紫杉醇的不对称全合成

孙冬宇 丁寒锋*

(浙江大学化学系 杭州 310058)

Asymmetric Total Synthesis of Taxol

Sun, Dongyu Ding, Hanfeng*

(Department of Chemistry, Zhejiang University, Hangzhou 310058)

紫杉醇(Taxol)是从红豆杉属植物中提取得到的天然抗肿瘤药物,其作用机制为促进微管聚合以抑制肿瘤细胞的有丝分裂^[1],在临床上用于治疗卵巢癌、乳腺癌和非小细胞肺癌等疾病。目前,紫杉醇主要来源于植物提取和半合成,然而由于其原料缺乏且价格昂贵,使得从植物中提取并非是一个可持续的方式。因此,开发精简、高效的全合成路线对紫杉醇及其衍生物的制备和生物活性研究具有重要意义。近25年来,全球先后有四十余个研究小组开展了紫杉醇的全合成研究,但仅有Nicolaou^[2a]、Holton^[2b-2c]、Danishefsky^[2d]、Wender^[2e-2f]、Makaiyama^[2g]、Kuwajima^[2h]、Kishi^[2i]和Baran^[2j]等少数国际知名课题组实现了其全合成。近日,南方科技大学化学系李闯创课题组^[2]报道了紫杉醇的全合成,这是首个由国内课题组完成的工作。

从结构上看,紫杉醇具有高度氧化的[6-8-6-4]核心骨架,同时具有11个手性中心(其中3个为季碳中心)和1个桥头双键,其高张力的双环[5.3.1]十一烯骨架以及高度的氧化态预示着其合成具有极大的挑战性(图1)。李闯创小组对紫杉醇的结构特点进行深入分析后独辟蹊径,巧妙地运用二碘化钐介导的频哪醇偶联为关键步骤,快速构建出高张力的八元桥环,再经后续骨架修饰,最终完成了紫杉醇的全合成。

图1 紫杉醇的结构

Figure 1 Structure of taxol

李闯创课题组^[3]从商业可得的手性原料 **1** 出发,经过苄基保护仲醇、Vilsmeier 甲酰化反应、硼氢化钠还原,以 46% 的收率得到伯醇 **2** (Scheme 1)。随后,经甲磺酰化伯醇、氢化铝锂还原、钨酸钾双羟化末端烯烃和高碘酸钠切断邻二醇,以 75% 的收率转化为醛 **3**。接着,经 Rubottom 氧化、缩酮保护新生成的仲醇,以 53% 的收率得到醛 **4**。后者与烯基碘 **5** 制备而成的锂试剂进行 1,2-加成和保护,以 76% 的收率获得溴代物 **6**。最后再经甲酰化、脱除乙二硫醇保护,以 61% 的收率得到关键的醛酮中间体 **7**。

实现中间体 **7** 的规模化制备后,作者在室温条件下对频哪醇偶联反应进行了系统的条件筛选:(1)在二碘化钐条件下没有获得偶联产物,而是得到醛基以及共轭双键还原产物;(2)在四氯化钛、锌粉条件下^[3],以 48% 的收率得到偶联产物,以及少量共轭双键还原产物;(3)在二碘化钐、三乙胺作为添加剂条件下,只能获得醛基还原产物;(4)在二碘化钐、钐粉作为添加剂条件下,以 38% 的收率顺利得到偶联产物。如将温度升至 65 °C,收率可进一步提升至 64%。作者认为升高温度有助于克服 C(10)~C(11) 的旋转能垒,使中间体的构象有利于发生频哪醇偶联。该关键反应进一步优化后可实现克级规模制备,且二碘化钐用量可降低至 4 equiv。再经三光气保护邻二醇,以 62% 的收率得到三环化合物 **8**。

三环化合物 **8** 经盐酸脱除丙酮叉保护、选择性乙酰化 C9 位仲醇、过钨酸四丙胺盐氧化 C(10) 位仲醇、碱促 α -羟基酮互变和乙酰基迁移,以 65% 的收率得到二烯 **9**,其结构通过单晶衍射确认无误。随后,再经氢化脱除苄基、三乙基硅基保护仲醇,以及一步烯丙位氧化 A 环和 C 环上的两个烯烃,以 69% 的收率得到烯基酮 **10**。接

* Corresponding author. E-mail: hfding@zju.edu.cn. Published online November 29, 2021.

