

Norrisolide 型海绵二萜 Cheloviolene C, Seconorrisolide B 和 Seconorrisolide C 的全合成研究

江德鲁 高栓虎*

(华东师范大学化学与分子工程学院 上海市绿色化学与化工过程绿色化重点实验室 上海 200062)

Total Syntheses of Norrisolide-Type *Spongian* Diterpenes Cheloviolene C, Seconorrisolide B and Seconorrisolide C

Jiang, Delu Gao, Shuanhu*

(Shanghai Key Laboratory of Green Chemistry and Chemical Processes, School of Chemistry and Molecular Engineering, East China Normal University, Shanghai 200062)

海绵二萜是一大类海洋天然产物^[1], 其中 Norrisolide 类包含 11 种重排的二萜天然产物(图 1)。其生物活性主要是不可逆转地破坏细胞高尔基体。该系列天然产物均具有反式氢化茛满结构单元、密集氧化态以及多个连续的手性中心, 具有很高的合成挑战性。

迄今为止, 针对该系列天然产物的全合成研究报道只有 2 例。Theodorakis 小组^[2]于 2004 年报道了 norrisolide 分子的全合成研究。2016 年, Overman 小组^[3]使用串联的自由基加成、环化及碎裂化反应构建 chromodorolide B 分子骨架, 再经相关官能团转化, 最终合成 chromodorolide B 分子。最近, 梁广鑫课题组^[4]发展了高效的合成路线, 完成了该类天然产物 cheloviolene C、seconorrisolide B 和 seconorrisolide C 的首次全合成工作。在这三个分子中, cheloviolene C 由 Taylor 等^[5]于 1993 年从新西兰沿海水域海绵中分离得到。Seconorrisolide B 和 seconorrisolide C 由 Kashman 等^[6]于 1990 年从一种红海偃海绵物种中分离得到。

尽管对于反式氢化茛满的合成已有大量报道^[7], 但梁广鑫小组独辟蹊径, 开发了一种新型的合成反式氢化茛满结构单元的方法。首先使用维兰德-米歇尔酮衍生物 **1** 为起始原料, 在酮羰基 α 位引入重氮基得到化合物 **2**, 在 2,4,6-三甲基吡啶、苯醇存在下于 160 °C 发生 Wolff 重排^[8], 以 73% 收率得到反式氢化茛满化合物 **3**, 再经过 5 步化学转化得到烯丙醇化合物 **4**。

