Fusarisetin A 的合成研究进展

尹 军 孔丽丽 高栓虎*

(华东师范大学化学系 上海市绿色化学与化工过程绿色化重点实验室 上海 200062)

摘要 Fusarisetin A 是一个结构新颖的 tetramic acid 类天然产物, 它具有 6-6-5-5-5 并环骨架和 10 个手性中心. 它对腺泡的形成以及细胞迁移和入侵有显著的抑制活性, 表明此化合物具有选择性抑制肿瘤细胞转移的潜质. 该综述总结了 fusarisetin A 自发现一年多时间来的合成进展情况.

关键词 fusarisetin A; 2,4-吡咯烷-二酮类天然产物; 肿瘤细胞转移; 抗肿瘤; 全合成

Synthetic Progress of Fusarisetin A

Yin, Jun Kong, Lili Gao, Shuanhu*

(Shanghai Key Laboratory of Green Chemistry and Chemical Processes, Department of Chemistry, East China Normal University, Shanghai 200062)

Abstract Fusarisetin A, a new tetramic acid type natural product, contains a 6-6-5-5-5 fused pentacycles and ten stereocenters. Fusarisetin A displays significant inhibition of acinar morphogenesis as well as cell migration and invasion, and shows the potency for selective inhibition of cancer cell metastasis. This review summarizes the synthetic progress of fusarisetin A since its discovery.

Keywords fusarisetin A; tetramic acid; tumor-cell migration; antitumor; total synthesis

Tetramic acid 类天然产物广泛存在于自然界中, 骨架中含有一个典型的 2,4-吡咯烷-二酮结构单元, 此类天然产物的代表性化合物包括 equisetin **1**^[1], oretomycin **2**^[2], diaporthichalasin **3**^[3], integramycin **4**^[4]等(Scheme 1). 天然的 2,4-吡咯烷-二酮类化合物具有抑菌、抗肿瘤、抗病毒、抗溃疡、除草等多种活性, 从 20 世纪 60 年代开始, tetramic acid 类天然产物逐渐引起了广大合成化学家的重视, 并有大量的针对此类天然产物的全合成、结构修饰及构效关系的研究^[5-7]. 此综述将总结最近分离的 fusarisetin A 的全合成研究进展.

2,4-吡咯烷-二酮类化合物主要以 3-酰基-2,4-吡咯烷-二酮的形式存在, 3 位的酰基和 2 位的羰基与金属作用形成的螯合物易穿透细胞膜及在生物体内的传导. 此外, 3-酰基-2,4-吡咯烷-二酮在溶液中主要以 4 种异构体存在(Scheme 2), 其中 a 与 b, c 与 d 之间的转换非常迅速, 而 a/b 转换为 c/d 需要 C—C 键的旋转变得很缓慢. 简单的 3-酰基-2,4-吡咯烷-二酮在溶液和晶体中主要以异构

体 c 存在. 如 3-乙酰基-5-异丙基-2,4-吡咯烷-二酮($R^1 = H$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = i\text{-Pr}$), 其 4 种异构体的比例为 a : b : c : d = 5 : 15 : 80 : 0. 然而, 吡咯烷上取代基的变化, 尤其是 R^1 和 R^3 的变化, 会导致 4 种异构体存在的比例发生变化^[6].

1 Fusarisetin A 生物活性与结构

2011 年, 韩国和日本科学家 Ahn, Kim, Osada 等^[8]联合报道了从土壤真菌 *fusarium sp. FN080326* 中分离得到的一个化学结构新颖而独特的 tetramic acid 类天然产物 fusarisetin A.

活性测试显示, 在 30 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下, fusarisetin A 能抑制 3D 基质胶诱导的腺泡形成, 并且在相同的浓度下能减少微管形成. 当使用 MDA-MB-231 细胞时, fusarisetin A 在 3 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下能抑制细胞的迁移同时没有任何细胞毒性; 在 10 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下, fusarisetin A 能抑制血清诱导的细胞入侵. 而且, 当在相同的细胞

* E-mail: shgao@chem.ecnu.edu.cn

Received October 16, 2012; revised November 6, 2012; published online November 7, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21102045, 21272076), the Shanghai "Pujiang Program" (No. 11PJ1402800) and the Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education of China (No. 20110076120022).

国家自然科学基金(Nos. 21102045, 21272076)、“浦江人才计划”(No. 11PJ1402800)和“新博士点教师基金”(No. 20110076120022)资助项目.

