Platencin(平板素)的全合成研究进展

刘 棟^{a,b} 周淑晶^{*,a} 孙炳峰^{*,b}(^a 佳木斯大学药学院 佳木斯 154007)(^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 Platencin 是西班牙土壤样品中平板链球菌(*Streptomyces platensis*) MA7339 的代谢产物, 骨架具有 6/6/6 三环笼状结构, 能够抑制细菌脂肪酸的生物合成, 具有良好的广谱抗菌活性. 综述了自 2010 年以来 platencin 的全合成以及形式合成的研究进展, 对各个路线的反应步骤进行了说明, 对合成策略进行了重点讨论.

关键词 platencin; 全合成; 合成策略

Progresses in Total Synthesis of Platencin

Liu, Lian^a Zhou, Shujing^{*,a} Sun, Bingfeng^{*,b}(^a School of Pharmacy, Jiamusi University, Jiamusi 154007)(^b Key Laboratory of Synthetic Chemistry of Natural Substances, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

Abstract Platencin was isolated from a new strain of *Streptomyces platensis* MA7339 found in a soil sample collected in Spain. It has a novel molecular structure and exhibits a broad spectrum of antibacterial activity. In this review, the progresses since 2010 in the total synthesis of platencin are summarized with an emphasis on the synthetic strategies of the routes.

Keywords platencin; total synthesis; synthetic strategy

抗生素的发现与使用提供了人们抵御细菌感染的强大武器, 是人类医学发展史上的里程碑. 然而, 随着抗生素的广泛使用, 细菌耐药性已经成为威胁人类健康的重大问题. 在药物发现研究中, 开发具有新作用机制的抗生素是药物学家们面临的日益紧迫的课题. 天然产物是药物发现的源泉, 据统计超过半数的重要药物来自于天然产物^[1]. 因此, 学术界普遍期望天然产物在新型抗生素的发现中扮演重要角色.

2006 年, Merck 公司汪俊小组在抗菌天然产物筛选研究中做出重要发现^[2]. 他们从南非土壤样本中分离得到了平板霉素(platensimycin, **1**), 该化合物是平板链球菌(*Streptomyces platensis*) MA7327 的代谢产物. 平板霉素是由笼状四环不饱和酮和一个 3-氨基-2,4-二羟基苯甲酸侧链连接而成. 与此同时, 他们又从西班牙的土壤样本中分离到了平板素(platencin, **2**), 该化合物则是菌株 *S. platensis* MA7339 的代谢产物. 分子结构上, 平板

素类似于平板霉素, 二者均有相同的 3-氨基-2,4-二羟基苯甲酸侧链, 区别在于平板素是由一个笼状三环不饱和酮和该侧链连接而成.

平板素与平板霉素不仅具有相似的分子结构, 而且二者对革兰氏阳性菌均具有抑制活性. 活性研究表明, platencin 和 platensimycin 能够杀死超级抗药性细菌, 包括结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)和耐药菌株如金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*), 其作用机理都是通过高选择性地抑制 FabH/FabF, 从而阻断细菌脂肪酸的生物合成过程引起细菌死亡. 但二者活性方面仍有显著不同, 平板霉素对金黄色葡萄球菌的两种酶 SaFabF 和 SaFabH 的活性分别为 IC₅₀=0.29 和 247 μmol/L, 而平板素对 SaFabF 和 SaFabH 的活性分别为 IC₅₀=4.6 和 9.2 μmol/L. 平板素能够杀死的超级抗药性细菌包括耐甲氧西林(*Methicillin*)的金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*), 耐万古霉素(*vancomycin*)的金

* E-mail: bfsun@sioc.ac.cn; 513587264@qq.com

Received April 17, 2016; revised May 10, 2016; published online May 17, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21172246, 21290180, 21472210), and the Youth Innovation Promotion Association CAS (No. 2012202).

国家自然科学基金(Nos. 21172246, 21290180, 21472210)和中国科学院青年创新促进会(No. 2012202)资助项目.

黄色葡萄球菌和肠球菌(*Enterococci*)。从抗生素研发的角度来说,同时抑制两种酶比只抑制一种酶更不易产生抗药性,这方面 platencin 比 platensimycin 更有优势。然而,平板霉素和平板素在药物代谢动力学方面存在一些缺陷^[2],自身已不可能成为临床用药,因此有必要进行化学合成研究。通过化学合成研究,实现多样化合成策略,为类似物和衍生物的获得提供可能途径,从而为药物化学研究奠定基础。借助于如今丰富的有机合成技术和手段,该类抗菌素很有可能在不久的将来被应用到临床研究。

图 1 平板霉素(1)和平板素(2)的结构

Figure 1 Structures of platensimycin (1) and platencin (2)

1 Platencin 的全合成研究

鉴于在分子结构和生理活性两方面的吸引力, platencin 迅速成为有机合成化学家的新宠。自从2008年

Nicolaou 小组^[3]完成该分子的首次全合成以来,已经有16个课题组完成了 platencin 的全合成或者形式合成的工作。在2010年, Kaliappan 等^[4]对 platencin 全合成研究进行了综述,包括 Nicolaou, Rawal, Mulzer, Lee, Rutjes, Banwell, Maier, Ghosh 等小组的全合成及其形式合成工作。自上述综述发表以来, platencin 全合成研究又有了显著的进展,本文旨在对近年来的 platencin 全合成研究进展进行综述。

