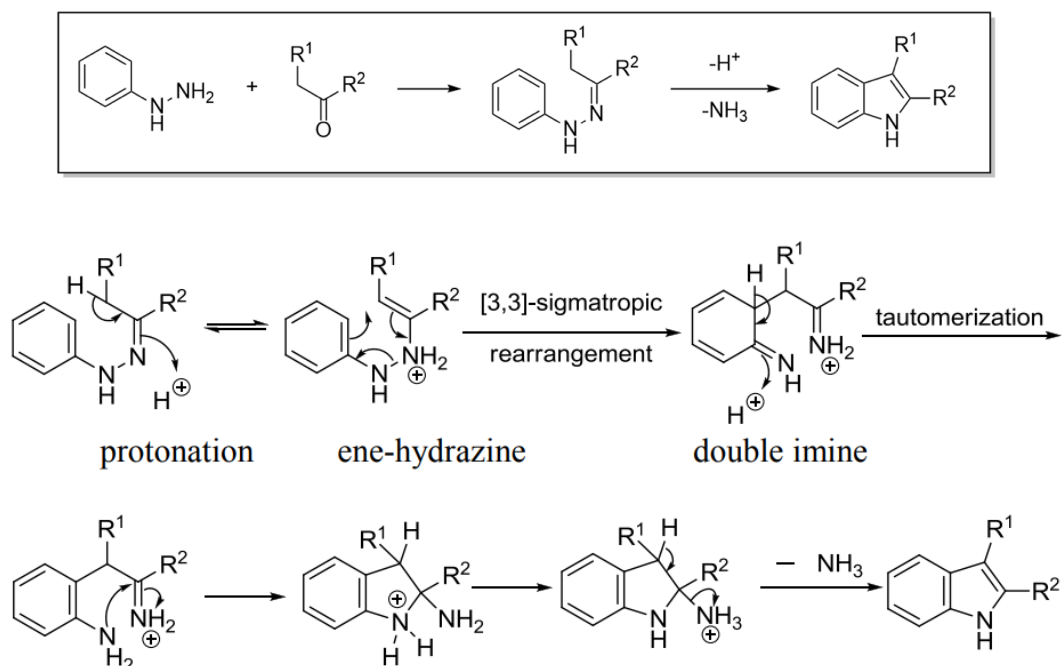


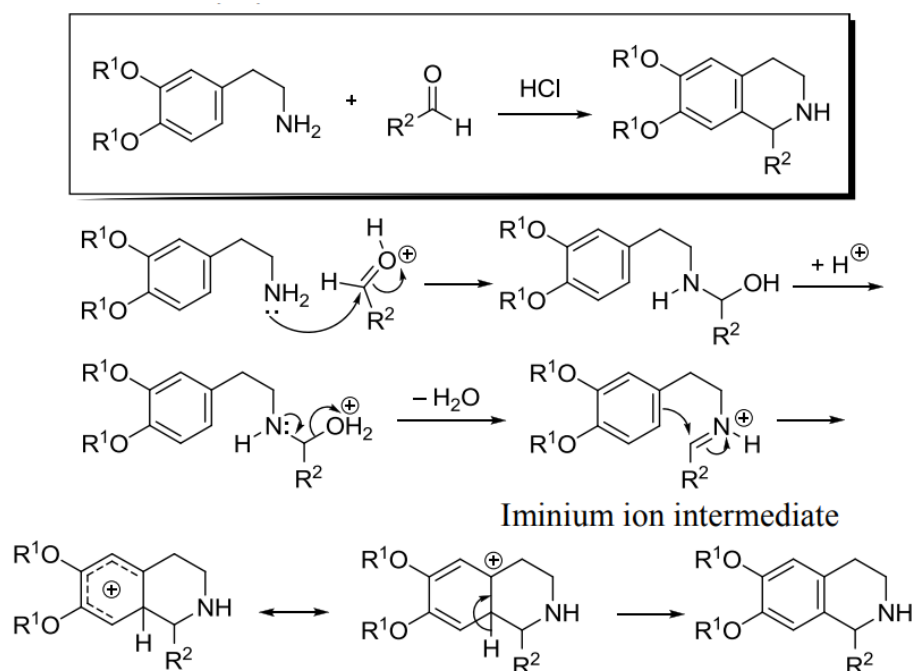
一、 反应

1. Fischer indole synthesis



(首先苯肼和羰基缩合生成苯腙，随后发生亚胺异构化生成烯胺，之后发生分子内的[3,3]- σ 重排，得到的产物随即芳构化。之后芳胺进攻亚胺阳离子，质子转移后发生消除离去 NH_3 得到吲哚。)

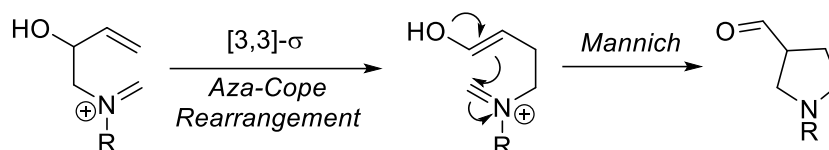
2. Pictet-Spengler reaction



(首先氨基进攻质子化的羰基，随后羟基被质子化后离去生成亚胺阳离子。之后发生芳环对亚胺阳离子的进攻，并失掉质子恢复芳香性，得到

产物四氢异喹啉类化合物。)

3. Overmann aza-Cope rearrangement/Mannich reaction sequence



(这是一个串联反应, 首先胺与醛生成亚胺盐, 随后发生氮杂 Cope 重排, 生成的烯醇对亚胺阳离子进行一个 Mannich 反应得到关环产物。)

二、 基团保护方法

(分别掌握五种即可)

1. 保护基选取的基本原则:

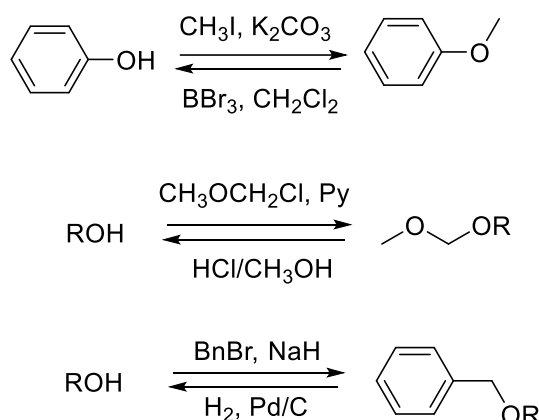
(容易保护和去保护)

