Renieramycin 类生物碱的合成研究进展

宋玉廷^a 胡玲玲^a 陈瑞蛟^{a,b} 陈小川^{*,a}(^a 四川大学化学学院 绿色化学与技术教育部重点实验室 成都 610064)(^b 济宁医学院 济宁 272067)

摘要 具有显著抗癌、抗菌等活性的海洋四氢异喹啉生物碱引起多个领域的广泛关注, renieramycin 型生物碱目前是其中成员数目最多的一类. 不少此类生物碱及衍生物显示纳摩尔级的抗癌活性, 加上有趣的分子结构, 使其成为有机合成研究的一个热点. 按合成策略分类, 概述了 renieramycin 型生物碱的全合成研究进展.

关键词 四氢异喹啉; renieramycin 生物碱; 天然产物; 全合成

Research Progress in Synthesis of Renieramycin-Type Alkaloids

Song, Yuting^a Hu, Lingling^a Chen, Ruijiao^{a,b} Chen, Xiaochuan^{*,a}(^a Key Laboratory of Green Chemistry & Technology of Ministry of Education, College of Chemistry,

Sichuan University, Chengdu 610064)

(^b Jining Medical College, Jining 272067)

Abstract Marine tetrahydroisoquinoline alkaloids have attracted much attention in the fields of chemistry, biology and medicine over the past forty years because of their remarkable antitumor and antimicrobial activities. Among them, renieramycins is a big group, which consists of renieramycins A~Y, jorunnamycins A~C and jorumycin. A number of renieramycins and their analogues showed nanomolar inhibitory effects in a panel of human tumor cell lines. Therefore, along with other tetrahydroisoquinoline antitumor antibiotics, renieramycins are one of hotspots in the synthetic study of natural products. Progresses on the synthesis of renieramycin-type alkaloids are reviewed in terms of the key strategies employed.

Keywords tetrahydroisoquinoline; renieramycin-type alkaloids; natural product; total synthesis

海洋四氢异喹啉生物碱^[1]是一大类结构独特, 具有重要生物活性的天然产物, 多年来在化学、生物和医药等多个研究领域都备受关注^[1,2]. 其核心骨架均含有四氢异喹啉单元(可以是苯醌、对苯二酚或者苯酚及衍生物)并哌嗪环的杂环体系, 根据结构特点可细分为 saframycins (1~2)、ecteinasidins (3~4)、renieramycins (5~11)、naphthyridinomycins (12)和 quinocacins (13~14)等多种类型(图 1). Renieramycins 与 saframycins、ecteinasidins 在结构上相近程度较大, 均具有类似的五环骨架(A~E 环), 包含 A/B 和 D/E 两个四氢异喹啉单元. 他们的主要区别是 saframycins 中 C(22)位连接的是酰胺之类的含氮片段, renieramycins 中所连的却是含氧基团(酯基或羟基), 而 ecteinasidins 则比二者还多出一个更复杂的含硫内酯大桥环的延伸结构. 自 1982 年

Faulkner 等^[3]首次从海绵体 *Reniera* sp. 中分离得到 renieramycins A~D 以来, renieramycin 型生物碱目前此类天然产物中目前数量最多的一类, 包括了 renieramycins A~Y、jorunnamycins A~C 和 jorumycin 等众多成员. 其中除了 renieramycin A 的 C(21)位为亚甲基外, 其它 renieramycin 成员根据 C(21)位官能团可分为两小类, 一类 C(21)位为醇胺或氨基脒, 另一类则为酰胺.

很多海洋四氢异喹啉生物碱及其类似物都显示了很好的细胞毒活性, 在抗肿瘤、抗菌等多类新药开发上具有很大潜力. 其中从加勒比海鞘中分离的 ecteinasidin 743^[4] (3, ET-743, Trabectedin, Yondelis[®]), 作为具有独特机制的抗癌新药^[5], 已于 2007 年在欧盟被批准上市, 主要用于治疗难控制的软组织肿瘤, 现已有超过 70

* E-mail: chenxc@scu.edu.cn

Received April 1, 2015; revised April 22, 2015; published online May 6, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21172153, 21321061), the National Basic Research Program of China (973 Program, No. 2010CB833200).

国家自然科学基金(Nos. 21172153, 21321061)、国家重点基础研究发展规划(973 计划, No. 2010CB833200)资助项目.

图1 几种海洋四氢异喹啉生物碱

Figure 1 Examples of marine tetrahydroisoquinoline antitumor antibiotics

个国家在使用^[6], 对治疗尤文氏瘤、结直肠癌、乳腺癌、卵巢癌和肺癌等多种癌症均处于临床阶段^[5d,7]. 但是由于 ecteinascidins 是此家族生物碱中结构最为复杂的一类, 合成步骤繁琐^[8-11], 而在自然界也是含量很低, 不易提取分离^[4]. 目前 ET-743 样品来源主要依靠其中步骤最短的半合成, 但仍需二十余步^[11a], 导致生产成本偏高. 而 jorunnamycin C (10)^[12]、jorumycin (11)^[13]等不少 renieramycin 型生物碱及其衍生物, 对多种人体癌细胞显示了与 ET-743 相仿的低纳摩尔级的抑制活性^[12-14]. 同时相比于 ecteinascidins 类生物碱, renieramycin 型生物碱的结构相对简化, 很有希望从中找到一些生产成本较低的抗癌新药先导化合物, 造福于人类. 因此, 和本家族其它成员一样, renieramycin 型生物碱吸引了众多合成化学家的兴趣, 是天然产物合成的研究热点之一. 本文在这里将对 renieramycin 型生物碱的合成研究进展进行综述.

