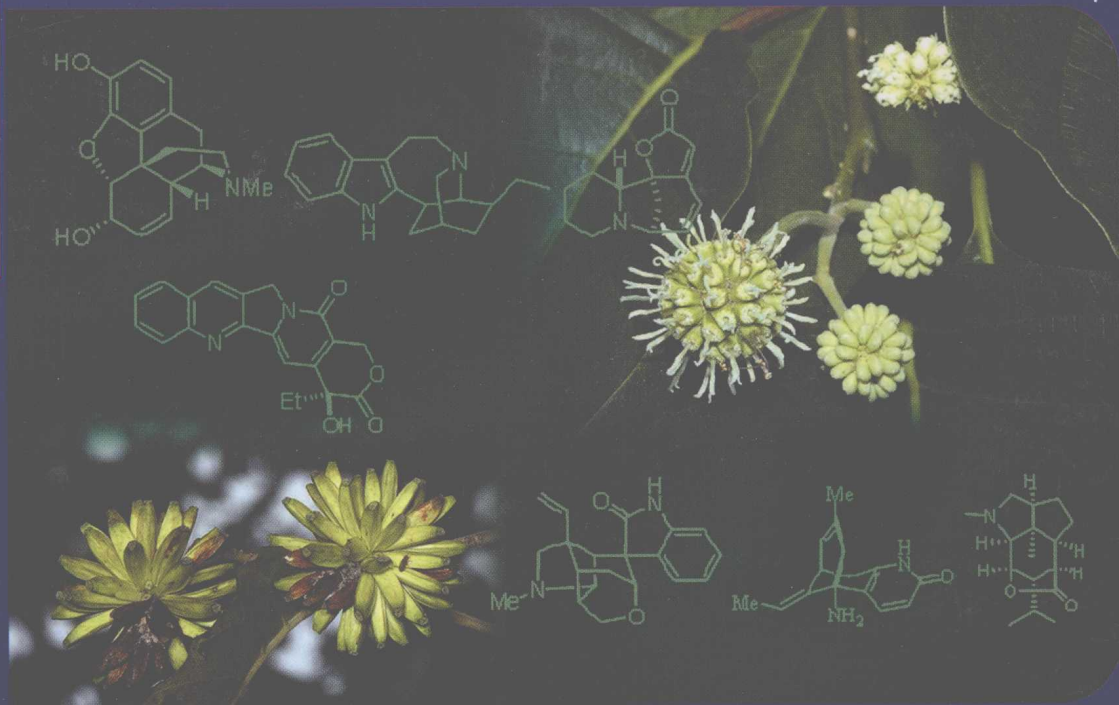


天然产物全合成系列丛书



天然产物全合成荟萃

—— 生物碱

何子乐 吴毓林 姚祝军 编著
洪永叁 伍贻康



科学出版社
www.sciencepress.com

天然产物全合成系列丛书

天然产物全合成荟萃 ——生物碱

**Highlights of Total Synthesis
of Natural Products: Alkaloids**

科学出版社

北京

内 容 简 介

天然产物全合成是有机合成化学发展水平的集中体现,一些重要天然产物的全合成甚至是有机化学发展的里程碑。作者选择了一些重要的天然产物,将已发表的有关其全合成方面的工作进行了分析、整理、汇编,形成了《天然产物全合成系列丛书》。本书为该系列书的第一本,介绍了16个著名生物碱的全合成,每个生物碱的介绍包括:(1)该生物碱的背景材料——基本理化性质,自然界来源,历史,生物活性等;(2)按合成路线的特点及历史发展的过程对迄今为止该生物碱的全合成情况进行了归纳整理;(3)结合有机合成学科发展的轨迹以及合成艺术的特点,对这些合成路线和方法进行了评述。

本书对于从事有机化学研究和教育工作的有机化学家以及有机化学专业的研究生来说应是很好的参考书籍;也可供医药和其他精细化工企业的工程技术人员阅读和参考。

图书在版编目(CIP)数据

天然产物全合成荟萃:生物碱/何子乐,吴毓林等编著. —北京:科学出版社,2009

(天然产物全合成系列丛书/何子乐,吴毓林等编著)

ISBN 978-7-03-025647-8

I. 天… II. ①何… ②吴… III. 生物碱-化学合成 IV. TQ283

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 171070 号

责任编辑:周巧龙 张淑晓 刘 冉 / 责任校对:朱光光

责任印制:钱玉芬 / 封面设计:耕者设计工作室

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>

新蕾印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2009年9月第一版 开本:B5(720×1000)

2009年9月第一次印刷 印张:29 1/2

印数:1—2 000 字数:576 000

定价:78.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

序 一

天然产物全合成集中体现了有机化学,尤其是有机合成反应和有机合成设计思想的发展与成就,因此一直是有机化学中受到特别关注的领域,近年来对其似乎更是偏爱有加。化学界的主要刊物上每期都刊有不止一篇的全合成方面的文章;不仅老一辈的有机合成化学家依然活跃,而且很富创意的新人更是不断涌现。多年来,对于个别天然产物全合成发展情况的综述也常见诸于专著和综述性杂志,这些综述常受到广泛的欢迎,因为从中既可以欣赏到合成大师们美妙艺术和科学结合下的精湛的合成设计,也可以看到有机化学中新反应和新技术的巧妙应用。不过,汇集天然产物全合成的专著迄今仍不多见,仅见于 20 世纪 80 年代 Nitya Anand 等著的 *Art in Organic Synthesis*、80 年代末 Corey 等著的 *The Logic of Chemical Synthesis* 以及近年 K. C. Nicolaou 的 *Classics in Total Synthesis*。因此,两年前当我得知在我所从事客座研究的何子乐教授和我所吴毓林教授一起酝酿编辑《天然产物全合成系列丛书》时,我即感到这是一件很有意义的工作。何子乐是台湾交通大学的教授,曾师从两位 Nobel 奖得主 E. J. Corey 和 G. A. Olah,为国外著名出版社撰写过十余本很有影响的专著;吴毓林教授长期从事天然产物全合成的研究,出版了如《天然产物合成化学——科学和艺术的探索》《现代有机合成化学》等很有影响的著作,因此他们正是撰写此系列书籍最合适的人选。为此,我和香港中文大学的黄乃正院长联袂向中国科学院科学出版基金委员会推荐,希望能资助这一系列专著尽快出版。

