Englerin A 的全合成及其类似物生物活性的研究进展

卢云宇^{a,b} 姚和权^{*,a} 孙炳峰^{*,b}^(a) 中国药科大学药学院 南京 210009^(b) 中国科学院上海有机化学研究所 中国科学院天然产物有机合成化学重点实验室 上海 200032

摘要 Englerin A 是一种从大戟属植物 *Phyllanthus engleri* 中分离得到的含有氧桥结构的愈创木烷类倍半萜, 对肾癌细胞表现出很高的抑制活性和选择性. 综述了 englerin A 的全合成及其初步构效关系的研究进展. 在合成部分, 对各个合成路线的特点, 尤其对氧杂三环骨架的构建过程进行了重点讨论.

关键词 englerin A; 全合成; 生物活性; 研究进展

Progresses in Total Synthesis of Englerin A and Biological Evaluations of Its Analogues

Lu, Yunyu^{a,b} Yao, Hequan^{*,a} Sun, Bingfeng^{*,b}^(a) School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009^(b) Key Laboratory of Synthetic Chemistry of Natural Substances, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032

Abstract Englerin A is an oxo-bridged guaiane-type sesquiterpenoid isolated from *Phyllanthus engleri*, and displays potent and highly selective inhibitory activities against renal cancer cell lines. In this review, the recent progresses since its disclosure in the total synthesis of englerin A and biological evaluations of its analogues are summarized, with an emphasis on the strategies of the synthetic routes, particularly in regards to the construction of oxatricyclic ring system.

Keywords englerin A; total synthesis; biological evaluation; progress

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)约占成人恶性肿瘤的 2%~3%, 全球每年有 209000 新发病例及 102000 死亡病例^[1]. 近三分之一的肾癌患者在确诊时已发生远处转移而无法接受手术根治, 而且由于肾癌对放疗与化疗均不敏感, 长期以来免疫治疗为主要治疗手段^[2]. 近年来, 靶向治疗药物如抗 VEGF/VEGFR 药物(索拉非尼、舒尼替尼、贝伐珠单抗联合 IFN- α 、帕唑帕尼)和抑制 mTOR 途径的药物(替西罗莫司、依维莫司)相继通过了美国食品和药物管理局(FDA)审批, 但因其特异的不良反应, 应用受到了限制^[3]. 因此, 人们一直以来都在致力于新靶点和新药物的探索. 而在现有的抗肿瘤药物中, 63%来自天然产物及其衍生物^[4]. 鉴于此, 从植物中寻找新型抗肿瘤药物一直是国内外的重点课题^[5]. 而在这股研究与开发热潮中, 美国国立癌症研究

所(NCI)始终扮演着重要角色^[6].

2008 年底, NCI 的 Beutler 小组^[7]从生长于东非坦桑尼亚及津巴布韦的大戟属植物 *Phyllanthus engleri* 的树皮和根皮提取液中分离得到愈创木烷类(Guaianoid)倍半萜 englerin A (**1**)及其单酯衍生物 englerin B (**2**) (Chart 1). 研究表明, englerin A 对肾癌细胞表现出高效和高选择性的抑制活性. 在对 NCI 60 株癌细胞系的活性测试中, englerin A 对 8 类肾癌细胞系中 6 类(786-O, A498, ACHN, RXF-393, UO-31 和 SN12C)的半数生长抑制浓度(GI₅₀)低于 87 nmol/L(尤其对于前 5 类, 其 GI₅₀ 值低于 20 nmol/L), 相对于其他株细胞系 10~20 μ mol/L 的 GI₅₀ 值, 其选择性高出 3 个数量级^[7a]. 进一步研究表明, englerin A 对肾癌细胞的抑制活性为紫杉醇的 10~100 倍, 为现有靶向治疗药物舒尼替尼和索拉非尼的 2~3

* E-mail: bfsun@sioc.ac.cn; hyao@cpu.edu.cn

Received October 14, 2011; revised November 17, 2011; published online November 17, 2011.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 20902101, 21172246) and the National Basic Research Program of China (973 Program, No. 2010CB833206).

国家自然科学基金(Nos. 20902101, 21172246)和国家重点基础研究发展规划(973 计划, No. 2010CB833206)资助项目.

倍^[8]. 同时 englerin B 则表现出较低的抑制活性和选择性, 表明 9 位取代基对于该类化合物的细胞毒性和选择性有较大影响. 但模式识别软件 COMPARE 的分析显示, englerin A 通过一种未知的作用机制发挥作用. 此外, 初期小鼠毒性试验结果表明小鼠最大耐受量为 5 mg/g, 暗示了大剂量给药治疗的潜在可能性^[7a].

Chart 1

Englerin A 良好的生物活性, 潜在的成药性, 独特的化学结构引起了世界范围内有机合成化学家的广泛关注. 本文将对各个科研小组的全合成及其类似物生物活性的研究进展^[9]进行综述.