1 从哌嗪二酮开始构建 D 和 B 环的合成策略

这是合成此类生物碱五环骨架的一个常用策略, 是将含 E 环和 A 环的两分子芳醛依次与哌嗪二酮单元(C 环)连接, 修饰后再来关 D 环和 B 环, 构环顺序通常为 C→D→B 或 C→B→D. 借助 C 环的刚性保证了关 D 环时的顺式立体选择性, 但构建 B 环时形成的 C(1)位的构型有时与天然产物相反, 需要进一步翻转. 此策略总体上接近直线式合成, 路线相对较长, 目前由此完成的均

是消旋体合成.

1.1 Fukuyama 研究组对(±)-renieramycin A 的合成

1990 年, Fukuyama 小组^[15]以此策略合成了 renieramycin A (5)的消旋体(Scheme 1), 这是对 renieramycin 型生物碱的首次合成. 从三取代芳醛 15^[16]出发, 经 10 步转化得到四取代芳醛 16. 16 在碱性条件下与哌嗪二酮 17 发生缩合, 接上 E 环生成单一 Z 式烯烃 18, 经加氢还原双键和 Cbz 保护氨基后得中间体 19. 19 与另一四取代芳醛 20 进行第二次缩合, 接上 A 环得中间体 21. 接着经选择性还原活化的酰胺羰基后, 在甲酸存在下发生 N-酰亚胺离子引发的环化反应构建出 D 环, 得到期望的环化产物 22. 化合物 22 经多步转化后得到合环前体 23, 仲胺 23 与醛 24 发生 Pictet-Spengler 反应, 以较好的顺式立体选择性关上 B 环(顺反比为 5:1), 主要得到 C(1)位构型正确的五环化合物 25. 对苯二酚单甲醚 25 用 DDQ 将 A、E 环氧化成对醌就得到了(±)-5. 整个合成从已知芳醛 15 出发计共 30 步, 总收率不够理想, 约为 0.53%, 构环顺序为 C→D→B.

1.2 Saito 研究组对(±)-renieramycin G 的合成

2011 年, Saito 小组^[18]同样用这种策略完成了(±)-renieramycin G (6)^[17]的合成, 其路线与上面 Fukuyama 的合成较为相似(Scheme 2). 四取代芳醛 26 用 MOM 保护后, 同样与哌嗪二酮 17 发生缩合, 再经加氢还原、Ac 保护氨基后得中间体 28. 28 与芳醛 29 经第二次缩合反应, 得到 Z 式烯 30. 接着采用类似的转化, 合上 D 环得

图式 1 Fukuyama 小组对(±)-renieramycin A 的合成
Scheme 1 Fukuyama's synthesis of (±)-renieramycin A

图式 2 Saito 小组对(±)-renieramycin G 的合成
Scheme 2 Saito's synthesis of (±)-renieramycin G

到关键中间体 **31**。但在构建 B 环时, 酰胺 **31** 在与缩醛 **32** 在 TMSOTf 促进下发生环化反应时, 立体选择性地

与上面合成中仲胺 **23** 的环化相反, 生成的是 C(1)位相对构型错误的反式合环产物 **33**。不得不又通过多步转

化得到醛 **34** 后, 用 DBU 对 C(1) 位醛基的构型进行翻转, 进而得到高级中间体 **36**. 最后再将两个氢醌单甲醚氧化成对醌, 与当归酰氯 (**37**) 发生酰化反应就拿到了 (±)-**6**. 由于要反转 C(1) 位构型, 导致路线较长, 即使从制备好的芳醛 **26** 出发计, 仍需 25 步, 总收率约为 1.0%, 构环顺序为 C→D→B.

2012 年, Saito 等^[19]改进了他们的 (±)-renieramycin G 合成路线. 主要改动是合成的前段, 在 *N* 上保护基的处理上进行一定的精简和优化 (Scheme 3). 这样, 从醛 **26** 出发通过 11 步就可以得到同样的关环前体 **31**, 比原来少了 3 步. 另外在最后阶段 **36** 向 **6** 的转化中, 由原来的先氧化成对醌再接当归酰基变为先接当归酰基再氧化成醌, 通过颠倒这两步反应的次序较好地提高了产率. 经过这些优化后, 由四取代芳醛 **26** 出发, 22 步就可以合成 (±)-**6**, 总收率达到 6.3%. 但仍需在成环后翻转

C(1) 位构型, 由于翻转时总有较多原料剩余, 为保证总收率需要回收原料重复三次.

1.3 Saito 研究组对 (±)-renieramycin H (cribrostatin IV) 的合成

2011 年, Saito 小组^[21]也将此策略应用到了 (±)-cribrostatin IV (**8**)^[20] 的合成上, **8** 的结构中独特的 C(3)、C(4) 位双键, 使其在此类生物碱中与众不同. 如 Scheme 4 所示, 合成从制备好的芳醛 **41**^[22] 出发, 将两分子 **41** 依次与 **17** 缩合相连, 得到二取代的哌嗪二酮 **42**^[23]. 与他们的 renieramycin G 合成不同, 这次采取了先成 B 环再成 D 环的构环次序, 但 **42** 与醛 **43** 间的环化反应得到的依然是 C(1) 位构型错误的反式合环产物 **44**. 将 **44** 转化为合环前体 **45**, **45** 经还原后关 D 环的同时, 出乎意料地在 3、4 位发生脱氢, 得到了含双键的五环产物 **46**, 正好

图式 3 Saito 小组对 (±)-renieramycin G 的改进合成
Scheme 3 Saito's improved synthesis of (±)-renieramycin G

图式 4 Saito 小组对 (±)-renieramycin H 的合成
Scheme 4 Saito's synthesis of (±)-renieramycin H