Scheme 1 中列出了合成策略中的重要中间体,现将每个研究小组关键步骤归纳如下: (A) Yamamoto 小组的形式合成: Robinson 环化反应, Diels-Alder (D-A)反应; (B) Singh 小组的形式合成: 氧化去芳香化, 分子内 D-A 反应; (C) Nakada 小组的形式合成: 催化不对称分子内环丙烷化; (D) Yoshimitsu 小组的全合成及形式合成: 钛参与环化反应, $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ 参与的脱氧自由基骨架重排反应, $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 参与的氧化自由基环化反应; (E) Kaliappan 小组的形式合成: Claisen 重排, aldol 反应, Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)反应; (F) Chen 小组的全合成: 分子内 D-A 反应; (G) Lee 小组的形式合成: Lewis 酸诱导 D-A 串联碳环化反应; (H) Yadav 小组的形式合成: 分子内 aldol 反应, Robinson 环化反应; (I) Banwell 小组第一代化学酶的形式合成: 分子内 D-A 反应, Stille

图式 1 各合成路线的关键策略

Scheme 1 Key strategies of the synthetic routes

偶联; (J) Banwell 小组第二代化学酶的形式合成: 分子内 D-A 反应, Michael 加成反应; (K) Sun/Lin 小组合成策略: 有机催化[4+2]环加成反应, Au 催化重排反应, Rh 催化的氢化硅烷化反应。

1.1 Nakada 小组的形式合成

2010 年, Nakada 小组^[5]报道了 platencin 的不对称形式合成工作, 关键反应是催化不对称分子内环丙烷化反应, 该反应实现了对前手性底物的去对称, 构建了带有全碳季碳的 6/6 并环结构。该合成路线以苯甲酸为起始原料, 通过 Birch 还原、甲酯化、烷基化三步反应以 96% 的产率得到化合物 **15** (Scheme 2)。得到 **15** 后, 经过三步反应转化为 **16**: 首先 LiAlH_4 还原为二醇; 然后 TBDPS 基团选择性保护位阻较小的羟基; 再将另一个羟基进行 Swern 氧化得到醛 **16** (93%)。化合物 **16** 通过四步反应得到关键的环丙烷化反应的底物 **17**: (1) 经 Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反应延伸碳链(91%); (2) 在六水合氯化镍存在下以 NaBH_4 选择性还原双键(96%); (3) 磺基负离子亲核进攻酯基得到活泼亚甲基(95%); (4) 在三乙胺存在下, TsN_3 与活泼亚甲基反应构建偶氮化合物 **17**。得到偶氮化合物 **17** 后, 接下来是关键的催化不对称分子内环丙烷化反应。经过条件筛选, 确定在室温下, 在 5 mol% 的 $[\text{CuOTf}]_2\text{PhMe}$ 和 15 mol% 配体 **18** 存在下, 反应进行 18 h 可以 72% 产率得到 **19**, 对映选择性达 95% *ee*。

图式 2 Nakada 的合成路线
Scheme 2 Nakada's synthetic route

如 Scheme 3 所示, 接下来通过四步反应将 **19** 转化为 **20**, 包括: (1) PhSLi 对 **19** 进行亲核加成, 同时实现三元环打开(96%); (2) 用 NaBH_4 将环酮还原得到相应的醇, 产率定量; (3) 用 $\text{MsCl}/\text{Et}_3\text{N}$ 将羟基转化为甲磺酸酯; (4) 在以叔丁醇钾为碱进行消除反应, 得到化合物 **20** (92%), 另有少量双键位移产物。 **20** 通过脱除保护基和氧化反应得到 **21**, 但最初采用 TBAF 试图脱除 TBDPS 时, 双键发生迁移, 改用 $\text{HF} \cdot \text{Py}$ 获得成功, 再经过 Swern 氧化得到目标醛 **21**, 产率良好。在二碘化钐存在下, **21** 发生分子内还原偶联, 以 95% 的产率得到单一异构体醇 **4**。随后用锂萘溶液将磺基和苯磺基一起脱除; 再用二氧化硒进行烯丙基氧化; TBS 选择性保护得到 **22**。将羟基用 Dess-Martin 氧化成酮, 再用 Wittig 试剂进行亚甲基化反应构建环外双键。最后, 脱除硅基保护基团, Dess-Martin 氧化得到三环核心骨架化合物 **3**。至此, Nakada 小组用 26 步反应, 8% 的总收率得到了目标化合物。相对于此前 Nicolaou 小组和 Rawal 小组的 D-A 反应, Nakada 小组采用了他们自己发展的方法学, 在手性配体和铜催化剂存在下, 能够以较高的 *ee* 值及产率得到化合物 **19**。

