Anislactone 类倍半萜的合成研究进展

李 健^{a,b} 何 龙^a 周志强^a 甄艳霞^a 谢卫青^{*,a}^(a) 西北农林科技大学化学与药学院 陕西省天然产物化学生物学重点实验室 陕西杨陵 712100)^(b) 西北农林科技大学植物保护学院 陕西杨陵 712100)

摘要 (一)-Merrilactone A-C 及 anislactones A-B 属于 anislactone 类倍半萜, 此类天然产物具有特征 5-5 二环碳环骨架、双 γ -丁内酯结构单元, 分子中有密集手性中心及较高的氧化态。此外, 这类天然产物表现出良好的神经营养活性, 特别是(一)-merrilactone A, 低浓度下仍然表现出优异的活性, 具有开发为治疗阿尔兹海默症等神经退行性疾病药物的潜力。此类天然产物复杂的笼状结构在合成中极具挑战性, 加上其优异的生物活性, 这类天然产物的合成研究备受化学工作者的关注。总结了近年来该类天然产物的全合成研究进展。

关键词 anislactone; merrilactone; 倍半萜; 全合成

Advances in the Synthesis of Anislactone-Type Sesquiterpenes

Li, Jian^{a,b} He, Long^a Zhou, Zhiqiang^a Zhen, Yanxia^a Xie, Weiqing^{*,a}^(a) College of Chemistry & Pharmacy, Northwest A&F University, Shaanxi Key Laboratory of Natural Products Chemistry and Biology, Yangling, Shaanxi 712100)^(b) College of Plant Protection, Northwest A&F University, Yangling, Shaanxi 712100)

Abstract The anislactone type sesquiterpenoids, (一)-merrilactones A-C and anislactones A-B, contain [5-5] bicyclic carbocyclic skeleton, two γ -butyrolactone structural units, featuring congested stereocenters and a high oxidation level. This type of natural products shows potent neurotrophic activity. Particularly, (一)-merrilactone A exhibits excellent neurotrophic activity even at lower concentration with potential for treating neurodisease such as Alzheimer disease. Due to their complex caged structures and excellent biologic profiles, the synthesis of anislactone-type sesquiterpenoids has attracted considerable attention from synthetic communities. This article summarizes the recent advances in the synthesis of this type of sesquiterpenoids.

Keywords anislactone; merrilactone; sesquiterpenes; total synthesis

八角又称八角茴香, 是被子植物门、双子叶植物纲、八角目、八角科、八角属的一种常绿乔木, 广泛分布于我国西南各地, 是一种“药食同源”的经济树种。八角的果实及枝叶中积累了大量且种类丰富的次级代谢产物, 其中主要包括挥发油、倍半萜类、黄酮类和木质素类等。除了作为日常餐饮的调味品以外, 医药上可用于治疗神经衰弱、消化不良等病症^[1]。

1989 年 Kouno 研究小组^[2]从白花八角(*Illicium anisatum*)中分离得到了 anislactone 型倍半萜 anislactones A 及 anislactones B。2000 年日本 Fukuyama 小组从滇西八角(*Illicium merrillianum*)中分离得到了具有新颖骨架

的倍半萜类天然产物 merrilactone A-C 以及 7-O-acetyl-anislactone B。此系列天然产物表现出优异的神经营养活性, 特别是(一)-merrilactone A 在 0.1 mmol/L 的低浓度下仍表现出良好的生理活性。更为重要的是(一)-merrilactone A 是一种低分子量非肽类亲脂性化合物有望穿越血脑屏障^[3-4], 这为开发治疗阿尔兹海默症的药物提供了新颖的先导化合物。后续研究中, 张雁冰课题组从红茴香中分离得到了新型的倍半萜 henrylactone G^[5], 此化合物系 anislactones B 的异构体。该类化合物具有较高的氧化态、拓扑多环结构及密集的手性中心特别是连续季碳手性中心, 这在合成上极具挑战性, 因此

* Corresponding author. E-mail: xiewq@nwfau.edu.cn

Received May 12, 2020; revised June 15, 2020; published online June 24, 2020.

Dedicated to Professor Henry N. C. Wong on the occasion of his 70th birthday.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21722206, 21672171).

国家自然科学基金(Nos. 21722206, 21672171)资助项目。

吸引了众多合成化学家的关注(图 1).

