

半频哪醇重排反应研究及其在天然产物合成中的应用

孟祥健

福建师范大学化学与材料学院

摘要: 季碳中心广泛存在于天然产物和药物分子当中, 其高效构筑是目前有机合成领域具有挑战性的课题。半频哪醇重排反应是一种构筑季碳中心、合成 β -功能化的酮以及构建具有挑战性的碳环的非常有用的方法。因此, 半频哪醇重排反应在有机合成领域应用广泛。本文主要论述不同底物类型的半频哪醇重排反应以及其在天然产物合成中的应用。希望通过研究可以为季碳中心的构筑以及天然产物全合成提供一定的借鉴。

关键词: 半频哪醇重排; 天然产物; 合成与应用

【DOI】 10.12252/j.issn.2096-627X.2023.11.115

一、半频哪醇重排反应

(一) 引言

季碳中心和含有杂原子的四元立体中心广泛存在于许多天然产物和药物分子当中, 是有机化合物中重要的结构单元。季碳中心的构建和碳碳键的高效形成一直是有机合成领域中的两个具有代表性的研究内容。随着研究的不断深入, 半频哪醇重排被证明是构建季碳中心的重要策略, 特别是制备具有 α -立体中心的醛或酮^[1-3]。1923年, Tiffeneau提出了“半频哪醇”一词, 用来描述一种特殊的频哪醇重排。随着研究的不断深入, 半频哪醇重排的定义不断被扩展。一般来说, 半频哪醇重排尽管有不同的反应类型, 但都涉及1, 2-C-C或C-H迁移从含氧碳迁移到邻近碳中心产生羰基, 该碳中心通常是亲电碳中心。此外, 最近出现的自由基重排也提出了自由基中心(图1)。

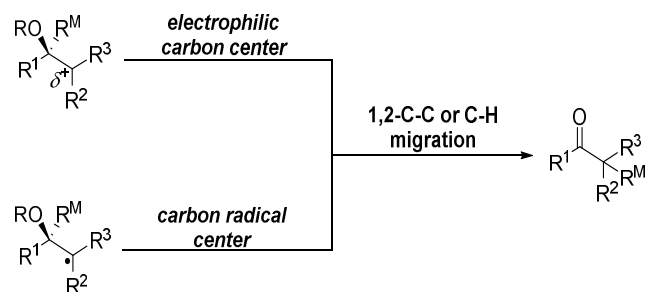


图1 半频哪醇重排的反应机理

(二) 烯丙醇类底物的半频哪醇重排

近年来烯丙醇类底物的半频哪醇重排反应受到了科研工作者的广泛关注。烯丙醇类底物的半频哪醇重排反应一般由双键的卤化或环氧化引发, 这也是一种非常

规的烯炔双官能团化的方法。2013年, Alexakis课题组报道了由亲电氟试剂引发的不对称半频哪醇重排反应^[4]。该反应以烯丙醇类衍生物作为起始原料, 能够以较高产率和较高的ee值重排得到 β -氟代螺环酮。但是通过实验表明, 没有芳环的底物和简单的烯丙醇衍生物并不适用于该反应。氟化试剂不仅控制了氟代立体中心的形成, 还促进了烷基的迁移过程。

大多数烯丙醇的半频哪醇重排是由质子化、卤化或环氧化引发的, 这会导致产物同时形成C-H或C-X键。相反, 芳基化或烷基化半频哪醇重排的例子偏少。2017年, Gaunt课题组报道了一种铜催化的环丁醇衍生物不对称扩环重排得到相应的对映体富集的螺环产物的方法(图2)^[5]。该反应以高产率、优异的对映选择性得到对应螺环产物。值得一提的是, 对于环丁醇内含有杂原子的底物, 该合成方法同样能适用。并且具有茛和四氢萘骨架的底物也能够很好地适用于该反应。

