

综述与专论

Daphenylline 的全合成研究进展

刘钊, 何述钟*

(贵州大学 药学院, 贵州 贵阳 550000)

摘要:虎皮楠生物碱是一类重要的天然产物,具有多种药理活性。Daphenylline 是该类生物碱家族中唯一拥有苯环结构的成员,具有 6/6/6/5/7/5 六环笼状骨架,6 个手性中心。因其独特的结构,自分离报道以来,受到国内外有机合成化学家的密切关注。研究者们利用了 6π 电开环/芳构化、氧化去芳构化环化、Robinson 环化/芳构化、Diels-Alder/芳构化、Cope 重排等反应,完成了 daphenylline 的全合成。基于近年来的合成研究,对 daphenylline 的合成路线和合成策略进行归纳总结,为今后此类生物碱分子的合成研究提供参考。

关键词:daphenylline; 虎皮楠生物碱; 串联环化反应; 氮杂[3.3.1]桥环; 全合成

中图分类号:O629.3 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283 (2025)03-0001-12

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2024.0462

Research Progress in Total Synthesis of Daphenylline LIU Zhao, HE Shu-zhong* (School of Pharmaceutical Sciences, Guizhou University, Guiyang 550000, China)

Abstract: *Daphniphyllum* alkaloids are an important class of natural products with a variety of pharmacological activities. Daphenylline is the only member with a benzene ring structure in the alkaloid family, possessing a 6/6/6/5/7/5 six-ring cage skeleton and six chiral centers. Daphenylline has attracted great attention owing to its unique chemical structure from chemist in organic synthesis both at home and abroad since its first isolation. They have implemented the total synthesis of the daphenylline by 6π electrocyclic ring opening/aromatization, oxidative dearomatization cyclization, Robinson cyclization/aromatization, Diels-Alder/aromatization, and Cope rearrangement. Based on the synthetic research in recent years, the synthetic route and strategy of daphenylline were summarized to provide a reference for the future synthesis of this type of alkaloid molecules.

Key words: daphenylline; *daphniphyllum* alkaloids; tandem cyclization reaction; aza[3.3.1] bridged ring; total synthesis

生物碱是一类具有广泛生理活性的天然产物^[1],虎皮楠生物碱(*Daphniphyllum* alkaloids)便是其中的典型代表。该类天然产物广泛存在于我国虎皮楠科(*Daphniphyllaceae*)虎皮楠属的中草药植物中。此类生物碱数量庞大、结构复杂、环系多变,目前已有超过 320 多个成员被分离鉴定^[2-4]。它们具有抗癌^[5]、抗氧化^[6]、抗 HIV^[7]、调控神经生长因子^[8]等多种生物活性。该类生物碱新颖的结构和丰富的生物活性,吸引着国内外有机化学家的研究兴趣,是全合成领域的明星分子^[9-19]。其中 daphenylline 作为虎皮楠生物碱家族中唯一含有苯环结构的分子,目前为止已有 9 个课题组完成该生物碱的全合成研究。本文将对这几个全合成工作进行综述,介绍并分析他们的全合成路线与策略。

1 Daphenylline 的分离、生源合成

2009 年,中国科学院昆明植物研究所 Hao

等^[20]从云南长序虎皮楠(*Daphniphyllum longracemosum*)植物果实中,分离得到的一个结构独特的生物碱,命名为 daphenylline。根据结构特点,可将其归类为 calyciphylline A-type 虎皮楠生物碱(图 1)。在环系组成上,daphenylline 具有 6/6/6/5/7/5 六环稠合笼状骨架,其中 E 环是一个四取代的苯环,而 A/B 环共同组成氮杂的双环[3.3.1]壬烷桥环结构。在立体化学上,该分子包含 6 个手性中心,其中一个是季碳。Hao 等^[20]推测 daphenylline 在生源合成途径上,是由同类型的虎皮楠生物碱 daphnilongeranin C^[21]转化而来(图 2):首先 daphnilongeranin C(2)的羰基被还原

收稿日期:2024-11-20;修回日期:2024-12-24

基金项目:贵州省基础研究(自然科学)项目(ZK[2021]一般 039)。

作者简介:刘钊(1997-),男,贵州织金人,硕士生,主要研究方向为天然产物全合成。

通讯作者:何述钟,E-mail:szhe@gzu.edu.cn。

得到仲醇(3),然后羟基离去并引发 Wagner-Meerwein 重排反应,致使五元环扩环重排生成六元环化合物(4);紧接着六元环上的羧基发生氧化脱羧生成共轭三烯化合物 5 或 6,该多烯产物再经过 σ -迁移重排进行芳构化,最终得到天然产物 daphenylline(1)。

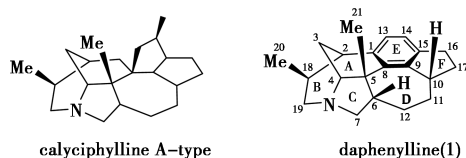


图 1 虎皮楠生物碱 calyciphylline A-type 骨架和 daphenylline

Fig.1 Calyciphylline A-type skeleton and daphniphyllum alkaloids

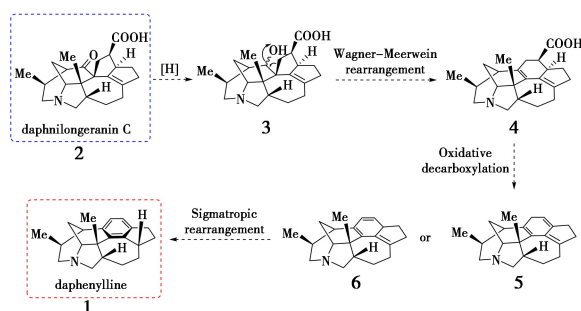


图 2 Hao 课题组提出的 daphenylline 生源合成途径^[20]

Fig.2 Biogenic synthetic pathway of daphenylline proposed by Hao's group^[20]

2 Daphenylline 的全合成

2.1 李昂课题组 daphenylline 的全合成

2013 年,中国科学院上海有机所 Li 等^[22]通过 25 步首次完成了 daphenylline(1) 的全合成工作(图 3)。作者根据已知文献报道,以间甲基苯甲醚(7)为原料,通过六步反应合成手性环己烯醇(8)^[23]。然后化合物 8 再经过 Mitsunobu 反应引入炔丙胺侧链的同时,也实现了 C4 位构型翻转,再将环己烯酮转化为烯醇硅醚,即可得到关环前体(9)。化合物 9 在 Au(I)^[24]催化下发生 6-exo-dig 环化反应(Toste-conia-ene reaction)成功构建出氮杂双环[3.3.1]桥环骨架(10),接着用对甲基苯硫酚脱除邻硝基苯磺酰基(-ONs)保护基得到仲胺化合物,再与丙二酸衍生物片段(11)发生酰胺缩合,得到 1,3-二羰基长链酰胺化合物(12)。在 K_2CO_3 的作用下,将化合物 12 加热 100 $^{\circ}C$,即可发生分子内的 Michael 加成得到所需构型的三环化合物(13)。在碱的作用下化合物

