Spirotryprostatin 类生物碱的合成研究进展

马养民* 范超

(陕西科技大学化学与化工学院 教育部轻化工助剂化学与技术重点实验室 西安 710021)

摘要 Spirotryprostatin 类生物碱是一类具有螺环吲哚二酮哌嗪结构的生物碱, 其结构特点是吲哚部分和二酮哌嗪部分通过一个螺碳原子手性中心相连。由于具有这样特殊的结构使得螺环吲哚二酮哌嗪化合物具有一些生理和药理活性, 尤其对细胞周期有较好的抑制活性。近年来, spirotryprostatin 类生物碱的合成得到了广泛的研究, 根据其结构中螺环手性中心形成的方法不同, 对 spirotryprostatin 类生物碱的全合成研究进展进行综述。

关键词 spirotryprostatin; 螺环吲哚二酮哌嗪; 生物碱; 生物活性; 全合成

Progress in the Synthesis of Spirotryprostatin Alkaloids

Ma, Yangmin* Fan, Chao

(Key Laboratory of Auxiliary Chemistry & Technology for Chemical Industry, Ministry of Education, College of Chemistry & Chemical Engineering, Shaanxi University of Science & Technology, Xi'an 710021)

Abstract Spirotryprostatin is one of the alkaloids which contains the spiro-indolyl diketopiperazine structure. It is structurally characterized by indole moiety connected to diketopiperazine moiety via the spiro quaternary carbon chiral center. The combination of the structure of spiro-indolyl and diketopiperazine has demonstrated the special physiological and pharmacological activities, especially the excellent inhibitory activity to cell cycle. In recent years, The synthesis of spirotryprostatin has attracted much attention, according to the formation of the spirocyclic chiral center. The total synthetic efforts towards spirotryprostatin alkaloids are presented.

Keywords spirotryprostatin; spiro-indolyl diketopiperazine; alkaloid; biological activity; total synthesis

Spirotryprostatin 类生物碱化合物是螺环吲哚二酮哌嗪类生物碱的一个重要类型^[1], 其基本骨架是由螺环吲哚结构和二酮哌嗪结构构成的五环结构(图 1), 包括多个手性中心。该类化合物的合成难点通常是很难有效地控制环系统的立体构型, 尤其是 3 位螺环手性中心立体构型的构建。Spirotryprostatin 类生物碱结构中的螺环吲哚结构和二酮哌嗪结构是很多合成和天然药物的关键结构^[2~7], 具有这两种结构的化合物都具有较好的生物活性^[8~12], 如含有螺环吲哚结构的化合物具有抗肿瘤、抗菌、抗-HIV 和抗疟疾等生物活性^[13]; 含有二酮哌嗪结构的化合物则具有细胞毒性、抗菌、抗真菌、防癌等生物活性^[14]。Spirotryprostatin 类生物碱化合物同时具有这两个关键的结构, 且具有良好的生物活性, 因此, 自发现之初就引起了化学家们的广泛关注, 但目前螺环吲哚化合物在临床研究中还处于细胞实验阶段^[15,16], 暂

时还未有开发成上市产品的报道。

图 1 Spirotryprostatin 类生物碱的基本结构

Figure 1 Basic structure of spirotryprostatin alkaloids

Spirotryprostatin 类生物碱最早是 Osada 等^[17]从烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*)的发酵液中分离得到的, 首次分离得到了两个 spirotryprostatin 类生物碱, 分别将其命名为 spirotryprostatin A (1) 和 spirotryprostatin B (2) (图 2)。在活性测试中发现, spirotryprostatins A 和 B 能够将小鼠乳腺癌细胞(tsFT210)抑制在 G2/M 期, 最低抑制浓

* E-mail: mym63@sina.com

Received March 18, 2016; revised May 17, 2016; published online June 1, 2016.

Project supported by the Scientific Research Project Item for Key Laboratory of Shaanxi Province Education Department (No. 2010JS056).

陕西省教育厅重点实验室(No. 2010JS056)资助项目。

图 2 几种 spirotryprostatin 类生物碱的结构式
Figure 2 Structures of several spirotryprostatin alkaloids

度分别为 197.5 和 14.0 $\mu\text{mol/L}$, 并确认其对人类慢性粒细胞性白血病(K562)细胞和人类早幼粒细胞白血病(HL-60)细胞具有细胞毒性^[18]。这些都暗示我们 spirotryprostatin 类生物碱可以作为新的药物筛选的先导化合物。此后又有人陆续分离得到了其它的 spirotryprostatin 生物碱。2008 年, Wang 等^[19]从海参体内内生的烟曲霉真菌中又分离得到 3 种该类化合物 spirotryprostatins C~E (4~6)(图 2), 并运用噻唑蓝(MTT)比色法和细胞存活率(SRB)测试法进行了抗肿瘤活性研究, 结果表明三个化合物对细胞系均有抑制作用。2012 年, Afyattullov 等^[20,21]又在海洋隔离种群的烟曲霉真菌中分离得到了 spirotryprostatin F (7)和 spirotryprostatin G (8)(图 2)。研究发现 spirotryprostatin F 对植物的生长周期具有刺激或者抑制作用, 而 spirotryprostatin G 则没有这些作用。spirotryprostatin 类生物碱生物活性的多样性引起了科学家对其合成研究的兴趣。从 1998 年首次报道^[22] spirotryprostatin A 的全合成至今, 已经建立了很多合成 spirotryprostatin 类生物碱的方法。目前只有少量的文献报道涉及了 spirotryprostatin 类生物碱的全合成^[1,23], 但是还没有一个系统的针对性的报道, 本文将对 1998 年至今有关 spirotryprostatin 类生物碱的全合成方法进行综述。

