
深圳湾实验室实现天然产物立体发散性全合成新突破

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/18199.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

深圳湾实验室实现天然产物立体发散性全合成新突破。2022年5月2日，深圳湾实验室的冯小明院士、刘杨斌副研究员团队在Chem期刊上发表了一篇题为Stereodivergent Total Synthesis of Rocaglaol Initiated by Synergistic Dual-Metal-Catalyzed Asymmetric Allylation of Benzofuran-3(2H)-one的新研究。

课题组开发了一种双金属不对称立体发散性苯并呋喃-3(2H)酮烯丙基烷基化策略，实现了八种手性洛克米兰醇(rocaglaol)的立体发散性全合成，并进行了立体化学构效关系初步探究。论文通讯作者是冯小明、刘杨斌；第一作者是许洋。

手性是自然界的本质属性之一，从宏观到微观世界，都存在着手性现象。手性对于药物分子的活性往往具有极大的影响，利用不对称合成方法获得手性分子的所有立体异构体，进而开展完整的手性异构体与生理活性的关系研究具有重要科学意义和现实价值。然而，传统方法往往是采用不同的起始原料和差异化的合成路线，存在开发难度大和有些手性异构体难以制备等问题。立体发散性合成是利用手性催化剂，在统一的原料、合成路线和反应条件下，精准、可控地实现多手性中心分子的多个非对映异构体的集合式不对称合成。近些年来，该策略取得了迅速的发展，为具有重要生理活性天然产物的多个手性异构体的合成以及药效关系研究提供了重要保障。

近日，深圳湾实验室的冯小明/刘杨斌团队以苯并呋喃-3(2H)酮和烯丙醇碳酸酯为底物，通过手性双金属协同催化策略，实现了不对称烯丙基烷基化反应，可以方便地以高收率和高选择性制备产物所有的四个立体异构体。进而完成了天然产物洛克米兰醇(rocaglaol)八种异构体的立体发散性全合成及其抗癌活性的研究。

