

本文引用:李欢欢,张钰,刘兆敏,等.真菌来源的苯酞类活性天然产物的全合成进展[J].新乡医学院学报,2015,32(5):461-465,469.

【综述】

真菌来源的苯酞类活性天然产物的全合成进展

李欢欢¹, 张钰², 刘兆敏¹, 白素平¹, 房立真¹

(1.新乡医学院药学院,河南 新乡 453003;2.石河子大学药学院,新疆 石河子 832003)

摘要: 来源于真菌的苯酞类天然产物具有广泛的生物活性,逐渐成为具有新颖骨架和独特作用机制的化学药物的分子库。此家族化合物的全合成是进行深入研究的基础,也是新药研发的重要环节。本文就已报道的真菌来源的苯酞类天然产物的全合成方法做一综述。

关键词: 真菌;苯酞类;天然产物;全合成;研究进展

中图分类号: Q949.32 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2015)05-0461-06

真菌广泛分布于自然界^[1],在完成基础生命活动的过程中,生成了结构新颖的天然产物^[2]。来源于真菌的小分子天然产物大多有着良好的生物活性^[3],从强效毒素到植物生长促进剂以及治病救人的药物中都有它们的身影^[4]。诺华公司的麦考酚酸钠肠溶片以及罗氏的吗替麦考酚酯均以具有苯酞母体结构的霉酚酸为先导化合物^[5]。同时,苯酞类天然产物自18世纪发现以来,因其广泛的生物活性,尤其在治疗循环系统和心脑血管疾病方面有着突出的效果,一直备受关注^[6]。真菌来源的苯酞类天然产物不仅在数量上日益增加,而且许多产物具有独特活性,如NG-121具有抗阿尔茨海默病活性,Concentricolide和Fuscinarin具有抗人类免疫缺陷病毒活性,Basidifferquinone C可以诱导漏斗状孔菌结实体的形成等,苯酞类家族逐渐成为新型药物的重要分子库。天然产物的全合成一方面可以突破天然材料的限制,另一方面也可以合成出一些活性更强、毒性更低的衍生物,进一步丰富药物分子库^[7]。本文综述了近40a来真菌来源的苯酞类天然产物的全合成研究进展,根据构建苯酞的 γ -内酯环的关键反应将全合成分为如下5类。

1 邻位具有功能性官能团的芳香酸类中间体的分子内酯化策略

最简单的苯酞,被认为是由相应的 γ -羟基羧酸分子内酯化而来的。很多来源于真菌的苯酞类天然

产物全合成都基于此思路,采用2-(羟甲基)-苯甲酸及其衍生物来合成苯酞类化合物。在真菌来源的苯酞类天然产物全合成中,一般先由官能团转化来获得关键中间体苯甲酸衍生物,然后通过酸碱催化以及一些串联反应闭环得到苯酞。3-位无取代基团的苯酞类天然产物NG-121酚甲醚合成便采用此方法。同时,此方法也适用于3-位有取代基团的苯酞类天然产物,Chang等^[8]应用此策略巧妙地构建出3-位具有手性烷基侧链的(+)-R-Concentricolide。

1.1 NG-121 酚甲醚的全合成 Singh等^[9]报道了NG-121酚甲醚的合成(图1),为NG-121的全合成打下基础,其构建苯酞骨架的关键步骤是(2S,3R)-2-(4,8-二甲基-3,7-二烯辛烷)-N,N-二乙基-5-甲氧基-3-甲氧甲基-2-甲基色满-7-酰胺-8-苯甲醛的酰胺基和醛基在NaBH₃CN的作用下进行分子内酯环化,进而全合成出天然产物NG-121的酚甲醚。将起始化合物4-溴-3,5-二羟基苯的酚羟基先进行不对称保护,再引入酰胺基,与具有富电子酚醛段的法尼基单元的底物进行Stille偶联反应,脱甲氧甲基保护基团,接着进行法尼基链的羟基定向选择性环氧化,得到具有区域选择性和对映选择性中间体(2S,3R)-2-(4,8-二甲基-3,7-二烯辛烷)-N,N-二乙基-3-羟基-5-甲氧基-2-甲基色满-7-苯酰胺,用甲氧甲基保护羟基,然后利用金属的邻位效应在苯环上引入醛基,最后用NaBH₃CN进行还原性内酯化,再脱去保护,得到NG-121酚甲醚。

1.2 (+)-R-Concentricolide 的全合成 Chang等^[8]在(+)-R-Concentricolide全合成中构建具有手性侧链的苯酞母环骨架采用了手性苄醇衍生物相邻位官能团内酯化的策略(图2)。2-碘苯酚与N,N-二乙基氯甲酰胺成酯,接着进行邻位Fries重排,在亚铜和钯的催化下使其和三甲基乙炔基硅进行So-

