八元环醚化合物合成方法研究进展

程 诚^a 孙孝斌^a 苗志伟^{*,a,b}^(a) 南开大学化学学院 元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)^(b) 天津化学化工协同创新中心 天津 300071)

摘要 八元环醚化合物在天然产物和生物活性分子中广泛存在, 实现该类化合物的高效合成一直是有机化学家的关注热点. 与五至七元环化合物合成方法相比, 八元环醚化合物的合成更具挑战性. 综述了近年来利用过渡金属催化法、环扩张法、Claisen 重排法、烯炔复分解关环法, 分子内酰胺烯醇烷基化法以及有机小分子催化串联环化法合成八元环醚类化合物的研究进展.

关键词 八元环醚化合物; 合成方法; 不对称合成

Progress in Synthesis of Eight-Membered Cyclic Ethers

Cheng, Cheng^a Sun, Xiaobin^a Miao, Zhiwei^{*,a,b}^(a) Research Institute of Elemento-organic Chemistry, College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)^(b) Collaborative Innovation Center of Chemical Science and Engineering (Tianjin), Tianjin 300071)

Abstract Eight membered cyclic ether compounds are common structural motifs in natural products and bioactive molecules. The efficient synthesis of eight membered ethers has attracted wide attention for organic chemists. Compared with five- to seven-membered cyclic ethers, the synthesis of eight membered cyclic ethers is more challenging. In this paper, the synthetic methods for eight membered cyclic ethers by transition metal catalysis, ring expansion, retro-Claisen rearrangement, ring-closing metathesis, intramolecular amide enol alkylation and organic catalyzed tandem cyclization are reviewed.

Keywords eight-membered cyclic ethers; synthesis method; asymmetric synthesis

具有八元环醚结构的有机化合物在有机合成化学、生物化学和药物开发研究领域具有广泛应用^[1], 在已经分离得到的天然产物, 特别是海洋天然产物中往往存在八元环醚骨架结构. 例如: (+)-(3*E*)-Pinnatifidenyne^[2], Iaurencin^[3], Prelaureatin^[4]和 Pannosallene^[5]就是海洋中红藻的代谢产物, (+)-Heliannuol A^[6]是一种天然的倍半萜类化合物, 具有优越的抗病毒药物活性, Integrastatin A^[7]具有抑制 HIV-1 整合酶的活性, 目前已经上市作为艾滋病治疗药物(图 1). 正是基于八元环醚化合物所具有的生物和药物活性, 发展方便高效合成八元环醚的有效方法越来越引起有机化学家的研究兴趣^[8]. 本文综述近年来出现的合成八元环醚化合物的最新研究进展.

1 利用分子内环化反应合成八元环醚化合物

1.1 过渡金属催化八元环醚的合成

过渡金属催化是有机合成化学常见的反应形式, 因为过渡金属存在 d 轨道电子或者具有空的 d 轨道, 容易失去电子或夺取电子, 具有较强的氧化还原能力, 因此不同种类的过渡金属催化剂在有机合成中得到广泛应用. 2006 年 Roy 课题组^[9]报道了 Cp₂TiCl 促进的 8-*endo* 自由基加成反应构建八元环醚化合物的新方法, 反应首先利用 2-烯丙基苯酚(**1**)和烯丙基溴(**2**)为原料, 以丙酮为溶剂在碳酸钾作用下回流 4 h, 以 93% 的收率得到烯丙基醚 **3**. 烯丙基醚 **3** 随后在 *m*-CPBA 作用下以 93% 的收率得到环氧化合物 **4**, 然后环氧化合物 **4** 在 Cp₂TiCl

* Corresponding author. E-mail: miaozhiwei@nankai.edu.cn

Received March 28, 2019; revised April 29, 2019; published online May 15, 2019.

Dedicated to the 100th anniversary of the birth of Professor Ruyi Chen.

Project supported by the National Key Research and Development Program of China (No. 2016YFD0201200) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities, Nankai University (No. 63191205).

国家重点研发计划(No. 2016YFD0201200) 和南开大学中央高校基本科研业务费专项资金(No. 63191205)资助项目.

