

吲哚生物碱 Vindoline 与 Vindorosine 的合成研究进展

孔祥凯^{a,b} 张逸鹏^a 党菱婧^c 陈文^{*,a} 张洪彬^{*,a}^(a) 云南大学化学科学与工程学院 教育部自然资源药物化学重点实验室 昆明 650091)^(b) 贵州医科大学贵州省化学合成药物研发利用工程技术研究中心 贵阳 550025)^(c) 德宏职业学院医学技术学院 云南德宏 678400)

摘要 Vindoline 与 Vindorosine 是从长春花中分离得到的 Aspidosperma 型吲哚生物碱。两个化合物都具有高度官能团化的五环吲哚骨架，且具有包含 3 个季碳在内的 6 个连续的手性中心。由于这两个分子复杂而有趣的化学结构，至少有 15 个课题组对其进行了合成研究。按照时间顺序对以上两个分子的合成进展进行综述。

关键词 Vindoline; Vindorosine; 天然产物; 全合成

Research Progress in Synthesis of Indole Alkaloids
Vindoline and VindorosineKong, Xiangkai^{a,b} Zhang, Yipeng^a Dang, Lingjing^c Chen, Wen^{*,a} Zhang, Hongbin^{*,a}^(a) Key Laboratory of Medicinal Chemistry for Natural Resources, Ministry of Education, School of Chemical Science and Technology, Yunnan University, Kunming 650091)^(b) Guizhou Provincial Engineering Technology Research Center for Chemical Drug R&D, Guizhou Medical University, Guiyang 550025)^(c) School of Medical Technology, Dehong Vocational College, Dehong, Yunnan 678400)

Abstract Vindoline and vindorosine are two Aspidosperma-type indole alkaloids isolated from the leaves of *Catharanthus roseus*. Both compounds have highly functionalized pentacyclic indole skeleton and six contiguous stereogenic centers, three of which are congested quaternary carbon centers. In view of the complex structures of these two molecules and their great challenges in synthesis, 15 research groups have carried out the synthesis of these two molecules. The progress of the synthesis of these two molecules in chronological order is reviewed.

Keywords vindoline; vindorosine; natural product; total synthesis

Vindoline 和 Vindorosine 是从长春花(*Catharanthus roseus*)中分离得到的 Aspidosperma 型吲哚生物碱^[1]。其结构具有多环、多手性中心、多取代基等特点，包含了五个环系、六个连续的手性中心、一个含芳基的手性季碳和多种含氧官能团。它们是人类历史上第一个直接来源于天然产物的抗肿瘤药物长春碱(Vinblastine)及其类似物长春新碱(Vincristine)的重要结构片段或相关片段。时至今日，长春碱仍是治疗多种癌症联合治疗方案的首选药物之一^[2]。由于 Vindoline 和 Vindorosine 复杂而有

趣的化学结构(图 1)，在合成上具有极大的挑战性，加之其在药物合成工业中的潜在价值，它们一直是天然产物全合成研究的热点分子。

自 1971 年 Büchi 小组^[2-3]完成 Vindorosine 的消旋全合成以来，至少有 15 个研究小组报道了 Vindorosine 和 Vindoline 的合成。尽管关于二者的全合成研究进展在几篇综述性文章或者书的章节部分涉及到，但其系统的综述性文章未见报道。本综述按照时间顺序系统地综述了 Vindorosine 和 Vindoline 的全合成进展，旨在为相关

* Corresponding authors. E-mail: wenchen@ynu.edu.cn; zhanghb@ynu.edu.cn

Received April 8, 2022; revised May 31, 2022; published online June 8, 2022.

Project supported by the Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team in University (No. IRT17R94), the National Natural Science Foundation of China (Nos. U1702286, 21762047, 21901224), the Yunnan Fundamental Research Projects (No. 2019F01018), the Ling-Jun Scholars of Yunnan Province (No. 202005AB160003), and the Talent Plan of Yunnan Province (No. YNWR-QNBJ-2018-025).

长江学者和创新团队发展计划(No. IRT17R94)、国家自然科学基金(Nos. U1702286, 21762047, 21901224)、云南省基础研究计划(No. 2019F01018)、云南省科技领军人才(No. 202005AB160003)和云南省青年拔尖人才(No. YNWR-QNBJ-2018-025)资助项目。

合成工作者提供借鉴和参考。

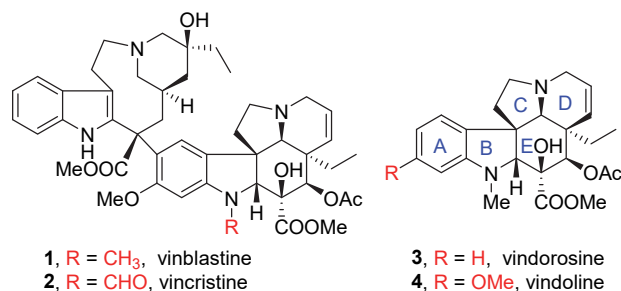


图1 Aspidosperma 类型生物碱的几种代表化合物

Figure 1 Several representative compounds of Aspidosperma type alkaloids

1 吲哚生物碱 Vindoline 与 Vindorosine 的生源合成

从生源合成上看, 一般认为 Vindoline 是由天然产物 Tabersonine 转化而来. 其生源合成假设最先由 Fahn 等^[4a]于 1985 年提出, 随后 DeLuca^[4b]和 Balsevich^[4c]等对该假设作了进一步的优化(图 2), 该假设于 2015 年被 DeLuca 等^[5]通过实验证实. Vindoline 的生源合成如图 2 所示: Tabersonine 的 C(16)位首先进行羟基化得到中间体 16-Hydroxytabersonine, 发生羟基的甲基化后得到 16-Methoxytabersonine, 随后在 C(3)位发生羟基化得到中间体 16-Methoxy-2,3-dihydro-3-hydroxytabersonine, 再在吲哚环的氮原子上发生甲基化后得到 Desacetoxyvindoline, C(4)位经羟基化后得到 Deacetylvindoline, 之后 C(4)位羟基经乙酰化后即可得到 Vindoline^[4-5].

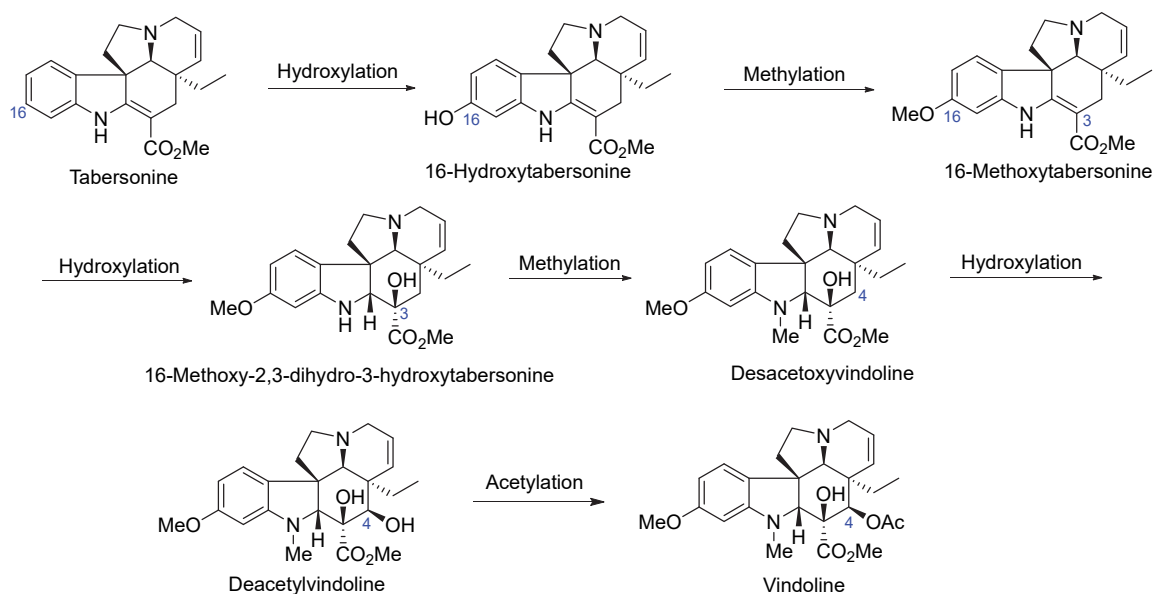


图2 Vindoline 的生源途径

Figure 2 Biosynthetic pathway for Vindoline

Vindorosine 的生源合成与 Vindoline 类似, 也是由 Tabersonine 转化而来, 只是不需要经历 C(16)的羟基化以及羟基的甲基化过程, 其生源合成途径也由 DeLuca 等于 2015 年证实^[5].

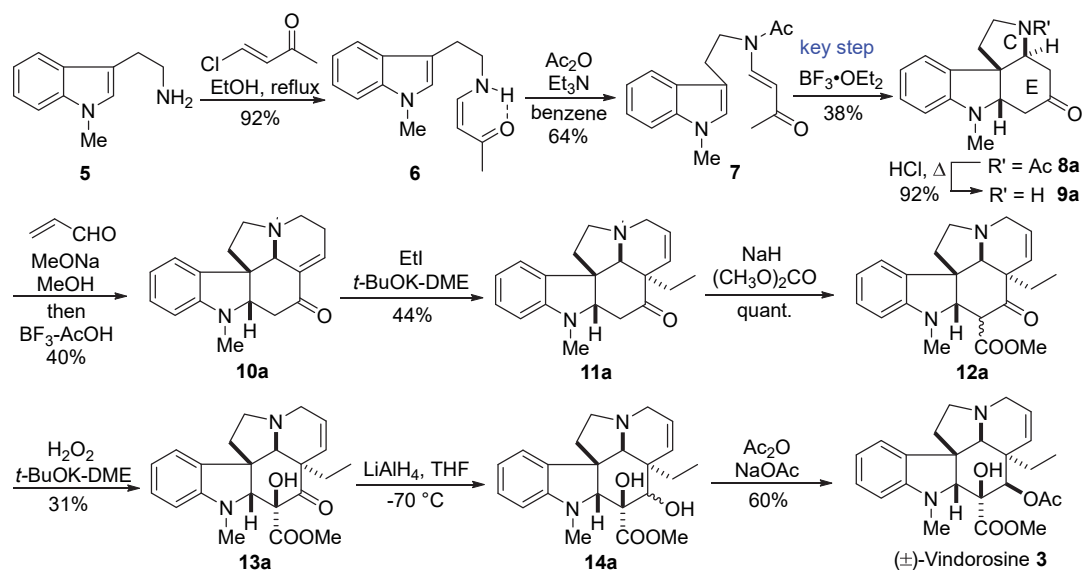
2 吲哚生物碱 Vindoline 与 Vindorosine 的合成研究进展

Büchi 小组分别于 1971 年和 1975 年完成了 Vindorosine 与 Vindoline 全合成^[6-7], 在此之后的半个世纪, 有多个课题组陆续对以上两个分子做了合成探索. 化学家们采用不同的策略, 通过对天然产物进行转化或是设计高效的串联环化或重排反应对以上两个分子进行了合成研究.

2.1 Büchi 课题组对(±)-Vindorosine 的消旋全合成

1971 年, Büchi 小组^[6]通过 Lewis 酸催化的方法实现了分子内吲哚环与烯胺的串联环化, 简洁高效地构建了目标产物的四环骨架, 并在此基础上完成了(±)-Vindorosine 的首次消旋全合成(Scheme 1).

