Wallichanol 类天然产物 ABC 环系合成研究

杨 刚^{a,b} 冯翔宇^{a,b} 韩丛丛^{a,b} 陈 洋^{*,c} 何述钟^{*,a,b}^(a) 贵州大学药学院 贵阳 550025^(b) 贵州省合成药物工程实验室 贵阳 550025^(c) 贵州大学精细化工研究开发中心 绿色农药与农业生物工程国家重点实验室培育基地 教育部绿色农药与生物工程重点实验室 贵阳 550025

摘要 Wallichanol 是一类具有独特桥环结构的二萜天然产物. 以 2-甲基-1,3-环己二酮作为起始原料, 通过高立体选择性的 Diels-Alder 反应和金催化的炔烃碳环化反应构建 Wallichanol 的 ABC 三环核心骨架, 共七步路线, 总收率为 42%. 该合成工作为 Wallichanol 类天然产物全合成奠定了研究基础.

关键词 Wallichanol; Diels-Alder 反应; 碳环化反应; 全合成

Synthesis of the ABC Ring System of Wallichanol Natural Product

Yang, Gang^{a,b} Feng, Xiangyu^{a,b} Han, Congcong^{a,b} Chen, Yang^{*,c} He, Shuzhong^{*,a,b}^(a) School of Pharmaceutical Sciences, Guizhou University, Guiyang 550025^(b) Guizhou Engineering Laboratory for Synthetic Drugs, Guiyang 550025^(c) State Key Laboratory Breeding Base of Green Pesticide and Agricultural Bioengineering, Key Laboratory of Green Pesticide and Agriculture Bioengineering, Ministry of Education, Center for Research and Development of Fine Chemicals, Guizhou University, Guiyang 550025

Abstract A rapid construction of the ABC ring of wallichanol is described. The synthesis features an efficient Diels-Alder reaction for the bicyclo[2.2.2]octane synthesis and a gold-catalyzed alkyne carbometalation for the cyclobutane synthesis. The overall yield of this 7-stepped synthesis is 42%. This strategy can pave the road towards the total synthesis of wallichanol.

Keywords wallichanol; Diels-Alder reaction; carbometalation; total synthesis

Wallichanols A 和 B 是 2006 年首次从 *Euphorbia wallichii* 根系中分离得到的一类二萜天然产物^[1], 结构中含有新颖的 4/6/6/6 五环 wallichane 骨架. Wallichane 骨架具有 7 个连续手性中心和复杂笼状的三环 [3.3.1.0^{2,7}]壬烷单元(图 1). 该家族化合物具有较好的药理活性, 藏族民间传统上常用 *Euphorbia wallichii* 根系的水提物治疗水肿病和皮肤病, 如疖、皮疹和皮肤炭疽等^[2]. 在体外破骨细胞生成实验中, Wallichanols A 和 B 对巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)和核因子- κ B 配体受体激活剂(RANKL)诱导的破骨细胞生成具有显著抑制作用, IC₅₀ 值分别为 20 和 15 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[3]. 2018 年, 田红

青等^[4]研究发现, Wallichanols A 和 B 可以显著抑制骨髓间充质干细胞中 miR-29a 的表达, 进而抑制其凋亡. Wallichanol 独特的结构和显著的生理活性引起了本研究所的关注. 因此, 我们开展了 Wallichanol 类天然产物 ABC 三环[3.3.1.0^{2,7}]壬烷核心骨架的构建工作.

1 结果与讨论

迄今, 尚未发现 Wallichanol 类天然产物全合成研究报道, 含四元环的复杂笼状三环[3.3.1.0^{2,7}]壬烷骨架毫无疑问是合成上的巨大挑战. 2017 年, 秦勇课题组^[5]在异丁型 C₂₀-二萜生物碱的仿生合成研究中, 通过 C—

* Corresponding authors. E-mail: szhe@gzu.edu.cn; ychen1@gzu.edu.cn

Received August 1, 2020; revised September 17, 2020; published online October 10, 2020.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21562011, 21861010), the Science and Technology Foundation of Guizhou Province ([2015]2047, [2020]1Y108, [2018]5781), the Case Base Construction Project for Guizhou Graduate Education (No. KCALK2017012) and the Guizhou University Talent Project (No. [2014]36).

