

(S)-(-)-Xylopinine 和(S)-(+)-Laudanosine 的不对称合成

张俊杰 徐学涛*

(五邑大学生物科技与健康学院 广东江门 529020)

摘要 四氢原小檗碱家族天然产物具有较好的生物活性, 其中 xylopinine 具有良好的抗疟疾活性, laudanosine 则具有癫痫治疗活性. 报道了一种不对称合成(S)-(-)-xylopinine 和(S)-(+)-laudanosine 的策略. 该策略主要通过叔丁基亚磺酰亚胺发生非对映选择性 1,2-加成, 并结合分子内 Pictet-Spengler 反应为关键步骤, 完成了四氢原小檗碱的分子骨架构建. 依据此策略, 从已知原料 3,4-二甲氧基苯乙酸出发, 经 7 步反应分别以 11.1%和 16.4%的总收率完成了(S)-(-)-xylopinine 和(S)-(+)-laudanosine 的简洁、快速不对称合成. 通过对比 xylopinine 之间的比旋光度和 laudanosine 之间的比旋光度, 可以证明所合成的两个天然产物 C(14)均为 S 构型.

关键词 xylopinine; laudanosine; 叔丁基亚磺酰亚胺; 非对映选择性加成

Asymmetric Synthesis of (S)-(-)-Xylopinine and (S)-(+)-Laudanosine

Zhang, Junjie Xu, Xuetao*

(School of Biotechnology and Health Science, Wuyi University, Jiangmen, Guangdong 529020)

Abstract Tetrahydroprotoberberine alkaloids have good bioactivity against malaria and epilepsy, among them, xylopinine has good anti malaria activity, while laudanosine has epilepsy treatment activity. A concise asymmetric synthesis of (S)-(-)-xylopinine and (S)-(+)-laudanosine has been reported. The key strategies include diastereoselective nucleophilic addition to *N*-tert-butanedisulfonamide, which is combined with Pictet-Spengler reaction as a key step for constructing the pivotal tetrahydroprotoberberine skeleton. This strategy provides a concise and rapid approach to (S)-(-)-xylopinine (7 steps and 11.1% overall yield) and (S)-(+)-laudanosine (7 steps and 16.4% overall yield) from known starting materials. The S configuration of synthetic xylopinine and laudanosine at C(14) is confirmed by comparing their specific rotation data.

Keywords xylopinine; laudanosine; *N*-tert-butanedisulfonamide; asymmetric addition

在自然界中, 原小檗碱是从罂粟科、小檗科、防己科、毛茛科、芸香科和番荔枝科等植物中分离出的结构独特的多环生物碱^[1]. 由于其具有极高的药理价值^[2], 一直都受到合成化学家们的广泛关注. 四氢原小檗碱是其中典型的一类代表, 它从 1940 年开始便被用到阿米巴病、腹泻、低血压及霍乱等疾病的治疗中^[3]. 其衍生物作为肾上腺素受体具备优秀的前列腺增生治疗能力^[4]. 四氢原小檗碱具有一个二苯并[a,g]喹诺里西啶的结构, 同时也具有多种不同类型、不同位点的取代基和 C(14)氮杂手性中心. 作为该家族中较为突出的活性分子, 我们选择合成从 *Xylopiya discreta* 中分离得到的 (S)-(-)-xylopinine (1)^[5]. 同时, 从 *Opium* 中分离得到的

(S)-(+)-laudanosine (2)^[6]不仅异喹啉骨架和芳基官能团与(S)-(-)-xylopinine 相同, 还都具备相同的 C(14)手性中心, (S)-(+)-laudanosine 同样是我们的合成目标(图 1).

高效合成 Xylopinine 的挑战在于快速不对称构建其含有氮杂叔碳中心的异喹啉骨架(Scheme 1). 目前已有多种策略可以攻克手性中心这一挑战, 这些策略主要可以分为两大类: 手性辅基诱导不对称反应和金属催化氢化合成法^[7]. 从手性辅基的角度出发, 多个课题组已经成功发展了多条不对称合成路线, 1996 年, Meyers 课题组^[7b]通过手性 phenylglycinol 构建氮杂五元环, 并完成手性中心的构建, 随后通过还原开环等反应最终完成了 xylopinine 的不对称合成工作. 2011 年, Ruano 课题组^[7a]

* Corresponding author. E-mail: wyuchemxxt@126.com

Received April 25, 2023; revised May 19, 2023; published online May 23, 2023.

Project supported by the Department of Education of Guangdong Province (No. 2021KCXTD044).

广东省教育厅基金(No. 2021KCXTD044)资助项目.