图 1 几种 Anisactone 类倍半萜天然产物

Figure 1 Examples of anisactone sesquiterpenes

Merrillactone A 分子由[5-5]二环碳环骨架、双 γ -丁内酯结构单元及一个连接 C1-C7 的氧杂环丁烷桥构成, 分子中具有七个手性中心, 其中包括三个全碳手性季碳中心、两个四取代碳原子. 这种复杂的笼状结构在全合成中极具挑战性, 因此吸引了多个国内外课题组的关注. 迄今为止, 国内外已有七个课题组完成了 merrillactone 的全合成工作, 其中只有一个课题组完成了 (±)-anisactone A 的合成. 本文按照课题组分类, 依照时间顺序对这些研究工作具体总结如下.

1 合成研究

在分离出多个 anisactone 型倍半萜天然产物之后, Fukuyama 小组^[4]对该类天然产物的生源途径以及转化关系进行了推测(Scheme 1). 基于前人的研究, 前体 A 在 seco-prezizaane 型倍半萜的生物合成中扮演了关键的角色, 同样在 anisactone 型倍半萜的生物合成中也是必经历的中间体. 前体 A 中 C-10 与 C-11 之间碳碳键的断裂生成了二环中间体 B, 接着 C-6 与 C-7 之间碳碳键断裂、缩环构建出 anisactone 型倍半萜的碳环骨架, 进而通过后续氧化生成了该类天然产物.

对于这类天然产物之间的转化关系, Fukuyama 课题组^[4]对 anisactone B 进行碱处理成功得到了天然产物 anisactone A、中间体 6 及其对映体 6' (Scheme 2). 该作者提出在碱存在下, anisactone B 通过 retro-aldol/aldol 缩合反应转化为 anisactone A. 而在 B、D 环同时开环后, 再经过两次的 retro-aldol/aldol 缩合反应, 则可转化为 merrillactone 潜在合成前体 6 及其对映体 6'. 这一研究对 anisactone 类天然产物的多样性合成提供了借鉴.

1.1 Danishefsky 小组工作

2002 年, Danishefsky 等^[6]以 Diels-Alder 反应为关键反应实现连续季碳的构建, 经氧化开环、关环构筑 B 环,

图式 1 Anisactone 型倍半萜的生物合成途径

Scheme 1 Plausible biosynthetic route of anisactones

图式 2 Anisactone B 的转化关系及其机理

Scheme 2 Transformations of anisactone B and its mechanism

碘代内酯化构建 D 环, 并利用自由基环化构建 C 环, 最后以 homo-Payne 重排完成氧杂环丁烷环 E 环的制备, 以 20 步 10.7%总收率完成了 (±)-merrillactone A 的全合成. 如 Scheme 3 所示, 双烯体 8 与二甲基顺丁烯二酸

图3 Danishefsky 小组的(±)-merrilactone A 路线
Scheme 3 Danishefsky's synthesis of (±)-merrilactone A

酐发生 Diels-Alder 环加成反应得到具有连续季碳中心的酸酐 **10**。化合物 **10** 经过皂化开环、还原得到甲酯 **11** 及羧酸衍生物 **12**，前者在碱性条件下关环可得到内酯 **13**，后者经还原后在酸性条件下关环，同样可转化为内酯 **13**。之后，环己烯臭氧化开环、二苄胺催化的分子内 aldol 缩合脱水、还原得到烯丙醇 **14**。利用 Johnson-Claisen 重排、皂化、碘化环化得到三环中间体 **15a** 和 **15b** (*dr* 1.9 : 1)，完成了 ABD 环的构建。碘化物 **15b** 经 Keck 烯丙基化得到烯烃 **16**。LHMDS 做碱，在 D 环内酯 α -位引入苯硒基，然后双键溴硒化得二硒 **17**。再经氧化、碱性条件脱硒得到溴代烯烃 **18**。分子内自由基关环反应构建 C 环，同时构建三个季碳，得双酯 **19**。该方法可以高效构建出 ABCD 四环中间体，在后续的该天然产物的全合成中被广泛采用。在酸性条件下，双酯 **19** 中的双键异构化到环内，经 *m*CPBA 氧化双键得到环氧 ($\alpha/\beta=3.5:1$)，对甲苯磺酸催化下 homo-Payne 重排构建氧杂环丁烷 E 环，完成(±)-merrilactone A (**5**)的全合成。值得指出的是，之后其他课题组在 merrilactone A 的合成中，都采用了最后两步双键环氧化/酸促进开环策略，来完成 E 环的构建，此方法为构建该天然产物 E 环的最高效策略。