国家自然科学基金(Nos. 21562011, 21861010)、贵州省科技基金(Nos. [2015]2047, [2020]1Y108, [2018]5781)、贵州省研究生教育案例库建设(No. KCALK2017012)和贵州大学人才工程(No. [2014]36)资助项目.

图1 Wallichanol 类天然产物的结构

Figure 1 Structures of wallichanol natural products

H 键氧化、氧化去芳构化/分子内 Diels-Alder (D-A) 串联环化和 *aza*-Prin 环化反应完成了类似骨架的合成. 针对三环[3.3.1.0^{2,7}]壬烷骨架中独特的四元环单元, 设计采用金催化的炔烃碳环化反应(gold-catalyzed alkyne carbometalation)构建^[6], 对于双环[2.2.2]辛烷结构, 设计采用 Diels-Alder 反应合成.

基于上述思路, 进行了三环[3.3.1.0^{2,7}]壬烷骨架(1)的逆合成分析(Scheme 1). 首先, 其四元环单元可以由化合物 2 通过金催化的炔烃碳环化反应构建, 化合物 2 可以由化合物 3 经 Seyferth-Gilbert 增碳反应及烯醇化制备, 关键中间体 3 由亲双烯体 4 和双烯体 5 经 Lewis acid 催化的 D-A 环化反应合成, 化合物 5 则可以由廉价易得的 2-甲基-1,3-环己二酮 6 经三步简单的官能团转化得到.

图式1 化合物 1 的逆合成分析

Scheme 1 Retrosynthetic analysis of compound 1

根据逆合成分析, 化合物 1 的合成路线如 Scheme 2 所示. 首先合成双烯体化合物 5, 以商业可得的 2-甲基-1,3-环己二酮(6)作为起始原料, 经异丁醇保护得化合物 7^[7], 在甲基锂作用下化合物 7 经 1,2-加成及酸水解得到化合物 8^[8]. 化合物 8 在二异丙基氨基锂(LDA)条件下与三甲基氯硅烷发生烯醇甲醚化反应得到双烯体 5.

完成双烯体 5 的制备后, 尝试使用 D-A 环化反应构建化合物 1 的双环[2.2.2]辛烷骨架. 将双烯体 5 和亲双

烯体 4 在路易斯酸 Et₂AlCl 的催化下成功发生 D-A 反应, 以 79% 的产率得到 *endo*-型环化产物 3 (*dr* = 5.6 : 1). 化合物 3 在 Ohira-Bestmann 试剂作用下发生 Seyferth-Gilbert 增碳反应得到中间体 9^[8]. Ohira-Bestmann 试剂在甲醇离子作用下脱除乙酰基, 由此产生的碳负离子对醛羰基进行亲核加成得到醇盐, 进而转化为氧杂四元环磷酸酯[类似于 Horner - Wadsworth - Emmons (HWE) 反应中间体], 接着环消除得到热不稳定的重氮烯烃, 重氮烯烃发生 α -消除和 1,2-迁移得到炔烃化合物 9. 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 9 转化为烯醇硅醚 2.

图式2 化合物 1 的合成路线

Scheme 2 Synthetic route of compound 1

接下来, 尝试以化合物 2 作为底物通过金催化的炔烃碳环化反应构建化合物 1 的四元环单元. 虽然已有大量关于过渡金属催化的炔烃碳环化反应的研究报道, 但多以研究 5-*endo*-dig/6-*endo*-dig 和 5-*exo*-dig/6-*exo*-dig 型环化反应为主^[6,10], 对于 4-*exo*-dig 型环化反应则尚未有研究报道. 根据 Baldwin 规则, 环化反应受立体电子效应的影响, 主要体现在环化反应速率和化学选择性^[11]. 如 Scheme 3 所示, 由于化合物 1 中四元环的张力较大, 化合物 2 更有利于发生 5-*endo*-dig 型环化反应得到化合物 10.