图1 具有八元环醚结构的天然产物分子和药物活性分子
Figure 1 Representative examples of eight-membered ethers possessing biological activities

促进下以 52% 的收率得到八元环醚化合物 **5** 和少量环氧化合物开环产物 **6**。该研究工作的亮点是以 Cp_2TiCl 作为自由基来源, 通过环氧化合物开环-环化反应构建八元环醚类化合物(Scheme 1)。

图式1 Cp_2TiCl 催化八元环醚化合物的合成
Scheme 1 Synthesis of eight-membered cyclic ethers catalyzed by Cp_2TiCl

2009 年 Dong 课题组^[10]以 (R,R) -Me-DuPHOS 作为手性配体, 在手性金属铑催化剂催化下, 以二氯甲烷为溶剂室温下实现邻甲酰基苯基丁烯醚 **7** 发生分子内烯烃-氢酰基化反应, 以高收率和高对映选择性得到苯并八元环醚化合物 **8**。该方法通过对分子 **7** 中杂原子的改变, 可以合成八元环硫醚和八元亚砷化合物。

反应机理研究表明, 邻甲酰基苯基丁烯醚 **7** 在金属铑催化下首先发生 C-H 键活化生成金属中间体 **A**, 然后 **A** 对末端烯烃发生插入反应得到中间体 **B**, 最后通过还原-消除反应并伴随着催化剂的离去得到最终产物 **8**。利用过渡金属催化实现大环化合物对映选择性合成的报道较少, 该工作首次报道了通过手性铑催化剂催化分子内氢酰基化反应, 对映选择性合成八元环酮醚化合物

8 (93% ee)。该方法反应条件温和, 符合原子经济性原则, 为不对称合成八元环醚化合物提供了新的合成策略 (Scheme 2)。

图式2 金属铑催化分子内氢酰基化反应及反应机理
Scheme 2 Rh-catalyzed intramolecular olefin hydroacylation and reaction mechanism

2014 年, 库学功课题组^[11]报道了在 5 mol% 金和 5 mol% 六氟锑酸银 (AgSbF_6) 存在条件下, 以烯炔脂 **9** 为反应底物, 室温下反应 2 h, 最终以 73% 收率得到多取代八元环醚化合物 **10**。反应机理研究表明, 首先金催化剂活化烯炔脂 **9** 中的碳-碳叁键形成金属中间体 **A**, 然后发生 1,2-酰基迁移生成金卡宾中间体 **B**。伴随着羰基氧的亲核进攻生成 1,3-偶极中间体 **C**, 然后通过分子内 [3+2] 环加成串联反应得到缩酮中间体 **D**, 同时释放金催化剂。中间体 **D** 在硅胶上发生水解反应, 得到最终产物 **10**。该反应的特点是: 多环结构中间体 **D** 不稳定, 接触硅胶后发生开环反应得到八元环醚化合物。由于反应底物烯炔脂 **9** 分子内存在大体积的叔丁基和苯基取代基, 利用空间位阻效应可以有效控制该反应的非对映选择性 (Scheme 3)。

2017 年, Lloyd-Jones 课题组^[12]报道了在金催化下利用分子内交叉偶联反应, 高效构建八元环醚类化合物的研究成果。芳基-三甲基硅烷 **11** 在 4 mol% thtAuBr_3 催化下以 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ ($V:V=50:1$, 0.1 mol/L) 为溶剂, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 和樟脑磺酸 (CSA) 为添加剂, 在室温下反应 1 h, 即以 75% 的收率得到含有八元环醚骨架的化合物 **12**。实验结果显示, 反应底物对产物结构的影响非常

图式3 金催化1,2-酰基迁移及分子内环加成反应及反应机理
Scheme 3 Gold-catalyzed 1,2-acyloxy migration/intramolecular cycloaddition and reaction mechanism

明显, 通过调节连接两个芳基的醚键结构, 可以得到五元-九元环不同结构的醚类化合物, 为合成联苯并环醚化合物特别是八元环醚化合物提供了新的合成策略 (Scheme 4).

图式4 金催化环加成反应合成联苯并环醚化合物
Scheme 4 Gold-catalyzed cycloaddition to synthesize of bi-phenyl cycloether compound

2018 年施敏课题组^[13]报道了以包含双炔的吡啶衍生物 **13** 为底物, 在 5 mol% JohnPhosAu(I)Cl 和 5 mol% AgSbF₆ 为催化剂条件下, 发生分子内氢氯化反应构建八元环醚并吡啶骨架化合物的合成方法. 该反应的机理是金正离子首先活化双炔衍生物 **13** 得到中间体 **A**, 然后吡啶 C-2 位发生分子内的亲核加成反应得到中间体 **B**. 金催化剂继续活化分子内的端炔得到中间体 **C**, 然后经历吡啶 C-3 的第二次亲核加成反应得到中间体 **D**, 最终脱除金催化剂得到预期产物 **14**. 研究发现化合物 **14** 具备独特的荧光发射能力, 该化合物几乎不发射 254~400 nm 的荧光, 但是在 400~580 nm 可见光范围内可以发射绿色荧光, 表明该类化合物在有机发光二极管研究领域具有应用前景 (Scheme 5).

