



# 南科大李闯创团队发表复杂活性天然产物 Bufospirostenin A首次全合成研究成果

2020年07月25日 科研新闻 浏览量： 4594

近日，我校化学系教授李闯创团队在国际知名化学期刊《美国化学会志》（*Journal of the American Chemical Society, JACS*）发表论文，报道了具有重要生理活性的复杂甾体天然产物Bufospirostenin A在国际上的首次不对称全合成。团队巧妙应用经典反应，并利用新颖的烷氧基联烯—炔参与的Pauson—Khand反应作为关键反应，以线性20步完成了Bufospirostenin A的高效不对称全合成，这也是烷氧基联烯的Pauson—Khand反应首次应用于天然产物全合成。

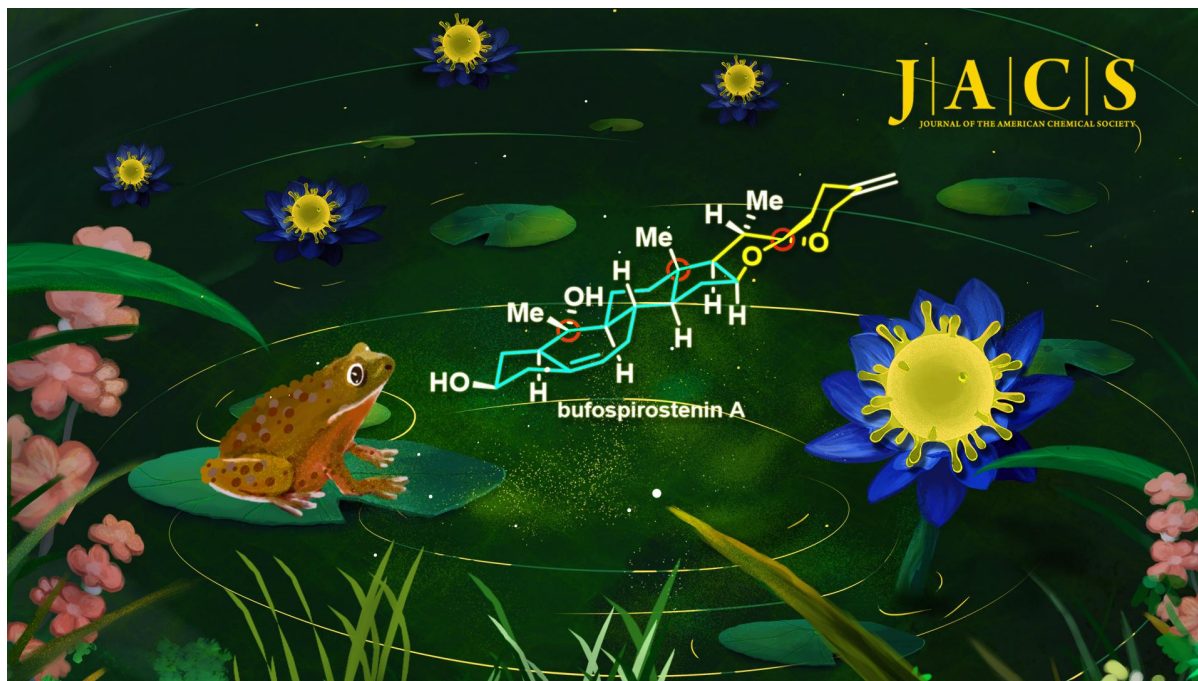
[返回](#)

## 最新动态

[【2021新春特稿】新益求新创领未来  
校庆感恩传承再出发](#)

筑梦南科，新益求新；十载磨砺，创领未来。2020年，乘着“特区四十年改革再出发”的东风，南方科技大学迎来建校以来第一个十

[我校举办年三十包饺子、看春晚活动](#)



动植物、微生物、以及陆地和海洋中的真菌群落是有机小分子的丰富来源，这些动植物的代谢产物被称为天然产物。这些化合物大都具有多样性的结构，具有重要的生理活性，它们是巨大的新药宝库，目前有近乎60%的临床应用药物都直接或间接来源于天然产物。例如著名的紫杉醇、青蒿素、阿维菌素、万古霉素等。然而由于天然来源常常是不可控的，因此天然产物化学合成就显得尤为重要。由于天然产物作为重要的药物来源在人类的医疗领域占据着重要的作用，化学全合成的发展和进步极大地促进了天然产物到药物的转化进程，为全人类医疗卫生水平的提升起到推动作用。