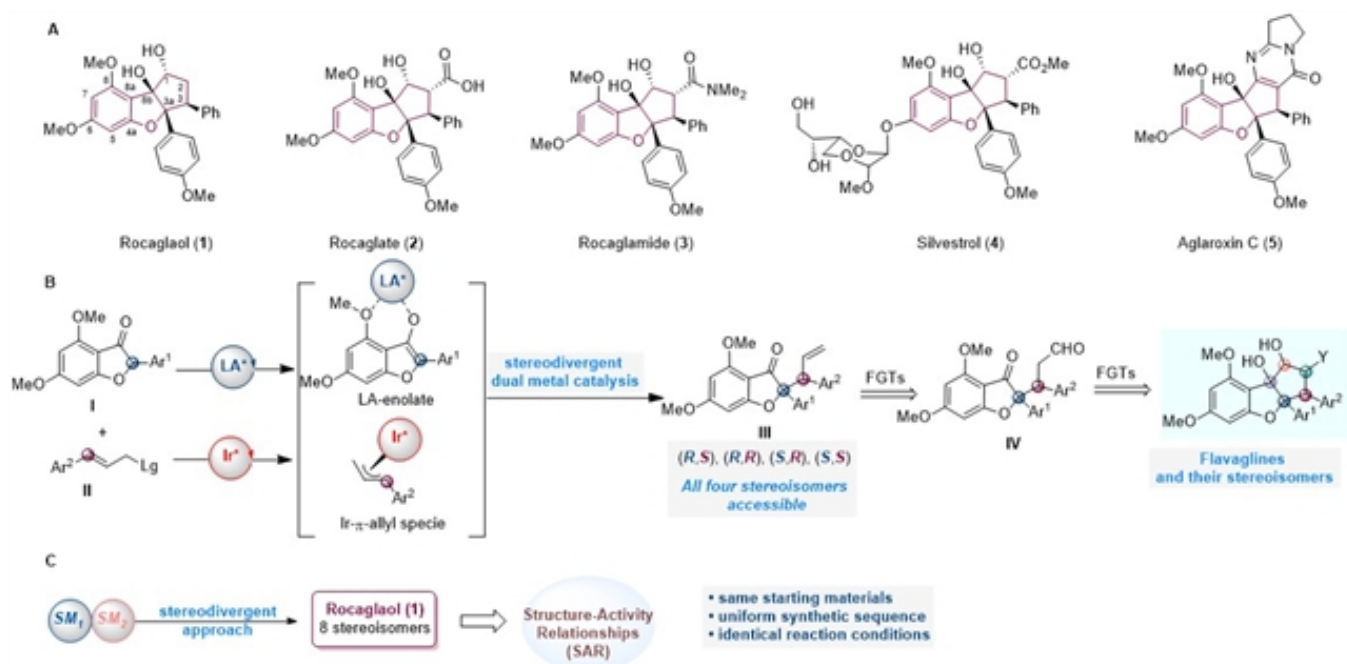


图1：洛克米兰醇（rocaglaol）的立体发散性不对称全合成

作者以课题组开发的特色手性双氮氧-镍配合物（冯催化剂）作为催化剂来选择性地控制亲核试剂苯并咪喃-3(2H)酮的立体构型，同时利用手性亚膦酰胺-铱配合物催化剂与肉桂醇碳酸甲酯发生氧化加成，从而获得亲电性烯丙基铱物种，之后二者发生烯丙基烷基化反应。通过改变两种手性催化剂的绝对构型，以优异的产率和选择性制备出产物所有的四个立体异构体。

