(一)-吲哚里西啉 167B 和(+)-毒芹碱的不对称合成

杨小会 顾雪松 宾怀玉 谢建华* 周其林*

(南开大学化学学院 元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

摘要 报道了基于消旋 δ -羟基酯的动力学拆分不对称催化氢化不对称合成(一)-吲哚里西啉 167B 和(+)-毒芹碱。用消旋 5-羟基辛酸乙酯经手性螺环铱催化剂 Ir-(R)-SpiroPAP 不对称氢化得到的光学活性 δ -羟基酯(S)-4 和 1,5-二醇(R)-5 为手性原料,建立了分别以分子内还原胺化和胺基取代环化反应为关键步骤构建手性氮杂[4.3.0]壬烷骨架和手性哌啶环的合成方法,完成了(一)-吲哚里西啉 167B 和(+)-毒芹碱的高效不对称合成。这为吲哚里西啉和哌啶类生物碱的不对称合成提供了新的有效方法。

关键词 生物碱; 不对称氢化; 吲哚里西啉; 毒芹碱; 还原胺化

Asymmetric Synthesis of (–)-Indolizidine 167B and (+)-Coniine

Yang, Xiaohui Gu, Xuesong Bin, Huaiyu Xie, Jianhua* Zhou, Qilin*

(^a State Key Laboratory and Institute of Elemento-organic Chemistry, College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

Abstract The enantioselective syntheses of (–)-indolizidine 167B and (+)-coniine were described based on the asymmetric hydrogenation of racemic δ -hydroxy esters via kinetic resolution. With optically active chiral δ -hydroxy ester (S)-4 and chiral 1,5-diol (R)-5 obtained by asymmetric hydrogenation of racemic ethyl 5-hydroxyoctanoate (*rac*-4) with chiral spiro iridium catalyst Ir-(R)-SpiroPAP as chiral starting materials, the efficient enantioselective syntheses of (–)-indolizidine 167B and (+)-coniine were achieved by using intramolecular reductive amination and *N*-substitution/cyclization, respectively, as a key step to construct the chiral *aza*-bicyclic[4.3.0]nonane skeleton and chiral piperidine ring. This provides new efficient methods for enantioselective syntheses of indolizidine and piperidine alkaloids.

Keywords alkaloids; asymmetric hydrogenation; indolizidine; coniine; reductive amination

吲哚里西啉生物碱(Indolizidine alkaloids)是一类具有哌啶环和吡咯环稠合的氮杂双环[4.3.0]壬烷骨架结构的生物碱(图 1)。该类生物碱常见于两栖类动物的皮肤中,因其具有独特的生理特性和极高的药用价值而受到了广泛的关注^[1]。(一)-吲哚里西啉 167B [(–)-indolizidine 167B, 1]和(一)-吲哚里西啉 209D [(–)-indolizidine 209D, 2]是从热带雨林箭毒蛙(Dendrobates)皮肤分泌物中分离提取得到,且含量稀少的吲哚里西啉生物碱^[2]。虽然它们仅在氮杂双环[4.3.0]壬烷骨架的 5-位含有一个烷基,结构相对简单,但一直吸引许多化学家的合成研究兴趣^[3]。此外,哌啶类生物碱(+)-毒芹碱[(+)-coniine, 3]也是备受关注的天然生物碱^[4]。它是从斑点毒芹(spotted hemlock)中分离出的哌啶环 2-位取代的哌啶生

物碱,具有高毒性,可诱发箭毒麻痹,但少量使用时具有抗痉挛的生理作用^[5]。

图 1 (一)-吲哚里西啉 167B、(一)-吲哚里西啉 209D 和(+)-毒芹碱的结构

Figure 1 Structures of (–)-indolizidine 167B, (–)-indolizidine 209D and (+)-coniine

这些结构相对简单的天然生物碱被广泛关注的原因为,除本身具有独特的生理活性和药用价值外,还在于

* Corresponding authors. E-mail: jhxie@nankai.edu.cn; qlzhou@nankai.edu.cn

Received July 22, 2020; revised July 29, 2020; published online August 11, 2020.

