吡咯并菲啉酮构建方法学研究进展

丛蔚^{a,b} 徐进宜^{*,a,b} 姚和权^{*,a,b}^(a) 中国药科大学天然药物活性组分与药效国家重点实验室 南京 210009^(b) 中国药科大学药学院 南京 210009

摘要 吡咯并菲啉酮母核广泛存在于石蒜科生物碱中, 该系列的生物碱展示出很多有价值的生物活性. 吡咯并菲啉酮独特的结构吸引了众多学者对其合成进行探索研究. 在过去的几十年中, 很多有价值的构建方法被报道, 其中主要以过渡金属催化或自由基历程等分子内或分子间偶联反应为主. 对其构建方法学进行了系统地综述.

关键词 吡咯并菲啉酮; 方法学; 偶联反应; 金属催化; 自由基反应

Recent Advances on Construction of Pyrrolophenanthridone Skeleton

Cong, Wei^{a,b} Xu, Jinyi^{*,a,b} Yao, Hequan^{*,a,b}^(a) State Key Laboratory of Natural Medicines (SKLNM), China Pharmaceutical University, Nanjing 210009^(b) Department of Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract Pyrrolophenanthridone is a common structural motif existing in a number of amaryllidaceae alkaloids, many of which possess a wide range of biological activities. The intriguing structural feature and significant biological activity have attracted much attention from synthetic communities. In the past decades, several excellent synthetic methodologies have been reported, in which intramolecular or intermolecular cross-coupling reaction through transition-metal catalyzed or radical pathway represents the most straightforward method for construction of this skeleton. This review focuses on the construction of pyrrolophenanthridone skeleton and total synthesis of amaryllidaceae alkaloids.

Keywords pyrrolophenanthridone; methodology; cross-coupling reaction; transition-metal catalyzed; radical reaction

吡咯并菲啉酮(Pyrrolophenanthridone)是一类具有多环吲哚结构的母核, 广泛存在于一系列石蒜科(Amaryllidaceae)生物碱^[1]中. 从 20 世纪 80 年代初至今, 已发现大约 200 种石蒜科生物碱, 其中数十种含有吡咯并菲啉酮母核^[2](图 1). 药理活性评价表明, 吡咯并菲啉酮生物碱具有多种生物活性^[3]. 例如, Hippadine (**1**)能可逆地抑制雄性大鼠的生育能力^[4], 而 Kalbretorine (**2**)对肿瘤细胞有较强的抗增殖活性^[2d]. 众多有希望的药理活性报道促使学者们对其进行深入地研究, 但是天然吡咯并菲啉酮生物碱的来源有限, 因此发展高效、实用的合成方法学十分必要.

吡咯并菲啉酮母核具有独特的并四芳杂环的平面大 π 体系(图 1): A 环为苯环, B 环为 6 元内酰胺环, CD

环组成吲哚环. 吡咯并菲啉酮生物碱的结构高度相似, 不同之处在于 A 环含氧取代基的数目和种类, 以及少数 CD 环连有取代基. 此外, 很多石蒜科生物碱的 C 环未芳构化或者 D 环不为吡咯环, 不属于严格定义的吡咯并菲啉酮生物碱的范畴; 加之对此类生物碱的合成策略与吡咯并菲啉酮有很大不同, 因此本文不作讨论.

近几十年来, 吡咯并菲啉酮新颖的结构和众多的生物活性吸引了有机合成学者广泛的关注, 目前已有多种合成方法报道. 由于吡咯并菲啉酮的 B 环为 6 元内酰胺环, 易于构建, 多数报道都是以构建 B 环作为关键步骤; 此外少数学者另辟蹊径, 以构建 CD 环为关键步骤. 本文综述了近几十年来吡咯并菲啉酮代表性的构建方法, 包括金属催化和自由基历程等分子内和分子间偶联反

* E-mail: hyao@cpu.edu.cn; jinyixu@china.com

Received April 22, 2014; revised May 29, 2014; published online June 16, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21272276) and the Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team in University (No. IRT1193).

国家自然科学基金(No. 21272276)和长江学者和创新团队发展计划(No. IRT1193)资助项目.

Compd.	Alkaloid	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1	Hippadine	H	H	H	OCH ₂ O	
2	Kalbrethorine	H	H	OH	OCH ₂ O	
3	Pratosine	H	H	H	OMe	OMe
4	Pratorimine	H	H	H	OMe	OH
5	Pratorinine	H	H	H	OH	OMe
6	Criasiaticidine A	H	H	H	OH	OH
7	Lycoranine A	OMe	H	H	OCH ₂ O	
8	Lycoranine B	OMe	Me	H	OCH ₂ O	

图1 吡咯并菲啉酮母核以及代表性生物碱

Figure 1 Pyrrolophenanthridone skeleton and representative compounds

应.

1 以构建 B 环为关键步骤

构建 B 环通常有三种策略: (1)采用分子内偶联, 将构建 AC 环之间的 C_{11a}—C_{11b} 键作为最终环合步骤 (Scheme 1a), 该策略由于吡咯 2 位远比 7 位活泼, 所以需要采用将 2 位保护或者以吡咯啉为底物等方法避免在 2 位关环; (2)采用分子内偶联, 将构建 B 环的 N₆—C₇/C₇—C_{7a} 键作为最终环合步骤 (Scheme 1b); (3)采用分子间偶联同时构建 C_{11a}—C_{11b} 和 N₆—C₇ 键 (Scheme 1c). 下面对上述三种策略进行详细分析.

