

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D307/91

C07D307/94

C07J 71/00



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02151114.4

[45] 授权公告日 2005 年 11 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 1229367C

[22] 申请日 2002.12.6 [21] 申请号 02151114.4

[71] 专利权人 中国科学院上海有机化学研究所

地址 200032 上海市徐汇区枫林路 354 号

[72] 发明人 田伟生 丁凯

审查员 李捷

[74] 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司

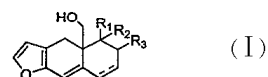
代理人 邬震中

权利要求书 2 页 说明书 11 页

[54] 发明名称 呋喃并 4a 羟甲基多氢萘化合物、合成方法及其用途

[57] 摘要

本发明涉及一种呋喃并 4a 羟甲基多氢萘化合物、合成方法和用途。该化合物具有如下的结构式：右式(I)，其中 R^1 、 R^2 或 $R^3 = H$ 或 $C1 - C3$ ，或 $R^2 + R^3 =$ 甾体， $\equiv$ 表示为单键或双键，所述的甾体为右式(II)或右式(III)， $R^4 = H$ ， $C1 - C4$ 或甲氧甲基，右式(IV)或右式(V) $n=0-2$ 。本发明不仅合成方法简便，适合工业化生产，而且能用于合成结构式为右式(VI)的海洋天然产物(±) spiniferin-1 及其类似物。



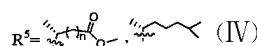
(I)



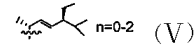
(II)



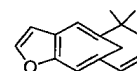
(III)



(IV)



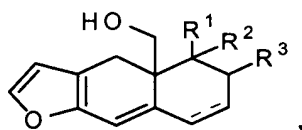
(V)



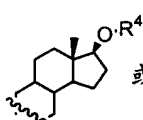
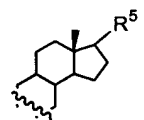
(VI)

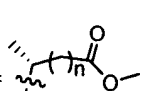
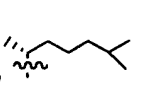
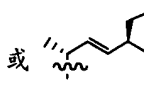
ISSN 1008-4274

1, 一种呋喃并 4a 羟甲基多氢萘化合物, 具有如下的结构式:

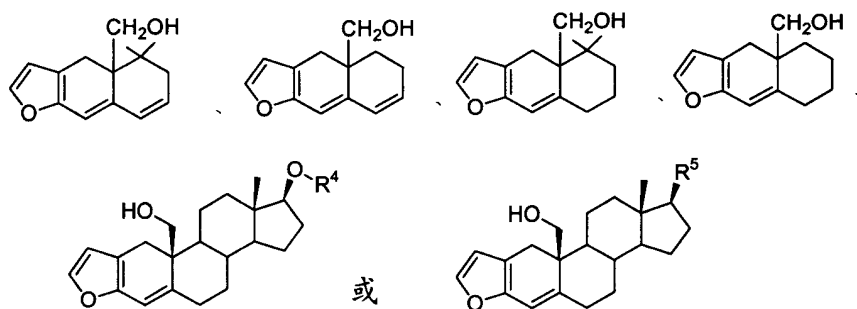


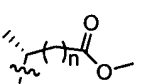
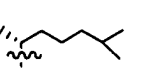
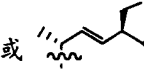
其中 R^1 、 R^2 或 $R^3 = H$ 或 $C1-C3$, 或 $R^2 + R^3 =$ 甾体, $==$ 表示为单键或双键, 甾

体为  或 , $R^4 = H, C1-C4$ 或甲氧甲基,

$R^5 =$ ,  或 , $n=0-2$ 。

2, 如权利要求 1 所述的呋喃并 4a 羟甲基多氢萘化合物, 其特征是具有如下的结构式:



其中 $R^4 = H, C1-C4$ 或甲氧甲基, $R^5 =$ ,  或 , $n=0-2$ 。

3, 一种如权利要求 1 所述的呋喃并 4a 羟甲基多氢萘化合物的合成方法, 其特征是用下述 1) 和 2); 1)、2) 和 3) 或 1)、2) 和 4) 三种方法合成:

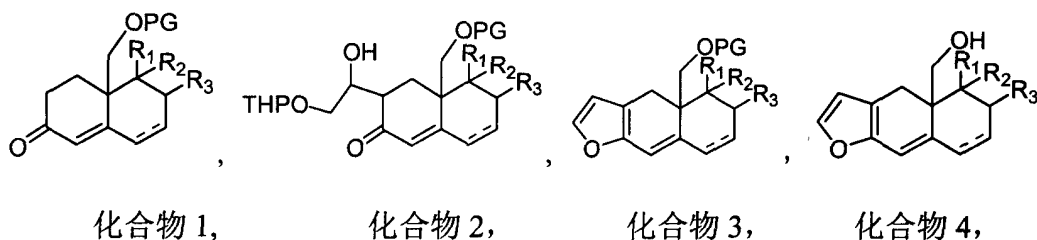
1) 在非质子极性溶剂中和 $-40-78^\circ\text{C}$ 温度下, 化合物 1 与强碱反应 0.5-3 小时, 得到的中间体继续与 ZnCl_2 反应, 加入 $\text{THPOCH}_2\text{CHO}$, THP 即四氢吡喃保护基, 得到化合物 2; 其中, 所述的强碱是二异丙胺锂或 $\text{Mn}(\text{SiMe}_3)_2$, $\text{M} = \text{Li}, \text{Na}, \text{K}$, 化合物、强碱、 ZnCl_2 和 $\text{THPOCH}_2\text{CHO}$ 的摩尔比为 1: 1-10: 1-4: 1-4;

