

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.21.030

海洋生物碱 Manzamine A 的全合成研究进展*

何梦婕, 李金桃, 贾萍[△], 龙方懿, 刘玲

(四川省妇幼保健院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 为海洋天然产物生物碱 Manzamine A 的全合成研究提供参考。方法 检索相关文献, 对已报道的 5 篇 Manzamine A 的全合成文献进行要点阐述, 提炼合成路线的特点。结果 针对 Manzamine A 的全合成, 已报道有不少新颖的合成方法, 但总体较烦琐, 合成效率不高, 不利于更深入地开展生物活性的研究。结论 该类天然产物因其结构复杂, 合成难度大, 有待发掘更多新颖的合成方法和策略。

关键词: 海洋生物碱; Manzamine A; 核心骨架; 全合成; 研究进展

中图分类号: R932; R284.3

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)21-0122-06

Research Progress on Total Synthesis of Marine Alkaloid of Manzamine A

HE Mengjie, LI Jintao, JIA Ping, LONG Fangyi, LIU Ling

(Sichuan Provincial Maternity and Child Health Care Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To provide a reference for the total synthesis of marine natural alkaloid of Manzamine A. **Methods** Five related studies were searched, and the main points of the total synthesis of Manzamine A were elaborated to extract the characteristics of the synthetic routes. **Results** Many novel synthesis methods had been reported for the total synthesis of Manzamine A, but generally cumbersome and inefficient, which were not able to facilitate the further research on the biological activity of Manzamine A. **Conclusion** Due to the complex structure and difficult synthesis, more novel synthesis methods and strategies of such natural products need to be explored.

Key words: marine alkaloid; Manzamine A; core skeleton; total synthesis; research progress

Manzamine A 是一种海洋生物碱, 由日本琉球大学的 Higa 小组^[1]于 1986 年从冲绳海里的海洋生物海绵中提取分离所得。Manzamine A 在结构上具有 1 个独特的五环(ABCDE)核心骨架, 其中 D 环和 E 环分别为均含有 1 个顺式烯烃的 13 元 and 8 元大环, 此核心骨架上镶嵌有 5 个手性中心, 包括 C25 位的全碳季碳手性中心和 C12 位的季碳手性中心, B 环 C10 位又连接有一个 β -咪唑芳杂环系统。对 Manzamine A 的生物活性研究揭示, 其具有多种生理活性^[2-5], 包括杀虫、抗菌、消炎、抗癌、抗疟疾等, 化学结构式见图 1。由于其极具挑战性的化学结构和显著的生理活性受到了有机化学界的广泛关注, Manzamine A 的全合成一直是有机合成领域的热点。1990 年, 合成化学家们便尝试通过各种途径和策略来实现 Manzamine A 的化学合成^[6-20]。截至 2016 年, 已有 5 个课题组先后完成了 Manzamine A 的全合成^[21-26]。在此, 围绕 5 个课题组对 Manzamine A 的全合成工作进行综述和评价。

1 全合成策略

1.1 Winkler 小组

美国宾夕法尼亚大学的 Winkler 小组于 1998 年首

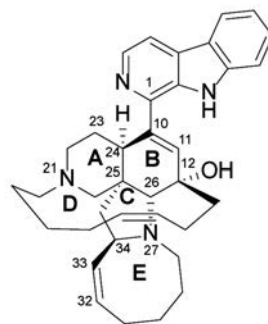


图 1 Manzamine A 化学结构式

Fig. 1 Chemical structure of Manzamine A

先报道了 (+)-Manzamine A 的不对称全合成^[21]。该合成路线以含有 A 环和 E 环的已知光学纯二级胺 **1**^[11]为起始原料, 与已知炔酮 **2**^[27]发生氮杂-1,4-共轭加成反应, 制得光反应前体 **3**; **3** 在光照条件下发生环加成反应形成环丁烷中间体 **4**; **4** 经分子内的逆 Mannich 反应, 得到开环的亚胺阳离子中间体 **5**, **5** 中烯醇氧亲核进攻亚胺阳离子关环得缩醛胺 **6**, 一步高效构建了 Manzamine A 中的 C24、C25 手性中心及 C 环, 其中 C25 为全碳季碳中心; **6** 在吡啶醋酸作用下缩醛胺异构化, 经亚胺阳离子中间体 **7** 发生分子内的 Mannich 反应, 得化合物 **8**,

*基金项目: 四川省成都市科技局重点研发支撑计划项目[2019-YF05-01173-SN]。

第一作者: 何梦婕, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)mengjie161003@163.com。