图式3 碳环化反应的化学选择性

Scheme 3 Chemical selectivity of gold-catalyzed carbometalation

经过一系列反应条件筛选意外发现(表 1, Entry 6), 使用 10 mol% 的三苯基膦氯化金(Ph_3PAuCl)和 10 mol% 的四氟硼酸银(AgBF_4), 并以 $V(\text{二氯甲烷}) : V(\text{甲醇}) = 10 : 1$ 作为溶剂在常温下即可快速得到 4-*exo-dig* 型为主的环化产物 **1** (*endo* : *exo* = 1 : 10), 收率为 78%. 虽然使用 10 mol% 的三苯基膦金双(三氟甲磺酰基)亚胺盐($\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$)和 10 mol% 的四氟硼酸银(AgBF_4)也能达到 75% 的收率(Entry 8), 但其立体选择性较差(*endo* : *exo* = 4.6 : 10).

化合物 **2** 在金催化下发生炔烃碳环化反应选择性得到 *exo* 型环化产物 **1** 和 *endo* 型环化产物 **10**, 其可能的反应机理如 Scheme 4 所示. 首先金催化剂活化化合物 **2** 的末端炔基, 邻近的烯醇硅醚 C(8)位对其进行选择性亲核加成, 此时反应可能会有两种途径. 第一种途径, C(8)进攻 C(9)经过过渡态(TS1)得正离子中间体 **11**, 中间体 **11** 经去金属化得 4-*exo-dig* 型环化产物 **1**. 而在第二种反应途径中, C(8)则进攻 C(10)经过过渡态(TS2)得正离子中间体 **12**, 中间体 **12** 再质子化得 5-*endo-dig* 型环化产物 **10**. 虽然 5-*endo-dig* 型环化的过渡态(TS2)有更小的环张力, 但在原料 **2** 中, C(8)与 C(9)由于双环[2.2.2]辛烷骨架的刚性结构而在空间上足够接近, 其 p 轨道之间容易产生重叠. 因此 4-*exo-dig* 型环化过渡态(TS1)的反

应途径在动力学上较为优先.

2 结论

以金催化的炔烃碳环化反应(gold-catalyzed alkyne carbometalation)和路易斯酸催化的 D-A 环化反应作为关键步骤, 成功构建了 Wallichanol 类天然产物的 ABC 三环[3.3.1.0^{2,7}]壬烷核心骨架 **1**. 首先通过 Et_2AlCl 催化的 D-A 环化反应构建 Wallichanol 的 BC 桥环体系, 然后通过金催化的炔烃碳环化反应构建 Wallichanol 的环丁烷 A 环, 共七步反应, 总收率为 42%. Wallichane 的 ABC 环系骨架合成研究工作的顺利完成为 Wallichanol 类天然产物全合成研究奠定了实验基础.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^1H NMR 和 ^{13}C NMR 由 Bruker-DMX 400M 型核磁共振仪测定, CDCl_3 作溶剂, TMS 为内标; 集热式恒温加热磁力搅拌器(IKA 仪器设备有限公司); 三用紫外分析仪(巩义市予华仪器有限责任公司); 电子天平(RADWAG 在中国的代理公司苏州培科实验室仪器科技有限公司); PSL-1810 型磁力搅拌低温恒温水槽(上海

表 1 金催化的炔烃碳环化反应条件优化
Table 1 Optimization of gold-catalyzed alkyne carbometalation

