Daphnilactone B 的 AC 环系高效合成

张焱^{a,b} 郭联东^{*,b} 徐晶^{*,b}^(a) 哈尔滨工业大学化学与化工学院 哈尔滨 150001^(b) 南方科技大学化学系与深圳格拉布斯研究院 深圳 518055

摘要 以商业可得的起始原料通过简洁高效的 Diels-Alder 反应及 Conia-ene 反应构建 Daphnilactone B 的 AC 环系, 路线共七步, 总收率超过 30%。该策略为 Daphnilactone B 的全合成工作提供了一条很好的思路。

关键词 虎皮楠生物碱; daphnilactone B; Diels-Alder 反应; Conia-ene 反应; 全合成

Efficient Synthesis of the AC Ring System of Daphnilactone B

Zhang, Yan^{a,b} Guo, Liandong^{*,b} Xu, Jing^{*,b}^(a) School of Chemistry and Chemical Engineering, Harbin Institute of Technology, Harbin 150001^(b) Department of Chemistry and Shenzhen Grubbs Institute, Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518055

Abstract The synthesis of the AC ring moiety of daphnilactone B has been achieved through an efficient Diels-Alder reaction and Au-catalyzed Conia-ene reaction in seven steps with 30% overall yield. Our strategies paved the way to the total synthesis of various daphnilactone B-type *Daphniphyllum* alkaloids.

Keywords daphniphyllum alkaloid; daphnilactone B; Diels-Alder reaction; Conia-ene reaction; total synthesis

虎皮楠生物碱是生物碱家族中的一大类, 距今为止已被分离得到近 300 多个成员^[1]。1972 年, Sasaki 和 Hirata 小组^[2]从虎皮楠科植物豆腐树的果实中提取得到一种具有六环骨架的虎皮楠生物碱 Daphnilactone B (1), 并用 X 射线单晶衍射证明了其结构。该生物碱具有 7 个手性中心, 其中包括 6 个连续的手性中心, 空间上高度拥挤的全碳双季碳结构以及一个七元内酯环, 这是 Daphnilactone B 类型虎皮楠生物碱的第一个成员。之后科学家们又陆续从虎皮楠科植物中提取得到其它 Daphnilactone B 类型的生物碱。比如 Yamamura^[3], 郝小江^[4], 岳建民^[5]等先后分离得到了 Isodaphnilactone B (2), Daphnimacropodine D (3), Caldaphnidine C (4)等(图 1)。

近年来, 虎皮楠生物碱成为了天然产物全合成领域科学家们的研究热点^[1c,6]。Heathcock^[7]、Carreira^[8]、Smith^[9]、李昂^[10]、Hanessian^[11]、Fukuyama^[12]、翟宏

图 1 一些具有代表性的 Daphnilactone B 类的虎皮楠生物碱
Figure 1 Some representative daphnilactone B-type alkaloids

斌^[13]、Dixon^[14]等小组均有非常精彩的全合成工作报告。但迄今为止, 仍没有课题组完成对 Daphnilactone B 这一

* Corresponding authors. E-mail: xuj@sustc.edu.cn; guold@sustc.edu.cn

Received November 12, 2018; revised December 5, 2018; published online December 21, 2018.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21772082), the Shenzhen Science and Technology Innovation Committee Basic Research Discipline Layout Project and Peacock Technology Innovation (Nos. JCYJ20170817110515599, KQJSCX2017072815423320), the Shenzhen Development and Reform Commission (Discipline Construction Program), the Shenzhen Peacock Plan (No. KQTD20150717103157174) and the Shenzhen Nobel Prize Scientists Laboratory Project (No. C17783101).

国家自然科学基金(No. 21772082)、深圳市科技创新委员会基础研究学科布局项目和孔雀技术创新(Nos. JCYJ20170817110515599, KQJSCX2017072815423320)、深圳市发改委(学科建设扶持计划)、深圳市孔雀团队(No. KQTD20150717103157174)和深圳市诺贝尔奖实验室计划(No. C17783101)资助项目。

类生物碱的全合成工作. 2006~2009 年, Denmark 小组^[15,16]利用不同的策略分别构建了这类生物碱骨架的 ABC 三环骨架. 2011 年, Coldham 小组^[17]采用新策略构建 Daphnilactone B 的 ABC 环系.

