多环型 Xanthone 类天然产物的合成研究进展

谢 涛^a 何海兵^{*,b} 高栓虎^{*,a,b}^a 华东师范大学化学与分子工程学院 上海绿色化学与化工工程绿色化重点实验室 上海 200062^b 华东师范大学 上海分子治疗与新药创制工程技术研究中心 上海 200062

摘要 多环型 xanthone 类天然产物是一类具有高度氧化态和六环骨架结构的天然产物。目前分离得到的此类化合物主要来源于放线菌。由于这类化合物具有结构独特、广泛的抗细菌活性、一定程度的抗真菌活性以及良好的抗肿瘤活性,吸引了大量有机合成和药物化学等领域学者的关注。近十年来,相关的生物和化学合成以及药物化学研究报道明显增多,主要总结了多环型 xanthone 类天然产物的合成研究进展。

关键词 多环型 xanthone; 天然产物; 全合成

Synthetic Progress of Polycyclic Xanthone

Xie, Tao^a He, Haibing^{*,b} Gao, Shuanhu^{*,a,b}^a Shanghai Key Laboratory of Green Chemistry and Chemical Processes, School of Chemistry and Molecular Engineering, East China Normal University, Shanghai 200062^b Shanghai Engineering Research Center of Molecular Therapeutics and New Drug Development, East China Normal University, Shanghai 200062

Abstract Polycyclic xanthone natural products are a family of polyketides which are characterized by highly oxygenated angular hexacyclic frameworks. In the last decade, there has been a noticeable increase in reports on both synthetic and pharmacological investigations of this class of natural molecules due to their unique chemical structures and biological activities. Most members of this class of molecules show strong activities towards Gram-positive bacteria, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, potent antifungal activity and antitumour activity. The synthetic studies of some members of this class of natural products is summarized.

Keywords polycyclic xanthone; natural product; total synthesis

Xanthone 的文名为咕吨酮或氧杂蒽酮,是一类由细菌、真菌、地衣等微生物和高等植物产生的次级代谢产物。根据这类天然产物的 xanthone 三环结构不饱和度不同^[1],又可以分为 aromatic xanthone、dihydroxanthone、tetrahydroxanthone 以及 hexahydroxanthone(图 1)。该类化合物具有广泛、良好的生物活性,包括能作用于心血管、肾脏、肝脏、神经元和免疫系统以及抗肿瘤^[2],抗病毒、抗细菌、抗真菌和抗疟疾^[3]活性,还有抗炎和抗球虫^[4]等活性,所以此类骨架结构属于一类“优势结构”,吸引了大量药物化学家的关注^[5]。

图 1 Xanthone 的结构
Figure 1 Structures of xanthone

* Corresponding authors. E-mail: hbhe@chem.ecnu.edu.cn; shgao@chem.ecnu.edu.cn

Received November 6, 2019; revised November 26, 2019; published online December 11, 2019.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21971068, 21772044), the Program of Shanghai Academic/Technology Research Leader (No. 18XD1401500), the Program of Shanghai Science and Technology Committee (No. 18JC1411303), the National Young Top-Notch Talent Support Program and the Fundamental Research Funds for the Central Universities.

国家自然科学基金(Nos. 21971068, 21772044)、上海市优秀学术/技术带头人计划(No. 18XD1401500)、上海市科委基础研究项目(No. 18JC1411303)、教育部创新团队和中央高校基本科研业务费专项资金资助项目。

1 多环型 xanthone 的来源、活性和结构

多环型 xanthone 是一类具有高度氧化态的六环骨架结构的天然产物, 目前分离得到的此类化合物主要来源于放线菌属, 包括 *Actinomadura*、*Actinoplanes*、*Amycolatopsis*、*Kibdelosporangium* 和 *Streptomyces*^[6]等. 这类化合物有着非常广谱但程度各异的抗细菌、抗真菌、抗寄生虫活性, 包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和耐万古霉素粪肠球菌^[7], 对多个肿瘤细胞系也有明显的抑制活性. 正是因为它们独特的化学结构和良好的生物活性, 近一二十年来, 这类天然产物的分离、生物及化学合成和药理及药化研究显著增加.

图2中罗列了部分多环型 xanthone 天然产物, 这些化合物除了具有代表性的 xanthone 环和高氧化态的六环核心骨架外, 大多含有在聚酮类天然产物中较为少见的环状内酰胺, 如 kibelones (8~10)^[8]、simaomicins (13, 14)^[9]、kigamicins (7)^[10,11]和 xantholipin (15)^[12]等, 也有 A 环以内酯形式存在的, 如 FD-594 (5)^[13,14]和 IB-00208 (6)^[15,16]等. 除了 A 环的差异, 有些在 A 环左侧还含有一

个取代的四氢噻唑环, 如 kigamicins (7)、cervinomycins (1, 2)^[17,18]和 citreamicins (3, 4)^[19,20]等. 除了上述差异, 它们主要的不同还在于 BCD 和 F 环氧化态, 取代官能团的数量不同, 特别是 C 环和 F 环, 例如 C 环可以有饱和、不饱和、单羟基取代、双羟基取代等多种存在形式. 在此基础上, kigamicins (7)、simaomicins (13, 14)和 xantholipin (15)等多个天然产物还含 *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 563~574 有较为少见的缩醛六元环 C'. F 环除了不饱和度不同之外, 还有羟基数目和构型上的差异. 在 kigamicins (7)和 FD-594 (5)中, F 环的羟基还连接有糖基片段.

