

活性天然产物合成策略：基于色胺炔酰胺环化合成吲哚生物碱类天然产物

杨璐^{1,2}, 黄荣康^{1,2}, 刘永祥^{1,2*}, 程卯生^{2,3*}

1. 沈阳药科大学无涯创新学院, 辽宁 沈阳 110016

2. 沈阳药科大学 基于靶点的药物设计与研究教育部重点实验室, 辽宁 沈阳 110016

3. 沈阳药科大学制药工程学院, 辽宁 本溪 117000

摘要:自然界中种类丰富、骨架多样、作用机制各异的活性天然产物是研发新药的重要源头,然而许多天然来源的有效成分存在含量低、纯化工艺复杂、难以大量获得的问题,成为靶标确证及成药性研究的重要障碍。因此,天然产物合成成为高效、大量、靶向获得活性成分的重要手段。吲哚生物碱类天然产物具有结构复杂、生物活性优良等特点,是药物发现的重要来源之一。色胺炔酰胺作为理想的合成砌块,可以简洁高效地构建各种吲哚生物碱母核,进而合成相关天然产物。富电炔酰胺的碳碳三键可被酸、金、银、铜等催化剂活化,从而被吲哚 C-3 位进攻发生环化反应。色胺炔酰胺环化过程的进攻方式一般分为 2 类:一种是电性效应主导的进攻 α 位的类型,另一种是以配位效应主导的进攻 β 位的类型。色胺炔酰胺发生环化后级联分子内捕获、分子间捕获以及重排等过程,可以快速构建出四环吲哚、 β -咔啉吲哚、螺环吲哚和氮杂茛苈吲哚等重要的吲哚生物碱核心骨架。详细介绍了基于色胺炔酰胺高效合成吲哚生物碱的天然产物合成策略,并总结其一般反应活性规律和特点,为吲哚生物碱类天然产物的合成、开发和利用提供参考。

关键词:色胺炔酰胺; 四环吲哚; β -咔啉吲哚; 螺环吲哚; 氮杂茛苈吲哚; 生物碱; 合成策略

中图分类号: R284.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)17-5139-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.17.004

Synthetic strategies of bioactive natural products: Synthesis of indole alkaloid natural products based on tandem cyclization of tryptamine-ynamides

YANG Lu^{1,2}, HUANG Rong-kang^{1,2}, LIU Yong-xiang^{1,2}, CHENG Mao-sheng^{2,3}

1. Wuya College of Innovation, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

2. Key Laboratory of Structure-Based Drug Design and Discovery, Ministry of Education, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

3. College of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Benxi 117000, China

Abstract: The bioactive natural products with rich species, diverse skeletons and different action mechanisms in nature are an important source of new drug research and development. However, many active components from natural products have the problems of low content, complex extraction process and difficult to obtain in large quantities, which have become an important obstacle to target confirmation and druggability. Therefore, the synthesis of natural products has become an important means to obtain active components with high efficiency, large amount and targeting. Indole alkaloid natural products are one of the important sources of drug discovery due to their complex structures and excellent biological activities. Tryptamine-ynamide, as an ideal synthetic building block, can be used to construct various skeletons of indole alkaloids concisely and efficiently, and synthesize related natural products. The C-C triple bond of the electron-rich ynamide could be activated by acid, gold, silver, copper and other catalysts, which then could be attacked by C-3 position of indole to form cyclic structures. The attack modes of tryptamine-ynamides cyclization process are generally divided

收稿日期: 2021-07-14

基金项目: 辽宁省“兴辽英才计划”青年拔尖人才(XLYC807091)

作者简介: 杨璐(1994—),男,博士研究生,从事天然产物全合成研究。E-mail: 1521256753@qq.com

*通信作者: 程卯生,男,沈阳药科大学 48 期药物化学专业校友,教授,沈阳药科大学校长,博士生导师,获国务院政府特殊津贴,入选国家级“新世纪百千万人才工程”,并获沈阳市“十大科技英才”称号。E-mail: mscheng@syphu.edu.cn
刘永祥,男,沈阳药科大学 64 期化学制药专业校友,教授,沈阳药科大学无涯创新学院副院长,博士生导师,辽宁省“百千万人才工程”百层次人选,“兴辽英才计划”青年拔尖人才。E-mail: yongxiang.liu@syphu.edu.cn

into two categories including α type attack dominated by electronic effect and β type attack dominated by coordination effect. After the cyclization of tryptamine-ynamides, the processes of intramolecular capture, intermolecular capture and rearrangement could be cascaded, which can be quickly used to construct tetracyclic indoles, β -carboline indole, spiro indole, azacycloindole and other important core skeletons of indole alkaloids. Therefore, the synthetic strategies of natural products for the efficient synthesis of indole alkaloids based on tryptamine-ynamide were introduced in detail in this paper, and the general reaction activity rules and characteristics were summarized to provide reference for the synthesis, development and utilization of indole alkaloid natural products.

Key words: tryptamine-ynamide; tetracyclic indole; β -carboline indole; spiro indole; azepinoindole; alkaloid; synthetic strategy

生物碱是一类广泛存在于自然界（主要存在于植物，同时少数存在于动物、细菌、真菌）中的含有一个或多个氮原子的天然产物，因为氮原子的存在使该类化合物呈碱性，所以过去又有“碱”的称法^[1]。生物碱大多数存在着复杂的环状结构，氮原子多包含在环内，有显著的生物活性和分子骨架的多样性，是中药和天然药物的主要有效成分类型之一，也是现代药物发现的重要来源，如具有抗肿瘤活性的长春碱^[2]、长春新碱^[3]，具有兴奋脊髓、增强骨骼肌紧张度作用的土的宁^[4]，具有抗高血压作用的利血平等均已被开发成药物并广泛应用于临床。

据美国食品药品监督管理局统计，1981—2019 年批准的临床新药中，超过半数来自天然产物及其衍生物^[5]，其中生物碱类天然产物占重要比例。然而许多骨架新颖、活性显著的天然产物存在含量低、纯化工艺复杂，难以大量获得的问题，成为靶标确证及成药性研究的重要障碍，这引起了合成化学家们的广泛关注。其中吲哚生物碱类天然产物具有结构复杂、生物活性显著、成药性高等特点，成为天然产物全合成和新先导化合物发现等领域所关注的热点^[6-9]。发展高效合成吲哚生物碱类天然产物的合成策略，可以突破许多活性吲哚生物碱来源不足难以进行深入开展活性研究的障碍，为其作用机制和靶标确证等活性研究提供重要的物质基础，从而推进活性先导化合物的发现和创新药物的研发。

1 活性天然产物合成策略的发展

天然产物具有结构骨架多样、生物活性显著、作用机制复杂的特点，这些活性分子的修饰、改造和合成研究一直是药物化学研究的热点之一。复杂天然产物的合成研究是一项富有挑战性的工作，完成一个天然产物的合成不仅要求每一个基团，每一个原子都必须被准确无误地安装到分子的合适位置上，而且要求合成策略简洁高效。因此有机合成不仅仅是一门科学，更是一门精巧的艺术。

天然产物合成的历史可以追溯到久远的古代，

但是真正作为一门科学，天然产物合成仍然是年轻的学科。以 1828 年德国化学家魏勒合成尿素为标志，天然产物合成开启了漫长的发展之路。1828—1944 年这 100 多年的时间里，天然产物合成科学伴随着一系列天然产物分子（托品酮、铁血红素）全合成的完成一步步发展壮大。这一时期天然产物合成领域取得了显著的进步，无论是在分子的复杂性还是合成策略的难度上都有明显的增加。直到第 2 次世界大战以后，天然产物合成才真正繁荣起来。20 世纪 90 年代以后，新颖奇特的天然产物分子开始进入合成化学家的视野。如具有烯二炔结构的阿奇霉素、免疫抑制剂环孢霉素、抗肿瘤药物紫杉醇等一系列新奇的结构对化学家提出了更新的挑战。经过化学家们不懈的努力，越来越多复杂的天然产物分子被相继合成出来，其中银杏内酯 B、卡奇霉素、紫杉醇和海葵毒素至今仍然是天然产物全合成领域颇具代表性的分子，这些都得益于天然产物合成策略的飞速发展。

