石杉碱甲及其类似物吡啶稠合手性双环[3.3.1]壬烷骨架的不对称构建

宾怀玉 程立 杨小会 谢建华* 周其林

(南开大学化学学院 元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

摘要 报道了一种不对称构建石杉碱甲及其类似物吡啶稠合手性双环[3.3.1]壬烷骨架的策略. 该策略主要通过具有环外双键的 γ,δ -不饱和 β -酮酸酯的动态动力学拆分不对称催化氢化, 并结合分子内芳基化反应为关键步骤来不对称构建吡啶稠合手性双环[3.3.1]壬烷骨架. 依据此策略, 从已知的原料出发, 经 5 步反应以 17.4% 的总收率完成了石杉碱甲及其类似物核心手性骨架结构的简洁、快速不对称构建.

关键词 芳基化反应; 不对称催化氢化; 双环[3.3.1]壬烷骨架; 石杉碱甲; 不饱和酮酸酯

Enantioselective Construction of the Pyridine-Fused Chiral Bicyclo[3.3.1]nonane Skeleton of Huperzine A and Its Analogues

Bin, Huaiyu Cheng, Li Yang, Xiaohui Xie, Jianhua* Zhou, Qilin

(State Key Laboratory and Institute of Elemento-organic Chemistry, College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

Abstract A concise strategy for the enantioselective construction of the pyridine-fused chiral bicyclo[3.3.1]nonane skeleton of (+)-huperzine A and its analogues was reported. The key features of this strategy are the catalytic asymmetric hydrogenation of an exocyclic γ,δ -unsaturated β -ketoester via dynamic kinetic resolution combined with an intramolecular arylation as the key steps to construct the pyridine-fused chiral bicyclo[3.3.1]nonane skeleton. This strategy provides a concise and rapid approach to the chiral core structure of huperzine A and its analogues from the known starting materials (5 steps and 17.4% overall yield).

Keywords arylation; asymmetric hydrogenation; bicyclo[3.3.1]nonane skeleton; huperzine A; unsaturated ketoester

石松科生物碱(Lycopodium alkaloids)是从蕨类植物石松科(*Lycopodiaceae*)和石杉科(*Huperziaceae*)等植物中所分离出的结构独特的多环生物碱. 由于其具有复杂的多环骨架结构和潜在的药用价值, 一直受到合成化学家们的广泛关注^[1]. 石杉碱甲[(-)-huperzine A, 图 1]是其中最典型的代表, 它是 1986 年从我国传统中草药石杉属植物千层塔中分离得到的具有高效、可逆、高选择性的乙酰胆碱酯酶抑制活性的生物碱, 临床已应用于治疗阿尔茨海默症^[2]. 石杉碱甲与其类似物(-)-huperzine B、(-)-lycodine 等(图 1)均具有一个独特的含有一个手性季碳中心的吡啶酮/吡啶稠合双环[3.3.1]壬烷手性骨架结构, 属于 Lycodine 型石松生物碱^[3]. 目前为止, 所发现的具有乙酰胆碱酯酶抑制活性的石松生物碱大都属于该类型生物碱, 但它们在天然植物中的含量很低.

以石杉碱甲为例, 它在石杉属植物千层塔中的含量约为

图 1 石杉碱甲及其类似物的结构

Figure 1 Structures of huperzine A and its analogues

* Corresponding author. E-mail: jhxie@nankai.edu.cn

Received May 31, 2021; revised July 7, 2021; published online July 19, 2021.

Dedicated to the 100th anniversary of Chemistry at Nankai University.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21871152, 92056105, 21532003, 21790332).