Entry	Catalysis	Solvent	Time	Yield/% (<i>endo</i> : <i>exo</i>)
1	Ph_3PAuCl (5 mol%)	$V(\text{DCM}) : V(\text{MeOH}) = 10 : 1$	12 h	38 (1 : 10)
2	Ph_3PAuCl (10 mol%)	$V(\text{DCM}) : V(\text{MeOH}) = 10 : 1$	12 h	65 (1 : 10)
3	$\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (10 mol%)	$V(\text{DCM}) : V(\text{MeOH}) = 10 : 1$	12 h	63 (4.6 : 10)
4	Ph_3PAuCl (5 mol%)/ AgBF_4 (5 mol%)	$V(\text{DCM}) : V(\text{MeOH}) = 10 : 1$	15 min	46 (1 : 10)
5	$\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (5 mol%)/ AgBF_4 (5 mol%)	$V(\text{DCM}) : V(\text{MeOH}) = 10 : 1$	30 min	44 (4.6 : 10)
6	Ph_3PAuCl (10 mol%)/ AgBF_4 (10 mol%)	$V(\text{DCM}) : V(\text{MeOH}) = 10 : 1$	15 min	78 (1 : 10)
7	Ph_3PAuCl (10 mol%)/ AgBF_4 (10 mol%)	$V(\text{DCM}) : V(\text{MeOH}) = 10 : 1$	15 min	68 (1 : 10)
8	$\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (10 mol%)/ AgBF_4 (10 mol%)	$V(\text{DCM}) : V(\text{MeOH}) = 10 : 1$	30 min	75 (4.6 : 10)

图式 4 金催化炔烃碳环化可能反应机理
Scheme 4 Proposed Mechanism of gold-catalyzed carbometalation

爱郎仪器有限公司); 旋转蒸发仪(上海爱郎仪器有限公司); Agilent 1100 LC/MS 质谱仪美国(Agilent 公司)。

实验所用试剂均为市售化学纯或分析纯, 溶剂均经重蒸干燥处理, 纯化参照参考文献[12]。二氯甲烷(DCM)和三乙胺(Et₃N)使用前经 CaH₂ 干燥除水后蒸馏, 四氢呋喃(THF)、甲苯使用前采用 Na 除水并用二苯甲酮作为指示剂。薄层色谱(TLC)采用 GF₂₅₄ 高效板, 显色剂为茴香醛(广谱)显色或碘显色; 柱层析所用硅胶粒度为 200~300 目。

3.2 实验方法

3.2.1 3-异丁氧基-2-甲基环己-2-烯-1-酮(7)的合成

取 2-甲基-1,3-环己二酮(6) (10.0 g, 79.26 mmol, 1.0 equiv.)溶于 141.5 mL 苯中, 搅拌下加入异丁醇(34.1 g, 459.73 mmol, 5.8 equiv.)和对甲苯磺酸(0.75 g, 3.96 mmol, 0.05 equiv.), 连接 Dean-Stark 分水装置后移至油浴中加热回流, TLC 监测反应, 原料 3.5 h 后转化完毕, 停止反应, 冷却至室温, 加入 70 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 乙醚萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用 30 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 将浓缩得到的粗产品用硅胶柱层析分离纯化得到浅棕色油状化合物 7 (13.28 g, 收率 92%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.76 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.54 (t, *J*=6.1 Hz, 2H), 2.35 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 2.05~1.94 (m, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.00 (d, *J*=6.7 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 198.9, 171.6, 114.9, 74.0, 36.3, 28.8, 25.5, 21.0, 19.0, 7.4; HRMS-ESI calcd for C₁₁H₁₉O₂ [M+H⁺] 183.1385, found 183.1383.