Dedicated to the 40th anniversary of Chinese Journal of Organic Chemistry.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21532003, 21871152, 21790332).

国家自然科学基金(No. 21532003, 21871152, 21790332)资助项目。

能够实现它们的大量制备,以及可以检验新反应和新方法的可行性和效果.如2009年,Rovis等^[3b]发展了铑催化炔与烯基异氰酸酯的不对称[2+2+2]环加成反应直接构建氮杂双环手性骨架,并简洁、高效地完成了(-)-吲哚里西啶209D的不对称合成;2019年Breit等^[4b]发展了铑催化分子内联烯的不对称氢胺化反应合成烯基取代氮杂环的新反应,并利用该反应完成了(+)-毒芹碱以及具有吲哚里西啶手性骨架的(+)-去氢毒芹碱[(+)-coniceine]的不对称合成;最近,Morken等^[3h]发展了镍催化烷基烯基硼与烷基碘的共轭交叉偶联反应不对称合成手性硼烷.他们也基于该不对称催化反应,建立了分子内还原胺化结合分子内胺基取代构建氮杂双环骨架,和分子内胺基对硼酸酯的胺化构建哌啶环的策略,并分别完成了(-)-吲哚里西啶209D和(+)-毒芹碱的不对称合成.

近年来,我们一直关注发展高效不对称催化氢化新反应来合成手性醇.针对具有挑战性的手性脂肪醇的不对称合成,设计发展了通过酯基氢化的消旋 δ -羟基酯动力学拆分的不对称催化氢化新反应^[6].采用高效手性螺环吡啶胺基膦配体的铱催化剂Ir-SpiroPAP^[7],对一系列 δ -烷基取代消旋 δ -羟基酯给出了优秀的拆分效果,氢化得到的二醇和回收的 δ -羟基酯的 ee 值最高可分别达到96%和99%.拆分的效率也非常高,可给出52000的高转化数,且几乎不影响拆分效果.这为手性脂肪醇的不对称合成提供了高效新方法.我们也基于这一高效不对称催化氢化拆分方法,实现了手性药物(R)-利索茶碱[(R)-lisofylline]和天然产物(+)-灵猫香[(+)-civet]的不对称合成.本文报道用这一高效的不对称催化氢化拆分方法得到的手性脂肪醇为手性原料不对称合成(-)-吲哚里西啶167B和(+)-毒芹碱(3).

吲哚里西啶 167B (1)和(+)-毒芹碱(3).

1 结果与讨论

依据(-)-吲哚里西啶 167B (1)和(+)-毒芹碱(3)的结构特征,设想了如Scheme 1所示的合成设计.选取消旋 δ -正丙基- δ -羟基酸乙酯[(rac)-4]为氢化底物,经手性螺环吡啶胺基膦配体的铱催化剂Ir-(R)-SpiroPAP催化的不对称氢化拆分方法来制备所需的手性 δ -羟基酸乙酯(S)-4和手性1,5-二醇(R)-5.然后从手性 δ -羟基酸乙酯(S)-4出发,经羟基的保护、酯转化为Weinreb酰胺、格氏试剂的加成反应合成带缩醛基团的手性酮(S)-6.接着经去硅基保护、羟基活化以及Mitsunobu取代反应完成叠氮的引入,得到手性中间体(R)-7.最后,再经分子内的还原胺化反应一步完成氮杂双环[4.3.0]壬烷骨架的构建,实现(-)-吲哚里西啶 167B (1)的不对称合成.而以氢化得到的另一产物手性1,5-二醇(R)-5为原料,经甲磺酰化活化羟基,然后再经胺基取代环化等步骤完成手性哌啶环的构建,实现(+)-毒芹碱(3)的不对称合成.