1 Spirotryprostatin 类生物碱的合成

自 spirotryprostatin 类生物碱被发现以来, 已经有很

多课题组用不同的方法对其全合成进行了研究。这些全合成的范围不仅仅局限于最初分离得到的 spirotryprostatin 类生物碱, 而且包括对其结构进行修饰的一些全合成^[24], 通过对其结构进行修饰, 期望可以得到一批药效更强的 spirotryprostatin 类生物碱的新药。Spirotryprostatin 类生物碱结构中螺-C 原子的形成是合成 spirotryprostatin 类生物碱的基础, 也是合成中最重要环节。目前所运用的方法主要有氧化重排法、1,3-偶极环加成法和钨催化法等一些方法。所以本文将按照螺-C 原子的形成方式对 spirotryprostatin 类生物碱的合成进行分类综述。

1.1 氧化重排法

1998 年 Danishefsky 等^[22,25]第一次报道了 spirotryprostatin A (1)的全合成, 一年之后又报道了一个改进的合成方法, 成功合成了 spirotryprostatin A (1)及其类似物 demethoxyspirotryprostatin A (3) (Scheme 1)。该方法利用 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)促进的氧化重排作为关键一步来形成螺环。以色氨酸甲酯 10 为起始原料, 与叔丁基硫醚醛 11 发生 Pictet-Spengler 反应成环形成 1,3-二取代-7-甲氧基-1,2,3,4-四氢- β -咔啉(12), 得到的是非对映体, 比例为 2:1。然后叔丁氧羰基(Boc)基团将哌啶结构上的 N 保护起来得到中间体 13, 13 再在 NBS 和醋酸的作用下发生氧化重排形成关键的螺环吲哚吡咯烷中间体 14, 在三氟乙酸作用下脱去保护 Boc 再与甲酸-2,2,2-三氯乙酯(*N*-Troc)脯氨酸酰氯作用形成二酮哌嗪

图式 2 Ganesan 合成 dihydrotryprostatin B 的路线 1

Scheme 2 Ganesan's 1st synthetic route for dihydrotryprostatin B

图式 3 Ganesan 合成 dihydrotryprostatin B 的路线 2

Scheme 3 Ganesan's 2nd synthetic route for dihydrotryprostatin B

在成功合成了 dihydrospirotryprostatin B (**3**)之后他们把注意力转到了 spirotryprostatin B (**2**)的合成上. 用过量的碱二异丙基氨基锂(LDA)处理得到的 **3**, 然后加入苯基溴化硒反应生成包括原料 **3**, spirotryprostatin B (**2**)和 **26~28** 共五个化合物, spirotryprostatin B (**2**)的单步产率为 2%. 为了提高 spirotryprostatin B (**2**)的整体产率, Ganesan 等又对副产物 **26** 进行进一步处理使其再次部分转化为 spirotryprostatin B (**2**), 该步产率为 6%, 最终总产率为 2% (Scheme 4).

2013 年本课题组^[29]报道了运用氧化重排法合成一系列的 spirotryprostatin A (**1**)的衍生物的全合成方法, 共经 6 步以较高的产率得到了一系列的 spirotryprostatin A (**1**)的类似物. 其中关键一步是运用结晶诱导非对称转化(CIAT)将中间体 **33** 的非对映异构体的混合物转化为结构单一的产物^[30]. 具体路线如下: 以色氨酸 **31** 为起始原料与氯化亚砷和甲醇反应得到色氨酸甲酯盐酸盐 **32**, **32** 接着与取代的醛发生 Pictet-Spengler 反应得到 1-取代-1,2,3,4-四氢- β -咔唑-3-羧酸酯的盐酸盐(**33**)的

手性混合物, 作者在这里运用 CIAT 的方法将混合物 **33** 转化为构型单一的产物 *cis*-**33** 或者 *trans*-**33**, **33** 再和 *N*-Fmoc-*L*-脯氨酸酰氯发生 Schotten-baumann 反应形成二肽中间体 **34**, 接着在 NBS 作用下发生氧化重排得到螺环吲哚吡咯烷中间体 **35**, **35** 在吗啡啉作用下脱去保护基 Fmoc 并关环得到最终目标产物 **36**. 当中间体 **33** 是 1-脂肪烃取代-1,2,3,4-四氢- β -咔唑-3-羧酸酯的盐酸盐时, 该方法能有效地将其合成 18 位是脂肪烃取代的 spirotryprostatin A 的衍生物 **36**, 但是当 **33** 为 1-芳香烃取代-1,2,3,4-四氢- β -咔唑-3-羧酸酯的盐酸盐时, 并不能形成 3 位的螺环, 而是得到一系列吲哚-2-取代的开环化合物 **37** (Scheme 5).

