

过渡金属催化的关键反应在异戊烯基吲哚生物碱全合成中的研究进展

彭天凤^a 赵玉祥^b 浦绍健^a 罗娟^b
刘腾^{*,b} 缪应纯^{*,b} 沈先福^{*,b}^(a) 曲靖师范学院生物资源与食品工程学院 云南曲靖 655011)^(b) 曲靖师范学院化学与环境科学学院 云南曲靖 655011)

摘要 异戊烯基吲哚生物碱是一类结构有趣和重要的天然产物家族化合物,其典型结构特征是有吲哚环或其衍生物(即螺环氧化吲哚或假吲哚),由一个或多个异戊烯基或异戊烯基的残基修饰。异戊烯基吲哚生物碱组成了一个庞大和结构多样化的具有广泛且重要的生物活性天然产物家族化合物。自然界以焦磷酸二甲基烯丙基(DMAPP)和焦磷酸异戊烯基(IPP)为起始原料,生物合成了许多异戊烯基吲哚生物碱,而异戊烯基吲哚生物碱的吲哚核心通常来源于 *L*-色氨酸,或者少部分来源于吲哚-3-甘油磷酸酯。异戊烯基化是几乎所有生物普遍存在的过程,是有机合成中的关键转化。近年来,异戊烯基吲哚生物碱因其独特的结构单元和多样的生物学活性,受到合成化学家和药理学家的持续深入研究。迄今为止,发展一类直接和高效的方法来合成结构多样的异戊烯基吲哚生物碱是非常理想的,同时也是非常具有挑战性的研究工作。综述了近期过渡金属催化的关键反应在异戊烯基吲哚生物碱全合成中的研究进展。

关键词 过渡金属催化; 异戊烯基吲哚生物碱; 天然产物; 手性季碳中心; 全合成

Recent Advances in Total Synthesis of Prenylated Indole Alkaloids by Transition Metal-Catalyzed Reactions as the Key Step

Peng, Tianfeng^a Zhao, Yuxiang^b Pu, Shaojian^a Luo, Juan^b
Liu, Teng^{*,b} Miao, Yingchun^{*,b} Shen, Xianfu^{*,b}^(a) College of Biological Resource and Food Engineering, Qujing Normal University, Qujing, Yunnan 655011)^(b) College of Chemistry and Environmental Science, Qujing Normal University, Qujing, Yunnan 655011)

Abstract The prenylated indole alkaloids are an intriguing and important class of natural products encompassing an indole ring, or derivatives thereof (that is, spirooxindole or pseudindoxyl), decorated by one or more prenyl groups or the vestige of a prenyl group. They comprise a large and structurally diverse family of natural products that display a diverse range of important biological properties. Nature employs dimethylallyl pyrophosphate (DMAPP) and isopentenyl pyrophosphate (IPP) as starting materials for the biosynthesis of numerous prenylated indole alkaloids. The indole core in these compounds is typically derived from *L*-tryptophan, or less commonly from indole-3-glycerol phosphate. Prenylation is a ubiquitous process common to almost all living organisms, and a key transformation in organic synthesis. In recent years, prenylated indole alkaloids have constantly received intensive research from synthetic chemical community and pharmacologists due to their intriguing structural motifs and diverse biological profiles. To date, the development of straightforward and efficient protocols to enable the synthesis of structurally diverse prenylated indole alkaloids is highly desirable and challenging. The recent advances in the total synthesis of prenylated indole alkaloids by transition metal-catalyzed reactions as the key step are summarized.

Keywords transition metal-catalyzed; prenylated indole alkaloids; natural products; quaternary carbon stereocenter; total synthesis

* Corresponding authors. E-mail: xianfu_shen@163.com; 398836242@qq.com; 15288404381@163.com

Received October 8, 2023; revised November 10, 2023; published online November 23, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 22361040), the Natural Science Foundation of Yunnan Province (Nos. 202001AT070004, 202205AC160004, 202301BA070001-102), the National Innovation and Entrepreneurship Training Program for College Students, the Scientific and Technological Innovation Team for Green Catalysis and Energy Material at Yunnan Institutions of Higher Learning, and the Program for Innovative Research Team in Qujing University.

国家自然科学基金(Nos. 22361040)、云南省自然科学基金(Nos. 202001AT070004, 202205AC160004, 202301BA070001-102)、大学生创新创业训练计划、云南省高校绿色催化与能源材料科技创新团队和曲靖师范学院创新团队资助项目。

异戊烯基化吲哚结构单元是存在于许多吲哚生物碱天然产物中的优势骨架结构,同时它们具有良好的生物活性,例如抗肿瘤、杀虫、驱虫药、抑制钙调素和抗菌特性^[1-3]。异戊烯基吲哚生物碱组成了来自植物、真菌以及细菌代谢产生的一大类生物活性分子^[4-5],异戊烯基化是生物体内的一个重要过程,异戊烯基可增强化合物的亲脂性,从而增强与药物靶点的亲和力,提高药理活性^[6-8]。很多吲哚类生物碱天然产物具有异戊烯基官能团^[9-11],同时异戊烯基也广泛存在于具有重要生理活性的天然药物中,例如青蒿素、紫杉醇、胆固醇等萜类化合物^[12]。以异戊烯基焦磷酸(IPP)或二甲基丙烯基焦磷酸(DMAPP)为底物的酶催化异戊烯基化反应,几乎所有生物体都有普遍的过程(图 1)^[13-15]。在生物合成中,

异戊烯基焦磷酸(IPP)或二甲基丙烯基焦磷酸(DMAPP)可作为前体,在异戊烯基转移酶作用下形成 π -戊烯基碳正离子,再与芳环发生反应引入不同的异戊烯基。近年来,仿照 π -异戊烯基机理过程,发展了新颖的化学催化体系,实现了芳环的分散性异戊烯基化反应^[16-20]。本综述对近期基于过渡金属催化的关键反应在天然产物异戊烯基吲哚类生物碱全合成中的研究进展进行了简要综述,旨在为相关合成工作者提供借鉴和参考。

1 过渡金属催化的关键反应在异戊烯基吲哚生物碱全合成中的研究进展

1.1 基于过渡金属钯催化剂的关键反应策略

2005 年, Tamaru 课题组^[21]报道了第一例基于金属

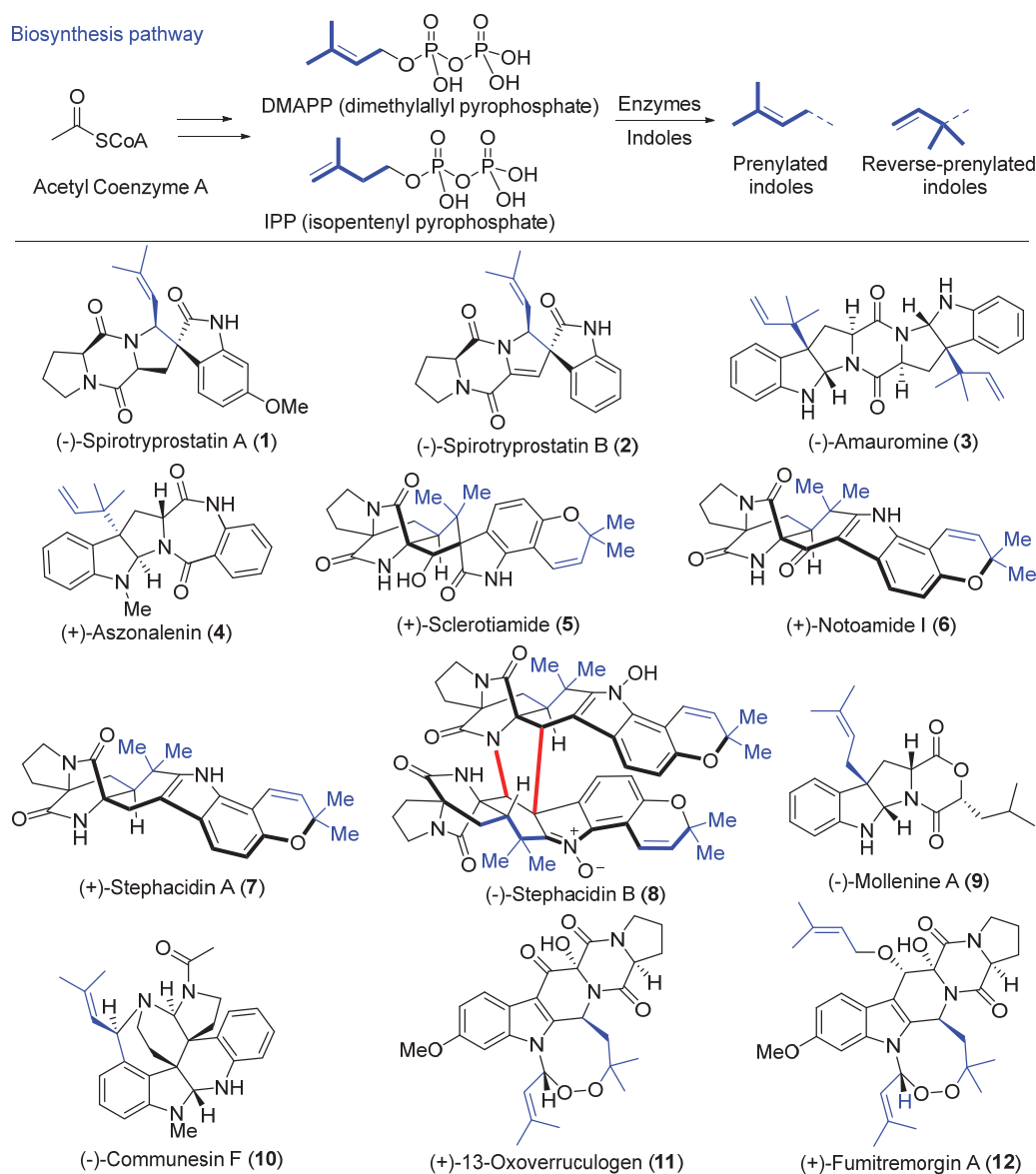


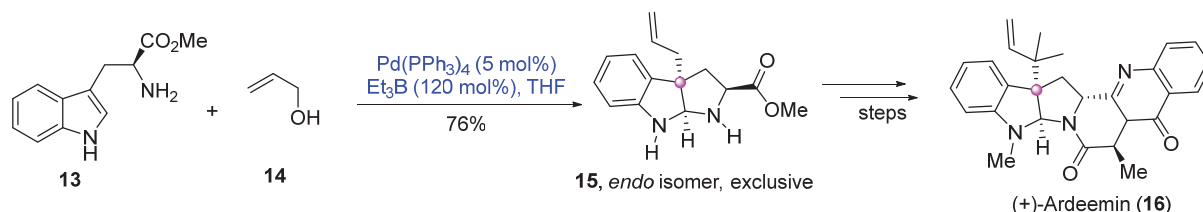
图 1 具有代表性的异戊烯基吲哚生物碱
Figure 1 Representative prenylated indole alkaloids

钯(0)/三乙基硼体系, 钯催化烯丙醇与吲哚衍生物 **C(3)** 位选择性烯丙基化反应(三乙基硼的作用可能是与吲哚氮原子配位, 进而增强吲哚 **C(3)** 位的亲核性), 得到了 **C(3)** 位具有芳基手性季碳中心的关键吡咯吲哚中间体 **15**, 通过后续几步化学转化反应, 进而实现天然产物异戊烯基吲哚生物碱(+)-Ardeemin 的形式合成研究. 基于 Tamaru 课题组过渡金属 Pd 催化的吲哚去芳构化烯丙基化反应的开创性研究工作, 紧接着其他一些课题组也发展了其他类型的过渡金属 Pd(II)^[22], Ru^[23], Mo^[24], Rh^[25] 催化吲哚衍生物的烯丙基化/异戊烯基化关键反应, 使得过渡金属催化吲哚去芳构化烯丙基化/异戊烯基化反应得到了蓬勃发展(Scheme 1).

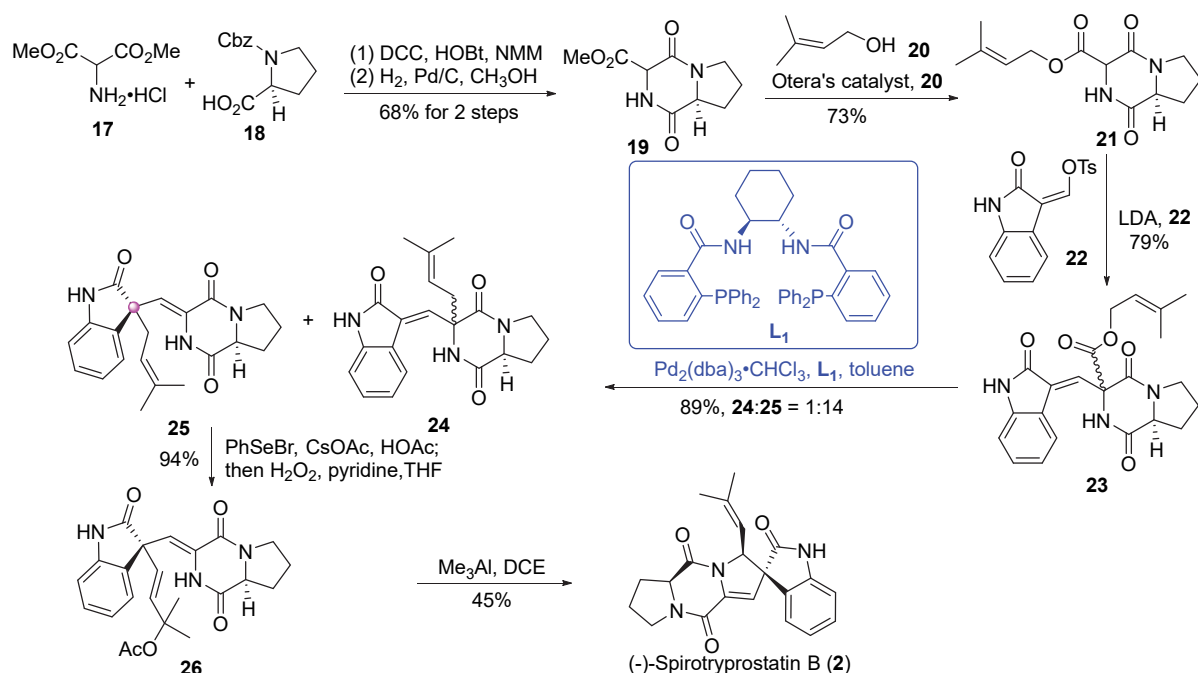
2007 年, Trost 课题组^[26]报道了一种新颖的钯催化吲哚衍生物非对映选择性异戊烯基化反应, 构建了异戊烯基吲哚生物碱(-)-Spirotryprostatin B 中关键的芳基季碳手性中心, 进而实现了天然产物(-)-Spirotryprostatin B 的不对称合成. 他们的合成路线是从氨基盐酸

盐 **17** 和 Cbz 保护的 *L*-脯氨酸 **18** 出发, 经酰胺缩合、氢化脱 Cbz 保护, 进而发生氨解反应, 得到酰胺化合物 **19**. 然后 **19** 与化合物 **20** 在 Otera 酯交换催化剂的作用下发生酯交换反应, 得到化合物 **21**. **21** 继续在二异丙基氨基锂(LDA)的碱性条件下与化合物 **22** 反应, 得到氧化吲哚化合物 **23**, **23** 在三(二亚苄基丙酮)二钯-氯仿加合物和手性氮/膦配体 **L₁** 的作用下, 发生钯催化脱羧烯丙基重排反应, 得到了关键的中间体 **25**. 接着 **25** 与 PhSeBr 发生反应, 再经过双氧水氧化消除, 得到化合物 **26**, 最后经三甲基铝路易斯酸的作用, 发生氮的亲核取代环化反应, 完成了天然产物(-)-Spirotryprostatin B 的合成研究(Scheme 2).

