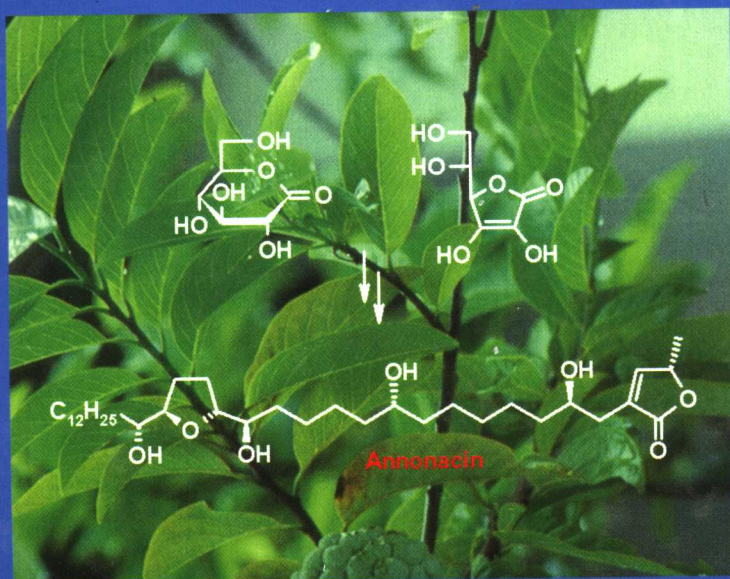


天然产物合成化学

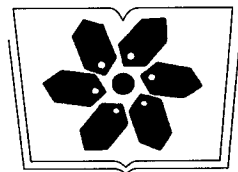
——科学和艺术的探索

吴毓林 姚祝军 著

CH



科学出版社



中国科学院科学出版基金资助出版

21 世纪科学版化学专著系列

天然产物合成化学

——科学和艺术的探索

吴毓林 姚祝军 著

科学出版社
北京

内 容 简 介

天然产物合成化学集中体现了现代有机合成的科学成就和艺术创造。本书取材于作者所在课题组 20 年来在国内外优秀期刊上先后发表的 140 多篇论文,系统介绍了课题组在六类具有重要生理活性,且为世界各国有机合成化学家所感兴趣的天然产物分子合成中所取得的进展。全书共分 7 章,第 1 章为引言,以下各章则分章对六类天然产物在选题、合成设计思想、具体合成策略、合成方法学的发展以及合成中问题的解决思路和经验等方面进行系统阐述。

本书可供有机合成专业的教师、研究生以及从事有机合成及药物合成的科研工作者及产品开发人员阅读、参考。

图书在版编目(CIP)数据

天然产物合成化学:科学和艺术的探索 / 吴毓林、姚祝军著. —北京:科学出版社,2006

(21 世纪科学版化学专著系列)

ISBN 7-03-017301-5

I. 天… II. ①吴…②姚… III. 天然有机化合物-化学合成 IV. O629

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 054088 号

责任编辑:周巧龙 吴伶俐 王国华 / 责任校对:桂伟利

责任印制:钱玉芬 / 封面设计:王 浩

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2006 年 9 月第 一 版 开本: B5(720×1000)

2006 年 9 月第一次印刷 印张: 13 3/4

印数: 1—2 500 字数: 257 000

定价: 42.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈科印〉)

序 一

天然产物化学是有机化学的一个重要分支。天然产物化学又是发现新药的重要源泉,当今临床应用药物的三分之一是由天然产物或以天然产物为先导化合而来的。吴毓林教授和他的研究组长期耕耘在天然产物合成研究的领域。我和他相知数十年,深知他在天然产物合成领域中高深的造诣、渊博的知识和显著的成绩。现在他和姚祝军教授一起把他们在该领域中的领悟、体会汇聚成书,我认为这样的切身经验之谈,结合具体实例的讨论,会给读者更多的帮助、借鉴和参考。

吴毓林教授的天然产物合成研究工作的特点是:

(1) 在选题上特别重视目标化合物的生理活性,这是他选择天然产物进行合成研究的一贯指导思想。从早期的白三烯到近期的唾液酸类的合成,都体现了他的这种思想。

(2) 在天然产物全合成的研究中,不仅重视实现目标化合物的全合成,而且在合成工作的基础上进行了天然产物类似物(natural product like)的合成工作。番荔枝内酯的合成就是一个例子,他们找到了结构大为简化、可明显抑制肿瘤活性且选择性极高的类似物。又如,他们在青蒿素类似物、衍生物的合成基础上提出了抗疟机理。

(3) 利用廉价的糖作手性源(chiron)。有些糖的价格不高,甚至低于一般溶剂。巧妙地利用糖的多个手性中心,往往起到事半功倍的效果。

(4) 在讲课、讲学中他始终贯彻合成策略中的一些重要概念,如反合成分析、对称性的利用、关键键的切断等。这对国内化学界的影响很大。

因此,我认为这是一本很有特色的天然产物合成研究的专著。我祝贺该书的出版并向读者热忱推荐。

戴立信



2006. 6. 1

序 二

天然产物全合成是长期以来人类向自然学习的一个内容。通过几个世纪的努力,人类不但合成了天然产物,还在天然产物的启发下,创造了无数新物质。从早期靛蓝的合成开始,遍及染料、材料和医药等各个领域,使人类能够战胜病魔,生活得以不断改善。这一切成就都起源并应该归功于天然产物的全合成。

从 20 世纪 80 年代起,天然产物全合成进入了一个新的发展时期,反合成分析、反应的选择性、不对称合成等科学的合成设计思想渗入到天然产物的合成中,使天然产物的全合成发展到一个新的阶段。1990 年 Nobel 化学奖得主 Corey 在他的得奖演讲中说:“这些年来在我们实验室所完成的多步化学合成之所以成功,要归功于方法学的创造”。在这段时间,他们实验室大概创建了 50 多种新方法。这正是新一代天然产物全合成的特点。

也许是机遇、巧合,吴毓林的课题组的成长和发展,正处于这样一个发展潮流中。吴毓林研究员及其助手们撰写的《天然产物合成化学——科学和艺术的探索》一书取材于作者 20 多年来在天然产物合成方面的工作积累,介绍了六类天然产物分子合成中的构思、策略和经验,对合成中问题的解决思路和经验进行了系统的阐述。这是一本在国内不多见的著述,尤其所述内容都是作者自己的工作,更为少见。

该书不是一般的教科书,但书中所述往往涉及某个细节及解决问题的方法,这正是一般教科书所没有的。所以该书可以和作者的另一本著作《现代有机合成化学》互补。

时代在前进,机遇在不断出现,重要的是我们要掌握好科学的规律。只要我们能掌握好天然产物全合成和有机合成方法学这两门学科的规律,就一定会把我国的合成化学推进到一个新的阶段。是为序。

张发



2006 年 5 月 21 日

目 录

序一

序二

第 1 章 引言	1
第 2 章 糖为手性源的花生四烯酸脂氧化酶代谢物等脂链化合物的合成	3
2.1 白三烯 A_4 、 B_4 和 B_3 的合成	6
2.1.1 白三烯 A_4 的合成	7
2.1.2 白三烯 B_4 、 B_3 的合成	10
2.2 Hepoxilin B_3 、Trioxilin B_3 和抗稻瘟病介质	15
2.3 脂氧三醇的合成	22
2.4 库蚊产卵地引诱剂	25
2.5 本章摘要——手性元途径合成羟基脂链化合物中的设计思想和方法技巧	26
2.5.1 孤立羟基手性中心片段合成的立体化学	26
2.5.2 含手性邻二醇脂链化合物合成的立体化学和合成策略	28
2.5.3 脂链化合物合成中的方法学探索	31
参考文献	35
第 3 章 鞘脂类化合物的合成	40
3.1 鞘氨醇的合成	40
3.2 植物鞘氨醇类的合成	48
3.3 4,8-二烯鞘氨醇类化合物和其脑苷类化合物的合成	51
3.4 本章摘要——糖作为手性源在脂链化合物合成中的进一步应用	54
3.4.1 反合成分析中原料糖的推导	54
3.4.2 糖为手性源时的原子经济性和手性经济性	55
参考文献	56
第 4 章 番荔枝内酯及其类似物的合成——化学与化学生物学研究	58
4.1 简介	58
4.2 天然番荔枝内酯的全合成	59
4.2.1 关键结构单元的合成方法研究	59
4.2.2 番荔枝内酯的全合成	65
4.3 番荔枝内酯模拟物(类似物)的合成及构效关系	73