按照合成设计,先采用已发展的消旋 δ -羟基酯经酯基氢化的动力学拆分方法完成了消旋 δ -羟基辛酸乙酯[(rac)-4]的不对称催化氢化合成所需的光学活性手性 δ -羟基酸乙酯(S)-4和手性1,5-醇(R)-5^[6a](Scheme 2).依据已建立的氢化反应条件,以及结合合成目标分子所需手性起始原料的构型,选取Ir-(R)-SpiroPAP为催化剂,在催化剂用量为0.002 mol% (S/C=50000),初始氢气压力为2.02 MPa的反应条件下对(rac)-4进行克级规模的不对称催化氢化.反应24 h后,获得了52%的转化率,并分别以43%的产率和96% ee 以及47%的产率和96% ee 分离得到 δ -羟基酸乙酯(S)-4和手性1,5-二醇(R)-5.该结

图式1 (-)-吲哚里西啶 167B 和(+)-毒芹碱的不对称合成设计
Scheme 1 Design of asymmetric synthesis of (-)-indolizidine 167B and (+)-coniine

果与我们先前报道的在 0.1 mol% 催化剂用量时的结果相当, 再次表明减少催化剂的用量, 且放大量催化氢化消旋 δ -羟基酸乙酯并不影响反应的拆分效果。

图式 2 克级规模不对称催化氢化消旋 5-羟基辛酸乙酯 [(rac)-4]

Scheme 2 Gram-scale asymmetric hydrogenation of racemic ethyl 5-hydroxooctanoate [(rac)-4]

接着, 用 δ -羟基酸乙酯(S)-4 为起始原料, 开展了 (一)-吡啶里西啶 167B (1) 的不对称合成研究(Scheme 3). 先将光学活性的 δ -羟基酸乙酯(S)-4 中的羟基用硅烷保护, 以 92% 的产率得到硅烷保护的化合物(S)-8. 在三甲基铝存在的反应条件下, (S)-8 与 *N,O*-二甲基羟胺发生交换反应得到相应的 Weinreb 酰胺(S)-9, 产率为 93%. Weinreb 酰胺(S)-9 与含有缩醛基的格氏试剂反应, 以 96% 的产率得到相应的硅烷保护的羟基酮(S)-6. 采用四丁基氟化胺(TBAF)脱除羟基上的硅烷保护基后, (S)-6 转化为相应的羟基酮(S)-10a 的同时, 也因游离的羟基对羰基亲核进攻部分转化为半缩酮(S)-10b. (S)-10a 和 (S)-10b 是一对互变异构体, 比值约为 7:3, 分离产率为 82%. 在三乙胺存在的条件下, 用甲磺酰氯处理这对互变异构体, 将其转化为相应的磺酸酯后, 直接与叠氮化钠反应, 以 60% 的产率得到相应的叠氮化合物(R)-11. 该步反应产率低的原因主要是羟基酮和半缩酮互变异构影响羟基的活化和叠氮取代. 随后用烯盐酸处理叠氮化合物(R)-11 游离出醛基得到(R)-7, 再经钯碳催化氢化, 并发生分子内的还原胺化反应顺利构建了氮杂双环 [4.3.0]壬烷结构, 完成了 (一)-吡啶里西啶 167B (1) 的不对称合成. 以 δ -羟基酸乙酯(S)-4 为起始原料计算, 该合成路线只需 8 步反应, 总产率达到了 25%.

(+)-毒芹碱的不对称合成如 Scheme 4 所示. 从手性 1,5-二醇(R)-5 出发, 先在三乙胺存在条件下与甲磺酰

图式 3 (一)-吡啶里西啶 167B 的不对称合成

Scheme 3 Asymmetric synthesis of (-)-indolizidine 167B

图式 4 (+)-毒芹碱的不对称合成

Scheme 4 Asymmetric synthesis of (+)-coniine

氯反应活化羟基, 再与苄胺发生取代反应并关环得到相应的环化产物(S)-12, 两步反应的产率为 69%. 随后用钯碳催化氢化脱苄基并酸化, 以 98% 的产率得到 (+)-毒芹碱(3)的盐酸盐. 由此, 以氢化产物手性 1,5-二醇(R)-5 为原料, 经 3 步反应以 68% 的总产率完成了 (+)-毒芹碱(3)的不对称合成。