[△]通信作者: 贾萍, 女, 大学本科, 主任药师, 研究方向为医院药学, (电话)028-65978526。

成功地构建了Manzamine A中的B环;8经4步简单的官能团转化,以69%的总收率得甲磺酸酯9;9在DBU碱性条件下发生消除反应,生成一对比例为2:1的 α,β -不饱和酯10和 β,γ -不饱和酯10'; β,γ -双键在*m*-CPBA作用下环氧化,随后经甲醇钠环氧开环引入天然产物中的叔羟基,并发生1,4-消除反应,制得叔醇11,成功构建了C12季碳手性中心;11通过脱TBS保护、磺酰化制得12,12在三氟乙酸作用下脱去氮上Boc保护基,随后发生分子内亲核取代反应,得化合物13,成功构建了天然产物Manzamine A中13元大环(D环);最后,13结构中C10位酯基还原成醇、醇氧化成醛,醛再根据日本Kobayashi教授报道的方法^[28]与色胺在三氟乙酸作用下发生Pictet-Spengler环合反应和经DDQ脱氢,在C10位引入 β -咔啉芳杂环,完成了(+)-Manzamine A的首次不对称全合成。路线见图2。

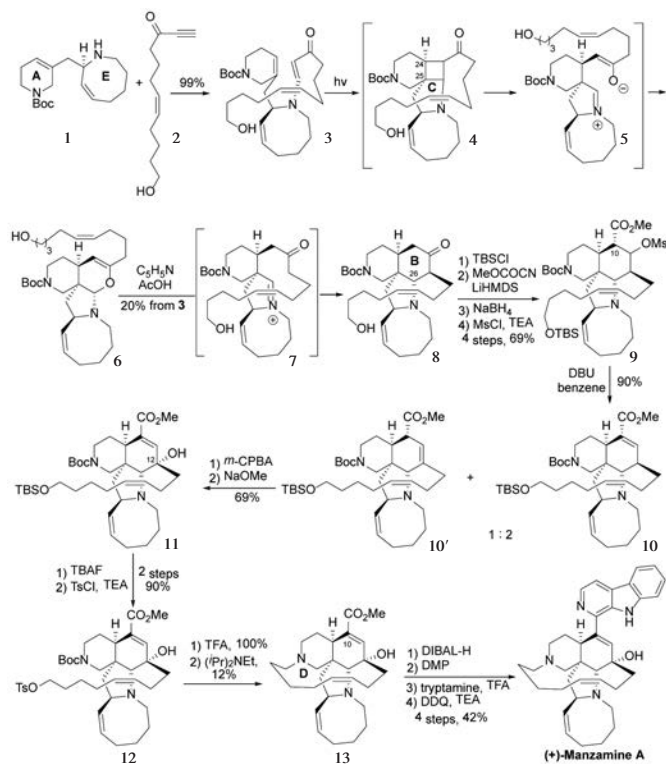


图2 Winkler小组全合成路线

Fig. 2 Total synthesis routes by the Winkler's team

Winkler小组从已知手性化合物1出发,共17步反应,采用高立体选择性的photoaddition / fragmentation / Mannich串联反应为关键策略,高效地构建了天然产物中所有的立体化学,再以分子内亲核取代反应为关键反应完成了天然产物的五环骨架的构建,最后运用日本Kobayashi教授报道的方法引入 β -咔啉芳杂环,以0.40%的总收率完成了(+)-Manzamine A的首次不对称全合成,为后续Manzamine A的全合成提供了重要的参考价值。

1.2 S. F. Martin 小组

美国德克萨斯大学的S. F. Martin小组于1999年报道了(+)-Manzamine A的全合成研究^[22-23]。该合成路线以已知光学纯内酰胺14^[8]为起始原料,经羰基 α -位引入羧基、羰基还原成醇和羧酸,转化为钠盐,以3步转化95%的高收率制得羧酸钠15;15在草酰氯作用下原位形成酰氯,随后与胺16^[29]发生酰化反应,得重要反应前体17;17在金属钯催化和甲苯加热条件下,与三丁基乙烯基锡发生经典的Stille偶联反应,经三烯中间体18,然后发生分子内Diels-Alder反应,以68%的较高收率制得三环化合物19,通过该串联的Stille / Diels-Alder反应1步高效地实现了天然产物Manzamine A中的A环、B环及C24、C25、C26手性中心的构筑;化合物19经改良的Salmond氧化反应条件^[30],在三氧化铬氧化作用下发生烯丙位氧化,得 α,β -不饱和酮20;20再通过6步简单的官能团转化,以21%的总收率得到具有2个末端烯烃的产物21;21在低温下与丁烯锂发生1,2-加成反应得叔醇,叔醇随即亲核进攻分子内Boc保护基发生关环,以65%的收率得到氨基甲酸酯22;22在第1代Grubbs催化剂条件下发生关键的烯烃复分解反应,以67%的收率得关环产物23,成功构建了天然产物Manzamine A中13元大环(D环);23经水解氨基甲酸酯、酰化2步反应,以75%的收率得到重要的反应前体25;25在第1代Grubbs催化剂条件下发生关键的第2次烯烃复分解反应,成功构建了天然产物Manzamine A中的8元大环(E环),随后在盐酸条件下脱去缩醛保护基,得到醛26;26再通过日本Kobayashi教授报道的方法^[28],成功完成(+)-Manzamine A的不对称全合成。路线见图3。

