

014032465

TQ463
04-2

天然产物全合成

——策略、切断和剖析
(第二版)

王乃兴 著



TQ 463
04-2

科学出版社

北京



北航

C1720849

内 容 简 介

天然产物全合成成为人类发现和发展新药等提供了机遇,也为发展复杂化合物合成新方法提供了新颖独特的目标化合物。

本书主要论述了部分维生素类化合物的全合成,青霉素 V 钾全合成,红霉素类全合成研究,生物碱的全合成等典型实例,选取了当前全合成方面一些较好的文献,特别吸取了近几年来发表在国际核心有机化学刊物上的全合成论文中的典型合成新策略,结合作者讲授天然产物全合成课程的讲稿,书中给出了描述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,便于读者掌握和进一步研究。

本书是青年学者学习天然产物全合成的一部重要的入门书籍,也可以作为有机化学和有机合成工作者的重要参考书。

图书在版编目(CIP)数据

天然产物全合成:策略、切断和剖析/王乃兴著. —2 版. —北京:科学出版社,2014.3

ISBN 978-7-03-039933-5

I. ①天… II. ①王… III. ①天然有机化合物-有机合成
IV. ①O629

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 039905 号

责任编辑:霍志国 / 责任校对:钟 洋

责任印制:钱玉芬 / 封面设计:陈 敬

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>

双青印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2011 年 3 月第 一 版 开本:720×1000 1/16

2014 年 3 月第 二 版 印张:13 插页:1

2014 年 3 月第一次印刷 字数:260 000

定价:60.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

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。曾于 1995 年在中国科学院化学研究所晋升高级职称,于 1996 年赴美国从事博士后研究,1998 年在美国 Rice 大学获 Robert A. Welch 博士后奖学金等。到目前为止,已在国外 *Nature*; *Scientific Reports*; *J. Org. Chem.*; *Adv. Synth. Catal.*; *Org. Lett.*; *Coordin. Chem. Rev.* 和 *Nature* 及 *Nature* 子刊等刊物和国内《中国科学》等杂志发表论文百余篇。获授权专利 10 项。已培养博士多名。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(第三版)》,化学工业出版社,2013。王乃兴编著,《核磁共振谱学——在有机化学中的应用》,化学工业出版社,第一版:2006;第二版:2010。王乃兴,马金石,刘扬著,《生物有机光化学》,科学出版社(中国科学院科学出版基金资助出版,中国科学院研究生院教学丛书),2008。

第二版前言

2008年起作者在中国科学院研究生院兼职讲授天然产物全合成课程时深感教材问题之突出,在以前授课讲稿的基础上,把最近几年来发表的难易适于初学者的多例天然产物全合成做了详细介绍。本书第一版获得了中国科学院科学出版基金资助,一个显著的特点是对不少全合成的各步反应做了描述其机理的箭头和过程,对一些重要试剂和方法做了点评和分析。

本书在2011年出版后受到一些好评,现在补充出版第二版。首先作者在第1章增补了1.4节:黄酮类(Flavonoids)和色满酮类(Chromone)衍生物的手性新法合成,作者根据自己的一篇最新评述文章,描述了通过天然手性源、Michael加成、Michael-Michael串级反应、AAA反应(Pd-催化不对称烯丙基烷基化反应)来合成手性黄酮类和色满酮类衍生物的最新方法,一个特点是在论述过程中明确指出谁是第一个报道该方法的人。另外,在本书第8章“近年来报道的部分天然产物全合成实例”中,新增补了2013年最新报道的放射菌类天然产物和具有抗肿瘤活性的天然产物Dictyostatin的全合成研究等多个实例。第7章也有补充。

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,人工全合成多有挑战性。天然产物为人类发现和发展新药提供了机遇,也为发展有机合成新方法和新反应提供了目标物。某些海洋天然产物的资源稀少性和化学结构上的独特性及复杂性为合成化学家提供了很好的研究课题。美国The Scripps Research Institute的著名教授K. C. Nicolaou最近出版了*Classics in Total Synthesis III*(Wiley-VHC, 2011)。前不久Nicolaou还撰写完成一部图文并茂的天然产物全合成方面的介绍性专著——《改变了世界的分子》(K. C. Nicolaou, T. Montagnon, *Molecules That Changed the World*, Wiley-VHC, 2008),书中选取了20世纪以来30多个最具代表性的天然产物全合成方面的重要内容和背景知识,这些天然产物都具有非常重要的生物医学活性,因此,Nicolaou认为这些天然产物分子改变了世界。该书还收集了大量珍贵的欧美及日本许多著名有机合成化学家的照片、图片,并简要给出了全合成的策略,在我国深得有机化学工作者的喜爱。