2) 在惰性溶剂中, 化合物 2 与酸在 0°C 到回流温度下反应 0.5-10 小时, 得到化合物 3, 所述的化合物 2 与酸的摩尔比为 1: 0.1-0.5;

3) 在惰性溶剂中, 化合物 3 与 LiAlH_4 在 0°C 到回流温度下反应 0.5-2 小时, 得到化合物 4, 所述的化合物 3 与 LiAlH_4 的摩尔比为 1: 1-5;

4) 在惰性溶剂中, 化合物 3 与有机或无机酸在 0°C 到回流温度下反应 0.5-5 小时, 得到化合物 4, 所述的化合物 3 与有机或无机酸的摩尔比为 1: 0.1-0.5;

其中, 化合物 1, 2, 3 和 4 的结构式如下:



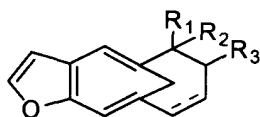
上述化合物中 R^1 R^2 和 R^3 如权利要求 1 所述, 其中 $\left(\text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{OPG} \right)$ 为 $-\text{COOMe}$, $-\text{COOEt}$, $-\text{CH}_2\text{OTHP}$, THP 即四氢吡喃基。

4, 一种如权利要求 3 所述的呋喃并 4a 羟甲基多氢萘化合物的合成方法, 其特征是所述的非质子极性溶剂是乙醚、四氢呋喃、二甲基亚砷或二甲基甲酰胺。

5, 一种如权利要求 3 所述的呋喃并 4a 羟甲基多氢萘化合物的合成方法, 其特征是所述的惰性溶剂是乙醚、四氢呋喃、石油醚、正己烷、苯、甲苯, 醇或卤代烃。

6, 一种如权利要求 3 所述的呋喃并 4a 羟甲基多氢萘化合物的合成方法, 其特征是所述的无机酸可以是氢卤酸, 硫酸, 磷酸, 所述的有机酸可以是甲酸, 乙酸, 对甲苯磺酸, 樟脑磺酸或对甲苯磺酸吡啶盐。

7, 一种如权利要求 1 所述的呋喃并 4a 羟甲基多氢萘化合物的用途, 其特征是用于合成结构通式如下的海洋天然产物:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 --- 如权利要求 1 所述。

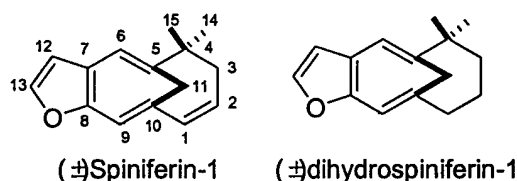
呋喃并 4a 羟甲基多氢萘化合物、合成方法及其用途

技术领域

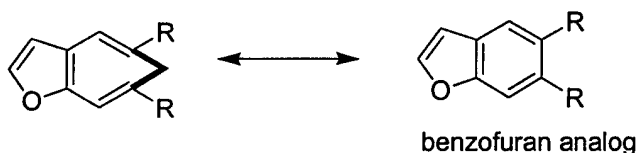
本发明涉及多种呋喃并 4a 羟甲基多氢萘化合物、合成方法及其用途。可在酸催化条件下及用氟代磺酰氟诱发的碳正离子重排反应方法(参见 CN 97106576.4)合成这类化合物,上述化合物可高效的合成了海洋天然产物 spiniferin-1 及其类似物。

背景技术

天然 spiniferin-1 是意大利 G.Cimino 教授从那不勒斯湾的一种海绵生物 *pleraplysilla* 中分离得到的一种呋喃倍半萜 (Tetra. Lett. 1975(45), 3727)。1980 年, J.A.Marshall 小组通过合成 spiniferin-1 的二氢衍生物 ($\pm$)dihydrospiniferin-1 确定其结构如下(参见 J. Amer. Chem. Soc. 1980(102), 4274):



众所周知,自然界中存在大量含有苯并呋喃结构的天然产物,这些天然产物具有广泛的生理活性(Comprehensive Heterocycles Chemistry II)。环庚三烯是苯的高碳同系物,具有环庚三烯并呋喃结构的 spiniferin-1 可能具有与苯并呋喃类化合物相似的生理作用。