Scheme 1

Scheme 2

系上使用细胞增殖抑制实验和流式细胞术分析来测试 fusarisetin A 的广谱毒性时, 在 30 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下, fusarisetin A 没有展现出明显的抑制细胞生长或诱导细胞死亡的毒副作用。这些活性测试的结果表明此化合物具有选择性抑制肿瘤细胞转移的潜质。

Fusarisetin A 的结构通过高分辨质谱, 红外光谱, NMR, CD 谱, X 射线单晶衍射分析以及后续的全合成确定。其化学结构如 Scheme 3 所示, 具有如下几个特点:

(1) 新颖的 6-6-5-5-5 (A-B-C-D-E) 的五并环骨架结构; (2) 10 个手性中心, 其中 9 个为连续的手性中心, C-1, C-16 为季碳, C-4 为杂季碳; (3) AB 环为反式十氢化萘骨架; (4) C 环与 E 环是由季碳 C-1 连接的螺环体系; (5) D 环与 E 环形成呋喃并吡咯烷环。由于 fusarisetin A 的骨架结构处于高氧化态的刚性体系中, 所以合成难度比较高。

Scheme 3

由于天然的 fusarisetin A 显示出选择性的抑制肿瘤细胞转移和侵袭的潜质, 是一种很有药物开发前景的药物先导化合物, 同时该天然产物具有新颖的骨架特点, 所以引起了合成化学界的广泛关注, 目前已有三个研究小组完成了它的全合成。该综述将总结目前的四条合成路线。

2 Fusarisetin A 的合成研究

2011 年 12 月, 中国科学院上海有机化学研究所李昂小组^[9]报道了(-)-fusarisetin A 5 的首次全合成, 并通过对照旋光值, 更正了该天然产物的绝对构型(Scheme 3)。随后在 2012 年 3 月美国加利福尼亚大学圣迭戈分校 Theodorakis 小组^[10]报道了(-)-fusarisetin A 5 的第二条全合成。2012 年 6 月, 华东师范大学高栓虎小组^[11]报道了天然的(+)-fusarisetin A 6 的首次仿生全合成。2012 年 9 月, Theodorakis 小组^[12]又报道了(+)-fusarisetin A 6 的第二条全合成。在 fusarisetin A 发现一年多的时间里三个研究小组陆续实现了该天然产物的全合成, 其中起始原料均为香茅醛, 但是构环的策略和方式各有特点(Scheme 4):

(1) 李昂小组按照 AB 环 $\rightarrow$ ABC 环 $\rightarrow$ ABCED 环的构环顺序实现了五环的构筑, 并完成了 5 的首次全合成; (2) Theodorakis 小组按照 AB 环 $\rightarrow$ ABC 环 $\rightarrow$ ABCED 环的构环顺序实现了 5 的全合成; (3) 高栓虎小组采用了 AB 环 $\rightarrow$ ABE 环 $\rightarrow$ ABECD 环的构环顺序, 并实现了从(-)-equisetin 1 到天然的(+)-fusarisetin A 6 的首次仿生全合成。(4) Theodorakis 小组采用与高栓虎小组相同的构环顺序和相似的策略也实现了 6 的全合成。

Li's synthetic strategy of (-)-fusarisetin A 5

Theodorakis' synthetic strategy of (-)-fusarisetin A 5

Gao's synthetic strategy of (+)-fusarisetin A 6

Scheme 4

2.1 李昂小组对(-)-fusarisetin A 5 的全合成

李昂小组对 **5** 的合成路线^[9]共 13 步转化, 其关键步骤包括: (1)路易斯酸促进的分子内的 Diels-Alder 反应 (AB 环); (2)钨催化的烯丙基氧碳置换 (C 环); (3)区域选择性的 Wacker 氧化以及 Dieckmann 缩合/半缩酮环化的串联过程 (ED 环)。

如 Scheme 5 所示, 起始原料 **14** 可以由 (S)-(-)-香茅醛 **7** 通过四步反应制备。将化合物 **14** 与磷酸酯 **15** 通过 Horner-Wadsworth-Emmons 反应偶联得到三烯酯化合物, 并将其还原、乙酰化得到化合物 **16**。随后将化合物 **16** 中的 TBS 脱除并氧化得到了化合物 **17**。在 KHMDS 的作用, 化合物 **17** 与磷酸酯 **18** 立体选择性的偶联为 *E* 式的 Diels-Alder 反应的前体化合物 **19**。在三氟化硼乙醚的作用下, 化合物 **19** 发生分子内的 Diels-Alder 反应, 以 63% 的收率得到化合物 **8**, 从而高立体选择性的构建了反式十氢化萘骨架 AB 环。

