2-吡喃酮参与的不对称反电子需求 Diels-Alder 反应

丁祥峰 邓卫平*

(华东理工大学药学院 上海市新药设计重点实验室 上海 200237)

Asymmetric Inverse-Electron-Demand Diels-Alder Reaction of 2-Pyrones

Ding, Xiangfeng Deng, Weiping*

(School of Pharmacy and Shanghai Key Laboratory of New Drug Design, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237)

手性 *cis*-十氢萘结构作为一类独特的全碳骨架, 是许多药物以及活性天然产物分子的关键结构单元^[1]. 这些分子通常具有多个连续的、高度官能团化的手性中心, 从而表现出结构以及生物活性的多样性. 因此, 设计高效新颖的立体选择性合成该类骨架的策略, 引起了研究人员的巨大兴趣^[2]. 目前, 构建十氢萘骨架的策略主要可分为以下四类: (1) Wieland-Miescher 型酮参与的 Robinson 环化反应; (2) 分子内 Diels-Alder 反应; (3) 开链双烯体与六元环亲双烯体的正电子需求 Diels-Alder 反应; (4) Cope 重排反应. 但是考虑到含有 *cis*-十氢萘骨架天然产物结构的多样性, 发展高效、高立体选择性的新型合成方法, 用于构建高度官能团化且带有多个手性中心的 *cis*-十氢萘结构, 仍具有非常重要的研究意义.

Diels-Alder 反应已被证明是合成六元环的有效的方法之一, 具有较高的化学选择性、区域选择性和立体选择性^[3]. 通过逆合成分析, *cis*-十氢萘骨架可以由缺电子双烯体与富电子环状共轭二烯通过反电子需求 Diels-Alder 反应直接构建. 然而, 富电子的环己二烯通常作为一类良好的双烯体, 与缺电子亲双烯体发生正电子需求 Diels-Alder 反应^[4]. 目前该类化合物作为亲双烯体参与反电子需求 Diels-Alder 反应尚未见报道. 2-吡喃酮作为一类特殊的双烯体参与的 Diels-Alder 反应在复杂天然产物合成中有着广泛的应用^[5]. 在此基础上, 复旦大学化学系蔡泉课题组设想使用缺电子 2-吡喃酮作为双烯体, 富电子环己二烯作为亲双烯体, 通过 Lewis 酸催化的不对称 Diels-Alder 反应构建 *cis*-十氢萘骨架.

近日, 该研究团队在 Yb/BINOL 络合物的催化下,

图 1 2-吡喃酮参与的不对称反电子需求 Diels-Alder 反应
 Figure 1 Asymmetric inverse-electron-demand Diels-Alder reaction of 2-pyrones

发展了 2-吡喃酮衍生物与环己二烯醇硅醚衍生物的不对称反电子需求 Diels-Alder 反应^[6]. 该方法能够以良好的产率和立体选择性地合成了一系列高度官能团化的 *cis*-十氢萘衍生物, 且条件温和、立体选择性高, 对不同取代的 2-吡喃酮以及硅基环己二烯醇醚都具有良好的兼容性. 值得注意的是, 通过调节手性环己二烯醇硅醚 (*R* 或 *S*) 以及配体 (*R* 或 *S*) 的绝对构型, 能够以优异的产率、良好的非对映和对映选择性实现具有多达五个连续手性中心的 *cis*-十氢萘骨架化合物的立体发散性合成.

为了进一步体现该方法的应用价值, 研究人员通过七步反应, 以 31% 的总收率实现了 4-amorphen-11-ol 的不对称全合成. 此外, 借助立体发散性合成策略, 研究人员通过七步反应, 首次实现了 *cis*-crotonin 的不对称全合成, 进一步说明了该反应的应用前景.

蔡泉课题组基于经典的 Diels-Alder 反应, 使用 Yb(OTf)₃/取代 BINOL 络合物作为催化剂, 成功实现了 2-吡喃酮衍生物与环己二烯醇硅醚衍生物之间的不对称反电子需求 Diels-Alder 反应, 并以良好的产率和优秀

* Corresponding author. E-mail: weiping_deng@ecust.edu.cn. Published online October 5, 2020.

图2 *cis*-十氢萘骨架的立体发散合成

Figure 2 Stereodivergent synthesis of substituted *cis*-decalin scaffold

的立体选择性获得一系列 *cis*-十氢萘衍生物。此外，通过简单地改变配体和底物的绝对构型，实现了各种取代

cis-十氢萘化合物的立体发散性合成，并且基于该策略实现了 4-amorphen-11-ol 以及 *cis*-crotonin 的不对称全合成，具有很好的应用前景。

图3 4-Amorphen-11-ol 以及 *cis*-crotonin 对映选择性全合成
Figure 3 Enantioselective total synthesis of 4-amorphen-11-ol and *cis*-crotonin

References

- [1] Schnermann, M. J.; Shen, R. A. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 543.
- [2] Dhambri, S.; Mohammad, S.; Nguyen Van Buu, O.; Galvani, G.; Meyer, Y.; Lannou, M.-I.; Sorin, G.; Ardisson, J. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 841.
- [3] Jiang, X.; Wang, R. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5515.
- [4] Earley, W. G.; Jacobsen, J. E.; Madin, A.; Meier, G. P.; O'Donnell, C. J.; Oh, T.; Old, D. W.; Overman, L. E.; Sharp, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18046.
- [5] Cai, Q. *Chin. J. Chem.* **2019**, *37*, 946.
- [6] Si, X.-G.; Zhang, Z.-M.; Zheng, C.-G.; Li, Z.-T.; Cai, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 18412.

(Lu, Y.)