2011 年, Trost 课题组^[27]继续报道了一种新颖的钯催化氧化吲哚衍生物 **27** 与烯丙基酯类化合物 **28** 的对映选择性异戊烯基化反应, 通过调控加入反应的不同手性氮/膦配体、反应溶剂, 可以得到 **C(3)** 位异戊烯基或反异戊烯基取代为主的关键氧化吲哚中间体 **29** 或 **32**, 实现



图式 1 Tamaru 课题组的(+)-ardeemin 的形式合成
Scheme 1 Tamaru's formal total synthesis of (+)-ardeemin



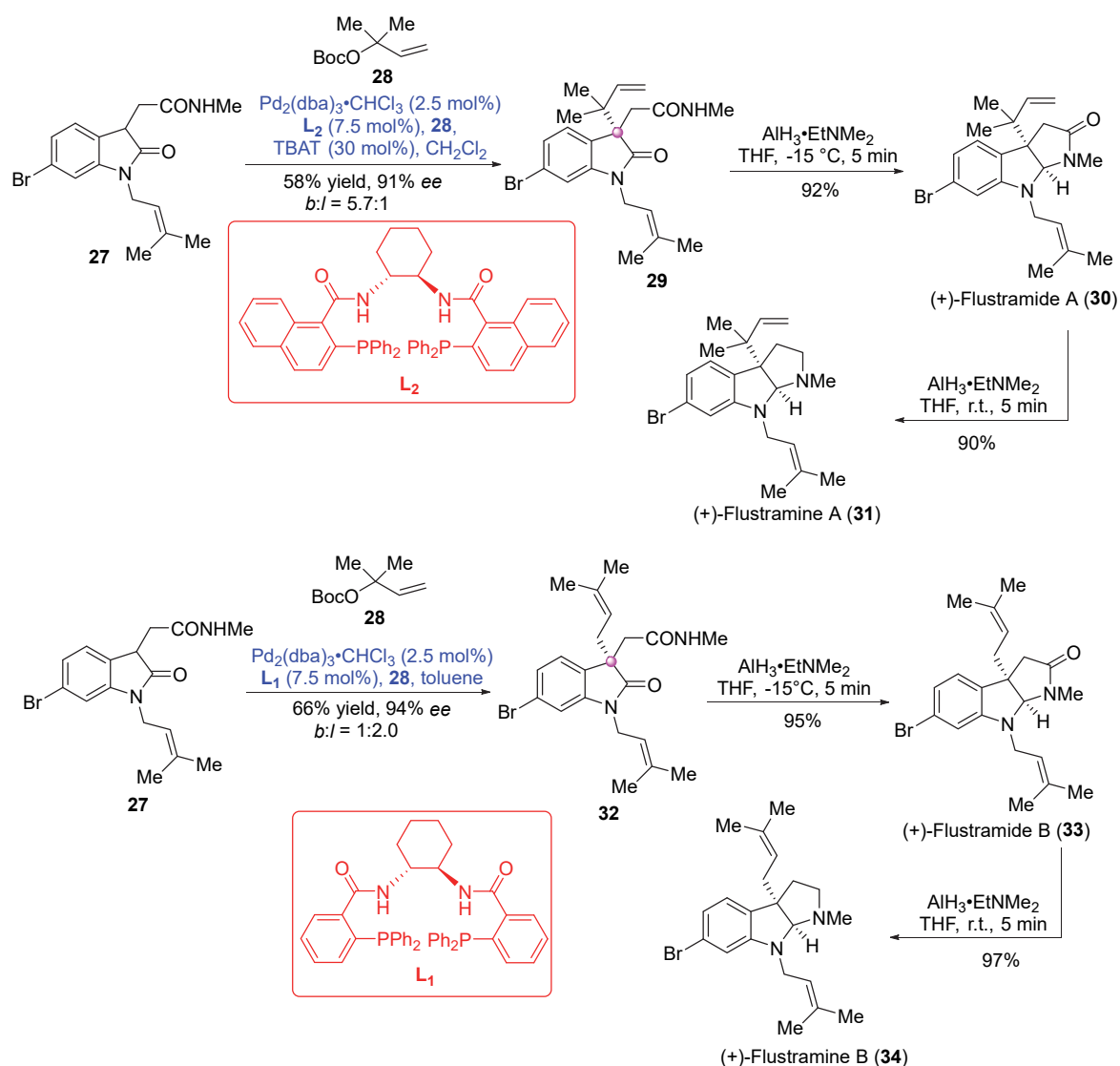
图式 2 Trost 课题组的(-)-Spirtryprostatin B 的不对称合成
Scheme 2 Trost's asymmetric total synthesis of (-)-spirtryprostatin B

了异戊烯基吲哚生物碱中芳基季碳手性中心的高效构建, 中间体 **29** 或 **32** 再通过后续的还原胺化、酰胺的还原, 进而实现了天然产物异戊烯基吲哚生物碱(+) -Flustramide A, (+) -Flustramine A, (+) -Flustramide B 和 (+) -Flustramine B 的不对称全合成研究(Scheme 3).

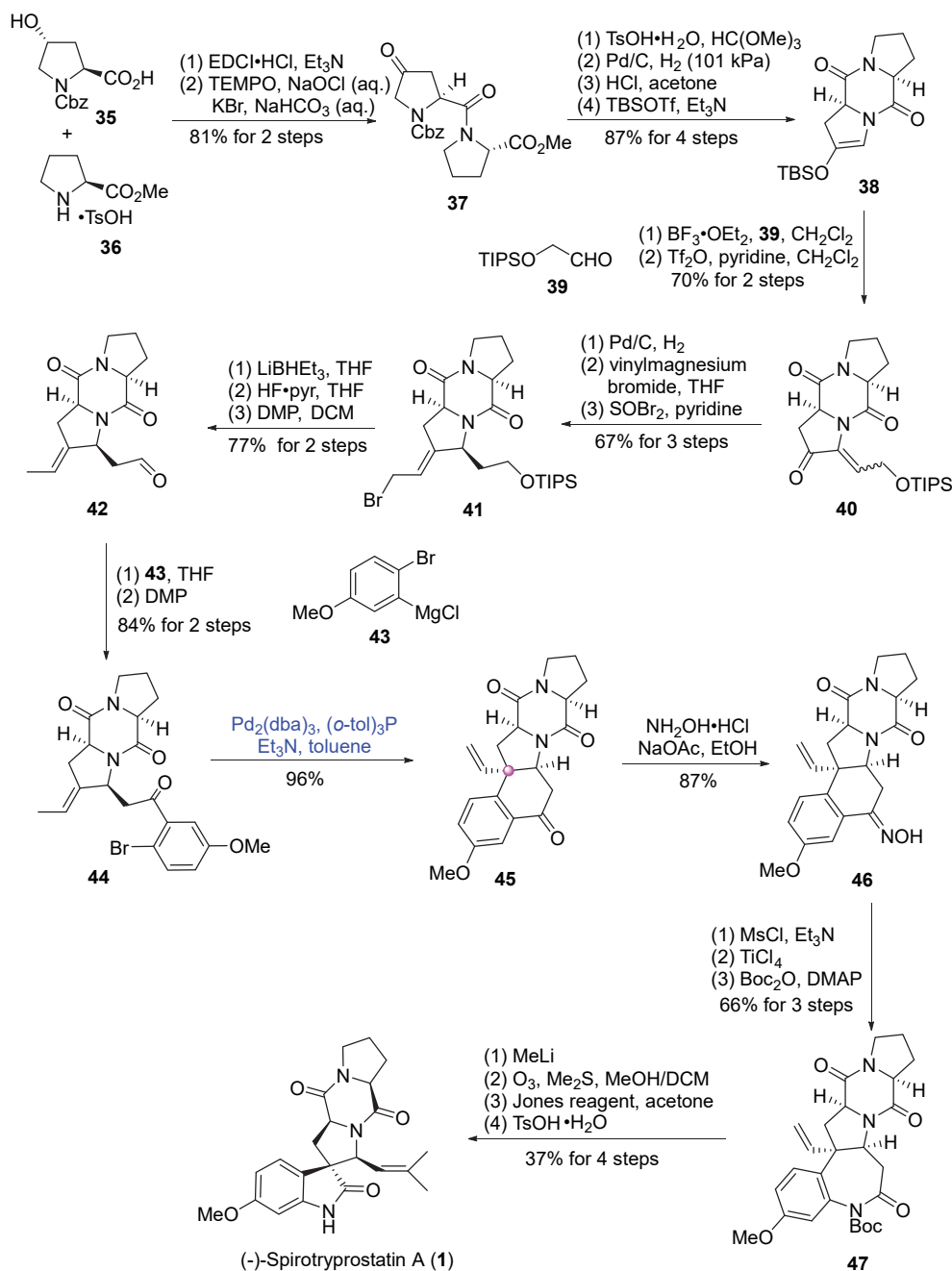
2014 年, Fukuyama 课题组^[28]基于钯催化分子内 Heck 关键反应, 构建了异戊烯基吲哚生物碱(-) -Spirotryprostatin A 中的螺环芳基季碳手性中心, 得到了关键中间体, 进而通过后续的一些化学转化, 实现了天然产物(-) -Spirotryprostatin A 的全合成研究. 该路线从羧酸化合物 **35** 和 *L*-脯氨酸甲酯对甲苯磺酸盐 **36** 出发, 经酰胺缩合、氧化得到化合物 **37**, 然后 **37** 经过羰基保护、钯/碳催化氢化脱 Cbz 保护进而发生氨解、盐酸脱缩酮保护、酮羰基的硅醚化, 得到了二酮哌嗪化合物 **38**; 化合物 **38** 再经过向山羟醛反应(Mukaiyama aldol)、

脱羟基, 得到硅醚化合物 **40**, 然后 **40** 经过双键的催化氢化、格氏试剂进攻羰基、双键的溴代, 得到二酮哌嗪化合物 **41**, 化合物 **41** 再经过溴代化合物的还原、氢氟酸-吡啶脱除三异丙基硅烷(TIPS)硅醚保护、醇氧化, 得到关键中间体 **42**; 然后 **42** 经过与苯基氯化镁格氏试剂反应、羟基氧化, 得到化合物 **44**, **44** 再通过 Pd 催化分子内的 Heck 反应, 得到了关键中间体 **45**, 随后 **45** 与盐酸羟氨反应, 得到肟 **46**. 化合物 **46** 再经 Beckmann 重排反应、叔丁基羰基(Boc)保护, 得到化合物 **47**, 最后经过甲基锂开环、双键氧化成羧酸、酰胺缩合、脱 Boc 保护, 最终完成了异戊烯基吲哚生物碱(-) -Spirotryprostatin A 的全合成(Scheme 4).

2018 年, 游书力课题组^[29]发展了一种新颖的基于市售钯前体[Pd(prenyl)Cl]₂ 和手性亚磷酰胺配体(烯丙基膦)的催化体系, 催化吲哚衍生物的不对称去芳构化/异



图式 3 Trost 课题组的(+) -Flustramide A, (+) -Flustramine A, (+) -Flustramide B 和(+) -Flustramine B 的不对称合成
Scheme 3 Trost's asymmetric synthesis of (+)-flustramide A, (+)-flustramine A, (+)-flustramide B and (+)-flustramine B



图式 4 Fukuyama 课题组的(-)-Spirtryprostatin A 的不对称全合成

Scheme 4 Fukuyama's asymmetric total synthesis of (-)-spirotryprostatin A

戊烯化反应, 高效地构建了一系列含有异戊烯基吡咯类生物碱结构, 进而实现了一些该类家族生物碱天然产物的高效合成. 该催化不对称去芳构化反应为许多天然产物的全合成提供了全新的逆合成策略, 提升了合成效率. 在他们报道的研究工作中, 作者使用了 *N*-甲基羧基色胺类衍生物 **48** 和甲基异戊烯碳酸酯 **49** 作为底物, 在 5 mol% 的 [Pd(prenyl)Cl]₂ 和手性亚磷酸胺配体 (**L**₃) 作为催化剂和 Cs₂CO₃ 作为碱的体系下, 进行不对称催化反应, 以高达 95% 的产率和 94% 的 *ee* 得到了关键的含异戊烯基的吡咯并吡啶中间体 **50**. **50** 通过氮原子的异戊烯基

化、三甲基碘硅烷(TMSI)脱 Boc、还原胺化反应, 实现了天然产物异戊烯基吡咯生物碱(-)-Flustramine B 的催化不对称合成研究. 如果使用色氨酸甲酯衍生物 **54** 和甲基异戊烯碳酸酯 **49** 作为底物, 在 5 mol% 的 [Pd(prenyl)Cl]₂ 和手性亚磷酸胺配体 (**L**₃) 作为催化剂和 Cs₂CO₃ 作为碱的体系下进行不对称催化反应, 通过一步反应, 以 82% 的反应产率实现了天然产物异戊烯基吡咯生物碱(-)-Mollenine A 的合成, 且该反应可以在克级规模进行. 游书力课题组发展了基于市售钯前体 [Pd(prenyl)Cl]₂ 和手性亚磷酸胺配体(烯丙基膦)的催化

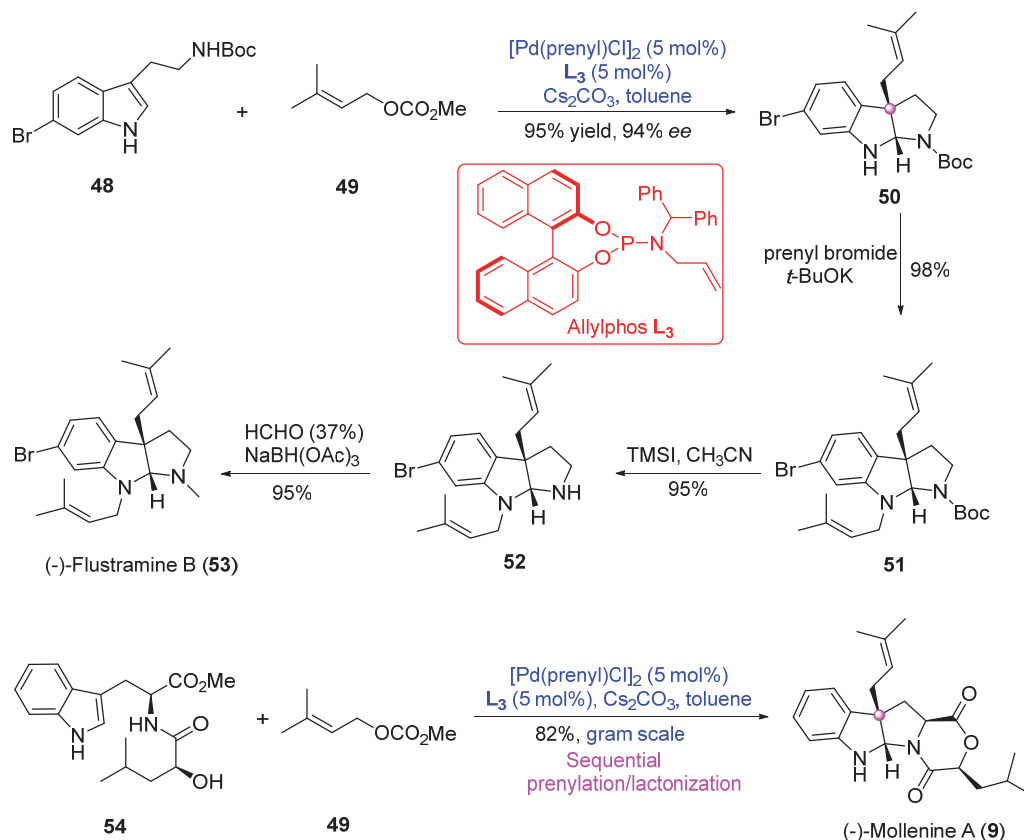
体系, 该体系使用的底物简单易得, 大大拓宽了不对称异戊烯基化去芳构化反应的底物范围, 并且研究团队展示了该方法在相关天然产物异戊烯基吲哚生物碱的合成中可以大大缩短步骤, 并实现了该类天然产物的克级规模合成和类似物分子库的构建. 值得注意的是, 相较于普通的烯丙基, 异戊烯基表现出了更突出的位阻效应, 并导致该烯丙基钯物种的活性更低, 反应的选择性也更难控制, 这也是异戊烯基化反应的难点所在. 使用烯丙基取代反应中常用的配体 Trost、(R)-(+)-2,2'-二(二苯基膦)-1,1'-二萘(BINAP)和手性芳基膦-噁唑啉(PHOX)等时效果都很差, 而游书力课题组新发展的亚磷酸胺配体 Allylphos (**L3**)是获得高对映选择性控制的关键. 进一步的机理研究发现, 活性的催化剂是一个钯离子同时和一个配体中的磷原子和烯炔配位, 现场制备钯催化剂, 需要使用过量的金属钯前体(Scheme 5).