记得以前授课时有研究生问,Nicolaou撰写的介绍性专著《改变了世界的分子》一书中为什么没有一位华人教授,我对学生说,借一句名言:希望寄托在你们身上。实际上,全合成在我国与欧美日等国家或地区相比是薄弱了而不是雄厚了。近几年,大家对同行评议中的一些问题颇有微词,一些尚在起步很有潜质的合成化

学工作者具有很好的全合成的选题而长期得不到资助。

作者希望本书不仅能为读者学习前人的全合成策略和新方法提供一些帮助,更希望青年人才特别是研究生通过学习能树立信心,相信复杂化合物和天然产物全合成在我国会逐步地形成百花齐放的繁荣景象。

当时受命讲授天然产物全合成课程对自己是一个不轻松的担子,作者也付出了很多精力。现在本书第二版将出版,书中有误之处,敬请读者指正为盼!

王乃兴

2014年3月1日于中国科学院理化技术研究所

第一版前言

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。最后,作者介绍了 2011 年发表的部分最新全合成的 13 种天然产物,并对天然产物作为手性源方法做了论述。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。作者时间有限,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

2011 年 4 月 18 日

目 录

第二版前言

第一版前言

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
1.4 黄酮类(Flavonoids)和色满酮类(Chromone)衍生物的手性新法合成	9
参考文献	18
第 2 章 天然产物生物碱等的全合成	22
2.1 生物碱及其生物医学活性	22
2.2 异喹啉类生物碱全合成	24
2.3 奎宁全合成	25
2.4 马钱子碱全合成研究	27
2.5 石斛碱全合成	31
2.6 倍半萜 Capnellene 全合成	32
参考文献	33
第 3 章 天然产物维生素全合成	34
3.1 维生素 B ₁₂ 的结构和活性	34
3.2 维生素 A 全合成研究	35
3.3 维生素 E 的全合成	38
3.4 维生素 K ₁ 全合成	39
3.5 维生素 B ₁ 的全合成	40
3.6 D-生物素手性合成	40
参考文献	41
第 4 章 天然抗菌素全合成	42
4.1 抗菌素介绍	42
4.2 青霉素 V 钾全合成	44
4.3 右旋青霉胺盐酸盐(中间体)全合成	45
4.4 硫霉素全合成	46

4.5	红霉素类全合成研究	49
4.6	霉酚酸(麦考酚酸)全合成	53
	参考文献	54
第5章	复杂天然产物全合成剖析	55
5.1	Cascade 反应合成天然产物 Coriolin	55
5.2	烯烃复分解作为天然产物全合成的关键步骤	56
5.3	逆合成分析 25 例	58
	参考文献	81
第6章	具有重要生物活性的新天然产物全合成	82
6.1	天然产物 Archazolid A 的全合成	82
6.2	天然产物 Chlorotonil A 的全合成	85
6.3	天然产物 Okliactomycin 的全合成	88
6.4	天然产物 Carbaplatensimycin 的全合成	89
6.5	β -Chamigrene(β -花柏烯)的全合成	90
6.6	天然产物(+) -8- <i>epi</i> -Xanthatin 的全合成	91
6.7	天然产物七肽小孢根霉素 A(Heptapeptide rhizonin A)的全合成	92
6.8	天然产物(+) -Cortistatin A 的全合成	95
6.9	天然产物(+) -Fawcettimine 的全合成	98
6.10	天然产物 Pinnaic 酸的不对称合成	99
6.11	天然产物石松生物碱(+) -佛石松定(Fawcettidine)的全合成	102
6.12	天然产物左旋潮霉素 A[(-) -Hygromycin A] 的全合成	105
6.13	天然产物 Cladospolide(枝孢菌素)的全合成	109
6.14	Nicolaou 抗癌活性天然产物 Lomaiviticin A 的全合成	111
6.15	海洋天然产物(-) -cyanthiwigin F 的全合成	116
	参考文献	120
第7章	西松烷二萜海洋天然产物全合成及有关问题	121
7.1	海洋天然产物西松烷二萜衍生物全合成分析	121
7.2	关于全合成的一些基本问题	126
	参考文献	128
第8章	近年来报道的部分天然产物全合成实例	130
8.1	天然产物(+) -Lyonadin A 的全合成	131
8.2	天然产物(±) -Meloscine 的全合成	133
8.3	天然产物(-) -Goniomitine 和(+) -Goniomitine 的全合成	134
8.4	天然产物 Cyanolide A 的全合成	137