国家自然科学基金(Nos. 21871152, 92056105, 21532003, 21790332)资助项目

化主要集中在 B、C 环上不饱和度和取代基的变化, 经官能团转化, 设计了具有吡啶耦合手性双环[3.3.1]壬烷骨架结构的酮酸酯 **1** 来合成. 酮酸酯 **1** 中的羰基或乙二醇缩酮基的转化可完成 B、C 环上甲基或乙基的引入和不饱和度的修饰; 手性季碳上的氨基可用酯基为前体, 经 Curtius 重排反应引入. 依据此设想, 只需要完成酮酸酯 **1** 的不对称合成就可以为石杉碱甲及其类似物的集群式合成提供新的策略和方法. 酮酸酯 **1** 可由含有 3-溴-6-甲氧基吡啶-2-基的环状 β -酮酸酯 **2** 经钯催化分子内芳基化反应来合成. 通过分子内的手性诱导, 钯催化芳基化反应既可构建手性季碳中心, 又可完成 C 环的构建, 其关键在于如何防止羰基 α -位苄基取代手性中心在芳基化反应过程中的消旋化. β -酮酸酯 **2** 拟通过不饱和 β -羟基酯 **3** 经双键的立体选择性催化氢化, 并经羟基的氧化来合成. 不饱和 β -羟基酯 **3** 正好可由我们已发展的具有环外双键 γ,δ -不饱和环状 β -酮酸酯 **4** 经动态动力学拆分的不对称催化氢化来获得^[16].

图式 2 石杉碱甲及其类似物吡啶耦合手性双环[3.3.1]壬烷骨架不对称构建的逆合成分析

Scheme 2 Retrosynthetic analysis of enantioselective construction of the pyridine-fused chiral bicyclo[3.3.1]nonane skeleton of huperzine A and analogues

依据 Scheme 2 所示的逆合成分析, 先采用已发展的具有环外双键不饱和环状 β -酮酸酯的合成方法来合成 γ,δ -不饱和环状 β -酮酸酯 **4**. 以已知的 3-溴-6-甲氧基吡啶-2-甲醛(**5**)和乙二醇单缩酮保护的 2-乙氧基甲酰基-1,4-环己二酮 **6** 为起始原料, 在 1,8-二氮杂二环十一

碳-7-烯(DBU)的作用下发生羟醛缩合反应, 以 49% 的分离收率得到具有环外双键的消旋环状 β -酮酸酯 **4** (Scheme 3). 接着, 选用手性螺环吡啶氨基膦配体的铱催化剂 Ir-(R)-SpiroPAP^[16]在叔丁醇钾作碱的条件下, 对消旋环状 β -酮酸酯 **4** 进行不对称氢化, 能够以 98% 的收率、98% ee 的对映选择性和 99:1 的非对映选择性得到顺式构型的不饱和环状 β -羟基酯(+)-**3**. 在探索不饱和和环状 β -羟基酯(+)-**3** 的催化氢化合成相应的不饱和 β -羟基酯时(详细过程见辅助材料), 发现 Crabtree 催化剂 [[Ir(cod)Py(PCy₃)]PF₆]表现出好的催化活性和立体选择性, 能以 10:1 的非对映选择性得到以顺式、反式-构型为主的饱和环状 β -羟基酯(-)-*cis,trans*-**7**, 分离收率为 91%. 而预期希望通过立体位阻控制的产物, 顺式、顺式-构型的饱和环状 β -羟基酯(-)-*cis,cis*-**7** 的分离收率仅为 8% (Scheme 1). 这可能是 β -羟基酯中的羟基起了导向作用, 导致顺式、反式-构型的氢化产物(-)-*cis,trans*-**7** 为主. 但这不影响我们探索用(-)-*cis,trans*-**7** 经钯催化的芳基化反应完成吡啶耦合手性双环[3.3.1]壬烷骨架的不对称构建.