在温和的酯交换条件下, 化合物 **8** 中的硫代酯在三氟乙酸银的作用下被三氟乙醇取代, 同时发生烯醇中的羟基对乙酸烯丙酯的进攻, 即分子内 S_N2' 反应, 就可以以一锅法的方法高收率地得到环化产物 **20**。将化合物 **20** 用醋酸钨和三正丁基膦处理时, 发生烯丙基碳氧键的断裂和随后的烯醇负离子对烯丙基钨的亲核进攻, 即

发生了烯丙基从氧到碳的重排, 得到了碳烯丙基化的产物 **9**。李昂小组通过这种方法高效的构建了 C 环。

化合物 **9** 与 **21** 在加热条件下发生氨解反应得到化合物 **22**。在 Wacker 氧化的条件下, 将化合物 **22** 的端基双键进行选择性氧化, 得到甲基酮 **23**。化合物 **23** 在 Luche 还原的条件下, 以 5 : 1 的比例得到 **24** 与 **25** 的混合物。用甲醇钠处理该混合物, 就可以发生连续的分子内的 Dieckmann 缩合和半缩酮化反应, 一步构建了 E 和 D 环, 从而完成了 **5** 的全合成。

2.2 Theodorakis 小组对于(-)-fusarisetin A 5 的全合成

Theodorakis 小组同样以 **7** 为原料, 以 9 步反应高效地实现了 **5** 的全合成^[10]。其中关键反应包括: (1)路易斯酸促进的分子内的 Diels-Alder 反应 (AB 环); (2) TEMPO 参与的单电子环化及后续的氨解反应 (C 环)。

如 Scheme 6 所示, 起始原料 **7** 与 2-甲基丙烯醛在 Grubbs^{2nd} 催化剂的作用下, 发生烯烃复分解反应得到了化合物 **27**。**7** 用二氧化硒氧化成烯丙醇, 随后用 IBX 氧化也可以得到化合物 **27**。化合物 **28** 在正丁基锂的作用下与化合物 **27** 发生化学选择性的 Wittig 反应得到化合物 **29**, 其中选择性为 *E* : *Z* = 3 : 2, 在日光灯作用下

Scheme 5

用单质碘进行异构化, 可以将 *Z* 式三烯转化为 *E* 式. 此三烯化合物随后在二乙基氯化铝的作用下, 发生高度立体选择性(d.r. > 10 : 1)的分子内的 Diels-Alder 反应, 得到了化合物 10, 从而高效的构建了 AB 环.

化合物 10 在溴乙酸乙酯和锌粉作用下发生 Reformatsky 反应, 并用 IBX 氧化得到了 β 酮酯 30. 化合物 30 与 LiHMDS 和六氟磷酸二茂铁盐(Cp₂FePF₆)作用, 生成的亚甲基自由基被 TEMPO 捕获得到化合物 31. 在加热条件下, 化合物 31 发生 C—O 键均裂, 生成的自由基中间体 32 迅速发生单电子环化反应, 并被体系中的 TEMPO 所捕获得到化合物 33, 在同一反应体系中, 33 与化合物 21 发生氨解得到化合物 11 及其差向异构体 34, 从而高效地构建了 C 环, 引入了氨基酸侧链, 并实现了 C-5 位的官能团化.

在锌/乙酸的条件下, 将化合物 11 中的 O—N 键进行单电子还原切断, 所得还原产物在甲醇中用甲醇钠处理即可发生一锅的 Dieckmann 缩合和半缩酮化反应成功地实现了 E 环和 D 环的构建, 从而最终也完成了 5 的

全合成. 差向异构体 34 用 *m*-CPBA 处理得到了化合物 23, 采用李昂小组的策略可以实现 23 到 5 的转化.

2.3 高栓虎小组对于(+)-fusarisetin A 6 的全合成

高栓虎小组首次实现了(+)-fusarisetin A 6 的仿生全合成^[11]. 作者提出了针对(+)-fusarisetin A 6 可能的仿生合成路线, 认为类似天然产物(-)-equisetin 1 是 6 的生源合成前体化合物, 并提出了两种可能将 1 转化为 6 的仿生合成过程, 其中包括: (1)无氧气参与的单电子环化策略; (2)氧气参与的单电子环化策略. 并证明氧气参与的单电子环化可以有效的将(-)-equisetin 1 转化为 6.

