

## (±)-Parvistemonine A 的全合成

马开庆<sup>\*,a</sup> 任虎斌<sup>a,b</sup> 吴晓晓<sup>a</sup> 钞建斌<sup>c</sup> 秦雪梅<sup>a</sup><sup>(a)</sup> 山西大学中医药现代研究中心 太原 030006)<sup>(b)</sup> 山西大学化学化工学院 太原 030006)<sup>(c)</sup> 山西大学大型仪器中心 太原 030006)

**摘要** Parvistemonine A 为从对叶百部中分离得的百部生物碱。以化合物 **7** 为原料, 通过路易斯酸催化的傅克及内酯化的串联反应, Vilsmeier-Haack 及 Julia-Kocienski 烯炔化等 6 步反应首次完成了百部生物碱(±)-parvistemonine A 的全合成工作, 为 parvistemonine A 衍生物的合成和其生物活性研究打下基础。

**关键词** 天然产物; 百部生物碱; parvistemonine A; 化学合成

## Total Synthesis of Racemic (±)-Parvistemonine A

Ma, Kaiqing<sup>\*,a</sup> Ren, Hubin<sup>a,b</sup> Wu, Xiaoxiao<sup>a</sup> Chao, Jianbin<sup>c</sup> Qin, Xuemei<sup>a</sup><sup>(a)</sup> Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006)<sup>(b)</sup> College of Chemistry and Chemical Engineering, Shanxi University, Taiyuan 030006)<sup>(c)</sup> Scientific Instrument Center, Shanxi University, Taiyuan 030006)

**Abstract** Parvistemonine A was isolated from *Stemona parviflora*. The total synthesis of racemic parvistemonine A was completed in 6 steps for the first time, employing compound **7** as the starting material. The synthetic strategy features a tandem Friedel-Crafts cyclization and lactonization, Vilsmeier-Haack and Julia-Kocienski olefination. This study laid the foundation for the synthesis of the parvistemonine A derivative and its biological activity research.

**Keywords** natural product; stemona alkaloids; parvistemonine A; chemical synthesis

直立百部(*Stemona sessilifolia*)、蔓生百部(*Stemona japonica*)及对叶百部(*Stemona tuberosa*)的干燥块根在 2015 版中国药典中列为药用植物, 目前已经发现了 150 多种从以上百部植物中分离得到的百部生物碱天然产物。从结构上分析, 百部生物碱天然产物具有特征性的吡咯并[1,2- $\alpha$ ]氮杂环核(图 1)<sup>[1,2]</sup>。由于其结构中具有多样性的环骨架, 丰富的氢键供体和受体及丰富的  $sp^3$  杂化碳中心, 因而此类天然产物及其类似物表现出多种生物活性, 如 Sigma 受体结合活性<sup>[3]</sup>, 祛痰止咳<sup>[4]</sup>, 抗花叶病毒<sup>[5]</sup>, 抗肿瘤<sup>[6]</sup>, 逆转多药耐药抵抗等<sup>[7,8]</sup>。由于百部生物碱具有广泛的生物活性, 因而其引起了广大合成化学家的关注<sup>[9]</sup>, 其中具有吡咯并[1,2- $\alpha$ ]氮杂环骨架的 stemoamide 已有 20 余种合成方法报道<sup>[10]</sup>。由于吡咯杂环的不稳定性, 具有吡咯杂环结构的百部生物碱天然产

物的合成却少有报道。2016 年戴好富等<sup>[11]</sup>从细花百部中分离得到左旋 parvistemonine A 及其他具有杀线虫活性的百部生物碱。Parvistemonine A 结构中有吡咯杂环, 且吡咯杂环有少见的正丁基取代。到目前为止, parvistemonine A 还没有半合成或全合成报道。

在前期研究工作中, 应用路易斯酸催化的傅克反应及内酯化的串联反应, 构建了百部生物碱的核心[5-7-5]反式并环结构, 并经过过渡金属催化的插羰和环化串联反应, 完成了天然产物 bisdehydroneostemoninine 和 bisdehydrostemoninine 的合成<sup>[12]</sup>。我们设想能否通过关键中间体 **8**, 并通过一系列关键反应完成其余百部生物碱天然产物的合成。为了证明该设想, 我们期望通过中间体 **8** 完成天然产物(±)-parvistemonine A 的合成。

\* Corresponding author. E-mail: makaiqing@sxu.edu.cn

Received January 7, 2019; revised February 12, 2019; published online March 8, 2019.

