

氧化偶联策略在复杂吲哚生物碱全合成中的应用

张丹^a 秦勇^{*,a,b}

(^a 重庆大学创新药物研究中心 化学化工学院 重庆 401331)

(^b 四川大学 华西药学院 成都 610041)

摘要 氧化偶联反应作为一种高效、经济的 C—C 键构建策略,在天然产物的全合成中得到了重要的应用。近年来,马大为课题组通过发展高效的 LiHMDS/I₂ 偶联条件,成功实现了四种复杂吲哚生物碱的全合成,在该领域取得了重要的进展。本文就马大为课题组近年在该领域的工作作一亮点评述。

关键词 氧化偶联; communesin F; communesin A~B; vincorine; 全合成

Oxidative Coupling Strategy in the Total Syntheses of Complex Indole Alkaloids

Zhang, Dan^a Qin, Yong^{*,a,b}

(^a The Innovative Drug Research Centre and School of Chemistry and Chemical Engineering, Chongqing University, Chongqing 401331)

(^b West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041)

Abstract Oxidative coupling as a highly efficient and economic strategy for carbon-carbon bond formation has been applied in the total syntheses of natural products. Recently, Ma's group achieved the total syntheses of four complex indole alkaloids by developing a highly versatile LiHMDS/I₂ oxidative coupling condition, which merits an important progress in this field. In this highlight, recent progress of Ma's group is reviewed.

Keywords oxidative coupling; communesin F; communesin A~B; vincorine; total synthesis

1 引言

2004 年, Baran 课题组首次将铜催化的分子间氧化偶联反应应用于吲哚与羰基化合物的直接偶联,实现了 hapalindole 和 fischerindole 吲哚生物碱的全合成^[1a]。随后,通过进一步拓展该策略至吲哚、吡咯与羰基化合物(酯、酰亚胺、内酯、内酰胺、酮、酰胺等)的分子间或分子内交叉偶联,该小组完成了一系列复杂天然产物的全合成,受到合成化学家的广泛关注^[1b~1g]。2008 年,Overman 课题组运用酮与丙二酸酯的分子内氧化偶联为关键反应完成了 actinophyllic acid 的全合成^[2];在 Baran 课题组和 Overman 课题组的氧化偶联反应体系中,催化剂主要为铜、铁和高价碘化合物。最近,马大为教授发展了以单质碘为催化剂的偶联条件,实现了吲哚分别与酰胺、丙二酸酯的氧化偶联,高效构建了螺环吲哚骨架 I 和四氢吡唑骨架 II,进而实现了 communesin A~B, F 和 vincorine 的不对称全合成(图 1),进一步拓展

了氧化偶联反应在天然产物合成中的应用^[3a~3c]。

2 Communesins 的不对称全合成

Communesins 生物碱为一系列来源于青霉菌(*Penicillium*)的具有新颖七元骨架的天然产物。如图 2 所示,该家族目前已分离鉴定出 8 个家族成员 communesins A~H^[4],它们多具有显著的抗癌和杀虫活性。该类生物碱的合成难点主要在于高度耦合的多元胺缩醛骨架的构建以及 C7, C8 相邻顺式季碳中心的构筑。2007 年,秦勇课题组首先完成 communesin F 的消旋体全合成^[5a~5b]。其后 Weinreb 课题组^[5c]以及 Funk 课题组^[5d]也相继完成了 communesin F 的全合成。其他环氧侧链的成员如 communesin A 和 B 等未见全合成的报道。

2.1 (一)-Communesin F 的全合成

2010 年,马大为课题组运用吲哚与酰胺在 LiHMDS/I₂ 条件下发生分子内氧化偶联反应的策略构建了螺环吲哚骨架 I,并通过 D 环→G 环→A 环的成环

* E-mail: qinyong@cqu.edu.cn; Tel.: 0086-023-65678456; Fax: 0086-023-65678456

Received December 11, 2012; published January 4, 2013.

Project supported by National Basic Research Program of China (973 program, No. 2010CB833200), the Natural Science Foundation of China (Nos. 21202209, 21132006), the Fundamental Research Funds for the Central Universities (CQDXWL-2012-131), and the Natural Science Foundation Project of CQ CSTC (No. cstc2012jjA10087).

