

天然产物 Cyanolide A 和 Cocosolide 的合成研究进展

张 榴 张梦帆 齐陈泽 杨 震*

(绍兴文理学院化学化工学院 浙江省精细化工与传统工艺绿色替代技术重点实验室 浙江绍兴 312000)

摘要 Cyanolide A 和 cocosolide 是两个结构高度相似的具有对称结构的十六元内酯天然产物. Cyanolide A 是从巴布亚新几内亚的 *Lyngbya bouillonii* 提取物中分离得到, 具有良好的灭螺效果, 可以有效阻断血吸虫病的传播, 而 cocosolide 则是从关岛附近的金黄色的蓝藻提取物中分离. 它们新颖的结构和良好的生理活性引起众多化学家的关注. 根据氧杂迈克尔加成反应、氧鎓离子环化反应和过渡金属催化环化反应等四氢吡喃环构筑方法, 综述了 cyanolide A 和 cocosolide 的合成工作.

关键词 Cyanolide A; Cocosolide; 全合成; 氧杂迈克尔加成; 氧鎓离子环化反应; 过渡金属催化的环化反应

Synthetic Studies toward Natural Occurred
Cyanolide A and Cocosolide

Zhang, Liu Zhang, Mengfan Qi, Chenze Yang, Zhen*

(Zhejiang Key Laboratory of Alternative Technologies for Fine Chemicals Process,
Shaoxing University, Shaoxing, Zhejiang 312000)

Abstract Cyanolide A and cocosolide, two 16-membered dimeric macrolide xylopyranosides, were isolated from Guam and Papua New Guinea, respectively. Their fascinating structures and outstanding biological activities had attracted great attentions from chemists. The synthesis of cyanolide A and cocosolide is reviewed based on the construction methods of tetrahydropyran ring, which involves oxo-Michael addition reaction, oxo-carbenium cyclization and transition-metal catalyzed cyclization reactions.

Keywords cyanolide A; cocosolide; total synthesis; oxo-Michael addition; oxo-carbenium cyclization reaction; transition-metal catalyzed cyclization reaction

天然产物在现代药物领域中占据了非常重要的地位. 在人类的衍生进化过程中, 自然界创造了成千上万种生物活性化合物, 它们是传统药物的主要来源. 同时, 在人类社会的发展进程中, 在药物使用和推广领域逐渐建立了一套从自然界发现到商业化生产的完整体系. 据估计, 过去四十年批准的所有小分子新药中, 65%是天然产物及其衍生物^[1], 交叉学科的发展已经研究了这些重要分子的生态意义、生物学作用和治疗潜力. 大环内酯是一类非常重要的天然产物, 具有抗菌、抗癌等良好的生理活性, 目前, 注册的大环类药物约 68 种, 处于临床试验的有 35 种^[2], 如用于治疗感染的红霉素 A^[3]和用于抗癌治疗的埃普西隆 B^[4]等. 由于拥有非常突出的生

理活性, 大环内酯化合物引起了合成化学家和生物学家的极大兴趣.

抗生素的耐药性已经众所周知, 并且在全球范围内引起了重大的关注. 2016 年, Myers 等^[5]提出了一种全新的合成大环内酯的方法.

Cyanolide A (1) 和 cocosolide (2) 是两个具有对称结构的木糖糖苷类大环内酯(图 1), 前者由 Gerwick 等^[6]于 2010 年从巴布亚新几内亚的 *Lyngbya bouillonii* 提取物中分离得到, 后者是 2016 年从关岛的一种金黄色的蓝藻提取物中分离得到^[7], 它们均与 2002 年分离得到的天然产物 Clavosolide A^[8]具有相似的对称双内酯结构.

* Corresponding author. E-mail: yangzhen09@usx.edu.cn

Received April 29, 2019; revised June 17, 2019; published online July 9, 2019.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21302129) and the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (No. LQ13B020002).

国家自然科学基金(No. 21302129)和浙江省自然科学基金(No. LQ13B020002)资助项目.

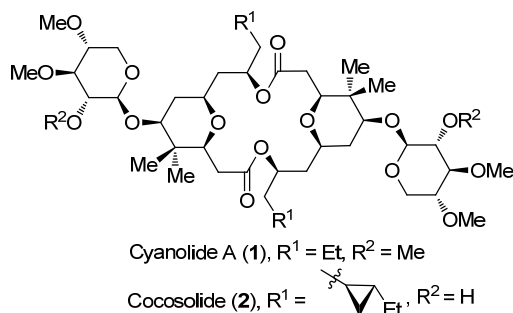


图1 Cyanolide A 和 cocosolide 的结构
 Figure 1 Structures of cyanolide A and cocosolide

血吸虫病仍然是世界范围内最流行的寄生虫感染疾病之一,可引起人肠道感染和泌尿系统病变,估计受感染人数为 2.07 亿,另有 7.79 亿人口具有被感染的风险^[9~11]。血吸虫病的传染主要是由宿主螺类动物引起,通过杀死螺类软体动物是有效阻止血吸虫病传染的方法。生物活性研究表明, cyanolide A 具有很好的灭螺效果,是一种潜在的良好灭螺剂,尤其对光滑双脐螺有很好的效果($\text{LC}_{50} = 1.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$),对血吸虫病的防治有重要的意义。

Cocosolide 则可以很好抑制 IL-2 的产生,研究表明,分子结构中的糖苷基团和对称双内酯构架对其生物活性的表现有重要的意义。此外, Cocosolide 对抗 CD-3 刺激的 T-细胞也具有抗增殖作用^[7]。

Cyanolide A 和 cocosolide 新颖的结构和良好的生物活性引起了合成化学家的极大兴趣^[12,13]。鉴于 Cyanolide A 和 cocosolide 具有高度的结构相似性,在四氢吡喃环上都有偕二甲基结构,对它们的合成工作进行梳理和总结,有利于 cyanolide A 和 cocosolide 研究工作的进一步开展。本综述根据四氢吡喃环构筑方法的不同,如氧杂迈克尔加成反应、氧鎓离子环化反应和过渡金属催化的环化反应等,对 cyanolide A 和 cocosolide 的合成进展情况总结,在此基础上,提出了 cocosolide 的研究计划。