以 *N*-甲基保护的色胺 **5** 为初始原料, 将其与 1-氯-1-丁烯-3-酮发生 *aza*-Michael 加成串联 β -消除反应生成顺式的烯胺酮化合物 **6**, 对烯胺进行 *N*-乙酰化后, 在 BF₃·OEt₂ 的作用下发生分子内 Michael 加成/Mannich 串联环化反应到四环吲哚啉化合物 **8a**, 一步反应产生了三个新的立体中心并同时构建了天然产物的 C/E 环. 化合物 **8a** 脱除乙酰基后, 与丙烯醛在碱性环境中发生 *aza*-Michael 加成串联 Aldol 反应, 得到的 β -羟基酮中间



图式 1 Büchi 研究组对(±)-Vindorosine 的合成
Scheme 1 Synthesis of (±)-Vindorosine by Büchi's group

体再在酸性环境中脱水, 得到 α,β -不饱和酮 **10a**, 形成 D 环。在碱性条件下异构化 **10a** 的双键并与碘乙烷发生 α -烷基化反应, 引入乙基侧链形成全碳季碳中心得到化合物 **11a**。在 **11a** 羰基 α 位引入 COOMe 后, 用双氧水在羰基 α 位氧化出羟基得到化合物 **13a**, 最后用 LiAlH₄ 还原羰基并选择性地对其进行乙酰化, 最终以 10 步、0.0067% 的总收率完成了(±)-Vindorosine 的合成。

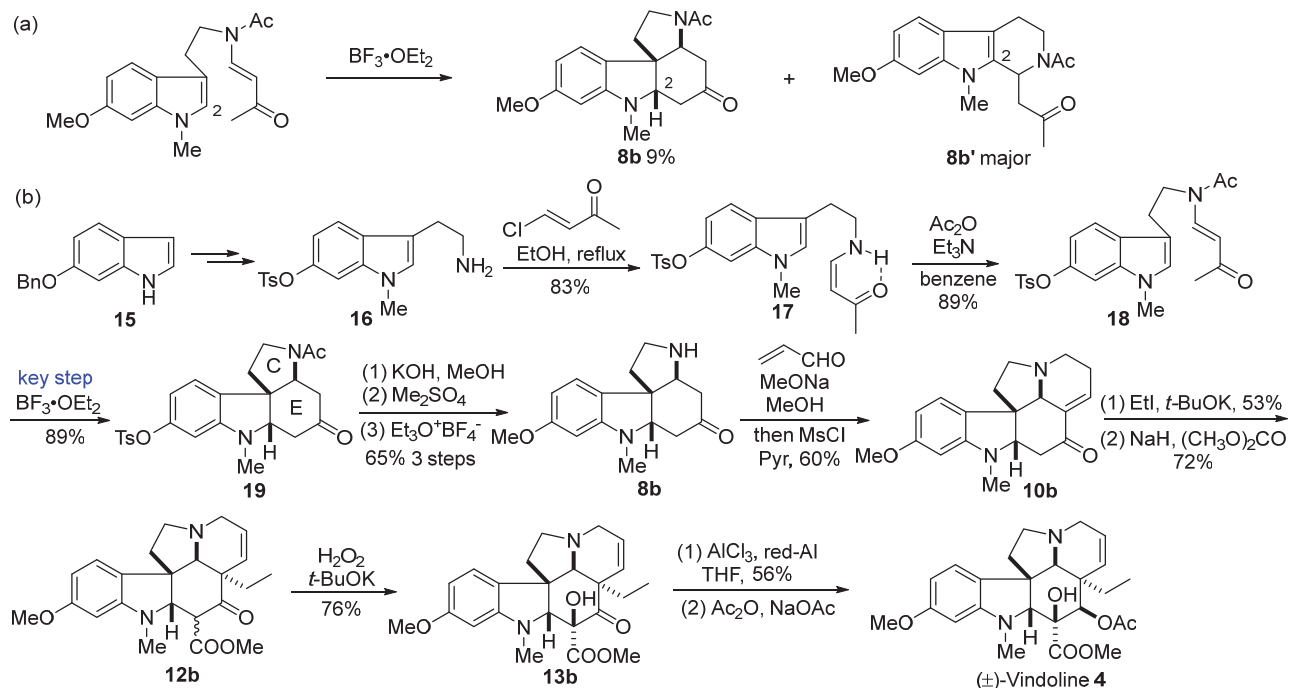
2.2 Büchi 课题组对(±)-Vindoline 的首次全合成

1975 年, 在上述(±)-Vindorosine 全合成的基础上,

Büchi 小组^[7]利用相同的策略完成了(±)-Vindoline 的全合成(Scheme 2)。

作者发现: 当使用 6-甲氧基胺尝试反应时, 由于甲氧基给电子性的缘故, 使得吡啶环更加富电子, 在发生分子内环化时易发生 Pictet-Spengler 环化反应, 主要得到 C2-位与烯胺关环产物 **8b'** 而非串联环化产物 **8b** (Scheme 2a)。于是作者先将吡啶环上用磺酸酯取代, 后期再将其转化为甲氧基(Scheme 2b)。

从化合物 **15** 出发, 经几步转化得到化合物 **16**, 之



图式 2 Büchi 研究组对(±)-Vindoline 的合成
Scheme 2 Synthesis of (±)-Vindoline by Büchi's group

后与 1-氯-1-丁烯-3-酮发生 *aza*-Michael 加成串联 β -消除反应得到烯胺酮 **17**, 对胺基乙酰化后与 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 作用完成串联环化, 得到四环吲哚啉 **19**. 用 KOH-MeOH 脱除 Ts 保护基, 并用 Me_2SO_4 将酚羟基甲基化后再脱除乙酰基得到化合物 **8b**. 化合物 **8b** 与丙烯醛发生 *aza*-Michael 加成串联 Aldol 反应, 得到的 β -羟基酮中间体再用甲磺酰氯, 吡啶脱水得到五环化合物 **10b**. 异构化 **10b** 的双键并引入乙基侧链, 在羰基 α 位引入 COOMe 之后, 用双氧水氧化双羰基 α 位得到化合物 **13b**, 最后在 AlCl_3 与红铝的共同作用下还原 **13b** 的酮羰基并将得到的仲醇乙酰化, 最后一步乙酰化作者未给出收率, 最终以 18 步反应完成 Vindoline 的消旋全合成.

2.3 Kutney 课题组对(±)-Vindoline 的转化合成

为了探索一种合成 Vindoline 的新方法, 1978 年 Kutney 小组^[8]通过对 Vindoline 进行多步降解反应后, 得到化合物 **20**, 随后再对其进行一系列的氧化、还原等多步转化, 完成了(±)-Vindoline 的合成(Scheme 3).

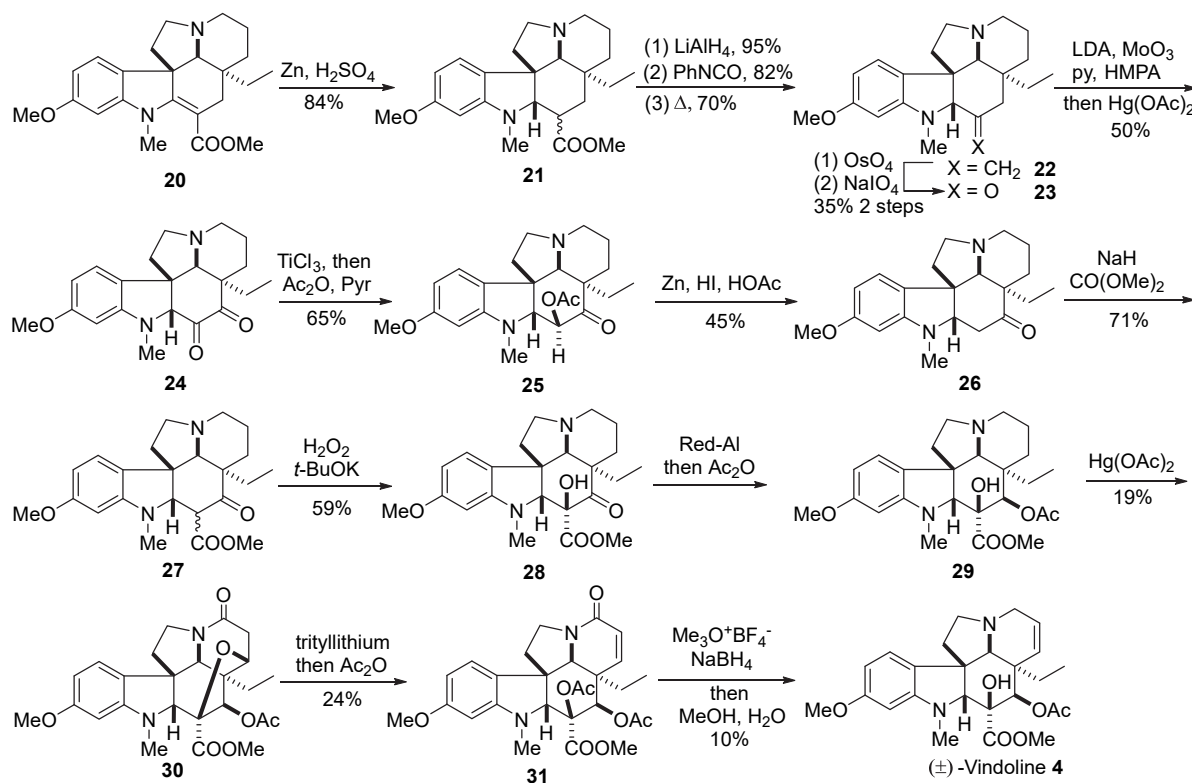
Kutney 小组首先对消旋的 Vindoline 进行一系列的降解反应得到天然产物类似物 **20**, 依次用 Zn 粉和 LiAlH_4 还原烯胺和甲酯后, 用异氰酸苯酯活化生成的羟基, 在加热条件下生成端烯化合物 **22**. 将端烯双羟基化后氧化切断生成酮 **23**, 用 MoO_3 , $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ 将化合物 **23**

进一步氧化生成邻二酮 **24**, TiCl_3 对羰基选择性还原, 并将得到的仲醇乙酰化后得到化合物 **25**. 将化合物 **25** 中的乙酰氧基用 Zn 粉还原脱除, 完成了羰基的转位得到化合物 **26**. 在 **26** 的羰基 α 位引入甲氧羰基得到 β -酮酸酯 **27**. 双氧水在双羰基 α 位氧化出羟基后, 用红铝还原酮羰基并对其乙酰化, 再用 $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ 将其氧化得到羟基醚化的酰胺化合物 **30**, 之后在三苯基甲基锂条件下发生 *retro-oxa*-Michael 反应, 再将酰胺还原, 即以 13 步完成(±)-Vindoline 的转化全合成.

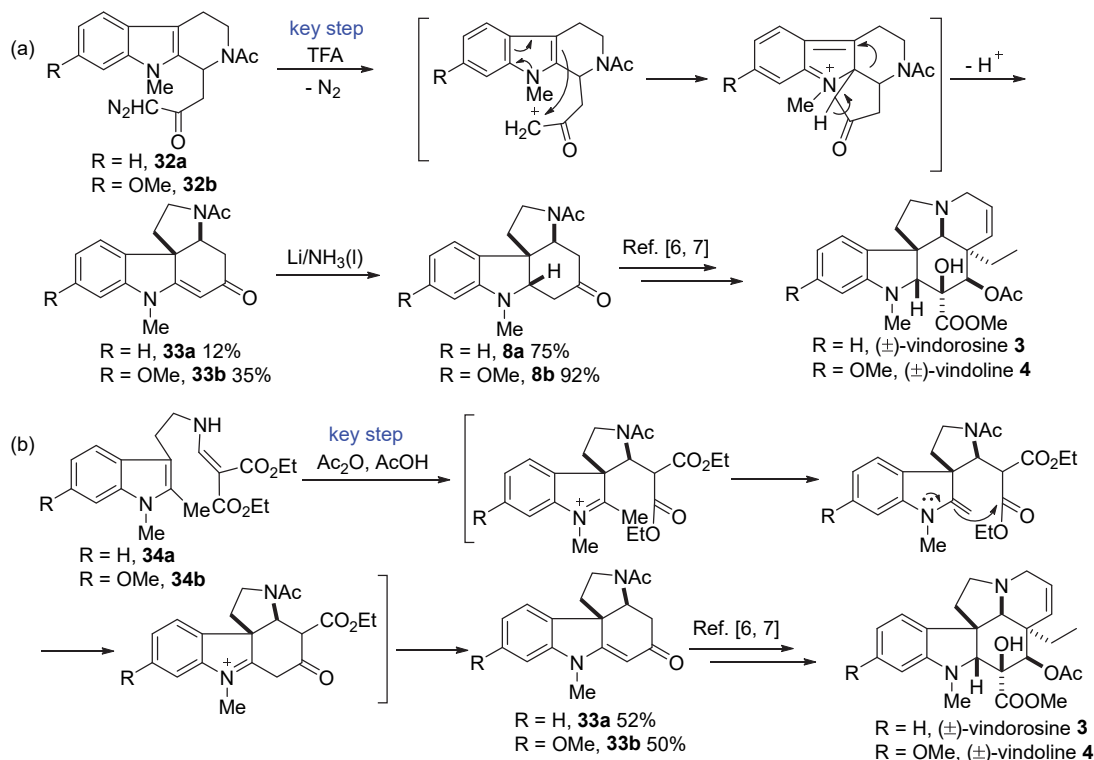
1978 年, Takano 小组^[9]发展了 α -重氮酮在酸性条件下发生的 Friedel-Crafts 烷基化/Wagner-Meerwein 重排串联反应(策略 a), 以及丙二酸亚氨基酯参与的 Pictet-Spengler/Dieckmann 型缩合串联环化反应(策略 b), 均可以一步反应实现 Büchi 小组在(±)-Vindorosine 与(±)-Vindoline 合成中两个四环关键中间体 **8a** 与 **8b** 高效构建(Scheme 4).

