斯替宁碱的合成方法研究进展

陈静波 陈景超 谢彦 刘娜娜 刘丹丹 张洪彬*

(云南大学自然资源药物化学教育部重点实验室 昆明 650091)

摘要 具有 1*H*-吡咯并[1,2-*a*]氮杂萜和多取代全氢吲哚结构的斯替宁碱是百部生物碱的代表性结构, 其多环结构和连续的七个手性中心对不对称合成化学极具挑战性. 按斯替宁碱合成中使用的关键方法分类, 对斯替宁碱的合成研究进展进行了综述.

关键词 斯替宁; 消旋合成; 不对称合成

Research Progress on the Synthesis of Stenine

Chen, Jingbo Chen, Jingchao Xie, Yan

Liu, Nana Liu, Dandan Zhang, Hongbin*

(Key Laboratory of Medicinal Chemistry for Natural Resources, Ministry of Education, Yunnan University, Kunming 650091)

Abstract The alkaloid stenine which has a representative pyrrolo[1,2-*a*]azepine nucleus and a highly substituted perhydroindole ring system is unique among Stemona alkaloids. The polycyclic system and the seven contiguous stereogenic centers in (–)-stenine present a challenge for asymmetric organic synthesis. Progresses toward the synthesis of stenine are reviewed in terms of the key strategies employed.

Keywords stenine; racemic synthesis; asymmetric synthesis

百部是传统中药, 其中所含有的生物碱具药用价值. 百部生物碱结构的复杂性和多样性引起了合成化学家的高度重视, 各种类型百部生物碱的合成方法已被相继报道^[1]. 斯替宁碱(Stenine, 亦称百部次碱)为一四环

生物碱, 分子中有 7 个连续的不对称碳中心, 其 ABC 环为核心骨架结构, 在百部生物碱结构中具有代表性, 其它大多数百部生物碱(图 1)通常有与斯替宁碱相同或是相似的结构单元.

图 1 代表性百部生物碱
Figure 1 Selected stemna alkaloids

* E-mail: zhonghb@ynu.edu.cn

Received March 31, 2013; revised May 21, 2013; published online May 24, 2013.

Project supported by the the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21062029, 20562013, 20925205).

国家自然科学基金(Nos. 21062029, 20562013 及 20925205)资助项目.

斯替宁碱自1967年结构鉴定以来^[2],其复杂的多环结构及连续的七个不对称中心激发了合成化学家的浓厚兴趣。自从1990年Chen和Hart^[3]完成外消旋斯替宁碱的全合成以来,斯替宁碱的合成一直方兴未艾^[3~10]。本文按合成中使用的关键方法分类综述了斯替宁碱的全合成研究进展,百部酰胺(Stemoamide)等结构较简单(三环及三环以下)的百部碱的合成可参见文献[1]。

1 斯替宁碱消旋体的合成

迄今为止,在外消旋斯替宁碱的全合成中,全部采用了以Diels-Alder反应为关键步骤的合成方法。

1.1 Hart研究组的合成方法

斯替宁碱(Stenine)于1990年由Hart研究小组^[3]首次合成,其关键步骤是分子内的Diels-Alder反应(Scheme 1),这一利用Diels-Alder反应来构建斯替宁碱六元碳环(C环)的策略为后来的研究组广泛采用。他们利用经一步酯化反应获得的四烯化合物1在Lewis酸(Me_2AlCl)催化下发生Diels-Alder反应,生成双环化合物2,化合物2与肼反应打开内酯环成酰胺,全甲基化后用乙酰基保护伯醇羟基得化合物3,酰胺化合物3经Curtius重排得氨基甲酸酯化合物4;化合物4经硼氢化氧化成醇、醇经甲磺酰化得化合物5,然后在甲基锂作用下关环得