图式5 金催化双炔双氢芳基化反应及反应机理
Scheme 5 Gold-catalyzed twofold hydroarylation of diynes and reaction mechanism

1.2 利用环扩张反应合成八元环醚化合物

一些八元环醚类化合物可以通过小环的环扩张重排反应进行合成, 利用环扩张反应制备八元环醚化合物是一类典型的分子内重排反应. 反应在加热或者路易斯酸催化条件下, 小环分子首先生成一个稳定的过渡态或活性中间体, 然后发生[3,3]和[1,1]单键迁移重排反应生成更稳定的八元环醚类化合物.

2011 年 Snyder 课题组^[14]报道了四氢呋喃衍生物 **15**, 在 1.2 equiv. 的 Et₂SBr•SbBrCl₅ (BDSB) 催化下, 以 MeNO₂ 为溶剂在室温条件下反应 10 min, 以 84% 的收率得到八元环醚类化合物 **16**. 反应机理研究表明, 四氢呋喃衍生物 **15** 首先在 BDSB 的作用下生成溴正离子中间体 **A**, 然后氧原子进攻溴正离子 **A** 得到中间体 **B**, 最终在酯羰基的进攻下再次发生开环反应得到产物 **16**. 该方法反应时间短, 具有高区域选择性和立体选择性, 反应合成了一系列含八元环醚骨架天然产物 Laurencia 的系列衍生物, 为天然产物 Laurencia 的全合成以及中尺寸环状化合物的立体选择性合成提供了有益借鉴 (Scheme 6).

图式 6 溴正离子引导的环扩张反应及反应机理

Scheme 6 Bromonium-induced ring expansion and reaction mechanism

2011 年, 刘瑞雄课题组^[15]报道了利用开环反应合成八元环醚化合物的新方法. 反应以苯乙炔基-氧杂环丙烷双取代环丙烷 **17** 为反应底物, 在金催化下以 1 equiv. *N*-氯代丁二酰亚胺(NCS)和 2 equiv. 水为添加剂, 二氯甲烷为溶剂在室温下反应 10 min, 以 83% 的收率得到含有八元环醚结构的化合物 **18**. 该反应的机理是苯乙炔基-氧杂环丙烷双取代环丙烷 **17** 在金催化剂和水的共同作用下生成烯基金中间体 **A**, 进一步在三烷基膦酸酯(R_3PO)和水的作用下生成含羟基的二氢吡喃并环丁烷中间体 **B**. 由于 R_3PO 和体系中氢质子的存在, 使得中间体 **B** 羟基部分的氧氢键发生电子转移并促使断裂 C—C 键, 同时进攻 NCS 成功捕获 Cl^+ 离子, 伴随着环丁烷开环从而得到八元环醚 **18**. 作者提出阳离子中间体 **A** 水解过程中产生的氢质子有助于 NCS 解离出 Cl^+ 离子, 进而生成目标化合物 **18**. 当将 NCS 换成 NBS 或 NIS 时, 由于 Br^+ 和 I^+ 离子对金有着更强的结合作用, 直接发生取代反应生成化合物 **19** (Scheme 7).

1.3 利用 Claisen 重排反应合成八元环醚化合物

烷基苯基醚在高温下是很稳定的化合物, 但是 Claisen 发现烯丙基-芳基醚在高温(200 °C)下可以重排为邻-烯丙基苯酚, 后人称该反应为 Claisen 重排反应. 邻-烯丙基苯酚还可以再进一步发生 Claisen 重排反应, 得到对-烯丙基苯酚. Claisen 重排反应的机理是 σ [3,3] 重排, 中间产物烯酮不稳定(无芳香性), 会互变异构为有芳香性的酚. 这个反应的特点是高度的区域选择性, 反应的驱动力是生成热力学稳定的取代程度最大的“烯炔”^[16]. Claisen 重排反应起初是在芳香化合物中发现并得到应用, 后来发现该反应可以应用到非芳香化合物, 在醚类化合物中如果存在烯丙氧基与碳-碳双键相连的结构, 就有可能发生 Claisen 重排反应, 这种拓展使得

图式 7 金催化 1-环氧丙烷-1-乙炔基环丙烷开环反应及反应机理

Scheme 7 Gold-catalyzed ring expansion of 1-oxiranyl-1-alkynylcyclopropanes and reaction mechanism

Claisen 重排反应在有机合成领域得到广泛应用(Scheme 8).