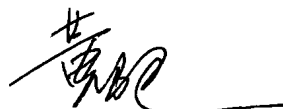
两年后的今天,我很高兴地看到,在何子乐、吴毓林二位先生的主持下,海峡两岸数位教授精心编写的《天然产物全合成系列丛书》的第一部《天然产物全合成荟萃——生物碱》已经编辑成集,从书中我们可以看到对于一批著名生物碱全合成的介绍和评述,既有经典的工作,也有新近报道的合成或是经典合成的再合成,相信从事有机化学研究和教学工作的同行对这些内容都会感兴趣,从中既可领略有机化学的发展进程,又能获得启示、筹划未来。在此,也衷心希望该系列图书的接续几部也能在近期内陆续问世。



中国科学院上海有机化学研究所

序 二

何子乐教授和吴毓林教授等编著的系列专著《天然产物全合成系列丛书》是有机合成和有关天然产物化学领域中具有重要意义的新书。一方面,天然产物全合成是有机化学中最受关注且最富启发性的课题;另一方面,该系列专著为海峡两岸有机化学家紧密合作的成果,何、吴两位教授著作等身,在两岸均极具代表性。该系列专著将分别以生物碱、萜类等为目标,其中所描述的紫杉醇、青蒿素、毛喉萜、大戟二萜醇、赤霉素、苦木素、雷公藤素和银杏内酯等都是结构非常复杂的天然分子,也是无数合成化学家全合成的目标。这些分子的全合成工作,标志着全合成登峰造极的成就,毫无疑问将会为读者带来极有启发性的信息。何、吴两位教授以他们的教学和研究经历,集结海峡两岸一批年轻的有机合成学者,为我国有机化学界推出的这套高质量和高学术水平的著作,对从事有机合成的研究人员、高等学校教师和研究生均有非常高的参考价值。



香港中文大学

前 言

在过去的半个世纪中,有机合成学科的成就虽不能以登峰造极一词形容,但趋向顶峰则毫无疑问。其实,将有机合成和登山比较,相当合适,尤其是从目标导向的合成层面去衡量时,二者都与技术面的发展、设备的改进、规划的妥善程度及经验积累的多寡息息相关。

登山有不同路线,也正如合成的实现一样。有人不畏艰难以显能耐,另有一些人选择最简洁轻松的路途,达到登项目的就心满意足。无论如何,条件必须得符合形势。目前,地球上仍有未被攀登的峰峦,也有未曾合成的化合物。当然,未发现而值得征服的目标也必然存在。

有机合成的确已趋成熟。而最吸引人的目标分子也应是天然产物一类。这些分子的结构,往往使人叹为观止,也因此对合成化学家发出不可抗拒的呼唤。本书选取一些具有生物活性生物碱的合成工作,列之以显示有机化学家的业绩和不同想法。由于书中所选取的目标分子吸引力经久不衰,随着合成方法学的进展及键结组合随时间的变化,书中内容对于同行及新进人士阅读反省,很有意义。又因篇幅关系,合成途径以流程表示,大多数反应不再作解释,但特殊反应,尤其牵涉不寻常的立体化学和机理,则加以点评。路线设计评析是作者们最想借之传递的信息。

鉴于英语已成当今有机化学中最通行的语言,尤其当用图表表示有机合成路径流程时,采用简单的英语专业术语和缩略词汇已为各种文字的化学书刊所接受,所有进入 SCI 的刊物更以此作为所刊论文格式的基本要求,因而本书也遵循这一方式,但为明确起见,本书末专门附录了各章节和图表中所用的缩略语。

本书始作筹划之际即蒙中国科学院上海有机化学研究所戴立信先生和香港中文大学黄乃正校长的鼎力支持,二位还在百忙之中为本书作序;科学出版基金为本书的出版提供了资助,在此谨表诚挚的谢意。中国科学院上海有机化学研究所董情理女士对来自海峡两岸的书稿精心整理,统一格式,使之得以定稿,也于此一并感谢。

何子乐 吴毓林

目 录

序一

序二

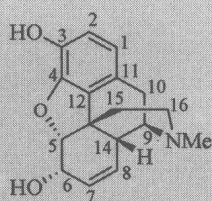
前言

第1章	吗啡碱	何子乐 (1)
第2章	依波加明	何子乐 (50)
第3章	一叶菝碱类生物碱	何子乐 (83)
第4章	百部类生物碱	伍贻康 (99)
第5章	喜树碱	洪永叁 (136)
第6章	钩吻素甲	洪永叁 (181)
第7章	石杉碱甲与石杉碱乙	洪永叁 (204)
第8章	石松碱	洪永叁 (221)
第9章	石斛碱	伍贻康 (237)
第10章	毒扁豆碱	姚祝军, 刘观赛 (256)
第11章	番木鳖碱	姚祝军, 楼杨通 (268)
第12章	奎宁	姚祝军, 高正曦 (282)
第13章	白坚木碱	吴毓林 (297)
第14章	三尖杉碱	吴毓林 (331)
第15章	地棘蛙素	吴毓林 (366)
第16章	万座毛碱 A	吴毓林 (404)
	常用缩略语	(443)

Table of Contents

Chapter 1	Morphine	1
Chapter 2	Ibogamine	50
Chapter 3	Securinine	83
Chapter 4	Stemona Alkaloid	99
Chapter 5	Camptothecin	136
Chapter 6	Gelsemine	181
Chapter 7	Huperzine A & B	204
Chapter 8	Lycopodine	221
Chapter 9	Dendrobine	237
Chapter 10	Physostigmine	256
Chapter 11	Strychnine	268
Chapter 12	Quinine	282
Chapter 13	Aspidospermine	297
Chapter 14	Cephalotaxine	331
Chapter 15	Epibatidine	366
Chapter 16	Manzamine A	404
	Abbreviations	443