Danishefsky 小组完成了 merrilactone A 的消旋体的

合成之后，开展了该天然产物的不对称合成研究。在之前的合成路线中，酸酐 **10** 进行水解等官能团转化构建 γ -丁内酯 **13** 时几乎没有区域选择性；而 Johnson-Claisen 重排构建反应的非对映选择性极差。为解决这些问题，该课题组设计新的合成路线实现(一)-merrilactone A 的不对称全合成^[7]。如 Scheme 4 所示，多氯取代的环戊二烯 **20** 与甲基顺丁二酸酐 **21** 进行 Diels-Alder 反应专一性得到内型产物，底物控制的立体选择性甲基化构建连续季碳得到二酯 **22**。然后二酯经锂铝氢还原酯基、钠消除脱氯，同时脱除甲基缩酮保护得到二醇 **23**。缩酮保护二醇，然后羰基与 HWE 反应延长碳链，用镁还原不饱和酯，再用酸后处理脱除缩酮保护得到甲酯 **24**。*m*CPBA 氧化 **24** 的双键，同时伯醇分子内开环氧可得到二醇 **25**。在这一步，化合物 **24** 先用二甲基过氧化物(DMDO)选择性环氧化，手性钴催化剂催化伯醇开环氧可实现去对称化，以 86% *ee* 值和 86% 产率得到光学活性的二醇 **25**。

接下来重铬酸吡啶(PDC)同时氧化伯醇和仲醇、甲酯化、用单过氧邻苯二甲酸镁六水合物(MMPP)将酮进行 Bayer-Villiger 氧化，氧化后得到的缩醛被醇解可得到羧酸 **26**。羧酸 **26** 与 *m*CPBA 用 DCC 缩合、二酰基过氧加热发生类 Bayer-Villiger 氧化重排、然后碱性条件脱

图式 4 Danishefsky 小组的(-)-merrilactone A 不对称合成路线

Scheme 4 Danishefsky's asymmetric synthesis of (-)-merrilactone A

除酯基可得到脱羧氧化产物 **27**. 醇 **27** 在路易斯酸催化下打开缩醛环, 得到的伯醇和甲酯内酯化, 同时醛基和乙二硫醇生成硫缩醛, 然后用三氟醋酸碘苯脱除硫缩

醛, NaBH₄ 还原醛从而完成 AB 环的构建. 内酯 **28** 伯羟基经硒化、消除、仲羟基叔丁基二甲硅基(TBS)保护得到烯炔 **29**. 然后经水解甲酯、一锅的碘环化即可合成消旋路线中已知三环中间体 **15b**, 从而完成(-)-merrilactone A 的形式不对称对称全合成.

