

Leuconolam-Leuconoxine-Mersicarpine 系列单萜吲哚生物碱的全合成研究进展

耿 谦^a 李子宁^a 吕 哲^a 梁广鑫^{*,a,b}^(a) 南开大学 元素有机化学国家重点实验室 天津 300071^(b) 天津化学化工协同创新中心 天津 300071

摘要 Leuconolam-leuconoxine-mersicarpine 生物碱是一类主要从夹竹桃科蕊木属植物中分离得到、相互之间具有生源关系的单萜吲哚生物碱, 展现出丰富的结构复杂性和多样性。这类吲哚生物碱的大多数成员都具有抗炎症、抗肿瘤等显著的生物活性。综述了国内外有机合成化学家对该类天然产物的全合成研究进展。

关键词 leuconolam; leuconoxine; mersicarpine; 吲哚生物碱; 全合成

Progress in Total Syntheses of Leuconolam-Leuconoxine-Mersicarpine Alkaloids

Geng, Qian^a Li, Zining^a Lü, Zhe^a Liang, Guangxin^{*,a,b}^(a) State Key Laboratory of Elemento-organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071^(b) Collaborative Innovation Center of Chemical Science and Engineering (Tianjin), Tianjin 300071

Abstract Leuconolam-leuconoxine-mersicarpine monoterpene indole alkaloids are mainly isolated from *Apocynaceae Kopsia* species of plant. Though sharing the same biogenetic origin, they are a family of natural products showing incredible structural complexity and diversity. Moreover, many of them exhibit excellent bioactivities, for example, anti-inflammatory, anti-tumor activities. The progress in the total synthesis of this remarkable family of alkaloids is reviewed.

Keywords leuconolam; leuconoxine; mersicarpine; monoterpene indole alkaloid; total synthesis

Leuconolam-leuconoxine-mersicarpine 型单萜吲哚生物碱虽然共享相同的生物起源^[1], 但经过在植物体内不同生物合成路径的演化, 形成了完全不同的三种独特多环骨架结构, 充分展示了天然产物令人惊异的结构复杂性和多样性。Mersicarpine (**1**, 图 1) 是 Kam 课题组^[2]于 2004 年从 *Kopsia* 和 *Leuconotis* 型植物分离得到。它包含着稠环 6/5/6/7 环系, 以及新颖的含有全取代半缩酮胺的氮杂环系, 同时含有七元环内亚胺和一个全碳手性中心结构。Leuconoxine (**3**)^[3], leuconodines A~F (**5**~**10**)^[4], melodinine E (**4**)^[5] 与 mersicarpine 相比, 具有相同的 δ 内酰胺和二氢吲哚结构, 但由于不同的键接方式和两个额外的碳原子而展示出异于前者的骨架结构, 具有独特的缩酮胺, 哌啶环和一个额外的 β 内酰胺。Leuconolam

(**11**)^[6] 则具有完全不同的九元酰胺大环体系和吡咯衍生结构。据推测, leuconolam 通过骨架重排并以乙酸的形式失去两个碳原子在生物体内合成 mersicarpine^[2a]。这一类生物碱引人入胜的结构特征以及生源关系使它们成为有机合成化学家追逐的合成目标^[7]。截止目前, 共有 8 条 mersicarpine 全合成路线分别被 Kerr^[8], Fukuyama^[9], Tokuyama^[10], Zhu^[11], Liang^[12], Dai^[13] 等课题组报道, Zard^[14], Han^[15] 与 Gaich^[16] 分别报道了基于 Kerr 合成路线的形式合成。5 条 leuconoxine 类型生物碱合成路线被报道^[11,12b,13,17~19], Leuconolam 除了有多次的全合成报道^[11,12b,13,17,20] 以外, 还有通过氧化 rhazinilam^[21] (**12**) 中的吡咯以实现仿生转化的报道^[22]。

* E-mail: lianggx@nankai.edu.cn

Received March 17, 2016; revised April 27, 2016; published online May 6, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21372127, 21572104) and the Program for New Century Excellent Talents in University.

国家自然科学基金(Nos. 21372127, 21572104)和教育部分新世纪人才资助项目。

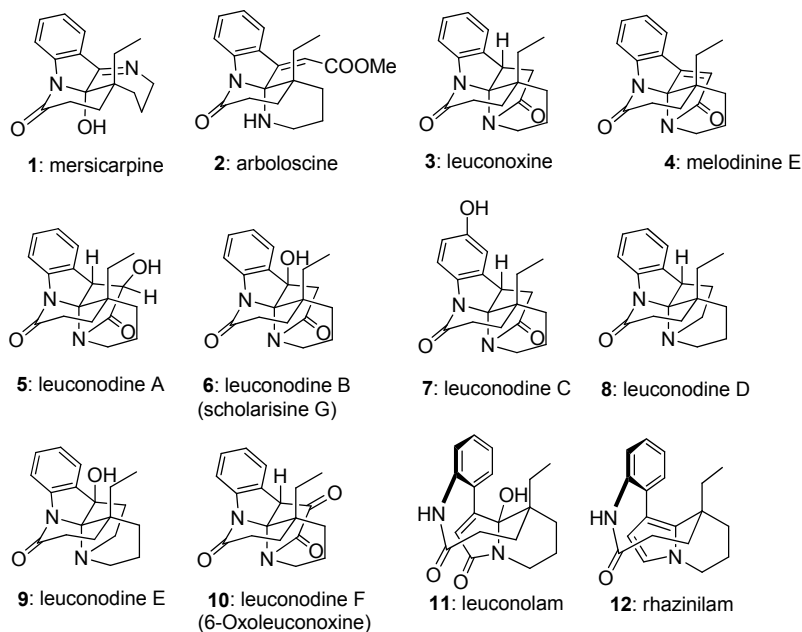


图 1 Leuconolam-leuconoxine-mersicarpine 型单萜吲哚生物碱
Figure 1 Leuconolam-leuconoxine-mersicarpine type monoterpene indole alkaloids

1 以 mersicarpine 为单一目标分子的合成策略

到目前为止, 共有七个课题组报道了以 mersicarpine 为单一目标分子的合成。面对此目标分子的新颖结构, 各个课题组提出不同的关键合成策略 (Scheme 1): (1) Kerr 课题组通过其发展的双羰基化合物在氧化条件下与吲哚 α 位的自由基环化策略实现了天然产物中季碳中心的构建; (2) Zard 课题组利用自己发展的方法学, 通过乙酰吲哚自由基与末端双取代烯烃选择性串联环化实现了 Kerr 合成路线中关键中间体的构建, 从而完成目标分子的形式合成; (3) 韩福社课题组通过路易斯酸催化将吲哚苄位叔醇转化为三级碳正离子之后被烯醇硅醚捕获以构建季碳中心, 进而合成 Kerr 合成路线中间体, 完成形式合成; (4) Fukuyama 课题组的不对称合成取材于通过 Eschenmoser-Tanabe 碎裂化反应得到的含季碳手性中心的光学活性中间体, 并利用 Sonogashira 偶联反应及金催化反应构建吲哚, 最终通过氧化富电子 3-氨基吲哚化合物构建了目标分子中七元亚胺环以及半缩酮胺核心结构; (5) Tokuyama 课题组通过对简单易得吲哚的苄位氧化轻松制备 Beckmann 重排底物, 巧妙利用重排反应得到七环烯胺, 进而通过合成 Fukuyama 路线的中间体完成了目标分子的制备; (6) 梁广鑫课题组则通过简单易得氯吲哚底物的分子内傅克反应以及氯吲哚氧化的策略完成了 mersicarpine 的简短全合成; (7) Gaich 课题组利用 Gassman 吲哚合成法为关键步完成 mersicarpine 的形式合成。

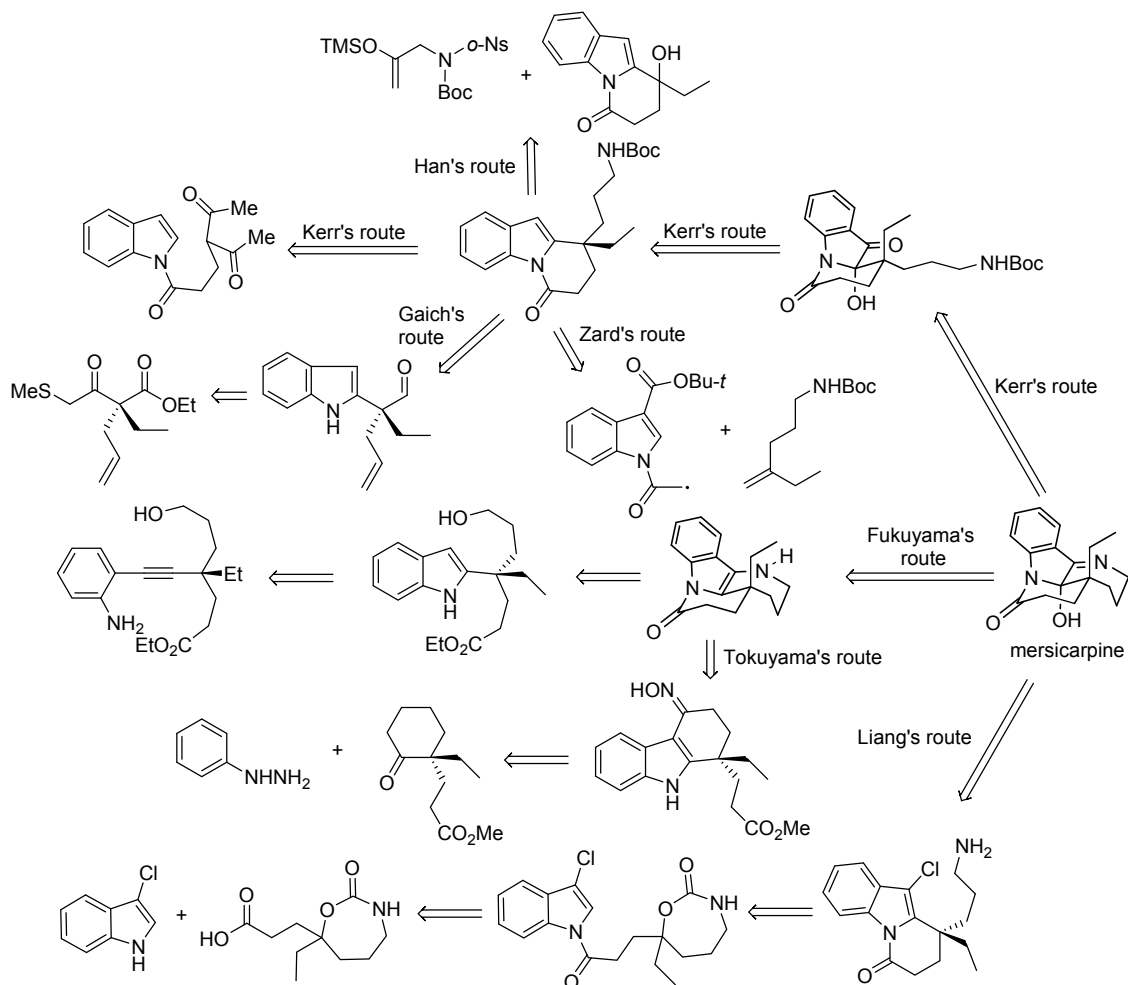
1.1 Kerr 课题组的首次全合成

2008 年, Kerr 小组^[8]报道了对 mersicarpine 的首次全合成 (Scheme 2)。他们通过对合成化合物在不同酸性条件下与分离所得天然产物核磁谱图的对比以及合成化合物的单晶结构确定了天然产物的相对构型。这一早期工作为后来的若干合成工作铺平了道路。

他们以二氢吲哚 **13** 为起始原料, 通过两步反应制备不饱和化合物 **14**, 接下来乙酰丙酮的迈克尔加成反应和 $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ 引发的自由基环化反应顺利制备二酮羰基化合物 **15**。该中间体在逆克莱森缩合条件下脱除一个乙酰基得到化合物 **16**。化合物 **16** 与丙烯腈发生迈克尔加成反应构建了含季碳中心的化合物 **17**。接着硼氢化钠还原酮羰基定量得到二级醇化合物 **18**, 使用 Chugaev 消除条件得到含有末端烯烃的化合物 **19**。用 Adam 催化剂同时催化氢化腈基与烯烃, 同时加入 Boc_2O 原位保护伯氨基, 得到关键中间体 **20**。使用 Oxone 与丙酮原位生成的过氧丙酮氧化中间体 **20** 得到一对比例为 1:1 的非对映异构体 **21**。该产物在路易斯酸催化下脱 Boc 保护基, 中间体自动环化形成七环内亚胺。在该过程中, **21** 本身或者是反应过程中产生的非对映异构中间体发生相互转化而最终形成了单一的异构体 mersicarpine。