到AC双环体系中间体6,中间体6经氧化成羧酸化合物,与碘作用生成碘代内酯化合物8,再经DBU脱碘成双键、内酯还原和伯醇选择性硅醚保护得烯醇化合物9,9与*N,N*-二甲基乙酰胺二甲基缩醛发生Eschenmoser-Claisen重排反应的产物经碘代内酯化得碘代物10,10与烯丙基锡试剂发生自由基反应引入烯丙基,然后在二异丙基氨基锂(LDA)作用下与碘甲烷反应在酯基的 α 位引入甲基,然后经Swern氧化、Wittig反应和红铝选择性还原得化合物11,去除氮原子上保护基后加热内酰胺化建立七元B环,烯丙基经氧化断裂形成具有ABC三环体系结构的醛12,12的醛基转化为二硫环戊烷、再与Lawesson试剂作用将酰胺转化为硫代酰胺,最后经活性镍还原脱硫完成了消旋斯替宁碱($\pm$)-Stenine的第一次全合成(Scheme 1)。Hart的合成路线共涉及28步反应,总收率约8%,其通过碘代内酯引入五元内酯环、Keck反应引入烯丙基后再转化为乙基侧链的方法为后来很多研究组合成百部生物碱时所采用。

1.2 Jung研究组BC环体系的合成方法

2000年,韩国学者Jung等^[6]采用Diels-Alder反应形成双环酮,继用Beckmann重排的方法构建斯替宁碱的BC环体系,再形成ABC三环结构。但关键步骤分

Reagents and conditions: (a) Et_2AlCl , xylene, reflux (46%~67%); (b) NH_2NH_2 ; (c) MeI , K_2CO_3 ; (d) CH_3COCl (87%, 3 steps); (e) mesitylene, heat (94%); (f) 9-BBN; (g) $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$; (h) MsCl , Et_3N (95%, 2 steps); (i) MeLi ; (j) K_2CO_3 , MeOH (94%, 2 steps); (k) CrO_3 , H_2SO_4 (83%); (l) I_2 , NaHCO_3 (95%); (m) DBU; (n) NaBH_4 ; (o) TBDMSCl (95%, 3 steps); (p) $\text{MeC(OMe)}_2\text{NMe}_2$, xylenes, reflux (93%); (q) I_2 , THF , H_2O (75%); (r) $n\text{-Bu}_3\text{SnCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, AIBN (83%); (s) LDA, THF, MeI (87%); (t) Et_3N , DMSO, $(\text{COCl})_2$ (99%); (u) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$, CHCl_3 , reflux (91%); (v) Red-Al, CuBr (85%); (w) Me_3SiI , DCM, then mesitylene, heat (86%); (x) OsO_4 (Cat.), NaIO_4 (84%); (y) $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$, $\text{SiO}_2\text{-SO}_2\text{Cl}$ (100%); (z) $(p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{PS}_2)_2$ (100%); (a') W-2 Raney Ni, EtOH (80%)

Scheme 1

子内 Diels-Alder 反应收率偏低(62%), 而较多地使用保护基亦不利于原子经济性的考量(Scheme 2). 目前尚未见其将关键中间体 **17** 转化为 Stenine 的报道.

Reagents and conditions: (a) PhCl, reflux; (b) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, pyridine; (c) TsCl, pyridine

Scheme 2

1.3 Padwa 研究组的合成方法

2002 年, 美国埃默里大学 Padwa 小组^[7]同样利用 [4+2]-环化反应来构建斯替宁的 ABC 三环体系结构化合物 **22**, 其环合反应收率为 85%, 从化合物 **18** 出发经 18 步反应, 以总收率 2.1% 合成了斯替宁碱(±)-Stenine (Scheme 3). Padwa 小组利用 *N*-三甲硅基庚内酰胺(**18**)与乙二醛二甲硫基单缩醛经 Adol 缩合和乙酰化得化合物

Reagents and conditions: (a) LDA; (b) $(\text{MeS})_2\text{CHCHO}$; (c) Ac_2O (80%, 3 steps); (d) (*E*)-methyl 5-(chlorocarbonyl)pent-3-enoate (85%, 3 steps); (e) DMTSF, Et_3N (80%); (f) R-Ni, EtOH; (g) NaBH_4 , CeCl_3 (71%, 2 steps); (h) Crabtree's catalyst, H_2 ; (i) MsCl, Et_3N , DBU (64%, 2 steps)