S. F. Martin小组从简单的已知手性化合物14出发,共23步反应,0.24%的总收率实现了(+)-Manzamine A的不对称全合成。该合成路线的关键步骤为先采用串联的Stille / Diels-Alder反应1步高效地构建了天然产物Manzamine A中的A环、B环及C24、C25、C26手性中心,然后2次巧妙地采用烯烃复分解反应先后实现13元大环(D环)和8元大环(E环)的构筑。最后,采用日本Kobayashi教授报道的方法^[28]引入 β -咔啉芳杂环完成了(+)-Manzamine A的不对称全合成。值得一提的是,S. F. Martin小组巧妙运用烯烃复分解反应高效构建了天然产物Manzamine A中13元大环(D环)和8元大环(E环)的策略被后来多个课题组在该类天然产物全合成中所借鉴。

1.3 Fukuyama 小组

日本东京大学的Fukuyama小组于2010年报道了(+)-Manzamine A的不对称全合成^[24],该小组以已知

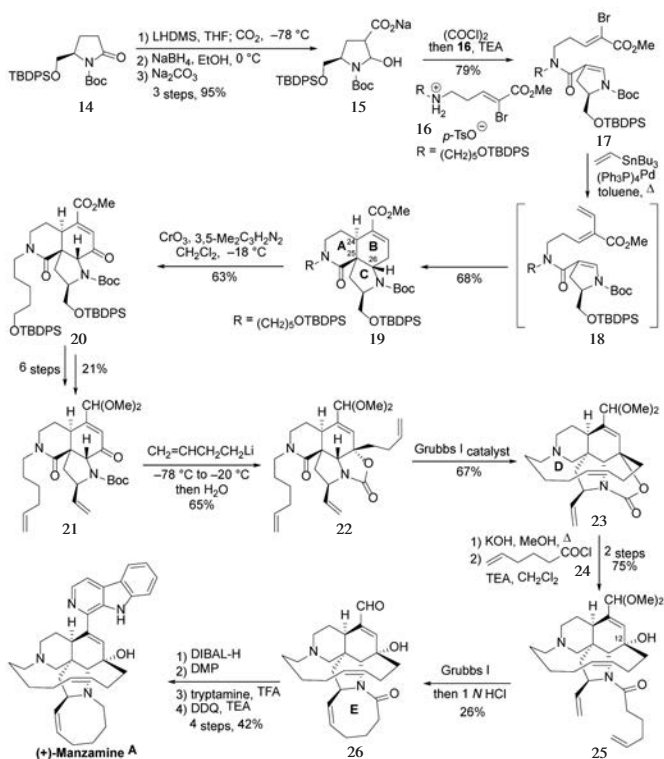


图3 S. F. Martin小组全合成路线

Fig. 3 Total synthetic routes by the S. F. Martin's team

溴代物 27^[31]为起始原料,先通过6步反应,以42%的收率制得含有炔官能基的 α,β -不饱和酮 28;28在三乙胺作用下与叔丁基二甲基硅基三氟甲磺酸酯反应,生成烯醇硅醚,该双烯中间体随后与光学醇的亲双烯体 29 发生分子间 Diels - Alder 反应,以2步97%的高收率得产物 30,其中 Diels - Alder 加成产物 endo:exo 的比例为 2:1,由此构建了天然产物 Manzamine A 中的 B 环及 C24 手性中心;化合物 30 又通过7步官能团转化得醇 31,随后又通过经典的 Mitsunobu 反应构建 15 元氮杂环,以 85% 的高收率制得 32;32 在强碱作用下与氰基甲酸甲酯反应,在羰基 α -位引入甲酸甲酯基,接着在无机碱磷酸钾的作用下与光学纯烯丙基碘化物 33 发生高立体选择性烷基化反应,成功引入 C25 全碳季碳手性中心,随后该中间体中的 α,β -不饱和双键在叔丁基过氧化氢(TBHP)作用下发生区域与立体选择性环氧化反应,得环氧产物 34;34 在三氟醋酐和三乙胺^[32]作用下脱水,立即发生立体选择性的 3,3 - sigma 重排得异氰酸酯中间体,该中间体不稳定,随后在醋酸和高氯酸镁作用下与 C26 位羰基缩合得到亚胺 35,35 经亚胺立体选择性还原引入 C26 手性中心,得仲胺,仲胺随即与 5 - 己烯酰氯发生酰化反应,得酰胺中间体,酰胺在低温下经氢化锂铝还原成叔胺,同时酯基还原为伯醇,以3步反应74%的收率制得双烯 36;36 中伯羟基经 IBX 氧化成醛,苯硫酚和碳酸铯作用下脱去氮上 Ns 保护基,得仲