图式 3 Nakada 的合成路线
Scheme 3 Nakada's synthetic route

1.2 Yamamoto 小组的形式合成

2010 年 Yamamoto 小组^[6]报道了 platencin 的不对称形式合成, 其路线特点包括用 Lewis 酸催化环庚三烯酮 (tropone) 的反电子需求的 D-A 反应构建双环[3.2.2]化合物, 以及通过氨基酸盐催化 Robinson 环化反应来构建三环核心骨架, 但不足之处是通过手性 HPLC 拆分得到光学纯中间体。如 Scheme 4 所示, Yamamoto 小组的合成路线从 tropone (**23**)出发, 通过 Lewis 酸 $B(C_6F_5)_3$ 催化 **23** 与烯醇苄醚 **24** 发生反电子需求 D-A 反应, 以 5 : 1 的比例得到具有双环[3.2.2]骨架的化合物 **25** 和 **26**。将二者分离之后, 对 **25** 进行 Pd/C 氢化还原双键, 同时脱除苄基得到化合物 **27**, 两步产率 69%。化合物 **27** 通过四步反应, 包括以乙二醇与酮羰基反应生成缩酮、羟基的 Dess-Martin 氧化、以 Wittig 反应形成环外双键、脱除缩酮保护基团, 以 62%产率得到 **28**。其后, 将酮 **28** 转化成烯醇醚、Rubottom 氧化, TBAF 脱除三甲基硅基得到醇 **29**, 三步产率 78%。化合物 **29** 在 $Pb(OAc)_4$ 的作用下发生氧化裂环, 所生成的醛进行 HWE 反应延长碳链, 产率 58%。再经过手性 HPLC 拆分得到光学纯化合物 (一)-**30**, 再进行还原-氧化操作得到醛 **5**。最后通过氨基酸盐催化 Robinson 环化反应构建了三环核心骨架 **3**。整个路线共有 14 步反应, 总收率 16%。Yamamoto 小组的这两个新的合成方法, Lewis 酸催化 tropone 反电子需求 D-A 反应, 氨基酸盐催化 Robinson 环化反应, 也可望在其他分子合成中得到应用。

1.3 Singh 小组的形式合成

在 2010 年, Singh 小组^[7]报道了 platencin 的消旋体形式合成, 关键步骤是氧化去芳香化/分子内 D-A 反应. 如 Scheme 5 所示, 以化合物二醇 **31** 为原料, 先用 2,2-二甲氧基丙烷与 1,3-二醇反应生成缩酮(87%), 再进行双键的硼氢化氧化(96%)、羟基的 IBX 氧化反应(92%), 得到醛 **32**. 化合物 **32** 经丙烯基溴化镁格氏加成(96%)、盐酸脱除缩酮保护基团(92%)得到三醇 **33**, 后者经高碘酸钠氧化(0 °C ~ r.t.)主要得到二聚体 **34** (66%), 另有少量仅一级羟基氧化成醛的副产物(9%). 作者分析认为, 在温度较低时, 分子内 D-A 反应不如分子间反应有利, 因而只得到分子间 D-A 反应产物 **34**, 作者期望在加热条件下这一选择性能够逆转. 确实, 在 140 °C 条件下 **34** 通过逆 D-A 反应得到单体二烯酮 **35**, 随后发生分子内 D-A 反应, 经过一步完成三环的建立, 得到 **6a**, **6b**, 产率高达 88%. 值得指出的是, 该 D-A 反应虽然得到了 5/3 的混合物, 但是双烯体 π 面的选择性却只有一种, 即螺环环氧的相对构型只有一种, 这说明发生反应时链端的双键选择与环氧氧原子处于同面(**35** 的 β -面).

继而 PDC 氧化 **6** 中的羟基成酮 **36**, 后者用 Zn 还原打开环氧得到 β -羟基酮, 再经 Pd/C 氢化双键得到 **37**. 后在 TsCl/pyridine 条件下, β -羟基消除形成双键得到不饱和酮 **38**. 用乙二醇选择性地与饱和酮羰基反应生成缩酮, 再在水合 CeCl₃ 存在下用硼氢化钠将不饱和酮还

图式 4 Yamamoto 的合成路线
Scheme 4 Yamamoto's synthetic route

图式 5 Singh 的第一代合成路线
Scheme 5 Singh's 1st synthetic route

原为烯丙醇, 并转化为乙酸酯, 然后在 Pd 催化下还原脱氧, 盐酸处理缩酮保护基, 得到化合物 **40**。最后, 形成烯醇硅醚, 在 IBX 和 MPO (4-甲氧基吡啶-*N*-氧化物) 条件下, 将 **40** 氧化得到核心骨架 **3**, 完成形式合成。Singh 小组经线性 19 步反应, 完成了 platencin 的形式合成, 总收率 1.3%。