图式 8 Claisen 重排反应类型

Scheme 8 Type of Claisen rearrangement reaction

1993 年 Boeckman 课题组^[17]首次运用 Claisen 重排反应制备八元环醚类化合物, 反应以 1,1-二羟甲基-2-烯丙基环丁烷 **20** 为反应底物, 在 Dess-Martin 氧化剂存在条件下以二氯甲烷作为溶剂室温条件下发生氧化反应, 通过 Claisen 重排反应以 88% 的收率得到八元环醚化合物 **21** (Scheme 9). 该反应巧妙应用 Claisen 重排反应制

图式 9 利用 Claisen 重排反应合成八元环醚化合物

Scheme 9 Synthesis of eight-membered cyclic ethers by Claisen rearrangement reaction

备八元环醚类化合物, 通过调节反应底物的分子结构可以高效合成不同结构的七元和八元环醚化合物。

1997 年, Boeckman 课题组^[18]在前期利用 Claisen 重排反应成功合成八元环醚类化合物的基础上, 再次利用 Claisen 重排反应合成出光学纯的手性八元环醚类化合物。作者以光学纯手性 1,1-二羧酸乙酯-2-丙烯基环丁烷 (**22**) 为反应底物, 乙醚为溶剂, 0 °C 条件下利用四氢铝锂(LAH)还原 **22** 得到手性 1,1-二羟甲基-2-烯丙基环丁烷(**20'**), 化合物 **20'**进一步被 3 equiv. Dess-Martin 试剂氧化, 在二氯甲烷溶剂中发生 Claisen 重排反应得到具有光学活性手性八元环醚类化合物 **23** (Scheme 10)。

图式 10 利用 Claisen 重排反应不对称合成八元环醚化合物
Scheme 10 Asymmetric synthesis of eight-membered cyclic ethers by Claisen rearrangement reaction

2002 年, Boeckman 课题组^[19]利用不对称合成策略合成天然产物(+)-Laurenynes, 产物中关键的八元环醚结构通过立体选择性 S_N2' 环化反应和 Claisen 重排反应进行构筑。反应以 2,6-二甲基基碳酸酯 **24** 为底物, 碱性条件下以甲苯为溶剂 110 °C 反应 0.5 h, 以 85% 的收率得到单一构型的多取代烯丙基环丁烷 **25**。1,1-双酯基取代环丁烷 **25** 在四氢铝锂(LAH)作用下发生还原反应, 以 93% 的收率得到 1,1-二醇环丁烷化合物 **26**, 进一步在 Dess-Martin 试剂的氧化下以 92% 的收率得到 1,1-双醛取代环丁烷 **27**。在 45 °C 条件下化合物 **27** 发生 Claisen 重排反应得到热力学更加稳定的八元环醚化合物 **28** (Scheme 11)。

1.4 利用烯烃换位反应合成八元环醚化合物

从非环前体出发合成八元环醚化合物, 由于存在较强的环张力和跨环排斥的原因往往造成关环困难^[20]。当底物存在构象约束不易形成八元环醚化合物时, 利用烯烃换位反应实现关环目标是一个很好的选择。1995 年, Grubbs 课题组^[21]报道了以邻苯二烯丙基醚 **29** 为底物, 发生烯烃换位反应合成苯并八元环醚类化合物的新方法。该反应以 8 mol% 金属铑卡宾为催化剂, 以甲苯为溶剂在 55 °C 条件下反应 3 h, 以 75% 的收率得到含苯并八元环醚结构的化合物 **30**。以往文献报道的烯烃换位反应只能合成五到七元环状化合物, Grubbs 通过对非环状反应底物的改造成功实现八元环醚的高效合成

(Scheme 12)。

图式 11 不对称全合成(+)-Laurenynes
Scheme 11 Novel asymmetric total synthesis of (+)-laurenynes