胺,仲胺再与醛发生还原胺化反应,一步高效地构建了天然产物 Manzamine A 中的 A 环和 13 元大环(D 环),得到关键的烯炔复分解反应前体 38;38 在改良烯炔复分解条件下,以复合物 37 为催化剂^[33-34]、4 - 甲氧基苯酚(PMPOH)为添加剂^[35],发生烯炔复分解反应关环,以 41% 的收率制得 39,完成了天然产物中 8 元大环(E 环)的构建;在完成了目标产物五环骨架(ABCDE)的构建后,39 在 TBAF 作用下脱去硅保护基,得伯醇,炔经 Lindlar 催化氢化得顺式烯炔,伯醇再经 DMP 氧化同时环氧开环制得 α,β -不饱和醛 40;醛 40 经日本 Kobayashi 教授报道的方法^[28],成功完成了又一次(+)-Manzamine A 的不对称全合成。路线见图 4。

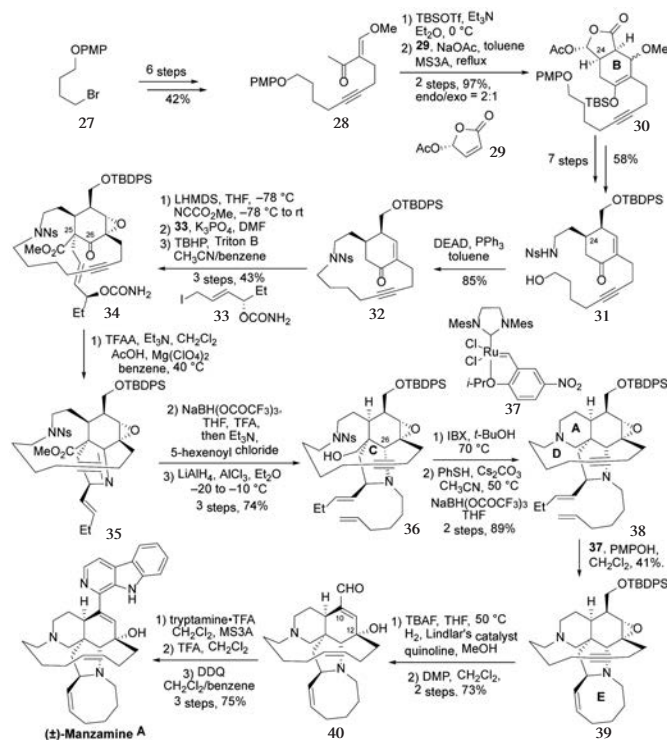


图4 Fukuyama小组全合成路线

Fig. 4 Total synthetic routes by the Fukuyama's team

Fukuyama 小组以立体选择性的分子间 Diels - Alder 反应构建 B 环,通过经典的 Mitsunobu 反应搭建 15 元氮杂环,完全立体选择性地 3,3 - sigma 重排引入氮原子,最后巧妙运用烯炔复分解反应构建 E 环等关键反应,完成了(+)-Manzamine A 的不对称全合成。该合成路线由于有大量官能转化反应,合成路线共涉及 30 步反应,总收率为 1.30%。Fukuyama 小组合成方法略显烦琐,尤其是在构建五环核心骨架过程中运用了大量的官能转化,在设计底物结构时,要结合当下原子经济性和步骤经济性原则,合理设计底物的化学结构,避免弯路。但该合成路线中关键环系的构建方法较巧妙,对 Manzamine A 及其类似物的全合成研究仍有借鉴意义。