4.3.1 第一代番荔枝内酯模拟物(类似物)的合成	73
4.3.2 具有选择性活性表现的番荔枝内酯类似物的发现	75
4.3.3 借助平行合成的第二代番荔枝内酯类似物的发展	78
4.4 番荔枝内酯类似物 AAM5 的作用机理研究	80
4.4.1 番荔枝内酯类似物 AAM5 的靶点与机理	81
4.4.2 番荔枝内酯类似物 AAM5 的标记研究	84
4.4.3 番荔枝内酯类似物 AAM5 的透膜选择性机理	85
4.5 结论与展望	86
参考文献	87
第5章 唾液酸类高碳糖的化学合成与相关方法学研究	91
5.1 唾液酸的化学与生物学简介	91
5.1.1 唾液酸的生物学效应	91
5.1.2 唾液酸的生物合成与化学合成	92
5.2 唾液酸类高碳糖新的合成方法研究与探索	95
5.2.1 基于氧杂 Diels-Alder 反应的唾液酸类高碳糖的新合成方法及应用	95
5.2.2 基于[6+3]生物合成启示的唾液酸类高碳糖的新合成方法及应用	98
5.3 抗流感药物 Tamiflu 的新合成路线研究	106
5.3.1 Tamiflu 的药物研究与生产技术介绍	106
5.3.2 Tamiflu 的新合成路线研究	108
5.4 以唾液酸及其类似物为基础的细胞表面化学工程	111
5.5 结论与展望	113
参考文献	113
第6章 倍半萜和二萜的合成	117
6.1 青蒿素与其类似物的合成	117
6.1.1 青蒿素的合成	118
6.1.2 青蒿素衍生物和类似物的合成	125
6.1.3 青蒿素类的合成和抗疟机理探索	134
6.2 Drimane 倍半萜类化合物的合成	137
6.2.1 消旋 Drimane 倍半萜类化合物的合成	137
6.2.2 对映纯 Drimane 倍半萜类化合物的合成	140
6.2.3 1-羟基-Drimane 倍半萜衍生物的合成	141
6.3 莪术二酮和绿叶醇的合成	143
6.3.1 (一)-莪术二酮的合成	143
6.3.2 (十)-莪术二酮的合成研究和榄香烯类化合物的合成	145
6.3.3 香芹酮的双重 Michael 反应和绿叶醇的合成	147

6.4 群柱内酯萜的合成研究	150
参考文献	157
第7章 茛蒿素类化合物的合成	162
7.1 茛蒿素的合成和茛蒿素类化合物库的建立	163
7.1.1 螺环缩酮-烯醇醚合成方法学的探索	164
7.1.2 螺环缩酮-烯醇醚合成中间体呋喃二醇的其他制备方法	166
7.1.3 呋喃二醇-螺环缩酮烯醇醚脱水环化反应和烯醚双键的立体化学	167
7.1.4 茛蒿素类化合物的多样性——改变不饱和基团	169
7.1.5 茛蒿素类化合物的多样性——B环的改变	173
7.1.6 茛蒿素类化合物的多样性——进一步的考虑	183
7.2 茛蒿素类化合物的反应和分子多样性	184
7.2.1 对茛蒿素类化合物的亲核反应	185
7.2.2 茛蒿素类化合物的还原反应	188
7.2.3 茛蒿素类化合物的重排反应	192
7.2.4 茛蒿素类化合物的氢氨化反应	193
7.2.5 茛蒿素类化合物的氧化反应	195
7.3 本章摘要——天然产物合成和分子多样性	196
参考文献	197
附录一 合成的天然产物分子结构汇集	200
附录二 缩写语汇录	205
后记	210