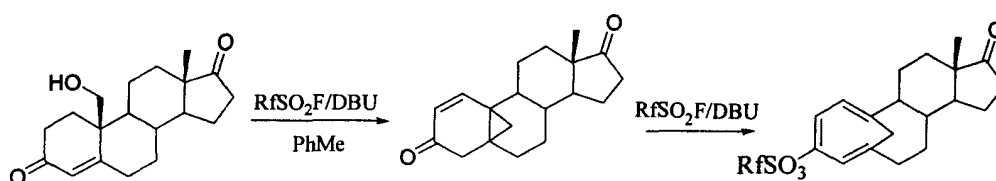


此结构特点的化合物尽管仅有 spiniferin-1,但是它代表了一类新型结构的有机分子。它的结构不稳定,容易分解,相对而言,其双氢衍生物 dihydrospiniferin-1 较为稳定。虽然 spiniferin-1 的确切生理活性还未能被研究,但是一些含有苯并呋

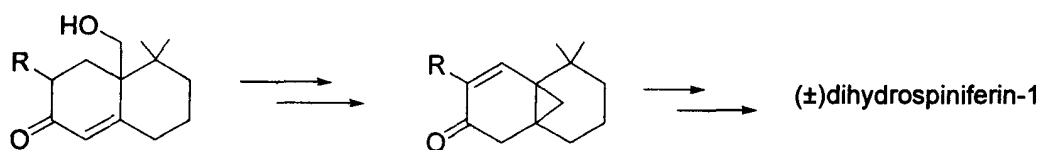
喃结构单元的有机分子已被用作药物的事实,足以使我们关注 spiniferin-1 的潜在用途。

spiniferin-1 研究进展缓慢的原因在于获得样品困难。1983 年,美国教授 J.A.Marshall 研究了 spiniferin-1 及其双氢衍生物的合成。但是合成路线冗长,产率很低,未能解决为进一步研究提供足够样品的问题。

在研究氟代磺酰氟试剂与 19-羟基甾体反应中,田伟生等人已经发现了一个有趣的碳正离子引发的串联重排反应(CN 97106576.4)



田伟生等人还使用这个已经发现的串联重排反应,合成了(±)dihydrospiniferin-1(CN 02145067.6)。



但是在合成(±)spiniferin-1 及其类似物的过程中,使用同样的策略时,未能得到目标产物,主要的问题在于臭氧化反应条件过于剧烈,对分子其它部位的官能团有影响。因此,仍在不断探索新的(±)spiniferin-1 及其类似物和能在温和的条件下,高效,简捷地合成(±)spiniferin-1 及其类似物的方法。

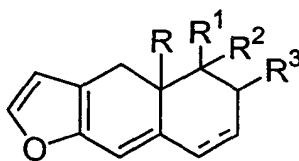
发明内容

本发明目的是提供一系列呋喃并 4a 羟甲基多氢萘化合物;

本发明的另一目的是提供一种上述呋喃并 4a 羟甲基多氢萘化合物的合成方法。
即使用酸催化的环化反应合成了呋喃并 4a 羟甲基多氢萘化合物;

本发明还提供一种上述呋喃并 4a 羟甲基多氢萘化合物的用途,可使用此化合物合成海洋天然产物 spiniferin-1 及其多种类似物。

本发明的呋喃并 4a 羟甲基多氢萘化合物具有如下的结构式:

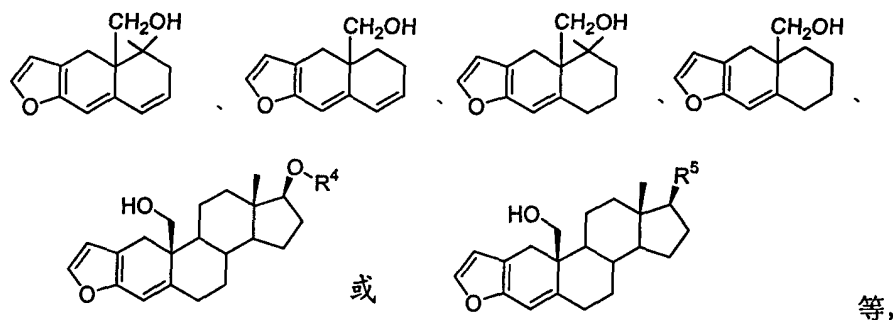


其中, $R=OH$, $OTHP$ 或 $COOR^6$, $=$ 表示为单键或双键, R^1 、 R^2 或 $R^3=H$ 或 $C1-C3$, 或 R^2+R^3 =甾体, 如 $R^1=R^2=R^3=H$; $R^1=R^2=C1-C3, R^3=H$; 或 $R^1=H$ 或 $C1-C3, R^2$