通过比较不同时代化学家对天然产物合成的设计，可以看出在进行复杂性天然产物的合成设计中，化学家们往往采用独特的合成策略与技巧来展现合成的艺术境界。事实上，有机合成化学的进化过程本身就是一部与时俱进的科学史。由于天然产物合成的文献浩如烟海，不可能将其一一列举，因此以红霉素的合成作为范例，展示不同时期的化学家们对天然产物合成策略的发展。

红霉素是一类具有结构相似性的大环抗生素的通称（图 1）。该类化合物在结构上具有 14 元环的大环内酯，而且分子中有多个连续的手性中心。红霉素具有广谱的抗菌活性，被广泛地应用于临床，拯救了无数的生命，使得红霉素在药物发展史上占有举足轻重的地位。20 世纪中期，人们开始尝试红霉素的全合成研究。由于缺少合成大环内酯及构建手性中心的有效方法，红霉素的全合成研究进展十分缓慢。从结构学角度来看，红霉素分子具有 18 个

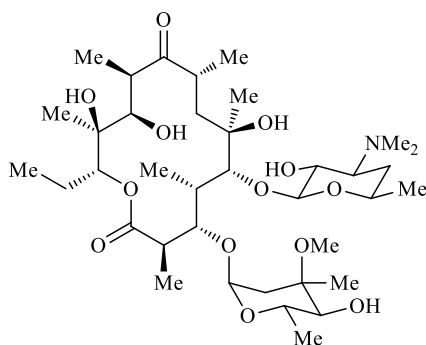


图 1 代表性天然产物红霉素 A 的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of representative natural product erythromycin A

手性中心,使其可能存在的立体异构体数目高达 26 万个。因此,寻求立体选择性地合成天然光学活性的红霉素的方法在当时是合成化学领域的一个巨大挑战。

经过合成化学家们的不懈努力,不同时代的化学家在面对同样的目标分子采用不同的合成方法和合成策略实现了复杂天然产物红霉素的合成。19 世纪 80 年代 Corey 等^[10-11]和 Woodward 等^[12]巧妙地利用六元环作为模板成功地引入红霉素分子中的连续手性中心,最先攻克了红霉素全合成的堡垒,虽然在当时条件下他们未能实现完全立体选择性地合成^[10-12]。而进入 19 世纪 90 年代以后,有机合成方法学得到了飞速的发展,高选择性地构建立体化学手性中心已经发展成为比较成熟的方法,这一时代的合成充分展示了这些合成方法学的独特魅力。Stürmer 等^[13]采用手性硼烷试剂和 Sharpless 环氧化合成这 2 种策略可控性构建手性中心;Myles 等^[14]巧妙地采用路易斯酸催化的 Diels-Alder 策略构建连续手性中心;而 Evans 等^[15]通过手性辅基控制下的不对称羟醛缩合反应构建大环内酯连续不对称中心,他们都实现了红霉素分子的对映选择性合成。而进入新世纪以后,化学家们对全合成的定位则更趋向于高效率的合成策略。Peng 等^[16]和 Muri 等^[17]的研究工作就把目光投向[3+2]环加成反应这一高效构建手性中心的工具来实现对多个连续手性中心的引入,他们成功实现了红霉素简洁高效的立体选择性合成^[16-17]。

随着合成化学家们的不断探索,天然产物的合成策略也在不断发展。吡啶生物碱作为一类重要的天然产物,具有结构复杂、成药性高、生物活性优良等特点,成为天然产物全合成和新先导化合物发

现等领域所关注的热点。目前主要采用光催化自由基串联环化^[18]、分子内氧化偶联^[19-20]、有机小分子催化的 Diels-Alder^[21]、不对称烯丙基取代^[22]等经典策略合成相关吡啶生物碱类天然产物,但是这些策略普遍存在应用不广泛、难以大量制备、条件剧烈等问题。因此,发展吡啶生物碱类天然产物的新合成策略有重要意义。

2 基于色胺炔酰胺构建四环吡啶生物碱骨架

炔酰胺以其独特的化学稳定性和潜在的化学反应性,越来越广泛地为合成化学家和药物化学家所关注。炔酰胺碳碳三键的极化可实现高度区域选择性的转化,而且氮原子上的吸电子基团可以作为非常有效的导向/螯合基团,这些特点使得炔酰胺具有显著的反应活性和可控的区域选择性。因此,自 21 世纪初期以来,越来越多的期刊相继报道关于炔酰胺的研究成果^[23-27],炔酰胺作为一种新兴的合成砌块,具有高活性的特点,在快速构建复杂分子结构上展现出了巨大的潜力。

含四环骨架的吡啶生物碱是生物碱中重要的一个分支,是自然界中广泛存在的数量众多、结构各异、活性显著的一类天然产物(图 2)。一系列含该母核的单萜类吡啶生物碱,如马钱子碱、白坚木碱^[28],也均展现了肾上腺素阻断、抗心律失常、抗癌、抗疟等丰富的生物学活性。

将炔酰胺与色胺相结合而得到色胺炔酰胺,是一种理想的合成砌块,基于色胺炔酰胺的催化级联反应是一种高效、实用、原子经济性构建吡啶生物碱母核的合成策略,基于此也完成了很多卓有成效的研究工作。本文对基于色胺炔酰胺高效合成吡啶生物碱类天然产物的合成策略进行讨论,并总结其一般反应活性规律和特点(图 3),为此类天然产物合成策略的进一步发展提供理论借鉴,并为吡啶生物碱类天然产物的合成、开发和利用提供参考。

2.1 Brønsted 酸催化色胺炔酰胺构建四环吡啶生物碱骨架

2018 年, Wang 等^[29]报道了基于色胺炔酰胺环合策略构建四环吡啶生物碱母核的研究工作。该环化策略的关键底物色胺炔酰胺(4),可通过色胺衍生的磺酰胺(2)与炔基溴的铜催化偶联反应和脱保护/氧化过程容易地制备。在 Brønsted 酸催化下,质子活化的羰基促进富电的吡啶 C-3 位进攻炔酰胺发生 Michael 加成反应生成螺环吡啶亚胺中间体(5),甲基酮烯醇互变后发生分子内 Mannich 反应,实现了吡

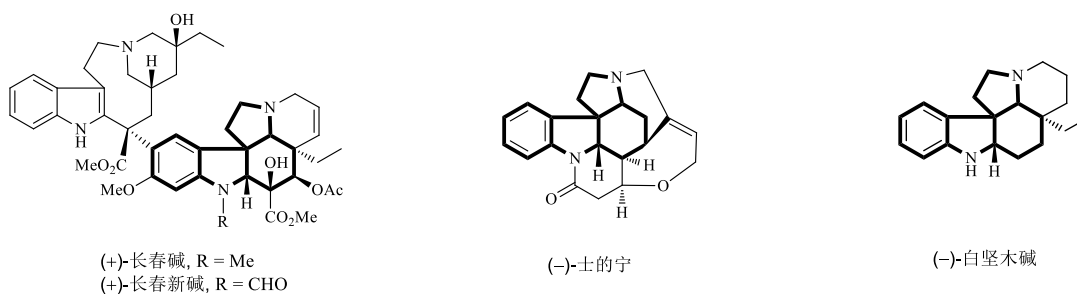


图 2 含四环吲哚生物碱骨架的代表性天然产物

Fig. 2 Representative natural products containing tetracyclic indole alkaloid skeleton