第 1 章 引 言

天然产物全合成是一门基于有机化学和相关学科发展成就之上的综合学科,天然产物全合成的成功是科学和艺术交融的产物,每项天然产物分子的全合成研究都是一次科学高峰的攀登。1965 年 Nobel 化学奖获得者 R. B. Woodward 和 1990 年 Nobel 化学奖获得者 E. J. Corey 正是这一科学高峰攀登者中的杰出代表,他们的合成工作是全合成发展史中的里程碑。

从 20 世纪 80 年代起,天然产物全合成进入了一个新的发展时期。反合成分析、关键键的选择等科学的合成设计思想溶入到天然产物合成的艺术创造,天然产物召唤高效新合成方法的发现,而巧妙的新反应则也依赖天然产物合成为其提供展现才华的舞台。选择性反应,尤其是提供手性纯产物的不对称反应,因而有了空前的进步,这一推动有机化学前进的潮流一直延续至今。进入 20 世纪 90 年代后,天然产物合成与生物活性研究的结合又日益突显。巧妙的合成也从天然产物本身扩展到了天然产物的衍生物以至类似物。用合成的产物来进一步研究它们与其他生物分子、生物大分子的相互作用,从而再探索生命过程的分子基础,这在某种程度上反映了当前化学生物学成长发展的轨迹。近年天然产物的合成又与建立分子库、发展分子多样性联系起来,这也是这一发展轨迹的延续。

也许是一个机遇、一个巧合,我们课题组在 20 世纪 80 年代也正置身于这样一个发展的潮流中。我们开始从事花生四烯酸脂氧化酶代谢产物的合成,这类手性不饱和脂链化合物的合成是当时对合成化学一项新的挑战。我们的策略是避免使用昂贵的试剂和原料,设计自己的合成路线,应用我们自己发展的反应。经过几年的集体努力,我们确实发展了一系列简捷、高效的合成路线。在这一过程中,另一个令人高兴的收获是我们熟悉和发展了以糖作为手性源在不对称合成中的应用。基于这一知识积累,我们在 20 世纪 90 年代较早地进入了天然产物番荔枝内酯合成的领域,发展了神秘天然化合物鞘氨醇类化合物新的合成方法。与此同时,开展了具有生物活性的天然倍半萜和二萜的合成。我们尤其注重我们自己和我国科学家鉴定的天然产物,发展高效的合成途径,开展结构-活性关系的研究,进一步探索它们的作用机理。茛蒿素类化合物的合成是受到天然产物分离时出现的现象启发而发展起来的,从合成消旋体到合成光学活性体,从天然产物目标分子导向的合成到分子多样性导向的合成。

基于上述背景,本书第 2~7 章将系统总结我们课题组近 20 年来六大类、数十个天然产物分子以及它们的类似物的合成工作。如实介绍选题之初的科学考虑、

合成设计中的逻辑思维和实践计划过程时的合成技巧和艺术。既表述我们的创新和特色,也不讳言在实施中出现的失策和错误,以此总结我们研究工作中的经验和教训。与此同时,也介绍有关的国际背景和同行们的贡献。希望这本书对从事有机合成、药物和精细化工合成的研究人员和实际工作者以及正在进入这一领域的年青同行们有参考和借鉴作用。

第2章 糖为手性源的花生四烯酸脂氧化酶代谢物等脂链化合物的合成

花生四烯酸(1, arachidonic acid)是哺乳动物必需的脂肪酸,主要是作为 2-位的脂肪酸而存在于细胞膜上的磷脂酸类的磷脂中。磷脂酸类磷脂通过磷脂酶(phospholipase, PL)代谢可得到一系列十分重要的信息分子^[1],其中磷脂酶 A₂(PLA₂)在激活后专一水解磷脂的 2-位酰基,因此,成为体内产生游离花生四烯酸的主要途径。由此生成的花生四烯酸进一步在环氧化酶(cyclooxygenase, Cox)等作用下可生成一系列的前列腺素(PG)、凝血氧烷(TX)和前列环素(PGI)等活性化合物;但也可以在脂氧化酶(lipoxygenase)等作用下生成白三烯(LT)、脂氧三醇(LX)等脂链化合物。这两类花生四烯酸氧化酶代谢物有时总称为廿碳酸类化合物。