可用来合成 **8**。于是再经过与上面类似的转化为醛后翻转 C(1)构型等步骤,得到了所需构型的中间体 **47**。再经过还原醛基、氢醌二甲醚转化成醌、接当归酰基、引入 14 位酮羰基等转化,最后还原 A、E 环成二酚后再选择性将更易氧化的 A 环变成对醌,就合成出了(±)-**8**。从四取代芳醛 **41** 出发计,共 22 步,构环顺序为 C→B→D。

2 通过成肽偶联后再关 C 和 D 环的合成策略

这是合成此类生物碱五环骨架的一个很经典有效的策略,主体骨架通常由左右两个大小相近的偶联片段来构建,从而合成的汇聚性高。其特点就是将一个含四氢异喹啉单元(A/B 环)的仲胺片段与一个氨基酸片段通过酰胺键偶联起来,多数情况下所得偶联产物已具有五环骨架的所有碳原子,接着再关 C 和 D 环,构环次序为 B→C 和 D。通常用来偶联的两个片段均是光活性的而非外消旋体,这样可避免生成构型匹配错误的偶联异构体,因此多为不对称合成。此策略在关 D 环时,顺式立体选择性同样得到保证,但如果 E 环上有两个关环位点时,区域选择性并不理想,因此关环时多采用五取代的 E 环。

2.1 Williams 研究组对(−)-renieramycin G 和(−)-jorumycin 的合成

2005 年,Williams 小组^[24]报道了(−)-renieramycin G 和(−)-jorumycin (**11**)及其差向异构体 3-*epi*-renieramycin G 和 3-*epi*-jorumycin 的首次全合成。由四取代苯甲醇 **48** 出发,碘代后与含手性辅基的吗啉酮 **49** 在碱性条件下发生高立体选择性的烷基化反应^[25],得到一个关键的光活性四取代苯丙氨酸衍生物 **50**。**50** 经 4 步反应得到合 B 环前体 **51**,但 **51** 与乙醛酸乙酯间的 Pictet-Spengler 环化反应生成的也是反式的四氢异喹啉 **52**。用类似的 DBU 翻转 C(1)位酯基构型后,再经过还原、切掉手性辅基等几步拿到所需的左边偶联片段 **53**。而右边的四取代苯丙氨酸偶联片段 **54** 也是由 **50** 经过另外的修饰和掉辅基等 6 步反应得到。**54** 转化成对应的酰氯后原位和仲胺 **53** 发生成肽反应,高产率得到偶联产物 **55**。再经选择性掉 TBS、Swern 氧化反应生成醛 **56**。接下来虽然 **56** 在甲磺酸催化下关上了 C 和 D 环,却同时在 C(3)位发生了差向异构化,得到了 C(3)位构型与天然产物相反的五环中间体 **57**。为了研究此类生物碱类似物的构效关系,依然用 **57** 完成了后面的转化,通过掉保护、接当归酰基和氧化氢醌单醚成醌 3 步拿到 3-*epi*-renieramycin G。57 还原 C(21)位酰胺后,再用相近的转化得到 3-*epi*-jorumycin (Scheme 5)。

接下来 Williams 等通过调整合环时 N 上所连的基团,解决了关环时 C(3)位的差向异构化问题。改用 N 上

无甲基的氨基酸片段 **62** 来与左边片段 **53** 进行连接,得到肽产物 **63**。**63** 经过更换和去除保护基、氧化伯醇等 5 步转化为环状的 N,O-半缩醛 **64**,其在三氟乙酸作用下顺利关上 D 环,再经过 N 上甲基化拿到了具有正确构型的五环中间体 **65**。再经过与上面 **57** 同样的转化,就首次合成出天然产物(−)-**6** 和(−)-**11** (Scheme 6)。这样从四取代苯醇 **48** 出发,经 23 步(7.9%)和 25 步(7.3%)分别合成了(−)-**6** 和(−)-**11**,左右两偶联片段的首个手性中心均通过相同的手性辅助基诱导的不对称烷基化反应引入,构环顺序为 B→C→D。但由于 **48** 本身也需要 8 至 9 步从商品化原料制备^[26],实际操作路线要更长些,另外翻转 C(1)构型时仍存在转化不完且难以分离的问题。

2.2 Magnus 研究组对(±)-renieramycin G 和(±)-lemonomycinone amide 的合成

与此同时,Magnus 等^[27]也运用此成肽偶联策略合成了(±)-renieramycin G 和(±)-lemonomycinone amide (**66**),其不同之处是使用了无手性的甘氨酸片段来与左边消旋仲胺片段偶联,增强了后面合成的可变化扩展性 (Scheme 7)。从三取代芳醛 **67** 出发,经 6 步反应制备出邻碘芳胺 **68**,再采用 Larock 异喹啉合成方法,与炔 **69** 反应构建 B 环得到异喹啉 **70**。通过对 **70** 中不饱和碳氮键的亲核加成,在 C(1)位上引入苄氧亚甲基片段。**71** 经立体选择性还原双键等几步反应转化为 1,3-顺式构型的四氢异喹啉 **72**。偶联片段 **72** 与甘氨酸衍生的混合酐 **73** 反应,生成酰胺 **74**。在 Swern 氧化条件下 **74** 自发生成环状 N,O-半缩醛,再用苯硫酚将其转化为 S,N-缩醛 **75**。接下来在 **75** 与苄氯 **76** 发生烷基化反应引入 E 环时,产物 **77** 中新生成的 C(13)位手性碳的相对构型与目标分子相反。通过翻转 C(13)位构型和 AgBF₄ 促进的 N-酰亚胺离子环化反应构建 D 环等几步关键转化,完成了五环骨架的构建得到 **78**,再经掉苄基、DDQ 氧化氢醌醚、当归酰化得到(±)-renieramycin G。这样从原料 **67** 出发,经 24 步以约 3.6%的收率拿到(±)-**6**,构环顺序为 B→C→D。作为一个多用的中间体,**75** 也可与直链碘代物 **79** 进行烷基化反应生成 **80**,再经过 C(13)构型翻转和关上吡咯环等步骤,完成了 quinocacin 家族中 lemonomycin^[26]的四环骨架化合物 **66** 的合成。该合成最大的特点是灵活多用,基于一个通用中间体 **75**,与不同的烷基化试剂反应后,可分别用于具有五环和四环两类不同四氢异喹啉生物碱骨架的构建。

