

Malagasy 生物碱的合成研究进展

何卫刚* 刘亚东 邓迎开 孙先宇*

(常熟理工学院生物与食品工程学院 江苏常熟 215500)

摘要 Malagasy 生物碱具有特征的反式稠合 C/D 环系以及多个连续手性中心, 为其合成研究带来了巨大挑战. 此类生物碱还具有潜在的抗疟增效活性, 尤其是 malagashanine 作为天然增敏剂, 可以提升耐药疟原虫对于氯喹的敏感性. 独特而极具挑战性的结构以及明确的药理活性, 使得此类天然产物的合成研究颇具吸引力, 同时对于新型抗疟药物的研发也具有重要价值. 本综述总结了目前 Malagasy 生物碱的合成研究进展, 包括半合成研究、核心骨架构建以及全合成研究.

关键词 Malagasy 生物碱; 全合成; 骨架构建; 半合成; 抗疟活性

Recent Progress in the Synthesis of the Malagasy Alkaloids

He, Weigang* Liu, Yadong Deng, Yingkai Sun, Xianyu*

(School of Biology and Food Engineering, Changshu Institute of Technology, Changshu, Jiangsu 215500)

Abstract The Malagasy alkaloids have characteristic *trans*-fused C/D ring systems and multiple chiral centers, which pose great challenge for their synthesis research. These alkaloids also have potential synergistic anti-malarial activity, especially malagashanine as a natural sensitizer, which can enhance the sensitivity of drug-resistant plasmodium to chloroquine. The unique and challenging structure combined with preonounced pharmacological activity makes the synthesis of these natural products attractive, and their synthesis research also has important value for the development of new antimalarial drugs. The current research progress in the synthesis of the Malagasy alkaloids is summarized, including semi-synthesis, core skeleton construction, and total synthesis.

Keywords Malagasy alkaloids; total synthesis; skeleton construction; semi-synthesis; antimalarial activity

吲哚生物碱以其复杂多样的结构以及丰富的药理活性成为了有机合成领域的热门研究对象. 例如从马钱子中提取得到的吲哚生物碱士的宁(strychnine), 自 1954 年 Woodward^[1]首次完成其全合成工作, 直到现在其全合成研究热度依旧不减. 而在此过程中发展的合成方法学以及新颖高效的合成策略对于提升吲哚生物碱全合成效率具有重要意义.

Malagasy 生物碱同样分离自马钱属植物, 但其结构与 strychnine (2)等传统马钱属生物碱具有明显的差异. 目前所报道的 Malagasy 生物碱主要包括 myrtoideidine (3)、malagashanine (5)、malagashanol (7)及其类似物(图 1), 此类生物碱均分离自马来西亚的马钱属灌木 *Strychnos myrtoideis*^[2-3]. 除了 malagashanol 外, Malagasy 生物碱均具有较为独特的反式稠合 C/D 环系, 这在目前已报

道的其他马钱属生物碱中十分罕见. 反式稠合的 C/D 环为整个分子带来了更大的刚性以及扭曲张力, 这也为该环系的构建带来了巨大的挑战. 同样从马钱属植物 *Strychnos mato Grossoensis* 中分离得到的 mato Grossoine (1)^[4]具有与 Malagasy 生物碱相似的环系结构, 而其带有半缩酮的 C 环是区别于 Malagasy 生物碱主要的结构特征. 此外, 此类生物碱均具有多个连续的手性中心, 使得此类生物碱的全合成研究颇具挑战性. 目前仅有少数几个课题组完成了 Malagasy 生物碱的全合成研究, 此外也有课题组针对其独特的核心骨架发展了高效的构建策略, 为其后续的全合成研究奠定了良好的基础. 本文将总结目前 Malagasy 生物碱的合成研究报道, 主要包括基于生源合成途径的半合成探究、针对核心骨架的高效构建策略以及成功的全合成案例, 希望能为此

* Corresponding authors. E-mail: heweigang@csit.edu.cn; sunxy@csit.edu.cn

Received July 18, 2024; revised September 25, 2024; published online November 8, 2024.

Project supported by the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No. BK20210939) and the National Natural Science Foundation of China (No. 22401019).

江苏省自然科学基金(No. BK20210939)和国家自然科学基金(No. 22401019)资助项目.

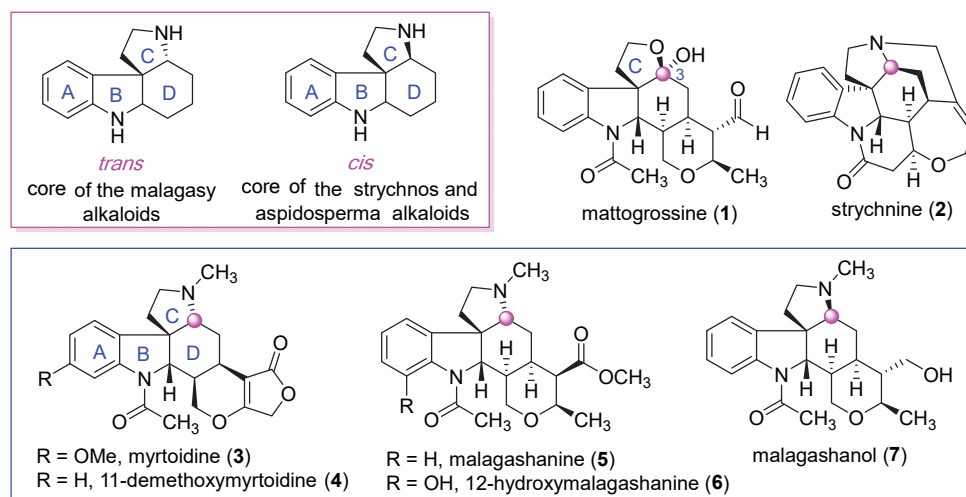


图1 Malagasy 生物碱及相关生物碱
Figure 1 Malagasy alkaloids and the related alkaloids

类生物碱以及其他相关天然产物的合成研究提供有益的参考。生物碱 mattedgrossine 与 Malagasy 生物碱结构上较为相似, 并且很多报道都有相关性, 因此本文也会涉及 mattedgrossine 的合成研究进展。

1 Malagasy 生物碱的抗疟增效活性

疟疾是因感染疟原虫所引起的虫媒传染病, 严重危害人们的生命健康与社会经济发展。虽然奎宁和青蒿素等天然药物的发现成功挽救了无数疟疾病人的生命, 但由于日益凸显的耐药性问题导致已有药物疗效降低、甚至失效^[5], 因此疟疾的防治仍然是目前亟待解决的公共卫生难题。由于单药治疗更易产生耐药性, 目前通过现有抗疟药物的联合用药策略可以有效延缓耐药性的产

生, 当然更好地解决策略依然是寻找具有新作用机制的全新抗疟药物^[6]。此外也可以通过研发能够恢复耐药疟原虫对已有药物敏感性的化合物来对抗耐药性, 此类化合物虽然本身并不具备直接的抗疟活性, 但是可与氯喹等已知的抗疟药物联合使用, 因此被称为化学增敏剂或逆转剂, 这也是解决疟疾耐药难题的有效策略之一^[7]。目前已从已上市的非抗疟药物中发现了许多具有抗疟增敏作用的药物, 例如钙离子通道拮抗剂维拉帕米(8)和地尔硫卓可以在体外有效地逆转耐药疟原虫对于氯喹的抗性^[8-9], 除此以外还包括三环抗抑郁药丙米嗪(9)^[10]、抗组胺药氯苯那敏(10)^[11]以及吩噻嗪类药物氯丙嗪(11)^[12]等(图 2a), 但这些药物由于活性、代谢等方面的缺陷, 最终未能在临床上应用于抗疟治疗。

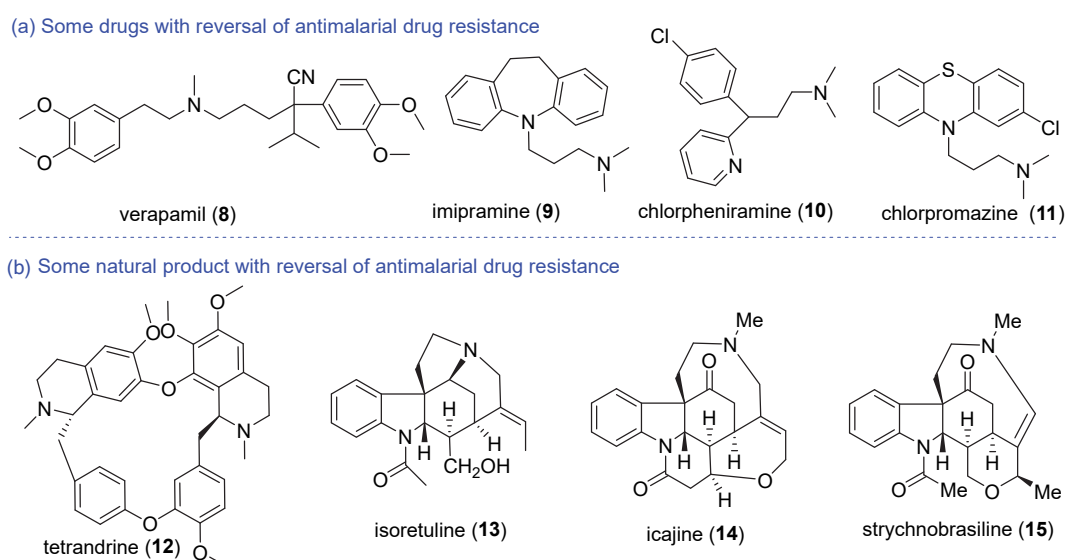


图2 具有疟疾治疗作用的化学增敏剂
Figure 2 Chemosensitizers for antimalarial therapy

天然产物以其独特的结构和丰富的药理活性成为了新药研发的重要来源,从天然产物中挖掘天然增敏剂同样是研发抗疟增效药物的重要途径. Fr  d  rich 课题组^[13]在对多个吲哚生物碱进行抗疟活性筛选时发现,虽然这些生物碱均未表现出直接的抗疟活性,但发现 isoretuline (**13**)、icajine (**14**)和 strychnobrasiline (**15**)与氯喹联用时可以恢复耐药疟原虫对于氯喹的敏感性,此外 icajine 还被证明可以逆转甲氟喹耐药性(图 2b). 天然产物 tetrandrine (**12**)与氯喹联合用药可以明显提升氯喹对耐药疟原虫的抗增殖活性, Dyke 课题组^[14]为了进一步验证 tetrandrine 在体内的抗疟增效活性,利用夜猴属动物模型开展体内药理活性评价,结果发现 tetrandrine 与氯喹联合用药在动物模型中同样表现出良好的治疗效果,并且对作用机制的研究发现, tetrandrine 可能通过抑制多药耐药转运泵从而逆转氯喹耐药性.