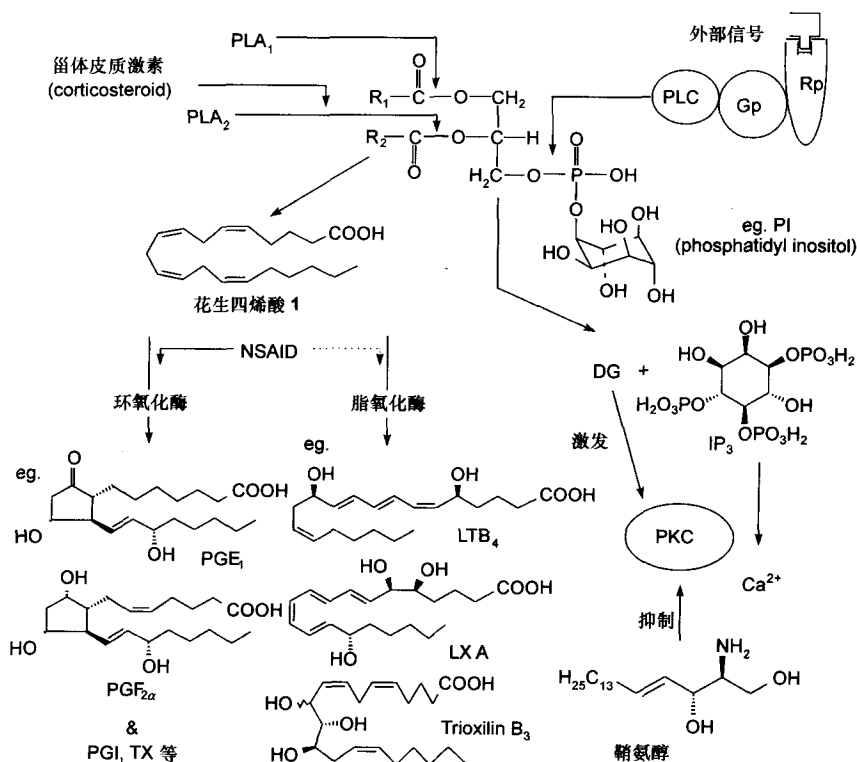


图 2-1

以上前列腺素的合成工作基本上是属于跟踪型的改良研究,但避免剧毒试剂的应用和反应条件的简化使得较快地提供生物学试验所需的样品成为可能,以今天的眼光来讲,这种做法正符合了有机合成化学向绿色化学发展的方向。此外,这一研究工作使我们进入了当时国际热门领域,积累了新的知识和有机合成技巧,为随后进一步进入花生四烯酸的脂氧化酶代谢产物的合成研究打下了基础。

2.1 白三烯 A_4 、 B_4 和 B_3 的合成

20 世纪 70 年代后期,瑞典 Karolinska 学院的 Samuelsson 和 Borgeat 在进一步研究花生四烯酸在多核白细胞(PMNL)中的代谢产物时,得到了一类新的化合物,由于最初是从白细胞孵育产物中分得的,并具有共轭三烯的结构,因此他们将这类化合物总称为白三烯(leukotriene,LT)。后来的研究证明它们是花生四烯酸 5-脂氧化酶的代谢产物,图 2-5 显示白三烯中 A、B、C、D、E、F 各子类的生成过程,其中的 LTA 是其他各类生源合成的前体。由于 5, 8, 11-廿碳三烯酸和 5, 8, 11, 14, 17-廿碳五烯酸在 5-脂氧化酶存在下也可进行类似的代谢,因此再用分子碳链中双键的总数作为下标来进行区别,如图 2-5 中的 LTA_3 和 LTA_5 。