Scheme 3

(**19**), 再与 3-(*E*)-己烯-1,6-二酸单甲酯单酰氯作用得酰亚胺(**20**), **20** 在 DMTSF [dimethyl(methyl)thiosulfonium tetrafluoroborate] 作用下形成的硫正离子引发环化反应生成二氢呋喃中间体, 自发脱除甲硫醇后生成的呋喃化合物 **21** 不稳定, 室温下很快经 Diels-Alder 反应和重排反应生成具有 ABC 三环体系结构的化合物 **22**, 经还原脱硫、羰基还原、氢化、脱水等过程生成烯化合物 **25**, 然后经 Hart 的方法[见 Scheme 1 中 (q)~(s)及(x)~(a')]转化为(±)-Stenine.

1.4 Aubé 研究组的合成方法

2002 年, 美国堪萨斯大学 Aubé 研究组^[8]以经 6 步反应(收率 50%)合成的三烯酮 **26** 为中间体, 利用分子间 Diels-Alder 分子内 Azido-Schmidt 串联反应高效率地建立了 ABC 三环体系化合物 **27**, 但因有其它两个非对映异构体产生, 收率(43%)不高(Eq. 1).

化合物 **27** 经 Birch 还原脱苄基后得到醇、醇氧化为羧酸后经碘代内酯化反应生成具有 ABCD 四环体系结构的中间体 **30**, 然后用 Hart 的方法[见 Scheme 1 中(x)~(a')]又经四步反应得到(±)-Stenine, 整个合成路线共 16 步反应, 是一个比较高效率的合成方法(Scheme 4), 总收率为 7.7%.

Reagents and conditions: (b) Na, NH₃ (liq.); (c) CrO₃, H₂SO₄; (d) I₂, NaHCO₃ (80%, 3 steps); (e) allyltributyltin, AIBN, benzene; (f) LHMDS, MeI (72%, 2 steps), (g) Hart's method (63%, 4 steps)

Scheme 4

2005 年和 2008 年该研究组^[9]对合成路线进行了改进, 在 Diels-Alder 反应的原料——二烯体中预设了一个乙基, 同样经分子间 Diels-Alder 反应和分子内 Azido-Schmidt 串联反应高效构建了带有乙基侧链的 ABC 三环体系化合物 **36**; 在后续的转化中省去了 Hart 方法中烯丙基化和从烯丙基向乙基转化的 4 步反应, 从商品化原料出发共 9 步反应完成了外消旋斯替宁碱的合成 (Scheme 4), 总收率 14%, 是目前效率最高的 (±)-Stenine 的合成方法; 此外, **36** 的非对映异构体 **35** 经 10 步反应首次完成了新斯替宁碱 (Neostenine) 的全合成 (Scheme 5).

Reagents and conditions: (a) NaH; (b) TMSOTf (43%, 2 steps); (c) SnCl₄, cyclohexenone; (d) LiHMDS; (e) BrCH₂CO₂Et (73%, 2 steps); (f) NaBH₄; (g) LiHMDS, MeI; (h) Lawesson's reagent; (i) Raney Ni (42%, 4 steps).

Scheme 5

1.5 Shea 研究组 BCD 三环体系的合成方法

2007 年, Shea 研究组^[10]报道了一种杂原子参与的分子内 Diels-Alder 反应环化产物经还原 N—O 键裂解首先形成 BC 二环体系化合物 **40**, 然后经 5 步反应构建了斯替宁碱的 BCD 三环体系 (Scheme 6) 的方法。

2 斯替宁碱的不对称合成

斯替宁碱的不对称合成方法从策略来看可分为三

Reagents and conditions: (a) Bu₄NiO₄ (50%, *dr*=6 : 1); (b) Na/Hg, Na₂HPO₄ (51%); (c) PMB-OC(=NH)Cl₃; (d) Ph₃CBH₄ (51%, 2 steps); (e) HF, Py (73%, 2 steps); (f) TSCl, Et₃N; (g) NaH (67%, 3 steps).