利用对甲苯基亚磺酰胺发生非对映选择性加成, 从而构建四氢原小檗碱上的 C(14) 手性中心, 并完成了 (*S*)-(-)-xylopinine 的不对称合成 (Scheme 1, a). 手性辅基构建手性中心的方法可大致分为两种, 一种是通过构建杂环体系从而引导构建手性中心, 而另一种则主要通过亚胺进行非对映选择性加成构建手性中心. 同时随着合成方法逐渐丰富, 金属催化不对称氢化反应构建手性中心的方法也受到了广泛的关注. 2005 年, Doye 课题组^[7c]利用钛催化发生炔烃氢胺化反应构建 B 环, 随后在 Noyori 的催化下发生不对称氢化反应, 构建 C(14) 氮杂手性中心,

并通过 Pictet-Spengler 反应完成了 xylopinine 的不对称合成工作. 2021 年, Chen 课题组^[7d]发展了利用 [Ir(COD)-Cl]₂ 对烯胺骨架进行不对称氢化的方法, 从而构建 C(14) 氮杂手性中心, 同时也完成了 (*S*)-(-)-xylopinine 的不对称合成工作 (Scheme 1, b). 此类方法主要是通过金属铱和钌催化, 从而发生不对称氢化反应, 并以此构建 C(14) 的手性中心.

近年来, 我们课题组^[8]在利用叔丁基亚磺酰胺来构建复杂生物碱氮杂手性中心方面一直就有浓厚的兴趣. 2020 年, 我们^[9]将 (*R*)-叔丁基亚磺酰胺作为手性辅基引

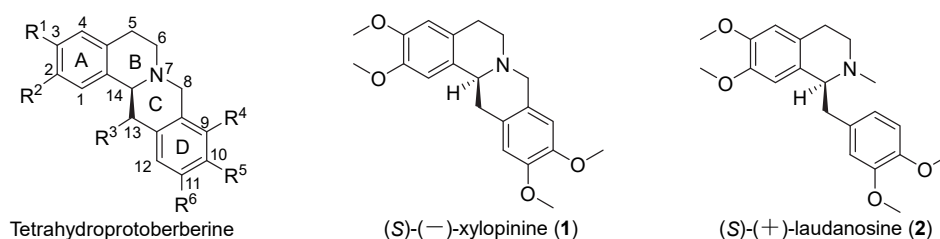
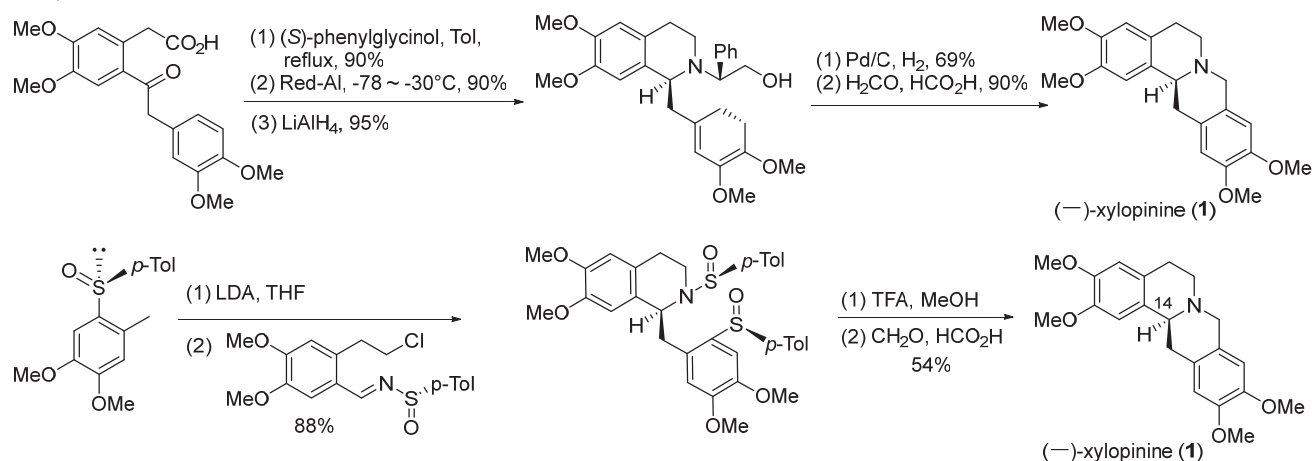
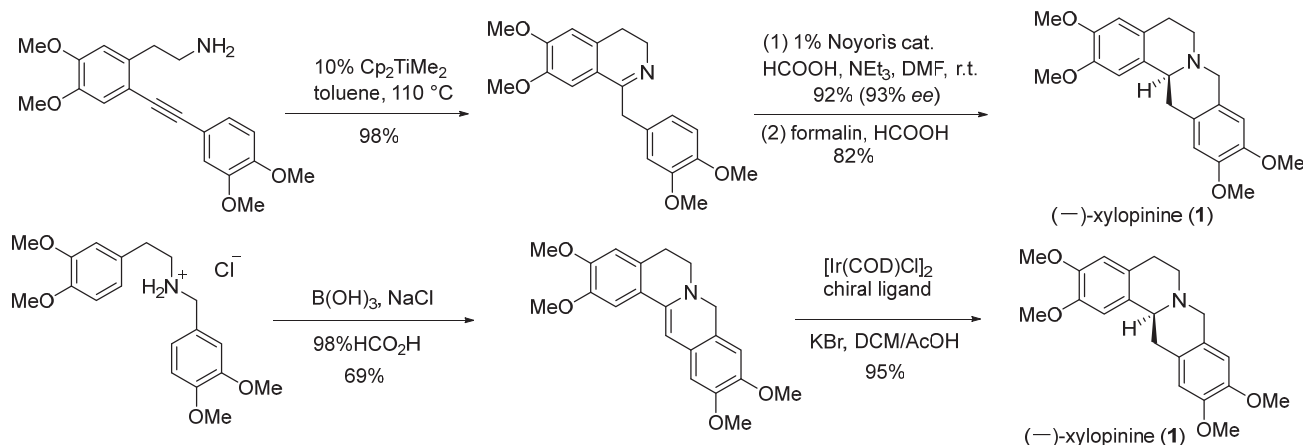