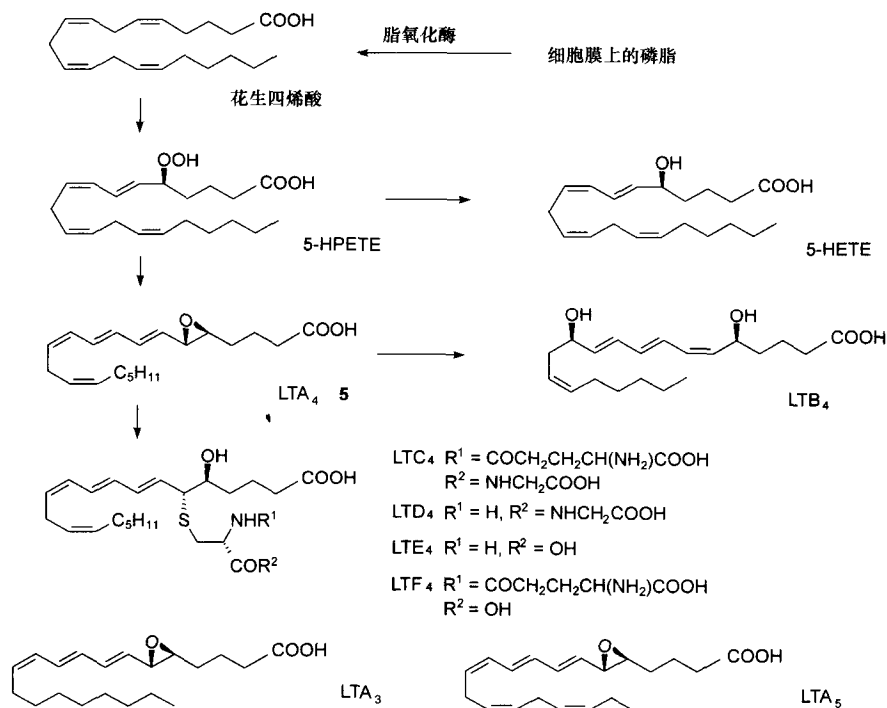


图 2-5

白三烯的分离、鉴定确定了它们中的 LTC、LTD 和 LTE 也就是早在 20 世纪 30 年代后期已报道的 SRS (slow reacting substance) 或 SRS-A (slow reacting substance-anaphylaxis) 中的主要组分, SRS 是一类能引起变态反应的物质, 是引起支气管哮喘的重要介质, 但作用较慢, 在当时的条件下一直未能纯化和定出结构。进一步的研究表明 LTB_4 是引起炎症的重要介质, 而且还有很强的抗病毒活性。

白三烯的高生理活性、生物体内来源的稀罕和开始时一些结构细节的不明确使得它们的化学合成成为 20 世纪 80 年代有机合成领域中的一个热点。在这样的形势下, 我们在以往前列腺素合成工作的基础上, 先后开展了白三烯 A_4 、 A_3 (LTA_4 、 LTA_3) 和白三烯 B_4 (LTB_4) 的合成研究。

2.1.1 白三烯 A_4 的合成

白三烯 A_4 有环氧、反, 反, 顺-三个共轭双键和一个孤立顺式双键, 两个手性中心就在环氧基团上。20 世纪 80 年代乃至 2000 年有关 LTA_4 的反合成分析大多按照图 2-6 所示的方式^[6~8], 其中关键的是 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ 手性环氧片段 **6** 的获得和 $\text{C}_7 \sim \text{C}_{12}$ 三个共轭双键的立体控制形成。

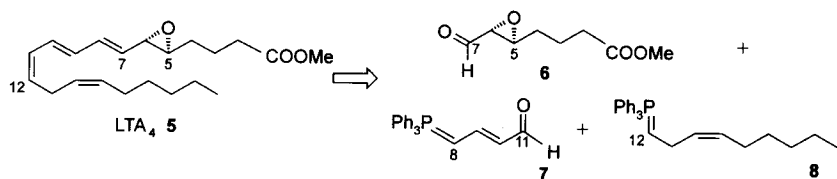


图 2-6

$\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ 手性环氧片段 **6** 的合成可以采用手性元途径 (chiron approach) 或 Sharpless 不对称环氧化的方法。手性元途径中的起始原料有各种糖, 如 D-阿拉伯糖、D-核糖、D-脱氧核糖和 L-酒石酸等, 但大多路线较长或原料较贵。当时 Merck Frosst 实验室的 Rokach 小组利用甘油醛缩丙酮为手性源简捷地制备了片段 **6**, 但可惜环氧化一步选择性很差, 使用 L-甘油醛缩丙酮最好也仅能得到 2 : 1 的选择性 (图 2-7)^[9]。