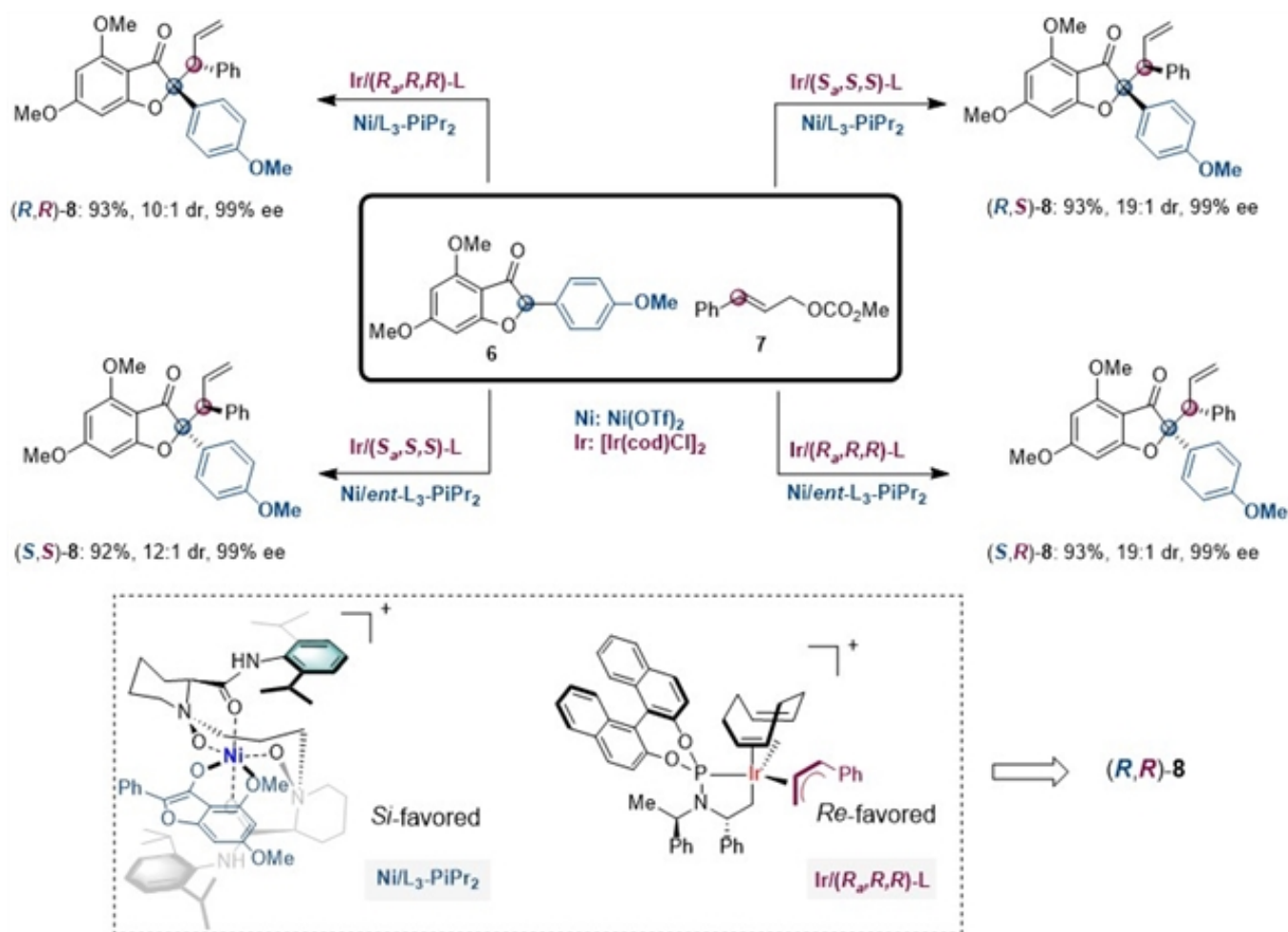


图2：双金属协同催化实现立体发散性合成

(R,S) -8经硼氢化-氧化和后续的DMP氧化得到中间体醛，利用二碘化钐介导的频哪醇偶联反应，以46%总收率得到洛克米兰醇的C1-位差向异构体10。之后再对C1-位羟基进行氧化再还原，实现C1-位的羟基构型反转，最终实现天然产物洛克米兰醇1的不对称全合成。采用上述统一的路线和方法，作者首次简洁高效地完成洛克米兰醇其他六种立体异构体11-16的手性全合成。