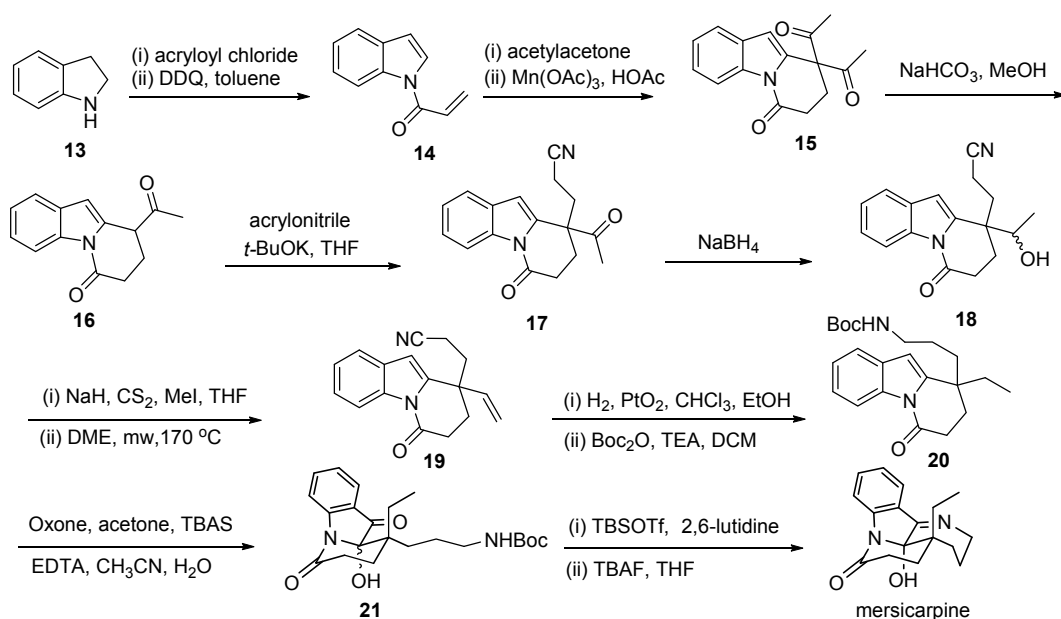
1.2 Zard 课题组的形式合成

Zard 课题组^[14]使用自己发展的方法学, 通过自由基串联环化反应, 构建含季碳中心的六元环, 得到 Kerr



图式 1 Mersicarpine 的合成策略汇总

Scheme 1 Summary of synthetic strategies on mersicarpine



图式 2 Kerr 课题组对 mersicarpine 的首次全合成

Scheme 2 First total synthesis of mersicarpine from Kerr's lab

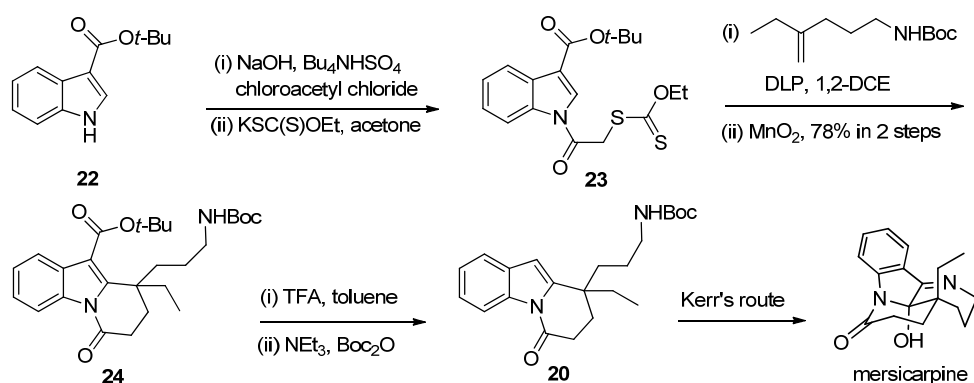
反应路线关键中间体,从而完成了 mersicarpine 的形式合成(Scheme 3).

该路线以 3-叔丁醇甲酯-吲哚 **22** 为起始原料,在吲哚氮上发生氯乙酰化之后,通过取代反应得到自由基反应前体 **23**. 该化合物在过氧化物过氧化氢二异丙苯(DLP)引发下发生自由基串联反应,紧接着通过 MnO_2 氧化实现芳构化,以两步 78%收率得到含季碳中心的并六环吲哚产物 **24**. 中间体 **24** 在三氟乙酸条件下同时脱除氨基上的 Boc 保护和吲哚 3 位的叔丁基碳酸酯,之后再将伯氨用 Boc 保护得到 Kerr 中间体 **20**,实现了天然

产物的形式合成.

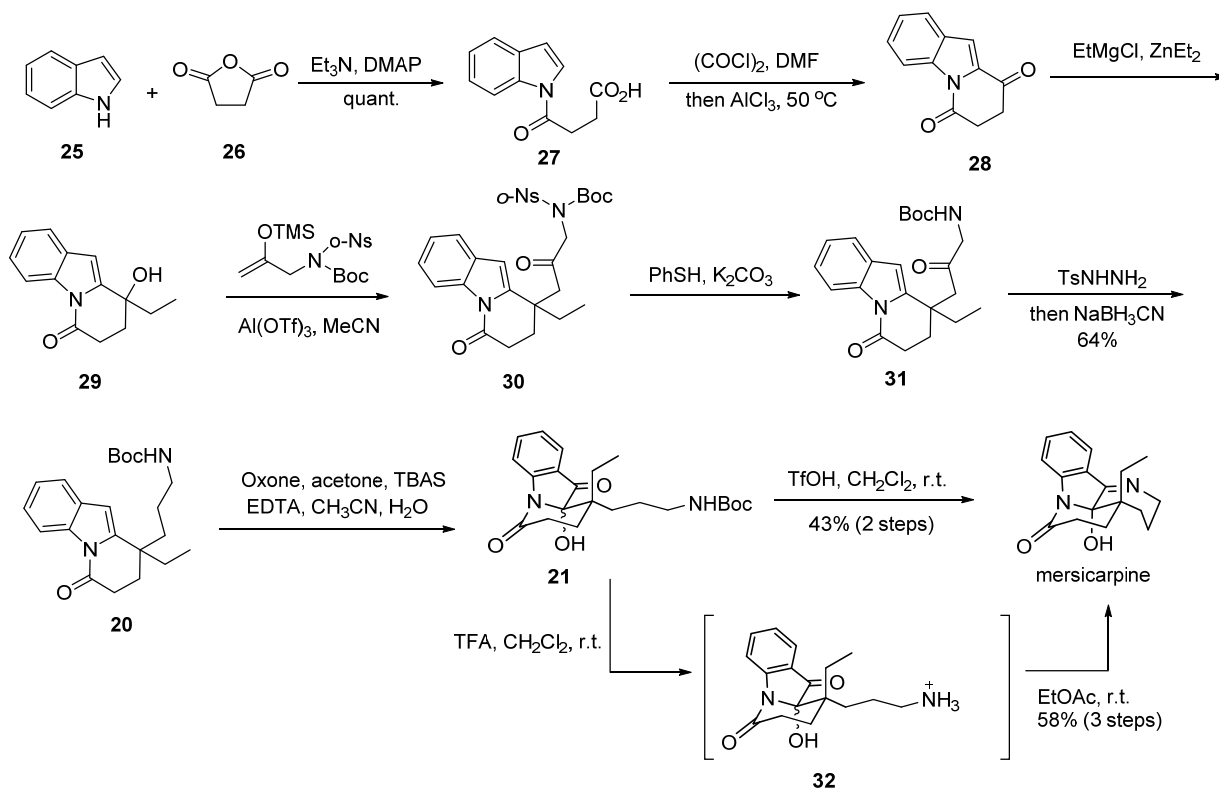
1.3 韩福社课题组的形式合成

2012 年,中国科学院长春应用化学研究所韩福社课题组^[15a]报道了利用亲核试剂捕获吲哚苄位叔碳正离子以构建 mersicarpine 中季碳中心的策略. 他们在此基础上进一步合成 Kerr 中间体,从而完成了天然产物的形式合成. 2015 年该课题组^[15]全文讨论了该项目研究中的反应细节,并优化了最后一步形成亚胺七元环的反应条件,使反应效率得到了提升(Scheme 4).



图式 3 Zard 课题组对 mersicarpine 的形式合成路线

Scheme 3 Zard's formal synthesis of mersicarpine



图式 4 韩福社课题组对 mersicarpine 的形式合成路线

Scheme 4 Han's formal synthesis of mersicarpine

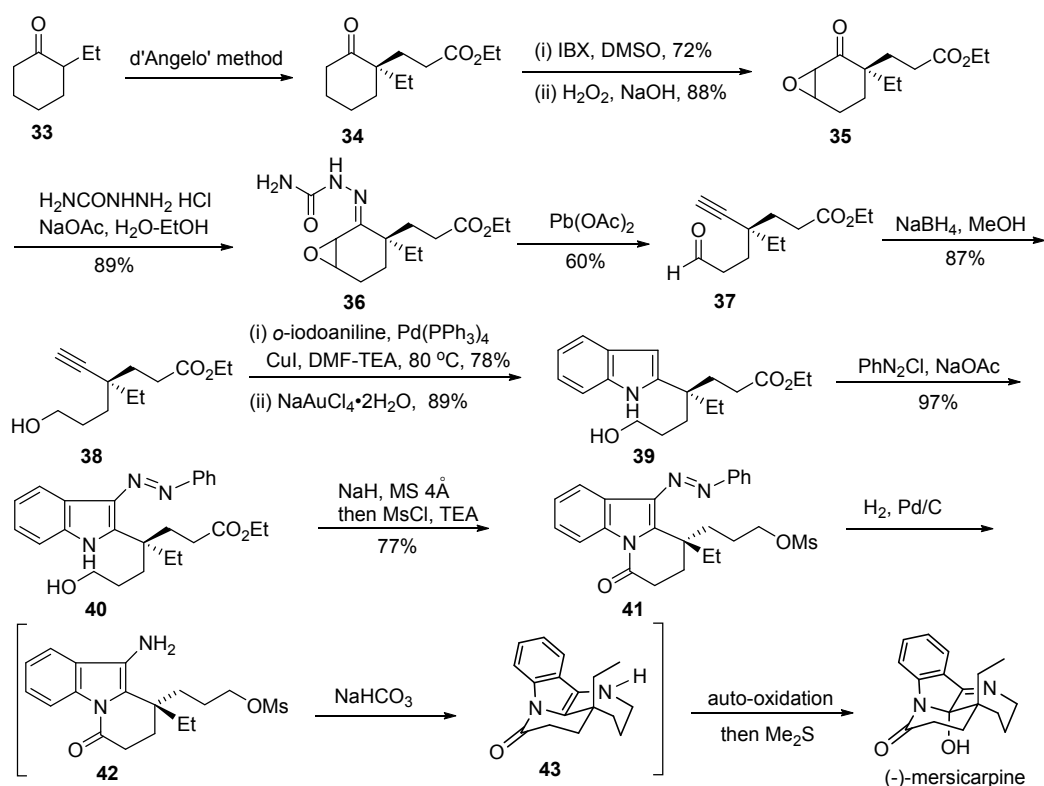
该课题组首先利用吡啶与丁二酸酐发生缩合反应生成羧酸 **27**; 将羧酸转化为酰氯之后, 在 AlCl_3 作用下发生分子内傅氏反应, 实现了[5,6]并环体系的构建, 得到化合物 **28**; 乙基氯化镁格氏试剂在二乙基锌试剂催化下与化合物 **22** 中活性更高的酮羰基发生选择性加成反应, 生成含有苄位叔醇结构的吡啶化合物 **29**. 该化合物中的叔醇在 $\text{Al}(\text{OTf})_3$ 催化作用下生成的苄位三级碳正离子被烯醇硅醚捕获, 构建季碳中心, 得到化合物 **30**. 接下来用苯硫酚脱掉 *o*-Ns 保护基得到化合物 **31** 之后, 通过改良的 Wolff-Kishner 反应得到 Kerr 路线的中间体 **20**. 利用 Kerr 的方法对中间体 **20** 进行氧化之后, 他们发现氧化产物 **21** 无需纯化, 可以直接用三氟甲磺酸的二氯甲烷溶液处理, 能以两步 43% 的收率得到 mersicarpine; 或者化合物 **21** 也可以用三氟乙酸的二氯甲烷溶液处理, 接着在乙酸乙酯中搅拌过夜, 则以三步 58% 的收率得到 mersicarpine^[15b].