1.2 1,3-偶极环加成法

1,3-偶极环加成法是构建螺环立体中心非常有效的方法^[9,31~34], 并且已经应用到了很多天然产物及其类似物的全合成中^[35~38]. 2000 年, Williams 等^[39]首次报道了 1,3-偶极环加成法应用于(+)-spirotryprostatin B (**38**)和

图式 4 Ganesan 合成 spirotryprostatin B 的路线
Scheme 4 Ganesan's synthetic route for spirotryprostatin B

图式 5 本课题组合成 spirotryprostatin A 衍生物的路线
Scheme 5 Our synthetic route for spirotryprostatin A derivatives

(-)-*ent*-spirotryprostatin B (**2**)的全合成,紧接着在2002年又改进了该方法^[40]. Williams等用非对映选择性(enantiospecific)的甲亚胺叶立德参与的1,3-偶极环加成反应合成了(+)-spirotryprostatin B (**38**)和(-)-*ent*-spirotryprostatin B (**2**),总路线为9步,产率为11%. 首先将噁嗪酮**39**、醛和羟吡啶基亚乙酸乙酯**40**溶于甲苯中,分子筛存在下噁嗪酮和醛首先形成亚胺叶立德中间体**41**,然后与羟吡啶基亚乙酸乙酯进行1,3-偶极环加成反应形成螺环中间体**42**. 此后经过手性拆分、内酯的开环、Schotten-Baumann反应、酰胺化、消除反应、脱羧反应和异构化等步骤,最终得到目标化合物(-)-spirotryprostatin B (**2**) (Scheme 6). 而(+)-*ent*-spirotryprostatin B (**38**)则是由噁嗪酮的外消旋体(5*R*,6*S*)作为底物以同样的方法合成的. 其中,前者是自然界存在的化合物,而后者是人工合成的,二者区别在于在1,3-偶极环加成过程中,相关手性基团的空间选择发生偏转,从而产生相反构型,在后续进行的抗肿瘤活性研究中,他们发现两种化合物的作用效果和机制都存在很大差异. 这个结果表明,尽管二者存在着结构的相似性,但却是两种不同作用机制的化合物,这可能为拓展该类化合物的药用前景提供有效支持.

2004年Williams等^[41,42]再次报道了spirotryprostatin A (**1**)的全合成路线. 该合成方法与之前合成spirotryprostatin B (**2**)的方法类似,由于spirotryprostatin A (**1**)与spirotryprostatin B (**2**)结构稍有不同,所以作者这次选用6-甲氧基-3-亚甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮(**45**)代替之前的羟吡啶基亚乙酸乙酯作为1,3-偶极环加成反应的原料,然后通过与之前类似的处理得到最终产物spirotryprostatin A (**1**),产率2%. 同时作者还得到了spirotryprostatin A的两个类似物**46**和**47**,产率分别为44%和3% (Scheme 7).

2011年,Waldmann等^[43]首次报道了路易斯酸催化的spirotryprostatin A (**1**)骨架化合物的对映选择性的全合成. Cu(I)和二茂铁类配体**48**作为手性催化剂,催化6-卤-3-亚甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮(**49**)和亚苄基甘氨酸甲酯(**50**)发生对映选择性的1,3-偶极环加成反应,产生螺环吡咯烷基吡啶酮中间体**51**,然后和脯氨酸酐发生酰化作用给出中间体**52**,接着在哌啶作用下脯氨酸脱去保护基团并关环形成二酮哌嗪部分,最终合成了具有spirotryprostatin A (**1**)骨架的化合物**53** (Scheme 8). 该方法有两个主要特点:一是各步反应结束后不需要“出

图式6 Williams合成spirotryprostatin B的路线
Scheme 6 Williams's synthetic route for spirotryprostatin B

图式 7 Williams 合成 spirotryprostatin A 的路线
Scheme 7 Williams's synthetic route for spirotryprostatin A

图式 8 Waldmann 合成 spirotryprostatin A 类似物的路线
Scheme 8 Waldmann's synthetic route for spirotryprostatin A analogues

锅”进行处理,直接加料进行下一步反应,最终“一锅法”合成了目标产物;二是用很少量的 Cu(I)和二茂铁类配体就可以高效地控制产物的空间立体构型,而且对映体过量值(*ee*)最高可达到 98%^[44]。

同年, Gong 等^[45]以 2-(2-硝基苯基)丙烯酸甲酯(**54**)为原料,与甲亚胺叶立德在质子酸(**55**) (Brønsted acid)催化下发生不对称的 1,3-偶极环加成反应,共经过 10 步,得到两个非对映异构体 9,18-*bis*-episprirotryprostatin A (**56**)和 18-episprirotryprostatin A (**57**),总产率分别为 4.9%和 5.3%。首先将苯甲醛(**58**),氨基丙二酸乙酯(**59**)和 2-(2-硝基苯基)丙烯酸甲酯(**54**)在甲苯中三组分一锅法反应得到含有季碳的中间体 **60**,然后 **60** 在锌和醋酸作用下发生还原反应得到吡啶衍生物 **61**,**61**再脱保护得到吡啶螺环吡咯烷中间体 **62**,再经过脱羧反应得到 **63**,**63**和脯氨酸酰氯酰胺化得到 **64**,**64**上的脯氨酸脱去保护基团再酰胺化最终关环得到目标化合物 **56**和 **57**,产率分别为 13%和 15% (Scheme 9)。在对二者的活性测试中发现,这两个非对映异构体的活性与 spirotryprostatin