Scheme 6

类: 一类是 Wipf 等以天然手性源酪氨酸或其衍生物为原料, 经氧化偶联形成 AC 二环体系, 然后再构建 B 环和 D 环; 另一类是多数学者所采用的方法, 即通过手性辅助基团的立体控制作用, 经不对称 Diels-Alder 反应等首先构建合适的双环或三环体系, 然后经官能团转化、环化等反应合成斯替宁碱; 到我们从事斯替宁碱的合成为止, 不对称合成均采用了手性原料或手性辅基的方法进行。第三类即为本研究组采用不对称催化反应和串联环化反应为关键步骤的合成方法, 具有立体控制好、合成效率高的特点。

2.1 Wipf 研究组利用手性原料的合成方法

1995 年, 美国匹兹堡大学 Wipf 小组^[4]从 *N*-Cbz-*L*-Tyrosin (**44**) 出发, 经氧化偶联和分子内 Michael 加成串联反应立体选择性地合成了八氢吡啶衍生物 **45**, 构筑了斯替宁碱的 AC 二环体系 (Scheme 7)。本方法有效地利用了天然手性源, 并创新性地利用氧化去芳化反应获得重要的中间体用于百部生物碱的合成。化合物 **45** 经苯甲酸酯化、羰基还原和钨催化还原脱除烯丙位酯基得

烯丙醇化合物 **46**.

Reagents and conditions: (a) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, MeOH, NaHCO_3 , 23 °C (54%); (b) Bz_2O , DCM, Py, DMAP, reflux (51%); (c) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, MeOH, THF, r.t.; (d) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, THF, *n*-Bu₃P, HCO_2H , Et₃N, 60 °C (55%, 2 steps)

Scheme 7

化合物 **46** 氧化成酮后在 α 位进行烷基化, 再次还原酮羰基成醇后按 Hart 的方法与 *N,N*-二甲基乙酰胺二甲基缩醛经 Eschenmoser-Claisen 重排反应生成酰胺化合物 **47** (Scheme 8). 酰胺 **47** 经选择性氧化切断末端双键成醛、还原成醇后再转变成硅醚 **48**; 酯基水解为羧酸后再转化为烷氧磷酸的混酐, 经自由基还原脱除酯得化合物 **49**; 化合物 **49** 经 Hart 的方法[见 Scheme 1 中(q)]进行

碘代内酯化建立 ACD 三环体系, 再经 Keck 烯丙基化方法立体选择性引入烯丙基得中间体 **50**; 然后经 8 步反应转化为(−)-Stenine. 这是从手性原料出发第一次对斯替宁碱的不对称合成^[4], 共计 26 步反应, 最后以 1.1% 的总收率合成了(−)-Stenine (Scheme 8).

2.2 Morimoto 研究组利用手性辅助基团的合成方法

1996 年, 日本 Morimoto 研究组^[5]也完成了斯替宁碱的不对称全合成, 仍然采用分子内 Diels-Alder 反应的合成策略, 并在该步反应中引入手性辅基, 建立了 B 环及 4 个不对称中心. 经 4 步反应获得的三烯化合物 **52** 在 Lewis 酸(Me_2AlCl)催化下发生 Diels-Alder 反应, 形成的双环产物非对映异构体比率为 10:1, 并具有完全的内型选择性, 经水解 1,3-二噻烷、还原去除手性辅助基团、氧化醛成羧酸化合物 **53**, **53** 经 Shioiri 改良的 Crutius 方法将羧基转变为氨基甲酸酯化合物, 继而转化为烯醇硅醚化合物 **54** 后, 经间氯过氧苯甲酸和亚氯酸钠两次氧化形成羧酸衍生物, 再经碘代内酯化反应立体选择性地建立了 ACD 三环体系化合物 **55**; **55** 的 *N,O*-半缩醛与原甲酸三乙酯反应, 经甲基化转化为 *N,O*-缩醛, 然后经 Hart 的方法立体选择性引入烯丙基和甲基得化合物 **56** (Scheme 9).