Project supported by the Shanxi Scholarship Council of China (No. 2015-020) and the Science and Technology Innovation Project of Shanxi Province (No. 2016115).

山西省回国留学人员科研资助基金(No. 2015-020)和山西省高等学校科技创新基金(No. 2016115)资助项目。

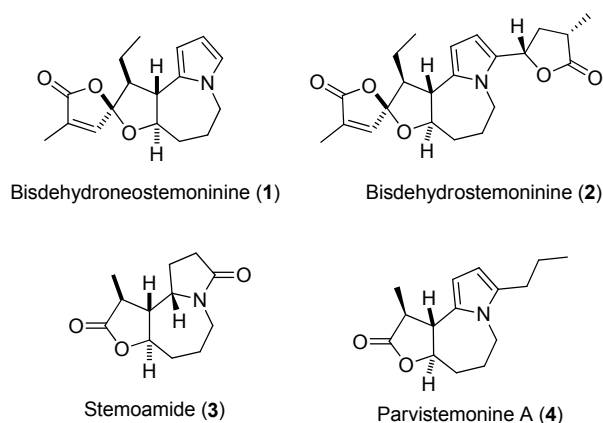


图1 百部生物碱的代表性结构

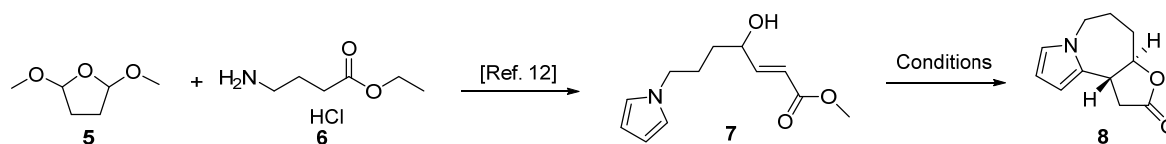
Figure 1 Representative structure of stemona alkaloids

## 1 结果与讨论

在前期工作的基础上<sup>[12]</sup>, 以 2, 5-二甲氧基四氢呋喃与 4-氨基丁酸乙酯盐酸盐为原料, 通过一系列反应得到吡咯化合物 **7**, 多种路易斯酸催化的傅克及内酯化的串联反应结果如表 1 所示. 当路易斯酸为等物质的量的三氟化硼乙醚溶液, 在较低浓度条件下, 能以 13% 的收率得到顺式并环和反式并环两个非对映异构体, 当三氟化硼乙醚换为三氟乙酸时, 原料未发生反应. 当路易斯酸换为二甲基氯化铝时, 原料反应完全, 但无目标产物生成. 当加入等物质的量的三氟化硼乙醚溶液, 提高摩尔浓度到 0.03 mol/L 时, 能以 79% 的收率得到反式和顺式并环两个产物, 两个产物的比例为 2.6:1, 具有反式并环结构的化合物 **8** 为主要产物, 但是当原料用到 30 mmol 时, 产率会略有下降, 以 63% 的产率得到两个差向异构体. 为了增大反式异构体的比例, 尝试用大位阻路易斯酸三(五氟苯基)硼烷<sup>[13]</sup>进行催化, 但是原料未发生转化.

表1 傅克-内酯化串联反应的条件探索<sup>a</sup>

Table 1 Reaction conditions of the tandem Friedel-Crafts cyclization and lactonization