第 1 章 吗 啡 碱



Morphine 1

$C_{17}H_{19}NO_3$

MW 285.3

mp 254~256.4°C

$[\alpha]_D^{25} -130.9^*$ (c 2, MeOH)

pK_a 8.20, 9.90

吗啡是罂粟(*Papaver somniferum*)所含的主要生物碱,罂粟未熟果实被小刀刻割流出的汁液在阳光下暴晒,遗留的黄褐色黏状物就是阿片。阿片和酒是人类历史最悠久的两种药物。罂粟拉丁文学名中 *somniferum* 一词有“睡眠使者”之意。阿片所含生物碱中吗啡占其质量的 10%~20%。1805 年, F. W. A. Sertürner 报道了晶状吗啡的分离并确定其为碱性,他用希腊神话中的梦之神 Morpheus 为之命名。许多著名有机化学家参与了吗啡的化学结构鉴定,最终由英国 Robert Robinson 在 1925 年提出其结构式,并于 1955 年用 X 射线单晶衍射(氢碘酸盐二水合物)法证实。而其绝对构型则是通过可待因(codeine, **2**;吗啡的酚基甲基化衍生物)氢溴酸盐的研究而确定的^[1]。

罂粟原产于中亚及西亚地区,全球各地都可移植,但现在受严格管制。19 世纪中叶的鸦片战争,改变了中国历史及其在世界的地位。

16 世纪, Paracelsus 首先以烈酒萃取阿片制成 laudanum,可以说这是一种浓缩吗啡的手法。在近代医学上,这种阿片酊仍偶尔用于治疗腹泻,稍作纯化的则做皮下及肌肉注射用。

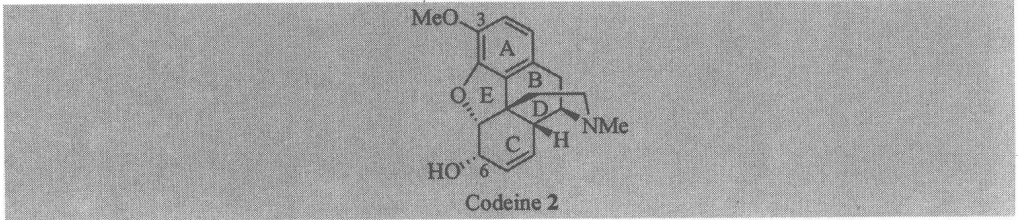
吗啡类化合物作用于中枢神经,具有兴奋和抑制的联合效应,并可以刺激平滑肌收缩。其用途是镇痛、镇咳、抑制肠蠕动及麻醉,最大缺点是成瘾性。吗啡二乙酰物即海洛因,是德国拜耳公司发现阿司匹林后以为将其酰化可以增进药物本体效能而制,事实上,它更易成瘾。

如果吗啡有较低的成瘾性及较弱的抑制呼吸系统作用的话,它将会是理想的镇痛剂。有报道称,吗啡和 verapamil 合用时有此优点。Verapamil 因扩张冠状动脉和阻断钙离子通道而被用于治疗高血压。若吗啡与少量的安非他明合用,其镇

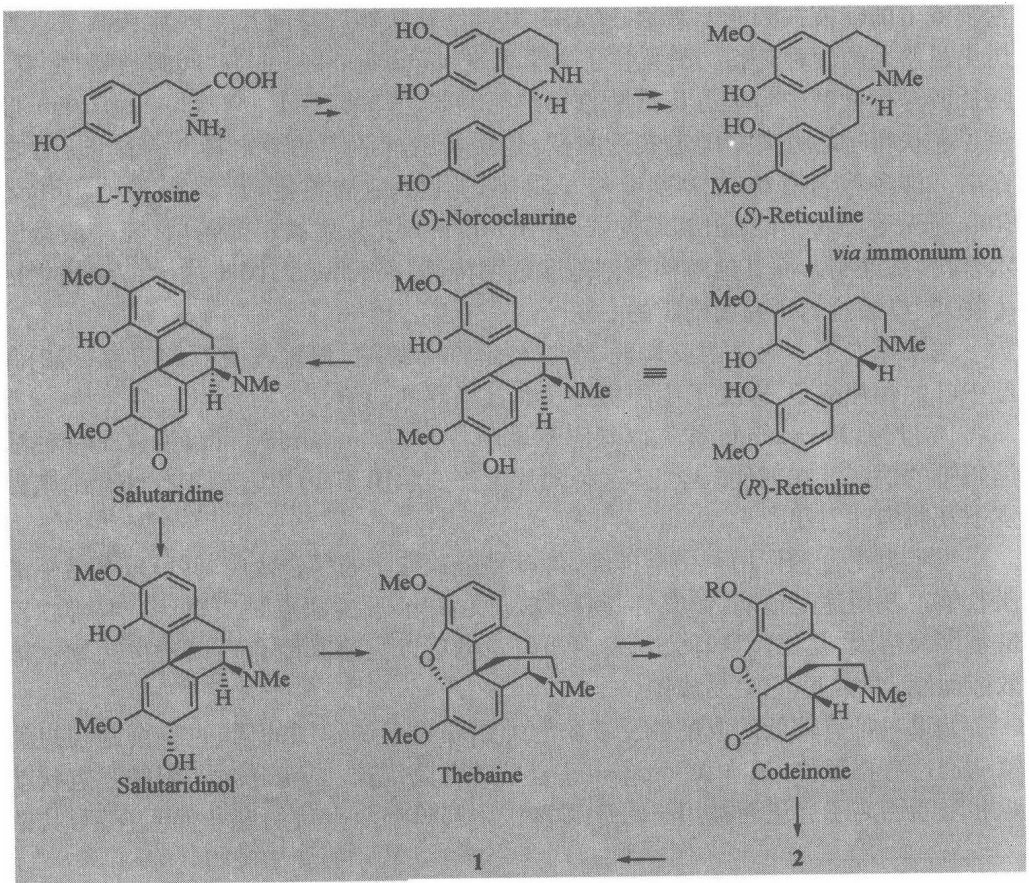
* 单位:度。为简便起见,本书统一予以省略。

痛和抗抑郁的效果会增强。中枢神经以外,受内啡肽(endorphins)影响的发炎部位对吗啡也有应答。

可待因的 mp 155°C, $[\alpha]_D -137.8$ (EtOH)。它也是阿片成分之一,含量为 1%~3%。它是吗啡分子的酚基甲基化产物,所以,半合成是其重要来源。其成瘾性、镇痛能力都弱于吗啡,但止咳效果甚佳。由于代谢途径之差别,吗啡要注射,可待因须口服。