Reagents and conditions: (a) TPAP (cat.), NMO, DCM, MS, 0 °C to r.t.; (b) KHMDS, toluene, −80 °C; then $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{OTf}$, THF, −60 °C; (c) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, THF, MeOH, 40 °C; (d) $\text{MeC}(\text{OMe})_2\text{NMe}_2$, xylenes, reflux (36%, 4 steps); (e) AD-mix- β , *t*-BuOH, H_2O , 5 °C; then *t*-BuOH, H_2O , NaIO_4 , r.t.; (f) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, MeOH, THF, 40 °C; (g) TIPSCl, imidazole, DMAP (cat.), DCM, r.t. (76%, 3 steps); (h) LiOH, THF, MeOH, H_2O , 40 °C; (i) $\text{PhOP}(\text{O})\text{Cl}_2$, PhSeH , Et₃N, THF, 0~22 °C; (j) *n*-Bu₃SnH, AIBN (cat.) xylenes, 130 °C (71%, 3 steps); (k) I_2 , THF, pH 5.5, 21 °C; (l) $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{SnBu}_3$, AIBN (cat.), 80 °C (77%, 2 steps); (m) LDA, THF, HMPA, MeI, −78 °C; (n) OsO_4 (cat.), NaIO_4 , THF, H_2O , *t*-BuOH, 0~21 °C; (o) NaBH_4 , THF, MeOH, −40 °C; (p) *o*-(NO_2) $\text{C}_6\text{H}_4\text{SeCN}$, Bu₃P, THF, 0 °C; then H_2O_2 , THF, 21 °C (48%, 4 steps); (q) HF, CH_3CN , 0 °C; (r) Dess-Martin periodinane, CH_2Cl_2 , 21 °C, then THF, 2-methylbut-2-ene, NaClO_2 , aq. Na_2HPO_4 , 0 °C; (s) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, MeOH, 21 °C; (t) $\text{C}_6\text{F}_5\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2$, CH_2Cl_2 , 21 °C (71%, 4 steps); (u) (*p*- $\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{PS}_2$)₂, CH_2Cl_2 , 21 °C (93%); (v) Raney Ni, EtOH, 21 °C (78%)

Scheme 8

Reagents and conditions: (a) Me_2AlCl , DCM, $-20\text{ }^\circ\text{C}$ (85%); (b) AgNO_3 , NCS, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (80%); (c) LiSEt , THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$ (91%); (d) Et_3SiH , 10% Pd/C, acetone, $0\text{ }^\circ\text{C}$ (100%); (e) NaClO_2 , NaH_2PO_4 , 2-methyl-2-butene, $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$, $0\text{ }^\circ\text{C}$ (100%); (f) DPPA, NEt_3 , DMF, $60\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min; (g) 10 equiv. MeOH, 0.2 equiv. CuCl , r.t., 40 h (82%, 2 steps); (h) TMSCl, NaI, NEt_3 ; (i) *m*-CPBA, hexane/DCM ($V:V=2:1$), $-15\text{ }^\circ\text{C}$ to r.t., 2 h; (j) H_5IO_6 , THF/ H_2O , r.t., 2 h, then I_2 , NaHCO_3 , r.t., 40 h (50%, 3 steps); (k) 0.05 equiv. $\text{CH}(\text{OMe})_3$, MeOH, DCM, r.t., 1 h; (l) 3 equiv. allyl-tributyltin, 0.15 equiv. AIBN, toluene, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 4 h; (m) Li, HMPA, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, MeI, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5 h (53%, 3 steps); (n) 5 equiv. Et_3SiH , 2.2 equiv. $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, CH_3CN , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 50 min; (o) Cat., OsO_4 , NaIO_4 , THF/ H_2O ($V:V=2:1$), r.t., 1 h; (p) 1,2-ethanedithiol, $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, DCM, $-15\text{ }^\circ\text{C}$, 45 min; (q) Raney Ni (W-2) EtOH, reflux, 2 h (42%, 4 steps).

