

• 方药研究 •

吲哚生物碱 Luteoride A 的全合成研究

李俊杰^{1,2}, 吴珍珍^{1,2}, 宋进婕^{1,2}, 雷 婷^{1,2*}, 江世智^{1,2}

(1. 大理大学药学院, 云南 大理 671000;

2. 云南省滇西抗病原植物资源筛选研究重点实验室(培育), 云南 大理 671000)

摘要: Luteoride A 是一种具有潜在生物活性的吲哚生物碱, 因其 3 位和 7 位分别具有天然产物中不常见的(E)肟基侧链和反式异戊二烯基团而引起了广泛关注。利用原子经济性、高区域选择性和立体选择性(E-异构体)的形式烷基化反应和新型 Heck-dehydration 反应, 提出了一种简单高效合成 Luteoride A 的方法, 仅用 1 个关键反应步骤, 总收率为 78%。

关键词: 吲哚生物碱; Luteoride A; Heck-dehydration 反应; 全合成

中图分类号: R284.3

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2025)05-0045-09

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2025.05.008

Total Synthesis of Indole Alkaloid Luteoride A

LI Junjie^{1,2}, WU Zhenzhen^{1,2}, SONG Jinjie^{1,2}, LEI Ting^{1,2}, JIANG Shizhi^{1,2}

(1. School of Pharmacy, Dali University, Dali 671000, China; 2. Key Laboratory of Screening and Research of Resistant Plant Resources in Western Yunnan, Yunnan Province(In the Cultivation Stage), Dali 671000, China)

ABSTRACT: Luteoride A is a potentially bioactive indole alkaloid, which has attracted much attention due to its presence at site 3 and site 7 of (E) oxime group and transisoprene group, which are not common in natural products, respectively. A simple and efficient method for the synthesis of Luteoride A with only one key reaction step and a total yield of 78% was proposed by using atomic economy, high regional selectivity and stereoselectivity (e-isomer) formal alkylation reaction and novel Heck-dehydration reaction.

KEY WORDS: indole alkaloids; Luteoride A; Heck-dehydration reaction; total synthesis

吲哚生物碱^[1]是一类含有吲哚环(吲哚或者二氢吲哚)的化合物, 属于生物碱中结构较为复杂的一类, 其数量约占目前已知生物碱总量的 25%。据报道, 吲哚生物碱多具有抗炎^[2]、抗肿瘤^[3]、抗病毒^[4]、抗抑郁^[5]、抗胆碱^[6]、抗高血压^[7]、止吐^[8]和抑菌^[9]活性。

Luteoride A 是由日本学者^[10]从 SBHA 诱导的黄曲霉菌中首次分离得到的次生代谢物, 同时分离得到的还有 Luteoride B 和 Luteoride C, 遗憾的是 Luteoride A 在自然界中含量极少, 最初分离出的量仅为 3.2 mg, 不足以进行结构-活性关系和生物学研究, 因

此对其进行简单高效的合成, 可为后续研究提供有力支撑。

张勇慧课题组^[11]分离得到与 Luteoride A 结构高度相似的化合物 Luteoride E, 发现其具有良好的活性, 而 Luteoride A、Luteoride B 同 Luteoride E 在结构上具有高度相似性, 因此推断 Luteoride A、Luteoride B 两个化合物存在潜在的药理活性。Luteoride A 是一个 3 位含(E)-肟基侧链, 7 位具有异戊二烯基团的化合物, 其令人着迷的结构特征以及潜在的药理活性, 促使我们开发一种实用的方法来合成这种有吸引力

基金项目: 国家自然科学基金项目(22361002); 云南省地方本科高校基础研究联合专项-面上项目(202101A0070315); 云南省科技厅基础研究专项-面上项目(202201AT070175)

作者简介: 李俊杰(1997-), 男, 在读硕士研究生, E-mail: 1577075919@qq.com

* **通信作者:** 雷 婷(1985-), 女, 副研究员, 研究方向: 药物化学, E-mail: leiting@dali.edu.cn

的吲哚生物碱。总体策略是利用原子经济性、高区域选择性和立体选择性(E-异构体)的形式烷基化反应和新型 Heck-dehydration 反应提出一种简单高效的合成方法。对 Luteoride A 的合成研究能为该结构类型化合物的构效关系研究和其分子生物学层面的作用机制研究打下坚实的物质基础。

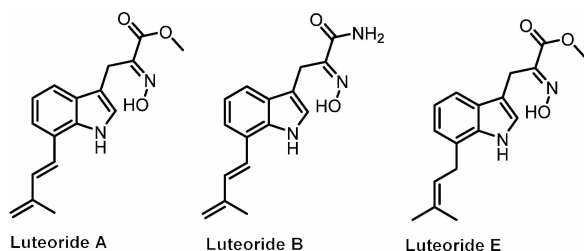


图 1 化合物 Luteoride A、Luteoride B、Luteoride E 的结构

1 实验仪器及试剂

1.1 实验仪器 仪器:OSB-2200 型旋转蒸发器(东京理化器械株式会社);FA2104 型电子天平(上海舜宇恒平科学仪器有限公司);可加热型磁力搅拌器(北京大龙兴创实验仪器有限公司);OSB-2200 EYELA 油浴锅(上海爱朗仪器有限公司);AVANCE-III(400 MHz)型核磁共振仪(Bruker 公司);DLSB-5L/30 型低

温冷却液循环泵(巩义市予华仪器有限责任公司);Compact QTOF 型质谱仪(Bruker 公司);Nexus FT/IR 型红外光谱仪(Thermo Nicolet 公司)。