2 结论

我们基于课题组前期发展的消旋 δ -羟基酯经酯基氢化的动力学拆分不对称催化氢化新反应得到的光学活性 δ -羟基酸乙酯(S)-4 和 1,5-二醇(R)-5 为手性起始原料, 发展并建立了 (一)-吡啶里西啶 167B (1) 和 (+)-毒芹碱(3) 的不对称合成新路线. 所发展的合成路线简洁、高效, 从氢化所得手性原料计算, 分别以分子内还原胺化、胺基取代环化反应为关键步骤 8 步反应, 25% 的总

产率和 3 步反应 68% 的总产率完成了(-)-吡啶里西啶 167B (1)和(+)-毒芹碱 (3)的不对称合成. 这为吡啶里西啶和哌啶类生物碱的不对称合成提供了高效不对称合成新方法.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱使用 Bruker AV-400 测定, TMS 为内标; 产物的旋光使用 Perkin Elmer 测定; 高分辨质谱(HRMS)用 APEXII and ZAB-HS 型仪器测定; 产物光学纯度用 HPLC (Hewlett Packard Model HP1100 HPLC)测定. 实验所用试剂和溶剂均为分析纯, 直接购买使用; 柱层析使用山东省烟台市牟平区康必诺化学试剂厂生产的 200~300 目硅胶.

3.2 实验方法

3.2.1 手性原料(S)-5-羟基辛酸乙酯[(S)-4]和(R)-1,5-辛二醇[(R)-5]的不对称合成

在手套箱中分别称取手性螺环铱催化剂 Ir-(R)-SpiroPAP (1.1 mg, 0.001 mmol)和叔丁醇钾(224 mg, 2.0 mmol)于 2 个干燥的 20 mL Schlenk 管中, 密封后取出手套箱. 然后, 分别向两个 Schlenk 管中加入干燥的乙醇 1.0 mL 和 10.0 mL, 并振摇将固体化合物溶解. 另取 100 mL 干燥的氢化反应内管, 加入消旋的 5-羟基辛酸乙酯 [(rac)-4, 4.70 g, 25.0 mmol]后放入氢化反应釜中, 并将体系置换为氮气. 接着用注射器快速向氢化釜的反应内管中依次加入上述制备好的铱催化剂的乙醇溶液(0.5 mL, 0.0005 mmol, 0.001 mmol/mL)和叔丁醇钾的乙醇溶液(9.0 mL, 1.8 mmol, 0.2 mmol/mL), 将体系置换为氢气氛围后充氢气至 2.02 MPa, 在室温(25 °C)下搅拌反应 24 h. 缓慢释放氢气, 将体系转移至圆底烧瓶, 减压脱除溶剂, 经硅胶柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=3: 1~1: 3]先分离得到 2.02 g 无色油状液体(S)-4, 产率 43%, 96% ee; 接着分离得到 1.72 g 无色油状液体(R)-5^[6a], 产率 47%, 96% ee.

3.2.2 (S)-5-叔丁基二甲基硅氧基辛酸乙酯[(S)-8]的合成

在氮气保护下, 往干燥的 100 mL 两口瓶中加入化合物(S)-4 (1.76 g, 9.4 mmol), 再依次加入咪唑(959 mg, 14.1 mmol)、4-二甲氨基吡啶(115 mg, 0.94 mmol)和 40 mL 干燥的二氯甲烷. 室温下搅拌反应 10 min 后, 接着加入叔丁基二甲基氯硅烷(1.70 g, 11.3 mmol), 继续在室温下搅拌反应 24 h. 反应结束后, 加入 20 mL 饱和碳酸氢钠淬灭反应, 分液, 并用二氯甲烷萃取水相(20 mL × 3). 合并有机相后, 用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 抽滤脱溶后经硅胶柱层析[V(石油醚): V(乙

酸乙酯)=80: 1]得 2.61 g 无色油状液体(S)-8, 产率 92%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -0.4 (*c* 4.7, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4.12 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.69~3.61 (m, 1H), 2.29 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.75~1.55 (m, 2H), 1.50~1.28 (m, 6H), 1.25 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.91~0.85 (m, 12H), 0.03 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 173.7, 71.7, 60.2, 39.3, 36.4, 34.5, 25.9, 20.8, 18.5, 18.1, 14.3, 14.2, -4.4, -4.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{Si}$ [*M* + *H*]⁺, 303.2350, found 303.2354.