本文采用了 Diels-Alder (D-A)反应以及 Conia-ene 反应作为本路线的关键步骤, 经历七步反应高效构建了 Daphnilactone B 的 AC 环, 为此类生物碱的全合成工作奠定基础.

1 结果与讨论

我们以 D-A 反应和 Conia-ene 反应为核心策略, 设计了合成虎皮楠生物碱 Daphnilactone B 的路线. 对目标产物进行逆合成分析可知 (Scheme 1), 我们使用 Conia-ene 反应^[10,18]可构建目标产物的 A 环, 左侧的甲基通过氢化双键来得到. 再设计通过分子间的 Diels-Alder 反应来构建目标产物的 C 环, 而 D-A 反应的 Rawal 二烯^[19]的类似物 **7** 可通过 aza-Michael 加成反应来得到, 亲双烯体 **8** 可根据文献已报道的方法合成^[20].

根据以上逆合成分析, 合成路线如 Scheme 2 所示. 我们首先合成 Rawal 二烯的类似物 **7**, 以化合物 **9** 和 **10** 作为原料出发, 经 aza-Michael 加成反应得到中间体 **11** (*Z:E*=10:1), 无需后处理纯化直接将反应溶剂蒸干即可作为原料进行下一步反应. 由于裸露的氨基可能会给后续的反应带来影响, 所以将氨基进行保护. 综合考量之下, 最终选择对甲苯磺酰基(Ts)作为保护基. 0 °C 下, 用氢化钠作为碱, 在四氢呋喃中使用对甲苯磺酰氯

图式 1 Daphnilactone B 的逆合成分析
Scheme 1 Retrosynthetic analysis of daphnilactone B

(TsCl)将化合物 **11** 中的氮原子保护, 以 90%的产率得到化合物 **12**, 且几乎都是反式结构. 最终使用叔丁基二甲硅基三氟甲磺酸酯(TBSOTf)和三乙胺(Et₃N)将化合物 **12** 中的甲基酮结构转化为烯醇硅醚. 最初使用二氯甲烷作为硅醚化反应的溶剂, 产率只有 50%. 经过不断尝试, 最终发现在乙醚作为该反应的溶剂时, 以接近定量的收率得到双烯体化合物 **7**.

图式 2 化合物 **5** 的合成路线
Scheme 2 Synthetic route of compound **5**

在成功制备双烯体化合物 **7** 后, 尝试使用 Diels-Alder 反应构建目标化合物 C 环. 我们将双烯体化合物 **7** 和亲双烯体化合物 **8** 在甲苯中加热, 经过温度条件筛选, 最终发现在 75 °C 下化合物 **7** 和 **8** 在甲苯中可成功发生 D-A 反应, 以 76% 的产率得到化合物 **13** ($dr > 10:1$).

我们尝试用 Conia-ene 反应来构建目标化合物 A 环, 该反应在李昂小组的多个对于虎皮楠生物碱的精彩全合成工作当中均得到成功应用^[10]. 但是在一系列的尝试之后, 都不能以较好的收率得到环化产物. 可能是由于炔与金离子络合之后, 受到醛羰基的影响.