1.4 Dixon 小组

2012年,英国牛津大学的Dixon小组报道了(±)-Manzamine A消旋体的全合成研究^[25]。

以已知溴代物**41**为起始原料,首先通过5步转化制得硝基烯**42**; **42**与含有天然产物Manzamine A中的C环和E环的已知手性化合物**43**^[36]发生分子间迈克尔加成反应,以65%的收率制得化合物**44**,成功引入了天然产物中C25全碳季碳手性中心; **44**在甲醇回流条件下,与5-己烯-1-胺和甲醛发生串联的nitro-Mannich/lactamization反应^[37],以88%的收率制得螺环化合物**45**,一步高效的构建了天然产物Manzamine A中的A环; **45**中的硝基在自由基条件下脱除^[38],区域选择性地发生在缩酮邻位双键上发生碘化氢反马规则加成,制得碘代物,碘随后在亚硝酸银作用下发生亲核取代反应,制得硝基化合物**46**; **46**经DIBAL-H选择性还原A环酰胺得**47**(收率为74%),同时有7%的还原性nitro-Mannich环合反应产物**48**生成; **47**在钛酸四异丙酯作用下,经二苯基硅烷将酰胺还原成亚胺离子中间体,硝基α-位亲核进攻亚胺,发生nitro-Mannich环合反应,以81%的收率制得产物**48/48'**(dr 83:17),高效地实现了天然产物Manzamine A中B环和C26手性中心的构建; **48/48'**在三氯化钛作用下经还原性Nef反应^[39]将硝基还原成酮**49**(收率为56%),同时有部分肟**50**(收率为21%)生成; 酮**49**与丁烯溴化镁**51**发生立体选择性的1,2-加成反应制得叔醇**52**,实现了C12季碳手性中心的构建; **52**叔羟基先经TMS保护,随后在强碱条件下与Commins试剂反应,生成关键的烯炔复分解反应前体**53**; **53**在第1代Grubbs催化剂条件下构建了13元大环(D环),以双键顺反选择性为Z/E=7:3,得化合物**54**; 最后, **54**与有机锡化物**55**经钯催化的Stille偶联反应^[40],以52%的收率在C10位引入了β-咪唑芳杂环,完成了天然产物(±)-Manzamine A的全合成。路线见图5。

Dixon小组的合成路线涉及18步反应,以1.10%的总收率实现了天然产物(±)-Manzamine A的全合成。该合成策略的关键步骤采用了串联的nitro-Mannich/lactamization反应和烯炔复分解反应来搭建五环核心骨架,提高了合成效率,缩短了合成步骤。与其他小组不同的是,采用Stille偶联化学1步高效引入天然产物中的β-咪唑芳杂环,为该类天然产物全合成的后期修饰打开了新思路。

1.5 Nishida 小组

2016年,日本千叶大学的Nishida小组报道了(±)-Manzamine A消旋体的全合成研究^[26]。以具有天然产物Manzamine A中的A环和C环的已知螺环化合物**56**^[41]