1.1 以构建 C_{11a}—C_{11b} 键作为最终环合步骤

1.1.1 通过金属催化实现

自 20 世纪 70 年代以来, 过渡金属催化的交叉偶联反应已经成为构建碳-碳和碳-杂键的有力手段, 在芳烃的官能团化反应中广泛应用^[5]. 其中钯催化的分子内偶联已经成为构建多环化合物的有效方法^[6]. 1991 年, Grigg 小组^[7]通过预先将 AC 环上的偶联位点 C_{11a} 和 C_{11b} 用碘活化, 再经历钯催化分子内 Stille 偶联完成 Hippadine (1) 的合成 (Scheme 2a). 随后在 1993 年, Sakamoto 小组^[8]换用溴活化并采用同样的策略合成 Hippadine (1). 上述方法偶联反应收率都在中等以上, 不需对吡咯 2 位进行保护, 较为便捷. 但该方法存在一定的缺陷, 例如: 需要较多的反应步骤才能完成偶联前体 9b 的合成 (Scheme 2b); 如果要合成吡咯环带有取代基的天然产物 Lycoranine B (8) 或者需要对其天然产物进行优化改造, 就需要预先合成各种取代的 1,3-二溴

Strategy a) C_{11a}—C_{11b}

Strategy b) N₆—C₇/C₇—C_{7a}

Strategy c) C_{11a}—C_{11b} and N₆—C₇

Scheme 1

苯胺 10 和烯炔 11, 这无疑使得合成难度大大增加; 更重要的是, 该反应需要用到大量的有机锡试剂, 会产生很多不利于环保的废弃物, 而且预先活化两个位点也使该反应的原子经济性大大降低.

Scheme 2

2003 年, Knölker 小组^[9]以二氢吡咯啉衍生物 15 为起始原料, 通过分子内偶联得到二氢吡咯并菲啉酮生物碱 Anhydrolycorinone (16), 经芳构化得到 Hippadine (1, Scheme 3). 二氢吡咯啉 2 位的 C(sp³)—H 难以活化, 因此不存在反应位点选择性的问题, 免去了额外的保护步骤; 偶联反应非常迅速, 并且同时完成 A 环芳构化和 B

环苄位氧化, 具有很强的创新性. 但是该方法具有较多缺陷: 合成偶联前体 **15** 需要较多的步骤和苛刻的反应条件; 可能是由于吡啶啉衍生物很不稳定, 关键的偶联步骤收率较低(29%), 并且需要添加等物质的量的 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 因此反应条件还需进一步的优化.

Scheme 3

靛红(**17**)是一种常用的医药、染料中间体, 可以很容易地还原为吡啶^[10]. 2004年, Garden 小组^[11]以靛红 **17** 为起始原料, 经过 *N*-苄基化和缩酮保护, 得到偶联前体 **20**, 在钯催化下能以几乎定量的收率得到环合产物 **21**, 脱去缩酮保护得到 **22** (Scheme 4a). Garden 小组发现, **22** 在经历 BH_3 还原时存在反应不完全的问题, 以 7 : 3 的比例生成 **23** 和 **24** 的混合物. 虽然 **23** 能以中等收率还原为 **24**, 但是 **24** 极度不稳定, 在空气中即可发生氧化分解. 为了解决上述问题, Garden 小组尝试从 **22** 起始经过连续还原-氧化反应(Scheme 4b). 当 **22** 经历 BH_3 还原 (conditions a)、 NaCNBH_3 还原 (conditions b)、Oxone 氧化后, 得到一种无色的无定型固体, 可能是中间体 **24** 的盐 **25** (结构未经确证), 继续采用碱性 KMnO_4 氧化苄位 (conditions d) 可得到天然产物 Anhydrolycorinone (**16**). 事实证明, Oxone 氧化的步骤是多余的, **22** 经历上述条件 a、b、d 就能以 75% 的收率得到 **16**, 随后可以在 $\text{MnO}_2\text{-SiO}_2$ (conditions e) 作用下芳构化得到天然产物 Hippadine (**1**). 值得一提的是, 除芳构化之外, $\text{MnO}_2\text{-SiO}_2$ 也可以用作氧化苄位, 仅采用条件 a、e 能以 35% 的收率得到 Hippadine (**1**). 除了合成 Hippadine (**1**) 外, 该方法也被用作 Pratosine (**3**) 的合成.

Garden 小组首次采用靛红作为“伪装”的吡啶参与反应, 从而解决了反应位点选择性的问题; 而且关键的钯催化偶联步骤收率很高, 使得合成效率大大提高; 最后针对靛红部分的还原方法进行了深入地研究, 探索出一条捷径, 虽然收率有待提高, 但中间体 **22** 仅通过两步

Reaction conditions: (a) $\text{BH}_3\cdot\text{HF}$; (b) NaCNBH_3 , AcOH; (c) Oxone, NaHCO_3 , H_2O /acetone; (d) KMnO_4 , NaOH, CH_2Cl_2 ; (e) $\text{MnO}_2\text{-SiO}_2$, benzene, reflux

Scheme 4

简单地操作就得到终产物也是值得肯定的. 总之, 该方法路线较为简捷, 总收率相对较高, 是一种合成吡咯并菲啶酮生物碱的良好办法.