由此, 我们决定先将醛基还原以解决上述问题. 在 -10 °C 下, 以二氯甲烷/甲醇作为混合溶剂, 用硼氢化钠还原化合物 **13** 中的醛基, 生成伯醇后随即发生分子内的酯交换反应, 得到内酯化合物 **6**. 接下来, 以化合物 **6** 作为底物尝试通过金催化的 Conia-ene 反应来构建目标化合物 A 环^[10]. 经过一系列条件筛选(如表 1)发现, 使用 10 mol% 的三苯基膦金(I)双(三氟甲磺酰基)亚胺盐 ($\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{NTf}_2$), 并以 $V(\text{二氯甲烷}):V(\text{H}_2\text{O})=10:1$ 作为溶剂常温下即可快速得到环化产物 **16**. 但是化合物 **16** 不稳定, 直接将未经柱层析纯化的粗产品用硼氢化钠将酮羰基还原, 得到化合物 **14**. 但是经核磁图谱判断, 化合物 **14** 的羟基朝向平面内侧, 可能对于下一步氢化具有和预期相反的诱导作用. 我们将化合物 **14** 在二氯甲烷作溶剂, 氢气氛围下用 Wilkinson 催化剂 ($\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$) 催化^[21]. 结果正如我们所预料的, 以 90% 的收率得到了甲基与最初预期构型相反的产物 **15** ($dr > 20:1$).

随后我们计划将化合物 **14** 中的羟基通过 Mistunobu 反应进行构型调整, 再进行诱导氢化. 后续考虑将内酯环通过胺酯交换反应打开, 并对生成的伯醇进行氧化以及后续的修饰, 从而达到引入第一个双季碳结构的目的, 后续研究正在进行中.

2 结论

通过以商业可得的原料合成了化合物 **14**, 首先使用了非常高效的 D-A 反应构建了 Daphnilactone 的 C 环, 然后通过金催化的 Conia-ene 反应构建了 A 环, 并且为随后引入季碳结构做了很好的铺垫, 为部分 Daphnilactone B 类虎皮楠生物碱提供了一个较好的 AC 环合成策略.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

无水无氧的实验均使用 Schlenk 技术在氩气保护下进行, 溶剂均经除水蒸馏处理. 二氯甲烷(DCM)使用 CaH_2 干燥除水后蒸馏, 四氢呋喃(THF)、甲苯、 Et_2O 采用 Na 除水并用二甲苯作为指示剂, 三乙胺使用前用 CaH_2 干燥后重蒸. 所有使用的试剂均为分析级纯度. 薄层硅胶板用紫外灯或者使用高锰酸钾显色剂来显色. 柱层析所使用的硅胶粒度为 200~300 目. 核磁共振氢谱、碳谱所使用的仪器为 Bruker 系列的 400M/500M 核磁共振仪. 高分辨质谱数据由赛默飞世尔科技 Q Exactive 系列组合型四极杆 Orbitrap 质谱仪测定.

3.2 实验方法

3.2.1 4-甲酰基戊-4-烯酸甲酯(**8**)的合成

化合物 **8** 按照文献^[20]的方法合成.

3.2.2 4-甲基-N-(3-氧代-1-丁烯基)-N-(2-丙炔基)苯磺酰胺(**12**)的合成

在氩气氛围下, 将乙炔基甲基酮(**10**) (15.0 g, 220 mmol, 17.2 mL)溶于 70 mL 无水二氯甲烷. 将体系冷却至 0 °C, 将炔丙胺(**9**) (11.0 g, 200 mmol, 12.8 mL)缓缓加入上述体系中. 在 0 °C 下搅拌 10 min, 缓慢升至室温. 继续搅拌至原料反应完全后浓缩. 将浓缩后的粗产品在氩气氛围下溶于 600 mL 无水四氢呋喃中, 冷却至 -10 °C. 分批加入氢化钠(含量 60%, 9.6 g, 240 mmol), 升

表 1 Conia-ene 反应条件优化
Table 1 Optimization of conia-ene reaction

序号	催化剂	添加剂	溶剂	产率/%
1	$\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$ (2 mol%)	AgBF_4 (2 mol%)	$V(\text{PhMe}):V(\text{MeOH})=10:1$	44
2	$\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$ (2 mol%)	AgBF_4 (2 mol%)	$V(\text{DCM}):V(\text{H}_2\text{O})=10:1$	52
3	$\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{NTf}_2$ (2 mol%)	—	$V(\text{PhMe}):V(\text{MeOH})=10:1$	62
4	$\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{NTf}_2$ (10 mol%)	—	$V(\text{PhMe}):V(\text{MeOH})=10:1$	69
5	$\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{NTf}_2$ (10 mol%)	—	$V(\text{DCM}):V(\text{H}_2\text{O})=10:1$	95
6	$\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{NTf}_2$ (10 mol%)	—	$V(\text{丙酮}):V(\text{H}_2\text{O})=10:1$	57
7	$\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{NTf}_2$ (10 mol%)	—	$V(\text{丙酮}):V(\text{丙酸})=20:1$	62
8	$\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{NTf}_2$ (10 mol%)	—	$V(\text{DCM}):V(\text{丙酸})=20:1$	81
9	$\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{NTf}_2$ (10 mol%)	—	$V(\text{DCM}):V(\text{MeOH})=10:1$	66