图式 3 不饱和环状 β -羟基酯(+)-**3** 的不对称合成及其催化氢化

Scheme 3 Enantioselective synthesis of unsaturated cyclic β -hydroxy ester (+)-**3** and its catalytic hydrogenation

随后,以 β -羟基酯(+)-*cis,trans*-7 为原料,继续探索氧化及钯催化分子内芳基化反应合成酮酸酯(+)-1,并完成吡啶稠合手性双环[3.3.1]壬烷骨架的不对称构建(Scheme 4). 由于环状 β -酮酸酯(+)-2 中羰基 α -位苄基取代手性中心的 C—H 具有一定的酸性,容易在酸、碱条件下发生消旋化. 为避免消旋化的发生,我们经过初步反应条件探索发现用氯铬酸吡啶盐(PCC)氧化 β -羟基酯(+)-*cis,trans*-7, 能够以 95% 的分离收率得到 β -酮酸酯(+)-2. 通过 HPLC 分析测定,所得 β -酮酸酯(+)-2 的光学纯度为 96% *ee*. 这表明在该氧化剂氧化的条件下,羰基 α -位苄基取代的手性中心基本保持. 值得提及的是,我们也尝试采用手性膦-噁唑啉配体的铱催化剂来实现 β -酮酸酯 4 中碳碳双键的选择性氢化,一步直接得到 β -酮酸酯(+)-2^[17],但由于底物中含有配位性的吡啶基,氢化反应未能发生. 在钯催化分子内芳基化反应构建吡啶稠合手性双环[3.3.1]壬烷骨架时,我们对反应条件进行了系统的优化(详细过程见辅助材料),发现在二(三叔丁基膦)钯($\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$)作催化剂,磷酸钾(K_3PO_4)作碱,以及 110 °C 反应的条件下给出最好的结果:能以 42% 的分离收率和 85% *ee* 的光学纯度得到预期的关环产物酮酸酯(+)-1. 产物光学纯度降低的原因在于关环反应过程使用了磷酸钾作碱,导致 β -酮酸酯(+)-2 在关环前发生了部分消旋化所致. 虽然在关环反应过程中,难以避免关环产物的光学纯度降低,但这无疑为吡啶稠合手性双环[3.3.1]壬烷骨架的不对称构建提供了简洁、快速的不对称构建新方法. 从已知的原料出发,只需经 5 步反应便能以 17.4% 的总收率完成具有吡啶稠合手性双环[3.3.1]壬烷骨架的不对称构建. 后续只需参照文献已报道的方法,从所合成的酮酸酯(+)-1 出发,经官能团转化和修饰便可完成石杉碱甲及其类似物的不对称全合成^[5].

2 结论

在石杉碱甲及其类似物核心手性骨架结构的启发下,我们设计发展了以具有环外双键 γ,δ -不饱和环状 β -酮酸酯动态动力学拆分不对称催化氢化,结合分子内芳基化反应为关键步骤的不对称构建吡啶稠合手性双环[3.3.1]壬烷骨架的合成策略. 基于该策略,我们从已知的原料出发,经羟醛缩合反应、手性螺环铱催化剂 Ir-(*R*)-SpiroPAP 催化含有 3-溴-6-甲氧基吡啶基的 γ,δ -不饱和环状 β -酮酸酯的动态动力学拆分不对称催化氢化、铱催化双键的氢化、羟基的氧化,以及钯催化分子内芳基化反应,总共经 5 步反应以 17.4% 的总收率完成了吡啶稠合手性双环[3.3.1]壬烷手性骨架结构的不对称构建. 该策略为石杉碱甲及其类似物多环手性骨架结构的

图式 4 酮酸酯(+)-1 的不对称合成
Scheme 4 Enantioselective synthesis of ketoester (+)-1

不对称构建提供了简洁、快速的合成方法.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱使用 Bruker AV-400 测定, TMS 为内标; 产物的旋光使用 Perkin Elmer 测定; 高分辨质谱(HRMS)使用 Varian 7.0T FTMS 型仪器测定; 产物光学纯度使用 HPLC (Hewlett Packard Model HP1100 HPLC)测定; 熔点使用天津分析仪器厂 RY-1 型熔点仪测定. 催化剂 Ir-(*R*)-SpiroPAP 为实验室制备; 乙醇使用镁屑回流干燥, 重蒸; 四氢呋喃使用金属钠回流干燥, 重蒸; 二氯甲烷、甲苯、*N,N*-二甲基甲酰胺和二甲基亚砜使用氢化钙回流干燥, 重蒸; 其他所用试剂和溶剂均为分析纯, 直接购买使用; 柱层析使用山东省烟台市牟平区康必诺化学试剂厂生产的 200~300 目硅胶.