2.3 Danishefsky 研究组对(−)-cribrostatin IV (renieramycin H)的合成

同年,Danishefsky 小组首次报道了(−)-cribrostatin

产生所需的手性羟基得到 **85**, 再经叠氮取代等 5 步反应生成手性仲胺 **86**. 缩醛 **86** 在盐酸作用下发生改良的 Pomeranz-Fritsch 反应关上 B 环, 拿到四氢异喹啉片段

图式 7 Magnus 小组对(±)-renieramycin G 和(±)-lemonomycinone amide 的合成
Scheme 7 Magnus' synthesis of (±)-renieramycin G and (±)-lemonomycinone amide

87. 右边偶联片段则以 3-甲基儿茶酚(88)为初始原料, 经 8 步反应制备出单一的 Z 式烯烃 89. 烯胺 89 在手性铑试剂催化下发生对映选择性的双键氢化得到手性胺 90, 进而转化所需的四取代苯丙氨酸片段 91. 接下来通过 BOPCl 促进的肽缩合反应连接左右两片段, 获得偶联产物 92, 再脱除羟基保护后经氧化转化为关环前体 93. 利用他们发展的构环方法, 酸性条件下掉 $N\text{-Boc}$ 基生成环状亚胺盐, 随即发生分子内 Mannich 反应, 一锅构建了 D 和 C 环得到 94. 虽然关环时形成的五环中间体 94 中 C(3)位绝对构型与此类生物碱相反, 却较适合用于合成这个 3、4 位是双键的特殊成员 8. 于是通过还原苄位羰基, 再消除产生的羟基等步骤生成 C(3)-C(4)位双键得化合物 95. 接着通过掉酚羟基上 Bn 基、Fremy's 盐氧化 E 环成对醌、C(14)位引入羰基、掉醇羟基 Bn 基并还原 E 环等步骤得到对苯二酚 96. 最后接上当归酰基, 氧化 A、E 两环为对醌后还原成氢醌, 再选择性地更易氧化的 A 环重新转化为对醌就完成了 (±)-8 的合成. 整条路线从 82 出发共 33 步反应, 总收率约为 1.5%, 构环顺序为 $\text{B} \rightarrow \text{D} \rightarrow \text{C}$. 左边偶联片段首个手性中心来自于手性铑试剂催化的芳酮的不对称转移氢化, 右边片段手性中心则通过铑催化的高对映选择性

的双键加氢反应建立. 作为 cribrastatin IV 的首次合成, 此工作具有重要参考和借鉴价值, 采用 Mannich 式的环化进行构环也是独具特色. 但也有整体路线偏长, 左右两片段合成采用完全不同的方法, 导致工作量进一步增加等不足.

2.4 Williams 研究组对(±)-cribrastatin IV (renieramycin H)的合成

2007 年, Williams 等^[31]也报道了他们关于(±)-cribrastatin IV 的合成(Scheme 9). 先从商品化原料 97 出发经 8 步制备了已知四取代芳醛 98^[26], 其与苄胺缩合成亚胺后, 同带手性辅基的酰氯 99 原位产生的烯酮间发生不对称 Staudinger 反应^[32], 得到 C(3)位具有所需绝对构型的 β -内酰胺 100. 切除辅助基和苄基后, 与乙醛酸甲酯发生环化反应时生成的也是 1,3-反式的四氢异喹啉 101, 还是用类似的 DBU 翻转 C(1)构型、还原及保护步骤后得到左边偶联片段 102. 仲胺 102 与他们前面用过的四取代氨基酸 54 发生成肽反应生成偶联产物 103. 合环前体 103 经 LiEt_3BH 处理再用氯化铵水溶液淬灭, 直接给出所需的含双键的五环产物 105. 作者认为反应历程可能是先选择性还原 β -内酰胺键, 接着经苄胺消去和胺醛脱水缩合生成 α,β -不饱和环状亚胺离子中间体 104,

图式 8 Danishefsky 小组对(-)-cribrostatin IV (renieramycin H)的合成
Scheme 8 Danishefsky's synthesis of (-)-cribrostatin IV (renieramycin H)

图式 9 Williams 小组对(-)-cribrostatin IV (renieramycin H)的合成
Scheme 9 Williams' synthesis of (-)-cribrostatin IV (renieramycin H)

再被分子内苯环进攻关上 D 环. 对苯二酚醚 **105** 通过掉苄基保护、氧化氢醌醚为对醌、接当归酰基、C(14)位引入羰基、选择性还原 E 环几步操作就转化成目标分子 (–)-**8**. 这样从原料 **97** 出发, 可以 25 步 1.1% 的总收率拿到 (–)-**8**, 构环顺序为 B→C→D, 左右两片段的手性中心分别采用手性辅基诱导的不对称 Staudinger 反应和烷基化反应建立. 此合成最大亮点是合环这一步采用了 C(4)位带有官能团的底物, 在构建 C 和 D 环的同时也通过 C(4)位氨基的消除生成了所需的 3、4 位的双键, 颇为高效巧妙.