温至 0 °C 搅拌 10 min, 将体系冷却至 -20 °C, 加入对甲苯磺酰氯(45.8 g, 240 mmol). 在 0 °C 下搅拌 3 h, 用饱和碳酸氢钠溶液小心淬灭, 加入乙酸乙酯萃取(120 mL×3), 合并有机相, 并用饱和食盐水 100 mL 洗涤无水硫酸钠干燥, 浓缩. 将浓缩后得到的粗产品用柱层析纯化 [$V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 4 : 1$] 得白色固体 **12** (48.0 g, 两步收率为 85%). m.p. 91~93 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 5.65 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J=2.5$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 196.38, 145.22, 139.85, 134.85, 130.06, 127.46, 109.75, 74.81, 74.23, 35.31, 27.91, 21.64; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 278.0845, found 278.0846.

3.2.3 3-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-甲酰基-2-((4-甲基-*N*-(2-丙炔基)苯基)磺酰胺基)-3-环己烯基)丙酸甲酯(**13**)的合成

在氩气氛围下, 将化合物 **12** (6.8 g, 24.5 mmol) 溶于无水乙醚中. 将上述体系冷却至 -78 °C, 加入三乙胺 (10.3 mL, 73.5 mmol), 然后缓缓加入叔丁基二甲基三氟甲磺酸酯 (8.46 mL, 36.7 mmol) 后搅拌 30 min, 再升温至 0 °C 搅拌至原料全部转化. 缓慢加入 80 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 有机相用饱和食盐水洗涤 (100 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 浓缩.

将浓缩得到的粗产品和化合物 **8** (6.97 g, 49 mmol) 在氩气氛围下溶于 81 mL 无水甲苯中. 将体系加热至 75 °C, 搅拌 2 d. 加入 2 mL 三乙胺, 将反应体系浓缩得粗产品. 将粗产品用柱层析进行分离纯化 [$V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) : V(\text{三乙胺}) = 1000 : 60 : 20 \sim 1000 : 100 : 25$, 硅胶柱用含 5% 三乙胺的石油醚饱和], 得无色泡沫状产物 **13** (9.95 g, 两步收率为 76%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.78 (s, 1H), 7.73 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.62 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.77 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.19~2.16 (m, 1H), 2.14~1.86 (m, 6H), 1.76~1.64 (m, 2H), 0.80 (s, 9H), -0.06 (s, 3H), -0.10 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 203.18, 173.05, 156.91, 144.13, 136.23, 129.88, 127.42, 97.20, 79.39, 72.80, 59.24, 51.86, 49.60, 34.38, 28.52, 26.79, 25.46, 25.30, 21.52, 20.23, 17.85, -4.59, -4.78; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{NO}_6\text{SSi}$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 534.2340, found 534.2338.

3.2.4 *N*-9-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]-3-氧代-2-氧杂螺[5.5]十一碳-8-烯-7-基)-4-甲基-*N*-(2-丙炔基)苯磺酰胺(**6**)的合成