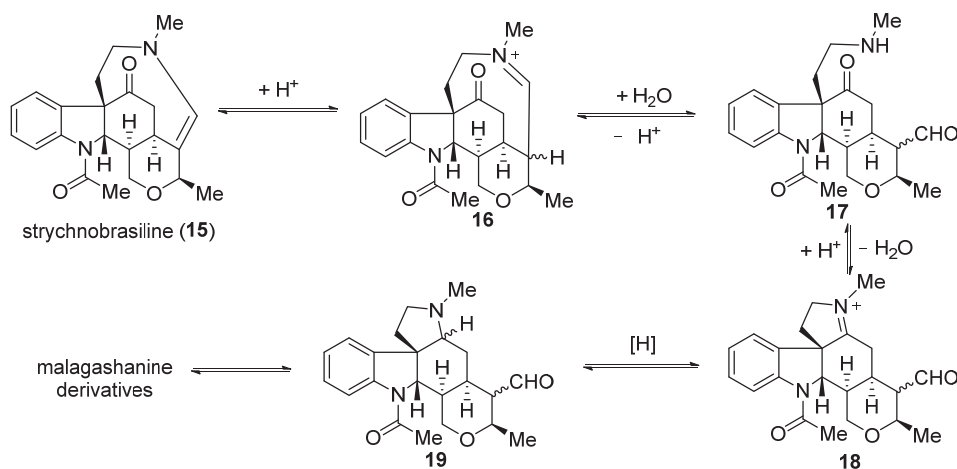
目前针对 Malagasy 生物碱的抗疟增效活性的研究主要集中于 malagashanine, 研究发现该天然产物虽然单独使用时仅展现出微弱的抗疟活性($IC_{50}=146\text{ }\mu\text{mol/L}$),但在体外试验中可以明确改善抗氯喹恶性疟原虫(FcM29)对于氯喹的敏感性^[15]. 随后, Rasoanaivo 课题组^[16]利用恶性疟原虫感染的小鼠为试验模型,通过经典的“4 天抑制试验”法,再次在体内验证了 malagashanine 对于氯喹的增效活性. 此外还进一步评估了该天然产物对于其他抗疟药物的增效作用,结果发现 malagashanine 还可以选择性增强喹啉类(氯喹、奎宁、甲氟喹)、氨基吡啶类(奎纳克林、咯萘啶)以及氯氟菲醇的抗疟活性. 随后该课题组对其抗疟增效机制进行了初步探究,结果发现 malagashanine 可以促进氯喹泵入耐药疟原虫,同时抑制氯喹的外排作用,导致氯喹积蓄从而增强抗疟活性^[17],而更明确的作用机制仍有待进一步探究. Malagasy 生物碱作为天然抗疟增敏剂既可以作

为工具药用于进一步探究氯喹的耐药机制,同时亦可作为良好的先导化合物用于新型抗疟增效药物的研发.

2 生源合成途径以及半合成探索

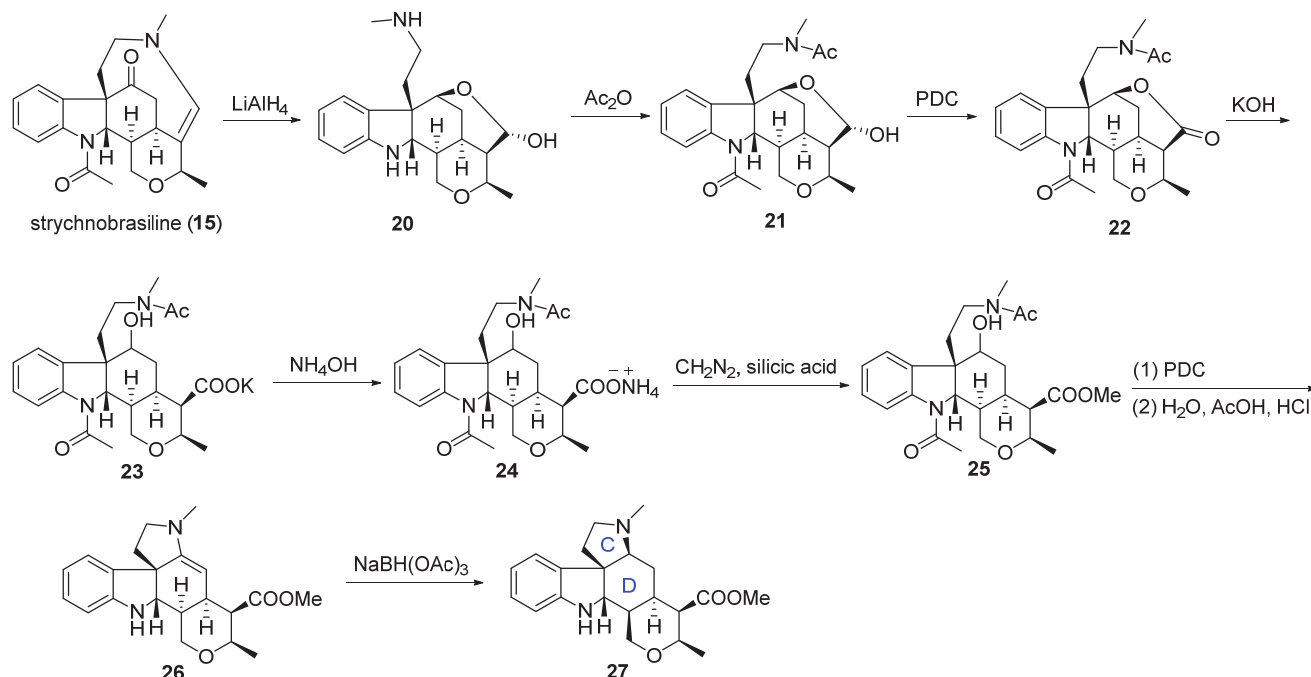
Malagasy 生物碱从生源合成途径推测可能均来源于 strychnobrasiline^[3], 具体的转化途径如 Scheme 1 所示: 在酸性条件下发生烯胺和亚胺的互变, 进一步水解开环得到中间体 **17**, 而后氨基与酮羰基重新环合得到中间体 **18**. 最终亚胺还原即可获得 Malagasy 生物碱核心骨架 **19**, 而在亚胺还原过程中不同的立体选择性也导致了 Malagasy 生物碱中 C/D 环不同的稠合方式.

由于 strychnobrasiline 在植物 *Strychnos myrtoides* 中的含量更为丰富, 而 malagashanine 的抗疟增效活性更为突出, 同时也基于对此类生物碱生源合成途径的推测, Trigalo 课题组^[18]尝试以 strychnobrasiline 为原料进行 malagashanine 的半合成研究(Scheme 2). 原料 **15** 在氢化铝锂的作用下还原得到具有半缩醛结构的化合物 **20**, 并用乙酸酐实现 *N*-乙酰化得到化合物 **21**, 紧接着用重铬酸吡啶盐(PDC)氧化得到内酯 **22**. 在氢氧化钾的碱性条件下实现内酯开环得化合物 **23**, 但是化合物 **23** 在酸化后直接尝试用重氮甲烷制备羧酸甲酯时只能得到少量目标产物, 而大部分则是又转化为内酯. 为了能顺利获得羧酸甲酯, 作者使用添加氨水的洗脱剂进行柱层析, 从而实现了羧酸钾盐向羧酸铵盐的转化, 随后利用重氮甲烷顺利引入羧酸甲酯, 实现了化合物 **25** 的制备. 仍然利用 PDC 实现羟基的氧化, 伴随着酸性条件下 *N*-乙酰基的脱除, 暴露的氨基随后与酮羰基缩合关环, 并发生亚胺与烯胺互变得到化合物 **26**, 从而完成了 malagashanine 核心骨架的制备. 最后阶段需要通过烯胺的还原从而构建反式 C/D 环系, 但该还原反应无法实现预期的立体选择性, 从而只能得到具有顺式稠合环系的



图式 1 Malagasy 生物碱推测的生源合成途径

Scheme 1 Proposed biosynthetic pathways of the Malagasy alkaloids



图式 2 Trigalo 课题组尝试 malagashanine 的半合成路线
Scheme 2 Trigalo group's attempt at semi-synthesis of malagashanine

malagashanine 异构体 27.