1 Englerin A 的结构特点和生源合成

愈创木烷型倍半萜化合物广泛存在于自然界中^[10], 合成方法也比较多样^[11]. 然而, englerin A 新颖的 5-6-5 氧杂三环结构在这类天然产物中并不常见, 近年来发现的属于这个家族的自然产物仅限于 orientalol E (4), orientalol F (5), pubinernoid B (6) 和化合物 7~9 (Chart 2)^[12]. 与这些天然产物相比, englerin A 结构最为复杂, 它具有反式-双环[5.3.0]骨架, 在 6 位和 9 位连有对生物活性至关重要的羟基乙酸和肉桂酸侧链, 而且含有 7 个连续的手性中心, 其中 2 个为季碳, 这使得它的不对称全合成工作充满了挑战. 同时, englerin A 含有氧桥的 5, 7 并环体系和结构的类药性激发了有机合成领域对此类倍半萜化合物发展新策略的探索^[13].

从生源合成的角度讲, 这类天然产物是从常见的双环倍半萜骨架经过一系列生物氧化和环化过程生成的^[14]. 如 Scheme 1 所示, 含有三个异戊二烯单元的法尼基焦磷酸(FPP, 10)是倍半萜化合物生源合成中的重要中间体^[14a]. 它可以通过阳离子环化过程转化为大根香叶烯(12), 经过质子化、1,2-氢迁移、Wagner-Meerwein 迁移及去质子化后可以转化为愈创木烯(16)^[14b,14c]. 由于含有氧桥的愈创木烷型天然产物均发现不久, 其具体的生源合成过程还未经过彻底确证. 结合类似结构的

Chart 2

环倍半萜化合物的一般转化过程^[15], 我们推测 englerin A 的基本骨架可以经一系列由生物酶催化的环氧化、双羟基化和跨环环氧开环等过程建立起来, 并于最后引入羟基乙酸和肉桂酸两个侧链片段.

Scheme 1

2 Englerin A 的全合成研究

迄今为止, 已有 6 个课题组完成了 englerin A 的全合成^[9a-9d,9j,9k]或形式合成(formal synthesis)^[9e]的工作, 此外, 还有 2 个课题组的 3 种合成策略^[9f,9h,9i]值得关注. Scheme 2 中列出了这些合成策略的逆合成分析中所涉及的关键中间体, 现将每个研究小组的关键步骤归纳如下: (A) Christmann 小组^[9a,9j]的全合成: Barbier 反应、关环复分解反应、分子内跨环环氧开环反应. (B) 马大为小组^[9b]的全合成: 手性硼试剂催化的 aldol 反应、金催化

的[2+2+2]环加成反应. (C) Echavarren 小组^[9c]的全合成: Denmark aldol 反应、金催化的[2+2+2]环加成反应. (D) Nicolaou/Chen 小组^[9d]的全合成: Achma-towicz 重排、[5+2]环加成反应、分子内 aldol 缩合. (E) Theodorakis 小组^[9e]的形式合成: 铑催化[4+3]环加成反应、Stetter 反应、分子内 aldol 缩合. (F) Chain 小组^[9k]的全合成: Michael 加成反应、二碘化钨介导的还原偶联反应. (G) Maier 小组^[9h]的第一代合成策略: 铑催化的 1,3-偶极环加成反应、Curtius 重排. (H) Maier 小组^[9i]的第二代合成策略: 氧代-Cope 重排、跨环环氧开环反应、汞介导的跨环成醚反应. (I) 我们小组^[9j]的合成策略: 有机催化[4+3]环加成反应、分子内 aldol 缩合、分子内 Heck 反应.

接下来, 我们将具体介绍这些合成方法的线路特点, 并进行扼要地评述.

2.1 Christmann 小组的全合成

2009 年底, 德国的 Christmann 小组^[9a]首次报道了 englerin A 的全合成工作, 验证了分子结构的正确性, 同时确定了分子的绝对构型. 其中基本碳架结构的构建采用了第二代 Grubbs 催化剂催化的关环复分解(RCM)反应(Scheme 3). 由于合成的是(+)-对映体, 之后他们对此路线进行了改进与完善, 继而完成了具有天然构型的(-)-englerin A 的不对称全合成(Scheme 4)^[9l].

在(+)-对映体的合成中, 该小组依靠计算机辅助的底物搜寻技术选择了单萜顺式-反式荆芥内脂(**28**)作为起始原料, 在甲醇钠诱导下将环氧内酯 **29** 重排为缩环产物甲酰内酯 **30** (Scheme 3). 随后通过锌试剂对醛 **30** 的 Barbier 反应引入高烯丙醇片段得到醇 **31**. 美中不足

Scheme 2

的是, 这一步反应的 *dr* 值只有 5 : 1. 在对还原开环产物反式邻二醇 **32** 进行缩醛保护后, 用 IBX (2-iodoxybenzoic acid) 氧化伯醇得到醛 **33**. 为了构建反式并环, 将醛 **33** 在 DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) 的存在下进行差向异构化, 继而可以通过 Wittig 反应得到关键的环

Scheme 3

化前体二烯 34.

