、衰竭, 并伴随颤抖和麻痹, 显示出烟碱型乙酰胆碱受体(NChR)被持续激活引起乙酰胆碱(NAch)延长释放反应。甲基多杀菌素同时也作用于 γ -氨基丁酸(GABG)受体, 进一步促进其杀虫活性的提高^[14~17]。在环境中, 甲基多杀菌素可通过多种途径进行降解, 主要是光降解和微生物降解, 最终变成 CO₂, H₂O 和氮氧化物^[18], 对环境危害很小。此外, 甲基多杀菌素对目标昆虫具有高度特异性, 对哺乳动物和有益昆虫毒性很低^[19]。因此, 甲基多杀菌素于 1999 年获得美国“总统绿色化学挑战奖”^[20]。

由于多杀菌素的独特结构以及对某些害虫的高效活性, 对多杀菌素的结构修饰成为进一步探索多杀菌素的重点^[21]。许多微生物次级代谢产物的生物活性高度依赖于它们的糖取代基^[22,23], 当糖基改变时, 这些次级代谢产物的生物活性也会随之发生变化。例如对阿维菌素糖基部分进行化学修饰得到的甲氨基阿维菌素苯甲酸盐^[24], 其杀虫谱和活性较阿维菌素均得到显著提高。研究表明, 对多杀菌素的糖基结构修饰可提高其杀虫活性并扩大杀虫谱^[25,26]。因此, 许多研究人员通过用糖或非糖基团取代多杀菌素的鼠李糖或 *D*-福乐糖胺, 合成了一系列的多杀菌素衍生物, 并对其杀虫活性进行了研究^[27~31]。虽然大多数多杀菌素衍生物远不如多杀菌素有效, 但仍有一些衍生物表现出不错的杀虫活性, 可用于虫害的防治^[29,30]。考虑到在多杀菌素分子中引入烷基和芳环, 可促进其与受体的疏水结合, 增加脂水分配系数和位阻, 降低其水溶性和前体的挥发性, 延长作用时间, 而且能提高该类化合物的光稳定性和代谢稳定性, 延长光半衰期; 引入卤素, 可影响分子间的电荷分布, 从而增强与受体的电性结合作用, 提高活性, 其中芳环上氟取代和芳环三氟甲基化的有机中间体是现代农药, 特别是有机氟农药的重要活性基团^[32]; 引入酯基能够增加多杀菌素类化合物分子的亲脂性, 减少偶极矩, 从而提高杀虫活性^[33]。因此, 本工作以糖类、芳香类和酰氯类化合物分别通过糖苷化、醚化和酯化反应, 取代多

杀菌素 A 的 *D*-福乐糖胺基团, 合成了一些多杀菌素 A 的衍生物(Scheme 1), 并对其进行了杀虫活性的测试, 以期获得活性更高、杀虫谱更广、环境兼容性更好的新化合物。

1 结果与讨论

1.1 合成

以多杀菌素 A 的水解产物 17-拟糖苷配基(A)^[34]为原料, 通过对 17 位的羟基进行糖苷化、醚化和酰化反应, 合成了 12 种新型多杀菌素 A 的衍生物; 所有化合物均通过 ¹H NMR, ¹³C NMR 和高分辨质谱进行表征, 确定了新合成化合物的结构。

在合成化合物 1 的过程中, 所有的糖类化合物首先在 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU)的催化作用下, 与三氯乙腈反应进行活化, 生成糖苷配基, 然后与化合物 A 进行糖苷化反应, 产率均高于 70%。

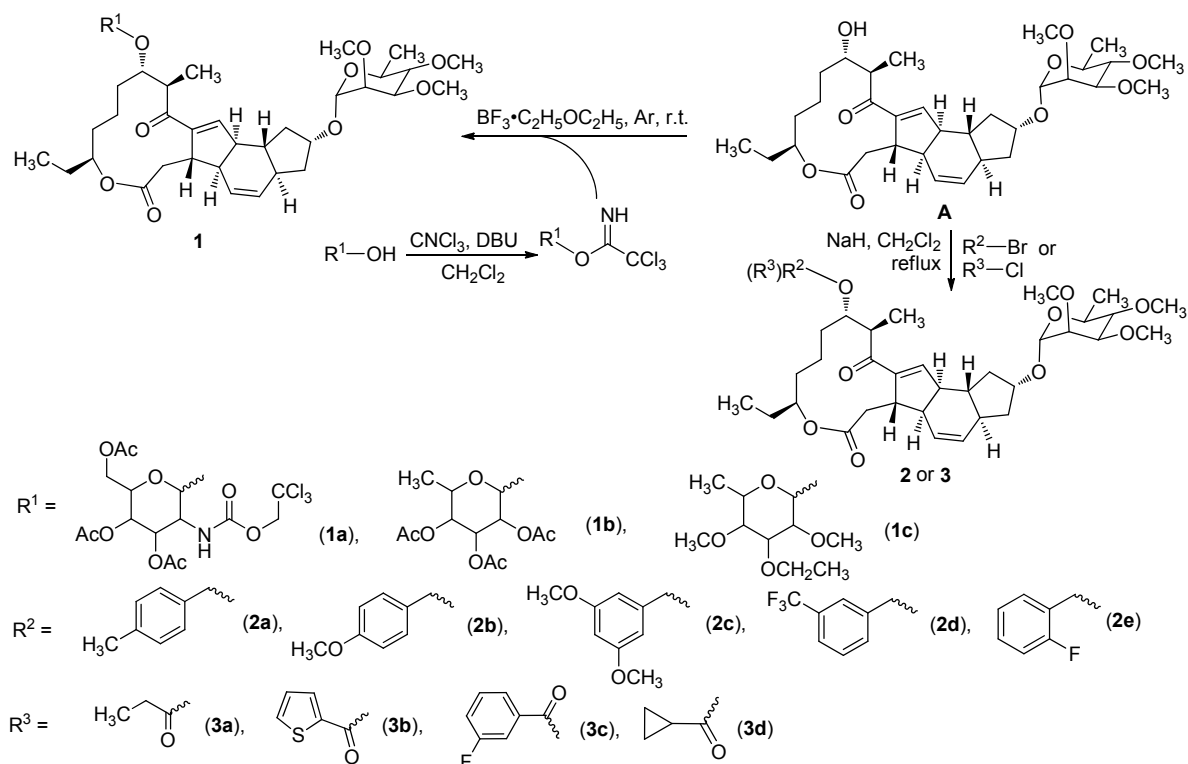
在合成化合物 2 的过程中, 反应需要在回流温度进行, 当反应温度为常温或更低时, 反应不能进行。然而曾有文献报道^[28], 多杀菌素 A 的 9-拟糖苷配基的 9 位羟基可与溴苄类化合物在常温下反应, 表明 9 位羟基与 17 位羟基存在反应活性的差异, 这与文献^[31]的报道一致。

在合成化合物 3 的过程中, 反应可在常温下进行, 但常温反应速率较慢, 升高温度可加快反应速率, 因此选择在回流温度下反应, 反应时间为 2~6 h, 化合物 3 的产率均在 85%以上。

1.2 杀虫活性

以鳞翅目害虫小菜蛾三龄幼虫为试虫, 采用叶片药膜法对新合成的化合物的杀虫剂活性进行测试。所有化合物均称重后用丙酮溶解后, 再用质量分数为 0.01%的 Triton X-100 水溶液配成不同浓度的供试药液(1.1, 2.2, 4.4, 8.8 和 17.6 mg/L), 将洗净的甘蓝叶片在药液中浸泡 10 s, 挂在室内晾干后放在 9 cm 培养皿中, 接入三龄小菜蛾幼虫 20 头左右。每个化合物每个浓度测定 3 次, 每个浓度共测定 60 头左右, 48 h 后统计死亡率。然后通过 Probit 分析方法计算半数致死浓度(LC₅₀)和 95%置信区间(95% CI), 结果如表 1 所示。