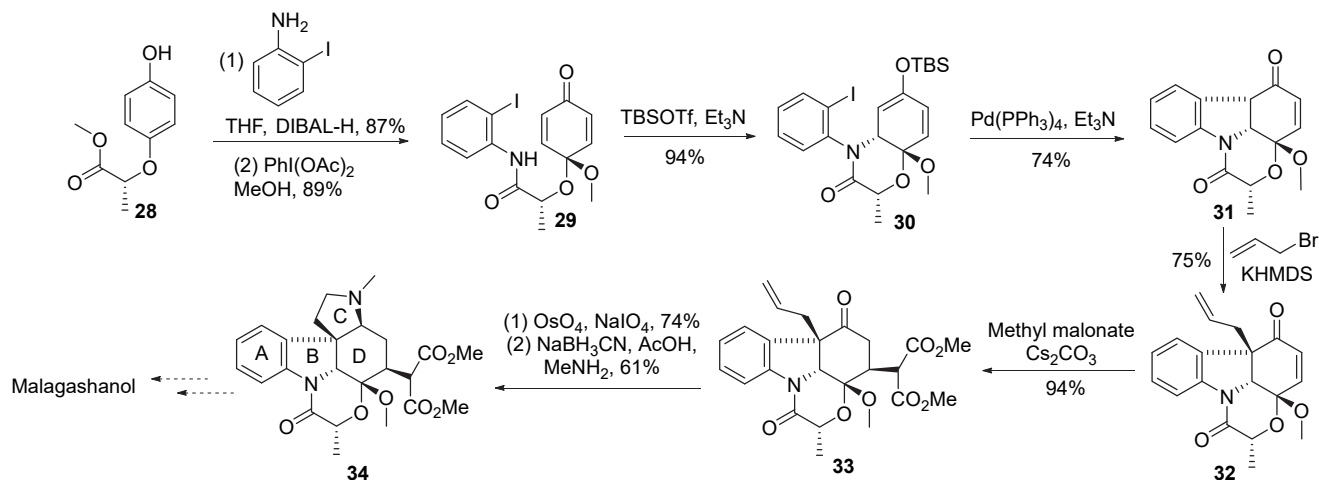
3 针对核心骨架的合成探究

核心骨架的合成一直都是天然产物全合成领域的重要研究内容, 发展简洁高效的核心骨架构建策略不仅可以为相关天然产物的全合成研究奠定良好的基础, 同时也为天然产物衍生物的制备提供便利. Malagasy 生物碱以及 mattogrossine 的 A/B/C/D 四环核心骨架具有一定的相似性, 但在 C 环的构造上又有较大的差异, 目前针对这几类骨架结构均有成功的构建策略被报道.

3.1 Canesi 课题组合成的 malagashanol 核心骨架

Canesi 课题组^[19]利用氧化去芳构化、分子内氮杂 Michael 加成、分子内 Heck 环化等步骤实现了 malagashanol 核心骨架的制备, 合成路线如 Scheme 3 所示.

从已知化合物 28 出发, 利用苯胺的铝盐完成酰胺的合成, 随后利用醋酸碘苯实现去芳构化得到二烯酮 29. 利用叔丁基二甲硅基三氟甲磺酸酯(TBSOTf)介导的分子内氮杂 Michael 加成串联烯醇硅醚的形成, 得到化合物 30, 接着通过分子内的 Heck 反应实现关键中间体 31 的合成. 值得注意的是, 该中间体具有丰富的衍生



图式 3 Canesi 课题组合成 malagashanol 核心骨架的路线
Scheme 3 Route for preparing the core skeleton of malagashanol by Canesi's group

化位点, Canesi 课题组^[19-20]利用该中间体实现了多个马钱属生物碱的全合成以及形式全合成. 在强碱性条件下实现酮羰基 α 位的烯丙基化, 随后利用 Michael 加成引入丙二酸甲酯片段得到化合物 **33**, 该片段的引入可以为后续 malagashanol 中氢化吡喃环的构建奠定基础. 利用四氧化锇和高碘酸钠将双键转化为醛基, 最后利用还原胺化完成氢化吡咯环的构建, 从而完成了 malagashanol 核心骨架 **34** 的合成.

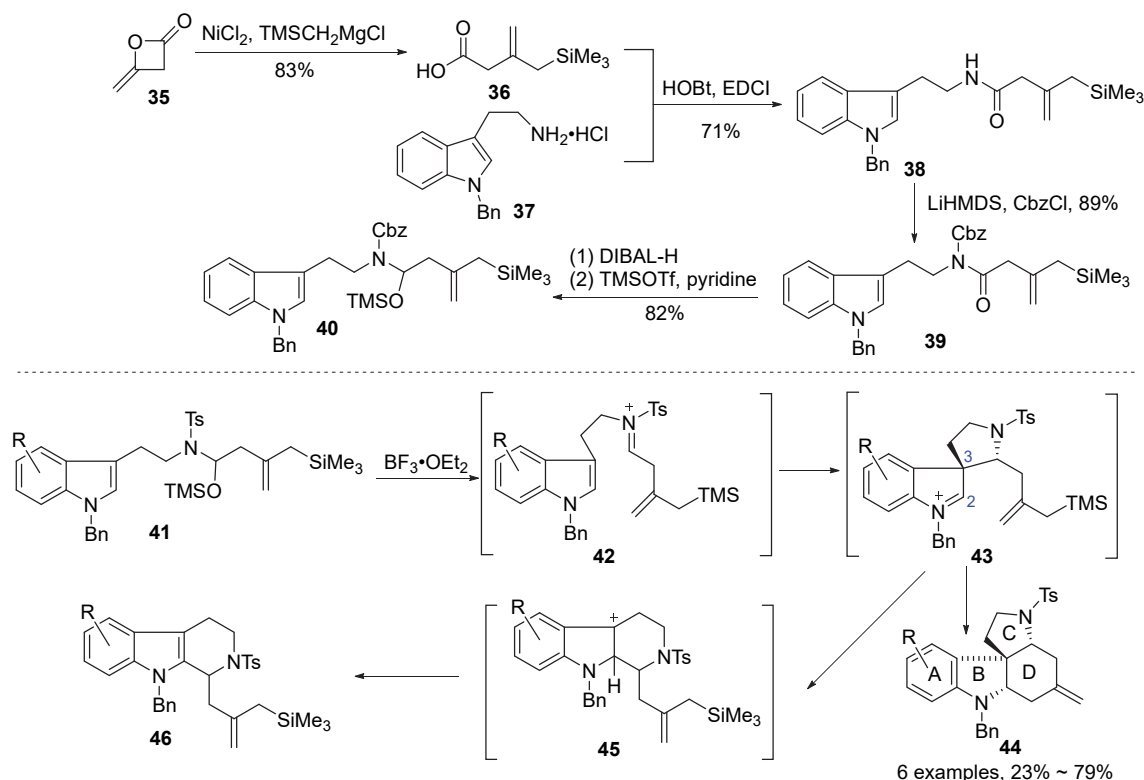
顺式耦合的 A/B/C/D 四环核心骨架是众多马钱属生物碱以及白坚木生物碱所共有的, 目前已有许多成功的案例被报道. 我们课题组^[21]前期也以氧化吲哚与炔酮底物的串联 Michael 加成反应为基础, 高效构建了顺式耦合四环中间体, 此外关于该骨架的构建亦有相关综述报道^[22], 此处不再赘述.

3.2 Blakey 课题组针对核心骨架的构建策略

四氢吡咯反式耦合的 A/B/C/D 四环骨架在已报道的吲哚生物碱中较为罕见, 因此其构建策略与顺式耦合四环骨架相比相对匮乏. Blakey 课题组^[23]利用新颖的串联环化反应高效地实现了 Malagasy 生物碱的反式耦合 C/D 环系四环骨架的构建(Scheme 4). 首先利用镍催化的 Kumada 偶联合成化合物 **36**, 随后与色胺底物 **37** 缩合得到酰胺 **38**. 在强碱性条件下引入保护基, 紧接着利用二异丁基氢化铝(DIBAL-H)将酰胺部分还原, 并利

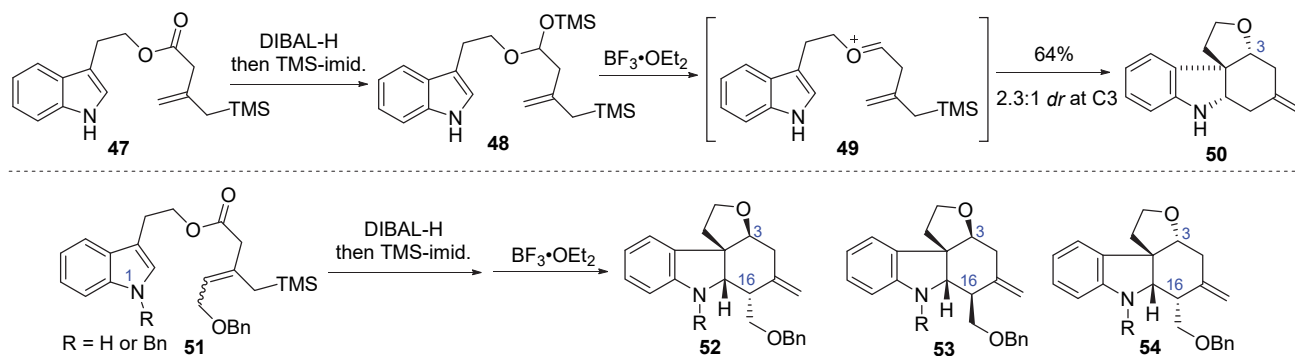
用 TMSOTf 将原位生成的氨基醇转化为硅醚, 从而得到关键的关环前体化合物 *N*-酰基-*O*-TMS 氨基醇(**40**). 通过对保护基进行筛选后发现, 当 *N*-对甲基苯磺酰基(Ts)保护时反应效果最好. 作者推测该反应的机理为酸催化下化合物 **41** 转化为 *N*-酰基亚铵盐 **42**, 随即与吲哚部分发生串联环化反应, 从而实现了具有反式耦合 C/D 环系的关键四环中间体 **44** 的快速构建. 此外中间体 **43** 会经历竞争性的 C3-C2 迁移过程, 从而得到副产物 **46**. 虽然该反应的产率仍有待进一步提升, 并且底物的制备也较为繁琐, 但该策略为 Malagasy 生物碱反式 C/D 环系的构建提供了一个有效的策略.