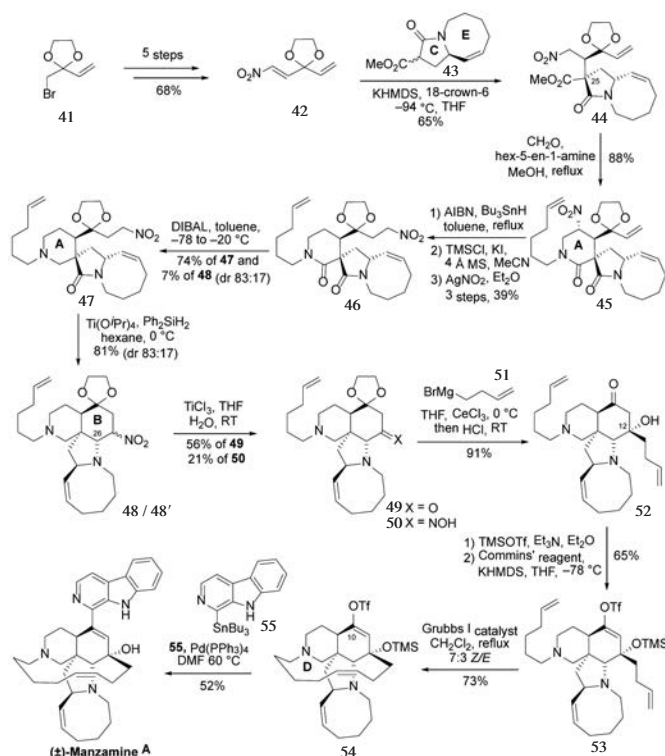


图5 Dixon小组全合成路线

Fig. 5 Total synthetic routes by the Dixon's team

为起始原料,先通过witting反应引入α,β-不饱和乙酯,随后在二氧化铂催化下发生立体选择性氢化反应,同时构建了C24手性中心;乙酯转化为weimreb酰胺,随后在低温下与2-咪唑锂试剂发生亲核取代反应,以4步反应、67%的收率制得化合物**57**; **57**在碱性条件下与甲醛反应,在酮羰基α-位引入羟甲基,得**58**; **58**经7步常规官能团转化,以54%的总收率得伯醇**59**; **59**伯羟基经甲磺酰化、甲磺酸酯转化为苯硒醚中间体^[42]、苯硒醚氧化消除和C环酰胺经Boc保护得**60**; **60**中酰胺羰基经硼氢化锂还原成醇制得氮氧缩酮中间体,脱去乙酰基保护的伯醇,经乙酰基再保护得关键的Furan-iminium cation环合反应前体**61**; **61**在对甲苯磺酸作用下,氮氧缩酮脱水形成亚胺阳离子中间体,亚胺阳离子被咪唑环亲核进攻实现B环关环,形成的碳正离子立即被体系中的水捕捉,得烯丙醇,烯丙醇再经IBX氧化成α,β-不饱和酮,得**62**; **62**经选择性还原α,β-不饱和双键^[43],三氟乙酸脱去Boc保护基,得仲胺,仲胺与5-己烯酰氯发生酰化反应,以3步反应、83%的收率制得烯炔复分解反应前体**63**; **63**在第2代Grubbs催化条件下,以90%的收率制得**64**,高效构筑了天然产物Manzamine A中的8元大环(E环); **64**再经9步官能团转化,以41%的总收率制得重要的第二次烯炔复分解反应前体**65**; **65**在第2代Grubbs催化条件下,实现了天然产物Manzamine A中的13元大环(D环)的构建,随后在盐酸条件

下脱去缩醛保护基,得醛中间体,该醛中间体经DIBAL-H还原成醇,同时E环上酰胺还原成胺,醇再经DMP重新氧化回醛,以4步反应、13%的收率制得S. F. Martin小组报道的40;最后,40根据日本Kobayashi教授报道的方法^[28]完成了天然产物(±)-Manzamine A的全合成。路线见图6。

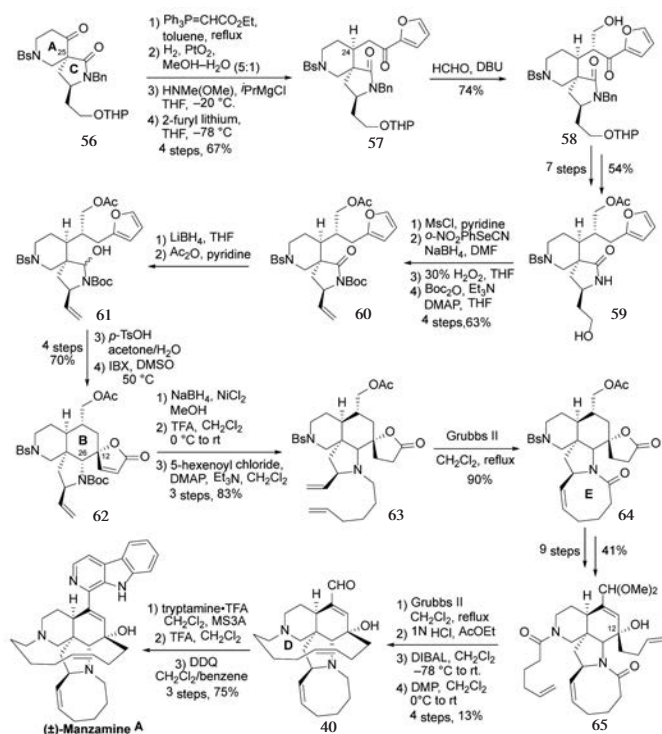


图6 Nishida小组全合成路线

Fig. 6 Total synthetic routes by the Nishida's team

Nishida小组以酸催化的Furan-iminium cation环合反应及2次烯烃复分解反应为关键反应构建了天然产物Manzamine A的核心骨架,最后通过日本Kobayashi教授报道的方法^[28]完成了天然产物(±)-Manzamine A的全合成。该合成路线涉及大量的官能团转化,采用经典的分步逐个成环策略,合成路线冗长且较烦琐,涉及40步反应,总收率为0.35%,是迄今为止最长的合成路线。但若能在合适的底物设计基础上,该方法对该类生物碱的全合成研究仍有一定借鉴意义。

2 展望

随着Manzamine A全合成方法研究的深入,合成步骤明显缩短,收率不断提高。但鉴于分子难度大,截至目前,仅有国外5个课题组完成了该分子的全合成研究,国内尚无课题组对该天然产物进行全合成研究的报道。未来希望有更多的课题研究,尤其是来自国内的有机合成化学家能通过新颖的合成方法和策略实现Manzamine A及其他海洋生物碱更高效的不对称全合成,进一步促进其生物活性的研究,并以Manzamine A