1.4 Fukuyama 课题组的首次不对称全合成

2009 年, 东京大学药学院的 Fukuyama 课题组^[9]完成了(-)-mersicarpine 的首次不对称全合成. 他们的工作巧妙利用了 Eschenmoser-Tanabe 碎裂化反应得到的光学活性关键偶联底物, 并用金催化方法得到吡啶高级中间体, 最后采用空气氧化富电子吡啶的方式完成了天

然产物的全合成(Scheme 5).

他们以 2-乙基环己酮 **33** 为原料, 采用 d'Angelo 小组发展的不对称迈克加成反应制备了重结晶后 *ee* 值可达 99% 的化合物 **34**; 接着用 2-碘酰基苯甲酸(IBX)将环己酮 **34** 氧化为 α,β -不饱和酮, 再经环氧化反应得到 α,β -环氧酮 **35**, 然后用酰肼将 α,β -环氧酮转化为腙得到碎裂化前体 **36**. 该化合物在醋酸铅作用下发生 Eschenmoser-Tanabe 碎裂化得到光学活性的炔 **37**. 接着将醛 **37** 还原到醇 **38**, 与邻碘苯胺发生 Sonogashira 偶联之后, 在 $\text{NaAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的催化作用下活化叁键发生环化反应实现了吡啶环的构建, 得到化合物 **39**; 在吡啶 3 位做重氮衍生化得到化合物 **40**. 该化合物在碱性条件下实现环化并将末位羟基甲磺酰化得到高级中间体 **41**. 他们发现此化合物在钨催化氢化还原重氮化合物 **41** 的反应中, 可以直接分离得到少量的天然产物(-)-mersicarpine. 最终在优化的反应条件下, 他们首先利用钨催化氢化还原重氮化合物 **41**, 得到氨基吡啶化合物 **42** 之后, 与 NaHCO_3 在异丙醇-二氯甲烷混合溶剂回流条件下高效得到富电子的七元环 β -氨基吡啶化合物 **43**, 该化合物在空气中自动氧化吡啶得到七元环内亚胺和过氧羟基半缩酮胺, 最后加入二甲硫醚还原过氧键, 以 96% 的高收率得到了(-)-mersicarpine.



图式 5 Fukuyama 课题组对 mersicarpine 的首次不对称全合成
Scheme 5 First asymmetric total synthesis of mersicarpine from Fukuyama's lab

1.5 Tokuyama 课题组的不对称全合成

2012 年, 日本东北大学 Tokuyama 课题组采用自己发展的 DIBAL-H 促进的 Beckmann 重排反应, 发展了更加简捷的路线合成了 Fukuyama 中间体 **43**, 第二次完成了 mersicarpine 的不对称合成(Scheme 6)^[10].

该课题组利用取代环己酮 **34** 与苯肼反应, 通过 Fisher 吲哚合成法制备取代吲哚 **44** 之后, 使用二氯二氧基苯醌(DDQ)在吲哚苄位氧化生成羰基, 该羰基与羟胺反应生成肟 **45**. 该化合物在二异丁基氢化铝(DIBAL-H)作用下发生端位酯基的还原和 Beckmann 扩环反应, 一步实现了 β -氨基吲哚并七环化合物 **47** 的制备, 在用 Cbz 保护仲胺之后, 以 74% 总收率得到化合物 **48**. 该化合物在四正丙基过钨酸铵(TPAP)作氧化剂, *N*-甲基-*N*-氧化吗啉(NMO)作助氧化剂的作用下, 完成对高级中间体 **49** 的制备. 接下来利用钨碳氢气脱除苄氧羰基保护基之后, 中间体 **43** 经自动氧化和二甲硫醚还原过氧键生成天然产物(-)-mersicarpine.

1.6 梁广鑫课题组的全合成

2014 年, 梁广鑫课题组^[12a]报道了通过简单易得氯吲哚底物采用阳离子环化快速构建季碳中心, 并通过氧化氯吲哚一锅生成亚胺七元环的快速合成路线(Scheme 7).

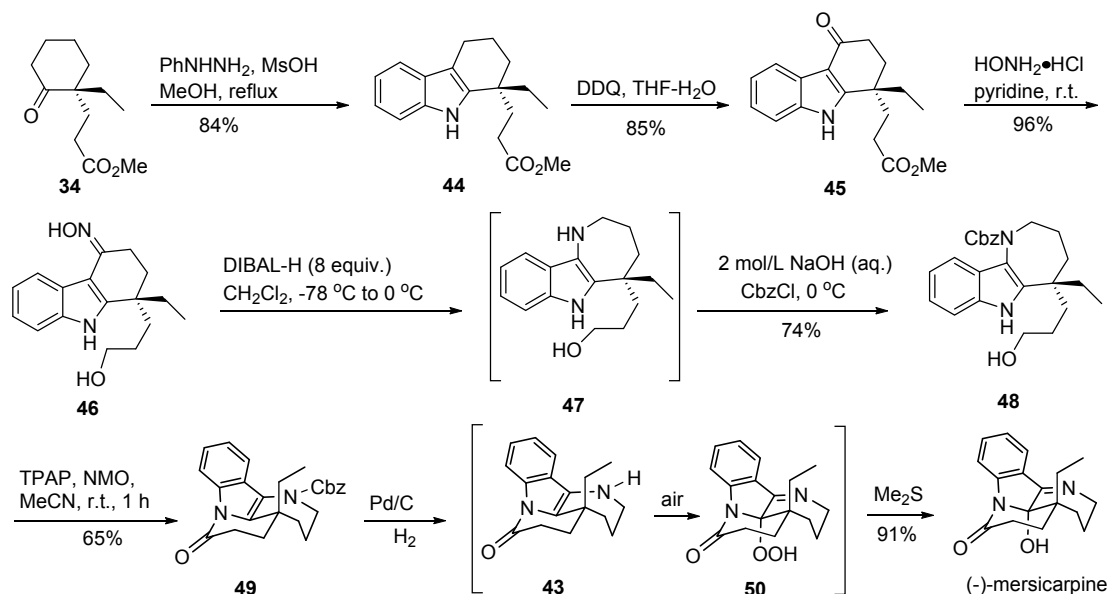
他们从原料 **51** 出发, 先加入 NaH 钝化羧酸的活性, 再加入烯丙基格氏试剂与酮羰基发生加成反应得到化合物 **52**. 该化合物与叠氮磷酸二苯酯在碱性条件下得到酰胺叠氮化合物之后, 在加热条件下发生 Curtius 重排, 得到化合物 **53**; 然后在强碱条件下发生缩合反应得

到七环化合物 **54**. 接下来通过硼氢化氧化将末端双键转化为伯醇 **55**, 再通过 Jones 氧化得到羧酸化合物 **56**. 该化合物与氯代吲哚 **57** 在羰基二咪唑(CDI)促进下发生缩合反应得到中间体 **58**. 此高级中间体在 AlCl_3 条件下发生傅克反应, 实现了碳碳键的生成和季碳中心的构建, 接着加入 $\text{CF}_3\text{COOH}/30\% \text{H}_2\text{O}_2$, 在伯胺没有引入保护基的条件下实现了氯吲哚的选择性氧化, 最后加入 $\text{Na}_2\text{SO}_3/\text{NaHCO}_3$ 还原过量氧化剂并调节 pH 值之后发生伯胺与羰基的缩合反应实现了天然产物 mersicarpine 的简短合成.

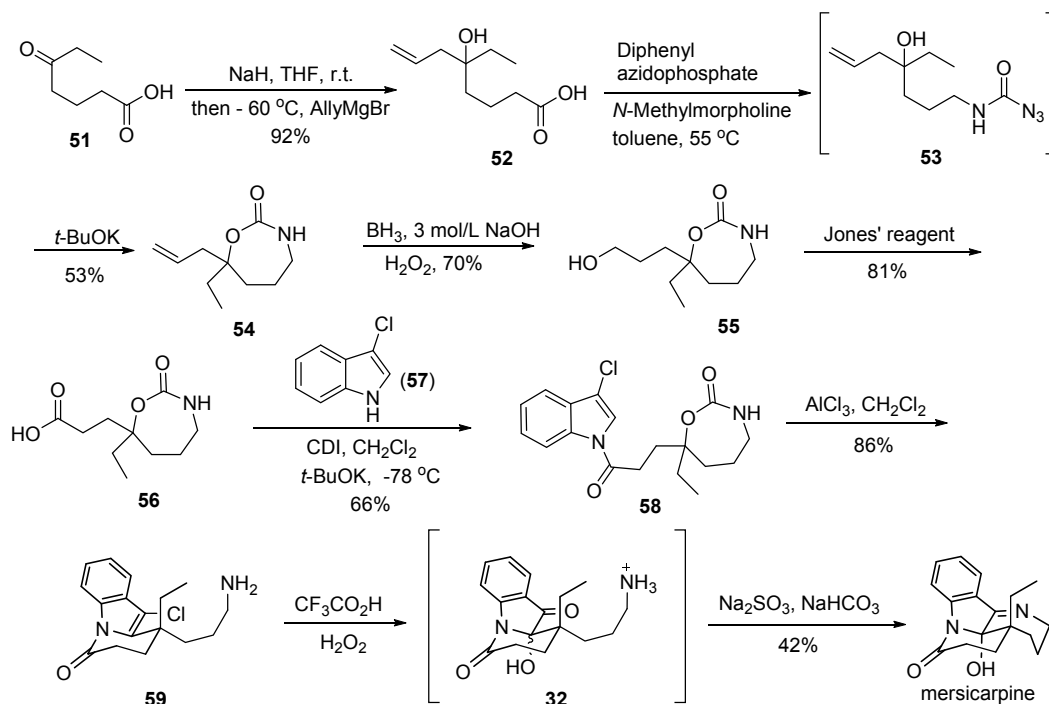
1.7 Gaich 课题组的形式合成

2015 年, Gaich 课题组^[16]报道了以 Gassman 吲哚合成法为关键步骤, 形式合成 mersicarpine 的新路线(Scheme 8).

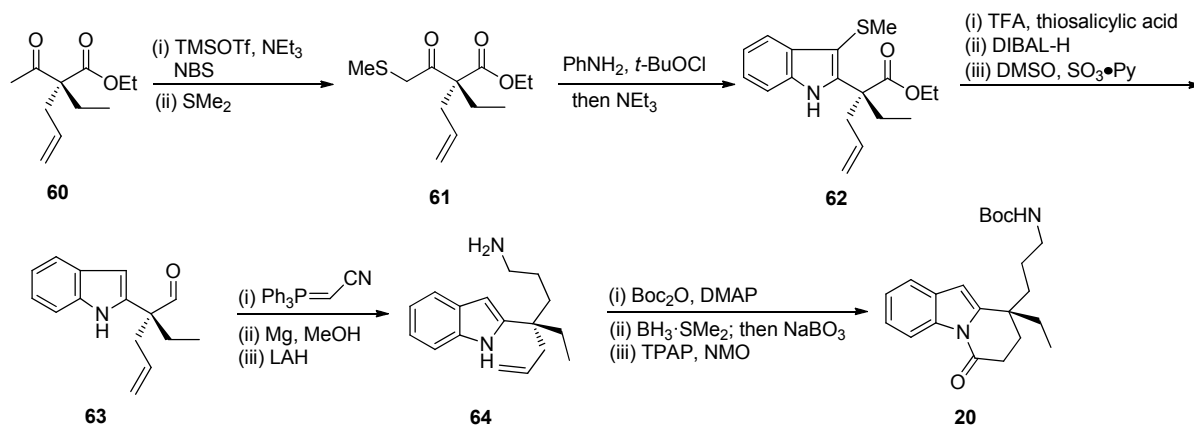
Gaich 课题组以原料酮酸酯 **60** 出发, 转化为烯醇硅醚后用 NBS 溴代, 然后再用二甲硫醚将其转变为甲基硫基酮酸酯 **61**. 随后在 Gassman 条件下制备甲基硫基吲哚 **62**. 在 TFA 和硫代水杨酸的条件下脱去甲基硫基, 然后用 DIBAL-H 还原酯到醇, 再氧化到醛 **63**. 接下来通过 Wittig 反应延长碳链, 再经过两步还原得到氨基化合物 **64**. 最后通过 Boc_2O 保护伯胺, 硼氢化氧化, 再利用 Ley 氧化关上六元环得到 Kerr 中间体 **20**, 从而完成了 mersicarpine 的形式合成(Scheme 8). Gaich 课题组将 Gossman 吲哚合成法应用于其吲哚环系的建立中, 通过 Wittig 反应延长碳链, 用 Ley 氧化来完成六元环的构筑. 这些策略的组合使得该路线别具特色. 遗憾的是由于 Gossman 吲哚化之前无法引入后面路线所需官能团, 而