3.2.2 2,3-二甲基环己-2-烯-1-酮(8)的合成

在氮气保护及冰浴条件下, 向甲基锂(84 mL, 1.6 mol/L in THF, 134.5 mmol, 2.5 equiv.)的无水 THF (100 mL)溶液中逐滴加入化合物 7 (9.8 g, 53.8 mmol, 1.0 equiv.)的无水 THF (50 mL)溶液, 滴加时间不能少于 50 min。滴加完毕, 保持该温度继续搅拌 30 min, 以 TLC 监测发现化合物 7 转化完全。向上述溶液中缓慢加入 1 mol/L HCl (215 mL, 215 mmol, 4.0 equiv.), 加完后移至室温继续反应 30 min, 加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取(100 mL×3), 合并有机相并用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋蒸除去溶剂, 将得到的粗产品用硅胶快速柱层析分离纯化得到无色油状物 8 (5.94 g, 收率 89%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.40~2.36 (m, 2H), 2.37~2.32 (m, 2H), 1.97~1.90 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.76 (d, *J*=0.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 199.1, 155.2, 131.0, 37.6, 32.7, 22.3, 21.5, 10.7; HRMS-ESI calcd for C₈H₁₃O [M+H⁺] 125.0966, found 125.0967.

3.2.3 1,2,6-三甲基-5-氧双环[2.2.2]辛烷-2-甲醛(3)的合成

在氮气氛围及 -78 °C 温度下, 向二异丙胺(4.16 mL, 29.6 mmol, 1.55 equiv.)的无水 THF (150 mL)溶液中缓慢加入正丁基锂(17.9 mL, 1.6 mol/L in THF, 28.6 mmol, 1.5 equiv.), 保持该温度搅拌 30 min。向上述反应液中缓慢加入化合物 8 (2.37 g, 19.1 mmol, 1.0 equiv.)的无水 THF (40 mL)溶液, 保持该温度继续搅拌 45 min, 加入三甲基氯硅烷(57.3 mL, 57.3 mmol, 3 equiv.)。以 TLC 监测反应进程, 1 h 后化合物 8 转化完毕, 将反应移至室温, 旋蒸除去溶剂得到白色浆状物, 加入 10 mL 正己烷混匀后过滤, 滤饼用正己烷(10 mL×3)冲洗, 收集滤液减压浓缩, 得到的淡黄色油状化合物 5, 无需纯化直接用于下一步反应。

在氮气氛围及 -78 °C 温度下, 向 2-甲基丙烯醛(4.72 mL, 57.3 mmol, 3 equiv.)的无水二氯甲烷(95 mL)溶液中加入二乙基氯化铝(1.0 mol/L 的正己烷溶液, 26.7 mL, 26.7 mmol, 1.4 equiv.), 保持该温度搅拌 5 min。向上述反应液中加入化合物 5 的无水二氯甲烷(30 mL)溶液, 反应移至 0 °C 继续搅拌 30 min, 以 TLC 监测反应, 化合物 5 转化完全即停止反应。加 5 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 将反应液移至室温静置 30 min, 硅藻土过滤, 无水硫酸钠干燥, 旋蒸除去溶剂得到粗产品, 用硅胶快速柱层析分离纯化得到黄色油状化合物 3 (2.77 g, 收率 79%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.73 (s, 1H), 2.61 (dq, *J*=14.3, 3.1, 2.5 Hz, 1H), 2.42~2.39 (m, 1H), 2.10~2.01 (m, 2H), 1.86~1.78 (m, 2H), 1.37~1.30 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.99 (d, *J*=7.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 217.4, 204.9, 52.8, 48.4, 42.4, 41.0, 32.3, 31.8, 22.1, 19.8, 19.2, 11.4; HRMS-ESI calcd for C₁₂H₁₉O₂ [M+H⁺] 195.1385, found 195.1383.