项目受科技部 973 计划(No. 2010CB833200)、国家自然科学基金(Nos. 21202209, 21132006)、中央高校基本科研业务费(CQDXWL-2012-131)以及重庆市自然科学基金(No. cstc2012jjA10087)资助。

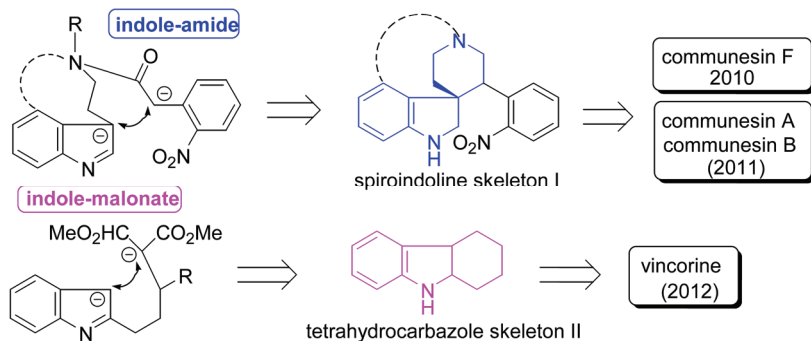


图1 吲哚-烯醇分子内氧化偶联策略合成复杂天然产物

Figure 1 Intramolecular indole-enolate oxidative coupling strategy for the total synthesis of complex natural products

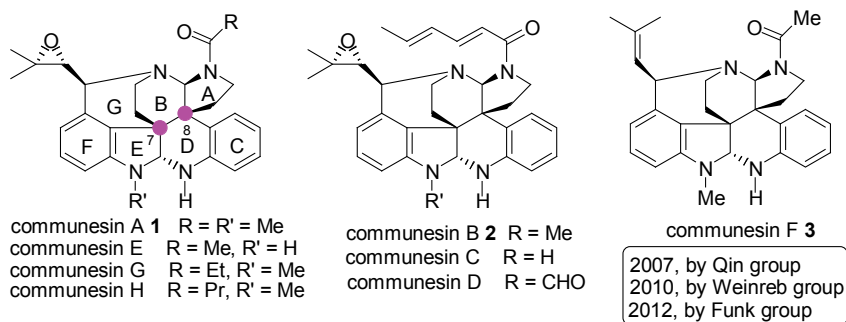


图2 Communesin 家族生物碱

Figure 2 Communesins indole alkaloids

顺序搭建(-)-communesin F 的七元环系, 最终以 19 步, 约 6% 的总收率实现了该天然产物的首次不对称全合成^[3a](图 3). 该合成的亮点在于通过苯乙醇手性辅剂的不对称诱导, 化合物 5 发生吲哚-酰胺氧化偶联合成螺环吲哚啉骨架 I (7), 并同时构建顺式 C7 位的季碳手性中心. 在甲磺酰氯/三乙胺条件下, 中间体 8 的 B 环酰胺氮原子与苯环侧链发生烯丙基胺化反应巧妙地合成了 G 环.

2.2 (-)-Communesin A 和 B 的全合成

Communesin A 和 B 与 communesin F 的结构区别主要在于 communesin F 的 G 环侧链含一个双键, 而 communesin A 和 B 为一个环氧. 对 communesin F 的 G 环侧链双键进行直接环氧化是制备 communesin A 最直接的途径. 但由于胺缩醛结构对氧化条件的敏感性和在复杂环系中立体化学控制较为困难, 直接氧化方法难以实现环氧片段的不对称构建. 2011 年, 马大为课题组设计以 aurantioclavine 衍生物 11 作为新的氧化偶联前体, 通过双自由基过渡态立体选择性发生分子内跨环氧化偶联反应构建 B 环(13), 随后通过 D 环→A 环的成环顺序搭建 communesin A 和 B 的七元环系, 最终以 24 步, 约 2% 和 3% 的总收率分别实现了 communesin A 和 B 的首次不对称全合成^[3b](图 4). 氧化偶联关键反应的立体专一性主要来自缺电子的苯环与吲哚间的堆积效应, 以及缩酮侧链的位阻诱导效应. 该全合成巧妙的将环氧侧链以缩酮的形式预置, 避免了末端氧化双键的合成难