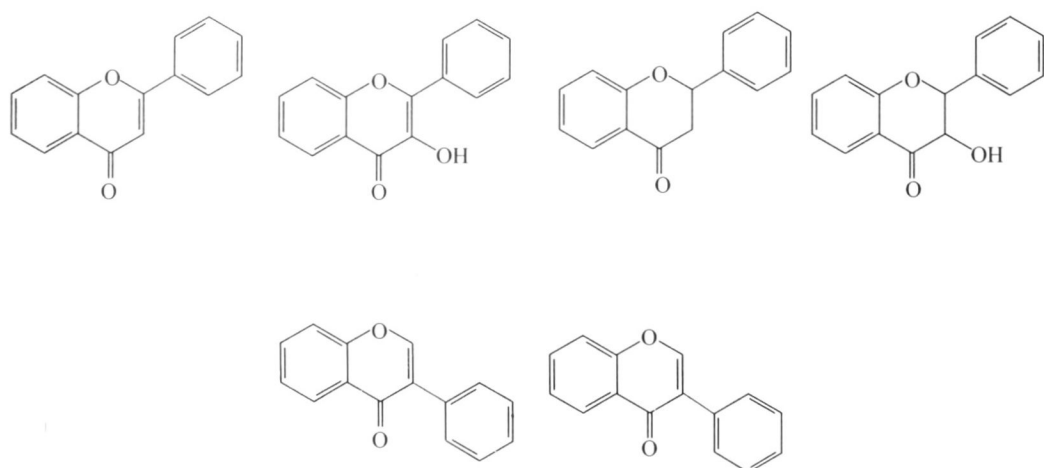
8.5	天然产物(+)-Schweinfurthin A 的全合成	139
8.6	天然产物 Psilostachyin C 的全合成研究	141
8.7	天然产物 Lathyranoic Acid A 的全合成研究	143
8.8	海洋天然产物(-)-Brevisin 的全合成	145
8.9	天然产物 8-Deshydroxyajudazol B 的全合成	149
8.10	天然产物 Hoiamide C 的全合成	152
8.11	天然产物(+)-Gliocladine C 的全合成	156
8.12	天然产物(-)-Przewalskin B 的全合成	159
8.13	天然产物(+)-Isatisine A 的全合成	161
8.14	放射菌类天然产物 IKD-8344 的全合成	166
8.15	天然产物(-)-Flueggine A 和(+)-Virosaine B 的立体选择性全合成	167
8.16	对映选择性全合成天然产物(-)-Citrinadin	170
8.17	具有抗肿瘤活性的天然产物 Dictyostatin 的全合成研究	174
8.18	有关全合成方面的一些前瞻性的评述	176
	参考文献	178
第9章	利用天然手性源化合物合成天然产物和复杂化合物	179
9.1	利用糖和甘露醇作为手性源的合成	183
9.2	利用氨基酸作为手性源的合成	189
9.3	小结	192
	参考文献	193
后记		195

第 1 章 黄酮类天然产物全合成

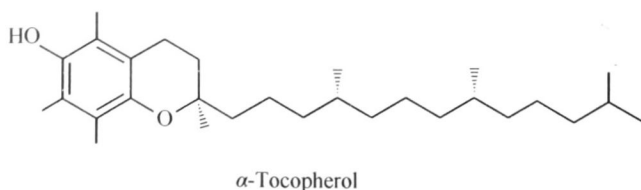
1.1 黄酮类天然产物的生物医学活性

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,如茶叶中含有抗氧化功效的黄酮结构的物质,抗高血压手性药物 Nebivolol 的结构中含有色满环。