2.5 Zhu 研究组对 (–)-cribrostatin IV (renieramycin H) 的合成

几乎同时, Zhu 小组^[33]也在自己的研究基础上完成了 (–)-cribrostatin IV 的合成 (Scheme 10). 以香草醛 (**106**) 为原料, 经几步转化成酚 **107**^[10], 与 D 构型 Garner 醛 **108** 发生酚性的 Aldol 缩合得到单一异构体 **109**. **109** 经保护和脱保护拿到伯胺 **110**, 其与苄氧基乙醛通过高立体选择性的 Pictet-Spengler 反应生成全顺式取代的环化产物, 再用 MOM 保护酚羟基就拿到左边偶联片段

111. 右边偶联片段则是以 **88** 为原料, 通过手性相转移催化剂 **114** 存在下, 苄溴 **112** 与甘氨酸衍生物 **113** 间的不对称烷基化反应创建手性中心, 进而拿到所需的三取代苯丙氨酸 **116**. 在 **111** 和 **116** 的成肽反应中, 发现来自 **116** 上的 C(12)位手性中心易于发生异构化, 采用优化的 HATU/HOAt 偶联条件, 能够主要生成构型保持的酰胺产物 **117**, 但仍伴随有少量 12 位差向异构体 **118**. 若以 EDCI/DMAP 为偶联试剂, 则错误异构体 **118** 变成主要产物. **117** 在酸性条件下在 C(4)位打开二氧六环, 中间体被己硫醇捕获生成硫化物 **119**. 氧化 **119** 中的伯醇得到对应醛与半缩醛的混合物, 接着脱除 TBS 后, 在少量酸催化下也是发生串联的 β -消除和环化, 一步就拿到 3、4 位为双键的五环中间体. 值得注意的是, 由于前面偶联使用的是三取代苯丙氨酸, 导致这里关 D 环时存在两个关环位点. 虽然在优化条件下, 主要会在酚羟基邻位关环得到所需的产物 **121**, 然而仍会产生不少的酚羟基对位关环产物 **120**. **121** 再经过几步类似的转化就拿到天然产物 (–)-**8**. 整个合成从 **106** 计, 共 26 步, 总收率约 2.5%, 构环顺序为 B→C→D. 左边片段的手性来源是用

图式 10 Zhu 小组对 (–)-cribrostatin IV (renieramycin H) 的合成
Scheme 10 Zhu's synthesis of (–)-cribrostatin IV (renieramycin H)

D-丝氨酸原料带入, 右边片段则是用手性相转移催化剂催化的不对称烷基化反应建立手性中心. 此合成中同样在关环前体的 C(4)位预置了适当的官能团, 将 C、D 环与苄位双键的构建在一锅内实现, 与 Williams 的构环思路有异曲同工之妙, 且总收率有所提高, 但在偶联、环化等关键反应的选择性还有不足.

2.6 Liu 研究组对(−)-renieramycin G 和(−)-jorumycin 的合成

2009 年, Liu 小组^[34]也使用这种偶联策略完成了(−)-renieramycin G 的合成, 但两个偶联片段均是由 *L*-酪氨酸甲酯(**122**)制备(Scheme 11). 从 **122** 出发通过甲酰化后还原引入芳环甲基得到 **123**, 经再次甲酰化、Baeyer-Villiger 氧化、溴代等转化为四取代的苯丙氨酸酯 **124**. 作为公共中间体, **124** 可在还原掉乙酰基后, 与苄氧基乙醛关环制备左边偶联片段 **126**, 也可经另外 4 步修饰转化成右边氨基酸片段 **127**. 在 BOPCl 作用下将胺 **126** 和酸 **127** 偶联生成酰胺 **128**, 接着脱保护、氧化伯醇等步得到半缩醛中间体 **129**. 在接下来构 D 环的步骤中, 只有在三氟甲磺酸中进行反应才能实现关环, 而使用甲酸、乙酸、三氟乙酸和甲磺酸等却均不成功. 关环产物经 *N*-甲基化、氢化脱溴转化为 **130**, 再氧化成醌和酰化就得到(−)-**6**. 2012 年该小组^[12c]又用 **130** 经还原 C(21)位酰胺等四步合成了(−)-**11** 及系列类似物. 这样由 **122** 出发, 经 21 步(7.7%)和 23 步(6.4%)反应, 分别合

成了(−)-**6** 和(−)-**11**, 构环顺序也是 B→C→D. 此合成的一个重要特点是使用天然 *L*-酪氨酸甲酯来合成两个手性偶联片段, 从而有效降低了合成成本. 并采用苯酚环溴代占对位的策略, 成功避免了关环区域选择性的问题, 但也因此多出溴代和脱溴步骤.

3 通过连续的芳基金属试剂开环氮和环化的合成策略

这个策略主要特点是采用两个由 *L*-丝氨酸衍生的环氮片段作为构建 B 和 D 环的主体, 先后与两个芳环(A 和 E 环)组装在一起, 并使用立体选择性的 Pictet-Spengler 反应关上 D 环和 B 环, 此策略在合成后期针对不同的目标分子有较多的可变和灵活性.

3.1 Zhu 小组对(−)-jorumycin、(−)-renieramycin M 和(−)-renieramycin G 的合成

2009 年, Zhu 小组^[35]使用这种策略完成了(−)-jorumycin A (**9**)、(−)-jorumycin、(−)-renieramycin M (**7**)和(−)-renieramycin G 的合成, 其中(−)-renieramycin M^[36]是首次被合成(Scheme 12). 从 *N*-trityl-*L*-丝氨酸甲酯(**131**)出发, 经五步和四步分别合成出两个环氮片段 **132** 和 **133**. 酯 **133** 与芳基溴 **134** 转成的格氏试剂在 Knochel 条件下, 通过开环氮进行偶联, 得到四取代苯丙氨酸酯 **135**. **135** 掉 Boc 保护基后与醛 **132** 发生

图式 11 Liu 小组对(−)-renieramycin G 和(−)-jorumycin 的合成
Scheme 11 Liu's synthesis of (−)-renieramycin G and (−)-jorumycin