如表 1 所示, 多杀菌素 A 衍生物表现出较大的活性区间。所有新合成的衍生物均对小菜蛾表现出毒性, 尽管大多数衍生物毒性远低于甲基多杀菌素(表现出比甲基多杀菌素低 10~50 倍的毒性), 但一些衍生物(2c, 2d, 2e 和 3d)表现出良好的杀虫活性(比甲基多杀菌素低 2~5 倍的毒性)。化合物 2c 是最有效的, 然后依次是 3d, 2d 和 2e。



Scheme 1 Synthesis of spinosyn A analogues

表 1 多杀菌素 A 衍生物的杀虫活性

Table 1 Insecticidal activities of spinosyn A derivatives

Compd.	C ¹⁷ -O-substituent structure	LC ₅₀ / (mg·L ⁻¹)	95% CI/ (mg·L ⁻¹)	Compd.	C ¹⁷ -O-substituent structure	LC ₅₀ / (mg·L ⁻¹)	95% CI/ (mg·L ⁻¹)
Spinosad ^[34]	—	0.627	0.509~0.771	2d		2.4005	2.015~2.785
1a		10.018	8.011~13.379	2e		2.778	2.440~3.137
1b		7.302	5.705~9.888	3a		25.266	20.053~34.518
1c		3.749	3.131~4.464	3b		32.582	27.317~40.068
2a		18.558	15.097~23.481	3c		28.348	24.062~32.882
2b		9.403	7.459~12.660	3d		2.218	1.925~2.511
2c		1.618	1.356~1.856				

糖基是许多次级代谢产物的重要组成部分, 并与它们的生物活性紧密相关^[24,36]. 因此, C¹⁷-O-糖基衍生物被认为是可能与甲基多杀菌素相竞争的高效杀虫剂. 然而, 如表 1 所示, C¹⁷-O-糖基化合物(**1a**, **1b** 和 **1c**)没有如预期的那样表现出优异的杀虫性能.

甲基多杀菌素不仅能有效防治小菜蛾, 而且可以用在农林害虫(菜青虫、棉铃虫、甜菜夜蛾、斜纹夜蛾、烟芽夜蛾、烟青虫、黏虫和尺蠖等)、仓储害虫(谷螟、谷盗、米象、烟草粉螟等)、卫生害虫(各类蚊、蝇、蟑螂等)和牲畜寄生虫(蛆、蝇等)领域的防治^[37,38]. 因此, 本研究中所合成的化合物也可能对其他昆虫有杀虫活性. 此外, 这些衍生物还可能具有杀菌和免疫抑制的作用.

2 结论

本研究以多杀菌素 A 水解产物为原料, 通过糖苷化、醚化和酯化反应合成了一系列多杀菌素 A 的衍生物, 并对其杀虫活性进行测试. 所有衍生物均对小菜蛾表现出杀虫活性, 虽然大多数衍生物对小菜蛾的杀虫活性远不如甲基多杀菌素, 但一些衍生物表现了出不错的杀虫活性, 在病虫害的防治中有很大的应用前景. 因此, 正如本研究以前研究所证明的那样, 用糖类或非糖类化合物替代大环内酯类化合物(如阿维菌素和多杀菌素)的糖基是一种开发新型杀虫剂的可行方法. 同时, 本研究展示了一种可行的化学方法来修饰改造含有糖苷键或羟基的天然产物.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振氢谱和碳谱采用 Varian mercury-plus 400 型和 Avance DRX 500 型核磁共振仪记录, CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标; 高分辨质谱采用 Autoflex III 型 MALDI 质谱仪测定. 本研究所用大环内酯水解产物 **A** 按照文献^[34]报道的方法制得, 其余试剂均为市售分析纯或化学纯商品, 未进一步纯化.

3.2 实验方法

3.2.1 2-(乙酰氧基甲基)-6-((9-乙基-14-甲基-7,15-二氧代-2-((3,4,5-三甲氧基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-2,3,3a,5a,5b,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16a,16b-十六氢-1H-如苯并二茚并[3,2-d][1]氧杂环十二烷-13-基)氧基)-5-(((2,2,2-三氯乙氧基)羰基)氨基)四氢-2H-吡喃-3,4-二基二乙酸酯(1a**)的合成**

在 50 mL 单口烧瓶中加入 15 mL 超干 CH₂Cl₂ 和少量分子筛, 之后加入化合物 **A** (0.28 g, 0.047 mmol)、D-吡喃葡萄糖-2-脱氧-2-[[[(2,2,2-三氯乙氧基)羰基]氨基]-3,4,6-三乙酸酯-2,2,2-三氯乙酰胺酸酯(0.32 g, 0.052

mmol)和 0.2 mL 三氟化硼乙醚. 反应液在 Ar 保护下, 室温搅拌 18 h. 反应结束后, 除去分子筛, 反应液加入 10 mL 二氯甲烷稀释, 先后用饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤三次, 无水硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩得粗产品. 粗品用柱层析分离得到无色油状物, 产率约为 72%. 柱层析的展开剂为 *V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=4:1 (*R_f*=0.23). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.67 (s, 1H, NH), 6.76 (s, 1H, C¹³-H), 5.83~5.81 (m, 1H, C⁶-H), 5.80~5.78 (m, 1H, C⁵-H), 5.58~5.55 (m, 1H, C^{1''}-H), 5.33~5.14 (m, 4H, C^{2''}-H, C^{3''}-H, C^{4''}-H, C^{5''}-H), 4.78 (s, 1H, C^{1'}-H), 4.75 (s, 1H, one of CCl₃-CH), 4.71~4.68 (m, 1H, C²¹-H), 4.38~4.37 (m, 1H, C⁹-H), 4.22~4.15 (m, 3H, C^{6''}-H, one of CCl₃-CH), 3.75~3.73 (m, 1H, C²-H), 3.63~3.60 (m, 1H, C¹⁷-H), 3.57~3.55 (m, 1H, C⁵-H), 3.47~3.45 (m, 1H, C⁴-H), 3.50 (s, 3H, C^{4'}-OCH₃), 3.49 (s, 3H, C^{2'}-OCH₃), 3.44 (s, 3H, C^{3'}-OCH₃), 3.45~3.42 (m, 1H, C³-H), 3.28~3.25 (m, 1H, C¹⁶-H), 3.13~3.09 (m, 1H, one of C²-H), 3.04~3.00 (m, 1H, C³-H), 2.97~2.95 (m, 1H, C^{4'}-H), 2.88~2.84 (m, 1H, C¹²-H), 2.42~2.38 (m, 1H, one of C²-H), 2.32~2.30 (m, 2H, C¹⁰-H), 2.22~2.19 (m, 1H, C⁷-H), 2.07~2.05 (m, 9H, OAc×3), 1.93~1.91 (m, 1H, one of C⁸-H), 1.66~1.37 (m, 7H, C¹⁸-H, one of C⁸-H, one of C¹⁹-H, one of C²⁰-H, C²²-H), 1.32~1.28 (m, 2H, one of C¹⁹-H, one of C²⁰-H), 1.26~1.24 (m, 3H, C^{6'}-H), 1.22 (s, 3H, C¹⁶-CH₃), 0.93~0.90 (m, 1H, C¹¹-H), 0.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, C²³-H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 202.36, 171.37, 170.79, 170.64, 170.40, 154.18, 148.23, 143.49, 129.55, 128.75, 102.27, 95.37, 95.10, 91.56, 83.03, 81.62, 80.49, 77.36, 74.39, 72.18, 71.95, 71.53, 71.38, 70.47, 62.44, 60.41, 59.11, 58.56, 57.96, 54.25, 49.58, 47.48, 46.79, 41.44, 40.98, 40.48, 39.77, 34.39, 34.07, 30.38, 28.12, 20.82, 20.77, 20.73, 20.61, 17.81, 14.16, 9.39; HRMS (MALDI) calcd for C₄₈H₆₈-C₁₃NO₁₈Na [M+Na]⁺ 1074.3394, found 1074.3398.