图式 6 Tokuyama 课题组对 mersicarpine 的不对称全合成
Scheme 6 Tokuyama's asymmetric total synthesis of mersicarpine



图式 7 梁课题组对 mersicarpine 的全合成
Scheme 7 Liang's total synthesis of mersicarpine



图式 8 Gaich 课题组对 mersicarpine 的形式合成路线
Scheme 8 Gaich's formal synthesis of mersicarpine

不得不在后期通过多步转化引入, 导致路线冗长, 后续操作略显繁琐。

1.8 梁广鑫课题组的合成探索

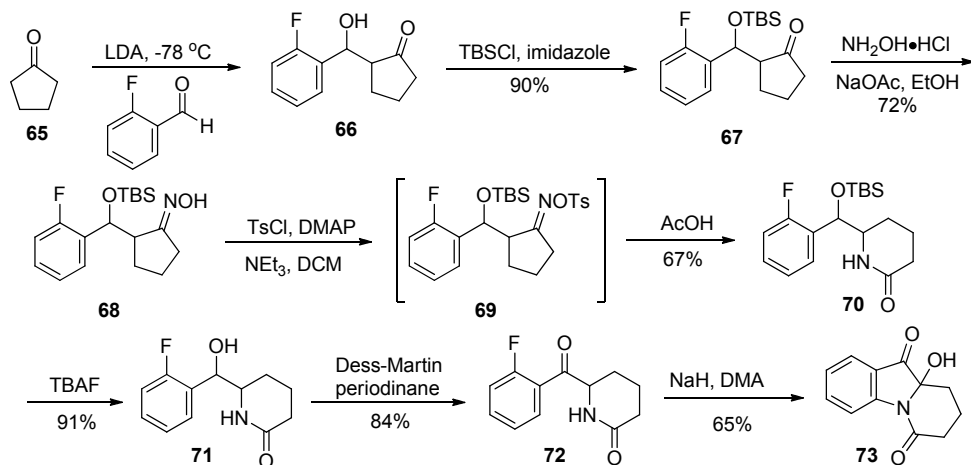
2013 年, 梁广鑫课题组^[23]还报道了一个采用分子内芳族亲核取代反应快速构建 mersicarpine 母核结构的策略(Scheme 9)。

他们利用环戊酮 **65** 与邻氟苯甲醛在二异丙基胺基锂(LDA)作用下发生 aldol 反应, 得到一对非对映异构体 **66**。叔丁基二甲基硅基(TBS)保护仲羟基之后, 将酮羰基转化为肟, 接着将肟用 Ts 活化, 在酸性条件下发生

Beckmann 重排以 67% 的收率得到化合物 **70**, 接着脱除 TBS 保护基, 使用 Dess-Martin 试剂氧化羟基得到芳族亲核取代反应前体 **72**, 在 NaH/二甲基乙酰胺(DMA)作用下攫取酰胺的氢原子, 发生分子内芳环亲核取代反应并发生自动氧化得到 mersicarpine 的核心骨架结构 **73**。

1.9 Padwa 课题组的合成探索

2011 年, 美国 Emory 大学的 Padwa 课题组^[24]报道了利用钪催化卡宾插入/环化/环加成串联反应合成 mersicarpine 的探索性研究工作。



图式 9 梁课题组利用分子内芳族亲核取代反应快速构建 mersicarpine 母核结构的策略

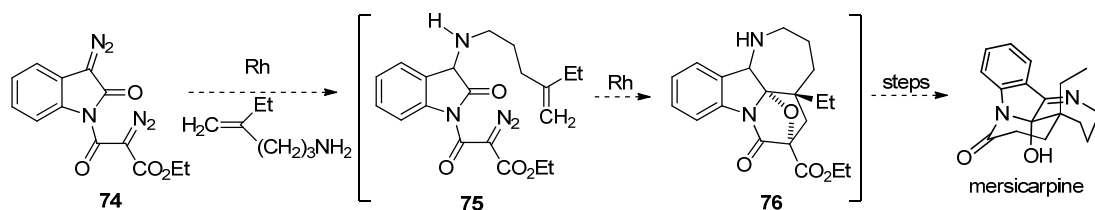
Scheme 9 Liang's quick construction of the core in mersicarpine through an S_NAr strategy

其设计思路如上图所示：前体 **74** 在 Rh 催化下生成卡宾，分子间反应插入氨基，接着脱除酯基 α 位叠氮生成第二个卡宾，与酰胺羰基上的孤对电子结合形成 1,3-偶极，再与侧链上烯烃发生 1,3-偶极环加成反应得到高级中间体 **76**，接下来他们希望可以通过多步转化得到 mersicarpine (Scheme 10)。

在模型反应中 Padwa 课题组成功用该设计思路从

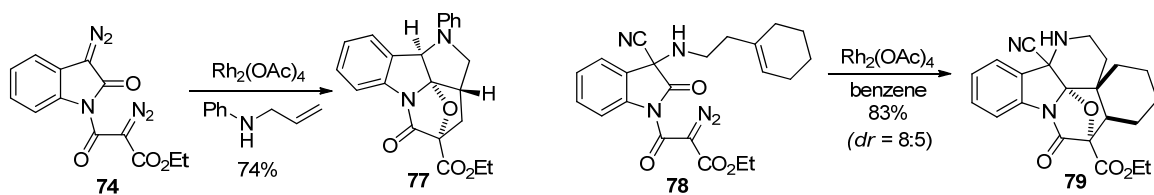
底物 **74** 构建了化合物 **77** (Scheme 11)，还通过制备底物 **78** 而实现了复杂多环化合物 **79** 的合成。

但遗憾的是，在使用该策略试图合成化合物 **82** 的尝试中，始终无法得到产物 (Scheme 12)。作者认为是因为生成七元环时张力太大而很难达到有利的反应过渡态，从而导致反应无法发生。



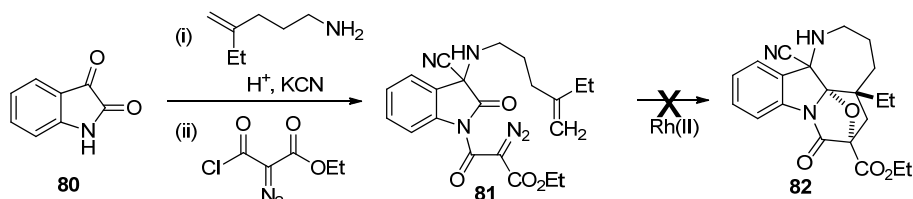
图式 10 Padwa 课题组的串联反应设计思路

Scheme 10 Padwa's synthetic design on a tandem reaction sequence



图式 11 Padwa 课题组利用串联反应对 mersicarpine 类似骨架的快速构筑

Scheme 11 Padwa's quick construction of related structures of mersicarpine



图式 12 Padwa 课题组利用串联反应对 mersicarpine 合成的探索

Scheme 12 Padwa's exploration on a tandem reaction sequence for mersicarpine synthesis

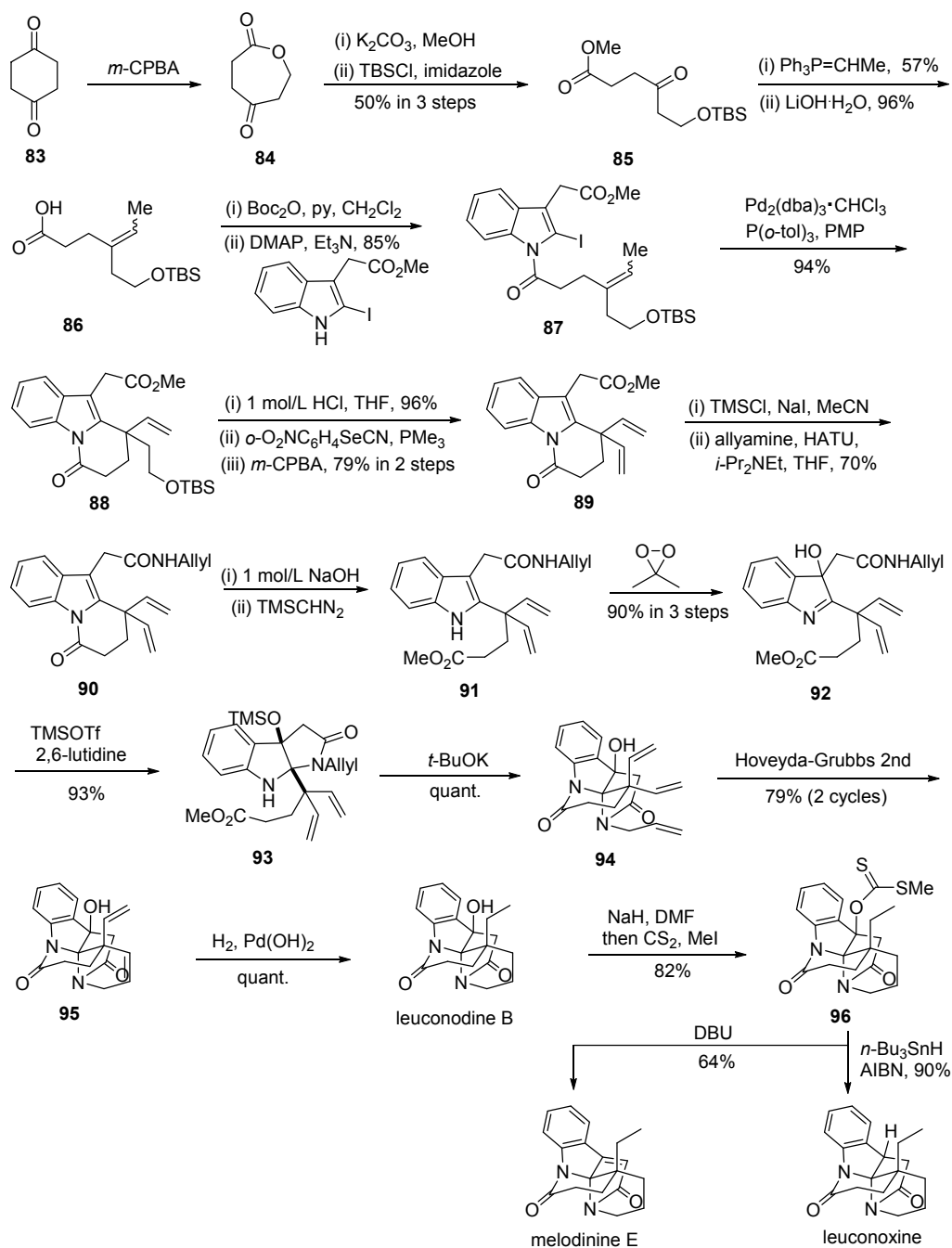
2 以 leuconoxine 类型生物碱为单一目标分子的合成策略

2.1 Tokuyama 课题组的全合成

2014 年, 日本东北大学 Tokuyama 课题组^[17]又报道了 leuconodine B, leuconoxine 与 melodinine E 的全合成。在此合成中, 他们通过分子内 Mizoroki-Heck 反应构建了天然产物中的季碳中心, 利用对吲哚的氧化和分子内环化得到二氢吲哚并 β 内酰胺的核心结构, 最后通过选

择性关环复分解反应完成了 δ 内酰胺的构筑(Scheme 13)。

他们的合成从简单 1,4-环己二酮 **83** 出发, 在间氯过氧苯甲酸(*m*-CPBA)作用下发生 Baeyer-Villiger 氧化得到内酯 **84**, 接着进行酯交换反应, 并用 TBS 保护伯羟基得到化合物 **85**, 使用 Wittig 试剂将酮转化为甲基烯, 使用 LiOH 皂化甲酯, 得到酸 **86**; 化合物 **86** 用 Boc_2O 制备混酐之后与取代吲哚发生缩合反应得到化合物 **87**, 接着发生分子内 Mizoroki-Heck 反应构建季碳中心得到化合



图式 13 Tokuyama 课题组对 leuconoxine 类型生物碱的全合成
Scheme 13 Tokuyama's total syntheses of the leuconoxine type alkaloids

物 **88**, 脱除 TBS 保护剂, 使用 Grieco-Nishizawa 方法消除伯醇得到末端烯烃 **89**. 将甲酯原位脱除, 与烯丙基胺缩合得到烯丙基酰胺化合物 **90**, 接着水解并制备甲酯得到 **91**, 再使用过氧丙酮氧化吡啶双键并在 TMSOTf 作用下关环形成缩酮胺 **93**. 在叔丁醇钾催化下发生甲酯的氢解得到天然产物中的 δ 内酰胺, 底物 **94** 在 Hoveyda-Grubbs 二代催化剂的作用下发生选择性环化而构建了中间体 **95**, 最后氢化还原烯烃双键得到 leuconodine B. 在 leuconodine B 仲羟基上接硫代脂化合物生成 **96** 之后, 分别进行消除与自由基脱除反应合成了 leuconoxine 与 melodinine E.

