



中国科学院研究生教学丛书

天然产物全合成

策略、切断和剖析

王乃兴 著



科学出版社

中国科学院研究生教学丛书

天然产物全合成

——策略、切断和剖析

王乃兴 著

科学出版社

北 京

作者简介



王乃兴研究员,中国科学院 2000 年“百人计划”入选者,中国科学院理化技术研究所研究员、博士生导师,兼任中国科学院研究生院教授。曾于 1996 年至 2000 年在美国从事博士后研究,在美国 Rice 大学获 Robert A. Welch 博士后奖学金等。到目前为止,已在国外 *J. Org. Chem.*、*Adv. Synth. Catal.*、*Org. Lett.* 和 *J. Phys. Chem.* 等和国内《中国科学》等刊物发表论文 160 余篇,获授权专利 10 项,培养毕业博士生多名。长期担任本专业国际刊物审稿人。出版的专著有:王乃兴著,《有机反应——多氮化物的反应及有关理论问题》(第二版),化学工业出版社(2004);王乃兴编著,《核磁共振谱学在有机化学中的应用》(第二版),化学工业出版社(2010);王乃兴、马金石、刘扬著,《生物有机光化学》,科学出版社(2008)(中国科学院科学出版基金资助出版,中国科学院研究生教学丛书)。

前 言

天然产物全合成是探索高效新合成方法的重要途径,是人们向大自然学习的重要内容。20 世纪著名的化学家 R. B. Woodward 和 E. J. Corey 曾因其在天然产物全合成方面取得杰出成就而荣获诺贝尔化学奖。近年来,美国 The Scripps Research Institute 的 K. C. Nicolaou 等,在天然产物全合成方面取得了一系列众所瞩目的成就。美国化学学会认为 2007 年在有机合成方面取得显著成就的化学家是 Phil S. Baran 教授(The Scripps Research Institute),他以海洋天然产物全合成的新方法在 *Nature* 上 (*Nature* 2007, 446, 404)发表了非常出色的文章。21 世纪以来,天然产物全合成进入了一个新的发展时期,可控反应和立体定向合成的发展,尤其是构建手性中心的不对称反应的应用,使天然产物全合成成为有机合成化学的最前沿。最近,著名的天然产物全合成专家 K. C. Nicolaou 撰写完成一部图文并茂的天然产物全合成方面的专著,选取了 30 多个从 20 世纪以来最具代表性的天然产物全合成方面实例的重要内容和背景知识,收集了大量珍贵的人物照片、图片,简要给出了全合成的策略,Nicolaou 认为这些分子改变了世界(K. C. Nicolaou, T. Montagnon, *Molecules—That Changed the World*, Wiley-VHC, 2008)。

天然产物原本是自然界在酶的催化作用下生物合成的复杂化合物,全合成这类复杂的化合物对人类来说是一种艰难的挑战,需要有较好的合成策略和技巧,需要对各步反应有足够的理解,对反应机理有透彻的认识。随着有机合成化学的发展,各种新方法、新试剂、新反应、新理论层出不穷,这就为全合成的发展创造了新的机遇。同时,全合成又不断孕育着新的合成方法,极大地促进了新试剂、新反应的创新。重要的是,天然产物具有很强的生物医学活性,天然产物全合成对药物发展具有很重要的学术意义和实际价值。

天然产物全合成一直是一个具有很大魅力和活力的领域,最近的许多高质量的合成研究方面的论文均涉及天然产物全合成领域。从某种意义上讲,天然产物全合成像一只火炬,照耀着有机合成新方法探索的道路。

从 2008 年开始,作者在中国科学院研究生院为研究生讲授天然产物全合成专业课,几年来深感教材问题的突出,因为目前这方面的专著专门性太强,给研究生的理解和接受带来不便。开始作者选用了李绍顺教授主编的《天然产物全合成》中的一些例子,但该书所选取的全合成资料也没有描述机理的箭头和过程。作者在授课讲稿的基础上,首先对这些例证做了描述其详细机理的箭头和过程。对一些重要新试剂、新方法做了点评。作者在广泛收集大量新资料的基础上,编著了这本

书。书中除对许多选取的典型天然产物的全合成详细路线和机理做出论述外,还对特别选取的 25 个复杂天然产物逆合成的切断策略做了描述,特别是对选取的 15 个最近几年来发表的一些具有重要生物活性天然产物的全合成做了详细的分析和论述。应该说明,书中用箭头描述的相关反应机理,是一种可以接受的可能的机理。作者精力有限,对书中可能出现的误处,敬请广大读者指正为盼!

