



百部叶碱核心骨架新合成策略探索: 含三个连续手性中心双环中间体的对映选择性构筑

高龙辉, 叶剑良, 黄培强*

厦门大学化学化工学院化学系, 福建省化学生物学重点实验室, 厦门 361005

*通讯作者, E-mail: pqhuang@xmu.edu.cn

收稿日期: 2022-11-29; 接受日期: 2022-12-15; 网络版发表日期: 2023-02-27

国家自然科学基金(编号: 21672176)和国家重点基础研究发展规划(编号: 2017YFA0207302)资助项目

摘要 本文研究了百部叶碱核心骨架新合成策略中一个含三个连续手性中心双环中间体的对映选择性构筑. 以本实验室发展的(S)-苹果酰亚胺为手性源, 后者经三步反应转化为氮上带亲核性烯丙基硅烷取代基的苹果酰亚胺. 正丁基格氏试剂对上述苹果酰亚胺的加成区域选择性地引入百部叶碱的C-3侧链. 关键的环化反应为三氟化硼合乙醚引发的分子内氮杂Sakurai反应. 该反应能高产率地进行, 但生成4个非对映立体异构体. 通过细致的二维核Overhauser效应(NOESY)研究确定了上述4个非对映立体异构体中两新形成手性中心的立体化学, 并确定了主要立体异构体(产率: 35%)为合成百部叶碱天然对映体所需. Wacker氧化生成标题化合物及少量区域异构体(醛), 比例为18:1, 合并产率50%.

关键词 百部生物碱, 对映选择性合成, N-酰基亚胺鎓离子, 氮杂Sakurai反应, 吡咯里西啶酮, 核Overhauser效应

1 引言

百部为百合目百部科(*Stemonaceae*)百部属(*Stemona*)植物, 为我国传统中草药. 百部的药性记载见诸《名医别录》及历代本草典籍, 尤其《本草纲目》对其止咳平喘、杀虫止痒之功效作了详细的介绍. 《中国药典》1963年版中首次收录了对叶百部、直立百部和蔓生百部三种药用植物作为止咳药, 并一直收录至今^[1]. 百部在日本和泰国也作为药用植物用于治疗呼吸系统疾病. 百部的主要活性成分为百部生物碱. 迄今, 已分离、鉴定出的百部生物碱逾220种^[2]. Pilli^[2f]将百部生物碱分为8类, 其中6类具有吡咯[1,2- α]氮杂

环母核(A, 图1), 1类具有吡啶[1,2- α]氮杂环母核(B), 其余列为杂类. 其中, 只有第VI类百部叶碱类(stemofoline)和第VII类在氮原子的 β -位有含氧基团.

1970年, Irie等^[3]从蔓生百部(*Stemona japonica*)的茎和叶中分离得到百部叶碱(stemofoline, 1), 通过单晶X射线衍射分析, 确定了该天然产物的分子结构及绝对构型. 百部叶碱的结构复杂, 包含一个半笼状的五环骨架, 7个连续手性中心, 包括一个桥头氮杂季碳, 以及一个全取代的烯二醚片段. 此后, 将该类百部生物碱命名为百部叶碱. 迄今, 百部叶碱类天然产物已经分离鉴定出22个成员^[2c,4]. 关于生物活性, 早在1978年, Murakoshi研究组^[5]就报道百部叶碱对四期的家蚕

引用格式: Gao LH, Ye JL, Huang PQ. Investigation of a novel approach to the core of stemofoline: enantioselective construction of a bicyclic intermediate with three contiguous chiral centers. *Sci Sin Chim*, 2023, 53: 564–571, doi: [10.1360/SSC-2022-0237](https://doi.org/10.1360/SSC-2022-0237)

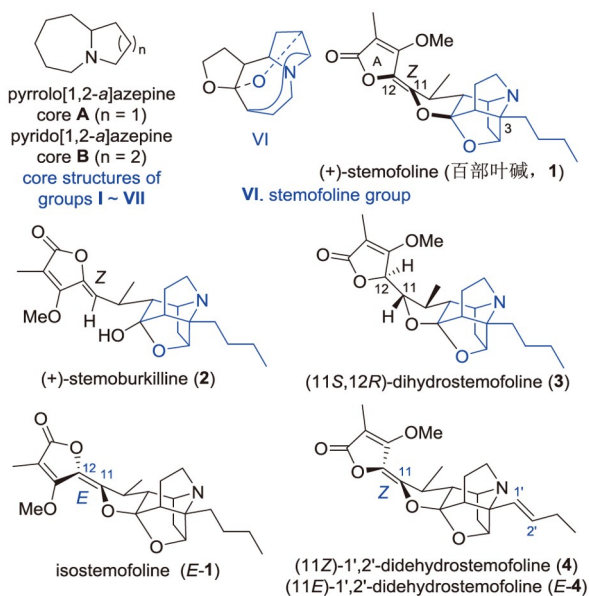


图1 百部生物碱的结构特征及代表性百部叶碱类天然产物(网络版彩图)

Figure 1 The key structural feature of *Stemona* alkaloids and representative members of stemofoline group (color online).