图式 12 Zhu 小组对(-)-jorumycin、(-)-renieramycin M 和(-)-renieramycin G 的合成

Scheme 12 Zhu's synthesis of (-)-jorumycin, (-)-renieramycin M and (-)-renieramycin G

Pictet-Spengler 反应关上 D 环, 接着与芳基格氏试剂 **137** 发生第二个开环氮反应生成中间体 **138**. **138** 脱掉苄基保护, 与苄氧基乙醛进行环化构出 B 环生成 **139**, 再将酯基转成醛后接着发生分子内 Strecker 反应得到五环产物 **140**. **140** 经掉苄基、氧化氢醌单醚成对醌即可得到天然产物(-)-**9**, 再经 1 步和 2 步修饰就分别转化成(-)-**7** 和 (-)-**11**. 而中间体 **139** 经酯水解成酸、HATU 作用下成内酰胺等 5 步反应得到(-)-**6**. 这样从 *L*-丝氨酸衍生物 **131** 出发, 由此带入合成中的第一个手性中心, 经 16 步 (4.2%) 和 18 步 (3.3%) 分别合成出(-)-**9** 和 (-)-**11**, 同样是经 16 步以 3.6% 的产率拿到(-)-**6**, 构环顺序是 D→B→C. 整个合成路线步骤简洁, 且较为灵活多用, 中间体 **138** 如果与适当含氨基的醛反应来关 B 环则可能用于 saframycin 等其它双四氢异喹啉生物碱的合成.

4 通过环化反应进行偶联再关 C 环的策略

这个策略与前面成肽偶联策略一样具有较高汇聚性, 且二者所用的两个偶联片段结构上也有相近之处, 左边片段是一个四氢异喹啉(A/B 环)结构单元, 右边片段为一多取代苯丙氨酸衍生物, 但偶联方式和片段的角色却截然不同. 此策略中左片段是作为醛, 而右片段却

是作为胺来用的, 通过选择性的 Pictet-Spengler 反应在实现偶联的同时也构建了 D 环, 较为高效. 这种偶联方式另一优点是可使用三取代的苯丙氨酸/酯, 虽然这样苯环上存在两个关环位点, 但却实现了高度的关环区域选择性. 而在使用成肽偶联等其它策略来合成相关生物碱中, 关 D 环时如果 E 环存在两个反应位点一般总得到两种关环异构体, 有时错误的异构体还是主要的^[9b,33,37], 因此通常都要使用制备成本更高的四取代苯丙氨酸衍生物^[25,26,38]以消除关环的选择性问题.

4.1 Chen 小组对(-)-jorunnamycins A、C 和(-)-jorumycin 的合成

2013 年, 我们小组应用这种偶联策略完成了(-)-jorunnamycin C (**10**) 的首次合成, 以及(-)-jorunnamycin A 和(-)-jorumycin 的合成^[39](Scheme 13), 并且所尝试的三取代苯丙氨酸类偶联片段均是由天然 *L*-酪氨酸(**141**)制备得到^[40]. **141** 通过羟甲基化/离子型氢化和甲酰化/Baeyer-Villiger 氧化系列操作依次在苯环上引入甲基和羟基, 8 步得到三取代苯丙氨酸 **144**. **144** 本身既可作为右部偶联片段, 又可进一步转化为左部偶联片段. 于是 **144** 与苄氧基乙醛发生高选择性关 B 环, 经保护、氧化后成醛后与另一分子 **144** 发生关键的环化偶联. 在筛

选优化条件和底物结构后,在这步可能产生多种异构体的关D环反应中,不仅以理想的立体选择性构建了第二个顺式四氢异喹啉环,而且在有两个关环位点(酚羟基的邻位和对位)时能区域专一性地只在邻位发生关环,高产率地得到所需的偶联产物 **146**. **146** 修饰后采用分子内 Strecker 反应成 C 环,再转化为高级五环中间体 **149**. 将 **149** 中两个五取代苯酚(A 和 E 环)同时氧化成对苯二醌就完成(-)-**9** 的合成,进而经简单修饰得到(-)-**10** 和(-)-**11**. 相比于前面大多数合成中 A、E 环为氢醌单或双烷基醚的氧化成对醌, **149** 这类五取代苯酚的氧化更符合此类生物碱的生源途径,是转成对苯二醌分子的真正生源前体. 目前此类生物碱中已发现像 renieramycin Y^[41] 等一些 A 或 E 环为五取代苯酚的成员,而未曾发现任何氢醌单或双烷基醚形式的天然分子也证实了这点. 合成从天然 L-酪氨酸出发,以 17.5%、13.4% 和 13.7% 的收率分别得到(-)-**9**、(-)-**10** 和(-)-**11**, 构环顺序是 B→D→C. 左右两片段最初的手性中心均取自于廉价手性源 L-酪氨酸,并且在总产率上比以往合成有较大提高.

4.2 Chen 小组对(-)-renieramycin G 的合成

2014 年,我们小组^[42]将此环化偶联策略扩展用于合成(-)-renieramycin G 为代表的另一类 C(21)位为酰胺的 renieramycin 生物碱,只是在偶联时将右边片段由

原来的氨基醇 **144** 换成了氨基酯 **151** 来与醛片段 **150** 反应(Scheme 14). 研究表明三取代苯丙氨酯 **151** 与 **150** 间的关 D 环反应虽依然能区域专一性地在酚羟基邻位成环,但在立体选择性上相比于 **144** 有所下降,得到的除了所需的顺式环化产物 **153** 外,总有一定比例的反式环化产物 **152**. 一定范围内,反应温度等条件对两种异构体的比例有较大影响,在 50 °C 下反应时错误异构体 **152** 会成为主要产物,而将反应温度降至 10 °C **152** 和 **153** 的比例倒转为 1 : 3. **153** 在 N-甲基化后,掉 B 环 N-Boc 保护基的同时会自动合上内酰胺环生成 **154**. **154** 经修饰后得到氧化前体 **155**,依然将两个五取代苯环氧化为对醌就合成了(-)-**6**. 这样从 L-酪氨酸出发计,共 19 步,总收率为 14.4%, 构环顺序是 B→D→C. 和上面合成一样,此合成保留了这种策略的优点,产率高,无其它子片段需合成,较少涉及贵重原料试剂和条件苛刻的反应,因此成本相对低廉,易于扩大规模,但在偶联环化的立体选择性上还不够理想.