1.2 实验试剂 所使用的试剂主要有 7-溴吲哚、盐酸羟胺、碳酸钠、三乙胺、N,N-二环己基甲胺、醋酸钨、三(邻甲基苯基)膦、N,N-二甲基甲酰胺、2,6-二叔丁基对甲酚、2-甲基-3-丁烯-2-醇等。所有的溶剂在使用前均进行了标准的方法纯化和干燥。(THF: 用 CaH_2 回流重蒸后再用 LiAlH_4 回流后蒸出并去气;甲醇、乙腈、三乙胺、1,4-二氧六环等沸点较低的溶剂均是加入 CaH_2 回流后蒸出并去气;DMF、甲苯等高沸点溶剂是加入 CaH_2 回流后通过减压蒸馏的方式进行重蒸并去气;2-甲基-3-丁烯-2-醇仅去气,不需重蒸。)

2 Luteoride A 的逆合成路线分析及合成路线设计

Luteoride A 是化合物 1-4 与化合物 3 经过 Heck 偶联继而脱水得到, 化合物 1-4 由化合物 1-3 与化合物 1-2 在吲哚环 3 位通过杂原子 D-A 反应然后重排得到, 化合物 1-2 由化合物 1-1 经过 N-OH 化得到。根据逆合成分析,我们设计了以下全合成路线。