2.2 Higuchi 和 Kawasaki 课题组的全合成

2014 年, Higuchi 和 Kawasaki 课题组^[18]合作, 共同报道了基于去对称化策略的 melodinine E 和 leuconoxine 的不对称全合成.

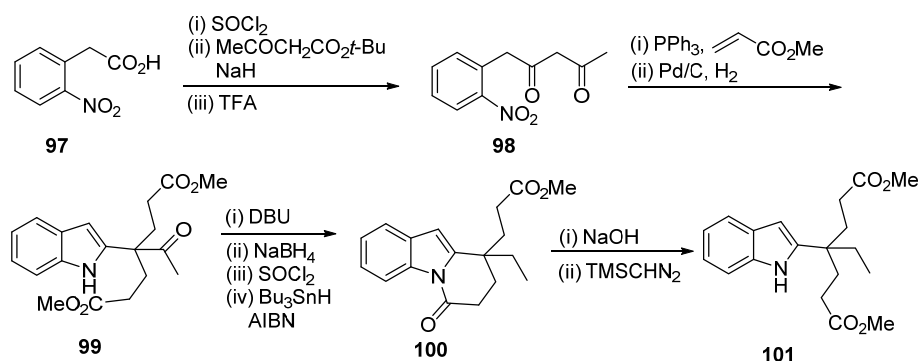
他们对去对称化反应底物的合成从邻硝基乙酸 **97** 出发, 首先将之转化为酰氯, 然后在氢化钠的作用下, 与乙酰乙酸叔丁酯发生 Claisen 酯缩合反应, 随后在 TFA 条件下, 脱除甲酸叔丁酯得到乙酰丙酮衍生物 **98**. 该化合物在 PPh_3 催化下, 对两分子丙烯酸甲酯发生 Michael 加成反应, 形成一个季碳中心, 随后用钨催化氢化的方法还原硝基并发生分子内缩合生成吡啶环 **99**, 接下来在 DBU 的作用下, 生成六元内酰胺. 随后通过几步转化, 将酮羰基彻底还原得内酰胺化合物 **100**.

然后通过水解和甲酯化得到化合物 **101** (Scheme 14).

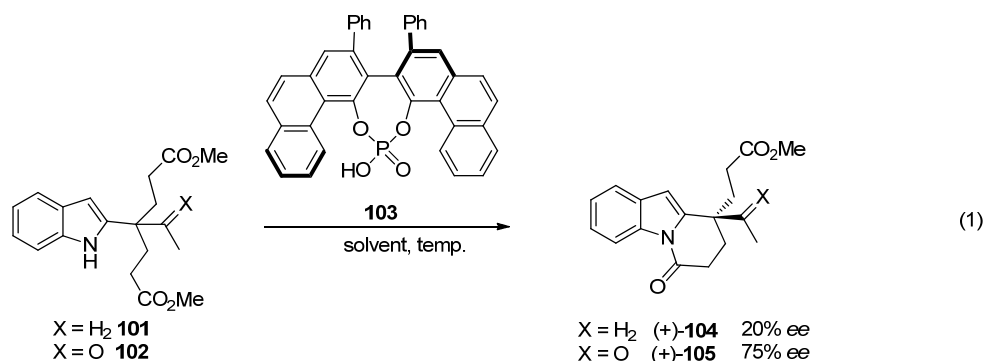
他们以消旋的化合物 **101** 和 **102** 为底物, 筛选了手性膦酸催化剂、溶剂、反应温度和反应时间等因素. 最终, 在最佳的反应条件下(甲苯, 手性膦酸 **103**, 80 °C, 四天), 以 97% 的收率, 75% ee 得到具有光学活性的产物 (+)-**105** (Eq. 1).

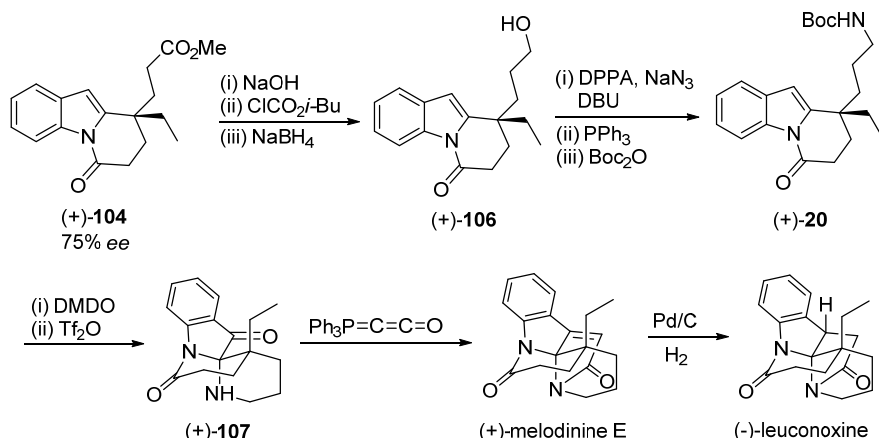
在获得光学活性底物 (+)-**105** 之后, 他们用前面在外消旋底物上摸索的步骤将之转化为 75% ee 的产物 (+)-**104**. 然后用 0.2 mol/L 的氢氧化钠选择性地水解甲酯得到酸, 将其转变为混酐, 用硼氢化钠还原得到伯醇 (+)-**106**. 随后在叠氮磷酸二苯酯(DPPA), 叠氮钠条件下将羟基转变为叠氮, 引入氮源, 经 Staudinger 还原将叠氮基还原至伯胺, 随后用 Boc_2O 保护得到光学活性的 Kerr 中间体 (+)-**20**. 最后, 他们用二甲基过氧化酮(DMDO)氧化吡啶环, 在 Ti_2O_3 的作用下, 活化半缩胺酮, 同时脱除 Boc 保护, 形成缩二胺结构关环得到母核 (+)-**107**, 接下来用 Bestmann 叶立德一步将母核直接转化得到天然产物 (+)-melodinine E 之后, 再用钨催化氢化还原 (+)-melodinine E 得到了天然产物 (-)-leuconoxine (Scheme 15).

Higuchi 和 Kawasaki 通过用手性膦酸催化去对称化的方法很好地解决了 Kerr 中间体的不对称合成. 这种去对称化的策略有效地降低了对映选择性合成目标分子中季碳手性中心的难度. 不过, 该工作中的对映异构



图式 14 Higuchi 和 Kawasaki 课题组对去对称化底物的合成
Scheme 14 Higuchi and Kawasaki's synthesis on the desymmetrization substrate





图式 15 Higuchi 和 Kawasaki 课题组对 leuconoxine 类型生物碱的全合成

Scheme 15 Higuchi and Kawasaki's total syntheses of the leuconoxine type alkaloids

选择性还有待提高。此外,作者巧妙地用 Bestmann 叶立德合成五元不饱和内酰胺的思路大大节省了步骤,提高了合成效率。

2.3 Gaich 关于 leuconoxine 的全合成

2015 年, Gaich 课题组^[19]报道了 leuconoxine 的不对称全合成。Gaich 课题组巧妙地将光催化的 Witkop 反应运用于该类生物碱的合成中,通过光催化分子内环化反应,再串联关环构筑所需要的苯并 5/5/6 体系。

首先,他们利用在 mersicarpine 合成中用到的中间体 **64** 通过两步简单的转化得到 Witkop 反应的前体化合物 **108**。然后化合物 **108** 在碱性甲醇溶液中,光照(254 nm)条件下发生 Witkop 反应,得到比例为 11:5:2:2 的 **109**、**110**、**111** 和 **112** 等四种产物。尽管目标产物 **112** 所占比例较低(1/10),收率不高(5%),但该策略一步反应有效地构筑了苯并 5/5/6 环系,是一个非常值得关注的亮点!得到环系 **112** 以后,他们在 Ley 氧化的条件下,顺利关上六元内酰胺环,直接得到天然产物,完成了

leuconoxine 的不对称全合成(Scheme 16)。

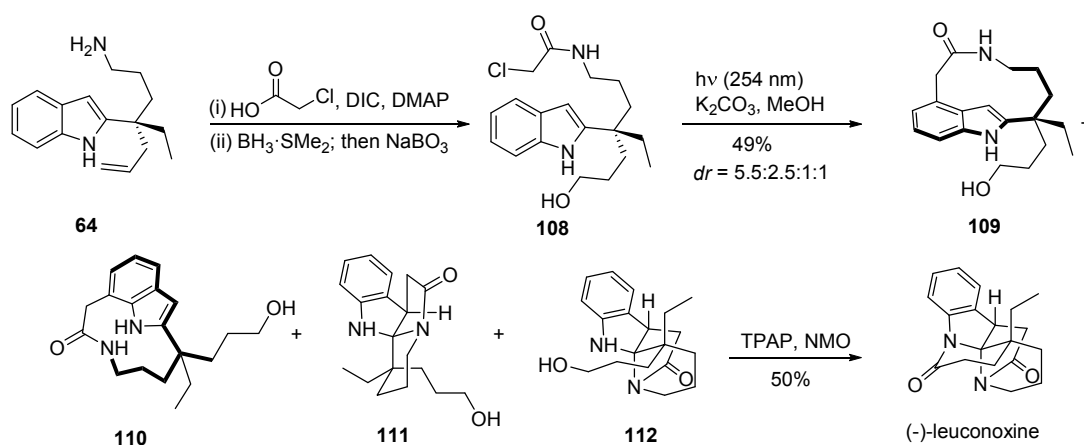
3 以 Leuconolam 为单一目标分子的合成策略

Leuconolam 和结构类似的 rhazinilam 一样处于吡啶环降解状态,同样包含一个九元环内酰胺结构,是一个比 rhazinilam 更高氧化态的生物碱。目前 Banwell^[20a]和 Hoyer^[20b]两个课题组完成了以其为单一目标分子的全合成。

3.1 Banwell 课题组的全合成

2006 年, Banwell 课题组^[20a]报道了将化学合成的 rhazinilam 氧化成为 leuconolam 的全合成研究。

首先, Banwell 课题组将吡咯在 KH 作用下形成吡咯钾盐 **113**,对 γ -丁内酯 **114** 进行 S_N2 取代反应得到羧酸中间体,然后将其转化为 Weinreb 酰胺后,与乙基溴化镁反应得到乙基酮 **115**。接下来,他们将酮 **115** 和稳定



图式 16 Gaich 课题组利用 Witkop 反应对 leuconoxine 的全合成

Scheme 16 Gaich's total synthesis of leuconoxine based on a Witkop reaction

Wittig 试剂反应得到 1 : 1 的一对 α,β -不饱和酯异构体。随后, 将此异构体混合物用 DIBAL-H 还原到醇, 再用 BaMnO_4 氧化到醛 **116**。接下来, 他们用 MacMillan 发展的方法, 在手性胺的催化下, 成功诱导分子内的不对称 Friedel-Crafts 烷基化反应, 以 74% *ee* 得到关环产物 **117**。之后, 将醛还原到醇并转化为离去基团后, 在氰化钠作用下发生 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应增碳, 再将之转化为了甲酯化合物 **118**。该化合物在 Vilsmeier-Haack 的反应条件下, 在吡咯上增一个醛基, 然后在三氟乙酸银的催化下, 用碘单质将吡咯碘化, 得到多取代吡咯衍生物 **119**。该化合物与芳基硼片段 **120** 发生 Suzuki 偶联完成了天然产物 rhazinal 前体化合物 **121** 的合成。他们首先将此前体化合物 **121** 水解成酸, 进一步在缩合条件下发生分子内关环得到九元内酰胺, 完成了天然产物(-)-rhazinal 的合成。随后, 在 Wilkinson 催化剂的作用下, 脱除醛基得到(-)-rhazinilam。而(-)-rhazinilam 在 PCC 氧化条件下, 以 28% 的收率转化得到(-)-leuconolam (Scheme 17)。