Blakey 课题组^[24]随后对该策略进行了拓展, 考虑到 mattogrossine 与 Malagasy 生物碱结构上的相似性, 因此类似的串联环化策略也适用于 mattogrossine 含氧骨架的构建(Scheme 5). 通过色醇衍生的酯类底物 **47**, 同样经过 DIBAL-H 半还原后原位生成相应的硅醚 **48**, 在路易斯酸作用下生成的氧鎓盐中间体 **49** 同样可以发生类似的串联环化反应, 得到具有氢化呋喃结构的 mattogrossine 四环核心骨架 **50**. 在此基础上, 作者还进一步合成了底物 **51**, 通过串联环化反应得到 C16 官能团化的四环中间体 **52~54**, 为后续 mattogrossine 氢化吡喃环的构建提供了良好的基础. 虽然改变底物后该串联反应仍能顺利发生, 但却无法控制反应过程中的立体选择性,



图式 4 串联环化策略构建 Malagasy 生物碱四环骨架

Scheme 4 Construction of tetracyclic skeleton of the Malagasy alkaloids using tandem cyclization strategy



图式 5 串联环化策略构建 mattogrossine 核心骨架

Scheme 5 Construction of core skeleton of mattogrossine using tandem cyclization strategy

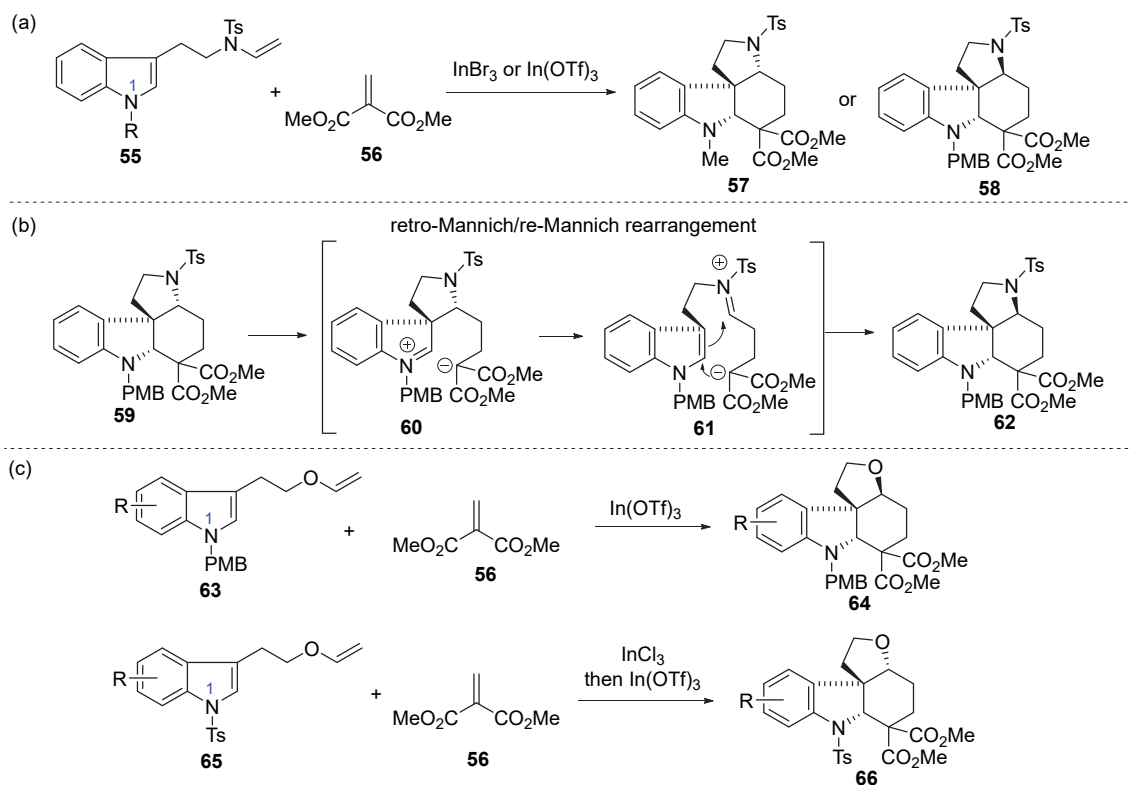
即使调整底物中双键的构型, 亦或是改变吲哚 N1 位的取代情况, 均无法改善其立体选择性。

3.3 唐勇、王丽佳课题组针对核心骨架的构建策略

唐勇、王丽佳课题组^[25]利用路易斯酸催化的形式[2+2+2]环加成反应对吲哚生物碱四环骨架的构建进行了细致的探究, 并且通过底物以及反应条件的调控, 获得具有反式耦合以及顺式耦合两种四环骨架, 并对这两种异构体之间的转化机制进行了探究(Scheme 6)。作者发现利用 *N*-甲基取代的底物在三溴化铟的催化下通过形式[2+2+2]环加成反应可以得到反式耦合的四环中间体 57。由于顺式耦合的四环骨架在吲哚生物碱中

更为常见, 也具有更广泛的应用空间, 因此进行了不断的探索和尝试, 最终发现将 N1 位取代基替换为给电子能力更强的对甲氧基苄基(PMB), 采用三氟甲磺酸铟作为催化剂可以得到顺式耦合的产物 58。在该反应的机制探究中发现, PMB 取代的底物在三氟甲磺酸铟催化下首先生成反式耦合产物 59, 但是该产物可以向顺式耦合产物 62 进行转化。作者推测该转化过程可能涉及逆 Mannich 反应的开环以及重新经历 Mannich 反应关环, 从而实现了动力学产物 59 向热力学产物 62 的转化(Scheme 6b)。

在该形式[2+2+2]环加成反应的机制进行深入



图式 6 利用[2+2+2]环加成策略构建吲哚生物碱核心四环骨架

Scheme 6 Construction of core tetracyclic skeleton of indole alkaloid using the [2+2+2] cycloaddition strategy

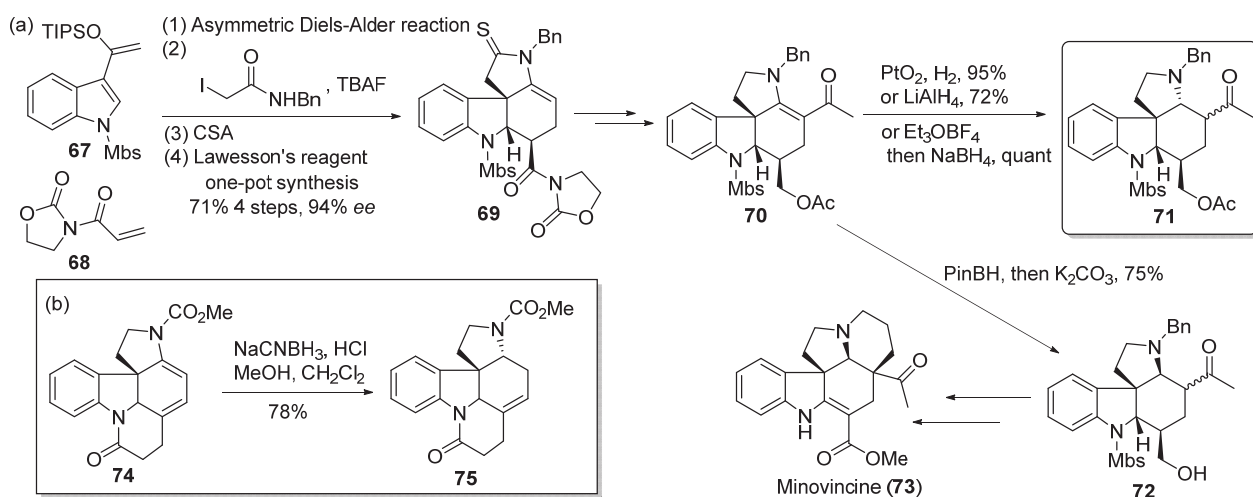
探究之后,唐勇、王丽佳课题组还进一步扩展了该反应的底物范围,使用色醇衍生的乙烯基醚作为底物可以构建 *mattogrossine* 的核心四环骨架。结果发现 N1 位被 PMB 取代时,同样可以顺利得到顺式稠合的四环骨架 **64**。在反应机制探究中发现 N1 取代基的给电子能力越强越容易获得顺式稠合产物。为了获得反式稠合产物,作者在 N1 引入吸电子能力较强的 Ts 保护基,顺利获得反式稠合产物 **66** (Scheme 6c)。形式[2+2+2]环加成策略在吲哚生物碱核心四环骨架的构建中具有十分突出的优势,尤其是对目前缺少有效合成手段的反式稠合骨架来说,该策略目前是较为高效的构建方法。