幼虫有着优异的抗虫活性。近期的研究揭示了百部生物碱的抗虫机理, 源于该类生物碱为昆虫烟碱乙酰胆碱受体(nAChR)激动剂^[2d]。在百部叶碱的全合成完成之前, 以百部叶碱为先导化合物, Bayer Crop Science AG公司和Syngenta公司先后开发出两个/类杀虫剂flupyrradifurone和cyanotropanes, 并已上市销售^[6], 充分说明了其优异的杀虫活性。近期研究也表明, 百部叶碱(1)等三种百部生物碱还具有抑制癌细胞多药耐药性的活性^[7]。

百部生物碱复杂的多环结构和显著的生物活性吸引了国内外许多全合成研究组的浓厚兴趣, 相继发展了各具特色的全合成策略, 实现了多种类型百部生物碱的诸多外消旋和不对称全合成^[2,8,9]。然而, 对于百部叶碱, 虽然早在1983年就有对其开展合成研究的报道^[10], 其结构的复杂性使其全合成具有极大的挑战性^[11]。直到1999年, Kende研究组^[12]实现异百部叶碱(E-1)的外消旋全合成, 这是百部叶碱类天然产物全合成的突破。随后, 2003年, Overman研究组^[13]完成了二去氢百部叶碱(4)及异二去氢百部叶碱(E-4)的外消旋全合成, 为百部叶碱类生物碱全合成的另一标志性工作。值得一提的是, Velten等^[14a]、Pyne等^[14b-14d]把天然来源丰富的(11Z)-1',2'-二去氢百部叶碱(4)转化为多个

百部叶碱类生物碱及其类似物, 并开展了诸多富有成效的生物活性研究^[14]。然而, 多个研究组对百部叶碱的全合成研究仅止步于外消旋核心骨架5和12^[11a,11m](图2)或光学活性核心骨架6~11^[11c-11e,11g,11i-11j]。其中, (+)-9^[11k]对应于Overman研究组^[13]二去氢百部叶碱及异二去氢百部叶碱外消旋全合成的一个外消旋中间体(需10步转化为4和E-4)。

2 结果与讨论

基于本研究组对生理活性生物碱全合成的长期兴趣^[15], 以及我们近年来致力于发展酰胺直接转化反应的成果^[16], 我们开展了百部叶碱类生物碱的合成研究^[17], 并于2015年完成了甲氧代百部叶碱的对映选择性全合成^[17a], 这是百部叶碱类生物碱的首次对映选择性全合成。最近, 我们修正了甲氧代百部叶碱及异甲氧代百部叶碱的立体结构^[17c]。近期, 本研究组基于我们提出的生源合成假设, 实现了百部叶碱(1)的对映选择性全合成^[17b]。在后一工作(示意图1a)进行的同时, 我们也探索构筑核心骨架18的另一方法^[18], 即以价廉易得的(S)-苹果酰亚胺22为手性源的合成路线(示意图1b)。2015年, Livinghouse研究组^[11g]报道了通过相似的合成路线构筑核心骨架(+)-11。Livinghouse研究组的报道以及其产物(+)-11只能用于合成百部叶碱的非天然对映体, 促使我们报道本研究组对示意图1b路线探索的初步结果, 主要是桥环前体化合物19的对映选择性合成。

在我们先前关于甲氧代百部叶碱和百部叶碱(1)

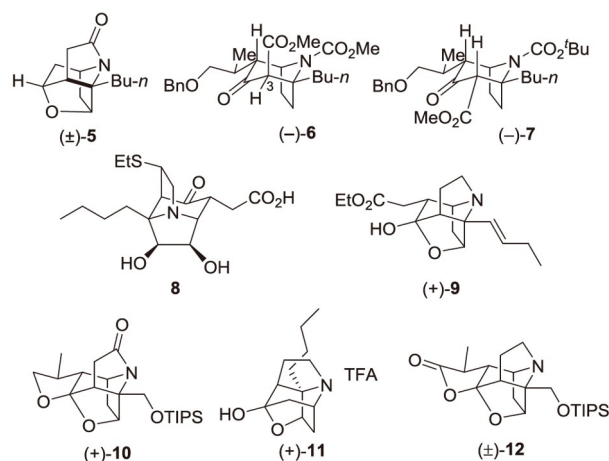


图2 通过化学合成得到的百部叶碱核心骨架

Figure 2 Reported synthetic core structures of stemofoline.

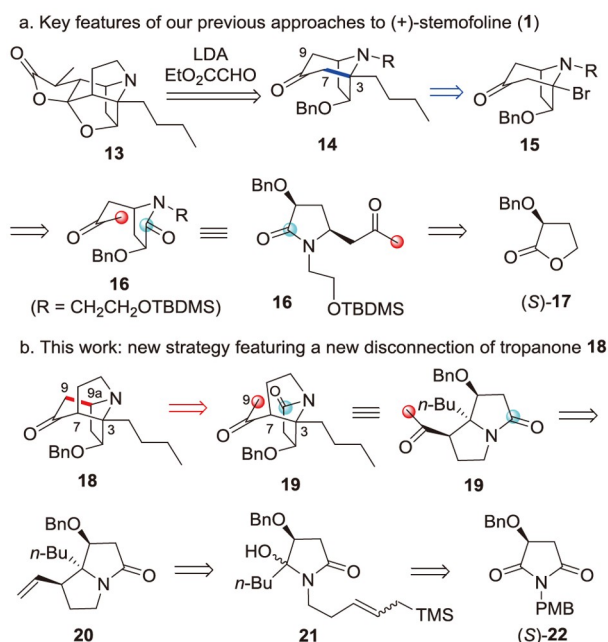


示意图 1 本实验室构筑百部叶碱核心结构的策略(网络版彩图)

Scheme 1 Our strategies for the construction of stemofoline core structure (color online).