图 1 xylopinine 和 laudanotine 的结构
Figure 1 Structures of xylopinine and laudanotine

(a) Asymmetric addition reaction of chiral auxiliary groups



(b) Metal catalyzed asymmetric hydrogenation reaction



图式 1 四氢原小檗碱骨架合成的代表性策略

Scheme 1 Representative strategies for construction of tetrahydropprotoberberine skeleton

入关键的氮杂手性中心,并最终完成了 arbornamine 的不对称全合成工作. 迄今为止,利用叔丁基亚磺酰胺合成四氢原小檗碱家族天然产物的策略^[7d]尚无成功案例. 我们依据四氢原小檗碱的核心手性骨架结构特征,设计了一种利用叔丁基亚磺酰胺发生非对映选择性 1,2-加成,结合 Pictet-Spengler 反应为关键步骤,不对称合成 (S)-(-)-xylopinine 和 (S)-(+)-laudanotine 的新策略.

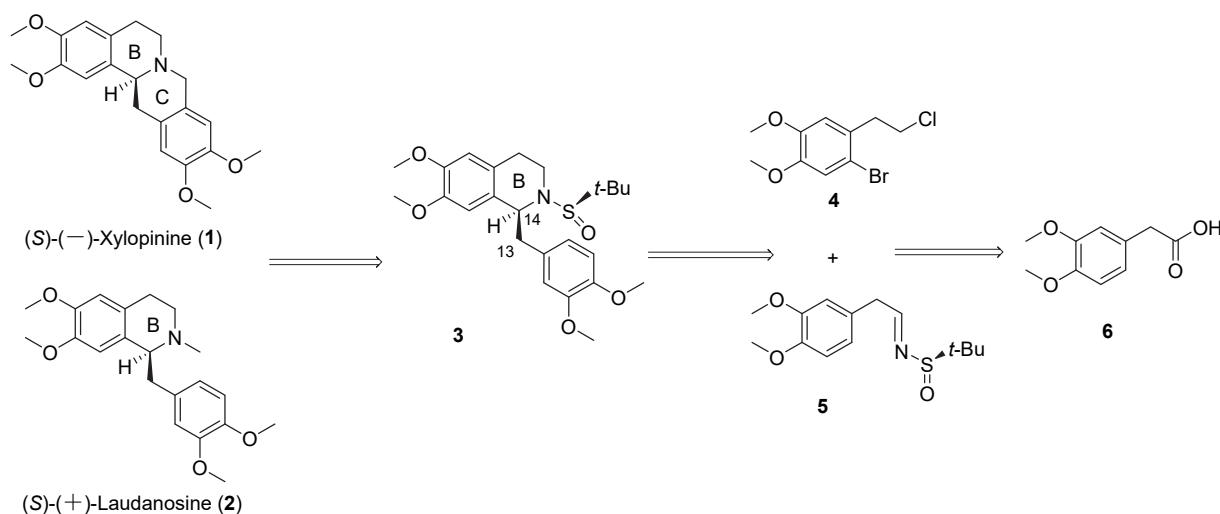
1 结果与讨论

依据这两个生物碱具有异喹啉骨架结构的特征,提出了如 Scheme 2 所示的逆合成思路. (S)-(-)-xylopinine 和 (S)-(+)-laudanotine 的区别在于 (S)-(-)-xylopinine 多一个 C 环,我们设想它们可从同一中间体 **3** 出发,经不同反应修饰得到. 依据此设想,只需在酸性条件脱除亚磺酰基,随后通过 Pictet-Spengler 反应完成 C 环环化得到 (S)-(-)-xylopinine; 而 (S)-(+)-laudanotine 则通过 *N*-甲基化构建. 化合物 **3** 则可以在叔丁基亚磺酰胺的手性诱导下,由化合物 **4** 和 **5** 经非对映选择性 1,2-加成反应,构建 C(14)手性中心,并进一步在碱性条件下发生 S_N2 环化^[10],一步构建 B 环; 化合物 **4** 和 **5** 则可以从同一原料 3,4-二甲氧基苯乙酸(**6**)出发,经过不同的官能团转化

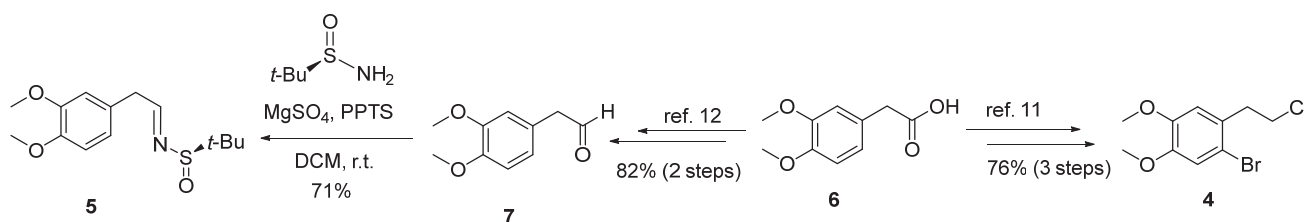
得到.