3.2 实验方法

3.2.1 化合物 4 的合成

往干燥的 250 mL 二口烧瓶中加入 3-溴-6-甲氧基-2-吡啶甲醛(5, 6.5 g, 30.0 mmol), 并置换成氩气氛围. 加入 4,4-(乙二氧基)-2-乙氧羰基环己酮(6, 5.6 g, 33.0 mmol, 5.3 mL)以及乙醇(100 mL), 并搅拌均匀. 加入 DBU (5.0 g, 33.0 mmol, 5.0 mL), 回流搅拌反应. 使用薄层色谱(TLC)监测反应进行情况. 24 h 后反应结束, 反应体系降温到 0 °C, 加入饱和氯化铵溶液(100 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯萃取(100 mL×3). 合并有机相并用饱和氯化钠溶液(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤除去干燥剂, 浓缩得到粗产品. 使用适量二氯甲烷溶解粗产品, 并加入适量硅胶混合均匀, 减压脱溶, 干法上柱, 硅胶

柱层析(石油醚/乙酸乙酯体积比由 20 : 1 到 10 : 1), 得到(*E*)-9-(3-溴-6-甲氧基-2-吡啶)亚甲基-8-氧代-1,4-二噁螺[4.5]癸烷-7-羧酸乙酯(**4**) (6.3 g, 14.7 mmol), 为淡黄色固体, 收率为 79%. m.p. 140~141 °C, $R_f=0.57$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=5:2$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 12.42 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.27 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.06~3.92 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.41 (d, $J=2.2$ Hz, 2H), 2.68 (s, 2H), 1.33 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 172.4, 164.0, 161.7, 150.4, 142.9, 134.6, 127.4, 114.8, 111.6, 107.4, 99.2, 64.7, 67.0, 53.9, 36.7, 33.2, 14.3. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrNO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 426.0552; found 426.0542.

3.2.2 化合物(+)-**3**的合成

在手套箱中分别称取催化剂 Ir-(*R*)-SpiroPAP (5.0 mg, 0.005 mmol)和叔丁醇钾(5.6 mg, 0.05 mmol)于两个干燥的 15 mL Schlenk 管中, 取出手套箱后分别向两个 Schlenk 管中加入无水乙醇(5 mL)将固体化合物溶解. 在 250 mL 氢化反应内管中称取化合物 **4** (4.3 g, 20.0 mmol)后, 将反应内管放入氢化反应釜中, 并将体系置换为氩气氛围, 用注射器快速向氢化釜的反应内管中依次加入无水乙醇(30 mL)、催化剂溶液及碱溶液, 快速将体系置换为氢气氛围并充氢气至 2.02 MPa, 室温(25 °C)下搅拌反应至没有氢气压力降, 大约反应 4 h. 缓慢释放氢气, 加入饱和氯化铵溶液(40 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯萃取(50 mL $\times$ 3). 合并有机相并用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤除去干燥剂, 浓缩得到粗产品. 用适量二氯甲烷溶解粗产品, 并加入适量硅胶混合均匀, 减压脱溶, 干法上柱, 硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯体积比由 10 : 1 到 5 : 1), 得到(+)-*cis*-(*E*)-9-(3-溴-6-甲氧基-2-吡啶)亚甲基-8-羟基-1,4-二噁螺[4.5]癸烷-7-羧酸乙酯[(+)-**3**] (4.2 g, 9.8 mmol), 白色固体粉末, 收率为 98%, 98% *ee*. m.p. 43~44 °C, $R_f=0.32$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=5:2$), $[\alpha]_D^{25}+122.9$ (c 1.0 CHCl_3). 高效液相色谱分离条件: Chiralcel AS-3 column (25 cm $\times$ 0.46 cm ID); 正己烷/异丙醇($V:V=85:15$); 温度: 25 °C; 流速: 1.0 mL/min; 检测波长: 254 nm; $t_R(\text{minor})=21.10$ min, $t_R(\text{major})=13.70$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.66 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.22 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.07~3.84 (m, 8H), 3.05~2.88 (m, 2H), 2.83 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 2.37 (t, $J=12.9$ Hz, 1H), 1.97 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 173.7, 161.7, 150.3, 143.6, 142.8, 124.8, 113.0, 111.0, 108.8, 73.5, 64.6, 64.5, 60.9, 53.8,