+ R^3 =甾体。所述的甾体为 或 , 其中 $R^4=H$ 、 $C1-C4$ 或甲氧甲基,

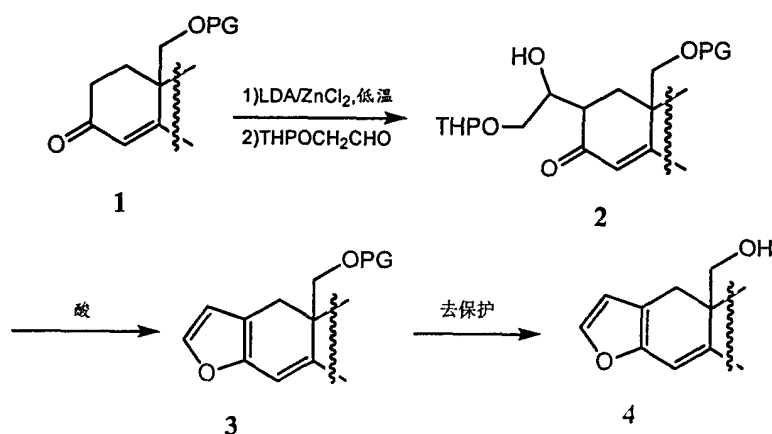
$R^5=$, 或 , $n=0-2$, $R^6=H, C1-C4, THP$ 为四氢吡喃。

本发明的化合物可以以下述结构式的化合物为例:



其中 $R^4=H, C1-C4$ 或甲氧甲基, $R^5=$, 或 , $n=0-2$ 。

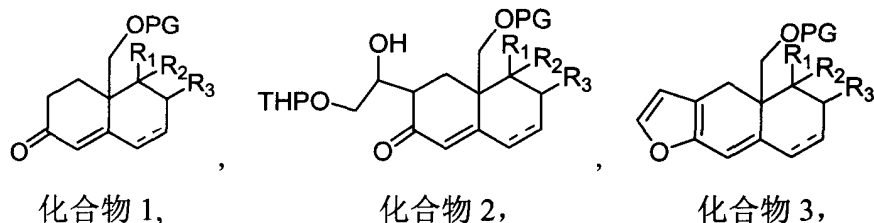
本发明的呋喃并 4a 羟甲基多氢萘化合物 4 的合成方法, 使用 α, β 不饱和酮为原料, $THPOCH_2CHO$ 为加成片段, 两步反应合成了呋喃并 4a 羟甲基多氢萘化合物。反应式如下:



其中-OPG 为羟基的潜在官能团, 可以为酯基或四氢吡喃保护的羟基。

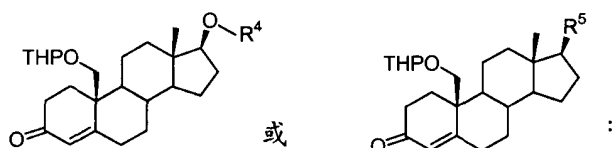
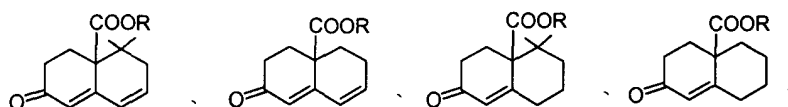
化合物 3 去保护的方法分别为还原或酸水解成羟基。

所述的化合物 1、2 和 3 的结构式如下:

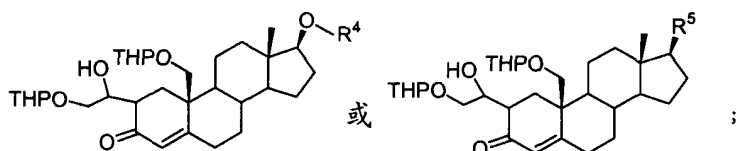
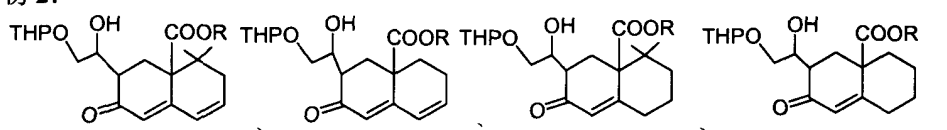


其中  为-COOMe, -COOEt, CH₂OTHP, THP 即四氢吡喃保护基, 上述化合物也可以进一步分别描述为:

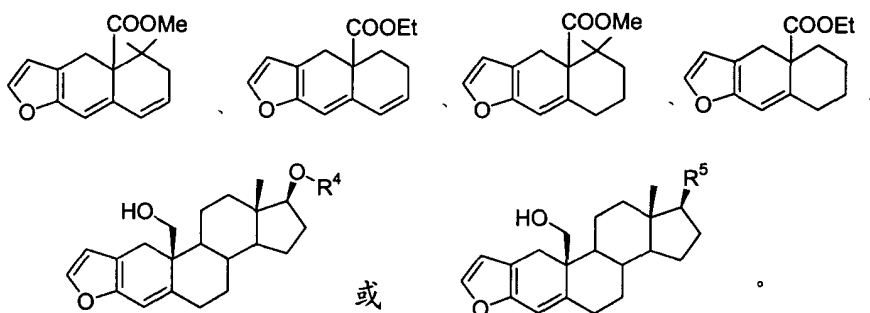
化合物 1:



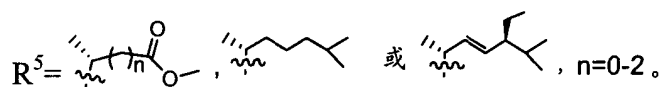
化合物 2:



化合物 3



上述化合物 1, 2, 3 中, $R^4=H, C1-C4$ 或甲氧甲基,



本发明的方法中,加成片断 $\text{THPOCH}_2\text{CHO}$ 可按文献方法制备 (J. Amer. Chem. Soc. 1995(117), 634)。

本发明的方法用下述 1) 和 2); 1)、2) 和 3) 或 1)、2) 和 4) 三种方法合成,具体如下:

1) 在非质子极性溶剂中和 $-40-78^\circ\text{C}$ 温度下, 化合物 1 与强碱反应 0.5-3 小时, 得到的中间体继续与 ZnCl_2 反应, 加入 $\text{THPOCH}_2\text{CHO}$ 得到化合物 2, 产率 90-100%; 其中, 所述的强碱是二异丙胺锂或 $\text{MN}(\text{SiMe}_3)_2$ 等, $\text{M}=\text{Li}, \text{Na}, \text{K}$, 化合物、强碱、 ZnCl_2 和 $\text{THPOCH}_2\text{CHO}$ 的摩尔比为 1: 1-10: 1-4: 1-4;

2) 在惰性溶剂中, 化合物 2 与酸在 0°C 到回流温度下反应 0.5-10 小时, 得到化合物 3, 产率 70-90%, 所述的化合物 2 与酸的摩尔比为 1: 0.1-0.5, 所述的酸可以是无机酸或有机酸; 所述的无机酸可以是氢卤酸, 硫酸, 磷酸等, 所述的有机酸可以是甲酸, 乙酸, 对甲苯磺酸, 樟脑磺酸或对甲苯磺酸吡啶盐等。

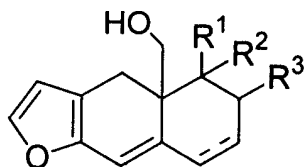
3) 在惰性溶剂中, 化合物 3 与 LiAlH_4 在 0°C 到回流温度下反应 0.5-2 小时, 得到化合物 4, 产率 70-90%, 所述的化合物 3 与 LiAlH_4 的摩尔比为 1: 1-5。

4) 在惰性溶剂中, 化合物 3 与酸在 0°C 到回流温度下反应 0.5-5 小时, 得到化合物 4, 产率 70-90%, 所述的化合物 3 与酸的摩尔比为 1: 0.1-0.5. 所述的酸可以是无机酸或有机酸; 所述的无机酸可以是氢卤酸, 硫酸, 磷酸等, 所述的有机酸可以是甲酸, 乙酸, 对甲苯磺酸, 樟脑磺酸或对甲苯磺酸吡啶盐等。

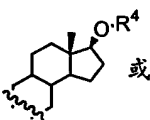
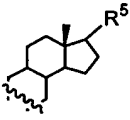
上述的惰性溶剂可以是乙醚、四氢呋喃、石油醚、正己烷、苯、甲苯, 醇或卤代烃等。

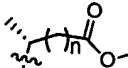
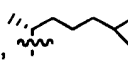
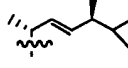
所述的非质子极性溶剂可以是乙醚、四氢呋喃、二甲基亚砜或二甲基甲酰胺等。

本发明提供的方法合成了一系列呋喃并 4a 羟甲基多氢萘化合物, 结构为:

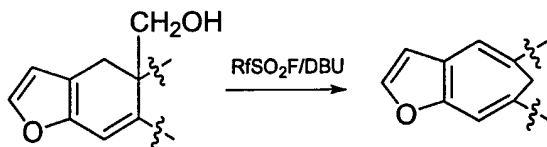


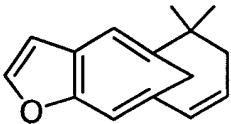
其中 R^1 、 R^2 或 $\text{R}^3=\text{H}$ 或 C_1-C_3 , 或 $\text{R}^2+\text{R}^3=\text{甾体}$, --- 表示为单键或双键,

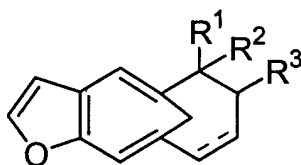
所述的甾体为  或  , 其中 $R^4=H, C1-C4$ 或甲氧甲基,

$R^5=$ ,  或  $n=0-2$,

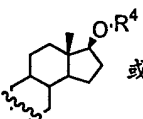
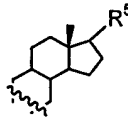
使用专利方法 (CN 02145067.6), 在氟代磺酰氟试剂的诱导下发生重排反应,