5 总结与展望

除了以上总结的 renieramycin 型生物碱合成外,还有不少关于此类生物碱结构单元、骨架和类似物的合成研究报道^[38b,43], 可以看到已有多种各具特色的合成方法被发展. 但合成中底物结构上的局部变化可能对环

图式 13 Chen 小组对(-)-jorunnamycins A、C 和(-)-jorumycin 的合成
Scheme 13 Chen's synthesis of (-)-jorunnamycins A, C and (-)-jorumycin

图式 14 Chen 小组对(-)-renieramycin G 的合成

Scheme 14 Chen's synthesis of (-)-renieramycin G

化、偶联等关键步骤的产率和选择性有显著影响, 单一的策略还是难以适合各种目标分子的合成, 发展更多巧妙新颖、经济实用的合成新路线依然十分重要。而且此类生物碱与其它双四氢异喹啉生物碱的合成方法间, 经常可以相互启发借用, 开发出真正高效经济的合成路线就可以保障提供足够量的化合物库用于活性筛选和体内试验, 从而对 renieramycin 类及其它四氢异喹啉生物碱在医药领域的发展前景有积极的推动作用。由于此类生物碱具有重要的生理活性和潜在的成药前景, 已成为有机化学的一个热点研究领域, 我们相信将来会出现更多新颖实用的合成方法和策略。

References

- [1] (a) Scott, J. D.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669.
(b) Siengalewicz, P.; Rinner, U.; Mulzer, J. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2676.
- [2] (a) Rinehart, K. L. *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 1.
(b) Avendano, C.; de la Cuesta, E. *Curr. Org. Synth.* **2009**, *6*, 143.
(c) Tang M.; Tang G. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1568 (in Chinese).
(韩莹, 孙晶, 孙岩, 高红, 颜朝国, 有机化学, **2012**, *32*, 1568.)
- [3] Frincke, J. M.; Faulkner, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 265.
- [4] (a) Wright, A. E.; Forleo, D. A.; Gunawardana, G. P.; Gunasekera, S. P.; Koehn, F. E.; McConnell, O. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4508.
(b) Rinehart, K. L.; Holt, T. G.; Fregeau, N. L.; Stroth, J. G.; Keifer, P. A.; Sun, F.; Li, L. H.; Martin, D. G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4512.
(c) Sakai, R.; Rinehart, K. L.; Guan, Y.; Wang, A. H.-J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1992**, *89*, 11456.
(d) Sakai, R.; Jares-Erijman, E. A.; Manzanares, I.; Elipe, M. V. S.; Rinehart, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9017.
(e) Tian, M.; Li, S.; Row, K. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 43.
- [5] (a) Schoffski, P.; Wolter, P.; Clement, P.; Sciort, R.; Wever, I. D.; Wozniak, A.; Stefan, C.; Dumez, H. *Future Oncol.* **2007**, *3*, 381.
(b) Carter, N. J.; Keam, S. J. *Drugs* **2007**, *67*, 2257.
(c) Cuevas, C.; Francesch, A. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 322.
(d) Molinski, T. F.; Dalisay, D. S.; Lievens, S. L.; Saludes, J. P. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2009**, *8*, 69.
- [6] Brodowicz, T. *Future Oncol.* **2014**, *10*(8 Suppl.), 1.
- [7] (a) Ding, Z. W.; Tang, H.; Zhang, W. *Pharm. Care Res.* **2011**, *11*, 325 (in Chinese).
(丁肇卫, 汤华, 张文, 药学服务与研究, **2011**, *11*, 325.)
(b) Blay, J.-Y. *Future Oncol.* **2014**, *10*(8 Suppl.), 7.
(c) Zanardi, E.; Maruzzo, M.; Montesco, M. C.; Roma, A.; Rastrelli, M.; Basso, U. *Anticancer Drug* **2014**, *25*, 1227.
(d) Mascilini, F.; Amadio, G.; Di Stefano, M. G.; Ludovisi, M.; Di Legge, A.; Conte, C.; De Vincenzo, R.; Ricci, C.; Masciullo, V.; Salutari, V.; Scambia, G.; Ferrandina, G. *OncoTargets Ther.* **2014**, *7*, 1273.
- [8] For the total synthesis of ecteinascidin 743, see: (a) Corey, E. J.; Gin, D. Y.; Kania, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9202.
(b) Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552.
(c) Chen, J.; Chen, X.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 87.
(d) Kawagishi, F.; Toma, T.; Inui, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13684.
- [9] For the formal total synthesis of ecteinascidin 743, see: (a) Zheng, S.; Chan, C.; Furuuchi, T.; Wright, B. J. D.; Zhou, B.; Guo, J.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1754.
(b) Fishlock, D.; Williams, R. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9594.
- [10] For the total synthesis of ecteinascidin 770, see: Chen, J.; Chen, X.; Willott, M.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 8028.
- [11] For the semisynthesis of ecteinascidin 743 and other ecteinascidins, see: (a) Cuevas, C.; Pérez, M.; Martin, M. J.; Chicharro, J. L.; Fernández-Rivas, C.; Flores, M.; Francesch, A.; Gallego, P.; Zarzuelo, M.; de la Calle, F.; García, J.; Polanco, C.; Rodríguez, I.; Manzanares, I. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2545.