图式 12 催化烯烃换位反应(RCM)合成八元环醚化合物
Scheme 12 Catalytic ring-closing metathesis synthesis of eight-membered rings

1997 年, Linderman 课题组^[22]报道了开链三丁基锡取代双烯化合物 **31** 发生烯烃换位反应合成八元环醚类化合物的研究成果。反应以三丁基锡取代双烯化合物 **31** 为反应底物, 在 10 mol% 金属铑卡宾催化下, 以甲苯为溶剂, 室温条件下反应 12 h, 以 96% 的收率得到三丁基锡取代八元环醚化合物 **32**。为了探讨三丁基锡取代八元环醚化合物的应用范围, 在 -78 °C 条件下以四氢呋喃(THF)为溶剂与正丁基锂发生转金属反应, 然后与 *N,N*-二甲基苯甲酰胺反应以 80% 收率得到苯甲酰基取代八元环醚化合物 **33** (Scheme 13)。

图式 13 开链三丁基锡取代双烯化合物发生烯烃换位反应
Scheme 13 Ring-closing metathesis of acyclic tributylstannyl-substituted dienes

2000 年, Crimmins 课题组^[23]在研究天然产物 (+)-Prelaureatin 的手性不对称全合成过程中, 利用烯烃换位反应成功构建出目标分子中关键的八元环醚骨架. TBS 基团保护的双烯化合物 **34** 在 Grubbs 金属铑催化剂作用下, 选择二氯甲烷为溶剂在室温条件下反应 2 h, 以 95% 的收率得到八元环醚化合物 **35**, 进一步经过 10 步化学转化以 21% 的收率得到天然产物 (+)-Prelaureatin (Scheme 14).

图式 14 利用烯烃换位反应构建八元环醚骨架全合成 (+)-Prelaureatin

Scheme 14 Construction of the oxocane core of (+)-prelaureatin by ring-closing metathesis

2000 年, Mori 课题组^[24]报道了一种新颖的利用烯烃换位反应合成八元环醚的方法. 邻苯二酚衍生的烯炔化合物 **36** 在 10 mol% 金属铑催化剂作用下, 在二氯甲烷溶剂中室温条件下反应过夜, 以 61% 的收率得到含环外双键的八元环双醚类化合物 **37**. 研究反应的机理表明烯炔化合物 **36** 在金属铑卡宾催化下, 与炔烃发生 [2+2] 环加成反应得到环状铑中间体 **A**, 中间体 **A** 快速转变成烯基卡宾中间体 **B**, 然后发生分子内 [2+2] 环加成反应得到环铑中间体 **C**. 中间体 **C** 通过两次化学键断裂得到双烯八元环双醚化合物 **37** 和铑卡宾化合物. 该反应提供了一种高效合成八元环双醚化合物的新方法, 因为产物中含有双醚结构, 拓展了八元环双醚的骨架种类 (Scheme 15).

2006 年, Martin 课题组^[25]报道了通过烯烃换位反应高立体选择性合成八元环醚化合物的新方法. 该反应以炔丙醇 **38** 和烯丙基醇 **39** 为反应底物, 通过加入 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 形成烯丙基醚中间体 **40**, 进一步在 Grubbs 催化剂催化下以二氯甲烷为溶剂 35 °C 反应 12 h 得到 $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 环醚中间体 **41**, 最终脱掉 $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 以 83% 的收率和高非对映选择性 ($d.r. > 17:1$) 得到双烷基取代的八元环醚类化合物 **42** (Scheme 16). 该方法操作简单, 合成步骤少, 每一步反应收率高立体选择性好, 是立体

图式 15 通过烯烃换位反应合成苯并八元环醚化合物
Scheme 15 Synthesis of benzocyclooctene derivatives by ring-closing metathesis

图式 16 通过烯烃换位反应立体选择性合成八元环醚化合物
Scheme 16 Stereoselective synthesis of eight-membered cyclic ethers by ring-closing metathesis

选择性合成八元环醚化合物的有效方法.