13 首先转化为烯基三氟甲磺酸酯中间体,然后与环戊烯酮硼酸酯片段(14)进行 Suzuki 偶联反应,给出反式共轭三烯(15)。接着在汞灯的照射下,化合物 15 先发生顺反异构化转变为顺式三烯,随后发生顺旋 6π 电环化/氧化芳构化得到拥有苯环结构的 5/6/6/6/5 五环化合物(17)。化合物 17 依次进行 Saegusa-Ito 氧化、HF 脱硅保护基、Appel 碘代反应、分子内 7-exo-trig 自由基环化五步反应构建出高度取代的七元环中间体(19)。此时,化合物 19 已具备目标分子 daphenylline 的 6/6/6/5/7/5 六环基本骨架,接着作者利用 Crabtree 催化剂对化合物 19 的环外双键进行立体选择性氢化还原,再用 Krapcho decarboxylation 脱去酯基得到化合物 20。最后,还原两个羰基调整分子的氧化态,首次完成了 daphenylline(1) 的全合成。

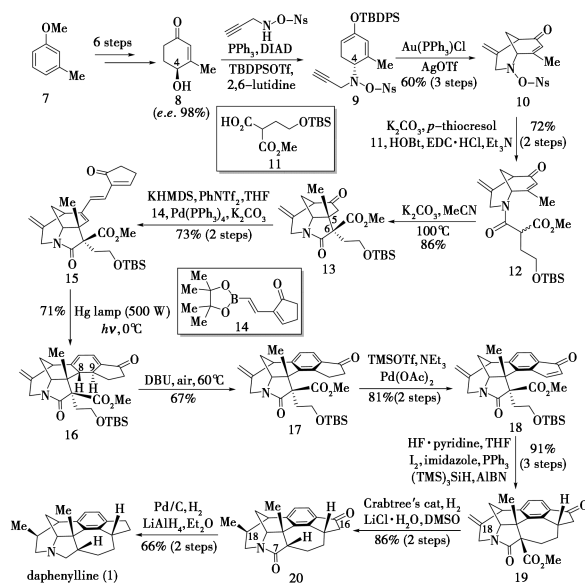


图 3 Li 课题组 daphenylline 的首次全合成^[22]

Fig.3 First total synthesis of daphenylline by Li's group^[22]

总的来看,李昂课题组从简单易得的间甲基苯甲醚(7)出发,以 Au(I)催化的 6-exo-dig 环化反应和 Michael 加成反应,高效构筑了包含氮杂双环[3.3.1]桥环骨架的三环中间体。在此基础上,通过光引发的烯炔异构化/ 6π 电环化/氧化芳构化,以及分子内自由基环化反应构建出目标分子的 6/6/6/5/7/5 六环核心骨架。可以直观的看到,该工作在分子复杂度上的增加非常高效。

2018 年,Li 等^[25]受 daphenylline(1) 的生源合成启发,又再次报道了该天然产物的全合成工作(图 4)。该合成工作相较于他们 2013 年的首次全合成,最大的不同在于改变了构建多取代苯

环的策略。在具体合成路线上,作者利用铑催化选择性氢化,将氮杂双环[3.3.1]桥环(10)的环外双键还原得到化合物 21^[26]。接着先脱除 Ns 保护基,再酰胺化和分子内 Michael 加成,然后再与甲醛发生 Adol 缩合并消除,以三步反应构建 α,β -不饱和酮(22)。接着 Jones 试剂将化合物 22 的伯醇氧化为羧酸,再用 SOCl_2 处理将其转化为酰氯,与 PhSeH 反应得到苯硒醚(23)。在光照射下,化合物 23 发生自由基环化构建七元环得到 6/6/5/7 四环化合物(24)。接着又与联烯酮

(25) 发生 $\text{Lu}[3+2]$ 环加成构筑出五元环,然后脱除酯基得到五环化合物 26。五环产物 26 在 TBD 作用下,发生串联的插烯 Aldol 反应/ 6π 电开环/芳构化反应构建苯环结构。接着用 Lawesson 试剂将酰胺转化为硫代酰胺,得到化合物 27。最后,通过 Raney Ni 还原硫代羰基,得到目标天然产物 daphenylline(1)。或者对化合物 26 进行选择性还原 C7 位酰胺羰基得到化合物 28,然后经过上述的串联环化过程也可构建出苯环,给出天然产物。

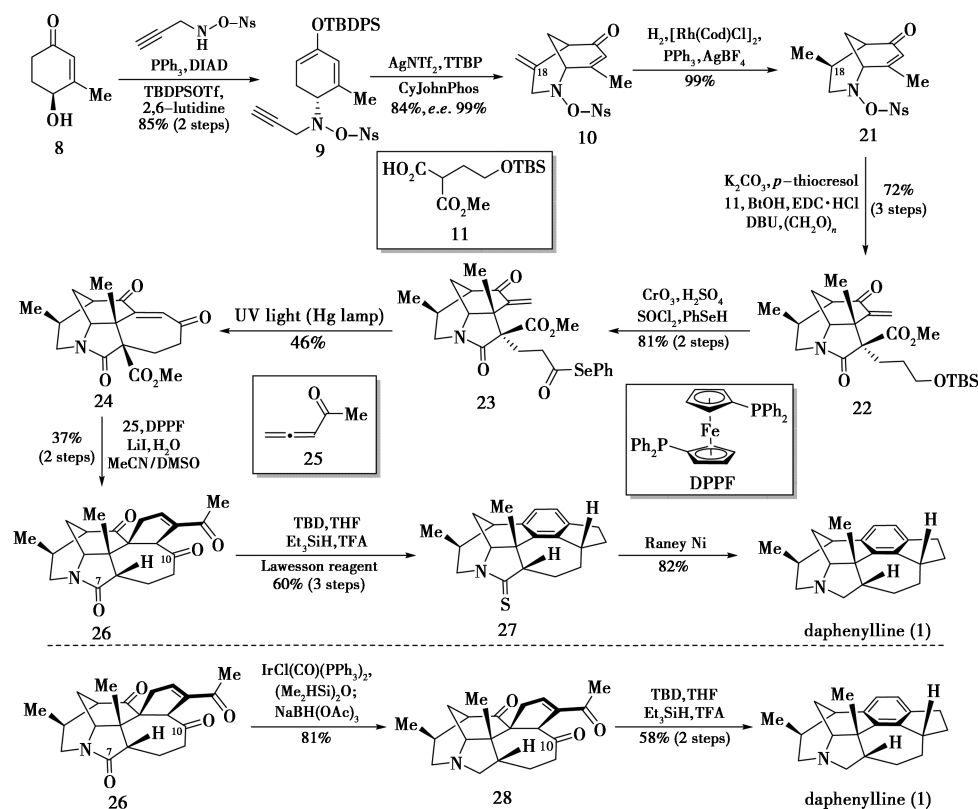


图 4 Li 课题组 daphenylline 的全合成^[25]

Fig.4 Total synthesis of daphenylline by Li's group^[25]

在这个工作中,他们先将氮杂双环[3.3.1]桥环 10 的环外双键还原,成功构建了 C18 位的立体化学中心。利用自由基环化构建七元环后,再通过 $\text{Lu}[3+2]$ 环加成、插烯 Aldol/ 6π 电开环/芳构化串联反应构筑该天然产物分子的核心骨架。最终,他们以 21~22 步反应再次完成 daphenylline 全合成。