的全合成中, 核心骨架**13**已通过逆合成分析所示的路线构筑(示意图1a). 其关键的核心骨架**14**通过两步构筑: 采用本实验室发展的酰胺活化环化方法^[16e]将酮-内酰胺**16**环化为3-卤代托品酮**15**, 继而通过新发展的铜催化的偶联反应, 在桥头C3位引入正丁基生成手性桥环化合物**14**. 该路线的手性原料为内酯(S)-**17**. 作为并行方案, 我们也探索以切断核心骨架**18**的C9-C9a键为特征的(逆)合成策略. 该切断可导出关环前体甲基酮-内酰胺**19**. 吡咯里西啶-3-酮**19**可由端烯化合物**20**经Wacker氧化制得. 化合物**20**可望由氮杂半缩醛**21**经Lewis酸介导的分子内氮杂Sakurai反应合成, 而化合物**21**可由本实验室发展的基于合成砌块苹果酰亚胺(S)-**22**^[19a]的区域选择性格氏加成^[19b]制备. 本合成路线的关键在于通过分子内氮杂Sakurai反应立体选择性地构筑含氮杂季碳中心的双环体系**20**. 示意图1中a、b两条路线的共同点是C3位侧链均通过格氏试剂加成/偶联反应引入, 因而具有灵活多样性.

化合物**21**的合成示于示意图2. 手性合成砌块苹果酰亚胺(S)-**22**依前法^[19a,19b]经两步从天然(S)-苹果酸合成. 在乙腈/水=9:1的混合溶剂中, 用硝酸铈铵(CAN)对(S)-**22**氮上的保护基对甲氧基苄基(PMB)进行氧化去

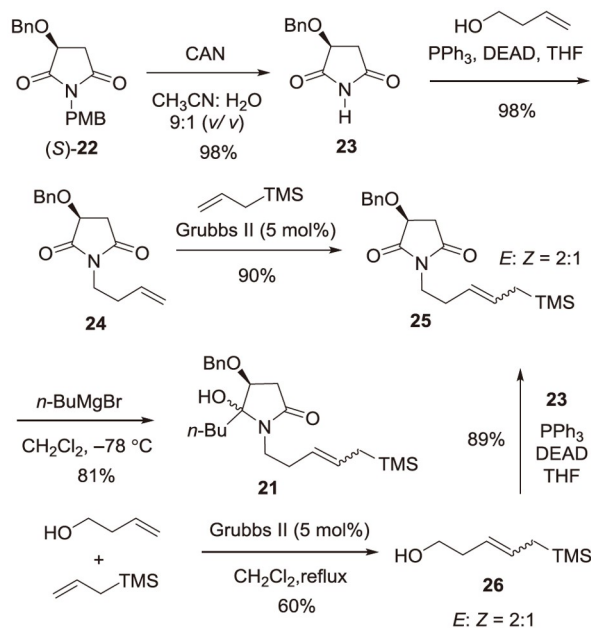


示意图 2 氮杂半缩醛**21**的合成(网络版彩图)

Scheme 2 Synthesis of aza-hemiaminal **21** (color online).

保护^[19a,20], 以几乎定量的收率得到酰亚胺(S)-**23**^[20a](示意图2). 在得到酰亚胺**23**后, 我们建立了氮上含烯丙基硅链分步引入法. 首先, 酰亚胺**23**与商业可得的丁-3-烯-1-醇进行Mitsunobu反应^[21], 以几乎定量的收率得到N-丁烯基化产物**24**^[20b]. 接着, 在Grubbs II二代烯烃复分解催化剂的作用下, **24**与烯丙基三甲基硅烷进行交叉烯烃复分解, 以90%的产率得到酰亚胺**25**. **25**为无法分离的两几何异构体混合物(2:1). 值得一提的是, 我们也曾尝试首先合成完整的含烯丙基硅的侧链**26**, 再进行Mitsunobu反应以合成**25**的路线. 尽管醇**26**与酰亚胺**23**的Mitsunobu反应产率可达89%, 然而, 由于前一步高烯丙醇与烯丙基三甲基硅烷的交叉烯烃复分解反应产率只有60%, 且由于Grubbs II二代烯烃复分解催化剂价格昂贵, 在合成的前置步骤进行交叉烯烃复分解反应经济性差, 我们遂放弃这一路线.

制得含烯丙基硅的酰亚胺**25**后, 我们进行格氏加成反应. 在二氯甲烷中, 正丁基格氏试剂在-78 °C下对酰亚胺的C2羰基进行区域选择性加成, 高收率、高区域选择性地得到预期产物氮杂半缩醛**21**. **21**为复杂的两非对映异构体和烯烃几何异构体混合物, 没有观察到C5加成区域异构体的生成, 这与我们此前的结果一致^[19c]. 由于下一步, Lewis酸介导的分子内氮杂Sakurai

反应将首先形成酰亚胺鎓中间体**A**，因而氮杂半缩醛**21**非对映异构体混合物无需分离，可直接用于下一步反应。

接下来，我们着手尝试Lewis酸介导的分子内氮杂Sakurai反应。尽管Lewis酸促进的分子内Sakurai反应已有不少报道^[22]，分子内关环形成手性氮杂季碳的报道则极少^[23]，且大多生成螺环化合物^[23a,23b]。由于**21**中烯基两几何异构体无法通过快速柱层析分开，且根据Speckamp等^[22a]和Keck等^[22b]的相关结果，烯丙型硅烷的*E/Z*异构体对反应的立体化学没有影响，因而氮杂半缩醛**21**的非对映异构体和烯基几何异构体混合物直接用于下一步反应。我们选取 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 为Lewis酸进行尝试(表1)。含有烯丙基硅烷基团的氮杂半缩醛**21**在 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 作用下，羟基离去生成酰亚胺鎓中间体**A**，接着分子内的烯丙基硅烷对*N*- α 位进行亲核加成(氮杂Sakurai反应)，以98%的总产率得到关环产物的4个立体异构体(表1，条目1)。考虑到温度可能对产物立体构型有影响，我们对反应的温度进行了筛选(表1，条目2~5)。最终，经过对反应温度及加料顺序的筛选，最终确定该反应优化条件与步骤为：将底物加入含 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 的 CH_2Cl_2 溶液，随后将反应体系在50℃的油浴中回流3 h(表1，