2006 年, Martin 课题组^[25]报道了通过烯烃复分解反应高立体选择性合成八元环醚化合物的新方法. 该反应以炔丙醇 **38** 和烯丙基醇 **39** 为反应底物首先形成烯丙基醚中间体 **40**, 进一步在碘化亚铜催化下发生炔烃烷基化反应得到双烯炔中间体 **41**, **41** 与 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 反应得到含 $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 的中间体 **42**, **42** 在 Grubbs 催化剂催化下以二氯甲烷为溶剂 35 °C 反应 12 h 得到 $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 环醚中间体 **43**, 最终脱掉 $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 以 83% 的收率和高非对映选择性 ($d.r. > 17:1$) 得到双烷基取代八元环醚化合物 **44** (Scheme 16). 该方法操作简单合成步骤少, 每一步反应收率高立体选择性好, 是立体选择性合成八元环醚

化合物的有效方法.

1.5 利用分子内酰胺烯醇烷基化反应合成八元环醚化合物

2005 年, Kim 课题组^[26]以噁唑烷酮 **45** 为原料首先在 NaHMDS 存在条件下以四氢呋喃为溶剂 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应 30 min, 然后加入 THP 保护的 1-碘-2-丁烯醇 **46**, 在 $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下继续反应 1.5 h, 以 76% 的收率和 98:2 的 *dr* 值得到化合物 **47**. 接着在 4-二甲氨基吡啶(DMAP)作用下以甲醇为溶剂室温反应 12 h, 以 77% 收率得到羧酸甲酯化合物 **48**. 羧酸甲酯化合物 **48** 在乙醚溶剂中 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下加入还原剂 DIBAL-H, $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应 30 min, 然后加入乙基格氏试剂, 以 83% 的收率和大于 10:1 的 *dr* 值得到化合物 **49**.

化合物 **49** 在 NaH 催化下以四氢呋喃为溶剂在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 到室温条件下反应 4 h, 以 90% 的收率得到氧烷基化产物 **50**. 化合物 **50** 在对甲苯磺酸(PTSA)条件下以乙醇为溶剂室温条件下反应 3 h, 以 95% 的收率得到脱除 THP 保护基的醇 **51**. 化合物 **51** 在三苯基膦催化下以四氯化碳为溶剂, 加热回流 2 h 以 91% 的收率得到氯化产物 **52**. 最后一步反应是合成八元环醚的关键步骤, 在六甲基二硅基胺基钾(KHMDS)催化下以甲苯为溶剂, 在室温条件下反应 1 h, 以高达 94% 的收率得到产物 **53**. 化合物 **53** 进一步经过六步化学转化得到天然产物 (+)-Laurencin. 该方法合成步骤较长, 但是每一步反应操作简单, 收率高, 立体选择性好, 是不对称合成天然产物 (+)-Laurencin 的有效方法(Scheme 17).

2014 年, Kim 课题组^[27]报道了不对称全合成天然产

物(+)-Bermudenynol 的新方法. (+)-Bermudenynol 中八元环醚骨架中包括氯代烯烃结构, 由于烯烃上有氯原子取代, 按照之前的烯烃换位反应构建八元环醚骨架策略, 不能够实现(+)-Bermudenynol 的合成. 为了解决上述问题, Kim 课题组采用分子内酰胺烯醇烷基化策略, 利用溴取代的内酰胺 **54** 为反应底物, 以 LiHMDS 为催化剂, 选择四氢呋喃为溶剂在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下反应 1 h, 以 80% 的收率得到含烯基氯结构的八元环醚化合物 **55**, 进一步经过多步化学转化, 成功合成出(+)-Bermudenynol 化合物(Scheme 18).

2 利用分子间串联环化反应合成八元环醚化合物

近年来利用有机小分子催化分子间串联环化反应合成八元环醚化合物得到发展. 有机小分子催化剂作为继酶催化及金属催化之后的第三类催化剂, 在有机合成研究领域得到广泛应用. 有机小分子催化剂和传统的有机金属络合物催化剂相比, 具有反应条件温和、环境友好、易于回收利用等优点, 符合绿色化学的要求. 目前, 通过有机小分子催化串联环加成反应构建八元环醚类化合物只有两篇报道, 不对称催化合成八元环醚尚未有报道.