2013 年, Singh 小组^[8]以上述氧化去芳香化/分子内 D-A 反应策略为基础, 报道了一条新的 platencin 消旋体的形式合成路线。如 Scheme 6 所示, 这条路线采用醛 **41** 为起始原料, 经过格氏加成得到 **42** (92%); HCl 酸化脱保护得到三羟基化合物 **43** (96%)。经过高碘酸氧化, **43** 转化为去芳香化产物 **44**, 后者不经纯化在加热条件下发生分子内 D-A 反应得到三环结构 **45**。在 NaH 存在下, **45** 与 BnBr 反应得到化合物 **46a**, **46b**, 后者与 Zn 发生还原反应得到环氧开环产物 **47a**, **47b** 以及少量脱氧副产物 **48a**, **48b**。将 **47a**, **47b** 用 Jones 试剂氧化成羧酸, 后者在 THF 中加热脱羧, 得到化合物 **49a**, **49b**, 后者经 Pd/C 氢化将双键饱和的同时脱除苄基得到 **50a**, **50b**, 脱水得到 **3'**。后通过已知步骤转化可得到核心骨架 **3**。该路线以 12 步反应, 5.9% 的产率完成 platencin 的形式合成, 较此

前路线更为高效。

1.4 Chen 小组的全合成

2011 年 Chen 小组^[9]报道了 platencin 消旋体及其类似物的全合成, 其中采用了三种路线来完成 platencin 消旋体的合成, 关键策略大同小异, 都是氧化去芳香化串联分子内 Diels-Alder 反应, 与 Singh 小组路线有异曲同工之处。如 Scheme 7 所示, 在第一代合成路线中, 起始原料 **51** 首先经 Wittig 反应进行边链延伸, 得到不饱和酯, 氢化后得到饱和酯 **52**。酯 **52** 经 Dibal-H 还原生成相应的醛, 通过格氏试剂加成再次延伸碳链, 用 TBAF 将 TBS 保护基脱除, 得到相应的酚 **53**。与 Singh 小组以高碘酸钠为氧化剂不同, 用 PhI(OAc)₂ 为氧化剂对化合物 **53** 进行氧化去芳香化, 可以得到相应的醌, 不经过分离, 将溶剂甲醇换为甲苯, 在回流条件下发生分子内 D-A 反应, 以 64% 总产率得到产物 **7a/7b**, 比例为 2.5/1。将二者分离之后, **7a** 继续进行后续反应, 首先通过四步反应转化为 **54**, 包括: 钯催化氢化将双键饱和, 二碘化钯将酮羰基邻位缩酮还原为亚甲基, 甲基溴化镁对酮羰基进行加成生成叔醇, 将二级羟基用 DMP 氧化为酮。化合物 **54** 用 TMSI/HMDS 转化为烯醇硅醚, 同时叔醇也

图式 6 Singh 的第二代合成路线
Scheme 6 Singh's 2nd generation synthetic route

图式 7 Chen 的第一代合成路线
Scheme 7 Chen's 1st synthetic route

被硅醚化, 再用醋酸钨氧化烯醇硅醚, 以定量产率得到不饱和酮 **55a/55b**, 比例为 1.8/1. 最后使用 TBAF 脱除硅基及 Martin sulfuran 试剂脱水成烯得到核心骨架 **3**. 上述第一代合成路线的不足之处主要在于: (1)这是一条消旋体合成路线, 将来若要实现不对称合成, 需要在分子内 Diels-Alder 反应这一步实现, 但是分子内 Diels-

Alder 反应选择性不高, 这直接关系到可能的不对称合成路线的效率, 因为 **7a** 和 **7b** 将导向不同的对映体; (2) **54** 转化为 **55** 所用的 Saegusa 反应区域选择性低. 试图克服这些问题, 作者又发展了第二代合成路线. 如 Scheme 8 所示, 起始原料同样为醛 **51**, 采用 *L*-proline 催化的 aldol 反应延伸碳链, 得到化合物 **56**, 产率 83%, 对映选

图式 8 Chen 的第二代合成路线
Scheme 8 Chen's 2nd synthetic route

择性大于 90% *ee*. 继而通过 Wittig 反应再次延伸碳链, 以定量收率得到 **57**, 用 TBS 保护羟基, DIBAL-H 将酯基还原为醛, PtO_2 催化氢化, 得到 **58**. 在 $n\text{Bu}_3\text{P}$ 和 $\alpha\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SeCN}$ 条件下将羟基取代为硒基, 后者经过 mCPBA 氧化发生消除得到端烯, 这一过程也导致酚羟基 TBS 保护基的脱除, 再以 HCl/MeOH 脱除边链上的 TBS 基团, 得到 **59**. 随后, 采用与第一代路线类似条件, 以 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 作为氧化剂进行氧化去芳香化, 再于甲苯中回流发生分子内 Diels-Alder 反应, 以 69% 的产率、3/1 非对映选择性得到 **60a/60b**, 这样的结果不如预期. 将主要产物经过如下步骤转化为 **61**: 催化氢化将双键饱和, Burgess 试剂将醇脱水得到三取代双键, 二碘化钯将缩酮还原为亚甲基, 以及格氏试剂加成得到叔醇. 将 **61** 中三取代双键进行氧化断裂, 再通过 aldol 缩合得到 **62**, 最后通过 Martin sulfurane 脱水得到 **3**.