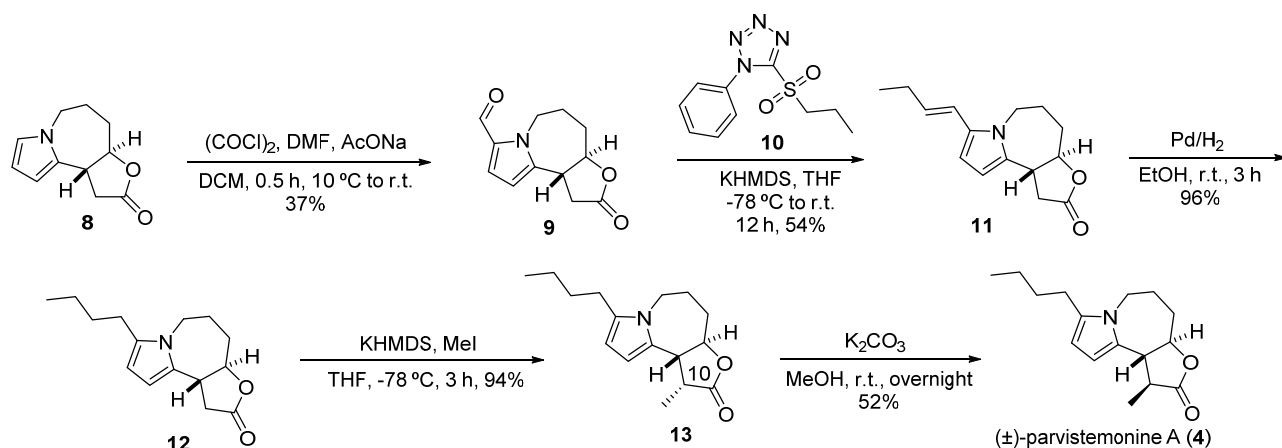


Entry	Condition <sup>a</sup>	Results
1	BF <sub>3</sub> ·Ether (1.2 equiv.) (0.01 mol/L)	Yield: 13%
2	TFA (1 equiv.)	<b>7</b> remained
3	Me <sub>2</sub> AlCl (1.2 equiv.)	Complex formed
4	BF <sub>3</sub> ·Ether (1.2 equiv.) (0.03 mol/L)	Yield: 45%, <i>dr</i> = 2.6:1
5	B(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> (1.2 equiv.)	<b>7</b> remained

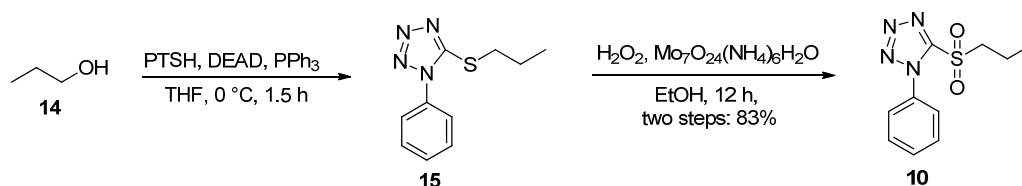
<sup>a</sup> Unless otherwise stated, **7** (0.5 mmol), catalyst, in DCM at 0 °C ~ r.t.

在得到关键中间体 **8** 之后, 下一步希望在吡咯环的 5 位引入醛基(Scheme 1), 首先尝试了三氯氧磷与 DMF 条件<sup>[14]</sup>, 原料消失但是无目标产物生成, 可能由于三氯氧磷过于剧烈导致底物发生降解, 当应用改进后的 Vilsmeier-Haack 反应条件<sup>[15]</sup>, 以 37% 的收率得到醛基化合物 **9**, 产率仍然偏低. 可能是由于内酯环在酸性条件下不稳定, 发生了副反应. 化合物 **9** 与 **10** 在 KHMDS 作用下发生 Julia-Kocienski 烯炔化反应<sup>[16]</sup>, 以 54% 的收率得到化合物 **11**. 化合物 **10** 是以正丙醇 **14** 为原料, 通过与 1-苯基-1*H*-四氮唑-5-硫醇发生 Mitsunobu 反应, 得到硫醚化合物 **15**, 化合物 **15** 在过氧化氢及钼试剂的共同作用下, 氧化得到砜化合物 **10**<sup>[16]</sup>(Scheme 2).

化合物 **11** 在钯碳作用下发生催化氢化反应, 以 96% 的收率得到化合物 **12**, 从而完成在吡咯环的 5 位引入了正丁基. 接下来一步反应为如何在内酯环羰基的  $\alpha$  位立体选择性地引入甲基, 化合物 **12** 在 KHMDS 作用下与碘甲烷发生甲基化反应, 以 94% 的收率分离得到甲基化产物 **13**, 在与 parvistemonine A 的核磁数据进行比对后, 发现化合物 **13** 的核磁数据与天然产物 parvistemonine A 存在较大差异, 推测该化合物为 parvistemonine A 在 10 位甲基的差向异构体. 为了证明此推测, 首先尝试了化合物 **13** 是否能在 DBU 作用下发生差向异构化. 化合物 **13** 与 DBU 在甲苯回流的条件下未发生反应, 而后化合物 **13** 与碳酸钾在甲醇中反应发生差向异构化, 并以 52% 的产率得到另一异构体, 此步差向异构化产率偏低, 可能是由于加入过量的碳酸钾, 导致化合物 **13** 的内酯环结构发生部分开环. 最终经过与 parvistemonine A 的核磁数据进行比对<sup>[11]</sup>(表 2), 表明发生差向异构化后的产物为天然产物 parvistemonine A 的外消旋混合物.