DOI:10.7683/xyxyxb.2015.05.025

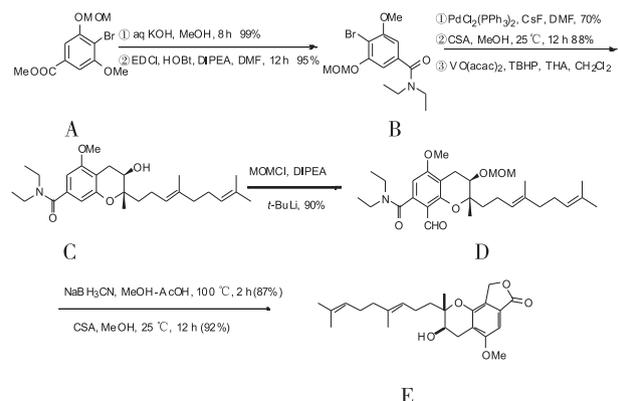
收稿日期:2014-12-29

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81172952)

作者简介:李欢欢(1992-),男,河南灵宝人,硕士研究生在读,主要从事小分子药物修饰和改造研究。

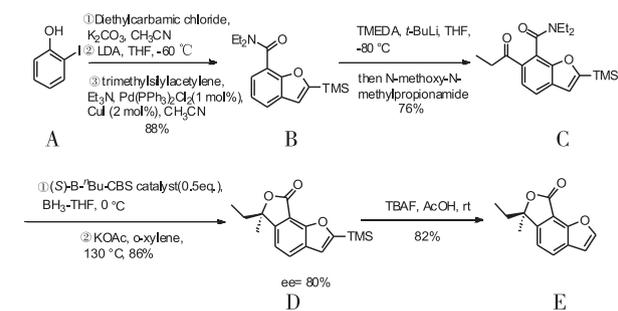
通信作者:房立真(1972-),男,河南信阳人,博士,副教授,硕士研究生导师,主要从事药物分子设计与合成研究;E-mail:2002flz@163.com。

nogashira 偶联反应,得到关键中间体 N,N-二乙基-2-三甲基硅烷基-7-酰胺基-苯并呋喃; t-BuLi-TMEDA 使其邻位金属化,接着加入 N-甲氧基-N-甲基丙酰胺,引入丙酰基,得到中间体 N,N-二乙基-2-三甲基硅烷基-6-丙酰基-7-酰胺基-苯并呋喃。根据中间体的结构,选择性的采用(S)-n-Bu-CBS 催化剂,并对其进行手性还原得到相应的手性醇,环合得到具有手性侧链的苯酞内酯母环结构,最后用四丁基氟化铵脱甲硅基得到(+)-R-Concentricolide。



A:3-甲氧基-5-甲氧基-4-溴苯甲酸甲酯; B:N,N-二乙基-3-甲氧基-5-甲氧基-4-溴苯酰胺; C:(2S,3R)-2-(4,8-二甲基-3,7-二烯辛烷)-N,N-二乙基-羧基-5-甲氧基-2-甲基色满-7-苯酰胺; D:(2S,3R)-2-(4,8-二甲基-3,7-二烯辛烷)-N,N-二乙基-5-甲氧基-3-甲氧基-2-甲基色满-7-酰胺-8-苯甲酰; E:NG-121 酚甲醚。

图1 NG-121 酚甲醚的全合成



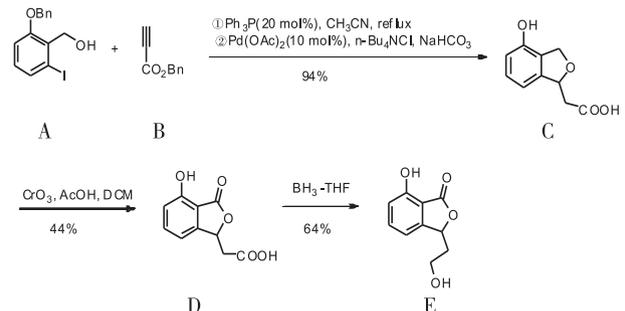
A:邻碘苯酚; B:N,N-二乙基-2-三甲基硅烷基-7-酰胺基-苯并呋喃; C:N,N-二乙基-2-三甲基硅烷基-6-丙酰基-7-酰胺基-苯并呋喃; D:(+)-R-2-三甲基硅烷基炭球菌素; E:(+)-R-concentricolide。

图2 (+)-R-concentricolide 的全合成

2 二氢异苯并呋喃类中间体的氧化策略

选择性催化氧化二氢异苯并呋喃及其衍生物也可用于苯酞的合成。本反应使用的氧化剂包括CrO₃、氯铬酸吡啶盐(PCC)、NaClO₂等^[10]。此法简单且适用性好,可分为二氢异苯并呋喃苄位的氧化以及二氢异苯并呋喃苄醇基的氧化,(±)-Isoochracinic Acid 和 Fuscinarin 的全合成分别采用了这2种方法。

2.1 (±)-Isoochracinic Acid 及 Isoochracinol 的全合成 Fan 等^[11]在合成(±)-Isoochracinic Acid 时采用了二氢异苯并呋喃苄位的氧化来构建苯酞内酯环(图3)。首先,邻碘苄醇和缺电子的炔烃在 Ph₃P、Pd(OAc)₂、n-Bu₄NCl 的条件下发生 Michael-Heck 串联反应生成二氢异苯并呋喃类核心中间体 2-(1,3-二氢-4-羟基异苯并呋喃)乙酸,然后用 CrO₃ 来氧化苄位,构建出内酯环并全合成(±)-Isoochracinic Acid,再用 BH₃-THF 还原羧基得到 Isoochracinol。