高栓虎小组首先实现了(-)-equisetin 1 的全合成, 随后将其转化(+)-fusarisetin A 6. 如 Scheme 7 所示, 已知的起始原料 35 可以从(R)-(+)-香茅醛 12 利用两步反应制备. 化合物 35 与 36 发生 Wittig 反应生成不饱和酯 37. 酸性条件下脱除乙二醇得到醛 38, 并在 LiHMDS 作用下与磷酸酯 39 发生 HWE 反应以两步反应 63% 的收

Scheme 6

率生成化合物 **40**。利用还原/氧化的策略, 将不饱和酯 **40** 转化为 Diels-Alder 的前体化合物不饱和醛 **42**。采用与 Theodorakis 小组相同的策略, 在三氟化硼乙醚的促进下, 化合物 **42** 发生分子内的 Diels-Alder 反应生成中间体 **43**, 在相同的体系中加入重氮乙酸乙酯 **44**, 发生 Roskamp 反应, 可以有效地将 **43** 转化为 β -酮酯 **13**, 从而以一锅法的方法构建了(+)-fusarisetin **A 6** 的 AB 环。化合物 **13** 在加热下与已知化合物 **45** 发生氨解反应, 生成了化合物 **46**, 在甲醇钠作用下发生 Dieckmann 缩合, 随后脱除 TBS 保护基就完成了(-)-equisetin **1** 的全合成。

随后进行了从(-)-equisetin **1** 到 (+)-fusarisetin **A 6** 的仿生合成研究(Scheme 8)。将化合物 **1** 溶于醋酸溶液中, 在 O_2 气氛下用催化量的二水合醋酸锰(III)处理, 顺利的生成具有过氧桥键的化合物 peroxyfusarisetin **47**。作者对使用催化量的醋酸锰诱发自由基反应进行了合理的机理解释: (-)-equisetin **1** 首先与醋酸锰作用, 生成相应的烯醇锰中间体 **48**, 继而发生 5-*exo* 单电子环化, 生成的自由基 **49** 被体系中的氧气捕获生成过氧自由基 **50**, 并发生环化生成具有过氧桥键的自由基 **51**, 自由基的淬灭过程是从 **1** 中攫取一个氢自由基生成 peroxyfusarisetin **47**, 同时再生了自由基 **52**, 从而实现

Scheme 7

Scheme 8

了催化循环. 过氧化物 **47** 用锌粉还原就可以得到 (+)-fusarisetin A **6**, 从而实现了从 (-)-equisetin **1** 到天然的 (+)-fusarisetin A **6** 的仿生合成, 并验证了天然的 (+)-fusarisetin A **6** 的绝对立体构型, 为以后的药物化学研究奠定了坚实的基础.

2.4 Theodorakis 小组对于 (+)-fusarisetin A **6** 的全合成

Theodorakis 小组^[12]以 (*R*)-(+)-香茅醛 **12** 为原料, 按照与高栓虎小组相同的构环策略, 也实现了从 (-)-equisetin **1** 到 (+)-fusarisetin A **6** 的转化, 以 8 步反应实现了 **6** 的放大合成. 其中关键反应的 C-D 环的构建采用: 硝酸铈(IV)胺促进的氧气参与的单电子环化反应, 将 (-)-equisetin **1** 转化为 peroxyfusarisetin **47**.

Theodorakis 小组以 (*R*)-(+)-香茅醛 **12** 为原料, 按照与之前^[10]相同的策略合成了化合物 **13**. 将化合物 **13** 皂化, 随后在缩合剂作用下与化合物 **53** 缩合得到化合物 **54**. 化合物 **54** 在碱性条件下发生 Dieckmann 缩合, 即得到了 (-)-equisetin **1**.

随后, Theodorakis 小组采用了与高栓虎小组相同的构环策略, 不同的单电子氧化和还原试剂实现了从 (-)-equisetin **1** 到 (+)-fusarisetin A **6** 的转化: 将化合物

1 溶于醋酸溶液中, 在氧气氛下用单电子氧化试剂硝酸铈 (IV) 胺 (1.0 equiv.) 处理, 得到了化合物 peroxyfusarisetin **47**. 将化合物 **47** 在甲醇溶液中用硫脲还原就完成了 (+)-fusarisetin A **6** 的合成 (Scheme 9).