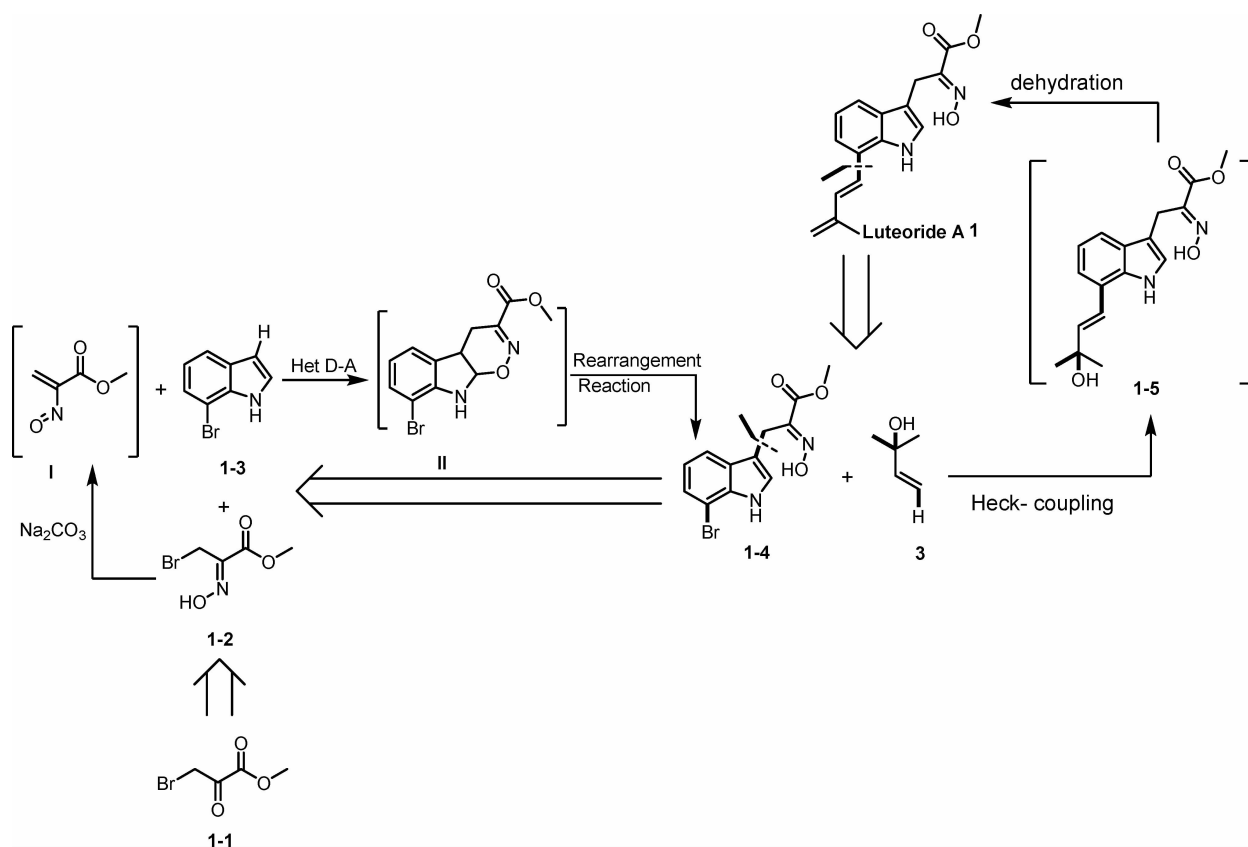


图 2 Luteoride A 的逆合成路线

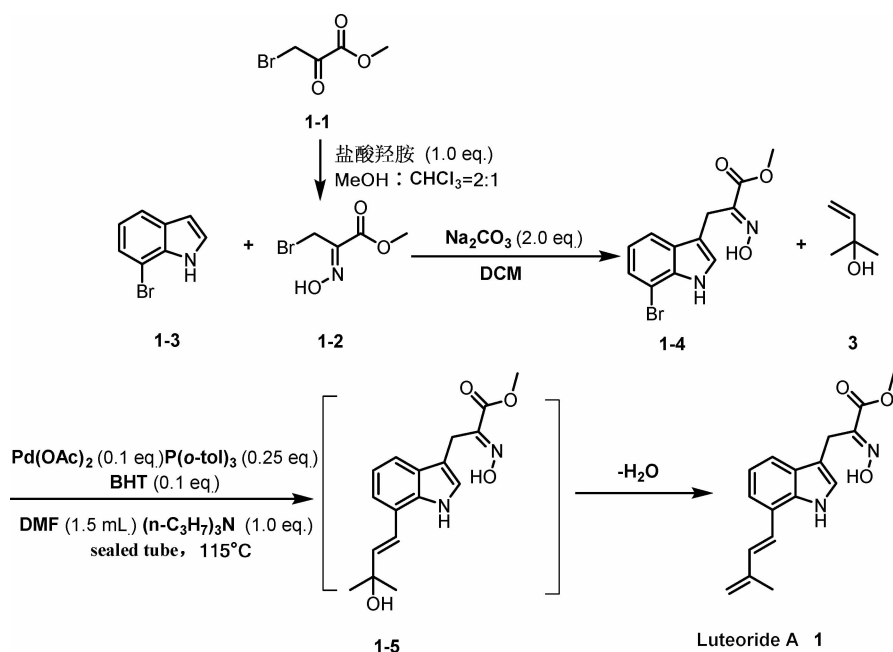
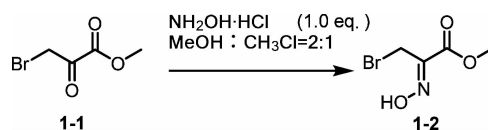
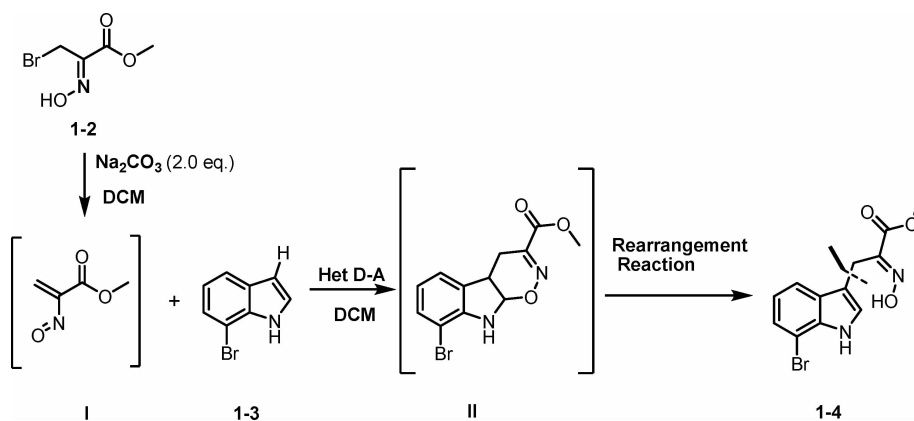


图 3 Luteoride A 的全合成路线

2.1 化合物 **1-2** 的制备 文献[12-17]表明, 羰基化合物进行 N-OH 化时, 生成的化合物是(Z)-肟基结构, 而我们的目标产物 Luteoride A 其 3 位侧链的肟基结构是(E)-式。查阅文献后发现, 吡啶环 3 位与化合物 **1-2** 含有的 (Z)-肟基结构发生杂原子 D-A 反应, 后经过化学键断裂重排生成我们需要的含有 (E)-肟基结构的化合物且不会在后续的反应过程中发生构型的转化, 参见图 4。因此我们选择先将化合物 **1-1** 进行 N-OH 化, 生成化合物 **1-2**, 之后再将其引入到吡啶 3 位。化合物 **1-2** 由化合物 **1-1** 的 α -羰基与盐酸羟胺在氯仿甲醇溶液中常温反应 24 h, 以 87% 的收率得到。

图 4 化合物 **1-2** 的制备

2.2 化合物 **1-4** 的制备^[13-17] 化合物 **1-2** 与无水 Na_2CO_3 在 DCM 溶液中反应生成杂原子共轭二烯中间体 I, 然后与化合物 **1-3** 发生杂原子 D-A 反应。作为缺电子结构杂原子共轭二烯中间体 I 与普通“亲双烯体”发生 D-A 反应存在一定难度, 由于吡啶环 3 位电子云密集电负性较高, 可以较好地完成与缺电子杂原子“双烯体”的 D-A 反应生成中间体 II, 在接下来的重排反应中, 中间体 II 发生 C-O 键断裂形成 (E)-肟基结构, 以 82% 的产率生成化合物 **1-2**。

图 5 化合物 **1-4** 的制备

2.3 经分子间 Heck 反应引入反式异戊二烯基团

在合成 Luteoride A 过程中, 根据实验室以往探索的经验^[18-19], 选择初始条件 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(o\text{-tol})_3$ 为催化体系, 化合物 **1-4** 和化合物 **3** 作为底物, Et_3N 作碱, 在反应溶剂 DMF 中, 通过 Heck 反应经过氧化插

入和还原消除生成中间体化合物 **1-5** 然后脱水, 从而引入异戊二烯基团, 最终获得吡啶 7-位含有异戊二烯基团的化合物 **1** Luteoride A。

初始路线探索成功后, 我们尝试对不同的温度、时间、催化剂、配体、溶剂和碱进行优化筛选。

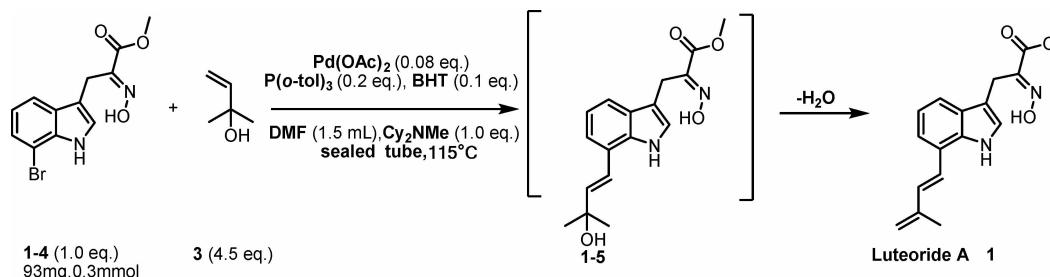


图 6 经分子间 Heck 反应引入反式异戊二烯基团

3 反应条件优化

3.1 温度的筛选 由于温度对 Heck 反应的偶联影响较大, 根据实验室前期对 Indiacen A^[18]和 TMC-205 及其类似物^[19]的全合成经验, 我们开展了对 Luteoride A 的合成条件探索, 从 95 °C、105 °C、115 °C 和 125 °C 4 个温度进行实验条件筛选, 反应结果显示随着温度的升高原料逐渐减少, 偶联中间体减少, 终产物 Luteoride A 增多, 当温度升至 125 °C 时, 终产物产率未