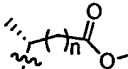
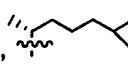
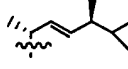


可以高效地转化为结构式为  ($\pm$)spinoferin-1 的海洋天然产物 spinoferin-1 及其类似物。该海洋天然产物($\pm$)spinoferin-1 及其类似物的结构如下:



其中 R^1, R^2 或 $R^3=H$ 或 $C1-C3$, 或 $R^2+R^3=$ 甾体,, $==$ 表示为单键或双键, 其中甾

体为  或  , 其中 $R^4=H, C1-C4$ 或甲氧甲基,

$R^5=$ ,  或  $n=0-2$ 等。

本发明的发明主要优点有:

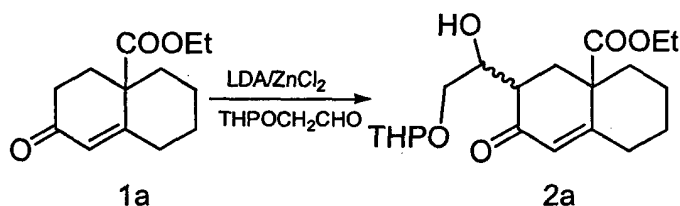
- 1、使用易制备的 α, β 不饱和酮为原料, 使用 $ZnCl_2$ 催化的羟醛缩合反应得到加成产物, 在酸催化下高效地构建了呋喃环。控制反应条件可以很高的产率得到呋喃并 4a 羟甲基多氢萘化合物。

- 2、呋喃环的合成，增强了 2 位烯键的电子密度，使氟代磺酰氟试剂的诱导下发生重排反应速度大大加快，无需换用更强的碱室温下即可反应。简化了试验操作。
- 3、呋喃环的合成相当于保护了 α , β 不饱和酮的羰基。简化了 spiniferin-1 类似物的合成。以(±)dihydrospiniferin-1 的合成为例，进一步简化为 4 步（文献为 13 步，专利（CN 02145067.6）为 6 步），各步反应产率中等到良好。没有使用昂贵的试剂，均可在市场购得。是一条具有工业化价值的合成路线。

具体实施方式

通过下述实施例将有助于理解本发明，但并不限制本发明的内容。

实施例 1 化合物 2a 的合成



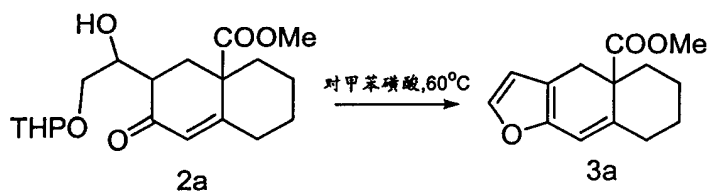
0.26ml (2mmol) 二异丙胺溶于 1ml 四氢呋喃，冷却至 -78°C ，滴加 1.0 ml 2M (2mmol) 的 $n\text{-BuLi}$ 。加毕搅拌 15 分钟。

-78°C 下缓慢向其中滴加 220mg (1 mmol) 化合物 1a 的 2 ml 四氢呋喃溶液。 -78°C 下搅拌反应 2 小时后，加入 2mmol (2eq) ZnCl_2 ，搅拌 5min，加入 2mmol (2eq) $\text{THPOCH}_2\text{CHO}$ 加毕，反应 1 小时。饱和 NH_4Cl 溶液淬灭反应。二氯甲烷提取。合并有机相，水洗，饱和 NaCl 溶液洗， Na_2SO_4 干燥。抽去溶剂，过柱得 320mg 化合物 2a (产率 90%)。

化合物 2a: $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_6$ (366.45)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 5.94(m,1H), 4.61(m,1H), 3.5-4.3(m,8H), 1.3-1.8(m,17H) 1.28(m,3H)。

实施例 2 化合物 3a 的合成

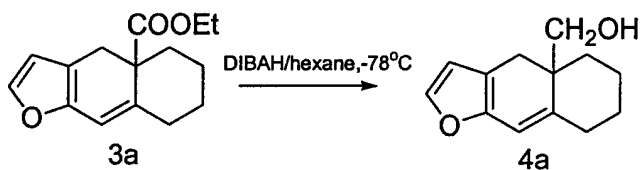


200 mg (0.8mmol) 化合物 2a 溶于 4 ml THF, 加入 20mg 对甲苯磺酸, 60°C 下搅拌 3hr。抽去溶剂, 残留物过柱得 130 mg (77%) 无色油状物 3a。

化合物 3a: C₁₅H₁₈O₃ (246.30)

¹H-NMR (CDCl₃ 300MHz): δ 7.17(d,1H,J=1.8Hz), 6.24(s,1H), 6.19(d,1H,J=1.8Hz), 4.0-4.2(m,2H), 3.20(d,1H,J=16.5Hz), 2.59(d,1H,J=16.2Hz), 1.3-2.5(m,8H), 1.19(t,3H,J=7.2Hz)。