A (**1**)的活性相差不大,所以可以认为,该类化合物 C-9 和 C-18 位的构型不是影响 spirotryprostatin A (**1**)构效关系的关键因素。

1.3 钯催化法

2000 年 Overman 等^[46]从商业原料烯丙基醇(**65**)出发经过 10 步,最终以 9%的产率实现了(-)-spirotryprostatin B (**2**)的全合成。在该合成中钯催化的非对映选择性的 Heck 反应被用来构建关键的螺环中心,产生 π -烯丙基钯中间体,然后该中间体被一种反式选择性的亲核试剂捕获,最终得到期望的产物(-)-spirotryprostatin B (**2**)和它的三个立体异构体。具体工艺流程如下:作者以烯丙基醇(**65**)为起始原料与溴化镁反应生成烯丙基溴化物,然后与醋酸发生亲核取代生成二烯酸甲酯 **66**,**66**上的两个酯基被水解,再用 TBDPS 保护生成的羟基,然后在 2-碘苯胺作用下发生酰胺化作用生成酰胺化合物 **67**。这一步产率非常的好,产率为 78%。用 2-(三甲基硅)乙氧基甲基(SEM)保护酰胺 **67** 上的氮,然后脱去羟

图式 9 Gong 合成 spirotryprostatin A 非对映异构体的路线

Scheme 9 Gong's synthetic route for spirotryprostatin A diastereoisomers

基上的保护基团叔丁基二苯基硅基(TBDPS), 接着发生氧化作用给出期望的中间体醛, 再与磷酸酯 **68** 通过 Horner-Wadsworth-Emmons 反应发生偶合, 最后生成了 Heck 反应的底物 **69**, 总产率为 27%。接下来的 Heck 反应是非常困难的, 当应用 Pd/BINAP 体系(体系-1)时, 三稀发生异构化作用总是形成较稳定的全反式异构体 **70**, **70** 最终生成两个(-)-spirotryprostatin B (**2**)的非对映异构体 3-*epi*-spirotryprostatin B (**71**)和 18-*epi*-spirotryprostatin B (**72**)。另一个 Pd/(*o*-tol)₃P 体系(体系-2)会获得产率为 72%, *dr* 值为 1:1 的非对映异构体混合物 **73**、**74**, 其中 **73** 与我们所期望的目标产物构型一致, 对中间体 **73** 和 **74** 进一步处理得到期望的终产物 spirotryprostatin B (**2**)和它一个非对映异构体 3,18-bis-*epi*-spirotryprostatin B (**75**), 从而实现了 spirotryprostatin B (**2**)的全合成 (Scheme 10)。

Trost 等^[47]在 2007 年报道了用一个有效的钯催化异戊烯化的全合成路线来合成 spirotryprostatin B (**2**)。该

方法共八步, 总产率 13%, 其中最主要的一步是通过钯催化的非对映选择性的异戊烯化反应来构建关键的螺碳立体中心。该合成路线中钯催化的去羰基化反应和异戊烯化反应具有区域选择性和非对映立体选择性两个特点, 最后在标准 Trost 配体 **83** 作用下得到了期望的产物, 非立体选择性 16:1, 区域选择性 14:1。该全合成大体可分为两个部分, 第一部分是 spirotryprostatin B (**2**)结构中的后半部分二酮哌嗪结构的合成。作者以氨基丙二酸二甲酯盐酸盐 **76** 和脯氨酸 **77** 为原料反应得到二酮哌嗪部分 **78**, **78** 再发生酯化作用或者通过钯催化的烯丙基烷基化作用得到含异戊烯侧链的二酮哌嗪化合物 **79**。第二部分是氧化吡啶部分的 **81** 的合成。作者以 2-吡啶酮 **80** 为原料在甲醇钠作用下反应生成氧化吡啶 **81**。在顺利地合成这两部分结构以后, 作者将 **79** 和 **81** 这两部分结构通过“一锅法”反应偶合得到亲核试剂先导化合物 **82**, **82** 在钯催化剂和 Trost 配体 **83** 共同作用下得到期望的化合物 **84**, 然后用 PhSeOAc 处理 **84**, 晒

图式 10 Overman 合成 spirotryprostatin B 的路线

Scheme 10 Overman's synthetic route for spirotryprostatin B

化物再被双氧水氧化除去得到醋酸烯丙酯 **85**, 这一步具有较高产率. 最后的环化作用作者尝试了很多种催化条件, 最终在三甲基铝作用下产生了期望的产物 spirotryprostatin B (**2**), 产率 45%, 同时还得到了两个非对映异构体 18-*epi*-spirotryprostatin B (**72**)和 12-*epi*-spirotryprostatin B (**86**), 产率分别为 14%和 10% (Scheme 11).