Scheme 9

中间体 **56** 结构中的 *N,O*-缩醛经三乙基硅烷还原去除甲氧基, 烯丙基经 Lemieux-Johnson 氧化、二硫五环生成和还原脱硫反应转化为乙基得化合物 **57**, 然后经 4 步反应转化为(-)-Stenine. Morimoto 小组共用了 24 步反应, 最后以 1.8% 的总收率合成了(-)-Stenine (Scheme 9).

2.3 Fujioka 研究组利用手性辅助基团的合成方法

2012 年, 日本大阪大学 Fujioka 小组以卤代醚化等反应制备的带有手性辅助基团的环己烯酮化合物 **58** 为原料, 通过环状手性辅助基团的空间控制作用, 立体选择性地在此基团 β -位引入烯丙基得到化合物 **59**, 再经 Michael 加成反应在羰基 β -位引入 4-戊烯基构建了五取代环己酮化合物 **60**, DDQ 作用下缩醛水解得醛化合物 **61**; 化合物 **61** 与对甲氧基苄胺经还原胺化反应所得仲胺与邻硝基苯磺酰氯作用得化合物 **62**, 乙腈中与硝酸铯铵和水作用脱去对甲氧基苄基得化合物 **63**; 化合物 **63** 经分子内 Mitsunobu 反应构建了具有多取代全氢吡啶结构的化合物 **64**, 强碱条件下与碘乙烷作用在位阻小的羰基 α -位引入乙基得化合物 **65**, 然后经臭氧氧化、还原分解成醛、PDC 氧化成酸、甲酯化反应得双酯化合物 **66**; 化合物 **66** 先与碳酸铯和苯磺酰作用脱去氮原子上的邻硝基苯磺酰基, 再在甲苯中加热经酰胺环化反应得三环化合物 **67**, 然后经还原内酯化得到 13-去甲基-5-

氧-斯替宁(**68**, Scheme 10). 化合物 **68** 可参照文献[9, 12]方法转化为(-)-Stenine.

2.4 张洪彬研究组利用手性催化的合成方法

2012 年, 本研究组^[12]利用手性催化和串联环化反应为关键方法完成了(-)-Stenine 的不对称全合成 (Scheme 11). 3-丁烯-1-醛二乙基缩醛(**69**)经臭氧化后还原得 3,3-二乙氧基缩醛(**70**), **70** 与硝基甲烷在碱性条件下经 Henry 反应生成硝基醇化合物, 不经纯化的粗产物在四氢呋喃中与三乙胺和三氟乙酸酐作用脱水生成硝基烯化合物 **71** (Scheme 11). 参考文献[6]方法, 环戊烯(**72**)经臭氧氧化后控制还原分解得 4-甲酰基丁酸甲酯(**73**).

麦氏酸(Meldrum's acid)与丁酰氯和三乙胺作用生成缩酮化合物 **75**, 然后在碱性条件下与氯亚磷酸二乙酯作用, 再经过过氧化氢氧化得到磷酸酯化合物 **76**, 化合物 **76** 与 **73** 经 Horner-Wadsworth-Emmons 反应生成烯化合物 **77**, 其反式与顺式异构比例为 4:1, 化合物 **77** 在四氢呋喃中与由甲醇和氢化钠新鲜制备的甲醇钠作用转化为不饱和酮酸酯 **78**, 反式与顺式异构体经硅胶柱层析很容易分离, 需要指出的是此结构预设了(-)-Stenine 全合成中 B 环上的侧链乙基, 为高效合成打下了良好的基础 (Scheme 12).