见明显上升且原料回收产率未见明显降低, 因此确定最佳温度为 115 °C。在 115 °C 的条件下 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 更容易被 $\text{P}(o\text{-tol})_3$ 活化后生成零价钯, 具有催化活性的 $\text{Pd}(0)$ 能够氧化添加到 C-Br 键上, Luteoride A 前体化合物 **1-4** 与零价钯进行氧化加成后在 115 °C 条件下使化合物 **3** 更容易迁移插入生成偶联中间体, 影响反应速率和反应产率的关键步骤。因此, 选定 115 °C 为反应温度, 后续反应以该温度为基础进行探索。

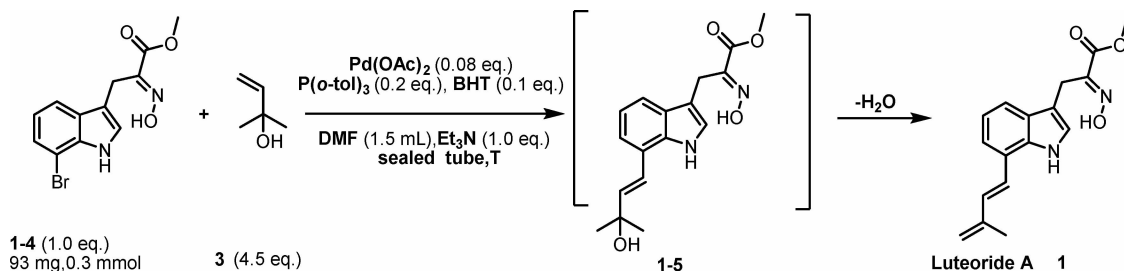


图 7 不同温度条件下 Luteoride A 的合成路线图

表 1 Luteoride A 的合成温度条件探索

Entry	Variable	Time [h]	R.S.M. (1-4)%	Yield (1-5)%	Yield (1)%
1	95 °C	6	20	31	43
2	105 °C	6	12	—	80
3	115 °C	6	—	—	92
4	125 °C	6	—	—	78

注: 表中原料、中间体和产物收率均为分离收率

3.2 反应时间的筛选 在确认反应的最佳温度后, 开展对反应时间的探索, 期望以最低能耗达到最好的

反应效果。以 4 h、6 h、8 h 进行反应, 发现 6 h 效果最好, 没有原料剩余, 产物生成量最多。反应 4 h 原料有剩余, 但通过 6 h 和 8 h 终产物产率和原料回收产率对比发现, 随着时间的延长, 终产物产率未见明显提升, 甚至有所降低, 推测终产物生成以后, 随着反应时间的延长, Luteoride A 结构中的异戊二烯基团, 会在高温下发生聚合反应, 从而导致终产物产率的降低。通过延长反应时间无法继续提高终产物产率, 且未见偶联中间体, 说明偶联以后的脱水反应进行得较快并且进行的比较完全。因此再次确认限制 Luteoride A 的 Heck 偶联-脱水产率的关键在于 Heck 偶联步骤, 选定 6 h 为最佳反应时间。

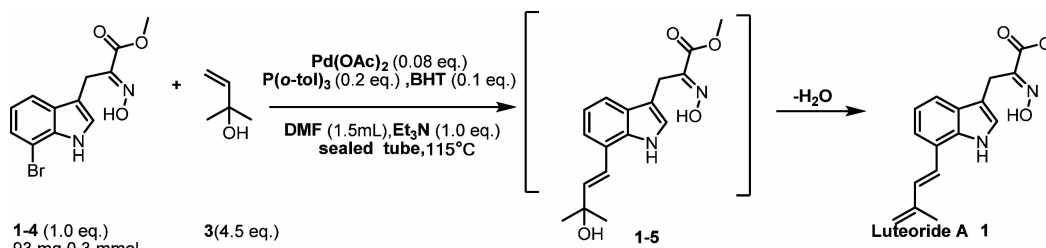


图8 不同反应时间条件下 Luteoride A 的合成路线图

表2 Luteoride A 的合成时间条件探索

Entry	Variable	R.S.M.(1-4)%	Yield(1-5)%	Yield(1)%
1	4 h	16	—	80
2	6 h	—	—	92
3	8 h	—	—	79

注:表中原料、中间体和产物收率均为分离收率

3.3 钯催化剂的筛选 钯参与的化学反应类型丰富、应用广泛,在有机化学中占有重要地位。在有机合成中,经常使用钯(II)盐和钯(0)配合物。Pd(II)化合物主要用作氧化剂或者是钯(0)配合物的前体,少数在反应中直接做催化剂,像 PdCl₂ 和 Pd(OAc)₂ 是比较稳定且常见的钯(II)盐。Pd(0)配合物常被用作催化剂但是因其不稳定,极易变质,因此通常在反应中由 Pd(II)盐进行转化得到。

使用最初条件 Pd(OAc)₂/P(o-tol)₃ 催化体系,发现可以以 92% 的收率得到的目标产物,因此继续选用常见的 Pd(II)盐: PdCl₂, 发现 PdCl₂ 在反应过程中,偶联速度较 Pd(OAc)₂ 明显降低。尝试使用 Pd(TFA)₂, 发现其虽与 Pd(OAc)₂ 结构比较相似,但在实际反应中氧化插入的效果不如 Pd(OAc)₂, 反应产率仅为 70% 左右。