上述 Grigg 小组^[7]和 Knölker 小组^[9]的方法都存在底物难以制备和修饰的缺陷, 不利于大量合成吡咯并菲啶酮衍生物. 为了改进上述缺陷, 达到从简单底物起始以合成吡咯并菲啶酮的目的, 很多学者做了大量的研究工作. 1999年, Miki 小组^[12]报道通过钯催化吡啶衍生物分子内 Heck 反应来构建吡咯并菲啶酮 (Scheme 5). Miki 小组将吡啶 2 位用酯基封闭; 将吡啶 1 位用 2-溴苄基取代得到偶联前体 **26a/26b**, 可以在钯催化下在 7 位发生

分子内偶联, 以几乎定量的收率得到 **27a/27b**. 而后续酯基的脱除却异常繁琐: 先将酯基还原为羟甲基, 再经 Dess-Martin 氧化为醛基, 继续用 MnO_2 氧化苄位的同时将醛基氧化为羧基, 最终在 $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ 催化下完成脱羧. 虽然酯基脱除方法还有待优化, 但上述方法可以从简单易得的吲哚衍生物起始, 合成天然产物 Pratosine (**3**) 和 Hippadine (**1**), 因此便于后续天然产物的结构修饰.

Scheme 5

鉴于上述酯基脱除步骤过于繁琐, 2011 年, Miki 小组^[13]对其进行改进(Scheme 6). 用氢氧化锂将甲酯 **28** 水解后, 再使用氧化铜-三氧化二铬混合氧化剂, 将羧酸脱除的同时将苄位氧化得到天然产物 Pratosine (**3**) 和 Hippadine (**1**). 遗憾的是, 虽然路线相对简捷, 但最后一步收率较低, 对总收率的影响较大.

Scheme 6

2012 年, Miki 小组^[14]采用相似方法合成 Kalbretorine (**2**) 时, 继续对中间体 **30** 的酯基的脱除进行了改进 (Scheme 7). 先将甲酯 **30** 水解成羧酸 **31**, 再通过 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 介导的碘代和氯化亚锡脱碘将羧酸脱除. 该方法脱除酯基收率很高, 操作也相对简捷, 比之前报道的方法有很大改进, 是合成吡咯并菲啉酮生物碱的有效方法.

Scheme 7

最近, 我们课题组^[15]报道了以 1-(2-溴苄基)取代的吲哚衍生物 **34** 为原料, 通过钯催化吲哚分子内偶联反应, 一步实现偶联和氧化反应, 快速、便捷地构建取代吡咯并菲啉酮 **35** (Scheme 8a). 在底物适应性研究中发现, 连有各种取代基的 21 个底物均能以中等到良好的收率得到目标产物. 我们针对该反应的机理进行了探索, 发现反应是按照先偶联后氧化的步骤进行的, 而且偶联反应是决速步骤. 继而后续通过同位素示踪法证实, 产物中羰基氧原子来源于水 (Scheme 8b)^[15,16]. 该方法学可用于大量制备各种取代茚并异喹啉酮, 为今后此类骨架的生物活性研究提供了基础. 但是该方法学也有局限性: 不适用于合成吲哚环连有吸电子基的目标物 (**35i**); 也不能直接用于合成 Hippadine (**1**) 等母核 4,5 位无取代基的天然产物, 因此与 Miki 小组的工作^[12-14]有互补之处.

1.1.2 通过自由基反应实现

过渡金属催化反应需要用到昂贵的催化剂, 而且可能带来重金属残留的问题. 自由基反应^[17]也是构建联芳基分子的有效手段, 同时可以避免上述缺陷, 因此众

Representative examples:

Scheme 8

多学者通过自由基反应构建吡咯并菲啶酮。

1991 年, Lauk 小组^[18]在合成天然产物 Ungeremine (41) 时预先将吲哚 7 位用溴活化, 酰化后得到偶联前体 38。由于 38 的 A 环上有两个氢可以参与自由基反应, 因此只能以中等收率得到等比例的 39 和 40 混合物 (Scheme 9)。40 可以经过一系列官能团化反应得到天然产物 Ungeremine (41)。虽然该方法学的主要目的不是用于合成 Hippadine (1), 但经过还原、重氮化等繁琐的步骤脱除硝基可以得到该产物。上述反应的关键偶联步骤存在收率不高、反应位点选择性较差等缺陷, 但首次以自由基反应构建吡咯并菲啶酮母核, 为后续的研究提供了新的思路。

1998 年, Tsuge 小组^[19]以 7-溴吲哚 13 为起始原料采用与 Lauk 小组^[18]相似的策略合成 Hippadine (1, Scheme 10)。当偶联前体为 43a 时, 虽然不存在反应位点选择性

Scheme 9

的问题, 但收率依然只有中等(52%); 而当偶联前体为 43b 时, 同样由于选择性不佳, 收率较低(29%)。

Scheme 10

由上述两个课题组的工作可以看出: 通过自由基反应构建吡咯并菲啶酮母核所用的原料相对容易制备, 不需要对吲哚进行额外的保护, 反应操作也比较简便。但是由于反应位点选择性的问题, 往往得到不同位点偶联的混合物, 收率和实用性远不如金属催化偶联反应。因此, 实用价值更高的方法还有待探索。