- 1) 可以在温和的条件下较为容易、高产率地引入保护基;
- 2) 引入保护基后, 在随后的反应以及后处理中能够有很好的容忍性;
- 3) 去保护时能够被选择性和高效率地去除, 同时不影响分子其余部分结构;

2. 羟基的保护与脱除方法: 羟基的保护方法有很多, 可以将羟基化合物转化生成醚类化合物、缩醛类化合物、酯类化合物以及硅醚类化合物等。具体列举如下:

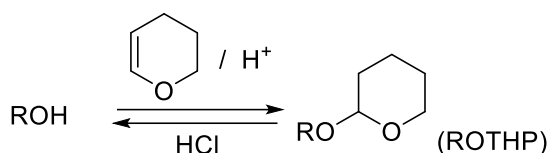
1) 形成醚类化合物

这里也可以具体分几类: 甲基醚、甲氧基甲基 (MOM) 醚、苄基醚等, 其中甲基醚通常用于保护酚羟基。

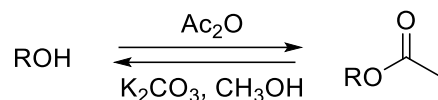


2) 形成缩醛类化合物

生成缩醛类化合物主要利用的是二氢吡喃 (DHP) 与羟基的反应, DHP 与羟基反应后的缩写为 THP (四氢吡喃基)。



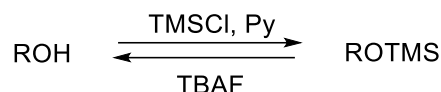
3) 形成酯类化合物



4) 形成硅醚类化合物

硅基保护基是一类很重要的保护基家族，其特点为随着硅上取代基的增加，其稳定性也随之增加。常见的硅保护基有：三甲基硅基 (TMS)，三乙基硅基 (TES)，三异丙基硅基 (TIPS)，叔丁基二甲基硅基 (TBS)，叔丁基二苯基硅基 (TBDPS) 等。

硅基保护基的脱除通常是在氟负离子的存在下，一般使用的是四丁基氟化铵 (TBAF)。



3. 胺基的保护与脱除方法：

表 26-1 一些重要的氨基保护基

缩写	结构简式	保护反应条件	去保护反应条件
Boc		(Boc) ₂ O, NaOH, H ₂ O, 25°C	3 mol · L ⁻¹ HCl, EtOAc; 其他酸性条件
Cbz 或 Z		CbzCl, Na ₂ CO ₃ , H ₂ O	H ₂ , Pd/C
Fmoc		FmocCl, NaHCO ₃ , 二氧六环/H ₂ O	哌啶, DMF; 其他碱性条件
Troc		TrocCl, Py	Zn, THF, H ₂ O (pH = 4.2)
Teoc		TeocCl, THF	TBAF, KF, CH ₃ CN
Alloc		CH ₂ CHCH ₂ OCOCl, Py	Pd(PPh ₃) ₃ , 5,5-二甲基- 1,3-环己二酮, THF

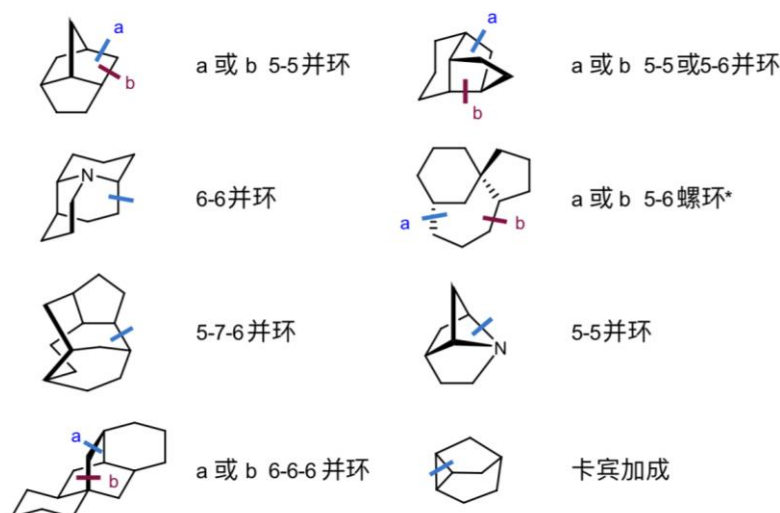
最后一项为 Alloc：烯丙氧羰基，Pd(0)条件下去保护，如 Pd(PPh₃)₄

4. 逆合成分析注意事项

1) 尽可能少地采用不形成碳碳键或碳杂原子键的氧化还原反应；

- 2) 尽量增加与合成总步数相关的碳碳键形成和策略性碳碳键断裂反应所占的比例；
- 3) 在选择断键策略时应尽可能地汇聚；
- 4) 在合成时应尽量避免中间体氧化态的波动（氧化还原经济性）；
- 5) 设计串联反应并最大化地应用到每步的结构构建中；
- 6) 发掘官能团本身的反应性质以达到减少或放弃保护基团的使用；
- 7) 投入精力到新方法学的发现上以实现上述标准，同时可以开辟化学反应的新天地；
- 8) 如果目标分子是天然产物，应在符合上述考量的前提下使用已知的或所提出的生源合成途径；
- ...