A:2-苄氧基-6-碘苄醇; B:丙炔酸苄酯; C:2-(1,3-二氢-4-羟基异苯并呋喃)乙酸; D:(±)-Isoochracinic Acid; E:Isoochracinol。

图3 (±)-Isoochracinic Acid 及 Isoochracinol 的全合成

2.2 Fuscinarin 的全合成

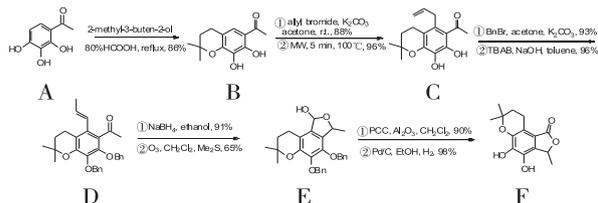
Fuscinarin 的全合成(图4)中构建苯酞内酯环所采用的是二氢异苯并呋喃苄位醇基的氧化。Du 等^[12]以没食子苯乙酮为起始化合物,将其与 2-甲基-3-丁烯-2-醇反应构建具有二氢吡喃环的中间体 7,8-二羟基-2,2-二甲基色满并苯乙酮,然后通过微波辅助的克莱森重排反应得到中间体 5-丙基-7,8-二羟基-2,2-二甲基色满并苯乙酮,在碱性条件下,用相转移催化剂,异构成更稳定的反式 β-甲基苯乙烯。接着用硼氢化钠还原羰基成羟基,通过烯烃的臭氧化反应得到具有内半缩醛结构的关键中间体 2,2,7-三甲基-5-羟基-8,9-二苄氧基苯并呋喃色满,最后经过 PCC 氧化, Pd/C 加氢得到终产物 Fuscinarin。

3 苯甲酰胺类中间体的邻位定向金属化策略

邻位定向金属化反应是基于芳香族亲电取代反应的一种变化反应,苯环上含有杂原子的取代基时,用有机锂化合物进行金属化,锂可以被诱导到这些取代基的邻位,形成芳基锂化合物中间体,亲电试剂与芳基锂化合物中间体作用,仅在定向金属化基团的邻位发生取代。形成醛酮后,再由酸催化或者热反应进行酯化,从而合成苯酞类目标产物的基本骨架,这也是合成苯酞类天然产物的常见方法。Basidifferquinone C 和(+)-Aigialospirol 便采用这种策略。

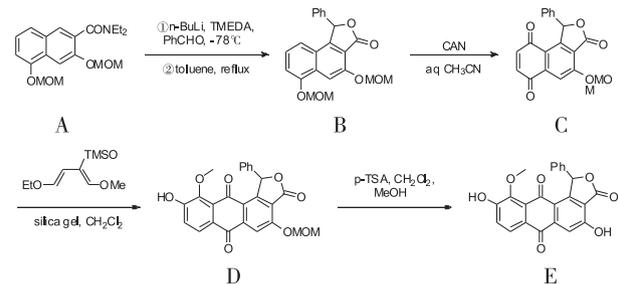
3.1 Basidifferquinone C 的全合成 Takikawa

等^[13]采用邻位定向金属化反应来构建苯醌基本骨架,通过4步反应便合成了 Basidifferquinone C(图5)。借助酰胺基可以定向介导邻位锂化的作用,采用正丁基锂对 N,N-二乙基-3,5-双(甲氧甲氧基)-2-萘甲酰胺的萘甲酰胺邻位进行锂化,然后加入苯甲醛淬灭,甲苯回流条件下构建出苯醌结构的中间体 1-苯基-4,6-双(甲氧甲氧基)萘并呋喃酮。然后,用硝酸铈铵(CAN)对其定量氧化得到 1-苯基-4-甲氧甲氧基-3,6,9-三羰基萘并呋喃酮,紧接着采用狄尔斯-阿尔德反应,选择性去保护得到 Basidifferquinone C。



A: 没食子苯乙酮; B: 7,8-二羟基-2,2-二甲基色满环并苯乙酮; C: 5-丙烯基-7,8-二羟基-2,2-二甲基色满环并苯乙酮; D: 5-异丙烯基-7,8-二苯氧基-2,2-二甲基色满环并苯乙酮; E: 2,2,7-三甲基-5-羟基-8,9-二苯氧基萘并呋喃色满; F: Fusicarinin。

图4 Fusicarinin的全合成



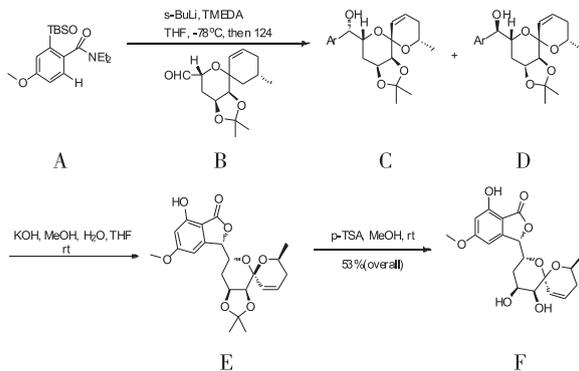
A: N,N-二乙基-3,5-双(甲氧甲氧基)-2-萘甲酰胺; B: 1-苯基-4,6-双(甲氧甲氧基)萘并呋喃酮; C: 1-苯基-4-甲氧甲氧基-3,6,9-三羰基萘并呋喃酮; D: 9-羟基-10-甲氧基-4-(甲氧甲氧基)-1-苯基萘并[1,2-C]呋喃-3,6,11(1H)-三酮; E: Basidifferquinone C。

图5 Basidifferquinone C的全合成

3.2 (+)-Aigialospirol的全合成 Figueroa等^[14]

报道了(+)-Aigialospirol的全合成,其构建苯醌母环结构的关键步骤也是由酰胺基介导的定向邻位锂化(图6)。以(S)-缩水甘油为起始物,通过关环复分解反应(RCM),经过12个步骤得到具有手性醛基的(3aS,5'S,6R,7aS)-2,2,5'三甲基-3a,6,7,7a四氢螺[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-C]吡喃4,1'环己[2]烯]-6-甲醛。4-甲氧基-2-叔丁基二甲基硅基氧苯酰胺和(3aS,5'S,6R,7aS)-2,2,5'三甲基-3a,6,7,7a四氢螺[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-C]吡喃4,1'环己[2]烯]-6-甲醛反应生成非对映体 N,N-二乙基-2-((S)-羟基((2'S,3aS,6R,6'S,7aS)-2,2,6'三甲基-3a,5',6,6',7,7a-六氢[[1,3]二氧杂环戊烯

并[4,5-C]吡喃4,2'-吡喃]-6-基)甲基)-4-甲氧基-2-叔丁基二甲基硅基氧苯酰胺和 N,N-二乙基-2-((R)-羟基((2'S,3aS,6R,6'S,7aS)-2,2,6'三甲基-3a,5',6,6',7,7a-六氢[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-C]吡喃4,2'-吡喃]-6-基)甲基)-4-甲氧基-2-叔丁基二甲基硅基氧苯酰胺。N,N-二乙基-2-((S)-羟基((2'S,3aS,6R,6'S,7aS)-2,2,6'三甲基-3a,5',6,6',7,7a-六氢[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-C]吡喃4,2'-吡喃]-6-基)甲基)-4-甲氧基-2-叔丁基二甲基硅基氧苯酰胺在碱性条件下直接水解得到 Aigialospirol 丙缩酮,同时,在此条件 N,N-二乙基-2-((R)-羟基((2'S,3aS,6R,6'S,7aS)-2,2,6'三甲基-3a,5',6,6',7,7a-六氢[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-C]吡喃4,2'-吡喃]-6-基)甲基)-4-甲氧基-2-叔丁基二甲基硅基氧苯酰胺在碱性条件下直接水解得到 Aigialospirol 丙缩酮,同时,在此条件 N,N-二乙基-2-((S)-羟基((2'S,3aS,6R,6'S,7aS)-2,2,6'三甲基-3a,5',6,6',7,7a-六氢[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-C]吡喃4,2'-吡喃]-6-基)甲基)-4-甲氧基-2-叔丁基二甲基硅基氧苯酰胺,进而水解得到 Aigialospirol 丙缩酮,即这2种同分异构的醇可以得到单一苯醌类中间体 N,N-二乙基-2-((R)-羟基((2'S,3aS,6R,6'S,7aS)-2,2,6'三甲基-3a,5',6,6',7,7a-六氢[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-C]吡喃4,2'-吡喃]-6-基)甲基)-4-甲氧基-2-叔丁基二甲基硅基氧苯酰胺。最终 Aigialospirol 丙缩酮以对甲苯磺酸为催化剂在甲醇溶液中进行去缩酮反应得到终产物(+)-Aigialospirol。



A: 4-甲氧基-2-叔丁基二甲基硅基氧苯酰胺; B: (3aS,5'S,6R,7aS)-2,2,5'三甲基-3a,6,7,7a四氢螺[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-C]吡喃4,1'环己[2]烯]-6-甲醛; C: N,N-二乙基-2-((S)-羟基((2'S,3aS,6R,6'S,7aS)-2,2,6'三甲基-3a,5',6,6',7,7a-六氢[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-C]吡喃4,2'-吡喃]-6-基)甲基)-4-甲氧基-2-叔丁基二甲基硅基氧苯酰胺; D: N,N-二乙基-2-((R)-羟基((2'S,3aS,6R,6'S,7aS)-2,2,6'三甲基-3a,5',6,6',7,7a-六氢[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-C]吡喃4,2'-吡喃]-6-基)甲基)-4-甲氧基-2-叔丁基二甲基硅基氧苯酰胺; E: Aigialospirol 丙缩酮; F: (+)-Aigialospirol。

图6 (+)-Aigialospirol的全合成

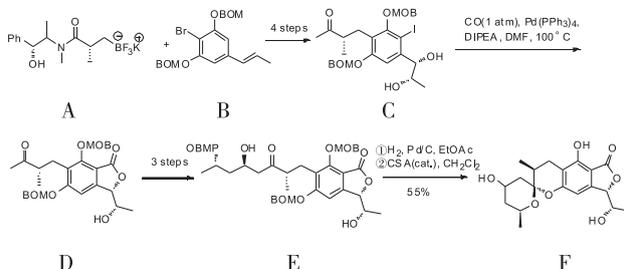
4 环合羰基化策略

羰基化反应是有机化合物分子中引入羰基的重要反应,可将其应用到苯酐类天然产物的全合成,通过先羰基化然后再与其苯环邻位的苄醇基进行环合,得到苯酐的内酯环骨架。在全合成的路线中,一般先合成相对应芳基卤化物,钯催化剂易于对 C-X 键进行氧化加成从而形成钯-碳键,然后 CO 插入其中,实现羰基的引入,同时进行分子内串联反应,环合得到苯酐内酯环。此反应所采用的催化体系一般包括卤代烃/三氟甲磺酸酯、CO 气体、碱性环境下的钯催化剂。螺缩酮结构的苯酐 Virgatolide B 以及霉酚酸的全合成便采用了钯催化的环合羰基化策略。

4.1 Virgatolide B 的全合成 2013 年, Hume 等^[15]首次报道具有螺缩酮结构的苯酐 Virgatolide B 的全合成路线(图 7),其关键步骤是中间体(S)-4-(4-((1S,2S)-1,2-二羟基丙基)-2,6-二苄氧基甲氧基-3-碘苯基)-3-甲基-2-丁酮通过分子内的区域选择性环合羰基化得到关键中间体(S)-3-((S)-1-羟基乙基)-6-((S)-2-甲基-3-氧代丁基)-5,7-二苄氧基甲氧基苯酐。具有 2 个手性中心的三氟化硼钾盐胺类化合物((2S)-3-((1R-3-甲基-1-羟基-1-苯丙基)(甲基)氨基)-2-甲基-3-氧代丙基)三氟化硼钾和溴代芳烃 3,5-二苄氧基甲氧基-4-溴苯丙烯先经过钯催化的 Suzuki 偶联反应,再经过一系列官能团转变得到多手性化合物(S)-4-(4-((1S,2S)-1,2-二羟基丙基)-2,6-二苄氧基甲氧基-3-碘苯基)-3-甲基-2-丁酮,其由钯催化环合以 75% 的产率得到手性苯酐(S)-3-((S)-1-羟基乙基)-6-((S)-2-甲基-3-氧代丁基)-5,7-二苄氧基甲氧基苯酐,利用羟醛反应构造侧链得到(S)-3-((S)-1-羟基乙基)-6-((S)-2-甲基-4-羟基-6-丁炔二醇丙氧基-3-氧代辛基)-5,7-二苄氧基甲氧基苯酐,具有优秀的非对映选择性。最后,先氢解,再用 CSA 催化螺缩酮化反应从而得到 Virgatolide B。Virgatolide B 的分子内氢键是具有良好的区域选择性的螺缩酮化的内在因素。

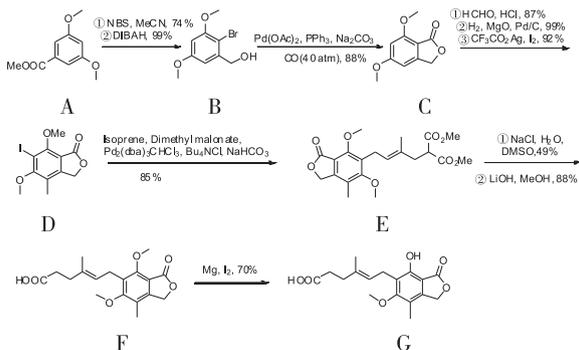
4.2 霉酚酸的全合成 Lee 等^[16]报道的霉酚酸全合成路线中(图 8),其关键中间体 5,7-二甲氧基-1(3 氢)-苯酐是由 2-溴-3,5-二甲氧基-苯甲醇经过钯催化的环合羰基化得到的。Lee 以 3,5-二甲氧基苯甲酸为原料,用 NBS 进行溴化,以二异丁基氢化铝为还原剂还原酯成醇,以醋酸钯、三苯基磷为催化剂,高压下再与一氧化碳反应得到具有苯酐骨架的中间体 5,7-二甲氧基-1(3 氢)-苯酐,接着进行氯甲基化,然后用钯炭和氧化镁进行还原,在三氟乙酸银

的作用下与碘反应生成 6-碘-5,7-二甲氧基-4-甲基-1(3 氢)-苯酐,以中间体 6-碘-5,7-二甲氧基-4-甲基-1(3 氢)-苯酐、异戊二烯、丙二酸二甲酯为原料,在 Pd₂(dba)₃CHCl₃、四丁基氯化铵催化下反应生成化合物 E-二甲基-2-(4-(4,6-二甲氧基-7-甲基-3-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃)-2-甲基丁-2-烯)丙二酸二乙酯,然后经脱羧、酯水解、选择性脱甲基得到霉酚酸。



A: ((2S)-3-((1R-3-甲基-1-羟基-1-苯丙基)(甲基)氨基)-2-甲基-3-氧代丙基)三氟化硼钾; B: 3,5-二苄氧基甲氧基-4-溴苯丙烯; C: (S)-4-(4-((1S,2S)-1,2-二羟基丙基)-2,6-二苄氧基甲氧基-3-碘苯基)-3-甲基-2-丁酮; D: (S)-3-((S)-1-羟基乙基)-6-((S)-2-甲基-3-氧代丁基)-5,7-二苄氧基甲氧基苯酐; E: (S)-3-((S)-1-羟基乙基)-6-((S)-2-甲基-4-羟基-6-丁炔二醇丙氧基-3-氧代辛基)-5,7-二苄氧基甲氧基苯酐; F: Virgatolide B。

图 7 Virgatolide B 的全合成



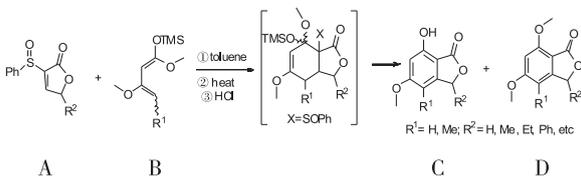
A: 3,5-二甲氧基苯甲酸; B: 2-溴-3,5-二甲氧基-苯甲醇; C: 5,7-二甲氧基-1(3 氢)-苯酐; D: 6-碘-5,7-二甲氧基-4-甲基-1(3 氢)-苯酐; E: E-二甲基-2-(4-(4,6-二甲氧基-7-甲基-3-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃)-2-甲基丁-2-烯)丙二酸二乙酯; F: 4-甲基-5,7-二甲氧基-6-(3 甲基-3-己烯酸)苯酐; G: 霉酚酸。

图 8 霉酚酸的全合成

5 环加成策略

真菌来源的苯酐类天然产物的全合成策略主要是以苯环为核心构建呋喃环,也可以采用狄尔斯-阿尔德反应以及其他环加成反应一步构建苯并呋喃环。Watanabe 等^[17]报道了通过呋喃酮类化合物发生分子间的 Diels-Alder 反应(图 9)来构建苯酐骨架,即 3-(苯亚磺酰基)呋喃酮和 1,3-二甲氧基-1-三甲基硅氧烷-1,3-二烯炔先发生 Diels-Alder 反应,再通过加热消除苯亚磺酰基团,最终得到苯酐。苯酐类天然产物 Concentricolide 的消旋全合成和霉酚酸

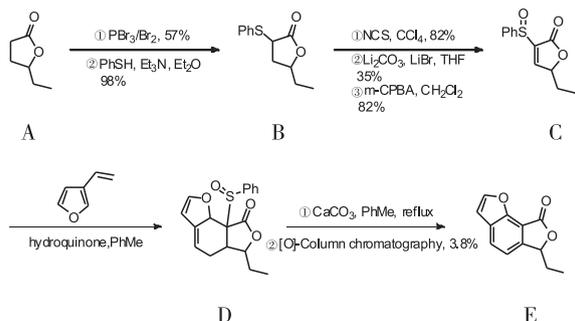
的全合成便应用了这一策略。



A: 3-(苯亚磺酰基)呋喃酮; B: 1,3-二甲氧基-1-三甲基硅烷氧基-1,3-二烯炔; C: 5-羟基-7-甲氧基苯酞; D: 5,7-二甲氧基苯酞。

图9 Diels-Alder反应

5.1 Concentricolide 的消旋全合成 Fang等^[18]以 γ -己内酯为起始化合物首次完成了 Concentricolide 的外消旋全合成(图10)。其核心步骤是中间体2(5H)-呋喃酮和乙烯呋喃通过 Diels-Alder 反应构建 Concentricolide 的骨架。首先对 γ -己内酯进行溴化,随后与苯硫酚进行亲核取代反应得到3-苯硫基的衍生物3-苯硫基己内酯,再通过卤代,消除反应以及氧化反应得到2(5H)-呋喃酮的关键类似物5-乙基-3-(苯亚磺酰基)呋喃酮,接着,5-乙基-3-(苯亚磺酰基)呋喃酮与乙烯呋喃进行狄尔斯-阿尔德反应得到苯亚磺酰基炭球菌素,接着在无水甲苯中与碳酸钙搅拌回流脱去 PhSOH,进一步氧化并芳构化得到外消旋的 Concentricolide(图10E)。

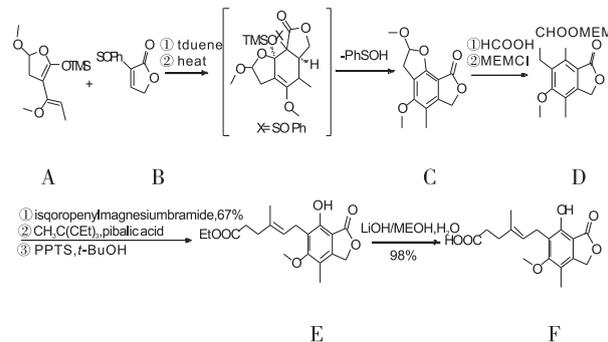


A: 4-己内酯; B: 3-苯硫基己内酯; C: 5-乙基-3-(苯亚磺酰基)呋喃酮; D: 苯亚磺酰基炭球菌素; E: Concentricolide。

图10 Concentricolide 的消旋全合成

5.2 霉酚酸的全合成 有关研究所报道的霉酚酸的全合成中(图11),其关键步骤是2-(1-甲氧基丙烯)-4-甲氧基-1-三甲基硅烷氧基呋喃和3-(苯亚磺酰基)呋喃酮发生 Diels-Alder 反应构建霉酚酸的苯酞内酯环结构^[19]。其以5-甲氧基-2(3H)-二氢呋喃酮为原料,经六甲基二硅氨基锂脱质子后,与丙酰氯反应,再与原甲酸三甲酯在浓硫酸催化下反应得烯醇甲醚,再经 LDA 催化与三甲基硅烷反应得2-(1-甲氧基丙烯)-4-甲氧基-1-三甲基硅烷氧基呋喃。2-(1-甲氧基丙烯)-4-甲氧基-1-三甲基硅烷氧基呋喃与3-(苯亚磺酰基)呋喃酮在甲苯中发生[4+2]环加成得4-甲基-5,6-二甲氧基[1,2-b]呋喃苯酞,接着在甲酸作用下将缩醛水解,然后经2-甲氧基乙

氧基氯甲烷(MEM-Cl)保护酚羟基得到4-甲基-6-乙酰基-5-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基甲烷氧)苯,接着在 -40°C 下,和2-丙烯溴化镁反应,接着在新戊酸-二甲苯溶液中,与原乙酸三乙酯在 135°C 下进行反应,然后用对甲苯磺酸吡啶盐脱保护得霉酚酸乙酯,最后在氢氧化锂溶液中水解侧链酯得霉酚酸。



A: 2-(1-甲氧基丙烯)-4-甲氧基-1-三甲基硅烷氧基呋喃; B: 3-(苯亚磺酰基)呋喃酮; C: 4-甲基-5,6-二甲氧基[1,2-b]呋喃苯酞; D: 4-甲基-6-乙酰基-5-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基甲烷氧)苯酞; E: 霉酚酸乙酯; F: 霉酚酸。

图11 霉酚酸的全合成

6 结语

真菌来源的苯酞类化合物以独特的生物活性引起药物化学家的广泛关注,有关的全合成报道也日益增多。近几十年来,本家族化合物的全合成策略,尤其是具有螺缩酮结构、多手性中心的苯酞类天然产物 Virgatolide B 及 (+)-Aigialospirol 的全合成已取得长足的进展。此外,各种新颖的催化剂、氧化剂、还原剂等试剂已广泛应用于此类化合物的全合成。然而,现有的全合成技术仍不能满足工业化生产的要求,如霉酚酸从发现至今,已发展多种合成策略,可依旧有着耗时长、成本高、经济效益差等缺点。可见,真菌来源的苯酞类天然产物的全合成研究远未结束,仍有待进一步丰富和发展。

参考文献:

- [1] Huffnagle G B, Noverr M C. The emerging world of the fungal microbiome[J]. *Trends Microbiol*, 2013, 21(7): 334-341.
- [2] Fox E M, Howlett B J. Secondary metabolism: regulation and role in fungal biology[J]. *Curr Opin Microbiol*, 2008, 11(6): 481-487.
- [3] Zhang D, Ge H, Zou J H, et al. Periconianone A, a new 6/6/6 carbocyclic sesquiterpenoid from endophytic fungus *Periconia* sp. with neural anti-inflammatory activity[J]. *Org Lett*, 2014, 16(5): 1410-1413.
- [4] Misiek M, Hoffmeister D. Fungal genetics, genomics, and secondary metabolites in pharmaceutical sciences[J]. *Planta Med*, 2007, 73(2): 103-115.