1.1.3 通过其它反应实现

除上述金属催化偶联和自由基反应以外,也有很多学者从其它方法入手来构建 C_{11a}—C_{11b} 键. 1983 年, Frahm 小组^[2e]在报道发现两种全新的生物碱 Pratosine (3)和 Pratorimine (4)的同时,对其全合成也进行了探索 (Scheme 11). 该方法以吲哚啉 46 和取代邻硝基苯甲酰氯 45 为起始原料,经酰化、还原得到伯胺 48,伯胺经过重氮化和关键步骤 Pschorr 偶联得到二氢吡咯并菲啉酮生物碱 Oxoassoanine (49),再经过芳构化得到 Pratosine (3),继续选择性脱除甲基得到 Pratorimine (4). 该路线操作简捷,条件温和;但关键步骤 Pschorr 偶联收率仅有 10%,这显然不能满足大量合成的需要,还需进一步改进.

Scheme 11

Ullmann 反应是构建联芳基母核的经典方法^[20],但经典的 Ullmann 反应通常需要高温. 1980 年, Ziegler 小组^[21]报道采用正丁基锂活化溴苯后,可以在 Cu(I)介导下在室温中完成 Ullmann 反应. 1999 年, Harrowven 小组^[22]将此方法应用到吡咯并菲啉酮的构建中:通过使用与前文中 Sakamoto 小组^[8]类似的底物,即预先将 AC 环上的偶联位点 C_{11a} 和 C_{11b} 采用溴活化,关键步骤采用正丁基锂促进的 Ullmann 反应合成 Hippadine (1, Scheme 12). 该路线首次将 Ullmann 反应应用于吡咯并菲啉酮母核构建中,总体较为简捷. 而且与其它小组不同的是,中间体 23 的苄位采用锰酸钡氧化,操作更加方便,收率也比较高. 但关键的 Ullmann 偶联反应收率只有中等,而且由于用到正丁基锂,操作比较严格,官能团耐受程

度不佳,这些不足之处都限制了其应用.

Scheme 12

双(三氟乙酰氧基)碘苯(PIFA)介导的氧化偶联反应是构建联芳基化合物的常用方法^[23]. 2005 年, Kerr 小组^[24]报道以简单原料酯 52 和取代苯甲酰胺 53 通过钯催化得到关键前体吲哚啉衍生物 54a/b,继续通过 PIFA 介导的氧化偶联反应实现吡咯并菲啉酮母核的合成 (Scheme 13). 该方法偶联反应的位点不需预先活化,操作较为便捷,能以很高的收率合成 Hippadine (1). 但中间体 54a 在进行氧化偶联反应时只能以 34% 的收率得到 Oxoassoanine (49),从而影响了合成 Pratosine (3)的总收率 (Scheme 13). 与前文的方法相比,该方法免除了金属催化反应脱除 2 位酯基保护的繁琐操作,改善了自由基反应区域选择性差、收率低的缺陷,开辟了吡咯并菲啉酮母核构建的新途径.

Scheme 13

1.2 以构建 N₆—C₇/C₇—C_{7a} 键作为最终环合步骤

1994 年, Iwao 小组^[25]采取与之前不同的策略, 即通过先构建 C_{11a}—C_{11b} 键, 再构建 N₆—C₇ 键合成吡咯并菲啶酮生物碱(Scheme 14). 该方法以 *N*-Boc 吡啶啉 **55** 为起始原料, 经过 7 位锡化反应, 得到偶联底物 **56**, 与取代溴苯 **57a/57b** 发生 Stille 偶联得到联苯 **58a/58b**. 然后脱去 Boc 保护, 同时吡啶啉活泼的氨基与醛基发生分子内环合生成缩醛胺, 缩醛胺被 Ag₂O 氧化为中间体天然产物 **49/16**, 继续芳构化得到目标天然产物 Pratosine (**3**) 和 Hippadine (**1**). 同时该小组还报道, 中间体 Anhydroly- corinone (**16**) 可以通过叔丁基锂促进的硼酸酯化和羟基化, 再经过芳构化得到另外的生物碱 Kalbretorine (**2**). 该路线采用缩醛胺化环合, 方法比较新颖, 总收率也令人满意. 此外, 通过中间体 **16** 可以合成其它生物碱, 虽然收率还有待提高, 但无疑使该合成路线的用途更广.

Scheme 14

除 Ullmann 反应外, 格氏反应也是构建碳碳键的经典方法^[26]. 1996 年, Meyers 小组^[27]将格氏反应应用到吡咯并菲啶酮的构建方法学中(Scheme 15). 以 *N*-Boc 吡啶

啉 **55** 为起始原料经过 7 位溴代和保护基转换得到偶联底物 **61**. 由于噁唑啉的导向作用, 在 **61** 和 **62** 发生的格氏反应中, 反应专一地发生在噁唑啉邻位的甲氧基上, 以较高的收率得到偶联产物 **63**. 而化合物 **63** 中的噁唑啉部分开环成为羧酸酯, 进一步水解为羧酸, 可以继续和吡啶啉的氨基环合得到二氢吡咯并菲啶酮 Oxoassoanine (**49**), 继续芳构化即可得到生物碱 Pratosine (**3**). Meyers 小组的工作最精彩的地方在于将噁唑啉的作用发挥到最大: 同时作为导向基团和羧酸保护基, 从而一举两得. 该方法学的收率比较高, 而且通过合成不同取代的中间体 **63** 便可以得到一系列吡咯并菲啶酮生物碱, 因此是一种通用的方法.