3.2.2 2-((9-乙基-14-甲基-7,15-二氧代-2-((3,4,5-三甲氧基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-2,3,3a,5a,5b,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16a,16b-十六氢-1H-如苯并二茚并[3,2-d][1]氧杂环十二烷-13-基)氧基)-5-(((2,2,2-三氯乙氧基)羰基)氨基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酸酯(1b**)的合成**

在 50 mL 单口烧瓶中加入 15 mL 超干 CH₂Cl₂ 和少量分子筛, 之后加入化合物 **A** (0.31 g, 0.53 mmol)、D-吡喃葡萄糖基-2-脱氧-2-[[[(2,2,2-三氯乙氧基)羰基]氨基]-3,4,6-三乙酸酯-2,2,2-三氯乙酰胺酸酯(0.25 g, 0.58 mmol)和 0.1 mL 三氟化硼乙醚. 反应液在 Ar 保护下, 室温搅拌 24 h. 反应结束后, 除去分子筛, 反应液加入 10

mL 二氯甲烷稀释, 先后用饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤三次, 无水硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩得粗产品。粗品用柱层析分离得到无色油状物, 产率约为 72%。柱层析的展开剂为 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=4:1$ ($R_f=0.21$)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.77 (s, 1H, $\text{C}^{13}\text{-H}$), 5.80 (s, 1H, $\text{C}^6\text{-H}$), 5.74~5.72 (m, 1H, $\text{C}^5\text{-H}$), 5.31 (s, 1H, $\text{C}^{11}\text{-H}$), 5.21~5.20 (m, 2H, $\text{C}^{2''}\text{-H}$, $\text{C}^{3''}\text{-H}$), 5.18~5.15 (m, 1H, $\text{C}^{4''}\text{-H}$), 4.75 (s, 1H, $\text{C}^{1'}\text{-H}$), 4.62~4.60 (m, 1H, $\text{C}^{21}\text{-H}$), 4.28~4.25 (m, 1H, $\text{C}^9\text{-H}$), 4.11~4.09 (m, 1H, $\text{C}^{5''}\text{-H}$), 3.86~3.84 (m, 1H, $\text{C}^{2'}\text{-H}$), 3.67~3.65 (m, 1H, $\text{C}^{17}\text{-H}$), 3.57~3.55 (m, 1H, $\text{C}^{5'}\text{-H}$), 3.53~3.52 (m, 1H, $\text{C}^{4'}\text{-H}$), 3.50 (s, 3H, $\text{C}^{4'}\text{-OCH}_3$), 3.49 (s, 3H, $\text{C}^{2'}\text{-OCH}_3$), 3.43 (s, 3H, $\text{C}^{3'}\text{-OCH}_3$), 3.39~3.37 (m, 1H, $\text{C}^{3'}\text{-H}$), 3.31~3.28 (m, 1H, $\text{C}^{16}\text{-H}$), 3.08~3.05 (m, 1H, one of $\text{C}^{2}\text{-H}$), 3.02 (s, 1H, $\text{C}^3\text{-H}$), 2.98~2.96 (m, 1H, $\text{C}^{4'}\text{-H}$), 2.84 (s, 1H, $\text{C}^{12}\text{-H}$), 2.37~2.35 (m, 1H, one of $\text{C}^{2}\text{-H}$), 2.27~2.24 (m, 2H, one of $\text{C}^{20}\text{-H}$, one of $\text{C}^{19}\text{-H}$), 2.18~2.16 (m, 1H, $\text{C}^7\text{-H}$), 2.02 (s, 9H, $\text{OAc}\times 3$), 1.85~1.82 (m, 1H, one of $\text{C}^8\text{-H}$), 1.61~1.39 (m, 7H, $\text{C}^{18}\text{-H}$, one of $\text{C}^8\text{-H}$, one of $\text{C}^{19}\text{-H}$, one of $\text{C}^{20}\text{-H}$, $\text{C}^{22}\text{-H}$), 1.34~1.31 (m, 2H, one of $\text{C}^{19}\text{-H}$, one of $\text{C}^{20}\text{-H}$), 1.29~1.24 (m, 3H, $\text{C}^6\text{-H}$), 1.22~1.20 (m, 3H, $\text{C}^{16}\text{-CH}_3$), 1.17~1.14 (m, 3H, $\text{C}^6\text{-H}$), 0.86~0.8 (m, 1H, $\text{C}^{11}\text{-H}$), 0.75 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, $\text{C}^{23}\text{-H}$); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 202.17, 172.41, 170.40, 170.00, 169.78, 147.70, 143.44, 129.33, 128.84, 99.57, 95.38, 82.17, 80.90, 77.37, 76.01, 71.13, 70.80, 70.66, 70.12, 68.91, 67.85, 60.89, 60.32, 58.93, 57.60, 49.48, 47.50, 46.60, 46.22, 41.37, 41.02, 37.35, 36.31, 34.42, 34.00, 30.57, 27.91, 20.99, 20.74, 20.62, 17.74, 17.42, 16.94, 14.14, 9.36; HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{66}\text{O}_{16}\text{-Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 885.4243, found 885.4244.

3.2.3 13-((4-乙氧基-3,5-二甲氧基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-9-乙基-14-甲基-2-(((2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三甲氧基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-2,3,3a,5a,5b,6,9,10,11,12,13,14,16a,16b-十四氢-1H-如苯并二茚并[3,2-*d*][1]氧杂环十二烷-7,15-二酮 (1c) 的合成

在 50 mL 单口烧瓶中加入 15 mL 超干 CH_2Cl_2 和少量分子筛, 之后加入化合物 **A** (0.36 g, 0.61 mmol)、3-乙氧基-2,4-二甲氧基鼠李糖-2,2,2-三氯乙亚氨酸酯 (0.26 g, 0.72 mmol) 和 0.1 mL 三氟化硼乙醚。反应液在 Ar 保护下, 室温搅拌 16 h。反应结束后, 除去分子筛, 反应液加入 10 mL 二氯甲烷稀释, 先后用饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤三次, 无水硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩得粗产品。粗品用柱层析分离得到淡黄色油状

物, 产率约为 74%。柱层析的展开剂为 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=4:1$ ($R_f=0.24$)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.76 (s, 1H, $\text{C}^{13}\text{-H}$), 5.85 (s, 1H, $\text{C}^6\text{-H}$), 5.80~5.77 (m, 1H, $\text{C}^5\text{-H}$), 4.84 (s, 1H, $\text{C}^{1'}\text{-H}$), 4.65~4.63 (m, 1H, $\text{C}^{21}\text{-H}$), 4.29~4.26 (m, 1H, $\text{C}^9\text{-H}$), 3.80~3.44 (m, 26H, $\text{C}^{2'}\text{-H}$, $\text{C}^{17}\text{-H}$, $\text{C}^{5'}\text{-H}$, $\text{C}^{4'}\text{-H}$, $\text{C}^{4'}\text{-OCH}_3$, $\text{C}^{2'}\text{-OCH}_3$, $\text{C}^{3'}\text{-OCH}_3$, $\text{C}^{3'}\text{-H}$, $\text{C}^{2''}\text{-H}$, $\text{C}^{3''}\text{-H}$, $\text{C}^{4''}\text{-H}$, $\text{C}^{5''}\text{-H}$, $\text{C}^{2''}\text{-OCH}_3$, $\text{C}^{4''}\text{-OCH}_3$, $\text{C}^{3''}\text{-OCH}_2$), 3.28~3.26 (m, 1H, $\text{C}^{16}\text{-H}$), 3.13~3.04 (m, 3H, one of $\text{C}^{2}\text{-H}$, $\text{C}^3\text{-H}$, $\text{C}^{4'}\text{-H}$), 2.87 (m, 1H, $\text{C}^{12}\text{-H}$), 2.41~2.38 (m, 1H, one of $\text{C}^{2}\text{-H}$), 2.26~2.22 (m, 2H, $\text{C}^{10}\text{-H}$), 2.15~2.13 (m, 1H, $\text{C}^7\text{-H}$), 1.93 (s, 1H, one of $\text{C}^8\text{-H}$), 1.71~1.44 (m, 7H, $\text{C}^{18}\text{-H}$, one of $\text{C}^8\text{-H}$, one of $\text{C}^{19}\text{-H}$, one of $\text{C}^{20}\text{-H}$, $\text{C}^{22}\text{-H}$), 1.39~1.26 (m, 8H, one of $\text{C}^{19}\text{-H}$, one of $\text{C}^{20}\text{-H}$, $\text{C}^6\text{-H}$, $\text{C}^{16}\text{-CH}_3$), 0.94~0.91 (m, 1H, $\text{C}^{11}\text{-H}$), 0.75 (t, $J=8.0$ Hz, 3H, $\text{C}^{23}\text{-H}$); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 203.40, 172.57, 147.42, 143.51, 133.89, 129.17, 117.33, 96.21, 95.85, 82.17, 82.05, 79.66, 78.52, 78.22, 76.25, 75.87, 74.53, 68.04, 67.95, 67.81, 65.60, 61.03, 59.24, 49.49, 48.70, 47.69, 46.47, 41.52, 41.09, 37.53, 36.70, 36.40, 34.74, 31.22, 27.92, 19.42, 18.31, 18.25, 17.87, 17.81, 15.76, 12.87, 9.46; HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{68}\text{O}_{13}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 815.4552, found 815.4553.