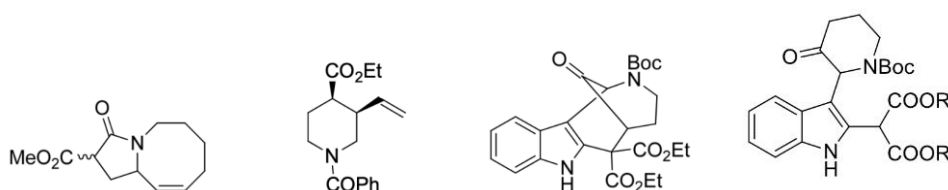
三、 断键简化合成

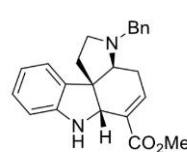
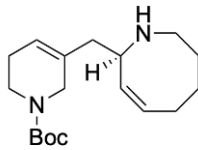
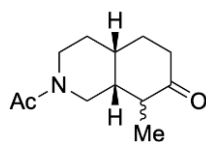


四、 设计合成路线（合成中间体的制备）

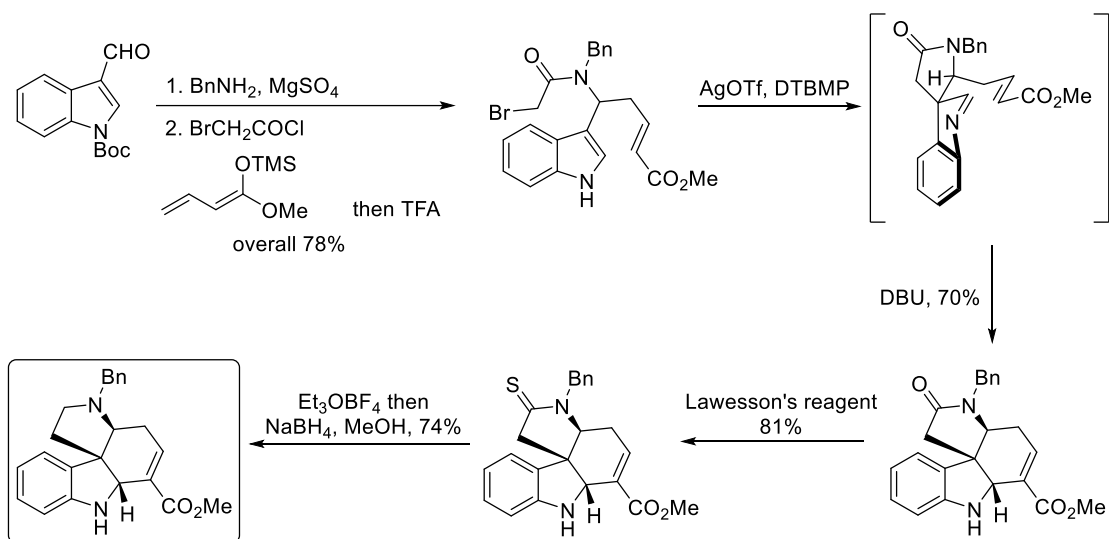
主要考察天然产物中间体的合成。本部分选取每章 ppt 中合成的关键中间体。在记忆过程中可以结合这些合成路线存在合成“亮点”或思路，**了解每步反应的目的**，重点掌握反应的**中间体结构、试剂、催化剂条件**，溶剂、温度等不作要求。

（加框化合物是合成中间体）





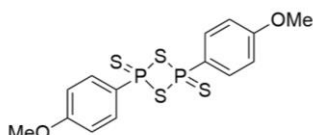
1. (±)-Strychnine and (±)-Akuammicine前体合成



J. Org. Chem. **2010**, (75), 3529 - 3532

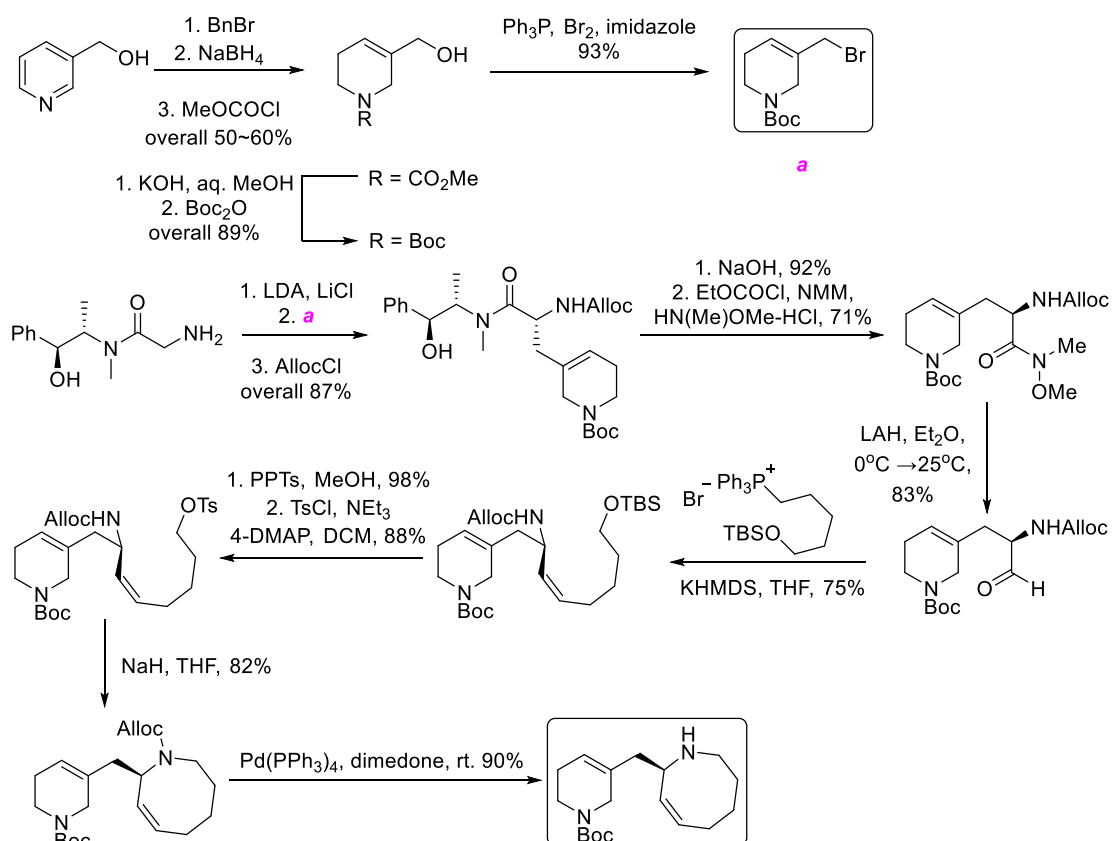
Org. Lett. **2009**, (11), 2085 - 2088

Baylis-Hillman 反应成环 (DBU 活化不饱和酯生成丙烯醇亲核进攻烯胺)