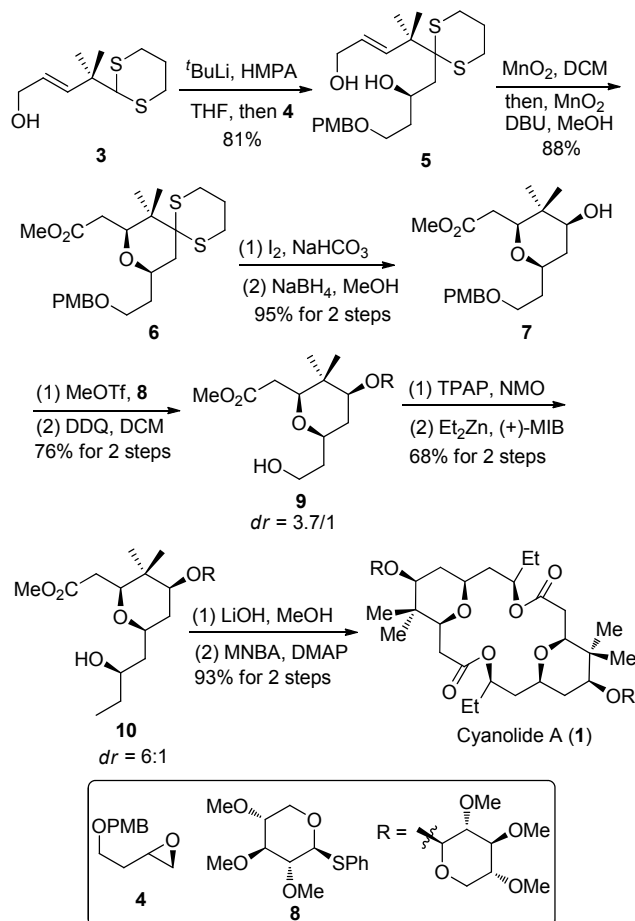
1 Cyanolide A 的合成

1.1 氧杂迈克尔加成反应构筑四氢吡喃环

1.1.1 Hong 的合成

2010 年, Hong 等^[12a]利用烯丙醇氧化-串联迈克尔加成反应率先完成了 cyanolide A 的全合成,并确定其绝对构型(Scheme 1)。噻烷化合物 **3**^[14]和环氧化合物 **4**^[15]反应得到二醇化合物 **5**,后者利用二氧化锰将一级羟基氧化为醛,随后被氧化为相应的甲酯继而发生迈克尔加成反应,得到四氢吡喃环化合物 **6**。脱除四氢吡喃环上的 1,3-二噻烷结构,接着发生羰基的立体选择性还原得

到羟基化合物 **7**。化合物 **7** 和糖苷基 **8**^[16]在路易斯酸催化下发生糖苷化反应,以 3.7/1 的非对映选择性得到 β 构型为主的糖苷化合物,再经过 PMB 基团的脱除得到伯醇 **9**。后者在 Parikh-Doering 氧化条件下转化为醛,在 (+)-MIB 手性环境中利用二乙基锌构建手性羟基($dr = 6:1$)^[17]得到单体化合物 **10**。最后经过酯基水解反应和 Shiina 酯化反应^[18]完成天然产物 cyanolide A 的合成。

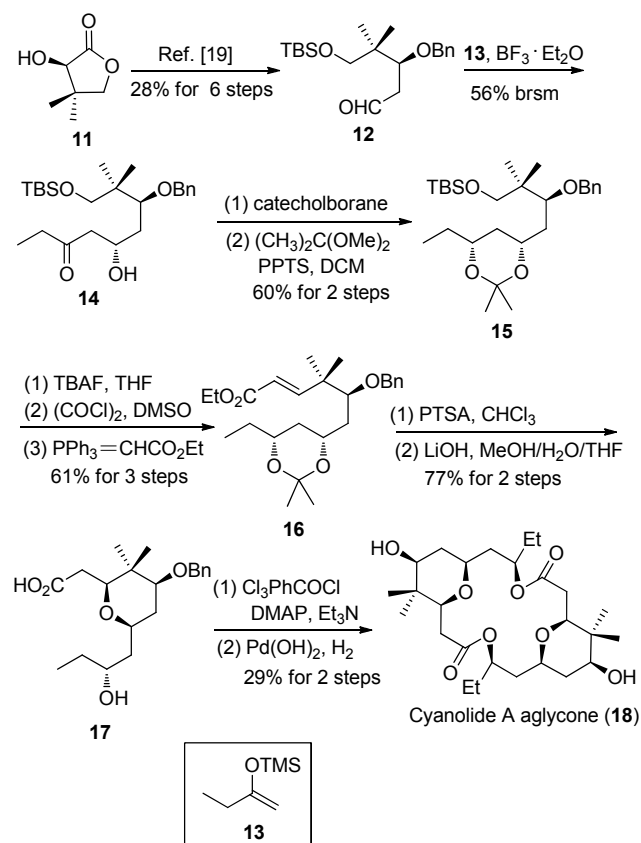


图式1 Hong 小组 cyanolide A 首次全合成
 Scheme 1 Hong's first total synthesis of cyanolide A

1.1.2 Reddy 的合成

2011 年, Reddy 小组^[12b]以不对称 aldol 反应、氧杂迈克尔加成反应和 Yamaguchi 酯化反应等为关键步骤,完成了天然产物 cyanolide A 双内酯大环骨架的合成(Scheme 2)。五元内酯 **11**^[19]经过苄基保护、酯基还原、Wittig 反应、TBS 保护、硼氢化氧化反应和 Dess-Martin 氧化反应等 6 个步骤,转化为醛 **12**,随后发生路易斯酸控制的不对称 aldol 缩合反应,以 95% 的非对映选择性合成了 β -羟基酮 **14**。在儿茶酚硼烷作用下, β -羟基酮发生 1,3-*cis* 还原反应,并进一步转化为缩丙酮 **15**。再依次经过 TBS 脱除、Swern 氧化反应和 Horner-Wittig 反应,

得到 α,β -不饱和酯 **16**. 在酸性条件下进行缩丙酮水解的同时发生氧杂迈克尔加成反应^[20], 顺利构建四氢吡喃环, 再经过酯基水解得到化合物 **17**. 最后经过 Yamaguchi 大环内酯化反应^[21]和催化加氢反应即可完成 cyanolide A 的双内酯大环骨架 **18** 的合成.

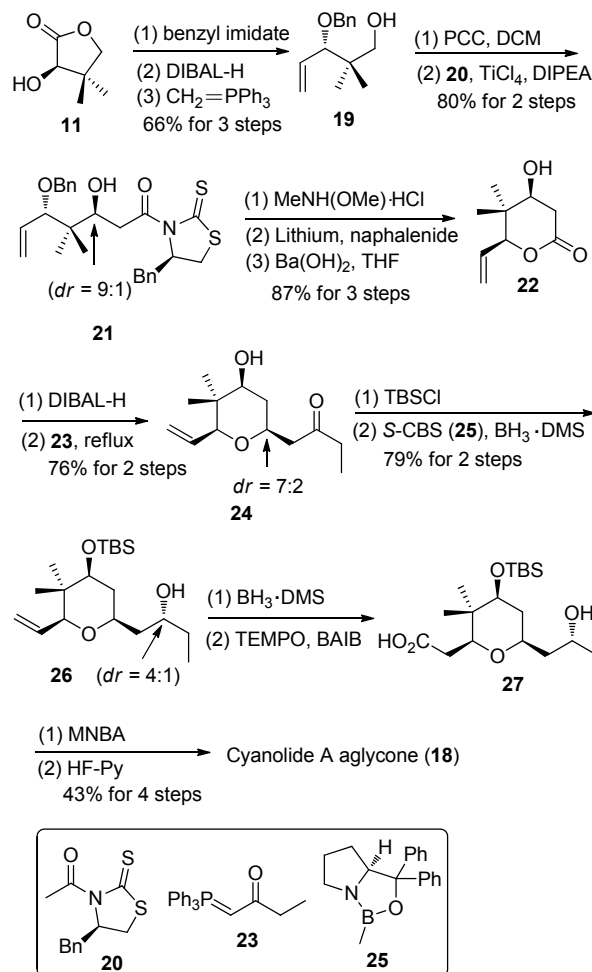


图式 2 Reddy 小组 cyanolide A 双内酯大环骨架的合成

Scheme 2 Reddy's synthesis of cyanolide A aglycone

1.1.3 Pabbaraja 的合成

2011 年, Pabbaraja 小组^[12d]报道了 cyanolide A 的双内酯大环骨架的合成(Scheme 3). 首先从五元内酯 **11** 开始, 经过苄基保护、酯基还原和 Wittig 反应生成伯醇 **19**. 后者经过氧化反应后与手性试剂 **20** 发生 Nagao-aldol 反应^[22], 以 9:1 的非对映选择性得到手性醇 **21**, 接着将手性辅基转化为 Weinreb 酰胺, 在锂盐体系中脱除苄基, 再在碱性条件下将 Weinreb 酰胺转化为内酯化合物 **22**. 内酯 **22** 经过还原反应生成的半缩醛和磷叶立德 **23** 发生 Wittig 反应串联分子内氧杂迈克尔加成, 以 7:2 的非对映选择性制备了四氢吡喃环 **24**. 利用叔丁基二甲基硅烷保护羟基, 羰基经过科里-巴克什-柴田(Corey-Bakshi-Shibata, CBS)还原^[23]生成手性醇 **26**, 最后将双键转化为羧酸化合物 **27**, 再利用 Shiina 酯化完成 cyanolide A 的双内酯大环骨架的合成.