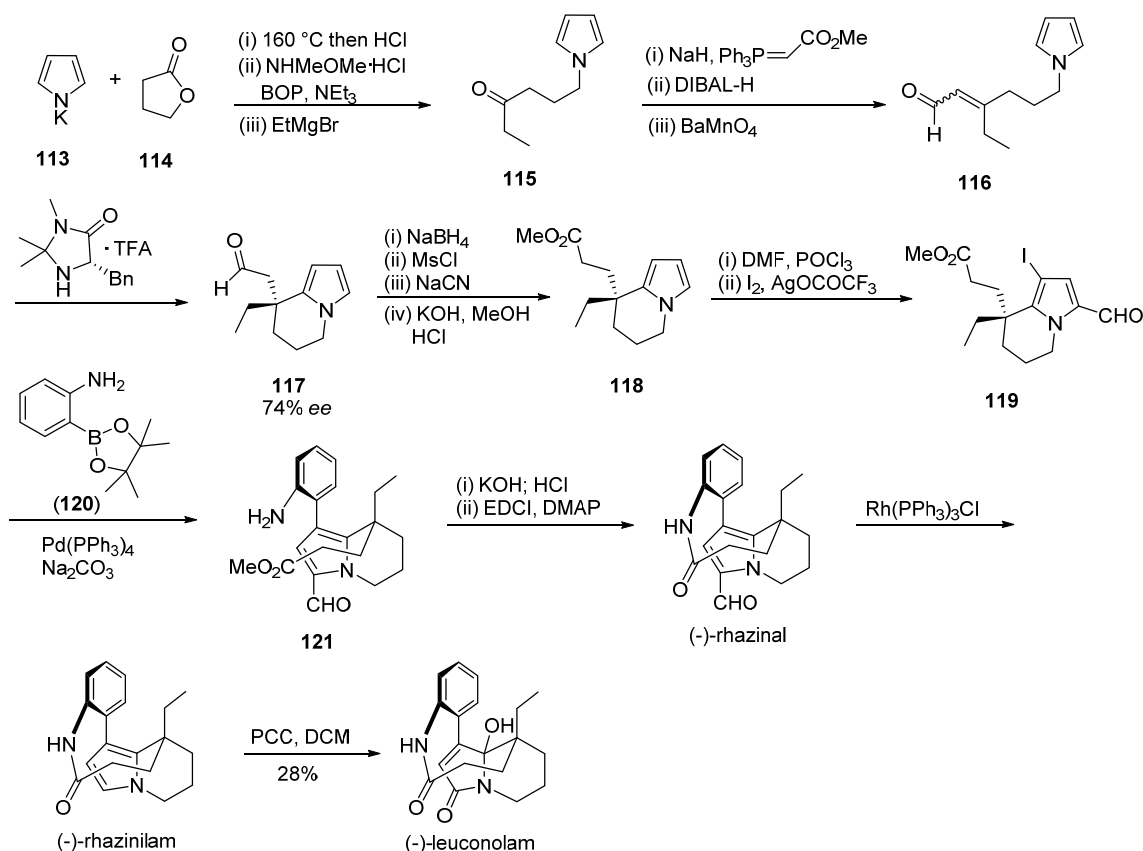
Banwell 课题组巧妙地利用分子内的不对称 Friedel-Crafts 反应来构筑目标分子中的季碳手性中心。然后通过 Suzuki 偶联反应来构筑另一个重要的 C_{sp^2} — C_{sp^2} 键。虽然在 rhazinilam 转化为 leuconolam 的过程中

产率不理想, 但是在某种意义上, 它从侧面说明了天然产物之间的生源关系。这种在实验室条件下成功模拟实现天然产物之间生源关系的做法对合成化学家是一种鼓舞与激励, 展现了天然产物合成化学的独特魅力。

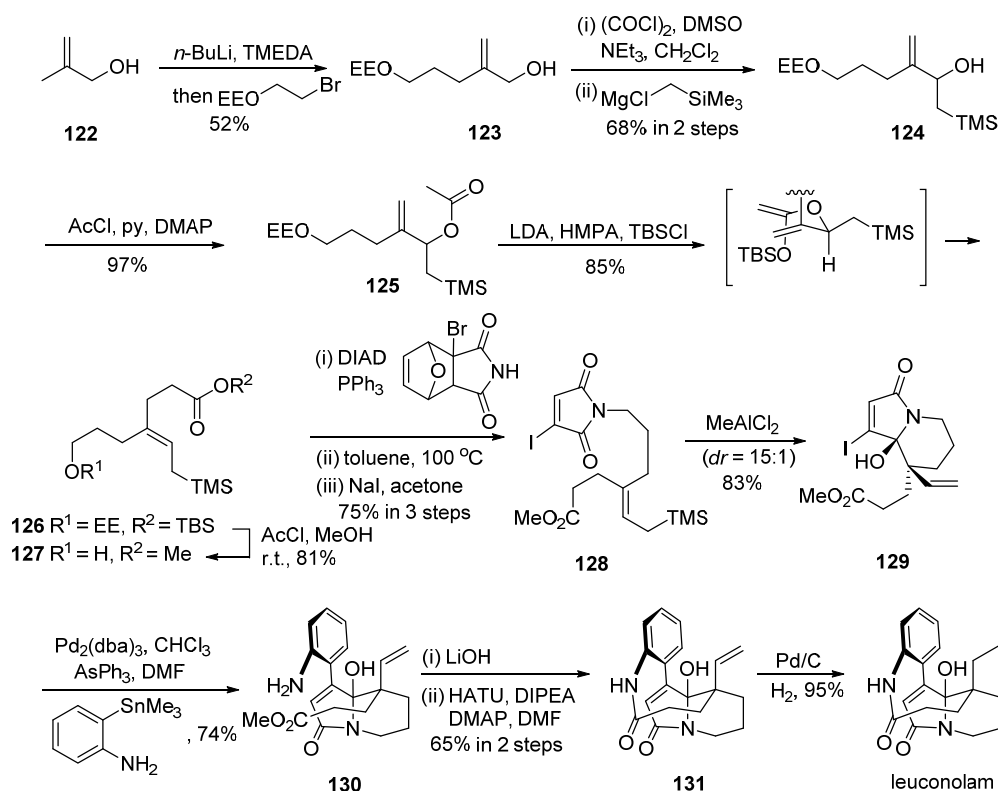
3.2 Hoyer 课题组的全合成

2013 年, 美国明尼苏达大学的 Hoyer 课题组^[20b]使用分子内烯丙基硅在路易斯酸催化条件下对马来酰亚胺加成构建季碳中心的策略完成了 leuconolam 的全合成 (Scheme 18)。

原料 **122** 与正丁基锂反应产生双负离子之后, 在碳负端发生取代反应延长碳链得到化合物 **123**, 接着使用 Swern 氧化将烯丙醇氧化为醛, 与格氏试剂反应延长碳链得到化合物 **124**; 该化合物在乙酯化后通过 Ireland-Claisen 重排反应制备了具有特定构型的取代烯烃 **126**, 该产物在酸性条件下发生费舍尔甲酯化并脱掉伯醇的乙氧基乙基 (EE) 保护之后, 与酰胺片段经过 Mitsunobu 反应偶联, 然后通过逆狄尔斯-阿尔德 (D-A) 反应释放不饱和双键并发生碘离子置换之后得到环化前体 **128**, **128** 在路易斯酸催化下发生烯丙基碳正离子环化反应得到关键中间体 **129**; 化合物 **129** 发生 Stille 偶联



图式 17 Banwell 课题组对 leuconolam 的全合成
Scheme 17 Banwell's total synthesis of leuconolam



图式 18 Hoyer 课题组对 leuconolam 的全合成

Scheme 18 Hoyer's total synthesis of leuconolam

以及大环酰胺化反应后得到化合物 **131**, 最终通过氢化还原生成了 leuconolam.

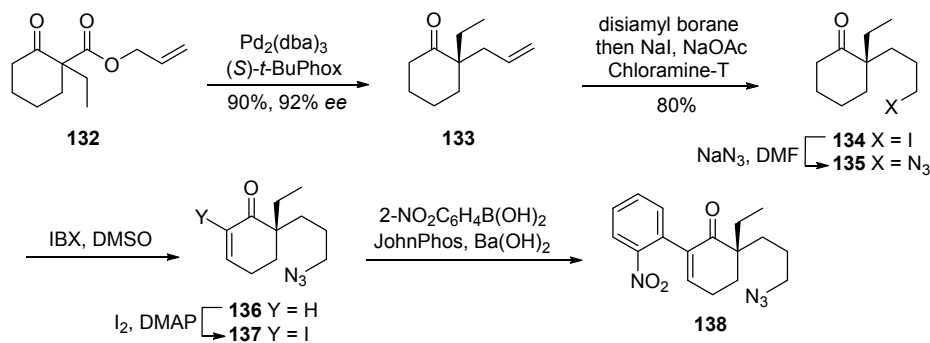
4 以 Mersicarpine-leuconoxine-leuconolam 系列生物碱作为目标分子的集合合成策略

4.1 祝介平课题组的集合式合成

2013 年瑞士洛桑理工学院的祝介平课题组^[11]首次报道了对 (–)-mersicarpine, (–)-scholarisine G (又名 leuconodine B), (+)-melodinine E, (–)-leuconoxine 和 (–)-leuconolam 的集合式合成. 他们从一个邻双羰基高

级中间体出发, 通过对环化条件的精美调控, 完成了对这组天然产物中不同骨架类型的巧妙构筑.

他们利用 Stoltz 课题组发展的不对称烯丙基化反应, 从原料 **132** 出发得到关键的带有季碳手性中心的光学活性环己酮 **133**; 接着使用硼氢化碘化的方法将末端双键转化为碘化物 **134**, 再使用标准条件引入叠氮基团得到化合物 **135**; 化合物 **135** 与过量的 IBX 反应引入不饱和和双键后生成烯酮化合物 **136**, 该化合物在转化为烯基碘化物 **137** 之后与邻硝基苯基硼酸发生 Suzuki-Miyaura 反应得到芳基官能团化的不饱和环己酮 **138** (Scheme 19).



图式 19 祝课题组对共同中间体的制备

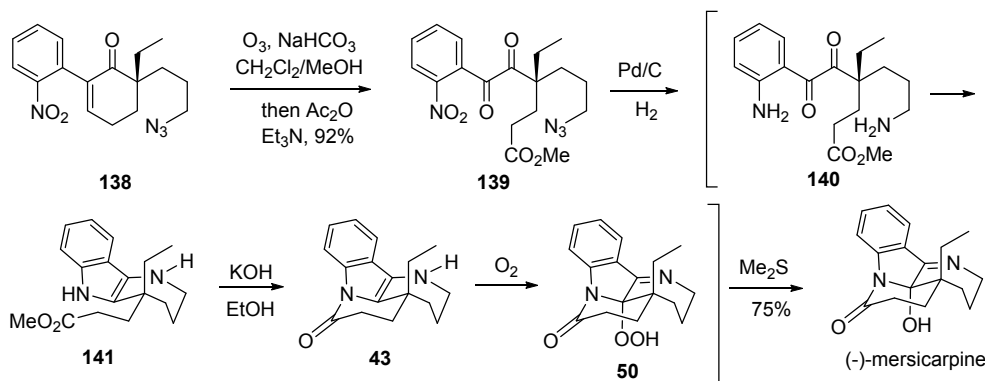
Scheme 19 Zhu's preparation of the common intermediate

从化合物 **138** 出发, 利用臭氧化反应和原位甲酯化反应顺利得到邻羰基关键通用中间体 **139**。他们首先利用氢气在 10% Pd/C 条件下还原化合物 **139** 中的硝基和叠氮基团得到化合物 **140**, 该化合物一经生成发生分子内氨基与羰基的选择性缩合环化得到 5~7 并环, 然后进一步发生对二亚胺的原位氢化还原得到了吡啶 **141**, 接下来通过添加 KOH 引发吡啶氮与甲酯中甲氧基的交换得到了 Fukuyama 高级中间体 **43**; 该化合物在氧气和接下来的二甲硫醚作用下, 途经过氧化合物 **50** 生成了 (-)-mersicarpine (Scheme 20)。