为先导化合物开发出新的药物分子,是Manzamine A全合成研究下一步关注的重点。

参考文献

- [1] SAKAI R, HIGA T, BERNARDINELLI G, et al. Manzamine A, a novel antitumor alkaloid from a sponge [J]. J Am Chem Soc, 1986, 108(20): 6404 - 6405.
- [2] BALDWIN JE, WHITEHEAD RC. On the biosynthesis of manzamines [J]. Tetrahedron Lett, 1992, 33(15): 2059 - 2062.
- [3] BALDWIN JE, CULSHAW AJ, WHITEHEAD RC, et al. Studies on the biomimetic synthesis of the manzamine alkaloids [J]. Chem Eur J, 1999, 5(11): 3154 - 3161.
- [4] ZHANG B, HIGUCHI R, SOEST RWMV, et al. Neurotogenic activity - guided isolation of a free base form manzamine A from a marine sponge, *Acanthostrongylophora* aff. *ingens* (Thiele, 1899) [J]. Chem Pharm Bull, 2008, 56(6): 866 - 869.
- [5] LIN LC, KUO TT, HUANG TC, et al. Manzamine A exerts anti-cancer activity against human colorectal cancer cells [J]. Marine Drugs, 2018, 16(8): 252.
- [6] MARTIN SF, REIN T, LIAO YS. Construction of the tricyclic ABC ring subunit of manzamine A via a novel intramolecular Diels - Alder reaction [J]. Tetrahedron Lett, 1991, 32(45): 6481 - 6484.
- [7] BRANDS KMJ, MEEKEL AAP, PANDIT UK. Synthesis of the homochiral "tricyclic heart" of manzamine A [J]. Tetrahedron, 1991, 47(10/11): 2005 - 2026.
- [8] MARTIN SF, LIAO Y, REIN T, et al. A novel approach to the asymmetric synthesis of manzamine A: Construction of the tetracyclic ABCE ring system [J]. Tetrahedron Lett, 1994, 35(5): 691 - 694.
- [9] LISM, KOSEMURA S, YAMAMURA S. Synthetic studies on manzamine A: construction of a key bicyclic AD ring subunit I [J]. Tetrahedron Lett, 1994, 35(44): 8217 - 8220.
- [10] MAGNIER E, LANGLOIS Y, MÉRISSE C. Stereoselective synthesis of the tricyclic core of manzamine A: The bradsher cycloaddition route [J]. Tetrahedron Lett, 1995, 36(52): 9475 - 9478.
- [11] WINKLER JD, AXTEN J, HAMMACH AH, et al. Stereoselective synthesis of the tetracyclic core of manzamine via the vinylogous amide photocycloaddition cascades [J]. Tetrahedron, 1998, 54(25): 7045 - 7056.
- [12] HERDEMANN M, AL - MOURABIT A, MARTIN MT, et al. From a biogenetic scenario to a synthesis of the ABC ring of manzamine A [J]. J Org Chem, 2002, 67(6): 1890 - 1897.
- [13] COLDHAM I, CRAPNELL KM, FERNANDEZ JC, et al. Synthesis of the ABC ring system of manzamine A [J]. J Org Chem, 2002, 67(17): 6181 - 6187.
- [14] MAGNUS P, FIELDING MR, WELLS C, et al. Stereoselective synthesis of the tricyclic core ABC - rings of nakodomarin and manzamine from a common intermediate [J]. Tetrahedron Lett, 2002, 43(6): 947 - 950.