考虑到甘油醛缩丙酮较易获得, 尤其是 D-型的甘油醛可由价廉的甘露醇方便地制得, 因此我们也选择它作为起始的手性原料, 开始试探了用碘内酯化再用碱处理形成氧桥的方法, 发现此时选择性的方向和比例与直接环氧化十分类似。于是我们又改用 OsO_4 -NMMO 双羟基化的方法, 我们的设想是直接利用 5, 6-顺式双键的中间体 **9** 进行顺式双羟基化, 生成的 5-位羟基与酸形成 δ -内酯, 游离的 6-位羟基甲磺酰化后用碱处理可离去-转位生成所需的反式氧桥。因此, 由 D-甘油醛缩丙

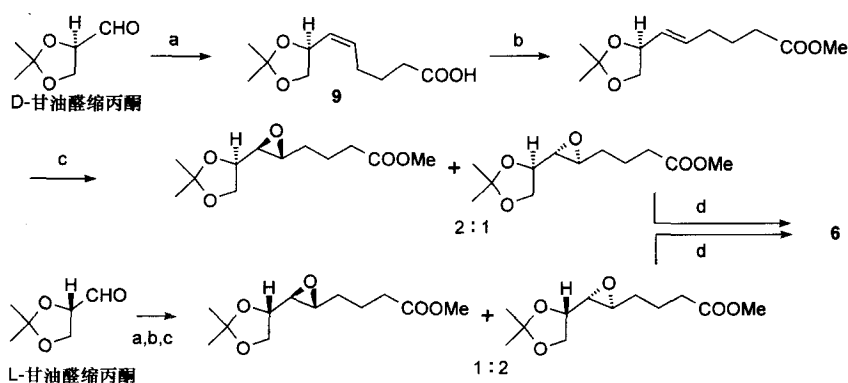


图 2-7

试剂和反应条件: a. $\text{Br}^- \text{Ph}_3\text{P}^+ (\text{CH}_2)_4\text{COOH} / \text{dimsyl}$; b. i) $h\nu$, PhSSPh , ii) CH_2N_2 , 70%;
c. *m*-CPBA, 88%; d. $\text{NaIO}_4 / \text{HOAc-H}_2\text{O}$

酮出发,与当时已可大量获得的 2-型前列腺素中间体-戊酸的 ω -三苯基膦盐在 NaH -二甲基亚砜中反应即可得中间体 7,令人高兴的是,发现进一步的双羟基化反应具有很好的非对映选择性(9 : 1),而且白色晶体的主产物也正是预期的(5*S*), (6*S*)-构型化合物,甲磺酰化和碱处理后再进一步水解断裂邻二羟基即可顺利获得白三烯 A 合成中的手性片段 6。碱处理用 $\text{CH}_3\text{OH-CH}_3\text{ONa}$ 进行,因而一步即将内酯转变为甲酯,又使过程中的 5-氧负离子进行分子内的 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应形成了反式氧桥。较之 Rokach 的路线,虽然增加了甲磺酰化一步,但省去了双键转位和重氮甲烷甲酯化两步,更重要的是利用了反应中的立体化学关系,显著改善了合成的效率,为合成 LTA 打下了基础(图 2-8)^[10,11]。