感谢国家“973”计划子课题(2010CB732202)和国家自然科学基金(21042012)对作者的支持。

王乃兴

2009 年 12 月 26 日

目 录

前言

第 1 章 黄酮类天然产物全合成	1
1.1 黄酮类天然产物的生物医学活性	1
1.2 黄酮类化合物合成的一般方法	2
1.3 黄酮类衍生物的合成	3
参考文献	9
第 2 章 天然产物生物碱等的全合成	10
2.1 生物碱及其生物医学活性	10
2.2 异喹啉类生物碱全合成	12
2.3 奎宁全合成	13
2.4 马钱子碱全合成研究	15
2.5 石斛碱全合成	19
2.6 倍半萜 Capnellene 全合成	20
参考文献	21
第 3 章 天然产物维生素全合成	22
3.1 维生素 B ₁₂ 的结构和活性	22
3.2 维生素 A 全合成研究	23
3.3 维生素 E 的全合成	26
3.4 维生素 K ₁ 全合成	27
3.5 维生素 B ₁ 的全合成	28
3.6 D-生物素手性合成	28
参考文献	29
第 4 章 天然抗菌素全合成	30
4.1 抗菌素介绍	30
4.2 青霉素 V 钾全合成	32
4.3 右旋青霉素胺盐酸盐(中间体)全合成	33
4.4 硫霉素全合成	34
4.5 红霉素类全合成研究	37
4.6 霉酚酸(麦考酚酸)全合成	41
参考文献	42

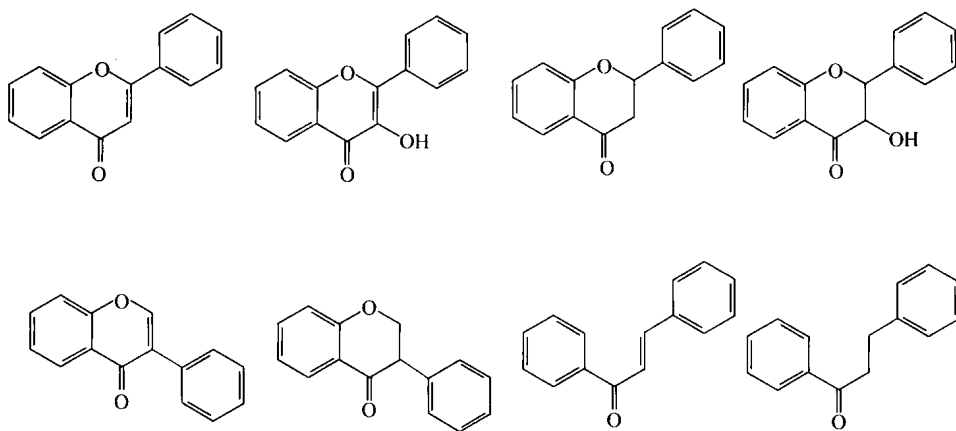
第 5 章 复杂天然产物全合成剖析	43
5.1 Cascade 反应合成天然产物 Coriolin	43
5.2 烯烃复分解作为天然产物全合成的关键步骤	44
5.3 逆合成分析 25 例	46
参考文献	69
第 6 章 具有重要生物活性的新天然产物全合成	70
6.1 天然产物 Archazolid A 的全合成	70
6.2 天然产物 Chlorotonil A 的全合成	73
6.3 天然产物 Okliactomycin 的全合成	76
6.4 天然产物 Carbaplatensimycin 的全合成	77
6.5 β -Chamigrene(β -花柏烯)的全合成	78
6.6 天然产物(+) -8- <i>epi</i> -Xanthatin 的全合成	79
6.7 天然产物七肽小孢根霉素 A(Heptapeptide rhizonin A)的全合成···	80
6.8 天然产物(+) -Cortistatin A 的全合成	83
6.9 天然产物(+) -Fawcettimine 的全合成	86
6.10 天然产物 Pinnaic 酸的不对称合成	87
6.11 天然产物石松生物碱(+) -佛石松定(Fawcettidine)的全合成	90
6.12 天然产物左旋潮霉素 A[(-) -Hygromycin A] 的全合成	93
6.13 天然产物 Cladospolide(枝孢菌素)的全合成	97
6.14 Nicolaou 抗癌活性天然产物 Lomaiviticin A 的全合成	99
6.15 海洋天然产物(-) -cyanthiwigin F 的全合成	104
参考文献	108
第 7 章 西松烷二萜海洋天然产物全合成及有关问题	109
7.1 海洋天然产物西松烷二萜衍生物全合成分析	109
7.2 关于全合成的一些问题	113
参考文献	115
后记	117

