

(一)-Principinol C 的全合成研究

陈彦宇 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 Synthesis of (一)-Principinol C

Chen, Yanyu Gao, Shuanhu*

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

天然产物全合成是有机化学中的重要研究领域,其持续不断发展为创新药物的发现提供了重要的保证。其中,约一半新发现的小分子药物都来源于天然产物及其衍生物^[1]。由于天然产物结构复杂,含量稀少且难以通过分离手段来获得稳定来源,极大地限制了天然产物在药物研发中的应用。合成方法与策略的创新,对推动天然产物全合成领域的发展起着非常关键的作用。值得注意的是,利用分子内的 Pauson-Khand 反应在合成具有环戊烯酮骨架的天然产物中扮演着重要角色^[2]。

一个多世纪以来,木藜芦烷型二萜天然产物(Grayanane Diterpenoids)一直受到科学家们的广泛关注。迄今为止,已经从杜鹃花科植物中分离并鉴定超过 200 多个木藜芦烷型二萜天然产物。它们具有良好的生物活性,例如可以作为钠离子通道阻滞剂来使用,并且具有镇痛、镇静作用,此外还具有 PTP1B 磷酸酶的抑制活性。由于木藜芦烷型二萜天然产物独特的化学结构引起了合成化学工作者的浓厚兴趣,我国合成化学家在此领域做出了卓越的贡献^[4-6]。

2014 年,侯爱君课题组^[3]从中国藏南杜鹃植物提取物中(*Rhododendron principis*)分离得到一种新型木藜芦烷型二萜化合物 principinol C (3, 图 1)。从结构上看,principinol C (3)拥有独特的 5/7/6/5 四环核心骨架,包括[3.2.1]桥环结构和 11 个手性中心。该分子属于具有高氧化态的复杂天然萜类天然产物,具有很高的合成挑战。

近日,北京大学药学院贾彦兴课题组^[7]巧妙地使用 Pauson-Khand 反应,高效地构建 5/7 双环结构,完成了结构复杂的木藜芦烷型二萜(一)-principinol C 的首次不对称全合成(Scheme 1)。

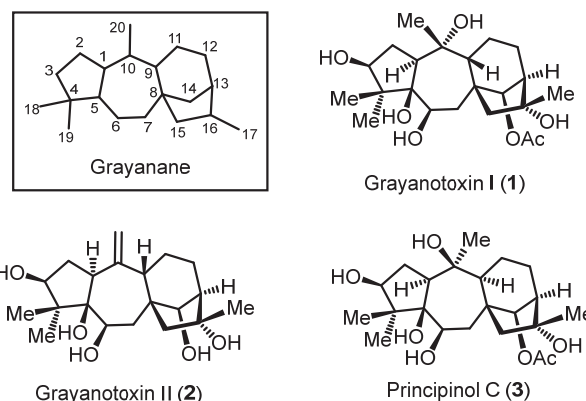
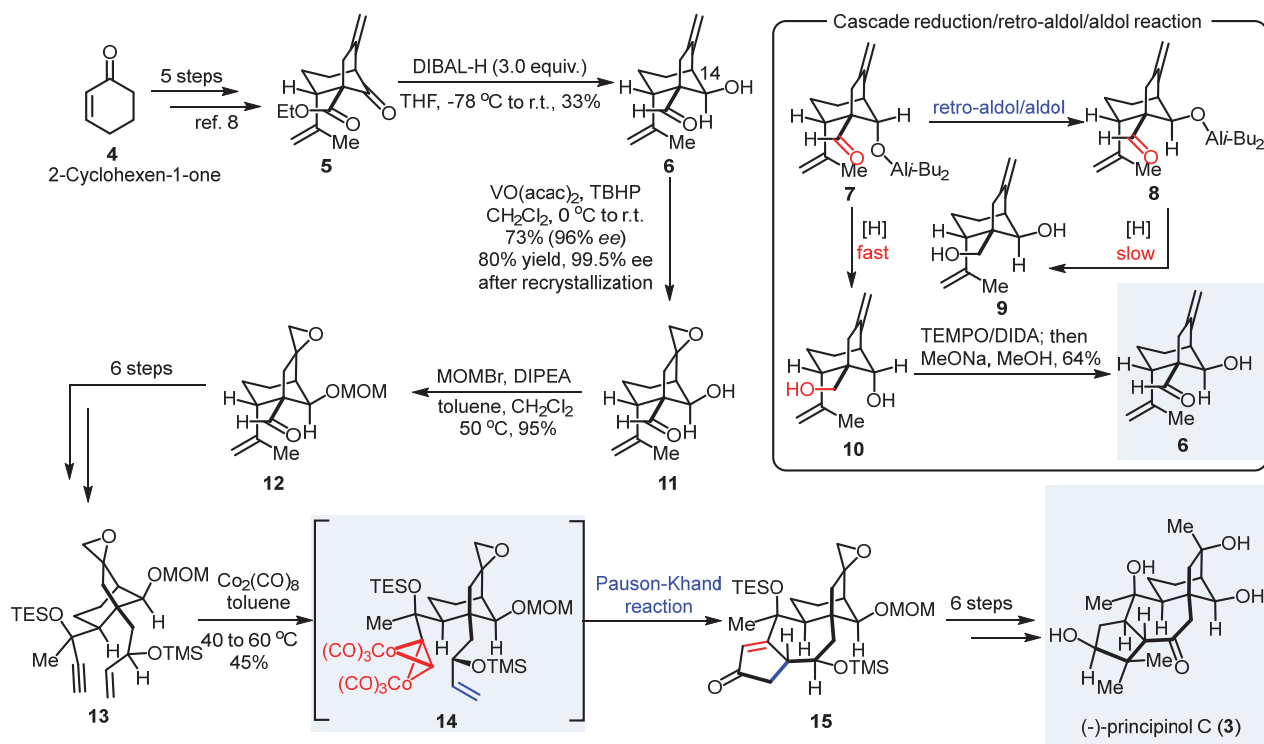