2014 年, Fukuyama 课题组^[48]报道了分子内 Heck 反应作为关键一步的 spirotryprostatin A (**1**) 的全合成。该路线共有 25 步, 总产率为 3.4%。详细路线如下: 以 *L*-脯氨酸甲酯对甲苯磺酸(**87**)和 4-羟基脯氨酸(**88**)为起始原料, 发生缩合反应, 再经过四甲基哌啶氮氧化物(TEMPO)氧化给出酰胺中间体 **89**, **89** 很不稳定, 直接进行下一步将导致产率降低, 所以先对 **89** 酮基团上的羰基进行保护形成二甲基缩酮, 然后甲酸苄酯(Cbz)基团的氢解作用会引发一个自发的环化作用形成二酮哌嗪中间体 **90**, **90** 发生酸性水解作用将缩酮还原为原来的酮, 给出二酮哌嗪中间体 **91**, 用三氟甲基磺酸盐(TBSOTf)和三乙胺的结合物处理酮 **91** 给出期望的含有不饱和吡咯烷结构的中间体 **92**, 产物具有专一性, 产率达到了 99%。为了在终产物的 18 位引入烷基侧链, **92** 再和甲硅氧基乙醛(**93**)

发生 Mukaiyama 羟醛反应, 接着在三氟甲磺酸酐(TF_2O)和哌啶作用下脱水, 通过这两步反应得到不饱和的酮中间化合物 **94**, 两步总产率 70%, 异构体 $E:Z=6.6:1$. 在钯催化下 **94** 发生氢化作用给出 **95**, 经过三步连续反应 **95** 被立体选择性的转化为中间体 **96**, 除去 **96** 上的三异丙基硅基(TIPS)基团得到伯醇中间体 **97**, **97** 再发生氧化反应生成醛中间体 **98**, 接着 **98** 再和芳基格式试剂 **99** 反应, 然后被 Dess-Martin 试剂氧化给出期望的酮中间体 **100**, 作为 Heck 反应的底物, 最后在钯催化下顺利的发生了 Heck 反应, 给出中间化合物 **101**, 产率为 96%. **101** 和羟胺反应得到肟 **102**, **102** 再被转化为肟甲磺酸盐 **103**, 在 TiCl_4 作用下 **103** 很顺利地发生贝克曼重排反应给出期望的内酰胺产物 **104**, 产率 86%. 将 **104** 内酰胺上的 N 用 Boc 基团保护得到 **105**, 在 MeLi 作用下发生内酰胺的开环反应得到叔醇中间化合物 **106**, 产率 59%. **106** 再经过臭氧分解、氧化作用两步反应得到了螺环吡啶酮中间体 **107**, 最后经过脱水反应和除去保护基团 Boc 两步得到了终产物 spirotryprostatin A (**1**), 这一步的产率为 91% (Scheme 12). 虽然该路线中每一步的产率都非常的好, 但是由于反应路线较长, 导致终产率较低.

图式 11 Trost 合成 spirotryprostatin B 的路线
Scheme 11 Trost's synthetic route for spirotryprostatin B

1.4 其他方法

2000 年, Danishefsky 等^[49]以色氨酸甲酯盐酸盐 (**108**)为起始原料, 经过 8 步完成了对 spirotryprostatin B (**2**)的全合成, 总产率 4.6%。其中曼尼希反应作为形成螺环的关键一步, 在该路线中通过 *L*-色氨酸衍生物与醛发生曼尼希反应构建期望的螺环吲哚系统, 虽然成功地得到了期望产物, 但是带来了很多立体化学的问题, 因为它产生的是非对映体的混合物, 期望得到的同分异构体只能形成很少的量。在后来的反应中 *N*-Boc-*L*-脯氨酸被用来帮助非对映体混合物的分离。随后混合物通过一系列高产率的步骤被转化了, 尽管有立体化学问题存在, 但是仍然从 5.5 g 的 *L*-色氨酸甲酯原料出发最终得到了 500 μg 的 (–)-spirotryprostatin B (**2**)。具体路线如下, 以色氨酸甲酯盐酸盐 (**108**)为起始原料, 在苯酚作用下将其转化为吲哚酮化合物 **109**, **109** 再与异戊醛发生曼尼希反应得到四种具有异丁烯基侧链的螺环吲哚酮中间体 **110~113**, 这四种物质难于分离提纯, 故这一步不进行分离提纯直接进行下步。 **110~113** 的混合物再和 *N*-Boc-*L*-脯氨酸反应得到中间体 **114**, 接着又通过三步反应引入 8 位和 9 位之间的双键, 得到了三个异构体 **116~118**。其中通过硅胶柱色谱可以将 **116** 单独分离出

来, 而 **117** 和 **118** 则为不可分离的混合物. 接着再对 **116** 以及混合物 **117**、**118** 这两部分进行同样的关环反应得到最终产物 spirotryprostatin B (**2**)和 3-*epi*-spirotryprostatin B (**119**)、18-*epi*-spirotryprostatin B (**72**)两个非对映异构体异构体(Scheme 13). 该全合成路线的缺点就是缺少对 3 位和 18 位的立体控制, 导致反应过程中异构体很多, 最终使得期望产物的产率较低.