Reagents and conditions: (a) LHMDS, allyl iodide, HMPA, THF, -78°C , 3 h (92%); (b) 4-pentenyl magnesium bromide, CuI, THF, -78°C , 3 h (90%); (c) DDQ, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ($V:V=10:1$), r.t., 4 h (84%); (d) i) 4-methoxybenzylamine, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, 1,2-DCE, r.t., 1.5 h; ii) 2-nitrobenzenesulfonyl chloride, Et_3N , CH_2Cl_2 , r.t., 30 min (73%, 2 steps); (e) CAN, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ($V:V=2:1$), r.t., 5 h (62%); (f) DIAD, PPh_3 , 1,4-dioxane, r.t., 15 min (55%); (g) LHMDS, ethyl iodide, HMPA, THF, -78°C to r.t., 24 h (57%, 80%); (h) i) O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , 15 min, then PPh_3 , r.t., 1 h (81%); ii) PDC, DMF, r.t., 24 h; iii) TMSCHN_2 , benzene/ MeOH ($V:V=4:1$), r.t., 30 min (70%, 2 steps); (i) i) CsCO_3 , PhSH , CH_3CN , r.t., 12 h; ii) toluene, reflux, 24 h (95%, 2 steps); (j) NaBH_4 , MeOH , 0°C , 1.5 h (64%); (k) Ref. [9, 12]

Scheme 10

Reagents and conditions: (a) O_3 , DCM, then Me_2S ; (b) MeNO_2 , EtOH, NaOH (aq.), the crude product was then treated with Et_3N and TFAA in THF, 0°C (81%, 2 steps); (c) Ref. [13] (95%)

Scheme 11

Reagents and conditions: (a) Butyryl chloride, Et_3N , toluene (93%); (b) LiHMDS, $\text{CIP}(\text{OEt})_2$, then 30% H_2O_2 (86%); (c) LDA, THF, -78°C , HMPA, then **62** (85%); (d) MeOH , NaH, THF (80%)

Scheme 12

反式不饱和酮酸酯 **78** 与硝基烯化合物 **71** 在手性镍催化剂 **79** 作用下发生第一次 Michael 加成反应, 然后在碱性硅胶和超声作用下发生第二次 Michael 加成反应, 经连续的一瓶反应生成烯醇式五取代环己酮化合物 **80**, 对映选择性和非对映选择性良好, 其环己烷上取代基的构象与 (-)-Stenine 不对称合成的要求相一致 (Eq. 2).

80% yield
ee = 87%
dr > 99:1

(2)

反应过程分析发现化合物 **80** 是先由不对称 Michael 加成的中间体 **81** (Scheme 13) 转化为酮式环化产物 **82**, 然后在碱性硅胶作用下中间体 **82** 发生硝基翻转和酮的烯醇化转化而来, 其反应机理如 Scheme 14.

Scheme 13

Scheme 14

化合物 **80** 在醋酸(含水)中加热脱去缩醛保护, 然后加入锌粉, 发生硝基还原和还原胺环化串联反应构建 AC 二环体系, 粗产物在甲苯中加热经酰胺环化反应生成具有 ABC 三环体系结构的化合物 **83**, 此步反应为包括串联反应在内的共 4 步反应的一瓶反应(One Pot Reaction), 大大提高了合成效率。化合物 **83** 经加热脱酯基得酮化合物 **84**, 然后在强碱作用下与溴乙酸乙酯反应在位阻小的羰基 α -位引入乙氧羰基甲基得化合物 **85**, **85** 与硼氢化钠作用, 经羰基还原和内酯化得到具有 ABCD

四环体系结构的化合物 **86**, 化合物 **86** 在强碱条件下与碘甲烷作用在酯基的 α -位引入甲基生成氧代斯替宁碱 **87**, 经与 Lawesson 试剂作用转化为硫代斯替宁碱 **88**, 然后与活性镍作用还原脱硫得到(-)-Stenine (Scheme 15)。

到目前为止, 此合成路线是唯一利用不对称催化策略构建斯替宁碱关键骨架结构的方法, 串联反应、一瓶反应等的应用提高了合成效率, 是斯替宁碱高效的不对称合成方法。经两次不对称催化 Michael 加成反应生成