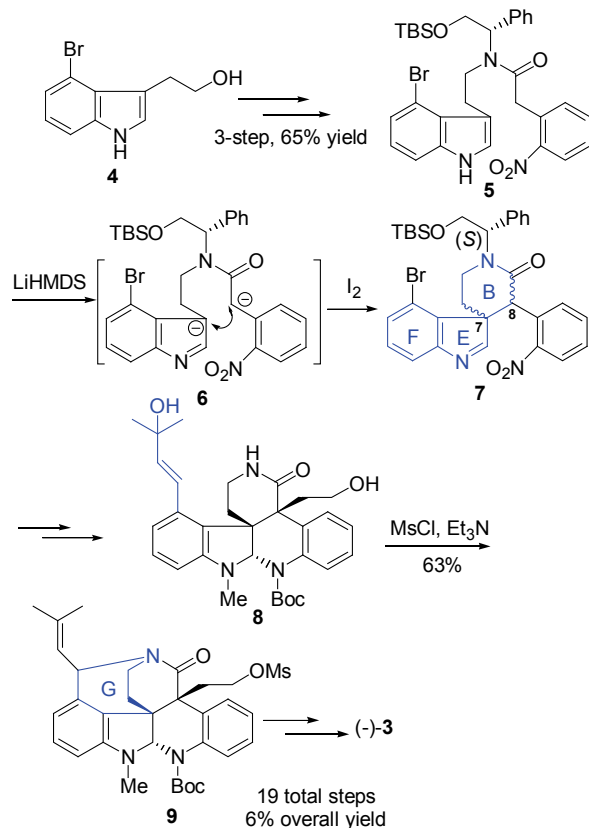


图3 (-)-Communesin F 的不对称全合成

Figure 3 Enantioselective total synthesis of (-)-communesin F

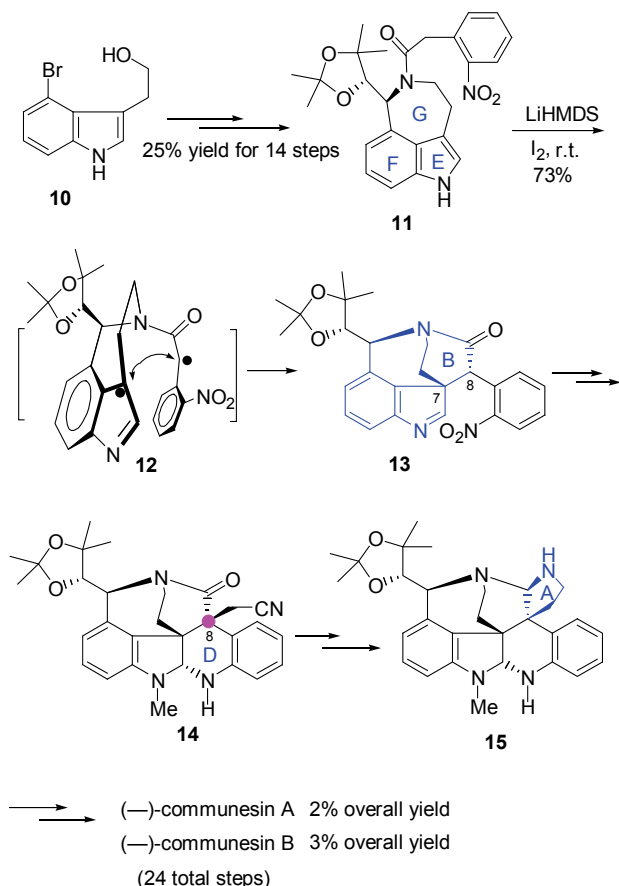


图4 (-)-Communesin A 和 B 的不对称全合成

Figure 4 Enantioselective total synthesis of (-)-communesin A~B

点; 同时以含 G 环的 *aurantioclavine* 衍生物作为氧化偶联前体, 不仅符合该类生物碱的生源合成假说, 并且免除了后期搭建 G 环的步骤, 大大提高了合成效率。

3 (-)-Vincorine 的全合成

四氢吡唑骨架 II 主要存在于 *Akuammaline* 类吲哚生物碱^[6a~6b]以及 *strychnos* 类吲哚生物碱^[6c]。 *Akuammiline* 类生物碱是一类具有重要生理活性的单萜吲哚生物碱, 其作为植物药在世界各地已有近千年的使用历史。其中 *echitamine*^[7a~7c]是我国民间傣药小灯台的主要药用成分, 用于治疗慢性气管炎^[7d~7f]。该类生物碱主要成员结构如图 5 所示。其中 *vincorine* 作为此类生物碱的代表^[8], 其全合成一直是有机化学研究的热点。对 *vincorine* 的合成难点在于其 6/5/5/6/6 五环骨架的构建。2009 年以前, 仅秦勇课题组报道完成了 *vincorine* 消旋体的全合成^[9]。2012 年, 马大为课题组应用吲哚与丙二酸酯的氧化偶联反应, 高效的构建了四氢吡唑骨架 II, 继而完成了 (-)-*vincorine* 的不对称全合成^[3c]。如图 6 所示, 该全合成关键氧化偶联前体 **18** 是以 5-甲氧基色胺为原料经 12 步反应以 19% 收率制备。该片段的合成亮点在于制备过