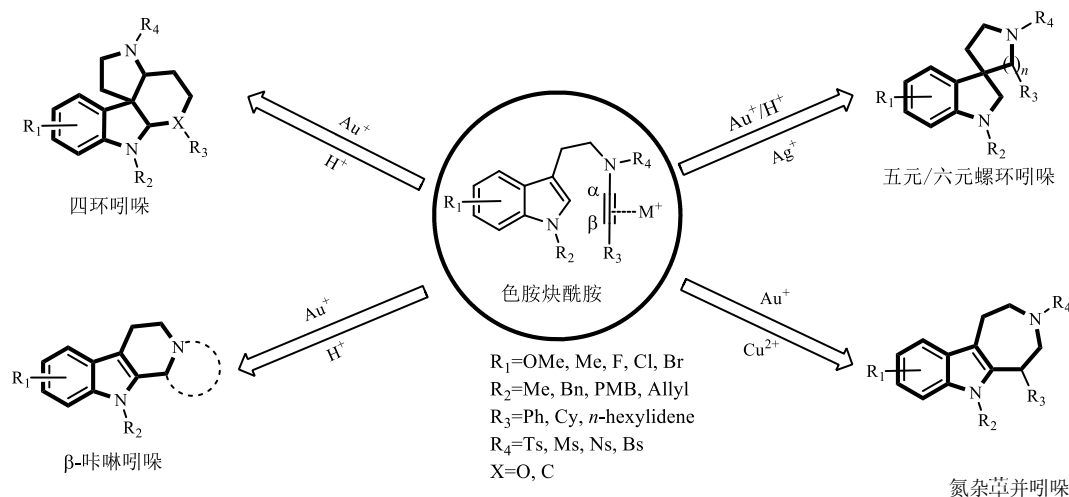


图 3 色胺炔酰胺构建的 4 种主要吲哚生物碱骨架

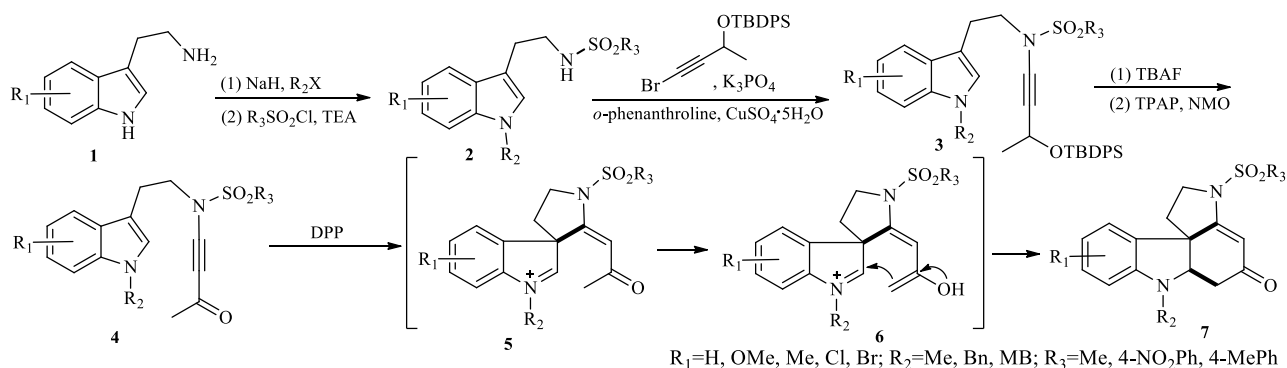
Fig. 3 Four main skeletons of indole alkaloids constructed by tryptamine-ynamide

咯并咔唑四环二氢吲哚酮骨架 (7) 的构建 (图 4)。值得注意的是, 该策略的主要优点是底物制备简单, Brønsted 酸催化剂相对于金属催化剂更加廉价, 可以实现四环骨架的规模化制备且应用广泛, 为合成一系列含有 1*H*-吡咯并[2,3-*d*]咔唑四二氢吲哚母核的吲哚生物碱类天然产物提供了有效途径; 缺点是目前尚未在手性 Brønsted 酸催化下实现对映选择性合成。

2.2 金催化色胺炔酰胺构建四环吲哚生物碱骨架

2015 年, Zheng 等^[30]通过色胺衍生的磺酰胺 (9)

与炔基溴发生铜催化的偶联反应, 简洁地制备出关键的色胺炔酰胺底物 (10), 在金催化条件下发生吲哚 C-3 位进攻炔酰胺 α 位, 生成五元螺环亚胺中间体 (11), 随后串联发生分子内羟基对吲哚 C-2 位亚胺捕获, 高效地构建了含氧的四环吲哚骨架 (12, 图 5), 该策略的优点是底物制备简单, 且可以通过改变金催化剂配体的方式实现不对称合成; 缺点是含氧的四环吲哚骨架难以直接应用到相关天然产物的合成中, 适用范围受限。

图 4 Brønsted 酸催化色胺炔酰胺构建四环吲哚生物碱骨架^[29]Fig. 4 Construction of tetracyclic indole alkaloid skeleton from tryptamine-ynamide catalyzed by Brønsted acid^[29]

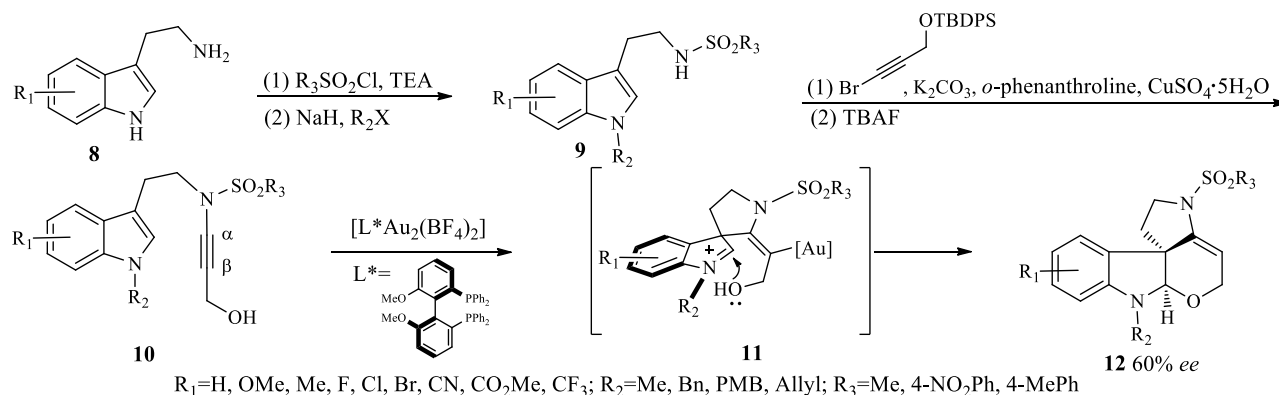


图 5 金催化色胺炔酰胺构建四环吲哚生物碱骨架^[30]

Fig. 5 Construction of tetracyclic indole alkaloid skeleton from tryptamine-ynamide catalyzed by Au(I)^[30]

2019 年, Herraiz 等^[31]报道了与刘永祥课题组相似的策略构建 1*H*-吡咯并[2,3-*d*]咪唑四环二氢吲哚母核。该合成策略从色胺衍生的磺酰胺 (**13**) 出发, 碱性条件下与三氯乙烯反应生成二氯烯胺 (**14**), 再在苯基锂作用下消除 HCl 后并经锂化与乙醛反应生成化合物 (**15**), 随后经氧化和烯醇硅醚化得到关键色胺炔酰胺底物 (**16**)。在金催化条件下实现了吲哚 C-3 位进攻炔酰胺串联分子内烯醇硅醚对吲哚 C-2 位新形成的亚胺捕获, 最后经过去金质子化, 构建出四环吲哚骨架 (**18**)。此外, 他们通过手性的金催化剂配体, 实现了该骨架最高对映选择性 74% 的手性合成, 并以此为关键策略完成了吲哚生物碱 (–)-vindorosine 的中继全合成 (图 6)。

从以上 3 种策略中可以看出, 当色胺炔酰胺的末端为羰基、烯醇硅醚或羟甲基等基团时, 无论使用酸催化剂还是金催化剂, 首先都会发生吲哚 C-2 位进攻炔酰胺的 α 位, 生成五元螺环亚胺中间体; 随后亚胺中间体会很容易地被分子内的羟基、烯醇硅醚、羰基 α 位等亲核基团捕获, 级联构建出四环吲哚生物碱核心骨架。该类策略主要优点是可以通

过改变金催化剂配体的方式实现一定的对映选择性, 为蕊木属、马钱属、白坚木属等吲哚生物碱类天然产物的不对称全合成提供简洁高效的合成手段, 并为其相关活性研究及临床应用提供技术支持; 缺点是手性配体调控的对应选择性有待提高, 金催化剂相对于非金属催化剂较为昂贵, 在合成应用中受到限制。