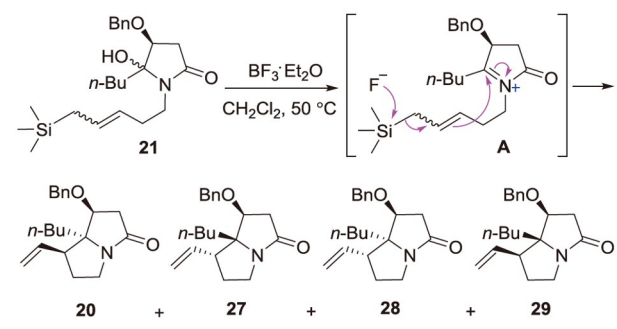
条目5)。

我们尝试采用可高配位的金属Lewis酸(如 TiCl_4 、 SnCl_4 等)来提高主要异构体的产率，遗憾的是，使用这些Lewis酸，我们均未得到关环产物。而质子酸如三氟乙酸也未能促进关环反应。

上述环化反应所得4个吡咯里西啶-3-酮**20**、**27**、**28**、**29**的相对立体化学均通过2D NOESY技术确定(NOESY谱图见网络版补充材料)，分析结果示于图3。在化合物**20**的NOESY谱中，5位丁基取代基中的2个亚甲基氢($\delta 1.50$, $\delta 1.33$)及 H_6 ($\delta 2.78$)都与已知处于 α 面的 H_4 ($\delta 3.86$)相关，而 H_6 ($\delta 2.78$)与丁基亚甲基氢($\delta 1.50$)之间也存在相关。这表明5位丁基， H_6 与 H_4 都处于环的 α 面，由此确定化合物**20**的构型为(4*S*,5*S*,6*S*)；在化合物**27**的NOESY谱中，6位的烯氢($\delta 5.76$)与 H_4 ($\delta 4.06$)有NOE相关；而 H_6 ($\delta 2.74$)则与5位丁基中的亚甲基氢($\delta 1.86/1.64$)相关，这表明6位乙烯基与 H_4 同处于环的 α 面，而 H_6 则与5位丁基同处于环的 β 面。另外， H_4 ($\delta 4.08$)与3位氢($\delta 2.57$)有强的NOE相关，与另一个3位氢($\delta 2.72$)只有弱相关，由此确定 $\delta 2.57$ 属于 $\text{H}_{3\alpha}$ ， $\delta 2.72$ 属于 $\text{H}_{3\beta}$ 。因此， $\delta 2.72$ ($\text{H}_{3\beta}$)与 $\delta 1.88/1.64$ (丁基氢)间的相关进一步确认了5位丁基是处于环的 β 面。所以，化合物**27**的构型确定为(4*S*,5*R*,6*R*)。对化合物**28**， H_4 ($\delta 3.87$)与5位丁基亚甲基氢($\delta 1.45$)，以及 $\delta 1.45$ 与6位烯基氢($\delta 5.80$)间的相关表明5位丁基和6位乙烯基同处于环的 α 面，因此确定其构型为(4*S*,5*S*,6*R*)。对化合物**29**，由 H_4 ($\delta 3.99$)与3位氢($\text{H}_{3\alpha}$, $\delta 2.73$)， H_6 ($\delta 2.36$)间的NOE相关确定 $\text{H}_{3\alpha}$ ， H_6 处于环的 α 面，另一3位氢($\text{H}_{3\beta}$, $\delta 2.79$)以及6位乙烯基则

表1 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 促进的**21**的关环反应

Table 1 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ promoted cyclization of **21**



条目	温度 (°C)	产率(%)			
		20	27	28	29
1 ^{a)}	40	32	26	26	14
2 ^{a)}	rt	29	20	17	16
3 ^{a)}	20	27	17	15	10
4 ^{a)}	-78~rt	19	14	12	9
5 ^{b)}	50	35	18	19	17

a) 反应条件：将 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 加入**21**的 CH_2Cl_2 溶液；b) 反应条件：将**21**加入 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 的 CH_2Cl_2 溶液

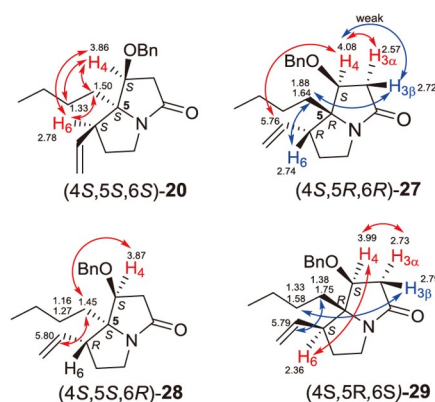


图3 关环产物**20**、**27**~**29**的NOESY的主要结果(网络版彩图)

Figure 3 Key correlations of NOESY of cyclization products **20**, **27**~**29** (color online).