对于如何构建碳 16 位手性立体中心, 作者巧妙地选用了已知化合物 **5**, 与 **4** 在对甲苯磺酸作用下脱水得

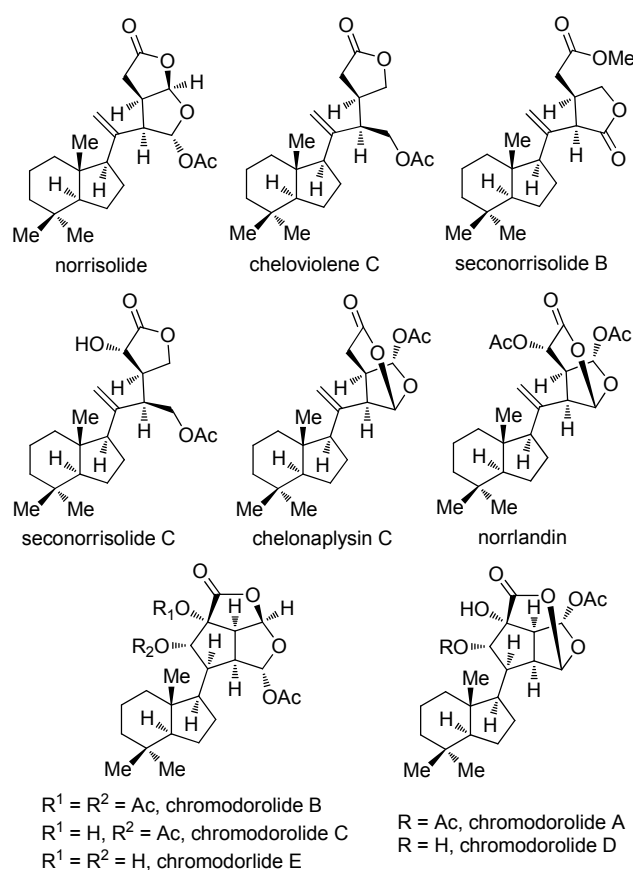


图 1 Norrisolide 类重排型海绵二萜

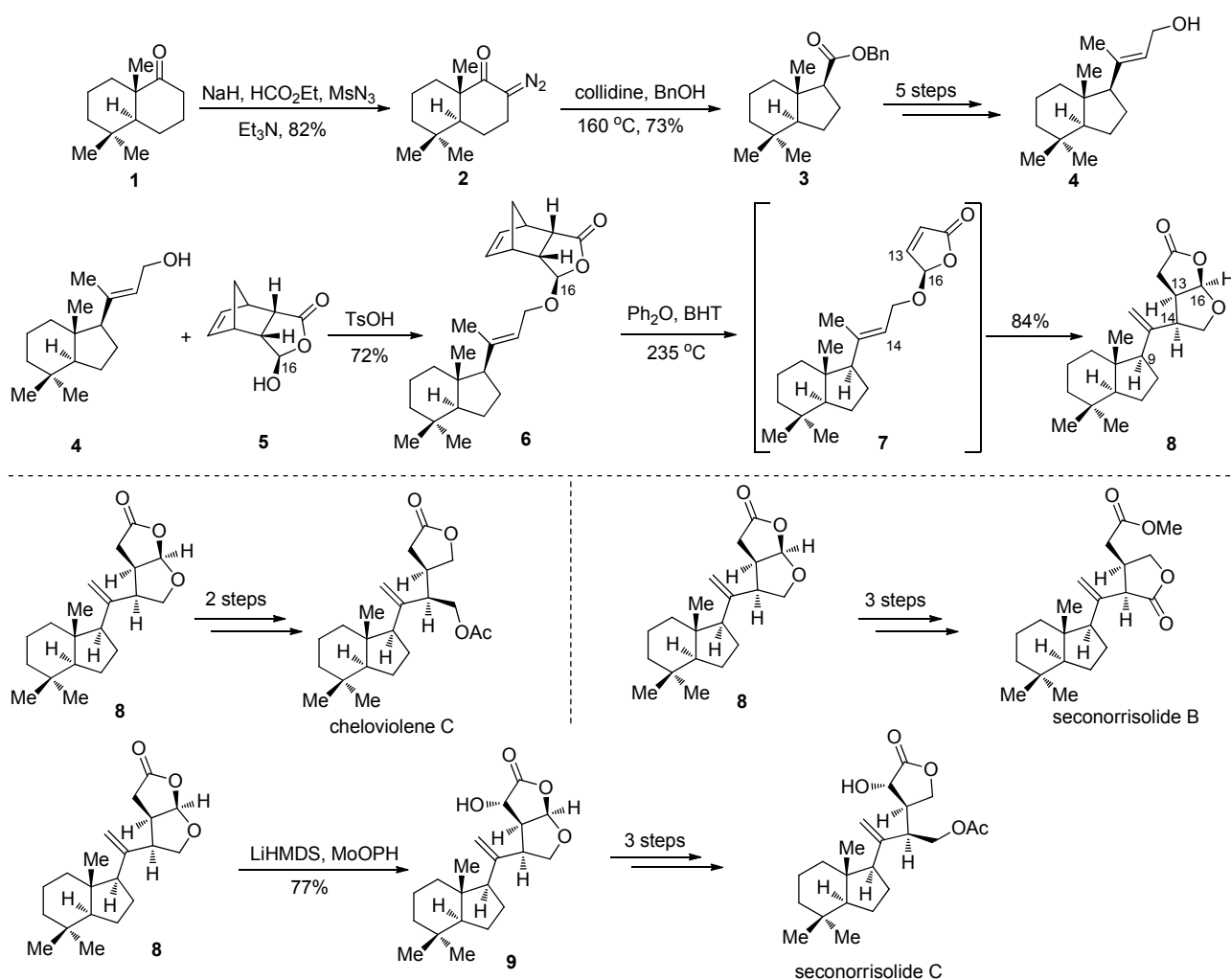
Figure 1 Norrisolide-type rearranged spongian diterpenes to compound **6**, 成功引入碳 16 位手性中心, 进而使用二苯

* Corresponding author. E-mail: shgao@chem.ecnu.edu.cn. Published online September 2, 2020.

醚为溶剂于 235 °C 条件下发生逆 Diels-Alder 反应得到中间体 **7**, 继而发生分子内 ene 反应, 以 84% 收率得到高级中间体 **8**, 快速构建分子骨架. 实现了化合物 **8** 的克级制备, 并且在化合物 **8** 的规模制备中串联的 Diels-Alder-Ene 反应的收率没有变化. 这为后期多样化的合成垫定了坚实的基础(Scheme 1). 作者使用关键的 ene 反应立体专一性地构建了碳 13 位、碳 14 位手性中心, 符合周环反应的作用机制. 以高级中间体 **8** 为共同前体化合物, 经过 2~3 步简单化学转化, 完成 cheloviolene C 和 seconorrisolide B 全合成. 使用 LiHMDS 和 MoOPH 氧化

剂以成功在酯羰基 α 位引入手性羟基, 得到化合物 **9**, 再经 3 步化学转化实现 seconorrisolide C 的合成.

梁广鑫课题组使用逆 Diels-Alder 反应、分子内 ene 反应等作为关键策略, 一步反应构建连续多个手性中心, 以克级规模制备了 Norrisolide 类天然产物分子骨架, 分别以 11 步合成 cheloviolene C 分子(总收率为 11.5%), 12 步合成 seconorrisolide B 分子(总收率为 7.4%), 13 步合成 seconorrisolide C 分子(总收率为 4.2%). 此工作的顺利实施, 将为目标分子的生物学功能研究奠定基础.



图式 1 Cheloviolene C, seconorrisolide B, seconorrisolide C 全合成
Scheme 1 Total synthesis of cheloviolene C, seconorrisolide B and seconorrisolide C

References

- [1] Keyzers, R. A.; Northcote, P. T.; Davies-Coleman, M. T. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 321.
- [2] Brady, T. P.; Kim, S. H.; Wen, K.; Theodorakis, E. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 739.
- [3] (a) Tao, D. J.; Slutskyy, Y.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 2186.
(b) Tao, D. J.; Slutskyy, Y.; Muuronen, M.; Le, A.; Kohler, P.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 3091.
- [4] Qiao, T.; Wang, Y.; Zheng, S.; Kang, H.; Liang, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 14111.
- [5] Bergquist, P.; Bowden, B.; Cambie, R.; Craw, P.; Karuso, P.; Poiner, A.; Taylor, W. *Aust. J. Chem.* **1993**, 46, 623.
- [6] Rudi, A.; Kashman, Y. *Tetrahedron* **1990**, 46, 4019.
- [7] Jankowski, P.; Marczak, S.; Wicha, J. *Tetrahedron* **1998**, 54, 12071.
- [8] Wolff, L. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1902**, 325, 129.

(Zhao, C.)