由于受环尺寸的约束, 关环复分解反应几乎定量生成了反式双键构型的环化产物, 随后通过酸性水解得到二醇 35. 酰化与环氧化生成 TBS 保护的羟基乙酸酯 36. Christmann 小组发现 36 很容易自发进行分子内跨环环氧开环反应, 于是将其在三氯甲烷中回流几乎定量转化为 37. 最后通过 Yamaguchi 酯化和脱保护以 15 步反应, 11% 的总收率得到了目标化合物. 其核磁数据能够与天然产物很好吻合, 但比旋光值符号相反, 因而确立了 englerin A 的绝对构型.

一年之后, Christmann 小组^[9]以(-)-荆芥内脂(38)为起始原料, 以相似的步骤完成了克级规模的天然产物(-)-englerin A 的全合成(Scheme 4). 同时, 设计并制备了 30 多个衍生物用于初步构效关系(SAR)的研究. 其合成策略的改进体现在: (1)在不降低收率的前提下, Grubbs 催化剂的量由 20 mol% 降至 15 mol%, 在衍生物合成中, 随着 7 位取代基团位阻的递减, RCM 反应速率递增, 用量也同步递减(异丙基 > 乙基 > 甲基), 最少可至 5 mol%; (2)用保护邻二醇 20 的 9 位仲醇的 TBS 基团导向环氧化产物构型, 替代了之前直接用 TBS 保护的羟基乙酰氯酰化的策略; (3)6 位肉桂酸片段先于 9 位羟基乙酸片段引入分子, 而两个酯基片段的最后引入具有重要意义, 因其有利于侧链衍生物的制备, 对进一步的结构修饰提供了便利.

2.2 马大为小组和 Echavarren 小组的全合成

2010 年 4 月马大为小组^[9b]和 Echavarren 小组^[9c]同时报道了(-)-englerin A 的不对称全合成工作. 有趣的是, 他们选择了结构相似的含有 6 位反式双键和 10 位羰基的端炔 44 作为前体, 都以 Echavarren 小组发展的金(I)催化的分子内[2+2+2]串联环加成反应^[16]为核心策略(Scheme 5). 其反应历程为: 依据 Baldwin 闭环规则, 44 形成 5-exo-dig 型环丙烷金属卡宾配合物 46, 然后羰基参与反应进而快速释放张力产生氧鎓离子 37, 最后通

过分子内 Prins 成环反应并消除金(I)催化剂得到三环化合物 21.

2.2.1 马大为小组的全合成

马大为小组^[9b]从(R)-(+)-香茅醛(42)出发, 用叔丁醇钾将偕二溴代产物 48 消除为端炔, 然后经 Riley 氧化和 IBX 氧化在烯丙位引入羰基(Scheme 6). 接着使甲基异丙基酮与手性试剂(-)-二异松茛菪基氯化硼反应, 生成的烯醇硼酸酯与醛 49b 发生不对称 aldol 反应, 以良好的收率得到环化前体 44a. 关键的金(I)催化[2+2+2]串联反应由 10 mol% 的氯化亚金催化进行, 以 48% 的收率一步高效的构建了三环骨架结构. 需要注意的是, 使用催化剂[Au(PPh₃)Cl]/AgSbF₆并未能提高收率; 而将 44a 的羟基用 TBS, TES 或是甲基保护后进行反应的结果也不理想, 可能是由于位阻原因导致中间体 46 中羰基进攻环丙烷不力所致.

随后骨架修饰的重点是修正两个羟基的构型, 同时

Scheme 6

利用 6 位羟基的导向作用构建反式并环结构。二醇 **50** 由环氧化和樟脑磺酸催化的异构开环所得, 两个羟基的构型可以经 Ley 氧化/硼氢化钠还原进行翻转。使用雷尼镍进行的加压氢化能以很高的收率得到唯一的反式并环骨架。之后 Dess-Martin 氧化、Yamaguchi 酯化和硼氢化钠还原三步反应可以选择性地在 6 位进行酯化。最后, 由 LiHMDS 和 (imid)₂SO₂ 对 **52** 进行磺酰化, 并在 18-冠-6 存在下, 用羟基乙酸铯经 S_N2 反应将 9 位羟基构型进行翻转。马大为小组经线性 15 步反应, 完成了 (-)-englerin 的全合成, 总收率 8.1%。值得一提的是, 合成过程中没有用到任何保护基, 这使得其他科研小组在着手这个分子时, 更倾向于在他们的路线中选择合适的方式合成中间体来设计合成线路。

2.2.2 Echavarren 的全合成

Echavarren 小组^[9c]的工作得益于他们之前关于金(I)催化串连反应的方法学研究^[17]以及对同一家族天然产物 (+)-orientalol F [(+)-**5**] 和 pubinernoid B (**6**) 的合成工作^[18]。以香叶醇(**43**)为起始原料, 经过 Sharpless 不对称环氧化、伯醇氯化、丁基锂消除三步反应得到炔丙醇 **54** (Scheme 7)。被 TES 保护后的氧化裂解产物 **55** 通过 Wittig 反应生成反式烯烃 **56**, 继而在手性磷酸盐 **57** 的存在下与烯醇硅醚进行 Denmark aldol 反应, 立体选择性地生成环化前体 **44b**, 其与马大为小组的前体化合物 **44a** 的区别只是在炔丙位取代基的不同。之后 3 mol% 的 [IPrAuNCPPh]SbF₆ 催化的串联反应能够以 0.5~1 g 的规模顺利得到 **21b**, 收率为 58%。