2 多环型 xanthone 的全合成研究

早在 1989 年, Kelly 小组^[21]就以汇聚式路线完成了 (±)-cervinomycin A₁ (2)和 A₂ (1)全合成. 由于缺乏对多取代、高氧化态 F 环的有效构建方法, 此后的 20 年多环型 xanthone 天然产物的合成研究几乎都是针对 F 环为苯环的一类天然产物, 包括 1991 年 Rao 小组^[22]报道了

图2 多环型 xanthone 的结构
Figure 2 Structures of isolated polycyclic xanthone

(±)-cervinomycin A₁ (**2**)和 A₂ (**1**)的全合成工作和 2009 年 Suzuki 小组^[23]完成了 FD-594 (**5**)糖苷配基的不对称合成. 2011 年 Porco 小组^[24]和 Ready 小组^[25]分别报道了 kibelone C (**10**)的不对称全合成工作. 2013 年 Ready 小组^[26]完成了(-)-simaomicin α (**13**)的合成工作. 2018 年高栓虎课题组^[27]也完成了 kibelone C (**10**)的不对称形式全合成.

2.1 (±)-cervinomycins A₁ 和 A₂ 的全合成

Cervinomycins A₁ (**2**)和 A₂ (**1**)是 Omure 小组^[17]1982 年从链霉菌属 *Streptomyces cervinus* sp. 的培养液中分离得到的, 并于 1986 年确定了其化学结构. 经过大量的活性测试^[18], 发现 cervinomycins A₁ (**2**)和 A₂ (**1**)对细菌具有较为广谱的抗菌活性, 其中它们对 *Clostridium perfringens* 和 *Eubacterium limosum* 的最低抑菌浓度(MIC)值相同, 分别可达为 12, 0.2 nmol/L; 对 *Clostridium perfringens*、*Eubacterium limosum* 的 MIC 值均低至 24 nmol/L; 对许多厌氧细菌和支原体也有明显的抑制活性. 从结构上来说, cervinomycins A₁ (**2**)和 A₂ (**1**)的差别在于 D 环的氧化态不同, 两者也能通过氧化/还原相互转化. Cervinomycins 属于芳香型多环 xanthone, 且含有 xanthone 天然产物中并不常见的四氢噁唑环, 这点与 kigamicins 相同.

2.1.1 Kelly 小组的工作

Kelly 小组^[21]以 Heck 反应和 6 π 电环化为关键反应, 实现了(±)-cervinomycins A₁ (**2**)和 A₂ (**1**)全合成(Scheme 1). 首先从二碘化物 **16** 开始, 与 **17** 经过加成/消除得到中间体 **18**, 对苯二醌经过还原得到对苯二酚, 在酸性条件下环化, 对两个酚羟基进行 MOM 保护得到 xanthone 三环 DEF 片段 **19**. 片段 **23** 从原料 **20** 开始, 经过三步在苯环上引入两个取代基得到中间体 **21**, 经过两步转化得到烯基内酯中间 **22**, 随后发生胺解和 Mitsunobu 反应, 构建了四氢噁唑环, 得到 A'AB 片段 **23**.

片段 **19** 和 **23** 通过 Heck 反应进行偶联, 得到光反应前体 **26**, 随后以高压汞灯作为光源, 发生 6 π 电环化, 同时伴随着 MOM 的脱除和对苯二酚氧化直接得到了(±)-cervinomycin A₂ (**1**), 经过还原得到(±)-cervinomycin A₁ (**2**).

2.1.2 Rao 小组的工作

1991 年, Rao 课题组^[22]以 ABCD 四环中间体 **31** 为关键化合物完成了(±)-cervinomycin A₁ (**2**)和 A₂ (**1**)的全合成工作(Scheme 2). 首先从多取代苯 **27** 开始, 经过 10 步转化得到 BCD 三环中间体 **28**, 4 步对官能团的转化得到了四环内酯 **31**, 通过 D 环的氧化, 再与 **32** 发生加成/消除, 最后经过还原、保护、傅克酰基化得到六环中间

图式 1 Kelly 小组对(±)-cervinomycins A₁ 和 A₂ 的全合成
Scheme 1 Total synthesis of (±)-cervinomycins A₁ and A₂ by Kelly's group

图式 2 Rao 小组对(±)-cervinomycins A₁ 和 A₂ 的全合成Scheme 2 Total synthesis of (±)-cervinomycins A₁ and A₂ by Rao's group

体 **34**. 水解内酯, 并将羧基保护、羟基氧化为酮得到 **35**, 随后碱性条件下发生缩合构建出四氢噻唑环, 接着选择性地 D 环氧化, 得到(±)-cervinomycin A₂ (**1**), 再将 D 环对苯二醌结构还原可得到(±)-cervinomycin A₁ (**2**). 相比较 Kelly 小组而言, Rao 小组的合成效率并不太高, 特别是构建 ABCD 四环中间体 **31**, 作者使用了大量的步骤来构建 A 环, 后续步骤与 Kelly 小组较为类似.