3 基于色胺炔酰胺构建 β -咔啉吲哚生物碱骨架

含有 β -咔啉骨架的生物碱是一大类天然、合成的吲哚生物碱 (图 7)。最初有研究发现, 蒺藜科植物骆驼蓬入药后可有效调节月经、治疗结肠癌、疟疾等。随后, 研究者在骆驼蓬中发现并分离出了 β -咔啉类生物碱, 证明该结构为其主要的生物活性成分^[32]。在接下来的研究中发现, β -咔啉类生物碱及其类似物还存在于食物中, 这些化合物在被人体消化吸收后可转为组织、器官和体液中的内源性物质^[33-34]。含有 β -咔啉的吲哚生物碱骨架在天然产物和药物中十分常见, 如抗高血压药物利血平、治疗功能性阳痿药物育亨宾等。此外, 许多含有此类结构的分子作为药物先导化合物也是药物化学家热衷研究的对象。

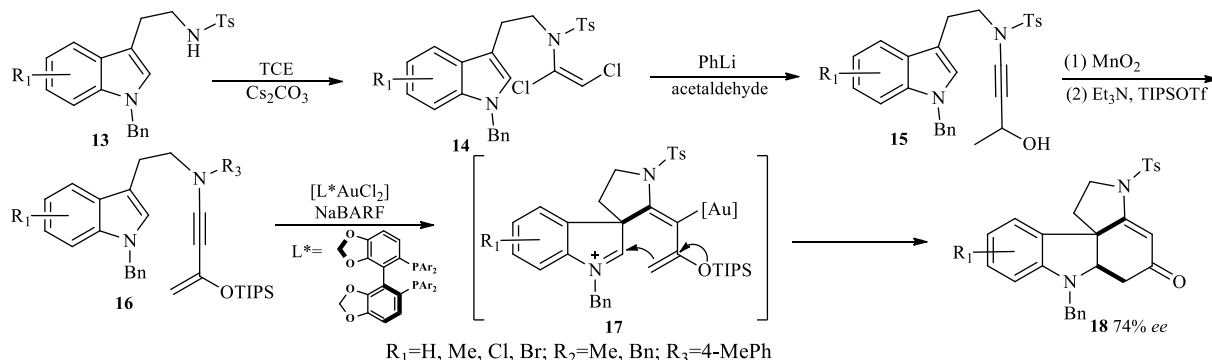
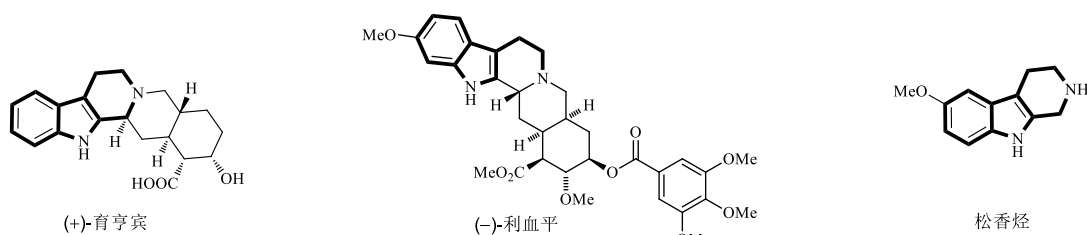


图 6 金催化色胺炔酰胺构建四环吲哚生物碱骨架^[31]

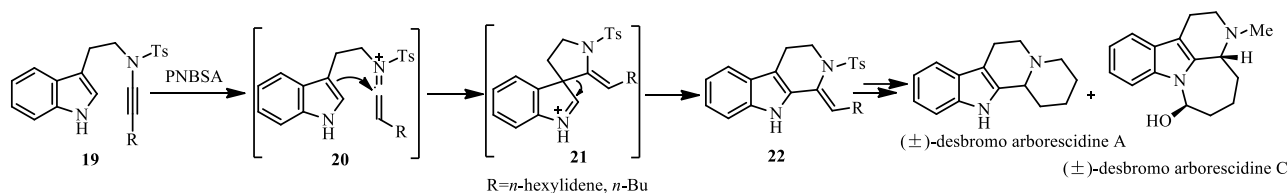
Fig. 6 Construction of tetracyclic indole alkaloid skeleton from tryptamine alkynyl amide catalyzed by Au(I)^[31]

图 7 含 β -咔啉吲哚生物碱骨架的代表性天然产物Fig. 7 Representative natural products containing β -carboline indole alkaloid skeleton

3.1 Brønsted 酸催化色胺炔酰胺构建 β -咔啉吲哚生物碱骨架

Zhang 等^[35]首次报道了 Brønsted 酸催化色胺炔酰胺环化策略构建 β -咔啉环系的例子, 该策略从色胺炔酰胺 (**19**) 出发, 通过 Brønsted 酸活化炔酰胺三键, 形成烯亚胺正离子中间体 (**20**), 吲哚 C-3 位进攻 α 位形成中间体 (**21**), 随后发生 Wagner-Meerwein 重排,

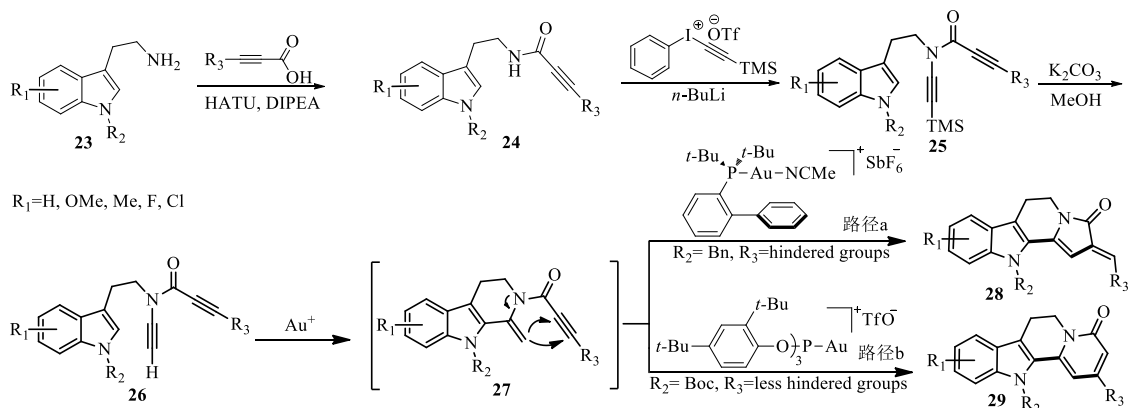
最后经芳构化成功构建出 β -咔啉吲哚生物碱骨架 (**22**)。此外, 将该方法应用到 ($\pm$)-desbromoarborescines A 和 C 的全合成中 (图 8)。该策略开创了使用色胺炔酰胺构建吲哚生物碱骨架的先河, 主要优点是底物制备简单高效, 非金属催化较为廉价, 生成的吲哚生物碱骨架应用广泛; 缺点同样是未能实现对应选择性合成, 在手性吲哚生物碱的合成应用中受到限制。

图 8 Brønsted 酸催化色胺炔酰胺构建 β -咔啉吲哚生物碱骨架^[35]Fig. 8 Construction of β -carboline indole alkaloid skeleton from tryptamine-ynamide catalyzed by Brønsted acid^[35]

3.2 金催化色胺炔酰胺构建 β -咔啉吲哚生物碱骨架

2019 年, Liu 等^[36]从色胺衍生物 (**23**) 出发, 与不同取代的炔丙酸发生缩合反应, 再经与高价碘试剂的偶联合成关键的色胺炔酰胺底物 (**25**)。在炔酰胺电性效应下, 金催化剂活化的炔氮三键被吲哚 C-3 位进攻 α 位, 随后发生碳碳键的[2,3]-迁移, 再经金的质子化和芳构化, 得到 1,5-烯炔中间体 (**27**), 最后通过调控 R_2 和 R_3 的立体和电子效应, 实现了 2

种不同 β -咔啉吲哚生物碱骨架的选择性构建。研究发现, 当底物的吲哚氮上为供电基团, 炔酰胺侧链上为大位阻基团时, 反应遵照路径 a (5-*exo-dig*) 进行, 以最高 80% 的收率完成吲哚并[8,7-*b*]吲哚骨架 (**28**) 的构建; 当底物的吲哚氮上为吸电基团, 炔酰胺侧链上为位阻较小的基团时, 反应遵照路径 b (6-*endo-dig*) 进行, 以最高 75% 的收率完成吲哚并[2,3-*a*]喹啉骨架 (**29**) 的构建 (图 9)。