根据 Scheme 2 所示的逆合成分析,以 3,4-二甲氧基苯乙酸(**6**)为起始原料,经 3 步已知反应得到芳基溴化合物 **4**^[11]. 另一个片段化合物 **5** 则同样从 3,4-二甲氧基苯乙酸(**6**)出发,经 2 步已知反应得到 3,4-二甲氧基苯乙醛(**7**)^[12]. 然后化合物 **7** 与 (*R*)-叔丁基亚磺酰胺缩合得到叔丁基亚磺酰亚胺 **5** (Scheme 3)^[13]. 值得注意的是,由于天然产物 **1** 和 **2** 的 C(14)具有相同的手性,合成两者所需的手性片段为同一化合物.

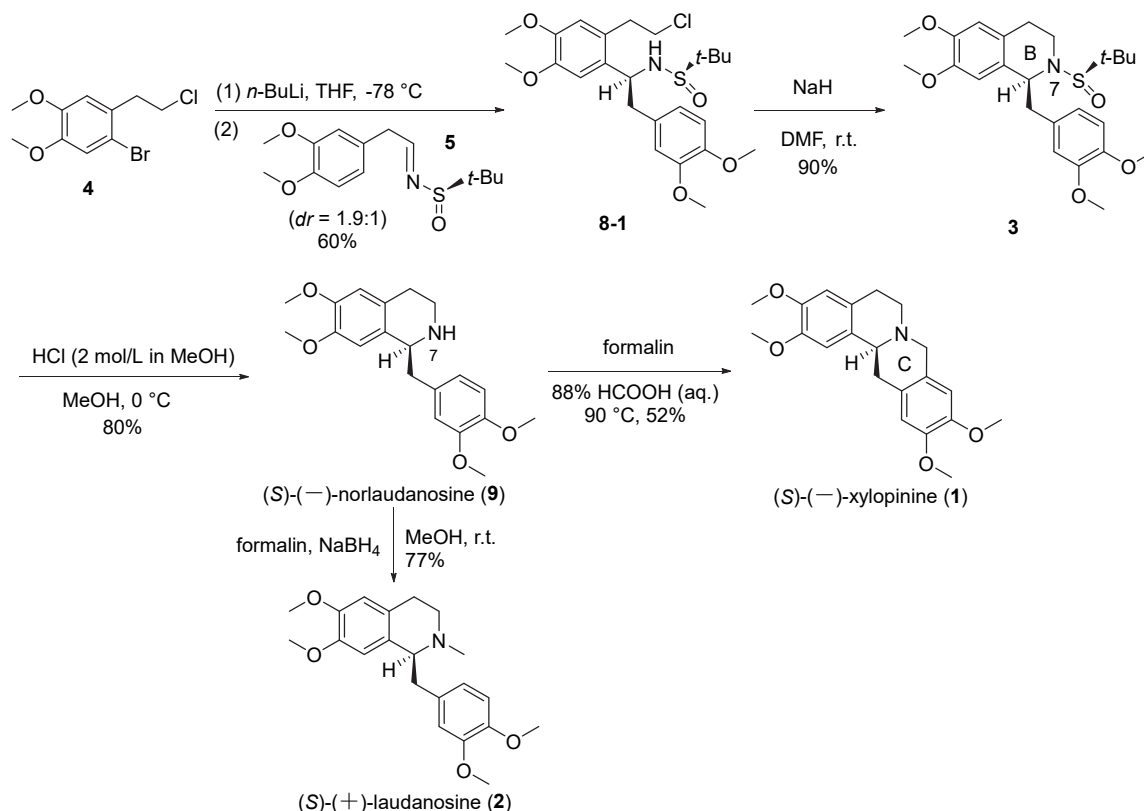
在得到两个关键的小片段后,开始尝试关键的非对映选择性 1,2-加成与 S_N2 环化,试图一步构建四氢原小檗碱的异喹啉骨架和 C(14)的手性中心(Scheme 4). 在化合物 **4** 发生卤锂交换后,与化合物 **5** 发生非对映选择性 1,2-加成,最终以 60%的收率和 1.9 : 1 的非对映选择性得到主要产物 **8-1** 和非对映异构体 **8-2**,没有环化产物 **3** 生成. 其中 **8-1** 的手性构型是通过后续合成的天然产物的旋光对比来证实. 在探索卤锂交换和片段连接的过程中,发现只有当化合物 **4** 的用量扩大至两倍量,非对映选择性加成反应才能发生. 而在进一步探索,期望同时发生环化得到化合物 **3** 的过程中,我们发现环化产物极少,未能达到预期的结果. 随后,以 **8-1** 为底物,继续