尝试使用 Pd(0) 催化剂, 常见的较为稳定的 Pd(0) 盐是含有 dba 的 Pd₂(dba)₃ 和 Pd₂(dba)₃·CHCl₃, 目标产物产率为 80% 左右。使用 Pd₂(dba)₃ 这类螯合配体的 Pd(0) 催化剂后, 我们使用了膦配体稳定的 Pd(PPh₃)₄ 作催化剂, 虽然 Pd(PPh₃)₄ 是配位饱和的 Pd(0) 配合物, 但是它对光敏感, 在空气中不稳定, 因此使用的时候要快速准确称取, 防止其变质。实验结果显示, Pd(PPh₃)₄ 作为催化剂的活性较低, 未发生 Heck 氧化插入的偶联反应。

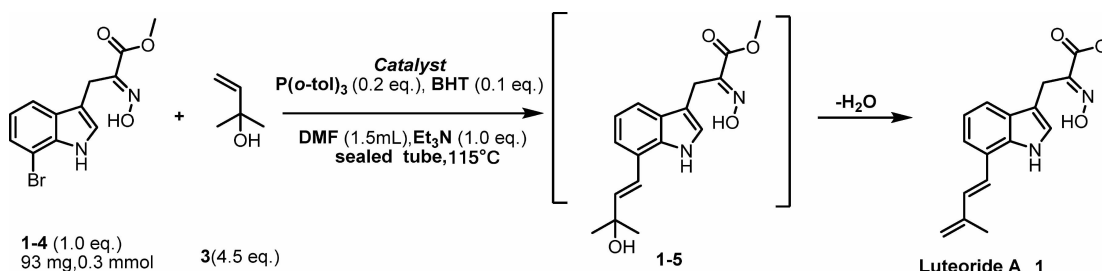


图9 应用不同钯催化剂合成 Luteoride A 的路线图

表3 不同钯催化剂对反应条件的影响

Entry	Variable	Time [h]	R.S.M. (1-4)%	Yield (1-5)%	Yield (1)%
1	Pd(OAc) ₂	6	—	—	92
2	PdCl ₂	6	24	—	72
3	Pd ₂ (dba) ₃ (0.05eq.)	6	17	—	78
4	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ (0.05eq.)	6	15	—	82
5	Pd(TFA) ₂	6	23	—	73
6	Pd(PPh ₃) ₄	6	74	20	—
7	Pd/C	6	35	10	40

注:表中原料、中间体和产物收率均为分离收率

Pd(PPh₃)₄ 反应未成功, 我们又尝试使用非均相 Pd 试剂 Pd/C 来进行 Heck 反应, 发现仅能以 40% 的收率得到产物, 说明 Pd/C 在 Heck 反应中的效果不佳。综上所述, Pd(OAc)₂ 是最优钯源。

3.4 配体的筛选 配位膦不直接参与催化反应, 但是在反应中能够稳定 Pd(0) 中间体, 使之不聚合成“钯黑”析出, 而使钯催化剂在整个反应过程中可以循环使用。不同的配体稳定 Pd(0) 中间体的效果不同。我们在考察催化反应的最佳条件时, 尽可能多地测试具有不同空间效应和给电子性的膦配体的反应活性。为此我们以 Pd(OAc)₂ 为钯源, DMF 为溶剂, 在 115 °C 反应 6 h 的条件下, 筛选了不同骨架的配体。

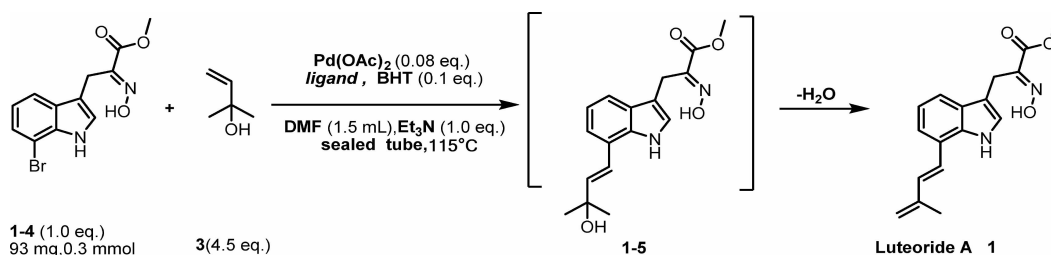


图 10 应用不同配体合成 Luteotide A 的路线图

表 4 不同配体对反应条件的影响

Entry	Variable	Time [h]	R.S.M. (1-4)%	Yield (1-5)%	Yield (1)%
1	P(o-tol) ₃	6	—	—	92
2	PPh ₃	6	38	29	21
3	P(t-Bu) ₃	5	—	—	91
4	X-Phos	4	11	—	78
5	DPPE	6	46	—	53
6	DPPP	6	37	—	57
7	DPPB	6	15	10	71
8	DPEphos	6	47	—	41

注:表中原料、中间体和产物收率均为分离收率

首先,我们按照最初的条件对膦配体进行了一系列的筛选,结果发现,P(o-tol)₃产率可达92%。然后选择与它结构相似但更为常见的PPh₃作配体,结果发现其Heck偶联效果较差,脱水的速率也变慢,推测是因为P(o-tol)₃中的邻甲苯基较PPh₃中的苯基电子云密度大而影响膦钯配位。

尝试过PPh₃发现反应效果不好以后,我们转向含有电子云密度更大的呋喃环的P(2-furyl)₃的探索,结果发现,电子云密度过大也会影响Heck的氧化插入,使反应不能顺利进行。

考虑到空间位阻和电子云密度对反应产生的影响,尝试使用体积大、电子含量高的配体,P(t-Bu)₃是给电子量很大的膦配体,也是一种空间要求较高的配体,可以达到与P(o-tol)₃相近的91%的产率,并且其反应时间缩短到5 h,但由于P(t-Bu)₃极其不稳定,容易发