Scheme 15

Bischler-Napieralski 反应(B-N 反应)是构建异喹啉的经典反应^[28]. 但是传统的 B-N 反应通常使用三氯氧磷作为路易斯酸, 而且在高温下进行, 很多敏感官能团都不能耐受. 1995 年, Banwell 小组^[29]对此条件进行改进, 探索出使用三氟乙酸酐/DMAP(摩尔比 5:3)代替三氯氧磷, 在室温下就能以很高的收率得到环合产物. Banwell 小组首次使用 B-N 反应构建 B 环, 从而将此方法学应用于合成一系列吡咯并菲啶酮生物碱(Scheme 16). 该路线以 7-溴吡啶 **13** 为起始原料, 与取代苯硼酸 **64a/64b** 经过 Suzuki-Miyaura 偶联, 以几乎定量的收率得到关键中间体 **65a/65b**. 由于该反应的主要目的是合成一系列 4,5-二氢吡咯并菲啶酮生物碱, 因此后续步骤先将吡啶 **65a/65b** 还原为吡啶啉 **66a/66b**, 再将 N 上引入甲酯得到偶联底物 **67a/67b**. 连有甲氧基的底物 **67a** 在探索最优条件下以良好的收率得到天然产物 Oxoassoanine (**49**),

同时伴有少量副产物 **68** 生成. 而连有亚甲二氧基的底物 **67b** 则能以更高的收率(88%)得到天然产物 Anhydrolycorinone (**16**), 继续芳构化可得到吡咯并菲啶酮生物碱 Hippadine (**1**). Banwell 小组将 B-N 反应改进, 并应用于吡咯并菲啶酮的构建中, 具有很强的创新性和实用性: 每一步合成路线均经过充分优化, 操作简捷, 条件温和; 收率较以往的报道大幅度提高. 该方法是合成吡咯并菲啶酮类生物碱的代表性方法之一.

Scheme 16

2004 年, Hiroya 小组^[30]报道了全新的吡啶合成法: 取代 2-氨基苯乙炔在醋酸铜或三氟醋酸铜催化下, 能以很高的收率合成吡啶衍生物. Hiroya 小组将此方法学与上文 Banwell 小组^[29]的工作结合起来, 用于 Hippadine (**1**)的合成中(Scheme 17). 该路线以邻碘苯胺 **69** 起始, 经过 Boc 保护, Sonogashira 反应引入炔基, 再经过碘代之后与苯硼酸 **64b** 通过 Suzuki-Miyaura 偶联得到联苯 **74**. 脱去硅基保护后在铜催化下构建 D 环得到吡啶 **76**, 再经过脱 Boc、甲酰化得到关键中间体 **77**. **77** 在三氟乙酸酐/DMPAP 催化下发生 B-N 反应关环得到 Hippadine

(**1**). 从全合成角度来看, Hiroya 小组的路线关键的 Suzuki 偶联(72%)和 B-N 反应(84%)收率都比较高, 但是关键中间体 **77** 的合成步骤涉及过多的保护、脱保护步骤, 比较繁琐, 与上文 Banwell 小组^[29]的路线相比并没有显著的优势.

Scheme 17

1.3 同时构建 $\text{C}_{11a}-\text{C}_{11b}$ 键和 N_6-C_7 键

除上述通过分子内偶联来构建吡咯并菲啶酮母核外, 也有很多学者将偶联位点预先活化, 通过分子间偶联同时构建 $\text{C}_{11a}-\text{C}_{11b}$ 键和 N_6-C_7 键. 虽然需要对多个偶联位点进行预先活化, 但这种方法有很多优点: (1)几乎不存在反应位点选择性的问题; (2)可以免去吡啶 2 位的酯基保护带来的一系列额外的脱除步骤; (3)属于汇聚式路线, 有利于合成效率的提高.

1990 年, Snieckus 小组^[31]首次通过分子间偶联反应

实现吡咯并菲啉酮的构建(Scheme 18). Snieckus 小组采用 *N*-乙酰基吡啶啉 **79** 为起始原料, 在 7 位碘代之后, 去保护与取代邻甲酰基硼酸 **81** 进行 Suzuki-Miyaura 偶联, 再通过芳构化得到 Hippadine (**1**). 该路线总体比较简捷, 同时构建 C_{11a}—C_{11b} 键和 N₆—C₇ 键的策略也非常新颖. 但是吡啶啉 7 位碘代要用到剧毒的 Ti(OCOCF₃)₃, 而且关键步骤 Suzuki-Miyaura 偶联收率只有中等(49%), 因此还有很大的改进空间.