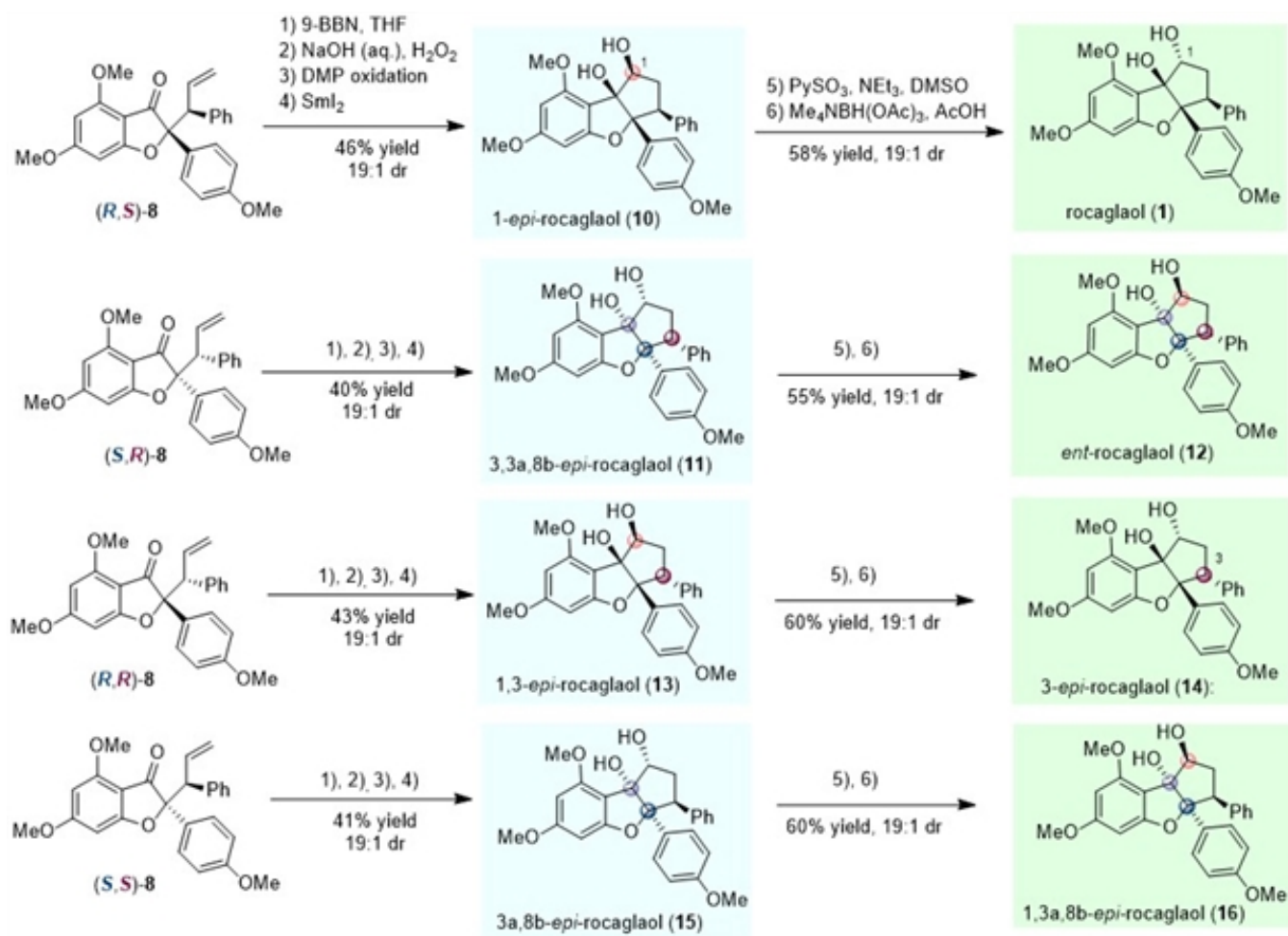


图3：洛克米兰醇八种立体异构体不对称合成

初步抗癌活性测试显示，洛克米兰醇的八种立体异构体对Ramos（人B淋巴细胞瘤细胞），MV4-11（人急性单核细胞白血病细胞）和MOLM-13（人急性髓原白血病细胞）具有抑制作用。但不同立体异构体的抗癌活性有显著差异：如洛克米兰醇1，抗癌活性显著，IC₅₀ = 7-11 nM；而洛克米兰醇的对映异构体12，抗癌活性明显减低，IC₅₀ > 1000 nM。对比发现，改变不同位置手性中心的立体构型，对其抗肿瘤活性的影响程度也不一样，大致呈现C₃ > C_{3a}，C_{8b} > C₁的趋势，其他方面的活性差异正在研究中。

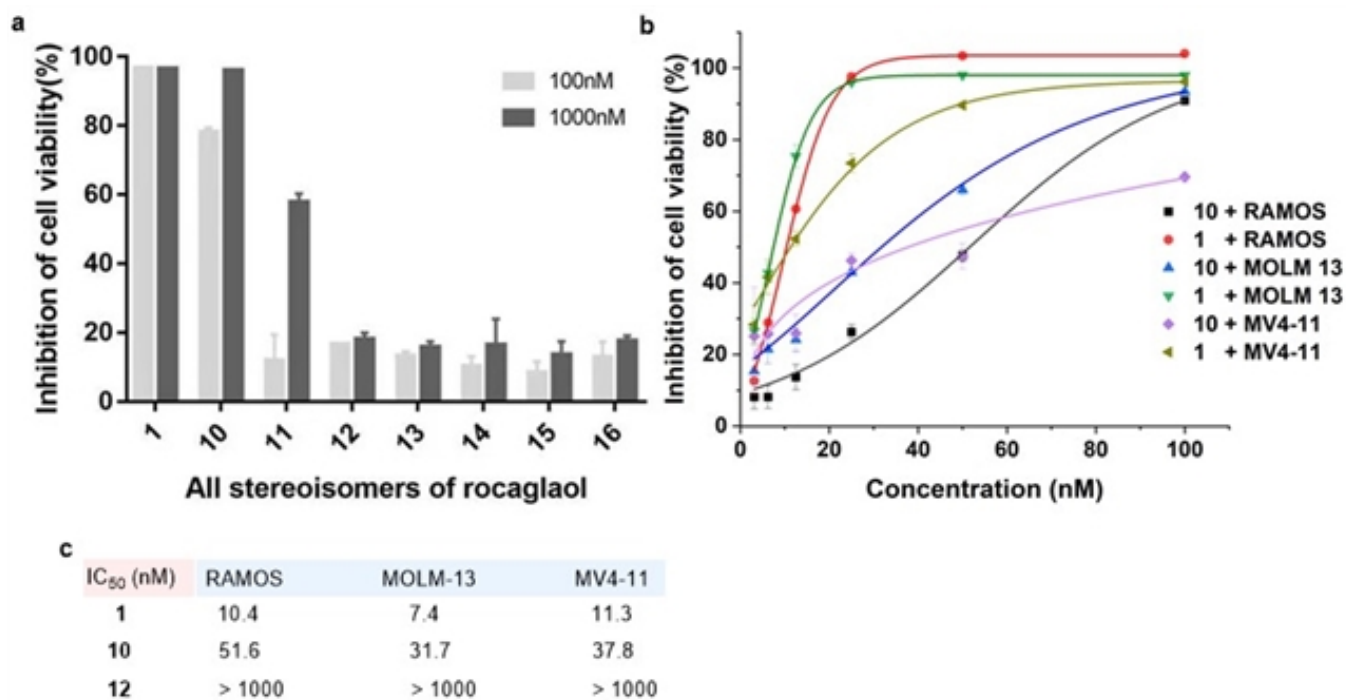


图4：抗癌活性构效关系研究

该研究工作得到了国家自然科学基金（22188101，22001177）、深圳湾实验室启动经费（S201100003）和深圳湾实验室重大项目（S211101001-1）的资助，并已申请专利保护（CN202111202605.5）。（来源：科学网）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.chempr.2022.04.006>

作者：冯小明等 来源：《化学》

更多科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发