甾体类化合物是自然界一类重要的天然产物，广泛存在于于动物、植物、以及昆虫体内，对生物体的生长发育起着重要的调控作用。例如最早发现的甾体类天然产物—胆固醇，它参与人体内的多种物质代谢和内分泌调节，对于维持人体正常生理功能十分重要。甾体类天然产物由于具有复杂的化学结构以及重要的生理活性，如抗炎、抑制癌症，有强心作用等活性，因此受到合成化学家和药物化学家的广泛关注。复杂活性甾体天然产物的合成研究一直是合成化学界的热点和前沿。

## 热点阅读

[查看更多](#)

### 南科大李闯创团队实现罕见高张力天然的首次全合成

近日，南方科技大学化学系教授李闯创团队在知名化学期刊《美国化学会志》发表论文，首次合成了具有罕见高张力的、合成难度大的复杂天然

### 南科大学者李婉秋在Nature刊文揭示N<sup>6</sup>甲基化核小体H3K36的分子机制

2020年12月24日，南科大学者李婉秋携手中国科学院大学教授王占新团队、纪念斯隆-凯瑟琳癌症研究中心教授Dinshaw J. Patel团队和斯坦福大学

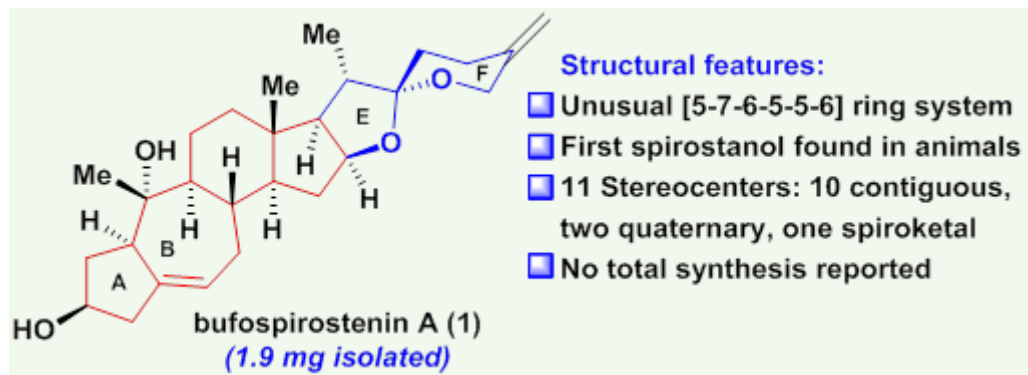


图1. Bufospirostenin A结构示意图

Bufospirostenin A是暨南大学教授叶文才课题组2017年从传统中药材—中华大蟾蜍的毒液中提取分离得到的甾醇 (sterol) 类天然产物。从结构上来看, Bufospirostenin A具有独特的5/7/6/5/5/6六环核心骨架结构, 其中F环为螺环缩酮结构, 共有11个手性中心, 其中一个为空间位阻很大的全碳季碳中心, 两个氧杂季碳中心。这些结构特点使得Bufospirostenin A的全合成具有很大的挑战性, 其全合成尚未见报道。值得一提的是, 该分子是迄今为止从动物中分离得到的唯一具有螺环结构的甾醇。初步的活性研究表明其对钠钾离子泵ATP酶 (Na/K ATPase) 具有良好的抑制活性, 其半数抑制量 (LC50) 为25 uM。受到天然来源的限制, 从天然来源分离所获得的Bufospirostenin A量过少, 而它的生物活性研究有待于进一步展开。因此, 对其进行全合成研究, 具有重要的科学意义与现实意义。