2.4 Takano 课题组对(±)-Vindorosine 与(±)-Vindoline 的形式合成

借鉴 Dolby 小组在合成 Echitamine 时的策略^[10], 相应的色胺及其衍生物通过简单的转化得到重氮酮化合物 **32a** 及 **32b**, 之后 **32a** 在酸性环境中脱除氮气形成碳正离子, 并与吲哚环发生 Friedel-Crafts 烷基化反应, 形



图式 3 Kutney 研究组的合成方法
Scheme 3 Synthesis by Kutney's group



图式 4 Takano 研究组的合成方法
Scheme 4 Synthesis by Takano's group

成的中间体进一步经过 Wagner-Meerwein 重排生成化合物 **33a**, 将化合物 **33a** 进行 Birch 还原即可得到 Büchi 课题组合成 Vindoline 过程中的关键中间体 **8a**. 如果反应原料为 **32b**, 通过相同的反应操作则可得到中间体 **8b**.

与此同时, Takano 小组^[9]还设计了另外一条路线: 将色胺衍生物与乙氧亚甲基丙二酸二乙酯缩合得到化合物 **34a** 以及 **34b**, 之后在乙酸酐/乙酸体系中回流, 首先发生 Pictet-Spengler 环化反应, 得到的假吲哚亚胺阳离子异构化为烯胺, 进一步发生 Dieckmann 型缩合反应, 即可顺利得到化合物 **33a/33b**, 按照之前 Büchi 小组^[6-7]的合成路线即可完成($\pm$)-Vindoline 与($\pm$)-Vindorosine 的消旋全合成(Scheme 4).

2.5 Ban 课题组对($\pm$)-Vindoline 四环骨架的消旋合成

1968 年, Ban 小组^[11]已经利用分子内环化完成了($\pm$)-Vindorosine 的四环骨架的合成, 在此基础上, 其课题组于 1978 年又对($\pm$)-Vindoline 四环骨架 **8b** 做了进一步的合成研究(Scheme 5)^[12].

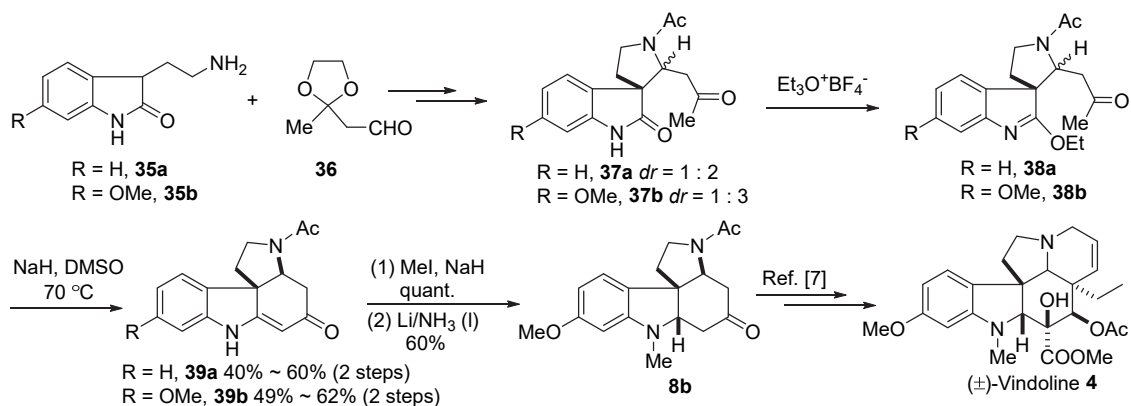
从化合物 **35a** 出发, 与醛 **36** 经过缩合、分子内环化、乙酰化再酸化脱缩酮保护等多步反应, 得到化合物 **37a**, 化合物 **37a** 与 Meerwein 试剂作用得到酰胺 *O*-烷基化产物 **38a**, 随后碱性条件下加热反应液, 即可顺利发生加成-消除反应, 同时双键移位形成目标分子的 E 环得到

化合物 **39a**, 完成了($\pm$)-Vindorosine 与($\pm$)-Vindoline 四环骨架的构筑. 如果反应起始底物为 **35b**, 参照相同的反应即可得到化合物 **39b**, 化合物 **39b** 在吲哚环的 N(1) 位上发生烷基化引入甲基, 将烯胺进行 Birch 还原即可得到化合物 **8b**, 之后按照 Büchi 小组的合成路线, 即可完成($\pm$)-Vindoline 的形式全合成^[7].

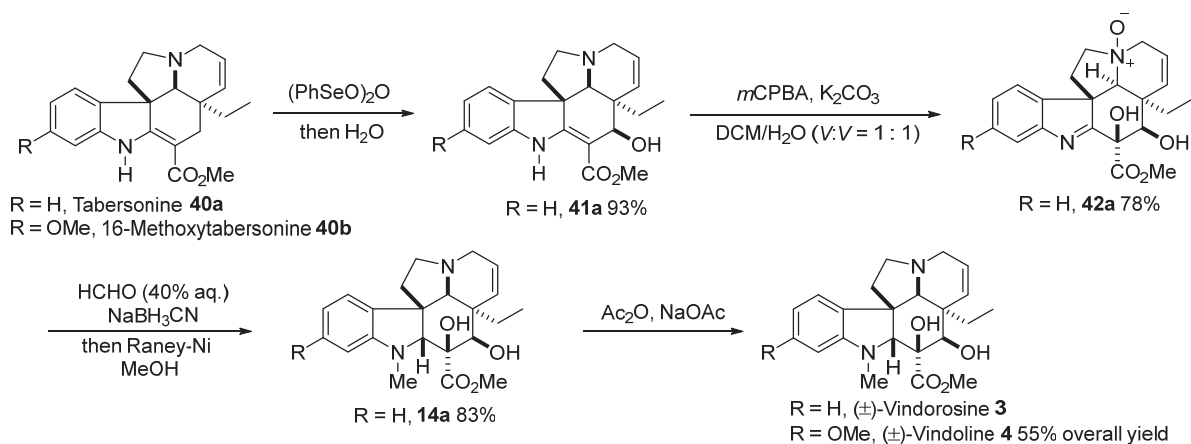
2.6 Palmisano 课题组对($\pm$)-Vindorosine 与($\pm$)-Vindoline 的转化合成

1984 年, Palmisano 小组^[13]报道了将外消旋的天然产物 Tabersonine (**40a**)或 16-Methoxytabersonine (**40b**)高效地转化为($\pm$)-Vindorosine 及($\pm$)-Vindoline 的合成方法(Scheme 6).

外消旋的天然产物 Tabersonine (**40a**)首先在苯亚硒酸酐的作用下进行烯丙位氧化^[14]得到化合物 **41a**, 之后用 *m*CPBA 对烯胺以及三级胺进一步氧化得到较不稳定的 *N*-氧化物 **42a**, 将化合物 **42a** 的亚胺直接还原, 再与甲醛水溶液发生还原胺化, 在 N(1)位上引入甲基, 紧接着 Raney-Ni 还原 *N*-氧化物得到化合物 **14a**, 对化合物 **14a** 的仲羟基选择性地乙酰化, 即可完成($\pm$)-Vindorosine 的半合成. 如果起始原料为 16-Methoxytabersonine **40b**, 按照同样的策略, 可以 55% 的总收率完成($\pm$)-Vindoline 的半合成.



图式 5 Ban 研究组的合成方法
Scheme 5 Synthesis by Ban's group



图式 6 Palmisano 研究组的合成方法
Scheme 6 Synthesis by Palmisano's group

2.7 Langlois 课题组对(±)-Vindorosine 与(±)-Vindoline 的消旋全合成

早在 1982 年, Langlois 小组^[15]就已经对(±)-Vindorosine 的四环骨架化合物 **11a** (Scheme 1)做了合成探索, 1984 年, 该小组^[16]又延续其前期合成工作, 以 Pummerer 反应介导的环化/Wagner-Meerwein 重排反应作为关键步骤, 完成了(±)-Vindorosine 与(±)-Vindoline 的全合成(Scheme 7).

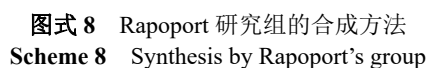
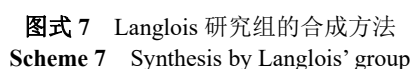
与 Büchi 课题组先构建天然产物的 C/E 环再构建 D 环的策略不同^[6-7], Langlois 小组^[15]采取先构建天然产物的 D 环, 再构建 C/E 环的策略. 其具体合成路线如下: 首先作者通过简单的几步反应制备了化合物 **43a**, 之后与戊二烯酸甲酯发生 *aza*-Diels-Alder 反应得到化合物 **44a** 以及双键移位的产物 **45a**. 化合物 **44a** 与 **45a** 不加分离的情况下直接在强碱作用下引入乙基侧链得到化合物 **46a**. 之后作者期望可以通过重排的方式构建分子的 E 环, 于是将化合物 **46a** 转化为 β -酮亚砷化合物 **47a**, 在对甲苯磺酸条件下经历 Pummerer 反应, 之后进一步诱发吲哚的亲电环化以及 Wagner-Meerwein 重排反应生成

化合物 **48a**. 将烯胺还原后再用 Raney-Ni 还原脱除甲硫基得到化合物 **11a**, 在羰基 α 位引入甲氧羰基, 并将其转化为烯醇硅醚, 不加分离条件下直接用 *m*CPBA 发生 Rubottom 氧化, 在羰基 α 位氧化出羟基得到 **13a** 以及三级胺被氧化的产物 **50a**, 而 **50a** 用 Zn 粉还原可以转化得到 **13a**. 若起始底物为 **43b**, 按照 **13a** 的合成路线同样可以得到化合物 **13b**, 对 **13b** 的酮羰基用 LiAlH_4 还原后再乙酰化即可以最短 10 步, 10.1% 的总产率完成(±)-Vindoline 的全合成. 而得到化合物 **13a/13b** 后也可直接参照 Büchi 小组^[6-7]的合成路线完成(±)-Vindoline 与(±)-Vindorosine 的全合成.

2.8 Rapoport 课题组对(-)-Vindoline 的不对称全合成

1986 年, Rapoport 小组^[17]以吲哚的氧化重排为关键步骤, 实现了(-)-Vindoline 的不对称全合成(Scheme 8).

将起始原料对甲基苯酚 **51** 以及手性氨基酸 **53** 经过一系列反应后转化为手性化合物 **55**. 化合物 **55** 通过氨基酸脱羧形成亚胺离子后再经 Pictet-Spengler 环化得到化合物 **56** ($dr=1:3.9$), 在化合物 **56** 的 N(1)位引入乙酰



基得到化合物 **57**, 之后在强碱二异丙基氨基锂(LDA)的作用下发生 Dieckmann 缩合反应, 得到的内酰胺用甲醇钠/甲醇进行醇解, 最终得到 β -酮酸酯化合物 **58**. 化合物 **58** 在次氯酸叔丁酯的作用下形成 3-氯假吲哚中间体 **59**, 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)对 β -酮酸酯双羰基 α -位去质子化, 形成的烯醇负离子对其发生亲核进攻, 引发吲哚 C(2)位取代基的迁移重排生成化合物 **60**, 完成了(-)-Vindoline 五环骨架的构建. 还原化合物 **60** 的亚胺, 并与甲醛水溶液发生还原胺化, 在吲哚 N 上引入甲基得到化合物 **12b**, 之后参照 Büchi 小组^[7]与 Langlois 小组^[16]的合成路线, 即可为完成(-)-Vindoline 的不对称全合成.