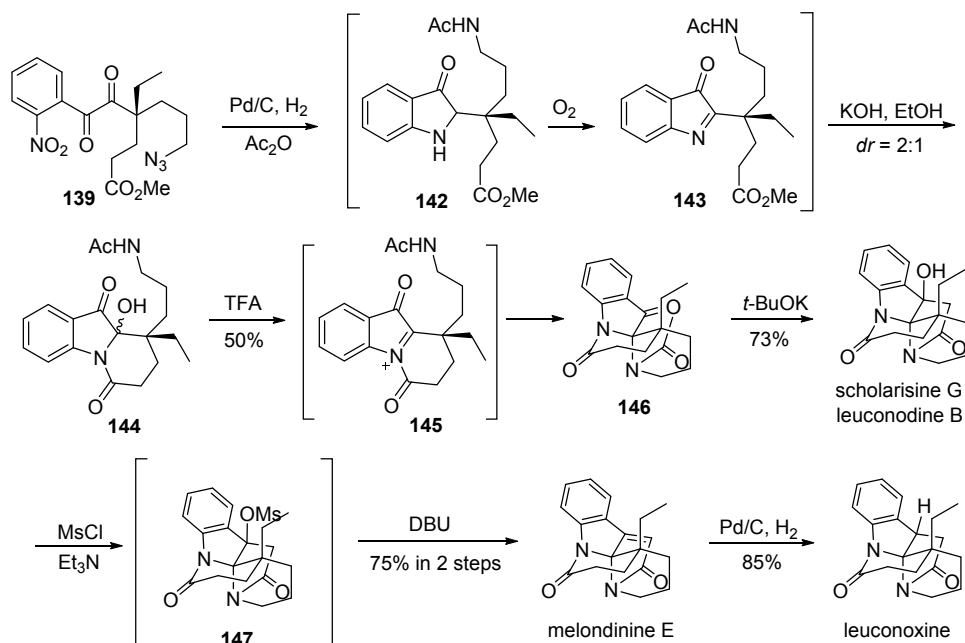
接下来他们利用对伯氮的选择性乙酰化阻断伯氮与 C(7)位酮羰基缩合的策略, 在乙酸酐参与的条件下氢化邻二酮 **139**, 得到了只有苯胺上的氮与酮羰基缩合并被氢化还原的化合物 **142**; 此化合物在脱离氢化条件之

后发生自动氧化得到不稳定化合物 **143**, 其在 KOH 作用下发生羟基对亚胺的加成和甲酯的分子内氢解得到一对非对映异构体 **144**; 化合物 **144** 在酸性条件下脱水形成的活泼亚胺中间体 **145** 被分子内的乙酰氨基捕获生成高级中间体 **146**, 接着在碱性条件下发生分子内关环得到天然产物(-)-scholarisine G; 将(-)-scholarisine G 的叔羟基活化之后在碱性条件发生消除反应得到生物碱(+)-melondinine E; 最后该产物在 Pd/C 氢化条件下转化生成(-)-leuconoxine(Scheme 21)。

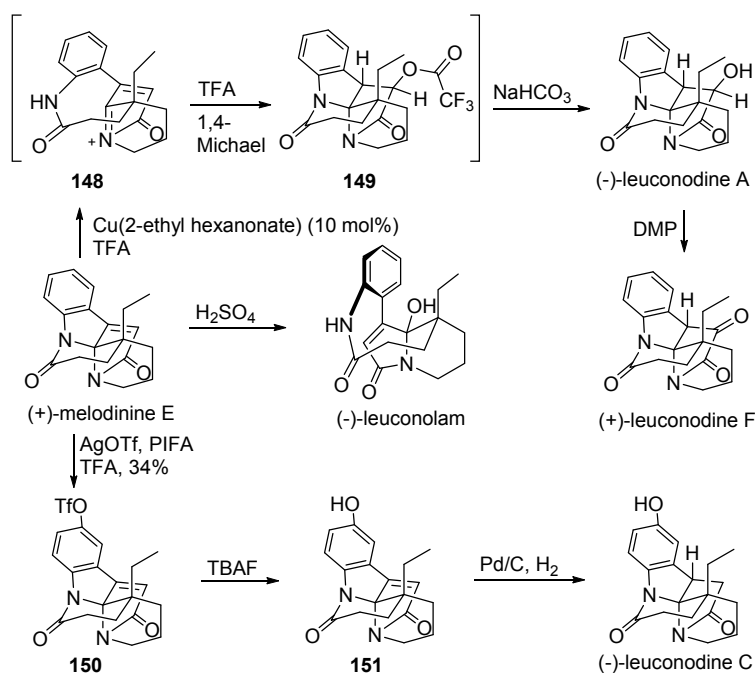
得到(+)-melondinine E 后, 祝介平课题组将其转化为 leuconodines A、C、F 以及(-)-leuconolam 等同源生物碱(Scheme 22)。在铜盐和 TFA 的作用下, (+)-melondinine E 形成亚胺正离子 **148**, 其被 TFA 以 1,4-Michael 加成方式捕获得到三氟乙酸酯化合物 **149**, 接下来在碳酸



图式 20 祝课题组对 mersicarpine 的全合成
Scheme 20 Zhu's total synthesis of mersicarpine



图式 21 祝课题组对 leuconoxine 类型生物碱的全合成
Scheme 21 Zhu's total syntheses of the leuconoxine type alkaloids



图式 22 祝课题组对 leuconolam 及其相关类型生物碱的全合成

Scheme 22 Zhu's total syntheses of leuconolam and related alkaloids

氢钠水溶液中水解三氟乙酸酯得到生物碱 (–)-leuconodine A. (–)-leuconodine A 在 Dess-Martin 反应条件下氧化得到另一个同源生物碱 (+)-leuconodine F. 此外, 在 AgOTf 的 TFA 溶液里, (+)-melodinine E 可以被苯基二氟乙基碘(PIFA)氧化得到化合物 **150**, 然后在四丁基氟化铵(TBAF)的作用下脱除三氟甲磺酰基得到酚类化合物 **151**, 其 α,β -不饱和五元内酰胺的双键在钯碳催化氢化作用下还原得到 (–)-leuconodine C. 最后, (+)-melodinine E 还在硫酸的催化作用下, 成功转化为了 (–)-leuconolam.

该课题组完成了 mersicarpine, leuconodines A、B、C、F, melodinine E, leuconoxine 和 leuconolam 的集合式立体选择性全合成. 他们利用 Stoltz 发展的方法快速构建了光学活性的关键中间体. 随后巧妙地通过控制钯碳氢化条件, 利用烷基伯胺和芳香伯胺的反应性差异, 通过加入醋酸酐形成酰胺的操作, 选择性地控制串联环化反应构筑了不同的多环骨架体系. 在此合成工作中, 他们运用了大量的串联反应过程, 使得整个合成路线简洁高效, 深深地体现了他们对反应过程的精确理解和对实验过程的精准控制. 他们在成功合成该系列单萜吲哚生物碱的同时, 还完美地展现了这些天然产物之间可能的生源关系, 对这类天然产物的研究做出了巨大的贡献!

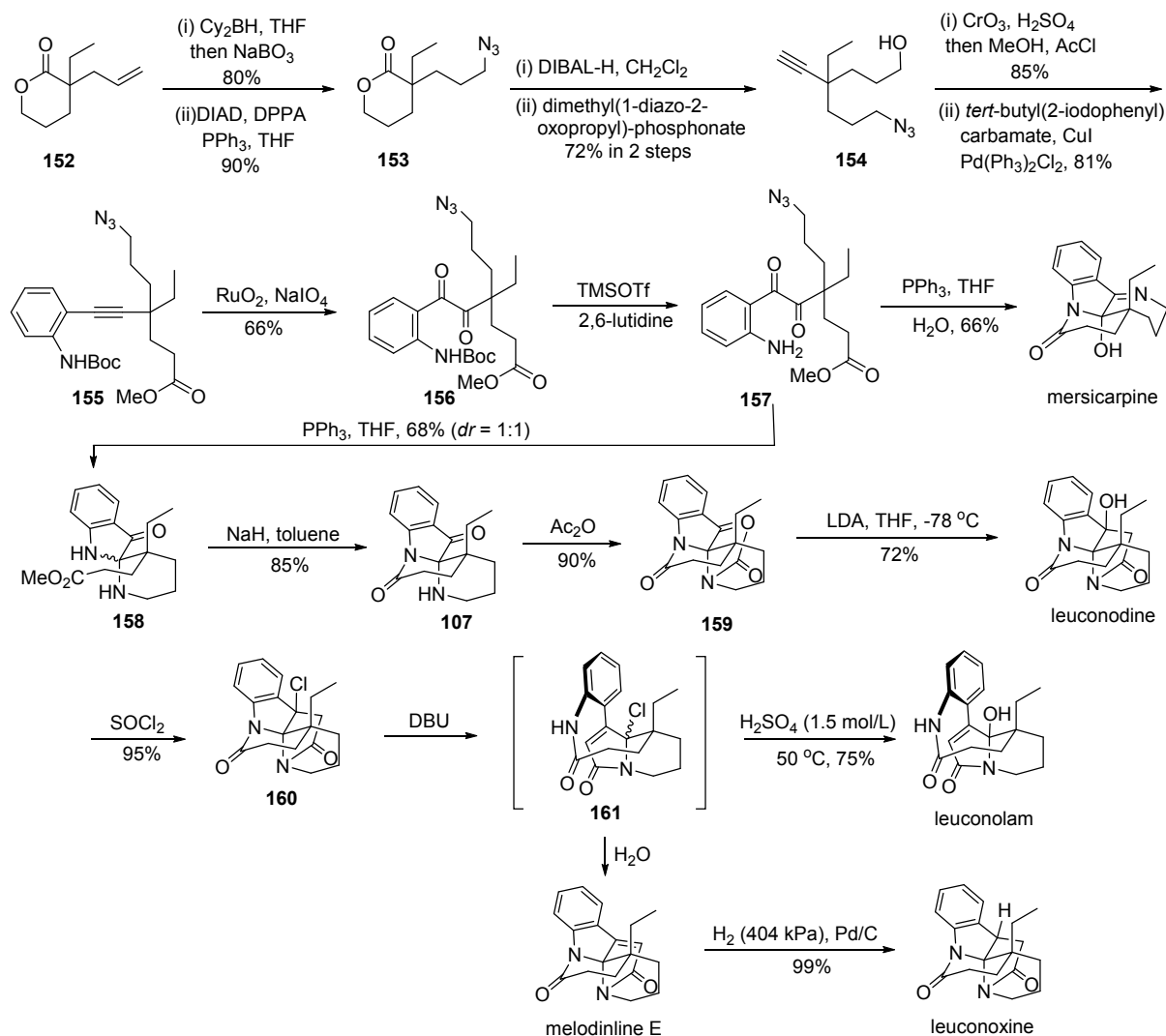
4.2 梁广鑫课题组的集合式合成

2014 年, 梁广鑫课题组^[12b]也报道了对 Leuconolam-leuconoxine-mersicarpine 生物碱的集合式合成. 此合成

工作利用了和祝介平课题组类似的策略: 即从一个通用中间体出发, 通过对环化过程的控制以完成对天然产物不同环系结构的合成. 在此过程中, 他们充分利用了 Staudinger 还原的特点, 利用水作为成环过程的“调控开关”, 在有水或无水的条件下, 选择性的生成了天然产物的不同核心骨架结构(Scheme 23).

他们的合成以已知化合物 **152** 为原料, 经过硼氢化氧化以及 Mitsunobu 反应得到叠氮化物 **153**, DIBAL-H 还原内酯到醛, 使用 Ohira-Bestmann 试剂形成末端炔 **154**, 然后在琼斯氧化和 Fischer 酯化条件下得到甲酯, 接着与 Boc 保护的邻碘代苯胺发生 Sonogashira 偶联, 得到化合物 **155**, 该化合物在钌催化作用下发生炔烃的氧化得到了邻双羰基化合物 **156**. 该化合物在 TMSOTf, 2,6-lutidine 条件下脱去 Boc 得到关键环化前体 **157**.

高级中间体 **157** 在有水参与的 Staudinger 还原反应条件下一步得到 mersicarpine. 该反应充分利用了环化底物的氧化态, 在简单的反应条件下一步形成三个环, 简洁高效的生成了与环化底物氧化态一致的天然产物. 而在无水参与的 Staudinger 反应条件下, 底物 **157** 因为发生氮杂 Wittig 反应以及苯胺对新生成亚胺的捕获而得到一对无法分离的缩酮胺异构体 **158**; 该对异构体在氢化钠和甲苯加热条件下发生两个异构体之间的相互转化及对甲酯的分子内氨解而以高收率生成了 leuconoxine 型生物碱的核心结构 **107**. 此重要中间体 **107** 在发生仲氨的乙酰化之后, 通过分子内酰胺烯基负



图式 23 梁课题组对 Leuconolam-leuconoxine-mersicarpine 型生物碱的集合式全合成

Scheme 23 Liang's collective total syntheses of Leuconolam-leuconoxine-mersicarpine type alkaloids

离子对酮羰基的分子内加成反应高效制备了天然产物 leuconodine; 之后该天然产物在二氯亚砷作用下氯代得到中间体 **160**, 其在 DBU/THF 条件下发生消除和环系的扩环得到不稳定中间体 **161**, 该化合物在水溶液中室温搅拌得到天然产物 melodinine E, 而在酸性条件下加热则得到天然产物 leuconolam. Melodinine E 在 Pd/C 氢化作用下, 接近当量的转化为 leuconoxine.