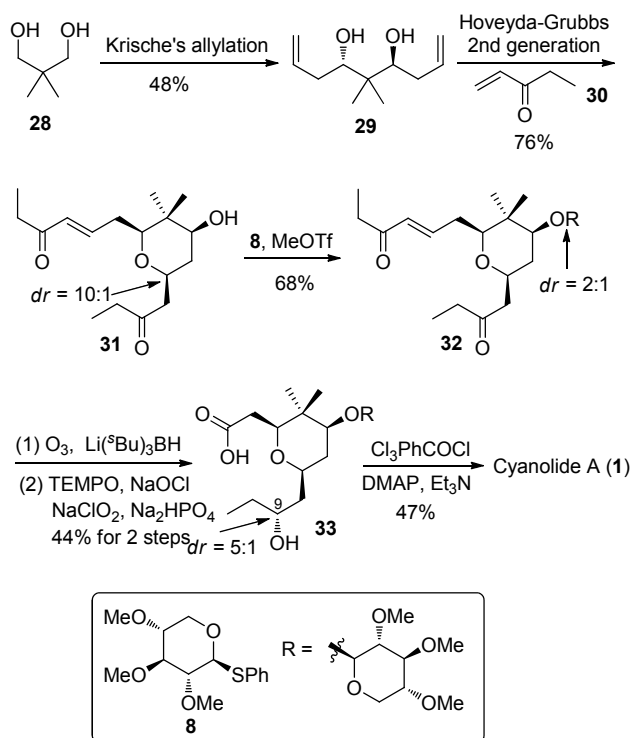


图式 3 Pabbaraja 小组 cyanolide A 双内酯大环骨架的合成

Scheme 3 Pabbaraja's synthesis of cyanolide A aglycone

1.1.4 Krische 的合成

Krische 课题组^[24]开发了一种基于铱催化的不对称烯丙基化反应, 与传统烯丙基化方法相比, 该反应可以直接对一级醇进行不对称烯丙基化反应. 2013 年, Krische 等^[12b]利用该反应完成了 cyanolide A 的全合成(Scheme 4). 以新戊二醇 **28** 为原料, 经过不对称烯丙基化反应制备 1,3-*anti* 二醇 **29**, 随后和乙基乙烯基酮 **30** 发生烯炔复分解^[25]串联氧杂迈克尔加成反应^[26], 由于分子的对称性, 可以得到唯一的四氢吡喃环化合物 **31**. 四氢吡喃环中的羟基与化合物 **8** 进行糖苷化反应生成 **32**. **32** 经过臭氧化反应生成的醛酮双羰基化合物发生三仲丁基硼氢化锂还原反应得到二醇化合物, 其中 C(9)位置的酮羰基以 5:1 立体选择性得到天然产物中所需的手性仲醇结构^[27]. 再将上述还原反应中制备的一级伯醇经过 2,2,6,6-四甲基哌啶-氧化物(TEMPO)氧化成为羧酸化合物 **33**, 最后经过 Yamaguchi 大环内酯化反应顺利得到天然产物 cyanolide A.



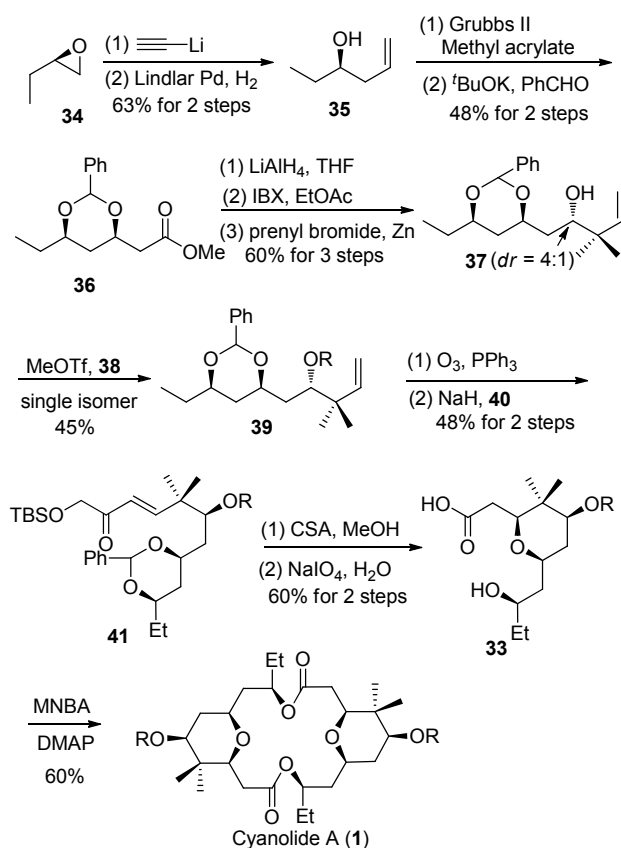
图式 4 Krische 小组 cyanolide A 的全合成
Scheme 4 Krische's total synthesis of cyanolide A

1.1.5 Bates 的合成

2014 年, Bates 课题组^[12i]利用氧杂迈克尔加成反应构筑了四氢吡喃环, 并完成了 cyanolide A 的全合成 (Scheme 5). 在碳链构筑方式和 1,3-*cis* 二羟基结构单元的制备中, 与 Jennings 小组的合成路线非常相似. 从 *R*-环氧丁烷开始, 经过开环反应和炔键还原生成烯丙醇 **35**, 随后发生烯炔复分解反应和分子内氧杂迈克尔加成反应, 构筑 1,3-*cis* 二羟基结构单元. 酯 **36** 经过四氢铝锂还原和 2-碘酰基苯甲酸 (IBX) 氧化转化为醛, 接着与 3,3-二甲基烯丙基溴发生 Barbier-type 反应, 以中等的立体选择性 (4:1) 得到化合物 **37**. 后者与 **38** 在路易斯酸下进行糖苷化反应, 得到单一的糖苷化合物 **39**. **39** 经过臭氧化反应生成的醛与磷酸酯 **40** 发生 Horner-Wittig 反应, 生成不饱和酮 **41**. **41** 在酸性条件下发生缩醛的水解以及氧杂迈克尔加成反应构筑四氢吡喃环, 同时脱除叔丁基二甲基硅烷生成 α -羟基酮. 随后利用高碘酸钠切断 α -羟基酮得到单体 **33**, 最后经由 Shiina 酯化完成 cyanolide A 的全合成.