2015 年, 黄有课题组^[28]报道了炔酮类化合物 **56** 和 α -氨基- α,β -不饱和酮化合物 **57** 发生串联环化反应合成八元环醚的新方法, 在等物质的量的 DABCO 促进下, 以乙二醇和氯仿为混合溶剂, 在 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下发生[4+4]串联环加成反应, 能够以 78% 的收率得到八元环

图式 17 高立体选择性全合成天然产物 (+)-Laurencin
Scheme 17 Stereoselective and efficient total synthesis of (+)-laurencin

图式 18 高立体选择性高效全合成天然产物(+)-Bermudenynol

Scheme 18 Stereoselective and efficient total synthesis of (+)-bermudenynol

醚类化合物 **58** (Scheme 19). 该方法反应条件温和, 底物适用范围广, 原子经济性好, 反应原料易得, 为方便合成八元环醚类化合物提供了有效手段.

图式 19 通过 DABCO 催化[4+4]环加成反应合成八元环醚化合物

Scheme 19 Synthesis of eight-membered cyclic ethers by DABCO-mediated [4+4] annulation

2018 年, 苗志伟课题组^[29]报道了 Lewis 碱 DBU 促进下苯基甲基取代炔酮与吡唑酮衍生的 α,β -不饱和活泼烯烃发生[4+4]环加成反应合成八元环醚的反应, 苯基甲基取代的炔酮类化合物 **59** 与吡唑酮衍生的 α,β -不饱和活泼烯烃 **60** 在 150 mol% DBU 促进下, 以二氯甲烷为溶剂在室温下反应 5 min, 以 99% 的收率得到含有吡唑骨架结构的八元环醚类化合物 **61**.

反应机理是苯基甲基取代炔酮 **59** 在 Lewis 碱 DBU 作用下失去质子得到烯醇中间体 **A**, 中间体 **A** 对吡唑酮

衍生物 **60** 的碳-碳双键发生亲核进攻得到中间体 **B**. 中间体 **B** 捕获质子后变成关键的中间体 **C**, 接着发生 DBU 对炔发生第二次迈克尔加成反应得到两性中间体 **D**. 中间体 **D** 经过烯醇互变得到中间体 **E**, 最终伴随分子内的氧负离子对碳-碳双键的亲核加成脱掉 DBU 得到八元环醚并吡唑衍生物 **61** (Scheme 20). 该方法具有条件温和、反应时间短、原料廉价易得的特点, 可以很高的收率得到吡唑并八元环醚类化合物, 为合成八元环醚类化合物提供了一种新的选择.

图式 20 DBU 促进炔酮和吡唑酮衍生物[4+4]环加成反应及反应机理

Scheme 20 DBU-promoted [4+4] domino cycloaddition of ynones with benzylidenepyrazolones and reaction mechanism

3 结论与展望

八元环醚骨架结构广泛存在于天然产物分子和药物分子中,目前已经发现的该类化合物合成方法包括,过渡金属催化法、环扩张法、Claisen 重排法、烯炔换位反应法以及有机小分子催化串联环化反应法等。比较上述五种合成八元环醚化化合物的方法各有优缺点,具体表现为:(1)过渡金属催化法的优点是反应高效,可以快速构建八元环醚骨架结构。缺点是反应所使用的过渡金属催化剂价格昂贵,一般不能回收循环使用。(2)环扩张法的优点是反应条件温和,操作步骤简单。缺点是底物合成往往需要多步反应才能够实现。(3)Claisen 重排法的优点是反应的区域选择性好,收率高。缺点是底物适用范围窄。(4)烯炔换位反应法的优点是催化剂体系完善,反应能够实现八元环醚化化合物的不对称合成。缺点是反应底物结构单一,需要多步反应进行合成。(5)有机小分子催化串联环化反应法的优点是催化剂价格便宜,来源广泛。缺点是适用于该方法合成八元环醚化化合物的反应体系比较单一,底物范围有待进一步拓展。未来该研究领域将主要围绕以下两方面开展工作:(1)开发新的合成策略,实现八元环醚化化合物的高效合成;(2)发展新型手性催化剂或者手性诱导试剂,实现八元环醚化化合物的不对称合成。随着有机合成技术的不断发展,含有八元环醚骨架结构的有机化合物合成一定会迎来新的更大发展。