Lawesson's 试剂用作氧硫交换

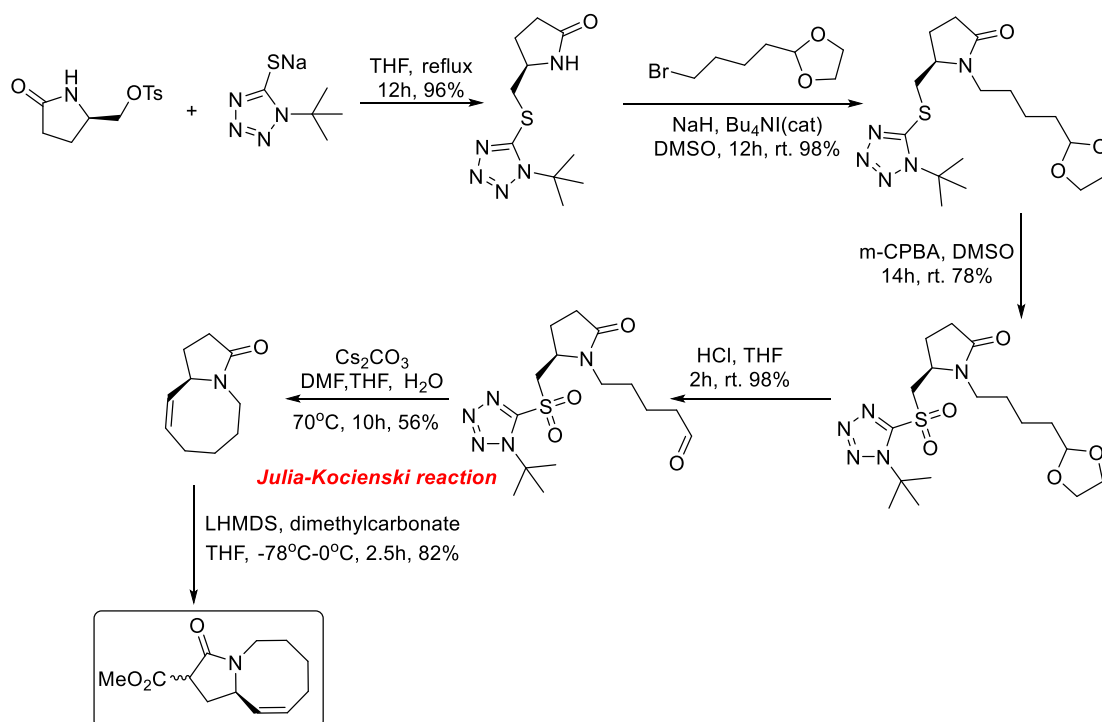
2. Manzamines A 前体合成



J. Am. Chem. Soc. **1998**, (120), 6425 - 6426

简单切成两个部分，八元环从氨基断开，双键用 Wittig 烯基化合成，通过 Weinreb 酰胺生成醛基，羰基 α 位的用手性辅基控制立体化学。

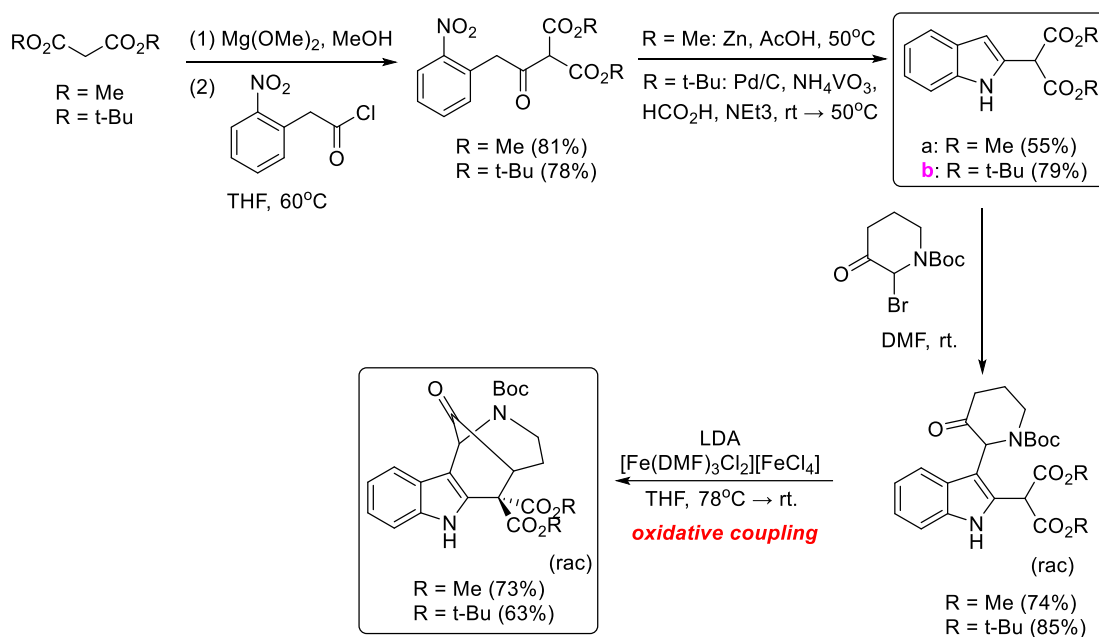
3. (-)-Nakadomarin A 前体合成



前五步是为了构建 Julia 烯基化反应的底物，可以用简单的切断法来分析；

第二步中 Bu₄NI 作为相转移催化剂

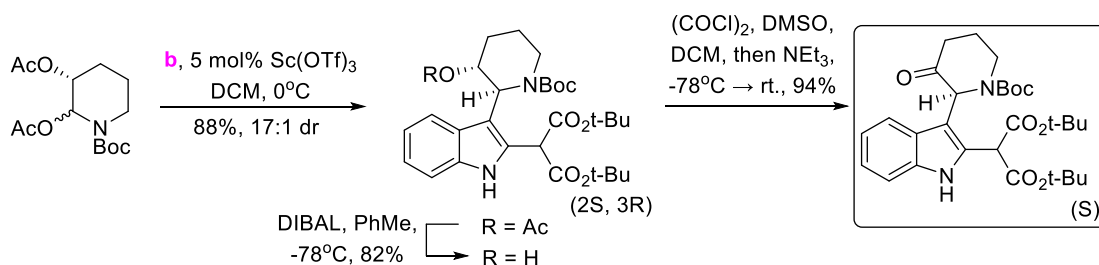
4. (±)-Actinophyllic Acid 前体合成



第二步还原硝基到胺，与羰基缩合；

第四步氧化偶联，LDA 用于拔除活泼氢，可能是 FeCl₃/DMF 体系氧化碳负离子成双自由基偶联。（这里[Fe(DMF)₃Cl₂][FeCl₄]是分离得到的晶体）