阿片生物碱在植物内生成的途径,如 Scheme 1 所示。



Scheme 1

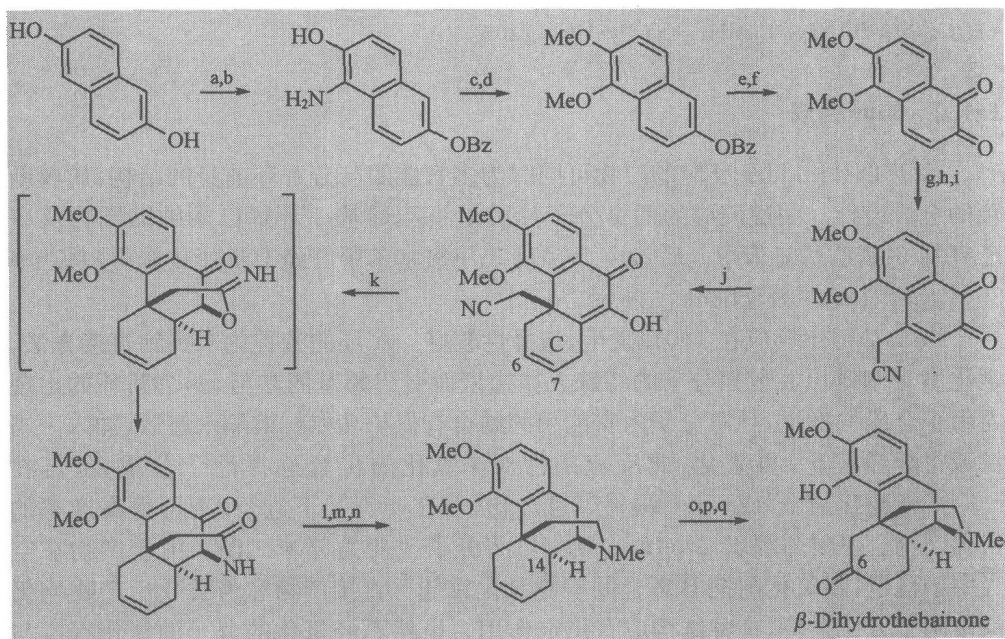
1.1 吗啡合成路线

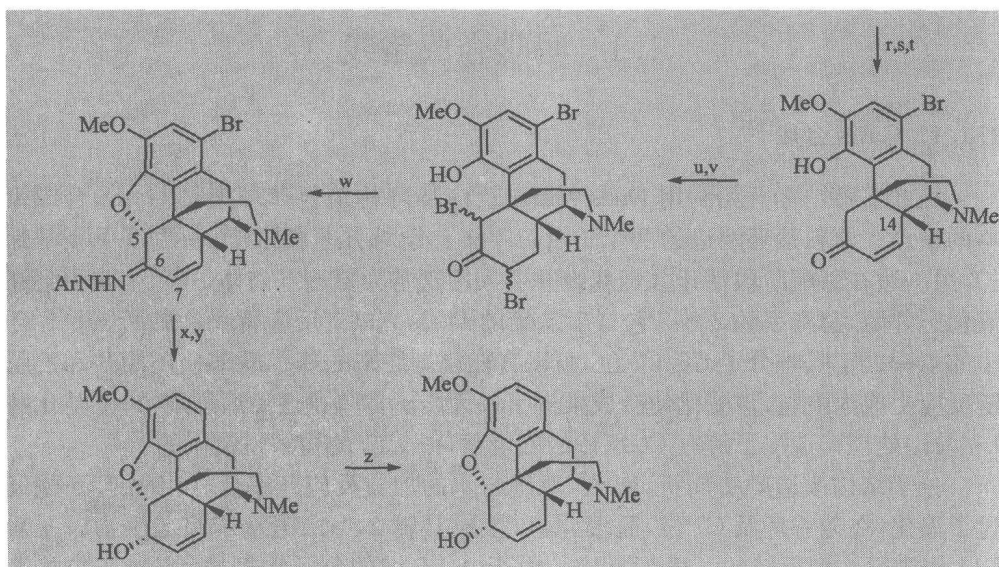
1.1.1 Gates 合成^[2]

从 2,6-萘二酚开始利用 Diels-Alder 反应加环构筑氢菲环架是 Gates 合成策略的重点。原料萘环两边的两个迫(peri)位上分别引进氧原子:一边以甲氧基保护,另一边在邻醌阶段活化共轭双键并引入乙酰基为氨基乙基前体,用了十步得到高氧化态邻醌,总产率约 20%,它与丁二烯的 Diels-Alder 反应得到菲的骨架。C 环中的双键处于吗啡分子 C6/C7 位,可以官能化。原来的邻二酮部分还原并和乙腈链反应生成内酰胺,该变化使合成推进了一大步。黄鸣龙还原后即以 *N*-甲基化和 LiAlH_4 处理构造出了跨有 CCN 桥的四氢萘,但 C14 的构型是错误的。

分子结构改造颇费周折,如 Δ^6 -双键与水的加成反应产率低。相应地,6-酮经过了溴化(在芳香环及 C7 位)脱溴化氢,生成共轭 2,4-二硝基苯胺衍生物以及对 C14 位进行构型反转的一系列反应。由于 Δ^7 -双键的分子构型妨碍在 C5 位接上氧桥,必须反复改变 C7/C8 的饱和度来构建氧桥键从而使反应步骤增多、产率降低,令人气馁。