3 结语

目前, 已有三个研究小组完成了 fusarisetin A 的全合成工作, 相信在不久的将来还会有精彩的合成路线呈现. 同时其他科研小组也必会从发展新药物角度出发, 介入 (+)-fusarisetin A **6** 的构效关系研究. 从已报道的四条针对 fusarisetin A 的全合成路线, 我们可以看出, 天然产物全合成研究依然在天然产物结构确定、发现和发展新反应、验证反应性能等方面有不可替代的重要性. 同时天然产物全合成使后续的结构修饰、优化、衍生化成为可能, 为开展相应的药物化学与化学生物学提供了保障. 因此, 作为有机化学核心学科之一的天然产物全合成研究仍然展现着旺盛的生命力.

同时我们惊喜地发现, 近年来我国天然产物全合成研究领域取得了很多人瞩目的成果, 一些课题组已悄然进入到那些竞争激烈的天然产物全合成的前列, 这些研究小组所取得的进步和成绩无疑得益于中国有机合

Scheme 9

成整体环境的改善和有机合成化学家群体的支持. 愿本文能对提高我国有机化学及相关学科工作者对 (+)-fusarisetin A 研究以及其它天然产物全合成研究工作的兴趣有所补益.

References

- [1] For isolation and characterization of equisetin, see: (a) Burmeister, H. R.; Bennett, G. A.; Vesonder, R. F.; Hesseltine, C. W. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1974**, *5*, 634.
(b) Phillips, N. J.; Goodwin, J. T.; Fraiman, A.; Cole, R. J.; Lynn, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8223.
For biosynthesis, see: (c) Sims, J. W.; Fillmore, J. P.; Warner, D. D.; Schmidt, E. W. *Chem. Commun.* **2005**, 186.
For total syntheses, see: (d) Turos, E.; Audia, J. E.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8231.
(e) Burke, L. T.; Dixon, D. J.; Ley, S. V.; Rodriguez, F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3611.
(f) Kumiko, Y. K.; Shindo, M.; Shishido, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2517.
(g) Burke, L. T.; Dixon, D. J.; Ley, S. V.; Rodriguez, F. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 274.
- [2] Singh, S. B.; Goetz, M. A.; Jones, E. T.; Bills, G. F.; Giacobbe, R. A.; Herram, L.; Stevens-Miles, S.; Williams, D. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7040.
- [3] Pornpakakul, S.; Roengsumran, S.; Deechangvipart, S.; Petsom, A.; Muangsin, N.; Ngamrojnavanich, N.; Sriubolmas, N.; Chaichit, N.; Ohta, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 651.
- [4] (a) Singh, S. B.; Zink, D. L.; Heimbach, B.; Genilloud, O.; Teran, A.; Silverman, K. C.; Lingham, R. B.; Felock, P.; Hazuda, D. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1123.
(b) Wang, L. J.; Floreancig, P. E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 569.
(c) Dineen, T. A.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1355.
(d) Sun, H. K.; Abbott, J. R.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2734.
- [5] Royles, B. J. L. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1981.
- [6] Schobert, R.; Schlenk, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4203.
- [7] Liang, Y.; Ke, S. Y.; Wang, K. M.; Yang, Z. W. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 1801 (in Chinese).
(梁英, 柯少勇, 王开梅, 杨自文, 有机化学, **2010**, *30*, 1801.)
- [8] Jang, J. H.; Asami, Y.; Jang, J. P.; Kim, S. O.; Moon, D. O.; Shin, K. S.; Hashizume, D.; Muroi, M.; Saito, T.; Oh, H.; Kim, B. Y.; Osada, H.; Ahn, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6865.
- [9] Deng, J.; Zhu, B.; Lu, Z. Y.; Yu, H. X.; Li, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 920.
- [10] Xu, J.; Caro-Diaz, E. J. E.; Trzoss, L.; Theodorakis, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5072.
- [11] Yin, J.; Wang, C.; Kong, L. L.; Cai, S. J.; Gao, S. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 7786.
- [12] Xu, J.; Caro-Diaz, E. J. E.; Lacoske, M. H.; Hung, C. I.; Jamora, C.; Theodorakis, E. A. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3378.

(Zhao, X.)