图式 1 (±)-Parvistemonine A 的合成  
Scheme 1 Synthesis of (±)-parvistemonine A



图式 2 化合物 10 的合成  
Scheme 2 Synthesis of compound 10

表 2 天然产物 parvistemonine A 核磁数据比对  
Table 2 Comparison of the NMR data of the synthesized parvistemonine A and the natural one

No.	<sup>1</sup> H NMR		<sup>13</sup> C NMR	
	Reported	Synthesized	Reported	Synthesized
1	5.88 d (3.4)	5.88 d (3.2)	103.0	103.0
2	5.84 d (3.4)	5.84 d (3.4)	104.3	104.3
3			134.3	134.3
4	4.21dd (14.7, 5.6)	4.21 dd (14.8, 5.6)	44.2	44.2
	3.65 dd (14.7, 11.6)	3.65 dd (14.7, 11.7)		
5	2.13 m	2.20~2.09 m	26.0	26.0
	1.57 m	1.51~1.66 m		
6	2.54 m	2.48~2.61 m	34.4	34.4
	1.79 m	1.79 m		
7	3.91 dd (9.5, 3.6)	3.82~3.97 m	81.8	81.8
8	3.02 m	3.00 m	49.4	49.4
9			128.1	128.1
10	2.98 m	3.00 m	39.4	39.4
11			178.5	178.5
12	1.43 d (6.6)	1.42 dd (17.2, 7.0)	13.9	13.9
13	2.55 t (7.1)	2.48~2.61 m	26.3	26.3
14	1.58 m	1.51~1.66 m	31.6	31.6
15	1.41 m	1.42 m	22.6	22.5
16	0.96 t (7.3)	0.97 t (7.4)	13.9	13.9

## 2 结论

综上所述,在前期研究基础上,从中间体 7 出发,通过路易斯酸催化的傅克及内酯化的串联反应, Vilsmeier-Haack 及 Julia-Kocienski 烯炔化等 6 步反应,首次

完成了完成了百部生物碱(±)-parvistemonine A 的合成工作. 经与天然产物的核磁谱图进行比对,对合成的化合物 4 结构进行了确认,为 parvistemonine A 衍生物的合成和及其生物活性研究打下基础.

### 3 实验部分

#### 3.1 仪器与试剂

Bruker AV-600 MHz 核磁共振仪(以  $\text{CDCl}_3$  为溶剂, TMS 为内标); Thermo Scientific Q Exactive 高分辨率质谱仪(ESI). 本实验所用试剂均为市售分析纯. 所有反应均使用无水溶剂并在氩气保护下进行.

#### 3.2 实验方法

##### 3.2.1 (3a*R*,10b*R*)-1,3a,4,5,6,10b-六氢-2*H*-咪喃[3,2-*c*]吡咯烷[1,2-*a*]氮杂萘-2-酮(**8**)的合成

在 0 °C 下, 将三氟化硼乙醚(78  $\mu\text{L}$ , 0.6 mmol)溶液在 5 min 内逐滴加入到化合物 **7** (96 mg, 0.5 mmol)的二氯乙烷(7.8 mL)溶液中, 混合物升到室温并搅拌过夜. 反应混合物用三乙胺淬灭, 搅拌 30 min, 有机层用水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩所得残余物经柱色谱[ $V$ (正己烷):  $V$ (乙酸乙酯)=4:1], 以 79%的总收率得到油状化合物 **8** (54 mg, 57%)及其差向异构体(21 mg, 22%).