处于 β 面。此外, 5位丁基中的亚甲基氢(δ 1.58/1.33)与 $H_{3\beta}$ (δ 2.79)间的相关, 以及另一组亚甲基氢(δ 1.75/1.38)与6位烯基氢(δ 5.79)间的相关, 均表明5位丁基和6位乙烯基处于环的 β 面。这一结果与上述乙烯基朝向的推断一致。这也就确定了化合物**29**为(4*S*,5*R*,6*S*)构型。由此, 4个环化产物**20**、**27**、**28**、**29**的立体化学均已确定, 可喜的是, 主要产物**20**恰好是合成百部叶碱所需的立体异构体。值得一提的是, 环化反应的主要非对映立体异构体**20**的相对立体化学表现为吡咯里西啶酮环上三个取代基为4,5-反式/5,6-反式, 而与Livinghouse等^[11g]基于2-丙撑-1,3-双硅烷**30**环化的立体化学不同(示意图3), 他们虽然以50%得到唯一一个环化产物**31**, 然而产物的相对立体化学关系为4,5-顺式/5,6-反式, 即, C-5和C-6位构型均与百部叶碱相反。因而, 即便纠正C-4位的立体化学, 最终也只能用于其非天然对映体的合成。

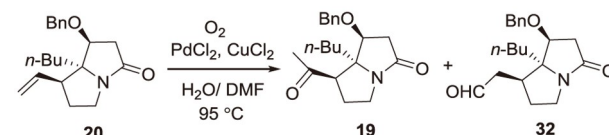
接下来, 我们研究烯酰胺**20**中端烯的Wacker氧化反应。由于底物**20**的烯基 α 位为叔碳、 β 位为季碳, 位阻较大, 而Wacker氧化对位阻较为敏感, 故对**20**进行Wacker氧化具有一定的难度。文献查阅中找到Aggarwal等^[24]曾进行一个结构相似底物的Wacker氧化, 我们尝试了他们的反应条件。将化合物**20**溶于 $H_2O/DMF = 1:2.5$ 的混合溶液, 再加入 $PdCl_2$ (0.1 equiv.)和 $CuCl_2$ (2.1 equiv.), 随后将反应装置加装氧气球后加热到95 $^{\circ}C$ 反应6 h。以26%的产率得到目标产物甲基酮**19**和少量末端氧化产物**32**, 两者比例为18:1, 并回收42%的原料(表2, 条目1)。通过延长反应时间, 产率可提高到50% (表2, 条目2)。随后, 我们希望通过改变 H_2O/DMF 的比例改进反应, 结果如表2所示。如果提高DMF的比例, 虽然反应产率有所提高, 甲基酮**19**的比例却显著下降(表2, 条目3)。产物中醛**32**的比例随水占比的提高而提高(表2, 条目4)。当混合溶剂中水的比例超过DMF

时, 醛**32**成了主要产物(表2, 条目5)。由此, 我们确定这一Wacker氧化适宜的混合溶剂比例为 $H_2O/DMF = 1:2.5$ (v/v)。

在成功制得甲基酮-内酰胺**19**后, 我们接着探索下一个关键反应, 即本实验室发展的基于酰胺活化的分子内桥环化反应^[16c]。首先将甲基酮**19**制成相应的烯醇硅醚**33a** (TMSOTf/ Et_3N), 然后不经分离纯化, 直接投入下一步酰胺活化-分子内关环反应(Tf_2O , DTBMP, $ZnCl_2$)。遗憾的是, 我们没有得到预期的^[17a-17c]桥环产物**35**, 而是以26%的产率得到 α,β -不饱和内酰胺**34** (示意图4)。改用TBSOTf/ Et_3N 进行硅基化, 然后尝试酰胺活化-关环(Tf_2O , DTBMP, $ZnCl_2$), 仍然只得到消除苯醇的产物**34**, 产率为50%。

表2 Wacker氧化反应条件探索^{a)}

Table 2 Survey of the reaction conditions of the Wacker oxidation^{a)}



条目	H_2O/DMF	产率 (%)	19:32
1 ^{b)}	1:2.5	26	18:1
2	1:2.5	50	18:1
3	1:7	63	2:1
4	1:1	56	5:1
5	2:1	27	1:9

a) 反应条件: 将所有试剂加入反应瓶后回流反应过夜。b) 反应时间为6 h

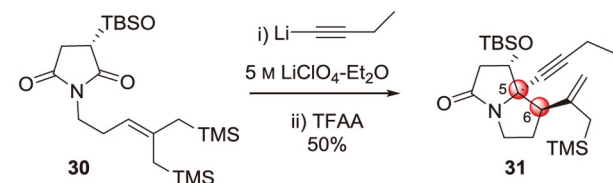


示意图3 Livinghouse研究组用于合成**11**的环化反应(网络版彩图)

Scheme 3 The Livinghouse group's cyclization on route to **11** (color online).

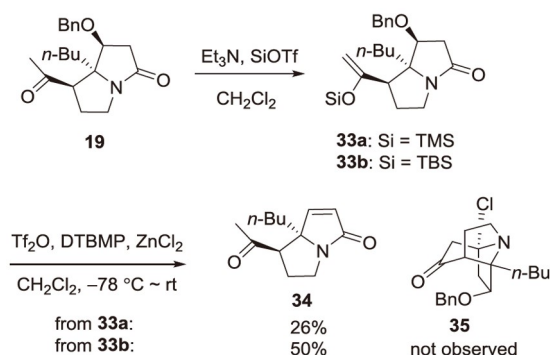


示意图4 经酰胺活化的关环反应的尝试

Scheme 4 Attempted cyclization reaction via amide activation.