经过两步保护基操作后, **58** 在 3,5-二甲基吡唑存在

下被三氧化铬氧化异构化为环氧化合物 **59**, 接着使用六氯化钨/丁基锂和 Pfaltz's Ir 催化剂连续两步还原为具有所需羟基构型和反式并环结构的 **62**。需要指出的是, 在反式并环的构建上, Echavarren 小组同样依托 6 位羟基的导向作用来控制氢化的立体化学。但美中不足的是, Pfaltz's Ir 催化剂催化氢化的 *dr* 值只有 1:1, 相比之下, 马大为小组的雷尼镍高压氢化策略显然更加高效。最后可以通过两步酯化反应和两步保护基操作分别得到 (-)-englerin B 和 (-)-englerin A。整个路线有 18 步反应, 总收率 7%。

2.3 Nicolaou/Chen 的全合成

同年 5 月, Nicolaou/Chen 小组^[9d]的工作以全文的形式发表。该小组以 [5+2] 环加成反应为核心策略完成了 englerin A 的消旋合成 (Scheme 8)。起始原料炔丙醇 **63** 先进行碘化、偶联、脱保护和金(I)催化的关环反应生成呋喃化合物 **66**, 进而经过甲酰化、异丙基格氏试剂加成和 Achmatowicz 重排得到扩环产物 **68**。在甲磺酰氯和二异丙基乙基胺的甲苯溶液中, **68** 脱水为 3-氧代吡喃内盐, 然后与丙烯酸乙酯进行 [5+2] 环加成反应, 以 46% 的收率得到 **22**。这个反应对溶剂高度敏感, 且添加路易斯酸对反应不利, 导致副产物增多。

环化产物 **22** 依靠酯基的导向作用经催化氢化并脱保护得到醇 **69**。随后经芳基硒醚介导的氧化消除得到端烯 **70**, 并经 Wacker 氧化生成 aldol 反应的前体二酮 **71**。随后的分子内 aldol 缩合反应顺利地发生, 构建了不饱和五元环体系。至此, 整个分子的骨架已基本建立。C-4, C-5 和 C-6 三个手性中心由随后的 Luche 还原和

Scheme 7

Scheme 8

Crabtree's 催化剂催化氢化建立. 最后的难点是将 9 位的甲酯基团转化为羟基. 该小组的解决方法为先将取代甲酸乙酯 **73** 经由 Weinreb 胺 **74** 转化为甲基酮 **75**, 再利用 Baeyer-Villiger 氧化重排为乙酸酯 **76**. 最后通过酯化与保护基操作依次得到 englerin B 乙酸酯(**3**), englerin B (**2**) 和 englerin A (**1**). 但该合成路线冗长, 线性步骤多达 26 步, 并且得到的最终产物只是消旋体.

需要指出的是, 在参加[5+2]环加成反应的丙烯酸酯中引入手性辅基, 生成手性磺酰胺衍生物 **79**, 可以控制立体化学产出, 但产率和非对映选择性均不高 (Scheme 9). 继而通过 DIBAL-H 还原, Dess-Martin 和亚氯酸钠氧化及酯化反应得到手性的(-)-**22**, 从而可以在形式上实现(-)-englerin A 的不对称全合成. 但这使得本来就冗长的路线变的更加繁琐而且低效.

Scheme 9

2.4 Theodorakis 的形式合成

2010 年 7 月 Theodorakis 小组^[9e]应用合成领域比较

成熟的铑(II)催化[4+3]环加成反应^[19]完成了(-)-englerin A 的不对称形式合成(Scheme 10). 在环加成反应中, 加热回流 2 mol%辛酸铑(II)和甲基异丙基咪唑(**82**)的正己烷溶液, 缓慢加入手性重氮酯 **83**, 以 90%的收率和 3:1 的 *dr* 值得到了 **23**. 随后进行五元环的构建. 先经 DIBAL-H 还原和路易斯酸诱导的重排脱去辅基生成烯炔 **84**. 在尝试使用 Davis 氧氮丙啶进行 α -羟基化的努力失败后, 该小组成功地经由 Rubottom 氧化引入手性羟基得到 **85**. 保护新生羟基后, 利用 Stetter 反应经 Michael 加成对映选择性地得到了二酮 **86**.

之后要进行的分子内 aldol 缩合反应与之前 Nicolaou/Chen 的 aldol 缩合历程不同, 需要由环内羰基碳原子进攻侧链羰基的 α -位. 经过广泛的尝试, 终于以可接受的收率得到了环合产物 **87**. 但这种环合策略的弊端在于, 需要于 9 位引入所需羟基, 并进一步移除 3 位羰基. Theodorakis 小组的方法是, 先将 3 位羰基用还原后用苄基保护, 再将环内双键进行区域选择性的硼氢化/氧化从而引入 9 位羟基. 两步保护基操作后, 使用 Burgess 试剂脱水并选择性地新生双键氢化, 最后脱保护得到了马大为的合成中间体 **50**, 从而完成了形式合成. 该合成路线也比较冗长, 仅形式合成部分就已达 15 步反应, 形式合成收率也只有 5%.