将化合物 **13** (3.70 g, 6.94 mmol) 溶于 33 mL 二氯甲

烷和甲醇 [$V(\text{DCM}) : V(\text{MeOH}) = 10 : 1$] 的混合溶剂中, 将体系冷却至 -10 °C, 分批加入硼氢化钠 (0.13 g, 3.45 mmol). 搅拌至原料全部消耗完毕. 小心加入 40 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭. 将体系升至室温后继续搅拌 15 min. 加入 2 mL 三乙胺, 再加入二氯甲烷萃取 (50 mL×4), 合并有机相并用饱和食盐水洗涤 (50 mL) 后用无水硫酸钠干燥, 浓缩. 将浓缩所得粗产品进行柱层析分离纯化 [$V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 1 : 0 \sim 5 : 1 \sim 4 : 1$, 硅胶柱用含 5% 三乙胺的石油醚饱和] 得无色泡沫状产物 **6** (2.24 g, 产率为 65%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.79~7.69 (m, 2H), 7.33 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.53 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.43~4.36 (m, 1H), 4.28 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 3.96~3.86 (m, 1H), 3.80~3.70 (m, 2H), 2.65 (ddd, $J=16.3, 9.0, 6.9$ Hz, 1H), 2.50~2.42 (m, 3H), 2.36~2.28 (m, 1H), 2.12~1.99 (m, 2H), 1.99~1.85 (m, 1H), 1.79 (tt, $J=9.5, 4.9$ Hz, 2H), 1.73~1.64 (m, 1H), 0.82 (s, 9H), -0.06 (s, 3H), -0.09 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 172.48, 157.64, 144.12, 136.17, 129.94, 127.11, 97.46, 80.20, 74.71, 72.89, 60.60, 60.37, 34.56, 34.25, 28.63, 27.16, 25.55, 25.42, 21.48, 17.86, -4.63, -4.83; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{NO}_5\text{SSi}$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 504.2234, found 504.2231.

3.2.5 4-羟基-3-亚甲基-1-(4-甲基苯磺酰基)十氢-2'*H*, 6'*H*-螺[呋喃-7,3'-吡喃]-6'-酮(**14**)的合成

在氩气氛围下, 将化合物 **6** (1.42 g, 2.82 mmol) 溶于 16 mL 二氯甲烷和水 [$V(\text{DCM}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 10 : 1$] 的混合溶剂中. 加入三苯基膦金(I)双(三氟甲磺酰基)亚胺盐 (209 mg, 0.282 mmol), 搅拌 15 min. 用 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液和 10 mL 饱和食盐水淬灭, 加入二氯甲烷萃取 (10 mL×3), 合并有机相并用饱和食盐水洗涤 (10 mL) 后干燥, 浓缩. 在氩气氛围下, 将浓缩所得的粗产品溶于 32 mL 的四氢呋喃和甲醇 ($V : V = 3 : 1$) 混合溶剂中, 并冷却至 -30 °C. 分批加入硼氢化钠 (53.3 mg, 1.41 mmol), 搅拌 90 min, 加入 8 mL 甲醇. 将反应体系浓缩, 加入二氯甲烷萃取 (15 mL×4), 合并有机相并用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤. 用无水硫酸钠干燥后浓缩. 将浓缩所得粗产品用柱层析进行分离纯化 [$V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 1 : 1 \sim 3 : 2$] 得无色泡沫状产物 **14** (1.02 g, 产率 92%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.68 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.58 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J=11.3, 2.3$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J=11.2, 1.4$ Hz, 1H), 3.95 (ddd, $J=12.7, 5.4, 2.6$ Hz, 2H), 3.82~3.72 (m, 2H), 2.79~2.62 (m, 2H), 2.49 (dt, $J=17.5, 7.3$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 1.96 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 1.88~1.76 (m, 1H), 1.63

(dt, $J=13.4, 4.0$ Hz, 1H), 1.38 (dddd, $J=12.7, 6.9, 5.4, 2.2$ Hz, 1H), 1.09 (td, $J=14.4, 3.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 172.21, 144.48, 143.19, 133.91, 130.22, 127.56, 109.57, 69.83, 69.76, 67.68, 54.35, 46.24, 37.56, 29.37, 27.52, 25.17, 21.61; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}-\text{O}_5\text{SNa} [\text{M}+\text{Na}^+]$ 414.1346, found 414.1342.

