双模式 Lewis Acid 介导串联环化反应在天然产物全合成中的应用

朱礼志 杜广延 杨 炜 闵 龙 刘小卒 黄双平
韩叶俭 李志成*

(北京大学深圳研究生院 化学生物学与生物技术学院 化学基因组学实验室 深圳 518055)

摘要 综述了近年来我们研究小组在双模式路易斯酸介导的串联反应研究方面的进展. 利用双模式路易斯酸的独特性质, 发展了三种新的串联环化反应, 并通过拓展反应起始底物的方式对方法学的底物适用性进行了探究, 最后, 将方法学应用至天然产物全合成的研究之中.

关键词 双模式路易斯酸; 串联环化反应; 天然产物全合成

Applications of Dual-Mode Lewis Acids Induced Cascade Cyclization Reactions in Natural Product Synthesis

Zhu, Lizhi Du, Guangyan Yang, Wei Min, Long Liu, Xiaozu
Huang, Shuangping Han, Yejian Lee, Chi-Sing*(Laboratory of Chemical Genomics, School of Chemical Biology and Biotechnology, Peking University
Shenzhen Graduate School, Shenzhen 518055)

Abstract This account covers the recent advance of the dual-mode Lewis acid induced cascade cyclization reactions in our group. Taking advantage of the special properties of the dual-mode Lewis acids, three new types of cascade reactions have been developed. Moreover, the applicability of the cascade cyclization reactions was explored through studying the scope of substrates. Finally, these reactions were employed for total syntheses of natural products.

Keywords dual-mode Lewis acid; cascade cyclization reaction; total syntheses of natural product

路易斯酸(Lewis acid, LA)是指能作为电子对接受体(Electron pair acceptor)的原子、分子、离子或原子团. 电子对根据其占据轨道性质的不同, 可以分为占据 sigma-轨道的 sigma-电子对和占据 pi-轨道的 pi-电子对. 路易斯酸利用自身的空轨道与电子对通过配位作用形成配位化合物, 从而实现对于电子供体官能团的活化作用, 即路易斯酸催化的作用机制. 根据 Pearson 教授的软硬酸碱(HSAB)理论^[1], 基于离子半径、电荷、电负性、价态、溶剂化作用以及路易斯酸的最低未占有空轨道能量等因素, 路易斯酸可以被划分为软硬两大类. 硬的路易斯酸通常更倾向于与含有 σ -类型电子对的官能团如羰基和亚胺基配位形成 σ -类型配位化合物; 与之相反, 软的路易斯酸倾向于与含有 π -类型电子对的官能团如烯烃和炔烃配位形成 π -类型配位化合物. 然而, 有一些

路易斯酸很难基于软硬酸碱理论进行划分, 这类路易斯酸通常被称为边缘情况. 所谓“边缘情况”的路易斯酸在与 σ -类型电子对及 π -类型电子对相互作用时, 体现出大致等同的配位能力. 事实上, 这一类路易斯酸与底物能够同时形成 σ -类型和 π -类型的配合物及反应中间体的性质对于发展串联环化反应具有重要意义. 基于这一类路易斯酸具有的两种活化或配位连接模式, 本文将将其称为双模式路易斯酸.

串联反应是指在一个反应体系中, 在不进行额外操作的情况下, 反应物能够连续进行两步或两步以上的反应. 串联反应由于其高效性, 在合成化学尤其是天然产物全合成中得到广泛的应用^[2]. 我们尤其有兴趣致力于发展双模式路易斯酸催化的串联环化反应并将其运用于天然产物合成研究之中. 我们设计连续环化反应策

* E-mail: lizc@pkusz.edu.cn

Received July 6, 2013; revised August 9, 2013; published online August 16, 2013.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 20672003, 20972004, 21272012).

国家自然科学基金(Nos. 20672003, 20972004, 21272012)资助项目.

略的其中一个亮点是利用简单线性或是双组份的原料为底物,在“一锅煮”的条件下构建多种高度官能团化的并环体系(Scheme 1).由于很多高效实用的环化反应(如 Michael 和 Diels-Alder 反应)都是可逆的^[3,4],因此我们设计利用不可逆的环化反应(如 Conia-ene 和 carbocyclization 反应)关上第二个环作为驱动力,使本来不易于关环的线性或双组份原料能够在较温和的“一锅煮”条件下有效地进行连续环化反应^[5,6].这种策略的优势在于:高效(利用简单底物构建高复杂度分子)、多功能性(易于对系列物的合成进行调节)和简单(反应仅需要一种路易斯酸,这样就大大提高了对于不同官能团的容忍性).