2.5 Chain 的全合成

2011 年 3 月, 美国的 Chain 小组^[9k]报道了目前为止最为简洁高效的合成路线, 只用了两步反应便构建出具有合理手性中心的分子骨架(Scheme 11). 该小组的合成思路来源于对两个酯基在分子中相对位置的观察, 认为若将 6 位和 9 位转化为羰基氧化态, 从多环体系的两个相反方向看, 它们分别处于 1,4-位与 1,5-位, 这暗示

Scheme 10

了单纯由两个羰基介导 C—C 键成键进而形成整个分子骨架的可行性. 于是 Chain 小组将分子拆解为 3-呋喃酮 **90** 和手性的环戊烯醛 **91** 两个前体. 第一步由 **90** 羰基的 α -位与 **91** 双键的分子间 Michael 加成反应进行地比较顺利, 以 75% 的收率和 2:1 的 *dr* 值得到了加成产物 **92**. 在更为关键的第二步反应中, 通过更换不同的溶剂体系和添加剂, Chain 小组^[20]充分探索了二碘化钐介导还原偶联反应的性能. 他们发现以六甲基磷酰三胺为添加剂, 以四氢呋喃为溶剂的反应体系能以 43% 的收率得到马大为的反应中间体羟基酮 **24**, 从而快速达到了形式合成. 整条合成线路只有 8 步, 总收率高达 20%.

Scheme 11

2.6 Maier 的合成策略

2.6.1 Maier 的第一代合成策略

虽然没有最终完成 englerin A 的全合成, Maier 小组对含有氧桥的愈创木烷型倍半萜骨架的构建工作仍然不失亮点. 在 2010 年 6 月发表的第一代合成策略^[9h]中, 该小组试图先合成具有合理手性中心的五元环骨架, 再采用铑(II)催化的 1,3-偶极环加成反应^[21]搭建类似于 englerin A 的三环体系, 但其间手性控制问题始终没有

得到很好解决(Scheme 12). 从单萜(*R*)-(-)-香芹酮(**94**)出发, 经过环氧化、区域选择性的环氧开环、Favorskii 重排、脱 THP 保护等 5 步反应缩环为 **96**. 然后利用 Barton-McCombie 去氧反应移除多余羟基, 以中等收率得到酯 **97**. 再经过氢化铝锂还原/Parikh-Doering 氧化序列将酯基转化为醛基, 并在 DBU 的诱导下使醛基差向异构化. 接着通过臭氧解、氯化亚锡催化的碳链延长反应和磺酰基重氮转移反应设计合成了环合底物重氮酮

Scheme 12

酸酯 100.

在 1 mol%醋酸铈(II)二聚体催化下, 重氮酮酸酯 100 先转化为羰基叶立德 102, 再与丙炔酸烯丙酯(101)进行 1,3-偶极环加成反应. 但意外的是, 产物 25 的氧桥构型并不符合要求, 且无法扭转. 由于 25 容易差向异构化, 于是在对其 9 位进行官能团转化之前, 6 位羰基先被还原并保护. 烯丙酯在铈催化下裂解并被转化为叠氮化合物 104. 之后是经典的 Curtius 重排/水解反应, 生成的烯醇异构为酮的形式存在, 也被还原并保护. 最后, 甲基格氏试剂加成与 Burgess 试剂脱水可以在 7 位引入异丙基片段, 随后可以选择氢化或是脱保护的操作. 至此, 虽然氧桥构型不符合要求, 但整个分子骨架已被建立起来.

2.6.2 Maier 的第二代合成策略

2011 年 3 月, Maier 小组发表了策略完全不同的第二代合成线路^[9], 在完成(一)-9-deoxy-englerin A (118, Scheme 13)全合成的同时, 对(一)-englerin A 衍生物的生物活性进行了测试. 其核心步骤是跨环环氧开环和汞(II)介导的跨环成醚反应. 在这条路线中, 5,7-并环体系的构建颇具特色. 起始原料(一)-异薄荷醇经 Corey-Suggs 氧化和乙烯基格氏试剂加成得到 3-羟基-1,5-二烯 110. 然后发生 oxy-Cope 重排反应转化为环癸烯酮 111, 其环氧化产物 112 的羰基可以在小位阻的氢负离子存在下区域选择性地烯醇化, 进而环氧开环生成 5,7-并环中间体 26. 期间 Maier 小组发现羟基酮 26 与其半缩醛形式 26a 存在自发平衡, 但将混合物的羟基用新戊酸保护后的 113 和其半缩醛形式 113a 很容易分离, 而

且 113a 可以再经过水解回收为 26a.