References

- [1] Zhou, Z. F.; Menna, M.; Cai, Y. S.; Guo, Y. W. *Chem. Rev.* **2014**, *115*, 1543.
- [2] (a) Gonzalez, A. G.; Martin, J. D.; Martin, V. S.; Norte, M.; Perez, R.; Ruano, J. Z.; Drexler, S. A.; Clardy, J. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1009.
(b) Noite, M.; Gonzalez, A. G.; Cataldo, F.; Rodriguez, M. L.; Brito, I. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9411.
(c) Kim, H.; Choi, W. J.; Jung, J.; Kim, S.; Kim, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10238.
- [3] (a) Irie, T.; Suzuki, M.; Masamune, T. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 1091.
(b) Irie, T.; Suzuki, M.; Masamune, T. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 4193.
(c) Crimmins, M. T.; Choy, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5653.
(c) Irie, T.; Suzuki, M.; Masamune, T. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 109.
- [4] Fukuzawa, A.; Takasugi, Y.; Murai, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5597.
- [5] Suzuki, M.; Takahashi, Y.; Matsuo, Y.; Masuda, M. *Phytochemistry* **1996**, *41*, 1101.
- [6] (a) Singh, S. B.; Zink, D. L.; Quamina, D. S.; Pelaez, F.; Teran, A.; Felock, P.; Hazuda, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2351.
(b) Ramana, C. V.; Reddy, C. N.; Gonnade, R. G. *Chem. Commun.* **2008**, 3151.
(c) Tadross, P. M.; Bugga, P.; Stoltz, B. M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5354.
(d) Foot, J. S.; Giblin, G. M. P.; Taylor, R. J. K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4441.
- [7] (a) Macias, F. A.; Varela, R. M.; Torres, A.; Molinillo, J. M. G.; Fronczek, F. R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1999.
(b) Macias, F. A.; Molinillo, J. M. G.; Varela, R. M.; Torres, A.; Fronczek, F. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8261.
(c) Macias, F. A.; Varela, R. M.; Torres, A.; Molinillo, J. M. G. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1636.
- [8] (a) Burton, J. W.; Clark, J. S.; Derrer, S.; Stork, T. C.; Bendall, J. G.; Holmes, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7483.
(b) Tsushima, K.; Murai, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4345.
(c) Bratz, M.; Bullock, W. H.; Overman, L. E.; Takemoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5958.
(d) Mujica, M. T.; Afonso, M. M.; Galindo, A.; Palenzuela, J. A. *Synlett* **1996**, 983.
(e) Krüger, J.; Hoffmann, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7499.
(f) Mujica, M. T.; Afonso, M. M.; Galindo, A.; Palenzuela, J. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9728.
- [9] Mandal, S. K.; Roy, S. C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1599.
- [10] Coulter, M. M.; Dornan, P. K.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6932.
- [11] Zhao, C. G.; Xie, X. G.; Duan, S. S.; Li, H. L.; Fang, R.; She, X. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 10789.
- [12] Corrie, T. J. A.; Ball, L. T.; Russell, C. A.; Lloyd-Jones, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 245.
- [13] Liu, R. X.; Wang, Q.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 1225.
- [14] Snyder, S. A.; Treitler, D. S.; Brucks, A. P.; Sattler, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15898.
- [15] Liao, H. H.; Liu, R. S. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1339.
- [16] Cao, T. X.; Kong, Y.; Luo, K.; Chen, L. F.; Zhu, S. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 8707.
- [17] Boeckman, R. K.; Shair, M. D.; Vargas, J. R.; Stolz, L. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1295.
- [18] Boeckman, R. K.; Reeder, M. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6456.
- [19] Boeckman, R. K.; Zhang, J.; Reeder, M. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3891.
- [20] Li, Z. B.; Wang, F. P.; Chen, D. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2000**, *20*, 282 (in Chinese).
(李正邦, 王锋鹏, 陈东林, 有机化学, **2000**, *20*, 282.)
- [21] Miller, S. J.; Kim, S. H.; Chen, Z. R.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2108.
- [22] Linderman, R. J.; Siedlecki, J.; O'Neill, S. A.; Sun, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6919.
- [23] Crimmins, M. T.; Tabet, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5473.
- [24] Mori, M.; Kitamura, T.; Sakakibara, N.; Sato, Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 543.
- [25] Ortega, N.; Martin, T.; Martin, V. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 871.
- [26] Baek, S.; Jo, H.; Kim, H.; Kim, H.; Kim, S.; Kim, D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 75.
- [27] Kim, G.; Sohn, T.; Kim, D.; Paton, R. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 272.
- [28] Liang, L.; Li, E. Q.; Dong, X. L.; Huang, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4914.
- [29] Cheng, C.; Zhang, J. Y.; Wang, X.; Miao, Z. W. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5450.

(Cheng, F.)