抗病毒活性二萜 Wickerols A 和 B 的简洁合成

宋梦龙 史 勇*

(云南大学化学科学与工程学院 昆明 650091)

Concise Synthesis of Wickerols A and B

Song, Menglong Shi, Yong*

(School of Chemical Science and Technology, Yunnan University, Kunming 650091)

全合成是有机化学中各种新反应、概念、方面和策略的综合测试平台, 往往聚集着有机化学研究丰富多彩的成果. 针对结构新奇且活性独特的天然产物的全合成兼具科学和实用价值, 一方面, 挑战新结构是化学家兴趣所在, 也是学科持续发展的动力, 另一方面, 天然产物是药物分子的重要来源^[1], 快速合成能力是新药创制的物质基础. 为满足新药研发中对化合物种类和数量的需求, 合成化学家需发展出简洁、高效的合成策略来快速制备多个天然产物及其类似物. 近年来, 国内研究者报道了许多漂亮的天然产物全合成, 在合成挑战性分子上展现出惊人的高效率, 中国科学院上海有机化学研究所桂敬汉课题组^[2]近期完成的抗病毒活性二萜 wickerols A (1)和 B (2)全合成就是一个优秀案例.

Wickerols A 和 B 由 Ōmura 和 Shiomi 等^[3,4]从真菌 *Trichoderma atroviride* FKI-3849 中提取得到, 后来, 季乃云等^[5]也在海洋红藻表生真菌 *Trichoderma koningiopsis* Y10-2 中分离到 wickerol A, 但给出的旋光方向与先前报道的相反. Ōmura 等发现 wickerol A 具有极高的

抗甲型 H1N1 流感病毒活性, 而仅在 C-8 位多一个羟基的 wickerol B 活性则相差近 70 倍, 研究还表明, wickerols 的作用机理可能不同于标准的抗病毒药物. 深入的活性及构效关系研究需要全合成来提供样品.

从结构上看, wickerols 具有高度拥挤的 6/5/6/6 碳环骨架, 有两个季碳手性中心和四个叔碳手性中心, 与 C 环桥连的 D 环采取船式构象, 存在较大的结构张力, 此外, 分子的氧化态低, 官能团少, 在合成上极具挑战性. 此前有两个合成研究见诸报道^[6,7], 仅 Trauner 等于 2017 年完成了 wickerol A 的全合成, 他们以 4 和 5 经 Jung Diels-Alder 反应快速构筑了 ABD 三环骨架, 再经一系列转化搭建 C 环和引入余下的两个甲基, 由于合成中部分位置的立体化学需要调整, 总步骤达 29 步, 整体效率不高.

桂敬汉等敏锐地发现了甾体工业原料谷内酯(3, sitolactone)与 wickerols 结构上的相似性, 3 是微生物降解植物甾醇除去支链和 A 环的产物, 目前被用于生产 19-去甲甾体激素药物. 谷内酯具有 wickerols 中特征的 5/6 反式并环且角甲基构型一致, 其中三个官能团分别处于不同的氧化态(羟基、酮羰基和酯羰基), 方便区分并作为构筑目标分子 A 环和 D 环的抓手. 作者以谷内酯为原料发展了一条高效的发散式合成路线.

合成过程如 Scheme 1 所示, 谷内酯的环戊酮结构经 Saegusa-Ito 氧化脱氢和 Luche 还原得烯丙醇, 内酯则经甲基锂加成后直接乙酰化得中间体 6. 在二碘化钐介导下, 6 以分子内酮-烯丙酯的还原环化反应高立体选择性地以所需的构型形成 C(2a)—C(3)键, 关上 A 环, 再经“一锅法”氢化 C(1)—C(2)双键并水解 C-11 位的乙酸酯得到二醇 7, 以五步反应完成三环骨架结构的构建.

* Corresponding author. E-mail: yshi@ynu.edu.cn. Published online April 8, 2020.

图式 1 二萜 wickerol A 和 B 的简洁全合成

Scheme 1 Concise total synthesis of diterpenes wickerols A and B

高张力 D 环是合成难点, 作者采取通过烯醇巴豆基醚的 Claisen 重排形成 C(5a)—C(6)键, 而后以分子内烷基化和 aldol 缩合关环分别合成 wickerols A 和 B 的策略. IBX 氧化 7 的 C-11 羟基并脱氢, 所得不饱和酮此时只能在 C-5a 方向烯醇化, 与巴豆基溴醚化得 8. 经条件优化, 作者发现添加二异丙基乙基胺后, 烯醇醚 8 在质子溶剂乙二醇中加热, 可顺利发生 Claisen 重排, 经椅式过渡态以优异的收率和立体选择性连接 C(5a)—C(6)键. 接着, 锂氨选择性还原产物 9 的不饱和双键, 再将 C(7)—C(8)双键经硼氢化氧化转化为羟基, 即得到发散式合成的共同中间体 10.

将 10 的 C-8 羟基碘代, C-11 酮转化为烯醇硅醚后, 在银盐促进下以较好的收率实现了 α 碳的烷基化, 建立了船式张力环给出 11. 紧接着, 以 Takai-Utimoto 烯化、Simmons-Smith 环丙烷化及催化氢化三步反应将 C-11 酮转化为偕二甲基, 完成 wickerol A 的合成. 氧化 10 的末端羟基为醛, 在较强的酸性下发生分子内羟醛缩合关 D 环, 用同样三步反应引入偕二甲基单元, 完成 wickerol B 的合成. Wickerol B 合成样品与天然产物数据一致, 而 A 的合成样品的数据与季乃云和 Trauner 报道的数据一致, 但与 Ōmura 报道的旋光方向相反. 为解决这一冲突, 作者联系 Ōmura 等, 通过对照天然及合成样品的电子圆二色谱, 确认了 wickerol A 的绝对构型无误,

但报道的旋光符号有误这一事实.

综上所述, 作者通过合理选择起始原料和巧妙设计路线, 发展了一条高效的发散式合成路线, 以总计 16 和 15 步反应完成了 wickerols A 和 B 的全合成. 原料谷内酯的所有碳原子都得以保留, 官能团也得到了充分的利用; 二碘化钐介导的酮-烯丙酯还原环化反应以及 Claisen 重排分别高立体选择性地形成两个关键的碳碳键, 奠定了合成的基础. 此外, 本合成路线具有一定的灵活性, 经微调后可制备一些天然产物的类似物, 为该化合物可能的活性与构效关系研究提供样品支持.

References

- [1] Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 770.
- [2] Deng, J.-C.; Ning, Y.-H.; Tian, H.-L.; Gui, J.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 4690.
- [3] Ōmura, S.; Shiomi, K.; Masuma, R.; Ui, H.; Nagai, T.; Yamada, H. *WO 2009116604*, **2009**.
- [4] Yamamoto, T.; Izumi, N.; Ui, H.; Sueki, A.; Masuma, R.; Nonaka, K.; Hirose, T.; Sunazuka, T.; Nagai, T.; Yamada, H.; Ōmura, S.; Shiomi, K. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9267.
- [5] Liang, X.-R.; Miao, F.-P.; Song, Y.-P.; Guo, Z.-Y.; Ji, N.-Y. *Chem. Bioeng.* **2016**, *33*, 32 (in Chinese). (梁小蕊, 苗凤萍, 宋银平, 郭占勇, 季乃云, 化学与生物工程, **2016**, *33*, 32.)
- [6] Kwong Jia Ye, D.; Richard, J.-A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2183.
- [7] Liu, S.-A.; Trauner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9491.

(Zhao, C.)