1.2 Inoue 及 Hiram 小组工作

2003 年, Inoue 和 Hiram 教授^[8]以分子内 aldol 缩合去对称化反应实现 BC 环的构建, 利用 Fetizon 氧化构建出 A 环, 最终以 27 步 1.4% 总收率完成了(±)-merrilactone A 全合成. 具体合成过程如 Scheme 5 所示, 首先, 商业化的原料二氯乙烯 **30** 与顺丁烯二酸酐 **9**, 由光促进的[2+2]环化实现连续手性季碳的构建, 用锌粉消除脱氯及 LiAlH₄ 还原酸酐可得到二醇 **31**. 苄基保护羟基, 接着四氧化锇氧化双键, Swern 氧化为二酮, 进而与烯丙基格氏试剂亲核加成得到两个烯丙基处于同面的异构体 **32**. 用 Grubbs 一代催化剂催化的烯炔复分解环化反应构建[4.2.0]二环中间体, 接着二醇用醋酸铅氧化开环, 得到环辛烯二酮 **33**. 经过条件优化, 以 LHMDs 为碱在 -100 °C 下反应, 二酮经由分子内的 aldol 缩合去对称化反应可实现 BC 环的立体选择性构建(dr 3.1 : 1), 经过柱层析分离得到主要非对映异构体 **34**. 该去对称反应一步成功构建出 BC 二环中间体, 为合成该天然产物碳环骨架开辟出新的方法. 化合物 **34** 经环氧化、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯 (DBU) 促进的开环、2-碘酰基苯甲酸(IBX)氧化得到共轭烯二酮 **35**. 该底物叔醇经缩醛化、自由基环化引入 C9 位季碳, 得到二酮 **36** (乙氧基构型 β/α = 3.5 : 1), 在酸条件下可将 α 异构体完全转化为 β 异构体. 接着将酮转化为烯醇硅醚, 进而与 Eschenmoser 试剂加成并氧化消除得到不饱和酮 **37**. 缩醛在三氟乙酸条件下脱除乙氧基, 然后甲磺酰活化消除得到烯醇醚. 接下来用 L-Selectride 进行 1,4-还原, 用 Comins 试剂捕获烯醇中间体得烯醇三氟甲磺酸酯 **38**. 醋酸钯催化还原脱除 OTf, DIABL-H 还原羰基主要得到羟基朝上产物(β/α = 6 : 1), 然后钠/液氨条件脱二苄基得到三元醇 **39**. 经烯醇醚水解、Fetizon 氧化半缩醛同时区域选择性氧化 1,4-二醇为内酯得到四环中间体 **40**. 最后经 DMDO 氧化双键、酸性条件下环氧开环构建氧杂环丁烷完成了(±)-merrilactone A 的全合成.

完成了 merrilactone A 消旋体的合成之后, 2006 年 Inoue 小组^[9]采用类似策略利用选择性 Sharpless 双羟化预先引入手性中心并经过相应的官能团转化构建出具有不同电性、位阻羟基保护基的中间体, 从而实现了(-)-merrilactone A 的不对称全合成, 路线共 31 步总收率为 1.1%. 如 Scheme 6 所示, 二甲基顺丁烯二酸酐 **9** 经半还原、Wittig 反应、羧基甲酯化得到不饱和酯 **41**. 末

端双键区域及对映选择性的 Sharpless 双羟化得到的内酯经重结晶可将产物 *ee* 值从 90% 提高到 >99%。Piv 保护伯醇后与不饱和内酯和顺式二氯乙烯发生光促[2+2]环化, 锌粉消除脱氯, 然后锂铝氢还原内酯同时脱除伯醇的 Piv 保护得到三元醇 **42**。缩酮保护邻二醇, 另外一个伯醇用苄基保护, 然后盐酸脱除缩酮保护, 四醋酸铅氧化切断邻二醇进而 DIBAL-H 还原醛得到醇 **43**。为了提高后续分子内 aldol 缩合的区域选择性, 选用大位阻 BTB (2,6-bis-(trifluoromethyl)benzyl) 保护伯羟基, 参照之前的合成路线经三步得到二醇 **44**, 然后经过烯烃复分解反应及四醋酸铅氧化开环得到环辛烯二酮 **45**。经过一系列条件优化发现用 NaHMDS 做碱, 可区域选择性拔掉与较小位阻 Bn 保护基相邻羰基的 α 氢, 然后分子内 Adol 缩合非对映选择性得到醇酮 **46** (*dr* 17:1), 从而实现了 BC 环的立体选择性构建。基本依照之前报道路线, 该化合物经过两步连续的氧化及引入溴代缩醛得到自由基环化前体 **47**。AIBN/Bu₃SnH 作用下, 顺利发生分子内自由基环化构建 C9 位季碳手性中心(乙氧基构型 $\beta/\alpha = 4:1$)。参照该课题组之前的消旋路线^[8], 光学纯三环化合物 **48** 经过 10 步转化可完成(-)-merrilactone A 的不对称全合成。2007 年该课题组发展了手性氨基锂 **50** 诱导的环辛烯二酮 **49** 的去对称化反应, 以 79% 收率 57% *ee* 及 *dr* 6:1 得到醇酮 *ent*-**46**, 通过重结晶可将 *ee* 值提高至 99%。从醇酮 *ent*-**46** 出发, 采用之前一样的步骤, 再用 14 步完成了(+)-merrilactone A 的全合成工作^[10]。