图 9 金催化色胺炔酰胺构建 β -咔啉吲哚生物碱骨架^[36]Fig. 9 Construction of β -carboline indole alkaloid skeleton from tryptamine-ynamide catalyzed by Au (I)^[36]

从以上 2 个实例可以看出, 当色胺炔酰胺的末端为氢或烷基时, 无论使用酸催化剂还是金催化剂, 首先都会发生吲哚 C-2 位进攻炔酰胺的 α 位, 生成五元螺环亚胺中间体; 此时反应过程中不存在分子内或分子间的亲核试剂, 就会很容易发生 Wagner-Meerwein 重排反应, 导致碳碳键的[2,3]-迁移, 级联构建出 β -咔啉吲哚生物碱骨架。值得注意的是, 当分子内存在其他亲电基团时, 会被重排后生成的烯胺中间体级联进攻, 生成更复杂的吲哚生物碱核心骨架, 为全合成含有相似母核的天然产物和活性分子提供一种简洁、高效的策略。该策略的主要优点是, 金催化条件下色胺炔酰胺的串联环化可一步构建出 2 个环系, 且通过取代基和金催化剂的调控可建出不同的吲哚生物碱骨架; 缺点是底物制备相对复杂, 且生成的骨架存在官能团转化困难的问题。

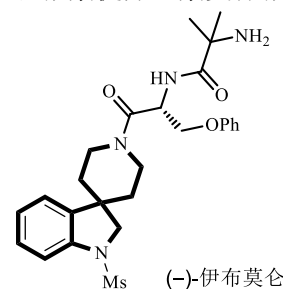
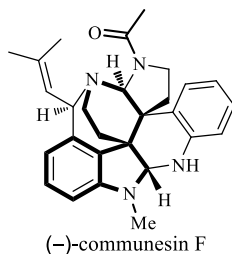
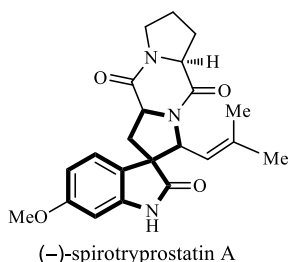


图 10 含五元/六元螺环吲哚生物碱骨架的代表性天然产物

Fig. 10 Representative natural products containing five-/six-membered spiroindole alkaloid skeletons

4.1 金催化色胺炔酰胺构建五元螺环吲哚生物碱骨架

2015 年, Wang 等^[41]通过色胺衍生物 (**31**) 与炔基溴代物偶联合成色胺炔酰胺底物 (**32**), 在金催化作用下吲哚 C-3 位进攻炔酰胺, 生成五元螺环亚胺中间体 (**33**), 再在路易斯酸作用下串联分子[1,5]氢迁移

捕获吲哚 C-2 位亚胺正离子, 高效地构建出五元螺环吲哚生物碱骨架 (**34**, 图 11), 该策略的主要优点是金催化色胺炔酰胺环化串联分子内氢负迁移简洁高效, 且可以通过改变金催化剂配体的方式实现不对称合成, 缺点是对映选择性仍有待提高, 目前难以将其直接应用到相关手性天然产物的合成当中。

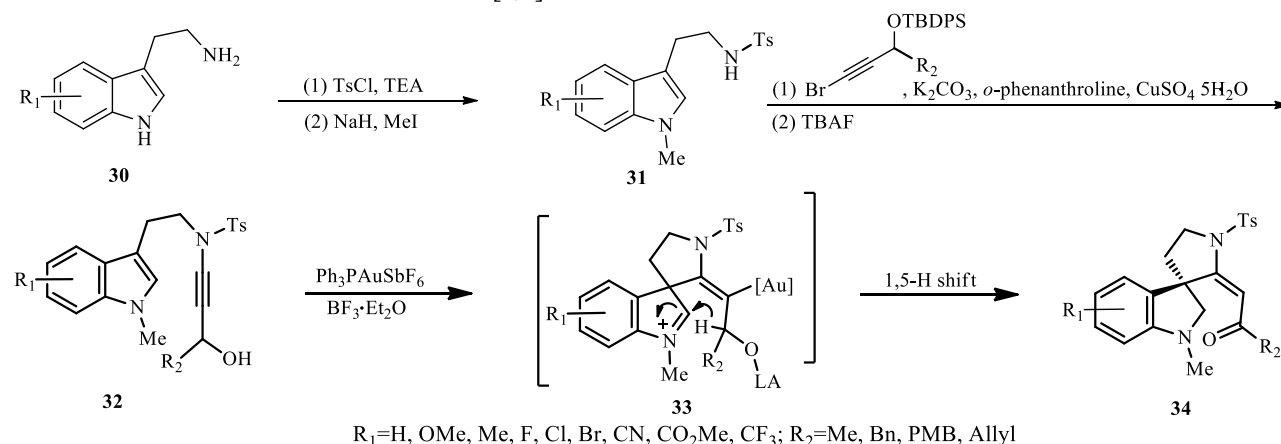


图 11 金催化色胺炔酰胺构建五元螺环吲哚生物碱骨架^[41]

Fig. 11 Construction of five-membered spiroindole alkaloid skeleton from tryptamine-ynamide catalyzed by Au (I)^[41]

4.2 酸催化色胺炔酰胺构建五元螺环吲哚生物碱骨架

2018 年, Liang 等^[42]通过色胺衍生物 (35) 与炔基溴代物偶联合成出关键色胺炔酰胺底物 (36), 利用硅胶和 Al_2O_3 自身的弱酸性, 质子活化羰基促进富电的吲哚 C-3 位进攻炔酰胺发生 Michael 加成反应生成螺环吲哚亚胺中间体 (38), 硅胶中存在的水捕获亚胺生成半缩醛胺, 随后发生 1,5-氢迁移得

到螺环吲哚酮骨架 (39)。该策略在无溶剂条件下实现了硅胶和氧化铝催化的色胺炔酰胺级联环合构建五元螺环吲哚骨架, 并完成了天然产物 coerulescine 和 horsfiline 的中继全合成研究 (图 12)。该策略的主要优点是底物制备简洁, 无溶剂下反应更加绿色环保, 在相关天然产物的合成中具有广泛的应用前景; 缺点同样是对映选择性合成, 仍需进一步研究。

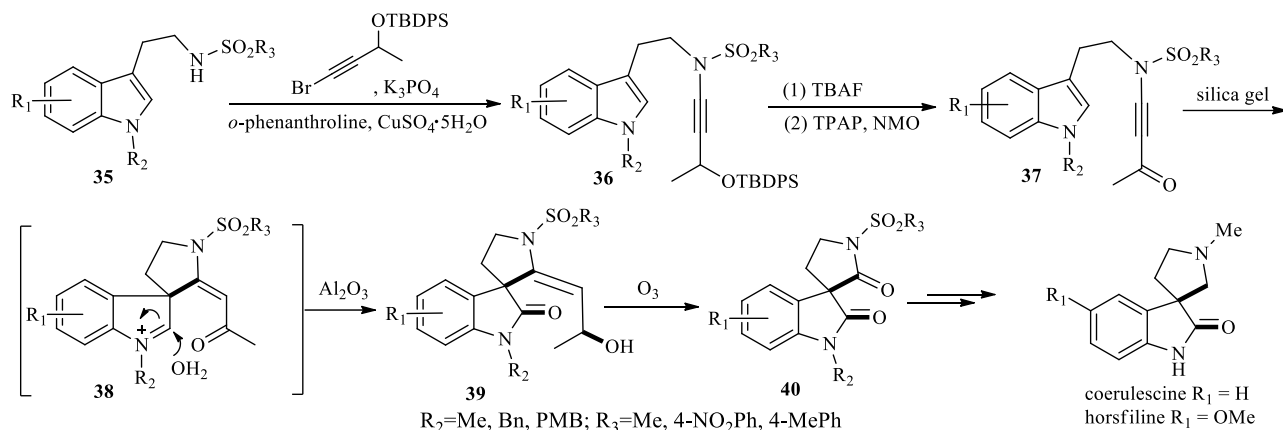


图 12 酸催化色胺炔酰胺构建五元螺环吲哚生物碱骨架^[42]

Fig. 12 Construction of five-membered spiroindole alkaloid skeleton from tryptamine-ynamide catalyzed by acid^[42]