1 路易斯酸与 σ -类型电子对和 π -类型电子对配位结合焓的理论研究

鉴于我们的串联反应策略设计均是由 σ -类型配位

路易斯酸引发反应, π -类型配位路易斯酸终结反应.因此,以发展 Prins/Conia-ene 串联反应为例,通过运用密度泛函理论计算方式^[7]来寻找合适的双模式路易斯酸.一系列路易斯酸与包括丙烯/乙醛和苯乙烯/苯甲醛在内的两种 π/σ 类型配位组合的配位结合焓被进行评估.如表 1 所示,对于烷基与芳基化合物而言,它们的配位结合焓仅有微小的差别.通常情况下,基于主族元素的路易斯酸,如卤化镁和卤化铝,相比于 π -类型配位结合焓而言拥有更强的 σ -类型配位结合焓.与之相反的是,基于过渡金属元素的路易斯酸,如氯化金和醋酸钯,由于过渡金属的 d 轨道电子与底物的 π^* 反键轨道形成 π 反馈键导致其拥有更强的 π -类型配位结合焓.这些结果与 Yamamoto 教授^[8]报道的利用 B3LYP/SDD 的算法结果相一致.

为了诱导 Prins/Conia-ene 串联反应的发生,不仅路易斯酸的 π/σ 配位结合能需要有足够高的能量来促使连

Scheme 1

表 1 路易斯酸与丙烯和乙醛的配位结合焓及在 M06/BSI 的计算结果

Table 1 Binding enthalpies of Lewis acids towards propene and acetaldehyde and the differences calculated at M06/BSI

$\begin{array}{c} \text{R}-\text{CH}=\text{CH}_2 \xrightarrow{\text{LA}} \text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{LA} \quad \pi\text{-binding} \\ \text{R} = \text{H or Ph} \end{array} \quad \quad \quad \begin{array}{c} \text{R}-\text{CHO} \xrightarrow{\text{LA}} \text{R}-\text{CH}=\text{O}-\text{LA} \quad \sigma\text{-binding} \\ \text{R} = \text{H or Ph} \end{array}$							
Entry	LA	$\text{CH}_2=\text{CH}_2$	$\text{CH}_2=\text{O}$	$\Delta H_\pi - \Delta H_\sigma$	$\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{Ph}-\text{CH}=\text{O}$	$\Delta H_\pi - \Delta H_\sigma$
1	AuCl	-41.9	-26.9	-15.0	-39.8	-28.2	-11.6
2	Pd(OAc) ₂	-16.8	-3.2	-13.6	-15.9	-3.7	-12.2
3	AuCl ₃	-45.6	-33.9	-11.7	-46.3	-35.8	-10.5
4	CuCl	-37.8	-30.7	-7.1	-36.2	-32.7	-3.5
5	AgCl	-27.3	-20.5	-6.8	-25.7	-21.6	-4.1
6	AgOTf	-34.9	-28.4	-6.5	-34.6	-29.3	-5.3
7	CuI	-33.7	-28.0	-5.7	-32.4	-29.3	-3.1
8	CuCl ₂	-24.9	-21.7	-3.2	-26.2	-23.1	-3.1
9	Ni(acac) ₂	-7.4	-5.2	-2.2	-6.7	-5.1	-1.6
10	Cu(OAc) ₂	-10.3	-10.6	0.3	-10.0	-10.4	0.4
11	HgCl ₂	-13.1	-14.4	1.3	-13.5	-15.1	1.6
12	FeBr ₃	-28.9	-30.8	1.9	-28.6	-33.5	5.1
13	ZnI ₂	-18.8	-21.3	2.5	-19.0	-23.1	4.1

续表

Entry	LA			$\Delta H_{\pi} - \Delta H_{\sigma}$			$\Delta H_{\pi} - \Delta H_{\sigma}$
14	FeCl ₃	-29.3	-32.1	2.8	-28.9	-33.8	5.1
15	ZnBr ₂	-20.7	-23.8	3.1	-21.5	-23.7	2.2
16	Zn(OTf) ₂	-24.4	-27.5	3.1	-25.0	-30.0	5.0
17	ZnCl ₂	-20.5	-24.1	3.6	-20.5	-25.7	5.2
18	BF ₃	-6.7	-11.5	4.8	-4.9	-12.6	7.7
19	BCl ₃	-5.6	-11.4	5.8	-3.9	-14.1	10.2
20	InBr ₃	-22.8	-28.6	5.8	-22.4	-31.0	8.6
21	InCl ₃	-23.1	-29.5	6.4	-22.2	-32.4	10.2
22	TiCl ₄	-5.9	-12.4	6.5	-5.3	-12.9	7.6
23	In(OTf) ₃	-14.2	-20.8	6.6	-15.0	-25.1	10.1
24	SnCl ₄	-7.3	-15.4	8.1	-6.2	-17.1	10.9
25	MgBr ₂	-19.0	-28.2	9.2	-20.4	-30.9	10.5
26	MgCl ₂	-18.6	-28.0	9.4	-19.9	-30.4	10.5
27	AlMe ₂ Cl	-12.8	-23.3	10.5	-11.7	-24.7	13.0
28	AlEt ₂ Cl	-13.4	-24.2	10.8	-12.4	-25.5	13.1
29	AlCl ₃	-20.4	-31.8	11.4	-19.7	-35.0	15.3