45.2, 33.9, 31.5, 14.2. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrNO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 428.0709; found 428.0698.

3.2.3 化合物(-)-*cis,trans*-**7**的合成

往 25 mL 氢化内管中加入 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Py}(\text{PCy}_3)]\text{PF}_6$ (16.1 mg, 0.02 mmol), 将反应内管放入氢化反应釜中, 并将体系置换为氩气氛围. 随后用注射器快速向氢化釜的氢化内管中加入(+)-**3** (857 mg, 2.0 mmol)的二氯甲烷(12 mL)溶液, 并将体系置换为氢气氛围并充氢气至 1.01 MPa, 室温(25 °C)下搅拌反应 24 h. 反应结束后, 缓慢释放氢气, 硅藻土抽滤, 滤液加入适量硅胶混合均匀, 减压脱溶, 干法上柱, 硅胶柱层析(正己烷/乙醚, $V:V=3:2$)得到化合物(-)-*cis,trans*-**7** (783 mg, 1.82 mmol)和化合物(-)-*cis,cis*-**7** (69 mg, 0.16 mmol).

(-)-*cis,trans*-9-(3-溴-6-甲氧基-2-吡啶)甲基-8-羟基-1,4-二噁螺[4.5]癸烷-7-羧酸乙酯[(-)-*cis,trans*-**7**]: 无色粘稠油状液体, 收率为 91%. $R_f=0.39$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=1:1$), $[\alpha]_D^{25}-16.0$ (c 1.0 CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.61 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.02~3.96 (m, 1H), 3.94~3.82 (m, 6H), 3.80~3.72 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.26 (dd, $J=13.8, 6.1$ Hz, 1H), 3.07 (dt, $J=8.0, 3.9$ Hz, 2H), 2.92~2.75 (m, 2H), 2.27 (dd, $J=13.1, 8.3$ Hz, 2H), 1.97 (dd, $J=13.7, 4.7$ Hz, 1H), 1.80 (dd, $J=13.4, 4.8$ Hz, 1H), 1.56 (dd, $J=13.6, 6.7$ Hz, 1H), 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 174.8, 162.2, 156.0, 142.4, 112.2, 109.9, 108.0, 71.7, 64.5, 64.1, 60.6, 53.6, 42.8, 38.9, 38.2, 36.4, 33.3, 14.1. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BrNO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430.0865; found 430.0862.

(-)-*cis,cis*-9-(3-溴-6-甲氧基-2-吡啶)甲基-8-羟基-1,4-二噁螺[4.5]癸烷-7-羧酸乙酯[(-)-*cis,cis*-**7**]: 无色粘稠油状液体, 收率为 8%. $R_f=0.44$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=1:1$), $[\alpha]_D^{25}-17.4$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.66 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.21~4.10 (m, 2H), 4.04~3.90 (m, 5H), 3.87 (s, 3H), 3.45 (s, 1H), 3.01 (dd, $J=14.0, 6.1$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J=13.9, 9.2$ Hz, 1H), 2.75~2.67 (m, 1H), 2.37~2.28 (m, 1H), 2.10 (t, $J=13.3$ Hz, 1H), 1.91~1.81 (m, 2H), 1.61~1.55 (m, 1H), 1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 173.9, 162.3, 155.1, 142.8, 112.1, 110.5, 108.5, 67.0, 64.4, 64.4, 60.6, 53.6, 45.3, 39.1, 38.2, 35.3, 30.9, 14.2. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BrNO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430.0865; found 430.0863.