为了在 7 位引入异丙基片段, 113 与丙酮在路易斯酸催化下发生 aldol 缩合反应, 并经 Burgess 试剂脱水为酮 114. 随后在碱性条件下发生双键迁移, 同时 C-5 的手性被反转, 再将新戊酸酯基团还原裂解得到二醇 115. 在尝试酸和自由基诱导的跨环环化反应均告失败后, Maier 小组选择用三氟乙酸汞介导反应, 再经硼氢化钠还原消除可以以 95% 的收率构建所需的氧桥结构. 之后, 利用 Mitsunobu 反应将 C-9 手性反转的同时变为肉桂酸酯的努力未果后, 该小组转而采用 Dess-Martin 氧化、三乙基硅烷/四氯化钛还原再酯化的方法得到(一)-9-deoxy-englerin A (118). 值得一提的是, Maier 小组曾经成功地在 C-6 处于羰基氧化态时, 于 C-7 与 C-8 之间引入了双键, 但遗憾的是, 在双键的烯丙位引入所需羟基的努力最后没有实现^[22].

2.7 我们小组的合成策略

在 2010 年底发表的合成策略中, 我们小组^[9]通过改良 Harmata 的反应条件^[23], 实现了由阳离子引发的有机催化^[24][4+3]环加成反应来构建 englerin A 的氧杂三环体系的设想(Scheme 14). 相对于 Theodorakis 小组的铈(II)催化[4+3]环加成反应, 这条线路省去了移除手性定位基团等一系列修饰工作, 从而可以更高效率地构建五元环结构. 该路线也是到目前为止唯一一条催化对映选择性路线. 如 Scheme 14 所示, 共轭二烯醛 119 在三氟乙酸催化下与 MacMillan's 催化剂 120 形成亚胺阳离子 121, 苯基的存在稳定了顺式构型的双键结构, 并与叔丁基一起通过位阻效应减小了二取代呋喃 82 从 β 面进

Scheme 13

Scheme 14

攻的可能性. 通过选择合适的溶剂与温度, 最终以 63% 的收率和 2.4 : 1 的 *dr* 值得到了不易分离的混合物 **27** 和 **27a**.

之后, 我们发展了两种方法用于构建五元环系统. 在第一种方法中, 混合物先与乙烯基格氏试剂加成为醇, 再用乙酸酐酯化, 继而在甲酸铵与四(三苯基膦)钯体系中脱除乙酰氧基得到易于分离的烯酮 **122** 与 **122a** 的混合物, 再将 **122** 转化为三氟甲磺酰氧基酯, 随后进行分子内 Heck 反应. 第二种方法更为简短, 但收率不是很高. 具体为在乙基格氏试剂加成后进行 Dess-Martin 氧化得到二酮 **125** 和 **125a** 的混合物, 随后进行分子内 aldol 缩合反应得到易于分离的烯酮 **126** 与 **126a** 的混合物. 这样, 从 [4+3] 反应出发, 仅通过 4 步或 6 步反应就可以分别构建拥有适当官能团取代的 guaiane 骨架 **126** 或 **124**. 值得一提的是, 虽然结果表明, 我们进行的有机催化 [4+3] 反应产物的绝对构型与天然产物 (–)-englerin A 的相反, 但通过选择拥有相反手性构型的催化剂, 这个问题将很容易解决. 目前我们已经完成了形式合成的工作.

3 Englerin A 类似物的生物活性

Beutler 小组^[7a]和 Nicolaou/Chen 小组^[9d]在最初的生物活性测试中发现, englerin B (**2**) 对肾癌细胞系表现出的抑制活性和选择性远远低于 englerin A (**1**), 而

englerin B 乙酸酯(**3**)则表现出约 400 倍的选择性. 之后, Maier 小组^[9i]发现, (–)-9-deoxyenglerin A (**118**) 对肾癌细胞系完全没有选择性, 但它与 englerin A 对其他株细胞系的抑制活性在同一个数量级. 这些初步的研究暗示了 9 位羟基乙酸片段对于该类化合物的生物活性有着重要且复杂的影响. 因此, 对 englerin A 初期构效关系 (SAR) 的研究重点是弄清两个酯基取代侧链, 尤其是 9 位羟基乙酸侧链, 对分子成药性的影响.

羟基乙酸作为乙二醇在自然界中的重要代谢产物, 对哺乳动物表现出急性肾脏毒性. 但含有这个片段的天然产物并不多见, 仅限于 pleuromutilin^[25], saframycin R^[26] 和一种存在于加勒比海绵中的蜕化类固醇^[27]等, 而且 NCI 60 株细胞系的数据显示, 它们对肾癌细胞系都没有选择性^[8]. 因此, 羟基乙酸不能单独发挥作用.