1.3 Mehta 小组合成工作

2005 年, Mehta 小组^[11]报道了以 RCM 反应及光促[2+2]环加成反应构建 merrilactone 四环体系的合成路线。具体路线如 Scheme 7 所示, 环戊烯二酮 **51** 的 α 位双烯丙基化后, 使用低活性烯基铈试剂选择性和一个羰基亲核加成, 然后 DIBAL-H 还原另外一个羰基立体选择性得到顺式二醇 **52**。用 TBS 选择性保护二级醇, 然后经由 Grubbs 试剂催化的烯烃复分解反应环化, 再经 OsO₄ 催化双羟化可得到三元醇 **53**。该三元醇用 NaIO₄ 氧化断开、叔醇和同面的醛基半缩醛环化, 另外一个醛基发生 Wittig 反应, 后由氯铬酸吡啶盐(PCC)氧化得到三烯 **54**, 完成 D 环的构建。该化合物由烯烃复分解环化构筑 C 环, 接下来四丁基氟化铵(TBAF)脱除 TBS, MnO₂ 氧化烯丙醇得到烯酮 **55**。内酯 **55** 经与反式 1,2-二氯乙烯进行光促[2+2]环化反应, 主要得到甲基朝上环丁烷 **56** 和异构体 **57** (**56**:**57**=2.5:1)。非主要异构体 **57** 经钠萘消除脱氯, 氧化断裂双键, 再用 PCC 氧化环化构建 A 环得到酸酐 **59**, 从而完成了 merrilactone A 的四环骨架构建。

图式 7 Mehta 小组的合成探索
Scheme 7 Mehta's synthetic study

2005 年, Mehta 教授^[12]采用之前报道的策略, 通过依次构建 B-C-D-A-E 环次序, 最终以 27 步 0.28% 总收率完成了(±)-merrilactone A 的合成。具体如 Scheme 8 所示, 环戊烯二酮 **51** 在 DBU 作用下与甲醛经两次 aldol 反应、缩酮保护邻二羟基、选择性还原一个羰基得到醇酮 **60**。接着酮与烯丙基铈试剂反应, 选择性氧化烯丙醇后脱除缩酮保护得到三醇 **61**。选择性将叔醇和顺式伯醇用缩酮保护, 接着 PDC 氧化另外一个伯羟基成醛, 甲基化后再氧化为酮, 最后 Wittig 反应得到双烯 **62**。用 Grubbs 催化剂进行烯烃复分解环化构建出 C 环, 得到二环产物 **63**。接下来光促[2+2]环化反应构建 A 环的连续季碳中心得到多环丁烷 **64** 及 **65** (1:2)。和之前的合成路线相比, 可能由于环缩酮的位阻比较大, 主要得到两个甲基朝下的异构体。钠萘条件下消除脱氯、DIBAL-H 还原羰基得到单一 β 构型仲醇, 接着 TBS 保护羟基得到环丁烯 **66**。酸性条件下环丁烯 **66** 脱除缩酮保护, 然后四丙基高钨酸铵(TPAP)氧化伯醇, 进而 Wittig 反应制备

化合物 **74** 用 AgNO_3 选择性脱除末端炔三甲基硅基 (TMS), 然后用 $\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{AIBN}$ 启动串联锡基自由基加成/环化反应实现手性季碳及 C 环的构建. 利用 Nazarov 环化一步构建出 BD 二环以及自由基关环实现 C 环的连续性构建, 这一策略使用极大提高了合成的效率. TBAF 脱除三异丙基硅基 (TIPS) 及 TBS 保护, 接着伯醇用氯甲酸乙酯酯化得到酮 **76**. 酮 **76** 在碱性条件下进行亲核内酯化, 得到内酯 **77** 及内酯开环产物, 此混合物不分离, 可通过酸催化内酯环反应完全转化为 **77**. 用 NaH 做碱, 可在内酯 **77** 的 α 位立体选择性甲基化, 接着 NaBH_4 还原羰基得到四环中间体 **78**. 最终, 参照 Danishefsky 教授的方法, 酸促进双键移位、*m*CPBA 环氧化、对甲苯磺酸促进的环氧开环, 完成了 (±)-merrilactone A 的全合成.