实施例 3 化合物 4a 的合成



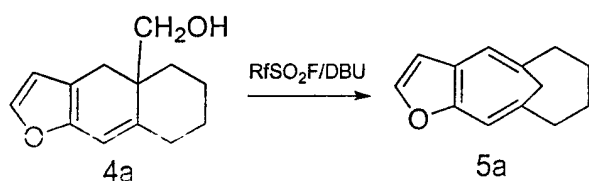
将 100 mg (0.4 mmol) 化合物 3a 溶于 2 ml THF。室温滴入 40mg (2.5eq) LiAlH₄ 的 5ml THF 悬浮液中，反应 0.5hr。少量水淬灭反应，过滤，蒸去溶剂，残留物经柱层析分离得 88mg 化合物 4a (100%)。

化合物 4a : C₁₃H₁₆O₂ (204.26)

m. p. 92-93 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.17(d,1H,J=1.8Hz), 6.19(d,1H,J=1.8Hz), 6.15(d,1H,J=0.9Hz), 3.46(m,2H), 2.89(d,1H,J=16.8Hz), 2.36(d,1H,J=16.5Hz), 1.2-2.3(m,8H)。

实施例 4 化合物 5a 的合成

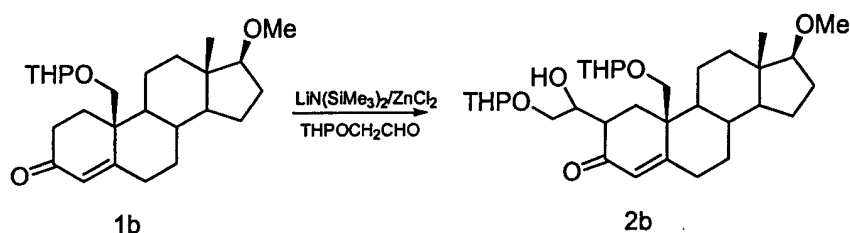


90mg 4a (0.44mmol) 溶于 3ml THF, 0°C 加入 150mg (2eq) DBU 和 300mg (2eq) RfSO₂F, 搅拌 0.5hr, 走板原料完全转化。反应液抽干, 过柱, 得 65mg 无色粘液 5a (80%)。

化合物 5a: C₂₅H₃₈O₄ (402.57)

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.34(d, 1H, J=1.8Hz), 6.57(d, 1H, J=2.1Hz), 3.09(d, 1H, J=10.8Hz), 2.55(m, 2H), 2.35(m, 2H), 1.86(m, 2H), 1.24(d, 1H, J=11.2Hz), 1.18(m, 2H)。

实施例 5 化合物 2b 的合成

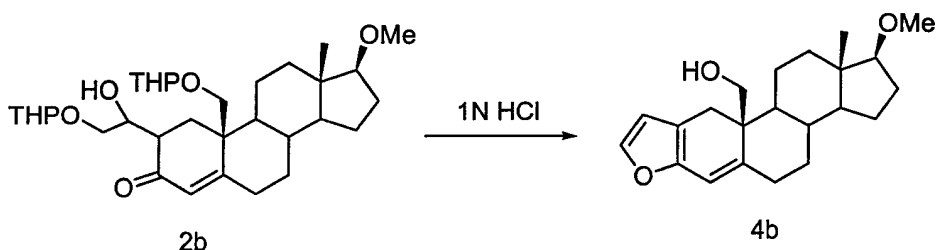


-78°C 下缓慢向 1.2eq (1.2mmol) LiN(SiMe₃)₂ 的 2ml THF 溶液中滴加 400mg (1 mmol) 化合物 1b 的 2 ml 四氢呋喃溶液。-78 °C 下搅拌反应 2 小时后, 加入 1mmol (1eq) ZnCl₂, 搅拌 5min, 加入 1mmol (1eq) THPOCH₂CHO 加毕, 反应 1 小时。饱和 NH₄Cl 溶液淬灭反应。二氯甲烷提取。合并有机相, 水洗, 饱和 NaCl 溶液洗, Na₂SO₄ 干燥。抽去溶剂, 过柱得 540mg 化合物 2b (产率 100%)。

化合物 2b: C₃₀H₅₀O₇ (546.74)

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 5.90(d, 1H), 4.61(m, 1H), 3.34(s, 3H), 3.22(t, 2H, J=8.1Hz) 0.79(s, 3H)。