2.9 Kuehne 课题组对(-)-Vindorisine、(±)-Vindoline、(-)-Vindoline 和(+)-Vindoline 的全合成

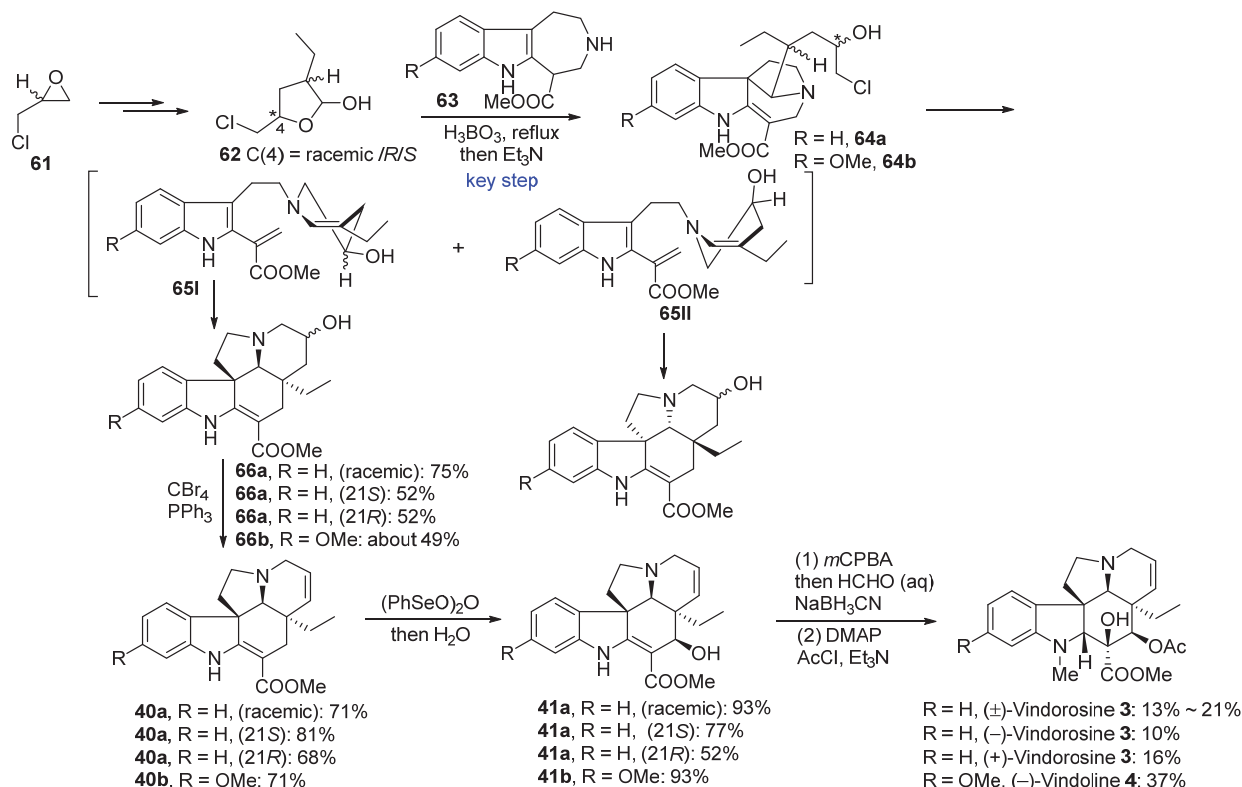
1986 年, Kuehne 小组^[18]以分子内[4+2]环加成作为关键步骤, 完成了(±)-Vindoline 的消旋合成以及(+)-Vindoline、(-)-Vindoline 与(-)-Vindorisine 的不对称全合成(Scheme 9).

在 1982 年与 1984 年, Kuehne 小组^[19]就已经完成了 Tabersonine 的全合成工作. 参照其前期工作, 从氯代环氧丙烷出发, 经过多步转化可以合成得到消旋或不对称的化合物 **62**. 本综述以消旋的化合物 **62** 为例对反应进行叙述. 半缩醛化合物 **62** 与仲胺 **63** 在弱酸硼酸的催化

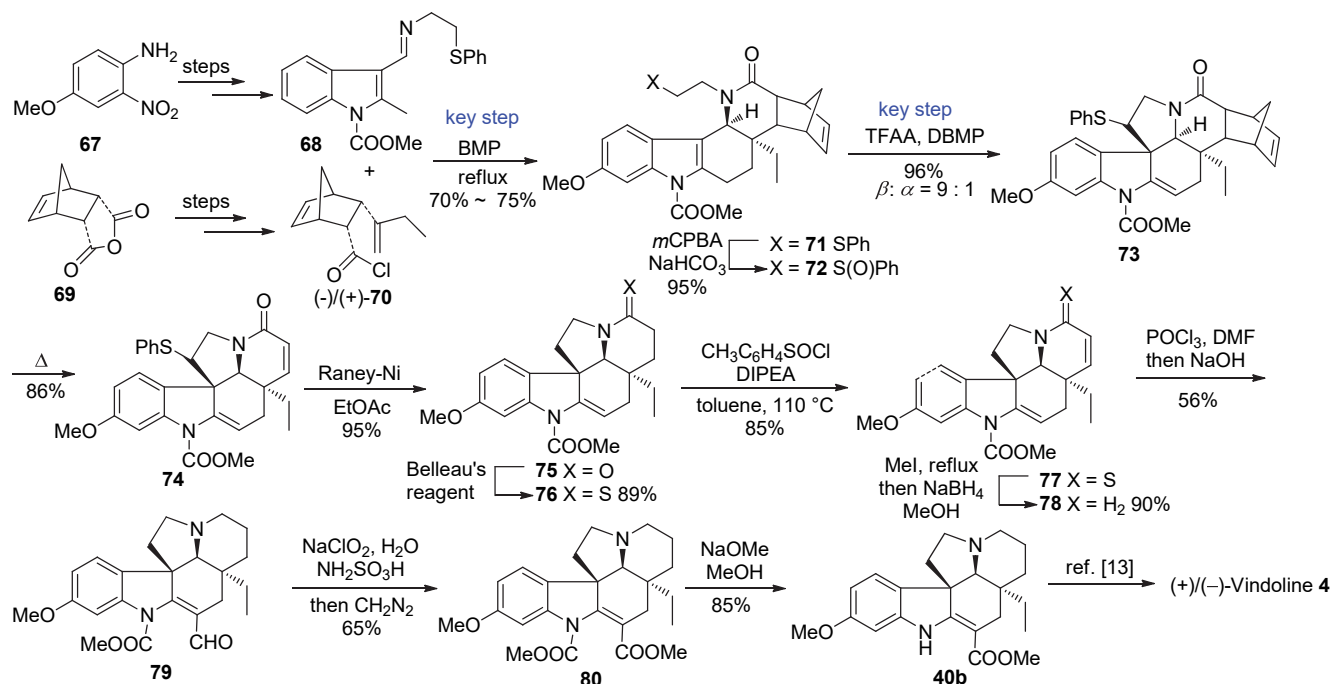
下加热缩合, 产生的亚胺阳离子进一步与吲哚环反应, 形成假吲哚亚胺阳离子后, 双键位移得到化合物 **64a**, 化合物 **64a** 未加分离的情况下, 经三级胺烷基化后裂解, 并经过 **65I** 或 **65II** 两种过渡态, **65I** 为主要优势构象, 之后 **65I** 发生分子内[4+2]环加成反应得到化合物 **66a**, 构建了 Vindorosine 及 Vindoline 的五环骨架. 化合物 **66a** 在 $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ 条件脱除羟基形成双键得到 **40a**, 之后经与苯亚硒酸酐发生烯丙位氧化得到化合物 **41a**, 对双羰基 α 位用 *m*CPBA 氧化出羟基, 再将亚胺还原以及与甲醛水溶液发生还原胺化, 最后对位阻小的仲羟基选择性地乙酰化, 即可完成(±)-Vindoline 的消旋合成. 而从不对称的化合物 **62** 出发, 参照上述路线亦可完成(-)-Vindorosine 的不对称全合成. 同样的, 当反应的中间体为化合物 **64b** 时, 参照以上相同的条件, Kuehne 小组也完成了(+)-Vindoline/(-)-Vindoline 不对称全合成.

2.10 Magnus 课题组对(+)/(-)-Vindoline 的不对称形式全合成

Magnus 小组前期在 1983 年、1986 年对 Vindorosine 的五环骨架做了合成探索^[20], 1988 年, 该小组以手性酰氯 **70** 作为手性源, 利用手性诱导的方式, 以 Diels-Alder 反应和 Pummerer 反应为关键步骤, 实现了(+)-16-Methoxytabersonine/(-)-16-Methoxytabersonine **40b** 的合成^[21], 之后参照前人路线即可完成(+)-Vindoline/



图式 9 Kuehne 研究组的合成方法
Scheme 9 Synthesis by Kuehne's group



图式 10 Magnus 研究组的合成方法
Scheme 10 Synthesis by Magnus' group

(一)-Vindoline 的不对称形式合成(Scheme 10).

起始原料 **67** 与酸酐 **69** 分别经过一系列的反应得到亚胺化合物 **68** 与光学纯的酰氯化合物 (+)-**70**/(-)-**70**, 将光学纯的化合物 **70** 与化合物 **68** 进行缩合后在加热条件下发生 Diels-Alder 反应, 利用酰氯化合物 **70** 的手性诱导得到不对称的化合物 **71**. *m*CPBA 将硫醚氧化为亚砜 **72**, 进而以三氟乙酸酐作为重排试剂发生 Pummerer 反应, 构建了目标产物的 C 环, 得到化合物 **73**. 高温条件下 **73** 发生 *retro*-Diels-Alder 反应得到化合物 **74**, 将化合物 **74** 的苯硫醚通过 Raney-Ni 还原脱除, 得到双键同时被还原化合物 **75**. 在 Belleau 试剂作用下, 将化合物 **75** 的酰胺转化为硫酰胺, 利用对甲苯亚磺酰基在其 α 位引入对甲苯亚磺酰基后发生 Cope 消除反应, 重新引入双键得到化合物 **77**, 通过烷基化反应活化硫羰基, 用硼氢化钠还原硫酰胺得到三级胺化合物 **78**. 用 Vilsmeier-Heck 甲酰化反应在 **78** 的烯胺结构中引入醛基, 并对其进行 Pinnick 氧化、甲酯化得到化合物 **80**, 用 MeONa/MeOH 脱除吡啶氮原子上的 COOMe 保护, 即可得到光学纯的化合物 **40b**, 参照 Palmisano 小组^[13]的工作 (Scheme 6), 即可完成 (+)-Vindoline/(-)-Vindoline 的不对称全合成.

2.11 Palmisano 课题组对(±)-Vindoline 的转化合成

1987 年, Palmisano 小组^[22]从外消旋的 Tabersonine 衍生物 **81** 出发, 经多步转化, 在吡啶苯环上引入甲氧基, 继而转化完成(±)-Vindoline 的形式合成(Scheme

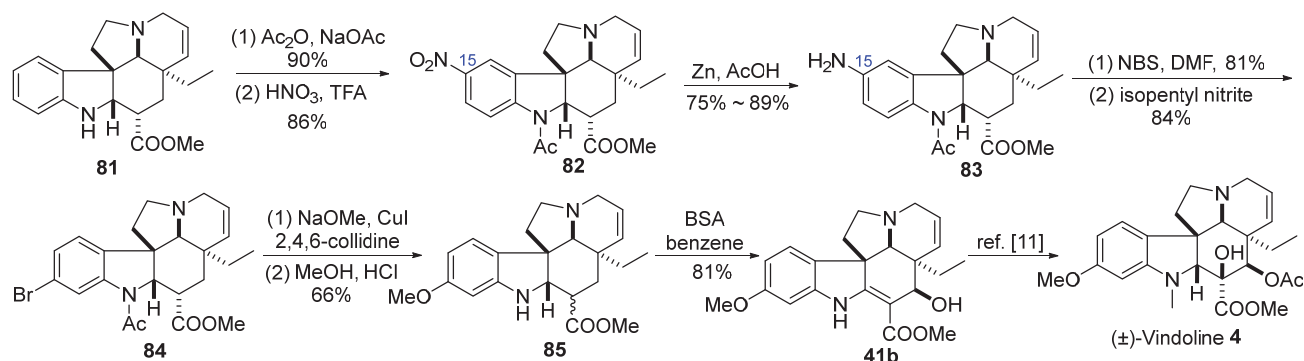
11).