Reagents and conditions: (a) acetic acid, H_2O_2 , 90 °C, then Zn powder, the crude product was then heated to 90 °C in toluene (81%); (b) LiCl, H_2O_2 , DMSO, 155 °C (89%); (c) LiHMDS, THF, -78 °C, ethyl bromoacetate (78%); (d) NaBH_4 , MeOH, 0 °C (51% after recrystallization); (e) LiHMDS, THF, -78 °C, MeI (65%); (f) Lawesson's reagent, DCM; (g) Raney Ni, EtOH, 25 °C (90%, 2 steps)

Scheme 15

的中间化合物 82(控制反应条件, 可以得到较高收率的此化合物)为五取代环己酮, 具有 5 个连续的手性中心, 且有很好的对映选择性和非对选择性, 在不对称合成中具有好的应用前景。张洪彬研究组从商业化原料出发, 共计 14 步反应(从已知原料出发, 共 11 步反应), 以 5.9% 的总收率合成了(-)-Stenine。

3 结语与展望

天然产物、特别是复杂天然产物的全合成是有机化学最重要的内容之一, 是技术与艺术的综合体现, 是人类学习自然、超越自然的一个途径, 考验着合成化学家

的能力与智慧。尽管斯替宁碱的人工全合成从 1990 起, 已经开展了多年的研究, 但新的合成方法仍不断地被开发出来, 正所谓艺无止境, 高效的不对称合成方法仍值得期待。

复杂天然产物的全合成研究应该遵循变复杂为简单的原则, 更多地从设计入手, 注重高效、低碳、良好手性控制等绿色化学特征, 开发串联反应、一瓶反应、手性催化等有机合成方法, 为人类利用自然资源, 创制药物等功能分子提供更为可行的合成方法。

References

- [1] For reviews, see: (a) Götz, M.; Strunz, G. M. In *Alkaloids*, Ed.: Wiesner, K., Butterworth, London, **1973**, Vol. 9, pp. 143~160. (b) Lin, W. H.; Ye, Y.; Xu, R. S. *J. Nat. Prod.* **1992**, 55, 571. (c) Xu, R. S. *Nat. Prod. Chem.* **2000**, 21, 729. (d) Pilli, R. A.; Ferreira de Oliveira, M. C. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 177. (e) Greger, H. *Planta Med.* **2006**, 72, 99.
- [2] Götz, M.; Edwards, O. E. *The Alkaloids*, Ed.: Manske, R. H. F., Academic Press, New York, **1967**, Vol. 9, pp. 545~550.
- [3] (a) Chen, Y. C.; Hart, D. J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6236. (b) Chen, Y. C.; Hart, D. J. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3840.
- [4] (a) Wipf, P.; Kim, Y.; Goldstein, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11106. (b) Goldstein, D. M.; Wipf, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 739. (c) Wipf, P.; Li, W. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4576.
- [5] Morimoto, Y.; Iwahashi, M.; Nishida, K.; Hayashi, Y.; Shirahama, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 904.
- [6] Jung, S. H.; Lee, J. E.; Joo, H. J.; Kim, S. H.; Koh, H. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2000**, 21, 159.
- [7] (a) Ginn, J. D.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1515. (b) Ginn, J. D.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5197.
- [8] Zeng, Y.; Reddy, D. S.; Hirt, E.; Aubé, J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4993.
- [9] (a) Zeng, Y.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15712. (b) Frankowski, K. J.; Golden, J. E.; Zeng, Y.; Lei, Y.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6018.
- [10] Zhu, L.; Lauchli, R.; Loo, M.; Shea, K. J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2269.
- [11] Fujioka, H.; Nakahara, K.; Kotoku, N.; Ohba, Y.; Nagatomi, Y.; Wang, T. L.; Sawama, Y.; Murai, K.; Hirano, K.; Oki, T.; Wakamatsu, S.; Kita, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 13861.
- [12] Chen, J. B.; Chen, J. C.; Xie, Y.; Zhang, H. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 1024.
- [13] Boeckman, R. K.; Kamenecka, T. M. Jr.; Nelson, S. G.; Pruitt, J. R.; Barta, T. E. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2581.

(Zhao, C.)