3.2.4 9-乙基-14-甲基-13-((4-甲基苄基)氧基)-2-(((3,4,5-三甲氧基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-2,3,3a,5a,5b,6,9,10,11,12,13,14,16a,16b-十四氢-1H-如苯并二茚并[3,2-*d*][1]氧杂环十二烷-7,15-二酮 (2a) 的合成

在 50 mL 单口烧瓶中加入 20 mL 超干 CH_2Cl_2 和少量分子筛, 之后依次加入化合物 **A** (0.29 g, 0.49 mmol)、4-甲基苄溴 (0.11 g, 0.60 mmol) 和 NaH (0.0129 g, 0.54 mmol)。在 Ar 保护下, 将反应液加热至回流温度, 反应 18 h。反应结束后, 除去分子筛, 反应液加入 10 mL 二氯甲烷稀释, 先后用饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤三次, 无水硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩得粗产品。粗品用柱层析分离得到淡黄色油状物, 产率约为 68%。柱层析的展开剂为 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=3:1$ ($R_f=0.26$)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.31~7.14 (m, 4H, $\text{C}^{3''}\text{-H}$, $\text{C}^{4''}\text{-H}$, $\text{C}^{6''}\text{-H}$, $\text{C}^{7''}\text{-H}$), 6.66 (s, 1H, $\text{C}^{13}\text{-H}$), 5.86 (s, 1H, $\text{C}^6\text{-H}$), 5.79~5.75 (m, 1H, $\text{C}^5\text{-H}$), 4.87 (s, 1H, $\text{C}^{1'}\text{-H}$), 4.74~4.71 (m, 1H, $\text{C}^{21}\text{-H}$), 4.65 (s, 2H, $\text{C}^{1''}\text{-H}$), 4.32~4.26 (m, 1H, $\text{C}^9\text{-H}$), 3.61~3.55 (m, 4H, $\text{C}^{2'}\text{-H}$, $\text{C}^{17}\text{-H}$, $\text{C}^{5'}\text{-H}$, $\text{C}^{4'}\text{-H}$), 3.52 (s, 3H, $\text{C}^{4'}\text{-OCH}_3$), 3.51 (s, 3H, $\text{C}^{2'}\text{-OCH}_3$), 3.47 (s, 3H, $\text{C}^{3'}\text{-OCH}_3$), 3.39~3.36 (m, 1H, $\text{C}^{3'}\text{-H}$), 3.19~3.16 (m, 1H, $\text{C}^{16}\text{-H}$), 3.14~3.11 (m, 1H, one

of C²-H), 3.09~3.06 (m, 1H, C³-H), 3.01~2.97 (m, 1H, C⁴-H), 2.92~2.88 (m, 1H, C¹²-H), 2.56~2.52 (m, 1H, one of C²-H), 2.45~2.40 (m, 2H, C¹⁰-H), 2.32 (s, 3H, C⁵-CH₃), 2.13~2.10 (m, 1H, C⁷-H), 1.95~1.91 (m, 1H, one of C⁸-H), 1.72~1.46 (m, 7H, C¹⁸-H, one of C⁸-H, one of C¹⁹-H, one of C²⁰-H, C²²-H), 1.37~1.33 (m, 2H, one of C¹⁹-H, one of C²⁰-H), 1.31~1.28 (m, 3H, C⁶-H), 1.26 (s, 3H, C¹⁶-CH₃), 0.99~0.96 (m, 1H, C¹¹-H), 0.84 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, C²³-H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 203.07, 172.21, 144.57, 144.17, 136.13, 133.21, 130.13, 129.10, 129.01, 127.60, 127.48, 106.38, 95.58, 82.32, 81.13, 80.45, 77.73, 76.22, 73.500, 73.41, 67.97, 60.94, 59.0, 57.66, 50.67, 49.55, 47.64, 47.01, 41.44, 41.07, 39.29, 37.54, 36.38, 34.94, 31.08, 27.60, 21.18, 21.01, 17.81, 14.20, 9.59; HRMS (MALDI) calcd for C₄₁H₅₈O₉Na [M+Na]⁺ 717.3973, found 717.3974.

3.2.5 9-乙基-13-((4-甲氧基苄基)氧基)-14-甲基-2-((3,4,5-三甲氧基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-2,3,3a,5a,5b,6,9,10,11,12,13,14,16a,16b-十四氢-1H-异吲达因并[3,2-d][1]氧杂环十二烷-7,17-二酮(2b)的合成

在 50 mL 单口烧瓶中加入 20 mL 超干 CH₂Cl₂ 和少量分子筛, 之后依次加入化合物 **A** (0.33 g, 0.56 mmol)、4-甲氧基苄溴 (0.12 g, 0.60 mmol) 和 NaH (0.0168 g, 0.70 mmol). 在 Ar 保护下, 将反应液加热至回流温度, 反应 15 h. 反应结束后, 除去分子筛, 反应液加入 10 mL 二氯甲烷稀释, 先后用饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤三次, 无水硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩得粗产品. 粗品用柱层析分离得到淡黄色油状物, 产率约为 63%. 柱层析的展开剂为 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=3:1$ ($R_f=0.27$). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.65 (s, 2H, C³-H, C⁷-H), 7.46 (s, 2H, C⁴-H, C⁶-H), 6.59 (s, 1H, C¹³-H), 5.85 (s, 1H, C⁶-H), 5.68~5.66 (m, 1H, C⁵-H), 4.84 (s, 1H, C¹-H), 4.64~4.62 (m, 1H, C²¹-H), 4.39~4.37 (m, 1H, C⁹-H), 4.02 (s, 2H, C¹-H), 3.87~3.84 (m, 1H, C²-H), 4.09 (s, 3H, C⁵-OCH₃), 3.69 (s, 1H, C¹⁷-H), 3.52~3.50 (m, 1H, C⁵-H), 3.44~3.41 (m, 1H, C⁴-H), 3.1 (s, 3H, C⁴-OCH₃), 3.02 (s, 3H, C²-OCH₃), 2.91 (s, 3H, C³-OCH₃), 2.82~2.75 (m, 3H, C³-H, C¹⁶-H, one of C²-H), 2.72~2.54 (m, 2H, C³-H, C⁴-H), 2.47~2.45 (m, 1H, C¹²-H), 2.36~2.35 (m, 3H, one of C²-H, C¹⁰-H), 2.23~2.20 (m, 1H, C⁷-H), 2.13~2.10 (m, 1H, one of C⁸-H), 2.04~1.77 (m, 7H, C¹⁸-H, one of C⁸-H, one of C¹⁹-H, one of C²⁰-H, C²²-H), 1.31~1.28 (m, 2H, one of C¹⁹-H, one of C²⁰-H), 1.25 (s, 3H, C⁶-H), 0.98~0.95 (m, 3H, C¹⁶-CH₃), 0.91~

0.88 (m, 1H, C¹¹-H), 0.81 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, C²³-H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 204.70, 171.16, 166.68, 145.23, 143.12, 131.33, 129.89, 128.90, 128.81, 127.83, 108.25, 88.64, 86.18, 84.61, 82.61, 77.26, 74.84, 71.31, 70.79, 67.17, 64.55, 50.48, 47.15, 46.31, 46.08, 41.86, 40.63, 40.14, 39.95, 39.50, 37.74, 35.57, 32.42, 29.57, 29.36, 26.73, 25.02, 21.97, 18.16, 12.71, 9.23; HRMS (MALDI) calcd for C₄₁H₅₈O₁₀Na [M+Na]⁺ 733.3922, found 733.3923.