用乙酸酐对化合物 **81** 的 N(1)位进行乙酰化得到化合物 **82**, 选择性地化合物 **82** 的 C(10)位通过芳香亲电取代反应引入硝基并还原为胺基, 之后用 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)在胺基邻位引入溴原子, 再用亚硝酸异戊酯脱除胺基得到化合物 **84**. 化合物 **84** 吡啶环上的 Br 在 CuI 催化下交换为 OMe, 再经脱乙酰基保护得到化合物 **85**, 之后化合物 **85** 用苯亚磺酰酐发生烯丙位氧化得到化合物 **41b**, 此时参照其小组前期工作^[11](Scheme 6)即可完成(±)-Vindoline 的形式合成.

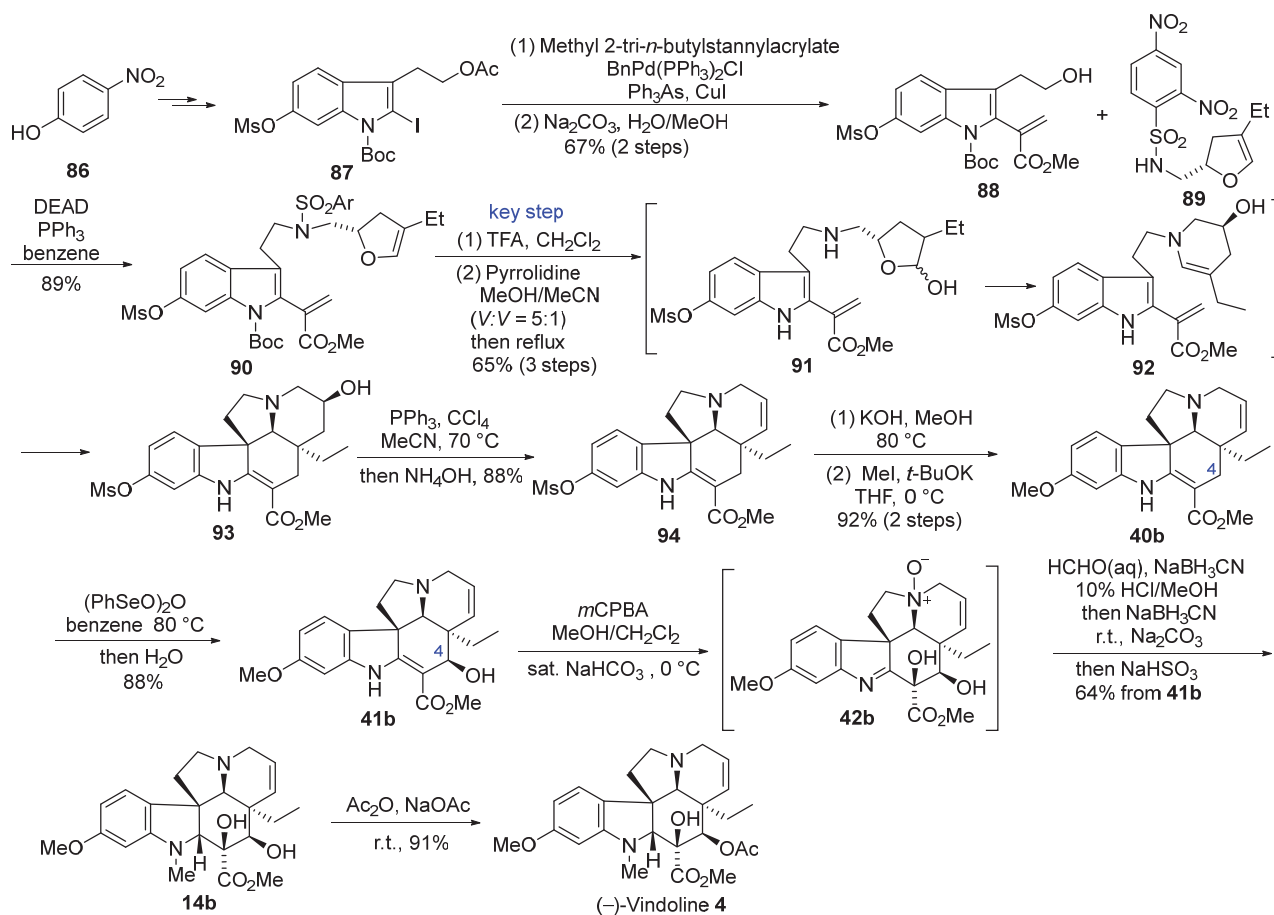
2.12 Fukuyama 课题组对(一)-Vindoline 的不对称全合成

1999 年, Fukuyama 小组^[23]对 Tabersonine 做了不对称的合成研究, 2000 年该小组^[24]从手性底物出发, 以 [4+2]反应作为关键步骤完成了(-)-Vindoline 的不对称全合成(Scheme 12).

从简单的对硝基苯酚出发, 经过多步转化得到化合物 **87**, 化合物 **87** 与丙烯酸甲酯的锡试剂发生 Stille 偶联反应^[25]、水解脱除乙酰基保护得到化合物 **88**, 将化合物 **88** 与手性底物 **89** 进行 Mitsunobu 反应得到化合物 **90**. 三氟醋酸(TFA)作用下脱除 Boc 保护基后在热的四氢吡咯与甲醇的条件下经历半缩醛 **91** 与烯胺 **92** 两个中间体, 进而发生 [4+2]环加成反应形成关键的四环化合物 **93**. 将化合物 **93** 的羟基脱除形成 D 环双键、甲醇水解甲磺酸酯后与 MeI 醚化得到化合物 **40b**. 苯磺酰酐氧化 C(4)



图式 11 Palmisano 研究组的合成方法
Scheme 11 Synthesis by Palmisano's group



图式 12 Fukuyama 研究组的合成方法
Scheme 12 Synthesis by Fukuyama's group

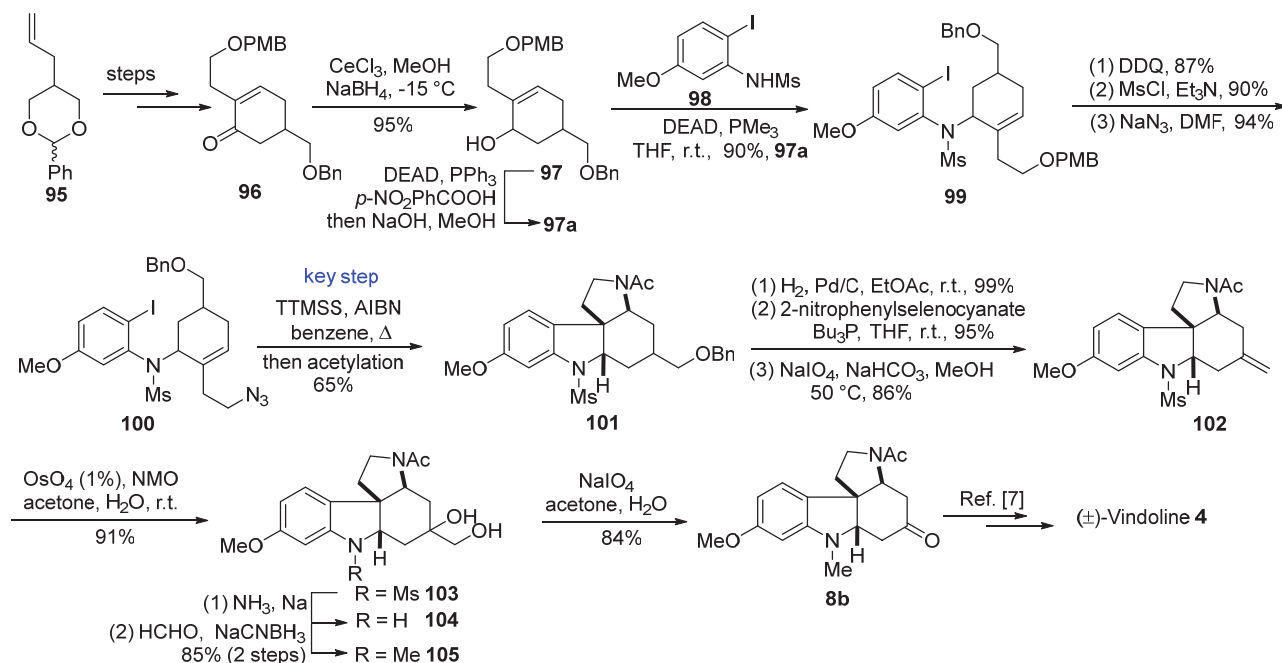
位产生羟基得到化合物 **41b**, 用 *mCPBA* 将化合物 **41b** 进一步氧化得到 **42b**, **42b** 未加分离, 直接与甲醛水溶液发生还原胺化反应, 再经 NaHSO_3 还原后得到化合物 **14b**, 最后选择性地乙酰化位阻较小的羟基, 最终以 26 步 5.59% 的总收率完成(-)-Vindoline 的不对称全合成。

2.13 Murphy 课题组对(±)-Vindoline 的消旋形式合成

2000 年, Murphy 小组^[26]利用自由基串联环化的方式合成了 *Aspidosperma* 型生物碱的四环核心骨架, 并在此基础上完成了(±)-*Aspidospermidine* 的形式全合成。

在 2002 年, 该课题组又利用相似的合成策略对(±)-Vindoline 四环骨架进行合成探索, 并完成了其形式全合成(Scheme 13)^[27]。

从化合物 **95** 出发经过多步反应得到化合物 **96**, 对化合物 **96** 进行 Luche 还原得到化合物 **97**, 此时其相对构型并未具体确定, 但由于后期发现化合物 **97** 羟基的相对构型与所需产物的构型相反, 于是用对硝基苯甲酸发生 Mitsunobu 反应, 将化合物 **97** 羟基构型翻转得到化合物 **97a**, 之后与苯胺衍生物 **98** 再次进行 Mitsunobu 反



图式 13 Murphy 研究组的合成方法
Scheme 13 Synthesis by Murphy's group

应得到化合物 99。2,3-二氯-5,6-二氟基对苯醌(DDQ)选择性脱除富电子的 PMB 保护基,生成的伯醇甲磺酰化再叠氮化后得到化合物 100。化合物 100 在三(三甲基硅基)硅烷(TMSS)条件下发生关键的自由基串联环化反应,成功地实现了(±)-Vindoline 四环核心骨架的构建,得到化合物 101。之后对化合物 101 氢化脱除苄基、得到的伯醇与 2-硝基苯硒基氰酸酯反应得到苯基硒衍生物,之后再用高碘酸钠氧化得到端烯化合物 102。OsO₄ 条件下双羟基化端烯将吲哚环上的甲磺酰基脱保护后引入甲基,用 NaIO₄ 将邻二醇切断成酮,得到关键中间体 8b,之后参照 Büchi 小组^[7]的路线即可完成(±)-Vindoline 的形式全合成。