生氧化、分解等反应,导致后处理过程中出现困难。

X-Phos是空间位阻更大的单齿膦配体,以78%的收率得到目标产物。此前发现配合物催化剂的P-M-P咬角对反应的影响很大,而二齿膦配体种类丰富、可调节的区间较大。因此,在后面的过程中,我们重点筛查了一系列双齿膦配体。如DPPE、DPPP和DPPB。实验过程发现DPPB反应效果最好,产物收率为71%,而随着碳链的缩短配合物催化剂P-M-P咬角发生变化,DPPE和DPPP的反应收率逐渐减少,分别为57%和45%。最后,对轴手性的骨架进行了筛选,DPEphos仅以41%的产率得到目标产物,且Heck偶联速度较慢。最终,选择以P(o-tol)₃作为最优配体。

3.5 溶剂的筛选 在确定最优膦为P(o-tol)₃后,对溶剂进行了一系列的探索。首先选择了常用于Heck反应的偶极非质子溶剂DMF。后来又尝试使用与

表 5 Luteotide A 的合成溶剂条件筛选

Entry	Variable	Time [h]	R.S.M. (1-4)%	Yield (1-5)%	Yield (1)%
1	DMF	6	—	—	92
2	CH ₃ CN	6	19	—	65
3	DMA	6	—	—	89
4	NMP	6	21	—	76
5	DME	6	46	—	49
6	DMSO	6	27	—	53
7	THF	6	88	8	—

注:表中原料、中间体和产物收率均为分离收率

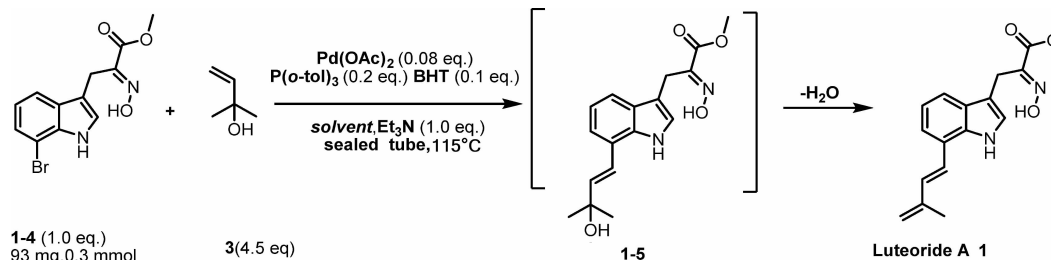


图 11 应用不同溶剂合成 Luteotide A 的路线图

DMF 类似的含氮溶剂: DMA 和 NMP, 反应效果都很好, 不仅体现在 Heck 偶联过程, 也体现在脱水过程。此外, 尝试使用 CH₃CN、DME、DMSO 等溶剂, 产率发生了明显的下降, 且均有原料剩余。后续陆续使用了醚类溶剂: THF, 未见偶联中间体生成。因此, 最终确定 DMF 为最优溶剂。

3.6 碱的筛选 通过前期对碱的用量进行筛选发现 1.1 eq. 的碱和 0.9 eq. 的碱反应效果均不如 1.0 eq. 的碱。当碱的量超过 1.0 eq. 时, 同样的反应温度和反应时间, 反应中的偶联中间体明显增多, 说明碱用量过

大时, 会明显抑制后续反应中的脱水过程。

对碱的种类进行筛选结果表明: Et₃N, (*n*-C₃H₇)₃N, (*n*-C₈H₁₇)₃N, DIPEA 这些常见的三烷基胺类可以达到较为理想的反应效果, 产率大于 80%, 三乙胺甚至可达 92%。然而我们惊奇地发现, 空间位阻较大的 (Cy)₂NMe 作为碱进行反应的时候, 产率可达 94%。另外, DBU 能以 62% 的收率得到目标产物。因此反应使用常见的价格便宜且无毒的 (Cy)₂NMe 做此 Heck 反应中所用的有机碱, 可以更好对目标产物实现绿色高效合成。

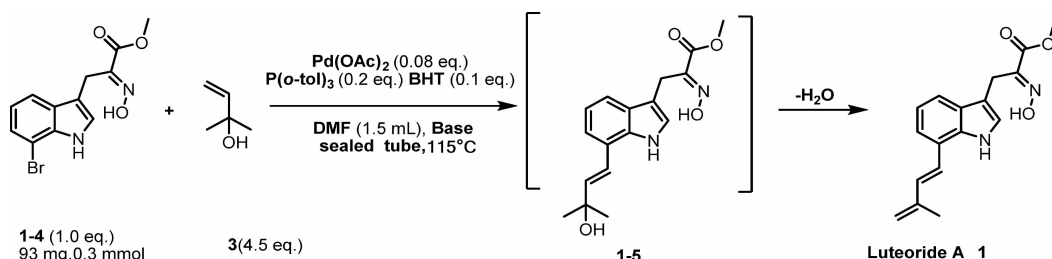


图 12 应用不同碱合成 Luteoride A 的路线图

表 6 不同碱对反应条件影响

Entry	Variable	Time [h]	R.S.M. (1-4)%	Yield (1-5)%	Yield (1)%
1	Et ₃ N	6	—	—	92
2	(<i>n</i> -C ₃ H ₇) ₃ N	6	11	—	83
3	(<i>n</i> -C ₈ H ₁₇) ₃ N	6	6	7	83
4	DIPEA	6	—	—	86
5	(Cy) ₂ NMe	6	—	—	94
6	DBU	6	—	19	62

注: 表中原料、中间体和产物收率均为分离收率

4 化合物合成的操作过程及数据表征

4.1 化合物 1-2 的制备 室温下, 将溴代丙酮酸甲酯 1-1 (17.7 mL, 165.8 mmol, 1.0 eq.) 加入至三氯甲烷 (335 mL) 和甲醇 (221 mL) 的混合液中充分搅拌 5 min 后, 加入盐酸羟胺 (10.7 g, 165.8 mmol, 1.0 eq.)。在室温条件下将反应液搅拌 18 h, TLC 监测, 原料反应完全, 然后以 30 °C 旋转蒸发浓缩混合物 (不要使溶剂完全旋转干燥)。浓缩液用 300 mL DCM 稀释, 后依次用 0.1 N HCl (1 × 30 mL), 水 (2 × 30 mL) 和饱和氯化钠水溶液 (1 × 30 mL) 洗涤有机相, 然后用 300 mL DCM 依次萃取水相, 合并有机相后, 用无水 Na₂SO₄ 干燥、过滤、浓缩, 溶剂蒸发后得到产物 1-2 (28.3 g,