3.2.6 13-(3,5-二甲氧基苄基)氧基)-9-乙基-14-甲基-2-((3,4,5-三甲氧基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-2,3,3a,5a,5b,6,9,10,11,12,13,14,16a,16b-十四氢-1H-异吲达因并[3,2-d][1]氧杂环十二烷-7,15-二酮(2c)的合成

在 50 mL 单口烧瓶中加入 20 mL 超干 CH₂Cl₂ 和少量分子筛, 之后依次加入化合物 **A** (0.36 g, 0.61 mmol)、3,5-二甲氧基苄溴 (0.15 g, 0.66 mmol) 和 NaH (0.0172 g, 0.72 mmol). 在 Ar 保护下, 将反应液加热至回流温度, 反应 19 h. 反应结束后, 除去分子筛, 反应液加入 10 mL 二氯甲烷稀释, 先后用饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤三次, 无水硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩得粗产品. 粗品用柱层析分离得到黄色油状物, 产率约为 61%. 柱层析的展开剂为 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=4:1$ ($R_f=0.22$). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.65 (s, 1H, C¹³-H), 6.41~6.33 (m, 3H, C³-H, C⁵-H, C⁷-H), 5.88 (s, 1H, C⁶-H), 5.79~5.77 (m, 1H, C⁵-H), 4.86 (s, 1H, C¹-H), 4.77~4.74 (m, 1H, C²¹-H), 4.35~4.32 (m, 1H, C⁹-H), 4.09 (s, 2H, C¹-H), 3.85 (s, 1H, C²-H), 3.78 (s, 6H, C⁴-OCH₃, C⁶-OCH₃), 3.72~3.70 (m, 1H, C¹⁷-H), 3.66~3.65 (m, 1H, C⁵-H), 3.61~3.59 (m, 1H, C⁴-H), 3.55 (s, 3H, C⁴-OCH₃), 3.50~3.47 (m, 6H, C²-OCH₃, C³-OCH₃), 3.44~3.41 (m, 1H, C³-H), 3.35~3.33 (m, 1H, C¹⁶-H), 3.16~3.12 (m, 1H, one of C²-H), 3.07 (s, 1H, C³-H), 3.00~2.97 (m, 1H, C⁴-H), 2.92~2.90 (m, 1H, C¹²-H), 2.51~2.47 (m, 1H, one of C²-H), 2.33~2.29 (m, 2H, C¹⁰-H), 2.15~2.12 (m, 1H, C⁷-H), 1.93~1.90 (m, 1H, one of C⁸-H), 1.66~1.48 (m, 7H, C¹⁸-H, one of C⁸-H, one of C¹⁹-H, one of C²⁰-H, C²²-H), 1.34~1.32 (m, 2H, one of C¹⁹-H, one of C²⁰-H), 1.30~1.27 (m, 6H, C⁶-H, C¹⁶-CH₃), 0.92~0.95 (m, 1H, C¹¹-H), 0.85 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, C²³-H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 206.52, 172.26, 160.62, 160.61, 144.59, 144.17, 138.62, 130.89, 129.61, 108.48, 108.41, 106.99, 98.72, 98.63, 95.58, 82.33, 81.15, 77.75, 76.19, 75.42, 71.78, 60.93, 58.99, 57.66, 55.23, 53.29, 49.50, 46.78, 46.08, 45.09, 41.06, 40.29, 37.53, 37.21,

36.36, 32.25, 27.75, 26.84, 19.20, 17.80, 9.57, 8.24; HRMS (MALDI) calcd for $C_{42}H_{60}O_{11}Na$ $[M + Na]^+$ 763.4027, found 763.4024.

3.2.7 ((3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2-((3,4,5-三甲氧基-6-甲基四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧基)-2,3,3a,5a,5b,6,9,10,11,12,13,14,16a,16b-十四氢-1*H*-异吲达因[3,2-*d*][1]氧杂环十二烷-7,15-二酮二酮(**2d**)的合成

在 50 mL 单口烧瓶中加入 20 mL 超干 CH_2Cl_2 和少量分子筛, 之后依次加入化合物 **A** (0.33 g, 0.56 mmol)、3-(三氟甲基)苄溴(0.15 g, 0.63 mmol)和 NaH (0.0158 g, 0.66 mmol). 在 Ar 保护下, 将反应液加热至回流温度, 反应 18 h. 反应结束后, 除去分子筛, 反应液加入 10 mL 二氯甲烷稀释, 先后用饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤三次, 无水硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩得粗产品. 粗品用柱层析分离得到淡黄色油状物, 产率约为 52%. 柱层析的展开剂为 V (石油醚): V (乙酸乙酯)=4:1 (R_f =0.25). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.64 (s, 1H, C^{13} -H), 6.49~6.20 (m, 4H, $C^{3''}$ -H, $C^{5''}$ -H, $C^{6''}$ -H, $C^{7''}$ -H), 5.83 (s, 1H, C^6 -H), 5.80~5.78 (m, 1H, C^5 -H), 4.82 (s, 1H, $C^{1'}$ -H), 4.73~4.71 (m, 1H, C^{21} -H), 4.29~4.27 (m, 1H, C^9 -H), 3.78~3.75 (m, 1H, $C^{2'}$ -H), 3.54~3.51 (m, 2H, C^{17} -H, $C^{5'}$ -H), 3.46~3.36 (m, 11H, C^4 -H, C^4 -OCH₃, $C^{2'}$ -OCH₃, $C^{3'}$ -OCH₃, $C^{3'}$ -H), 3.28 (s, 1H, C^{16} -H), 3.10~3.08 (m, 1H, one of $C^{2'}$ -H), 3.06~3.04 (m, 1H, C^3 -H), 3.02~2.99 (m, 1H, C^4 -H), 2.87~2.83 (m, 1H, C^{12} -H), 2.61 (s, 2H, $C^{1''}$ -H), 2.43~2.39 (m, 1H, one of $C^{2'}$ -H), 2.26~2.21 (m, 2H, C^{10} -H), 2.10 (s, 1H, C^7 -H), 1.93~1.89 (m, 1H, one of C^8 -H), 1.68~1.41 (m, 7H, C^{18} -H, one of C^8 -H, one of C^{19} -H, one of C^{20} -H, C^{22} -H), 1.31~1.28 (m, 2H, one of C^{19} -H, one of C^{20} -H), 1.24~1.20 (m, 3H, $C^{6'}$ -H), 1.04 (s, 3H, C^{16} -CH₃), 0.94~0.91 (m, 1H, C^{11} -H), 0.83 (t, J =7.8 Hz, 3H, C^{23} -H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 202.0, 172.23, 144.43, 144.26, 140.88, 130.88, 129.68, 129.56, 129.26, 129.08, 122.69 (J_{C-F} =303 Hz), 108.40, 108.33, 107.15, 106.93, 95.53, 82.26, 81.07, 77.66, 77.35, 76.15, 75.36, 74.65, 67.90, 60.88, 58.94, 57.60, 55.17, 49.45, 46.74, 46.01, 45.96, 43.45, 41.06, 37.46, 36.32, 32.80, 32.16, 26.84, 17.76, 9.57; HRMS (MALDI) calcd for $C_{41}H_{55}F_3O_9Na$ $[M + Na]^+$ 771.3690, found 771.3688.