1.1.6 Zhou 的合成

2019 年, 周其林等^[28]利用不对称催化加氢反应构筑了 C(5), C(7) 和 C(9) 三个手性羟基, 并利用氧杂迈克尔加成反应, 完成了 cyanolide A 双内酯大环骨架的合成 (Scheme 6)^[12j]. 首先利用催化剂 (Ra)-**43** 对 β -羰基酯进行催化加氢, 得到的羟基进行甲氧基甲基 (MOM) 保护得



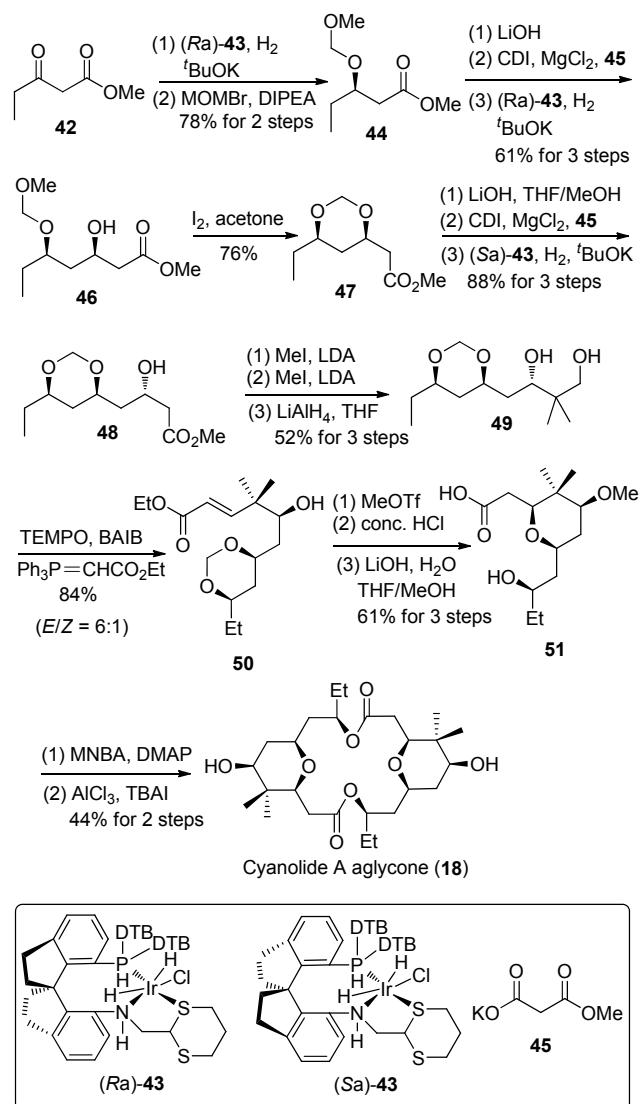
图式 5 Bates 小组 cyanolide A 的全合成
Scheme 5 Bates's total synthesis of cyanolide A

到化合物 **44**, 接着依次发生酯基水解、酯缩合反应和不对称催化加氢反应, 顺利制备了化合物 **46**. 在碘的丙酮溶液中, 先将 MOM 转化为缩甲醛, 再经过酯基水解、酯缩合反应和不对称催化加氢反应得到 β -羟基酯 **48**. **48** 经过两次甲基化反应和四氢铝锂还原生成 1,3-二醇 **49**. 通过选择性氧化伯醇和 Wittig 反应, 可以将二醇 **49** 转化为 α,β -不饱和酯 **50**. 羟基发生甲基化后在浓盐酸条件下发生缩甲醛的水解以及分子内氧杂迈克尔加成反应, 再经过酯基水解反应可以制备羧酸化合物 **51**. **51** 发生 Shiina 酯化反应生成的双内酯化合物在三氯化铝条件下发生甲基醚的分解^[30], 完成了 cyanolide A 双内酯大环骨架的合成.

1.2 氧鎓离子环化反应构筑四氢吡喃环

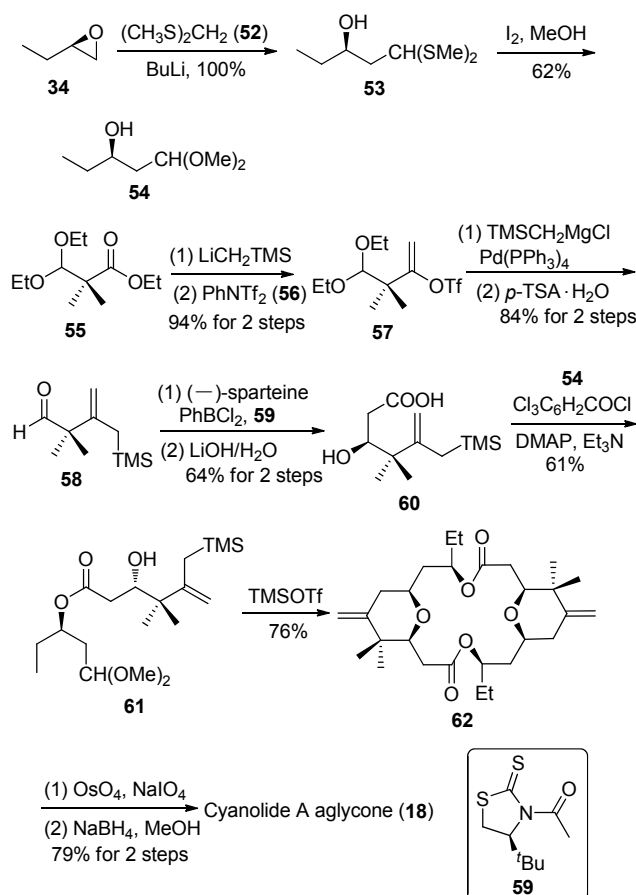
1.2.1 Rychnovsky 的第一代合成

2011 年, Rychnovsky 小组^[12e]利用无保护基合成策略完成了 cyanolide A 的大环内酯骨架合成, 以 Prins 环



图式 6 Zhou 小组 cyanolide A 双内酯大环骨架的合成
Scheme 6 Zhou's synthesis of cyanolide A aglycone

化反应构筑四氢吡喃环结构(Scheme 7). 从原料 *R*-环氧丁烷出发, 经缩硫醛开环环氧反应得到醇 **53**^[30], 随后, 缩硫醛结构在碘作用下发生氧化脱除, 转化为二甲氧基缩醛化合物 **54**. 在羧酸片段的构筑中, 起始原料 3,3-二乙氧基-2,2-二甲基丙酸乙酯(**55**)和三甲基硅基甲基锂试剂反应得到相应的甲基酮, 随后将甲基酮转化为三氟甲磺酸酯 **57**^[31]. 后者与三甲基硅基甲基格氏试剂发生 Kumada 偶联反应, 接着在酸性条件下将缩醛水解得到醛 **58**. (一)-Sparteine 诱导的不对称 aldol 反应和皂化反应顺利将醛 **58** 转变成 β -羟基羧酸化合物 **60**^[32]. 通过 Yamaguchi 酯化反应以中等的收率顺利将醇 **54** 和羧酸 **60** 连接起来. 酸催化的 Prins 环化反应在顺利构筑四氢吡喃环的同时生成双内酯大环骨架 **62**. 最后, 经过环外双键的氧化断裂^[33]以及底物控制的羰基还原反应, 完成 cyanolide A 双内酯大环骨架的合成.