续环化反应的进行, 而且 σ -类型配位结合能需要略微比 π -类型配位结合能高以保证需要的串联环化反应顺序, 即: 先由 σ -路易斯酸诱导发生 DA 反应接着由 π -路易斯酸诱导碳环化反应. 为了确定对于串联反应合适的路易斯酸, 将 π -配位结合焓与 π/σ -配位结合焓差值分别作为横纵坐标绘图. 如图 1 所示, 基于二价锌、三价铟和三价铁的路易斯酸的 π -结合焓都在 $-10 \sim -30 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 范围内, 同时 σ/π -配位结合焓差值均在 $-2 \sim -7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 之间, 它们拥有类似的性质(途中方框标明). 考虑到这些结果, 我们初步确认了一类具有两种介导模式能够满足串联反应设计功能的路易斯酸群体. 因此, 我们将基于三价铟、二价锌和三价铁的路易斯酸作为起始点进行介导串联反应的路易斯酸筛选.

图 1 π -配位结合焓(ΔH_{π})对比 π/σ -配位结合焓差值($\Delta H_{\pi} - \Delta H_{\sigma}$)

Figure 1 The plot of π -binding enthalpies (ΔH_{π}) versus the differences of π/σ binding enthalpies ($\Delta H_{\pi} - \Delta H_{\sigma}$)

2 双模式路易斯酸介导 Prins/Conia-ene 串联环化反应的探究与应用

1-Oxadecalin^[9]是一类具有四氢吡喃结构单元的顺式 6,6 并环体系. 到目前为止, 已经发现众多包含 1-Oxadecalins 骨架结构的天然产物^[10](Scheme 2)拥有重要的生物活性, 因此有众多相关方法学的研究报道^[11~16]. 我们希望利用双模式路易斯酸催化来实现 Prins/Conia-ene 串联环化反应一步构建 1-Oxadecalins 骨架结构^[17]. 具体的设计思路如 Scheme 2 所示, 从羟基取代的丙酰乙酸乙酯和炔醛出发, 利用双模式路易斯酸的 σ -路易斯酸性介导 Prins 反应生成四氢吡喃结构, 再同时利用其 σ -和 π -路易斯酸性催化实现 Conia-ene 反应, 从而完成对 1-Oxadecalins 骨架结构的一步构建. 通过对可能的双模式路易斯酸筛选结果表明, 使用三氯化铟作为双模式路易斯酸在二氯甲烷作为溶剂条件下可以得到最优结果. 此外, 通过改变串联反应起始物的方法进行方法学底物拓展研究的结果表明, 该策略具有广泛的适用性与高效性(表 2).

利用发展的双模式路易斯酸介导 Prins/Conia-ene 串联环化反应的策略, 将其应用在天然产物 phomactin A 的合成之中. 我们发现, 从三甲基硅乙酯出发, 利用优化的最优条件不能够得到想要的产物. 分析副产物发现, 反应不发生的原因是三氯化铟的氯原子会导致三甲基硅乙酯分解. 因此, 如 Scheme 3 所示, 我们将双模式路易斯酸改为没有卤离子的三氟甲磺酸铟, 并通过筛选溶剂发现乙腈为最佳反应溶剂, 能够以一锅煮的方法以 66% 的收率得到 1-Oxadecalins 骨架结构. 接下来再经过环外双键环氧化及脱羧反应得到天然产物 phomactin A 的核心骨架, 完成模型研究.

Scheme 2

表 2 Prins/Conia-ene 串联环化反应的底物兼容性研究

Table 2 The scope of substrates for the Prins/Conia-ene cascade reaction

Entry	Alcohol	Aldehyde	Product	Yield/% (<i>dr</i>)
1				73
2				72
3				81
4				72

续表

Entry	Alcohol	Aldehyde	Product	Yield/% (<i>dr</i>)
5				52
6				71 (3 : 1)
7				70

Scheme 3

3 双模式路易斯酸介导 DA/碳环化串联反应的探究与应用

3.1 第一代 DA/碳环化串联反应及应用

cis-Hydrindanes^[18]是在活性天然产物中广泛存在的顺式 5,6 并环碳骨架结构, 通常还在并环的连接位上有全碳季碳中心的取代基, 如 Scheme 4 所示, 发展一种快速构建 *cis*-hydrindanes 骨架并且能够实现在特定位点官能团化的方法学, 对于这一类包含有相同核心骨架结构的天然产物合成研究具有重要意义. 我们的策略是利用双模式路易斯酸介导 Diels-Alder (DA)/碳环化串联反应来实现对其的构建^[19].

通过对于不同双模式路易斯酸筛选结果显示, 使用溴化锌作为路易斯酸, 在乙腈作为溶剂的条件下可以以

最佳结果实现对目标结构的构建. 在此优化结果基础上, 我们对底物的适用性做了进一步研究. 如表 3 所示, 通过改变不同的亲双烯体及不同烷基取代的双烯体进行串联反应尝试, 发现该串联反应具有较好的底物适用性和调变性.