3 结论

我们对百部叶碱核心结构合成新策略进行了有益的探索, 初步建立了双环中间体**19**的快捷合成路线. 有意义的是, 通过关键的分子内氮杂Sakurai反应构筑双环体系时所得的主要立体异构体**20**中三个连续手性中心的构型与天然产物百部叶碱相关碳的构型一致. 虽然这一环化反应的总产率可达89%~98%, 且所需立体

异构体为主产物, 然而反应生成4个非对映立体异构体, 且主产物的占比较低, 这一结果也许意味着在**21**这样的底物分子中, 烯丙基硅烷的几何异构对环化反应的立体选择性有重要影响^[23c], 未来需用纯的*E*-式或*Z*-式异构体进行环化反应. 随着酰胺催化半还原技术的发展^[9a,9c,9d,9l,9k,16a,16c,16d,25], 未来可考虑通过Ir-催化还原-环化方法直接构筑三环核心骨架. 值得一提的是, 吡咯里西啶-3-酮也是一类有用的合成中间体^[26].

补充材料

本文的补充材料见网络版chemcn.scichina.com. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.

参考文献

- Chinese Pharmacopoeia Commission. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Volume I*. Beijing: China Medical Science Press, 2020. 203 (in Chinese) [国家药典委员会. 中华人民共和国药典·一部. 北京: 中国医药科技出版社, 2020. 203]
- For recent reviews on the chemistry and biological activities of *Stemona* alkaloids, see: (a) Wang L, Wu H, Liu C, Jiang T, Yang X, Chen X, Tang L, Wang Z. *Phytochem Rev*, 2022, 21: 835–862; (b) Liu Y, Shen Y, Teng L, Yang L, Cao K, Fu Q, Zhang J. *J Ethnopharmacol*, 2021, 265: 113112; (c) Greger H. *Phytochem Rev*, 2019, 18: 463–493; (d) Pyne SG, Jatisatienr A, Mungkornasawakul P, Ung AT, Limtrakul P, Sastraruji T, Sastraruji K, Chaiyong S, Umsumarng S, Baird MC, Dau XD, Ramli RA. *Nat Prod Commun*, 2017, 12: 1365–1369; (e) Wang FP, Chen QH. *Nat Prod Commun*, 2014, 9: 1809–1822; (f) Pilli RA, Rosso GB, de Oliveira MCF. *Nat Prod Rep*, 2010, 27: 1908–1937
- Irie H, Masaki N, Ohno K, Osaki K, Taga T, Uyeo H. *J Chem Soc, Chem Commun*, 1970, 1066–1066
- Sastraruji T, Chaiyong S, Jatisatienr A, Pyne SG, Ung AT, Lie W. *J Nat Prod*, 2011, 74: 60–64
- Sakata K, Aoki K, Chang CF, Sakurai A, Tamura S, Murakoshi S. *Agric Biol Chem*, 1978, 42: 457–463
- (a) Jeschke P, Haas M, Nauen R, Gutbrod O, Beck ME, Matthiesen S, Velten R. Sivanto®-a novel insecticide with a sustainable profile. In: *Discovery and Synthesis of Crop Protection Products*. Washington DC: ACS Symposium Series, 2015. 331–344; (b) Loiseleur O. *Chimia*, 2017, 71: 810–822
- (a) Limtrakul P, Siwanon S, Yodkeeree S, Duangrat C. *Phytomedicine*, 2007, 14: 381–389; (b) Chanmahasathien W, Ampasavate C, Greger H, Limtrakul P. *Phytomedicine*, 2011, 18: 199–204; (c) Chanmahasathien W, Ohnuma S, Ambudkar SV, Limtrakul P. *Planta Med*, 2011, 77: 1990–1995; (d) Umsumarng S, Pintha K, Pitchakarn P, Sastraruji K, Sastraruji T, Ung AT, Jatisatienr A, Pyne SG, Limtrakul P. *Chem Pharm Bull*, 2013, 61: 399–404
- For selected reviews on synthetic studies and total synthesis of *Stemona* alkaloids, see: (a) Olivier WJ, Henneveld JS, Smith JA, Hawkins BC, Bissember AC. *Nat Prod Rep*, 2022, 39: 2308–2335; (b) Shi T, Wang X, Chen J, Cao F, Yin G, Zeng YF, Wang Z. *Org Chem Front*, 2022, 9: 4478–4489; (c) Wu XX, Ma KQ. *Prog Chem*, 2020, 32: 752–760; (d) Liu XY, Wang FP. *Nat Prod Commun*, 2015, 10: 1093–1102
- For selected examples on the total synthesis of *Stemona* alkaloids other than stemofoline's group, see: (a) Soda Y, Sugiyama Y, Sato S, Shibuya K, Saegusa J, Matagawa T, Kawano S, Yoritake M, Fukaya K, Urabe D, Oishi T, Mori K, Simizu S, Chida N, Sato T. *Synthesis*, 2023, 55: 617–636; (b) Morgenstern M, Mayer C, Pöthig A, Bach T. *Synthesis*, 2022, doi: 10.1055/a-1777-2477; (c) Wang X, Shi T, Yin G, Wang Y, Li Z, Wang Z. *Org Chem Front*, 2022, 9: 3818–3822; (d) Sugiyama Y, Soda Y, Yoritake M, Tajima H, Takahashi Y, Shibuya K, Ogihara C, Yokoyama T, Oishi T, Sato T, Chida N. *Bull Chem Soc Jpn*, 2022, 95: 278–287; (e) Olivier WJ, Smith JA, Bissember AC. *Org Lett*, 2022, 24: 5772–5776; (f) Shi T, Cao F, Chen J, Wang X, Yin G, Wang H, Wang Z. *Org Chem Front*, 2022, 9: 771–774; (g) Deng Y, Liang X, Wei K, Yang YR. *J Am Chem Soc*, 2021, 143: 20622–20627; (h) Guo Z, Bao R, Li Y, Li Y, Zhang J, Tang Y. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 14545–14553; (i) Katahara S, Sugiyama Y, Yamane M, Komiya Y, Sato T, Chida N. *Org Lett*, 2021, 23: 3058–3063; (j) Xuan DD. *Lett Org Chem*, 2021, 18: 58–65; (k) Soda Y, Sugiyama Y, Yoritake M, Tajima H, Shibuya K, Ogihara C, Oishi T, Sato T, Chida N. *Org Lett*, 2020, 22: 7502–7507; (l) Hou Y, Shi T, Yang Y, Fan X, Chen J, Cao F, Wang Z. *Org Lett*, 2019, 21: 2952–2956; (m) Ma K, Yin X, Dai M. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 15209–15212; (n)