图式 7 Rychnovsky 第一代 cyanolide A 双内酯大环骨架的合成

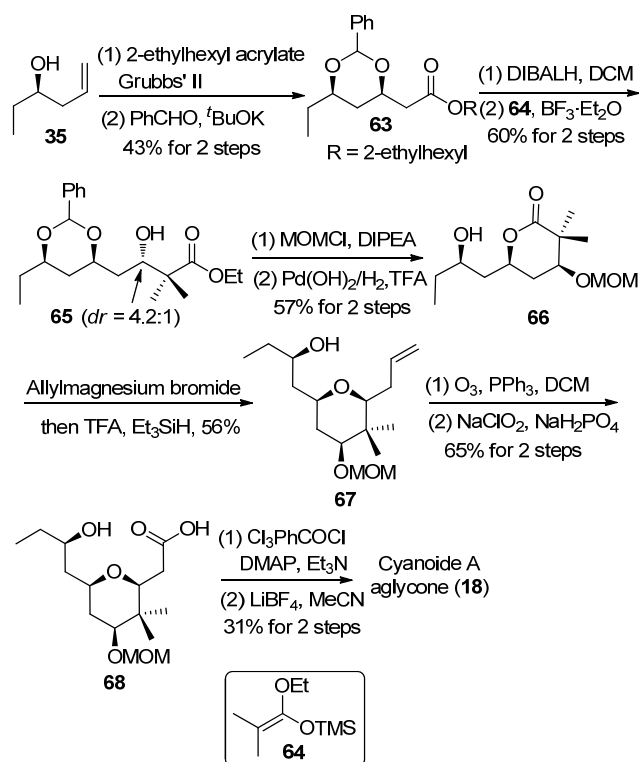
Scheme 7 Rychnovsky's first generation synthesis of cyanolide
A aglycone

1.2.2 Jennings 的合成

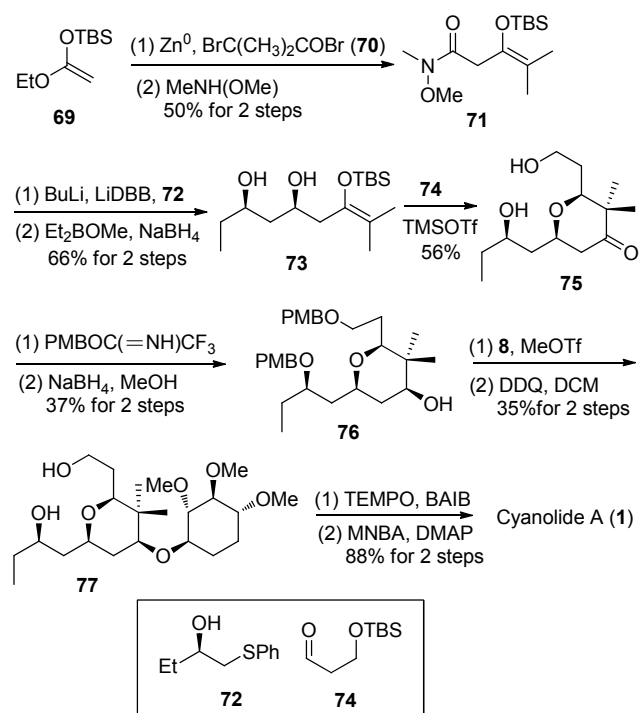
2011 年, Jennings 等^[12]利用氧鎢离子还原方法构筑四氢吡喃环结构, 并完成了 cyanolide A 大环骨架的合成 (Scheme 8). 从手性烯丙基型化合物 **35** 出发, 经过烯烃复分解反应和分子内氧杂迈克尔加成反应³⁴得到醇 **63**, 随后将其中的酯基转化为醛基, 接着与烯醇硅醚 **64** 发生 Mukaiyama-aldol 反应, 以 4.2 : 1 的非对映选择性完成了 C(5)手性羟基的构筑^[35]. 甲氧基甲基保护和催化加氢反应可以将碳链转化为内酯 **66**. 内酯 **66** 与烯丙基溴化镁反应生成的半缩酮在三氟乙酸和三乙基硅氢条件下发生氧鎢离子还原反应, 得到四氢吡喃 **67**. 末端双键经过臭氧化切断反应和 Pinnick 氧化反应转化为羧酸 **68**. 最后经过 Yamaguchi 大环内酯化反应及甲氧基甲基的脱除, 完成了 cyanolide A 双内酯大环骨架的合成.

1.2.3 Rychnovsky 的第二代合成

2013 年, Rychnovsky 等^[12g]基于本课题组开发的一种构筑四氢吡喃酮的方法, 对 cyanolide A 进行了第二次全合成研究(Scheme 9). 烯醇硅醚 **69** 与 2-甲基-2 溴丙酰



图式 8 Jennings 小组 cyanolide A 双内酯大环骨架的合成
Scheme 8 Jennings's synthesis of cyanolide A aglycone



图式 9 Rychnovsky's 第二代 cyanolide A 全合成
Scheme 9 Rychnovsky's second generation synthesis of cyanolide A

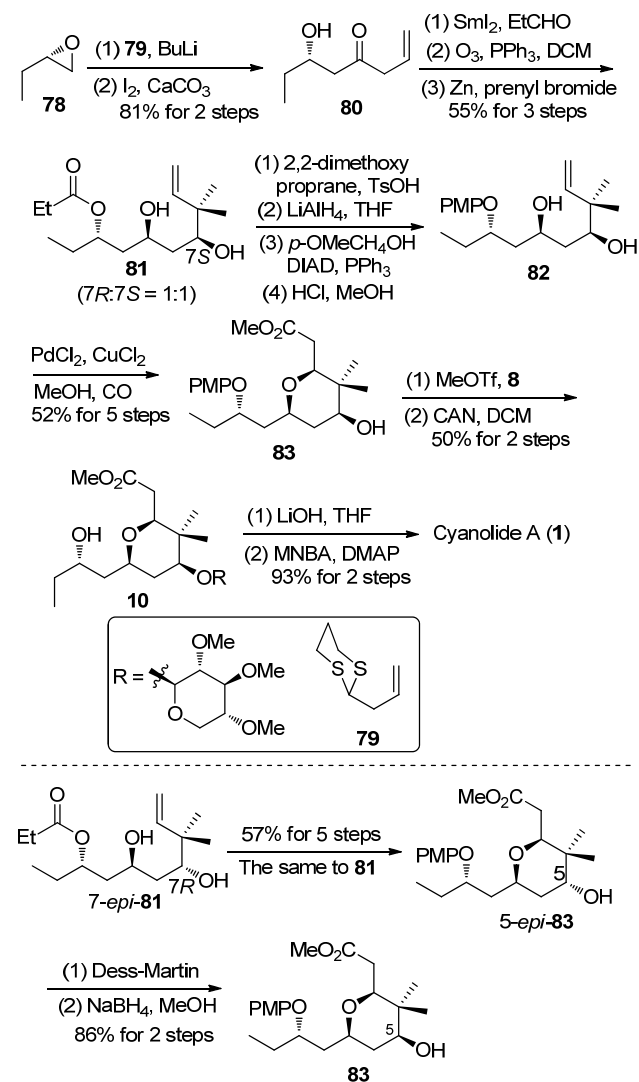
溴(70)反应生成 β,γ -不饱和酯后转化为 Weinreb 酰胺 71。苯基硫醚 72 在丁基锂作用下转变成锂试剂后与 Weinreb