1.2 基于过渡金属铱催化剂催化的串联反应为关键合成策略

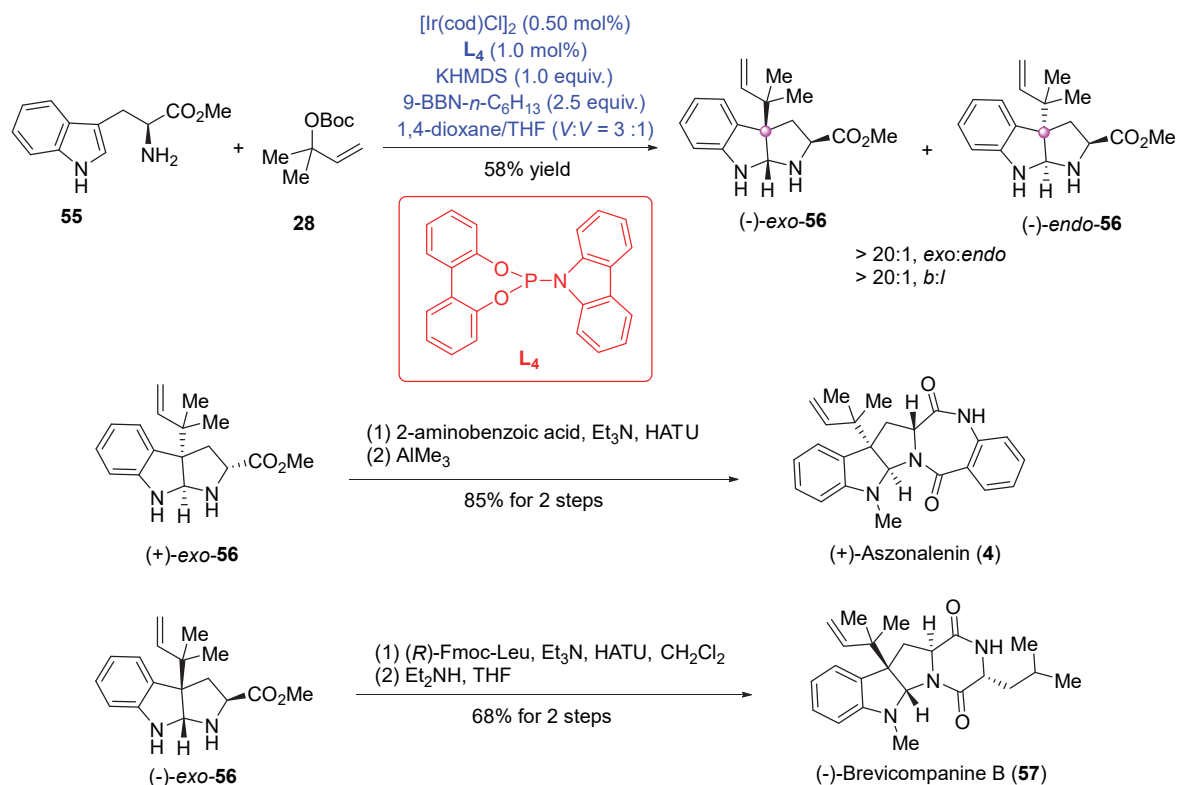
2014 年, Carreira 课题组^[30]报道了一种新颖的基于 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ 催化三级醇酯与 *L*-色氨酸甲酯 C(3)位反异戊烯基化的反应, 一步高效地构建了吡咯吲哚化合物中相

邻的全碳季碳中心, 得到了以外型为主的吡咯吲哚中间体 **56**, 然后通过后续的化学转化, 进而完成了天然产物异戊烯基吲哚生物碱(+)-Aszonalenin 和(-)-Brevicompanine B 的简洁、高效合成. 具体的合成路线是: 以 *L*-色氨酸甲酯 **55** 和 **28** 为起始原料, 在金属 Ir 催化剂 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ 和氮/膦配体 **L4** 催化反应条件下, 六甲基二硅基氨基钾(KHMDS)作为碱, 9-BBN-*n*-C₆H₁₃ 作为 Lewis 酸, 通过一步高效地构建了相邻且连续的全碳季碳中心, 该反应具有优异的区域选择性(*b*:*l* > 20:1)和非对映选择性(*exo*:*endo* > 20:1, 其中采用大位阻的路易斯酸 9-BBN-*n*-C₆H₁₃ 对于该反应的非对映选择性起到关键作用), 得到关键的中间体(-)-*exo*-**56**, 然后(+)-*exo*-**56** 或(-)-*exo*-**56** 与相应的羧酸化合物进行酰胺缩合反应以及氨解环化反应, 完成了天然产物异戊烯基吲哚生物碱(+)-Aszonalenin 和(-)-Brevicompanine B 的不对称合成研究(Scheme 6).

2016 年, Stark 课题组^[31]也报道了一种基于 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ 催化三级醇酯和 *L*-Fmoc-色氨酸甲酯的 C(3)位区域和立体选择性的反异戊烯基化的反应, 通过关键一步的 Ir 催化反应, 得到了含有两个且连续季碳中心的关键中间体, 同时他们通过调控在反应中加入不同路易斯酸硼



图式 5 游书力课题组的钯催化不对称合成(-)-Flustramine B 和(-)-Mollennine A
Scheme 5 You's Pd catalytic asymmetric total synthesis of (-)-flustramine B and (-)-mollennine A

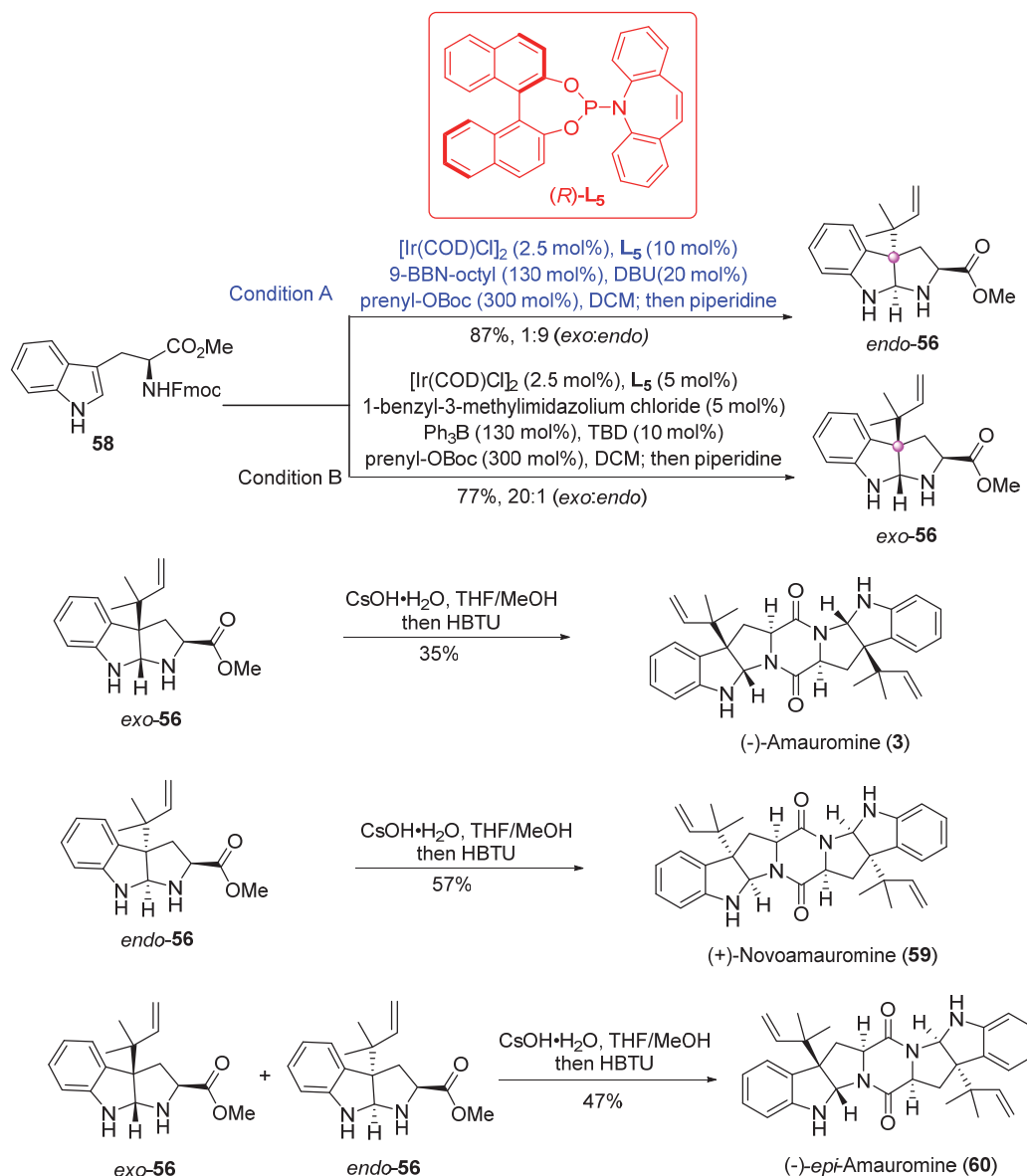


图式 6 Carreira 课题组的异戊烯吲哚生物碱(+)Aszonalenin 和(-)Brevicompanine B 的合成
Scheme 6 Carreira's synthesis of prenylated indole alkaloids (+)-aszonalenin and (-)-brevicompanine B

烷试剂(9-BBN-octyl 或 Ph_3B), 可以改变反应的非对映选择性, 在以 9-BBN-octyl 为硼烷添加物的反应条件下, 得到了以内型(*endo*-56)为主的非对映选择性产物, 而在以 Ph_3B 为硼烷添加物的反应条件下, 得到了以外型(*exo*-56)为主的非对映选择性产物, 他们通过一步 Ir 催化的关键反应, 高效地构建了天然产物异戊烯吲哚生物碱(-)Amauromine, (+)Novoamauromine 和(-)epi-Amauromine 中连续的相邻全碳季碳中心, 通过后续的酰胺缩合反应, 进而完成了简洁、高效的合成(Scheme 7)。

2017 年, 杨玉荣课题组^[32]报道了一种巧妙和新颖的 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ 催化 3-取代吲哚衍生物 61 与 2-氨基苯基烯丙基类亲电试剂 62 的烯丙基化/环化串联反应, 实现了明星分子(-)Communesin F 缩胺醛结构中四环体系一步仿生构建, 该串联反应具有高度选择性(对映选择性、非对映选择性、区域选择性)和步骤经济性的优点, 进而通过后续的一些化学转化步骤, 实现了具有七环体系的天然产物异戊烯基吲哚生物碱(-)Communesin F 的首次催化不对称全合成。具体合成路线是: 从 3-取代吲哚化合物 61 和化合物 62 出发, 首先在叔丁醇钾和有机硼试剂 9-BBN-*n*- C_6H_{13} 作为添加剂的作用下, 活化 3-取代吲哚衍生物 61, 然后在铱催化剂和手性氮/膦配体的作用下, 以 56% 产率和 93% 的对映选择性得到了含有

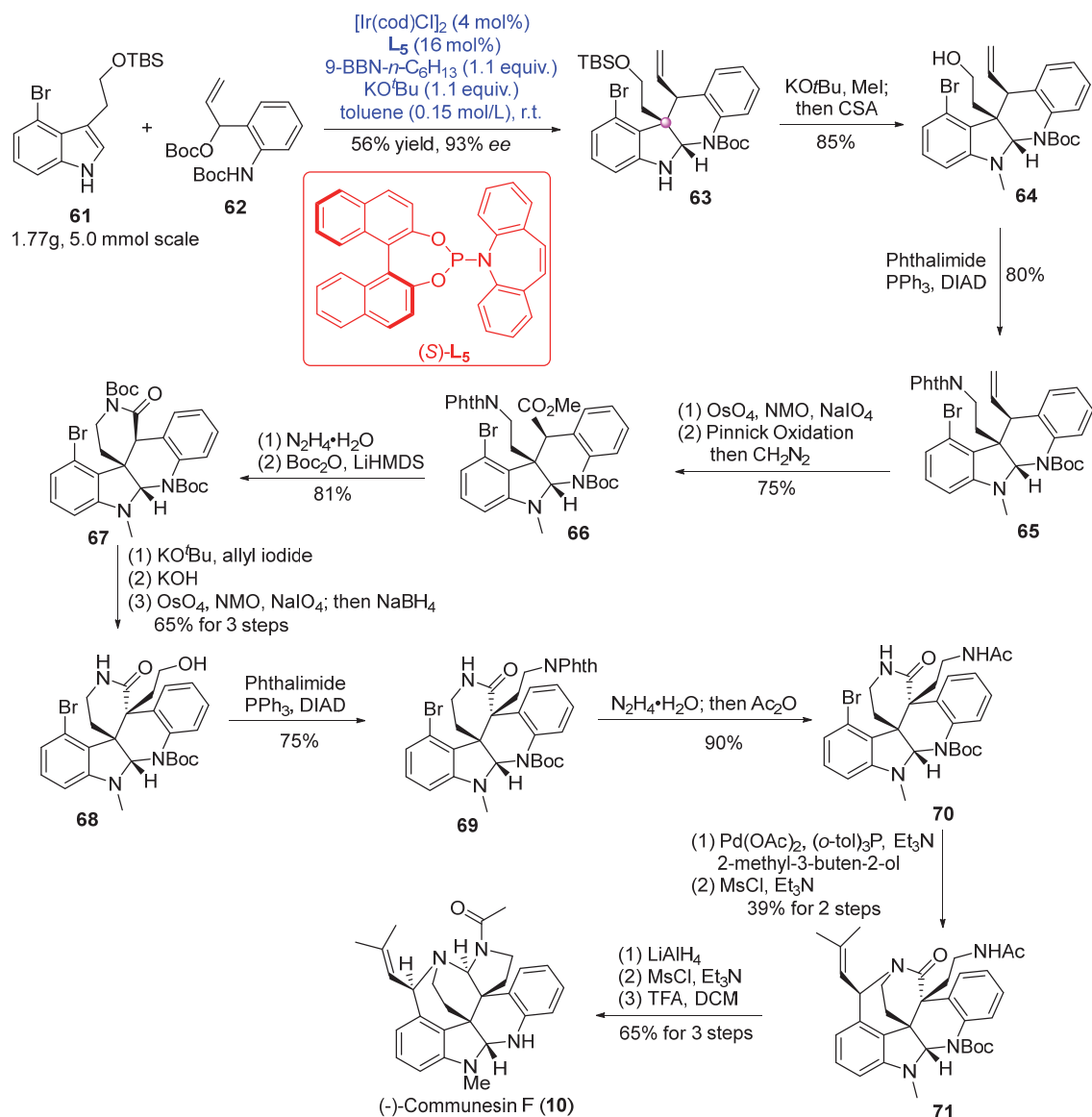
手性芳基季碳中心的关键中间体 63, 实现了天然产物异戊烯基化吲哚生物碱(-)Communesin F 分子缩胺醛结构的四环体系一步仿生构建。对化合物 63 吲哚环上的氮原子甲基化, 再用樟脑磺酸(CSA)脱除硅醚保护, 接着在 Mitsunobu 的反应条件下, 将 64 中的羟基转化为保护的胺基, 引入了氮原子, 得到酰胺化合物 65。然后用催化剂 OsO_4 和 *N*-甲基吗啉-*N*-氧化物(NMO)(氧化剂)对 65 中端烯进行双键的双羟基化, 随后再用高碘酸钠切断邻二醇为醛, 接着在 Pinnick 氧化条件下醛氧化成酸, 再酯化得到甲酯化合物 66, 肼解脱去侧链氮上的邻苯二甲酰保护基, 原位酰胺化并用 Boc 保护得到化合物 67, 然后在叔丁醇钾和烯丙基碘化物的条件下, 发生内酰胺羰基 α -位烯丙基化, KOH 脱去酰胺氮上的 Boc 保护基, 端烯再双羟化、高碘酸钠切断成醛、硼氢化钠还原醛得到醇化合物 68。接着在 Mitsunobu 的反应条件下, 将 68 中的羟基转化为保护的胺基, 得到化合物 69, 再从化合物 69 出发, 首先肼解除去邻苯二甲酰保护基, 并用乙酰基对胺基进行保护得到酰胺化合物 70, 70 再经过 Heck 反应、 $\text{S}_\text{N}2'$ 反应得到化合物 71, 然后用氢化铝锂还原化合物 71 中内酰胺, 并用甲磺酰基保护, 经亚胺中间体发生缩胺醛化反应, 最后在三氟乙酸条件下脱去氮上 Boc 保护基, 最终完成了异戊烯基化吲哚生物碱天然产物(-)Communesin F 的催化不对称全合成(Scheme 8)。