这个合成(Scheme 2)是五十多年前的工作,反映了那个时代最先进的技术。能够取得成功的原因之一是吗啡碱类降解的资料累积较多;再者,其天然产物易得,能提供合成后段所需原料。



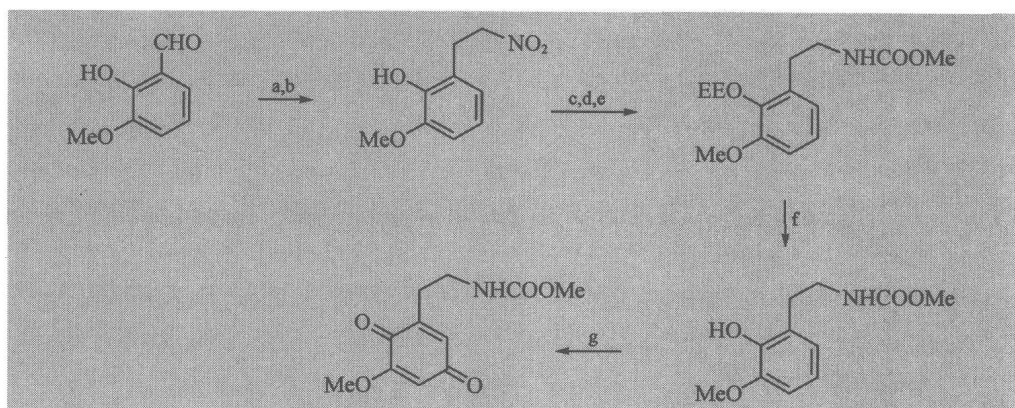


Scheme 2 Reagents and Conditions: (a) BzCl , Py; NaNO_2 , HOAc. (b) H_2 , Pd/C. (c) FeCl_3 . (d) SO_2 ; Me_2SO , K_2CO_3 . (e) KOH; NaNO_2 , HOAc; H_2 , Pd/C. (f) FeCl_3 . (g) $\text{EtOOCCH}_2\text{CN}$; Et_3N . (h) $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$. (i) KOH. ~20% overall. (j) butadiene, Δ . (k) H_2 , Cu chromite. (l) N_2H_4 , KOH, DEG, 155°C . 92%. (m) NaH, MeI. (n) LiAlH_4 . 87.5% 2 steps. (o) (+)-dibenzoyltartaric acid [resolution]; H_2SO_4 , H_2O . 28%. (p) KOH, N_2H_4 , $(\text{CH}_2\text{OH})_2$, Δ , 54%. (q) *t*-BuOK, Ph_2CO , 89.6%. (r) Br_2 . (s) 2,4-DNPH. (t) HCl, H_2O , Me_2CO . (u) H_2 , PtO_2 . (v) Br_2 . (w) 2,4-DNPH; Py, Δ . (x) HCl, H_2O , Me_2CO . (y) LiAlH_4 . (z) $\text{Py}\cdot\text{HCl}$, 220°C .

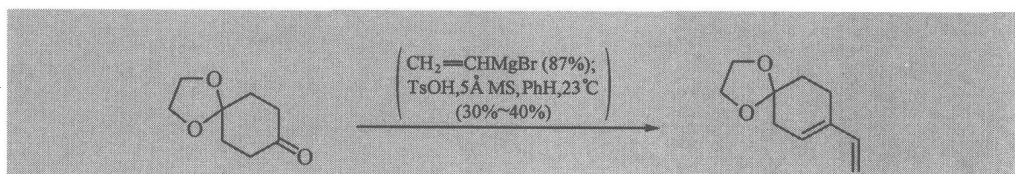
1.1.2 Tius 合成^[3]

基于 Diels-Alder 反应的产物可同时为多官能团与芳香环前身的结构,属较新颖的合成设计。关键反应的两个分子片段是 4-乙烯基-3-环烯己酮的缩酮物及 2-乙氧基-6-氨基对苯醌。后者由 2-羟基-3-甲氧基苯甲醛经七步变化取得,总产率 35%,如 Scheme 3、Scheme 4 所示。

Diels-Alder 反应在 100°C 发生,选择性较好。A 环的芳香化未找到直接方法。硒化 B 环双键以脱氢因分子的特殊立体构型而引起邻基的参与,两个新环的出现无碍于合成的推进,且对分子内官能团的结合有保护功能。缩酮水解后,加入一当量碱将酮烯醇化,再氧化,此反应条件对 α -氧化的位置选择性十分重要,若在 -20°C 烯醇化,会形成 α 和 α' 两种等量产物,若在 -78°C 下进行,则可得高产率的正确产物。 α -酮烯醇以 Swern 法氧化可将分子改变为邻苯二酚。由于产物在空气中不稳定,在氧化前把 B 环上的双键氢化较佳。直接产物和芳香化后产物均仍保留两个五元杂环,这种结构应有稳定作用。虽然不经氢化的分子的氧化程度与



Scheme 3 Reagents and Conditions: (a) MeNO_2 , NH_4OAc , HOAc , 93%. (b) NaBH_4 , MeOH , THF , 73%. (c) $\text{EtOCH}=\text{CH}_2$, $\text{Py}\cdot\text{HOTs}$, CH_2Cl_2 . (d) LiAlH_4 , THF . (e) ClCOOMe , $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 . (f) $\text{Py}\cdot\text{HOTs}$, 69% for 3 steps. (g) O_2 , salcomine, DMF , 78%.