第 1 章 黄酮类天然产物全合成

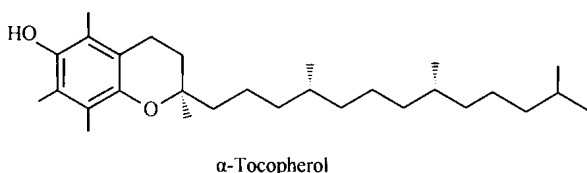
1.1 黄酮类天然产物的生物医学活性

黄酮类化合物(Flavonoid)主要指基本母核为 2-苯基色满酮类化合物,色满音译自 Chroman。黄酮类化合物是天然产物中一类重要的生物活性成分,许多天然产物和生物活性分子含有这种成分,如抗高血压手性药物 Nebivolol 的结构中就含有色满环。

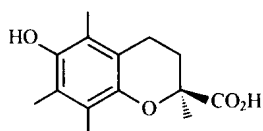
黄酮类,包括含羰基的 Chromone 和不含羰基的色满(Chroman),一些含羰基的色满酮结构如:



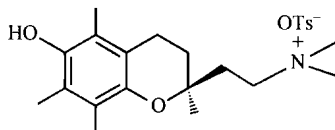
下面的黄酮类色满化合物 α -Tocopherol、Trolox 和 MDL-73404 是非常重要的亲脂性的抗氧化剂^[1]:



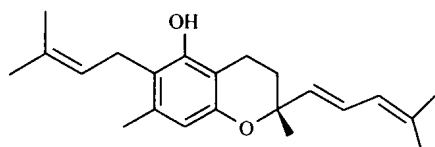
Clusifoliol 是从椒草中提取到的一种主要成分,在医学上主要用于恶性肿瘤的治疗^[2,3]。Troglitazone 可用于糖尿病的治疗。



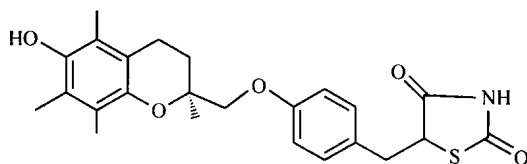
Trolox



MDL-73404



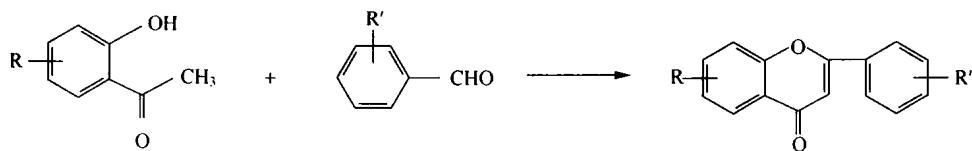
Clusifoliol



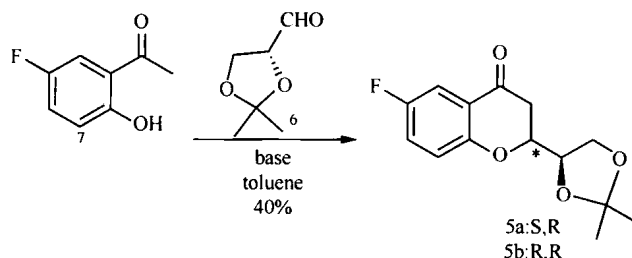
Troglitazone

1.2 黄酮类化合物合成的一般方法

1.2.1 缩合环化法

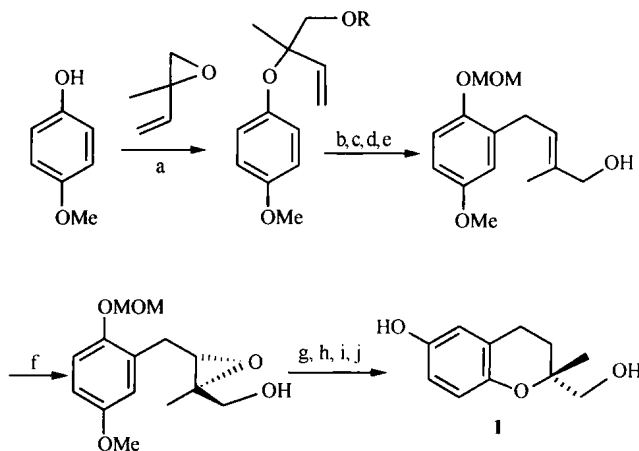


1.2.2 手性池非对映体合成法

1.3 黄酮类衍生物的合成^[1]

烯丙醇的不对称环氧化(Sharpless 环氧化)是合成立体结构专一的环氧化合物的方法之一。环氧化合物是一比较活泼的反应中间体,借用 Sharpless 环氧化构建立体结构专一的色满环已经得到应用。