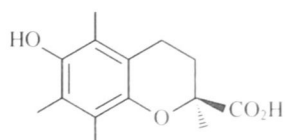
黄酮类,包括含羰基的 Chromone 和不含羰基的色满(Chroman),一些含羰基的色满酮结构如:



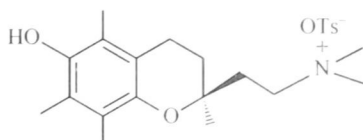
下面的黄酮类色满合物 α -Tocopherol、Trolox 和 MDL-73404 是非常重要的亲脂性的抗氧化剂^[1]:



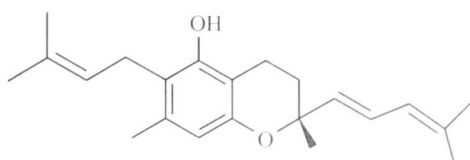
Clusifoliol 是从椒草中提取到的一种主要成分,在医学上主要用于恶性肿瘤的治疗^[2,3]。Troglitazone 可用于糖尿病的治疗。



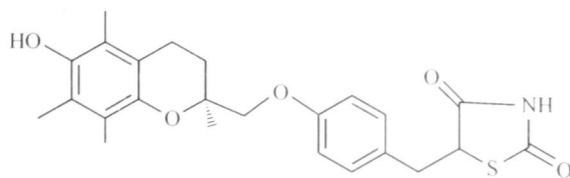
Trolox



MDL-73404



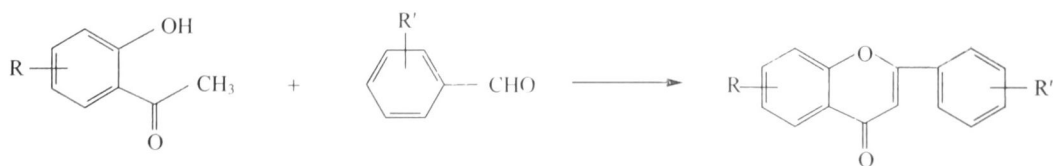
Clusifoliol



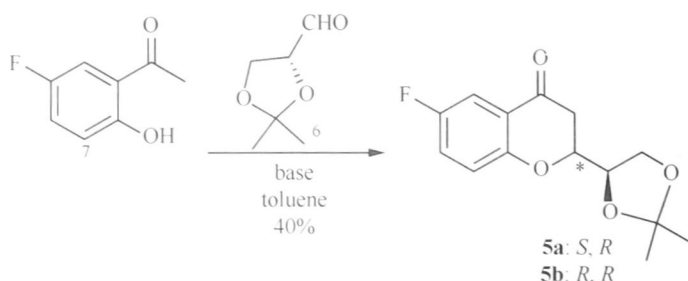
Troglitazone

1.2 黄酮类化合物合成的一般方法

1.2.1 缩合环化法

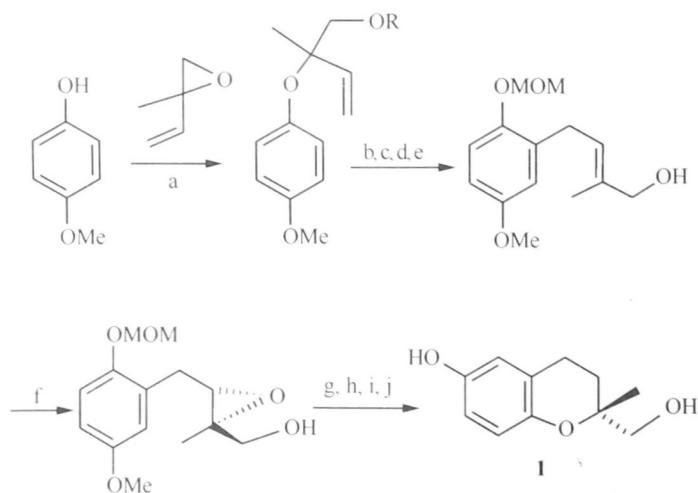


1.2.2 手性池非对映体合成法

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。

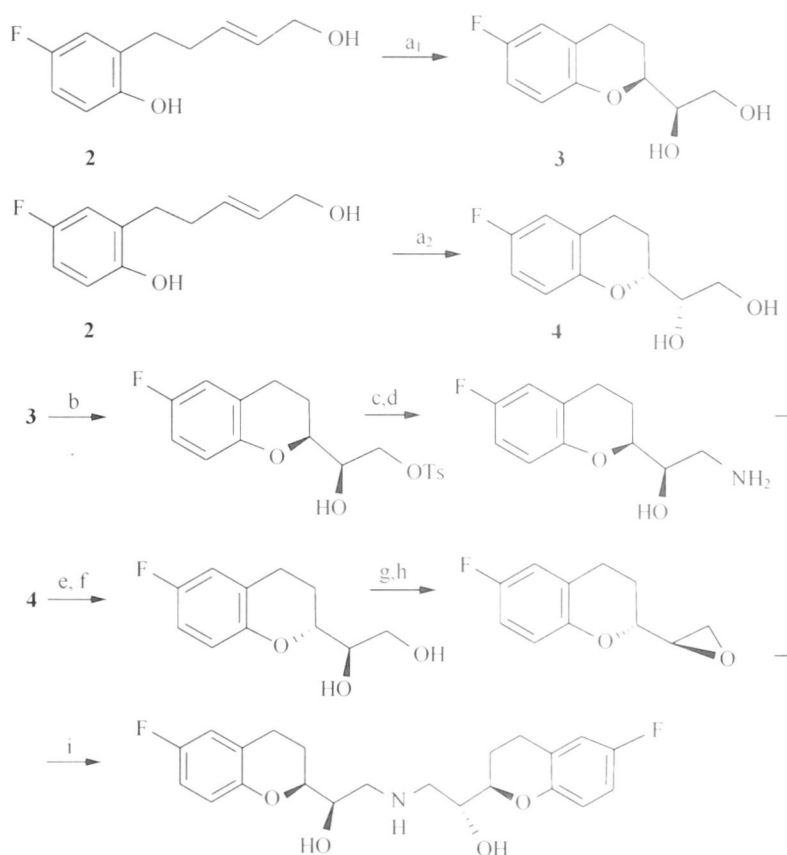
Goujon 等^[4]报道了色满甲醇 **1** 的合成,他们借助 Sharpless 环氧化控制性地合成了 C2 为 *R* 构型的色满甲醇 **2**。色满甲醇 **2** 具有较活泼的羟基,可以作为合成复杂色满衍生物的前体。