2.2 Fukuyama 课题组 daphenylline 的全合成

2016 年,日本名古屋大学的 Fukuyama 课题组^[27]也完成了 daphenylline(1)的全合成。合成路线如图 5 所示,作者以 6-甲氧基-1-茛酮(29)为起始原料,经过硼氢化钠还原、氯代两步反应得到

氯化物(30)。接着化合物 30 与锌试剂(31)发生不对称 Negishi 偶联反应,引入丁基侧链后。再用氢氧化钠水溶液处理得到水解产物羧酸(32)。化合物 32 在酸性条件下进行分子内的 Friedel-Crafts 酰基化,构建七元环,得到不对称的 D/E/F 三环化合物 33。再先后经过三溴化硼脱甲氧基、1,2-加成、脱水消除得到化合物 34,然后对它的酚羟基进行磺酸酯化后,与炔丙醇发生 Sonogashira 偶联给出炔醇(35)。Lindlar 催化剂将三键还原为顺式烯烃,接着进行乙烯基化得到化合物 36。然后在 Lewis 酸的介导下发生 Claisen 重排反应得到醇 37。作者后续聚焦于构建[3+2]环加成

前体 42。醇 37 经过 TBS 保护、硼氢化氧化、AZADOL 氧化、内酯化、甲基化五步反应得到内酯(39)。接着 LiAlH_4 将化合物 39 的内酯还原开环给出伯醇,再用 TIPS 选择性保护伯醇得到化合物 40。他们利用 Mitsunobu 反应引入氨基侧链,接着先后脱除 Ns 和硅基,给胺换成 Boc 保护后 DMP 氧化伯醇即可得到 [3+2] 环加成前体 43。将化合物 42 溶于甲苯,在醋酸钠和自

由基抑制剂(BHT)的作用下微波加热 200 °C, 先进行脱 Boc 保护基,随后与醛基反应原位生成亚甲胺叶立德中间体 43。接着发生分子内的 [3+2] 环加成反应,一步构建出 A/B/C 三环骨架,获得化合物 44。最后在化合物 44 骨架的基础上进行酰胺化、Burgess 消除、硼氢化钠还原 3 步反应,完成了天然产物 daphenylline(1) 的全合成。

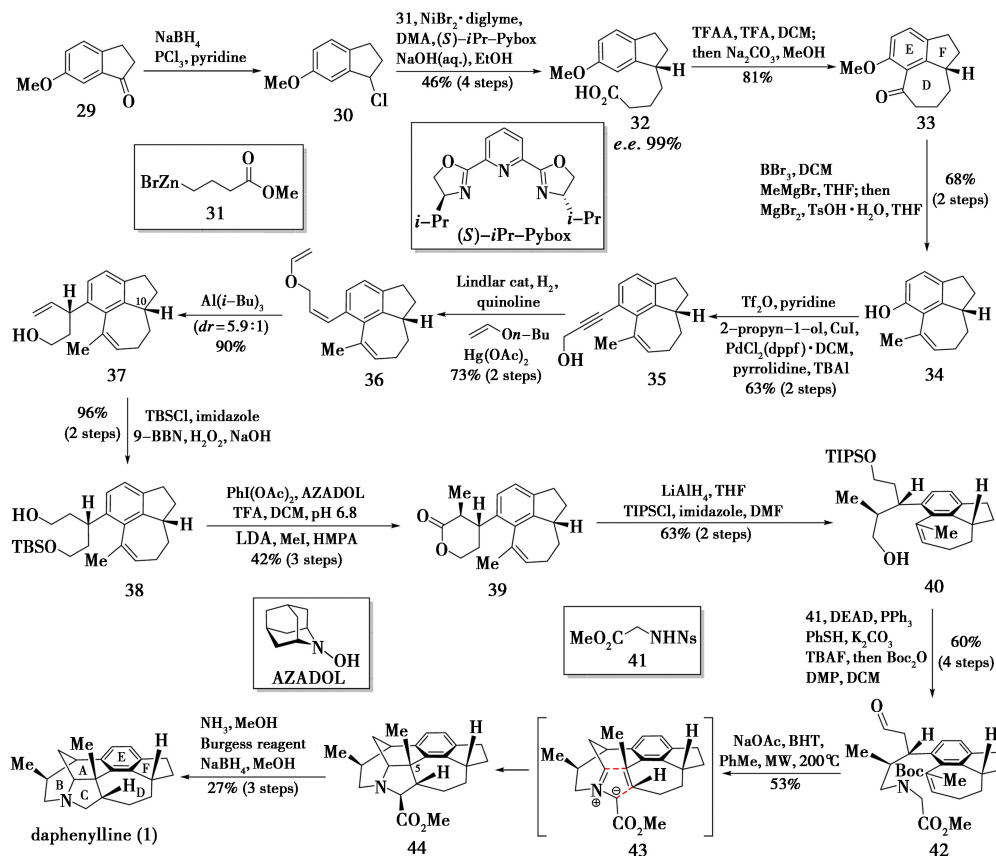


图 5 Fukuyama 课题组 daphenylline 的全合成^[27]

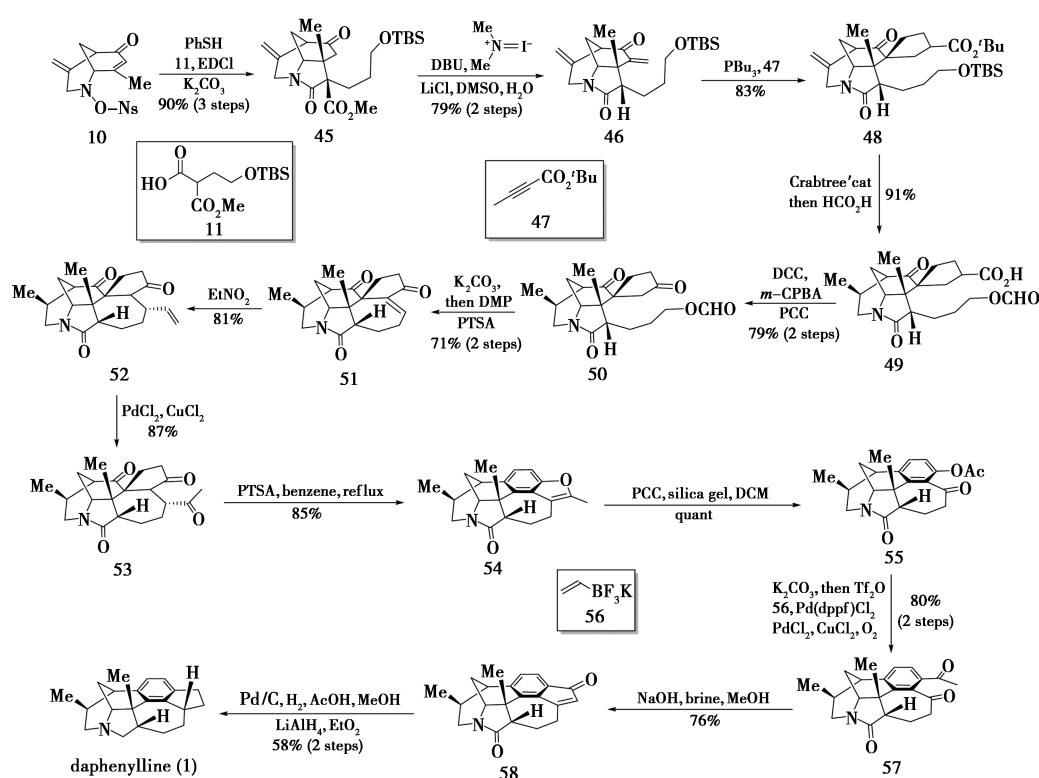
Fig.5 Total synthesis of daphenylline by Fukuyama's group^[27]

Fukuyama 课题组以带苯环的茚酮(29)为原料,通过不对称 Negishi 偶联反应和傅克酰基化策略构筑天然产物的七元环。作者设计分子内 [3+2] 环加成为关键反应,高效地立体选择性构建天然产物 A/B/C 三环骨架。最终,以 27 步反应完成该天然产物分子的合成。

2.3 翟宏斌课题组 daphenylline 的全合成

2018 年,受生源合成和李昂课题组的工作启发,北京大学深圳研究院 Zhai 等^[28]报道了 daphenylline(1) 的 16 步全合成(图 6)。他们从李昂课题组报道的高级中间体氮杂双环[3.3.1]桥环 10 出发,通过五步反应合成 α,β -不饱和酮(46)。接着与丙炔酸酯(47)发生 [3+2] 环加成^[29]得到螺

环化合物 48。然后还原环外双键并水解酯基、再进行一次酯化即可得到化合物 49,化合物 49 再经氧化转化得到酮(50)。在碱性条件下化合物 50 的酯基水解得到伯醇,接着 DMP 将其氧化得到醛中间体,然后发生酸促进的分子内 Aldol 反应得到五环化合物 51。接着作者使用 Michael 加成、Wacker 氧化反应引入乙酰基得到化合物 53。然后通过酸促进的扩环重排/芳构化串联反应,一步构建出苯环,得到六环化合物 54。产物 54 经过 PCC 氧化裂解、Suzuki 偶联反应、Wacker 氧化和分子内 Aldol 缩合 4 步反应得到环戊烯酮(58)。最后,调整氧化态,还原 α,β -不饱和酮和酰胺,实现了 daphenylline(1) 的全合成。

图 6 Zhai 课题组 daphenylline 的全合成^[28]Fig.6 Total synthesis of daphenylline by Zhai's group^[28]

翟课题组从高级中间体三环化合物 46 出发, 利用分子间 [3+2] 环加成构建五元环, 再通过 Aldol 反应构建七元环和酸促进的扩环重排/芳构化串联反应构建苯环。最终, 以 16 步完成该生物碱的全合成。

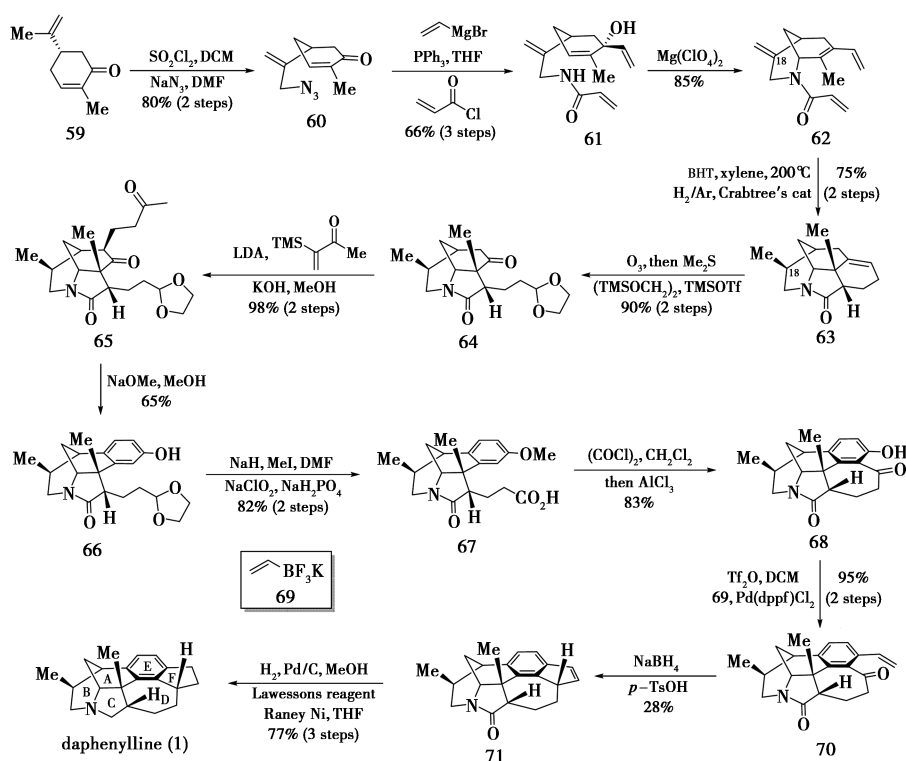
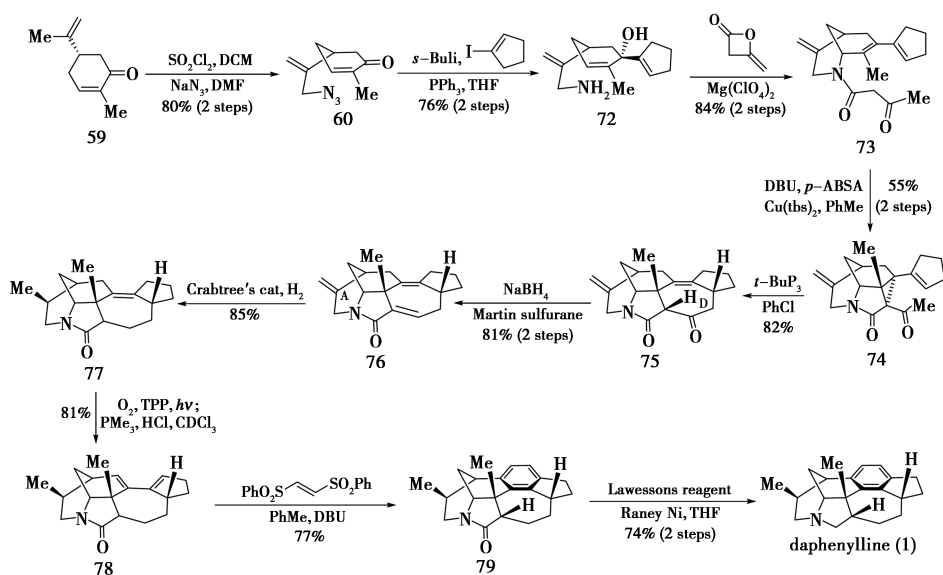
2.4 邱发洋课题组 daphenylline 的全合成

在 2019 年, 中国科学院广州生物医药与健康研究院的 Qiu 等^[30] 以 23 步完成 daphenylline (1) 的全合成 (图 7)。该课题组以 (S)-香芹酮 (59) 为原料出发, 经烯丙位氯代后, 与叠氮化钠进行亲核取代得到环己烯酮 (60)。然后产物 60 经过 1,2-加成、Staudinger 反应、酰胺缩合 3 步反应得到丙烯酰胺化合物 (61)。在 $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ 路易斯酸作用下, 化合物 61 发生分子内的 $\text{S}_{\text{N}}1'$ 反应, 得到氮杂双环 [3.3.1] 桥环骨架 (62)。再通过分子内 Diels-Alder 反应构建 5/6 并环, Crabtree's 催化剂氢化还原环外双键得到四环产物 63。接着用臭氧切断环内双键给出醛基, 乙二醇保护醛基得到缩醛 (64)。在碱性条件化合物 64 羰基 α 位去质子后, 与 Stork-Ganem 试剂^[31] 进行 Michael 加成, 紧接着脱除硅基得到 1,5-二酮化合物 (65)。用甲醇钠处理化合物 65, 发生 Robinson 环化/芳构化串联反应得到苯酚 (66)。

接下来, 作者聚焦于 D/F 环的构建。化合物 66 的酚羟基通过甲醚化, 再经 Pinnick 氧化得到羧酸 (67)。然后将羧酸转化为酰氯, 再用 AlCl_3 处理发生 Friedel-Crafts 酰基化以及脱除甲氧基, 得到五环中间体 68。他们用 Suzuki 偶联反应引入乙烯基, Nazarov-型电环化构建出 F 环, 得到六环化合物 71。最后, 通过还原掉双键和羰基, 简单的氧化态调整, 以 23 步完成 daphenylline (1) 的全合成。

邱发洋课题组以 (S)-香芹酮 (59) 为原料出发, 利用 $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ 催化的分子内酰胺环化和 Diels-Alder 环加成构建拥挤的四环骨架。通过串联的 Robinson 环化/氧化芳构化构建具有挑战性的多取代苯环; 以及分子内 Friedel-Crafts 酰基化构建 D 环; Nazarov-型环化构建 F 环。完成了该天然产物核心骨架的构筑。

2021 年, 时隔两年, Qiu 等^[32] 再次报道了 daphenylline (1) 的全合成工作 (图 8)。首先是环己烯酮 (60) 经过 1,2-加成引入五元环, 再被三苯基膦还原给出伯胺 (72)。该化合物与双乙烯酮进行酰化后, 再发生分子内酰胺环化, 得到共轭双烯 (73)。接着经过 Regitz 重氮转移和铜催化的环丙烷化得到环丙基内酯 (74)。再通过 [3,3]-

图 7 Qiu 课题组 daphenylline 的第一代全合成^[30]Fig.7 First generation total synthesis of daphenylline by Qiu's group^[30]图 8 Qiu 课题组 daphenylline 的第二代全合成^[32]Fig.8 Second generation total synthesis of daphenylline by Qiu's group^[32]

Cope 重排^[33]构建七元环 (D 环), 得到环庚酮 (75)。接着通过 NaBH_4 还原酮羰基, 再用 Martin 试剂脱水; 然后区域和非对映选择性氢化 A 环上的双键, 得到五环化合物 (77)。作者后续的工作是苯环片段的构建, 先利用 Schenck-ene 反应^[34]实现化合物 77 烯丙基转位, 得到双烯体 78。接着化合物 78 与亲双烯体反式 1,2-二苯磺酰基乙

烯发生 Diels-Alder 环加成, 然后再用 DBU 消除苯磺酰基“一锅法”得到苯环 79。最终, 通过还原酰胺的羰基即可得到天然产物 daphenylline (1)。

相较于他们 2019 年报道的合成工作, 该路线总体上更加高效简洁。这次的工作采用了 Cope 重排构建七元环, 并且使用 Diels-Alder/芳构化反应构建多取代苯环。以 16 步完成了 daphenylline

(1) 的不对称全合成, 比之前路线缩短了 7 步。

2.5 陆海华课题组 daphenylline 的全合成

2022 年, 西湖大学 Lu 等^[35]报道完成了 daphenylline (1) 的全合成工作 (图 9)。作者通过 2~3 步反应合成底物茛菪酮 (80)。化合物 80 与烯丙基溴化镁发生 1,2-加成, 再脱去一分子水, 得到共轭二烯 (81)。紧接着与 α, β -不饱和酯经过烯炔交叉复分解反应, 得到二烯化合物 82。铑催化下对化合物 82 的共轭二烯进行对映选择性氢化, 得到三环化合物 83。用三溴化硼处理产物 83, 脱除甲氧基得到关环前体酯 (84)。然后, 在碘作为氧化剂条件下, 化合物 84 发生分子内氧化去芳构

化反应^[36], 顺利构建出七元环和连续的手性季碳中心 (C5 和 C6), 得到四环化合物 85。接着在碱的作用下, 四环产物 85 的甲酯水解形成羧酸, 再与烯醇硅醚 (86) 进行串联的 Mukaiyama-Michael 加成反应, 接着用 MsCl 脱去羟基形成双键, 获得内酯 87。用硫醇对内酯 87 进行开环反应, 得到硫酯 88。最后, 产物 88 通过 Fukuyama 还原硫酯得到醛 89。化合物 89 经过两次还原胺化后, 再与分子内甲酯缩合, 可构建出含氮并环以及笼状骨架 90。最后, 通过羰基 α 位甲基化, LiAlH_4 还原羰基, 成功实现 daphenylline (1) 的 13 步不对称合成。

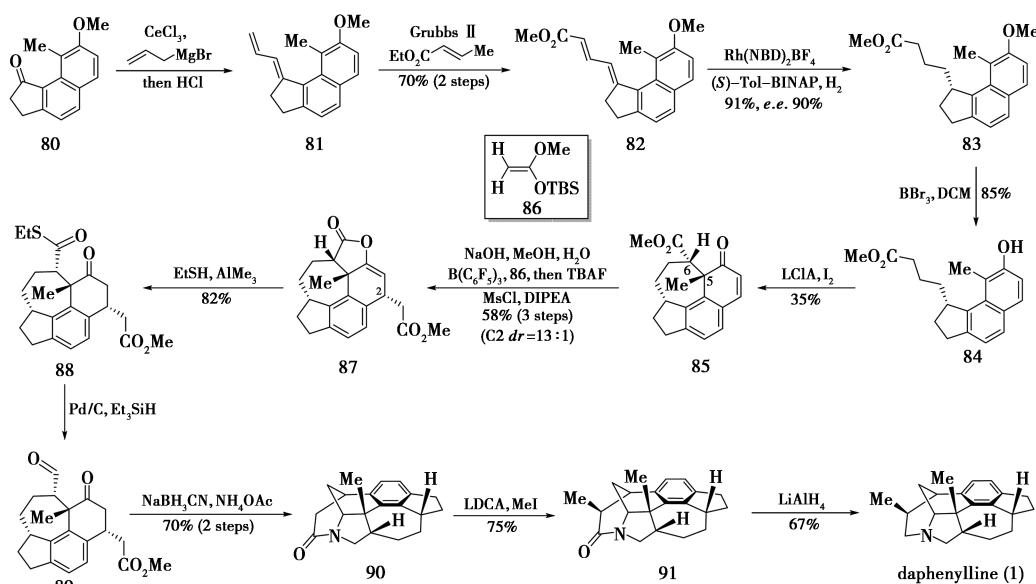


图 9 Lu 课题组 daphenylline 的全合成^[35]

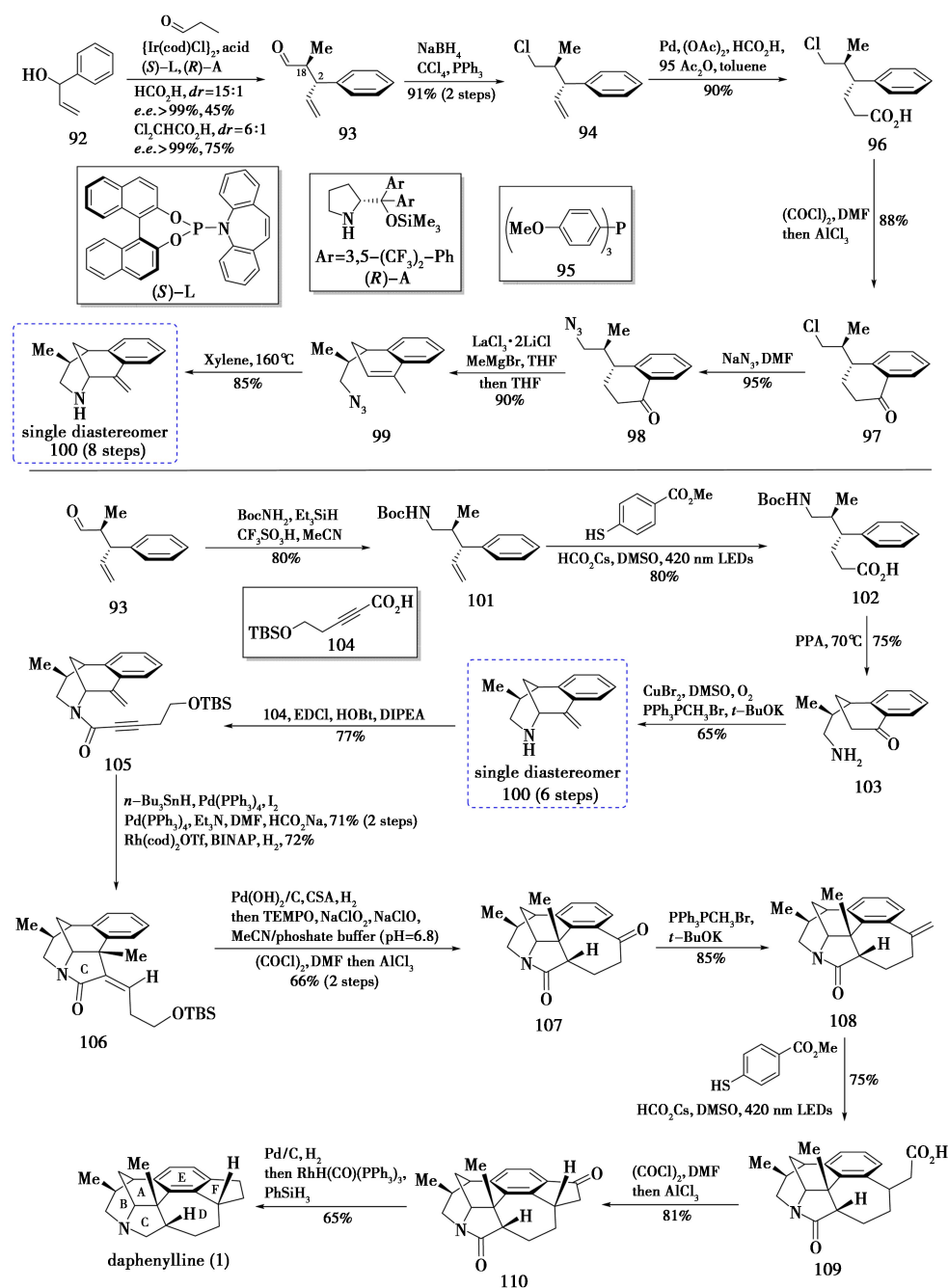
Fig.9 Total synthesis of daphenylline by Lu's group^[35]

作者通过巧妙设计以茛菪酮 (79) 为起始底物, 通过不对称氢化、氧化去芳构化环化构建七元环, 但氧化去芳构化关键反应只有 35% 的产率。在后期运用了 Mukaiyama-Michael 加成反应、串联还原胺化/氨解反应, 快速构筑该天然产物笼状核心骨架。

2.6 杨玉荣课题组 daphenylline 的全合成

2024 年, 中国科学院昆明植物研究所 Yang 等^[37]又报道了 daphenylline (1) 的全合成 (图 10)。具体合成路线: 首先乙烯基苯甲醇 (92) 和丙醛经 Carreira's 铑/胺双元催化烯丙基化^[38], 构建出 C2 和 C18 两个叔碳立体手性中心, 得到手性醛 (93)。再通过 NaBH_4 还原醛基、氯代、钯催化的烯炔羧酸化^[39] 3 步反应得到羧酸 (96), 再发生 Friedel-Crafts 酰基化, 叠氮亲核取代, 即可得到

二环产物 98。甲基溴化镁与化合物 98 的羰基发生 1,2-加成再消除得到化合物 99。二甲苯作为溶剂, 加热 160 $^{\circ}\text{C}$ 下, 化合物 99 中的叠氮基团和烯烃发生分子内 1,3-偶极环加成, 紧接着 1,5-HAT, 得到氮杂双环 [3.3.1] 桥环骨架 (100)。或者醛 93 经过还原胺化得到化合物 101, 再通过烯炔氢羧化反应得到化合物 102。接着多聚磷酸脱除 Boc、铜催化的羰基 α 位胺化、Wittig 反应, 也能得到高级中间体 100。与李课题组和邱课题组的合成策略相同, 他们先构建目标天然产物的氮杂 [3.3.1] 桥环, 在该骨架基础上引入其他环系。化合物 100 与炔酸 (104) 缩合生成酰胺 (105), 随后对化合物 105 的炔基碘代, 接着经过钯催化的还原 Heck 反应, 得到四环中间体 106。除此之外, 通过铑催化的 1,6-烯炔环化^[40] 构建五元环 (C 环), 也能

图 10 Yang 课题组 daphenylline 的全合成^[37]Fig.10 Total synthesis of daphenylline by Yang's group^[37]

获得四环产物 **106**。接着用 $Pd(OH)_2/C/H_2$ 还原化合物 **106** 的不饱和双键和 Pinnick 反应氧化伯醇,再经过 Friedel-Crafts 酰基化得到五环骨架 **107**。通过 Wittig 反应、光催化烯烃的自由基氢羧化反应,将化合物 **107** 转化为羧酸 **109**。最后产物 **109** 的羧基先转化为酰氯,在 Lewis 酸 $AlCl_3$ 催化下,发生 Friedel-Crafts 酰基化构建出七元环,得到六环化合物 **110**。再通过一锅彻底还原剩余的两个羰基,去除氧化态,完成 daphenylline 的全合成。

在此工作之前,该课题组已经运用不对称烯

丙基化方法学,完成了多个天然产物的全合成。例如:2017 年完成多环吡啶生物碱 Communesin F^[41] 的合成,2021 年完成百部碱 Bisdehydrotuberostemonine D、E^[42] 的合成。对于 daphenylline 的合成,作者也运用该反应构建连续的两个手性中心。然后通过烯烃的自由基氢羧化反应、羰基 α 位胺化,6 步快速高效合成化合物 **100**。再经过酰胺化反应、分子内还原 Heck 反应或者还原 1,6-烯炔环化、Friedel-Crafts 酰基化、氢化还原反应得到天然产物核心骨架。其中,作者对于该天

然产物 A/D/F 三环的构建, 3 次利用经典的 Friedel-Crafts 酰基化。最终, 以 16 步反应完成目标分子的全合成。

2.7 Sarpong 课题组 daphenylline 的全合成

2024 年, 加州大学伯克利分校的 Sarpong 课题组^[43]通过 11 步完成了 daphenylline 的全合成(图 11), 目前为止是所有合成路线中最短的一条。作者用苄基溴化镁对吡啶化合物 111 进行 1,2-加成, 然后用 Cbz 保护氨基。接着用 HCl 脱除甲氧基得到烯醇, 经烯醇互变异构形成二氢吡啶酮(112)。在 Zn/AcOH 条件下, 还原化合物 112 的 α, β -不饱和双键。接着用 Pd/C, H₂ 脱除 Cbz, 得到吡啶酮(113)。再经 *N*-乙酰化和重氮化一锅反应, 合成 Buchner 环加成所需前体化合物 114。在 Rh₂(OAc)₄ 催化下, 化合物 114 发生分子内 Buchner 环加成, 以 55% 的产率得到环丙烷

产物 115。紧接着, 在微波加热 250 °C 温度下, 产物 115 发生对旋的 6 π 电环开环, 得到环庚三烯中间体 116。然后经同面[1,5]-氢迁移, 实现了 C10 手性中心的构建, 得到环庚三烯(116)。用 Pd/C/H₂ 选择性还原化合物 116 的双键和还原羰基, 得到五环化合物 117。为了构建 C5 季碳手性中心, 作者利用硫元素的可操作性。运用光照的 thia-Paternò-Büchi [2+2] 环加成反应^[44], 成功引入碳原子, 得到螺环硫杂环丁烷中间体 119。接着用 LiAlH₄ 还原硫杂环丁后, 再用 Raney Ni 处理, 得到顺式构型的甲基化产物 120。接着 CrO₃ 氧化仲醇得到酮(121)。酸性条件下, 化合物 121 进行分子内环化得到 6/6/6/5/7/5 六环化合物 122。然后化合物 122 的羟基与草酰氯单甲酯缩合, 接着通过 Barton-McCombie 还原。最终, 得到生物碱 daphenylline(1)。

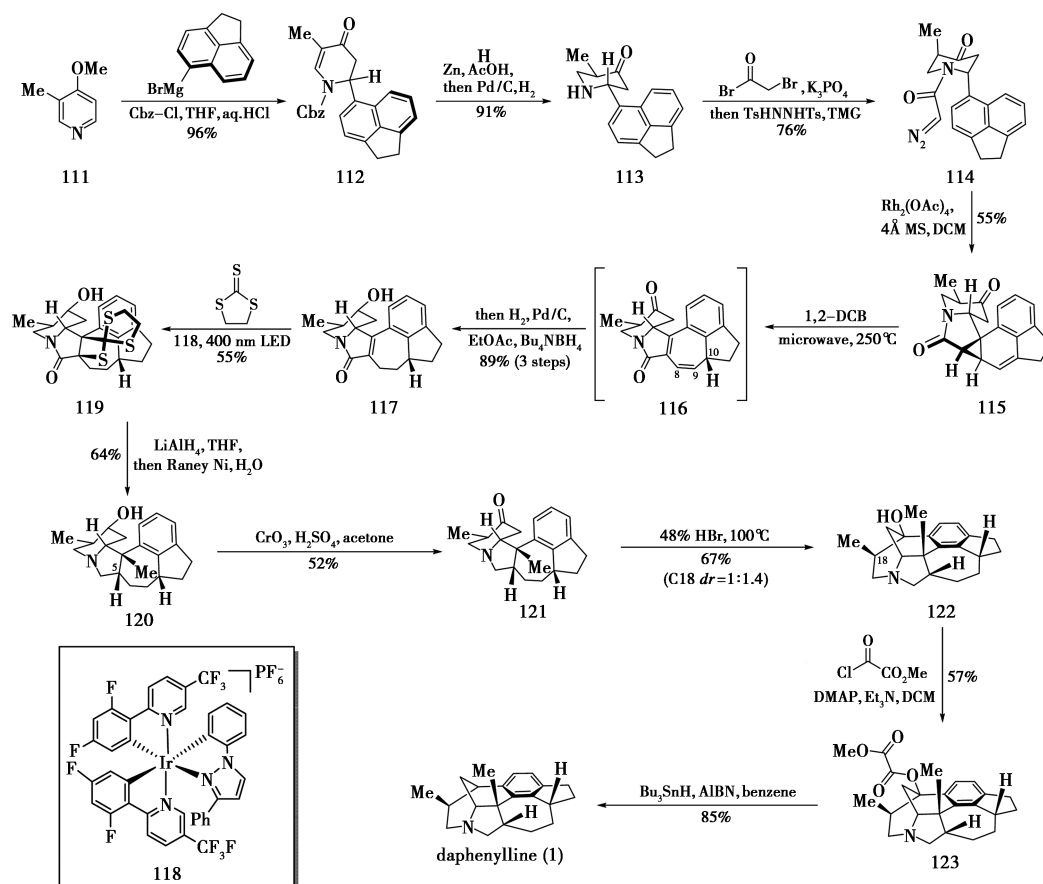


图 11 Sarpong 课题组 daphenylline 的全合成^[43]

Fig.11 Total synthesis of daphenylline by Sarpong's group^[43]

Sarpong 课题组^[45-48]长期关注复杂天然产物独特环系结构的解析与构建。对于目标天然产物 daphenylline 进行巧妙的逆合成分析, 运用商业可得吡啶化合物 111 为原料。用苄基溴化镁对

化合物 111 进行去芳构化, 引入含氮杂环和苯环, 再通过环丙烷化/6 π 电环化开环构建苯并七元环。[2+2] 环加成/还原裂解策略构建出最具挑战性的季碳甲基, 快速构建出该天然产物的复杂

Carreira's 铱/胺双元催化不对称烯丙基化方法,快速精准构建了目标天然产物的两个连续手性中心;铜催化羰基的 α 位胺化反应构建了氮杂[3.3.1]桥环;通过 3 次 Friedel-Crafts 酰基化安装了多取代苯环。Sarpong 课题组则通过 11 步最短合成步骤完成 daphenylline 的全合成,该工作亮点在于通过增加分子的复杂性,再化繁为简,进行断键裂解构建合成难度极大的季碳中心。

近年来对于虎皮楠生物碱 daphenylline 合成研究,合成化学家们分别采用不同的合成策略高效构建该分子的复杂环系,并且精准控制立体化学中心,使合成路线简洁高效。此外,在研究过程中还发展了新的合成方法学和化学试剂。为未来虎皮楠生物碱家族以及其他类似天然产物的合成研究,提供参考和借鉴。同时,也推动虎皮楠生物碱家族天然产物分子在药学和生物学领域的进一步深入研究。