图式 7 Stark 课题组的(-)-Amauromine, (-)-Novoamauromine 和 *epi*-Amauromine 的合成
 Scheme 7 Stark's total synthesis of (-)-amauromine, (-)-novoamauromine and *epi*-amauromine

2015 年, Baran 课题组^[33]采用金属 Ir 催化色氨酸甲酯吡啶生物中 C(6)位的选择性硼化反应, 构筑了天然产物异戊烯基化吡啶生物碱(+)-Verruculogen 和(+)-Fumitremorgin A 中芳基的 OMe 基团, 进而通过后续的化学转化, 实现了天然产物异戊烯基化吡啶生物碱(+)-Verruculogen 和(+)-Fumitremorgin A 的全合成。合成路线是从 Boc-L-色氨酸甲酯 72 出发, 然后用硅醚保护氨基得到化合物 73, 73 在 $\text{Ir}[\text{cod}]\text{OMe}]_2$ 催化剂和给电子的双齿配体条件下发生铱催化 C—H 键硼化反应, 中间体继续在 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 和 O_2 的作用下发生 Chan-Lam 偶联反应, 成功地构筑了色氨酸甲酯吡啶生物中 C(6)位的 OMe 基团, 以 65% 的反应产率得到化合物 74。74 经过盐酸脱除 Boc 保护、氟化四丁基铵(TBAF)脱除硅醚 TIPS

保护, 然后 6-甲氧基色氨酸甲酯化合物继续与醛基化合物 75 发生 Pictet-Spengler 反应, 得到化合物 76。吡啶化合物 76 继续与 *N*-Fmoc-L-脯氨酸 77 缩合, 得到化合物 78, 78 在 $\text{ZrCl}_4/\text{PhNO}$ 的脱氢氧化条件下引入了化合物 79 中甲酯基团 α 位的双键, 继续在二乙基胺的作用下发生氨解得到二酮吡啶化合物 79。79 继续在 OsO_4 和 NMO 的反应条件下实现了双键的双羟基化反应, 得到化合物 80, 80 在 TBAF 的反应条件下脱除叔丁基二苯基硅烷基(TBDPS)基团, 进而与醛基化合物 81 发生反应, 实现了天然产物(+)-Verruculogen 分子中内型过氧键的引入, 以单一构型得到了天然产物(+)-Verruculogen, 然后天然产物(+)-Verruculogen 经过羟基的选择性的异戊烯基化反应, 完成了另外一个天然产物(+)-



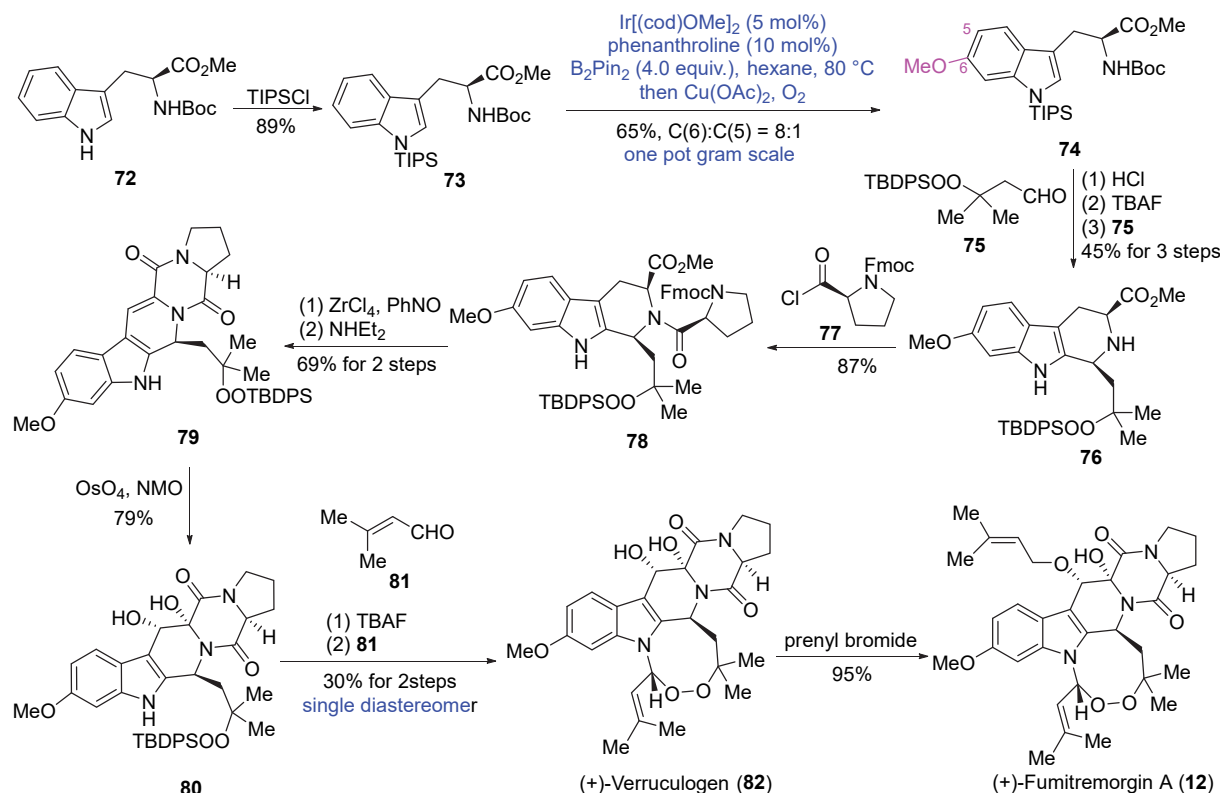
图式 8 杨玉荣课题组的铱催化不对称合成(-)-Communesin F
Scheme 8 Yang's Ir-catalytic asymmetric total synthesis of (-)-communesin F

Fumitremorgin A 的合成(Scheme 9).

1.3 基于过渡金属铜催化剂为关键的合成策略

2017 年, Sarpong 课题组^[34]设计了一条简短的天然产物异戊烯基吲哚生物碱(+)–Stephacidin A 及其同系物的全合成路线, 其关键反应在于对相关的天然产物中吲哚 C(6)位的直接卤化反应以及铜催化的炔基化反应. 他们的合成策略受到生源合成的启发, 可以指导(+)–Malbrancheamide B, (+)–Malbrancheamide C, (+)–Notoamide F, (+)–Notoamide I, (+)–Notoamide R, (+)–Aspergamide B 以及二聚体(+)–Waikialoid A 等天然产物的全合成, 由此实现了异戊烯基吲哚生物碱同系物的高效合成. 与此同时为那些尚未确定生源合成途径的同系物的产生提供了线索. 合成路线是从以 Simpkins 课题组合成

的化合物 **88**^[35]为关键中间体原料, 而中间体 **88** 的合成是从 *D*-脯氨酸 **83** 为起始原料. 首先 **83** 与三甲基乙醛反应, 进而在三氟醋酸的作用下发生内酯化成环, 然后酯继续在 LDA 的碱性条件下, 在酯基 α 位进行异戊烯基化反应, 得到缩醛化合物 **84**, 再与氨基化合物发生氨解开环反应, 进而与化合物 **85** 发生酰胺缩合, 得到化合物 **86**. **86** 在路易斯酸三氟甲磺酸三甲硅酯(TMSOTf)的作用下, 二酮哌嗪环的 N–OH 位置发生脱羟基形成碳正离子, 紧接着受到异戊烯基的进攻, 以 65% 的反应收率得到了关键中间体 **87**, **87** 在 SmI₂ 的还原条件下还原 N–O 键, 得到关键二酮哌嗪化合物 **88**. Sarpong 课题组以化合物 **88** 为原料, 在 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)为反应试剂和氯仿为反应溶剂的室温条件下反应, 先得到溴化



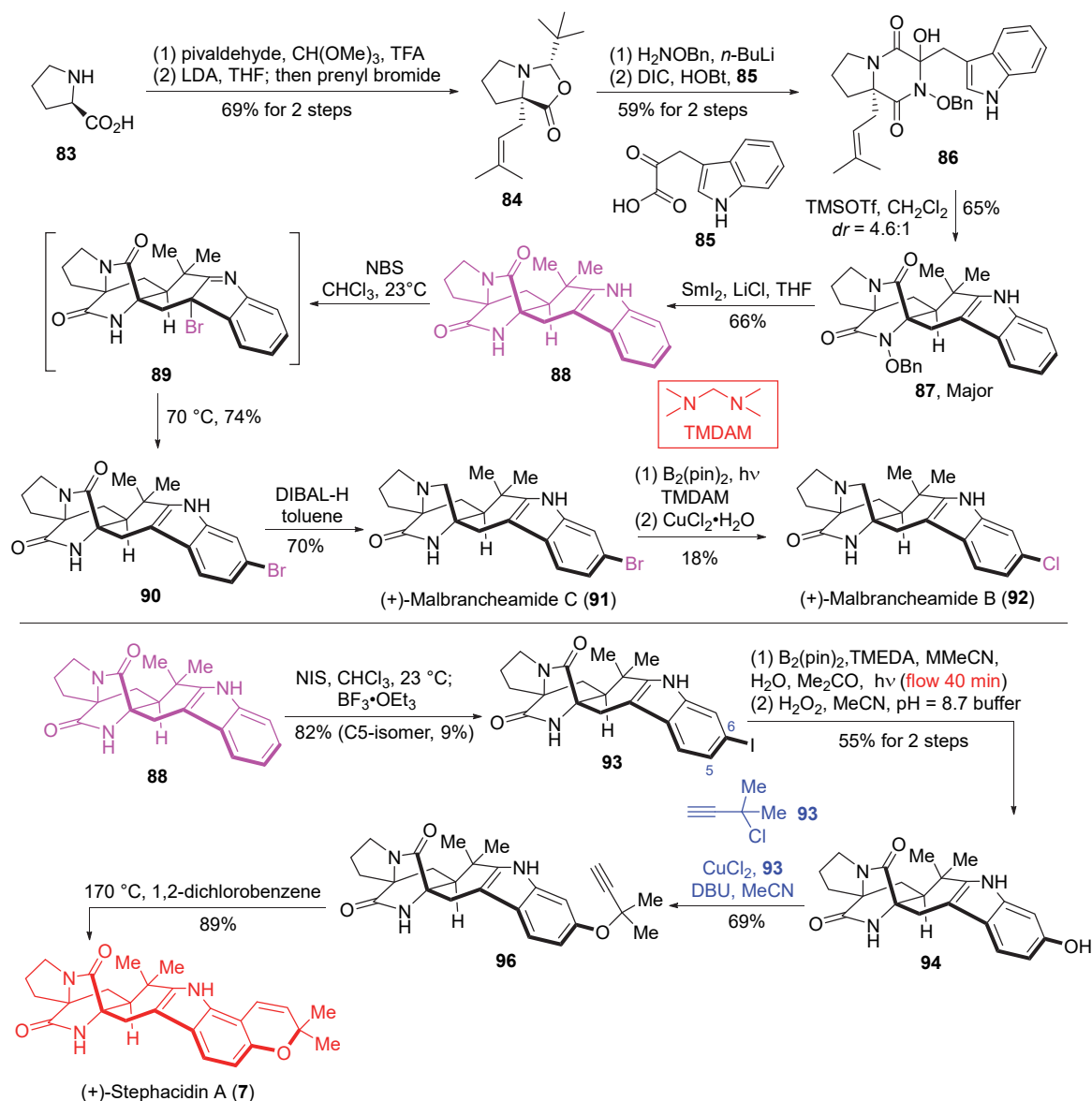
图式 9 Baran 课题组的(+)-Verruculogen 和(+)-Fumitremorgin A 的全合成
Scheme 9 Baran's total synthesis of (+)-verruculogen and (+)-fumitremorgin A

物中间体 **89**, 加热至 70 °C 异构化为 C(6)位溴代的化合物 **90**, 再用二异丁基氢化铝(DIBAL-H)选择性还原其中一个内酰胺得到天然产物(+)-Malbrancheamide C (**91**), **91** 再在光照条件下和 B₂(pin)₂ 发生硼化反应, 进而与水合氯化铜作用发生氯代, 从而实现天然产物(+)-Malbrancheamide B (**92**)的合成. 作者以 **88** 作为原料, 首先通过 NIS 试剂使吲哚环发生碘代, 以 82% 的反应产率得到 C(6)位碘代中间体 **93** 以及 9% 吲哚环 C(5)位碘代的产物, 然后使用光导的硼化反应, 以及后续用双氧水处理得到酚类化合物 **94**, **94** 在 DBU 的碱性条件下, 在 CuCl₂ 催化剂条件下, 酚类化合物发生对炔丙基氯化物的关键亲核取代反应, 得到炔基化合物 **96**, 然后在 170 °C 高温条件下, 发生分子内环化得到天然产物异戊烯基吲哚生物碱(+)-Stephacidin A (Scheme 10).