4.3 银催化色胺炔酰胺构建六元螺环吲哚生物碱骨架

2019 年, Liang 等^[43]以末端苯基或烷基的色胺炔酰胺 (41) 为底物, 在银催化条件下由于磺酰基对银的配位作用, 富电的吲哚 C-3 位进攻炔酰胺的 β 位得到六元螺环亚胺中间体 (43), 该活性中间体可被不同亲核试剂捕获, 阻断 Wagner-Meerwein 重排, 得到不同亲核试剂取代的六元螺环吲哚骨架 (图 13)。当在 AgOTf/NFSI 体系催化下, NFSI 作为配体调控 AgOTf 的活性可以更好地活化碳碳三键, 以汉斯酯或吲哚作为亲核试剂, 反应按照路径 a 进行, 得到氢负或者吲哚取代的六元螺环吲哚骨架 (44)^[43]。当在

$\text{AgOTf}/\text{PPh}_3$ 体系催化下, 氨基甲酸叔丁酯作为亲核试剂, 反应按照路径 b 进行, 构建出吲哚 C-2 位氨基甲酸叔丁酯取代的六元螺环吲哚骨架 (45)^[31]。

从上述策略总结来看, 当色胺炔酰胺的末端为羟甲基或羰基时, 使用金催化剂或酸催化剂, 首先也会发生吲哚 C-2 位进攻炔酰胺的 α 位, 生成五元螺环亚胺中间体; 亚胺中间体会被分子内的氢负捕获, 或分子间的水捕获, 从而构建出五元螺环吲哚生物碱骨架。当色胺炔酰胺的末端为苯基或烷基时, 在银催化条件下由于磺酰基对银的配位作用, 则会发生吲哚 C-2 位进攻炔酰胺的 β 位, 生成六元螺环亚胺中间体; 生成的亚胺中间体会被分子间的吲哚、

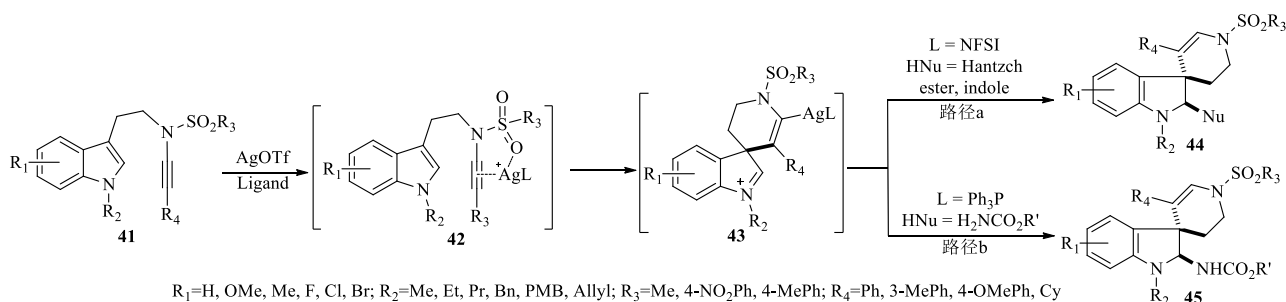


图 13 银催化色胺炔酰胺构建六元螺环吲哚生物碱骨架^[43]

Fig. 13 Construction of six-membered spiroindole alkaloid skeleton from tryptamine-ynamide catalyzed by Ag (I)^[43]

汉斯酯和氨基甲酸叔丁酯等亲核试剂捕获, 构建六元螺环吲哚生物碱骨架。上述策略为含五元/六元吲哚生物碱骨架的天然产物全合成提供了可靠的研究思路, 并为相关活性分子的化学生物学研究奠定了基础。主要优点是银催化剂相对于其他贵金属催化剂更加廉价, 螯合作用与其他策略有所区别, 生成的亚胺中间体被不同亲核试剂捕获, 生成的螺环骨架更加多样, 为相关生物活性研究提供了结构多样的吲哚生物碱类骨架结构; 缺点同样是未能实现手性配体调控的对映选择性合成。

5 基于色胺炔酰胺构建氮杂草并吲哚生物碱骨架

氮杂草并吲哚生物碱骨架是一类非常重要的结构, 这种结构存在于一些吲哚类生物碱的天然产物^[44]和活性分子中^[45] (图 14)。但由于氢化吲庚因中七元环结构的特殊性, 合成起来具有一定的难度。在已知的氢化吲庚因并[4,5-*b*]吲哚的合成方法中, 或反应条件需要用到强酸, 或反应所需要的温度较高, 或所需试剂价格昂贵, 或后处理麻烦且对环境造成

影响等。因此, 寻找出一种简单有效的合成方法, 一直是有机化学家关注的焦点。近年来, 多个课题组通过色胺炔酰胺在温和条件下发生环化重排, 实现了氮杂草并吲哚生物碱骨架的构建。

5.1 铜催化色胺炔酰胺构建氮杂草并吲哚生物碱骨架

2017 年, Li 等^[46]报道了铜催化的色胺炔酰胺级联环化反应构建氮杂草并[4,5-*b*]吲哚类骨架 (50) 的策略 (图 15)。该策略以末端为苯基的色胺炔酰胺 (46) 为底物, 通过铜催化炔酰胺 α 位, 吲哚 C-3 位进攻炔酰胺 β 位发生环化反应生成六元螺环亚胺中间体 (47), 随后经过重排过程顺利地构建出罕见的氮杂草并吲哚生物碱骨架, 并且通过理论计算很好地解释该策略的逆区域选择性。该策略的主要优点是底物制备简洁, 铜催化剂廉价易得, 反应条件较温和, 生成的七元吲哚生物碱骨架十分有价值; 缺点是生成的生物碱骨架相对稳定, 其官能团的转化需要进一步探索。

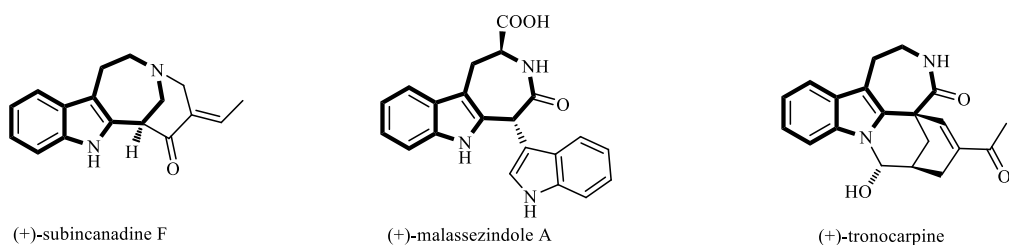


图 14 含氮杂草并吲哚生物碱骨架的代表性天然产物

Fig. 14 Representative natural products containing azepinoindole alkaloid skeleton

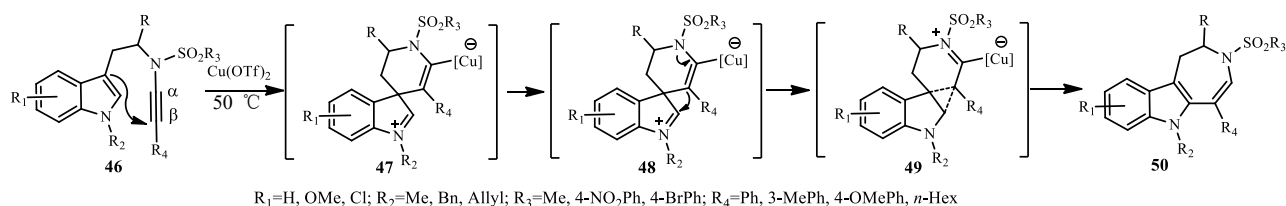


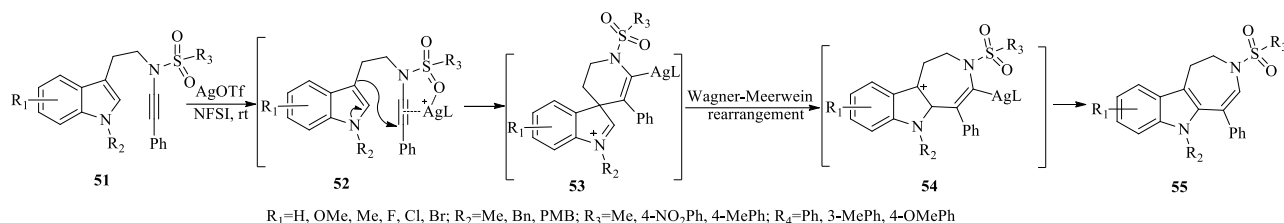
图 15 铜催化色胺炔酰胺构建氮杂草并吲哚生物碱骨架^[46]