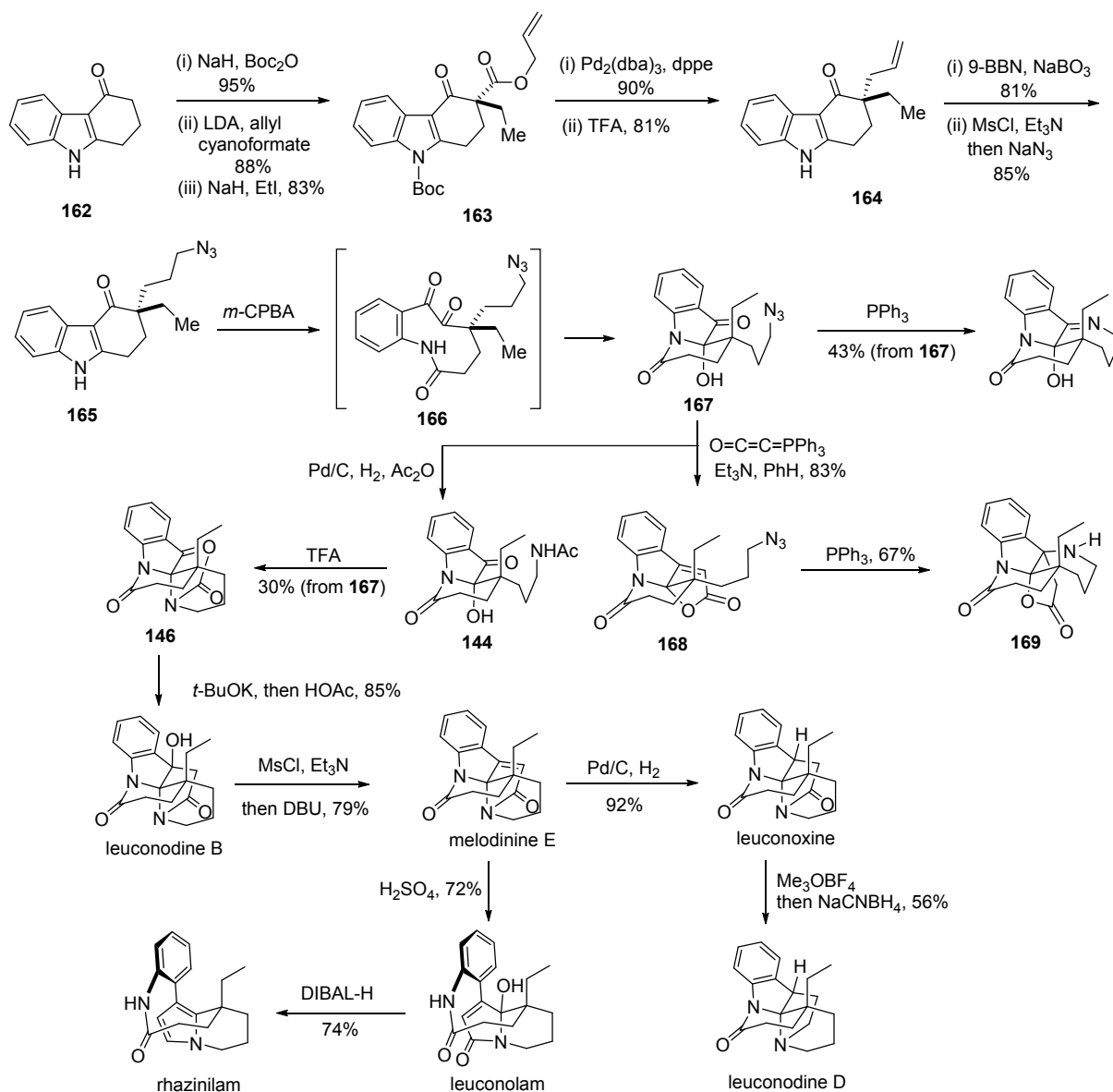
在此工作中, 通过与美国加州理工大学的 Brian Stoltz 课题组合作制备光学活性的起始原料 **152**, 该课题组亦实现了该系列天然产物的形式不对称合成.

4.3 戴明骥课题组的集合式合成

2014 年美国普度大学的戴明骥课题组^[13]报道了对 mersicarpine, leuconodine B, leuconodine D, leuconoxine, melodinine E, leuconolam 以及 rhazinal 等吲哚单萜生物碱的集合式合成. 其关键策略是通过吲哚中间体的 Witkop-Winterfeldt 氧化反应得到含有邻二羰基的九元

环内酰胺共同中间体, 进而通过其在不同条件下的关环反应而合成了该系列不同骨架类型的天然产物(Scheme 24).

他们从简单吲哚 **162** 出发, Boc 保护吲哚上的氮原子之后, 将之转化为烯丙基化底物 **163**, 该底物在钯催化作用下顺利构建季碳中心得到化合物 **164**; 接下来通过对末端双键采用硼氢化氧化、羟基活化、以及叠氮取代之后得到化合物 **165**; 该化合物在 *m*-CPBA 作用下顺利发生 Witkop-Winterfeldt 氧化反应得到了含有 1,2-邻羰基以及内酰胺的九元环中间体 **166**, 该化合物在生成后发生分子内缩合反应得到高级关键中间体 **167**, 其在 Staudinger 反应还原叠氮条件下发生氮杂-Wittig 反应得到 mersicarpine. 此外, 如果中间体 **167** 在乙酸酐存在条件下发生 Pd/C 催化的氢化反应, 则得到伯胺酰基化产物 **144**, 该化合物在 TFA 的催化作用下发生环化反应得到祝课题组反应路线高级中间体 **146**; 从该高级中间体



图式 24 戴课题组对 Leuconolam-leuconoxine-mersicarpine 型生物碱的集合式全合成

Scheme 24 Dai's collective total syntheses of Leuconolam-leuconoxine-mersicarpine type alkaloids

出发,在祝课题组反应条件下,他们顺利制备了 leuconodine B, melolinine E, leuconoxine, 以及 leuconolam. 接下来他们通过对 leuconolam 以及 leuconoxine 的选择性还原,还成功完成了 rhazinilam 和 leuconodine D 的全合成. 此外,他们在尝试另外一种合成 rhazinilam 的思路时,还通过串联环化反应从化合物 **167** 高效制备了不饱和内酯 **168**, 该化合物在叠氮基团被还原之后发生 Michael 加成而得到了一个新颖的多环化合物 **169**.

戴课题组虽然报道的是外消旋合成,但其用到的烯丙基化制备 **164** 的策略完全有机会利用光学活性催化剂实现该化合物的不对称合成,从而完成该系列生物碱的不对称合成.

5 总结与展望

迄今为止,夹竹桃科吲哚单萜生物碱天然产物已分离得到 2000 个化合物,他们丰富的多环骨架以及连续的手性中心结构使其合成具有很大的挑战性和趣味性. 有关它们的合成研究文献报道不多,最近几年才陆续出现. 值得注意的是,这其中华人有机化学家对这类化合物的合成研究做出了突出的贡献. 相信在不久的将来,这一领域的合成研究会涌现出更多精巧简洁的解决方案,以进一步推动这类生物碱的功能化研究,最终在化学生物学及药物化学的相关研究上起到积极正面的影响.

References

- [1] (a) Goh, S. H.; Ali, A. R. M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2501.
 (b) Hájíček, J.; Czech, Collect. *Chem. Commun.* **2011**, 76, 2023.
 (c) Ishikura, M.; Abe, T.; Choshi, T.; Hibino, S. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, 30, 694.
 (d) Low, Y.-Y.; Hong, F.-J.; Lim, K.-H.; Thomas, N. F.; Kam, T.-S. *J. Nat. Prod.* **2014**, 77, 327.
- [2] (a) Kam, T.-S.; Subramaniam, G.; Lim, K.-H.; Choo, Y.-M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5995.
 (b) Gan, C.-Y.; Low, Y.-Y.; Thomas, N. F.; Kam, T.-S. *J. Nat. Prod.* **2013**, 76, 957.
- [3] Abe F.; Yamauchi, T. *Phytochemistry* **1994**, 35, 169.
- [4] (a) Feng, T.; Cai, X.-H.; Zhao, P.-J.; Du, Z.-Z.; Li, W.-Q.; Luo, X.-D. *Planta Med.* **2009**, 75, 1537.
 (b) Gan, C.-Y.; Low, Y.-Y.; Thomas, N. F.; Kam, T.-S. *J. Nat. Prod.* **2013**, 76, 957.
- [5] Feng, T.; Cai, X.-H.; Liu, Y.-P.; Li, Y.; Wang, Y.-Y.; Luo, X.-D. *J. Nat. Prod.* **2010**, 73, 22.
- [6] Goh, S. H.; Wei C.; Ali, A. R. M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3483.
- [7] For selected syntheses of other alkaloids bearing dearomatized indole moiety, see:
 (a) Han S.; Movassaghi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 10768.
 (b) Zhang, X.; Mu, T.; Zhan, F.; Ma L.; Liang, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 6164.
 (c) Zhan, F.; Liang, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 1266.
 (d) Li, S.; Han, J.; Li, A. *Acta Chim. Sinica* **2013**, 71, 295.
 (e) Sun, Y.; Li, R.; Zhang W.; Li, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 9201.
 (f) Sun, Y.; Chen, P.; Zhang, D.; Baunach, M.; Hertweck, C.; Li, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 9012.
- [8] Magolan, J.; Carson C. A.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1437.
- [9] Nakajima, R.; Ogino, T.; Yokoshima S.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1236.
- [10] (a) Iwama, Y.; Okano, K.; Sugimoto, K.; Tokuyama, H. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2320.
 (b) Iwama, Y.; Okano, K.; Sugimoto, K.; Tokuyama, H. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 9325.
- [11] (a) Xu, Z.; Wang, Q.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 19127.
 (b) Xu, Z.; Wang Q.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 6712.
- [12] (a) Lv, Z.; Li, Z.; Liang, G. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1653.
 (b) Li, Z.; Geng, Q.; Lv, Z.; Pritchett, B. P.; Baba, K.; Numajiri, Y.; Stoltz, B. M.; Liang, G. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 236.
- [13] Yang, Y.; Bai, Y.; Sun, S.; Dai, M. *Org. Lett.* **2014**, 16, 6216.
- [14] Biechy, A.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2800.
- [15] (a) Zhong, X.; Li Y.; Han, F.-S. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 9784.
 (b) Zhong, X.; Qi, S.; Li, Y.; Han, F.-S. *Tetrahedron* **2015**, 71, 3734.
- [16] Pfaffenbach, M.; Gaich, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 3427.
- [17] Umehara, A.; Ueda, H.; Tokuyama, H. *Org. Lett.* **2014**, 16, 2526.
- [18] Higuchi, K.; Suzuki, S.; Ueda, R.; Oshima, N.; Kobayashi, E.; Tayu, M.; Kawasaki, T. *Org. Lett.* **2015**, 17, 154.
- [19] Pfaffenbach, M.; Gaich, T. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 6355.
- [20] (a) Banwell, M. G.; Beck, D. A. S.; Willis, A. C. *ARKIVOC* **2006**, (iii), 163.
 (b) Izgu, E. C.; Hoye, T. R. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 2262.
- [21] For representative total syntheses of rhazinilam, see:
 (a) Ratcliffe, A. H.; Smith, G. F.; Smith, G. N. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 5179.
 (b) Magnus, P.; Rainey, T. *Tetrahedron* **2001**, 57, 8647.
 (c) Johnson, J. A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6321.
 (d) Johnson, J. A.; Li, N.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6900.
 (e) Bowie, A. L.; Hughes, C. C.; Trauner, D. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5207.
 (f) Liu, Z.; Wasmuth, A. S.; Nelson, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10352.
 (g) Bowie, A. L.; Trauner, D. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1581.
 (h) Gu, Z.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4224.
 (i) McMurray, L.; Beck, E. M.; Gaunt, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 9288.
 (j) Gualtierotti, J.-B.; Pasche, D.; Wang Q.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 9926.
- [22] Décor, A.; Bellocq, D.; Thoison, O.; Lekieffre, N.; Chiaroni, A.; Ouazzani, J.; Cresteil, T.; Guéritte, F.; Baudoin, O. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 1558.
- [23] Li, Z.; Liang, G. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 242.
- [24] (a) Li, H.; Cheng, B.; Boonnak, N.; Padwa, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 67, 9829.
 (b) Li, H.; Bonderoff, S. A.; Cheng, B.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 392.

(Zhao, X.)