参考文献:

- [1] Bai L Y, Ma Y, Jiang X F. *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, **143**(49): 20 609-20 615.
- [2] Li Z Y, Guo Y W. *Chin. J. Org. Chem.*, 2007, **27**(5): 565-575.
- 李震宇,郭跃伟.有机化学,2007,**27**(5): 565-575.
- [3] Kobayashi J, Kubota T. *Nat. Prod. Rep.*, 2009, **26**: 936-962.
- [4] Mei D, Man L Z, Qing W S, Gu Y C, Kiyota H. *Current Org. Chem.*, 2009, **13**: 646-682.
- [5] Kobayashi J, Inaba Y, Shiro M, Yoshida N, Morita H. *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**(46): 11 402-11 408.
- [6] Mu S Z, Yang X W, Di Y T, He H P, Wang Y, Wang Y H, Li L, Hao X J. *Chem. Bio.*, 2010, **4**(2): 129-138.
- [7] Xu J B, Zhang H, Gan L S, Han Y S, Wainberg M A, Yue J M. *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**(21): 7 631-7 633.
- [8] Morita H, Ishioka N, Takatsu H, Shinzato T, Obara Y, Nakahata N, Kobayashi J. *Org. Lett.*, 2005, **7**(3): 459-462.
- [9] Bowen F, Huai J Z, Chang G Z, Jing P, Li H, Xie X G, She X G. *J. Org. Chem.*, 2012, **77**(18): 8 367-8 373.
- [10] Yang M, Wang L, He Z H, Wang S H, Zhang S Y, Tu Y Q, Zhang F M. *Org. Lett.*, 2012, **14**(19): 5 114-5 117.
- [11] Chattopadhyay A K, Hanessian S. *Chem. Rev.*, 2017, **117**(5): 4 104-4 146.
- [12] Zhong J, Wang H, Zhang Q, Gao S H. *The Alkaloids*, 2021, **85**: 113-176.
- [13] Piettre S, Heathcock C H. *Science*, 1990, **248**(4 962): 1 532-1 534.
- [14] Zou Y P, Lai Z L, Zhang M W, Peng J Z, Ning S, Li C. *J. Am. Chem. Soc.*, 2023, **145**(20): 10 998-11 004.
- [15] Zhang W, Ding M, Li J, Guo Z C, Lu M, Chen Y, Liu L C, Shen Y H, Li A. *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**(12): 4 227-4 231.
- [16] Zhang W, Lu M, Ren L, Zhang X, Liu S N, Ba M Y, Yang P, Li A. *J. Am. Chem. Soc.*, 2023, **145**(49): 26 569-26 579.
- [17] Guo L D, Chen Y, Xu J. *Acc. Chem. Res.*, 2020, **53**(11): 2 726-2 737.
- [18] Chen Y, Hu J, Guo L D, Zhong W H, Ning C Q, Xu J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, **58**: 7 390-7 394.
- [19] Xu G P, Wu J B, Li L Y, Lu Y, Li C. *J. Am. Chem. Soc.*, 2020, **142**(36): 15 240-15 245.
- [20] Zhang Q, Di Y T, Li C S, Fang X, Tan C J, Zhang Z, Zhang Y, He H P, Li S L, Hao X J. *Org. Lett.*, 2009, **11**(11): 2 357-2 359.
- [21] Yang S P, Zhang H, Zhang C R, Cheng H D, Yue J M. *J. Nat. Prod.*, 2006, **69**(1): 79-82.
- [22] Lu Z Y, Yong L, Den J, Li A. *Nat. Chem.*, 2013, **5**(8): 679-684.
- [23] Piers E, Oballa R M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **61**(24): 8 439-8 447.
- [24] Staben S T, Kennedy-Smith J J, Huang D, Corkey B K, Toste F D. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **118**(36): 6 137-6 140.
- [25] Chen Y, Zhang W, Ren L, Li J, Li A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**(14): 952-956.
- [26] Li J, Zhang W H, Zhang F, Chen Y, Li A. *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**(42): 14 893-14 896.
- [27] Yamada R, Adachi Y, Yokoshima S, Fukuyama T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, **55**(20): 6 067-6 070.
- [28] Lu H Q, Shao X R, Tao C, Wang H F, Cheng B, Li Y, Guo J J, Zhang J, Zhai H B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**(4): 947-951.
- [29] Zhang C, Lu X. *J. Org. Chem.*, 2002, **60**(9): 2 906-2 908.
- [30] Xu B, Wang B Y, Xun W, Qiu F Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, **58**(17): 5 754-5 757.
- [31] Stork G, Ganem B. *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **95**(18): 6 152-6 153.
- [32] Wang B, Xu B, Xu W, Guo Y, Zhang J, Qiu F Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, **60**(17): 9 439-9 443.
- [33] Craig R A, Smith R C, Roizen J L, Jones A C, Virgil S C, Stoltz B M. *J. Org. Chem.*, 2018, **83**(7): 3 467-3 485.
- [34] Prein M, Adam W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1996, **35**(5): 477-494.
- [35] Cao M Y, Ma B J, Gu Q X, Fu B, Lu H H. *J. Am. Chem. Soc.*, 2022, **144**(13): 5 750-5 755.

- [36] Juzneg A, Marco B. *Eur. J. Org. Chem.*, 2020, **27**: 4 087-4 097.
- [37] Wu B L, Yao J N, Long X X, Tan Z Q, Liang X, Feng L, Wei K, Yang Y R. *J. Am. Chem. Soc.*, 2024, **146**(2): 1 262-1 268.
- [38] Krautwald S, Sarlah D, Schafroth M A, Carreira E M. *Science*, 2013, **340**(6 136): 1 065-1 068.
- [39] Ren W L, Chu J X, Sun F, Shi Y. *Org. Lett.*, 2019, **21**(15): 5 967-5 970.
- [40] Jang H Y, Hughes F W, Gong H G, Zhang J M, Brodbelt J S, Krische M J. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**(17): 6 174-6 175.
- [41] Liang X, Zhang T Y, Zeng X Y, Zheng Y, Wei K, Yang Y R. *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**(9): 3 364-3 367.
- [42] Deng Y, Liang X, Wei K, Yang Y R. *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, **143**(49): 20 622-20 627.
- [43] Wright A B, Regni A, Chaisan N, Sarpong R. *J. Am. Chem. Soc.*, 2024, **146**(3): 1 813-1 818.
- [44] He J, Bai Z Q, Yuan P F, Wu L Z, Liu Q. *ACS Catal.*, 2021, **11**(1): 446-455.
- [45] Marth C J, Gallego G M, Lee C J, Lebold T P, Kulyk S, Kou K G M, Qin J, Lilien R, Sarpong R. *Nature*, 2015, **528**(7 583): 493-498.
- [46] Owens R K, Mccowen S V, Blackford K A, Ueno S, Hirooka Y, Weber M, Sarpong R. *J. Am. Chem. Soc.*, 2019, **141**(35): 13 713-13 717.
- [47] Haider M, Sennari G, Eggert A, Sarpong R. *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, **143**(7): 2 710-2 715.
- [48] Wright A B, Sarpong R. *Nat. Rev. Chem.*, 2024, **8**: 776-792.