2.1.3 Mehta 小组的工作

1994 年, Mehta 小组以傅克酰基化作为关键反应, 5 步

制备了 xanthone 三环 DEF 片段 **37**, 同时利用 **38** 制备了醛基化合物 **39** (Scheme 3). 通过 Wittig 反应连接两个片段, 得到顺反混合物中间体 **40**, 再经过 4 步的官能团调整, 构建出酮基侧链. 随后 **41** 再与乙醇胺发生缩合, 得到四氢噻唑环, 这一步收率并不稳定. 虽然 Mehta 小组同样使用了 6 π 电环化来构建 C 环, 但是与 Kelly 小组不同的是, 他们使用了紫外光作为光源, 碘作为催化剂, 收率相对不高, 除了底物的原因外, 还由于四氢噻唑环在酸性条件下不够稳定, 容易开环. 最终通过 D 环的氧

图式 3 Mehta 小组对(±)-cervinomycins A₁ 和 A₂ 的全合成Scheme 3 Total synthesis of (±)-cervinomycins A₁ and A₂ by Mehta's group

化和脱保护得到(±)-cervinomycin A₂ (1), 再经过还原得到了(±)-cervinomycin A₁ (2)。

三个小组对(±)-cervinomycins A₁ (2)和 A₂ (1)的全合成工作虽然在效率上有高低之分, 不过也各有特色。

2.2 FD-594 aglycon 的全合成

FD-594 (5)是1998年由Kakinuma小组^[13,14]从链霉菌属 *Streptomyces* sp. TA-0256的培养液中分离得到的, 并通过测定发现其具有优秀的抗细菌活性, 例如对 *Staphylococcus aureus* 209-Pj、*Staphylococcus epidermidis*、*Bacillus subtilis* ATCC 633 的 MIC 值分别仅为 0.10, 0.39 和 0.39 μg/mL, 同时对 HL-60, P388 和 L1210 等多个肿瘤细胞株均表现出了较好的抑制活性, IC₅₀ 值在 0.10~0.25 μg/mL 之间。从结构上来说, 不同于大多数多环 xanthone 天然产物, FD-594 (5)的 A 环为一个手性内酯环, C 环含有 2 个手性的反式羟基, 整个六环骨架与三糖片段以 C—O 糖苷键相连。反式邻二醇和糖基片段的存在都使得 FD-594 (5)的合成难度相对较高。值得一提的是, FD-594 (5)六环骨架存在溶剂依赖的阻旋异构现象, 使其和糖苷配基以及含有六环骨架的一系列简单衍生物在氯仿和甲醇中的比旋光度正负相反。

2009年, Suzuki小组^[23]利用手性传递作为关键策略完成了 FD-594 aglycon (60)的不对称全合成, 这是第一例含有六环骨架的多环型 xanthone 天然产物不对称全合成(Scheme 4)。首先, 作者从 44 开始, 通过溴代、酚保护、醛保护得到了加成前体 45, 卤锂交换后对手性环氧化合物 46 进行开环, 从而引入了手性羟基, 得到 47。经过钪催化的插羧酯化反应为关键步骤, 构建了手性内酯, 对官能团和保护基进行调整, 得到了片段 49。对于多取代 xanthone 片段 55 的制备, 从 50 开始, 通过芳构化、酯基转化为醛、溴代等 8 步反应, 得到 53, 随后正丁基锂作用过的 54 对 53 加成, 再经过 4 步的官能团转化和氧化态调整得到 55。片段 49 和 55 发生酯化反应连接 2 个片段, 并发生分子内的 Heck 反应形成 C 环的 C—C 键连接。使用(S)-缬氨酸^[28]对新形成的内酯进行不对称开环反应, 引入了轴手性, 得到手性传递的关键中间体 57。经 9 步转化得到二醛化合物 58, 随后在二碘化钯的作用下发生 pinacol 偶联^[29], 从而顺利地构建出了手性的反式邻二醇, 得到 C 环关环的关键中间体 59。最后, 脱除所有保护基, 完成了 FD-594 aglycon (60)的合成。虽然作者并未完成 FD-594 (5)的全合成, 但是通过对苷元的合成, 提供了一种构建 C 环反式邻二醇结构的解决方案, 即使过程看起来并不是很高效。这对于合成 C 环具有一个或者两个手性羟基的一类多环 xanthone 天然产物来说, 具有重要意义。