3.4 其他构建策略的启发

Malagasy 生物碱与其他马钱属生物碱在化学结构上最典型的区别就在于反式稠合的四氢吡咯环,而目前该环系的构建方法仍不够完善。在开展其他天然产物全合成过程中,相关的意外发现或许可以为该骨架的构建提供有益的参考。Nishida 课题组^[26]利用不对称 Diels-Alder 反应为基础,通过一锅法快速实现四环中间体 **69** 的制备,进而完成 *minovincine* 的全合成。在该全合成路

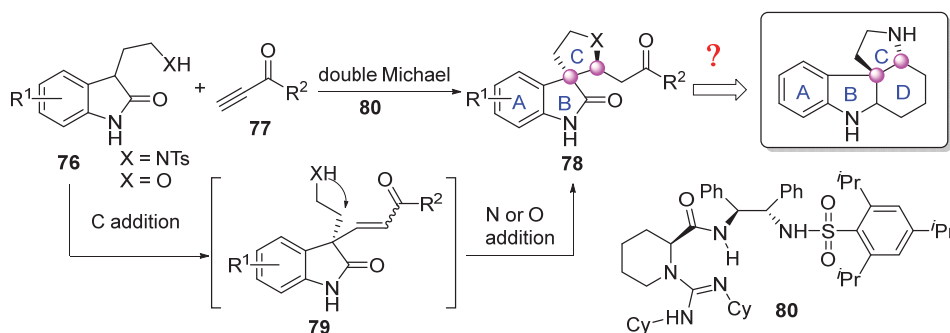
线中,为了得到目标天然产物的预期构型,需要将化合物 **70** 中的双键还原,从而得到具有顺式氢化吡咯环系的产物 **72**。作者发现在该转化过程中,氧化铂催化氢化、氢化铝锂 1,4-还原等条件下化合物 **70** 均转化为具有反式稠环结构的副产物 **71** (Scheme 7a)。作者并未对该副产物进行深入地探究,但我们对该副产物结构分析后发现,化合物 **71** 不仅具有 *Malagasy* 生物碱特有的反式稠合四环骨架,而且其骨架上的羟甲基等官能团为后续的化学转化提供了便利,因此化合物 **71** 在 *Malagasy* 生物碱的全合成研究中具有良好的应用前景。利用还原策略来构建反式稠合环系也为该骨架的构建提供了参考和启发,类似的还原反应在 Reissig 课题组^[27]报道的 *strychnine* 的形式全合成中也曾被作为副反应所提及 (Scheme 7b)。

除了四环骨架的策略外,冯小明、刘小华课题组^[28]报道了利用串联 Michael 加成反应实现 A/B/C 三环骨架的构建 (Scheme 8)。利用色胺或者色醇衍生的氧化吲哚底物 **76** 与炔酮底物 **77**,在手性胍催化剂 **80** 的作用下发生分子间的 Michael 加成反应得到中间体 **79**,随即发



图式 7 通过双键还原反应构建反式稠合骨架

Scheme 7 Construction of *trans*-fused skeleton through reduction reaction



图式 8 通过串联 Michael 加成构建 A/B/C 三环体系

Scheme 8 Construction of A/B/C tricyclic system through tandem Michael addition

生氮杂或者氧杂 Michael 加成实现关环, 从而实现了螺环氧化吲哚 **78** 的高效不对称合成. 该螺环化合物不仅具有 Malagasy 生物碱 A/B/C 三环骨架, 并且其 C 环的相对构型恰好符合反式耦合骨架的构建要求, 因此在化合物 **78** 的基础上, 尝试完成 D 环的构建, 该策略或许可以为反式耦合四环骨架的构建提供新的思路.

4 Malagasy 生物碱的全合成研究

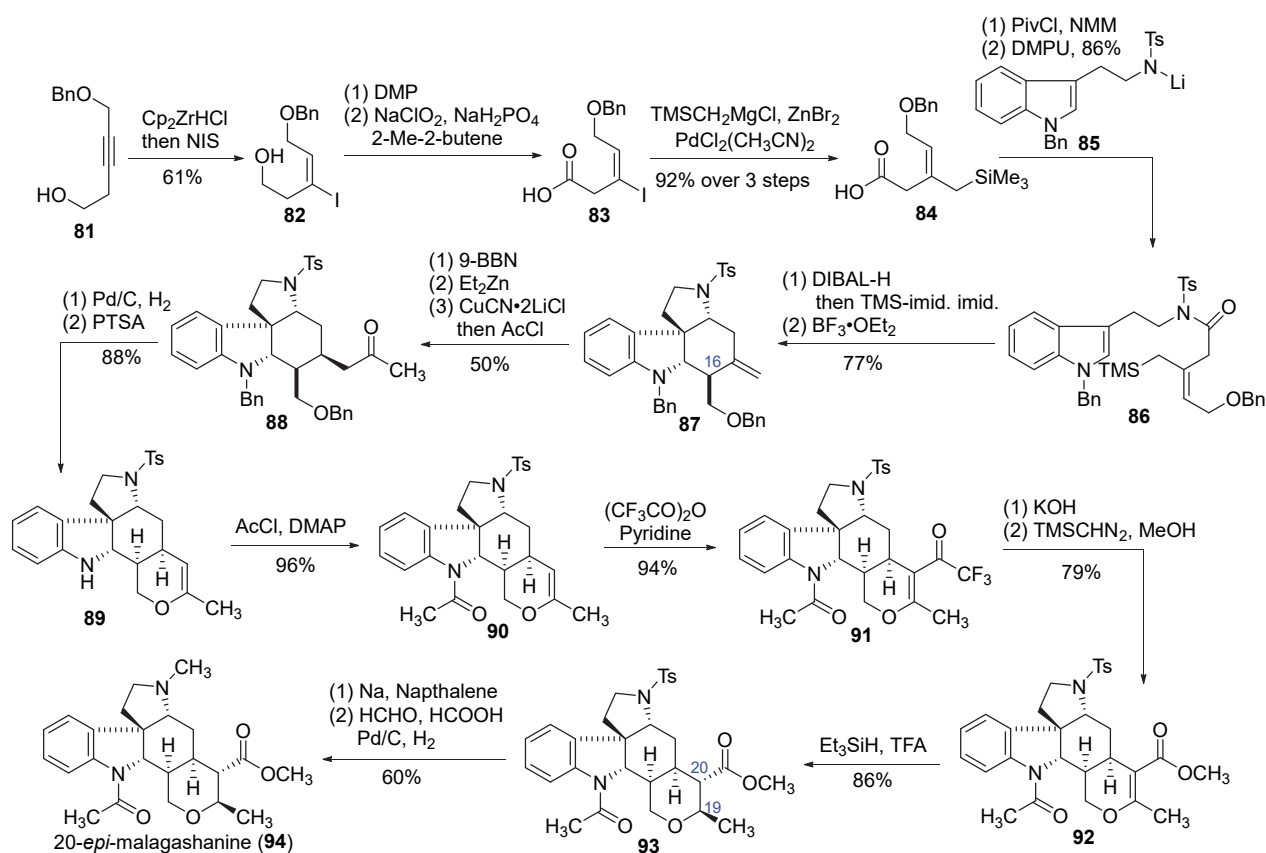
Malagasy 生物碱特殊的反式耦合 C/D 环为其全合成带来了不少困难, 虽然目前已有相关的策略可用于构建具有反式耦合 C/D 环系的骨架结构, 但从骨架的构建到实现其全合成, 还需要考虑后续环系的构建是否便利, 合成过程中的立体构型控制是否能按预期进行等因

素, 因此此类生物碱的全合成研究仍具有巨大的挑战.

4.1 Blakey 课题组的全合成研究

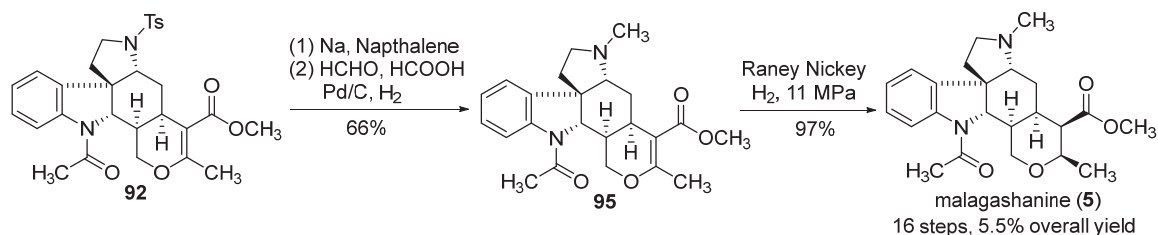
Blakey 课题组^[29]前期成功利用分子内串联环化反应构建了 Malagasy 生物碱的骨架结构, 以此为基础, 该课题组进一步探索了利用该策略实现 malagashanine 的全合成, 具体路线如 Schemes 9~10 所示.