Scheme 18

2003 年, Snieckus 小组^[32]报道了吡啶衍生物的定向邻位金属化反应: 即 *N*-酰胺取代吡啶 **82** 在叔丁基锂作用下, 选择性在 2 位金属化, 然后加入 TMSCl 进行硅烷化以几乎定量收率得到 **83**, 继续用仲丁基锂可以选择性在吡啶 7 位拔氢, 加入硼酸酯后可以得到吡啶-7-硼酸酯 **84** (Scheme 19). 由于吡啶 *N*-酰基和 2-硅基取代基都属于易去除基团, 因此该方法学可以用作合成一系列 7-取代吡啶合成子, 在全合成中有广泛应用. Snieckus 小组将此方法用于 Pratosine (**3**)和 Hippadine (**1**)的合成. 将 **84** 与取代溴苯 **85a** 通过 Suzuki-Miyaura 偶联, 能以中等收率得到偶联产物 **86a** 和少量的关环产物 Pratosine (**4**); 而换用 **85b** 进行偶联, 则能以 90% 的收率得到产物 **86b** 和少量的关环产物 Hippadine (**1**). 偶联产物 **86a/86b** 可以很容易地在碱性条件下关环得到目标天然产物. 该方法不仅改进了之前用剧毒的 Ti(OCOCF₃)₃ 进行吡啶啉 7 位碘代的严重缺陷, 而且在合成 Hippadine (**1**)时收率非常高. 遗憾的是, 与之前的方法^[31]相比, 该反应并不能很好地实现同时构建 C_{11a}—C_{11b} 键和 N₆—C₇ 键.

2006 年, Tønder 小组^[33]尝试采用 Kumada、Negishi、Stille 和 Suzuki-Miyaura 偶联来合成 Hippadine (**1**). 最终发现通过 Suzuki-Miyaura 偶联能达到最高的收率 (Scheme 20): 将 7-溴吡啶 **13** 硼酸酯化之后, 直接加入取代邻甲酰基硼酸甲酯 **88**, 从而一锅法合成 Hippadine (**1**). 上述路线的最大亮点在于通过一次性加入较低当

Scheme 19

量的钯催化剂(5 mol%), 既合成关键的偶联底物 **87**, 又实现后续的偶联步骤. 此外, 该反应快速, 操作简捷;而且中间不需要多余的分离步骤;总收率比较理想, 是合成 Hippadine (**1**)的经典方法之一.

Scheme 20

2010 年, Hartwig 小组^[34]对前文 Snieckus 小组^[32]报道的定向邻位金属化反应进行改进: 通过吡啶 *N*-硅基定位和导向(可能通过铱化的吡啶中间体 **90** 实现), 在铱催化下实现吡啶 7-位直接官能团化 (Scheme 21). 与 Snieckus 小组的方法相比, 该方法学无需使用叔丁基锂等危险试剂, 反应条件温和, 官能团耐受程度更好. Hartwig 小组将此方法学用于吡咯并菲啉酮生物碱的合成: 以吡啶(**89**)为起始原料, 在 N 上引入硅基后, 在铱催化下发生 7 位硼酸酯化, 得到的与 Tønder 小组相同

的中间体 **87**, 直接向反应液中加入取代邻溴苯甲酸甲酯 **88** 和钯催化剂, 一锅法以 48% 总收率得到 Hippadine (**1**). 该路线与前文 Tønder 小组^[33]的路线相似, 虽然总收率不及前者, 但起始原料为吲哚, 显然更加廉价易得, 这在合成吲哚环上有取代基的天然产物时优势更加明显. 该方法也是合成 Hippadine (**1**) 的优良方法之一.

Scheme 21

2013 年, Banwell 小组^[35]在上文 Hartwig 小组^[34]方法学和全合成探索的基础上, 以取代吲哚 **91** 起始, 关键步骤同样采用 Suzuki-Miyaura 偶联, 最终合成 Lycoranine A (**7**)、Lycoranine B (**8**) 以及 2-methoxypratosine (**93**) 三种天然生物碱 (Scheme 22). 与 Hartwig 小组不同的是, 该路线采取分步进行, 并改善了 Suzuki-Miyaura 偶联的收率, 使得总收率显著提高. 同时该路线也是目前合成 Lycoranine A (**7**) 和 Lycoranine B (**8**) 的唯一报道.

上述 Snieckus、Tønder 和 Banwell 小组的关键偶联步骤都是通过 Suzuki-Miyaura 偶联实现, 上述合成方法底物易于制备和修饰, 反应路线比较简捷、易于实现, 收率比较理想, 代表了通过分子间偶联构建吡咯并菲啶酮的主流方法.

2 以构建 CD 环为关键步骤

吡咯并菲啶酮的 CD 环为吲哚环, 而吲哚来源广泛, 比较易得, 因此从构建 CD 环入手的方法学报道比较少. 此外, 该策略与前述的方法相比并没有明显优势, 因此在本文只作简单讨论.

1996 年, Lobo 小组^[36]报道了一种构建吡咯并菲啶

Scheme 22

酮母核的全新策略: 即先构建 ABC 环, 最后构建 D 环 (Scheme 23). 以取代邻溴苯甲酰氯 **94** 和 *N*-苯基羟胺 **95** 为起始原料, 在三氟化硼乙醚的作用下缩合得到氟硼酸盐 **96**, 继续在紫外下发生分子内关环得到具有 ABC 环结构的菲啶酮 **97**. **97** 水解后游离出羟基, 和丙炔酸甲酯 **99** 发生 Michael 加成得到关键中间体 **100**. 中间体 **100** 加热发生一系列分子内 3,3-迁移、关环得到吡咯并菲啶酮 **101** (33%), 同时会有少部分 (17%) 脱酯基得到 Pratosine (**3**). 同时, 中间体 **100** 在热解下会有其他副产物产生, 比如 N—O 键断裂产物 **102** (25%) 或 1,3-迁移产物 **103** (15%), 而 **103** 在此条件下无法继续关环成为吡咯并菲啶酮. 可以看出, 上述路线的设计思路非常独特, 采用简单原料可以迅速构建具备 ABC 环的菲啶酮 **98**, 通过 Michael 加成引入 D 环所需的双键并最终通过分子内 3,3-迁移和关环得构建 D 环. 但是最后一步热解副产物较多, 主产物 **101** 和 Pratosine (**3**) 的收率都不令人满意, 因此该方法并不具备很强的实用价值, 只能提供一种构建吡咯并菲啶酮的新思路.