2.3 IB-00208 aglycon 的全合成

2003年, Canedo 和 Romero 等^[15,16]在对采自西班牙海岸的一系列微生物进行培养和次级代谢产物分离过程中, 从放线菌属 *Actinomadura* sp. 的培养液中分离得到了 IB-00208。随后他们对 IB-00208 (6)进行了活性测试和结构鉴定。IB-00208 (6)显示了非常好的对革兰氏阳性菌的抗菌活性, 其中对 *Staphylococcus aureus*、*Bacillus subtilis* 和 *Micrococcus luteus* 的 MIC 值能分别低至 1.4, 1.4 和 0.09 nmol/L, 同时对多个肿瘤细胞株也有很好的抑制活性, 其中对 P388D1, A-549, HT-29 和 SKMEL-28 的 MIC 值都能低至 1 nmol/L。结构上来说, IB-00208 (6)由一个单糖片段和六环核心骨架通过 C—O 糖苷键连接而成, 其中六环核心骨架含有 D 环被氧化的全芳环型 xanthone 单元。

2015年, Martin小组^[37]利用 Moore 重排反应^[30]作为关键步骤, 完成了 IB-00208 aglycon (69)的合成(Scheme 5)。从 61 出发, 经过 8 步取代基引入和官能团调整得到了溴代片段 62, 卤锂交换之后对 63 进行加成, 再发生烯烃复分解得到含有四元环的 ABC 三环中间体 64, 通过引入炔基, 并对 65 加成构建了关键前体 66。在 DMSO 中, 高温加热下发生 Moore 重排, 能够单一性地得到 67。经过 4 步反应得到螺环中间体 68, 在微波作用下再次发生重排得到 xanthone 结构, 脱去保护基从而完成了 IB-00208 aglycon (69)的全合成。不过由于 69 和 70 容易异构化, 在脱保护过程中得到的 69 会不断向 70 转化, 最终只能制得混合物, 并不能分离。

2.4 Kibdelones 的全合成

Kibdelones A~C (图2)是由Capon小组^[8]于2006年从土壤放线菌 *Kibdelosporangium* sp. (MST-108465)的培养液中分离得到的。同时被分离到的还有一系列相应连有 Rhamnose 单糖的糖苷产物和六环骨架上进一步发生氧化的产物。2006年, 该小组^[31]又分离得到了六环骨架异构的产物 isokibdelones A~C 及其糖苷化产物。Kibdelones A~C 被分离得到后, 该小组测试了它们的生物活性, 发现它们对革兰氏阳性菌 *Bacillus subtilis* 的 LD₉₉ 低至 0.1 nmol/L, 线虫 *Haemonchus contortus* 的 LD₉₉ 均不大于 10 nmol/L, 其中以 kibdelone A (8)的活性最高。Kibdelone A (8)还对革兰氏阴性菌 *Escherichia coli* 也有很好的抑制活性, LD₉₉ 为 2.7 nmol/L。同时, 它们的抗肿瘤活性测试显示, kibdelones A 和 B 对小细胞肺癌、结肠癌、黑色素瘤、卵巢癌、肾癌和乳腺癌等多个肿瘤细胞株的 GI₅₀ 值都处于 1~4 nmol/L 之间, kibdelone C (10)的活性最高, 均低于 1 nmol/L。

图式 4 Suzuki 小组对 FD-594 aglycon 的全合成
Scheme 4 Total synthesis of FD-594 aglycon by Suzuki's group

从结构上看, kibelones A~C 的差别在于 BC 环的氧化态不同, kibelones A (8) 和 B (9) 的 B 环为对苯二醌结构, kibelone C (10) 为对苯二酚, 对于 C 环而言, kibelone A (8) 的 C-19 和 C-20 之间为双键, B、C 则为单键。这样的结构导致了 kibelones B (9) 和 C (10) 在甲醇溶液中、40 °C 下会缓慢地发生氧化和异构化, 经过 18 h 之后溶液组分均稳定在 A : B : C = 3 : 1 : 2。除此之外, kibelones A~C 的 DEF 环属于 hexahydroxanthone, F 环含有三个手性羟基, 这是合成这类天然产物的主要难点。针对 kibelone 系列天然产物, 迄今为止, Porco 小组分别于 2011 年^[24]和 2013 年^[32]完成了 kibelones C (10) 和 A (8) 的全合成, Ready 小组^[25]于 2011 年完成了

kibelone C (10) 对映体的全合成, 高栓虎课题组^[27]于 2018 年完成了 kibelone C (10) 的形式合成。

2.4.1 Porco 小组对 kibelones A 和 C 的合成工作

2011 年, Porco 小组^[34]利用 $\text{Pt}(\text{IV})$ 催化的芳构化^[33]、光促进的 6π 电环化以及二碘化镁促进的 halo-Michael/aldol 等关键反应制备了合成片段, 通过片段的连接和 B 环的选择性氧化率先完成了 kibelone C (10) 的全合成, 并确证了其绝对构型 (Scheme 6)。首先, 预制备片段 71 和 72, 通过 $\text{Pt}(\text{IV})$ 催化的芳构化得到 ABD 三环中间体 73, 通过高压汞灯的照射, 发生 6π 电环化反应成功得到了 ABCD 四环化合物 74。F 环的合成是由 75 开始, 在锌的螯合作用下对醛加成得到手性羟基化合物 76, 再经