Fig. 15 Construction of azepinoindole alkaloid skeleton from tryptamine-ynamide catalyzed by Cu (II)^[46]

5.2 银催化色胺炔酰胺构建氮杂草并吲哚生物碱骨架

2019 年, Pang 等^[47]发展了一种新型的 AgOTf/NFSI 催化体系, 该体系对水、空气稳定, 条件温和、区域选择性高、收率好, 具有很好的应用前景。该策略以 NFSI 作为配体调控 AgOTf 的活性从而更好地活化色胺炔酰胺底物 (51) 的碳碳三键, 由于磺酰基对银的配位作用, 吲哚 C-3 位进攻炔酰胺 β 位

产生螺环中间体 (53), 再经 Wagner-Meerwein 重排, 最后再进一步发生银的质子化以及芳构化构建出氮杂草并[4,5-*b*]吲哚骨架 (68, 图 16)。该策略的主要优点是底物制备简洁, NFSI 廉价易得, 首次被用作配体来调控银催化剂的活性, 拓展了其在有机合成中的用途, 反应条件十分温和, 易于操作; 缺点同样是生成的生物碱骨架相对稳定, 在相关吲哚生物碱类天然产物的合成中应用有待进一步探索。

图 16 银催化色胺炔酰胺构建氮杂苄并吲哚生物碱骨架^[47]Fig. 16 Construction of azepinoindole alkaloid skeleton from tryptamine-ynamide catalyzed by Ag(I)^[47]

从上述 2 个实例可以看出, 当色胺炔酰胺的末端为苯基或烷基时, 无论在铜催化或银催化条件下由于磺酰基对银的配位作用, 都会发生吲哚 C-2 位进攻炔酰胺的 β 位, 生成六元螺环亚胺中间体; 当体系中不存在任何亲核试剂, 就会很容易地发生 Wagner-Meerwein 重排反应, 导致碳碳键的[2,3]-迁移, 级联构建出罕见的氮杂苄并吲哚生物碱骨架, 为全合成含有该类母核的天然产物或活性分子提供了一种简便高效的方法和全新的研究策略。

6 结语与展望

天然产物的多样性结构和易于与生物大分子结合的特点, 决定了其在参与生命生理过程中所具有的无可比拟的优势, 这些都赋予了天然产物在新药研发中不可替代的重要地位, 天然产物是发现候选药物和药物先导结构的重要来源。然而天然产物种类繁多, 化学结构极其复杂多样, 往往天然来源不足, 限制了其成药性研究。为了解决天然来源不足的问题, 发展高效的合成策略从而大量、靶向的获得活性成分成为合成化学家极具挑战性和探索性的工作。吲哚生物碱是一类重要的天然产物, 往往具有新颖、复杂的结构特征以及潜在的生物活性, 因此, 发展有机合成新方法、新策略并开展此类天然产物的合成研究, 对深入开展相关天然产物及其新型类似物生物活性的研究, 都有重要科学意义。

随着合成化学家们的不断探索, 吲哚生物碱类天然产物的合成策略也在不断发展。目前主要采用光催化自由基串联环化、分子内氧化偶联、有机小分子催化的 Diels-Alder、不对称烯丙基取代等策略构建吲哚生物碱骨架并合成相关天然产物。色胺炔酰胺作为理想的合成砌块, 可以简洁高效地构建各种吲哚生物碱母核, 进而合成相关吲哚生物碱类天然产物。富电炔酰胺的碳碳三键可被酸、金、银、铜等催化剂活化, 从而被吲哚 C-3 位进攻发生环化反应。色胺炔酰胺环化过程的进攻方式一般分为 2 类: 一种

是电性效应主导的进攻 α 位的类型, 另一种是以配位效应主导的进攻 β 位的类型。色胺炔酰胺发生环化后级联分子内捕获、分子间捕获以及重排等过程, 可以快速构建出四环吲哚、 β -咔啉吲哚、螺环吲哚和氮杂苄并吲哚等重要的吲哚生物碱核心骨架。

在过去 10 年, 基于色胺炔酰胺合成吲哚生物碱类天然产物成为一个快速发展的合成领域。色胺炔酰胺作为一种新兴的合成砌块, 展现出独特的反应活性, 基于色胺炔酰胺的催化级联反应是一种高效、实用、原子经济性构建吲哚生物碱母核的合成策略, 在快速构建复杂吲哚生物碱骨架上展现出巨大的潜力, 具有广阔的开发应用前景。尽管合成化学家们在色胺炔酰胺领域已经取得了许多成就, 但仍有一些方面需要进一步提升和发展。如何进一步扩大合成策略的底物范围和官能团耐受性, 以及如何开发高对映选择性的合成策略, 这仍然是未来需要进一步研究的目标。除此之外, 色胺炔酰胺还未广泛应用于药物和天然产物活性成分的全合成或表全合成。

随着合成化学家的不断努力和合成技术的不断进步, 相信通过催化剂的手性配体或手性离子对调控和底物手性诱导等方法, 未来可以实现这些吲哚核心骨架的高对映选择性合成, 并且这些合成策略将被广泛应用于天然产物活性成分全合成及其活性研究和药物开发。基于色胺炔酰胺的天然产物合成策略将为合成多种有价值的吲哚生物碱类天然产物提供巨大潜力, 从而对发现先导化合物及创新药物的研发做出重大贡献。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 徐智, 吴德玲, 张伟, 等. 生物碱类化合物的研究进展 [J]. 广东化工, 2014, 41(17): 84-85.
- [2] 刘吉君, 郑盈盈, 李同荟. 生物碱类抗肿瘤药物的药理活性及合理用药 [J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(2): 178-179.