87%) 为白色固体, 不需要进一步的纯化。

¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆) δ 4.39 (d, 2H), 3.82 (s, 3H)。

¹³C NMR (101 MHz, Acetone-d₆) δ 162.7, 147.5, 51.9, 15.9。

4.2 化合物 1-4 的制备 在室温下, 将化合物 1-2 (10.0 g, 51 mmol, 1.0 eq.) 用 DCM (110 mL) 溶解后, 在 3 h 以上的时间中逐滴缓慢加入至用 DCM (110 mL) 溶解后的化合物 1-3 (7-溴吡啶) (20.0 g, 102 mmol, 2.0 eq.) 的悬浊液中, 充分搅拌后, 将碳酸钠 (10.8 g, 102 mmol, 2.0 eq.) 在 2 h 内均匀地分成 4 份加入到混合液中。搅拌 10 h 后, 用 200 mL DCM 稀释反应液, 依次用水 (2 × 20 mL) 和饱和氯化钠水溶液 (1 × 20 mL) 洗涤有机相, 然后用 200 mL DCM 依次萃取水相, 合并有机相后, 用无水 Na₂SO₄ 干燥、过滤、浓缩。经柱层析 (PE:EA = 5:1~3:1) 纯化, 得到化合物 1-4 (13.0 g, 收率 82%)。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.47 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.72 (dt, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.01 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H)。

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-d) δ 163.7, 151.2, 134.5, 128.3, 124.4, 124.1, 120.7, 118.5, 110.7, 104.6,

52.8, 20.4.

4.3 Heck–dehydration 反应实验操作 在氮气环境下, 向干燥的封管中依次加入磁力搅拌子, 化合物 **1–4** (93.0 mg, 0.3 mmol, 1.0 eq.), Pd(OAc)₂ (5.40 mg, 0.024 mmol, 0.08 eq.), P(*o*-tol)₃ (18.30 mg, 0.06 mmol, 0.20 eq.), BHT (6.6 mg, 0.03 mmol, 0.1 eq.), 然后在密封状态下用油泵抽气换气 3 次, 将封管中的气体置换为氮气后依次加入 DMF (1.5 mL), N,N'-二环己基甲胺 (64.0 μL, 0.30 mmol, 1.0 eq.), 1,1-二甲基烯丙醇 (141 μL, 1.35 mmol, 4.5 eq.), 然后移至 115 °C 的油浴锅中, 反应 6 h, 反应期间不定时 TLC 监测。待反应结束后, 加入饱和 NaHCO₃ 溶液搅拌约 5 min 后用硅胶短柱过滤, 加乙酸乙酯 50 mL 稀释, 依次用水 (5 × 10 mL), 饱和氯化钠水溶液 (1 × 10 mL) 洗涤有机相, 然后用 50 mL 乙酸乙酯依次萃取水相, 合并有机相后, 用无水 Na₂SO₄ 干燥、过滤、浓缩。经柱层析 PE: EA = 5:1~1:1 纯化, 得到终产物 **1** (84.1 mg, 94%)。

¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆) 11.44 (1H, br s), 10.39 (1H, br s), 7.72 (1H, br d, 7.7), 7.34 (1H, br d, 7.3), 7.14 (1H, d, 2.2), 7.06 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.03 (1H, dd, 7.7, 7.3), 5.13 (1H, s), 5.08 (1H, s), 4.12 (2H, s), 3.82 (3H, s), 2.01 (3H, s)。

¹³C NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆) δ 165.2, 151.9, 143.4, 135.3, 132.3, 129.0, 125.4, 124.7, 122.0, 120.0, 119.3, 119.2, 117.2, 110.6, 52.2, 20.8, 18.7。

IR (KBr): 3332, 3050, 2944, 2346, 1705, 1438, 1340, 1206, 1106, 1013, 894, 799, 728, 670, 466 cm⁻¹。

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₇H₁₇N₂O₃ [M-H]⁺ 297.1246, found 297.1245。

5 结论

从原料 7-溴吲哚出发通过杂原子 D-A 反应然后重排, 再经过 Heck 偶联-脱水来简捷高效合成 3 位含有天然产物中不常见的 (E)-脞基侧链、7 位含有反式异戊二烯基团的化合物 Luteoride A, 仅用 1 个关键反应步骤。

总体策略是通过构建含有 (Z)-脞基的侧链, 并将此侧链通过杂原子 D-A 反应引入 7-溴吲哚的 3-位来构建含有 (E)-脞基结构的反应前体, 继而通过 Heck 反应, 将反应前体在催化剂醋酸钯、膦配体邻甲基三苯基膦、N,N'-二环己基甲胺的作用下, 用 DMF

作溶剂, 并加入阻聚剂 BHT, 与烯醇发生 Heck 偶联-脱水反应在吲哚 7 位引入反式异戊二烯基团, 生成目标产物 Luteoride A。通过无保护基团和氧化还原经济策略, 采用原子经济性、高区域选择性和立体选择性高的实用 Heck 脱水反应来实现 Luteoride A 的简捷高效合成。该合成路线后续可以扩展到 Luteoride B 以及相类似的化合物合成, 利于进行化合物构效关系以及生物学方面的研究。

参考文献:

- [1] WANG H, GANESAN A. A biomimetic total synthesis of (-)-spirotryprostatin B and related studies[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2000, 65(15): 4685–4693.
- [2] YUAN H L, ZHAO Y L, QIN X J, et al. Anti-inflammatory and analgesic activities of Neolamareckia cadamba and its bioactive monoterpenoid indole alkaloids[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2020, 260: 113103.
- [3] GAO Y, OSMAN S, KOIDE K. Total synthesis and biological studies of TMC-205 and Analogues as anticancer agents and activators of SV40 promoter[J]. ACS Medicinal Chemistry Letters, 2014, 5(8): 863–867.
- [4] DUARTE P, CUADRADO A, LEON R. Monoamine oxidase inhibitors: from classic to new clinical approaches[J]. Reactive Oxygen Species, 2020: 229–259.
- [5] ARENS A M, KEARNEY T. Adverse effects of physostigmine[J]. Journal of Medical Toxicology, 2019, 15(3): 184–191.
- [6] 马丽媛, 吴亚哲, 陈伟伟. 中国心血管病报告 2018 要点介绍[J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(8): 712–716.
- [7] ZHU W B, BAO X L, REN H, et al. N-Phenyl indole derivatives as AT1 antagonists with anti-hypertension activities: design, synthesis and biological evaluation[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2016: 161–178.
- [8] HOSSAIN M M, UL J R, RASHID M A. Studies of degradation kinetics of a 5-HT₃ antagonist, ramosetron hydrochloride: effects of temperature[J]. Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences, 2018, 17(2): 167–173.
- [9] WEI X, YANG J, MA H X, et al. Antimicrobial indole alkaloids with adductive C9 aromatic unit from *Gelsemium elegans*[J]. Tetrahedron Letters, 2018, 59(21): 2066–2070.
- [10] ASAI T, YAMAMOTO T, OSHIMA Y. Histone deacetylase

- lase inhibitor induced the production of three novel prenylated tryptophan analogs in the entomopathogenic fungus, *Torrubiella luteorostrata*[J]. Tetrahedron Letters, 2011, 52(52):7042–7045.
- [11] LIU M, SUN W, WANG J, et al. Bioactive secondary metabolites from the marine-associated fungus *Aspergillus terreus*[J]. Bioorganic Chemistry, 2018, 80:525–530.
- [12] GILCHRIT T L, LINGHAM, ROBERTS T G. Ethyl 3-bromo-2-hydroxyiminopropanoate, a reagent for the preparation of ethyl esters of α -amino acids[J]. Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 1979 (23):1089–1090.
- [13] LEONHARDT M, SELLMER A, KRAMER O H, et al. Design and biological evaluation of tetrahydro- β -carboline derivatives as highly potent histone deacetylase 6 (HDAC6) inhibitors[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2018, 152:329–357.
- [14] PRASITPAN N, JOHNSON M E, CURRIE B L. 5-Bromo-DL-tryptophan and protected intermediates for peptide synthesis[J]. Synthetic Communications, 1990, 20(22):3459–3466.
- [15] PARK K, GOPALSAMY A, APLASCA A, et al. Synthesis and activity of tryptophan sulfonamide derivatives as novel non-hydroxamate TNF- α converting enzyme(TACE) inhibitors[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2009, 17(11):3857–3865.
- [16] PANICE M R, LOPES S M M, FIGUEIREDO M C, et al. New 3-tetrazolyl- β -carbolines and β -carboline-3-carboxylates with anti-cancer activity[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2019, 179:123–132.
- [17] PEREIRA R, BENEDETTI R, PEREZ-RODRIGUEZ S, et al. Indole-derived psammaphin A analogues as epigenetic modulators with multiple inhibitory activities[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2012, 55(22):9467–9491.
- [18] LI T, SONG J, WANG L, et al. A simple and efficient total synthesis of anticancer indole alkaloids TMC-205 and its analogues[J]. Tetrahedron Letters, 2021, 74:153137.
- [19] GONG X S, BAI M J, LU G D, et al. Total synthesis of murraol, (E)-Suberenol and toward the collective total synthesis of exotines A, cnidimonins A–Cetc[J]. Tetrahedron, 2022, 126:133061.
- (收稿日期:2023–12–20)

(上接第 28 页)

参考文献:

- [1] 郑宏良, 李孟, 陈世彩. 再论声带麻痹诊治关键问题[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2024, 38(10):891–896.
- [2] 许栋岳, 李克勇. 单侧声带麻痹的病因及治疗[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30(5):423–426.
- [3] SADOUGHI B, ANDREADIS K. Evaluation of laryngeal motor neuropathy using transcranial magnetic stimulation-mediated evoked potentials[J]. The Laryngoscope, 2022, 132(Suppl 10):1–12.
- [4] 程丽宇, 徐文, 李赞, 等. 声带麻痹与环杓关节脱位临床特征分析[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2015, 23(4):367–371.
- [5] 赖富荣, 薛宇豪. 张永树针灸并用治疗肝癌术后喑哑案[J]. 浙江中医杂志, 2022, 57(10):761.
- [6] 叶子愚, 刘露, 梁雪松, 等. 符文彬教授整合思维“一针二灸三巩固”模式治疗喉带状疱疹伴声带麻痹的临床经验[J]. 中国针灸, 2024, 44(2):195–199.
- [7] 陈春信. 时空针灸的“记忆时穴”在欧洲疑难杂症中的应用[J]. 中国针灸, 2018, 38(10):1120–1122.
- [8] 朱勉生. 时穴记忆功能的探讨 [J]. 世界中医药, 2006(1):42–43.
- [9] 左政, 朱勉生. 朱勉生时空针灸探析[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(3):924–926.
- [10] 左政, 朱勉生, 陈春信, 等. 朱勉生教授时空针灸的理论基础[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(7):1740–1743.
- [11] 刘亮先, 王祖红, 包雄鹰, 等. 朱勉生时空针灸摘要[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(1):84–88.
- [12] 洪冬冬, 周立, 梁方琪, 等.《韩国喉科及语音-言语矫治学会单侧声带麻痹管理指南》解读[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2022, 30(4):453–456.
- (收稿日期:2024–11–10)