1.5 Greaney 小组合成工作

2005 年, Greaney 小组^[14]发展出分子内 Paternò-Büchi 光促加成构建氧杂环丁烷 E 环策略, 完成了 merrilactone 的 BCDE 四环构建. 该路线如 Scheme 10 所示, 1-碘-3-甲基-3-丁烯制备的锂试剂与烯酮 **79** 发生 1, 2-加成, TBAF 脱除 TBS 保护, 然后 PDC 氧化得到烯酮 **80**. 醋酸钯催化 **80** 的醇和乙烯基乙醚的串联氧钯化/分子内碳钯环化反应构建 D 环, 得到烯酮 **81**. 然后经氧化切断末端烯烃得到甲基酮, 光促进 Paternò-Büchi 环化可得到四环产物 **82**, 从而完成 merrilactone 的 BCDE 四环构建. 这是目前为止, 报道的第二种构建氧杂环丁烷 E 环的新策略.

图式 10 Greaney 小组合成探索
Scheme 10 Greaney's synthetic study

2010 年 Greaney 小组^[15]利用光促[2+2]环化构建连续手性季碳中心及扩环反应巧妙的构筑出含有边链的 A 环. 接着烷基化得到自由基环化前体, 经 Ti(III)诱导的自由基环化反应实现 C 环的构筑以及选择性氧化构建 A 环, 最终完成了 (±)-merrilactone A 的形式合成及

(±)-anisactone A 的首次全合成. 具体如 Scheme 11 所示, 二甲基顺丁烯二酸酐 **9** 与乙烯酮缩二甲醇 **83** 进行光促[2+2]环化构建出连续手性季碳中心, 接着锂铝氢还原酸酐, 苄基保护伯醇, 酸性条件下脱缩酮保护得到环酮 **84**. 应用 Tiffeneau-Demjanov 扩环反应构建 B 环, 乙酯与烯丙醇交换为烯丙酯, 然后 β -酮酯 α 位烯丙基化, 最后用 Tsuji-Trost 脱羧-脱氢反应得到不饱和酮 **85**. 该化合物将末端烯烃氧化切断、还原醛得到醇 **86**. 化合物 **86** 用次氯酸钠氧化不饱和酮得到环氧 **87** ($\alpha/\beta=2.2:1$), 其中 β 型产物可经还原脱氧重新转为不饱和酮 **86**. 环氧 **87** 用 TBS 保护羟基得到产物, 经过立体选择性烷基化、脱除末端炔基 TMS 保护得到自由基环化前体 **89**. 在过量 $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]/\text{Zn}$ 促进下, 环氧开环产生三级自由基, 经过 5-exo-dig 环化立体专一性构建出 C 环, 得到二环中间体 **90**. 用 Ley 氧化仲醇为酮、TBAF 脱除 TBS 保护及进一步 Ley 氧化构建内酯得到三环产物 **91**. 该产物利用 Inoue 小组报道的策略, 即酸性条件将末端双键异构化, 钠/液氨条件脱除双苄基, Fetizon 氧化区域选择性构建内酯, 可得已知四环中间体 **40**, 从而完成了 (±)-merrilactone A 的形式合成.

另一方面, 二醇 **90** 用 TBAF 脱除 TBS 保护基, $\text{Al}(\text{OTf})_3$ 催化分子内环醚化得到三环产物 **92**. 进而氢化脱除苄基, Fetizon 氧化二醇得到 γ -丁内酯 **93**. 用 RuO_4 氧化将呋喃环转化为 γ -丁内酯, 同时伯醇被氧化为酮, 最后用 NaBH_4 还原酮 (*dr* 5:1), 以 22 步, 5.7% 收率, 完成了 (±)-anisactone A 的首次合成.

2012 年, Greaney 小组^[15b]报道了一条新的 (±)-merrilactone A 形式合成路线. 具体如 Scheme 12 所示, 烯酮 **94** 用 TES 保护伯醇, 烷基碘 **95** 与叔丁基锂交换得到烷基锂试剂与烯酮 1,2-亲核加成生成醇 **96**. 用 TBAF 脱除 TES 保护, Ley 氧化烯丙醇, TES 保护叔醇得到烯酮 **97**. 二异丙基氨基锂 (LDA) 为碱拔去烯酮 **97** 的 α 位质子与 Eschenmoser's 试剂发生 Mannich 反应, 然后用 *m*CPBA 氧化消除叔胺得到二烯酮 **98**. 在 TiCl_4 作用下, 烯酮 **98** 发生串联的羰基 Michael 加成/分子内 aldol 缩合, 立体选择性构建出 C 环 (*dr* 7:1). 脱除 TES 保护以及三氟化硼促进的叔醇与腈基的内酯化, 同时消除乙二醇单醚得到烯酮 **100**, 完成 D 环的构建. 三环化合物 **100** 与反式二氯乙烯进行光促[2+2]环加成反应制备出四环中间体 **102**. 锌粉消除脱氯、 NaBH_4 还原羰基、TBS 保护伯醇得到 Mehta 小组^[12]的合成路线已知中间体 **103**, 从而完成了 (±)-merrilactone A 的形式合成.