3.2.4 化合物(+)-**2**的合成

往 50 mL 圆底烧瓶中加入化合物(-)-*cis,trans*-**7** (427 mg, 1.0 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液, 搅拌均匀, 分批

加入氯铬酸吡啶盐(647 mg, 3.0 mmol). 室温下搅拌 7 h. 反应结束, 硅藻土抽滤, 滤液加入适量硅胶混合均匀, 减压脱溶, 干法上柱, 硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=5:1$)得到(+)-9-(3-溴-6-甲氧基-2-吡啶)甲基-8-氧代-1,4-二噁螺[4.5]癸烷-7-羧酸乙酯[(+)-**2**] (407 mg, 0.95 mmol), 为无色粘稠油状液体, 收率为 95%, 96% *ee*. $R_f=0.45$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=5:2$), m.p. 43~44 °C; $[\alpha]_D^{25}+37.0$ (c 1.0 CHCl_3). 高效液相色谱分离条件: Chiralcel OD-H column (25 cm $\times$ 0.46 cm ID); 正己烷/异丙醇($V:V=95:5$); 温度: 25 °C; 流速: 1.0 mL/min; 检测波长: 254 nm; $t_R(\text{minor})=5.61$ min; $t_R(\text{major})=5.93$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 12.63 (s), 7.70~7.58 (m), 6.53~6.40 (m), 4.29~4.13 (m), 4.08~3.90 (m), 3.89~3.82 (m), 3.68~3.57 (m), 3.51~3.38 (m), 3.33 (dd, $J=16.4, 6.6$ Hz), 3.13 (dd, $J=14.6, 9.0$ Hz), 2.88 (dd, $J=15.4, 8.8$ Hz), 2.74 (dd, $J=16.5, 6.7$ Hz), 2.63 (dt, $J=13.9, 3.7$ Hz), 2.58~2.47 (m), 2.44~2.33 (m), 2.28~2.18 (m), 2.15~2.03 (m), 2.02~1.88 (m), 1.78 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 1.36~1.23 (m); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 205.5, 173.3, 172.4, 169.2, 162.3, 162.1, 154.7, 154.0, 142.3, 142.2, 112.3, 112.1, 110.0, 109.9, 107.1, 106.8, 95.1, 64.9, 64.7, 64.5, 64.4, 61.1, 60.5, 53.9, 53.5, 53.5, 45.1, 41.0, 37.7, 37.4, 37.1, 35.5, 35.2, 33.2, 14.3, 14.1. HRMS (ESI) calcd $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrNO}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 428.0709; found 428.0703.

3.2.5 化合物(+)-**1**的合成

往 15 mL 的 Schlenk 管中称取入化合物(+)-**2** (50.0 mg, 0.12 mmol)、 $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$ (6.0 mg, 0.01 mmol) 和 K_3PO_4 (27.3 mg, 0.13 mmol), 置换为氮气氛围, 在另一个 15 mL 的 Schlenk 管中加入 3 mL 甲苯, 反复脱气三次后转移到体系中, 110 °C 下加热搅拌反应 12 h. 反应结束后, 将反应体系冷却至室温, 硅藻土抽滤, 滤液加入适量硅胶混合均匀, 减压脱溶, 干法上柱, 硅胶柱层析(甲苯/乙酸乙酯, $V:V=7:1$), 得到(+)-2'-甲氧基-11'-氧代-9',10'-二氢-6'*H*-螺[[1,3]-二氧烷-2,7'-[5,9]甲撑环辛并[b]吡啶]-5'(8'*H*)-羧酸乙酯[(+)-**1**] (17.0 mg, 0.05 mmol), 为无色油状液体, 收率为 42%, 85% *ee*. $R_f=0.36$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=1:1$), $[\alpha]_D^{25}+1.3$ (c 1.0 CHCl_3). 高效液相色谱分离条件: Chiralcel OD-H column (25 cm $\times$ 0.46 cm ID); 正己烷/异丙醇($V:V=90:10$); 温度: 25 °C; 流速: 1.0 mL/min; 检测波长: 254 nm; $t_R(\text{major})=9.08$ min, $t_R(\text{minor})=10.05$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.00 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.27 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.81~3.71 (m, 3H), 3.65~3.58 (m, 1H), 3.48 (dd, $J=18.0, 7.6$ Hz,