2.14 Boger 课题组对 *ent*-(+)-Vindorosine、(-)-Vindorosine 与 *ent*-(+)-Vindoline、(-)-Vindoline 的第一代不对称全合成

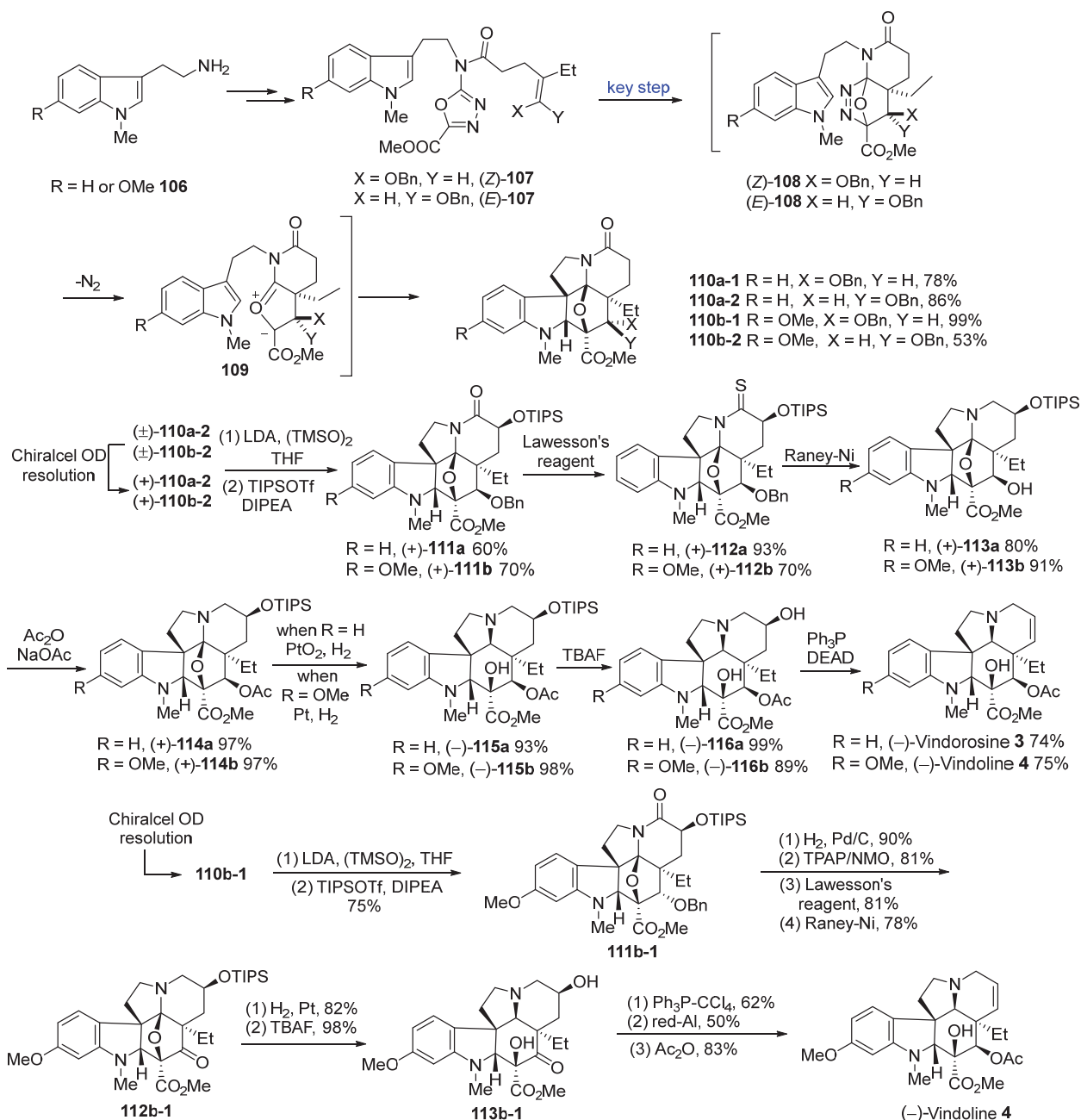
2005 年, Boger 等^[28]利用[4+2]/[3+2]串联环化作为关键步骤,高效地完成了(-)-Vindorosine 与 *ent*-(+)-Vindorosine 的不对称全合成。同年,该小组^[29]利用同样的策略又完成了(-)-Vindoline 与 *ent*-(+)-Vindoline 的不对称全合成(Scheme 14)。

从化合物 106 出发经过简单的 4 步反应得到化合物 107, 化合物(Z)-107 在高温条件下首先发生[4+2]环加成形成中间体 108, 之后脱除一分子 N₂ 形成中间体 109, 紧接着再发生[3+2]环加成反应得到消旋化合物 110a-1。该过程经历[4+2]/[3+2]串联环化,一步构建了目标分子的五环体系和六元 C 环,并建立了六个连续

的手性中心。异构体(*E*)-107 在加热时可以相同环化方式得到化合物 110a-2, 化合物 110a-2 的构型与天然产物所需的构型一致。

为了完成(-)-Vindorosine 不对称的全合成, Boger 小组使用手性柱将已合成的消旋化合物 110a-2 进行拆分,得到光学纯的(+)-110a-2, 之后使用光学纯的(+)-110a-2 与(TMSO)₂ 反应,在其羰基 α 位氧化出羟基继而对其硅醚保护得到化合物(+)-111a, 将(+)-111a 的酰胺转化为硫酰胺后用 Raney-Ni 进行还原,此时苄基同时被脱除得到化合物(+)-113a。对化合物(+)-113a 的羟基乙酰化后再氢化断开氧桥键,最后四丁基氟化铵(TBAF)脱除羟基的硅醚保护后再用 PPh₃/CCl₄ 选择性的将其消除形成 E 环双键即可以 12 步 16.7% 的总产率完成(-)-Vindorosine/*ent*-(+)-Vindorosine 的全合成。当将(+)-110a-2 更换为(+)-110b-2 时,参照前面 Vindorosine 的合成路线,即可以 11 步 6.97% 总收率完成(-)-Vindoline/*ent*-(+)-Vindoline 的全合成。

对于 110b-1 这一非目标构型产物,为了得到光学纯的天然产物(-)-Vindoline, 同样的该小组再次使用手性柱对其进行拆分得到了光学纯的 110b-1。将光学纯的 110b-1 进行酰胺 α 位羟基硅醚化反应后再氢化脱除苄基,把羟基进行 Ley 氧化后将酰胺转化为硫酰胺,使用 Raney-Ni 将硫酰胺还原得到化合物 112b-1, 接下来通过氢化断开氧桥键、TBAF 脱除硅醚保护基、PPh₃/CCl₄ 脱除羟基,最后使用红铝将酮羰基还原即可得到与天然产物构型相同的仲羟基,最后选择性对其乙酰化后再



图式 14 Boger 研究组的第一代合成方法
Scheme 14 First generation synthesis by Boger's group

次以 14 步 3.16% 的总产率完成了 (-)-Vindoline/ent-(+)-Vindoline 的全合成。

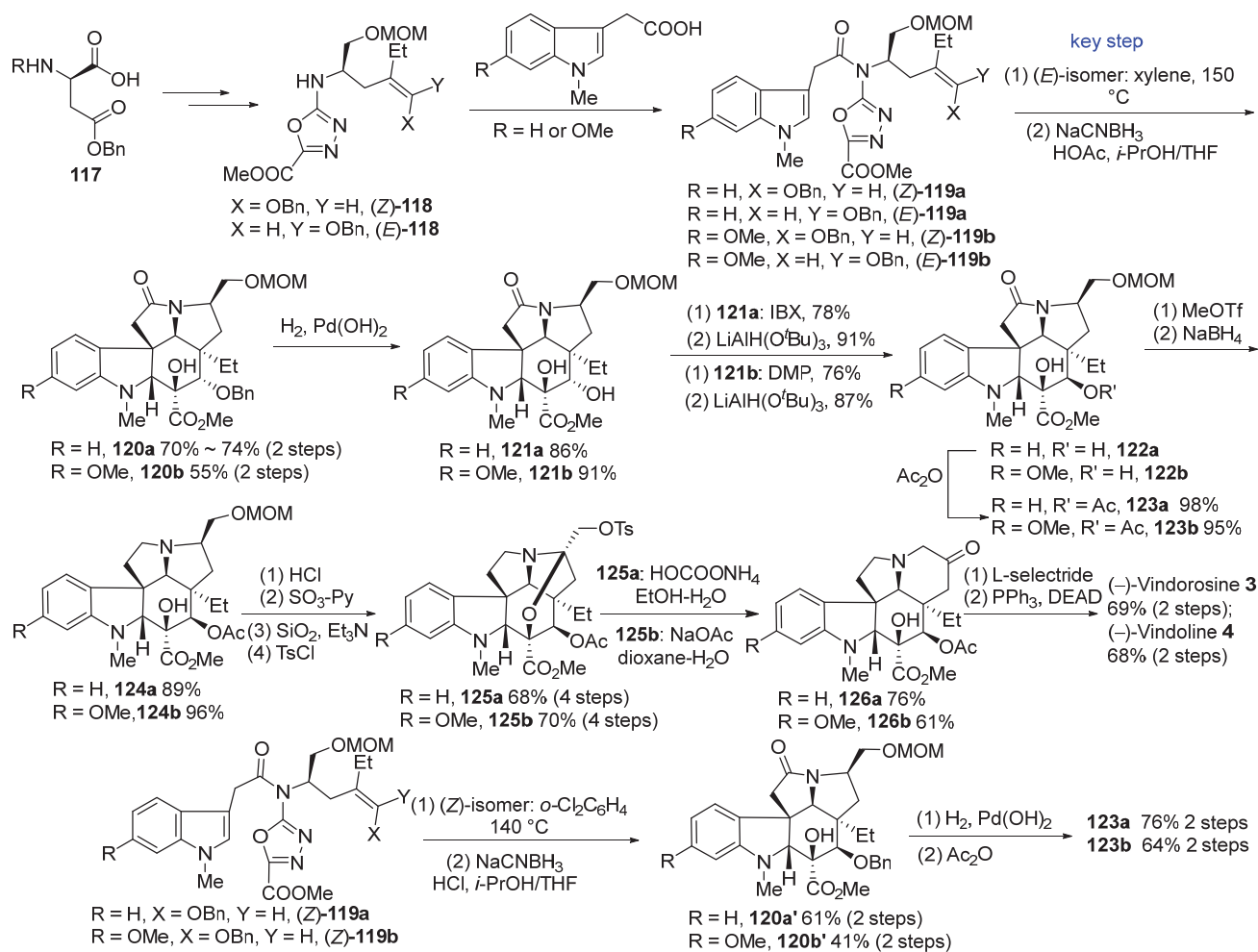
令人遗憾的是, Boger 小组在合成以上两个分子的过程中, 需要使用手性柱拆分才可以得到所需光学活性的目标产物, 这导致其合成成本较高。

2.15 Boger 课题组对 (-)-Vindoline 的第二代不对称全合成

由于前期 Boger 小组对 (-)-Vindoline 与 (-)-Vindorosine 的合成过程中需要用手性柱对消旋体进行

拆分的方式才能完成两个分子的不对称合成^[28-29], 这导致了其合成路线局限性较大。为了提高 (-)-Vindoline 的不对称合成效率, 2010 年 Boger 课题组^[30]对 (-)-Vindoline 的合成路线做了调整, 利用起始原料手性诱导作用, 以前期发展的 [4+2]/[3+2] 串联环化反应为关键步骤, 再次完成了 (-)-Vindorosine 与 (-)-Vindoline 的不对称全合成 (Scheme 15)。

从手性化合物 **117** 出发, 经过多步反应得到化合物 **118**, **118** 与吡啶乙酸衍生物缩合得到化合物 (Z/E)-**119a**,



图式 15 Boger 研究组第二代合成方法

Scheme 15 Second generation synthesis by Boger's group

类似前期(一)-Vindoline 的合成, (*E*)-**119a** 在加热条件下经历[4+2]/[3+2]串联环化脱除一分子 N₂、再经过 NaBH₃CN 还原断开氧桥键得到化合物 **120a**, 构建了 Vindoline 的 C、D 环系以及 6 个连续的手性中心, 氢化脱除 **120a** 的苄基后, 通过对其氧化再重新还原的方式翻转羟基的构型得到化合物 **122a**, 选择性地对小位阻的仲羟基进行乙酰化得到化合物 **123a**, 将内酰胺进行还原得到化合物 **124a**, 水解脱除羟基的 MOM 保护基后用 SO₃-Py 将其氧化, 在硅胶条件下将其转化为缩酮胺化合物, 再将端位羟基磷酸酯化得到化合物 **125a**, 化合物 **125a** 在醋酸钠条件下实现五元环到六元 D 环的扩环^[31]转化为酮 **126a**. 此时选择性的对酮羰基进行还原, 再用 PPh₃-CCl₄ 将羟基消除形成双键即可以 27 步完成 (一)-Vindorosine 的全合成.