3.2.4 5-乙炔基-3,4,5-三甲基双环[2.2.2]辛烷-2-酮(9)的合成

在氮气保护和冰浴条件下, 将碳酸钾(1.42 g, 10.3 mmol, 2.0 equiv.)和 Ohira-Bestmann 试剂(1.19 g, 6.18 mmol, 1.2 equiv.)依次加入到化合物 3 (1.0 g, 5.15 mmol, 1.0 equiv.)的无水甲醇(52 mL)溶液中, 保持该温度搅拌 4 h。TLC 监测反应, 化合物 3 转化完毕, 加 50 mL 乙醚稀释反应液, 再用质量分数为 5%的碳酸氢钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋蒸除去溶剂得到粗品, 用硅胶快速柱层析分离纯化得到无色油状化合物 9 (861 mg, 收率 88%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.81~2.72 (m, 1H), 2.25 (ddd, *J*=8.6, 5.5, 2.7 Hz, 2H), 2.15 (s, 1H), 1.80~1.68 (m, 3H), 1.63~1.48 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.11 (d, *J*=7.4 Hz, 3H), 0.98 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)

δ : 219.2, 91.1, 70.1, 48.7, 42.6, 40.7, 40.4, 36.4, 25.8, 23.8, 22.2, 19.1, 10.4. Anal. calcd for $C_{13}H_{18}O$: C 82.06, H 9.54, O 8.41; found C 81.84, H 9.57, O 8.59.

3.2.5 叔丁基-((5-乙炔基-3,4,5-三甲基双环[2.2.2]辛-2-烯-2-基)氧基)二甲基硅烷(**2**)的合成

在氮气保护和冰浴条件下, 将叔丁基二甲基硅基三氟甲磺酸酯(0.9 mL, 3.94 mmol, 1.5 equiv.)和三乙胺(1.1 mL, 78.9 mmol, 3.0 equiv.)缓缓加入到化合物 **9** (500 mg, 2.63 mmol, 1.0 equiv.)的无水二氯甲烷(26 mL)溶液中, 加毕, 将反应液转移至室温搅拌 30 min, TLC 检测显示化合物 **9** 转化完全, 缓慢加入 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取(30 mL $\times$ 3), 合并有机相并用饱和氯化钠溶液洗涤(5 mL), 无水硫酸钠干燥, 旋蒸除去溶剂得到粗品, 用硅胶快速柱层析分离纯化得到黄色油状化合物 **2** (760 mg, 收率 95%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.15 (tt, $J=4.3$, 2.3 Hz, 1H), 1.95~1.90 (m, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.47~1.32 (m, 3H), 1.30~1.22 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.85~0.81 (m, 9H), -0.00 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 148.4, 118.3, 93.6, 66.5, 44.8, 42.4, 38.7, 35.8, 29.0, 26.6, 25.8, 24.8, 18.6, 18.1, 11.6, -3.8, -4.1; HRMS-ESI calcd for $C_{19}H_{33}OSi$ [$M+H^+$] 305.2301, found 305.2305.

3.2.6 1,2,7-三甲基-8-亚甲基三环[3.3.1.0^{2,6}]壬-6-酮(**1**)和 1,2,7-三甲基-8-烯三环[4.3.1.0^{3,7}]癸-6-酮(**10**)的合成

在氮气保护及室温条件下, 将三苯基膦氯化金(8.1 mg, 0.0164 mmol, 0.1 equiv.)加入到化合物 **2** (50 mg, 0.164 mmol, 1.0 equiv.)的二氯甲烷-甲醇($V(DCM):V(MeOH)=10:1$, 16 mL)混合溶液中, 保持该温度搅拌 5 min, 再加入四氟硼酸银(3 mg, 0.0164 mmol, 0.1 equiv.), 保持室温继续搅拌 15 min, TLC 检测显示化合物 **2** 转化完全, 加入 0.5 mL 饱和碳酸氢钠溶液和 0.5 mL 饱和氯化钠溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取(10 mL $\times$ 3), 合并有机相并用饱和氯化钠溶液洗涤(5 mL), 无水硫酸钠干燥, 旋蒸除去溶剂得到粗品, 用硅胶快速柱层析分离纯化得到无色油状化合物 **1** (18 mg, 收率 71%)和化合物 **10** (2 mg, 收率 7%).