1H), 3.26 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 3.00~2.94 (m, 1H), 2.79 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J=14.0, 5.6$ Hz, 1H), 2.28 (dd, $J=14.2, 3.6$ Hz, 1H), 2.22~2.14 (m, 1H), 1.24 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 208.3, 170.2, 162.8, 151.6, 137.8, 124.9, 108.8, 106.3, 64.8, 63.4, 61.7, 59.6, 53.4, 46.3, 43.7, 43.6, 40.1, 14.1. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 370.1262, found 370.1258.

辅助材料(Supporting Information) 反应条件优化实验、合成化合物的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 的谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Siengalewicz, P.; Mulzer, J.; Rinner, U. In *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, Ed.: Knölker, H.-J., Academic Press, Cambridge, MA, **2013**, Vol. 72, pp. 1~151.
(b) Ma, X. Q.; Gang, D. R. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 752.
(c) Xiao, C.; Gao, L.; Wang, J.; Miao, Y.; Fan, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 810 (in Chinese).
(肖春霞, 曹林, 王佳, 苗银龙, 范华芳, 有机化学, **2017**, *37*, 810.)
- [2] (a) Herzon, S. B.; Tun, M. K. *J. Exp. Pharmacol.* **2012**, *4*, 113.
(b) Qian, Z. M.; Ke, Y. *Front. Aging Neurosci.* **2014**, *6*, 216.
- [3] (a) Wang, L.-L.; Hao, L.-J.; Zhou, Z.-B.; Zhu, X.-L.; Shi, Z.-H.; Miyamoto, T.; Pan, K. *Phytochemistry* **2018**, *154*, 63.
(b) Zhang, D.-B.; Chen, J.-J.; Song, Q.-Y.; Zhang, L.; Gao, K. *Molecules* **2014**, *19*, 9999.
(c) Tang, Y.; Fu, Y.; Xiong, J.; Li, M.; Ma, G.-L.; Yang, G.-X.; Wei, B.-G.; Zhao, Y.; Zhang, H.-Y.; Hu, J.-F. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 1475.
(d) Yin, S.; Fan, C.-Q.; Wang, X.-N.; Yue, J.-M. *Helv. Chem. Acta* **2006**, *89*, 138.
- [4] (a) Bai, D.-L.; Tang, X.-C.; He, X.-C. *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 355.
(b) Ma, X.; Tan, C.; Zhu, D.; Gang, D.-R. *J. Ethnopharmacol.* **2006**, *104*, 54.
- [5] Zheng, S.; Yu, C.; Shen, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 2261 (in Chinese).
(郑书岩, 郁春辉, 沈征武, 有机化学, **2013**, *33*, 2261.)
- [6] Qian, L.-G.; Ji, R.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2089.
- [7] Xia, Y.; Kozikowski, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4166.
- [8] (a) Chen, W.-P.; Yang, F.-Q. *Chin. J. Med. Chem.* **1995**, *15*, 10 (in Chinese).
(陈卫平, 杨福秋, 中国药物化学杂志, **1995**, *15*, 10.)
(b) Kaneko, S.; Yoshino, T.; Katoh, T.; Terashima, S. *Heterocycles* **1997**, *46*, 27.
(c) Kaneko, S.; Yoshino, T.; Katoh, T.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5471.
(d) Pan, Q.-B.; Ma, D.-W. *Chin. J. Chem.* **2003**, *21*, 793.
(e) Ding, X.-H.; Li, X.; Liu, D.; Cui, W.-C.; Ju, X.; Wang, S.-Z.; Yao, Z.-J. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6240.
- [9] (a) Kozikowski, A. P.; Campiani, G.; Aagaard, P.; McKinney, M. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, *10*, 860.
(b) Campiano, G.; Sun, L. Q.; Kozikowski, A. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7660.
- [10] (a) Kaneko, S.; Yoshino, T.; Katoh, T.; Terashima, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 829.
(b) He, X.-C.; Wang, B.; Bai, D.-L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 411.
(c) Chassaing, C.; Hanudrechy, A.; Langlois, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8805.
(d) He, X.-C.; Wang, B.; Yu, G.; Bai, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3213.