色满甲醇 **1** 的合成

a: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DCM, rt., 4 h; b: Ac_2O , Et_3N , DMAP, AcOEt , rt., 4 h; c: HCl (g), DCM, rt., 2 min; d: $\text{ClCH}_2\text{OCH}_3$, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, DCM, 40°C , 12 h, 97%; e: K_2CO_3 , MeOH, rt., 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, rt., 5 h; h: CAN, CH_3CN , H_2O , -5°C , 90 min; i: $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, acetone, H_2O , rt., 30 min; j: *p*-TSA, toluene

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

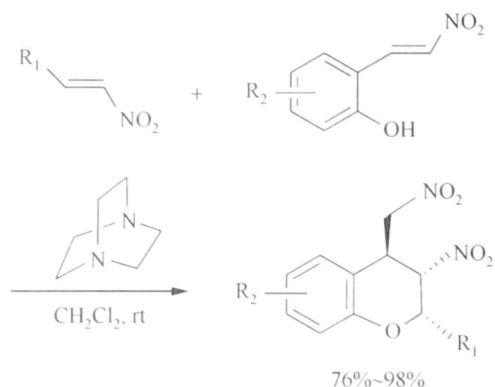
Nebivolol。他们首先对化合物 **2** 分别进行不对称的 Sharpless 环氧化,然后再利用酚羟基和环氧化合物进行反应,得到两个不同立体结构的色满二醇 **3** 和 **4**。化合物 **3** 和 **4** 是合成 Nebivolol 两个重要的前体化合物。