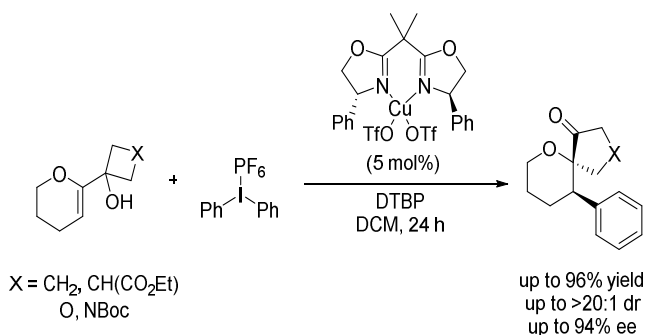


图2 Gaunt课题组报道的不对称扩环重排

(三) α -羟基酮和亚胺类底物的半频哪醇重排

α -羟基酮和亚胺类底物的半频哪醇重排, 又称酰

基重排，是一种不常见的可逆1, 2-迁移反应。这种类型的反应有利于由 α -羟基酮前体生成热力学更稳定的产物。

2018年, Ryu报道了路易斯酸催化的不对称环丙化/半频哪醇重排串联反应^[6]。该反应在手性恶唑硼啶离子的催化下, α -硅氧基丙烯醛与 α -芳基重氮酯进行不对称环丙化反应, 然后进行半频哪醇重排, 以良好的产率得到环丁酮化合物。该反应的对映选择性和非对映选择性良好, 底物适用范围广泛, 为制备具有多个立体中心的环丁酮化合物提供了一种新方法。

(四) 环氧化合物的半频哪醇重排

环氧化物是半频哪醇重排反应当中比较典型的底物类型。在酸的作用下, 氧环烷的开环会形成 α -羟基碳正离子, 从而引起随后的1, 2-迁移, 生成羰基产物。同时, 生成的醛类或酮类也可以参与各种串联反应, 如Tishchenko反应、烯丙基化、丙基化、Schmidt反应等。环氧化物通常需要从相应的烯炔或烯丙醇预制备。因此开发一锅法环氧化/半频哪醇重排串联反应会更加方便。2019年, Jiao课题组报道了一种环丁醇衍生的烯丙醇化合物的环氧化/半频哪醇重排串联反应^[7]。在该反应中, 氧气作为环氧化试剂, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 作为催化剂, 在催化量的路易斯酸作用的下发生重排, 以较高的产率得到环戊酮化合物。机理研究表明, 1, 4-二氧六环作为溶剂和氧原子的传递体, 避免了目前有氧环氧化化学需要额外的添加剂。

(五) 2-杂取代醇的半频哪醇重排

近年来, 2-杂取代醇的1, 2-迁移在天然产物全合成中得到了广泛的应用, 但是目前对于该类反应的报道比其他类型的重排反应要少很多。研究者们利用这种半频哪醇重排, 将一个容易得到的碳骨架转变为一个合成复杂的碳骨架, 将为天然产物合成提供一条全面方便的途径。

二、天然产物合成中的半频哪醇重排

天然产物由于具有复杂多变的结构以及丰富的生物

活性, 因此其全合成一直以来都是化学合成家的重点研究课题。天然产物全合成的难点在于核心骨架的快速构建、立体选择性的高效控制以及合适的合成子的识别。

大多数天然产物的结构比较复杂, 一般含有一个或多个立体中心。立体中心的高效构建一直都是有机合成领域的研究热点。半频哪醇重排反应作为构建季碳中心的有效策略, 近年来经常被用于天然产物全合成当中^[8-10]。

秋水仙碱(colchicine)是一种生物碱, 一开始是从一种名为秋水仙的植物中提取出来。秋水仙碱目前广泛被用于临床当中, 可用于治疗痛风性关节炎等疾病。秋水仙碱含有7, 7, 6-并环结构, 这种n, 7, 6-并环结构广泛存在于许多天然产物当中。由于这种结构具有重要的生物价值, 因此引起了有机合成领域研究者的广泛关注。这类化合物合成的难点在于n, 7, 6-并环结构的构建。2007年, Tu课题组报道了秋水仙碱的形式合成^[11]。他们以烯丙醇类衍生物作为起始原料, 在NBS的作用下发生半频哪醇重排, 五元环扩环形成六元环, 生成 β -溴代六元环酮, 然后在 AgBF_4 的作用下, β -溴代六元环酮发生Wagner-Meerwein重排, 六元环继续扩环生成七元环得到7, 6, 6-并环结构。产物在理论上进一步转化即可得到秋水仙碱。该方法利用了半频哪醇反应原理, 为n, 6, 6-并环骨架的构筑提供了一定的理论基础。