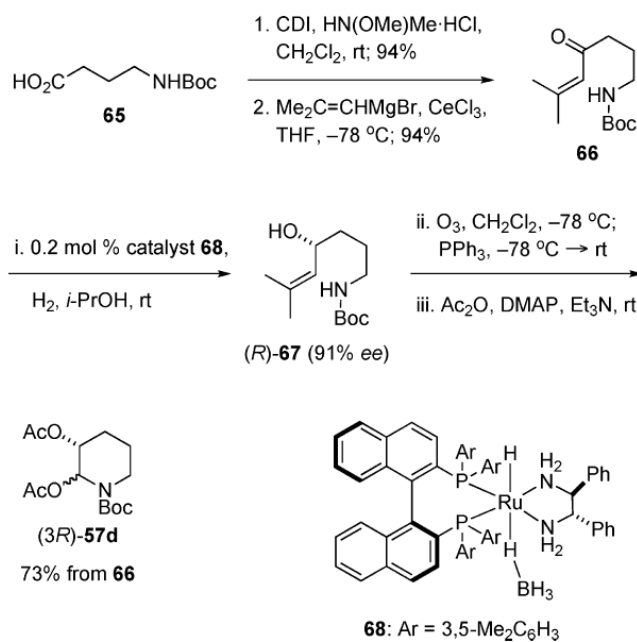
第三步反应的产物也是重要的合成中间体，在上述步骤中得到非手性产物，其手性中间体的合成：