为了方便后续构建氢化吡喃环系, 作者对分子内串联环化反应的底物进行了改进, 首先利用钨氢化反应直接可以得到单一构型的烯基碘化物 **82**, 用戴斯-马丁氧化剂将羟基转化为醛后, 利用 Pinnick 氧化将其转化为羧酸 **83**, 随后通过 Negishi 偶联将硅烷基侧链引入得到化合物 **84**. 羧酸 **84** 首先与新戊酰氯反应得到混合酸酐,



图式 9 Blakey 课题组对 malagashanine 的全合成(I)

Scheme 9 Total synthesis of malagashanine by Blakey's group (I)



图式 10 Blakey 课题组对 malagashanine 的全合成(II)

Scheme 10 Total synthesis of malagashanine by Blakey's group (II)

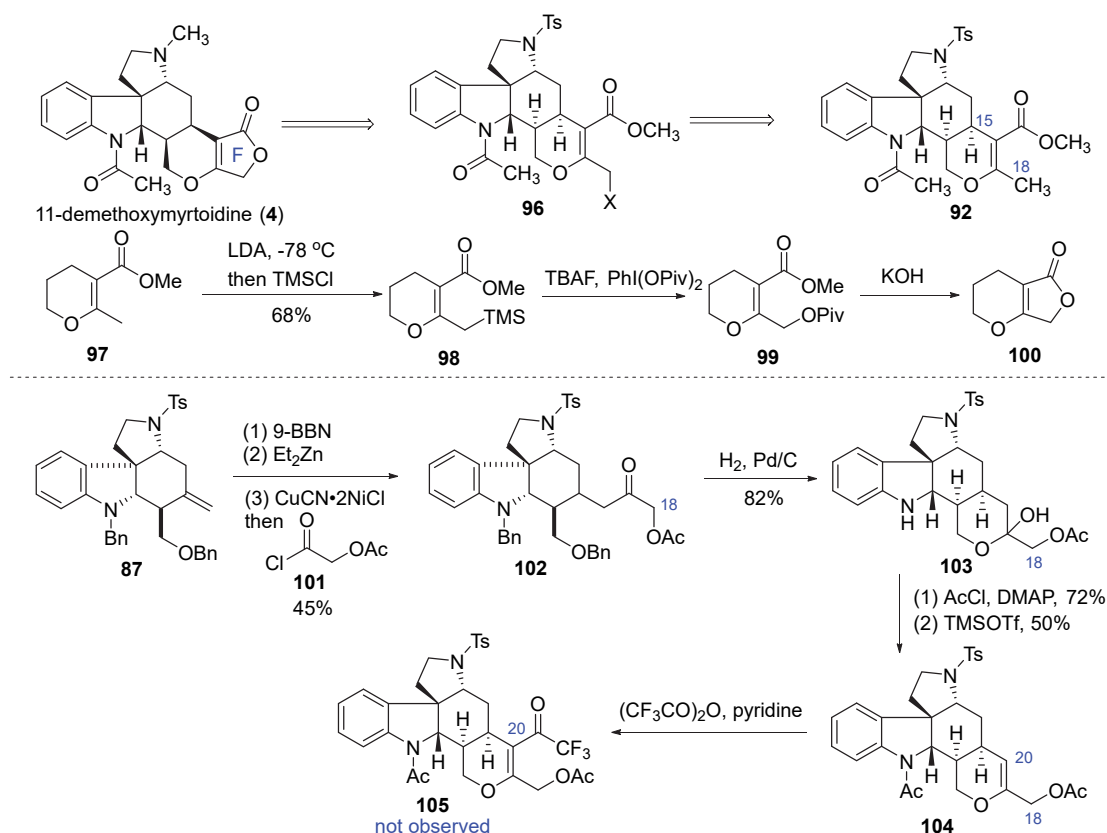
随后与化合物 **85** 反应得到环化前体 **86**, 接着通过串联环化反应得到环化产物 **87**. 该化合物的 C16 的羟甲基结构片段将为后续环系的构建提供便利, 此外 C16 位的构型也符合目标天然产物的预期. 起初作者使用双键 *Z* 构型的环化底物, 得到的环化产物 C16 构型与目标构型相反, 因此作者又重新合成了 *E* 构型的底物, 从而获得预期的构型.

获得了四环核心骨架后, 紧接着开展氢化吡喃环的构建. 利用硼氢化-Knochel 转金属反应成功引入环外酮羰基, 该过程的 *dr* 值约为 4:1, 且两个异构体可以实现分离. 化合物 **88** 在氢气/钨碳条件下将两个苄基同时脱除, 生成的伯醇在对甲苯磺酸(PTSA)催化下与酮羰基发生分子内脱水环合得到化合物 **89**, 至此 malagashanine 的五个环系均已构建完成. N1 位乙酰化后利用三氟乙酸酐实现烯醇结构的三氟乙酰化, 得到化合物 **91**, 碱性条件下将三氟乙酰基水解成羧酸, 然后与 TMSCHN₂ 甲酯化, 最终完成了环外羧酸甲酯的合成得化合物 **92**. 最后只需完成不饱和双键的还原即可实现目标天然产物的合成. 但是在利用三乙基硅烷体系还原双键时, 意外地得到了双键反式还原的产物, 最终得到目标天然产物的异构体 20-*epi*-malagashanine (**94**). 为了获得目标天

然产物的正确构型, 将化合物 **92** 先脱除 Ts 保护后引入 *N*-甲基, 利用高压氢化实现双键顺式还原, 最终得到 malagashanine.

Blakey 课题组针对 malagashanine 的合成路线, 以其发展的分子内串联环化反应为基础, 实现了四环骨架的高效构建, 最终以 16 步反应 5.5% 的总收率完成了 malagashanine 的全合成, 这也是 Malagasy 生物碱真正意义上的首次全合成报道. 在此基础上, Blakey 课题组^[30]还尝试进行 11-demethoxymyrtoidine 的全合成, 但最终未取得成功(Scheme 11). 首先作者考虑在化合物 **92** 的 C18 位直接进行官能团化, 从而快速实现 F 环的构建. 利用模型底物 **97** 进行反应尝试, 化合物 **97** 在二异丙基氨基锂(LDA)的作用下顺利引入硅基取代得到化合物 **98**, 随后将硅基转化为特戊酰酯 **99**, 最后利用 KOH 实现内酯 **100** 的合成. 虽然该策略可以成功地应用于模型底物, 但对化合物 **92** 进行 C18 位的官能化却未能得到预期产物, 可能的原因为 C15 位的取代基对于烯醇锂中间体的形成有一定的空间位阻.

由于 C18 官能团化的策略未取得成功, Blakey 课题组^[30]继而又尝试提前合成 C18 官能团化的底物, 同样利用化合物 **87** 的硼氢化-Knochel 转金属反应, 将酰氯更



图式 11 Blakey 课题组合成 11-demethoxymyrtoidine 的尝试
Scheme 11 Blakey's attempt to synthesize 11-demethoxymyrtoidine

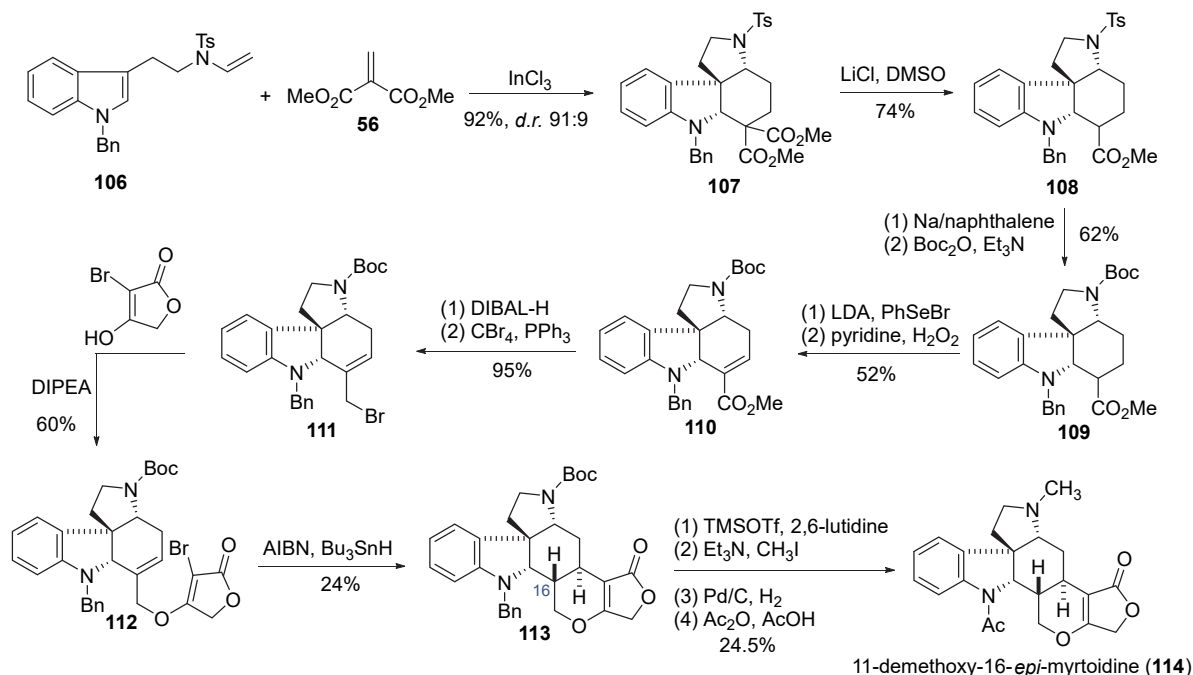
换成 **101**, 可以得到化合物 **102**, 该化合物 C18 位有乙酰氧基取代, 可以为 F 环的构建提供基础. 随后利用催化氢化脱除苄基保护, 随即发生分子内的关环得到化合物 **103**, 引入乙酰基后, 利用 TMSOTf 促进羟基脱水得到化合物 **104**. 最后尝试利用已有条件, 在 C20 位引入三氟乙酰基时未能得到目标产物 **105**, 作者推测可能是由于 C18 上的取代基带来一定的空间阻碍.