2002 年, Fuji 等^[50]运用硝基烯化作用作为关键的一步合成了 spirotryprostatin B (2), 总路线共 16 步, 总产率为 0.6%。该路线首先用吡啶衍生物 120 发生硝基烯化作用得到具有季碳中心的手性中间体 122, 122 再在氯化钛和醋酸盐作用下得到醛中间体 123, 接着再经过 Strecker 反应等三步反应得到含酯基的苯胺中间体 124, 124 继续和脯氨酸发生酰化反应得到酰胺中间体 125, 接着 125 再转化为叔醇中间体 126, 126 在对甲苯磺酸作用下反应得到期望螺环吡啶吡咯烷中间体 127, 产率 24%, 同时还有一个异构体产生。用 Danishefsky 等报道的方法处理 127 后得到了目标产物 spirotryprostatin B (2), 产率为 21% (Scheme 14)。该方法复杂且路线较长, 使得最终的产率较低。

图式 12 Fukuyama 合成 spirotryprostatin A 的路线

Scheme 12 Fukuyama's synthetic route for spirotryprostatin A

图式 13 Danishefsky 合成 spirotryprostatin B 的路线

Scheme 13 Danishefsky's synthetic route for spirotryprostatin B

Carreira 课题组^[51,52]在 2003 年报道了碘化镁催化的成环反应在(一)-spirotryprostatin B (2)的全合成中的应用。作者以重氮酮 128 为起始原料,与戊间二烯 129 在铑催化下发生环丙烷化反应得到吲哚酮环丙烷中间体 130,产率 71%。130 和亚胺 131 在碘化镁作用下得到中间体 132,产率 68%,接着仲胺脱保护给出亚胺 133。133 和 *N*-Boc-*L*-脯氨酸酰氯反应给出酰胺化合物 134,再氧化裂解得到醛化合物 135,两步产率 97%。135 继续被氧化为酸最后得到一个酯中间体 136,两步产率 89%。C—Si 键裂解得到末端炔化合物 137,钯作用下再经过氢化作用得到末端烯 138,138 最后被氧化为一个醛中间体 139。139 再和化合物 140 反应生成具有异戊烯侧链的螺环吡咯烷中间体 141,141 再用 Danishefsky 的方法经过四步得到了最终的产物 spirotryprostatin B (2) (Scheme 15)。该反应的路线总共有 16 步,反应较繁琐复杂。

Horne 课题组^[53,54]用一种新颖的基于 2-卤代色氨酸酯分子内的 *N*-酰亚胺离子螺环化的方法合成了许多螺环吲哚天然产物。2004 年, Horne 等^[53]发表了 spirotryprostatin B (2)的全合成方法,共 7 步,总产率为 4.9%。以色氨酸甲酯 10a 为起始原料,与 *N*-氯代丁二酰亚胺(NCS)反应生成 2-氯色氨酸甲酯 142,142 再和异戊烯醛 19 反应生成亚胺 143,143 在 *N*-Troc-脯氨酸酰氯的作用下发生酰化作用诱导螺环环化的发生,形成螺环结构中间体 144。与经典的氧化重排反应不同的是,本反应中吲哚的 2 位被卤素阻碍了,导致亲电试剂进攻吲哚的 3 位产生螺环。接着 Troc 基团在锌的作用下离去产生了 dihydrospirotryprostatin B (3),产率为 37%,以及三个异构体 24、145、146,最后作者用一种非氧化性的方法将 dihydrospirotryprostatin B (3)转化为 spirotryprostatin B (2),产率为 20%,同时还得到了两个螺环吲哚二酮哌嗪副产物 28、147,产率分别为 20%、15% (Scheme 16)。

图式 14 Fuji 合成 spirotryprostatin B 的路线
Scheme 14 Fuji's synthetic route for spirotryprostatin B

图式 15 Carreira 合成 spirotryprostatin B 的路线
Scheme 15 Carreira's synthetic route for spirotryprostatin B

图式 16 Horne 合成 spirotryprostatin B 的路线

Scheme 16 Horne's synthetic route for spirotryprostatin B

Horne 课题组^[54]在 2004 年又发表了 spirotryprostatin A (1) 的全合成, 同样是用 2-卤代色氨酸酯分子内的 *N*-酰亚胺离子螺环环化的方法, 总路线只需 4 步, 终产率为 6.2%。在 spirotryprostatin A (1) 的全合成过程中, 作者首先用 2 equiv. 的 NBS 处理色氨酸甲酯溴酸盐(148)得到 2,5-和 2,6-二溴取代的色氨酸甲酯 149 和 150, 149 和 150 难以分离纯化, 故没有分离直接投入下步反应。149 和 150 先与异戊烯醛 19 反应, 接着在 *N*-Troc-脯氨酸酰氯的作用下发生酰化作用诱导螺环环化的发生, 形成螺环结构 151、152, Troc 基团在锌的作用下离去产生了 5 位和 6 位溴取代的 spirotryprostatin A (1) 的衍生物 153 和 154, 最后作者使用一种铜催化的甲氧基化法将 153 和 154 上的溴转化成甲氧基, 最终 153 生成了 spirotryprostatin A (1) 和异构体 155, 产率分别为 11% 和 17%, 154 生成了螺环吡啶二酮哌嗪副产物 156 和 157, 产率分别为 14% 和 21% (Scheme 17)。

2011 年, Procter 等^[55]报道了碘化钐引发的串联反应在合成螺环吡啶骨架化合物上的应用, 作者运用该方法成功合成了 18-苯基取代的 spirotryprostatin A (1) 的类似物, 全合成路线共 10 步, 总产率 13.7%~16.3%。作者以