- (b) Menchaca, R.; Martínez, V.; Rodríguez, A.; Rodríguez, N.; Flores, M.; Gallego, P.; Manzanares, I.; Cuevas, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8859.
- [12] Charupant, K.; Suwanborirux, K.; Amnuoypol, S.; Saito, E.; Kubo, A.; Saito, N. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 81.
- [13] Fontana, A.; Cavaliere, P.; Wahidulla, S.; Naik, C. G.; Cimino, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7305.
- [14] (a) Saito, N.; Tanaka, C.; Koizumi, Y.; Suwanborirux, K.; Amnuoypol, S.; Pummangura, S.; Kubo, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3873.
(b) Charupant, K.; Daikuhara, N.; Saito, E.; Amnuoypol, S.; Suwanborirux, K.; Owa, T.; Saito, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4548.
(c) Liu, W.; Liao, X.; Dong, W.; Yan, Z.; Wang, N.; Liu, Z. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2759.
- [15] Fukuyama, T.; Linton, S. D.; Tun, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5989.
- [16] Godfrey, I. M.; Sargent, M. V.; Elix, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 1353.
- [17] Davidson, B. S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3721.
- [18] Yokoya, M.; Shinada-Fujino, K.; Saito, N. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2446.
- [19] Yokoya, M.; Shinada-Fujino, K.; Yoshida, S.; Mimura, M.; Takada, H.; Saito, N. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4166.
- [20] (a) Parameswaran, P. S.; Naik, C. G.; Kamat, S. Y.; Pramanik, B. N. *Indian J. Chem.*, **1998**, *37B*, 1258.
(b) Pettit, G. R.; Knight, J. C.; Collins, J. C.; Herald, D. L.; Pettit, R. K.; Boyd, M. R.; Young, V. G. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 793.
(c) Saito, N.; Sakai, H.; Suwanborirux, K.; Pummangura, S.; Kubo, A. *Heterocycles* **2001**, *55*, 21.
- [21] (a) Yokoya, M.; Ito, H.; Saito, N. *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *59*, 787.
(b) Yokoya, M.; Ito, H.; Saito, N. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9185.
- [22] Matsuo, K.; Okumura, M.; Tanaka, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 4170.
- [23] Kubo, A.; Saito, N.; Yamato, H.; Kawakami, Y.; *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 2525.
- [24] Lane, J. W.; Chen, Y.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12684.
- [25] Jin, W.; Williams, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4635.
- [26] Fukuyama, T.; Sachleben, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4957.
- [27] (a) Magnus, P.; Matthews, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12476.
(b) Magnus, P.; Matthews, K. S. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6343.
- [28] (a) Rinehart, K. L.; Holt, T. G.; Fregeau, N. L.; Stroh, J. G.; Kieffer, P. A.; Sun, F.; Li, L. H.; Martin, D. G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4512.
(b) Rinehart, K. L.; Holt, T. G.; Fregeau, N. L.; Stroh, J. G.; Kieffer, P. A.; Sun, F.; Li, L. H.; Martin, D. G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1676.
- [29] Chan, C.; Heid, R.; Zheng, S.; Guo, J.; Zhou, B.; Furuuchi, T.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4596.
- [30] Sinhababu, A. K.; Ghosh, A. K.; Borchardt, R. T. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1273.
- [31] Vincent, G.; Williams, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1517.
- [32] Evans, D. A.; Sjogren, E. B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3783.
- [33] Chen, X.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3962.
- [34] Liao, X. W.; Liu, W.; Dong, W. F.; Guan, B. H.; Chen, S. Z.; Liu, Z. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5709.
- [35] Wu, Y. -C.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5558.
- [36] Suwanborirux, K.; Amnuoypol, S.; Plubrukarn, A.; Pummangura, S.; Kubo, A.; Tanaka, C.; Saito, N. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1441.
- [37] (a) Chen, X.; Chen, J.; Paolis, M. D.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4397.
(b) Vincent, G.; Lane, J. W.; Williams, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3719.
(c) Liao, X. W.; Dong, W. F.; Liu, W.; Guan, B. H.; Liu, Z. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 414.
- [38] (a) Myers, A. G.; Schnider, P.; Kwon, S.; Kung, D. W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3322.
(b) Obika, S.; Yasui, Y.; Yanada, R.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5206.
- [39] Chen, R.; Liu, H.; Chen, X. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 1789.
- [40] (a) Chen, R.; Zhu, D.; Hu, Z.; Zheng, Z.; Chen, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 39.
(b) Chen, R.; Liu, H.; Liu, X.; Chen, X. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3565.
- [41] Tatsukawa, M.; Punzalan, L. L. C.; Magpantay, H. D. S.; Villaseñor, I. M.; Concepcion, G. P.; Suwanborirux, K.; Yokoya, M.; Saito, N. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7422.
- [42] Liu, H.; Chen, R.; Chen, X. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1633.
- [43] (a) Liu, Z.-Z.; Wang, Y.; Tang, Y.-F.; Chen, S.-Z.; Chen, X.-G.; Li, H.-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1282.
(b) Otrín, I.; González, J. F.; de la Cuesta, E.; Manguan-García, C.; Perona, R.; Avendaño, C.; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9065.
(c) Otrín, I.; González, J. F.; de la Cuesta, E.; Avendaño, C.; *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2201.
(d) Otrín, I.; González, J. F.; de la Cuesta, E.; Avendaño, C.; *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9944.
(e) Pan, L.; Chen, R.; Ni, D.; Xia, L.; Chen, X. *Synlett* **2013**, 241.
(f) Nakai, K.; Yokoya, M.; Saito, N. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, *61*, 853.
(g) Nakai, K.; Kubo, K.; Yokoya, M.; Saito, N. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 6529.

(Li, L.)