实施例 6 化合物 4b 的合成

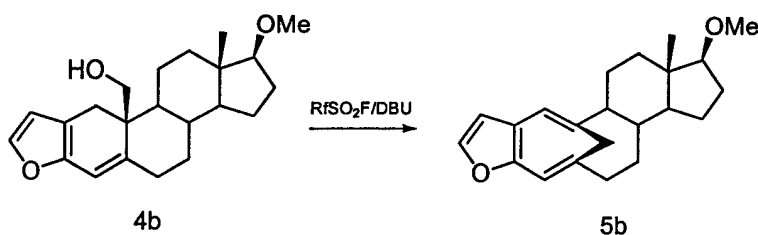


270 mg (0.5mmol) 化合物 2b 溶于 2 ml THF, 加入 0.1ml 1N HCl, 室温下搅拌 1hr。抽去溶剂, 残留物过柱得 150 mg (88%) 无色油状物 4b。

化合物 4b: C₂₂H₃₀O₃ (342.47)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 300MHz): δ 7.16(d,1H,J=2.1Hz), 6.25(d,1H,J=1.5Hz), 6.18(s,1H), 3.87,(m,1H),3.66,(m,1H), 3.34(s,3H), 3.23(t,1H,J=8.1Hz) , 3.01(d,1H,J=16.8Hz), 2.71(d,1H,J=16.8Hz), 0.80(s,3H)。

实施例7 化合物 5b 的合成

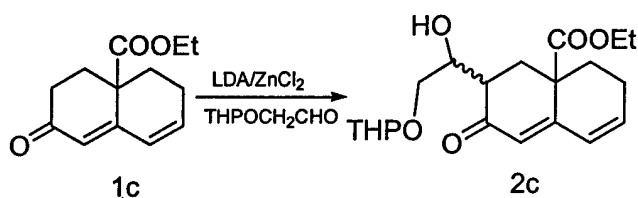


70mg 4b (0.2mmol) 溶于 2ml THF, 0°C 加入 30mg (1eq) DBU 和 60mg (1eq) RfSO_2F , 搅拌 0.5hr, 走板原料完全转化。反应液抽干, 过柱, 得 60mg 无色粘液 5b (92%)。

化合物 5b: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (324.46)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 300MHz) δ 7.32(d,1H,J=2.1Hz), 6.55(d,1H,J=2.1Hz), 6.27(s,1H), 6.27(s,1H), 6.22(s,3H), 3.29(d,1H,J=10.2Hz), 3.27(t,1H,J=8.1Hz), 1.14(d,1H,J=10.5Hz), 0.92(s,1H)。

实施例8 化合物 2c 的合成



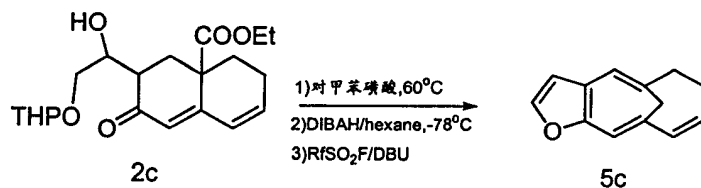
0.26ml (2mmol) 二异丙胺溶于 1ml 四氢呋喃, 冷却至 -78°C , 滴加 1.0 ml 2M (2mmol) 的 $n\text{-BuLi}$ 。加毕搅拌 15 分钟。

-78°C 下缓慢向其中滴加 220mg (1 mmol) 化合物 1c 的 2 ml 四氢呋喃溶液。 -40°C 下搅拌反应 2 小时后, 加入 1mmol (1eq) ZnCl_2 , 搅拌 5min, 加入 1mmol (1eq) $\text{THPOCH}_2\text{CHO}$ 加毕, 反应 1 小时。饱和 NH_4Cl 溶液淬灭反应。二氯甲烷提取。合并有机相, 水洗, 饱和 NaCl 溶液洗, Na_2SO_4 干燥。抽去溶剂, 过柱得 310mg 化合物 2c (产率 85%)。

化合物 2a: $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_6$ (364.43)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 6.29(s,2H), 5.88(d,1H,J=1.8Hz), 4.63(m,1H), 4.19(m,2H), 1.24(m,3H)

实施例9 化合物 5c 的合成



200 mg (0.55mmol) 化合物 2c 溶于 4 ml THF, 加入 20mg 对甲苯磺酸, 60°C 下搅拌 3hr。抽去溶剂, 残留物 230mg 3c 直接用于下步反应。

将 230mg 粗品溶于 10ml THF。室温滴入 100mg (2.5eq) LiAlH_4 的 5ml THF 悬浮液中, 反应 0.5hr。少量水淬灭反应, 过滤, 蒸去溶剂, 残留物 200mg 4c 直接用于下步反应。

200mg 粗品溶于 5ml THF, 0°C 加入 300mg (2eq) DBU 和 600mg (2eq) RfSO_2F , 搅拌 0.5hr, 走板原料完全转化。反应液抽干, 过柱, 得 80mg 无色粘液 5a (三步 79%)。

化合物 5c: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}$ (184.23)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 300MHz) δ 7.39(d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 6.61(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.3-6.4(d, 4H), 3.61(d, 1H, $J=13.5\text{Hz}$), 1.03(d, 1H, $J=9.9\text{Hz}$)