- [3] 娄楠, 王洋, 刘国雄, 等. 长春新碱对人骨肉瘤细胞的效应及其作用机制研究 [J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(6): 890-892.
- [4] 屈艳格, 陈军, 蔡宝昌. 土的宁的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(24): 247-251.
- [5] Newman D J, Cragg G M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019 [J]. *J Nat Prod*, 2020, 83(3): 770-803.
- [6] Kochanowska-Karamyan A J, Hamann M T. Marine indole alkaloids: Potential new drug leads for the control of depression and anxiety [J]. *Chem Rev*, 2010, 110(8): 4489-4497.
- [7] Stempel E, Gaich T. Cyclohepta[b]indoles: A privileged structure motif in natural products and drug design [J]. *Acc Chem Res*, 2016, 49(11): 2390-2402.
- [8] Wang Y S, Xie F K, Lin B, *et al.* Synthetic approaches to tetracyclic indolines as versatile building blocks of diverse indole alkaloids [J]. *Chemistry*, 2018, 24(54): 14302-14315.
- [9] Saya J M, Ruijter E, Orru R V A. Total synthesis of *Aspidosperma* and *Strychnos* alkaloids through indole dearomatization [J]. *Chemistry*, 2019, 25(38): 8916-8935.
- [10] Corey E J, Nicolaou K C. Efficient and mild lactonization method for the synthesis of macrolides [J]. *J Am Chem Soc*, 1974, 96(17): 5614-5616.
- [11] Corey E J, Eugene J, *et al.* Total synthesis of erythromycins. 4. Total synthesis of erythronolide B [J]. *J Am Chem Soc*, 1978, 100(14): 4620-4622.
- [12] Woodward R B, Logusch E, Nambiar K P, *et al.* Asymmetric total synthesis of erythromycin. 3. Total synthesis of erythromycin [J]. *J Am Chem Soc*, 1981, 103(11): 3215-3217.
- [13] Stürmer R, Ritter K, Hoffmann R W. A short, linear synthesis of (9S)-dihydroerythronolide A [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1993, 32(1): 101-103.
- [14] Myles D C, Danishefsky S J, Schulte G. Development of a fully synthetic stereoselective route to 6-deoxyerythronolide B by reiterative applications of the Lewis acid catalyzed diene aldehyde cyclocondensation reaction: A remarkable instance of diastereofacial selectivity [J]. *J Org Chem*, 1990, 55(5): 1636-1648.
- [15] Evans D A, Kim A S, Metternich R, *et al.* General strategies toward the syntheses of macrolide antibiotics. the total syntheses of 6-deoxyerythronolide B and oleandolide [J]. *J Am Chem Soc*, 1998, 120(24): 5921-5942.
- [16] Peng Z H, Woerpel K A. [3 + 2] Annulation of allylic silanes in acyclic stereocontrol: Total synthesis of (9S)-dihydroerythronolide A [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, 125(20): 6018-6019.
- [17] Muri D, Lohse-Fraefel N, Carreira E M. Total synthesis of erythronolide A by Mg(II)-mediated cycloadditions of nitrile oxides [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2005, 44(26): 4036-4038.
- [18] Liu X Y, Qin Y. Indole alkaloid synthesis facilitated by photoredox catalytic radical cascade reactions [J]. *Acc Chem Res*, 2019, 52(7): 1877-1891.
- [19] Ni D S, Wei Y, Ma D W. Thiourea-catalyzed asymmetric Michael addition of carbazolones to 2-chloroacrylonitrile: Total synthesis of 5,22-dioxokopsane, kopsinidine C, and demethoxycarbonylkopsin [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, 57(32): 10207-10211.
- [20] Wei Y, Zhao D, Ma D W. Total synthesis of the indole alkaloid (±)- and (+)-methyl *N*-decarbomethoxychanofrucosinate [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2013, 52(49): 12988-12991.
- [21] Jones S B, Simmons B, Mastracchio A, *et al.* Collective synthesis of natural products by means of organocascade catalysis [J]. *Nature*, 2011, 475(7355): 183-188.
- [22] Liang X, Zhang T Y, Zeng X Y, *et al.* Ir-catalyzed asymmetric total synthesis of (−)-communesin F [J]. *J Am Chem Soc*, 2017, 139(9): 3364-3367.
- [23] Evans G, Coste A, Jouvin K. Ynamides: versatile tools in organic synthesis [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2010, 49(16): 2840-2859.
- [24] DeKorver K A, Li H Y, Lohse A G, *et al.* Ynamides: A modern functional group for the new millennium [J]. *Chem Rev*, 2010, 110(9): 5064-5106.
- [25] Wang X N, Yeom H S, Fang L C, *et al.* Ynamides in ring forming transformations [J]. *Acc Chem Res*, 2014, 47(2): 560-578.
- [26] Dodd R H, Cariou K. Ketenimines generated from ynamides: Versatile building blocks for nitrogen-containing scaffolds [J]. *Chemistry*, 2018, 24(10): 2297-2304.
- [27] Zhou B, Tan T D, Zhu X Q, *et al.* Reversal of regioselectivity in ynamide chemistry [J]. *ACS Catal*, 2019, 9(7): 6393-6406.
- [28] Deutsch H F, Evenson M A, Drescher P, *et al.* Isolation and biological activity of aspidospermine and quebrachamine from an *Aspidosperma* tree source [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 1994, 12(10): 1283-1287.
- [29] Wang Y S, Lin J S, Wang X Y, *et al.* Brønsted acid-catalyzed tandem cyclizations of tryptamine-ynamides yielding ¹H-pyrrolo [2,3-*d*] carbazole derivatives [J]. *Chem A Eur J*, 2018, 24(16): 3913.
- [30] Zheng N, Chang Y Y, Zhang L J, *et al.* Gold-catalyzed intramolecular tandem cyclization of indole-ynamides:

- Diastereoselective synthesis of spirocyclic pyrrolidinoindolines [J]. *Chem Asian J*, 2016, 11(3): 371-375.
- [31] Matsuoka J, Kumagai H, Inuki S, *et al.* Construction of the pyrrolo [2,3-*d*] carbazole core of spiroindoline alkaloids by gold-catalyzed cascade cyclization of ynamide [J]. *J Org Chem*, 2019, 84(14): 9358-9363.
- [32] Allen J R F, Holmstedt B R. The simple β -carboline alkaloids [J]. *Phytochemistry*, 1980, 19(8): 1573-1582.
- [33] Herraiz T, Huang Z X, Ough C S. 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carboline-3-carboxylic acid and 1-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro- β -carboline-3-carboxylic acid in wines [J]. *J Agric Food Chem*, 1993, 41(3): 455-459.
- [34] Buckholtz N S. Neurobiology of tetrahydro- β -carbolines [J]. *Life Sci*, 1980, 27(11): 893-903.
- [35] Zhang Y S, Hsung R P, Zhang X J, *et al.* Brønsted acid-catalyzed highly stereoselective arene-ynamide cyclizations. A novel keteniminium Pictet-Spengler cyclization in total syntheses of (+/-)-desbromoarborescidines A and C [J]. *Org Lett*, 2005, 7(6): 1047-1050.
- [36] Liu C J, Sun Z H, Xie F K, *et al.* Gold(I)-catalyzed pathway-switchable tandem cycloisomerizations to indolizino [8,7-*b*] indole and indolo [2,3-*a*] quinolizine derivatives [J]. *Chem Commun*, 2019, 55(96): 14418-14421.
- [37] Kornet M J, Thio A P. Oxindole-3-spiropyrrolidines and -piperidines. Synthesis and local anesthetic activity [J]. *J Med Chem*, 1976, 19(7): 892-898.
- [38] Kaur M, Singh M, Chadha N, *et al.* Oxindole: A chemical prism carrying plethora of therapeutic benefits [J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 123: 858-894.
- [39] Numata A, Takahashi C, Ito Y, *et al.* Communesins, cytotoxic metabolites of a fungus isolated from a marine alga [J]. *Tetrahedron Lett*, 1993, 34(14): 2355-2358.
- [40] Dean D C, Nargund R P, Pong S S, *et al.* Development of a high specific activity sulfur-35-labeled sulfonamide radioligand that allowed the identification of a new growth hormone secretagogue receptor [J]. *J Med Chem*, 1996, 39(9): 1767-1770.
- [41] Wang Y S, Wang X Y, Lin J S, *et al.* Ynesulfonamide-based silica gel and alumina-mediated diastereoselective cascade cyclizations to spiro[indoline-3,3'-pyrrolidin]-2-ones under neat conditions [J]. *Adv Synth Catal*, 2018, 360(7): 1483-1492.
- [42] Liang G D, Ji Y J, Liu H R, *et al.* Silver triflate/*N*-fluorobenzenesulfonimide-catalyzed cycloisomerization of tryptamine-ynamide to spiro[indoline-3,4'-piperidine] induced by cation- π - π interactions between substrate and metal ligand [J]. *Adv Synth Catal*, 2020, 362(1): 192-205.
- [43] Liang G D, Pang Y D, Ji Y J, *et al.* Diastereoselective syntheses of spiro[indoline-3,4'-pyridin]-2-yl carbamates via AgOTf/Ph₃P-catalyzed tandem cyclizations of tryptamine-ynesulfonamides [J]. *J Org Chem*, 2020, 85(5): 3010-3019.
- [44] Cheng X Y, Duhaime C M, Waters S P. Total synthesis of the *Aspidosperma* alkaloid ($\pm$)-subincanadine F via a titanium-mediated intramolecular nucleophilic acyl substitution strategy [J]. *J Org Chem*, 2010, 75(20): 7026-7028.
- [45] Reyes-Gutiérrez P E, Torres-Ochoa R O, Martínez R, *et al.* Synthesis of azepino [4,5-*b*] indolones via an intermolecular radical oxidative substitution of *N*-Boc tryptamine [J]. *Org Biomol Chem*, 2009, 7(7): 1388-1396.
- [46] Li L, Chen X, Wang Z, *et al.* Reversal of regioselectivity in catalytic arene-ynamide cyclization: Direct synthesis of valuable azepino [4,5-*b*] indoles and β -Carbolines and DFT calculations [J]. *ACS Catal*, 2017, 7(6): 4004-4010.
- [47] Pang Y D, Liang G D, Xie F K, *et al.* *N*-Fluorobenzenesulfonimide as a highly effective Ag(I)-catalyst attenuator for tryptamine-derived ynesulfonamide cycloisomerization [J]. *Org Biomol Chem*, 2019, 17(8): 2247-2257.

[责任编辑 崔艳丽]