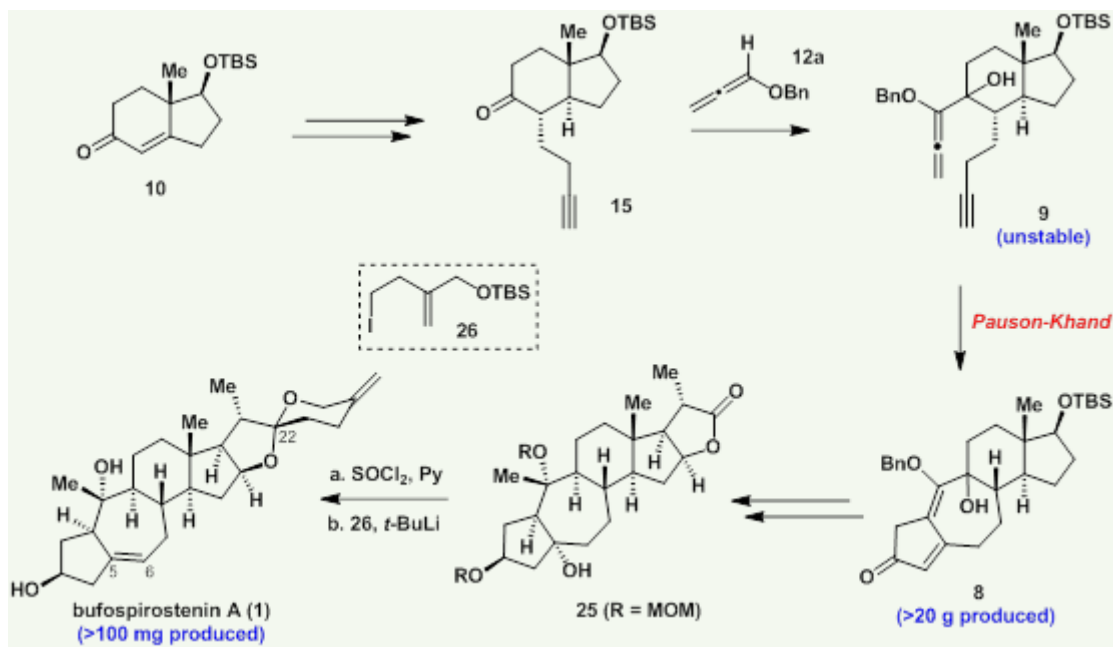


图2. Bufospirostenin A全合成反应过程

如图2所示，李闯创团队采用廉价易得的手性衍生物10为起始原料，经过简单的5步转化高效的得到Pauson-Khand反应的前体化合物9。随后在过渡金属铑的催化下和一氧化碳发生Pauson-Khand反应，以优秀的产率得到Bufospirostenin A的5/7/6/5核心骨架8。值得一提的是，富电子联烯本身的不稳定性，裸露羟基对反应的干扰，以及关环中热力学上不利的熵变，这几个因素使得该Pauson-Khand反应具有很大的挑战，这也是烷氧基联烯—炔的Pauson—Khand反应未见应用报道的部分原因。得到四环骨架8之后，通过一系列的氧化还原、增碳反应，以及保护基的应用，进一步推进骨架的构建和氧化态的调整，并立体专一性地控制多个手性中心的生成。最后对化合物25中羰基进行1,2加成，以及酸催化下的螺环化，完成该分子的另一个合成难点——螺环的构建，同时一锅法脱除保护基，顺利完成天然产物Bufospirostenin A的首次全合成。

在完成Bufospirostenin A的全合成后，李闯创团队与叶文才团队继续合作，进一步开展对其生物活性的研究。研究表明，Bufospirostenin A分子在转基因斑马鱼体内的炎症部位能显著降低中性粒细胞数（2.5–10  $\mu\text{M}$ ）。这表明Bufospirostenin A具有良好的抗炎活性，因此Bufospirostenin A具有成为抗炎新药先导化合物

的潜力。该项研究使用的合成方法还可以扩展到其他具有5/7/6/5核心骨架天然产物的不对称合成，为进一步生物学研究打下了坚实的基础，也为后继开展创新药物的进一步药物化学研究奠定了基础。

2020届南科大-暨南大学联合培养博士毕业生程民井、南科大2019级博士生钟李平为共同第一作者，李闯创为论文的通讯作者，暨南大学教授叶文才、研究员王磊为共同通讯作者。此外，南科大2020届本科生毕业生顾辰辰，访问学生朱旭江以及深圳Grubbs研究院的研究助理教授陈波也做出了重要的贡献。此项研究得到了国家自然科学基金面上项目，深圳市诺贝尔奖科学家实验室项目和中组部特支计划领军人才项目的支持。

此外，李闯创团队一直致力于多种复杂的、具有重要生物活性的天然产物的全合成。通过开发创新的方法和策略，例如Type II [5+2]反应，从而可以快速合成目标分子和类似物，从而可以研究其未开发的生物活性，研发创新药物的先导化合物。至今为止，团队已经完成二十多个复杂活性天然产物的首次全合成，如Vinigrol、Cerorubenic Acid-III、Cyclocitrinol等。

原文链接：<https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jacs.0c05479>

供稿单位：化学系

通讯员：吴笑弟

编辑：吴一敏

主图设计：丘妍

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.8b02629>



## 新闻网

新闻中心

搜索

## 相关链接

官方网站

学校概况

院系设置

师资概况



© 2017 SUSTech. All Rights Reserved.