##### 3.2.2 (3a*R*,10b*R*)-2-氧-1,3a,4,5,6,10b-六氢-2*H*-咪喃[3,2-*c*]吡咯烷[1,2-*a*]氮杂萘-8-甲醛(**9**)的合成

在 10 °C 水浴中, 将草酰氯 (2.4 mL, 2 mol/L 二氯甲烷溶液)缓慢滴加到干燥的 DMF (0.72 mL)中, 当生成白色固体后在室温下继续搅拌 15 min, 随后加入二氯甲烷(100 mL). 然后缓慢滴加溶于二氯甲烷(50 mL)的化合物 **8** (900 mg, 4.7 mmol)溶液. 在室温下反应 0.5 h 后加入醋酸钠溶液(2 g, 20 mL 水溶液), 继续在室温搅拌 2 h. 用二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤后经硅胶色谱柱[ $V$ (正己烷):  $V$ (乙酸乙酯)=2:1]分离, 得到油状化合物 **9** (375.4 mg), 产率 37%.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.51 (s, 1H), 6.87 (d,  $J=4.0$  Hz, 1H), 6.10 (d,  $J=3.9$  Hz, 1H), 5.84 (dd,  $J=14.7$ , 5.6 Hz, 1H), 4.04 (td,  $J=10.8$ , 3.5 Hz, 1H), 3.70 (dd,  $J=14.5$ , 11.8 Hz, 1H), 3.51 (dd,  $J=20.7$ , 10.0 Hz, 1H), 2.97~3.12 (m, 2H), 2.60 (dd,  $J=13.0$ , 3.4 Hz, 1H), 2.18~2.24 (m, 1H), 1.85~1.90 (ddd,  $J=16.0$ , 13.2, 3.5 Hz, 1H), 1.70 (dd,  $J=26.8$ , 13.3 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 179.9, 174.3, 139.9, 132.5, 124.67, 107.3, 82.2, 45.5, 41.8, 34.4, 33.2, 25.3; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 220.0968, found 220.0968;

##### 3.2.3 (3a*R*,10b*R*)-8-((*E*)-丁基-1-烯-1-基)-1,3a,4,5,6,10b-六氢-2*H*-咪喃[3,2-*c*]吡咯烷[1,2-*a*]氮杂萘-2-酮(**11**)的合成

将化合物 **9** (100 mg, 0.46 mmol)和化合物 **10** (150 mg, 0.59 mmol)溶于 15 mL 干燥的四氢呋喃中, 然后冷却至 -78 °C, 在此温度下缓慢滴加 1.0 mol/L KHMDS

(1 mL, 1 mmol), 并在此温度下搅拌反应 30 min. 然后升至室温反应 12 h, 在 0 °C 下加入 5 mL 饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  以终止反应, 然后用二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 饱和  $\text{NaCl}$  溶液洗涤三次, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 滤液浓缩所得残余物经柱色谱[ $V$ (正己烷):  $V$ (乙酸乙酯)=3:1]得油状化合物 **11** 61 mg, 产率 54%.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.23 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H), 6.15 (d,  $J=3.1$  Hz, 1H), 6.08~5.98 (m, 1H), 5.91 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 4.36 (dd,  $J=14.9$ , 5.6 Hz, 1H), 4.06~3.92 (m, 1H), 3.72~3.59 (m, 1H), 3.44 (dd,  $J=21.2$ , 9.2 Hz, 1H), 2.91 (qd,  $J=16.7$ , 10.4 Hz, 2H), 2.62~2.47 (m, 1H), 2.22 (t,  $J=7.0$  Hz), 2.19~2.11 (m, 1H), 1.88~1.79 (m, 1H), 1.65~1.62 (m, 1H), 1.09 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 175.3, 133.2, 133.0, 129.1, 117.3, 104.8, 104.1, 83.7, 44.3, 42.3, 34.2, 33.5, 26.3, 25.8, 13.7; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 246.1488, found 246.1489.

##### 3.2.4 (3a*R*,10b*R*)-8-丁基-1,3a,4,5,6,10b-六氢-2*H*-咪喃[3,2-*c*]吡咯烷[1,2-*a*]氮杂萘-2-酮(**12**)的合成

将化合物 **11** (50 mg, 0.2 mmol)溶于 5 mL 乙醇中, 加入钯/碳, 在氢气作用下, 室温反应 3 h. 过滤, 用硅藻土除去溶液中钯/碳, 滤液浓缩得油状化合物 **12** 48 mg, 产率 96%.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.86 (s, 1H), 5.81 (d,  $J=3.0$  Hz, 1H), 4.21 (dd,  $J=14.8$ , 5.6 Hz, 1H), 3.99 (td,  $J=10.8$ , 3.3 Hz, 1H), 3.79~3.55 (m, 1H), 3.42 (dd,  $J=21.5$ , 9.0 Hz, 1H), 2.91 (ddd,  $J=24.4$ , 16.7, 10.4 Hz, 2H), 2.63~2.45 (m, 3H), 2.27~2.09 (m, 1H), 1.84 (ddd,  $J=15.8$ , 13.5, 3.2 Hz, 1H), 1.72~1.48 (m, 3H), 1.41 (dq,  $J=14.7$ , 7.3 Hz, 2H), 0.96 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 175.5, 134.5, 128.1, 104.3, 103.4, 83.9, 44.2, 42.4, 34.3, 33.6, 31.6, 26.3, 26.0, 22.5, 13.9; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 248.1645, found 248.1644;

