

文章编号 1006-8147(2019)04-0313-03

论 著

## 手性紫罗兰酮生物碱衍生物 Ion-31a 的制备方法优化

樊 晔<sup>1</sup>, 吴潇然<sup>1</sup>, 聂江平<sup>1</sup>, 秦楠<sup>1,2</sup>, 段宏泉<sup>1,2</sup>

(1.天津医科大学药学院生药学教研室,天津市临床药物关键技术重点实验室,天津 300070;2.天津医科大学基础医学研究中心,天津 300070)

**摘要** 目的:新型手性紫罗兰酮生物碱衍生物 Ion-31a 对 MDA-MB-231 乳腺癌细胞具有抗转移作用,原有文献报道该化合物的产率很低。该文旨在对 Ion-31a 合成路线进行优化,以提高产率为深入进行新药研究提供大量化合物。方法:以洋葱假单胞菌中获取的脂肪酶为酶促拆分剂,通过酶-化学拆分法代替原路线的结晶拆分法获得光学纯中间体 8,通过优化  $\alpha$ - $\beta$  不饱和酰胺的还原方法提高关键中间体 11 收率。通过优化反应条件减少最后一步副产物的生成提高 Ion-31a 的产率。结果:用酶促拆分法代替结晶拆分法使中间体 8 的光学纯度和产率显著提高;中间体 11 经雷尼镍催化氢化和四氢铝锂两步还原产率明显提高,最后一步制备 Ion-31a 时通过减少副产物提高其产率。结论:通过建立新的合成路线提高了中间体 8 和 11 的产率,结合优化后的反应条件将抗肿瘤转移先导化合物 Ion-31a 的合成工艺进行了优化,其收率大幅提高。

**关键词** 手性紫罗兰酮生物碱;抗肿瘤转移;Ion-31a;酶促拆分;工艺优化

中图分类号 R93

文献标志码 A

### Optimizing synthesis line of Ion-31a—a hand-type Ionone alkaloid derivative

FAN Ye<sup>1</sup>, WU Xiao-ran<sup>1</sup>, NIE Jiang-ping<sup>1</sup>, QIN Nan<sup>1,2</sup>, DUAN Hong-quan<sup>1,2</sup>

(1. Department of Pharmaceutical Teaching and Research, School of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin Key Laboratory on Technologies Enabling Development of Clinical Therapeutics and Dignostics(Theranostics), Tianjin 300070, China; 2. Research Center of Basic Medical Sciences, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

**Abstract** **Objective:** Ion-31a is anovel chiral ionone alkaloid derivative with anti-metastatic effects against MDA-MB-231 breast cancer cells. The yield of Ion-31a was very low in most studies. The synthetic route of Ion-31a was optimized in this paper to further increase its yield for further research. **Methods:** The lipase obtained from *Pseudomonas cepacia* was used as an enzymatic resolving agent. The enzyme-chemical resolution method replaced the crystallization resolution in the original study. The aim was to obtain an optically purity intermediate 8. The yield of key intermediate 11 was increased by optimizing the reduction process for  $\alpha$ - $\beta$  unsaturated amide. Optimizing the reaction conditions reduced the formation of by-products in the last step. **Results:** The yield of intermediate 8 was significantly improved by using enzymatic resolution. To increase the yield of intermediates 11, amide reduction with catalytic hydrogenation with Raney nickel was used followed by lithium tetrahydrogen aluminum. The preparation of Ion-31a was enhanced by reducing by-products in the final step. **Conclusion:** This paper has showed a newsynthetic route to obtain key intermediates 8 and 11. The total yield of Ion-31a has been greatly improved.

**Key words** Chiral ionone alkaloid; anti-tumor metastasis; Ion-31a; enzymatic resolution; process optimization

恶性肿瘤是我国以及全球主要的公共健康问题,在我国肿瘤死亡约占全部死因的 1/4<sup>[1]</sup>,根据国际癌症研究中心发布的数据显示,2012 年全球恶性肿瘤新发病例约 1 409 万,死亡约 820 万<sup>[2]</sup>,在恶性肿瘤中,乳腺癌是导致死亡的第二大肿瘤。在大量临床病例中,肿瘤转移是导致恶性肿瘤患者死亡的最主要原因,约 90%恶性肿瘤患者的死亡原因与肿瘤转移相关<sup>[3]</sup>。在转移早期阶段,乳腺癌细胞分泌蛋白水解酶,从而使它们从原发位点分离并退化细胞外基质,从而刺激癌细胞与多种方向反应而转移,

以促进肿瘤细胞的进程,在血液中循环后,癌细胞外渗入他们能存活和增殖的远端器官而实现转移<sup>[4-5]</sup>。本课题组前期在湖北省鄂西地区土家族常用民间药材中发现转筋草具有抗肿瘤转移活性。转筋草乙醇提取物分离提纯后分离得到三萜、甾体、生物碱等各类成分,并对各类化合物进行抗肿瘤转移的活性筛选,发现其中生物碱化合物具有抗肿瘤转移活性<sup>[6]</sup>,其中一类结构新颖的紫罗兰酮生物碱对乳腺癌细胞 MDA-MB-231 趋化、迁移、侵袭能力具有显著抑制作用,对人脐静脉内皮细胞(HUVEC)的体外迁移及小管形成有明显抑制作用<sup>[7]</sup>。以该化合物为先导化合物,经过结构优化得到了活性显著提高的紫罗兰酮生物碱衍生物 Ion-31a(图 1),并发现此衍

基金项目 国家自然科学基金面上项目基金资助(81373297)

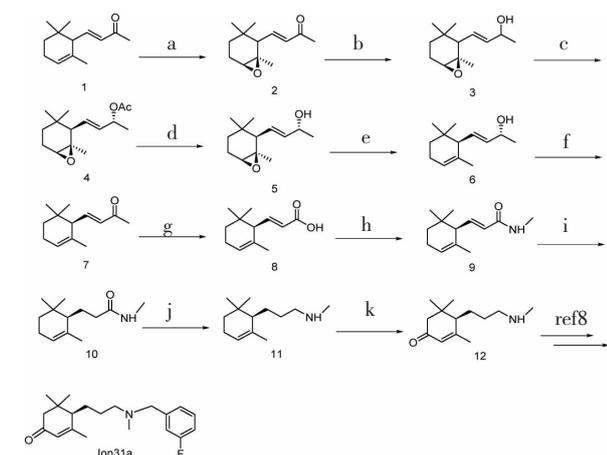
作者简介 樊晔(1993-),女,硕士在读,研究方向:天然产物结构改造;通信作者:段宏泉,E-mail:duanhq@tjmu.edu.cn。

生物通过下调肿瘤细胞转移相关的重要信号分子整合素- $\beta$ (*integrin* $\beta$ )、蛋白激酶 C- $\xi$ (*PKC* $\xi$ )的磷酸化水平而发挥抗肿瘤转移作用<sup>[8]</sup>。化合物 **Ion-31a** 活性突出,具有非常好的新药开发价值,但原文献报道的合成路线复杂,产率很低,本文通过建立新的合成路线,优化反应条件以得到提高 **Ion-31a** 的总收率,同时保证其良好的光学纯度。

## 1 材料与方法

**1.1 仪器与试剂** SHB-III A 循环水式多用真空泵;W201 恒温浴锅;低温冷却液循环泵(上海豫康科仪器设备有限公司);DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器;Advance III 400M 核磁共振仪(Bruker 公司,TMS 为内标);DZX-3 型真空干燥箱;ZF-I 型三用紫外分析仪;EYELA PSL-1810 型低温反应器;KQ-500B 超声波清洗器;青岛海洋高效薄层层析硅胶板 GF254 (200 mm $\times$ 200 mm);202 电热恒温干燥箱;N-1100 旋转蒸发器。 $\alpha$ -紫罗兰酮纯度为 99%,购买于希尔贝思(天津)科技有限公司;柱色谱和薄层色谱用硅胶均系青岛海洋化工厂生产,所用试剂均为分析纯;氘代试剂 ALDRICH 公司生产。

**1.2 优化后的 Ion-31a 的合成工艺** 见图 1。



a: 3-chloroperoxy benzoic acid, DCM, 0 $^{\circ}$ C; b: NaBH<sub>4</sub>, MeOH=2:1, rt; c: *Pseudomonas cepacia*, MTBE, ethyleneethanoate, 40 $^{\circ}$ C; d: KOH, MeOH, rt; e: Zn, CH<sub>3</sub>COONa, NaI, CH<sub>3</sub>COOH, rt; f: MnO<sub>2</sub>, DCM, rt; g: NaClO, EtOH, 0 $^{\circ}$ C; h: EDCl, HOBT, Methylamine hydrochloride, DCM, rt; i: Raney nickel, THF, rt; j: LiAlH<sub>4</sub>, THF, rt; k: 3,5-Dimethylpyrazole, chromium trioxide, DCM, -20 $^{\circ}$ C

图 1 化合物 **Ion-31a** 的合成路线

Fig 1 Synthetic route of compound **Ion-31a**

### 1.3 化合物合成方法

**1.3.1 化合物 4 的合成** 取 1 当量化合物 **3** 于反应瓶中,加入适量甲基叔丁基醚溶解,再加入 1 当量洋葱假单胞菌脂肪酶(*Pseudomonas cepacia*)和 12 当量醋酸乙烯酯。之后将反应瓶于 40 $^{\circ}$ C 油浴条件下搅拌 1 周, TLC 监测反应完全(PE:EA=4:1, V/V)。将反应液离心,取上清液旋干得粗品,然后将粗产品

经硅胶柱色谱(PE:EA=10:1, V/V)得化合物 **4**。

**1.3.2 化合物 6 的合成** 取 1 当量化合物 **5** 粗品置于反应瓶中,用适量乙酸溶解,在室温下加入 1.1 当量锌粉和 3 当量乙酸钠,搅拌 5 min 后加入 2 当量碘化钠,室温反应过夜, TLC 监测反应完全(PE:EA=10:1, V/V)。将反应液用少量 EA 稀释,用饱和碳酸氢钠溶液将 pH 调至中性,再用 EA 萃取,收集有机相加入无水硫酸镁干燥,旋干,得到化合物粗品,然后将粗产品经硅胶柱色谱(PE:EA=25:1, V/V),得化合物 **6**。

**1.3.3 化合物 10 的合成** 取 1 当量化合物 **9** 于反应瓶中,用 THF 溶解,加雷尼镍混合物(50%在水中)氢气置换后,向反应瓶中持续通入氢气在室温下搅拌 1 h, TLC 监测反应完全(PE:EA=3:2, V/V)。反应完成后,将反应液用硅藻土抽滤,旋干,即得化合物 **10**。

**1.3.4 化合物 11 的合成** 称取 4 当量四氢铝锂于反应瓶中,加入无水四氢呋喃,氮气保护于冰浴下搅拌,缓慢滴加 1 当量化合物 **10** 的无水四氢呋喃溶液,将反应液升温至 30 $^{\circ}$ C 搅拌 24 h。TLC 监测反应完全(PE:EA=1:1, V/V)。冰浴下缓慢滴加加入蒸馏水, 4 mol/L 氢氧化钠水溶液,反应液变成乳白色混悬液后,抽滤,浓缩滤液得粗品 **11**。

**1.3.5 Ion-31a 的合成** 称取 1 当量化合物 **12** 于反应瓶中,用适量二氯甲烷使其溶解,加入 1.5 当量无水碳酸钾和 1 当量 3-氟溴苯,在室温下搅拌 20 min 后, TLC 监测反应完全(PE:EA:二乙胺=5:1:1, V/V)。浓缩溶剂得粗品,粗品经硅胶柱色谱(PE:EA=3:1, V/V)得 **Ion-31a**。

## 2 结果

### 2.1 关键化合物的结构表征

**2.1.1 化合物 7 的结构表征** 黄色油状物,产率为 28.8%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ 6.61 (dd,  $J=15.2$  Hz, 10.0 Hz, 1H), 6.03 (dd,  $J=15.2$  Hz, 6.1 Hz, 1H), 5.50 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.61 (m, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.13 (m, 1H), 0.80 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)。<sup>13</sup>C NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ 149.1, 132.7, 59.6, 59.1, 52.1, 30.8, 28.9, 28.1, 27.0, 23.9, 21.9, 21.4, 20.4。

**2.1.2 化合物 8 的结构表征** 黄色油状物,产率为 80%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ 6.92 (dd,  $J=15.2$  Hz, 9.8 Hz, 1H), 5.81 (d,  $J=15.2$  Hz, 1H), 5.50 (br s, 1H), 2.31 (d,  $J=9.8$  Hz, 1H), 2.04 (br s, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)。<sup>13</sup>C-NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ 171.4, 152.9, 131.6, 122.8, 121.5, 54.1, 32.5, 31.1, 27.7, 26.8, 23.0, 22.8。

**2.1.3 化合物 9 的结构表征** 黄色油状物,产率为

72%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ6.64(dd, *J*=15.2Hz, 9.7Hz, 1H), 6.61(br s, 1H) 5.83(d, *J*=15.2Hz, 1H), 5.45 (br s, 1H), 2.85(d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.23(d, *J*=9.7Hz, 1H), 2.01(br s, 2H), 1.55(s, 3H), 1.46(m, 1H), 1.18(m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.84 (s, 3H)。<sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ166.8, 144.6, 132.3, 124.8, 122.1, 53.8, 32.3, 31.2, 27.6, 26.8, 26.2, 23.0, 22.8。

2.1.4 化合物 **10** 的结构表征 黄色油状物, 产率为 95%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ5.47(br s, 1H), 5.33(m, 1H), 2.80(s, 3H), 2.21 (t, 2H), 2.0-1.85(m, 3H), 1.68(s, 3H), 1.48 (m, 2H), 1.45-1.10 (m, 2H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。<sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ173.8, 135.6, 120.9, 48.7, 36.7, 32.6, 31.5, 27.6, 27.5, 26.6, 26.2, 23.5, 23.0。与文献报道<sup>[9]</sup>一致。

2.1.5 **Ion-31a** 的结构表征 黄色油状物, 产率为 52.1%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.25 (m, 1H, Ar-H), 7.04 (m, 2H, Ar-H), 6.92 (m, 1H, Ar-H), 5.81 (br s, 1H), 3.45 (br s, 2H), 2.36 (d, *J*=17.2Hz, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.02 (d, *J*=17.2Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.84(m, 1H), 1.71(m, 1H), 1.57(m, 2H), 1.41(m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.00(s, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ199.4, 165.6, 163.0(d, *J*=243.7Hz), 142.0(d, *J*=6.9Hz), 129.6 (d, *J*=8.1Hz), 125.1, 124.3(d, *J*=2.7Hz), 115.6(d, *J*=21.1Hz), 113.8(d, *J*=21.1Hz), 62.0, 57.7, 51.2, 47.2, 42.3, 36.3, 28.8, 27.9, 27.3, 27.2, 24.7。

2.2 目标化合物制备方法优化 关键中间体 **8** 的制备方法优化结果见表 1。目标产物 **Ion-31a** 的制备方法优化结果见表 2。

表 1 不同拆分方法可得到中间体 **8** 的收率

Tab 1 Yield of intermediate **8** obtained by different resolution methods

使用方法	拆分方法	收率
文献方法	结晶拆分法	<4.5
本文方法	酶催化有机反应	12.9

表 2 不同溶剂对最后一步制备 **Ion-31a** 的产率影响

Tab 2 Effects of different solvents on the yield of **Ion-31a** prepared in the last step

溶剂	催化剂用量/ 原料用量	反应完成 所需时间/min	产率/%
二氯甲烷	1.5	30	50
丙酮	1.5	5~10	10
N,N-二甲基甲酰胺	1.5	5~10	7
四氢呋喃	1.5	5~10	12

### 3 讨论

中间体 **8** 是整个路线合成的重要光学中间体, 而对其合成方法的优化是 **Ion-31a** 合成路线优化的主要工作。化合物 **8** 合成的关键步骤是对外消旋

原料进行拆分以得到单一手性的中间体。原路线是由消旋 α-紫罗兰酮合成化合物 **8** 的外消旋体, 再与 (R)-(+)-1-苯乙胺成盐后使用结晶法对其进行拆分, 得到 R 构型的中间体 **8**。这也是分离手性化合物最经典、最常用的方法, 广泛应用于大多数手性药物制备。其原理是外消旋体的化学性质使其与某一光学拆分剂反应以生成两种非对映体的盐, 然后利用两者之间的溶解度和结晶速率的差异, 通过结晶法进行分离, 最后再脱去拆分剂, 即得到单一构型的异构体。由于本文所需关键中间体 **8** 为油状物, 结晶性较差, 这可能在很大程度上限制了应用结晶法对其进行拆分, 实际操作中发现, 需对其进行成盐结晶操作, 且得到的产物光学纯度不高, 拆分损失较大, 是影响目标化合物 **Ion-31a** 总产率的最主要原因。

根据文献报道, 通过酶促拆分法, 利用洋葱假单胞菌脂肪酶对仲羟基的选择性乙酰化, 可得到光学纯的 R 构型 α-紫罗兰酮类化合物<sup>[10]</sup>。如表 1 所示, 由于酶促反应具有高度的立体选择性, 使用酶催化的该步反应得到的产物光学纯度较高且可大量制备。使用酶催化反应合成单一构型化合物, 再经简单的水解、氧化、卤仿反应得到高光学纯度的 R 构型化合物 **8**。此步骤之后所有反应均不涉及化合物 6 位手性中心, 因此该手性碳不会发生构型改变, 不影响目标产物 **Ion-31a** 的光学纯度。因此, 酶促拆分法较结晶拆分法获得中间体 **8** 优势明显, 产率显著提高。

原文献报道的化合物 **11** 合成方法是使用四氢铝锂直接对化合物 **9** 的共轭不饱和酰胺进行还原得到化合物 **11**。在进行还原反应时除生成目标化合物 **11** 以后, 还会得到双键未被还原的副产物, 这使得此反应产率较低, 产物只有 40%。

针对该反应的副产物情况, 我们尝试分步还原, 即先用雷尼镍催化氢化反应还原共轭不饱和酰胺的双键得到中间体 **10**<sup>[11-12]</sup>, 再进行酰胺还原得到中间体 **11**, 该方法与原方法相比产率直接提高了 30%。

#### 参考文献:

- [1] Cheng C, Komljenovic D, Pan L, et al. Evaluation of treatment response of cilengitide in an experimental model of breast cancer bone metastasis using dynamic PET[J]. J Nucl Med, 2010, 51(2):1191
- [2] International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012 estimated cancer incidence mortality and prevalence worldwide in 2012[EB/OL]. 2014-08-31
- [3] Lu J, Steeg P S, Price J E, et al. Breast cancer metastasis: challenges and opportunities[J]. Cancer Res, 2009, 69(12):4951
- [4] Liu Y, Ji R, Li J, et al. Correlation effect of EGFR and CXCR4 and

(下转第 319 页)

细胞生长、分化和生存<sup>[14-15]</sup>。热休克蛋白通常按照分子量不同,分为 HSP70 和 HSP90,其中 HSP90 又分为 HSP90 $\alpha$  和 HSP90 $\beta$  两种亚型,两者同源性高达84%,其中 HSP90 在雌激素的信号传导中起重要作用即当雌激素受体未与雌激素结合时,细胞内的 ER 和 HSP90 形成 ER-HSP 90 复合物,雌激素和 ER 结合后,HSP90 分离,雌激素受体激活发挥生物学效应<sup>[15]</sup>。研究表明,HSP90 的过高水平的表达与乳腺癌患者的不良预后相关<sup>[16]</sup>。

神效瓜蒌散从宋代以来就用来治疗乳腺癌,本研究利用网络药理学的方法,发现其发挥抗乳腺癌作用可能主要是通过内分泌通路,今后可以进一步研究神效瓜蒌散通过内分泌通路治疗乳腺癌的具体机制以及可能存在的其他抗乳腺癌的通路。

#### 参考文献:

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5):359
- [2] Torre L A, Bray F, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2):87
- [3] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115
- [4] Siersbaek R, Kumar S, Carroll J S. Signaling pathways and steroid receptors modulating estrogen receptor a function in breast cancer[J]. *Genes Dev*, 2018, 32(17/18):1141
- [5] Qi F H, Zhao L, Zhou A Y, et al. The advantages of using traditional Chinese medicine as an adjunctive therapy in the whole course of cancer treatment instead of only terminal stage of cancer[J]. *Biosci Trends*, 2015, 9(1):16
- [6] Li X, Yang G, Li X, et al. Traditional Chinese medicine in cancer care: a review of controlled clinical studies published in Chinese[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4):60338
- [7] Yang X E, Hao J, Zhu C H, et al. Survival benefits of western and traditional Chinese medicine treatment for patients with pancreatic cancer[J]. *Medicine*, 2015, 94(26):1008
- [8] 张莹,韦佳慧,张成玲,等.基于网络药理学的加味佛手散抑制子宫内皮侵袭转移机制研究[J].*药学报*,2018,53(9):1398
- [9] Ning K, Zhao X, Poetsch A, et al. Computational molecular networks and network pharmacology[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017(1):7573904
- [10] Wang Y, Lin W, Li C, et al. Multipronged therapeutic effects of Chinese herbal medicine Qishenyiqi in the treatment of acute myocardial infarction[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8(2):98
- [11] Gao L, Wang X D, Niu Y Y, et al. Molecular targets of Chinese herbs: a clinical study of hepatoma based on network pharmacology[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(4):24944
- [12] 杨洁,韩为东,赵亚力.雌激素与乳腺癌[J].*现代肿瘤医学*, 2007, 15(3):431
- [13] 刘晓霞,翟曜耀,赵越.雌激素受体 ER $\alpha$  的功能调控及相关疾病的研究进展[J].*中国细胞生物学学报*,2011,33(1):65
- [14] Rochelle B, Luke W. Altered Hsp90 function in cancer:A unique therapeutic opportunity[J]. *Mol Cancer Ther*, 2004, 3(8):1021
- [15] 张柯基,张凤春.乳腺癌 ER 信号途径中 HSP90 作用之研究进展——一种乳腺癌新的靶向治疗思路的理论基础[J].*现代肿瘤医学*,2007,15(2):270
- [16] Pick E, Kluger Y, Giltane J M, et al. High HSP90 expression is associated with decreased survival in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(7):2932
- [17] 杨新苗,洪小南,胡夕春.环氧化酶-2 与乳腺癌关系的研究进展[J].*中国癌症杂志*,2004,14(6):80
- [18] 林艳,匡文斌,吴碧涛,等.肝细胞生长因子通过上调环氧合酶 2 表达增强乳腺癌细胞的侵袭能力[J].*肿瘤*,2015,35(7):732
- [19] Qin G, Xu F, Qin T, et al. Palbociclib inhibits epithelial-mesenchymal transition and metastasis in breast cancer via c-Jun/COX-2 signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(39):41794
- [20] Harris R E, Chlebowski R T, Jackson R D, et al. Breast cancer and nonsteroidal anti-inflammatory drugs:prospectively results from the Women's Health Initiative[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(18):6096

(2018-11-14 收稿)

(上接第 315 页)

- CCR7 chemokine receptors in predicting breast cancer metastasis and prognosis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29(1):16
- [5] Friedl P, Wolf K. Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms[J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(5):362
- [6] Zhai H Y, Zhao C, Zhang N, et al. Alkaloids from pachysandra terminalis inhibit breast cancer invasion and have potential for development as antimetastasis therapeutic agents[J]. *J Nat Prod*, 2012, 75(7):1305
- [7] Jin M N, Ma S N, Zhai H Y, et al. A new megastigmane alkaloid from pachysandra terminalis with antitumor metastasis effect[J]. *Chem Nat Comp*, 2015, 51(2):311
- [8] Fang H J, Shou X A, Liu Q, et al. Synthesis and anti-metastatic effects of novel chiral ionone alkaloid derivatives[J]. *Eur J Med Chem*, 2015, 101(28):245
- [9] Millis J R, Lau M K. Alternative pathways to adipic acid by combined fermentation and catalytic methods: US20150225329[P]. 2015
- [10] Josefina A, Elisabetta B, Claudio F, et al. Chem inform abstract: lipase-mediated synthesis of the enantiomeric forms of 4,5-Epoxy-4,5-di-Hydro- $\alpha$ -ionone and 5,6-Epoxy-5,6-dihydro- $\beta$ -ionone. A new direct access to enantiopure(R)-and(S)- $\alpha$ -ionone[J]. *Chem-inform*, 1999, 30 (24):187
- [11] Sato S, Fukuda Y, Ogura Y, et al. Synthesis of two epimeric secosteroids, strophasterols A and B[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2017, 129(36):10911
- [12] Mori K, Yang C Y. Pheromone synthesis. Part 259: Synthesis of seven methyl-branched hydrocarbons as the pheromone candidates for female Korean apricot wasp, *Eurytomamaslovskii* [J]. *Tetrahedron*, 2016, 72(30): 4593

(2018-11-13 收稿)