1.6 翟宏斌小组合成工作

2012 年, 兰州大学翟宏斌教授课题组^[16]以 Johnson-Claisen 重排构建出连续季碳中心, 杂 Pauson-Khand 反

图式 11 Greaney 小组的(±)-merrilactone A 形式合成及(±)-anisactone A 首次合成路线

Scheme 11 Greaney's formal synthesis of (±)-merrilactone A and first synthesis of (±)-anisactone A

图式 12 Greaney 组(±)-merrilactone A 的形式合成

Scheme 12 Greaney's formal synthesis of (±)-merrilactone A

应构筑 A 环以及内酯 D 环, 并且用酮羰基作为自由反应前体进行自由基加成反应构建 C 环, 最终 15 步, 以 11% 的收率完成了(±)-merrilactone A 的合成, 为目前所报道的最短的合成路线之一. 具体如 Scheme 13 所示, 烯丙醇 104 与原丙酸三乙酯发生 Johnson-Claisen 重排, 酸性条件下脱 TBS 同时内酯化构建 A 环. 然后 LDA 做碱, $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_3\text{Cl}$ 为促进剂与 TMS 保护丙炔醛发生 aldol 反应

得到内酯 105, 产物中与烯基相连碳的 *dr* 值为 1 : 1. 接着 TBS 保护羟基, 碱性条件下脱除炔基 TMS 保护基, 臭氧切断末端双键得到可用柱层析分离醛 106a 与 106b. 其中 β 异构体 106a 经过还原、 Cs_2CO_3 促进的酯交换(*dr* 1.6 : 1)、Dess-Martin 氧化可转化为醛 106b. 炔醛 106b 在 $\text{Mo}(\text{CO})_3(\text{DMF})_3$ 促进下发生杂 Pauson-Khand 反应同时构建 BD 环得到不饱和内酯, 然后 TBSOTf 将不饱和

内酯转化为硅氧基呋喃 **107**. 使用 $\text{TiF}_2\text{CHCH}_2\text{CHTiF}_2$ 促进硅氧基呋喃 **107** 和甲基乙烯基酮的 Mukaiyama-Michael 加成反应, 然后 SmI_2 介导的酮和不饱和内酯的还原偶联反应即可立体选择性构建 C 环, 得到四环中间体 **108**. 对甲苯磺酸促进的叔醇消除反应同时脱除 TBS 保护, 然后经过 Dess-Martin 氧化、 NaBH_4 还原可将 7 位羟基经构型翻转, 得到已知中间体 **40**. 最后, 应用 Inoue 教授的方法, 经过 DMDO 环氧化、酸性条件开环杂环丁烷可完成(±)-merrilactone A 的合成.

图式 13 翟宏斌小组合成路线

Scheme 13 Zhai's synthesis of (±)-merrilactone A

1.7 王博小组合成工作

2018 年, 王博课题组^[17]采取去对称化策略构建连续季碳中心, Rh(I)催化分子内氢酰化构筑 B 环, Ti(III)诱导环氧联烯的分子内自由基环化构建 C 环, 最后以 15 步, 5.5%总收率完成(±)-merrilactone 的合成. 具体如 Scheme 14 所示, 双内酯 **109** 与格氏试剂 **110** 选择性和一个酯基亲核加成, 去对称化构建连续季碳中心. 接着 TES 保护羟基, 然后羰基转化为烯基 OTf, 用 DBU 消除得到内炔. 脱除 TES, TEMPO/PIDA 条件氧化伯醇得到醛 **111**. 醛 **111** 用 [Rhac-BINAP]BF₄ 催化分子内醛和炔的氢酰化反应即可构建 B 环, 得到烯酮 **112**. 烯酮环氧