图式 2 Xylopinine 和 laudanotine 的逆合成分析
Scheme 2 Retrosynthetic analysis of xylopinine and laudanotine



图式 3 化合物 4 和 5 的合成
Scheme 3 Synthesis of compounds 4 and 5



图式 4 Xylopinine (1)和 laudanosine (2)的不对称合成
 Scheme 4 Enantioselective synthesis of xylopinine (1) and laudanosine (2)

探索 S_N2 环化反应。经过各种关环条件筛选,发现在氢化钠条件下, S_N2 环化反应顺利发生,得到化合物 **3** (Scheme 4)。随后在酸性条件下,脱除 N(7)上的叔丁基亚磺酰基得到 norlaudanosine (**9**), **9** 是合成两个目标分子的共同前体。化合物 **9** 的比旋光度 $[\alpha]_D^{25} -10.2$ (c 1, CHCl_3) {lit.^[6] (S)-(-)-**9** $[\alpha]_D^{25} -21$ (c 1, CHCl_3); (S)-(-)-**9** lit.^[7a] $[\alpha]_D^{25} -12.1$ (c 1, CHCl_3)}, 通过比旋光度的结果分析,可以证实该化合物 C(14)为 *S* 构型。至此,成功解决了氮杂手性中心的构建,成功运用叔丁基亚磺酰胺得到 B 环环化产物。

Xylopinine (**1**)的合成是在甲酸水溶液和福尔马林溶液的条件下,对化合物 **9** 进行最后的 Pictet-Spengler 环化反应完成^[14],产率为 52%。另外,利用福尔马林溶液,硼氢化钠和甲醇的条件进行还原胺化反应,对化合物 **9** 上的 N(7)进行甲基化反应,得到 laudanosine (**2**)^[14],产率为 77%。我们合成的 xylopinine 比旋光度为 $[\alpha]_D^{25} -240$ (c 0.36, CHCl_3) {lit.^[7a] (S)-(-)-**1** $[\alpha]_D^{20} -245$ (c 0.12, CHCl_3); (S)-(-)-**1** lit.^[7e] $[\alpha]_D^{25} -262$ (c 0.10, CHCl_3)}, 进一步确认了中间体 **8-1** 的绝对构型如 Scheme 4 所示。而我们合成的 laudanosine 的比旋光度 $[\alpha]_D^{25} +36.3$ (c 0.6, CHCl_3) {lit.^[14] (S)-(+)-**2** $[\alpha]_D +52$ (CHCl_3); (R)-(-)-**2** $[\alpha]_D^{25} -45.2$ (c 0.6, CHCl_3)}. 对比 xylopinine 之间的比旋

光度和 laudanosine 之间的比旋光度,可以发现这两个化合物在 C(14)为 *S* 构型。这个结果同样也证实了 1,2-加成产物 **8-1** 的 C(14)立体构型,如 Scheme 4 所示。最终,我们通过非对映选择性 1,2-加成作为关键步骤完成了四氢原小檗碱家族天然产物 (S)-(-)-xylopinine (**1**)和 (S)-(+)-laudanosine (**2**)的不对称合成,并提供了一种新颖、快速的不对称构建四氢原小檗碱骨架的新方法。

2 结论

完成了一种运用叔丁基亚磺酰胺实现非对映选择性 1,2-加成,同时结合 Pictet-Spengler 反应为关键步的不对称合成策略。基于此策略,从廉价共同起始原料出发,经过较短的官能团转化拿到两个片段,并通过非对映选择性 1,2-加成、分子内 S_N2 环化、Pictet-Spengler 环化等反应,总共经 7 步转化以 11.1%和 16.4%的总收率分别完成了 (S)-(-)-xylopinine 和 (S)-(+)-laudanosine 的不对称合成。相较于前人的工作,我们的优点在于原料廉价易制备,反应温和简单,可以以克级规模制备片段连接产物。同时也成功通过叔丁基亚磺酰胺完成了氮杂叔碳手性中心的构建,提供了一种新颖简洁的方法用于合成该家族天然产物。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

实验所用试剂均为市售化学纯或分析纯, 无需进一步纯化. 反应若未经说明, 则在室温下进行(约 33 °C). 无水四氢呋喃(THF)、无水二氯甲烷(DCM)和无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)是从 Inert PS-MD-4 中溶剂处理系统(美国 Inert 公司)获得. 无水甲醇(MeOH)购买自安耐吉化学有限公司. ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 由 Bruker 400M 型核磁共振仪和 Bruker 500M 型核磁共振仪(德国 Bruker 公司)测定, CDCl_3 作溶剂, TMS 为内标; 高分辨质谱由 LCMS-IT-TOF 质谱仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)测定; 旋光由 Automatic IV Automatic Polarimeter (美国 Rudolph 公司)测定; 红外光谱由 Bruker Tensor 27 红外光谱仪(德国 Bruker 公司)测定; 熔点通过一种热发生装置(中国佳航仪器仪表公司)测定. 薄层色谱(TLC)采用 GF254 高效板, 显色剂为磷钼酸显色. 柱层析所用硅胶粒度为 200~300 目.

3.2 实验方法

3.2.1 (*R,E*)-(–)-*N*-(2-(3,4-二甲氧基苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺(**5**)的合成

在氮气保护及室温条件下, 将化合物 **7** (866 mg, 4.80 mmol, 1.0 equiv.)溶于 10 mL 无水 DCM 中, 加入无水硫酸镁(5.76 g, 48.1 mmol, 10.0 equiv.), 随后加入(*R*)-叔丁基亚磺酰胺(727 mg, 6.25 mmol, 1.3 equiv.)和吡啶对甲苯磺酸盐(60.3 mg, 0.24 mmol, 0.05 equiv.), 搅拌反应 7.75 h. TLC 监测反应完全后, 用 20 mL 二氯甲烷稀释反应体系, 通过硅藻土抽滤, 并用二氯甲烷(10 mL×3)洗涤滤出固体, 有机相经减压浓缩得到粗产物, 再通过硅胶柱层析[石油醚/乙酸乙酯, $V:V=5:1$]分离纯化得到棕色油状化合物 **5** (956 mg), 产率为 71%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -227.2$ (c 1, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.10 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J=8.2$, 2.0 Hz, 1H), 6.72 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (dd, $J=5.3$, 3.2 Hz, 2H), 1.19 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.7, 149.4, 148.4, 127.3, 121.5, 112.5, 111.7, 57.0, 56.07, 55.99, 42.4, 22.5; IR (neat) ν : 2926, 1661, 1515, 1460, 1282, 1148, 1027, 868 cm^{-1} ; HRMS-APCI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 284.1315, found 284.1311.

3.2.2 (*R*)-*N*-((*S*)-1-(2-氯乙基)-4,5-二甲氧基苯基)-2-(4,5-二甲氧基苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺(**8-1**)及其非对映异构体 **8-2** 的合成

在氮气氛围及 -78 °C 温度下, 将化合物 **4** (2.0 g, 7.2 mmol, 2.0 equiv.)溶于无水 THF (30 mL)中, 再缓慢

加入正丁基锂(4.72 mL, 1.6 mol/L 的戊烷溶液, 7.55 mmol, 2.1 equiv.), 继续搅拌 45 min. 向上述反应液中缓慢加入化合物 **5** (1.02 g, 3.6 mmol, 1.0 equiv.)的无水 THF (20 mL)溶液, 保持该温度继续搅拌 30 min. TLC 监测反应完全后加入 10 mL 饱和氯化铵溶液淬灭反应, 并升温至常温, 乙酸乙酯萃取(10 mL×3), 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 再减压浓缩得到粗产物, 粗产物经硅胶柱层析[石油醚/乙酸乙酯, $V:V=1:1\sim 1:2$]分离纯化得到白色固体化合物 **8-1** (686 mg, 产率 40%)(主要产物)和黄色固体化合物 **8-2** (374 mg, 产率 21%)(次要产物).

8-1: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -39.0$ (c 1, CHCl_3); m.p. 152~154 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.93 (s, 1H), 6.76 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.64~6.59 (m, 2H), 6.50 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.73 (td, $J=7.3$, 1.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.60 (s, 1H), 3.59~3.53 (m, 1H), 3.32~3.41 (m, 1H), 3.01 (dd, $J=13.4$, 6.8 Hz, 1H), 2.95~2.88 (m, 3H), 1.16 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 149.2, 148.5, 148.4, 148.3, 130.9, 129.7, 129.3, 121.6, 113.0, 112.6, 111.6, 110.7, 56.08, 56.05, 56.0, 55.9, 55.4, 54.5, 45.0, 44.6, 35.7, 22.7; IR (neat) ν : 3602, 2947, 1603, 1515, 1458, 1259, 1148, 1036, 862 cm^{-1} ; HRMS-APCI calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{ClNO}_5\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 484.1919, found 484.1914.

8-2: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -46.2$ (c 1, CDCl_3); m. p. 120~122 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.99 (s, 1H), 6.72 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.61~6.54 (m, 2H), 6.45 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.69 (ddd, $J=8.4$, 5.9, 2.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.49 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 3.38 (ddd, $J=10.7$, 8.4, 6.8 Hz, 1H), 3.31~3.19 (m, 2H), 2.93 (dd, $J=13.3$, 8.3 Hz, 1H), 2.82 (dt, $J=8.4$, 6.4 Hz, 2H), 1.19 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 148.9, 148.6, 148.5, 148.0, 131.9, 129.9, 129.1, 121.9, 113.1, 113.0, 111.4, 110.5, 56.3, 56.08, 56.05, 56.02, 55.94, 55.89, 44.5, 43.1, 35.4, 22.7; IR (neat) ν : 3421, 2941, 1636, 1515, 1462, 1262, 1029, 624 cm^{-1} ; HRMS-APCI calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{ClNO}_5\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 484.1919, found 484.1913.

3.2.3 (*S*)-2-((*R*)-叔丁基亚磺)-6,7-二甲氧基-1-(4,5-二甲氧基苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(**3**)的合成

在氮气保护及冰浴条件下, 将氢化钠(以 60%的质量分数分散于矿物油中, 114 mg, 2.84 mmol, 2.0 equiv.)悬浮于 4 mL 无水 DMF 中, 缓慢加入化合物 **8-1** (686 mg, 1.42 mmol, 1.0 equiv.)的无水 DMF (5 mL)溶液, 升温至室温反应 1.75 h. 核磁监测反应完全后, 降温至

0 °C加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取(5 mL×4), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 7 次, 无水硫酸钠干燥, 再经减压浓缩得到粗产物, 粗产物通过硅胶柱层析[石油醚/乙酸乙酯, $V:V=1:2$]分离纯化得到黄色泡沫固体 **3** (589 mg), 产率为 90%. $[\alpha]_D^{25} +92.4$ (c 1, CHCl_3); m.p. 106~109 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.76 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J=8.1, 2.0$ Hz, 1H), 6.59~6.55 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.42 (dd, $J=8.5, 4.9$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.46 (dd, $J=14.2, 6.1$ Hz, 1H), 3.30~3.23(m, 2H), 3.06~2.93 (m, 2H), 2.67~2.58 (m, 1H), 1.17 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 148.9, 147.9, 147.8, 146.5, 131.0, 128.8, 125.8, 122.4, 113.6, 111.6, 111.4, 110.8, 59.4, 58.5, 56.1, 56.0, 55.9, 55.6, 42.6, 38.5, 27.9, 23.1; IR (neat) ν : 3693, 2938, 1514, 1457, 1361, 1249, 1123, 1027 cm^{-1} ; HRMS-APCI calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}-\text{O}_5\text{S} [\text{M}+\text{H}^+]$ 448.2152, found 448.2147.

3.2.4 (S)-(–)-norlaudanosiine (**9**)的合成

在氮气保护及冰浴条件下, 将化合物 **3** (50 mg, 0.112 mmol, 1.0 equiv.)溶于 0.56 mL 无水甲醇中, 随后加入 HCl (2 mol/L 的甲醇溶液, 0.56 mL, 1.12 mmol, 10.0 equiv.), 继续反应 45 min. TLC 监测反应完全后, 减压蒸馏溶剂, 加入 1 mL 水和 1 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 二氯甲烷萃取(5 mL×3), 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 再减压浓缩得到粗产物, 粗产物经硅胶薄层色谱板(二氯甲烷/甲醇, $V:V=30:1$)分离纯化得到黄色液体 **9** (34.8 mg), 产率为 80%. $[\alpha]_D^{25} -10.2$ (c 1, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.84~6.72 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.15 (dd, $J=8.9, 4.7$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.23~3.09 (m, 2H), 2.96~2.84 (m, 2H), 2.79~2.64 (m, 2H), 2.54~2.46 (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 149.1, 147.9, 147.7, 147.2, 131.3, 130.1, 127.3, 121.6, 112.7, 112.0, 111.5, 109.7, 56.8, 56.1, 56.0, 55.97, 55.94, 42.2, 40.9, 29.3; IR (neat) ν : 3654, 2927, 2843, 1584, 1514, 1254, 1128, 1024, 794 cm^{-1} ; HRMS-APCI calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_4 [\text{M}+\text{H}^+]$ 344.1856, found 344.1852.

3.2.5 (S)-(–)-xylopinine (**1**)的合成

在氮气保护及室温条件下, 将化合物 **9** (11 mg, 0.032 mmol, 1.0 equiv.)溶于质量分数为 88%的甲酸水溶液(0.12 mL, 3.55 mmol, 111 equiv.), 加入质量分数为 37%的甲醛水溶液(80 μL , 1.07 mmol, 33.3 equiv.), 随后升温至 90 °C反应 2 h. 反应完全后, 减压浓缩溶剂, 随后加入氯仿和饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 氯仿萃取(5 mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 再减压浓缩得到粗

产物, 粗产物经硅胶薄层色谱板(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=1:4$)分离纯化得到黄色固体 **1** (5.9 mg), 产率为 52%. $[\alpha]_D^{25} -240.0$ (c 0.36, CHCl_3); m.p. 175~177 °C (lit.^[70] 177~178 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.74 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.95 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.68 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J=11.3, 3.8$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J=15.8, 4.0$ Hz, 1H), 3.19~3.10 (m, 2H), 2.84 (dd, $J=15.8, 11.2$ Hz, 1H), 2.70~2.58 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 147.7, 147.60, 147.55, 147.5, 129.9, 126.8, 126.41, 126.38, 111.47, 111.45, 109.1, 108.6, 59.7, 58.3, 56.2, 56.1, 56.02, 55.96, 51.5, 36.5, 29.1; IR (neat) ν : 3525, 3278, 2926, 1664, 1610, 1516, 1258, 1141, 1105, 1022, 850 cm^{-1} ; HRMS-APCI calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4 [\text{M}+\text{H}^+]$ 356.1856, found 356.1853.

3.2.6 (S)-(+)-Laudanosine (**2**)的合成

在氮气保护及室温条件下, 将化合物 **9** (32 mg, 0.093 mmol, 1.0 equiv.)溶于 3.1 mL 甲醇中, 加入质量分数为 37%的甲醛水溶液(18.5 μL , 0.246 mmol, 2.65 equiv.). 常温搅拌 35 min 后, 降温至 0 °C加入硼氢化钠 (10.6 mg, 0.280 mmol, 3.0 equiv.), 再升温至室温继续反应 130 min. 随后减压蒸除甲醇, 再加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取(5 mL×3), 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 再减压浓缩得到粗产物, 粗产物经硅胶薄层色谱板(二氯甲烷/甲醇, $V:V=30:1$, 流动相中加入质量分数为 0.5%的三乙胺)分离纯化得到白色固体 **2** (25.6 mg), 产率为 77%. $[\alpha]_D^{25} +36.3$ (c 0.6, CHCl_3); m.p. 108~113 °C (lit.^[14] 88~89 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.76 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J=8.2, 2.0$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.74~3.68 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.23~3.12 (m, 2H), 2.89~2.73 (m, 3H), 2.65~2.56 (m, 1H), 2.55 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 148.8, 147.6, 147.5, 146.6, 132.5, 129.1, 126.0, 122.0, 113.2, 111.4, 111.3, 111.2, 65.0, 56.1, 56.0, 55.9, 55.7, 47.1, 42.7, 41.0, 25.5; IR (neat) ν : 3639, 3165, 2932, 1592, 1513, 1259, 1140, 1025, 862 cm^{-1} ; HRMS-APCI calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_4 [\text{M}+\text{H}^+]$ 358.2013, found 358.2008.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **1**~**5**、**8** 和 **9** 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 图谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Manske, R.; Ashford, W. R. *Alkaloids* **1954**, 4, 77.
(b) Jeffs, P. W. *The Alkaloids: Chemistry and Physiology*, Vol. 9, Academic Press, New York, **1967**, p. 41.
- [2] Da-Cunha, E. V. L.; Fecine, I. M.; Guedes, D. N.; Barbosa-Filho, J. M.; Silva, M. S. *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, Vol. 62, Academic Press, New York, **2005**, p. 1.
- [3] Abadi, B. E. A.; Moss, D. S.; Palmer, R. A. *J. Crystallogr. Spectrosc. Res.* **1984**, 14, 269.
- [4] Guo, D.; Li, J.; Lin, H.; Zhou, Y.; Chen, Y.; Zhao, F.; Sun, H.; Zhang, D.; Li, H.; Shoichet, B. K.; Shan, L.; Zhang, W.; Xie, X.; Jiang, H.; Liu, H. *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 9489.
- [5] Schmutz, J. *Helv. Chim. Acta.* **1959**, 42, 335.
- [6] Corrodi, H.; Hardegger, E. *Helv. Chim. Acta* **1956**, 39, 889.
- [7] (a) Meyers, A. L.; Dickman, D. A.; Boes, M. *Tetrahedron* **1987**, 43, 5095.
(b) Munchhof, M. J.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4607.
(c) Comins, D. L.; Thakker, P. M.; Baevsky, M. F.; Badawi, M. M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 16327.
(d) Davis, F. A.; Mohanty, P. K. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1290.
(e) Mujahidin, D.; Doye, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2005, 2689.
(f) Mastranzo, V. M.; Yuste, F.; Ortiz, B.; Obregon, R. S.; Toscano, R. A.; Ruano, J. L. G. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5036.
- (g) Xie, J.; Yan, P.; Zhang, Q.; Yuan, K.; Zhou, Q. *ACS Catal.* **2012**, 2, 561.
- (h) Benmekhbi L.; Louafi, F.; Roisnel T.; Hurvois, J. P. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 6721.
- (i) Yu, J.; Zhang, Z.; Zhou, S.; Zhang, W.; Tong, R. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 242.
- (n) Li, W.; Jiang, M.; Chen, W.; Chen, Y.; Yang, Z.; Tang, P.; Chen, F. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 8143.
- [8] Li, Y.; Ma, Z.; Xu, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, 40, 3991 (in Chinese).
(李颖, 马志强, 徐学涛, 有机化学, **2020**, 40, 3991.)
- [9] Li, Y.; Wang, C.; Ma, Z.; Zhang, K.; Xu, X. *Org. Lett.* **2020**, 22, 8589.
- [10] Chuang, K. V.; Navarro, R.; Reisman, S. E. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1086.
- [11] Zhao, Y.; Gu, P.; Tu, Y.; Zhang, H.; Zhang, Q.; Fan, C. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5289.
- [12] Henry, M. C.; Sutherland, A. *Org. Lett.* **2020**, 22, 2766.
- [13] Momoi, Y.; Okuyama, K. I.; Toya, H.; Sugimoto, K.; Okano, K.; Tokuyama, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 13215.
- [14] Pedrosa, R.; Andres, C.; Iglesias, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 243.

(Zhao, C.)