
上海有机所在天然产物Cyclocitrinols的统一式合成中取得新展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/5183.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！

上海有机所在天然产物Cyclocitrinols的统一式合成中取得新展。桥环体系广泛存在于具有重要生物活性的药物分子以及天然产物(如紫杉醇)中，但对于合成化学家而言，如何高效地构建桥环结构并精确地控制其平面手性仍然具有极大的挑战性。Cyclocitrinols是从橘青霉真菌的次级代谢产物中分离得到、含有独特[4.4.1]桥环结构的C₂₅甾体天然产物，初步研究表明该家族中多个天然产物可在10 μ M的低浓度下诱导环腺苷酸cAMP (cyclic adenosine monophosphate)的产生，因此治疗神经紊乱相关疾病方面显示出了巨大的潜力;然而其进一步的生物活性研究却受限于自然界中天然产物的稀缺。该家族天然产物的化学合成最大的难点在于如何高效构建[4.4.1]桥环骨架，目前仅有两例合成报道：2018年，南方科技大学李闯创课题组以维生素D₂降解的合成砌块为原料，通过分子内[5+2]环加成等关键反应完成了cyclocitrinol的首次全合成(J. Am. Chem. Soc. 2018, 140, 5365);几乎同时，中国科学院上海有机化学研究所天然产物有机合成化学重点实验室桂敬汉课题组以十步反应完成了cyclocitrinol的仿生合成(J. Am. Chem. Soc. 2018, 140, 9413)。近期，桂敬汉课题组在前期工作基础上完成了该家族10个天然产物的统一式合成(Unified Synthesis)，相关成果以全文形式发表在《美国化学会志》(J. Am. Chem. Soc. 2019, 141, 5021)上。

根据之前发展的合成路线，他们以9步反应、克级规模制备了合成的关键中间体，该中间体的大量制备(>1.5 g)为后续10个家族天然产物的合成奠定了基础。上述关键中间体通过C₂₀-羰基的立体选择性加成反应和烯丙醇羟基的1,3-选择性转位等反应高效引入了各个天然产物的侧链，如此以总计10-12步反应完成了该家族10个天然产物的统一式合成。该合成工作不仅为cyclocitrinol家族天然产物的可能生源合成假说以及它们之间的相互转化提供了实验依据，同时为这类化合物的生物活性评价和构效关系研究提供了物质基础。

鉴于桥环体系的合成挑战，该课题组在上述合成工作中还发展了一种“点到面手性转移”的合成策略用于桥环体系的合成：简单易得的稠环体系(如[4.4.0]双环)通过环丙烷开环重排串联反应转化为难以合成的桥环体系(如[4.4.1]双环)，在此反应过程中稠环体系的“点手性”消失并完全转化为桥环体系的“平面手性”，如此实现了桥环体系平面手性的精确控制。

该研究工作得到国家自然科学基金面上项目、中科院战略性先导科技专项(B类)等资助。

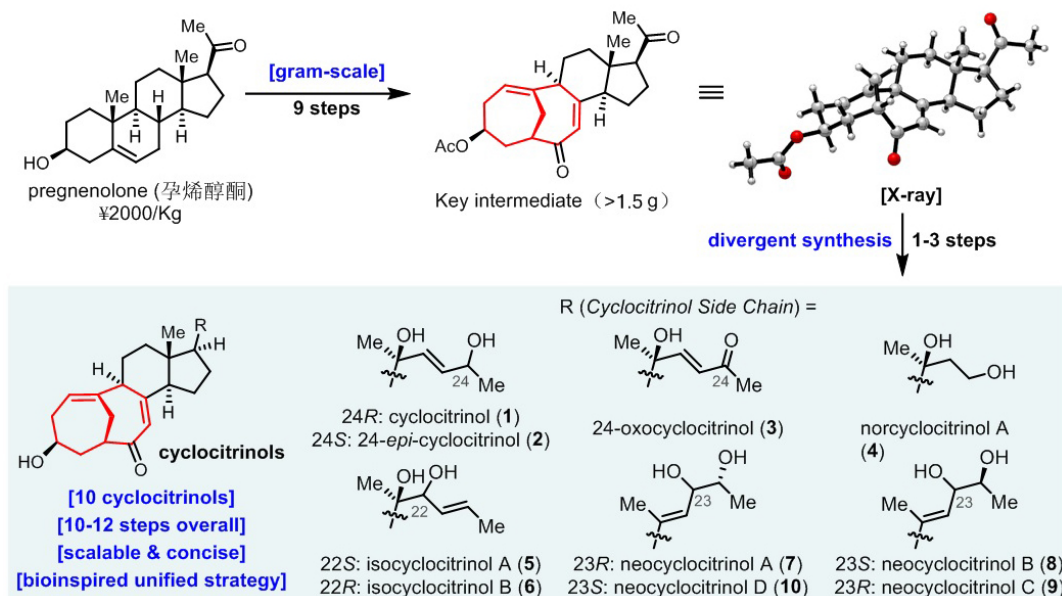


图1：十个cyclocitrinols天然产物的统一式合成

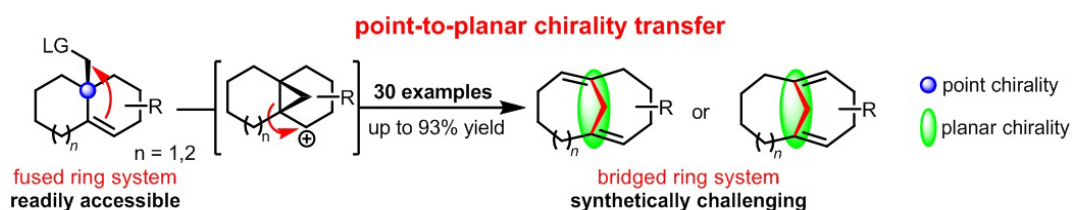


图2：“点到面手性转移”策略用于桥环体系的构建

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

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