3.2.3 (S)-N-甲氧基-N-甲基-5-叔丁基二甲基硅氧基辛酰胺[(S)-9]的合成

在氮气保护下, 往 250 mL 干燥两口瓶中加入 *N,O*-二甲基羟胺盐酸盐(2.52 g, 25.8 mmol), 用 70 mL 二氯甲烷将其溶解后, 室温搅拌下缓慢滴加三甲基铝(25.8 mL, 25.8 mmol, 1.0 mol·L⁻¹, 正己烷). 滴加完毕, 继续室温搅拌反应 0.5 h 后再滴加化合物(S)-8 (2.61 g, 8.6 mmol)溶于 30 mL 二氯甲烷的溶液, 并加热回流反应 3 h. 冷却至室温后, 加入 0.5 mol/L 盐酸淬灭反应, 分液, 二氯甲烷萃取(30 mL × 3). 合并有机相, 饱和食盐水(30 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 抽滤脱溶后经硅胶柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=1: 2]得 2.55 g 无色油状液体(S)-9, 产率 93%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -3.4 (*c* 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.70~3.63 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 2.41 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 1.74~1.59 (m, 2H), 1.51~1.23 (m, 6H), 0.93~0.84 (m, 12H), 0.04 (d, *J*=1.2 Hz, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 174.6, 71.9, 61.2, 39.3, 36.7, 32.1, 25.9, 20.5, 18.5, 18.1, 14.3, -4.4, -4.50; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{NO}_3\text{Si}$ [*M* + *H*]⁺ 318.2459, found 318.2465.

3.2.4 (S)-8-叔丁基二甲基硅氧基-4-氧代十一醛乙二醇缩醛[(S)-6]的合成

在氮气保护下, 往 250 mL 干燥的两口瓶中加入化合物(S)-9 (2.55 g, 8.0 mmol), 并加入 60 mL 干燥的四氢呋喃将其溶解. 在室温下, 缓慢滴加由 2-(2-溴乙基)-1,3-二噁烷现场制备的格氏试剂(30 mL, 24.0 mmol, 0.8 mol·L⁻¹)的四氢呋喃(THF)溶液, 并继续室温搅拌反应 11 h. 用饱和氯化铵(20 mL)淬灭反应, 分液, 乙酸乙酯萃取(20 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥. 抽滤脱溶后, 经硅胶柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=15: 1]得 2.76 g 无色油状液体(S)-6, 产率 96%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -0.8 (*c* 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4.89 (t, *J*=4.4 Hz, 1H), 3.98~3.78 (m, 4H), 3.67~3.58 (m, 1H), 2.51 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.40 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.00~1.92 (m, 2H), 1.69~1.49 (m, 2H), 1.44~1.22 (m, 6H), 0.91~0.83 (m, 12H), 0.02 (s,

6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 210.0, 103.3, 71.8, 64.9, 42.9, 39.3, 36.5, 36.4, 27.5, 25.9, 19.7, 18.5, 18.1, 14.3, -4.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 359.2612, found 359.2616.