3.2.8 9-乙基-13-((2-氟苄基)氧基)-14-甲基-2-((3,4,5-三甲氧基-6-甲基四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧基)-3,3a,5a,5b,6,9,10,11,12,13,14,16a,16b-十四氢-1*H*-异吲达因并[3,2-*d*][1]氧杂环十二烷-7,17-二酮(**2e**)的合成

在 50 mL 单口烧瓶中加入 20 mL 超干 CH_2Cl_2 和少

量分子筛, 之后依次加入化合物 **A** (0.29 g, 0.49 mmol)、2-氟苄溴(0.12 g, 0.64 mmol)和 NaH (0.0139 g, 0.58 mmol). 在 Ar 保护下, 将反应液加热至回流温度, 反应 20 h. 反应结束后, 除去分子筛, 反应液加入 10 mL 二氯甲烷稀释, 先后用饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤三次, 无水硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩得粗产品. 粗品用柱层析分离得到透明油状物, 产率约为 52%. 柱层析的展开剂为 V (石油醚): V (乙酸乙酯)=5:1 (R_f =0.23). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.29~7.17 (m, 4H, $C^{4''}$ -H, $C^{5''}$ -H, $C^{6''}$ -H, $C^{7''}$ -H), 6.79 (s, 1H, C^{13} -H), 5.88 (s, 1H, C^6 -H), 5.83~5.80 (m, 1H, C^5 -H), 4.86 (s, 1H, $C^{1'}$ -H), 4.69~4.65 (m, 1H, C^{21} -H), 4.55 (s, 2H, $C^{1''}$ -H), 4.34~4.31 (m, 1H, C^9 -H), 4.13~4.10 (m, 1H, $C^{2'}$ -H), 3.57~3.42 (m, 13H, C^{17} -H, $C^{5'}$ -H, C^4 -H, C^4 -OCH₃, $C^{2'}$ -OCH₃, $C^{3'}$ -OCH₃, $C^{3'}$ -H), 3.34~3.32 (m, 1H, C^{16} -H), 3.15~3.12 (m, 1H, one of $C^{2'}$ -H), 3.08~3.06 (m, 1H, C^3 -H), 3.04~3.01 (m, 1H, C^4 -H), 2.91~2.88 (m, 1H, C^{12} -H), 2.45~2.43 (m, 1H, one of $C^{2'}$ -H), 2.35~2.31 (m, 2H, C^{10} -H), 2.26~2.23 (m, 1H, C^7 -H), 1.94~1.91 (m, 1H, one of C^8 -H), 1.70~1.51 (m, 7H, C^{18} -H, one of C^8 -H, one of C^{19} -H, one of C^{20} -H, C^{22} -H), 1.29~1.27 (m, 5H, one of C^{19} -H, one of C^{20} -H, $C^{6'}$ -H), 1.17 (s, 3H, C^{16} -CH₃), 0.95~0.92 (m, 1H, C^{11} -H), 0.83 (t, J =7.6 Hz, 3H, C^{23} -H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 203.10, 172.49, 163.61, 147.26 (J_{C-F} =20.2 Hz), 143.91, 137.30, 135.50, 130.90, 129.32, 129.05, 128.83, 127.97, 95.57, 91.99, 82.32, 81.12, 80.50, 77.82, 76.25, 71.77, 67.98, 60.83, 58.97, 57.69, 49.58, 47.66, 46.85, 46.36, 41.48, 41.13, 37.45, 36.36, 34.52, 31.72, 30.67, 28.03, 20.44, 17.81, 13.69, 9.35; HRMS (MALDI) calcd for $C_{40}H_{55}FO_9Na$ $[M + Na]^+$ 721.3722, found 721.3719.

3.2.9 9-乙基-14-甲基-7,15-二氧代-2-((3,4,5-三甲氧基-6-甲基四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧基)-2,3,3a,5a,5b,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16a,16b-十六氢-1*H*-异吲达因[3,2-*d*][1]氧杂环十二烷-13-基丙酸酯(**3a**)的合成

在 50 mL 单口烧瓶中加入 10 mL 超干 CH_2Cl_2 和少量分子筛, 之后依次加入化合物 **A** (0.32 g, 0.54 mmol)、丙酰氯(0.06 g, 0.65 mmol)和 NaH (0.0156 g, 0.65 mmol). 在 Ar 保护下, 将反应液加热至回流温度, 反应 2 h. 反应结束后, 除去分子筛, 反应液加入 10 mL 二氯甲烷稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤三次, 无水硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩得粗产品. 粗品用柱层析分离得到淡黄色油状物, 产率约为 92%. 柱层析的展开剂为 V (石油醚): V (乙酸乙酯)=5:1 (R_f =0.21). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.78 (s, 1H, C^{13} -H), 5.87 (s,

1H, C⁶-H), 5.82~5.80 (m, 1H, C⁵-H), 4.85 (s, 1H, C¹-H), 4.67~4.64 (m, 1H, C²¹-H), 4.32 (s, 1H, C⁹-H), 3.58~3.53 (m, 4H, C²-H, C¹⁷-H, C⁵-H, C⁴-H), 3.51~3.48 (m, 9H, C⁴-OCH₃, C²-OCH₃, C³-OCH₃), 3.46~3.42 (m, 1H, C³-H), 3.16~3.13 (m, 1H, C¹⁶-H), 3.12~3.10 (m, 1H, one of C²-H), 3.03 (s, 1H, C³-H), 2.98~2.96 (m, 1H, C⁴-H), 2.88~2.85 (m, 1H, C¹²-H), 2.45~2.42 (m, 1H, one of C²-H), 2.36~2.34 (m, 2H, C¹⁰-H), 2.16~2.14 (m, 1H, C⁷-H), 1.94~1.91 (m, 1H, one of C⁸-H), 1.73~1.46 (m, 7H, C¹⁸-H, one of C⁸-H, one of C¹⁹-H, one of C²⁰-H, C²²-H), 1.31~1.25 (m, 5H, one of C¹⁹-H, one of C²⁰-H, C⁶-H), 1.18 (s, 3H, C¹⁶-CH₃), 0.92~0.89 (m, 1H, C¹¹-H), 0.81 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, C²³-H); ¹³C NMR (1001 MHz, CDCl₃) δ : 201.29, 173.90, 172.54, 147.33, 144.10, 129.35, 128.77, 95.52, 82.28, 81.07, 77.69, 76.38, 76.18, 74.90, 67.94, 60.96, 59.00, 57.67, 49.51, 47.64, 46.07, 45.52, 41.52, 41.15, 37.42, 36.33, 34.17, 32.58, 30.15, 28.18, 27.75, 21.08, 17.80, 16.33, 9.38, 9.27; HRMS (MALDI) calcd for C₃₆H₅₄O₁₀Na [M + Na]⁺ 669.3609, found 669.3605.

