中断的 Fisher 吲哚合成法及其在生物碱合成中的应用

李森^{a,b} 韩静^{*,a} 李昂^{*,b}

(^a 沈阳药科大学制药工程学院 沈阳 110016)

(^b 中国科学院上海有机化学研究所生命有机化学国家重点实验室 上海 200032)

摘要 Fisher 吲哚合成是有机合成中的一个重要方法。近年来, Garg 和梁广鑫课题组发展了中断的 Fisher 吲哚合成法, 并将其用于一系列天然产物及类天然产物化合物的合成中。我们就他们在该领域的工作作一亮点评述。

关键词 Fisher 吲哚合成法; [3,3]-sigmatropic 重排; 铜催化 C—N 键形成反应; aspidophylline A; 全合成

Interrupted Fisher Indole Synthesis and Its Applications to Alkaloid Synthesis

Li, Sen^{a,b} Han, Jing^{*,a} Li, Ang^{*,b}

(^a School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016)

(^b State Key Laboratory of Bioorganic and Natural Products Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

Abstract Fisher indole synthesis is an important method in organic synthesis. Recently, Garg and Liang developed interrupted Fisher indole synthesis and applied it in the synthesis of a series of natural products and natural product-like compounds. Here we highlight their recent progress under this topic.

Keywords Fisher indole synthesis; [3,3]-sigmatropic rearrangement; Cu-catalyzed C—N bond formation; aspidophylline A; total synthesis

Fisher 吲哚合成法是一个经典且颇具威力的有机化学反应^[1], 尤其对于合成 2,3-二取代的吲哚具有独到的优势, 且不需要苯环上氮的邻位有第二个反应位点。随着过渡金属参与的杂环合成特别是吲哚合成的飞速发展, 合成化学家对 Fisher 吲哚合成法的关注有所下降。近年来, 从一大类活性天然产物如 vincorine (**1**)和 aspidophylline A (**2**)中抽象出的核心结构 **3**, 引发了合成化学家对 Fisher 吲哚合成法的重新关注。如图式 1 所示, 利用 Fisher 吲哚合成法的原理构建烯基肼前体 **4**, 使其在酸性或加热条件下发生 [3,3]-sigmatropic 重排反应, 随之进行自发的环化缩合反应构建三环体系 **3**。该反应的精巧之处在于所利用的中间体 **4** 与传统 Fisher 吲哚合成法略有不同: 后者的 R¹ 为氢原子, 前者在相应位置则通常为烷基或芳基等基团。后者发生 [3,3]-sigmatropic 重排反应后, 将会迅速发生芳构化形成吲哚, 而前者已在苄位形成季碳, 无法实现芳构化, 所得亚胺易被分子内的亲核试剂所捕捉, 因而被称作中断的 Fisher 吲哚合成法(interrupted Fisher indole synthesis)^[2]。这一方法已经在 aspidophylline A (**2**)等一系列吲哚生物碱的合成中

得到巧妙的应用。

图式 1 中断的 Fisher 吲哚合成法的基本形式及与其相关的代表性天然产物的结构

Scheme 1 General version of interrupted Fisher indole synthesis and some representative natural products related to this methodology

1 中断的 Fisher 吲哚合成法在吲哚生物碱合成中的意义

化合物 **3** 所代表的骨架结构反映了数目非常庞大的

* E-mail: hj-8080@163.com, ali@sioc.ac.cn

Received January 5, 2013; published January 25, 2013.

Project supported by the National Basic Research Program (973 Program) of China (No. 2013CB836900), the Natural Science Foundation of China (Nos. 21172235, 21222202, and 21290180), Shanghai Pujiang Plan (No. 12PJ1410800) and the Chinese Academy of Sciences.

项目受科技部 973 计划(No. 2013CB836900)、国家自然科学基金(Nos. 21172235, 21222202, 21290180)和上海市浦江人才计划(No. 12PJ1410800)和中国科学院资助。

吲哚生物碱的结构特征. 针对这类结构, 合成化学家发展了各种高效的方法和策略, 其中具有一定普适性和代表性的包括: 秦勇等^[3]发展的吲哚环丙烷化/开环策略、MacMillan 等^[4]发展的烯基吲哚参与的 Diels-Alder 策略以及马大为等^[5]发展的 3-取代吲哚与羰基化合物氧化偶联策略. 这些策略巧妙地解决了相当多的吲哚生物碱的全合成问题. 然而, 从图式 1 所示的反应过程不难发现, 中断的 Fisher 吲哚合成法也具有非常简洁的特点, 并与其他策略具有一定互补性. 例如: 杂原子 X 可以是 O; 三环体系上如果以桥环方式并上第四个环, 无需如烯基吲哚 D-A 过程^[4]一样只能引入六元环. 这些特点使中断的 Fisher 吲哚合成法得到越来越多的关注.