图式 5 Martin 小组对 IB-00208 aglycon 的全合成
Scheme 5 Total synthesis of IB-00208 aglycon by Martin's group

图式 6 Porco 小组对 kibelone C 的全合成
Scheme 6 Total synthesis of kibelone C by Porco's group

过 8 步的转化得到关键中间体 **77**, 再通过二碘化镁促进的 halo-Michael/aldol 反应构建出 F 环, 得到碘代物 **78**. 保护基调整得到 **79** 之后, 在碱性条件下 **74** 对其加成, 再消除 HI, 从而连接了两个片段, 得到 oxa-Michael 产物 **80**, 通过傅克反应顺利地得到了六环骨架 **81**. 在通过氧化/还原得到 B 环对苯二酚结构时, 作者发现中性条件下硝酸铈铵氧化时, B 环和 D 环不存在选择性, 只能得到混合物; 当在乙酸下时可以选择性地对 B 环进行氧化得到对苯二醌, 最终经过还原完成了 kibelone C (**10**) 的全合成.

2011 年, Porco 小组^[32]在 kibelone C (**10**) 的合成基础上, 通过对合成中的底物和诸多反应进行了优化改良, 高效简洁地实现了 kibelone A (**8**) 的全合成(Scheme 7). 首先使用三氯化铟、六氟异丙醇和乙腈混合溶液的反应体系替换了四溴化铂, 使得 **71** 和 **72** 的芳构化反应收率得到大幅提升. 由于 kibelones A (**8**) 和 C (**10**) 在环的不饱和度上不同, 在光反应时需要加入碘作为氧化剂^[36]来引入 C 环的碳碳双键, 得到四环化合物 **82**. 对于加成/消除底物 **84** 的制备则是通过采用并改进了 Hudlicky 小组^[35]发展的酶催化的不对称去芳构化作为关键反应来制备. 同时由于 C 环双键的引入, 导致了底物 **82** 相对 **74** 反应活性变低, 最终作者通过使用六氟异丙醇酯提高了底物 **85** 的反应活性, 顺利的在原有的碱

性条件下发生加成/消除, 连接了片段 **82** 和 **85**. 随后通过傅克酰基化反应关环, 硝酸铈铵选择性氧化 B 环, 完成了 kibelone A (**8**) 的全合成.

2.4.2 Ready 小组对(一)-kibelone C 的合成工作

2011 年 Ready 小组^[25]与 Porco 小组同时报道了对 kibelone C (**10**) 的全合成工作, 由于分离小组并未测定 kibelones 的绝对构型, 最终 Ready 小组合成得到是天然 kibelone C (**10**) 的对映体(Scheme 8). Ready 小组首先从多取代苯甲酸 **88** 开始, 选择了首先构建 A 环的反式来得到 AB 双环片段 **91**, 引入的炔基用以连接 DEF 环. 溴代 xanthone 三环制备则是从 **92** 开始, 首先 **92** 经过不对称环氧化及其开环^[38], 引入 F 环的所有手性羟基, 得到 **93**, 经过 4 步转化构建出 F 环. **94** 发生卤锂交换, 并对多取代苯甲醛 **95** 加成得到 **96**, 沿用 Nicolaou 小组^[39]合成 diversionol 过程中的构建 xanthone 三环的方法, 顺利地得到了 DEF 三环化合物 **98**. 片段 **91** 和 **98** 经过 Sonogashira 反应偶联、碳碳叁键完全氢化得到的产物在铜(II)络合物催化下发生自由基碘代^[40], 并使用 Boc 保护碘邻位的酚羟基得到 **99**. 作者发现游离的酚羟基并不能很好地进行 Heck 反应, 引入 Boc 除了能够保护酚羟基, 还能参与金属钯的配位. 得到的化合物 **99** 经过 Heck 偶联、氯代、脱保护等步骤最终得到了(一)-kibelone C (**10**).

图式 7 Porco 小组对 kibelone A 的全合成
Scheme 7 Total synthesis of kibelone A by Porco's group