3.2.10 9-乙基-14-甲基-7,15-二氧代-2-((3,4,5-三甲氧基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧)-2,3,3a,5a,5b,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16a,16b-十六氢-1H-吡啶并[3,2-d][1]氧杂环十二碳-11-基噻吩-2-羧酸乙酯(3b)的合成

在 50 mL 单口烧瓶中加入 10 mL 超干 CH₂Cl₂ 和少量分子筛, 之后依次加入化合物 **A** (0.43 g, 0.73 mmol)、2-噻吩甲酰氯(0.16 g, 1.09 mmol)和 NaH (0.0223 g, 0.93 mmol). 在 Ar 保护下, 将反应液加热至回流温度, 反应 6 h. 反应结束后, 除去分子筛, 反应液加入 10 mL 二氯甲烷稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤三次, 无水硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩得粗产品. 粗品用柱层析分离得到淡黄色油状物, 产率约为 86%. 柱层析的展开剂为 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=5:1$ ($R_f=0.23$). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.81 (d, $J=4.8$ Hz, 1H, C³-H), 7.57 (d, $J=4.4$ Hz, 1H, C⁵-H), 7.11 (t, $J=4.8$ Hz, 1H, C⁴-H), 6.83 (s, 1H, C¹³-H), 5.89 (s, 1H, C⁶-H), 5.83~5.80 (m, 1H, C⁵-H), 5.24~5.20 (m, 1H, C¹⁶-H), 4.85 (s, 1H, C¹-H), 4.70~4.67 (m, 1H, C²¹-H), 4.34~4.31 (m, 1H, C⁹-H), 3.58~3.44 (m, 14H, C²-H, C¹⁷-H, C⁵-H, C⁴-H, C⁴-OCH₃, C²-OCH₃, C³-OCH₃, C³-H), 3.15~3.12 (m, 1H, one of C²-H), 3.08~3.05 (m, 1H, C³-H), 3.03~3.00 (m, 1H, C⁴-H), 2.88~2.85 (m, 1H, C¹²-H), 2.44~2.41 (m, 1H, one of C²-H), 2.25~2.21 (m, 2H, C¹⁰-H), 2.04~2.00 (m, 1H, C⁷-H), 1.92~1.87 (m, 1H, one of C⁸-H), 1.72~1.47 (m, 7H, C¹⁸-H, one of C⁸-H, one of

C¹⁹-H, one of C²⁰-H, C²²-H), 1.32~1.29 (m, 2H, one of C¹⁹-H, one of C²⁰-H), 1.28~1.24 (m, 3H, C⁶-H), 1.19 (s, 3H, C¹⁶-CH₃), 0.94~0.91 (m, 1H, C¹¹-H), 0.81 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, C²³-H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 201.11, 172.49, 161.69, 147.51, 144.06, 133.86, 133.41, 132.36, 129.37, 128.77, 127.80, 95.63, 82.31, 81.09, 77.72, 76.40, 76.30, 76.14, 67.95, 60.88, 58.97, 57.64, 49.56, 47.70, 46.08, 45.70, 41.53, 41.16, 37.45, 36.38, 34.16, 32.58, 30.17, 28.15, 21.07, 17.79, 16.38, 9.35; HRMS (MALDI) calcd for C₃₈H₅₂O₁₀SNa [M + Na]⁺ 723.3173, found 723.3168.

3.2.11 9-乙基-14-甲基-7,15-二氧代-2-((3,4,5-三甲氧基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧)-2,3,3a,5a,5b,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16a,16b-十六氢-1H-吡啶并[3,2-d][1]氧杂环十二碳二烯-13-基-3-氟苯甲酸酯(3c)的合成

在 50 mL 单口烧瓶中加入 10 mL 超干 CH₂Cl₂ 和少量分子筛, 之后依次加入化合物 **A** (0.52 g, 0.88 mmol)、3-氟苯甲酰氯(0.19 g, 1.19 mmol)和 NaH (0.0315g, 1.31 mmol). 在 Ar 保护下, 将反应液加热至回流温度, 反应 3 h. 反应结束后, 除去分子筛, 反应液加入 10 mL 二氯甲烷稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤三次, 无水硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩得粗产品. 粗品用柱层析分离得到淡黄色油状物, 产率约为 95%. 柱层析的展开剂为 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=5:1$ ($R_f=0.23$). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.51~7.36 (m, 4H, C³-H, C⁵-H, C⁶-H, C⁷-H), 6.84 (s, 1H, C¹³-H), 5.87 (s, 1H, C⁶-H), 5.79~5.76 (m, 1H, C⁵-H), 5.28~5.24 (m, 1H, C⁴-H), 4.89 (s, 1H, C¹-H), 4.71~4.66 (m, 1H, C²¹-H), 4.32~4.30 (m, 1H, C⁹-H), 3.61~3.46 (m, 14H, C²-H, C¹⁷-H, C⁵-H, C⁴-H, C⁴-OCH₃, C²-OCH₃, C³-OCH₃, C³-H), 3.18~3.14 (m, 1H, C¹⁶-H), 3.12~3.10 (m, 1H, one of C²-H), 3.05~3.02 (m, 1H, C³-H), 2.87~2.84 (m, 1H, C¹²-H), 2.43~2.38 (m, 1H, one of C²-H), 2.28~2.25 (m, 2H, C¹⁰-H), 2.04~2.01 (m, 1H, C⁷-H), 1.97~1.91 (m, 1H, one of C⁸-H), 1.74~1.45 (m, 7H, C¹⁸-H, one of C⁸-H, one of C¹⁹-H, one of C²⁰-H, C²²-H), 1.36~1.32 (m, 2H, one of C¹⁹-H, one of C²⁰-H), 1.28~1.23 (m, 3H, C⁶-H), 1.20 (s, 3H, C¹⁶-CH₃), 0.95~0.93 (m, 1H, C¹¹-H), 0.81 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, C²³-H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 201.17, 172.62, 170.25, 163.74 ($J_{\text{C-F}}=4.8$ Hz), 147.67, 144.04, 131.66, 131.58, 130.18, 130.10, 128.74, 125.90, 120.86, 120.65, 116.84, 95.50, 82.36, 81.02, 77.69, 76.51, 76.28, 60.94, 58.96, 57.65, 49.57, 47.68, 46.07, 45.64, 41.52, 41.15, 37.41, 36.36, 34.18, 32.59, 30.16, 28.15,

21.05, 17.75, 16.45, 9.36; HRMS (MALDI) calcd for $C_{40}H_{53}FO_{10}Na [M+Na]^+$ 735.3515, found 735.3509.

3.2.12 9-乙基-14-甲基-7,15-二氧代-2-((3,4,5-三甲氧基-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)氧)-2,3,3a,5a,5b,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16a,16b-十六氢-1H-吡啶并[3,2-d][1]氧杂环十二碳-13-基环丙烷羧酸酯(3d)的合成

在 50 mL 单口烧瓶中加入 10 mL 超干 CH_2Cl_2 和少量分子筛, 之后依次加入化合物 A (0.38 g, 0.65 mmol)、环丙基甲酰氯(0.09 g, 0.87 mmol)和 NaH (0.0229 g, 0.95 mmol). 在 Ar 保护下, 将反应液加热至回流温度, 反应 2 h. 反应结束后, 除去分子筛, 反应液加入 10 mL 二氯甲烷稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤三次, 无水硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩得粗产品. 粗品用柱层析分离得到淡黄色油状物, 产率约为 91%. 柱层析的展开剂为 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=4:1$ ($R_f=0.27$). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.76 (s, 1H, C^{13} -H), 5.83 (s, 1H, C^6 -H), 5.76~5.72 (m, 1H, C^5 -H), 4.97~4.93 (m, 2H, C^{10} -H), 4.81 (s, 1H, C^{11} -H), 4.66~4.61 (m, 1H, C^{21} -H), 4.28~4.21 (m, 1H, C^9 -H), 3.61~3.46 (m, 14H, C^{22} -H, C^{17} -H, $C^{5'}$ -H, C^4 -H, C^4 -OCH₃, $C^{2'}$ -OCH₃, $C^{3'}$ -OCH₃, $C^{3'}$ -H), 3.21~3.17 (m, 1H, C^{16} -H), 3.09 (dd, $J=13.6, 5.0$ Hz, 1H, one of $C^{2'}$ -H), 3.05~3.01 (m, 1H, C^3 -H), 2.97~2.91 (m, 1H, C^4 -H), 2.84~2.79 (m, 1H, C^{12} -H), 2.39~2.35 (m, 1H, one of $C^{2'}$ -H), 2.25~2.20 (m, 1H, C^7 -H), 1.89~1.84 (m, 1H, one of C^8 -H), 1.68~1.43 (m, 7H, C^{18} -H, one of C^8 -H, one of C^{19} -H, one of C^{20} -H, C^{22} -H), 1.31~1.26 (m, 2H, one of C^{19} -H, one of C^{20} -H), 1.23~1.20 (m, 3H, C^6 -H), 1.09 (s, 3H, C^{16} -CH₃), 0.99~0.95 (m, 2H, one of $C^{3'}$ -H, one of $C^{4'}$ -H), 0.90~0.85 (m, 1H, C_{11} -H), 0.83~0.80 (m, 2H, one of $C^{3'}$ -H, one of $C^{4'}$ -H), 0.75 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, C^{23} -H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 201.51, 174.59, 172.65, 147.64, 143.98, 129.33, 128.64, 95.45, 82.23, 80.93, 77.56, 76.52, 76.26, 74.97, 67.86, 60.88, 58.88, 57.56, 50.02, 47.58, 45.98, 45.53, 41.47, 41.09, 37.34, 36.26, 34.12, 32.40, 30.07, 28.09, 20.96, 17.67, 16.18, 12.92, 9.27, 8.38, 8.24; HRMS (MALDI) calcd for $C_{37}H_{54}O_{10}Na [M+Na]^+$ 681.3609, found 681.3606.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 1~3 的 1H NMR, ^{13}C NMR, HRMS 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Deng, X. L.; Zhang, L.; Hu, X. P.; Yin, B.; Liang P.; Yang, X. L. *Chin. Chem. Lett.* **2016**, 27, 251.