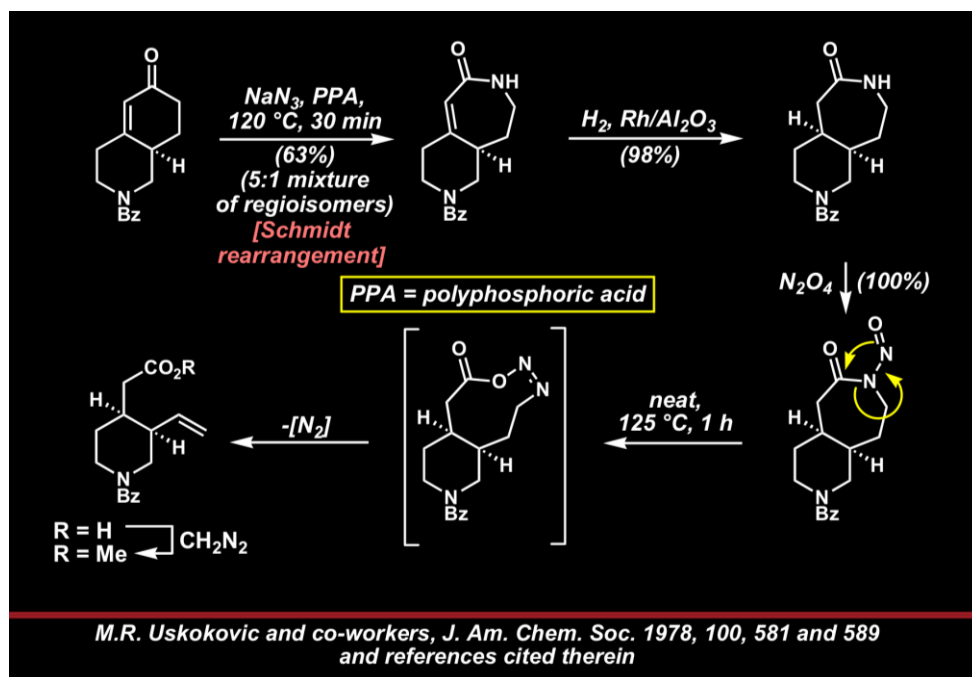


手性原料控制亲核取代产物构型，生成产物 *trans*: *cis*=20: 1；

后一步是 Swern 氧化

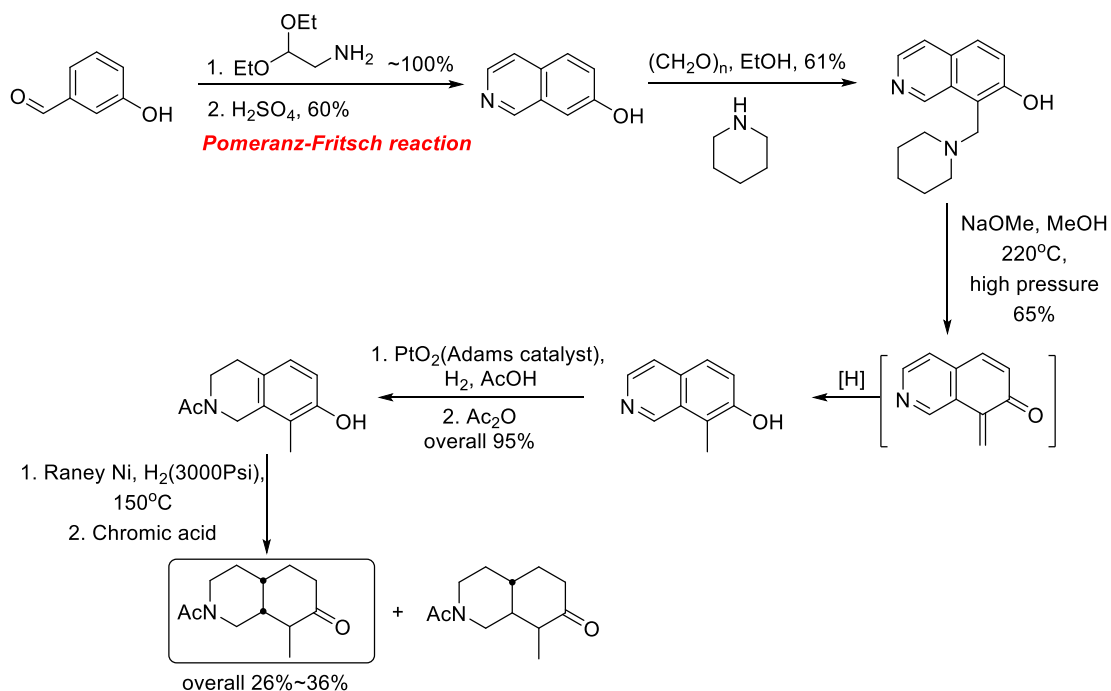
上述路线中底物的合成：（了解即可）





底物可利用 N-Bz-4-哌啶酮合成

6. quinine 前体合成



J. Am. Chem. Soc. 1944, (66), 849.

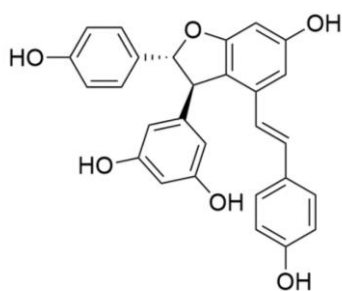
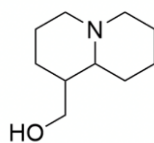
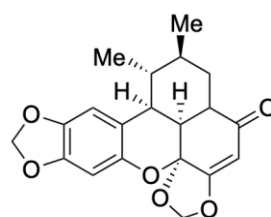
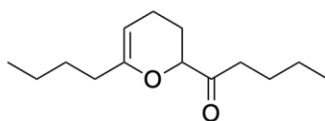
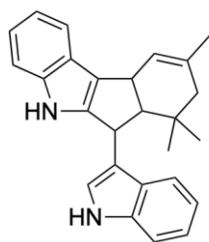
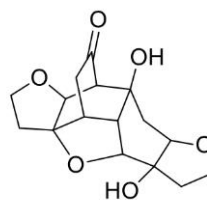
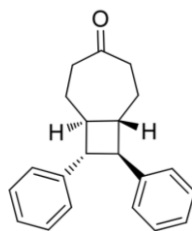
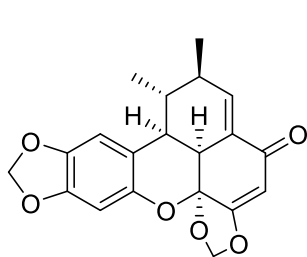
J. Am. Chem. Soc. 1945, (67), 860 - 874.

合成思路是将异喹啉还原到产物

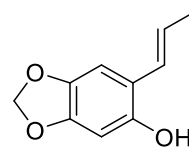
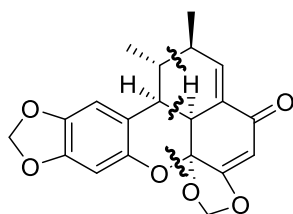
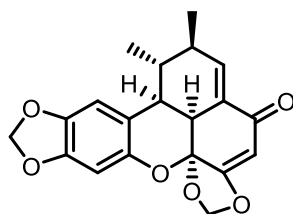
五、 逆合成分析

(注意箭头的画法)

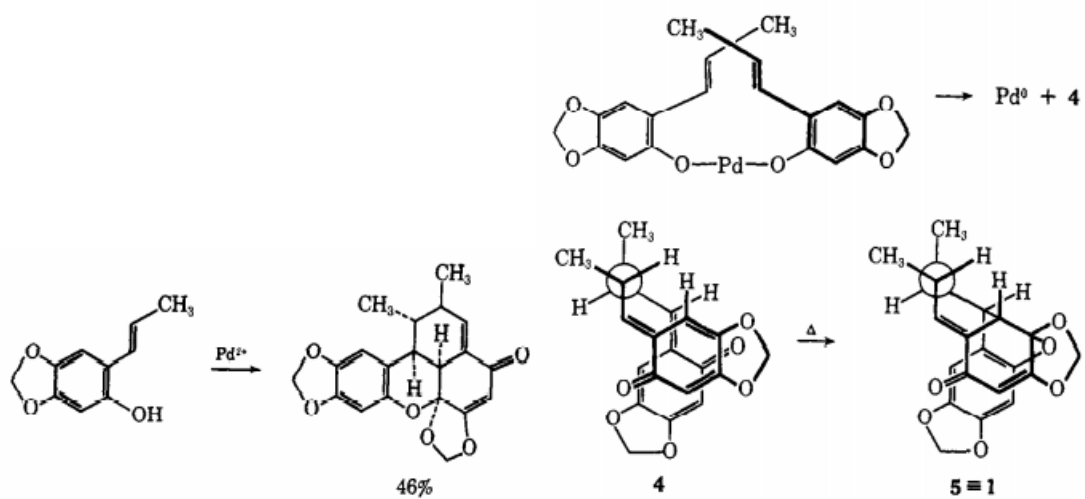
1. 对称型策略



1) carpanone

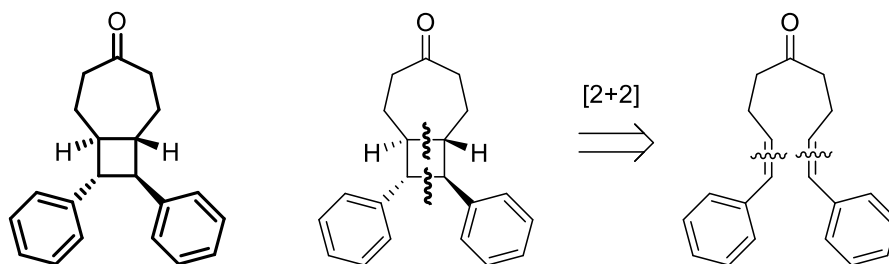


机理：(了解即可)