3.2.5 (S)-8-羟基-4-氧代十一醛乙二醇缩醛[(S)-10a]和(6S)-2-羟基-2-[2-(1,3-二氧戊-2-环)乙基]-6-丙基四氢-2H-吡喃[(S)-10b]的合成

在氮气保护下, 往 50 mL 干燥的两口瓶中加入化合物(S)-6 (2.76 g, 7.7 mmol), 20 mL 干燥的四氢呋喃, 以及四丁基氟化铵(38.5 mL, 38.5 mmol, 1.0 mol·L⁻¹)的 THF 溶液, 并在室温下搅拌反应 20 h. 用饱和氯化铵(20 mL)淬灭反应, 分液, 乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥. 抽滤脱溶后, 经硅胶柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=3:1]得 1.54 g 无色油状液体(S)-10a 及其半缩酮(S)-10b 的混合物, 产率 82%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4.93~4.81 (m, 1H), 4.01~3.89 (m, 2H), 3.88~3.78 (m, 2.3H), 3.59~3.49 (m, 0.7H), 3.32 (s, 0.2H), 2.51 (t, $J=7.2$ Hz, 1.4H), 2.44 (t, $J=7.2$ Hz, 1.4H), 1.99~1.90 (m, 1.7H), 1.86~1.51 (m, 4H), 1.48~1.22 (m, 6H), 0.95~0.81 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 210.2, 104.3, 103.2, 95.4, 71.0, 69.3, 64.9, 42.5, 39.6, 38.4, 36.7, 36.5, 36.4, 34.0, 31.2, 27.5, 26.6, 19.6, 19.2, 18.8, 18.6, 14.0.

3.2.6 (R)-8-叠氮基-4-氧代十一醛乙二醇缩醛[(R)-11]的合成

在氮气保护下, 往 50 mL 干燥的 Schlenk 瓶中加入(S)-10a 和(S)-10b 的混合物(635 mg, 2.6 mmol), 加入 20 mL 二氯甲烷将其溶解后冷却至 -20 °C. 随后, 依次缓慢滴加三乙胺(394 mg, 3.9 mmol)和甲磺酰氯(388 mg, 3.4 mmol), 并在该温度下继续搅拌反应 3 h. 用饱和碳酸氢钠(10 mL)淬灭反应, 分液, 乙酸乙酯萃取(10 mL×3), 合并有机相, 饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 抽滤脱溶后得无色油状液体. 随后, 将该无色液体中溶于 20 mL *N,N*-二甲基甲酰胺后, 分批加入叠氮化钠(3.38 g, 52 mmol), 并在 100 °C 下搅拌反应 20 h. 冷却至室温后, 过滤除去叠氮化钠, 依次用水(10 mL×3)和饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥. 抽滤脱溶后, 经硅胶柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=10:1]得 420 mg 无色油状液体(R)-11, 产率 60%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -2.8 (*c* 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4.86 (t, $J=4.4$ Hz, 1H), 3.95~3.74 (m, 4H), 3.25~3.14 (m, 1H), 2.48 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.41 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.97~1.88 (m, 2H), 1.75~1.53 (m, 2H), 1.52~1.26 (m, 6H), 0.88 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 209.3, 103.1, 64.8, 62.5, 42.0, 36.3, 36.2, 33.6, 27.4, 20.2, 19.1, 13.7;

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 292.1632, found 292.1636.

3.2.7 (R)-8-叠氮基-4-氧代十一醛[(R)-7]的合成

往 50 mL 单口瓶中称取入化合物(R)-11 (250 mg, 0.93 mmol), 加入 9 mL 四氢呋喃. 搅拌均匀后, 加入 9 mL 2 mol/L 盐酸溶液, 并室温搅拌反应 4 h. 分液漏, 乙酸乙酯萃取(5 mL×3), 合并有机相, 饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥. 抽滤脱溶后, 经硅胶柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=5:1]得 186 mg 无色油状液体(R)-7, 产率 89%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -6.6 (*c* 2.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.80 (s, 1H), 3.32~3.20 (m, 1H), 2.80~2.69 (m, 4H), 2.52 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.83~1.59 (m, 2H), 1.54~1.35 (m, 6H), 0.93 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 208.1, 200.4, 62.5, 42.1, 37.4, 36.4, 34.6, 33.6, 20.2, 19.3, 13.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 248.1369, found 248.1372.