Diels-Alder 反应是全合成中应用最广泛的反应之一^[37], 但是在吡咯并菲啶酮的构建中却很少见. 2000 年, Boger 小组^[38]报道了采用分子内 Diels-Alder 反应同时构建 BC 环 (Scheme 24). 首先以取代邻溴苯甲酰 **57b** 为起始原料, 经过一系列官能团转换得到邻甲酰基苯甲酸甲酯 **107**, 经 Wittig 反应、甲酯水解得到关键中间体 **110**. 另外一个偶联组分的合成是以四嗪 **111** 起始, 与炔基胺 **112** 单胺化反应得到 **113**. 有趣的是, **113** 在 Boc 保护时发生分子内 [4+2] 环合得到 **114**, 脱去 Boc 保护得到关键中间体 **115**. **115** 与前面合成的中间体 **110** 缩合得到偶联前体 **116**. **116** 在高温下发生分子内 Diels-Alder 反应同时构建 BC 环得到吡咯并菲啶酮 **117**. 再经过脱甲硫基和芳构化得到天然产物 Hippadine (**1**). Boger 小组的合成策略非常新颖, 关键的两步分子内 [4+2] 环合收率均达

到几乎定量, 证明 Diels-Alder 反应可以有效地用于吡咯并菲啶酮的构建. 但是关键中间体 **110** 的制备过程涉及较多的保护、脱保护步骤, 很大程度上限制了该方法学的应用.

3 总结与展望

经过近几十年的发展, 吡咯并菲啶酮母核的构建方法学研究取得了很大的进展, 众多已建立的方法学为此类母核生物活性的深入研究提供了基础. 尤其最近十几年来, 过渡金属催化和 PIFA 等高价碘(III)试剂介导的偶联反应蓬勃发展, 使此类多环化合物的构建方法更加成熟, 涌现出很多优秀的方法学报道. 此外, 很多合成路线跳出传统构建 B 环策略的束缚, 思路独特, 极大地丰富了吡咯并菲啶酮的构建方法. 但是也应认识到, 目前已建立的方法学多数存在使用昂贵的催化剂, 或需要苛刻的反应条件, 以及底物难以制备和修饰等缺陷. 因此未来更加绿色环保、原子经济性更好和更加快捷的合成方法还有待探索.

References

- [1] Martin, S. F. In *The Alkaloids*, Ed.: Brossi, A., Academic Press, New York, **1987**, Vol. 30, Chapter 3, p. 251.
- [2] (a) Pigni, N. B.; Ríos-Ruiz, S.; Martínez-Francés, V.; Nair, J. J.; Viladomat, F.; Codina, C.; Bastida, J. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 1643.
(b) Wang, L.; Zhang, X.-Q.; Yin, Z.-Q.; Wang, Y.; Ye, W.-C. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, 57, 610.
(c) Ramadan, M. A.; Kamel, M. S.; Ohtani, K.; Kasai, R.; Yamazaki, K. *Phytochemistry* **2000**, 54, 891.
(d) Ghosal, S.; Lochan, R.; Kumar, A. Y.; Srivastava, R. S. *Phytochemistry* **1985**, 24, 1825.
(e) Ghosal, S.; Saini, K. S.; Frahm, A. W. *Phytochemistry* **1983**, 22, 2305.
(f) Ghosal, S.; Rao, P. H.; Jaiswal, D. K.; Kumar, Y.; Frahm, A. W. *Phytochemistry* **1981**, 20, 2003.
- [3] (a) Min, B. S.; Gao, J. J.; Nakamura, N.; Kim, Y. H.; Hattori, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, 49, 1217.
(b) Ali, A. A.; Mesbah, M. K.; Frahm, A. W. *Planta Med.* **1981**, 43,