- (e) Tudhope, S. R.; Bellamy, J. A.; Ball, A.; Rajasekar, D.; Azadi-Ardakani, M.; Meera, H. S.; Gnanadeepam, J. M.; Saiganesh, R.; Gibson, F.; He, L.; Behrens, C. H.; Underiner, G.; Marfurt, J.; Favre, N. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 635.
- (f) Lin, C.-F.; Chien, C.-W.; Ojima, I. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 1062.
- [11] Tun, M. K. M.; Wüstmann, D.; Herzon, S. B. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2251.
- [12] (a) Ding, R.; Sun, B.-F.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4446.
(b) Ding, R.; Fu, J.-G.; Xu, G.-Q.; Sun, B.-F.; Lin, G.-Q. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 240.
(c) Fu, J.-G.; Xu, G.-Q.; Ding, R.; Lin, G.-Q.; Sun, B.-F. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 62.
- [13] Haley, H. M. S.; Payer, S. E.; Papiddocha, S. M.; Clemens, S.; Nyenhuis, J.; Sarpong, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 4732.
- [14] (a) Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Aldrichim. Acta* **2015**, *48*, 33.
(b) Lin, H.; Xiao, L.-J.; Zhou, M.-J.; Yu, H.-M.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1434.
(c) Liu, Y.; Cheng, L.-J.; Yue, H.-T.; Che, W.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Chem. Sci.* **2016**, *6*, 4725.
(d) Zou, X.-D.; Gou, S.-M.; Yang, R.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 6202.
(e) Liu, Y.-T.; Li, L.-P.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 12708.
- (f) Zou, X.-D.; Gou, S.-M.; Yang, R.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5240.
- (g) Yang, X.-H.; Gu, X.-S.; Bin, H.-Y.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 3963 (in Chinese).
(杨小会, 顾雪松, 宾怀玉, 谢建华, 周其林, 有机化学, **2020**, *40*, 3963.)
- [15] (a) Bin, H.-Y.; Wang, K.; Yang, D.; Yang, X.-H.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 1174.
(b) Bin, H.-Y.; Cheng, L.; Wu, X.; Zhu, C.-L.; Yang, X.-H.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 7793.
- [16] (a) Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Acta Chim. Sinica* **2014**, *72*, 778 (in Chinese).
(谢建华, 周其林, 化学学报, **2014**, *72*, 778.)
(b) Yang, X.-H.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 190.
(c) Xie, J.-H.; Liu, X.-Y.; Xie, J.-B.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7329.
- [17] (a) Lu, S.-M.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8920.
(b) Lu, W.-J.; Chen, Y.-W.; Hou, X.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 10133.
(c) Tian, F.; Yao, D.; Liu, Y.; Xie, F.; Zhang, W. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1841.
(d) Liu, X.; Han, Z.; Wang, Z.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 1978.

(Lu, Y.)