3.2.8 (一)-吡啶里西啶 167B [(-)-1]的合成

往干燥的氢化反应内管中加入化合物(R)-7 (50 mg, 0.22 mmol)、质量分数为 10%的钨/碳(23 mg, 0.022 mmol)以及 5 mL 甲醇, 充氢气至 1.01 MPa, 室温搅拌反应 4 h. 缓慢释放氢气后, 过滤, 脱溶后得无色液体. 加入 5 mL 乙酸乙酯稀释, 用 1 mol/L 盐酸(5 mL)酸化, 分液, 乙酸乙酯(5 mL)洗涤水层. 随后, 缓慢加入饱和碳酸氢钠至水层, 并将水层中和至呈弱碱性, 再用乙酸乙酯萃取水层(5 mL×3), 合并新萃取的有机相, 饱和食盐水(5 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 抽滤脱溶后得 26 mg 无色油状液体(一)-吡啶里西啶 167B, 产率 71%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -101.3 (*c* 1.0, CH_2Cl_2) [lit.^[8] $[\alpha]_{\text{D}}^{27}$ -106.9 (*c* 1.1, CH_2Cl_2); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.26 (dt, $J=2.0$, 8.8 Hz, 1H), 1.96 (q, $J=8.8$ Hz, 1H), 1.87~1.57 (m, 8H), 1.49~1.09 (m, 8H), 0.90 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 65.0, 63.7, 51.5, 36.9, 31.0, 30.8, 30.5, 24.7, 20.4, 19.1, 14.5.

3.2.9 (S)-*N*-苄基-2-丙基哌啶[(S)-12]的合成

在氮气保护下, 往 50 mL 干燥的四口瓶中称取入手性二醇(R)-5 (231 mg, 1.58 mmol), 加入 10 mL 干燥的二氯甲烷将其溶解. 待冷却至 -20 °C, 依次缓慢加入三乙胺(479 mg, 4.74 mmol)和甲磺酰氯(450 mg, 3.95 mmol), 并在该温度下进行搅拌反应 2 h. 用饱和碳酸氢钠(10 mL)淬灭反应, 分液, 二氯甲烷萃取(10 mL×3), 合并有机相, 饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 抽滤脱溶后得无色油状液体. 将上述无色液体冷至 0 °C 下, 加入 10 mL 苄胺并室温搅拌反应 12 h. 减压脱除苄胺, 加入乙酸乙酯(10 mL)稀释, 并依次用饱和碳酸氢钠(10 mL)和饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸镁干

燥。抽滤脱溶后,经硅胶柱层析[V(石油醚):V(乙酸乙酯)=15:1]得 236 mg 无色油状液体(S)-**12**, 产率 69%。[α]_D²⁰ +77.6 (c 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.35~7.27 (m, 4H), 7.25~7.19 (m, 1H), 3.97 (d, J =13.2 Hz, 1H), 3.22 (d, J =13.2 Hz, 1H), 2.73 (dt, J =11.2, 4.4 Hz, 1H), 2.32~2.23 (m, 1H), 2.07~1.97 (m, 1H), 1.71~1.23 (m, 10H), 0.91 (t, J =7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 139.8, 128.9, 128.1, 126.6, 60.6, 57.5, 51.7, 34.1, 30.3, 25.1, 23.7, 18.7, 14.6.