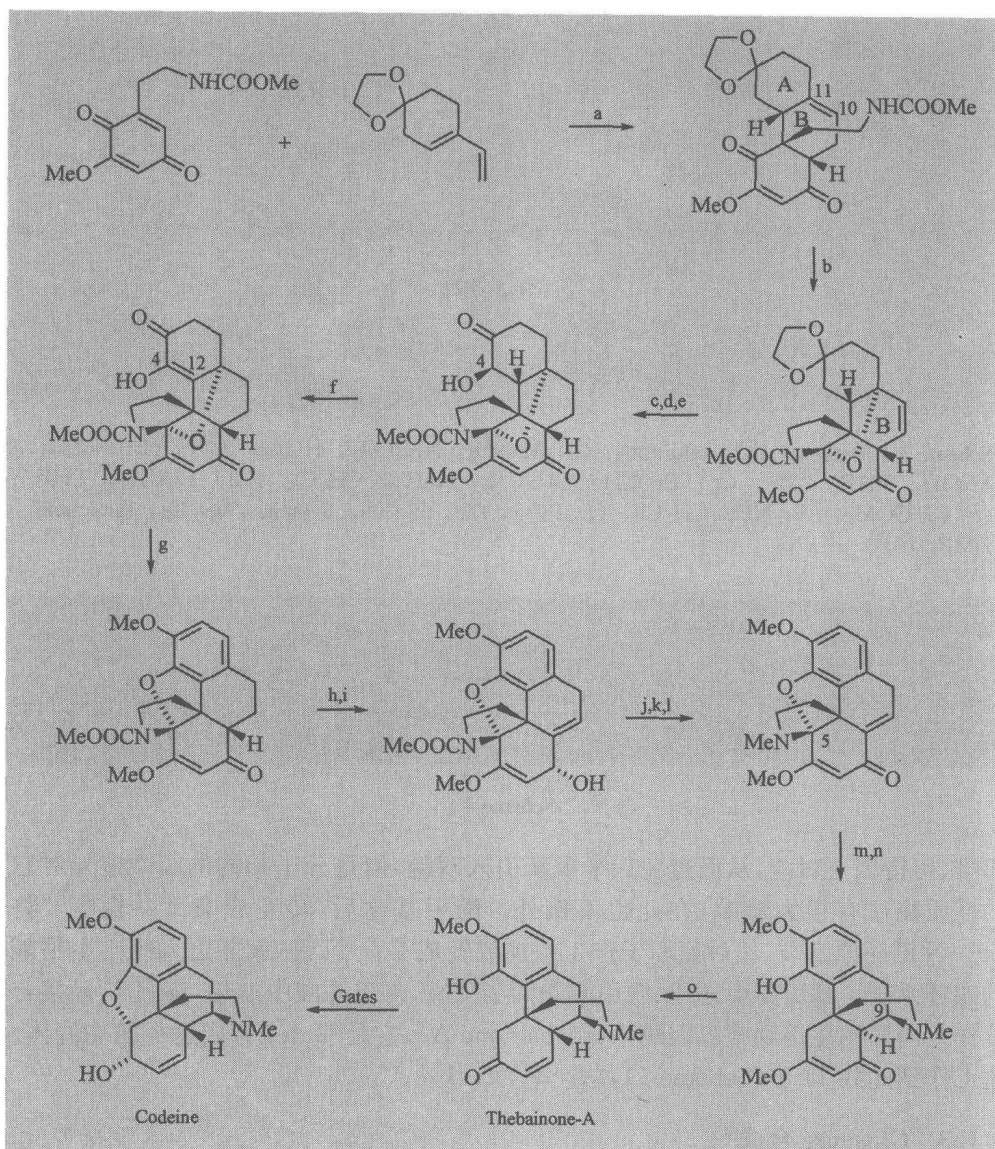


Scheme 4

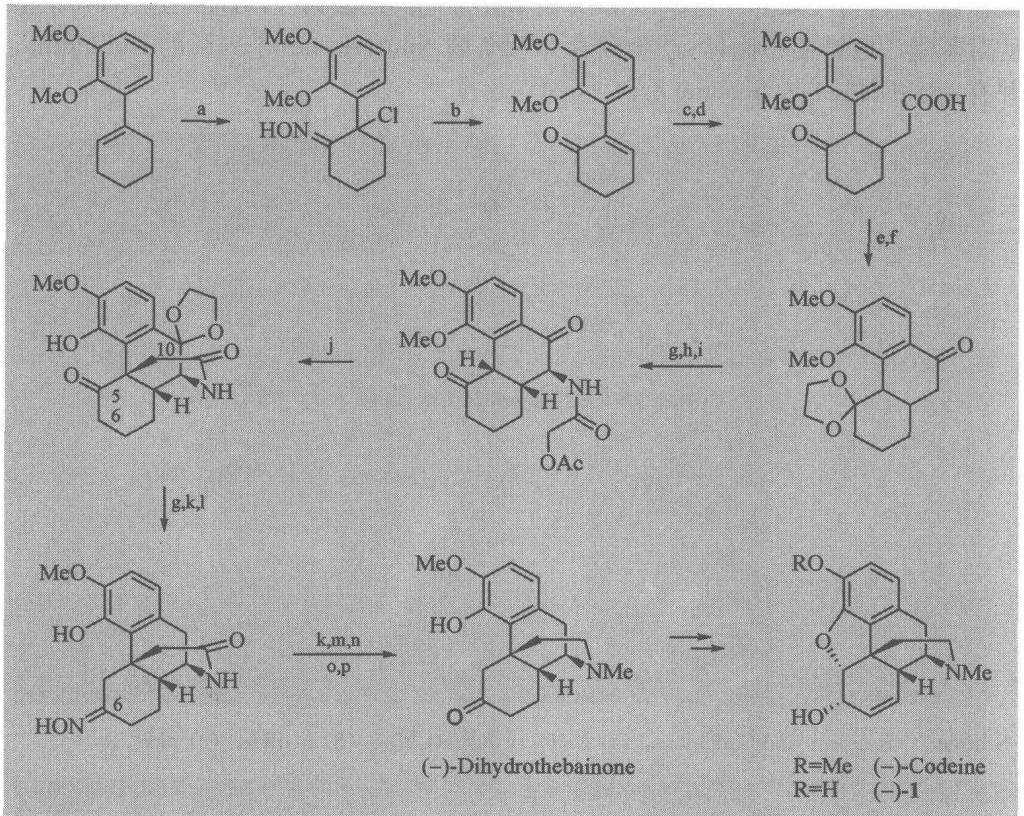
吗啡、可待因更对应,从而避免后来重新引入双键,但是分子结构的细微差异对它的性质往往有很大影响,在此也不例外。酚甲基化后,转变成交叉共轭酮。将 C5—N 键还原断裂,然后氮原子作 1,4-加成转成 C9—N 键,就能进入吗啡生物碱的四环系统。随后需要还原、脱甲醇等两步反应,再于乙酸中加热,将 B/C 环接合处作差向异构化得到蒂巴因酮甲(thebainone-A),它是 Gates 合成途径的中间体。此工作到此共 24 步(Scheme 5),总产率为 1.1%。