图式 8 Ready 小组对 kibelone C 的全合成

Scheme 8 Total synthesis of kibelone C by Ready's group

2.4.3 高栓虎课题组对 kibelone C 的合成工作

2018 年, 本课题组^[41]以光促进的 6π 电环化反应和 DMAP 催化的 *oxa*-Michael/aldol 串联环化反应为关键步骤, 完成了 kibelone C (**10**) 的形式合成 (Scheme 9). 从简单片段 **100** 和 **101** 出发, 经过 Sonogashira 偶联、保护基调整 and 选择性氢化制得顺式双键中间体 **102**. 经过光促进的 6π 电环化, 构建了 BCD 三环体系, 对三环取代基进行调整, 得到 **103**, 再经过 Sonogashira 偶联引入炔基, 三溴化铟催化的内酯化等步骤最终得到加成前体 **106**^[42]. **107** 在过量正丁基锂作用下形成双负离子, 并对 **106** 加成, IBX 对产物进行氧化, 得到醛基中间体 **108**. Dake 小组^[41]于 2014 年发展了 DMAP 促进的串联环化反应构建 xanthone 三环体系的方法. 利用此方法, **108** 在 DMAP 作用下发生串联环化并得到了预期产物 **109**, 不过由于底物结构的原因, 收率较低. 在后续的研究中发现, 此串联环化反应效率主要依赖于底物性质和位阻效应, 特别是 6 位酚羟基保护带来的位阻效应对反应影响尤为严重, 因此 **109** 的较低收率可能正是由 C 环闭环后 3 位羟基和 6 位甲氧基保护带来的位阻效应所致. 最终 **109** 经过 3 步转化得到了 kibelone C (**10**) 的甲氧基醚,

通过与 Porco 和 Ready 小组中间体的比对确认, 完成了 kibelone C (**10**) 的形式合成.

2.5 (一)-simaomicin α 的全合成

simaomicin α (**13**) 是由美国氰胺公司科学家于 1990 年从一种马杜拉放线菌的培养液中分离得到的^[9]. 其具有非常优良的抗球虫活性, 被分离组誉为“已报道的天然产物中最有潜力的抗球虫药”, 对病鸡饲喂 1 mg/kg 即可达到治疗效果. 同时其对多种革兰氏阳性菌 *Staphylococcus aureus*、*S. epidermidis*、*Streptococcus faecalis*、*Streptococcus (Enterococcus sp.)*、*S. mutans* 和 *S. sanguis* 都有良好的抗菌活性, MIC 值在 0.06 $\mu\text{g/mL}$ 以下, 但对革兰氏阴性菌的抗菌活性并不明显. 从结构上来说, simaomicin α (**13**) 与 kibelone C (**10**) 差异较大, 前者 C 环具有一个手性羟基, 并与 B 环酚羟基共同形成了缩醛六元环 C', A 环侧链为甲基, F 环少一个羟基.

2013 年 Ready 小组在 kibelone C (**10**) 的合成工作基础上完成了 (一)-simaomicin α (**13**) 的全合成 (Scheme 10). 首先利用已有方法制备了 DEF 三环片段 **110**, 并通过 6 步反应将其转化为醛 **111**. 片段 **112** 经过卤锂交换后, 对醛基片段 **111** 进行加成, 顺利的实现了片段的连

图式 9 高栓虎小组对 kibdelone C 的全合成
Scheme 9 Total synthesis of kibdelone C by Gao's group

图式 10 Ready 小组对(-)-simaomicin α 的全合成
Scheme 10 Total synthesis of (-)-simaomicin α by Ready's group

接, 使用 Noyori 催化剂^[43]对羰基的还原构建了 C 环的手性羟基, 并在碱性条件下发生烷基化, 构建了六元缩醛环, 得到 **114**. 最后通过钪(II)促进的脱氢偶联实现了 C 环的关环, 最后脱去保护基从而完成了(-)-simao-micin α (**13**)的全合成. Ready 小组沿用了诸多(-)-kibdelone C (**10**)合成工作中的方法, 快速高效地实现了片段的合成, 同时 C 环手性羟基和六元缩醛环的构建方法也为多环 xanthone 其它成员的合成, 提供了很高的参考价值.

2.6 Kigamicins 的合成研究

kigamicins (7)是2003年由Kunimoto小组^[10,11]于链霉菌属 *Amycolatopsis* sp. ML630-mF1 的培养液中分离得到的, 包含 A~E 一共 5 个成员, 它们的不同仅仅在于糖片段的种类和数目差异. 2005 年, 通过 kigamicin A 的 X 单晶衍射确定了 kigamicins A、C 和 D 相对构型, 再通过降解得到的糖与 *D*-amicetose 比对, 确定了其绝对构型. 由于 kigamicins B 和 E 的含量较低, 未分离得到

足够的样品,不能确定它们的绝对构型,不过依据相同的生化途径, kigamicins A~E 在绝对构型上可能是保持一致的. Kigamicins (7) 具有良好而独特的抗肿瘤活性,对 PANC-1 细胞具有选择性的细胞毒性,营养饥饿相较于正常营养条件下要强 100 倍. 除此之外, kigamicins A~E 对许多革兰氏阳性菌具有广泛而强烈的抗菌活性,包括耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌,对某些细菌的 MIC 能达到 0.025 $\mu\text{g/mL}$. 从结构上来说, kigamicins (7) 具有一个高氧化态 hexahydroxanthone 在内的 8 环骨架,具有 5 个手性中心,8 环骨架中还包含有独特的四氢噁唑环 A' 和六元缩甲醛环 C', 合成难度相对较大.