3.2.10 (+)-毒芹碱的合成

往 20 mL 氢化反应内管中加入化合物(R)-**12** (17 mg, 0.078 mmol)、质量分数为 10%的钨/碳(8.3 mg, 7.8 μ mol)、浓盐酸(0.1 mL)和 3 mL 甲醇。将氢化内管放入反应釜中,充氢气至 1.01 MPa 室温搅拌反应 10 h。缓慢释放氢气,抽滤脱溶后得 13 mg 淡黄色固体(+)-毒芹碱的盐酸盐,产率 98%。m.p. 220~222 °C; [α]_D²⁰ +6.4 (c 1.0, EtOH) [lit.^[4f] m.p. 226~230 °C; [α]_D²⁰ +7.2 (c 1.0, EtOH)]; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 9.23 (br s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 3.62~3.43 (m, 1H), 3.05~2.75 (m, 2H), 2.10~1.58 (m, 7H), 1.58~1.35 (m, 3H), 0.95 (t, J =6.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 57.2, 45.1, 35.4, 28.1, 22.4, 22.2, 18.64, 13.8.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **1**, **3** 以及 **6~12** 的 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 的谱图。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] (a) Daly, J. W.; Spande, T. F. In *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Ed.: Pelletier, S. W., Wiley, New York, **1986**, Vol. 4, p. 1.
(b) Daly, J. W.; Nishizawa, Y.; Padgett, W. L.; Tokuyama, T.; Smith, A. L.; Holmes, A. B.; Kibayashi, C.; Arostam, R. S. *Neurochem. Res.* **1991**, *16*, 1213.
(c) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 191.
(d) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139.
(e) Ratmanova, N. K.; Andreev, I. A.; Leontiev, A.; Momotova, D.; Novoselov, A. M.; Ivanova, O. A.; Trushkov, I. V. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131031.
- [2] (a) Daly, J. W. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1982**, *41*, 205.
(b) Aronstam, R. S.; Daly, J. W.; Spande, T. F.; Narayanan, T. K.; Albuquerque, E. X. *Neurochem. Res.* **1986**, *11*, 1227.
- [3] For selected recent papers for enantioselective synthesis of indolizidine 167B and 209D, see:
(a) Sun, Z.; Yu, S.; Ding, Z.; Ma, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9300.
(b) Yu, R. T.; Lee, E. E.; Malik, G.; Rovis, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2379.
(c) Kapat, A.; Nyfeler, E.; Giuffredi, G. T.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17746.
(d) Liu, H.; Su, D.; Cheng, G.; Xu, J.; Wang, X.; Hu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1899.
(e) Abels, F.; Lindemann, C.; Schneider, C. *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 1964.
(f) Li, Y.-J.; Hou, C.-C.; Chang, K.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1659.
(g) Chiou, W.-H.; Chen, H.-Y. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 684.
(h) Koo, S. M.; Vendola, A. J.; Momm, S. N.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 666.
- [4] For selected recent papers for enantioselective synthesis of coniine, see:
(a) Sattely, E. S.; Cortez, G. A.; Moebius, D. C.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8526.
(b) Beng, T. K.; Gawley, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12216.
(c) Ren, H.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5656.
(d) Arena, G.; Zill, N.; Salvadori, J.; Girard, N.; Mann, A.; Taddei, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2294.
(e) Damodar, K.; Lingaiah, M.; Bhunia, N.; Das, B. *Synthesis* **2011**, 2478.
(f) Bosque, I.; Gonz-Gmez, J. C.; Foubelo, F.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 780.
(g) Ren, H.; Wulff, W. D. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 242.
(h) Berthold, D.; Geissler, A. G. A.; Giofr, S.; Breit, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9994.
- [5] Mody, N. V.; Henson, R.; Hedin, P. A.; Kokpol, U.; Miles, D. H. *Experientia* **1976**, *32*, 829.
- [6] (a) Yang, X.-H.; Wang, K.; Zhu, S.-F.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17426.
(b) Gu, X.-S.; Li, X.-G.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Acta Chim. Sinica* **2019**, *77*, 598 (in Chinese).
(顾雪松, 李校根, 谢建华, 周其林, 化学学报, **2019**, *77*, 598.)
- [7] (a) Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Acta Chim. Sinica* **2014**, *72*, 778 (in Chinese).
(谢建华, 周其林, 化学学报, **2014**, *72*, 778.)
(b) Xie, J.-H.; Liu, X.-Y.; Xie, J.-B.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7329.
(c) Xie, J.-H.; Liu, X.-Y.; Yang, X.-H.; Xie, J.-B.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 201.
- [8] Back, T. G.; Nakajima, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4543.

(Li, L.; Fan, Y.)