- [2] Liu, Y.; Lei, C.; Xu, X. Y.; Shao, X. S.; Li, Z. *Chin. Chem. Lett.* **2016**, 27, 321.
- [3] Lahm, G. P.; Cordova, D.; Barry, J. D. *Med. Chem.* **2009**, 17, 4127.
- [4] Wei, R. B.; Liu, Y.; Liang, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, 29, 476 (in Chinese). (魏荣宝, 刘洋, 梁娅, 有机化学, **2009**, 29, 476.)
- [5] Mertz, F. P.; Yao, R. C. *Int. J. Syst. Bacteriol.* **1990**, 40, 34.
- [6] Legocki, J.; Polec, I.; Zelechowski, K. *Pestycydy* **2010**, 33, 59.
- [7] Thompson, G. D.; Dutton, R.; Sparks, T. C. *Pest. Manage. Sci.* **2000**, 56, 696.
- [8] Tillman, P. G.; Mulrooney, J. E. *J. Econ. Entomol.* **2000**, 93, 1638.
- [9] Boeck, L. D.; Chio, E. H.; Eaton, T. E.; Godfrey, O. W.; Michel, K. H.; Nakatsukasa, W. M.; Yao, R. C. *EP 0375316*, **1990**.
- [10] Baker, P. J. *US 5227295*, **1993**.
- [11] Turner, J. R.; Huber, M. L. B.; Broughton, M. C.; Mynderse, J. S.; Martin, J. W. *US 5591606*, **1997**.
- [12] Mynderse, J. S.; Baker, P. J.; Mabe, J. A.; Broughton, M. C.; Huber, M. B.; Martin, J. W.; Turner, J. R. *WO 9420518*, **1994**.
- [13] Bacci, L.; Lupi, D.; Savoldelli, S.; Rossaro, B. *J. Entomol. Acarolog. Res.* **20016**, 48, 40.
- [14] Salgado, V. L.; Sheets, J. J.; Watson, G. B.; Schmidt, A. L. *Pestic. Biochem. Physiol.* **1998**, 60, 103.
- [15] Carson, W.; Trumble, J. *Arthropod Manage. Tests* **1998**, 23, 74.
- [16] Kerns, D. *Arthropod Manage. Tests* **1996**, 21, 117.
- [17] Linduska, J. *Arthropod Manage. Tests* **1998**, 23, 95.
- [18] Thompson, G. D.; Sparks, T. C. *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals*, American Chemical Society, Washington, DC, **2002**, Chapter 5, pp. 61~73.
- [19] Cleveland, C. B.; Mayes, M. A.; Cryer, S. A. *Pest Manage. Sci.* **2002**, 58, 70.
- [20] Chai, H. X.; Shi, D. X.; Zhang Q.; Li, J. R. *Chem. Ind. Eng. Prog.* **2011**, 30, 239 (in Chinese). (柴洪新, 史大昕, 张奇, 李加荣, 化工进展, **2011**, 30, 239.)
- [21] Sparks, T. C.; Dripps, J. E.; Watson, G. B.; Paroonagian, D. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2012**, 102, 1.
- [22] Hong, L.; Zhao, Z. B.; Melançon, C. E.; Zhang, H.; Liu, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 4954.
- [23] Erb, A.; Weiss, H.; Härle, J.; Bechthold, A. *Phytochemistry* **2009**, 70, 1812.
- [24] Fisher, M. H. *Phytochemicals for Pest Control*, American Chemical Society, Washington, DC, **1997**, Chapter 17, pp. 220~238.
- [25] Sheehan, L. S.; Lill, S. R. E.; Wilkinson, B.; Sheridan, R. M.; Voudsen, W. A.; Kaja, A. L.; Crouse, G. D.; Gifford, J.; Graupner, P. R.; Karr, L.; Lewer, P.; Sparks, T. C.; Leadlay, P. F.; Waldron, C.; Martin, C. J. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 1702.
- [26] Creemer, L. C.; Kirst, H. A.; Paschal, J. W. *J. Antibiot.* **1998**, 51, 795.
- [27] Dauble, J.; Sparks, T. C.; Johnson, P.; Graupner, P. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 4197.
- [28] Tietze, L. F.; Brasche, G.; Grube, A.; Böhnke, N.; Stadler, C. *Chem.-Eur. J.* **2007**, 13, 8543.
- [29] Oliver, M. P.; Crouse, G. D.; Demeter, D. A.; Sparks, T. C. *J. Agric. Food Chem.* **2015**, 63, 5571.
- [30] Shi, D. X.; Feng, X.; Zhuang, X. L.; Chai, H. X.; Liu, A. J.; Liu, T.; Zhang, Q.; Li, J. R. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 2543 (in Chinese). (史大昕, 冯雪, 庄晓磊, 柴洪新, 柳安军, 刘霆, 张奇, 李加荣, 有机化学, **2014**, 34, 2543.)
- [31] Calabrese, A. *WO 2017040763*, **2017**.
- [32] Cheng, L. X. *Mod. Agrochem.* **2004**, 3, 7 (in Chinese). (程隆新, 现代农药, **2004**, 3, 7.)
- [33] Thomas C. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2000**, 67, 187.
- [34] Creemer L. C.; Kirst H. A.; Paschal J. W. *J. Antibiot.* **1998**, 51, 795.
- [35] Tian, X. L.; Yin, X. H.; Long, Y. H.; Li, M.; Cai, T.; Li, R. Y.; Zhu, L. H. *Chin. J. Pestic. Sci.* **2016**, 18, 589 (in Chinese). (田雪莲, 尹显慧, 龙友华, 李明, 蔡滔, 李荣玉, 朱流红, 农药学报, **2016**, 18, 589.)
- [36] Wu, Y. L.; Wu, W. L.; Yao, Z. J.; Li, Y. L.; Wang, Y. F.; Li, J. C.;

- Sun, X. L.; Peng, Z. H.; Yu, Q.; Hu, T. S.; Zeng, B. B.; Wang, X. Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2001**, *21*, 1051 (in Chinese).
(吴毓林, 吴文连, 姚祝军, 黎运龙, 王燕芳, 李金翠, 孙小玲, 彭陟辉, 俞千, 胡泰山, 曾步兵, 王祥柱, 有机化学, **2001**, *21*, 1051.)
- [37] Hua, N. Z. *Agrochemicals* **2015**, *54*, 1 (in Chinese).
(华乃震, 农药, **2015**, *54*, 1.)
- [38] Zhang, K.; Liu, S. L.; Liu, A. J.; Chai, H. X.; Li, J. R.; A, L. M. S. *Beilstein J. Org. Chem.* **20017**, *13*, 2603.
- [39] Bai, Y.; Shen, X.; Li, Y.; Dai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10838.

(Zhao, C.)