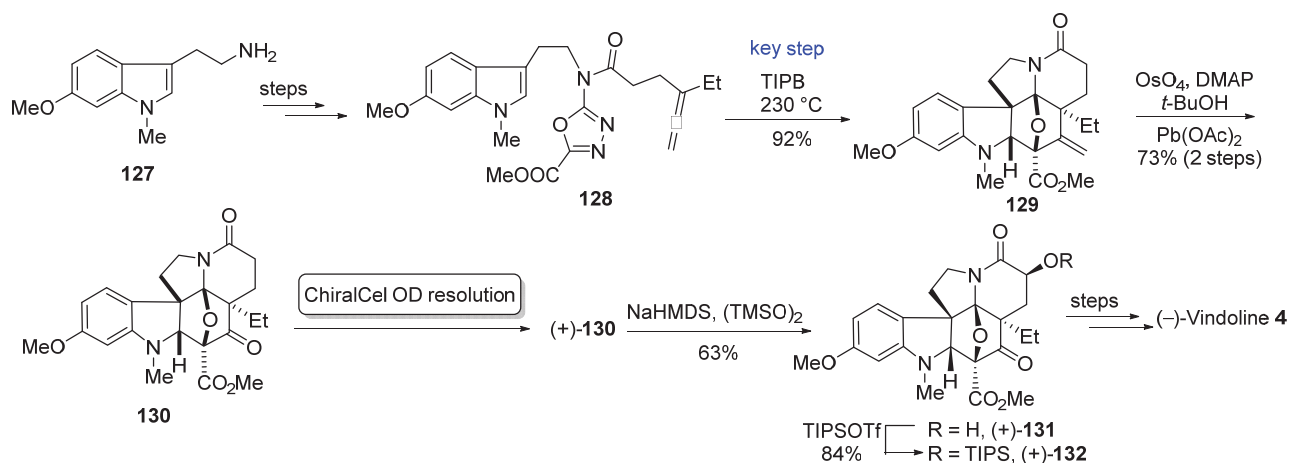
而对于(*Z*)-**119a** 在加热条件下发生[4+2]/[3+2]串联环化后经过NaBH₃CN还原得到化合物**120a'**, 之后氢化脱苄基、乙酰基保护可以直接得到**123a**, 参照前面的反应, 通过多步反应可以 25 步完成(-)-Vindorosine 的

全合成. 当将反应物(*Z/E*)-**119a** 换为(*Z/E*)-**119b** 时, 同样地参照(–)-Vindorosine 的合成路线, 即可以 27 步完成(–)-Vindoline 的全合成.

与此同时, 该小组^[30b]还报道了对 Vinblastine 类似物的合成工作. 2013 年, Boger 小组^[32]再次通过 $[4+2]/[3+2]$ 串联环化反应, 对 Vindoline 的骨架做了改造, 合成了一系列 Vindoline 的类似物, 并对其活性作了研究. 2014 年, Boger 对其小组以上合成的一系列分子做了全文报道^[2], 同样运用 $[4+2]/[3+2]$ 串联环化的方式完成了该家族一系列其它分子的全合成, 证明了其 $[4+2]/[3+2]$ 串联环化反应的普适性.

2.16 Boger 课题组对(一)-Vindoline 第三代不对称全合成

参照前期[4+2]/[3+2]串联环化反应对(-)-Vindoline 的合成策略^[28-29], 2015 年, Boger 小组^[33]将之前的路线又一次做了合成探索, 再次完成了(-)-Vindoline 的全合成(Scheme 16).



图式 16 Boger 研究组第三代合成方法
Scheme 16 Third generation synthesis by Boger's group

与之前的合成策略类似,从化合物 **127** 出发,将其与色胺缩合的烯醇更换为联烯,经过多步反应得到化合物 **128**,参照之前的[4+2]/[3+2]串联环化反应,化合物 **128** 在高温条件下发生串联环化得到消旋化合物 **129**,对化合物 **129** 的端烯用 OsO_4 双羟基化后再氧化切断得到消旋的化合物 **130**。化合物 **130** 使用手性柱拆分后得到光学纯的化合物(+)-**130**,在化合物(+)-**130** 酰胺的 α 位引入羟基,并硅醚化保护得到化合物(+)-**132**,按照其小组之前的路线,即可以 20 步 1.76%总收率完成(-)-Vindoline 的全合成^[29a]。2016 年, Boger 小组^[34]再次对该小组发展的[4+2]/[3+2]串联环化做了进一步的详细系统性报道,同时又将此方法用在了该家族相关的天然产物合成上。

2.17 张洪彬课题组对(-)-Vindorosine 与(-)-Vindoline 的不对称全合成

2017 年,张洪彬课题组^[35]利用手性叔丁基亚磺酰胺为手性辅基,以 Heathcock/aza-Prins 串联环化作为关键步骤,完成了(-)-Vindorosine 的不对称全合成。2019 年,该小组^[36]利用相同的策略又完成了(-)-Vindoline 的不对称全合成(Scheme 17)。

从 Boc 保护的吲哚-3-甲醛或者其衍生物出发,与 *S*-叔丁基亚磺酰胺缩合后与 ethyldioxinone 发生不对称插烯 Mannich 反应^[37],得到手性化合物 **134a**,催化量的 I_2 脱除叔丁基亚磺酰基保护^[38]之后,与 4-溴-1-丁烯发生取代反应得到化合物 **135a**。三氟乙酸脱除 Boc 保护基后,吲哚侧链上的仲胺与氯乙酰氯反应得到酰胺 **136a**,羰基 α 位氯原子进行碘代反应后,在 AgOTf 的作用下发生关键的 Heathcock/aza-Prins 串联环化,顺利得到期望的目标产物 **137**,构建了目标产物的 C/E 环以及 4 个连续的手性中心。将 N(1)用 COOMe 进行保护后再将双键

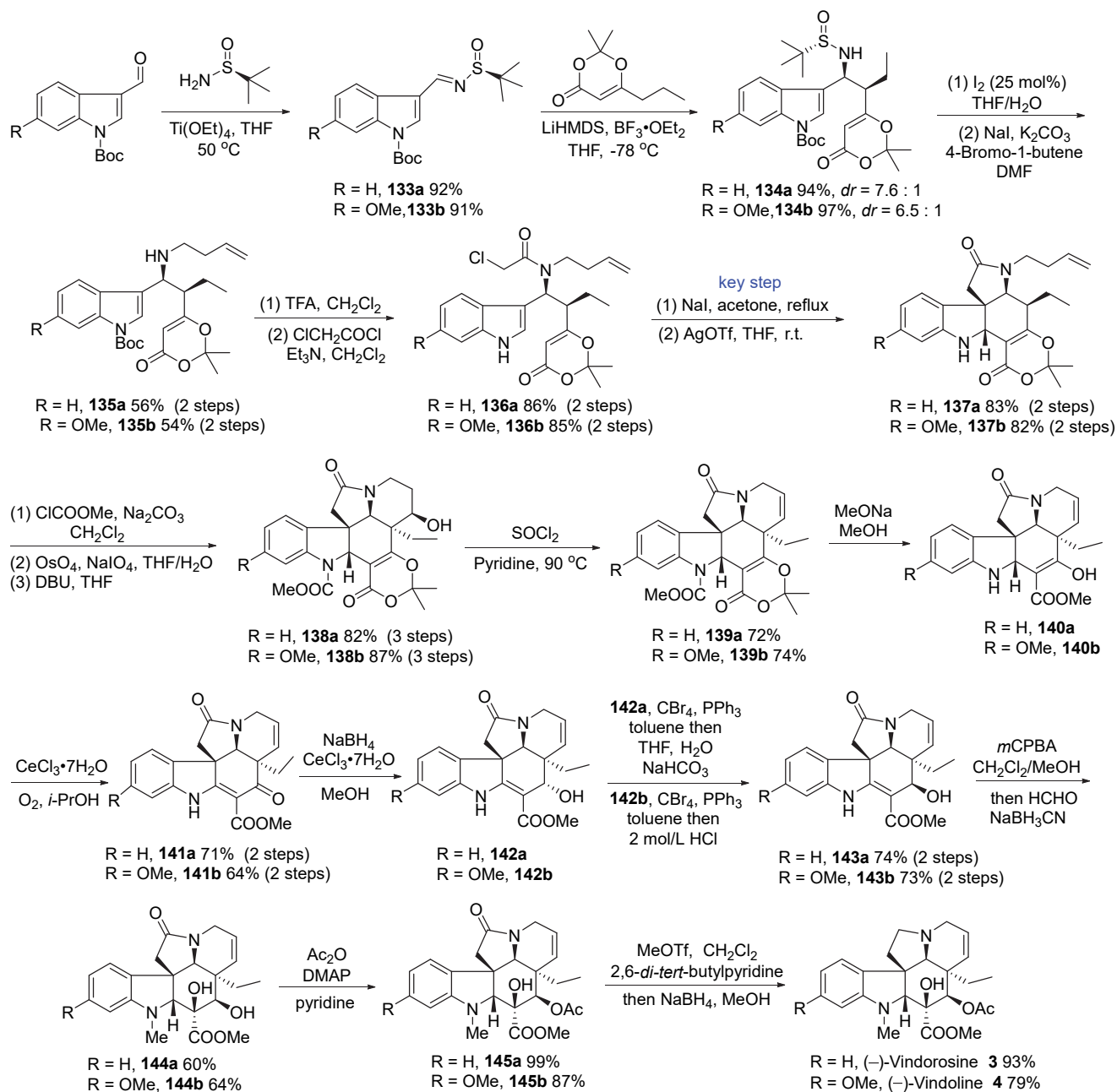
氧化切断, DBU 条件下发生分子内的 Aldol 反应构建了分子的 D 环。使用 SOCl_2 将羟基脱除形成双键后,用甲醇钠打开二氧烯酮基团得到 β -酮酸酯化合物 **140a**。在 $\text{O}_2/\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 条件下氧化 **140a** 的双羰基 α 位生成化合物 **141a**。由于 Luche 还原 **141a** 酮羰基生成立体构型与天然产物构型相反的羟基,于是将羟基构型进行翻转得到化合物 **143a**, *m*-CPBA 将化合物 **143a** 氧化随即与甲醛发生还原胺化得到化合物 **144a**,选择性乙酰化小位阻的羟基之后参照 Boger 的方法^[30b],运用 $\text{MeOTf}/\text{NaBH}_4$ 还原酰胺羰基为亚甲基即可以 19 步 5.92%的总收率完成(-)-Vindorosine 的不对称全合成。

以化合物 **133b** 为起始原料时,按照上述合成路线便可以 19 步 4.40%的总产率完成(-)-Vindoline 的全合成。值得一提的是,化合物 **142b** 羟基构型翻转需要在酸性条件下进行。

2.18 姜雪峰课题组对(-)-Vindoline 的不对称全合成

2018 年,姜雪峰课题组利用[4+2]环加成作为关键步骤完成了(-)-Vindoline 的不对称全合成(Scheme 18)^[39]。

从化合物 **146** 与手性化合物 **147** 出发,在高温条件下发生分子间[4+2]环加成得到化合物 **148**,该反应利用了脯氨酸衍生物中的手性诱导了加成反应的立体选择性,取得了较好的 *exo* 与 *endo* 比例,该课题组还将手性脯氨酸衍生物用于(-)-Calycanthine 的不对称全合成中^[40]。经过三氟乙酸水解叔丁酯,用 I_2 在光照条件下脱羧,以及 DIBAL-H 将内酯还原成醛后发生 Wittig 反应得到化合物 **150**。将 **150** 的羟基氧化成酮后与 3-甲氧基苯肼盐酸盐发生 Fischer 吲哚合成反应,构建了分子的吲哚环部分得到假吲哚 **152**,之后通过 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 催化的插羰基甲酯化反应得到化合物 **153**,氢化脱除 Cbz 保护同