第二代合成路线解决了第一代路线中不饱和酮形成时的区域选择性问题, 但是分子内 Diels-Alder 反应的非对映选择性依然没有解决. 作者认为, 该反应的非对映选择性不高的原因在于底物边链上甲基的存在, 该甲基与相邻羟基的排斥作用导致两种过渡态能量差别不大. 基于这一猜测, 作者发展了第三条合成路线, 较好地解决了这一问题. 如 Scheme 9 所示, 这条路线仍以醛 **51** 为起始原料, 经格氏试剂加成反应引入五碳片段, PCC 氧化成酮, 随后通过 CBS 还原以 99% 产率、90% *ee* 得到还原产物, TBAF 脱去硅保护基, 得到 **63**. 接下来就是关键的氧化去芳香化串联分子内 D-A 反应, 仍然采用 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 为氧化剂得到相应的醌, 再于甲苯中回流

发生分子内 D-A 反应, 结果以 80% 的收率、15/1 的非对映选择性得到 **7**, 这一高选择性佐证了作者最初的构想. 后经 Pd/C 催化氢化将双键饱和, PCC 氧化羟基, 得到酮 **64**, 用 $\text{KHMDs}/\text{PhNTf}_2$ 转化为烯醇磺酸酯, 采用钯催化还原脱氧生成烯烃, 得到 **66**. 二碘化钯将 **66** 羰基邻位的缩酮还原成亚甲基, 得到 **3'**, 经 Grignard 加成反应得到醇, 随后用醋酸锰/氧气/过氧叔丁醇将烯丙基氧化成不饱和酮, 最后使用 Martin sulfurane 试剂将叔醇脱水成烯, 得到核心骨架 **3**. 在合成酸 **69** 的过程中, 采用 Nicolaou 的方法, 但是步骤冗长, 且产率低, 而在叔丁醇钾条件下, 甲基化产物 **67** 通过 1,4-加成反应得到 **68**, *dr* 值为 4/1. 继而 LiOH 将其水解为羧酸 **69**, 与 **70** 在 HATU [O -(7-氮杂苯并三唑-1-基)- N,N,N',N' -四甲基脲六氟磷酸酯]/ Et_3N 条件下实现两个片段连接, 随后 TBAF 脱除保护基团得到产物 platencin. 本路线以 16 步反应, 总收率 6.7% 得到 platencin.

1.5 Kaliappan 小组的形式合成

2011 年, Kaliappan 小组^[10]报道了两条 platencin 消旋体形式合成路线, 两条路线的共同之处在于都采用了自由基环化策略构建[2.2.2]双环骨架. 第一条路线采用 Claisen 重排反应构建季碳. 如 Scheme 10 所示, 化合物 **71** 经 Robinson 环化以 60% 的产率得到烯酮 **72**. 用 DIBAL-H 将 **72** 还原为烯丙醇, 随后与苯基乙烯基亚砷发生共轭加成得到亚砷 **73**. 以十氢苯为溶剂, 在 $180\text{ }^\circ\text{C}$ 下 **73** 发生热解, 得到的烯醇醚继续发生 Claisen 重排反应以 69% 产率得到的醛 **74**. 化合物 **74** 与 Bestmann-Ohira 试剂反应生成端炔 **75**, 后者进行烯丙基氧化得到

图式9 Chen 的第三代合成路线

Scheme 9 Chen's 3rd synthetic route

图式 10 Kaliappan 的第一代合成路线

Scheme 10 Kaliappan's 1st synthetic route

酮 **76**, 产率较低。将缩酮在酸性条件下水解得到酮 **77**。接下来通过硼氢化钠进行酮羰基的选择性还原酮, 得到的羟基继而发生碘代反应生成化合物 **78**, DIBAL-H 还原不饱和酮为醇 **8**。在甲苯回流温度下, **8** 与 $n\text{-Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ 发生自由基环化反应, 成功构建[2.2.2]双环结构, 再经过二氧化锰氧化羟基为酮, 得到核心骨架 **3**, 两步

产率 43%. 需要指出的是, 化合物 **78** 在上述反应条件下不能发生期望的自由基环化反应, 作者认为可能是不饱和酮这一刚性结构不利于环化反应所需构象的形成, 从而导致环化反应不能发生.

第二条合成路线采用炔丙基化反应构建季碳. 如 Scheme 11 所示, 以 α,β -不饱和酮酯 **79** 为原料, 在碳酸

图式 11 Kaliappan 的第二代合成路线
Scheme 11 Kaliappan's 2nd synthetic route

钾存在下与炔丙基溴反应得到化合物 **80**，随后与 $n\text{-Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ 发生自由基环化反应得到[2.2.2]骨架 **81**，两步产率 52%。化合物 **81** 经 LAH 还原、Swern 氧化得到二羰基化合物 **82**，后者发生 HWE 反应延伸碳链，得到不饱和酮 **83**。Raney-Ni 选择性地还原 **83** 边链上的双键，产率定量；在氢氧化钠作用下，发生分子内 aldol 缩合，得到不饱和酮 **84**。接下来需要将环内不饱和双键进行立体选择性还原，由于环外双键的存在，该反应颇为不易。经过多次尝试，最后在 Raney-Ni 条件下，氢化还原得到比例为 3/1 的化合物 **40** 和非对映异构体 **85**，二者难以分离。本路线以 8 步，14.3% 的收率得到化合物 **40**。虽然没有完成真正的形式合成，但是酮 **40** 也能经过 Banwell 的两步反应得到核心骨架 **3**。值得一提的是，合成过程中没有使用保护基团，路线较为简洁。