Goujon 等^[4]报道了色满甲醇 1 的合成,他们借助 Sharpless 环氧化控制性地合成了 C-2 为 R 构型的色满甲醇 2。色满甲醇 2 具有较活泼的羟基,可以作为合成复杂色满衍生物的前体。

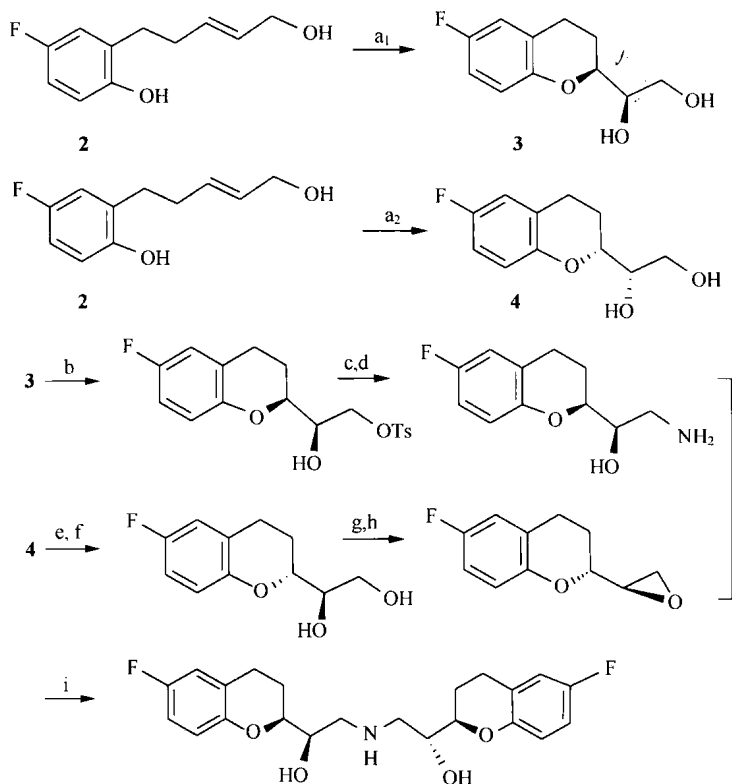


色满甲醇 1 的合成

a: $\text{PdP}(\text{Ph}_3)_4$, DCM, r. t., 4 h; b: Ac_2O , Et_3N , DMAP, AcOEt , r. t., 4 h; c: HCl (g), DCM, r. t., 2min; d: $\text{ClCH}_2\text{OCH}_3$, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, DCM, 40°C , 12 h, 97%. e: K_2CO_3 , MeOH, r. t., 2 h; f: $t\text{-BuOOH}$, $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$, (+)-DET, DCM, -24°C , 20 h; g: LiAlH_4 , diethyl ether, r. t., 5h; h: CAN, CH_3CN , H_2O , -5°C , 90 min; i: $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, acetone, H_2O , r. t., 30 min; j: $p\text{-TSA}$, toluene

Chandrasekhar 等^[5]首次报道了借助 Sharpless 环氧化合成了色满衍生物

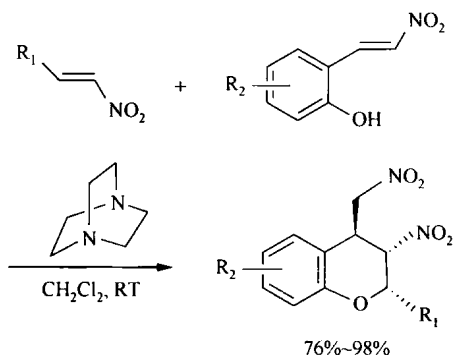
Nebivolol。他们首先对化合物 **2** 分别进行不对称的 Sharpless 环氧化，然后再利用酚羟基和环氧化合物进行反应，得到两个不同立体结构的色满二醇 **3** 和 **4**。化合物 **3** 和 **4** 是合成 Nebivolol 两个重要的前体化合物。



Nebivolol 的合成

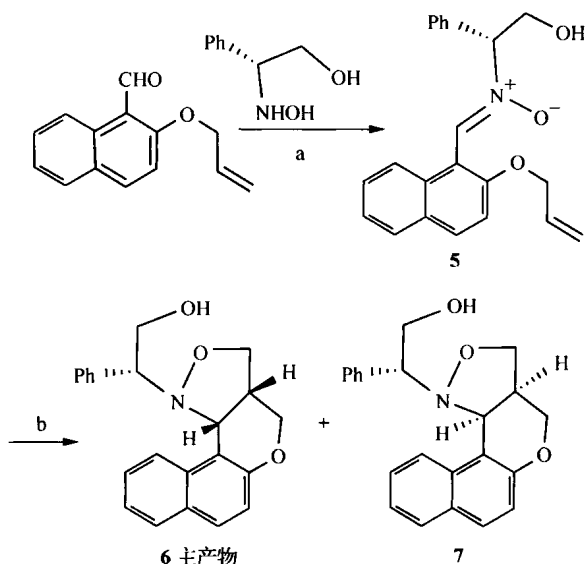
a_1 : (–)-DET, $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$, TBHP, -20°C , NaOH; a_2 : (+)-DET, $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$, TBHP, -20°C ;
 b: TsCl, Pyridine; c: NaN_3 , DMF; d: H_2 , Pd/C in EtOH; e: $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}$, DEAD, PPh_3 ;
 f: NaOMe; g: TsCl, Pyridine; h: NaOMe, CH_2Cl_2 ; i: $t\text{-BuOH}$, $\text{BF}_3\text{O}(\text{Et})_2$