- [15] SOLBERGHE GF, MARKO IE. Regio- and stereocontrolled preparation of α -substituted phosphonocrotonate derivatives[J]. Tetrahedron Lett, 2002, 43(29): 5061-5065.
- [16] GIRAL AL, MAHUTEAU - BETZER F, GATEAU - OLESKER A, et al. Knoevenagel adducts from reactions between glutaconate moieties and aldehydes and their adducts with primary amines and enamines[J]. Eur J Org Chem, 2003, 10: 1859-1867.
- [17] COLDHAM I, PIH SM, RABOT R. Dipolar cycloaddition and ring-closing metathesis in the synthesis of the tetracyclic ABCE ring system of manzamine A [J]. Synlett, 2005, 11: 1743-1745.
- [18] TOKUMARU K, ARAI S, NISHIDA A. Stereoselective furan-iminium cation cyclization in the construction of the core structure of manzamine A [J]. Org Lett, 2005, 8(1): 27-30.
- [19] KITA Y, KAN T, FUKUYAMA T. et al. Synthetic studies on (+)-manzamine A: Stereoselective synthesis of the tetracyclic core framework [J]. Org Lett, 2008, 10(15): 3251-3253.
- [20] MIHARA Y, MATSUMURA T, NISHIDA A, et al. Asymmetric synthesis of hydroisoquinoline derivatives, a key intermediate for manzamine synthesis, by Diels-Alder reaction using 4-amino-2-siloxybutadiene [J]. Bull Chem Soc Jpn, 2009, 82(12): 1520-1527.
- [21] WINKLER JD, AXTEN JM. The first total syntheses of ircinol A, ircinal A, and manzamines A and D [J]. J Am Chem Soc, 1998, 120(25): 6425-6426.
- [22] MARTIN SF, ALI A, HILLIER MC, et al. Enantioselective total syntheses of ircinal A and related manzamine alkaloids [J]. J Am Chem Soc, 1999, 121(4): 866-867.
- [23] HUMPHREY JM, LIAO Y, MARTIN SF, et al. Enantioselective total syntheses of manzamine A and related alkaloids [J]. J Am Chem Soc, 2002, 124(29): 8584-8592.
- [24] TOMA T, KITA Y, FUKUYAMA T. Total synthesis of (+)-manzamine A [J]. J Am Chem Soc, 2010, 132(30): 10233-10235.
- [25] JAKUBEC P, HAWKINS A, DIXON DJ, et al. Total synthesis of manzamine A and related alkaloids [J]. J Am Chem Soc, 2012, 134(42): 17482-17485.
- [26] TOKUMARU K, OHFUSA T, NISHIDA A, et al. Furan-iminium cation cyclization (FIC) in a total synthesis of manzamine alkaloids [J]. J Antibiot, 2016, 69(4): 340-343.
- [27] NOWAK W, GERLACH H. Synthese von manzamin C, infractin und 6-hydroxyinfractin [J]. Liebigs Ann Chem, 1993, 2: 153-159.
- [28] KONDO K, SHIGEMORI H, KOBAYASHI J, et al. Ircinals A and B from the okinawan marine sponge ircinia sp.: Plausible biogenetic precursors of manzamine alkaloids [J]. J Org Chem, 1992, 57(8): 2480-2483.
- [29] SAKAITANI M, OHFUNE Y. Syntheses and reactions of silyl carbamates. 1. Chemoselective transformation of amino protecting groups via *tert*-butyldimethylsilyl carbamates [J]. J Org Chem, 1990, 55(3): 870-876.
- [30] SALMOND WG, BARTA MA, HAVENS JL. Allylic oxidation with 3,5-dimethylpyrazole. chromium trioxide complex. steroidal Δ^5-7 -ketones [J]. J Org Chem, 1978, 43(10): 2057-2059.
- [31] KIKUMOTO R, TOBE A, TONOMURA S. Synthesis and antidepressant activity of substituted (*w*-aminoalkoxy)benzene derivatives [J]. J Med Chem, 1981, 24(2): 145-148.
- [32] SPINO C, JOLY MA, ARBOUR M, et al. Ti-catalyzed reactions of hindered isocyanates with alcohols [J]. J Org Chem, 2005, 70(15): 6118-6121.
- [33] GRELA K, HARUTYUNYAN S, MICHROWSKA A. A highly efficient ruthenium catalyst for metathesis reactions [J]. Angew Chem Int Ed, 2002, 41(21): 4038-4040.
- [34] BIENIEK M, MICHROWSKA A, GULAJSKI L, et al. A practical larger scale preparation of second-generation Hoveyda-type catalysts [J]. Organometallics, 2007, 26(4): 1096-1099.
- [35] FORMAN GS, MCCONNELL AE, TOOZE RP, et al. A convenient system for improving the efficiency of first-generation ruthenium olefin metathesis catalysts [J]. Organometallics, 2005, 24(19): 4528-4542.
- [36] JAKUBEC P, COCKFIELD DM, DIXON DJ. Total synthesis of (-)-nakadomarin A [J]. J Am Chem Soc, 2009, 131(46): 16632-16633.
- [37] JAKUBEC P, HELLIWELL M, DIXON DJ. Cyclic imine nitro-mannich/lactamization cascades: A direct stereoselective synthesis of multicyclic piperidinone derivatives [J]. Org Lett, 2008, 10(19): 4267-4270.
- [38] ONO N, KAJI A. Reductive cleavage of aliphatic nitro groups in organic synthesis [J]. Synthesis, 1986(9): 693-704.
- [39] MCMURRY JE, MELTON J. A new method for the conversion of nitro groups into carbonyls [J]. J Org Chem, 1973, 38(26): 4367-4373.
- [40] BAILLARGEON VP, STILLE JK. Direct conversion of organic halides to aldehydes with carbon monoxide and tin hydride catalyzed by palladium [J]. J Am Chem Soc, 1983, 105(24): 7175-7177.
- [41] NAGATA T, NAKAGAWA M, NISHIDA A. The first total synthesis of nakadomarin A [J]. J Am Chem Soc, 2003, 125(44): 7484-7485.
- [42] SHARPLESS KB, YOUNG MW. Olefin synthesis. Rate enhancement of the elimination of alkyl aryl selenoxides by electron-withdrawing substituents [J]. J Org Chem, 1975, 40(7): 947-949.
- [43] SATO T, NANBA K, SUZUKI S. Reduction of organic compounds with NaBH_4 -transition metal salt systems. IV. Selective hydrogenation of olefines in unsaturated esters [J]. Chem Pharm Bull, 1971, 19(4): 817-820.

(收稿日期: 2022-01-26; 修回日期: 2022-06-27)