1.1.3 Ginsburg 合成^[4]

其关键步骤包括进行一个 2-芳基-2-环己烯酮的 Michael 加成,分子内 Friedel-Crafts 酰化以形成八氢菲二酮。其中两个酮基活性可辨别,保护其一,使另一酮基的 α 位经肟化、还原转化为酰胺再生成桥环。C6 肟化后,除去两个酮基,把肟变为酮,与内酰胺同时还原, N -甲基化,再氧化仲醇便产生二氢蒂巴因酮。光学拆分后,吗啡合成完毕(Scheme 6)。符合从八氢菲二酮建立桥环之顺式并合条件,是该分子易于以分子内烷基化闭合内酰胺的原因。



Scheme 5 Reagents and Conditions: (a) PhMe, 100°C. 86%. (b) PhSeCl, MeOH; H₂O₂, THF. 80%. (c) H₃O⁺, THF. 90%. (d) (Me₃Si)₂NK; Davis oxazolidine. 70%~88%. (e) H₂, Pd/C, THF. 75%. (f) (CF₃CO)₂O, Me₂SO, -78°C; Et₃N, 23°C. (g) BF₃·Et₂O; K₂CO₃, MeI, Me₂CO. 56% for 3 steps. (h) PhSeCl, EtOAc; H₂O₂, THF. 70%. (i) NaBH₄, MeOH. (j) MeLi, THF. (k) HCHO, NaBH₃CN, H₂O, MeCN. 54% for 3 steps. (l) DMP. 75%. (m) Zn, NH₄Cl, H₂O, EtOH. 73%. (n) *i*-Bu₂AlH; H₃O⁺. 100%. (o) HOAc, 100°C. 67%.

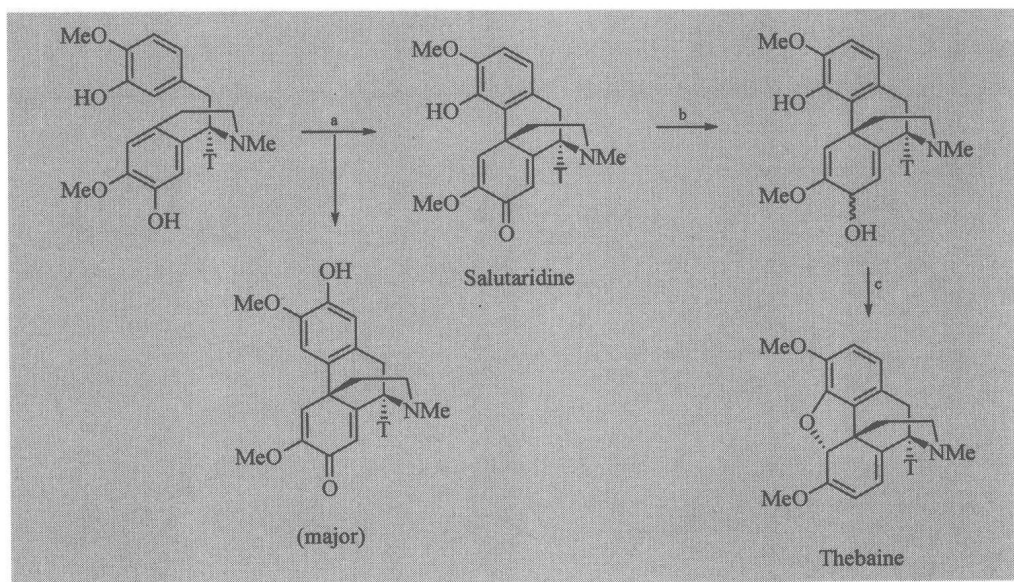


Scheme 6 Reagents and Conditions: (a) NOCl. (b) Py, Δ ; H₂SO₄, H₂O. (c) *t*-BuOK, CH₂(COOBn)₂. (d) H₂, Pd/C; Δ . (e) HF. (f) TsOH, (CH₂OH)₂. (g) NaOEt, π -AmONO. (h) H₂, Pd/C, HCl, EtOH. (i) AcOCH₂COCl, Py, CHCl₃. (j) TsOH, (CH₂OH)₂, PhMe, PhH, Δ . (k) HCl, H₂O, EtOH, Δ . (l) N₂H₄, DEG; 165°C. (m) Li-AlH₄, THF. (n) HCHO, HCOOH. (o) *t*-BuOK, Ph₂CO, PhH, Δ . (p) (+)-tartaric acid; NH₄OH.

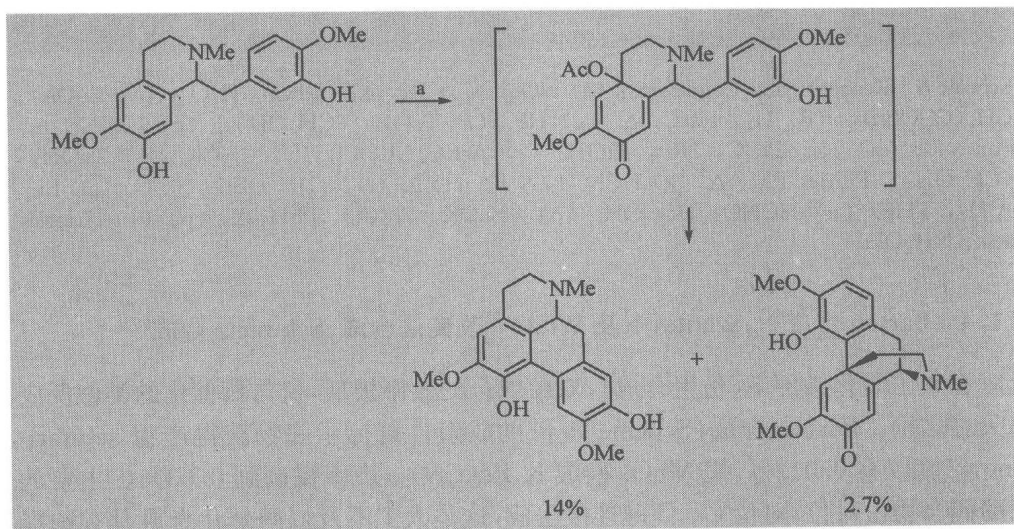
1.1.4 Barton 合成^[5], Szantay^[6] 及 White^[7] 改良法合成, Schwartz 合成^[8]