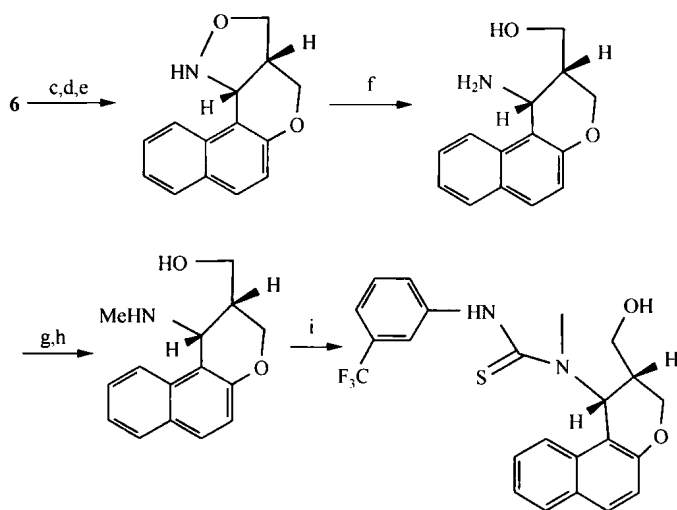
Yao 等^[6]报道了利用 Michael 加成制备含硝基色满衍生物的方法。烯硝基化合物和邻烯硝基酚在催化剂 1,4-二氮杂双环[2,2,2]-辛烷 (DABCO) 的作用下, 经历分子间和分子内的双重 Michael 加成, 得到立体结构专一的含有硝基的色满衍生物; 取代基 R_1 和 R_2 对反应速率和反应产率均有较大的影响, Yao 等^[6]对此分别进行了分析总结。 R_1 取代基如果降低烯硝基的亲电性能, 反应速率和产率会大幅度降低; R_2 取代基如果降低苯环上烯硝基的亲电性能和羟基的亲核性能, 反应速率和产率也会降低。同时, R_1 和 R_2 取代基对反应还存在空间立体效应, 体积较大的取代基也会降低反应产率。硝基可以很容易地转化为氨基、醛基、羧基等化合物, 故此类衍生物可以作为合成含氮色满衍生物的底物。



Michael 加成合成含硝基色满衍生物

Zhao 等^[7]报道利用手性辅基邻胺醇合成立体结构专一的色满衍生物 Troglitazone。Zhao 等首先采用手性辅基制备化合物 **5**，然后再用 Lewis 酸 $Zn(OTf)_2$ 催化偶极化合物 **5** 进行分子内 1,3-偶极环加成反应。手性辅基通过限制 C—N 键的转动,实现立体选择。化合物 **6** 和 **7** 的比例为 22 : 1。Zhao 等还考察了不同的 Lewis 酸对环化反应的影响,实验证明 Lewis 酸 $Zn(OTf)_2$ 是这一反应最有效的催化剂。化合物 **6** 再经过一系列的转化得到了具有抗菌生物活性的色满衍生物曲格列酮。



