重排型甾体天然产物 Pinnigorgiols B 和 E 的合成

周晓汉 刘小宇*

(四川大学华西药学院 成都 610041)

Synthesis of Rearranged Steroids Pinnigorgiols B and E

Zhou, Xiaohan Liu, Xiaoyu*

(West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041)

甾体是一类具有显著生理活性的天然产物。从结构上看,它们通常含有环戊烷骈多氢菲骨架,即 6/6/6/5 四环母核。重排型甾体亦称变形甾体,是在 6/6/6/5 四环母核骨架上发生碳-碳键断裂或重排的化合物。此类天然产物由于其丰富的结构类型和潜在活性引起了合成化学界的广泛关注^[1]。

2016 年,台湾国立海洋生物博物馆 Sung 等^[2]从 *Pinnigorgia* 软珊瑚中分离得到重排型甾体 pinnigorgiols A~E(图 1)。研究表明,此类天然产物具有诱导肝星状细胞凋亡的活性。从化学结构上分析, pinnigorgiols A~E 具有独特的[5.2.1.1]桥环母核和多个连续手性中心;此前仅有 Kigoshi/Kita 小组^[3]报道的 aplysiasecosterol A 与上述化合物具有相似的甾体骨架。生源上,此类重排型甾体被认为是由相应 9,11-开环甾体前体物 A 转化而来(图 1)。首先, A 经历 α -羟基酮重排反应生成新的 C(10)—C(6)键,将 6/6 稠环转化为 7/5 稠环体系 B。后者发生插烯 α -羟基酮重排连接 C(5)—C(7)键,将 7/5 稠环转化为 8/5 桥环体系 C。C 进一步通过质子化及半缩酮形成过程得到重排型甾体骨架 D。

2018 年,中国科学院上海有机化学研究所李昂团队^[4]通过汇聚式策略首次实现了 aplysiasecosterol A 的高效不对称全合成。除了从头合成,以丰产易得的甾体原料进行半合成,通常是制备具有复杂重排结构的变形甾体天然产物的另一有效途径。其中,挖掘起始甾体原料与产物间的生源相关性,并设计合理的化学反应过程,实现两者间的转化是重中之重。近年来,中国科学院上海有机化学研究所桂敬汉小组^[5-7]致力于开发新颖的有机合成策略,从廉价易得的甾体合成结构独特的变形甾体天然产物。最近,该团队受上述生源合成途径(图 1)的启发,从商品化原料麦角甾醇出发,以 semipinacol 重

图 1 重排型甾体 pinnigorgiols 与 aplysiasecosterol A 的结构及生源合成途径

Figure 1 Structures of pinnigorgiols and aplysiasecosterol A and their biosynthetic pathways

排反应和酰基自由基环化反应为关键策略,完成了 pinnigorgiols B 和 E 的首次合成^[7]。

作者从麦角甾醇 ergosterol (4)出发,依次经氧化、叔丁基二甲基硅(TBS)保护及区域选择性双羟基化反应,制备得到邻二醇产物 5 (Scheme 1)。接下来,为了在不影响 $\Delta^{9,11}$ 双键的情况下选择性还原化合物 5 中 $\Delta^{22,23}$ 以及 $\Delta^{7,8}$ 双键,作者进行了深入细致的条件探索。结果显示,利用 Rh/C 催化氢化反应选择性还原位于环外的 $\Delta^{22,23}$ 双键,再于 Li/NH₃ 条件下区域选择性还原 $\Delta^{7,8}$ 双键,三烯 5 可顺利转化为产物 6(两步总收率 48%)。在化

* Corresponding author. E-mail: xyliu@scu.edu.cn. Published online June 16, 2021.

合物 **6** 的 C(6) 羟基上引入甲磺酰基(Ms)基团后, 所得中间体在碱性条件下加热, 触发关键的 *semipinacol* 重排反应, 以克级规模合成得化合物 **7**. 目标产物结构中含有开环的 C 环, 其可通过 $\Delta^{9,11}$ 双键的氧化裂解而实现. 化合物 **7** 在 O_3 条件下氧化切断 $\Delta^{9,11}$ 双键, 所得产物原位被硼氢化钠还原为二醇; 后者中 C(11) 伯醇被选择性乙酰化后, C(9) 仲醇再被氧化为酮, 得到化合物 **8**. 后续的工作是将七元 A 环开环并制备相应的酰基自由基前体. 因此, 化合物 **8** 中 C5 酮羰基首先发生选择性烯醇硅醚化反应, 所得双键被氧化裂解转化为含 C(5) 羧基和 C(6) 酮羰基的产物; 随后通过两步反应引入 $\Delta^{7,8}$ 双键; 最后将 C(5) 羧酸转化为邻碘苯乙硫酯, 即以五步 40% 的总收率得到关键中间体 **10**. 到此阶段, 仅剩的步骤为连

接 C(5)—C(7) 键及构筑 C(6) 位半缩酮. 根据合成设计, 作者发现化合物 **10** 在 AIBN/ Bu_3SnH 的自由基引发条件下, 通过 C(5) 酰基自由基^[8]发生关键的分子内自由基环化/半缩酮化串联反应, 一步生成[5.2.1.1]核心桥环骨架, 以 55% 的收率合成得 *pinnigorgiol* E (**2**), 进一步脱除乙酰基即得 *pinnigorgiol* B (**1**).

综上, 桂敬汉课题组受变形甾体 *aplysiasecosterol* A 和 *pinnigorgiols* 生源合成途径的启发, 巧妙设计并运用 *semipinacol* 重排和酰基自由基环化反应将经典甾体母核转化为重排型甾体骨架, 从商品化原料麦角甾醇出发首次实现了 *pinnigorgiols* B 和 E 的化学合成. 这一研究丰富了甾体天然产物的仿生合成, 充分展现了生源合成假说启发的天然产物合成的高效性和实用性.

图式 1 *Pinnigorgiols* B 和 E 的合成
Scheme 1 Synthesis of *pinnigorgiols* B and E

References

- [1] Noack, F.; Heinze, R. C.; Heretsch, P. *Synthesis* **2019**, 51, 2039.
- [2] Chang, Y.-C.; Kuo, L.-M.; Su, J.-H.; Hwang, T.-L.; Kuo, Y.-H.; Lin, C.-S.; Wu, Y.-C.; Sheu, J.-H.; Sung, P.-J. *Tetrahedron* **2016**, 72, 999.
- [3] Kawamura, A.; Kita, M.; Kigoshi, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 7073.
- [4] Lu, Z.; Zhang, X.; Guo, Z.; Chen, Y.; Mu, T.; Li, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 9211.
- [5] Wang, Y.; Ju, W.; Tian, H.; Tian, W.; Gui, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 9413.
- [6] Deng, J.; Wu, J.; Tian, H.; Bao, J.; Shi, Y.; Tian, W.; Gui, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 3617.
- [7] Li, X.; Zhang, Z.; Fan, H.; Miao, Y.; Tian, H.; Gu, Y.; Gui, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 4886.
- [8] Crich, D.; Yao, Q. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3566.

(Lu, Y.)