化, 炔丙基格氏试剂和酮加成, 然后在 CuBr 催化下, 端炔转化为联烯, 得到关环前体 **113**. 现场生成的 Ti(III)促进环氧和联烯的 5-*exo-dig* 自由基关环构建 C 环, 以 55% 收率得到三环中间体 **114**. Dess-Martin 试剂氧化仲醇, 2,3-二氯-5,6-二氧基-1,4-苯醌(DDQ)脱除对甲氧基苄基(PMB)保护, 然后用 Ley 氧化构筑 D 环. NaBH_4 还原羰基以 63%和 25%收率得到两个可柱层析分离的异构体 **40α** 和 **40β**, 其中 **40α** 可通过氧化还原转化为 **40β**. 最后参照 Inoue 的 DMDO 氧化、开环氧, 即可将 **40** 转化为 (±)-merrilactone A.

图式 14 王博小组合成路线

Scheme 14 Wang's synthesis of (±)-merrilactone A

2 总结与展望

本文总结归纳了 anisactone 型倍半萜类天然产物的全合成工作, 其中 merrilactone A 的全合成研究最受追捧, 国内外共有 7 个小组完成了其合成工作, 其中有两个小组实现了该天然产物的不对称全合成, 而只有一个研究小组完成了 anisactone A 的全合成. 该家族的其他成员如 anisactone B、henrylactone G、merrilactone B 和 merrilactone C 的全合成工作尚未见报道. 在该类天然

产物的合成工作组,连续季碳中心的构建基本上都是采用[4+2]或[2+2]环加成策略构建。另外,在已完成的merrilactone A合成工作中,氧杂环丁烷的构建都是采用Danishefsky的合成策略,即双键环氧化及酸促进开环反应,其他策略还未见用于这类天然产物合成。最后,虽然目前最短合成路线为十五步(翟宏斌小组以及王博小组),但这几条路线均为消旋体合成路线,由于关键反应的限制,很难通过这两条路线实现该类天然产物的不对称合成。随着有机合成化学的飞速反展,特别是最近几年C—H键氧化反应的研究的深入,可以预见在不久将来,通过C—H键的直接氧化完成该类天然产物的路线将会被报道。另外,由于天然来源的有限,anisilactone型倍半萜天然产物的多种药理活性仍然是一个未得到细致研究。因此,通过发展高效合成路线完成此类天然产物的合成,并以此为基础对其进行药物化学研究,将推动该类天然产物的药物应用研究。

References

- [1] Xiong, Y.-Z.; Gong, Z. L. *China Condiment*. **2008**, 9, 28 (in Chinese). (熊燕子, 龚正礼, 中国调味品, **2008**, 9, 28.)
- [2] Kouno, I.; Mori, K.; Kawano, N.; Sato, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7451.
- [3] Huang, J.; Yokoyama, R.; Yang, C.; Fukuyama, Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6111.
- [4] Huang, J.; Yang, C.; Masami T.; Fukuyama, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 57, 4691.
- [5] Liu, J.-F.; Wang, Y.-F.; Bi, Y.-P.; Li, H.-J.; Jia, L.; Bi, Y.-F.; Zhang, Y.-B. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4834.
- [6] Birman, V. B.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2080.
- [7] Meng, Z.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1511.
- [8] Inoue, M.; Sato, T.; Hiramata, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10772.
- [9] Inoue, M.; Sato, T.; Hiramata, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4843.
- [10] Inoue, M.; Lee, N.; Kasuya, S.; Sato, T.; Hiramata, M.; Moriyama, M.; Fukuyama, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3065.
- [11] Mehta, G.; Singh, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2079.
- [12] Mehta, G.; Singh, S. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 953.
- [13] (a) He, W.; Huang, J.; Sun, X.; Frontier, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 498.
(b) He, W.; Huang, J.; Sun, X.; Frontier, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 300.
- [14] Iriondo-Alberdi, J.; Perea-Buceta, J. E.; Greaney, M. F. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3969.
- [15] (a) Shi, L.; Meyer, K.; Greaney, M. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9250.
(b) Nazef, N.; Davies, R. D. M.; Greaney, M. F. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3720.
- [16] Chen, J.; Gao, P.; Yu, F.; Yang, Y.; Zhu, S.; Zhai, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5897.
- [17] Liu, W.; Wang, B. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 16511.

(Fan, Y.)