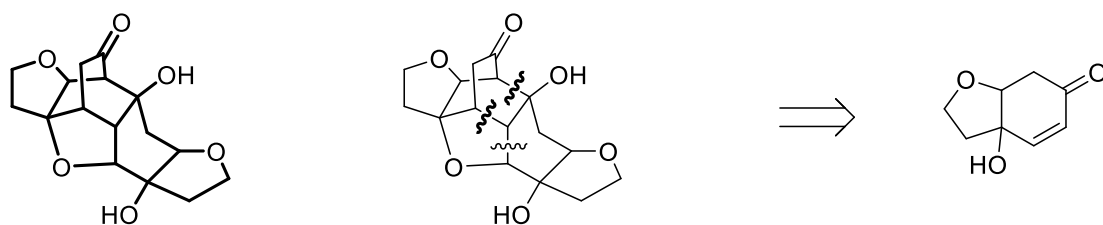


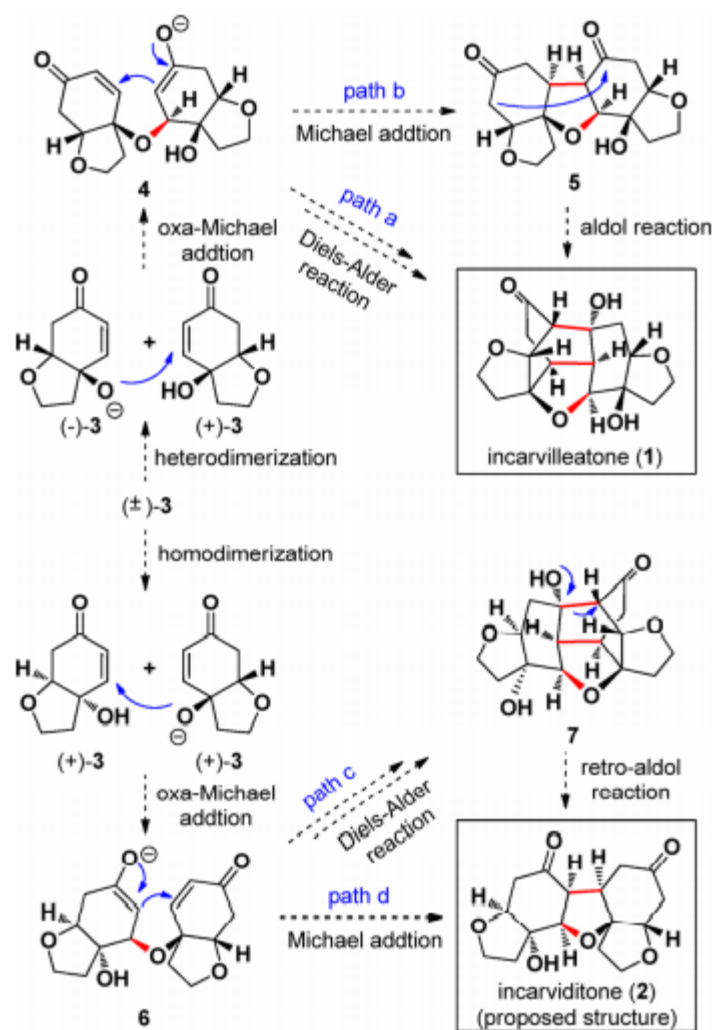
J. Am. Chem. Soc. **1971**, 6696 - 6698

2)



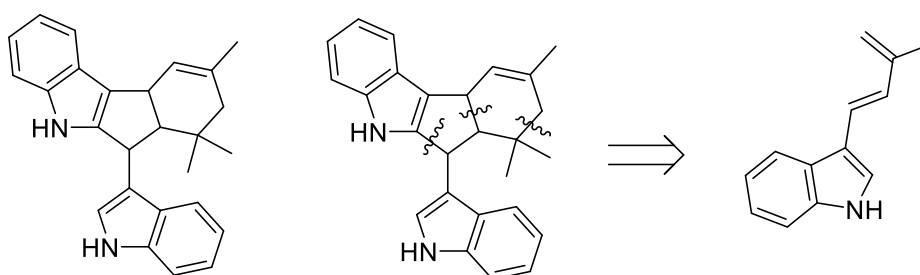
3)

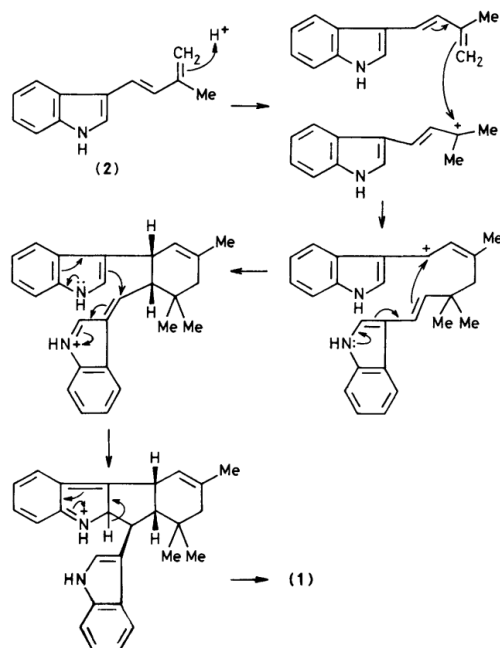




Org. Lett. **2012**, 4878 - 4881

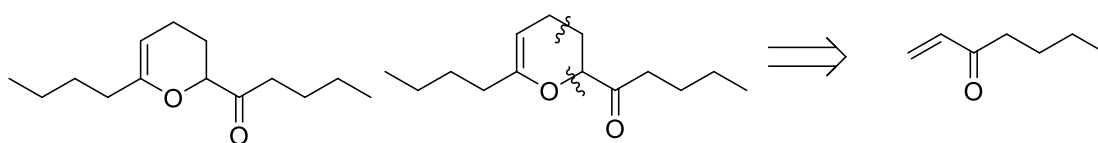
4)





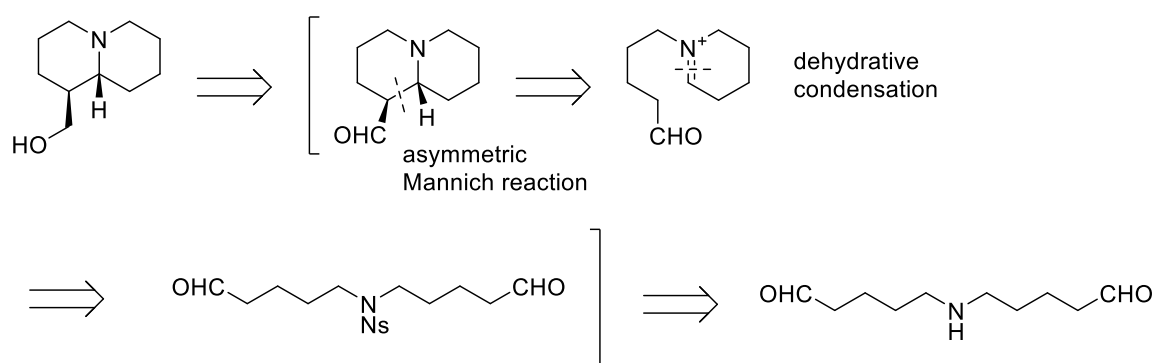
J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1985, 48 - 49