图 1 木藜芦烷型二萜天然产物 1~3 的结构
Figure 1 Structures of grayanane diterpenoids 1~3

作者在前期研究基础上^[8],从商业可得的 2-环己烯-1-酮底物 4 出发,经过 5 步反应转化得到双环[3.2.1]辛烷化合物 5。通过还原条件筛选,使用二异丁基氢化铝(DIBAL-H)作为还原剂,以 58%和 33%收率分别得到二醇化合物 10 和醛化合物 6。前者可以通过四甲基哌啶氧化物(TEMPO)/二乙酸碘苯(PIDA)选择性氧化以及碱介导下逆 Aldol/Aldol 反应,重新转换得到醛化合物 6。值得注意的是,在还原的过程中,通过逆 Aldol/Aldol 反应能够将醛化合物 7 中 C(14)的立体构型进行翻转。另外,由于受到空间位阻影响,还原醛化合物 8 的反应速度比还原醛化合物 7 更慢。然后,在 VO(acac)₂ 和 TBHP 促进下,以羟基作为导向基团发生选择性的环氧化,得到环氧化合物 11,并通过单晶确认其结构。作者通过构型分析,认为针对具有拥挤化学环境的双环[3.2.1]辛烷结构,环氧化物不易受到亲核试剂的影响。因此,选择保留环

* Corresponding author. E-mail: shgao@chem.ecnu.edu.cn. Published online December 9, 2022.



图式 1 (–)-Principinol C 的全合成
Scheme 1 Total synthesis of (–)-principinol C

氧基团, 开展后续的化学转化。

在对羟基进行甲氧甲基(MOM)保护之后, 作者为了在两边侧链引入烯基与炔基取代基团, 通过 Van Leeson 反应、臭氧化切断及格氏反应等 6 步官能团转化, 可以高效地合成烯炔化合物 **13**。

接下来, 作者的研究工作主要集中于利用关键的 Pauson-Khand 反应构建 5/7 双环核心结构。研究发现, 构象受限的烯炔化合物 **13** 更加有利于形成所需的 5/7 双环结构化合物, 通过控制反应温度, 以 45% 收率得到目标产物 **15**。后续经过高效的官能团转化, 最终经过 16 步反应, 以 2.8% 的总产率完成了 (–)-Principinol C (**3**) 的首次不对称全合成。

总之, 贾彦兴课题组通过对目标分子结构的深刻理解, 巧妙利用 cascade reduction/aldol/retro-aldol 反应, 完成了 C-14 位正确构型羟基的构建。并首次采用 Pauson-Khand 反应解决了 5/7 双环的构建问题。

基于此, 实现了木藜芦烷型二萜 (–)-principinol C 的高效合成。该工作对相关的二萜天然产物的合成及 Pauson-Khand 反应的进一步合成应用具有重要的借鉴意义。

References

- [1] Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2016**, 79, 629.
- [2] Yang, Z. *Acc. Chem. Res.* **2021**, 54, 556.
- [3] Liu, C.-C.; Lei, C.; Zhong, Y.; Gao, L.-X.; Li, J.-Y.; Yu, M.-H.; Li, J.; Hou, A.-J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 70, 4317.
- [4] Gao, J.; Rao, P.; Xu, K.; Wang, S.; Wu, Y.; He, C.; Ding, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 4592.
- [5] Kong, L.; Yu, H.; Deng, M.; Wu, F.; Jiang, Z.; Luo, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 5268.
- [6] Wang, Y.; Zhao, R.; Yang, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 15033.
- [7] Ma, T.; Cheng, H.; Pitchakuntla, M.; Ma, W.; Jia, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 20196.
- [8] Guo, J.; Li, B.; Ma, W.; Pitchakuntla, M.; Jia, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 15195.

(Lu, Y.)