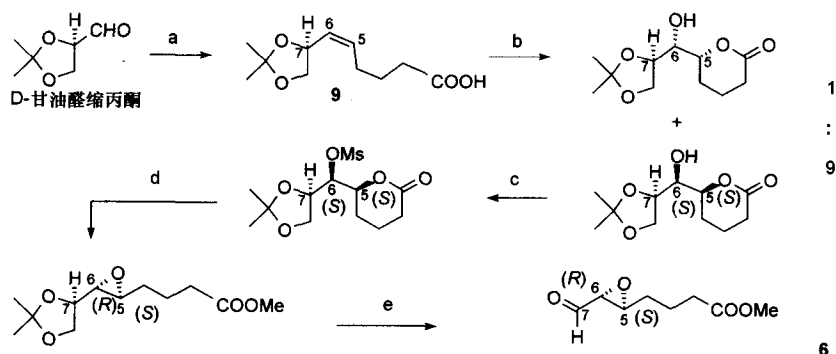


图 2-8

试剂和反应条件: a. $\text{Br}^- \text{Ph}_3\text{P}^+ (\text{CH}_2)_4\text{COOH} / \text{dimsyl}$; b. i) $\text{OsO}_4\text{-NMMO}$, 丙酮- H_2O , ii) DCCl , DMAP , CH_2Cl_2 , 73%; c. $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, Py , DMAP ; d. CH_3OH , CH_3ONa , 2 步, 75%; e. $\text{NaIO}_4 / \text{HOAc-H}_2\text{O}$

1990年前后我们在开展白三烯 B_4 的合成时,也发展了手性片段 **6** 的新合成途径。这次我们也是利用糖作为手性源,化合物 **10** 易于从葡萄糖内酯或甘露醇制备,Wittig-Horner 反应延长两个碳原子后,与镁-甲醇反应还原-消除了 2-位的双键和 4-位的羟基,苯甲酸酯保护 5-羟基后,去缩丙酮、选择性伯羟基苯甲磺酰化,再进一步碱处理进行 Payne 重排,即得片段 **6** 的羟基前体化合物(图 2-9)^[12]。在这一合成中 5-位的手性中心直接来自原料,而 6-位的手性中心则是将原料中的手性翻转而得。

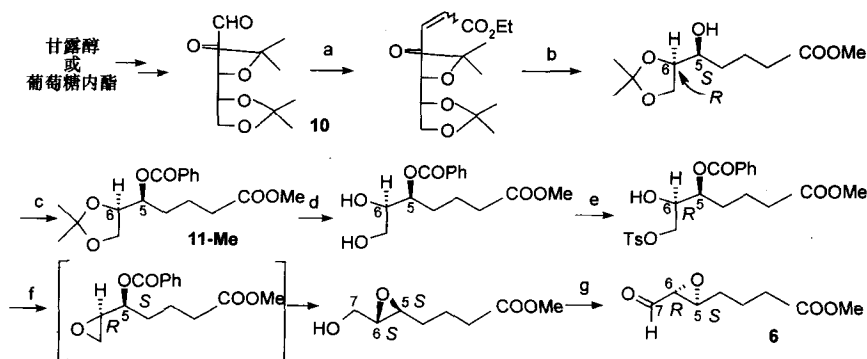


图 2-9

试剂和反应条件: a. $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$, 甲苯, 回流, 86%; b. Mg , MeOH , r. t., 79%; c. PhCOCl , DMAP , Et_3N , 86%; d. HCl , MeOH , 60 °C, 86%; e. 1.2 eq^① TsCl , Et_3N -Py; f. K_2CO_3 , MeOH , 23 °C, 24 h; g. Collins 氧化

后来在进一步合成白三烯 B_4 时,又发展了上述路线中合成中间体 **11** 的新方法,这时又以 D-甘油醛缩丙酮为原料,以不对称炔丙基化反应引入 5-位手性,详情见“白三烯 B_4 合成”节。

由 $\text{C}_1\sim\text{C}_7$ 手性环氧片段 **6** 进一步合成 LTA_4 通常先采用磷 Ylide 反应的方法,插入两个反式双键,然后再引入 C_{11} 顺式双键和以后的碳链,但插入两个反式

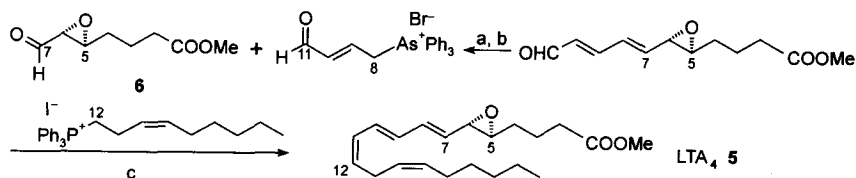


图 2-10

试剂和反应条件: a. K_2CO_3 , Et_2O -THF-痕量 H_2O , 80%~85%; b. I_2 ; c. BuLi , THF -HMPA

① eq 为当量的英文缩写,为非法定用法。