3.2.6 4-羟基-3-甲基-1-(4-甲基苯磺酰基)十氢-2'H,6'H-螺[吡啶-7,3'-吡喃]-6'-酮(5)的合成

将化合物 **14** (0.650 g, 1.65 mmol)和三(三苯基膦)氯化铑(I) (0.153 g, 0.165 mmol)在氮气氛围下溶于 40 mL 无水二甲甲烷中. 将体系用氢气置换三次, 使体系在氢气氛围下(101 kPa), 搅拌过夜. 将反应液浓缩后用柱层析分离纯化[$V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 1 : 1$]得无色油状液体 **5** (0.580 g, 产率为 90%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.75~7.71 (m, 2H), 7.35 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.00 (dd, $J=11.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 4.14 (dq, $J=6.3, 2.8$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J=11.6, 8.1$ Hz, 1H), 3.37 (t, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.94~2.78 (m, 2H), 2.51~2.46 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.99 (td, $J=7.9, 3.9$ Hz, 1H), 1.91 (dtd, $J=14.7, 7.0, 2.5$ Hz, 1H), 1.81 (ddd, $J=14.2, 6.4, 2.5$ Hz, 1H), 1.72 (dddd, $J=14.6, 11.4, 6.4, 2.5$ Hz, 1H), 1.59 (dq, $J=11.2, 7.4$ Hz, 1H), 1.52~1.43 (m, 1H), 1.17 (ddd, $J=14.0, 11.3, 7.0$ Hz, 1H), 1.02 (d, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 174.72, 143.95, 134.15, 129.92, 127.75, 70.01, 67.78, 64.55, 57.39, 44.84, 35.96, 34.30, 33.94, 29.23, 29.06, 28.07, 21.60, 11.90; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}-\text{O}_5\text{SNa} [\text{M}+\text{Na}^+]$ 416.1502, found 416.1499.