通过发展串联反应方法学有效得到 *cis*-hydrindanes 结构以后, 接下来我们利用方法学产物来实现 aglycon of dendronobiloside A 的合成. 如 Scheme 5 所示, 从化合物 7 出发, 经过选择性还原醛羰基可以以高产率得到一级醇 8. 值得一提的是, 乙酰丙酮对于该反应十分重要: 一方面, 利用其化学选择性, 保证消耗掉过量的还原剂, 使相对更加惰性的酮羰基不被还原; 另一方面, 利用其酸性作为缓冲剂, 对硼氢化钠的碱性起到中和作用, 避免反应过程中醛基 α 位氢的异构. 将一级醇 8 保护后进

表 3 DA/碳环化串联反应的底物兼容性研究

Table 3 The scope of substrates for the DA/carbocyclization cascade reaction

Entry	Diene	Dienophile	Product	Yield/%	Endo/exo
1				96	12
2				92	6
3				93	Endo only
4				85	17

续表

Entry	Diene	Dienophile	Product	Yield/%	Endo/exo
5				91	2.3
6				70	Exo only
7				88	5.6

Scheme 5

行 Saegusa 氧化得到不饱和酮 **10**。Michael 加成反应以 85% 的产率实现异丙基组装在羰基的 β 位, 底物控制立体选择性得到单一异构体产物。在此, 我们最初希望利用一级羟基的诱导作用来控制硼氢化反应的立体选择性, 但事实上, 以 TIPS 保护一级羟基的作为底物, 同样可以通过该反应条件得到所需相对立体构型的产物。硼氢化氧化化合物 **11** 的环外双键后, 选择性保护一级羟基得到化合物 **12**, 接下来再用 Burgess 试剂消除裸露的二级羟基便得到烯烃 **14**。烯烃 **14** 经过 TBAF 脱硅保护基及 Pd/C 催化氢化还原双键后得到天然产物 aglycon of dendronobiloside A。

3.2 第二代 DA/碳环化串联反应及应用

在利用 DA/碳环化反应构建 5,6 并环体系骨架

cis-hydrindanes 结构以后, 我们尝试改变底物的结构, 发展第二代 DA/碳环化反应来构建相对更加复杂的 6,6,5 三环甚至是 6,6,6,5 四环结构。其中最大的特点在于利用碳金属化反应来构建 5 元桥环骨架结构。如 Scheme 6 所示, 这一类结构特征在天然产物中是广泛存在的, 其中, 以 *ent*-kaurene 家族及相关衍生物最具代表^[20]。平板霉素^[21]和平板素^[22]是从 *ent*-kaurene 类天然产物经过多次酶解得到的衍生物, 具有非常显著地生物活性。其核心骨架是由 6,6,5 三环体系骨架经过环化或重排得到。其他 *ent*-kaurene 类天然产物则主要是以天然产物 *ent*-kaurene 的 6,6,6,5 四环骨架为基础, 经过一系列氧化反应得到。这类天然产物也以其低毒、广泛的生理活性而引起科学家们浓厚的研究兴趣^[20,23]。

Scheme 6

我们从相对简单的 6,6,5 三环核心骨架结构的合成开始进行研究. 从六元不饱和炔酮出发, 利用双模式路易斯酸催化 DA 反应构建顺式 6,6 并环, 再利用路易斯酸活化三键与生成的烯醇硅醚实现碳金属化反应构建 5 元桥环. 通过对可能的双模式路易斯酸筛选, 我们发现使用溴化锌作为路易斯酸, 在二氯甲烷作为溶剂的条件下可以得到最好的反应结果^[24]. 值得一提的是, 三氯化铁也可以作为双模式路易斯酸催化该串联反应, 得到 40% 目标产物及 45% 的烯醇硅醚水解产物^[25].

从不同位点甲基取代的起始底物出发, 我们进一步探究取代基对于该反应的影响, 以确定底物适用性, 如表 4 所示. 结果表明, 亲双烯体不饱和酮上的烷基取代基对于反应的效率没有影响, 这个结果暗示我们: 如果在起始底物上再增加一个 6 元并环取代, 串联反应仍然能够有效的进行以得到 6,6,6,5 四环体系的目标产物. 与此同时, 不同位点的甲基取代都可以很好地控制反应的非立体选择性, 这对于利用手性底物控制做立体选择性的合成具有重要意义. 大位阻亲双烯体及不同位点取代的双烯体也都能够得到目标结构产物.