Nebivolol 的合成

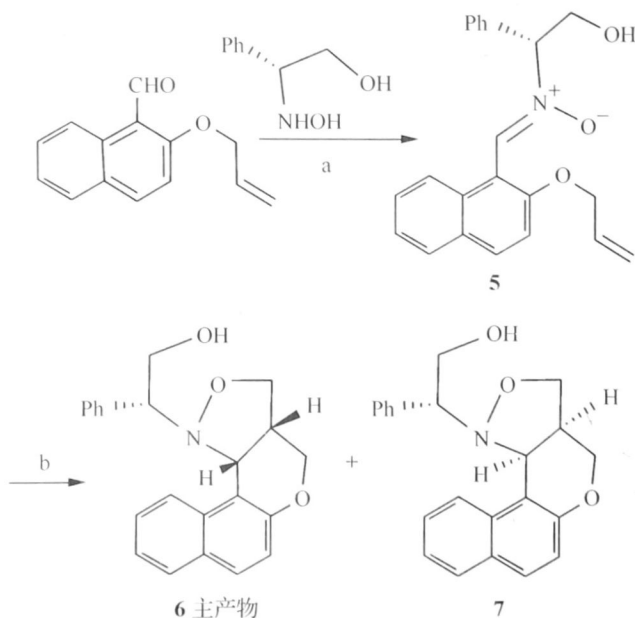
a_1 : (–)-DET, $Ti(O-i-Pr)_4$, TBHP, $-20^{\circ}C$, NaOH; a_2 : (+)-DET, $Ti(O-i-Pr)_4$, TBHP, $-20^{\circ}C$;
 b : TsCl, Pyridine; c : NaN_3 , DMF; d : H_2 , Pd/C in EtOH; e : $p-NO_2C_6H_4COOH$, DEAD, PPh_3 ;
 f : NaOMe; g : TsCl, Pyridine; h : NaOMe, CH_2Cl_2 ; i : $t-BuOH$, $BF_3(OEt)_2$

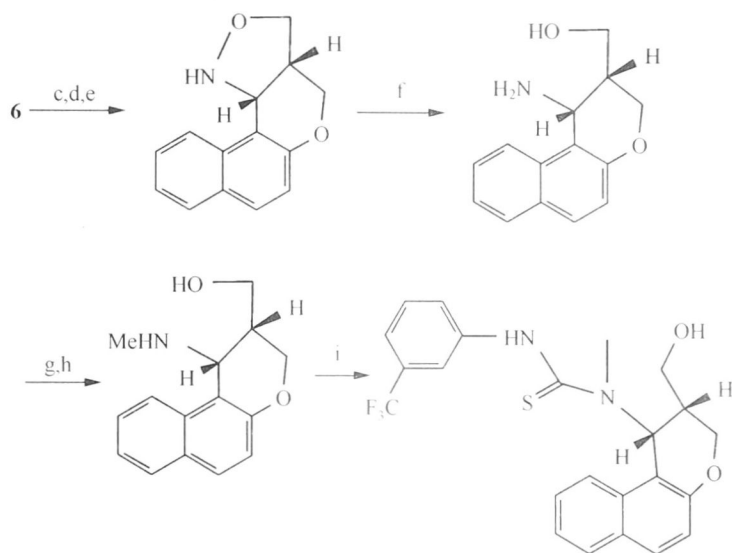
Yao 等^[6]报道了利用 Michael 加成制备含硝基色满衍生物的方法。烯硝基化合物和邻烯硝基酚在催化剂 1,4-二氮杂双环[2,2,2]-辛烷 (DABCO) 的作用下,经历分子间和分子内的双重 Michael 加成,得到立体结构专一的含有硝基的色满衍生物;取代基 R_1 和 R_2 对反应速率和反应产率均有较大的影响, Yao 等^[6]对此分别进行了分析总结。 R_1 取代基如果降低烯硝基的亲电性能,反应速率和产率会大幅度降低; R_2 取代基如果降低苯环上烯硝基的亲电性能和羟基的亲核性能,反应速率和产率也会降低。同时, R_1 和 R_2 取代基对反应还存在空间立体效应,体积较大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,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氨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 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 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 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 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:

