炔基吡喃酮的环异构化合成酚类化合物

关正辉* 祝海涛

(西北大学化学与材料科学学院 西安 710127)

Deconstructive Reorganization of Alkynyl Pyranones for the Synthesis of Phenols

Guan, Zhenghui* Zhu, Haitao

(Department of Chemistry & Materials Science, Northwest University, Xi'an 710127)

酚类化合物在医药、农药以及日用化学品等领域具有重要的应用, 其中羟基苯并呋喃是许多天然产物和生物活性分子的结构骨架. 如 Scheme 1 所示, 天然产物 Coumestrol 具有抗癌、调节精神紊乱等多种生物活性; Liphagal 是人类 PI3K 信号通路的调节子, 有望用于自身免疫疾病、心血管疾病和癌症等的治疗; BNC1005 可抑制微管蛋白的聚集, 防止肿瘤细胞扩散, 并已进入治疗血管瘤的 II 期临床试验^[1~3]. 然而, 由于酚羟基具有一定的酸性且易被氧化, 羟基苯并呋喃的合成仍是有机合成中具有挑战性的研究课题.

近年来, 华南理工大学祝诗发课题组^[4]利用炔基吡喃酮的环异构化过程合成酚类化合物方面取得了重要进展. 2018 年, 他们以天然麦芽酚(Maltol)和曲酸(Kojic acid)为原料, 发展了吡喃酮的新型去芳构化串联克莱森

重排反应, 实现了多取代水杨醛类化合物的快速构建, 并以此方法为关键步骤合成了天然产物棉酚(Gossypol)和半棉酚(Hemigossypol)(Scheme 2). 通过对反应机理的深入研究和对反应条件的调控, 他们^[5]进而实现了含酚羟基多环骨架的高效合成, 同时还提出了新型 12 电子 Mobius 芳香过渡态反应模型.

最近, 针对羟基苯并呋喃合成中的挑战性, 基于他们提出的氧化态转移策略, 祝诗发课题组^[6]发展了路易斯酸催化炔基吡喃酮的环异构化新反应. 该反应以炔基麦芽酚和炔基曲酸等为原料, 以三氟甲磺酸铜为催化剂、四氢呋喃为溶剂, 在 60~100 °C 下即可高效进行. 机理研究表明, α -炔基吡喃酮首先在铜盐的催化下发生 5-endo-dig 环化得到关键活性中间体呋喃并吡喃鎓盐, 该中间体经水解或醇解、分子内羟醛缩合和脱水消除等

图式 1 具有多羟基苯并呋喃结构的天然产物和候选药物例举
Scheme 1 polyphenolic compounds with biological activities

* Corresponding author. E-mail: guanzh@nwnu.edu.cn. Published online March 23, 2020.

图式 2 麦芽酚和曲酸的转化及炔基吡喃酮环异构化合成多酚

Scheme 2 Synthesis of polyphenol from pyranones

转化, 最终生成环异构化产物多羟基苯并呋喃 **III** (Scheme 2).

由于温和的反应条件和良好的官能团兼容性, 该方法可以实现 4-, 5-, 6-, 7-单或双羟基取代苯并呋喃的高效、高选择性合成(共 72 个实例), 为羟基苯并呋喃的化学合成提供了直接和通用的新方法. 以此方法学为基础, 作者还实现了 10 个多羟基苯并呋喃类活性天然产物的集群式全合成. 另外, 特别需要指出的是, 作者还以自己发展的新方法为关键步骤, 以 72% 的产率合成了复杂天然产物 8-*epi*-Liphagal 的关键中间体 2-取代 5,6-二羟基苯并呋喃, 进而实现了该天然产物的形式全合成 (Scheme 2).

总之, 祝诗发课题组针对多羟基酚合成中的挑战, 利用氧化态转移策略, 巧妙地发展了路易斯酸催化吡喃酮的环异构化合成多羟基苯并呋喃的新反应. 该反应以

易得的天然麦芽酚和曲酸为原料, 具有条件温和、官能团兼容性好、底物适用性广和原子经济性高等优点, 为多羟基苯并呋喃类天然产物和生物活性化合物的化学合成提供了新颖、绿色和高效的方法.

References

- [1] Thuy, N. T. T.; Lee, J.-E.; Yoo, H.; Cho, M. N. *J. Nat. Prod.* **2019**, 82, 3025.
- [2] Flynn, B. L.; Gill, G. S.; Grobelny, D. W.; Chaplin, J. H.; Paul, D.; Leske, A. F.; Lavranos, T. C.; Chalmers, D. K.; Charman, S. A.; Kostewicz, E.; Shackelford, D. M.; Morizzi, J.; Hamel, E.; Jung, M. K.; Kremmidiotis, G. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 6014.
- [3] Hajduk, P. J. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6972.
- [4] Cao, T.; Kong, Y.; Luo, K.; Chen, L.; Zhu, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 8702.
- [5] Cao, T.; Chen, L.; Zhu, S. *Org. Lett.* **2019**, 21, 90.
- [6] Zhang, L.; Cao, T.; Jiang, H.; Zhu, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 4670.

(Zhao, C.)