利用该方法学, 我们成功得到了平板霉素和平板素的核心骨架结构产物. 接下来我们利用多样性导向合成 (Diversity-Oriented Synthesis) 策略从同一起始底物出发, 分别经过 10 步和 11 步完成对平板霉素和平板素的合成研究. 如 Scheme 7 所示, 平板霉素的合成从化合物 15

出发, 经过双烯醇硅醚选择性环氧化得到羰基 α 位氧化产物 17. 羟基诱导还原羰基接着消除邻二醇得到二烯化合物 18. 再次进行羰基 α 位氧化并用酸处理过夜得到热力学稳定的羰基羟基 1,2 互换产物 20. 在经过乙酰化及自由基还原脱乙酰基反应之后, 我们得到羰基化合物 21. 值得一提的是, 这种方法能够有效地避免产物 21 异构成反式 6,6 并环. 在 K-selectride 立体选择性还原羰基后, 将得到的产物在 TFA (三氟乙酸) 作为溶剂的条件下进行酸诱导连接氧桥键, 得到平板霉素合成的重要中间体 Snider's 中间体, 完成其表观合成^[24].

平板素的合成从相同起始物 15 出发 (Scheme 8), 利用硼氢化钠还原两个羰基后选择性单保护得到化合物 23. Dess-Martin 氧化及 Seagusa 氧化反应将二级羟基氧化成不饱和酮 25. Wharton 重排策略将不饱和酮的烯丙位氧原子实现 1,3 位迁移得到烯丙醇 27. 在经过 PMB 氧化、TBAF 脱 TBS 硅保护基后, 将生成的二级醇转化成二硫甲酯 29. 利用 Yoshimitsu^[25,26] 的操作条件, 化合物 29 经过自由基环迁移反应被转化为含有平板素核心骨架的 6,6,6 三环骨架体系 30. DDQ (2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone) 氧化脱 PMB (对甲氧基苄基) 保护基接着氧化生成的二级羟基, 我们成功的得到平板素合成的重要中间体 “Nicolaou 中间体”, 从而完成其表观合成.

表 4 第二代 DA/碳环化串联反应的底物兼容性研究

Table 4 The scope of substrates for the second generation DA/carbocyclization cascade reaction

Entry	Enone	Diene	Product	Yield/% (<i>dr</i>)
1				86
2				81 (8 : 1)
3				88
4				85 (16 : 1)
5				80
6				80
7				75 (7 : 1)
8				82
9				79

续表

Entry	Enone	Diene	Product	Yield/% (<i>dr</i>)
10				91

Scheme 7

Scheme 8

4 双模式介导 Michael/Conia-ene 串联反应的探究与应用

4.1 双模式介导 Michael/Conia-ene 串联反应的探究

[4.4.0]decane 和 [5.3.0]decane 结构的双环体系广泛的存在于天然产物中. 如 Scheme 9 示, 包括 Clerodane 在内的 6,6 并环二萜类天然产物以及具有 5,7 并环的 tri-nor-Guaiane 和 Guaianolide(最多的一类倍半萜内酯) 倍半萜类天然产物均包含有这种基本骨架结构^[27,28]. 因此, 如何高效的构建这两类天然产物的核心骨架结构具有重要意义. 我们希望利用双模式路易斯酸介导 Michael/Conia-ene 串联环化反应来快速构建两种双环体系结构, 并通过利用该策略的多样性解决包含有相同环系结构天然产物的合成问题^[29].

Michael 加成反应是构建碳碳键最重要的方法之一. 分子内的 Michael 加成反应是很高效的构建环状化合物的方法^[30]. 因此, 我们的设计思路如 Scheme 9 所示, 利

用双模式路易斯酸首先催化醛与胺反应生成亲核性更强的烯胺, 然后再活化 Michael 反应受体“不饱和酮”从而实现 1,4-加成反应. 最后, 双模式路易斯酸通过同时活化 β 酮酸酯及三键催化 Conia-ene 反应构建第二个环系, 得到目标结构产物. 通过对于可能的双模式路易斯酸进行筛选, 最终我们发现使用碘化锌作为双模式路易斯酸, 在二乙胺的存在下以 1,2-二氯乙烷作为溶剂进行反应可以得到最优结果.

4.2 双模式路易斯酸介导 Michael/Conia-ene 串联反应在天然产物合成中的应用

4.2.1 5,7-并环体系产物的构建及其在天然产物合成中的应用

如 Scheme 10 所示, 从化合物 **31** 出发, 经过 Michael/Conia-ene 串联反应构建 5,7-并环体系化合物 **32**. 二硫醇选择性保护醛基后将二硫化物还原得到化合物 **35**. 碱性条件下脱酯后我们成功得到化合物 **36**, 从

Scheme 9

而实现了天然产物 Clavukerin A 的消旋表观合成。

4.2.2 6,6-并环体系产物的构建及其在天然产物合成中的应用

对于将 Michael/Conia-ene 串联反应产物 6,6 并环体系运用于天然产物 Teucvidin 的合成, 我们也做了深入的研究. 如 Scheme 11 所示, 在筛选了众多双模式路易斯酸后, 我们最终发现, 当两种路易斯酸配合使用时该反应可以将路易斯酸的等物质的量降低至催化量: 底物先在较温和的反应条件下利用碘化锌生成烯胺并实现 Michael 加成反应; 再加入三氟甲磺酸铟同时活化 β 羧基酯和三键, 从而实现 Conia-ene 反应构建第二个环系. 这里, 利用光学纯底物中醛基 β 位甲基的手性可以控制 Michael 加成反应产物的立体选择性, 从而实现立体专一性得到 *cis*-decalin 结构.

从光学纯的 *cis*-decalin 出发, 如 Scheme 12 所示, 硼氢化钠选择性还原醛后, 环外双键被环氧化, 然后再将一级羟基氧化成醛得到化合物 40. 利用 TBAF 进行脱羧

反应后原位生成的碳负离子开环, 再经过脱水过程生成呋喃化合物 42. 化合物 42 发生 Claisen 重排反应构建全碳季碳中心后, 将呋喃环选择性氧化成内酯 46. Pinnick 氧化醛成羧酸后再经过甲酯化生成化合物 47. 臭氧氧化切断双键成醛后, 呋喃锂试剂与醛反应做 Aldol/酯交换串联反应一步完成天然产物(-)-teucvidin 的全合成.

5 总结

通过运用双模式路易斯酸, 我们成功的发展了三种不同的串联环化反应. 从简单的底物出发, 以一锅煮的方式快速构建核心骨架结构 1-oxadecalins, *cis*-hydrindanes, *cis*-decalins, 以及 *ent*-kaurenoids 家族的 6,6,5 三环核心骨架结构和 guaianolides 类天然产物的 5,7 并环核心骨架结构. 具体来讲: 通过对相应天然产物的合成研究, 我们证明了这些双模式路易斯酸催化串联反应的有效性和可用性. 通过 Prins/Conia-ene 串联反应成功实现了

Scheme 10

Scheme 11

Scheme 12

天然产物 phomactin A 的三环骨架结构合成; 通过 DA/碳环化串联反应实现了 aglycon of dendronobiloside A, platensimycin 和 platencin 的合成; 通过 Michael/Conia-ene 串联反应实现了天然产物 clavukerin A 与(-)-teucvidin 的合成. 目前, 这些串联反应正被运用于更加复杂的天然产物如 dendrobine, taibaihenryiins A 以及 thapsigargin 的全合成研究中.

作者简介

朱礼志, 博士研究生; 1986 年 9 月出生, 重庆市綦江人. 2009 年毕业于四川大学化学学院, 现为北京大学

有机化学专业在读博士研究生(导师: 李志成教授), 主要从事研究双模式 Lewis Acid 介导 DA/carbocyclization 串联环化反应及其在天然产物合成中的应用.

李志成, 博士, 副教授/博士生导师; 1969 年 3 月出生于香港; 从事天然产物合成方法学研究与应用. 自 1992 年于美国宾夕法尼亚州印地安那大学(Indiana University of Pennsylvania)毕业后, 在美国明尼苏达大学(University of Minnesota at Twin Cities)化学系获得博士学位, 期间完成了天然产物 Phorboxazole A 的首次不

对称全合成(导师: Craig J. Forsyth 教授); 1999 年在美国 Pharmacia 和 Upjohn 药厂任博士后, 从事抗生素 Zyxox®(linezolid)二代的研究; 2005 年回国后致力研究基于双模式 Lewis 酸的新型连续环化反应, 并成功地应用于天然产物全合成中. 在 *J. Am. Chem. Soc.*, *Chem. Commun.* 和 *Org. Lett.* 等刊物发表论文 30 余篇; 2007, 2010, 2011 及 2013 获得国家自然科学基金(面上项目)资助.

References and note

- [1] (a) Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533.
(b) Parr, R. G.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7512.
(c) Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7684.
- [2] (a) Bunce, R. A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13103.
(b) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.
(c) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1619.
(d) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2143.
(e) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134.
(f) Arns, S.; Barriault, L. *Chem. Commun.* **2007**, 2211.
(g) Yu, X.; Wang, W. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2037.
(h) Wang, Z.; Yu, B.; Cui, Y.; Sun, X.; Bao, W. *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 2769.
(i) Wang, Z.; Yu, B.; Zhang, X.; Sun, X.; Bao, W. *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 2775.
(j) Liu, Z.; Tan, L.; Wu, Q.; Lin, X. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 2343.
(k) Yin, X.; Zhou, Q.; Dong, L.; Chen, Y. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 2669.
(l) Zhu, L.; Ran, H. *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 111.
- [3] (a) Hirota, K.; Kitade, Y.; Senda, S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2409.
(b) Boncel, S.; Maczka, M.; Walczak, K. Z. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8450.
(c) Appel, B.; Rotzoll, S.; Kranich, R.; Reinke, H.; Langer, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *16*, 3638.
- [4] (a) Liu, Y. X.; Lu, K.; Dai, M. J.; Wang, K.; Wu, W. Q.; Chen, J. H.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 805.
(b) Corey, E. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650.
(c) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668.
- [5] (a) Conia, J. M.; Le Perche, P. *Synthesis* **1975**, 1.
(b) Caine, D. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3, Eds.: Trost, B. M.; Fleming, I., Pergamon Press, Oxford, **1991**, p. 1.
- [6] (a) Dénès, F.; Pérez-Luna, A.; Chemla, F. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2366.
(b) Drouin, J.; Boaventura, M. A.; Conia, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1726.
- [7] All the calculations were carried out with the Gaussian 09 package. Geometry optimizations and frequency calculations were performed with the M06 method with BSI (the LANL2DZ basis set and corresponding effective core potentials (ECPs) for elements with atomic number higher than 36, and the 6-31G(d) basis set for other atoms). The transition states (TS) were confirmed by frequency calculation and intrinsic reaction coordinate (IRC) calculations. All the TS stationary points were correctly connected to the corresponding species. Vibrational frequency calculations also provide thermal corrections for enthalpies and Gibbs free energies (at 298.15 K and 101 kPa). For reaction energy profile, single point energies were calculated at the M06 level with a larger basis sets BSII (def2-TZVP with ECP for In and 6-311++G(3df,3pd) for other atoms). Solvent effects were taken into account by using the SMD solvation model.
- [8] Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7817.
- [9] Tang, Y.; Oppenheimer, J.; Song, Z.; You, L.; Zhang, X.; Hsung, R. P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10785.
- [10] (a) Sugano, M.; Sato, A.; Iijima, Y.; Oshima, T.; Furuya, K.; Kuwano, H.; Hata, T.; Hanzawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5463.
(b) Bhat, S. V.; Bajwa, B. S.; Dornauer, H.; de Souza, N. J.; Fehlhäber, H.-W. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *33*, 1669.
(c) Malakov, P. Y.; Papanov, G. Y.; Spassov, S. L. *Phytochemistry* **1997**, *44*, 121.
- [11] (a) Hsung, R. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7904.
(b) Seth, P. P.; Chen, D.; Wang, J.; Gao, X.; Totah, N. I. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10185.
(c) Chemler, S. R.; Iserloh, U.; Danishefsky, S. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2949.
(d) Wender, P. A.; Gamber, G. G.; Scanio, M. J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3895.
(e) Tietze, L. F.; Evers, H.; Töpken, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 903.
(f) Génisson, Y.; Tyler, P. C.; Ball, R. G.; Young, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11381.
(g) Rodriguez, R.; Adlington, R. M.; Moses, J. E.; Cowley, A.; Baldwin, J. E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3617.
(h) Cole, K. P.; Hsung, R. P. *Chem. Commun.* **2005**, 5784.
- [12] (a) Nakamura, S.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8131.
(b) Linares-Palomino, P. J.; Salido, S.; Altarejos, J.; Sánchez, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6651.
(c) Ishibashi, H.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11122.
(d) Kumazawa, K.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2551.
(e) Koh, J. H.; Gagné, M. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3459.
(f) Kurdyumov, A. V.; Hsung, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6272.
- [13] (a) Dumez, E.; Faure, R.; Dulcère, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2577.
(b) Lesch, B.; Bräse, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 115.
- [14] (a) Mi, B.; Maleczka, R. B., Jr. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1491.
(b) Boeckman, R. K., Jr.; del Rosario Rico Ferreira, M.; Mitchell, L. H.; Shao, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 190.
(c) Anikin, A.; Maslov, M.; Sieler, J.; Blaurock, S.; Baldamus, J.; Hennig, L.; Findeisen, M.; Reinhardt, G.; Oehme, R.; Welzel, P. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5295.
- [15] (a) Yang, X. F.; Mague, J. T.; Li, C.-J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 739.
(b) Kjellgren, J.; Szabó, K. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1123.
(c) Cossey, K. N.; Funk, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12216.
- [16] (a) Durand, A.-C.; Rodríguez, J.; Dulcère, J.-P. *Synlett* **2000**, 731.
(b) Joshi, S. N.; Phalgune, U. D.; Bhawal, B. M.; Deshmukh, A. R. A. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1827.
(c) Nicolaou, K. C.; Roecker, A. J.; Monenschein, H.; Guntupalli, P.; Follmann, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3637.
- [17] (a) Peng, W. G.; Lee, C.-S. *Synlett* **2008**, 142.
(b) Huang, S. P.; Du, G. Y.; Lee, C.-S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6534.
- [18] Wang, H.; Zhao, T. *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 796.

- (b) Zhao, W.; Ye, Q.; Tan, X.; Jiang, H.; Li, X.; Chen, K.; Kinghorn, A. D. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1196.
- (c) Gavagnin, M.; Carbone, M.; Nappo, M.; Mollo, E.; Roussis, V.; Cimino, G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 617.
- [19] Han, Y. J.; Zhu, L. Z.; Gao, Y.; Lee, C.-S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 588.
- [20] Sun, H. D.; Huang, S. X.; Han, Q. B. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 673.
- [21] Wang, J.; Soisson, S. M.; Young, K.; Shoop, W.; Kodali, S.; Galgoczi, A.; Painter, R.; Parthasarathy, G.; Tang, Y.; Cummings, R.; Ha, S.; Dorso, K.; Motyl, M.; Jayasuriya, H.; Ondeyka, J.; Herath, K.; Zhang, C.; Hernandez, L.; Alloco, J.; A'BasilioTormo, J. R.; Genilloud, O.; Vicente, F.; Pelaez, F.; Colwell, L.; Lee, S. H.; Michael, B.; Felcetto, T.; Gill, C.; Silver, L. L.; Hermes, J.; Bartizal, K.; Barrett, J.; Schmatz, D. J.; Becker, W.; Cully, D.; Singh, S. B. *Nature* **2006**, *441*, 358.
- [22] Wang, J.; Kodali, S.; Lee, S. H.; Galgoczi, A.; Painter, R.; Dorso, K.; Racine, F.; Motyl, M.; Hernandez, L.; Tinney, E.; Colletti, S.; Herath, K.; Cummings, R.; Salazar, O.; Gonzalez, I.; Basilio, A.; Vicente, F.; Genilloud, O.; Pelaez, F.; Jayasuriya, H.; Young, K.; Cully, D.; Singh, S. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2007**, *104*, 7612.
- [23] (a) Tiefenbacher, K.; Mulzer, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2548.
- (b) Manallack, D. T.; Crosby, I. T.; Khakham, Y.; Capuano, B. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 705.
- (c) Yao, Y.-S.; Yao, Z.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 1553 (in Chinese).
- (姚元山, 姚祝军, 有机化学, **2008**, *28*, 1553.)
- (d) Harsh, P.; O'Doherty, G. A. *Chemtracts* **2009**, *22*, 31.
- (e) Lu, X.; You, Q. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 1139.
- (f) Palanichamy, K.; Kaliappan, K. P. *Chem.-Asian J.* **2010**, *5*, 668.
- (g) Nicolaou, K. C.; Chen, J. S. D.; Edmonds, J.; Estrada, A. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 660.
- (h) Nicolaou, K. C.; Chen, J. S.; Dalby, S. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2290.
- [24] Zhu, L. Z.; Han, Y. J.; Du, G. Y.; Lee, C.-S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 524.
- [25] Zhu, L. Z.; Zhou, C. S.; Yang, W.; He, S. Z.; Cheng, G. J.; Zhang, X. H.; Lee, C.-S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7912.
- [26] Yoshimitsu, T.; Nojima, S.; Hashimoto, M.; Tanaka, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3698.
- [27] (a) Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1989**, *6*, 347.
- (b) Simmonds, M. S. J.; Blaney, W. M.; Ley, S. V.; Bruno, M.; Savona, G. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 1069.
- (c) Merritt, A. T.; Ley, S. V. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 243.
- (d) Tokoroyama, T. J. *Synth. Org. Chem. Jpn.* **1993**, *51*, 1164.
- (e) Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 125.
- (f) Rijo, P.; Gaspar-Marques, C.; Simoes, M. S.; Duarte, A.; Apreda-Rojas, M. del-C.; Cano, F. H.; Rodriguez, B. J. *Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1387.
- (g) Salah, M. A.; Bedir, E.; Toyang, N. J.; Khan, I. A.; Harries, M. D.; Wedg, D. E. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 7607.
- (h) Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 594.
- (i) Coll, J.; Tandron, Y. *Phytochemistry* **2005**, *66*, 2298.
- (j) Tamokou, J. D.; Kuiate, J. R.; Tene, M.; Tane, P. *Indian J. Pharmacol.* **2009**, *41*, 60.
- (k) Stankovic, M. S.; Curcic, M. G.; Zizic, J. B.; Topuzovic, M. D.; Solujic, S. R.; Markovic, S. D. *Int. J. Mol. Sci.* **2011**, *12*, 4190.
- [28] (a) Christensen, S. B.; Andersen, A.; Smitt, U. W. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1997**, *71*, 129.
- (b) Rasmussen, U.; Christensen, S. B.; Sandberg, F. *Acta Chem. Suec.* **1978**, *15*, 133.
- (c) Kobayashi, M.; Son, B. W.; Kido, M.; Kyogoku, Y.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2160.
- [29] (a) Li, W.; Liu, X. Z.; Zhou, X. F.; Lee, C.-S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 548.
- (b) Liu, X. Z.; Lee, C.-S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2886.
- [30] (a) Perlmutter, P. *Tetrahedron Organic Chemistry Series*, Vol. 9, Elsevier Ltd., **2013**.
- (b) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.
- (c) Auvray, P.; Knochel, P.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4455.
- (d) Hprton, M.; Pattenden, G. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 811.

(Zhao, X.)