2011 年 2 月, Chen 小组^[9e]在其之前全合成工作的基础上, 设计并制备了十余个在 6 位和 9 位含有不同侧链的结构类似物, 并对进行了生物学评估, 首次报道了 englerin A 类似物的构效关系研究. 在 1 个月之后发表的通过改进 (+)-对映体的合成策略以合成 (–)-englerin A 的文章^[9j]中, Christmann 小组对 6 位, 7 位和 9 位取代基团进行替换, 制备出了三十多个衍生化合物进行生物学评估, 完成了相对更为细致的构效关系研究. Chart 3 列出了两个小组合成的类似物结构以及它们针对肾癌

细胞系 A498 的抑制活性测试结果。

如 Chart 3 所示, 6 位肉桂酸片段对于抑制活性的保持至关重要, 这从部分含有苯甲酸酯(**133**, **149**)侧链和含有脂肪族(**154**~**156**)、吡啶甲酸(**153**)侧链的化合物完全失活的例子中可以得到验证。然而有趣的是, 也有部分苯甲酸酯化合物(**150**~**152**)的抑制活性并未完全消失。具有反式双键构型的 **132**, **146**, **147** 和反式环丙烷结构的 **131** 的抑制活性与 englerin A 相当甚至更强, 而双键被还原的 **127** 则降低了一个数量级, 证明反式双键结构存在的必要性。同时, **148** 的完全失活说明了双键对取代位置的敏感性。对苯环进行化学修饰会明显降低抑制活性(**130**, **139**~**143**, **145**), 然而氟取代(**128**)或烷氧取代(**129**, **144**)是可以容忍的。

对于 9 位的羟基乙酸酯侧链而言, 除非整个片段的

电子分布得到保持, 否则微小的结构改动(**2**, **3**, **135**, **136**, **161**~**165**)都会显著减低其抑制活性。将羟基甲基化为醚(**157**)或是酯化(**158**)后, 抑制活性并没有明显下降, 暗示了这两化合物作为前药发挥作用的可能性。虽然化合物 **159** 和 **160** 的抑制活性远不及 englerin A, 但其独特的端炔结构可以作为用于连接分子探针的“手柄”而发挥作用。值得一提的是, 酯基反转的化合物 **137** 和乳酸酯 **138** 的抑制活性与 englerin A 相当, 而增加一碳单元的化合物 **135** 完全失活, 说明羟基酯的结构必须直接连接在侧链上才能发挥作用。

至于 7 位异丙基片段, 将其替换为乙基(**167**)或甲基(**168**)后, 活性成数量级式递减, 说明取代基团的大小对活性的影响很大。

Chart 3

4 结论与展望

综述了自 englerin A 发现以来在全合成领域的研究进展, 并对其初步构效关系的研究做出了总结. 现有的合成策略已经比较丰富、各具特色, 有些线路可以很容易达到克级规模. 合成方法的多样性为进一步的药物开发和药物设计提供了良好基础. 目前, 对于 englerin A 活性机理与作用机制的研究还相对欠缺, 同时需要进一步的结构修饰和改造, 并对类似物进行更为广泛的生物学评价.