Sarpong 课题组进一步从天然产物(+)-Stephacidin A 出发, 在含水的乙酸乙酯溶剂中与 120 equiv. 的二氧化锰反应, 吲哚的苄位氧化为羰基, 得到天然产物(+)-Notoamide I, 而在干燥的乙酸乙酯溶剂中与 30 equiv. 的二氧化锰反应, 则得到天然产物(+)-Aspergamide B. 随后他们从天然产物(+)-Aspergamide B 出发, 在三氟乙酸条件下与甲醇发生加成, 得到了吲哚苄位甲氧基取

代的天然产物(+)-Notoamide F, 如果天然产物(+)-Aspergamide B 发生水合, 则得到吲哚苄位羟基化的产物(+)-Notoamide R, 天然产物异戊烯基吲哚生物碱(+)-Notoamide R 使用 Davis 试剂氧化, 则可以得到天然产物螺环氧化吲哚(+)-Sclerotiamide. 对于二聚体天然产物的合成, 作者从天然产物(+)-Aspergamide B 出发, 经两次 Michael 加成反应自身二聚得到(+)-Aspergamide B 二聚体, 并通过 X 射线单晶衍射确定了其结构和立体化学; 而从天然产物(+)-Avrainvillamide 出发, 经两次 Michael 加成反应自身二聚, 可以得到(-)-Stephacidin B. 天然产物(+)-Aspergamide B 和(+)-Avrainvillamide 交叉二聚, 得到天然产物(+)-Waikialoid A. Sarpong 教授课题组利用化学合成的方法实现了异戊烯基吲哚生物碱(+)-Stephacidin A 及其家族中一系列异戊烯基吲哚生物碱同系物的高效合成, 与此同时, 这一合成手段为确定其他(+)-Stephacidin A 结构相关的次级代谢产物的生源合成途径奠定了基础, 该工作对于天然产物的多样性合成以及验证生源合成假说都具有重要的指导意义(Scheme 11).

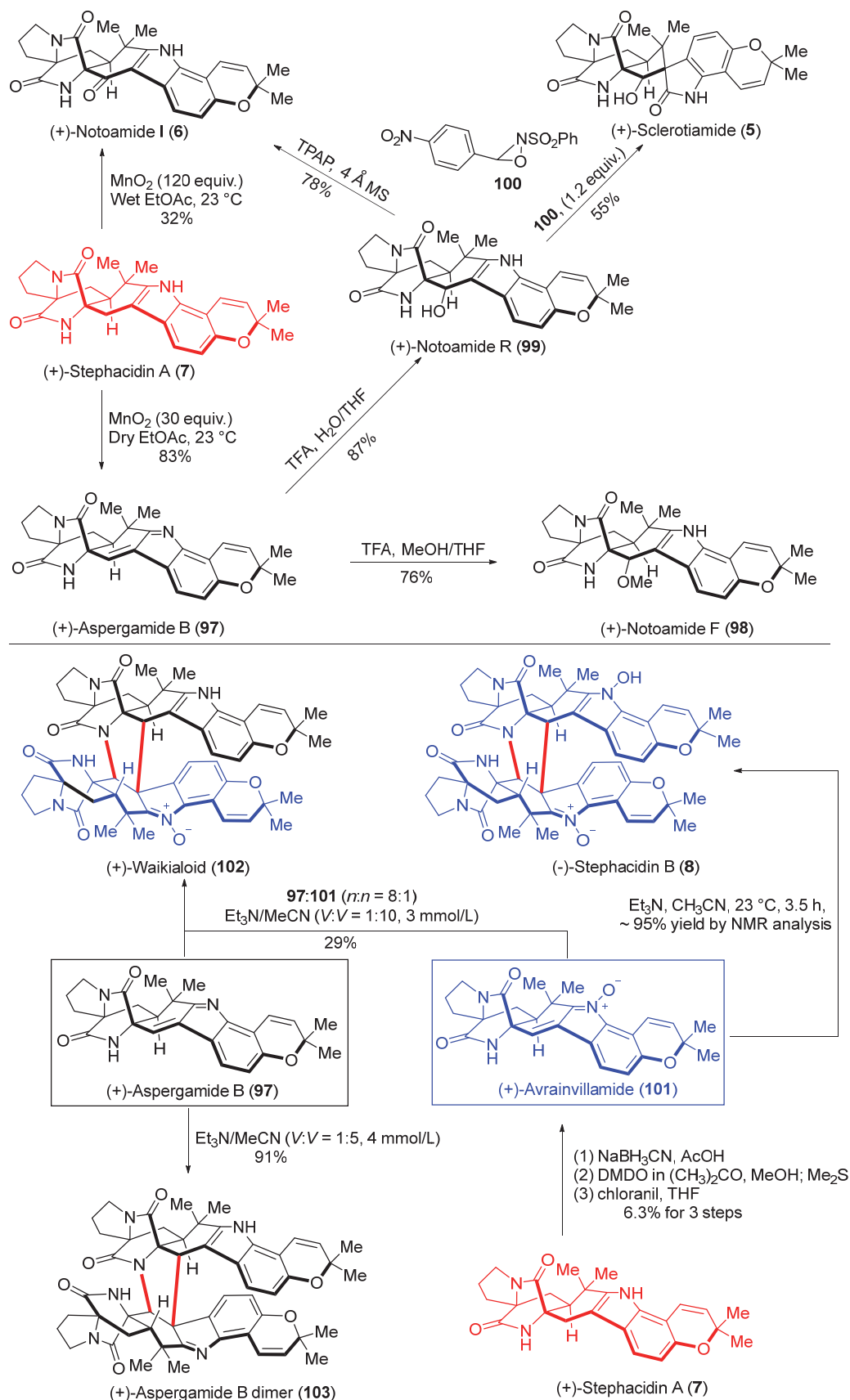
2022 年, 沈先福课题组^[36]采用铜催化酰胺 α 位芳基化串联炔酮加成的环化反应, 构筑了天然产物异戊烯基化吲哚生物碱(-)-Spirotryprostatin A 中关键的芳基季



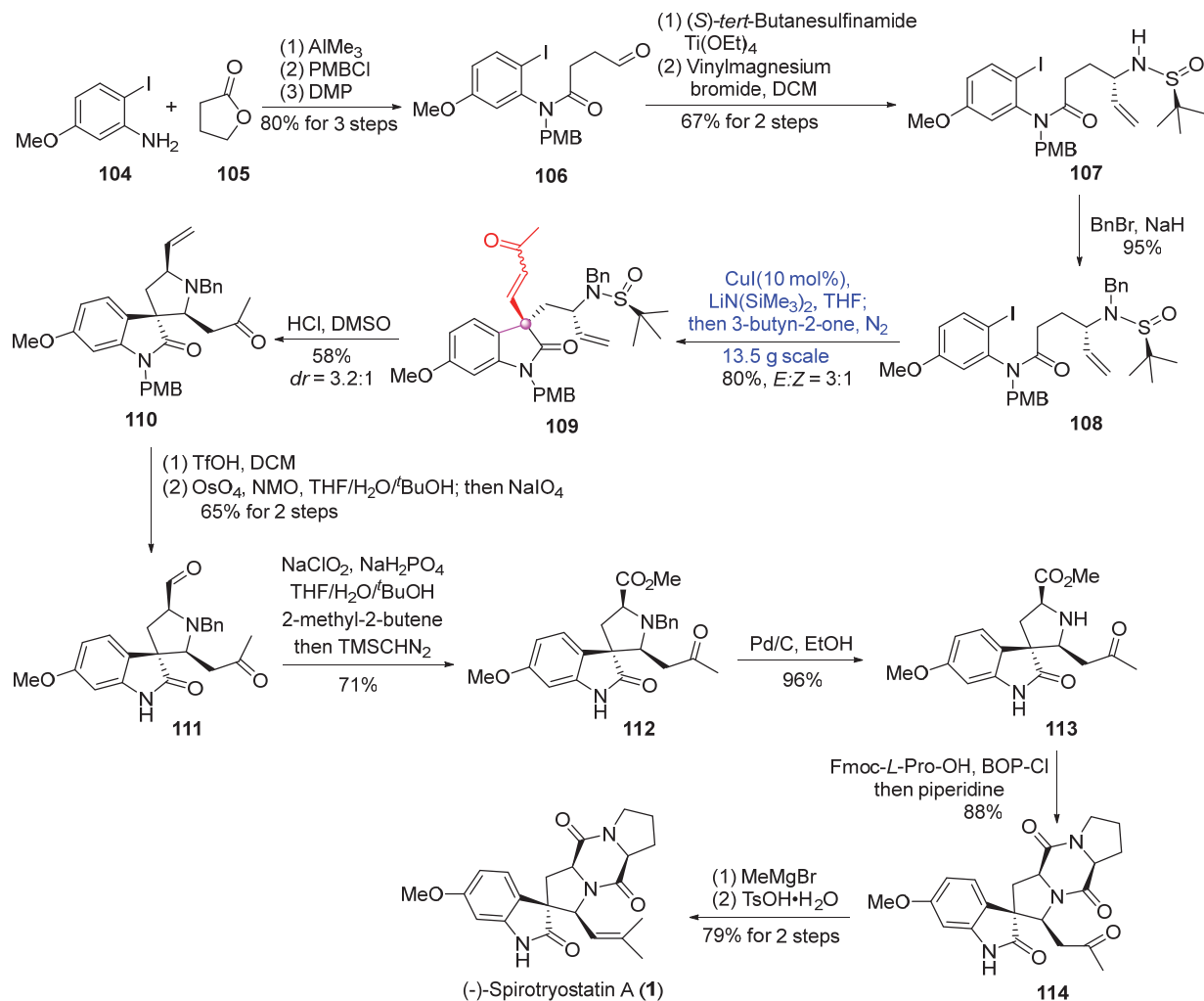
图式 10 Sarpong 课题组的(+)-Malbrancheamide C, (+)-Malbrancheamide B 和(+)-Stephacidin A 的全合成
Scheme 10 Sarpong's total synthesis of (+)-malbrancheamide C, (+)-malbrancheamide B and (+)-stephacidin A

碳手性中心, 进而通过后续的化学转化, 实现了天然产物(一)-Spirotryprostatin A 的不对称合成研究. 合成路线是以 2-碘-5 甲氧基苯胺 **104** 和 1,4-丁内酯 **105** 为起始原料, 通过酯氨解、酰胺对甲氧基苄基(PMB)保护、醇的氧化, 得到醛化合物 **106**, 醛 **106** 再与 *S* 型手性叔丁基亚磺酰胺缩合得到亚胺, 然后亚胺与乙烯基溴化镁试剂反应, 得到手性亚磺酰胺化合物 **107**, **107** 再经过苄基保护, 得到铜催化前体手性亚磺酰胺化合物 **108**. 在 $\text{CuI}/\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 和 3-丁炔-2 酮的反应条件下, 以手性亚磺酰基为诱导辅基, 化合物 **108** 发生铜催化邻-碘代苯胺类化合物芳基化串联炔酮的串联反应, 以 80% 的反应产率得到了含有季碳手性中心的关键氧化吲哚中间体

109, 随后 **109** 在稀盐酸的条件下脱除叔丁基亚磺酰基, 继而发生串联氮杂-迈克尔加成反应, 以 58% 的反应产率得到了关键的螺环氧化吲哚中间体 **110**. **110** 继续在三氟甲磺酸下脱除 PMB 保护, 再通过双键的氧化切断, 得到醛基化合物 **111**, 接着醛 **111** 经过 Pinnick 氧化、羧酸酯化得到甲酯 **112**, **112** 在钯碳/氢气的反应条件下脱除苄基, 得到螺环氧化吲哚氨基化合物 **113**, **113** 与 Fmoc-*L*-脯氨酸缩合, 哌啶脱除 Fmoc 保护, 进而再发生氨解反应, 得到螺环氧化吲哚二酮哌嗪化合物 **114**, 最后通过分子中甲基的引入和醇脱水成内烯烃, 最终以 15 步反应实现了天然产物异戊烯基化吲哚生物碱(一)-Spirotryprostatin A 的不对称合成研究(Scheme 12).



图式 11 Sarpong 课题组的(+)-Stephacidin B、(+)-Waikialoid 及其类似物的不对称合成
Scheme 11 Sarpong's asymmetric total synthesis of (+)-stephacidin B, (+)-waikialoid and its congeners



图式 12 沈先福课题组的(-)-Spirotryprostatin A 不对称合成
Scheme 12 Shen's asymmetric total synthesis of (-)-spirotryprostatin A

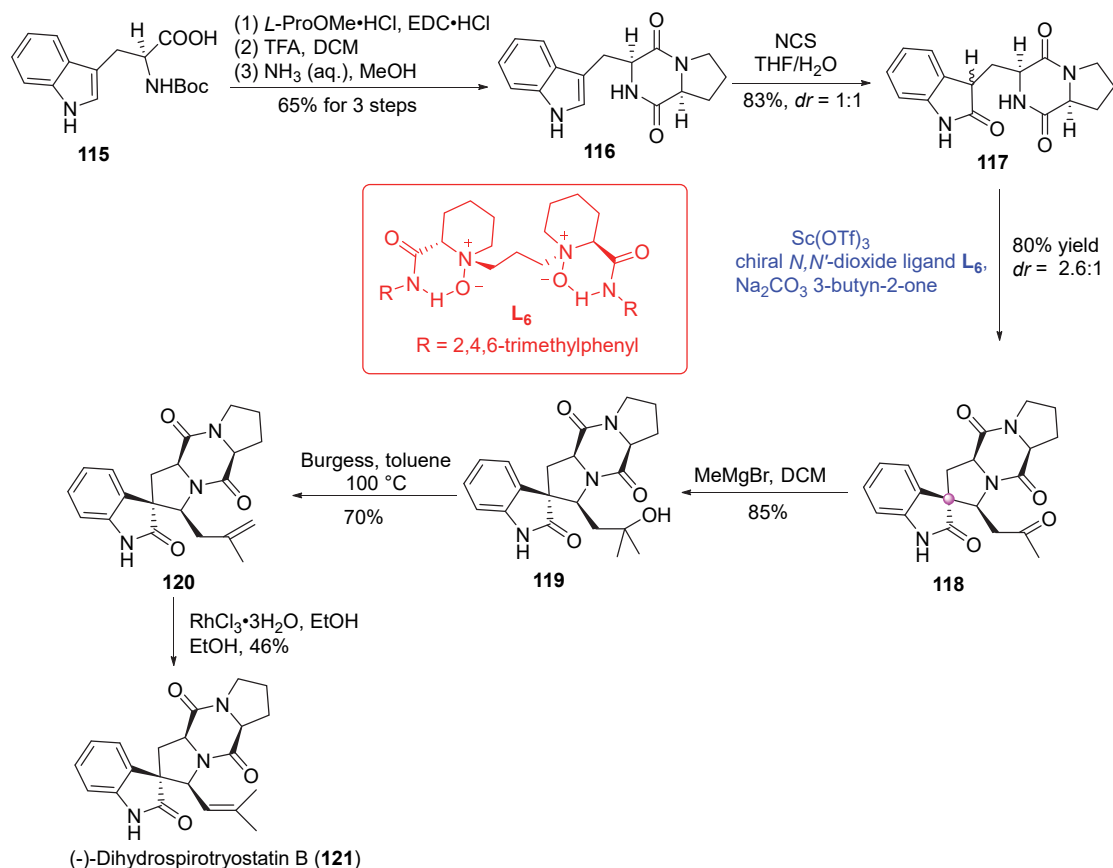
1.3 基于过渡金属钪催化剂为关键反应策略

2021 年, 谢卫青课题组^[37]基于 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ -手性双氮氧酰胺催化体系, 实现了氧化吲哚二酮哌嗪衍生物与炔酮的不对称串联 Michael 加成反应, 构筑了天然产物异戊烯基化吲哚生物碱(-)-Dihydrospirotryprostatin B 中关键的螺环季碳手性季碳中心. 合成路线具体是: 首先, *N*-叔丁氧羰基-*L*-色氨酸 115 与 *L*-脯氨酸甲酯盐酸盐缩合、再用三氟乙酸(TFA)脱除 Boc 保护、进而用氨水水解得到二酮哌嗪化合物 116, 化合物 116 继续在 *N*-氯代丁二酰亚胺(NCS)的氧化条件下, 以 83% 的反应产率、1:1 的非对映选择性, 得到氧化吲哚二酮哌嗪化合物 117, 然后 117 在 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ -手性双氮氧酰胺催化的条件下, 以 80% 的产率和 2.6:1 的非对映选择性, 得到了双迈克尔加成的主要产物 118. 118 进一步与甲基溴化镁反应, 得到叔醇化合物 119, 然后在 Burgess 试剂[N-(三乙基铵磺酰)氨基甲酸甲酯]条件下脱水, 得到端炔烯化合物 120, 最后在三氯化钨水合物的条件下, 实现了化合

物 120 中双键的异构化, 最终以 8 步反应, 简洁高效地实现了异戊烯基吲哚生物碱(-)-Dihydrospirotryprostatin B 的不对称合成(Scheme 13).