1.6 Yoshimitsu 小组的全合成

2011 年，Yoshimitsu 小组^[11]报道了 platencin 消旋体全合成，其路线特点在于采用过渡金属(钯、钌)催化的偶联反应来形成关键的 C—C 键。如 Scheme 12 所示，合成路线以不饱和酮 **86** 为原料，与碘化物进行烷基化反应(69%)，用 TBAF 脱除硅基得到 **87**，产率接近定量。用 LDA 处理 **87** 成双负离子，与 2,3-二溴丙烯进行烯丙基化反应，形成季碳中心，以 44% 的产率得到 **88**。值得指

出的是，虽然该步反应产率较低，但新形成的季碳立体化学受到远处羟基的控制，因而原则上如果最初的烷基化使用了光学纯的试剂，就可实现季碳的不对称构建，并最终实现天然产物的不对称合成。

得到 **88** 之后，将羟基用 TBS 保护成硅醚，DIBAL-H 还原羰基，产物在弱酸作用下生产化合物 **89**，用 mCPBA 氧化双键成环氧，产率良好。接着在以 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 为催化剂、以叔丁醇钠为碱的条件下进行分子内偶联反应，得到[3.2.1]双环化合物 **90** (78%)。随后，低价钪促进 **90** 的分子内自由基还原偶联，以 87% 高产率得到重要的三环化合物 **9**。化合物 **9** 经过三步转化为 **91**：Dess-Martin 氧化得到醛，与乙氧基炔负离子加成生成相应的炔丙醇，在酸催化下转化为 α,β -不饱和酯 **91**。用 Mg/MeOH 选择性地将 **91** 中的酮羰基还原为醇，后者于 $\text{NaH/CS}_2/\text{MeI}$ 条件下转化为黄原酸酯 **92**，再经 AIBN/ $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ 促进的自由基重排得到化合物 **93**。需指出的是，该重排反应在早期全合成中已有报道。至此，骨架基本成型，后续用 LiBF_4 将 TBS 保护基脱除时发生内酯化，又经水解打开内酯环、IBX 将醇氧化成酮、羧基甲酯化以几乎定量产率得到化合物 **95**。随后将酮羰基转化为烯醇硅醚，经 IBX 氧化得到不饱和酮 **96**。最后将酯水解成酸，和另一个片段连接完成全合成。整个路线以 22 步反应、总收率 0.37% 完成了 platencin 消旋体全合成。如前文所指出的，如果在形成 **87** 的烷基化反应中使用光学纯的碘化物试剂，就可实现 **88** 中的季碳的不对称构建，并最终实现天然产物的不对称全合成。

2014 年，Yoshimitsu 小组^[12]报道了另一条 platencin 消旋体形式合成路线，其关键步骤包括双 Michael 加成反应以及氧化脱羧自由基环化。如 Scheme 13 所示，该路线仍以 **86** 为原料，经过格式试剂加成、酸催化重排转化为不饱和酮 **97**，然后在 LDA 作用下形成的烯醇负离子与丙烯酸酯发生双 Michael 加成反应(形式上的 D-A 反应)得到[2.2.2]三环化合物 **98**。二氧化硒氧化成炔丙醇，将酮羰基保护成缩酮，得到 **99**。LiOH 在乙醇中回流脱去 TMS 并将乙酯水解，并 TBS 基团保护羟基和羧基得到 **100**，后者与四醋酸铅发生氧化脱羧反应形成自由基中间体，该中间体与链端的炔基发生环化反应以 60% 的产率生成 **101** 和 **102**，其中 **101** 具有期望的立体化学。**101** 在二氧化铂催化下进行氢化反应得到单一的具有 α 构型甲基的非对映异构体，产物脱除两个保护基后得到 **103**。显然，这一氢化反应的高面选择性是由于大位阻基团 OTBS 能够阻碍氢化反应从 α 面发生，尽管这一立体化学实际上并不重要。随后，**103** 用 Tebbe 试剂处理发生烯化反应，再经 Parikh-Doering 氧化羟基得酮 **104**，最终通过在 α 位引入苯烯基并在双氧水作用下氧化消除得

图式 12 Yoshimitsu 的第一代合成路线

Scheme 12 Yoshimitsu's 1st synthetic route

图式 13 Yoshimitsu 的第二代合成路线

Scheme 13 Yoshimitsu's 2nd synthetic route

到 105. 整个合成路线以 13 步反应, 总收率 6.7%. 较此前路线简洁, 并提高了总产率.