##### 3.2.5 (1*R*,3a*R*,10b*R*)-8-丁基-1-甲基-1,3a,4,5,6,10b-六氢-2*H*-咪喃[3,2-*c*]吡咯烷[1,2-*a*]氮杂萘-2-酮(**13**)的合成

将化合物 **12** (40 mg, 0.16 mmol)溶于干燥的四氢呋喃(2.7 mL)中, 在 -78 °C 条件下缓慢加入双(三甲基硅基)氨基钾(0.24 mL, 1 mol/L 四氢呋喃溶液), 反应 10 min 后将反应瓶移至 0 °C 下反应 5 min. 重新冷却至 -78 °C, 加入碘甲烷(0.26 mL, 0.26 mmol), 在此温度下继续反应 3 h. 升至室温, 加饱和氯化铵溶液以终止反应, 然后用乙酸乙酯萃取三次. 合并有机相, 饱和  $\text{NaCl}$  溶液洗涤三次, 无水  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 滤液浓缩所得残余物经柱色谱[ $V$ (石油醚):  $V$ (乙酸乙酯)=3:1]得油



状化合物 **13** 40 mg, 产率 94%.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.06 (d,  $J=3.5$  Hz, 1H), 5.83 (d,  $J=3.5$  Hz, 1H), 4.34 (td,  $J=10.7, 4.0$  Hz, 1H), 4.23 (dd,  $J=14.8, 6.0$  Hz, 1H), 3.55 (dd,  $J=14.7, 11.4$  Hz, 1H), 3.43 (dd,  $J=10.2, 7.1$  Hz, 1H), 3.13 (p,  $J=7.3$  Hz, 1H), 2.64~2.58 (m, 1H), 2.54 (t,  $J=7.8$  Hz, 2H), 2.18~2.10 (m, 1H), 1.77 (ddd,  $J=16.1, 13.3, 3.3$  Hz, 1H), 1.69~1.60 (m, 1H), 1.61~1.54 (m, 5H), 1.46~1.37 (m, 2H), 0.96 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 179.2, 134.1, 125.7, 105.7, 104.6, 80.9, 45.6, 44.9, 39.7, 34.9, 31.5, 26.5, 25.4, 22.6, 13.9, 12.6; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 262.1802, found 262.1801.

### 3.2.6 (±)-Parvistemonine A (**4**)的合成

将化合物 **13** (6 mg, 0.023 mmol)溶于乙醇(0.5 mL)中, 加入碳酸钾(5 mg, 0.035 mmol), 在室温下搅拌 12 h 后, 加水以终止反应, 用二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 过滤, 滤液浓缩所得残余物经柱色谱 [ $V$ (石油醚):  $V$ (乙酸乙酯)=3:1]得油状(±)-parvistemonine A 3.2 mg, 产率 52%.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.88 (d,  $J=3.2$  Hz, 1H), 5.84 (d,  $J=3.4$  Hz, 1H), 4.21 (dd,  $J=14.8, 5.6$  Hz, 1H), 3.97~3.82 (m, 1H), 3.65 (dd,  $J=14.7, 11.7$  Hz, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.61~2.48 (m, 3H), 2.20~2.09 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.66~1.51 (m, 4H), 1.42 (dd,  $J=17.2, 7.0$  Hz, 4H), 0.97 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 178.5, 134.3, 128.1, 104.3, 103.0, 81.8, 49.4, 44.2, 39.4, 34.4, 31.6, 26.3, 26.0, 22.5, 13.9, 13.9; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 262.1802, found 262.1801.