1.4 基于过渡金属银催化/介导的关键反应合成策略

2012 年, 秦勇课题组^[38]报道了基于异戊烯基叔丁基锡烷与 AgClO_4 (高氯酸银)介导的不对称傅克烷基化反应, 成功地实现了天然产物(-)-Formylardeemin 和(-)-Ardeemin 中相邻季碳中心的构筑, 通过后续的化学转化, 实现了天然产物的不对称合成. 合成路线具体是: 首先, 化合物 122 在 NBS 和 PPTS(吡啶对甲苯磺酸盐)的作用下发生环化反应, 得到化合物 123, 123 继续在异戊烯基叔丁基锡烷与 AgClO_4 的作用下, 发生金属银介导的不对称傅克烷基化反应, 以 91% 的产率得到关键中间体 125. 125 通过 TMSI 脱除 Boc 保护, 再与氨基酸 127 缩合, 得到酰胺 128. 化合物 128 继续与甲醛发生还原胺化反应上甲基、以及后续的氨解反应, 得到二酮哌嗪化合物 129. 化合物 129 在 *n*-BuLi(正丁基锂)的碱性条



图式 13 谢卫青课题组的(-)-Dihydrospirotryprostatin B 不对称合成

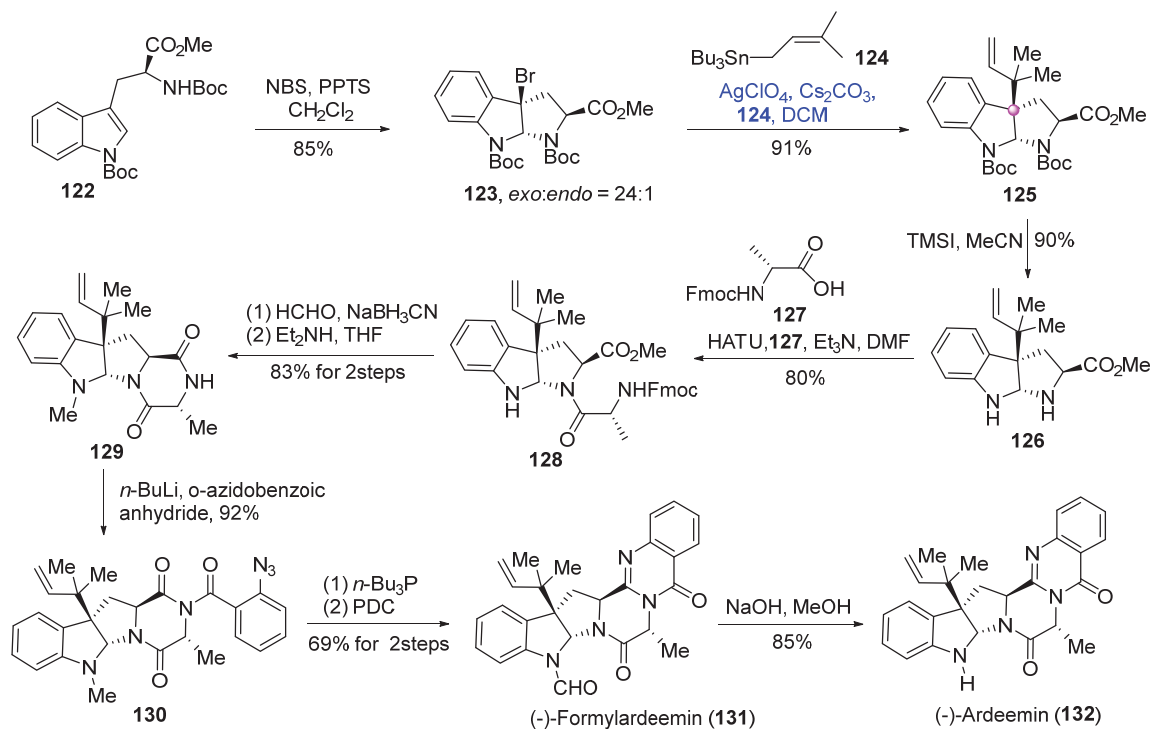
Scheme 13 Xie's asymmetric total synthesis of (-)-dihydrospirotryprostatin B

件下, 与邻叠氮苯甲酸酐类化合物反应, 以 92% 的反应产率得到酰胺 **130**。化合物 **130** 再经过 *n*-Bu₃P 还原叠氮进而环化, 继续在 PDC 的氧化下将甲基氧化为甲酰基团, 得到天然产物(-)-Formylardeemin; 天然产物(-)-Ardeemin 则通过天然产物(-)-Formylardeemin 在氢氧化钠和甲醇的反应条件下脱除甲酰基基团得到(Scheme 14)。

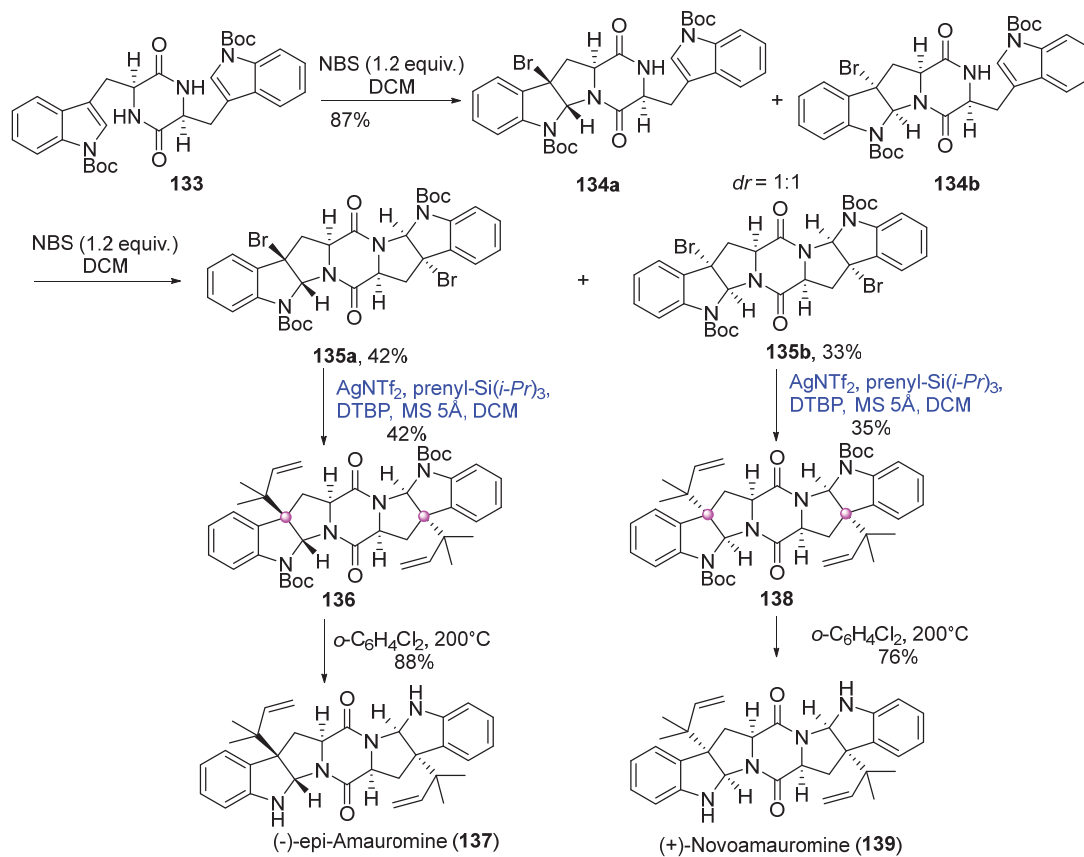
2017 年, Tokuyama 课题组^[39]发展了一种简洁和高效的 AgNTf₂(双三氟甲烷磺酰亚胺银盐)介导溴代六氢吡咯衍生物 C(3)位与烯丙基硅烷的烯丙基化反应, 成功地实现了天然产物异戊烯基吡咯生物碱(+)-Novo-amauromine 和(-)-*epi*-Amauromine 中反异戊烯基基团的引入, 实现了天然产物分子中相邻连续季碳中心的高效构建。合成路线具体是: 从酰胺化合物 **133** 出发, 在 1.2 equiv. 的溴代试剂 NBS 作用下发生单个吡咯环上 C(3)位的溴代反应, 得到溴代化合物 **134a** 和 **134b**, **134a** 和 **134b** 进一步在另外 1.2 equiv. 的 NBS 的条件下继续发生溴代反应, 得到化合物 **135a** 和 **135b**。135a 和 135b 分别在 AgNTf₂(双三氟甲烷磺酰亚胺银盐)和烯丙基硅烷的反应条件下发生溴代六氢吡咯衍生物中 C(3)位与烯丙基硅烷的烯丙基化反应, 成功地实现了天然产物异戊烯基吡咯生物碱(+)-Novoamauromine 和(-)-*epi*-

Amauromine 的相邻连续季碳中心的构建, 通过后续的加热脱除 Boc 反应, 完成了它们的高效合成研究 (Scheme 15)。

2023 年, 王海飞课题组^[40]报道了一种基于银(Ag-HMDS)催化丙烯酸酯衍生物 **140** 和亚胺酯 **141** 的高对映选择性、非对映选择性的[3+2]环化反应, 通过一步反应, 高效地实现了天然产物异戊烯基化吡咯生物碱(-)-Spirotryprostatin A 中关键芳基季碳手性中心的构筑, 通过后续的一些化学转化反应, 进而实现了天然产物(-)-Spirotryprostatin A 不对称全合成研究。他们的合成路线是: 丙烯酸酯衍生物 **140** 与亚胺酯化合物 **141** 在银(AgHMDS)和手性配体 **L**₇ 催化剂的作用下, 发生高对映选择性、非对映选择性 1,3-偶极环加成反应, 合成了关键中间体 **142**, 进而化合物 **142** 与 Fmoc-*L*-脯氨酸 **77** 缩合, 哌啶脱除 Fmoc 保护进而氨解, 得到二酮哌嗪化合物 **143**, 然后用三氟醋酸脱除叔丁酯和甲氧基, 再将羧酸转化为甲酯化合物 **144**; **144** 在锌粉/醋酸的条件还原硝基为羟胺化合物, 进而发生氨解反应, 然后苄基保护 *N*-羟基得到化合物 **145**, 然后 **145** 在对甲苯磺酸的作用下脱除叔醇羟基, 得到异戊烯基化合物 **146**, 最后用 SmI₂ 还原脱除化合物 **146** 中的 N—O 键, 就完成了



图式 14 秦勇课题组的(-)-Formylardeemin 和(-)-Ardeemin 不对称合成
Scheme 14 Qin's asymmetric total synthesis of (-)-formylardeemin and (-)-ardeemin



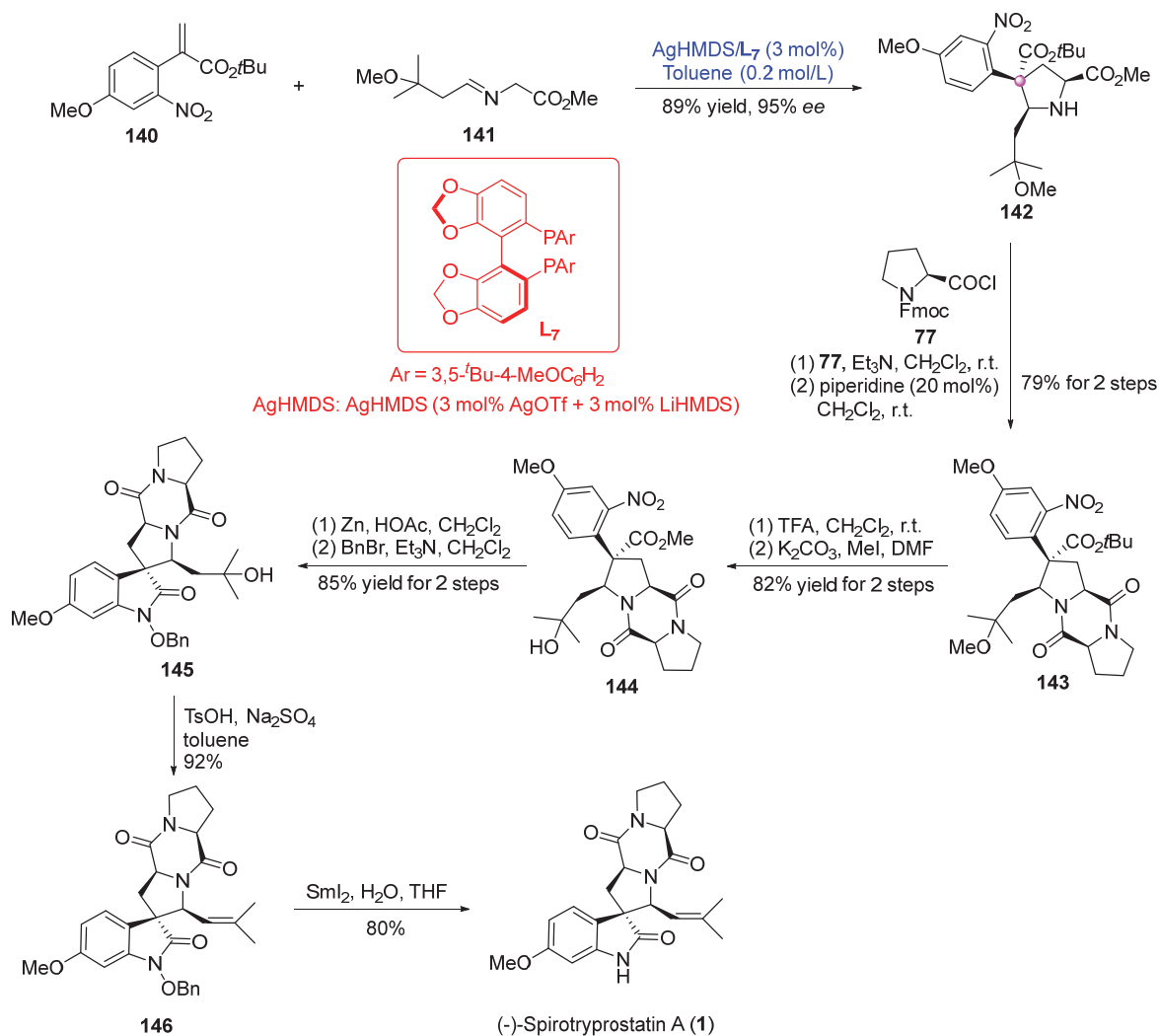
图式 15 Tokuyama 课题组的(+)-Novoamauromine 和(-)-epi-Amauromine 不对称合成
Scheme 15 Tokuyama's asymmetric total synthesis of (+)-novoamauromine and (-)-epi-amauromine

天然产物异戊烯基化吲哚生物碱(一)-Spirotryprostatin A 的不对称合成研究(Scheme 16).