2 中断的 Fisher 吲哚合成反应的进展

尽管在过去几十年间有过零星的关于中断的 Fisher 吲哚合成法的研究, 对于这一反应的系统研究和对其意义的挖掘始于加州大学洛杉矶分校的 Garg 等^[2]于 2009 年发表的工作. 作者利用易得的(氮杂)半缩醛 **5**(可从 α -官能化的内酰胺/内酯 **6** 还原得到)出发, 通过与苯胂的缩合得到 Fisher 中间体 **7**, 并在酸性或加热条件下进行 [3,3]-sigmatropic 反应形成苄位季碳中间体 **8**, 随后自动环合得到目标结构 **9**. 由于五、六元环内酰胺/内酯较易进行 α -位的各种修饰, 产物中 R^1 的灵活性较高. 通过对反应条件进行优化, 作者发现相对温和的醋酸在中高温度下(60~100 °C)可以顺利地促进这一反应, 从而确保了一定的官能团容忍性, 使其能在复杂生物碱合成中发挥更大的作用. 该反应的底物适用范围见图式 2, 对于五、六元环的形成, 苯胺氮上的不同烷基保护以及芳环邻位一些保护基, 特别是烯胺不同烷基和芳基的取代, 都取得了较好的反应效果.

2012 年, 南开大学的梁广鑫等^[6]发展了一种思路独特且匠心的中断的 Fisher 吲哚合成法, 如图式 3 所示. 他们首先对传统的 Fisher 吲哚合成法进行了改进. 由于传统的 Fisher 吲哚所需的苯胺中间体需要在质子酸条件下制备, 因此对于部分官能团的容忍性较差. 另外对于羰基两侧都具有活泼氢的酮而言, 一般会形成无法分离的烯胺混合物, 从而无法得到单一的产物. 梁广鑫等通过铜催化的 C—N 键形成反应, 从苯胺衍生物 **10** 和烯基卤化物 **11** 出发, 区域专一地得到 Fisher 中间体 **12**. 该中间体在 $ZnCl_2$ 促进下发生后续的 [3,3]-sigmatropic 以及关环缩合反应, 从而得到取代的吲哚 **13**. 作者进一步在烯基卤化物的 β 位置引入取代基, 通过 C—N 键偶联反应即可获得与 Garg 等的化合物 **7** 相似的中断的 Fisher 中间体, 并经过类似的下步步骤合成一系列氢化吡咯并吲哚的三环结构, 例如图式 3 所示的 desoxyesermethole 和 esermethole 以及 vincorine 的核心结构. 可以预期, 使用更加官能化的烯基卤化物将有可能合成结构非常复杂的吲哚生物碱.

图式 2 Garg 等以(氮杂)半缩醛为原料的中断的 Fisher 吲哚合成法
Scheme 2 Garg's interrupted Fisher indole synthesis employing hemiacetal or hemiaminal as substrates

3 中断的 Fisher 吲哚合成法在 aspidophylline A 的全合成中的应用

通过上文的介绍可以发现中断的 Fisher 吲哚合成法在吲哚生物碱合成中的重要潜力. Garg 等成功地将这一方法应用于抗 Alzheimer 症活性分子 phenserine, 天然产物 physovenine 和 debromoflustramine B 的全合成以及 communesin 生物碱的四环母核结构的合成中^[7]. 最引人注目的例子应属他们对于 aspidophylline A (**2**)^[8]的巧妙的全合成^[9]. 该天然产物属于具有广泛生物活性的 Apocynaceae 家族生物碱, 其多环骨架反映了该类生物碱的结构特征及合成上的挑战. 如图式 4 所示, Garg 等的逆合成分析非常直观地导出了苯胺和三环半缩酮 **14**, 二者通过中断的 Fisher 吲哚合成法即可直接构建 aspidophylline A (**2**). 在实际的全合成中, 关键则在于 **14** 或其等价物的构建. 作者从已知的 D-A 加合物 **15** 出发, 通过铜参与的自由基脱羧反应形成含双键的桥环中间体 **16**, 并进一步修饰其官能团得到碘化物 **17**. 化合物 **17** 顺利地发生分子内 Heck 反应生成桥环中间体 **18**, 再