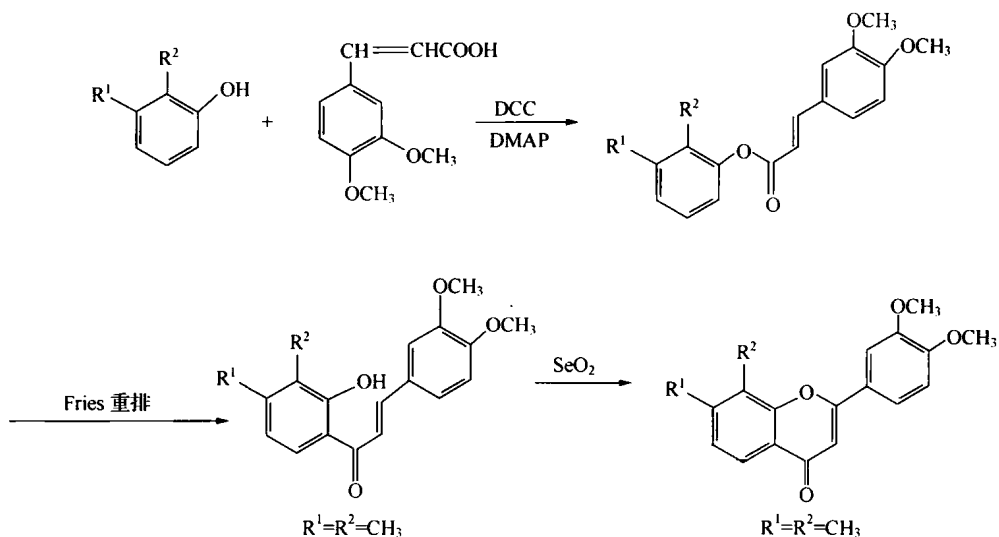


曲格列酮的合成

a: HOAc, CH₂Cl₂, MgSO₄; b: ZnCl₂, CH₂Cl₂, 40°C; c: MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂; d: ^tBuOK, ^tBuOH, 40°C; e: HCl, THF; f: Zn dust, HOAc, 55°C; g: ClCO₂Me, Et₃N, THF; h: LiAlH₄, THF, reflux; i: α,α,α-trifluoro-*m*-tolyl isothiocyanate, THF

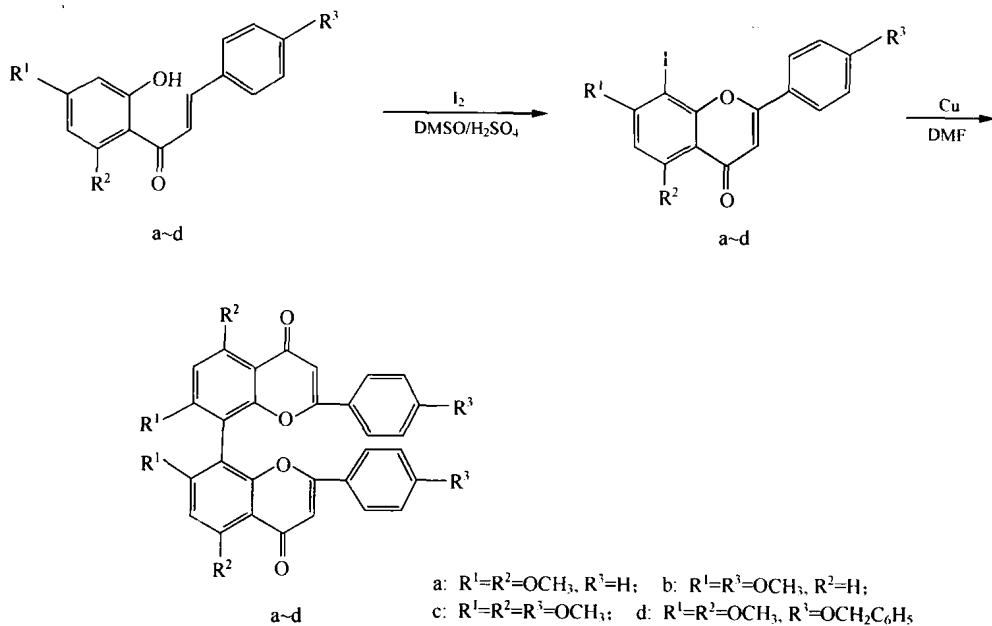
1.3.1 查耳酮合成

许多查耳酮类化合物存在于具有生理活性的天然产物中,较多分布于菊科、豆科、苦苣苔科植物中。常用的查耳酮衍生物合成方法如:



1.3.2 双黄酮类合成

一些天然产物中含有的结构独特的双黄酮类化合物,具有较强的生物活性,引起了药物化学家的兴趣,其合成方法主要如:

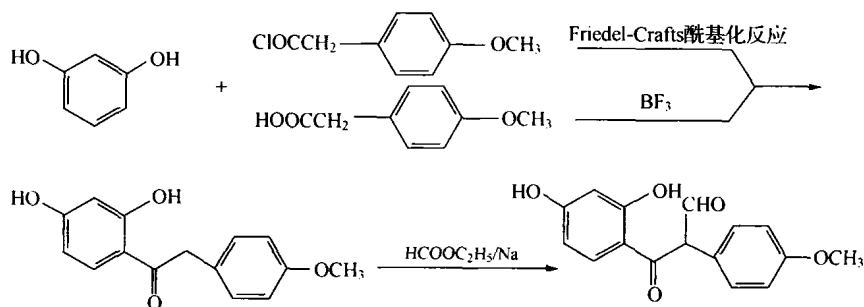


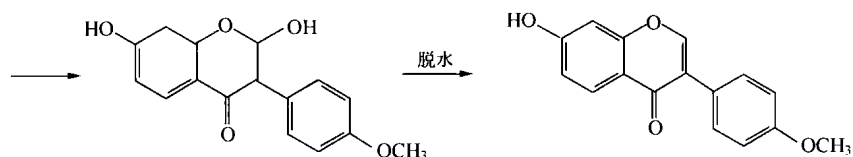
1.3.3 异黄酮类合成

异黄酮类化合物的合成方法主要有苯基苄基酮方法和查耳酮方法。

1. 苯基苄基酮方法

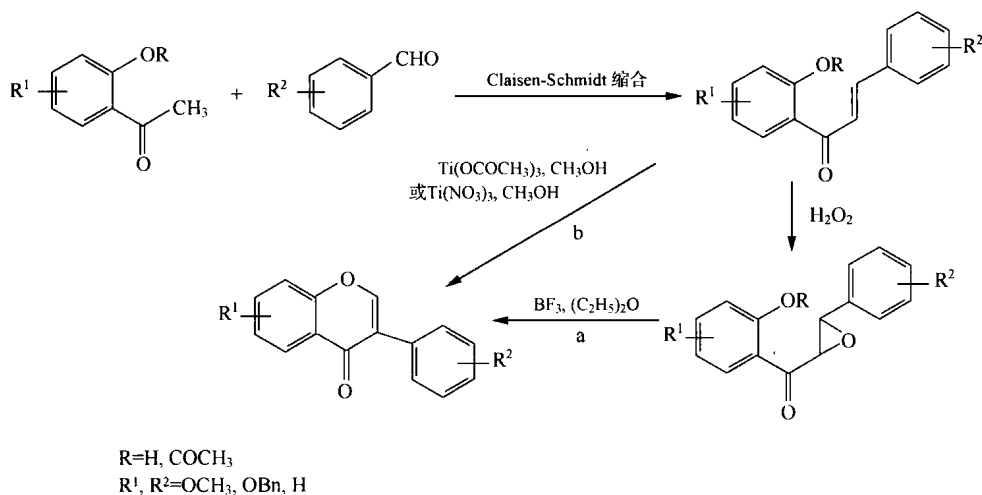
该方法第一步是芳环上的酰基化,可以选用酰氯衍生物试剂和羧基脱羟基的方法(BF_3 催化),用甲酸乙酯给中间体的羰基 α -位引入醛基是关键的一步。





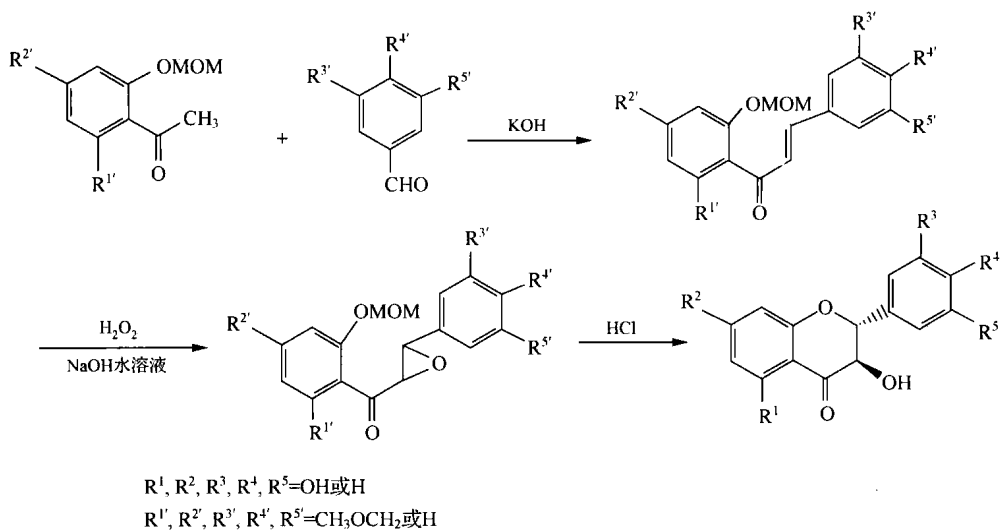
2. 查耳酮方法

采用查耳酮方法反应步骤少,是一条简捷的路线。

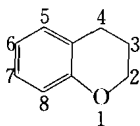


1.3.4 二氢黄酮醇类衍生物的合成

二氢黄酮类在被子植物中多有分布,具有显著的生物学活性,合成方法如:

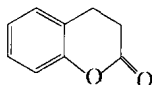


应该说明的是:色满(Chroman, 音译)的化学名称为 3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃,结构如下所示



色满(Chroman)

它最初的合成出现于 1905 年,当时它的成功合成未曾引起人们的注意,自 1922 年人们发现维生素 E (Vitamin E) 是一种具有色满结构的强抗氧化剂之后,色满衍生物的合成逐渐得到人们的重视,后来人们相继发现了很多具有天然生物活性的化合物都含有色满这一骨架结构。色满基团具有香豆素骨架,香豆素的化学名为苯并二氢吡喃-2 酮,结构为:



香豆素的 C₆ 和 C₇ 位引入羟基后即有强烈的蓝色荧光,香豆素的荧光性质具有灵敏度很高的特点,其荧光活性的应用价值很大。将香豆素的结构引入有关生物活性分子中,将其作为荧光探针小分子,在研究和揭示信号转导中重要分子事件的过程和机理方面具有重要意义^[8]。科学家对许多关键信号转导蛋白的结构与功能做了深入的研究;对大量不同的信号转导蛋白的独特的细胞功能的特性、信号转导蛋白的超分子组织和不同信号转导途径之间的相互影响等做了详尽的描述。目前,从分子层面上来揭示信号转导和调控的基本原理及其在生命过程中的功能,研究分子在细胞内及细胞表面的分布与运动等引起了人们极大的兴趣。

参 考 文 献

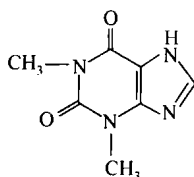
- [1] 王桂霞,王乃兴,唐石. 具有生物活性的色满衍生物不对称合成研究,化学进展,2008, 20(4): 518
- [2] Seeram N P, Jacobs H, McLean S, et al. Phytochemistry, 1998, 49: 1389-1391
- [3] Tanaka T, Asai F, Iinuma M. Phytochemistry, 1998, 49: 229-232
- [4] Goujon J Y, Duval A, Kirschleger B. J Chem Soc, Perkin Trans1, 2002, 496-499
- [5] Chandrasekhar S, Venkat Reddy M. Tetrahedron, 2000, 56: 6339-6344
- [6] Yao C F, Jang Y J, Yan M C. Tetrahedron Lett, 2003, 44: 3813-3816
- [7] Zhao Q, Han F, Romero D L. J Org Chem, 2002, 67: 3317-3322
- [8] 黄晓强,张远强,张英起. 荧光探针技术. 北京:人民军医出版社,2004:8

第2章 天然产物生物碱等的全合成

2.1 生物碱及其生物医学活性^[1]

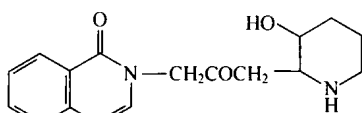
许多含氮天然化合物具有重要的生物活性,随着分离技术和鉴定方法的微量化和快速发展,使含氮天然化合物的研究、开发和利用得到了很大的进展。生物碱是一类复杂的氮杂环碱性化合物,大多数具有显著的生理活性。如早年从金鸡纳树皮溶出的奎宁和奎尼丁等生物碱,以及由不同植物提取的如胡椒碱、阿托品碱、白芥子碱等,都是各个药用植物的有效成分,而且是含量最高的主要成分,大多作为药物沿用至今。目前已知的生物碱有 5000 多种,大部分是以五元氮杂环和六元氮杂环为基核,还有多氮杂环,如咪啉、奎啉、嘌呤等。

茶叶生物碱主要是嘌呤类生物碱,茶碱的结构为:

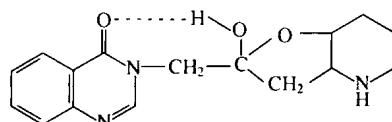


茶叶生物碱的生理功能较强,主要药理作用是能使中枢神经兴奋、消除疲劳、排毒利尿、加速血液循环、促进新陈代谢。

尿酸是人体内部清除自由基的抗氧化剂,被人们誉为“青春的灵丹”。茶叶中富含的嘌呤类生物碱,可在人体代谢过程中通过脱甲基作用形成尿酸,而茶叶生物碱本身具有的利尿作用,又能加速尿酸的新陈代谢。常山碱与异常山碱属于喹唑酮类生物碱。



常山碱



异常山碱

常山碱难溶于水、氯仿、乙醇、丙酮等,不溶于乙醚、苯或石油醚,仅溶于氯仿和甲醇的混合液,可用氯仿和甲醇的混合溶剂提取常山碱,再分离溶剂,用乙醇重结晶,得到纯品常山碱结晶。常山碱是常山抗疟作用的有效成分,它的抗疟作用为奎宁的 100 倍。