辅助材料(Supporting Information) 包含本路线中经分离纯化得到的新化合物 ^1H NMR, ^{13}C NMR, 以及化合物 **15** 的二维核磁谱图. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Kobayashi, J.; Kubota, T. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 936.
(b) Li, Z.-Y.; Guo, Y.-W. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, *27*, 565 (in Chinese).
(李震宇, 郭跃伟, 有机化学, **2007**, *27*, 565.)
(c) Chattopadhyay, A. K.; Hanessian, S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 4104.
(d) Kang, B.; Jakubec, P.; Dixon, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 550.
(e) Yang, S.-P.; Yue, J.-M. *Acta Pharmacol. Sin.* **2012**, *33*, 1147.
- [2] Sasaki, K.; Hirata, Y. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1891.
- [3] Yamamura, S.; Terada, Y. *Chem. Lett.* **1976**, *5*, 1381.
- [4] Kong, N.-C.; He, H.-P.; Wang, Y.-H.; Mu, S.-Z.; Di, Y.-T.; Hao, X.-J. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1348.
- [5] Zhan, Z.-J.; Zhang, C.-R.; Yue, J.-M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11038.
- [6] For synthetic studies published after Ref. [1c], see:
(a) Li, J. L.; Shi, H. W.; Wang, Q.; Chai, Y. H.; Yang, J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1497.
(b) Boissarie, P.; Bélanger, G. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3739.
(c) Liu, Y. M.; Li, F.; Wang, Q.; Yang, J. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 6381.
(d) Shao, H.; Bao, W.; Jing, Z.-R.; Wang, Y.-P.; Zhang, F.-M.; Wang, S.-H.; Tu, Y.-Q. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4648.
(e) Lopez, A. M.; Ibrahim, A. A.; Rosenhauer, G. J.; Sirinimal, H. S.; Stockdill, J. L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2216.
(f) Sasano, Y.; Koyama, J.; Yoshikawa, K.; Kanoh, N.; Kwon, E.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3053.
(g) Yamada, R.; Fukuyama, T.; Yokoshima, S. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4504.
(h) Li, Y.; Dong, Q.; Xie, Q.; Tang, P.; Zhang, M.; Qin, Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5053.
(i) Qiu, Y.; Zhong, J.; Du, S.; Gao, S. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 5554.
(j) Kitabayashi, Y.; Fukuyama, T.; Yokoshima, S. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3556.
(k) Mo, X.-F.; Li, Y.-F.; Sun, M.-H.; Dong, Q.-Y.; Xie, Q.-X.; Tang, P.; Xue, F.; Qin, Y. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1999.
(l) Cox, J. B.; Wood, J. L. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 4539.
- [7] (a) Heathcock, C. H.; Davidsen, S. K.; Mills, S.; Sanner, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5650.
(b) Ruggeri, R. B.; Hansen, M. M.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8734.
(c) Ruggeri, R. B.; McClure, K. F.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1530.
(d) Ruggeri, R. B.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3714.
(e) Stafford, J. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5433.
(f) Piettre, S.; Heathcock, C. H. *Science* **1990**, *248*, 1532.
(g) Heathcock, C. H.; Stafford, J. A.; Clark, D. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2575.
(h) Heathcock, C. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 665.
(i) Heathcock, C. H.; Joe, D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1131.
(j) Heathcock, C. H.; Kath, J. C.; Ruggeri, R. B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1120.
(k) Heathcock, C. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1996**, *93*, 14323.
(l) Wallace, G. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 450.
- [8] Weiss, M. E.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11501.
- [9] (a) Shvartsbart, A.; Smith, A. B. III *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 870.
(b) Shvartsbart, A.; Smith, A. B. III *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3510.
- [10] (a) Lu, Z.; Li, Y.; Deng, J.; Li, A. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 679.
(b) Xiong, X.; Li, Y.; Lu, Z.; Wan, M.; Deng, J.; Wu, S.; Shao, H.; Li, A. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5294.
(c) Li, J.; Zhang, W.; Zhang, F.; Chen, Y.; Li, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14893.
(d) Chen, Y.; Zhang, W.; Ren, L.; Li, J.; Li, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 952.
(e) Zhang, W.; Ding, M.; Li, J.; Guo, Z.; Lu, M.; Chen, Y.; Liu, L.; Shen, Y.-H.; Li, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4227.
- [11] For the total synthesis of a putative natural Daphniphyllum alkaloid isodaphnolamine H: Chattopadhyay, A. K.; Ly, V. L.; Jakkepally, S.; Berger, G.; Hanessian, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 2577.
- [12] Yamada, R.; Adachi, Y.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 6067.
- [13] Chen, X.; Zhang, H.-J.; Yang, X.; Lv, H.; Shao, X.; Tao, C.; Wang, H.; Cheng, B.; Li, Y.; Guo, J.; Zhang, J.; Zhai, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 947.
- [14] Shi, H.; Michaelides, I. N.; Darses, B.; Jakubec, P.; Nguyen, Q. N. N.; Paton, R. S.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 17755.
- [15] Denmark, S. E.; Baiazitov, R. Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 593.
- [16] (a) Denmark, S. E.; Baiazitov, R. Y.; Nguyen, S. T. *Tetrahedron*

- 2009, 65, 6535.
(b) Denmark, S. E.; Nguyen, S. T.; Baiazitov, R. Y. *Heterocycles* **2008**, 76, 143.
- [17] Coldham, I.; Burrell, A. J. M.; Guerrand, H. D. S.; Oram, N. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1267.
- [18] (a) Staben, S. T.; Kennedy-Smith, J. J.; Huang, D.; Corkey, B. K.; Lalonde, R. L.; Toste, F. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 5991.
(b) Huwyler, N.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 13066.
- For a Conia-ene reaction catalyzed by Rh, see::
(c) Long, R.; Huang, J.; Shao, W.; Liu, S.; Lan, Y.; Gong, J.; Yang, Z. *Nat. Commun.* **2014**, 5, 5707.
- [19] Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5252.
- [20] Terrasson, V.; van der Lee, A.; Marcia de Figueiredo, R.; Campagne, J. M. *Chem.-Eur. J.* **2010**, 16, 7875.
- [21] Zhang, P.-P.; Yan, Z. M.; Li, Y.-H.; Gong, J.-X.; Yang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 13989.

(Zhao, X.)