对映贝壳杉烷二萜类天然产物的集成式全合成

闵 龙 李闯创*

(南方科技大学化学系 深圳 518055)

Collective Total Synthesis of *ent*-Kaurane Diterpenoids

Min, Long Li, Chuang-Chuang*

(Department of Chemistry, Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518055)

天然产物全合成在过去的一个世纪极大地推动了有机化学的发展, 以其独特的魅力成为一门长盛不衰的学科。进入二十一世纪, 通过对化学反应和合成策略的创新, 进而发现和创造更加高效简洁的合成路线, 从而达到或者接近“理想合成”^[1], 这一使命成为摆在有机合成化学家面前的新课题, 也是天然产物全合成得以可持续发展的要义和内涵。

国际理论和应用化学联合会(IUPAC)于 1999 年将贝壳杉烯(*kaurene*)定义为贝壳杉烷型二萜类天然产物的基本母核结构^[2](Scheme 1a)。经过近半个世纪的发展, 目前已经分离得到超过 1300 种贝壳杉烷型二萜类天然产物, 大部分都是以贝壳杉烯的对映体(*ent*-*kaurene*)为母核结构^[3]。由于这类天然产物具有新颖独特的结构和多样的生物活性, 吸引了一大批国内外有机合成化学家的持续关注和全合成研究。

具有 6/6/6/5-四环骨架并包含一个独特的[3.2.1]桥环体系的对映-贝壳杉烷型二萜类天然产物达数百种, 近年来, 国内外有机合成化学家不断挑战和勇于创新, 完成了许多高效的此类天然产物的全合成^[4]。然而, 相对于分离的此类天然产物的数量, 已被全合成的天然产物仍然是极少数。因此, 开发高效和普适的全合成策略, 进而合成一系列的该家族天然产物及其结构类似物, 为后续新药创制打下坚实的物质基础, 成为一项重大而紧迫的课题。

近日, 北京大学化学与分子工程学院雷晓光课题组^[5]报道了一种新颖和高效的构建对映-贝壳杉烷类四环骨架的合成策略, 进而集成式地完成了天然产物 *ent*-1 α -hydroxykauran-12-one (1), 12-oxo-9,11-dehydrokaurane (2) 和 12 α -hydroxy-9,11-dehydrokaurane (4) 的简洁全合成(Scheme 1b)。该二萜类天然产物的合成难点

图式 1 对映贝壳杉烯结构和代表性对映贝壳杉烷二萜类天然产物及其合成设计思想

Scheme 1 *ent*-Kaurane structure and representative *ent*-kauranoids and synthetic design

在于[3.2.1]桥环体系的构建, 以往的策略主要是在全合成的中后期进行合成, 这势必会对整个全合成的效率造成影响。作者提出了在全合成的早期构建四环骨架和[3.2.1]桥环体系的新的视角, 实现这一合成设计思想是基于北京大学余志祥课题组发现的 Yu-[3+2+1]环加成反应^[6]和钨介导的环烯化反应的两步合成策略(Scheme

* Corresponding author. E-mail: ccli@sustech.edu.cn. Published online August 4, 2020.

1c).

合成路线如 Scheme 2 所示, 从商业可得的烯酮化合物 **7** 开始, 首先经过一个铜试剂的 1,4-加成反应得到化合物 **9**, 然后与高碘试剂 **10** (TMS-EBX) 在碱性条件下发生区域选择性的亲碘炔基化反应得到 Yu-[3+2+1] 反应前体化合物 **11**. 经过大量的条件筛选和优化, 作者发现用 10 mol% 的二聚体铑催化剂 ($[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$) 在一个大气压的 CO 条件下, 以中等收率 (52%) 和较好的非对映选择性 ($dr=5.8:1$) 得到 6/6/6-三环化合物 **12**. 通过对化合物 **7** 和 **8** 的结构修改获得化合物 **11** 的类似物, 作者发现此类 Yu-[3+2+1] 反应具有较好的底物普适性. 化合物 **12** 首先转化为烯醇硅醚中间体, 然后发生钯介导的环烯化反应. 由于该反应为 5-*endo-trig* 环化, 按照 Baldwin 规则是不利的, 具有极大的挑战. 经过探索, 作者发现该反应在过量的醋酸钯条件下, 可以在室温发生顺利转化, “一锅法” 以 75% 的收率得到 [3.2.1] 桥环体系化合物 **13**.

在得到化合物 **13** 后, 首先经过 Mukaiyama 水合反应和三级羟基区域选择性的消除反应得到化合物 **14**. 采用硼氢化钠还原得到化合物 **15** (60%) 和 **16** (32%). 化合物 **15** 经过三步简单转化得到天然产物 **1**. 而化合物 **16** 首先经过 Barton-McCombie 脱氧反应得到天然产物 **2**, 然后经 Luche 还原反应得到化合物 **3**. 化合物 **3** 与天然产物谱图不一致, 经过分析, 作者发现在酸性条件下, C12 位羟基可以发生构型翻转得到化合物 **4**, 该化合物与天然产物谱图一致, 进而完成了对天然产物 **3** 的结构修正.

综上所述, 作者采用 Yu-[3+2+1] 环加成反应和钯介导的环烯化反应的两步合成策略完成了数个对映-贝壳杉烷类二萜天然产物的高效简洁的集成式全合成, 而且全程无保护基. 基于该策略, 作者可以方便地合成其它对映-贝壳杉烷类天然产物, 进而合成一系列天然产物类似物, 为后续的生物活性研究和药物开发打下基础.

图式 2 对映贝壳杉烷二萜类天然产物的集成式全合成和结构修正
Scheme 2 Collective total synthesis of *ent*-kaurane diterpenoids and structure revision

References

- [1] Gaich, T.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4657.
- [2] Giles, P. M., Jr. *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 587.
- [3] Liu, M.; Wang, W.-G.; Sun, H.-D.; Pu, J.-X. *Nat. Prod. Rep.* **2017**, 34, 1090.
- [4] Du, M.; Lei, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 2447 (in Chinese). (杜明军, 雷晓光, *有机化学*, **2015**, 35, 2447.)
- [5] Wang, J.; Hong, B.; Hu, D.; Kadanaga, Y.; Tang, R.; Lei, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 2238.
- [6] Jiao, L.; Lin, M.; Zhuo, L.-G.; Yu, Z.-X. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2528.

(Li, L.)