1.7 Yadav 小组的形式合成

2013 年, Yadav 小组^[13]报道了 platencin 消旋体形式

合成, 其关键反应包括 oxy-Cope 重排和分子内 aldol 反应. 如 Scheme 14 所示, 该路线与 Kaliappan 路线同样选用了酮 71 作为起始原料, 同样在甲基乙烯基酮(MVK), 叔丁醇钾/叔丁醇条件下, 以 Robinson 环合构建了双环

化合物 **72**, 后者与格氏试剂发生加成反应以 81% 产率得到 **106**, 另有少量非对映异构体 **106'** (15%). 在 KH 和 18-冠-6 存在下, **106** 发生 oxy-Cope 重排反应, 以 65% 产率得到 **107**. 将 **107** 用 $\text{OsO}_4/\text{NaIO}_4$ 处理, 端烯发生氧化断裂, 以 92% 的收率得到二羰基化合物 **108**, 后者在叔丁醇钾存在下发生分子内 aldol 反应, 并且定量产率得到具有 [2.2.2] 骨架的化合物 **10**. 接着需要进行 Borton-McCombie 反应, 为此将醇 **10** 转化为硫代氨基甲酸酯 **109**, 后者在 AIBN, 三正丁基锡氢(TBTH)存在下于甲苯中回流, 发生自由基去氧反应得到化合物 **110**. 最后, **110** 经 Tebbe 烯化、缩酮水解得到已知化合物 **40**, 可进一步转化为核心骨架 **3**. 整个路线经历 9 步反应, 以 30% 总产率得到中间体 **40**. 特别值得一提的是, 该路线以定量收率实现分子内 aldol 反应构建桥环骨架, 颇为高效.

图式 14 Yadav 的合成路线

Scheme 14 Yadav's synthetic route

1.8 Lee 小组的形式合成

同年, Lee 小组^[14]报道了 platencin 的消旋体形式合成, 其关键步骤是其小组发展的 D-A 串联碳环化反应. 如 Scheme 15 所示, 该路线以炔酮 **111** 为起始原料, 在 Lewis 酸 ZnBr_2 催化下, **111** 发生 D-A 串联碳环化反应, 以 86% 产率得到三环化合物 **112**. 初期采用 IBX 氧化直接得到 **11**, 但产率只有 30%, 后改用如下三步反应合成 **11** 先将 **112** 转化为烯醇硅醚, 然后用 NBS 溴化, 最后消除溴化氢形成双键得到化合物 **11**, 产率达到 63%. 接着 Luche 还原二酮为二醇 **113**, 二氧化锰选择性烯丙醇为不饱和酮, TBS 保护羟基得到 **114**, 在碱性条件下不饱和双键被双氧水氧化成环氧 **115**, 接下来与肼发生 Wharton 反应得到烯丙醇 **116**, 经过烯丙醇保护、硅醚去保护操作得到 **110**. 然后采用已知策略, 将 **117** 转化为黄原酸酯 **118**, 再通过自由基重排反应将双环[3.2.1]转化为双环[2.2.2]. 最后脱除 PMB 保护基团, 经 DMP 氧化

图式 15 Lee 的合成路线

Scheme 15 Lee's synthetic route

在合成后期构建, 提高了步骤经济性. 如 Scheme 17 所示, 与之前相同, 仍使用了生物转化的手性化合物 **124**, 通过 Negishi 偶联获得 **132**, 后者发生分子内 D-A 反应得到三环化合物 **133**, 产率达到 89%. **133** 通过 TBAF 脱除保护基团、Pd/C 氢化双键、PDC 氧化得到 **136**, 再通过氧化脱氢反应得到化合物 **137**(有部分副产物 **137a**). 接着通过甲基化、Michael 加成反应建立了季碳, 得到 **139**. 后续反应和此前 Banwell 小组报道的第一代反应是类似的, 最终以 16 步, 总收率 2.3% 实现了 platencin 的全合成, 较之前 24 步反应路线有了较大的改善.

1.10 我们小组的形式合成

在 2015 年我们小组发表了 platencin 的催化不对称形式合成, 关键反应包括: 有机催化的对映选择性 Michael 加成反应, 自由基消除反应, 以及金催化的 Meyer-Schuster 重排反应^[18]. 如 Scheme 18 所示, 该路线起始原料为 **142** 与 **79**, 在 3 mol% 催化剂存在下, 二者发生有机催化的对映选择性 [4+2] 环加成反应, 以 98% 的产率得到 **143**, 对映选择性达 74% *ee*. 在 DBU 和甲醛存在下, **143** 转化为 **144**, 反应机理是 **143** 首先发生分子