References

- [1] Rini, B. I.; Campbell, S. C. *Lancet* **2009**, 373, 1119.
- [2] Atkins, B. A.; Ernstoff, M. S.; Figlin, R. A.; Flaherty, K. T.; George, D. J.; Kaelin, W. G.; Kwon, E. D.; Libermann, T. A.; Linehan, W. M.; McDermott, D. F.; Ochoa, A. C.; Pantuck, A. J.; Rini, B. I.; Rosen, M. A.; Sosman, J. A.; Sukhatme, V. P.; Vieweg, J. W.; Wood, C. G.; King, L. *Clin. Cancer Res.* **2007**, 13(suppl. 2), 667s.
- [3] Furge, K. A.; MacKeigan, J. P.; Teh, B. T. *Lancet Oncol.* **2010**, 11, 571.
- [4] Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 461.
- [5] (a) Newman, D. J. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 2589.
(b) Cragg, G. M.; Newman, D. J. *Chem. Rev.* **2009**, 7, 3012.
- [6] Cragg, G. M.; Newman, D. J. *Phytochem. Rev.* **2009**, 8, 313.
- [7] (a) Ratnayake, R.; Covell, D.; Ransom, T. T.; Gustafson, K. R.; Beutler, J. A. *Org. Lett.* **2008**, 11, 57.
(b) Beutler, J. A.; Ratnayake, R.; Covell, D.; Johnson, T. R. *WO 2009/088854*, **2009** [*Chem. Abstr.* **2009**, 151, 148487].
- [8] <http://dtp.nci.nih.gov/dtpstandard/cancerscreeningdata/index.jsp>.
- [9] (a) Willot, M.; Radtke, L.; Konning, D.; Frohlich, R.; Gessner, V. H.; Strohmman, C.; Christmann, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 9105.
(b) Zhou, Q.; Chen, X.; Ma, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 3513.
(c) Molawi, K.; Delpont, N.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 3517.
(d) Nicolaou, K. C.; Kang, Q.; Ng, S. Y.; Chen, D. Y.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8219.
(e) Xu, J.; Caro-Diaz, E. J. E.; Theodorakis, E. A. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3708.
(f) Sun, B.-F.; Wang, C.-L.; Ding, R.; Xu, J.-Y.; Lin, G.-Q. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2155.
(g) Chan, K. P.; Chen, D. Y.-K. *ChemMedChem* **2011**, 6, 420.
(h) Navickas, V.; Ushakov, D. B.; Maier, M. E.; Strobele, M.; Meyer, H. J. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3418.
(i) Ushakov, D. B.; Navickas, V.; Ströbele, M.; Maichle-Mössner, C.; Sasse, F.; Maier, M. E. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2090.
(j) Radtke, L.; Willot, M.; Sun, H.; Ziegler, S.; Sauerland, S.; Strohmman, C.; Frohlich, R.; Habenberger, P.; Waldmann, H.; Christmann, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 3998.
(k) Li, Z.; Nakashige, M.; Chain, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 6553.
- [10] (a) Connolly, J. D.; Hill, R. A. *Dictionary of Terpenoids*, Vol. 1, Chapman & Hall, London, **1991**, p. 476.
(b) Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 1580.
- [11] (a) Zhuzbaev, B. T.; Adekenov, S. M.; Veselovskii, V. V. *Russ. Chem. Rev.* **1995**, 64, 187.
(b) Hanson, J. R. In *The Total Synthesis of Natural Products*, Vol. 11, Eds.: Pirrung, M. C.; Morehead, A. T.; Young, B. G., Wiley-Interscience, New York, **1999**, p. 732.
(c) Schall, A.; Reiser, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 14, 2353.
(d) Foley, D. A.; Maguire, A. R. *Tetrahedron* **2010**, 66, 1131.
- [12] (a) Orientalol, E.; Orientalol, F.; Peng, G. P.; Tian, G.; Huang, X. F.; Lou, F. C. *Photochemistry* **2003**, 63, 877.
(b) Pubinernoid, B.; Huang, S. X.; Yang, J.; Xiao, W. L.; Zhu, Y. L.; Li, R. T.; Li, L. M.; Pu, J. X.; Li, X.; Li, S. H.; Sun, H. D. *Helv. Chim. Acta* **2006**, 89, 1169.
(c) For 7: Sutthivaiyakit, S.; Nakorn, N. N.; Kraus, W.; Sutthivaiyakit, P. *Tetrahedron* **2003**, 59, 9991.
(d) For 8: Stierle, A. A.; Stierle, D. B.; Goldstein, E.; Parker, K.; Bugni, T.; Baarson, C.; Gress, J.; Blake, D. J. *Nat. Prod.* **2003**, 66, 1097.
(e) For 9: Wang, H. X.; Liu, C. M.; Liu, Q.; Gao, K. *Phytochemistry* **2008**, 69, 2088.
- [13] Maimone, T. J.; Baran, P. S. *Nat. Chem. Biol.* **2007**, 3, 396.
- [14] (a) Cane, D. E. In *Comprehensive Natural Product Chemistry*, Vol. 2, Eds.: Barton, D.; Nakanishi, K.; Meth-Cohn, O., Elsevier, Amsterdam, **1999**, p. 155.
(b) Drew, D. P.; Krichau, N.; Reichwald, K.; Simonsen, H. T. *Phytochem. Rev.* **2009**, 8, 581.
(c) Chappell, J.; Coates, R. M. In *Comprehensive Natural Products II*, Vol. 9, Eds.: Mander, L.; Liu H.-W., Elsevier, Amsterdam, **2010**, p. 609.
- [15] Asakawa, Y.; Noma, Y. In *Comprehensive Natural Products II*, Vol. 3, Eds.: Mander, L.; Liu H.-W., Elsevier, Amsterdam, **2010**, p. 803.
- [16] Jomemez-Nunez, E.; Claverie, C. K.; Nieto-Oberhuber, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 118, 5578.
- [17] Willot, M.; Christmann, M. *Nat. Chem.* **2010**, 2, 519.
- [18] Jimenez-Nunez, E.; Molawi, K.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.* **2009**, 47, 7327.
- [19] Jeong, N.; Robinson, J. E.; Wender, P. A.; Gamber, G. G.; Williams, T. J.; Davies, H. M. L.; Walji, A. M. In *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions*, Ed.: Evans, P. A., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2005**, Chapters 11.14, p. 215.
- [20] (a) Nicolaou, K. C.; Ellery, S. P.; Chen, J. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 7140.
(b) Szostak, M.; Procter, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 7737.
- [21] (a) Padwa, A.; Weingarten, M. D. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 223.
(b) Padwa, A. *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 1357.
(c) Singh, V.; Murali Krishna, U.; Vikrant; Trivedi, G. K. *Tetrahedron* **2008**, 64, 3405.
(d) Zhang, Z.; Wang, J. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6577.
(e) Muthusamy, S.; Krishnamurthi, J. *Top. Heterocycl. Chem.* **2008**, 12, 147.
- [22] Navickas, V. *Ph.D. Dissertation*, University of Tübingen, Tübingen, **2011**.
- [23] Harmata, M.; Ghosh, S. K.; Hong, X.; Wacharasindhu, S.; Kirchhoefer, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2058.
- [24] Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 5138.
- [25] Knauseder, F.; Brandl, E. *J. Antibiot.* **1976**, 29, 125.
- [26] Saito, N.; Kameyama, N.; Kubo, A. *Tetrahedron* **2000**, 56, 9937.
- [27] Costantino, V.; Dell'Aversano, C.; Fattorusso, E.; Mangno, A. *Steroids* **2000**, 65, 138.

(Li, L.)