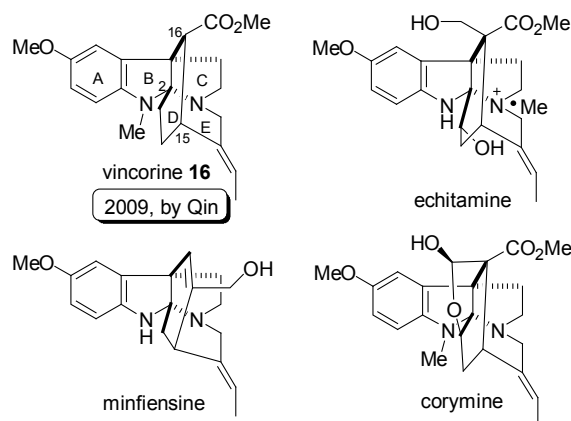
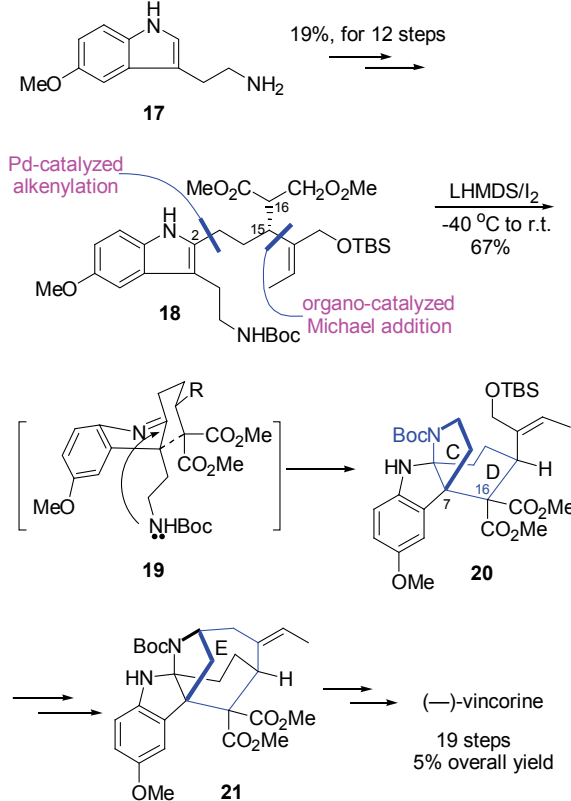
图5 *Akuammaline* 类生物碱代表成员结构以及 minfiensine 的结构Figure 5 Structures of representative members of *Akuammaline* indole alkaloids and minfiensine

图6 (-)-Vincorine 的不对称全合成

Figure 6 Enantioselective total synthesis of (-)-vincorine

程中成功的运用钯催化的烯基化反应引入 C2 位侧链; 有机催化醛与不饱和丙二酸酯的不对称 Michael 加成反应构建 C15 手性中心。通过前体 **18** 发生底物控制的“氧化偶联-环合”串联反应, 立体专一性的一步构建 C/D 双环, 则为该全合成中的关键反应。再经末端氨基取代环合反应合成七元 E 环, 最终以 18 步 5% 的总收率实现 (-)-*vincorine* 的不对称全合成。

4 小结与展望

本文介绍了马大为教授课题组近年应用吡啶-烯醇氧化偶联策略完成四种复杂的吡啶生物碱全合成的研究工作. 该工作再一次体现了氧化偶联反应作为一种高效、经济的碳—碳键构建策略在复杂天然产物全合成中的应用价值. 实现该类氧化偶联反应的不对称催化, 并将其应用于更广泛骨架天然产物的全合成将是未来该领域的研究重点.

作者简介



张丹博士于1983年生于四川成都. 2006年于苏州大学取得学士学位, 2011年于四川大学华西药学院获得博士学位. 同年9月加入重庆大学创新药物研究中心. 研究方向为天然产物全合成和药物化学.