- Yoritake M, Takahashi Y, Tajima H, Ogihara C, Yokoyama T, Soda Y, Oishi T, Sato T, Chida N. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 18386–18391; (o) Chen J, Chen J, Xie Y, Zhang H. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 1024–1027; (p) Frankowski KJ, Setola V, Evans JM, Neuenswander B, Roth BL, Aubé J. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 6727–6732 Correction: *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 15526–15527; (q) Chen ZH, Zhang YQ, Chen ZM, Tu YQ, Zhang FM. *Chem Commun*, 2011, 47: 1836–1838; (r) Chen ZH, Tu YQ, Zhang SY, Zhang FM. *Sci Sin Chim*, 2011, 41: 474–478 (in Chinese) [陈志华, 涂永强, 张书宇, 张辅民. 中国科学: 化学, 2011, 41: 474–478]
- 10 (a) Thompson WJ, Buhr CA. *J Org Chem*, 1983, 48: 2769–2772; (b) Buhr CA. *Diss Abstr Int B*, 1986, 47: 1551; (c) Coates HM. *Diss Abstr Int B*, 1991, 51: 4342
- 11 For synthetic studies on stemofoline alkaloids, see: (a) Beddoes RL, Davies MPH, Thomas EJ. *J Chem Soc Chem Commun*, 1992, 538; (b) Baylis AM, Helliwell M, Regan AC, Thomas EJ. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1993, 411; (c) Baylis AM, Davies MPH, Thomas EJ. *Org Biomol Chem*, 2007, 5: 3139–3155; (d) Thomas EJ, Vickers CF. *Tetrahedron-Asymmetry*, 2009, 20: 970–979; (e) Burns T, Helliwell M, Thomas EJ. *Tetrahedron Lett*, 2013, 54: 2120–2123; (f) Kercher T, Livinghouse T. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 4200–4201; (g) Anderson BK, Livinghouse T. *J Org Chem*, 2015, 80: 9847–9855; (h) Epperson MT, Gin DY. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41: 1778–1780; (i) Carra RJ, Epperson MT, Gin DY. *Tetrahedron*, 2008, 64: 3629–3641; (j) Dietz J, Martin SF. *Tetrahedron Lett*, 2011, 52: 2048–2050; (k) Fang C, Shanahan CS, Paull DH, Martin SF. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 10596–10599; (l) Shanahan CS, Fang C, Paull DH, Martin SF. *Tetrahedron*, 2013, 69: 7592–7607; (m) Ideue E, Shimokawa J, Fukuyama T. *Org Lett*, 2015, 17: 4964–4967; (n) Yin X, Mohammad H, Eldesouky HE, Abdelkhalik A, Seleem MN, Dai M. *Chem Commun*, 2017, 53: 7238–7241
- 12 Kende AS, Smalley TL, Huang H. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 7431–7432
- 13 Brüggemann M, McDonald AI, Overman LE, Rosen MD, Schwink L, Scott JP. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 15284–15285
- 14 (a) Ye Y, Velten RF. *Tetrahedron Lett*, 2003, 44: 7171–7173; (b) Baird MC, Pyne SG, Ung AT, Lie W, Sastraruji T, Jatisatienr A, Jatisatienr C, Dheeranupattana S, Lowlam J, Boonchalermit S. *J Nat Prod*, 2009, 72: 679–684; (c) Sastraruji K, Sastraruji T, Pyne SG, Ung AT, Jatisatienr A, Lie W. *J Nat Prod*, 2010, 73: 935–941; (d) Sastraruji K, Sastraruji T, Ung AT, Griffith R, Jatisatienr A, Pyne SG. *Tetrahedron*, 2012, 68: 7103–7115
- 15 (a) Su XY, Huang PQ. *Synthesis*, 2023, doi: 10.1055/a-1957-4343; (b) Huang YH, Liu ZJ, Huang PQ. *Org Chem Front*, 2022, 9: 58–63; (c) Hu X, Wu D, Xu Y, Huang P. *Chem Eur J*, 2021, 27: 609–613; (d) Wang X, Huang P. *Chin J Org Chem*, 2020, 40: 3858–3865; (e) Guo LD, Huang XZ, Luo SP, Cao WS, Ruan YP, Ye JL, Huang PQ. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 4064–4068
- 16 (a) Chen H, Wu ZZ, Shao DY, Huang PQ. *Sci Adv*, 2022, 8: eade3431; (b) Lu HR, Geng H, Ding GT, Huang PQ. *Green Chem*, 2022, 24: 4405–4413; (c) Wang XG, Ou W, Liu MH, Liu ZJ, Huang PQ. *Org Chem Front*, 2022, 9: 3237–3246; (d) Wu DP, Ou W, Huang PQ. *Org Lett*, 2022, 24: 5366–5371; (e) Mao ZY, Huang SY, Gao LH, Wang AE, Huang PQ. *Sci China Chem*, 2014, 57: 252–264; (f) Xiao KJ, Luo JM, Ye KY, Wang Y, Huang PQ. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 3037–3040
- 17 (a) Huang PQ, Huang SY, Gao LH, Mao ZY, Chang Z, Wang AE. *Chem Commun*, 2015, 51: 4576–4578; (b) Huang XZ, Gao LH, Huang PQ. *Nat Commun*, 2020, 11: 5314; (c) Huang SY, Gao LH, Huang XZ, Huang PQ. *J Org Chem*, 2021, 86: 11053–11071; (d) Huang YQ, Huang XZ, Huang PQ. *J Org Chem*, 2021, 86: 2359–2368; For highlights, see: (e) Carreira EM, Lüthy L. *Synfacts*, 2021, 17: 18; (f) Weber JM, Tran TH. *ACS Earth Space Chem*, 2022, 6: 1213–1220
- 18 Gao LH. Synthetic Studies on the Enantioselective Construction of Tetracyclic Core of Methoxystemofoline. *Dissertation for Master's Degree*. Xiamen: Xiamen University, 2014
- 19 (a) Huang PQ, Chen QF, Chen CL, Zhang HK. *Tetrahedron-Asymmetry*, 1999, 10: 3827–3832; (b) Zheng JL, Liu H, Zhang YF, Zhao W, Tong JS, Ruan YP, Huang PQ. *Tetrahedron-Asymmetry*, 2011, 22: 257–263; (c) Huang PQ. *Synlett*, 2006, 1133–1147
- 20 (a) Pyne SG, Kumara Swamy N. *Heterocycles*, 2012, 84: 473–492; (b) Yazici A, Pyne SG. *Org Lett*, 2013, 15: 5878–5881
- 21 Chamberlin AR, Chung JYL. *J Am Chem Soc*, 1983, 105: 3653–3656
- 22 (a) Hiemstra H, Sno MHAM, Vijn RJ, Speckamp WN. *J Org Chem*, 1985, 50: 4014–4020; (b) Keck GE, Cressman ENK, Enholm EJ. *J Org Chem*, 1989, 54: 4345–4349; (c) Mittendorf J, Hiemstra H, Nico Speckamp W. *Tetrahedron*, 1990, 46: 4049–4062; (d) Yang D, Micalizio GC. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 15237–15240; (e) Yanagita Y, Suto T, Matsuo N, Kurosu Y, Sato T, Chida N. *Org Lett*, 2015, 17: 1946–1949; (f) Park Y, Schindler CS, Jacobsen EN. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 14848–14851
- 23 (a) Sun P, Sun C, Weinreb SM. *J Org Chem*, 2002, 67: 4337–4345; (b) Lepovitz LT, Martin SF. *Tetrahedron*, 2019, 75: 130637; (c) Liu H, Yu J, Li X, Yan R, Xiao JC, Hong R. *Org Lett*, 2015, 17: 4444–4447
- 24 Aggarwal VK, Astle CJ, Rogers-Evans M. *Org Lett*, 2004, 6: 1469–1471