图式 17 张洪彬研究组的合成方法
Scheme 17 Synthesis by Hongbin Zhang's group

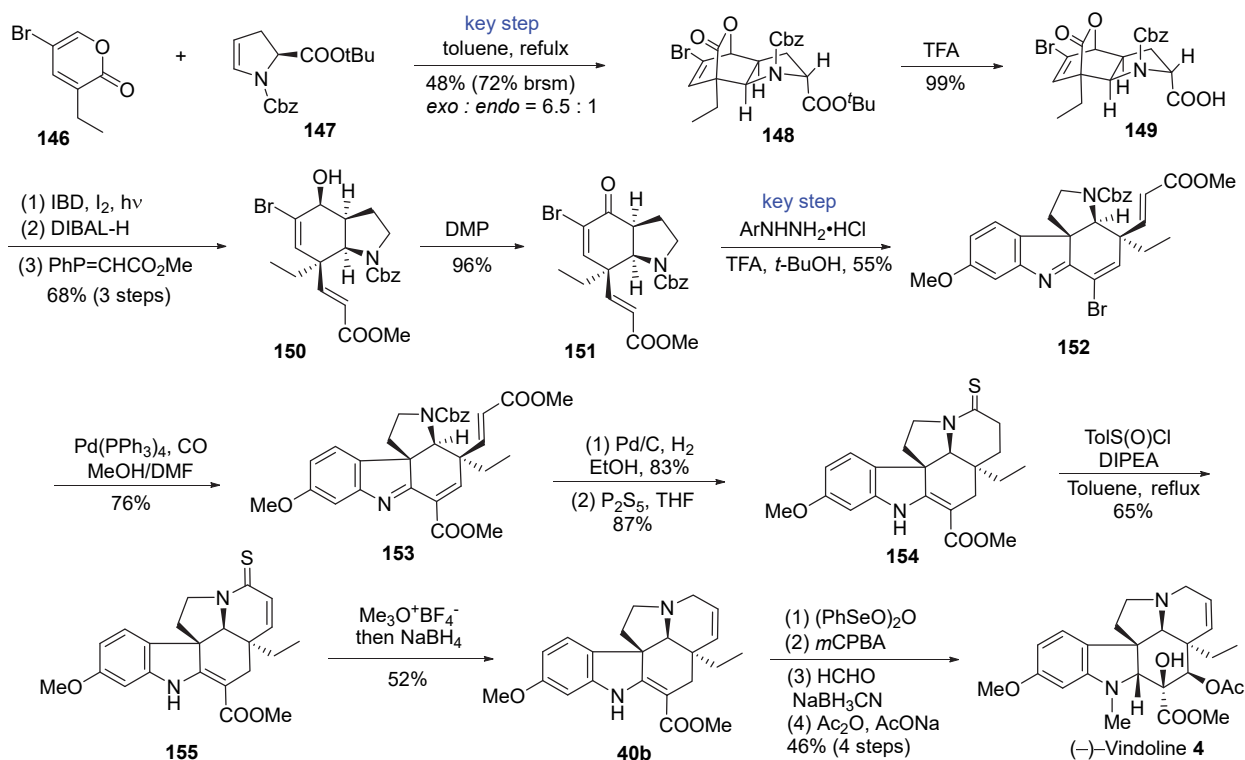
时还原了分子内的两个双键，并发生分子内胺解反应，构建了(−)-Vindoline的D环。此时将内酰胺转化为硫酰胺后在其 α 位引入双键，随后将硫酰胺还原得到化合物**40b**，此时参照Kuehne等^[18]的文献经简单的4步转化即可以16步1.46%的总收率完成(−)-Vindoline的全合成。

2.19 程卯生/刘永祥课题组对(±)-Vindorosine的形式全合成

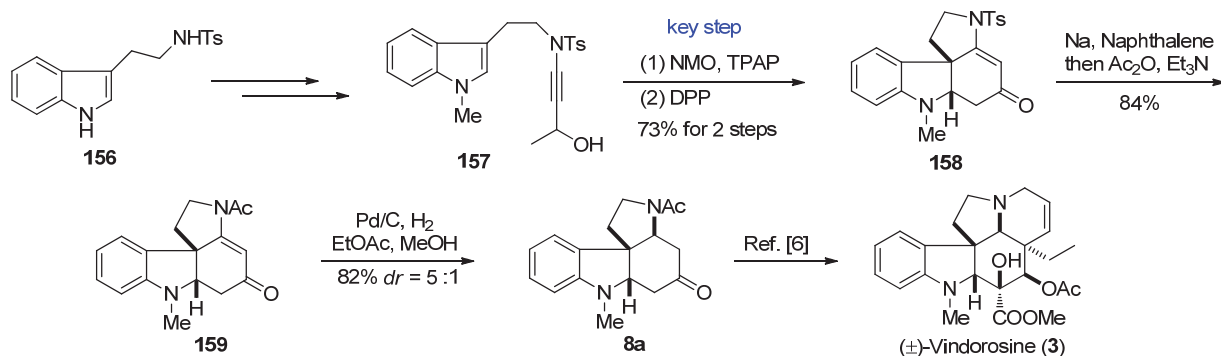
2018年，程卯生和刘永祥课题组^[41]发展了一种Brønsted酸催化色胺炔酰胺串联环化构建1*H*-吡咯

[2,3-*d*]咪唑衍生物的方法，并完成了(±)-Vindorosine的形式全合成。

色胺衍生物**156**经多步反应转化为炔酰胺**157**，经Ley-Griffith氧化后，在磷酸二苯酯(DPP)的催化下发生关键的串联环化反应得到化合物**158**。化合物**158**经脱磺酰基、乙酰化和氢化还原双键等步骤转化为中间体**8a**，参照Büchi小组的合成路线^[6]即可实现Vindorosine的消旋形式全合成。



图式 18 姜雪峰研究组的合成方法
Scheme 18 Synthesis by Xuefeng Jiang's group



图式 19 程卯生/刘永祥课题组的合成方法
Scheme 19 Synthesis by Maosheng Cheng's group

3 结语与展望

Vindoline 与 Vindorosine 是临床上常用的抗肿瘤药物长春碱与长春新碱的重要结构片段或者相关片段, 自从其结构被确定之后, 由于其复杂的分子结构, 尤其是其结构中包含的 6 个连续的手性中心, 发展新的合成方法得到其正确的构型是极具挑战性的, 吸引了全球 15 个课题组对其进行合成探索, 并使得该类分子逐渐成为合成化学家们感兴趣的热点分子. 本文综述了自这两个分子分离以来, 各课题组以不同的策略对这两个分子的合成研究. 其中多个课题组都运用了串联环化的方式构建两个分子的基本骨架, 尤其是 Büchi 小组以 Lewis 酸

催化吲哚与烯胺串联环化的开创性工作以及 Boger 小组 [4+2]/[3+2] 串联环化反应, 均是非常高效的构环策略, 对后期该类分子的构环或者手性中心控制具有非常好的借鉴意义. 随着现代合成化学的不断发展, 一定会有越来越多的构环新策略出现, 可以高效构环及控制多个手性中心的串联环化反应也将成为构建复杂天然产物的重要合成策略. 我们相信不久的将来, 会有更加高效的串联环化反应运用于 Vindoline、Vindorosine 等 Aspidosperma 型吲哚生物碱的合成中.

References

- [1] Noble, R. L.; Beer, C. T.; Cutts, J. H. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1958**, 76,

- 882.
- [2] Sears, J. E.; Boger, D. L. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 653.
- [3] (a) Mascavage, L. M.; Jasmin, S.; Sonnet, P. E.; Wilson, M.; Dalton, D. R. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Vol. 2, Weinheim, **2010**, p. 326.
(b) Saxton, J. E. In *The Alkaloids*, Vol. 51, Ed.: Cordell, G. A., Academic Press, San Diego, **1998**, p. 1.
(c) Saxton, J. E. In *The Alkaloids*, Vol. 50, Ed.: Cordell, G. A., Academic Press, San Diego, **1998**, p. 343.
(d) Saya, J. M.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Eur. J.* **2019**, *38*, 8916.
(e) Zhao, S.; Sirasani, G.; Andrade, R. B. In *The Alkaloids*, Vol. 86, Ed.: Knölker, H.-J., Academic Press, Cambridge, **2021**, p. 1.
- [4] (a) Fahn, E.; Lausermair, E.; Deus-Neumann, B.; Stockigt, J. *Plant Cell Rep.* **1985**, *4*, 337.
(b) DeLuca, V.; Balsevich, J.; Tyler, R. T.; Eilert, U.; Panchuk, B. D.; Kurz, W. G. W. *J. Plant Physiol.* **1986**, *125*, 147.
(c) Balsevich, J.; DeLuca, V.; Kurz, W. G. W. *Heterocycles* **1986**, *24*, 2415.
- [5] Qu, Y.; Easson, M. L. A. E.; Froese, J.; Simionescu, R.; Hudlicky, T.; De Luca, V. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2015**, *112*, 6224.
- [6] Büchi, G.; Matsumoto, K. E.; Nishimura, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3299.
- [7] Ando, M.; Büchi, G.; Ohnuma, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6880.
- [8] Kutney, J. P.; Bunzlrepp, U.; Chan, K. K.; Souza, J. P. D.; Fujise, Y.; Honda, T.; Katsube, J.; Klein, F. K.; Leutwiler, A.; Morehead, S.; Rohr, M.; Worth, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4220.
- [9] (a) Takano, S.; Shishido, K.; Sato, M.; Yuta, K.; Ogasawara, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 943.
(b) Takano, S.; Shishido, K.; Matsuzaka, J. I.; Sato, M.; Ogasawara, K. *Heterocycles* **1979**, *13*, 307.
- [10] (a) Dolby, L. J.; Esfandiari, Z. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 43.
(b) Dolby, L. J.; Nelson, S. J. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2882.
- [11] Oishi, M. N. T.; Ban, Y. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 491.
- [12] Ban, Y.; Sekine, Y.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 151.
- [13] Danieli, B.; Lesma, G.; Palmisano, G.; Riva, R. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 909.
- [14] Barton, D. H. R.; Hui, R.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 1919.
- [15] Andriamialisoa, R. Z.; Langlois, N.; Langlois, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1118.
- [16] Andriamialisoa, R. Z.; Langlois, N.; Langlois, Y. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 961.
- [17] Feldman, P. L.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1603.
- [18] Kuehne, M. E.; Podhorez, D. E.; Mulamba, T.; Bornmann, W. G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 347.
- [19] (a) Kuehne, M. E.; Podhorez, D. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 924.
(b) Kuehne, M. E.; Okuniewicz, F. J.; Kirkemo, C. L.; Bohnert, J. *C. J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1335.
- [20] (a) Exon, C.; Gallagher, T.; Magnus, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4739.
(b) Magnus, P.; Pappalardo, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 212.
- [21] Cardwell, K.; Hewitt, B.; Ladlow, M.; Magnus, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2242.
- [22] Danieli, B.; Lesma, G.; Palmisano, G.; Riva, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 155.
- [23] Kobayashi, S.; Peng, G.; Fukuyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1519.
- [24] Kobayashi, S.; Ueda, T.; Fukuyama, T. *Synlett* **2000**, 883.
- [25] Stille, J. K.; Groh, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 813.
- [26] (a) Kizil, M.; Patro, B.; Callaghan, O.; Murphy, J. A.; Hursthouse, H. B.; Hibbs, D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7856.
(b) Patro, B.; Murphy, J. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3599.
- [27] Zhou, S. Z.; Bommezi, S.; Murphy, J. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 443.
- [28] Elliott, G. I.; Velcicky, J.; Ishikawa, H.; Li, Y. K.; Boger, D. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 620.
- [29] (a) Choi, Y. G.; Ishikawa, H.; Velcicky, J.; Elliott, G. I.; Miller, M. M.; Boger, D. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4539.
(b) Ishikawa, H.; Elliott, G. I.; Velcicky, J.; Choi, Y.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10596.
- [30] (a) Kato, D.; Sasaki, Y.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3685.
(b) Sasaki, Y.; Kato, D.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13533.
- [31] (a) Frehel, D.; Badore, A.; Percillo, J. M.; Maffrand, J. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 1011.
(b) Kavadias, G.; Velkof, S.; Belleau, B. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1861.
- [32] Schleicher, K. D.; Sasaki, Y.; Tam, A.; Kato, D.; Duncan, K. K.; Boger, D. L. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 483.
- [33] Sears, J. E.; Barker, T. J.; Boger, D. L. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5460.
- [34] Sears, J. E.; Boger, D. L. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 241.
- [35] Chen, W.; Yang, X.-D.; Tan, W.-Y.; Zhang, X.-Y.; Liao, X.-L.; Zhang, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 12327.
- [36] Chen, W.; Tian, H.; Tan, W.; Liu, X.; Yang, X.; Zhang, H. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 1751.
- [37] Li, G.; Xu, X.; Tian, H.; Liu, X.; Chen, W.; Yang, X.; Zhang, H. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 50822.
- [38] Chen, W.; Ren, J.; Wang, M.; Dang, L.; Shen, X.; Yang, X.; Zhang, H. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6259.
- [39] Wang, N.; Liu, J.; Wang, C.; Bai, L.; Jiang, X. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 292.
- [40] Bai, L.; Ma, Y.; Jiang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 20609.
- [41] Wang, Y.; Lin, J.; Wang, X.; Wang, G.; Zhang, X.; Yao, B.; Zhao, Y.; Yu, P.; Lin, B.; Liu, Y.; Cheng, M. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 4026.

(Lu, Y.)