酰胺化合物 158 为起始原料, 经过两步反应得到吡啶酮中间体 159, 接着再用 SmI_2 处理 159 得到螺环吡啶酮中间体 160, 是两个非对映异构体, 比例为 4:1, 产率 77%。160 上的烯烃发生氧化裂解给出醛中间体 161, 再经过氧化反应、酯化反应、去苄基化反应得到甲酯中间体 162, 162 再和 *N*-Troc-*S*-脯氨酸偶合得到化合物 163, 接着除去保护基团 Troc 引发关环反应得到终极产物 164, 两个 18-苯基取代的 spirotryprostatin A 的衍生物 164a 和 164b。作者在初步的生物活性测试中发现, 中间体化合物 162 表现出与 spirotryprostatin A (1) 相似程度的生物活性, 这可能为研究 spirotryprostatin 类化合物生物活性的构效关系起到一定的指引作用 (Scheme 18)。

2 结论与展望

迄今为止, 已经有很多种方法被应用到了 spirotryprostatin 类生物碱的全合成当中, 得到了一系列 spirotryprostatin 类化合物 (如表 1 所示)。但是一些方法如氧化重排一直受到选择性问题的困扰, 有些方法虽表现出很好的非对称合成的潜力, 比如铜和银催化的偶极环加成反应, 但是偶极环加成反应需要首先制备效果显

图式 17 Horne 合成 spirotryprostatin A 的路线
Scheme 17 Horne's synthetic route for spirotryprostatin A

图式 18 Procter 合成 spirotryprostatin A 类似物的路线
Scheme 18 Procter's synthetic route for spirotryprostatin A analogues

表 1 spirotryprostatin 生物碱的全合成总结
Table 1 Summary of total syntheses of spirotryprostatin alkaloids

小组名	发表年份	线性最长步骤数	总收率/%	关键反应
Danishefsky 小组	1998	8	10	β -咔啉衍生物的氧化重排
Ganesan 小组	2000	10	2.0	
马养民小组	2013	6	36~45	
Williams 小组	2000	9	11	1,3-偶极环加成
Williams 小组	2004	12	2.0	
Waldmann 小组	2011	3 (one pot)	18~63	
Gong 小组	2011	10	4.9~5.3	
Overman 小组	2000	10	9.0	钪催化
Trost 小组	2007	8	13	
Fukuyama 小组	2014	25	3.4	
Danishefsky 小组	2000	8	4.6	曼尼希反应
Fuji 小组	2002	16	0.6	硝基烯化作用
Carreira 小组	2003	16	5.5	MgI ₂ -催化扩环
Horne 小组	2004	7	4.9	分子内 <i>N</i> -酰亚胺离子螺环环化
Horne 小组	2004	4	6.2	分子内 <i>N</i> -酰亚胺离子螺环环化
Procter 小组	2011	10	13.7~16.3	碘化钪引发的串联反应

著的手性配体来控制反应过程中的立体化学问题, 要达到一个高效、简洁的过程还需要长久的发展. 其他的一些方法如钪、铈等金属催化的方法虽然也可以立体选择性地合成螺环吡啶二酮哌嗪类化合物, 但是往往路线比较复杂, 产率低, 而且贵金属作催化剂非常的昂贵, 不利于其更广泛的推广和应用. 随着越来越多的螺环吡啶二酮哌嗪生物碱被发现和分离出来, 很多高选择性、高产率和简洁的新合成方法也会不断涌现. Spirotryprostatin 类生物碱作为螺环吡啶二酮哌嗪类化合物的重要组成部分, 从发现之初就已成为化学及医药工作者的研究热点, 其具有的较好的抗肿瘤活性也日益被人关注. 基于 spirotryprostatin 类化合物良好的生物活性, 越来越多的 spirotryprostatin 类化合物被合成出来, 并且应用于临床实践. 相信在不久的将来, 以 spirotryprostatin 为骨架的一批新药将会出现在医药领域, 成为抗肿瘤新药研发的代表性产品.