在人工氧化条件下(仿生合成),双酚偶合的效率极低,这与酶催化的类似反应有天壤之别。Barton 合成(Scheme 7)借助放射性氚标示底物获得产物 salutaridine,产率仅有 0.012%,把 MnO₂ 换成 K₃Fe(CN)₃,产率提高到 0.03%。主要的双酚偶合物由对位/对位 C—C 键连接生成,这是人工不及以酶催化合成具有选择性之处。Salutaridine 的羰基还原后,用酸处理关上含氧新环形成蒂巴因。该工作最主要的目的是证实苄基四氢异喹啉是植物体内制造吗啡碱类化合物的中间体,过程有若实验室中人工操作之反应。在有机合成工作上,它的意义是提供一个基

础让后人改进。Szantay 将 reticuline 之氧化采用四乙酸铅^[6],可能经过 Wesely 型的对苯醌乙酸铅的中间体,产物内含 2.7% 的 salutaridine 与 14% 的 isoboldine, 并有 48% 原料回收(Scheme 8)。

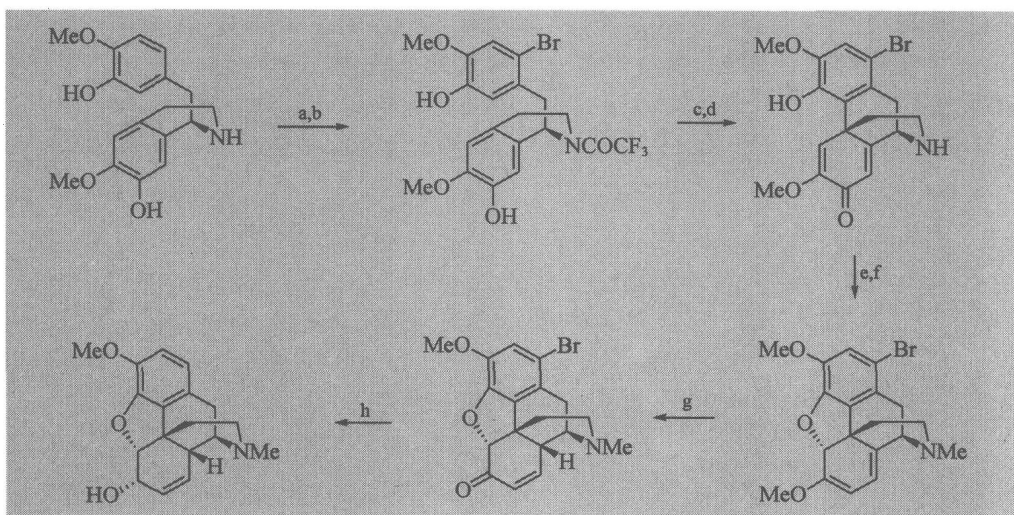


Scheme 7 Reagents and Conditions: (a) MnO_2 or $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$. (b) NaBH_4 . (c) $\text{pH} < 4$, 0°C .



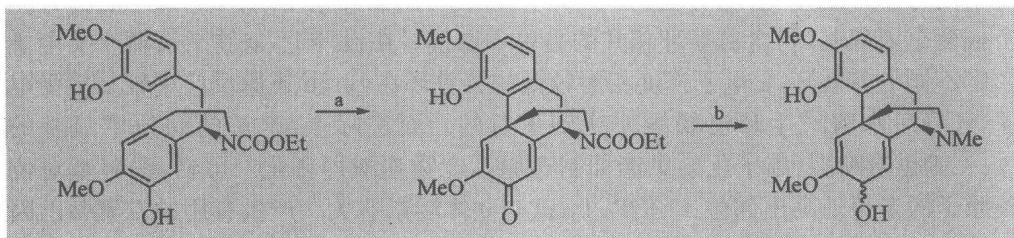
Scheme 8 Reagents and Conditions: (a) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, Cl_3CCOOH , CH_2Cl_2 , -78°C .

White 将其进行了改良,使用溴化酚为偶合底物去控制反应位置,又采取 $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ 作为氧化剂,得到较好的效果(有用产物占 21%)(Scheme 9)。



Scheme 9 Reagents and Conditions: (a) Br_2 , HOAc. 88%. (b) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, Py, CH_2Cl_2 . 80%. (c) $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$, CH_2Cl_2 , -40°C . 21%. (d) K_2CO_3 , H_2O , MeOH. (e) HCHO , H_2O , NaBH_4 . 37% for 2 steps. (f) $\text{HC}(\text{OR})_2\text{NMe}_2$, CH_2Cl_2 . 80%. (g) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, HCOOH , H_2O ; HCl; NaOH. (h) LiAlH_4 . 25% for 2 steps.

Schwartz 改用氮原子上有乙酯甲酰基的底物, 氧化剂为三氟乙酸铊(Ⅲ)。四环产物达 23% (增加了 1900 倍以上) (Scheme 10)。此后依照惯例开展不对称合成。不幸的是底物制备时引起部分消旋化, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 氧化偶合一步则不影响光学活性。



Scheme 10 Reagents and Conditions: (a) $\text{Tl}(\text{OCOCF}_3)_3$. (b) LiAlH_4 .

日本学者龟谷建立同一 C—C 键是依赖于重氮盐分解后芳基偶联反应^[9], salutaridine 的产率也低 (1.1%), 故只列出其关键反应 (Scheme 11), 细节不再赘述。