酰胺(71)反应生成 β -羟基酮, 随后发生羰基不对称还原反应^[36]得到 1,3-*cis* 二醇 73。73 与醛 74 在路易斯酸条件下发生 Prins 类型的环化反应, 得到四氢吡喃酮 75。对羟基进行 PMB 保护后将酮羰基还原, 生成的化合物 76 与糖苷 8 发生糖苷化反应, 脱除 PMB 保护后得到的伯醇经过 TEMPO 氧化转化为羧酸, 再利用 Shiina 酯化构建双内酯大环骨架, 完成 cyanolide A 的全合成。

1.3 过渡金属催化的环化反应构筑四氢吡喃环

1.3.1 She 的合成

2011 年, 库学功课题组^[12c]利用钨催化的烷氧羰基化反应构筑四氢吡喃环, 完成了天然产物 cyanolide A 的全合成工作(Scheme 10)。S-环氧丁烷和噻烷 79 发生开环氧反应, 脱除噻烷保护后得到 β -羟基酮 80。 β -羟基酮 80 经过 Evans-Tishchenko 还原反应^[37]生成 1,3-*anti* 二醇,



图式 10 She 小组 cyanolide A 的全合成
Scheme 10 She's total synthesis of cyanolide A

接着发生双键臭氧化切断反应,生成的醛与 3,3-二甲基烯丙基溴发生 Barbier-type 反应^[38]得到化合物 **81**。将化合物 **81** 中的 1,3-二醇转化成缩丙酮,随后将丙酰基脱除后进行 C(9)位羟基的手性翻转,构建天然产物结构中所需的羟基手性,再利用盐酸水解缩丙酮后得到化合物 **82**。二醇化合物 **82** 发生钨催化的双键烷氧羰基化反应^[39],构筑四氢吡喃环结构,得到的 **83** 与糖苷 **8** 进行糖苷化反应后在硝酸铈铵条件下脱除 PMP^[40],生成化合物 **10**。最后经过酯基的水解和 Shiina 酯化反应,完成 cyanolide **A** 的全合成。在上述合成工作中,非对映异构体 7-*epi*-**81** 通过羟基的手性翻转可以转化化合物 **83**。

2 Cocosolide 的合成

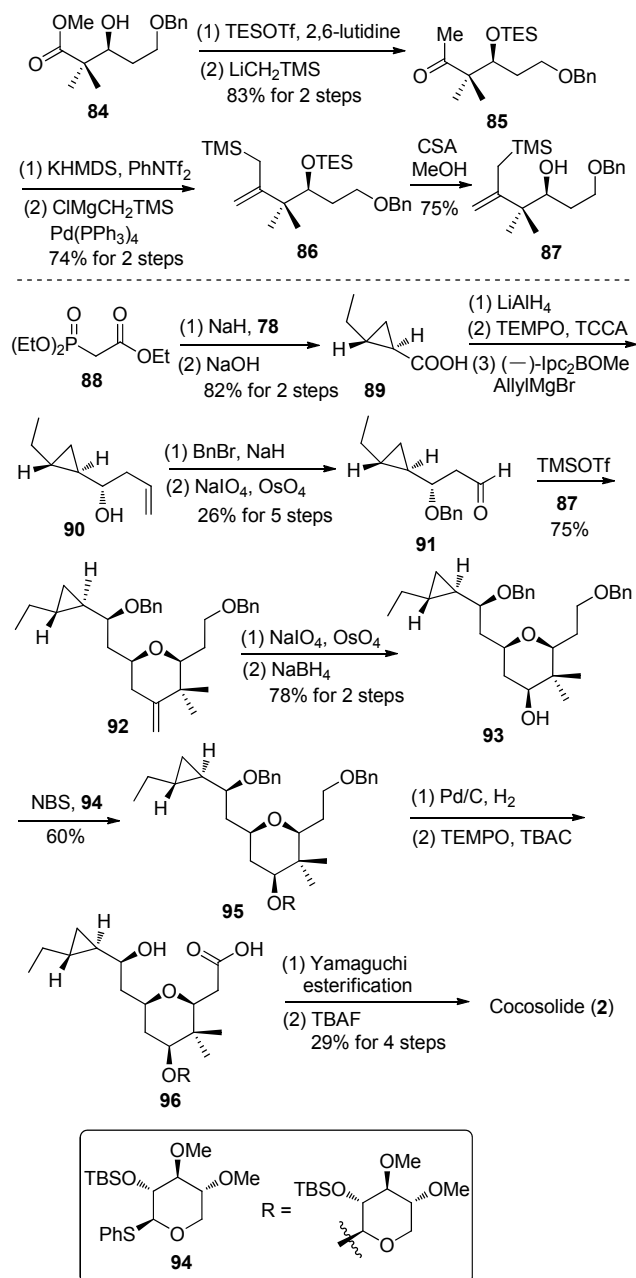
2.1 氧鎓离子环化反应构筑四氢吡喃环

2016 年, Ye 等^[13a]报道了 cocosolide 的分离,合成以及生物活性研究等工作,利用 Prins 环化反应构筑四氢吡喃环,以 Simmon-Smith 反应生成手性环丙烷结构,最后通过 Yamaguchi 大环内酯化反应完成合成工作 (Scheme 11)。在烯丙基硅烷 **87** 的制备中,与 Rychnovsky 小组在 cyanolide **A** 的合成工作中相似^[12e],主要利用 Kumada 偶联反应来完成。

β -羟基酯 **84**^[41]经过三乙基硅烷保护后与三甲基硅基甲基锂反应制备甲基酮 **85**,接着在双(三甲基硅基)氨基钾(KHMDS)中将甲基酮转化为三氟甲磺酸烯醇酯,然后与三甲基硅基甲基氯化镁发生 Kumada 偶联反应生成 **86**,最后通过樟脑磺酸(CSA)酸性条件解除三乙基硅烷保护,完成烯丙基硅烷 **87** 的制备。商业化的原料 **88** 和 *S*-环氧丁烷 **78** 发生 Simmon-Smith 反应的同时发生皂化反应,得到环丙基甲酸化合物 **89**^[42]。后者经过四氢铝锂还原、TEMPO 氧化和不对称烯丙基化反应生成烯丙醇化合物 **90**。接着发生羟基的苄基保护和末端双键的氧化断裂得到醛 **91**。醛 **91** 和烯丙基硅烷 **87** 在路易斯酸条件下发生 Prins 环化反应生成四氢吡喃化合物 **92**。环外双键氧化断裂成醛后,在低温下被硼氢化钠还原生成四氢吡喃醇 **93**。**93** 与糖苷 **94** 发生糖苷化反应,然后利用催化加氢脱除苄基,在 TEMPO 中进行选择性氧化,将一级醇转化为羧酸得到 **96**。最终经过 Yamaguchi 酯化反应和叔丁基二甲基硅烷保护基的脱除,完成 cocosolide 的全合成。

3 结论与展望

大环内酯作为一种重要的天然产物类型,广泛存在于海洋生物中。由于其结构复杂,通常具有多手性中心,尤其是多个手性羟基,在合成上有一定的难度,比如 leiodelide **A** 和 neopeltolide 等。因此尽管有些天然产物