- [13] Bhasin T S, Sharma S, Manjari M, *et al.* Changes in megakaryocytes in cases of thrombocytopenia; bone marrow aspiration and biopsy analysis[J]. *J Clin Diagn Res*, 2013, 7(3):473-479.
- [14] Meyer O, Herzig E, Salama A. Platelet kinetics in idiopathic thrombocytopenic purpura patients treated with thrombopoietin receptor agonists[J]. *Transfus Med Hemother*, 2012, 39(1):5-8.
- [15] Jernäs M, Hou Y, Strömberg Céline F, *et al.* Differences in gene expression and cytokine levels between newly diagnosed and chronic pediatric ITP[J]. *Blood*, 2013, 122(10):1789-1792.
- [16] Pehlivan M, Okan V, Sever T, *et al.* Investigation of TNF-alpha, TGF-beta 1, IL-10, IL-6, INF-gamma, MBL, GPIA, and IL1A gene polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Platelets*, 2011, 22(8):588-595.
- [17] Makhlof M M, Elhamid S M. Expression of IL-4 (VNTR intron 3) and IL-10(-627) genes polymorphisms in childhood immune thrombocytopenic purpura[J]. *Lab Med*, 2014, 45(3):211-219.
- [18] Eyada T K, Farawela H M, Khorshied M M, *et al.* FcγR II a and FcγR III a genetic polymorphisms in a group of pediatric immune thrombocytopenic purpura in Egypt[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2012, 23(1):64-68.
- [19] 刘俊庆, 杨林花, 陈秀花, 等. BAFF 启动子-871 C/T 基因多态性在 ITP 患者中的意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2010, 18(3):690-693.
- [20] 陶洁, 杨铭, 陈钟, 等. DNA 甲基化在成人特发性血小板减少性紫癜发病机制中的作用[J]. *中华内科学杂志*, 2012, 49(3):208-212.
- [21] Yi P, Melnyk S, Pogribna M, *et al.* Increase in plasma homocysteine associated with parallel increases in plasma Sadenosylhomocysteine and lymphocyte DNA hypomethylation[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(38):29318-29323.
- [22] Zhang Z, Deng C, Lu Q, *et al.* Age-dependent DNA methylation changes in the ITGAL(CD11a) promoter[J]. *Mech Ageing Dev*, 2002, 123(9):1257-1268.

(本文编辑:王 燕)

(上接第 465 页)

- [5] Cholewinski G, Malachowska-Ugarte M, Dzierzbicka K. The chemistry of mycophenolic acid-synthesis and modifications towards desired biological activity[J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(18):1926-1941.
- [6] Garcia M L, Kaczowski G J. Targeting the inward-rectifier potassium channel ROMK in cardiovascular disease [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2014, 15:1-6.
- [7] O' Connor C J, Beckmann H S, Spring D R. Diversity-oriented synthesis: producing chemical tools for dissecting biology [J]. *Chem Soc Rev*, 2012, 41(12):4444-4456.
- [8] Chang C W, Chein R J. Absolute configuration of anti-HIV-1 agent (-)-concentricolide; total synthesis of (+)-(-R)-concentricolide [J]. *J Org Chem*, 2011, 76(10):4154-4157.
- [9] Singh M, Argade N P. Synthetic studies towards NG-121; diastereoselective synthesis of NG-121 methyl ether[J]. *Synthesis*, 2012, 44(24):3797-3804.
- [10] Cui L Q, Liu K, Zhang C. Effective oxidation of benzylic and alkane C-H bonds catalyzed by sodium *o*-iodobenzenesulfonate with Oxone as a terminal oxidant under phase-transfer conditions[J]. *Org Biomol Chem*, 2011, 9(7):2258-2265.
- [11] Fan Y, Kwon O. Phosphine/palladium-catalyzed syntheses of alkylidene phthalans, 3-deoxyisochracinic acid, isochracinic acid, and isochracinol [J]. *Org Lett*, 2012, 14(13):3264-3267.
- [12] Du C, Li L Q, Da S J, *et al.* A versatile approach for the total syntheses of fuscinarin and fuscins [J]. *Chin J Chem*, 2008, 26(4):693-698.
- [13] Takikawa H, Hashimoto T, Matsuura M, *et al.* Synthetic studies on basidifferquinones: the first synthesis of (±)-basidifferquinone C [J]. *Tetrahedron Lett*, 2008, 49(14):2258-2261.
- [14] Figueroa R, Hsung R P, Guevarra C C. An enantioselective total synthesis of (+)-Aigialospirol [J]. *Org Lett*, 2007, 9(23):4857-4859.
- [15] Hume P A, Furkert D P, Brimble M A. Total synthesis of virgatalide B [J]. *Org Lett*, 2013, 15(17):4588-4591.
- [16] Lee Y, Fujiwara Y, Ujita K, *et al.* Syntheses of mycophenolic acid and its analogs by palladium methodology [J]. *B Chem Soc Jpn*, 2001, 74(8):1437-1443.
- [17] Watanabe M, Tsukazaki M, Hamada Y, *et al.* An efficient synthesis of phthalides by diels-alder reaction of sulfur-substituted furanones with silyloxydienes; a formal synthesis of mycophenolic acid [J]. *Chem Pharm Bull*, 1989, 37(11):2948-2951.
- [18] Fang L Z, Liu J K. First synthesis of racemic concentricolide, an anti-HIV-1 agent isolated from the fungus *Daldinia concentrica* [J]. *Heterocycles*, 2009, 78(8):2107-2113.
- [19] de la Cruz R A, Talamás F X, Vázquez A, *et al.* Total synthesis of mycophenolic acid [J]. *Can J Chem*, 1997, 75(6):641-645.

(本文编辑:李胜利)