1,2,7-三甲基-8-亚甲基三环[3.3.1.0^{2,6}]壬-6-酮(**1**): 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.67 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 2.50~2.47 (m, 1H), 2.02~1.78 (m, 3H), 1.69~1.55 (m, 2H), 1.47~1.38 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 214.7, 158.1, 98.6,

67.4, 50.0, 46.6, 42.4, 38.2, 29.8, 23.5, 17.8, 15.9, 8.7; HRMS-ESI calcd for $C_{13}H_{19}O$ [$M+H^+$] 191.1430, found 191.1427.

1,2,7-三甲基-8-烯三环[4.3.1.0^{3,7}]癸-6-酮(**10**): 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.71 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 2.49~2.46 (m, 1H), 2.04~1.88 (m, 2H), 1.79~1.68 (m, 2H), 1.63~1.55 (m, 1H), 1.47~1.43 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.83 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 213.1, 142.0, 131.4, 62.7, 52.1, 47.1, 44.9, 42.0, 27.5, 21.8, 18.8, 17.7, 11.6; HRMS-ESI calcd for $C_{13}H_{19}O$ [$M+H^+$] 191.1430, found 191.1423.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **1~3** 和 **7~10** 的 1H NMR, ^{13}C NMR 以及化合物 **3**、**9** 和 **1** 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] Pan, L.; Zhou, P.; Zhang, X.-F.; Peng, S.-L.; Ding, L.-S.; Qiu, S.-X. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2775.
- [2] Northwest Plateau Institute of Biology, Chinese Academy of Sciences, *Tibetan Medicine*, Qinghai People's Press, Xining, **1991**, pp. 145~146 (in Chinese). (中国科学院西北高原生物研究所, 藏药志, 青海人民出版社, 西宁, **1991**, pp. 145~156.)
- [3] Wei, S.; Kitaura, H.; Zhou, P.; Ross, F. P.; Teitelbaum, S. L. *J. Clin. Invest.* **2005**, *115*, 282.
- [4] Tian, H.-Q.; Zhang, J.; Hou, S. *CN 201810203043*, **2018**.
- [5] Zhu, M.; Li, X.-H.; Song, X.; Wang, Z.-X.; Liu, X.-Y.; Song, H.; Zhang, D.; Wang, F.-P.; Qin, Y. *Chin. J. Chem.* **2017**, *35*, 991.
- [6] (a) Staben, S. T.; Kennedy-Smith, J. J.; Toste, F. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5350.
(b) 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.
(c) Corkey, B. K.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2764.
- [7] Levine, S. R.; Krout, M. R.; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 289.
- [8] Spessa, S. J.; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1943.
- [9] Gung, B. W.; Dickson, H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2517.
- [10] For transition-metal-promoted reactions of silyl enol ethers with alkynes/allenes, see: (a) Drouin, J.; Boaventura, M. A.; Conia, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1726.
(b) Drouin, J.; Boaventura, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3923.
(c) Huang, H.; Forsyth, C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2773.
(d) Maeyama, K.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1928.
(e) Imamura, K.; Yoshikawa, E.; Gevorgyan, V.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4081.
(f) Iwasawa, N.; Kusama, M. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3871.
(g) Iwasawa, N.; Miura, T.; Kiyota, K.; Kusama, H.; Lee, H.-K.; Lee, P.-H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4463.
(h) Miura, T.; Kiyota, K.; Kusama, H.; Lee, K.; Kim, H.; Kim, S.; Lee, P.-H.; Iwasawa, N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1725.
- [11] Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.
- [12] Armarego, W. L. F.; Chai, C. *Purification of Laboratory Chemicals*, 7th ed., Butterworth-Heinemann, Boston, **2013**, pp. 10~554.

(Zhao, C.)