图式 11 Ye 小组 cocosolide 的全合成。
Scheme 11 Ye's total synthesis of cocosolide

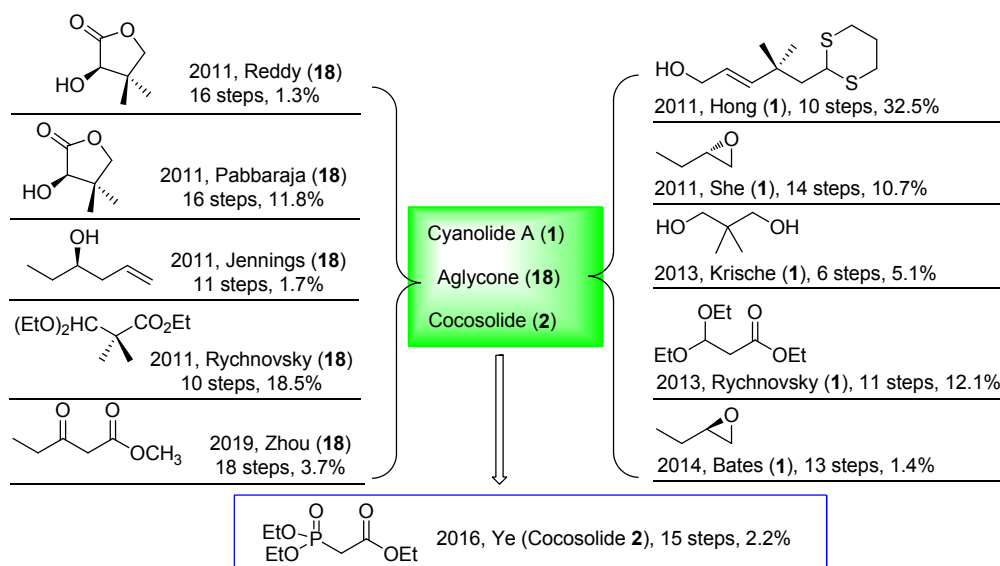
具有非常优秀的生理活性,但是研究进度依然非常缓慢^[43],成为临床药物还有很远的距离。对已知大环内酯化合物的结构进行修饰是制备新的大环内酯化合物的有效方法^[44],比如克拉霉素和阿奇霉素均是红霉素衍生物。与此同时,大环内酯类化合物通常很难通过生物发酵的方法制备,因此,从简单而廉价的原料开始,通过人工合成的方法是获取大环内酯的重要手段之一。自 2016 年 Meyers 等发表了利用模块合成大环内酯的方法后,该领域对大环内酯类天然产物及其衍生物的合成有了新的突破。

本文主要综述了具有高度结构相似性的对称双内

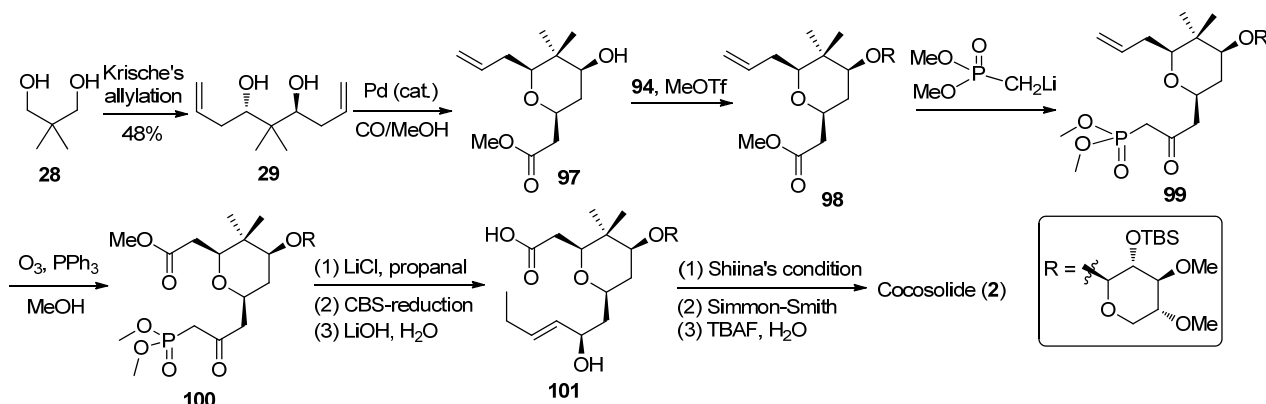
酯天然产物 cyanolide A 和 cocosolide 的合成工作, 并根据四氢吡喃环合成方法的不同(氧杂迈克尔加成, 氧鎓离子环化反应和过渡金属催化的环化反应等)进行分类描述. 到目前为止, 关于 cyanolide A 的合成有 10 篇文献报道, 而关于 cocosolide 则只有 1 篇(Scheme 12). 尽管有许多的合成研究报道, 但依然存在各种各样的问题. 如 Hong 小组的合成有步骤简短和产率较高等优点, 但起始原料需要经过一些复杂的步骤来制备. Krische 的合成策略是目前最为简短的, 但是合成产率较低, 并且在合成过程中只有中等偏下的立体选择性. Zhou 利用甲氧基甲醚进行 1,3-二羟基保护的方法, 尽管新颖, 但是合成步骤冗长, 合成效率并不好. 而在 cocosolide 的合成中, Ye 小组利用 Prins 环化反应和 Yamaguchi 大环内酯化反应完成它的首次合成, 但是产率较低. 因此, 关于 cyanolide A 和 cocosolide 及其类似结构化合物的合成有

必要进行更深入的研究.

基于对 cyanolide A 合成工作的深入研究和 cocosolide 的结构分析, 我们提出了针对 cocosolide 的合成方案. 如 Scheme 13 所示, 利用 Krische 不对称烯丙基化将新戊二醇转化为手性二醇化合物 **29**, 随后发生钌催化的双键烷氧羰基化反应制备四氢吡喃环 **97**, 由于二醇结构的对称性可以得到单一产物. 四氢吡喃环中的羟基与糖苷 **8** 发生糖苷化反应生成化合物 **98**. 甲基磷酸二甲酯锂盐可以将化合物 **98** 中的酯基转化为羰基得到 β -羰基磷酸酯 **99**, 接着末端双键在臭氧化条件下转化为酯基化合物 **100**. 化合物 **100** 依次经过 Horner-Wadsworth-Emmons 反应、CBS 还原反应以及酯基的水解反应得到大环内酯化前驱体羧酸化合物 **101**. 在 Shiina 酯化条件下发生大环化反应生成双内酯大环骨架, 再将其中的双键进行 Simmon-Smith 反应构筑手性



图式 12 Cyanolide A (**1**)和 cocosolide (**2**)的合成
Scheme 12 Synthesis of cyanolide A (**1**) and cocosolide (**2**)



图式 13 Cocosolide (**2**)的合成路线设计
Scheme 13 Synthetic plan for cocosolide (**2**)

环丙烷结构, 最后脱除硅烷保护完成天然产物 cocosolide 的不对称合成, 目前, 已经取得了一定的进展. 在后续研究中, 我们将围绕对称的双内酯大环骨架及相关化合物的合成展开进一步研究工作.