5)



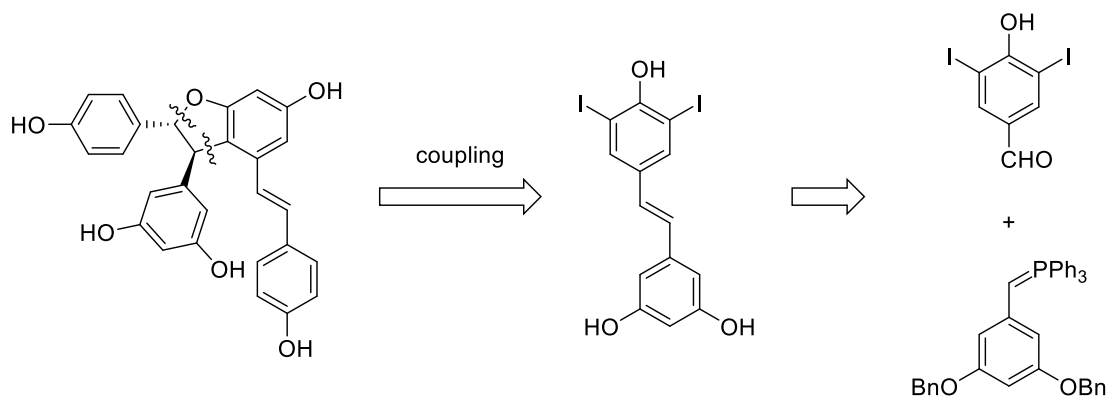
J. Nat. Prod. **2011**, 74(4), 658 - 663

6)



Org. Lett. **2019**, 2620 - 2624

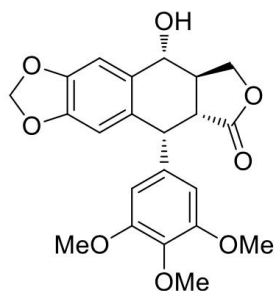
7)



Tetrahedron xxx (2018) 1 - 7

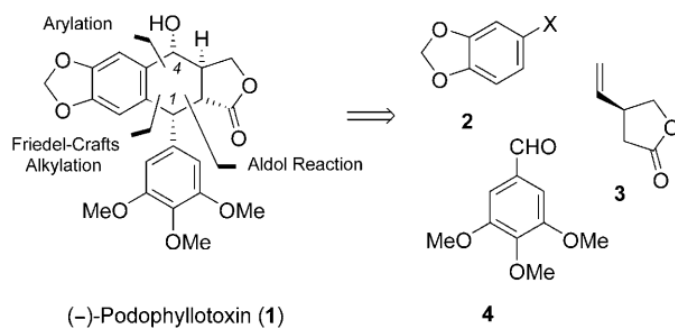
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.06.005>

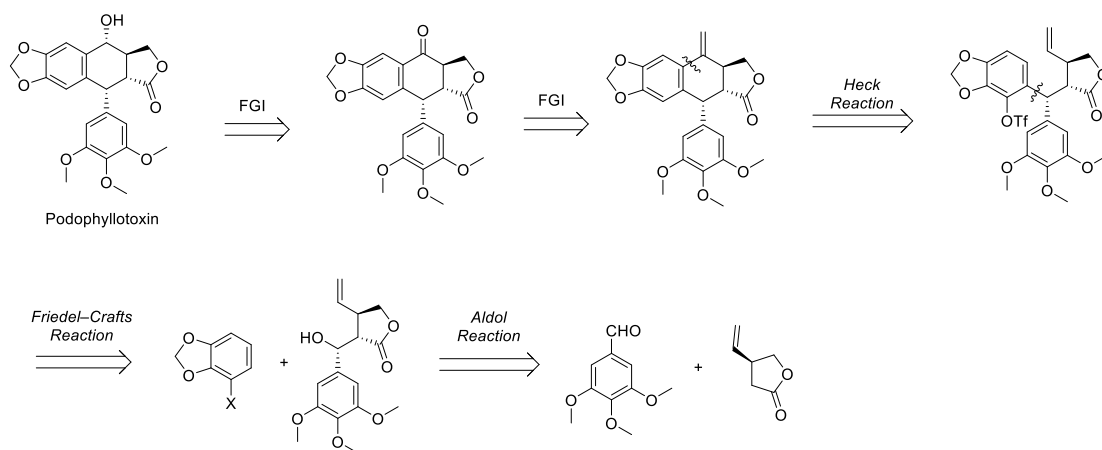
2. 合成路线



Podophyllotoxin

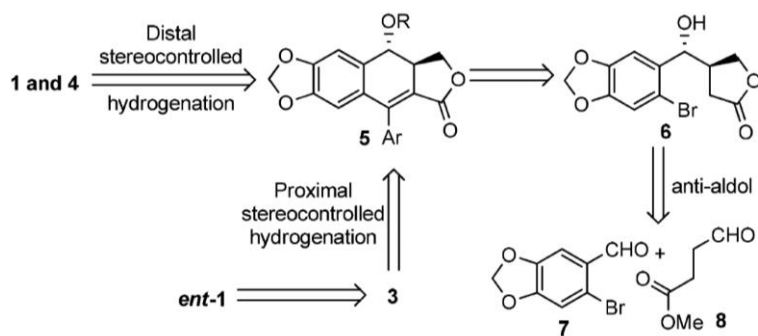
podophyllotoxin (鬼臼毒素) 的合成路线有许多条，这里给出两条逆合成分析路线：





(FGI: Functional Group Interconversion)

Angew. Chem. Int. Ed. **2008**, 47, 7557-7559.



1=podophyllotoxin

Org. Lett. **2007**, 9, 1199 - 120.

具体合成路线参考下方的参考文献；

其它有关 Podophyllotoxin 的全合成以及逆合成分析路线的文献，可以自行参阅：

J. Org. Chem. **2013**, 78, 3250 - 3261

Angew. Chem. Int. Ed. **2014**, 53, 3115 - 3119

Org. Lett. **2017**, 19, 6530 - 6533

Chem. Eur. J. **2017**, 23, 4467 - 4526 (综述)

部分试剂和缩写