图式 3 梁广鑫等发展的改进 Fisher 吲哚合成法及其中断形式

Scheme 3 Modified Fisher indole synthesis and its interrupted version developed by liang

经过一系列官能团修饰得到关键中间体 **19**。然而, **19** 的一些衍生物包括半缩醛 **14** 都无法发生预期中的中断的 Fisher 吲哚合成。作者推测可能是由于底物的位阻原因影响了 [3,3]-sigmatropic 重排反应, 因而通过简单转化从 **19** 合成了内酯 **20**。这样, 中断的 Fisher 吲哚合成得以温和地发生, 以 70% 的收率获得了高级中间体 **21**。最后经过简单的保护基操作顺利地合成了天然产物 aspidophylline A (**2**)。该合成路线以非常后期的中断的 Fisher 吲哚合成为关键步, 显得直接而高效; 同时, 对该方法在大位阻底物上的应用范围和局限也提供了很重要的信息。

4 小结与展望

本文概述了近年来 Garg 和梁广鑫等在中断的 Fisher 吲哚合成法方面取得的一系列新颖结果, 并介绍了前者利用这一方法完成的 aspidophylline A 的全合成。对于吲哚生物碱的全合成来说, 该方法显然是一个有益且有趣的重要选择。后期需要进一步探索的问题可能包括: 如何通过更温和的条件(低温低酸)实现 [3,3]-sigmatropic 重排; 如何更直接地控制重排产生的季碳中心的绝对立体化学。本文所介绍的进展可以作为一个很合适的例子说明: 有机化学中已知的甚至是古老的反应

图式 4 Garg 等利用中断的 Fisher 吲哚合成法实现的 aspidophylline A 的全合成

Scheme 4 Garg's total synthesis of aspidophylline A based on interrupted Fisher indole synthesis

中仍然蕴含着未知的反应性以及潜在的合成威力, 而天然产物合成仍然对激励有机化学家发掘这些宝藏起着重要的作用。

作者简介

李森出生于 1986 年, 山东沂水人, 就读于沈阳药科大学制药工程学院。

韩静博士于1967年出生于辽宁, 1989年在沈阳化工大学获得学士学位, 2004年在东北大学获得博士学位. 1989年至今在沈阳药科大学工作, 从事制药工程研究. 主要研究方向为纳米技术制药及天然药物的活性成分研究.

李昂博士于1982年出生于吉林省舒兰市. 2004年在北京大学获得学士学位, 师从杨震教授; 2009年在美国 Scripps 研

究所获得博士学位, 师从 Nicolaou, K. C. 教授. 2010年任中国科学院上海有机化学研究所研究员. 从事活性天然产物的全合成研究.

References

- [1] Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608.
- [2] Schammel, A. W.; Garg, N. K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3458.
- [3] (a) Song, H.; Yang, J.; Chen, W.; Qin, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6011; (b) Yang, J.; Wu, H. X.; Shen, L. Q.; Qin, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13794; (c) Shen, L. Q.; Zhang, M.; Wu, Y.; Qin, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3618; (d) Zhang, M.; Huang, X. P.; Shen, L. Q.; Qin, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6013.
- [4] (a) Jones, S. B.; Simmons, B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13606; (b) Jones, S. B.; Simmons, B.; Mastracchio, A.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2011**, *475*, 183.
- [5] (a) Zuo, Z.; Xie, W.; Ma, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13226; (b) Zuo, Z.; Ma, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 12008; (c) Zi, W.; Xie, W.; Ma, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9126; (d) Fan, F.; Xie, W.; Ma, D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1405.
- [6] Zhan, F.; Liang, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 1266.
- [7] (a) Schammel, A. W.; Boal, B. W.; Zu, L.; Mesganaw, T.; Garg, N. K. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4687; (b) Çelebi-Ölçüm, N.; Boal, B. W.; Hutters, A. D.; Garg, N. K.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5752; (c) Schammel, A. W.; Chiou, G.; Garg, N. K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 725; (d) Schammel, A. W.; Chiou, G.; Garg, N. K. *Org. Lett.* **2012**, *13*, 4556.
- [8] Subramaniam, G.; Hiraku, O.; Hayashi, M.; Koyano, T.; Komiyama, K.; Kam, T. S. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1783.
- [9] Zu, L.; Boal, B. W.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8877.

(Zhao, C.)