4.2 唐勇与王丽佳课题组和 Waser 课题组的全合成研究

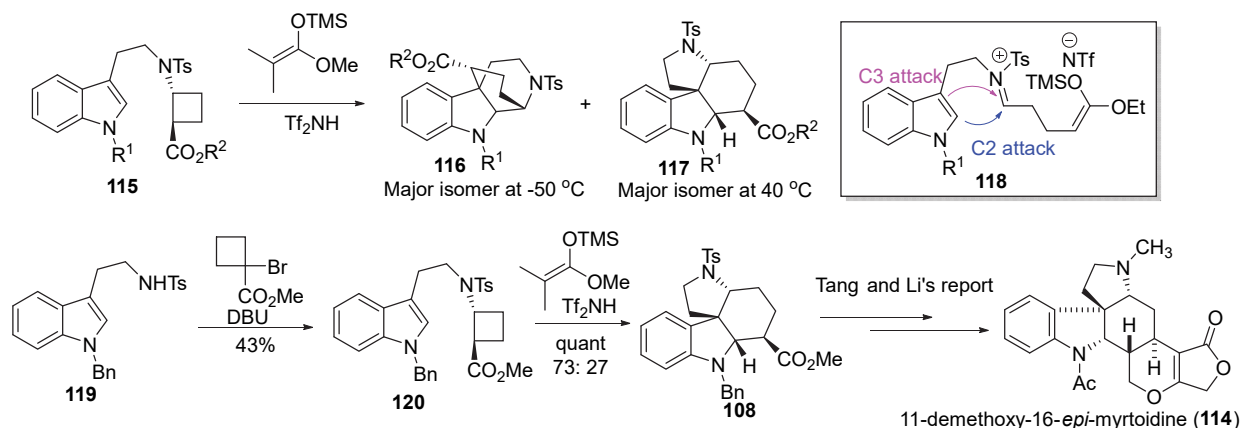
唐勇与王丽佳课题组^[31]在利用形式[2+2+2]环加成策略成功构建反式稠合四环骨架的基础上, 开展了 Malagasy 生物碱的全合成研究(Scheme 12). 首先通过形式[2+2+2]环加成反应完成化合物 **107** 的合成, 该化合物可以实现 20 g 以上的较大规模制备, 为后续全合成提供了坚实的保障. 随后利用 LiCl 和二甲亚砜(DMSO)在加热条件下脱除其中一个羧酸甲酯, 紧接着将 *N*-Ts 保护基替换为 *N*-Boc 保护, *N*-Boc 保护基较易脱除的性质可以为后续的转化提供便利. 利用强碱性条件在酯基邻位引入苯基硒, 随后通过苯硒基氧化消除实现不饱和酯 **109** 的制备. 利用 DIBAL-H 将酯基还原成醇, 随后利用 Appel 反应完成醇向相应溴代烷的转化得到化合物 **111**. 接着通过引入五元内酯片段完成环化前体 **112** 的合成, 之后尝试利用分子内自由基环化反应完成氢化吡喃环的构建. 通过自由环化策略虽然能够得到环化产物 **113**, 但是产物的立体构型与目标天然产物并不

一致, 其 C16 位的构型与目标天然产物相反. 最终通过脱除 *N*-Boc 保护、*N*-甲基化、氢化脱苄以及乙酰化四步反应完成 11-demethoxymyrtoidine 异构体 **114** 的合成. 整体来说, 该合成策略利用形式[2+2+2]环加成反应, 较为高效地完成了 Malagasy 生物碱四环骨架的合成, 后续的转化以及其他环系的构建也较为简洁高效, 不足之处在于利用分子内自由基环化策略构建氢化吡喃环, 无法获得预期立体构型, 并且在产率上也有待提升.

除了形式[2+2+2]环加成策略, Waser 课题组^[32]用硅正离子催化的[4+2]环化反应为关键步骤, 高效地构建四环骨架, 为该类天然产物的全合成提供了新的思路(Scheme 13). 首先在催化剂作用下化合物 **115** 可以转化为中间体 **118**, 吡啶 C2 和 C3 位均具有亲核性, 而不同的反应顺序得到不同的产物. 如果吡啶 C2 位先进攻亚胺, 随后侧链再与吡啶 C3 位环合则得到化合物 **116**, 反之则得到化合物 **117**. 该过程的选择性可以通过控制反应温度进行调控. 化合物 **116** 具有 Akuammiline 生物碱的核心四环骨架, 化合物 **117** 则具有 Malagasy 生物碱的反式稠合四环骨架, 因此该方法学在吡啶生物碱的全合成中具有巨大的应用潜力. 在此基础上, 作者开展了 11-demethoxy-16-*epi*-myrtoidine 的形式全合成, 以化合物 **119** 为原料, 顺利引入环丁烷得到化合物 **120**, 随后利用分子内的[4+2]环化反应得到化合物 **108**, 该化合物是唐勇与王丽佳课题组合成 11-demethoxy-16-*epi*-myrtoidine 时的关键中间体.

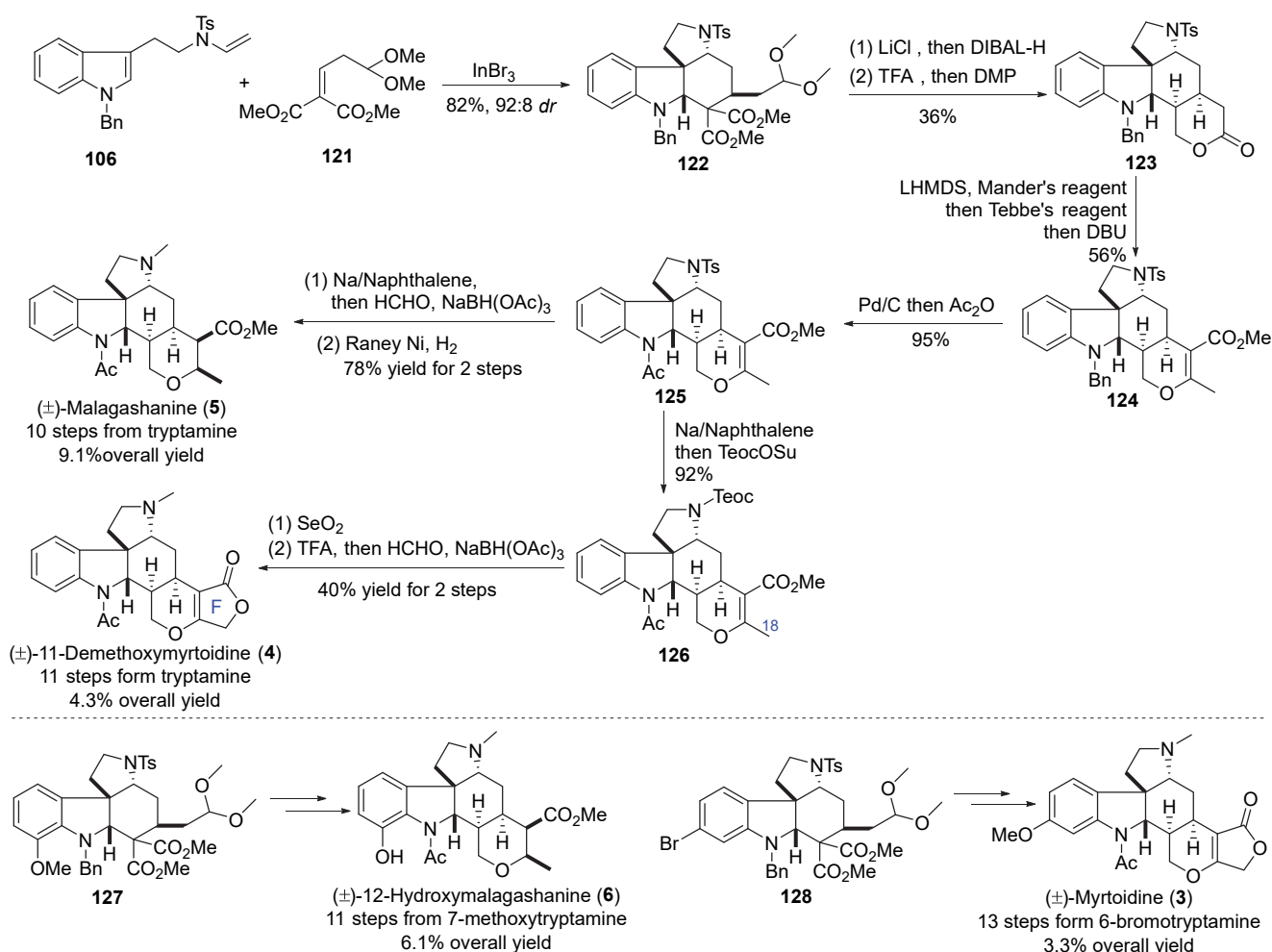


图式 12 唐勇与王丽佳课题组 myrtoidine 类似物的合成路线
Scheme 12 Tang and Wang's total synthesis of myrtoidine analogue

图式 13 Waser 课题组对于 11-demethoxy-16-*epi*-myrtidine 的形式全合成Scheme 13 Waser's formal synthesis of 11-demethoxy-16-*epi*-myrtidine

唐勇与王丽佳课题组^[33]在利用形式[2+2+2]环加成反应为关键策略进行 Malagasy 生物碱全合成时,由于氢化吡喃环的构建无法得到目标构型,因此只获得了 myrtidine 的立体异构体。为了获得目标天然产物,作