### 3.2.7 1-苯基-5-(丙磺酰基)-1*H*-四唑(**10**)的合成

将正丙醇 **14** (0.5 g, 8.32 mmol)溶于 130 mL 干燥的四氢呋喃中, 冷却至 0 °C, 依次加入三苯基膦(5.5 g, 20.8 mmol), 1-苯基-1*H*-四唑-5-硫醇(3.0 g, 17 mmol), 偶氮二甲酸二乙酯(3.3 mL, 20.8 mmol), 在此条件下反应 1.5 h. 在搅拌下加入 40 mL 的乙酸乙酯稀释, 加入 30 mL 饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  以终止反应, 然后用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和  $\text{NaCl}$  溶液洗涤三次, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗产物.

将粗产物溶于 35 mL 乙醇中, 冷却至 0 °C, 然后依

次加入钼酸铵四水合物(929 mg, 0.74 mmol), 30%的双氧水(8.9 mL, 75 mmol), 在此条件下反应 12 h, 加入 20 mL 饱和的亚硫酸钠溶液以终止反应. 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和  $\text{NaCl}$  溶液洗涤三次, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 滤液浓缩所得残余物经柱色谱 [ $V$ (石油醚):  $V$ (乙酸乙酯)=15:1]得白色固体 1.7 g, 产率 83%.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.71 (d,  $J=7.3$  Hz, 2H), 7.67~7.58 (m, 3H), 3.81~3.64 (m, 2H), 2.03 (dd,  $J=15.4, 7.6$  Hz, 2H), 1.16 (t,  $J=7.5$  Hz, 3H).

**辅助材料(Supporting Information)** 所有产物的  $^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  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] Pilli, R. A.; Rosso, G. B.; de Oliveira, M. C. F. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 1908.
- [2] Pilli, R. A.; de Oliveira, M. C. F. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 117.
- [3] Frankowski, K. J.; Setola, V.; Evans, J. M.; Neuenswander, B.; Roth, B. L.; Aube, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2011**, 108, 6727.
- [4] Lin, L.-G.; Zhong, Q.-X.; Cheng, T.-Y.; Tang, C.-P.; Ke, C.-Q.; Lin, G.; Ye, Y. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 1051.
- [5] Hu, Z.-X.; Tang, H.-Y.; Guo, J.; Aisa, H. A.; Zhang, Y.; Hao, X.-J. *Tetrahedron* **2018**, 75, 1711.
- [6] Li, Y.-Y.; Wang, Y.-Y.; Taniguchi, T.; Kawakami, T.; Baba, T.; Ishibashi, H.; Mukaida, N. *Int. J. Cancer* **2010**, 127, 474.
- [7] Chanmahasathien, W.; Ohnuma, S.; Ambudkar, S. V.; Limtrakul, P. *Planta Med.* **2011**, 77, 1990.
- [8] Wang, Y.-J.; Zhao, H.-D.; Zhu, C.-F.; Li, J.; Xie, H.-J.; Chen, Y.-X. *J. Cancer* **2017**, 8, 1103.
- [9] Alibes, R.; Figueredo M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 15, 2421.
- [10] Brito, G. A.; Pirovani, R. V. *Org. Prep. Proced. Int.* **2018**, 50, 245.
- [11] Huang, S.-Z.; Kong, F.-D.; Ma, Q.-Y.; Guo, Z.-K.; Zhou, L.-M.; Wang, Q.; Dai, H.-F.; Zhao, Y.-X. *J. Nat. Prod.* **2016**, 79, 2599.
- [12] Ma, K.-Q.; Yin, X.-L.; Dai, M.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 15209.
- [13] Fang, J.; Brewer, M. *Org. Lett.* **2018**, 20, 7384.
- [14] Zhao, K.; Wang, S.; Zhan, X. P.; Liu, Z. L.; Mao, Z. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, 37, 943 (in Chinese). (赵凯, 王帅, 詹晓平, 刘增路, 毛振民, 有机化学, **2017**, 37, 943.)
- [15] Al'bina, I. M.; Ivanov, A. V.; Skital'tseva, E. V.; Igor'A, U.; Vasil'tsov, A. M.; Trofimov, B. A. *Synthesis* **2009**, 587.
- [16] Ren, R. G.; Mao, Z. Y.; Wei, B. G.; Lin, G. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 2313 (in Chinese). (任荣国, 毛草亚, 魏邦国, 林国强, 有机化学, **2015**, 35, 2313.)
- [17] Dussart, N.; Trinh, H. V.; Gueyrd, D. *Org. Lett.* **2016**, 18, 4790.

(Lu, Y.)