1.5 基于过渡金属铑催化的关键反应合成策略

2023 年, Ting 课题组^[41]报道了一种新颖的化学酶法合成天然产物异戊烯基吲哚生物碱(+)-13-Oxoverruculogen 的方法, 该策略的核心是使用 Rh-催化的 C—C 键活化反应构筑天然产物的五元环骨架, 以及后续的酶促 C—H 过氧化反应构建天然产物中的八元内型过氧化物, 专一性地形成具有所需非对映选择性的六元环骨架, 进而通过后续的化学转化, 实现了异戊烯基吲哚生物碱天然产物(+)-13-Oxoverruculogen 的不对称合成研究. 他们的合成路线具体是: 以 *N*-Cbz- α -磷酸甘氨酸三甲基酯化合物 **147** 为起始原料, 在氢氧化钠碱性的条件下进行皂化反应, 水解甲酯得到化合物 **148**, 羧酸化合物 **148** 再与 *L*-脯氨酸苄酯盐酸盐(**149**)在缩合剂 *N,N'*-二环己基碳二酰亚胺(DCC)和 1-羟基苯并三唑(HOBT)的条件下进

行缩合, 得到酰胺 **150**, 化合物 **150** 继续在 Pd/C 和 H₂ 的还原条反应件下脱除 Cbz 保护, 得到二酮哌嗪化合物 **151**. 接着 **151** 与吲哚甲醛类化合物 **152** 在 KO^tBu 的碱性条件下, 发生 Horner-Wadsworth-Emmons 反应, 以 72% 的收率得到吲哚类化合物 **153**, 吲哚二酮 **153** 继续与异戊二烯溴化物反应, 发生氮的烷基化反应得到化合物 **154**, 然而 **154** 在 Pd(OAc)₂/oxone 条件下进行烯丙基 C—H 氧化反应, 没有得到预期产物, 意外地形成含有七元环的化合物 **155**, 收率为 55%. 因此, 作者选择了另一种合成策略: 中间体 **153** 与(2-溴亚乙基)环丙烷(**156**)在 NaH 条件下进行烷基化反应, 可以 72% 的收率得到化合物 **157**, 然后 **157** 在 Rh(PPh₃)₃Cl/PPh₃/TFA 条件下进行环丙基开环、六元环形成以及 *N*-Boc 的脱除反应, 以 45% 的收率得到关键中间体 **158**. 中间体 **158** 继续在 NBS/1,4-环氧丁烷(THF)/H₂O 条件下进行反式双羟基化反应, 反式双羟基化中间体与异戊烯氯在 KOH/



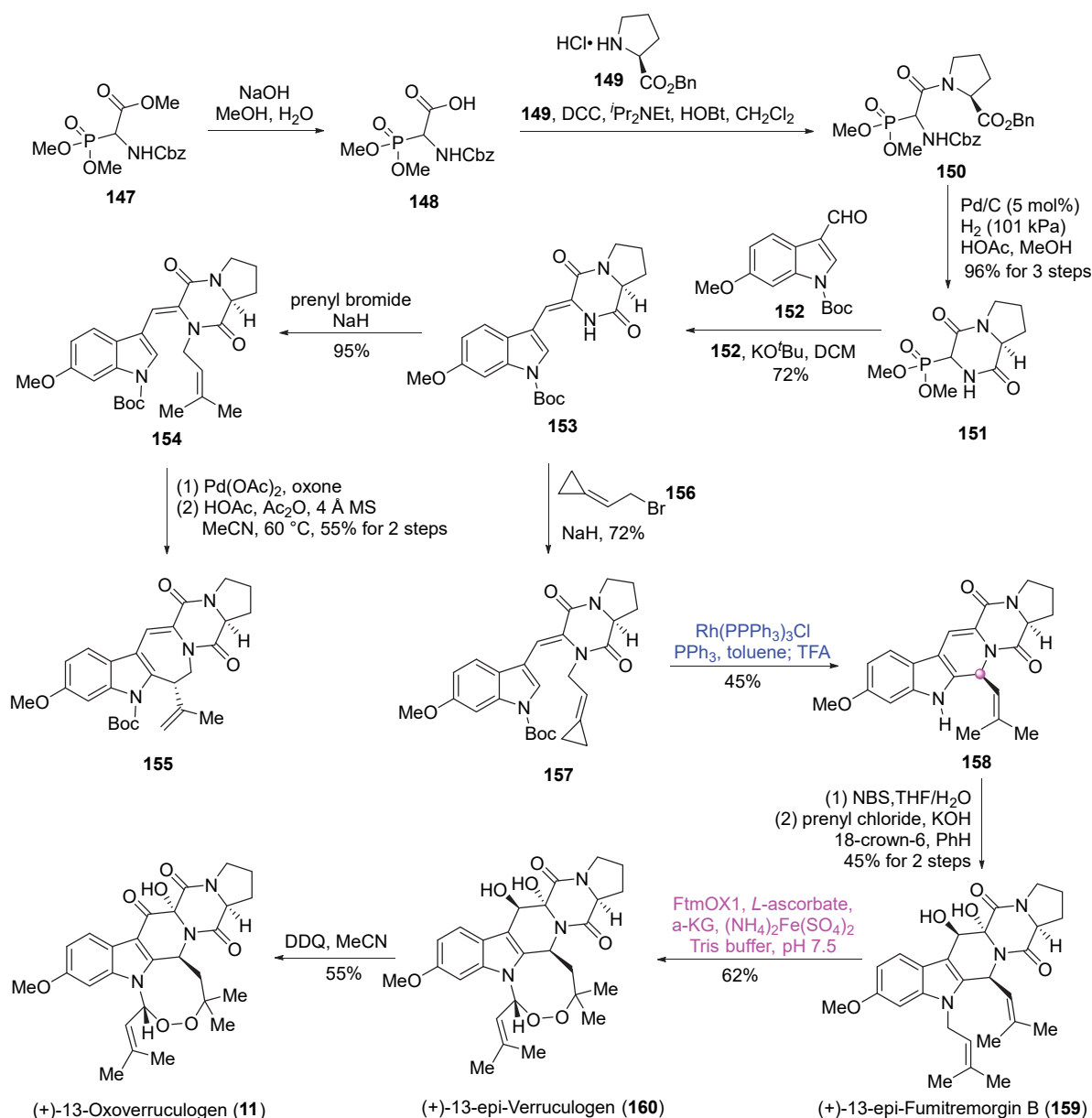
图式 16 王海飞课题组的(一)-Spirotryprostatin A 不对称合成
 Scheme 16 Wang's asymmetric total synthesis of (一)-spirotryprostatin A

18-crown-6 条件下进行选择性的异戊二烯化反应, 以两步反应 45% 的收率得到 (+)-13-*epi*-Fumitremorgin B (**159**). 随后, 通过对 **159** 的酶促 C—H 过氧化反应的优化, 以 FtmOX1(铁/ α -酮戊二酸依赖型过氧桥环合酶)作为催化剂, 以 62% 的收率得到天然产物 (+)-13-*epi*-Verruculogen (**160**), (+)-13-*epi*-Verruculogen 在 DDQ 条件下进行氧化反应, 以 55% 的收率得到另外的一个天然产物 (+)-13-Oxoverruculogen (**11**) (Scheme 17).

1.6 基于过渡金属钨催化关键反应的策略

2019 年, 张洪彬课题组^[42]采用 OsO₄ 催化烯烃的双羟基化/微波辅助二氢- β -咔啉的非对映选择性重排反应

为关键策略, 构筑了天然产物中关键的螺环季碳手性中心, 通过后续的转化, 进而实现了天然产物异戊烯吲哚生物碱(−)-Spirotryprostatin B, (−)-6-Methoxy-spirotryprostatin B 以及(−)-Spirotryprostatin A 的全合成研究. 该合成路线具体是从吲哚化合物 **161a** 和 **161b** 出发, 经过吲哚 C(3)位碘代、Boc 保护得到化合物 **162a** 和 **162b**, 然后在钨和铜催化剂的共同作用下, 与炔烃发生 Sonogashira 偶联反应, 得到炔化合物 **164a** 和 **164b**. 接着在氟化铯的碱性条件下, **164a** 和 **164b** 先脱除硅醚保护, 然后与二氧化碳发生亲核加成反应, 得到羧酸化合物 **165a** 和 **165b**. 化合物 **165a** 和 **165b** 分别与(*S*)-脯氨酰胺



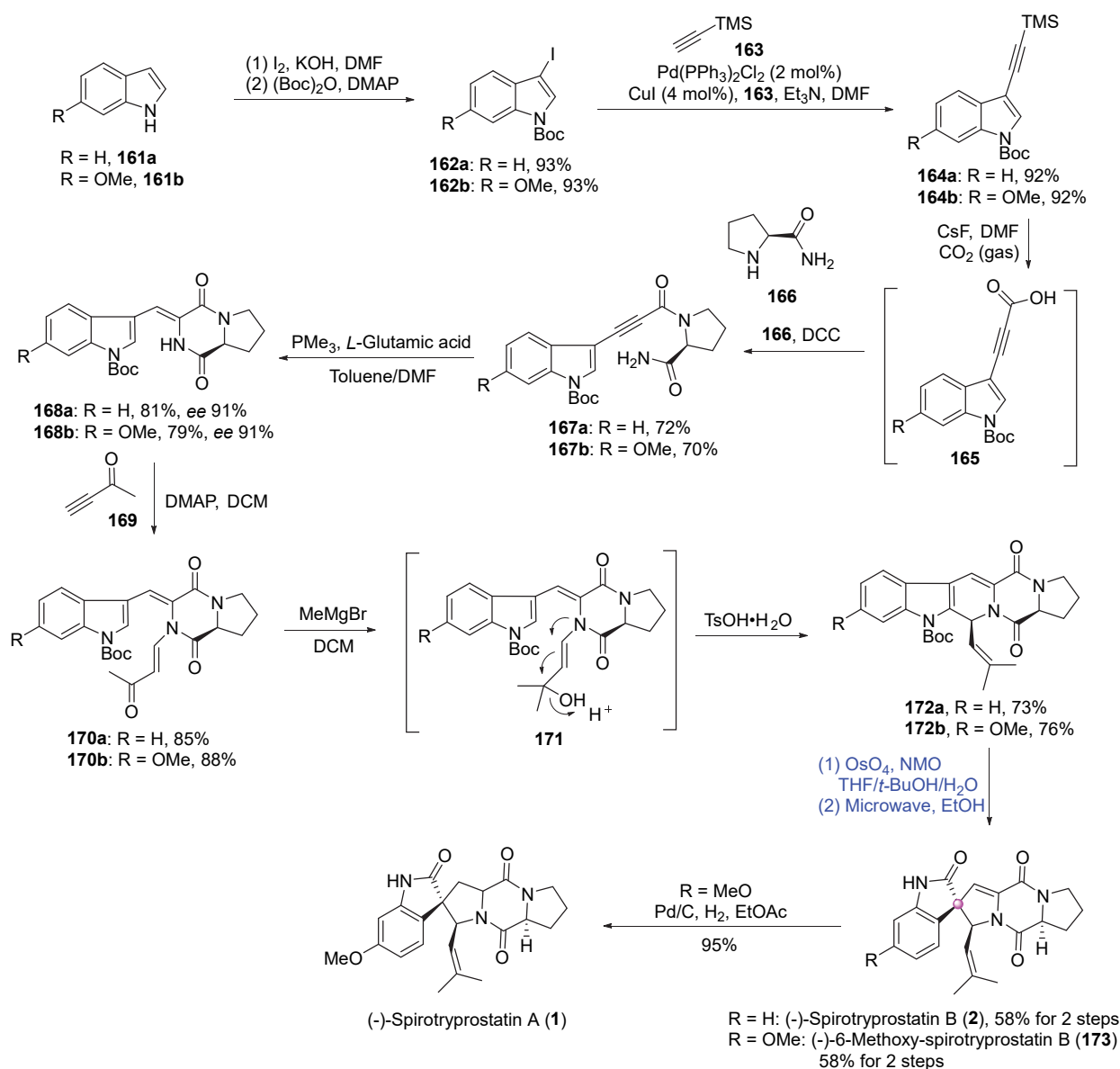
图式 17 Ting 课题组的 (+)-13-Oxoverruculogen 不对称合成
Scheme 17 Ting's asymmetric total synthesis of (+)-13-oxoverruculogen

166 缩合得到酰胺 **167a** 和 **167b**. 化合物 **167a** 和 **167b** 继续在三甲基磷介导下, 发生分子内极性翻转的环化反应, 得到关键环化的产物 **168a** 和 **168b**. 接着化合物 **168a** 和 **168b** 在 DMAP 的催化下与 3-丁炔-2-酮 **169** 发生氮杂-Michael 加成反应, 得到 α,β -不饱和烯酮化合物 **170a** 和 **170b**, 紧接着烯酮继续与甲基锂发生加成反应, 再在对甲苯磺酸的作用下发生脱水、进而发生傅-克烷基化反应, 得到化合物 **172a** 和 **172b**. 最后化合物 **172a** 和 **172b** 在 OsO_4 催化作用下, 烯烃发生关键的双羟基化/微波辅助二氢- β -咔啉非对映选择性重排反应, 构筑了异戊烯吲哚生物碱天然产物(–)-Spirotryprostatin B, (–)-6-Methoxy-spirotryprostatin B 以及(–)-Spirotrypro-

statin A 中关键的螺环氧化吲哚关键结构、进而发生脱 Boc 保护, 得到天然产物异戊烯吲哚生物碱(–)-Spirotryprostatin B 和(–)-6-Methoxy-spirotryprostatin B; 另外一个天然产物异戊烯吲哚生物碱(–)-Spirotryprostatin A 的合成, 则是天然产物(–)-6-Methoxy-spirotryprostatin B 通过分子中双键的氢化得到(Scheme 18).