图式 1 紫杉醇的不对称全合成

Scheme 1 Asymmetric total synthesis of taxol

着, 选择性将其 C 环上的羰基转化为肟、硼氢化钠还原 A 环上的羰基、三甲基硅基保护仲醇、儿茶酚硼烷还原肟和烯丙基二氮烯重排构建了 C(3)位的正确构型, 以 37% 的收率得到二烯 **11**。值得一提的是, 作者在此处也尝试了许多其他策略, 如区域选择性开环氧、诱导氢化以及钯催化的还原迁移等条件, 但均未得到预期产物。通过借鉴仿生途径, **11** 与单线态氧发生烯反应构建 C(5)位的手性, 以 82% 的收率得到烯丙醇 **12**。后者经甲磺酰化仲醇、选择性双羟化末端烯烃, 以 75% 的收率得到邻二醇 **13**。所得中间体再通过分子内 S_N2 关环、乙酰化叔醇和脱除三甲基硅基保护基, 以 32% 的收率构建四环化合物 **14**。最后, 再经苯基锂加成、酯交换和硅基脱除反应, 以 68% 的收率成功获得紫杉醇。

综上所述, 李闯创课题组采用汇聚式路线, 以 21 步完成了紫杉醇的不对称全合成。令人印象深刻的是: 首

先, 作者使用二碘化钐介导的频哪醇偶联形成 C(1)~C(2)键, 实现了极具挑战性八元环的构建; 其次, 利用仿生途径的单线态氧烯反应构建 C(5)位手性醇; 此外, 通过串联反应同时实现 C(2)位苯甲酸酯和 C(13)位侧链安装, 显著提升了合成效率。这一策略对于紫杉醇衍生物的制备具有极为重要的借鉴意义。

References

- [1] Schiff, P. B.; Fant, J.; Horwitz, S. B. *Nature* **1979**, 277, 665.
- [2] (a) Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J. *Nature* **1994**, 367, 630.
(b) Holton, R. A.; Somoza, C.; Kim, H.-B.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1597.
(c) Holton, R. A.; Kim, H.-B.; Somoza, C.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.;

Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599.

(d) Masters, J. J.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Young, W. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1723.

(e) Wender, P. A.; Badham, N. F.; Conway, S. P.; Floreancig, P. E.; Glass, T. E.; Gränicner, C.; Houze, J. B.; Jänichen, J.; Lee, D.; Marquess, D. G.; McGrane, P. L.; Meng, W.; Mucciari, T. P.; Mühlebach, M.; Natchus, M. G.; Paulsen, H.; Rawlins, D. B.; Satkofsky, J.; Shuker, A. J.; Sutton, J. C.; Taylor, R. E.; Tomooka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2755.

(f) Wender, P. A.; Badham, N. F.; Conway, S. P.; Floreancig, P. E.; Glass, T. E.; Houze, J. B.; Krauss, N. E.; Lee, D.; Marquess, D. G.; McGrane, P. L.; Meng, W.; Natchus, M. G.; Shuker, A. J.; Sutton, J.

C.; Taylor, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2757.

(g) Mukaiyama, T.; Shiina, I.; Iwadare, H.; Sakoh, H.; Tani, Y.-I.; Hasegawa, M.; Saitoh, K. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* **1997**, *73*, 95.

(h) Morihira, K.; Hara, R.; Kawahara, S.; Nishimori, T.; Nakamura, N.; Kusama, H.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12980.

(i) Lim, J. *Ph.D. Thesis*, Harvard University, **2000**.

(j) Kanda, Y.; Nakamura, H.; Umekiya, S.; Puthukanoori, R. K.; Murthy Appala, V. R.; Gaddamanugu, G. K.; Paraselli, B. R.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10526.

[3] Hu, Y.-J.; Gu, C.-C.; Wang, X.-F.; Min, L.; Li, C.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 17862.

(Cheng, F.)