- 25 (a) Tahara A, Nagashima H. *Tetrahedron Lett*, 2020, 61: 151423; (b) Matheau-Raven D, Gabriel P, Leitch JA, Almeahadi YA, Yamazaki K, Dixon DJ. *ACS Catal*, 2020, 10: 8880–8897; (c) Zhao F, Jiang F, Wang X. *Sci China Chem*, 2022, 65: 2231–2237
- 26 Despinoy XLM, McNab H. *Tetrahedron*, 2000, 56: 6359–6383

Investigation of a novel approach to the core of stemofoline: enantioselective construction of a bicyclic intermediate with three contiguous chiral centers

Long-Hui Gao, Jian-Liang Ye, Pei-Qiang Huang*

Department of Chemistry, College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Fujian Provincial Key Laboratory of Chemical Biology, Xiamen 361005, China

*Corresponding author (email: pqhuang@xmu.edu.cn)

Abstract: The enantioselective synthesis of a bicyclic intermediate containing three contiguous chiral centers for a novel approach to the core of stemofoline is described. A (*S*)-malimide derivative developed in this laboratory was used as the chiral building block. The latter was converted in three steps (*N*-deprotection, a Mitsunobu reaction, and a cross-olefin metathesis) into another malimide with the *N*-substituent bearing a nucleophilic allylic silane moiety. The Grignard reagent addition took place regioselectively at the C-2 carbonyl to yield a hemiaminal. The key intramolecular aza-Sakurai reaction was promoted by trifluoroboron etherate, which led to the desired cyclization in good to excellent combined yields. Four diastereomers were formed from this reaction, whose stereochemistries were determined by NOESY technique. The latter revealed that the major diastereomer (obtained in 35% yield) possessed the correct stereochemistries required for the total synthesis of natural enantiomer of stemofoline. A regioselective Wacker oxidation resulted in the formation of the title compound along with a minor regioisomer (an aldehyde) in a ratio of 18: 1 (combined yield: 50%).

Keywords: *Stemona* alkaloids, enantioselective synthesis, *N*-acyliminium ions, Aza-Sakurai reaction, pyrrolizidinone, NOESY

doi: [10.1360/SSC-2022-0237](https://doi.org/10.1360/SSC-2022-0237)