2019 年, Ready 小组^[44]报道了对 kigamicins (7) 的合成研究工作 (Scheme 11). 首先依据 Hosokawa 小组合成 TMC-66 的方法^[45], 从 **115** 开始, 经过与 D-丝氨酸缩合、脱羧等关键步骤, 10 步制备了炔基片段 **116**. 从奎宁酸出发^[46]制备得到的 **117**, 经过 4 步制得碘代多羟基化合物 **118**, 完成了对三个手性羟基的构建, 卤锂交换后对 **119** 加成, 5 步转化后得到了 DEF 三环片段 **120**. Sonogashira 偶联连接 **116** 和 **120** 片段, 金催化的区域选择性的炔基水合反应^[47], C-20 位转化为羰基, 使用 Noyori

催化剂^[43]立体选择性地还原构建出 C-20 的手性羟基, 使用铜(II)复合物促进的氧化偶联^[45,48], 顺利地实现了 C 环的关环得到 **122**. 在尝试碱性条件下通过烷基化构建 C' 环失败后, 作者希望利用溴化镁和保护基 MOM 作用, 通过路易斯酸促进的氧鎓途径实现 C' 的关环, 不过最后只得到了痕量产物, 并不能进行充分的结构鉴定, 使得对 kigamicins (7) 的合成折戟于此. 虽然作者最终并未完成 kigamicins (7) 或其糖苷配基的全合成, 但是制备了大量片段和高级中间体, 对以后完成 kigamicins (7) 的合成工作有着重要的参考价值.

3 总结与展望

介绍了多环型 xanthone 类天然产物的分离、活性以及截止目前已发表的相关全合成工作. 由于它们良好的生物活性和独特的化学结构, 不断地吸引着大量的学者对这一类天然产物进行分离鉴定、活性研究以及合成研究. 虽然目前对这类天然产物已经取得了丰富的研究成果, 但是仍然有很多的未知需要我们去探索, 而且在如今这个抗生素研发乏力和“超级细菌”不断涌现的时代, 具有良好抗菌活性的多环型 xanthone 类天然产物被赋予了更多的潜在价值.

图式 11 Ready 小组对 kigamicins 的合成研究
Scheme 11 Synthetic studies of kigamicins by Ready's group

References

- [1] Masters, K. S.; Brase, S. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3717.
- [2] (a) Cheng, G.; Sun, J.; Fridlender, Z. G.; Ching, L. C. S.; Wang, L. M.; Albelda, S. M. *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 10553.
(b) Gobbi, S.; Zimmer, C.; Belluti, F.; Hartmann, R. W.; Rampa, A.; Recanatini, M.; Bisi, A. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5347.
- [3] (c) Palmeira, A.; Paiva, A.; Sousa, E.; Seca, H.; Almeida, G. M.; Lima, R. T.; Fernandezs, M. X.; Pinto, M.; Vasconcelos, M. H. *Chem. Biol. Drug Des.* **2010**, *76*, 43.
- [4] Honda, N. K.; Pavan, F. R.; Coelho, R. G.; Micheletti, A. C.; de Andrade Leite, S. R.; Lopes, T. I. B.; Beatriz, A.; Mitsutsu, M. Y.;