除了上述这种n, 6, 6并环骨架的构建运用了半频哪醇重排反应以外, 2020年, Yang课题组利用半频哪醇重排反应合成了(-)-spirochensilide A^[12]。(-)-spirochensilide A是一种新兴的具有重要生物学意义的天然产物, 具有独特的螺旋环核心。该天然产物是由Gao及其同事从中国特有植物冷杉中分离出来的, 已被证明具有多种生物活性, 包括抗肿瘤、抗菌、抗溃疡、抗炎、降压、止咳等作用。在生物学上表明, 在12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度下, (-)-spirochensilide A对NO的产生有中等抑制作用, 抑制率为30%, 这表明(-)-spirochensilide A

可作为研究炎症性疾病的有用探针。他们通过环氧化合物作为起始原料, 经过22步得到最终天然产物。整个反应路线的总收率为2.2%。(–)-spirochensilide A能够成功被合成出来的关键在于环氧化合物的不对称版频哪醇重排得到手性醛。

三、总结

综上所述, 随着各种串联反应以及不对称催化反应的发展, 半频哪醇重排反应的应用也越来越广泛。半频哪醇重排反应在天然产物全合成中的广泛应用, 为天然产物全合成的合成路线设计提供了许多新的思路。虽然半频哪醇重排反应这一强大的反应策略极大的推动了有机合成领域的发展, 但其发展潜力还是巨大的, 仍有许多未知的反应模式等待我们去挖掘。就像目前半频哪醇重排反应的研究大多数集中在1, 2-C-C迁移的简单应用上。而新型的用于全合成的串联反应比较少, 特别是构建多环或多个立体中心等方面。我们希望通过对有成果的研究与总结, 可以对未来半频哪醇重排反应的发展提供一些帮助。

参考文献

[1] Wang B. M, Tu Y. Q. Stereoselective construction of quaternary carbon stereocenters via a semipinacol rearrangement strategy[J]. *Acc. Chem. Res.* 2011, 44: 1207–1222.

[2] Wang S.-H, Li B.-S, Tu Y.-Q. Catalytic asymmetric semipinacol rearrangements[J]. *Chem. Commun.*, 2014, 50: 2393–2408.

[3] Zhang X.-M, Li B.-S, Wang S.-H. et al. Recent development and applications of semipinacol rearrangement reactions[J]. *Chem. Sci.*, 2021, 12: 9262–9274.

[4] Romanov-Michailidis F, Guénée L, Alexakis A. Enantioselective organocatalytic iodination-initiated wagner meerwein rearrangement[J]. *Org. Lett.* 2013, 15: 5890–

5893.

[5] Lukamto D. H, Gaunt M. J. Enantioselective copper-catalyzed arylation-driven semipinacol rearrangement of allylic alcohols with diaryliodonium salts[J]. *J. Am. Chem. Soc.* 2017, 139: 9160–9163.

[6] Shim S. Y, Choi Y, Ryu D. H. Asymmetric synthesis of cyclobutanone via lewis acid catalyzed tandem cyclopropanation/semipinacol rearrangement[J]. *J. Am. Chem. Soc.* 2018, 140: 11184–11188.

[7] Zhu B. C, Shen T, Huang X. Q. et al. Selective aerobic oxygenation of tertiary allylic alcohols with molecular oxygen[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019, 58: 11028–11032.

[8] Delayre B, Wang Q, Zhu J. P. Natural product synthesis enabled by domino processes incorporating a 1, 2-rearrangement step[J]. *ACS Cent. Sci.* 2021, 7: 559–569.

[9] Song Z.-L, Fan C.-A, Tu Y.-Q. Semipinacol Rearrangement in Natural Product Synthesis[J]. *Chem. Rev.* 2011, 111: 7523–7556.

[10] Snape T. J. Recent advances in the semipinacol rearrangement of α -hydroxy epoxides and related compounds[J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2007, 36: 1823–1842.

[11] 王爱霞, 宋振雷, 高栓虎. 苯并螺环 β -溴代酮 Wagner-Meerwein 重排反应研究及其在(±)-Colchicine 形式合成中的应用[J]. *有机化学*, 2007, 27: 1171–1175.

[12] Liang X.-T, Chen J.-H, Yang Z. Asymmetric total synthesis of (–)-Spirochensilide A[J]. *J. Am. Chem. Soc.* 2020, 142: 8116–8121.