秦勇博士于1967年生于云南. 1989年毕业于云南大学化学系获学士学位, 1995年在中科院化学研究所获理学博士学位. 1996年至2000年, 美国佛蒙特大学化学系做博士后, 2000年至2003年, 美国圣地亚哥生物制药公司 Triad Therapeutics Inc. 公司任研究科学家. 2003年至今, 任四川大学华西药学院教授. 2011年至今, 任重庆大学创新药物研究中心教授. 目前主要从事具有重要生理活性的天然产物的全合成及药物化学研究.

References

- [1] (a) Baran, P. S.; Richter, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7450; (b) Baran, P. S.; Richter, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15394; (c) Baran, P. S.; Richter, J. M.; Lin, D. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 606; (d) Baran, P. S.; Demartino, M. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7083; (e) Richter, J. M.; Whitefield, B. W.; Maimone, T. J.; Lin, D. W.; Castroviejo, M. P.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12857; (f) Baran, P. S.; Maimone, T. J.; Richter, J. M. *Nature* **2007**, *446*, 404; (g) Richter, J. M.; Ishihara, Y.; Masuda, T.; Whitefield, B. W.; Llamas, T.; Pohjakallio, A.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17938.
- [2] Martin, C. L.; Overman, L. E.; Rohde, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7568.
- [3] (a) Zuo, Z. Z.; Xie, W. Q.; Ma, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13226; (b) Zuo, Z. W.; Ma, D. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 12008; (c) Zi, W. W.; Xie, W. Q.; Ma, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9126.
- [4] (a) Numata, A.; Takahashi, C.; Ito, Y.; Takada, T.; Kawai, K.; Usami, Y.; Matsumura, E.; Imachi, M.; Ito, T.; Hasegawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2355; (b) Jadulco, R.; Edrada, R. A.; Ebel, R.; Berg, A.; Schauman, K.; Wray, V.; Steube, K.; Proksch, P. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 78; (c) Hayashi, H.; Matsumoto, H.; Akiyama, K. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2004**, *68*, 753; (d) Andersen, B.; Smedsgaard, J.; Frisvad, J. C. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 2421; (e) Dalsgaard, P. W.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G.; Frisvad, J. C.; Christophersen, C. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 258; (f) Wigley, L. J.; Mantle, P. G.; Perry, D. A. *Phytochemistry* **2006**, *67*, 561; (g) Siengalewicz, P.; Gaich, T.; Mulzer, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8170.
- [5] (a) Yang, J.; Wu, H.; Shen, L.; Qin, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13794; (b) Zhang, D.; Song, H.; Qin, Y. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 447; (c) Liu, P.; Seo, J. H.; Weinreb, S. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2000; (d) Belmar, J.; Funk, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16941.
- [6] (a) Anthoni, U.; Christophersen, C.; Nielsen, P. H. In *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Vol. 13, Ed.: Pelletier, S. W., Wiley, New York, **1999**, pp. 163~236; (b) Ramirez, A.; Garcia-Rubio, S. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 1891; (c) Massiot, G.; Thépenier, P.; Jaquier, M.-J.; Le Men-Olivier, L.; Delaude, C. *Heterocycles* **1989**, *29*, 1435.
- [7] Isolation and characterization of echitamine: (a) Goodson, J. A.; Henry, T. A. *J. Chem. Soc.* **1925**, *127*, 1640; (b) Goodson, J. A. *J. Chem. Soc.* **1932**, *134*, 1640; (c) Manobar, H.; Ramaseshan, S. *Tetrahedron Lett.* **1961**, *2*, 814; (d) *Chinese Pharmacopoeia*, Vol. 1, Ed.: Committee of Chinese Pharmacopoeia, China People's Medical Publishing House, Beijing, **1977**, pp. 245~245; (e) Li, C.-M.; Zhang, X.-M.; Zhou, Y.-J.; Huang, L.-Y.; Tao, G.-D. *Acta Pharm. Sin.* **1993**, *1*, 512; (f) Du, G.-S.; Shang, J.-H.; Chai, X.-H.; Luo, X.-D. *Acta Bot. Yunnanica* **2007**, *29*, 366.
- [8] (a) Mokřý, J.; Dúbravková, L.; Šefčovič, P. *Experientia* **1962**, *18*, 564; (b) Das, B. C.; Cosson, J. P.; Lukacs, G.; Potier, P. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4299; (c) Mamatas-Kalamaras, S.; Sevenet, T.; Thal, C.; Potier, P. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 1637; (d) Morfaux, A. M.; Mouton, P.; Gassiot, G.; Le Men-Olivier, L. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 1079.
- [9] Zhang, M.; Huang, X.; Shen, L.; Qin, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6013.

(Zhao, X.)