References

- [1] Ma, Y.; Liu, B. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 1624 (in Chinese). (马养民, 刘斌 有机化学, **2010**, *30*, 1624.)
- [2] Jossang, A.; Jossang, P.; Hadi, H. A.; Sevenet, T.; Bodo, B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6527.
- [3] Pellegrini, C.; Weber, M.; Borschberg, H.-J. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 151.
- [4] Elderfield, R. C.; Gilman, R. E. *Phytochemistry* **1972**, *11*, 339.
- [5] Dideberg, O.; Lamotte-Brasseur, J.; Dupont, L.; Campsteyn, H.; Vermeire, M.; Angenot, L. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* **1977**, *33*, 1796.
- [6] Kornet, M. J.; Thio, A. P. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 892.
- [7] Bignan, G. C.; Battista, K.; Connolly, P. J.; Orsini, M. J.; Liu, J.; Middleton, S. A.; Reitz, A. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5022.
- [8] Malinakova, H. C.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4083.
- [9] Antonchick, A. P.; Gerding-Reimers, C.; Catarinella, M.; Schurmann, M.; Preut, H.; Ziegler, S.; Rauh, D.; Waldmann, H. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 735.
- [10] Brandman, H. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, *10*, 383.
- [11] Yu, B.; Yu, D. Q.; Liu, H. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 673.
- [12] Rajanarendar, E.; Ramakrishna, S.; Govardhan Reddy, K.; Nagaraju, D.; Reddy, Y. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3954.
- [13] Santos, M. M. M. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9735.
- [14] Huang, R.; Zhou, X.; Xu, T.; Yang, X.; Liu, Y. *Chem. Biodiversity* **2010**, *7*, 2809.
- [15] Zhao, Y.; Liu, L.; Sun, W.; Lu, J.; McEachern, D.; Li, X.; Yu, S.; Bernard, D.; Ochsenbein, P.; Ferey, V.; Carry, J. C.; Deschamps, J. R.; Sun, D.; Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7223.
- [16] Mali, P. R.; Chandrasekhara Rao, L.; Bangade, V. M.; Shirsat, P. K.; George, S. A.; Jagadeesh babu, N.; Meshram, H. M. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 2225.
- [17] Cui, C.-B.; Kakeya, H.; Osada, H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12651.
- [18] Cui, C.-B.; Kakeya, H.; Osada, H. *J. Antibiotics* **1996**, *49*, 832.
- [19] Wang, F.; Fang, Y.; Zhu, T.; Zhang, M.; Lin, A.; Gu, Q.; Zhu, W. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7986.
- [20] Afyatullov, S.; Zhuravleva, O.; Chaikina, E.; Anisimov, M. *Chem. Nat. Compd.* **2012**, *48*, 95.
- [21] Anisimov, M.; Chaikina, E.; Afyatullov, S.; Klykov, A. *Int. J. Res. Rev. Appl. Sci.* **2012**, *13*, 326.
- [22] Edmondson, S.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem.* **1998**, *37*, 1138.
- [23] Trost, B.; Brennan, M. *Synthesis* **2009**, 3003.
- [24] Bertamino, A.; Aquino, C.; Sala, M.; Simone, N.; Mattia, C. A.; Erra, L.; Musella, S.; Iannelli, P.; Carotenuto, A.; Grieco, P.; Novellino, E.; Campiglia, P.; Gomez-Monterrey, I. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 4328.
- [25] Edmondson, S.; Danishefsky, S. J.; Sepp-Lorenzino, L.; Rosen, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2147.
- [26] Wang, H.; Ganesan, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4685.
- [27] Wang, H.; Ganesan, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4327.
- [28] Wang, H.; Ganesan, A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1647.
- [29] Wu, H. *M.S. Thesis*, Shaanxi University of Science & Technology, Xi'an, **2013** (in Chinese).

- (吴昊, 硕士论文, 陕西科技大学, 西安, 2013.)
- [30] Ma, Y.; Wu, H.; Zhang, J.; Li, Y. *Chirality* **2013**, *25*, 656.
- [31] Trost, B. M.; Cramer, N.; Silverman, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12396.
- [32] Chen, X. H.; Zhang, W. Q.; Gong, L. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5652.
- [33] Chen, X. H.; Wei, Q.; Luo, S. W.; Xiao, H.; Gong, L. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13819.
- [34] Liu, T. L.; Xue, Z. Y.; Tao, H. Y.; Wang, C. J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1980.
- [35] Fejes, I.; Nyerges, M.; Szöllösy, Á.; Blaskó, G.; Töke, L. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1129.
- [36] Ding, K.; Wang, G.; Deschamps, J. R.; Parrish, D. A.; Wang, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5949.
- [37] Zubia, A.; Mendoza, L.; Vivanco, S.; Aldaba, E.; Carrascal, T.; Lecea, B.; Arrieta, A.; Zimmerman, T.; Vidal-Vanaclocha, F.; Coscio, F. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2903.
- [38] Yang, Q. L.; Xie, M. S.; Xia, C.; Sun, H. L.; Zhang, D. J.; Huang, K. X.; Guo, Z.; Qu, G. R.; Guo, H. M. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14809.
- [39] Sebahar, P. R.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5666.
- [40] Sebahar, P. R.; Osada, H.; Usui, T.; Williams, R. M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6311.
- [41] Onishi, T.; Sebahar, P. R.; Williams, R. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3135.
- [42] Onishi, T.; Sebahar, P. R.; Williams, R. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9503.
- [43] Antonchick, A. P.; Schuster, H.; Bruss, H.; Schürmann, M.; Preut, H.; Rauh, D.; Waldmann, H. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 10195.
- [44] Narayan, R.; Potowski, M.; Jia, Z. J.; Antonchick, A. P.; Waldmann, H. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1296.
- [45] Cheng, M. N.; Wang, H.; Gong, L. Z. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2418.
- [46] Overman, L. E.; Rosen, M. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4596.
- [47] Trost, B. M.; Stiles, D. T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2763.
- [48] Kitahara, K.; Shimokawa, J.; Fukuyama, T. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 904.
- [49] von Nussbaum, F.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2175.
- [50] Bagul, T. D.; Lakshmaiah, G.; Kawabata, T.; Fuji, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 249.
- [51] Meyers, C.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *115*, 718.
- [52] Marti, C.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11505.
- [53] Miyake, F. Y.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5357.
- [54] Miyake, F. Y.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4249.
- [55] Coote, S. C.; Quenum, S.; Procter, D. J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5104.

(Zhao, X.)