- Brum, R. L.; Leite, C. Q. F. *Phytomedicine* **2010**, *17*, 328.
- [4] Pinto, M. M.M.; Sousa, M. E.; Nascimento, M. S. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 2517.
- [5] Lesch, B.; Bräse, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 115.
- [6] Winter, D. K.; Sloman, D. L.; Porco, J. A. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 382.
- [7] Peoples, A. J.; Zhang, Q.; Millet, W. P.; Rothfeder, M. T.; Pescatore, B. C.; Madden, A. A.; Ling, L.; Moore, C. M. *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 457.
- [8] (a) Ratnayake, R.; Lacey, E.; Tennant, S.; Gill, J. H.; Capon, R. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5267.
(b) Ratnayake, R.; Lacey, E.; Tennant, S.; Gill, J. H.; Capon, R. J. *Chem.-Eur. J.* **2007**, *13*, 1610.
- [9] (a) Lee, T. M.; Carter, G. T.; Borders, D. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 22, 1771.
(b) Korshalla, J.; Maiese, W. M.; Goodman, J.; Torrey, M. J.; Kantor, S.; Labeda, D. P.; Greenstein, M. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 1059.
- [10] Kunimoto, S.; Lu, J.; Esumi, H.; Yamazaki, Y.; Kinoshita, N.; Honma, Y.; Hamada, M.; Ohsono, M.; Ishizuka, M.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 1004.
- [11] Kunimoto, S.; Someno, T.; Yamazaki, Y.; Lu, J.; Esumi, H.; Naganawa, H. *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 1012.
- [12] Terui, Y.; Chu, Y.; Li, J.-Y.; Ando, T.; Yamamoto, H.; Kawamura, Y.; Tomishima, Y.; Uchida, S.; Okazaki, T.; Munetomo, E.; Seki, T.; Yamamoto, K.; Murakami, S.; Kawashima, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5427.
- [13] Qiao, Y.-F.; Okazaki, T.; Ando, T.; Mizoue, K.; Kondo, K.; Eguchi, T.; Kakinuma, K. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 282.
- [14] Kondo, K.; Eguchi, T.; Kakinuma, K.; Mizoue, K.; Qiao, Y.-F. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 288.
- [15] Malet-Cascon, L.; Romero, F.; Espliego-Vazquez, F.; Gravalos, D.; Fernandez-Puentes, J. L. *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 219.
- [16] Rodriguez, J. C.; Puentes, J. L. F.; Baz, J. P.; Canedo, L. M. *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 318.
- [17] Omura, S.; Iwai, Y.; Hinotozawa, K.; Takahashi, Y.; Kato, J.; Nakagawa, A.; Hirano, A.; Shimizu, H.; Haneda, K. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 645.
- [18] Omura, S.; Nakagawa, A.; Kushida, K.; Lukacs, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6088.
- [19] Maiese, W. M.; Lechevalier, M. P.; Lechevalier, H. A.; Korshalla, J.; Goodman, J.; Wildey, M. J.; Kuck, N.; Greenstein, M. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 846.
- [20] Carter, G. T.; Nietsche, J. A.; Williams, D. R.; Borders, D. B. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 504.
- [21] Kelly, T. R.; Jagoe, C. T.; Li, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4522.
- [22] (a) Rao, A. V. R.; Yadav, J. S.; Reddy, K. K.; V., U. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5199.
(b) Mehta, G.; Shah, S. R.; Venkateswarlu, Y. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11729.
- [23] Masuo, R.; Ohmori, K.; Hintermann, L.; Yoshida, S.; Suzuki, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 3462.
- [24] Sloman, D. L.; Bacon, J. W.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9952.
- [25] Butler, J. R.; Wang, C.; Bian, J.; Ready, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9956.
- [26] Wang, Y.; Wang, C.; Butler, J. R.; Ready, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 10796.
- [27] Dai, Y.; Ma, F.; Shen, Y.; Xie, T.; Gao, S. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2872.
- [28] (a) Bringmann, G.; Breuning, M.; Tasler, S. *Synthesis* **1999**, 525.
(b) Bringmann, G.; Mortimer, J. P.; Keller, P. A.; Gresser, M. J.; Garner, J.; Breuning, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384.
- [29] Tamiya, M.; Ohmori, K.; Kitamura, M.; Kato, H.; Arai, T.; Oorui, M.; Suzuki, K. *Chem.-Eur. J.* **2007**, *13*, 9791.
- [30] (a) Karlsson, J. O.; Nguyen, N. V.; Foland, L. D.; Moore, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3392.
(b) Foland, L. D.; Karlsson, J. O.; Perri, S. T.; Schwabe, R.; Xu, S.; Patil, S.; Moore, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 975.
- [31] Ratnayake, R.; Lacey, E.; Tennant, S.; Gill, J. H.; Capon, R. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5267.
- [32] Winter, D. K.; Endoma-Arias, M. A.; Hudlicky, T.; Beutler, J. A.; Porco, J. A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7617.
- [33] Sloman, D. L.; Mitasev, B.; Scully, S. S.; Beutler, J. A.; Porco, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 2511.
- [34] (a) Wei, H.-X.; Timmons, C.; Farag, M. A.; Pare, P. W.; Li, G. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2893.
(b) Wei, H.-X.; Hu, J.; Jasoni, R. L.; Li, G.; Pare, P. W. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 2359.
(c) Dai, Y.; Shen, Y.; Gao, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 1608 (in Chinese).
(代义华, 申艳芳, 高栓虎, 有机化学, **2018**, *38*, 1608.)
- [35] Endoma, M. A. A.; Bai, V. P.; Hansen, J.; Hudlicky, T. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 525.
- [36] (a) Liu, L.; Yang, B.; Katz, T. J.; Poindexter, M. K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3769.
(b) Talele, H. R.; Gohil, J.; Bedekar, A. V. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 1182.
- [37] Yang, J.; Knueppel, D.; Cheng, B.; Mans, D.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 114.
- [38] Shi, Y. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488.
- [39] Nicolaou, K. C.; Li, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6579.
- [40] (a) Li, X.; Hewgley, J. B.; Mulrooney, C. A.; Yang, J.; Kozlowski, M. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5500.
(b) Nakajima, M.; Miyoshi, I.; Kanayama, K.; Hashimoto, S.; Noji, M.; Koga, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2264.
- [41] Castillo-Contreras, E. B.; Dake, G. R. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1642.
- [42] (a) Sakai, N.; Annaka, K.; Konakahara, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3653.
(b) Bianchi, G.; Chiarini, M.; Marinelli, F.; Rossi, L.; Arcadi, A. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 136.
- [43] Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97.
- [44] Ma, A. J.; Ready, J. M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1148.
- [45] Hosokawa, S.; Fumiyama, H.; Fukuda, H.; Fukuda, T.; Seki, M.; Tatsuta, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7305.
- [46] Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R. *Chem.-Eur. J.* **2000**, *6*, 3991.
- [47] Marion, N.; Ramon, R. S.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 448.
- [48] Noji, M.; Nakajima, M.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7983.

(Lu, Y.)