者重新设计了形式[2+2+2]环加成反应的底物,并以此成功实现了多个 Malagasy 生物碱的全合成(Scheme 14)。



图式 14 唐勇与王丽佳课题组对 Malagasy 生物碱的全合成

Scheme 14 Total synthesis of the Malagasy alkaloids by Tang and Wang's group

利用取代的亚甲基丙二酸酯 **121**, 可以顺利得到四环关键中间体 **122**, 并且构型与目标天然产物一致. 利用 LiCl 将酯基选择性脱除后, 使用 DIBAL-H 将剩余的酯基还原, 伴随着三氟乙酸(TFA)将缩醛水解, 生成的伯醇与醛基重新缩合关环成半缩醛, 在戴斯-马丁氧化剂(DMP)的氧化下将半缩醛转化为内酯 **123**. 接着在强碱性条件下利用 Mander 试剂在酯基的邻位引入羧酸甲酯基团, 然后利用 Tebbe 试剂将内酯中的羰基转化为环化双键, 随后在 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)的作用下完成双键的异构化得到化合物 **124**. 最后阶段需要完成 *N*-Bn 向 *N*-Ac 的转化, 以及 *N*-Ts 向 *N*-Me 的转化, 最终利用高压氢化实现双键的顺式还原, 即可得到目标产物 **5**. 本路线从色胺出发只需 10 步反应, 以 9.1%的总收率完成 malagashanine 的全合成, 通过对形式[2+2+2]环加成反应底物的改进, 成功解决了氢化吡喃环构建难题, 大大提升了全合成效率.

在此基础上, 作者进一步尝试直接构建五元内酯环, 以期完成 myrtoidine 以及类似物的合成. 首先将 *N*-Ts 保护基脱除后换成三甲基硅乙氧羰基(Teoc)保护, 更换保护基的原因是, 作者发现如果先完成内酯环的构建就无法顺利脱除 Ts 保护, 因此提前将保护基进行更换. 此前 Blakey 课题组^[30]尝试通过 C18 位官能团化构建 F 环的策略未能取得成功, 而唐勇与王丽佳课题组通过条件筛选, 最终利用 SeO₂ 进行 Riley 氧化直接获得内酯产物, 利用三氟乙酸(TFA)将 Teoc 脱除, 通过还原胺化实现氮甲基化, 最终以 11 步反应, 4.3%的总收率完成了 11-demethoxymyrtoidine 的首次全合成.

在完成了上述两个高效全合成之后, 作者又利用吡啶苯环上具有不同取代的四环中间体 **127** 和 **128**, 分别实现了 12-hydroxymalagashanine 和 myrtoidine 的首次全合成, 具体转化策略与上述路线类似, 这里不再赘述.

5 结语

本文综述了 Malagasy 生物碱的合成研究进展, 包括了受生源合成途径启发的半合成探索、核心骨架构建策略以及全合成研究. 目前较为成功的策略有 *N*-酰基-*O*-TMS 氨基醇的串联环化以及形式[2+2+2]环加成策略. 核心骨架的合成策略大都可以一步高效地完成多个环系的构建, 并且底物扩展性较好, 为后续衍生化奠定了基础. 在全合成研究中, 目前仅有两个课题组完成了 Malagasy 生物碱的全合成研究, 虽然合成路线均比较简洁高效, 但是目前都只是完成了消旋体的合成, 尚未见 Malagasy 生物碱不对称合成的相关报道. Malagasy 生物碱作为天然增敏剂, 特殊的抗疟增效活性使其合成研究对于新型抗疟药物的研发具有重要意义, 进一步开

展 Malagasy 生物碱的合成研究, 尤其是不对称全合成, 可以为该类天然产物抗疟机制的深入研究提供良好的物质保障, 此外高效的合成策略也为 Malagasy 生物碱类似物及衍生物的合成提供了便利, 为后续的生物活性以及构效关系研究奠定基础.

References

- [1] Woodward, R. B.; Cava, M. P.; Ollis, W. D.; Hunger, A.; Daeniker, H. U.; Schenker, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749.
- [2] Caira, M. R.; Rasoanaivo, P. *J. Chem. Crystallogr.* **1995**, *25*, 725.
- [3] Martin, M.-T.; Rasoanaivo, P.; Palazzino, G.; Galeffi, C.; Nicoletti, M.; Trigalo, F.; Frappier, F. *Phytochemistry* **1999**, *51*, 479.
- [4] Angeno, L.; Belem-Pinheiro, M. L.; Imbiriba Da Rocha, A. F.; Poukens-Renwart, P.; Quetin-Leclercq, J.; Warin, R. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2746.
- [5] (a) Schäfer, T. M.; de Carvalho, L. P.; Inoue, J.; Kreidenweiss, A.; Held, J. *Expert Opin. Drug Dis.* **2024**, *19*, 209.
(b) Lu, F. *Chin. J. Schistosomiasis Control* **2024**, *36*, 233 (in Chinese).
(陆凤, 中国血吸虫病防治杂志, **2024**, *36*, 233.)
- [6] Boudhar, A.; Ng, X. W.; Loh, C. Y.; Chia, W. N.; Tan, Z. M.; Nosten, F.; Dymock, B. W.; Tan, K. S. W. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *119*, 231.
- [7] (a) Henry, M.; Alibert, S.; Orlandi-Pradines, E.; Bogreau, H.; Fusai, T.; Rogier, C.; Barbe, J.; Pradines, B. *Curr. Drug Targets* **2006**, *7*, 935.
(b) Peyton, D.H. *Curr. Top. Med. Chem.* **2012**, *12*, 400.
- [8] Martiney, J. A.; Cerami, A. Slater, A. F. G. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 22393.
- [9] Menezes, C. M. S.; Kirchgatter, K.; Di Santi, S. M.; Savalli, C.; Monteiro, F. G.; Paula, G. A.; Ferreira, E. I. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **2003**, *36*, 5.
- [10] Bhattacharjee, A. K.; Kyle, D. E.; Vennerstrom, J. L. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 2655.
- [11] Deane, K.J.; Summers, R. L.; Lehane, A. M.; Martin, R. E.; Barrow, R. A. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 576.
- [12] Menezes, C. M. S.; Kirchgatter, K.; Di Santi, S.M.; Savalli, C.; Monteiro, F. G.; Paula, G. A.; Ferreira, E. I. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **2002**, *97*, 1033.
- [13] Frédérich, M.; Hayette, M.-P.; Tits, M.; Mol, P. D.; Angenot, L. *Planta Med.* **2001**, *67*, 523.
- [14] Ye, Z.; Dyke, K. V.; Rossan, R. N. *Malar. J.* **2013**, *12*, 117.
- [15] Rasoanaivo, P.; Ratsimamanga-Urverg, S.; Milijaona, R.; Rafatro, H.; Rakoto-Ratsimamanga, A.; Galeffi, C.; Nicoletti, M. *Planta Med.* **1994**, *60*, 13.
- [16] Rafatro, H.; Ramanitrahambola, D.; Rasoanaivo, P.; Ratsimamanga-Urverg, S.; Rakoto-Ratsimamanga, A.; Frappier, F. *Biochem. Pharmacol.* **2000**, *59*, 1053.
- [17] Ramanitrahambola, D.; Rasoanaivo, P.; Ratsimamanga, S.; Vial, H. *Mol. Biochem. Parasitol.* **2006**, *146*, 58.
- [18] Trigalo, F.; Joyeau, R.; Pham, V. C.; Youté, J. J.; Rasoanaivo, P.; Frappier, F. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5471.
- [19] Maertens, G.; Deruer, E.; Denis, M.; Canesi, S. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 6098.
- [20] G Maertens and S. Canesi, *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 7090.
- [21] He, W.; Hu, J.; Wang, P.; Chen, L.; Ji, K.; Yang, S.; Li, Y.; Xie, Z.; Xie, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 3806.
- [22] Wang, Y.; Xie, F.; Lin, B.; Cheng, M.; Liu, Y. *Chem.-Eur. J.* **2018**, *24*, 14302.

- [23] Delgado, R.; Blakey, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1506.
- [24] Kong, A.; Andreansky, E. S.; Blakey, S. B. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4477.
- [25] Zhao, L.-P.; Zhang, S.-Y.; Liu, H.-K.; Cheng, Y.-J.; Liu, Z.-P.; Wang, L.; Tang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 15553.
- [26] Morikawa, T.; Harada, S.; Nishida, A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8859.
- [27] Beemelmans, C.; Reissig, H.-U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 8021.
- [28] Kang, T.; Zhao, P.; Yang, J.; Lin, L.; Feng, X.; Liu, X. *Chem.-Eur. J.* **2018**, *24*, 3703.
- [29] Kong, A.; Mancheno, D. E.; Boudet, N.; Delgado, R.; Andreansky, E. S.; Blakey, S. B. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 697.
- [30] Kazerouni, A. M.; Mancheno, D. E.; Blakey, S. B. *Heterocycles* **2019**, *99*, 389.
- [31] Zhu, J.; Cheng, Y.-J.; Kuang, X.-K.; Wang, L.; Zheng, Z.-B.; Tang, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 9224.
- [32] Robert, E. G. L.; Pirenne, V.; Wodrich, M. D.; Waser, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202302420.
- [33] Cheng, Y.-J.; Zhao, L.-P.; Wang, L.; Tang, Y. *CCS Chem.* **2023**, *5*, 124.

(Cheng, F.)