内 Michael 加成得到 [2.2.2] 双环骨架, 再与甲醛发生 Henry 反应得到 **144**. 在 $\text{Ph}_3\text{P/CBr}_4$ 作用下, **144** 转化为溴化物 **145**, 两步产率 89%, 后者经自由基还原消除以良好产率生成环外双键化合物 **146**. 接下来要进行碳链延伸. 酮 **146** 与丙炔基溴化镁进行加成反应以 87% 的产率得到 **147**. 在 $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}/\text{MoO}_2(\text{acac})_2/\text{AgOTf}$ 催化下, **147** 发生 Meyer-Schuster 重排反应, 以定量收率得到 **148** 和 **148a**, *Z/E* 比例为 1.7/1. 在 Rh 催化下, **148** 发生氢化硅烷化反应, 以几乎定量收率得到 **149** 和 **149a**, *dr* 值不高仅为 1.3/1. 最后, 经过还原氧化反应实现目标合成: **149** 经硼氢化锂一锅还原酯和酮为二醇, 并用 Corey-Kim 反应将其氧化成二羰基, 在氢氧化钠碱性条件下关环得到 platencin 核心骨架 **3**, 三步产率 51%. 该不对称形式合成路线共 10 步, 总产率 12%, 比较高效.

2 结论与展望

本文综述了近年来 platencin 在合成方面的新研究进展, 包括全合成和形式合成. 文中对各条合成路线所涉及的反应步骤进行了详细介绍, 对其合成策略以及路

图式 17 Banwell 的第二代合成路线
Scheme 17 Banwell's 2nd synthetic route

图式 18 Sun/Lin 的合成路线
Scheme 18 Sun/Lin's synthetic route

线特点进行讨论和评述。纵观 platencin 全合成研究全局可知, 绝大部分合成路线距离 James B. Hendrickson 以及 Phil S. Baran 等所倡导的理想合成(ideal synthesis)还相去甚远。主要不足在于如下两个方面: (1)步骤经济性不高, 大部分路线较为冗长, 部分路线甚至超过 20 步反应; (2) platencin 是手性分子, 但文中大部分路线为消旋体合成。尽管如此, 这里综述的每一条合成路线都有其学术价值, 它们或者应用了新方法学, 或者应用了新合成策略, 或者二者兼之。另一方面, 全合成研究也对一些重要反应的适用性进行了验证, 显然部分反应在产率和选择性方面尚不能令人满意, 这为未来的可能改进指明了方向。而最不可忽视的, 是潜在的应用价值: 这些合成路线不仅适用于 platencin 的合成, 也为其衍生物的合成奠定了基础。

References

- [1] Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 311.
- [2] Wang, J.; Soisson, S. M.; Young, K.; Shoop, W.; Kodali, S.; Galgoci, A.; Painter, R.; Parthasarathy, G.; Tang, Y. S.; Cummings, R.; Ha, S.; Dorso, K.; Motyl, M.; Basilio, A.; Tormo, J. R.; Genilloud, O.; Vicente, F.; Pelaez, F.; Colwell, L.; Lee, S. H.; Michael, B.; Felcetto, T.; Gill, C.; Silver, L. L.; Hermes, J. D.; Bartizal, K.; Barrett, J.; Schmatz, D.; Becker, J. W.; Cully, D.; Singh, S. B. *Nature* **2006**, 441, 358.
- [3] Nicolaou, K. C.; Tria, G. S.; Edmonds, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 1780.
- [4] Palanichamy, K.; Kaliappan, K. P. *Chem. Asian J.* **2010**, 5, 668.
- [5] Hirai, S.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5076.
- [6] Li, P.; Yamamoto, H. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6294.
- [7] Singh, V.; Sahu, B. C.; Bansal, V.; Mobin, S. M. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4472.
- [8] Singh, V.; Das, B.; Mobin, S. M. *Synlett* **2013**, 24, 1583.
- [9] Leung, G. Y. C.; Li, H.; Toh, Q.-Y.; Ng, A. M.-Y.; Sum, R. J.; Bandow, J. E.; Chen, D. Y.-K. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 183.
- [10] Palanichamy, K.; Subrahmanyam, A. V.; Kaliappan, K. P. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 7877.
- [11] Yoshimistu, T.; Nojima, S.; Hashimoto, M.; Tanaka, T. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3698.
- [12] Moustafa, G. A.; Saku, Y.; Aoyama, H.; Yoshimitsu, T. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 15706.
- [13] Yadav, J. S.; Goreti, R.; Pabbaraja, S.; Sridhar, B. *Org. Lett.* **2013**, 15, 3782.
- [14] Zhu, L.; Zhou, C.; Yang, W.; He, S.; Cheng, G.-J.; Zhang, X.; Lee, C.-S. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 7912.
- [15] Chang, E. L.; Schwartz, B. D.; Draffan, A. G.; Banwell, M. G. *Chem. Asian J.* **2015**, 10, 427.
- [16] Banwell, M. G.; Edwards, A. J.; Harfoot, G. J.; Jolliffe, K. A.; McLeod, M. D.; McRae, K. J.; Stewart, S. G.; Vçgtle, M. *Pure Appl. Chem.* **2003**, 75, 223.
- [17] Muhammad, R. N.; Draffan, A. G.; Banwell, M. G.; Willis, A. C. *Synlett* **2016**, 27, 61.
- [18] Wang, J.; Sun, W.-B.; Li, Y.-Z.; Wang, X.; Sun, B.-F.; Lin, G.-Q.; Zou, J.-P. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 674.

(Lu, Y.)