407.
(c) Zee-Cheng, R. K.-Y.; Yan, S.-J.; Cheng, C. C. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 199.
- [4] Chattopadhyay, S.; Chattopadhyay, U.; Mathur, P. P.; Saini, K. S.; Ghosal, S. *Planta Med.* **1983**, *49*, 252.
- [5] For selected reviews on transition-metal catalyzed functionalization of arenes, see:
(a) Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.
(b) Kuhl, N.; Hopkinson, M. N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236.
(c) Neufeldt, S. R.; Sanford, M. S. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 936.
(d) Bras, J. L.; Muzart, J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1170.
(e) Sun, C.-L.; Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1293.
(f) Liu, C.; Zhang, H.; Shi, W.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1780.
(g) Roger, J.; Gottumukkala, A. L.; Doucet, H. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 20.
(h) Johansson, C. C. C.; Colacot, T. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 676.
(i) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094.
- [6] For a selected review on palladium-catalyzed intramolecular cyclization of heteroarenes, see:
(a) You, S.-L.; Xia, J.-B. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *292*, 165.
For selected examples, see:
(b) Zhao, L.; Li, Z.; Chang, L.; Xu, J.; Yao, H.; Wu, X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2066.
(c) Piou, T.; Neuville, L.; Zhu, J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4415.
(d) Wu, K.-J.; Dai, L.-X.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3772.
(e) Lv, J.; Liu, Q.; Tang, J.; Perdihi, F.; Kranjc, K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5248.
(f) Yamuna, E.; Zeller, M.; Prasad, K. J. R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6030.
(g) Wang, C.; Piel, I.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4194.
(h) Rudolph, A.; Rackelmann, N.; Turcotte-Savard, M.-O.; Lautens, M. J. *Org. Chem.* **2009**, *74*, 289.
(i) Zhang, H.; Ferreira, E. M.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6144.
(j) Huang, Q.; Fazio, A.; Dai, G.; Campo, M. A.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7460.
(k) Ferreira, E. M.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9578.
(l) Campo, M. A.; Huang, Q.; Yao, T.; Tian, Q.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11506.
- [7] Grigg, R.; Teasdale, A.; Sridharan, V. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3859.
- [8] Sakamoto, T.; Yasuhara, A.; Kondo, Y.; Yamanaka, H. *Heterocycles* **1993**, *36*, 2597.
- [9] Knölker, H.-J.; Filali, S. *Synlett* **2003**, 1752.
- [10] For selected examples, see:
(a) Pinto, A. C.; Silva, F. S. Q.; Silva, R. B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8923.
(b) Garden, S. J.; Silva, R. B.; Pinto, A. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8399.
- [11] Torres, J. C.; Pinto, A. C.; Garden, S. J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9889.
- [12] Miki, Y.; Shirokoshi, H.; Matsushita, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4347.
- [13] Umamoto, H.; Dohshita, M.; Hamamoto, H.; Miki, Y. *Heterocycles* **2011**, *83*, 1111.
- [14] Miki, Y.; Umamoto, H.; Dohshita, M.; Hamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1924.
- [15] Cong, W.; Zhao, L.; Wu, X.; Xu, J.; Yao, H. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 312.
- [16] For selected examples, see:
(a) Xie, Y.; Yang, Y.; Huang, L.; Zhang, X.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1238.
(b) Wang, Z.-Q.; Zhang, W.-W.; Gong, L.-B.; Tang, R.-Y.; Yang, X.-H.; Liu, Y.; Li, J.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8968.
- [17] Rosen, B. M.; Percec, V. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5069.
- [18] Lauk, U.; Dürst, D.; Fischer, W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 65.
- [19] Tsuge, O.; Hatta, T.; Tsuchiyama, H. *Chem. Lett.* **1998**, 155.
- [20] Sperotto, E.; van Klink, G. P.; van Koten, G.; de Vries, J. G. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10338.
- [21] Ziegler, F. E.; Chliwner, I.; Fowler, K. W.; Kanfer, S. J.; Kuo, S. J.; Sinha, N. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 790.
- [22] Harrowven, D. C.; Lai, D.; Lucas, M. C. *Synthesis* **1999**, 1300.
- [23] Hiroya, K.; Itoh, S.; Sakamoto, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1126.
- [24] Ganton, M. D.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4777.
- [25] Iwao, M.; Takehara, H.; Obata, S.; Watanabe, M. *Heterocycles* **1994**, *38*, 1717.
- [26] Harutyunyan, S. R.; den Hartog, T.; Geurts, K.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2824.
- [27] Hutchings, R. H.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1004.
- [28] For selected examples, see:
(a) Fodor, G.; Nagubandi, S. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1279.
(b) Medley, J. W.; Movassaghi, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3614.
(c) Su, B.; Chen, F.; Wang, Q. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2775.
(d) Adachi, S.; Onozuka, M.; Yoshida, Y.; Ide, M.; Saikawa, Y.; Nakata, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 358.
- [29] Banwell, M. G.; Bissett, B. D.; Busato, S.; Cowden, C. J.; Hockless, D. C. R.; Holman, J. W.; Read, R. W.; Wu, A. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2551.
- [30] Hiroya, K.; Itoh, S.; Sakamoto, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1126.
- [31] Siddiqui, M. A.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1523.
- [32] Hartung, C. G.; Fecher, A.; Chapell, B.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1899.
- [33] Mentzel, U. V.; Tanner, D.; Tønder, J. E. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5807.
- [34] Robbins, D. W.; Boebel, T. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4068.
- [35] Kim, H. S.; Banwell, M. G.; Willis, A. C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5103.
- [36] Pereira, M. M. A.; Prabhakar, S.; Lobo, A. M. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 744.
- [37] For selected examples, see:
(a) Jia, Z.-J.; Jiang, H.; Li, J.-L.; Gschwend, B.; Li, Q.-Z.; Yin, X.; Grouleff, J.; Chen, Y.-C.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5053.
(b) Liu, Y.; Nappi, M.; Arceo, E.; Vera, S.; Melchiorre, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15212.
(c) Lin, S.; Ischay, M. A.; Fry, C. G.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19350. For selected reviews, see:
(d) Jiang, X.; Wang, R. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5515.
(e) Funel, J. A.; Abele, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 3822.
- [38] Boger, D. L.; Wolkenberg, S. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9120.

(Li, L.)