References

- [1] Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2016**, 79, 629.
- [2] Giordanetto, F.; Kihlberg, J. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 278.
- [3] McGuire, J. M.; Bunch, R. L.; Anderson, R. C.; Boaz, H. E.; Flynn, E. H.; Powell, H. M.; Smith, J. W. *Antibiot. Chemother.* **1952**, 2, 281.
- [4] Altmann, K.-H.; Gaugaz, F. Z.; Schiess, R. *Mol. Diversity* **2011**, 15, 383.
- [5] Seiple, I. B.; Zhang, Z. Y.; Jakubec, P.; Langlois-Mercier, A.; Wright, P. M.; Hog, D. T.; Yabu, K. Z.; Allu, S. R.; Fukuzaki, T.; Carlsen, P. N.; Kitamura, Y.; Zhou, X.; Condakes, M. L.; Szczypiński, F. T.; Green, W. D.; Myers, A. G. *Nature* **2016**, 533, 338.
- [6] Pereira, A. R.; McCue, C. F.; Gerwick, W. H. *J. Nat. Prod.* **2010**, 73, 217.
- [7] Gunaseker, S. P.; Li, Y.; Ratnayake, R.; Luo, D. M.; Lo, J.; Reibenspies, J. H.; Xu, Z. S.; Clare-Salzler, M. J.; Ye, T.; Paul, V. J.; Luesch, H. *Chem.-Eur. J.* **2016**, 22, 8158.
- [8] Rao, R. M.; Faulkner, D. J. *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 386.
- [9] Steinmann, P.; Keiser, J.; Bos, R.; Tanner, M.; Utzinger, J. *Lancet. Infect. Dis.* **2006**, 6, 411.
- [10] Chitsulo, L.; Engels, D.; Montresor, A.; Savioli, L. *Acta Trop.* **2000**, 77, 41.
- [11] World Health Organization *Report of the Scientific Working Group Meeting on Schistosomiasis*, Geneva, Switzerland, November 14~16, **2005**.
- [12] (a) Hong, J.; Kim, H. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2880.
(b) Hajare, A. K.; Ravikumar, V.; Khaleel, S.; Bhuniya, D.; Reddy, D. S. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 963.
(c) Yang, Z.; Xie, X.; Jing, P.; Zhao, G.; Zheng, J.; Zhao, C.; She, X. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 984.
(d) Pabbaraja, S.; Satyanarayana, K.; Ganganna, B.; Yadav, J. S. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1922.
(e) Gesinski, M. R.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 9727.
(f) Sharpe, R. J.; Jennings, M. P. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 8027.
(g) Tay, G. C.; Gesinski, M. R.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4536.
(h) Waldeck, A. R.; Krische, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 4470.
(i) Bates, R. W.; Lek, T. G. *Synthesis* **2014**, 46, 1731.
(j) Che, W.; Li, Y. Z.; Liu, J. C.; Zhu, S. F.; Xie, J. H.; Zhou, Q. L. *Org. Lett.* **2019**, 21, 2369.
- [13] (a) Lee, K.; Lanier, M. L.; Kwak, J. H.; Kim, H.; Hong, J. Y. *Nat. Prod. Rep.* **2016**, 33, 1393.
(b) Ye, T.; Xu, Z.; Li, Y.; Luesch, H.; Paul, V. J.; Gunasekera, S. P. *CN 105884843*, **2016**.
(c) Luesch, H.; Paul, V. J.; Gunasekera, S. *WO 2017152099*, **2017**.
- [14] Armesto, D.; Horspool, W. M.; Gallego, M. G.; Aggarbeitia, A. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 163.
- [15] Mohapatra, D. K.; Das, P. P.; Reddy, D. S.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5941.
- [16] Barry, C. S.; Bushby, N.; Charmant, J. P. H.; Elsworth, J. D.; Harding, J. R.; Willis, C. L. *Chem. Commun.* **2005**, 5097.
- [17] (a) Nugent, W. A. *Chem. Commun.* **1999**, 1369.
(b) Chen, Y. K.; Lurain, A. E.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12225.
- [18] Shiina, I.; Kubota, M.; Oshiumi, H.; Hashizume, M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1822.
- [19] Ball, M.; Baron, A.; Bradshaw, B.; Omori, H.; MacCormick, S.; Thomas, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8737.
- [20] Liu, J.; Yang, J. H.; Ko, C.; Hsung, R. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6121.
- [21] Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989.
- [22] Crimmins, M. T.; Emmitte, K. A. *Org. Lett.* **1999**, 1, 2029.
- [23] Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551.
- [24] (a) Bower, J. F.; Kim, I. S.; Patman, R. L.; Krische, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 48, 34.
(b) Patman, R. L.; Bower, J. F.; Kim, I. S.; Krische, M. J. *Alldrichim. Acta* **2008**, 41, 95.
(c) Han, S. B.; Kim, I. S.; Krische, M. J. *Chem. Commun.* **2009**, 7278.
- [25] Fuwa, H.; Noto, K.; Sasaki, M. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1820.
- [26] Fuwa, H. *Heterocycles* **2012**, 85, 1255.
- [27] Pirrung, M. C.; Kenney, P. M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2335.
- [28] (a) Che, W.; Wen, D. C.; Zhu, S. F.; Zhou, Q. L. *Org. Lett.* **2018**, 20, 3305.
(b) Bao, D. H.; Wu, H. L.; Liu, C.-L.; Xie, J. H.; Zhou, Q. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 8791.
- [29] Sun, J.; Dong, Y.; Cao, L.; Wang, X.; Wang, S.; Hu, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8932.
- [30] Schaus, S. E.; Brandes, B. D.; Larrow, J. F.; Tokunaga, M.; Hansen, K. B.; Gould, A. E.; Furrow, M. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1307.
- [31] Nicolaou, K. C.; Li, A.; Edmonds, D. J.; Tria, S.; Ellery, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 16905.
- [32] Zhang, Y.; Sammakia, T. J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6262.
- [33] VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 1973.
- [34] (a) Evans, D. A.; Gauchet-Prunet, J. A. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 2446.
(b) Rotulo-Sims, D.; Prunet, J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4147.
- [35] Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4322.
- [36] Narasaka, K.; Pai, F. C. *Tetrahedron* **1984**, 40, 2233.
- [37] Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6447.
- [38] Petrier, C.; Luche, J. L. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 910.
- [39] White, J. D.; Hong, J.; Robarge, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1463.
- [40] Gao, D.; O'Doherty, G. A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9932.
- [41] Reiff, E. A.; Nair, S. K.; Henri, J. T.; Greiner, J. F.; Reddy, B. S.; Chakrasali, R.; David, S. A.; Chiu, T.-L.; Amin, E. A.; Himes, R. H.; Vander Velde, D. G.; Georg, G. I. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 86.
- [42] (a) Armstrong, A.; Scutt, J. N. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2331.
(b) Armstrong, A.; Scutt, J. N. *Chem. Commun.* **2004**, 510.
(c) Delhay, L.; Merschaert, A.; Delbeke, P.; Briúne, W. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 11, 689.
(d) Bray, C. D.; Minicone, F. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5867.
(e) Kumar, P.; Dubey, A.; Harbindu, A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 6987.
- [43] (a) Ren, R. G.; Mao, Z. Y.; Wei, B. G.; Lin, G. G. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 2313 (in Chinese).
(任荣国, 毛卓亚, 魏邦国, 林国强, 有机化学, **2015**, 35, 2313.)
(b) Yu, J. F.; Feng, R. K.; Yang, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, 37, 2526 (in Chinese).
(于江帆, 冯若昆, 杨震, 有机化学, **2017**, 37, 2526.)
- [44] Shi, D. X.; Feng, X.; Zhuang, X. L.; Chai, H. X.; Liu, T.; Zhang, Q.; Li, J. R. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 2543 (in Chinese).
(史大昕, 冯雪, 庄晓磊, 柴洪新, 刘霆, 张奇, 李加荣, 有机化学, **2014**, 34, 2543.)

(Zhao, C.)