1.6 基于过渡金属钴催化的关键反应

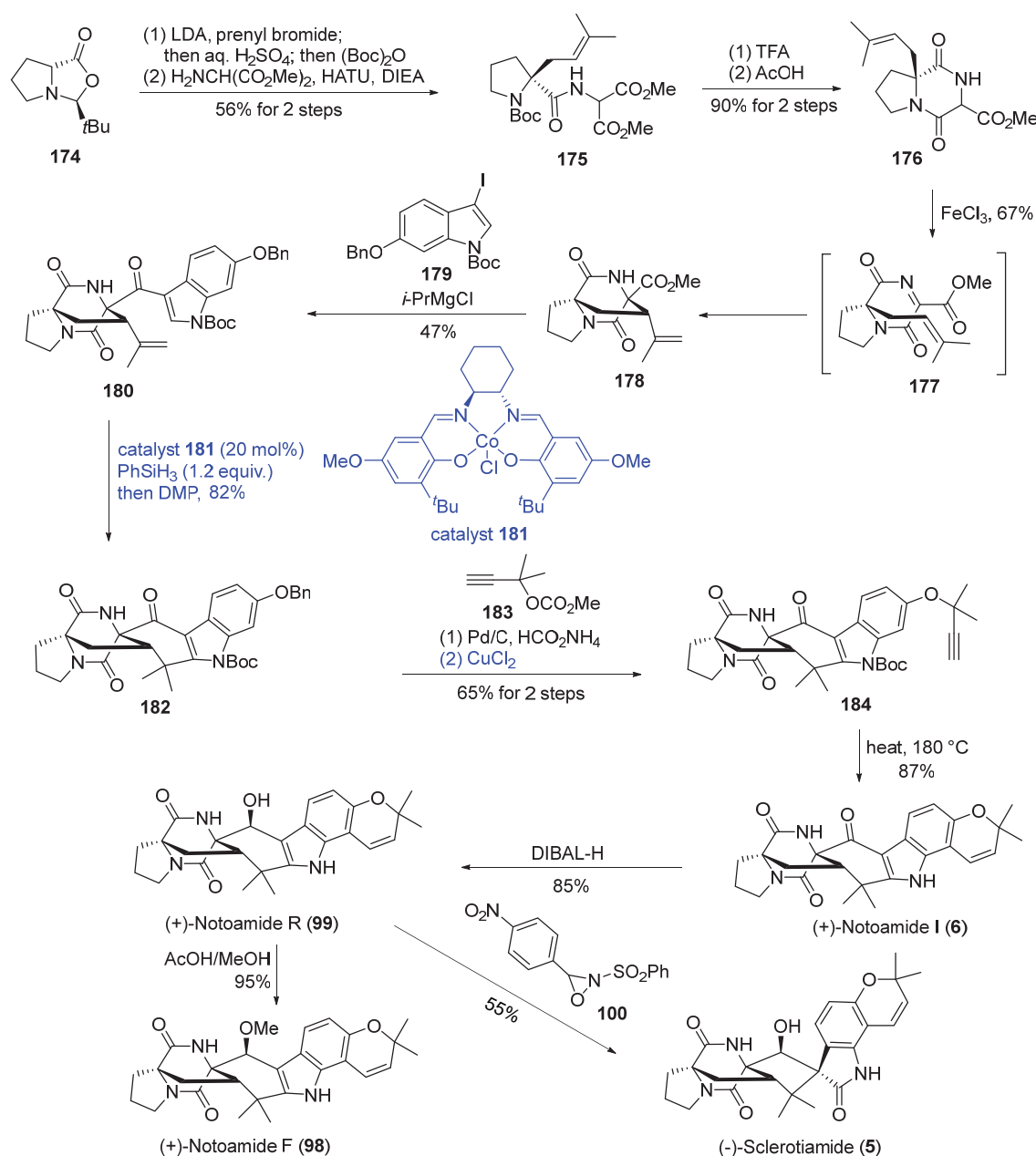
2016 年, 李超忠课题组^[43]基于金属钴催化自由基环化/异构化的关键反应, 完成了天然产物异戊烯基吲哚生物碱(+)–Notoamide I, (+)–Notoamide F, (+)–Notoamide R 和(–)-Sclerotiamide 的不对称全合成研究. 该课题组从已知缩醛化合物 **174** 出发, 经过酯基 α 位烷基



图式 18 张洪彬课题组的(–)-Spirotryprostatins A, B 和(–)-6-Methoxy-spirotryprostatin B 的不对称合成
Scheme 18 Zhang's asymmetric total synthesis of (–)-spirotryprostatins A, B and (–)-6-methoxy-spirotryprostatin B

化、脱缩醛保护、Boc 保护, 再与氨基化合物缩合得到酰胺化合物 **175**, **175** 经过脱除 Boc 保护, 缩合得到二肽化合物 **176**, 随后化合物 **176** 经过三氯化铁介导的氧化 aza-Prins 环化关键反应, 经中间体 **177**, 随后发生 aza-Prins 环化反应得到化合物 **178**. **179** 与异丙基氯化镁发生交换反应生成 3-吲哚氯化镁类化合物, 再与 **178** 加成得到酮类化合物 **180**, 化合物 **180** 在手性 Co-salen 催化剂 **181** 的作用下发生自由基环化/异构化的关键反应, 再经过 Dess-Martin 氧化剂的淬灭, 通过一锅法以 82% 的反应产率得到了重要关键中间体 **182**. 化合物 **182** 经

Pd/C 脱去苄基, 再与化合物 **183** 经过铜催化炔丙基化亲核取代反应, 得到化合物 **184**, 随后化合物 **184** 在 180 °C 加热的反应条件下, 发生联烯的 Claisen 重排关环和脱 Boc 保护, 以 87% 的反应产率得到了天然产物 (+)-Notoamide I, 随后天然产物 (+)-Notoamide I 经 DIBAL-H 还原, 则可以得到天然产物 (+)-Notoamide R; 而天然产物 (+)-Notoamide R 羟基上甲基化, 则可以得到天然产物 (+)-Notoamide F; 天然产物 (+)-Notoamide R 再经 Davis 试剂氧化重排得到另一个天然产物 (-)-Sclerotamide (Scheme 19).



图式 19 李超忠课题组的 (+)-Noatamide I, (+)-Noatamide R, (+)-Noatamide F 和 (-)-Sclerotamide 的不对称合成
Scheme 19 Li's asymmetric total synthesis of (+)-noatamide I, (+)-noatamide R, (+)-noatamide F and (-)-sclerotamide

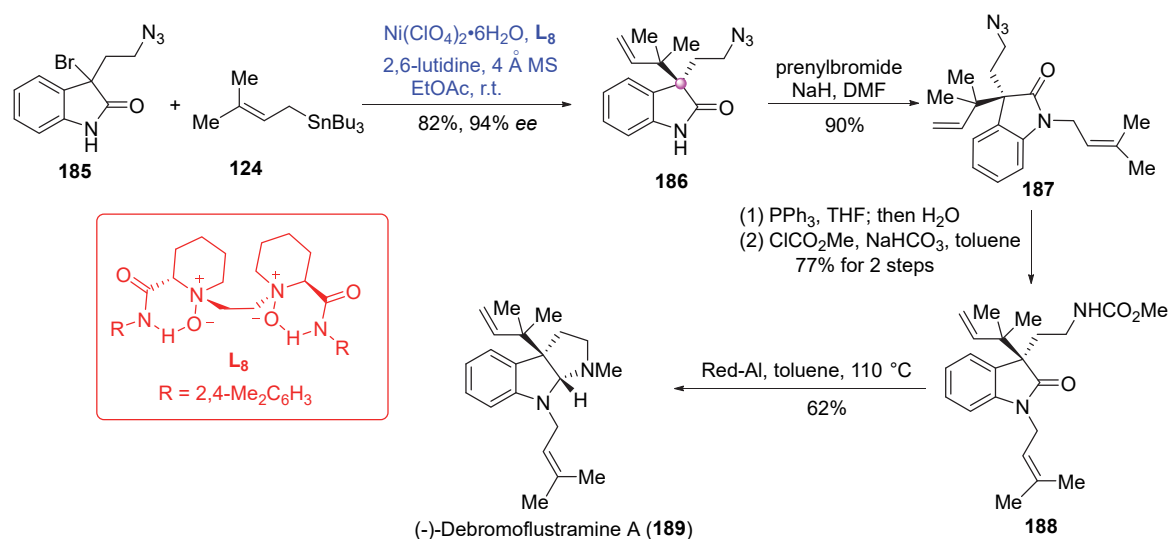
1.7 基于过渡金属镍催化的关键反应

2023年, 谢卫青课题组^[44]基于 $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ -手性双氮氧酰胺催化体系, 实现了异戊烯基锡烷对 3-溴代氧化吲哚原位生成吲哚-2-酮中间体的不对称催化亲核加成反应, 区域选择性和立体选择性构建了具有连续季碳中心的氧化吲哚化合物, 实现了天然产物异戊烯基吲哚生物碱(一)-Debromoflustramine A 中关键的芳基季碳手性中心的构筑, 通过后续的化学转化, 进而实现了它的合成研究. 合成策略是以溴代氧化吲哚化合物 **185** 和烯丙基有机锡类化合物 **124** 为起始原料, 在催化剂 $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 和手性双氮氧酰胺配体的反应条件下, 发生溴代氧化吲哚类化合物 C(3) 位的反异戊烯基化反应, 以 82% 的反应产率和 94% 的对映选择性, 得到含反异戊烯基的季碳氧化吲哚中间体 **186**. 通过后续氮的异戊烯基团的引入, 叠氮化合物的还原、氨基的甲酰甲酯化, 得到化合物 **188**, 最后 **188** 经过 Red-Al 还原氨基甲酸甲酯, 进而发生环化反应, 最终实现了天然产物异戊烯基吲哚生物碱(一)-Debromoflustramine A 的催化不对称合成(Sche-

me 20).

2 结论与展望

过渡金属催化的关键反应是实现天然产物异戊烯基吲哚生物碱关键结构构筑十分有效的方式, 具有较好的步骤经济性和原子经济性, 对天然产物的结构鉴定、结构修饰、生源合成途径的验证以及新试剂、新反应的发展, 具有重要研究意义. 本文对近期一些具有代表性的天然产物异戊烯基吲哚生物碱的合成进行了简要综述和总结, 如何高效地引入天然产物异戊烯基吲哚生物碱中的异戊烯基, 仍然会是异戊烯基吲哚生物碱研究的热点和重点内容, 今后的发展方向应该是利用简单、易得、廉价的化学原料引入异戊烯基, 发展更高效、适用的催化体系或/和催化剂, 实现异戊烯基吲哚生物碱的高效合成研究, 特别是从异戊二烯出发, 在金属氢(M-H)催化下, 进行吲哚仿生催化异戊烯基化, 高区域选择性地引入异戊烯基和反异戊烯基, 将会是后期研究的重点内容.



图式 20 谢卫青课题组的(一)-Debromoflustramine 的不对称合成
Scheme 20 Xie's asymmetric total synthesis of (一)-debromoflustramine A

References

- [1] Lindel, T.; Marsch, N.; Adla, S. K. *Top. Curr. Chem.* **2011**, 309, 67.
- [2] Li, S.-M. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 57.
- [3] Williams, R. M.; Stocking, E. M.; Sanz-Cervera, J. F. *Top. Curr. Chem.* **2000**, 209, 97.
- [4] Tanner, M. E. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, 32, 88.
- [5] Miller, K. A.; Williams, R. B. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3160.
- [6] Walsh, C. T.; Garneau-Tsodikova, S.; Gatto, G. J. Jr. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 7342.
- [7] Palsuledesai, C. C.; Distefano, M. D. *ACS Chem. Biol.* **2015**, 10, 51.
- [8] Jeong, A.; Auger, S. A.; Maity, S.; Fredriksen, K.; Zhong, R.; Li, L.; Distefano, M. D. *ACS Chem. Biol.* **2022**, 17, 2863.
- [9] Klas, K. R.; Kato, H.; Frisvad, J. C.; Yu, F. G.; Newmister, S. A.; Fraley, A. E.; Sherman, D. H.; Tsukamoto, S.; Williams, R. M. *Nat. Prod. Rep.* **2018**, 35, 532.
- [10] Ishikura, M.; Abe, T.; Choshi, T.; Hibino, S. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, 30, 694.
- [11] Ishikura, M.; Abe, T.; Choshi, T.; Hibino, S. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, 32, 1389.
- [12] Oldfield, E.; Lin, F.-Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 1124.
- [13] Sacchettini, J. C.; Poulter, C. D. *Science* **1997**, 277, 1788.
- [14] Walsh, C. T.; Garneau-Tsodikova, S.; Gatto, G. J. Jr. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 7342.
- [15] Chang, W.-C.; Song, H.; Liu, H.-W.; Liu, P. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2013**, 17, 571.
- [16] Hu, Y.-C.; Ji, D.-W.; Zhao, C.-Y.; Zheng, H.; Chen, Q.-A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 5438.
- [17] Zhao, C.-Y.; Liu, Y.-Y.; Zhang, X.-X.; He, G.-C.; Liu, H.; Ji, D.-W.; Hu, Y.-C.; Chen, Q.-A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, e202207202.

- [18] Chang, X. X.; Zhang, F. Q.; Zhu, S. B.; Yang, Z.; Feng, X. M.; Liu, Y. B. *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 3876.
- [19] Zhang, G.; Zhao, C.-Y.; Min, X.-T.; Li, Y.; Zhang, X.-X.; Liu, H.; Ji, D.-W.; Hu, Y.-C.; Chen, Q.-A. *Nat. Catal.* **2022**, *5*, 708.
- [20] Itoh, J.; Han, S. B.; Krische, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6313.
- [21] Kimura, M.; Futamata, M.; Mukai, R.; Tamaru, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4592.
- [22] Usui, I.; Schmidt, S.; Keller, M.; Breit, B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1207.
- [23] Sundararaju, B.; Achard, M.; Demerseman, B.; Toupet, L.; Sharma, G. V. M.; Bruneau, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2782.
- [24] Yang, H. W.; Fang, L.; Zhang, M.; Zhu, C. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *5*, 666.
- [25] Hu, Y.-C.; Ji, D.-W.; Zhao, C.-Y.; Zheng, H.; Chen, Q.-A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 5438.
- [26] Trost, B. M.; Stille, D. T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3701.
- [27] Trost, B. M.; Malhotra, S.; Chan, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7328.
- [28] Kitahara, K.; Shimokawa, J.; Fukuyama, T. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 904.
- [29] Tu, H.-F.; Zhang, X.; Zheng, C.; Zhu, M.; You, S.-L. *Nat. Catal.* **2018**, *1*, 601.
- [30] Ruchti, J.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16756.
- [31] Müller, J. M.; Stark, C. B. W.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 4798.
- [32] Liang, X.; Zhang, T.-Y.; Zeng, X.-Y.; Zheng, Y.; Wei, K.; Yang, Y.-R. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3364.
- [33] Feng, Y.; Holte, D.; Zoller, J.; Umehira, S.; Simke, L. R.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10160.
- [34] Mukai, K.; de Sant'Ana, D. P.; Hirooka, Y.; Mercado-Marrin, E. V.; Stephens, D. E.; Kou, K. G. M.; Richter, S. C.; Kelley, N.; Sarpong, R. *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 38.
- [35] Frebault, F. C.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6585.
- [36] Peng, T. F.; Liu, T.; Zhao, J. F.; Dong, J. W.; Zhao, Y. X.; Yang, Y. X.; Yan, X.; Xu, W. L.; Shen, X. F. *J. Org. Chem.* **2022**, *83*, 16743.
- [37] Song, H. Q.; Song, J. C.; Yan, L. H.; He, W. G.; Wang, P. Y.; Xu, Y. Z.; Wei, H. B.; Xie, W. Q. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *85*, 153486.
- [38] Wang, Y.; Kong, C.; Du, Y.; Song, H.; Zhang, D.; Qin, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2793.
- [39] Hakamata, H.; Sato, S.; Ueda, H.; Tokuyama, H. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5308.
- [40] Chen, Z. G.; Zhong, W.; Liu, S. H.; Zou, T.; Zhang, K. Q.; Gong, C. L.; Guo, W. Y.; Kong, F. Z.; Nie, L. B.; Hu, S. Q.; Wang, H. F. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 3391.
- [41] Yang, J.; Singh, B.; Cohen, G.; Ting, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 19189.
- [42] Xi, Y.-K.; Zhang, H. B.; Li, R.-X.; Kang, S.-Y.; Li, J.; L, Y. *Chem.-Eur. J.* **2019**, *25*, 3005.
- [43] Zhang, B. X.; Zheng, W. F.; Wang, X. Q.; Sun, D. Q.; Li, C. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 1.
- [44] Hou, Y.; Huo, J. Y.; Li, R. X.; Hou, J.; Lei, P.; Wei, H. B.; Xie, W. Q. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 6949.

(Lu, Y.)