

天然岩藻糖苷酶的抑制剂 *L*-deoxygulojirimycin 关键中间体的不对称合成

魏邦国, 陈洁, 林耿杰, 黄培强*

(厦门大学化学化工学院化学系, 化学生物学福建省重点实验室, 福建 厦门 361005)

摘要: 报道一种合成天然氮杂糖 *L*-deoxygulojirimycin 关键中间体及全保护 *L*-gulono-1,5-lactam 的方法. 其关键反应之一为二碘化钐(SmI_2)促进下对硅基保护的3-羟基戊二酰亚胺 **10** 的 C-2 位的区域和立体选择性不对称羟甲基化, 区域选择性为 80:20, 立体选择性为 93:7; 另一关键反应为采用 OsO_4 -NMO 体系对 **18** 进行不对称双羟基化反应, 立体选择性单一, 并通过 NOE 确定产物的立体化学.

关键词: 氮杂糖; 哌啶; 羟甲基化; 手性砌块; *L*-deoxygulojirimycin

中图分类号: O 626.13

文献标识码: A

文章编号: 0438-0479(2006)05-0670-03

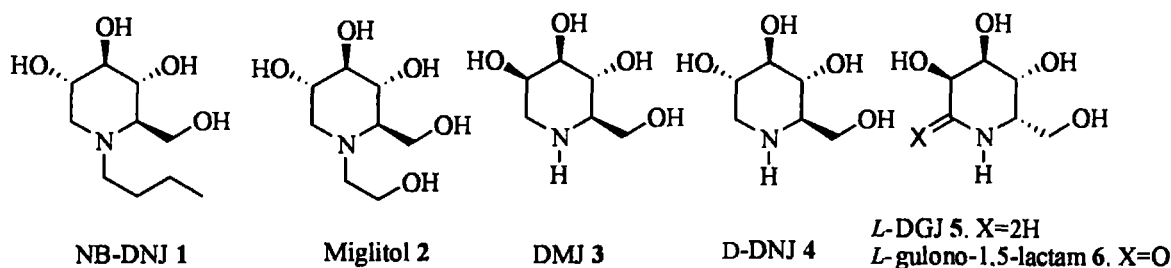


图1 一些有药物活性的多羟基哌啶生物碱

Fig. 1 Some piperidine alkaloids with therapeutic activities

多羟基哌啶生物碱(氮杂糖)是一类重要的生物碱,广泛存在于自然界.它们大多数都具有重要的生物活性^[1],是糖蛋白酶选择性的抑制剂,在糖尿病、病毒感染、抗霉菌、肿瘤转移等具有广泛的应用前景.若干化合物已经被开发应用(图1),例如, NB-DNJ **1** 被用于治疗高雪氏病(葡萄糖苷脂沉积病); Miglitol **2** 是德国拜尔公司研制出用于治疗糖尿病的药物; *D*-deoxymannojirimycin(DMJ) **3** 是甘露糖苷酶抑制剂; *D*-deoxynojirimycin(DNJ) **4** 是葡萄糖苷酶抑制剂; *L*-deoxygulojirimycin(DGJ) **5** 是岩藻糖苷酶的抑制剂,别称 5-epi DMJ 或 *L*-gulono-DNJ. 氮杂糖 DGJ 从 *Angylocarlyn pynaertii* (Leguminosae) 分离得到,最初确定 *D*-构型,最近被纠正为 *L*-构型^[2].许多氮杂糖的氧化形式,即 8-内酰胺同样是糖苷酶的抑制剂.近年来,氮杂糖类的不对称合成非常活跃,对氮杂糖 DGJ 的合成也进行

了许多研究^[3-5].

近年来,我们小组发展了以 *L*-谷氨酸为手性源,通过手性合成砌块 3-羟基戊二酰亚胺的不对称合成方法^[6],并用于多个哌啶类生物碱及药物分子的不对称合成^[6-8].最近,发展了二碘化钐(SmI_2)促进下,硅基保护的 3-羟基-N-(对-甲氧苄基)戊二酰亚胺 **7** 的区域和立体选择性不对称羟甲基化合成 **8** 的方法.通过这一方法完成了 2-epi-deoxoprosopinine 的全合成,以及 *L*-deoxygulonojirimycin **5** 和 *L*-gulono-1,5-lactam **6** 关键中间体 **9** 的合成(式1)^[9].考虑到合成 *L*-deoxygulonojirimycin **5** 时 N-去保护的需要,以及合成的成本,本文以氮上苄基保护的 3-羟基戊二酰亚胺 **10** 为原料,合成了 *L*-deoxygulonojirimycin **5** 的进一步的中间体 **13**,并通过 NOESY 技术确定了不对称双羟基化产物 **12** 的立体化学(式2).

1 实验

实验条件和化合物的合成(图2)参照文献[9].

收稿日期: 2005-09-30

基金项目: 国家自然科学基金(20390050; 20572088)资助

作者简介: 魏邦国(1973-),男,博士研究生.

* 通讯作者: pchuang@xmu.edu.cn

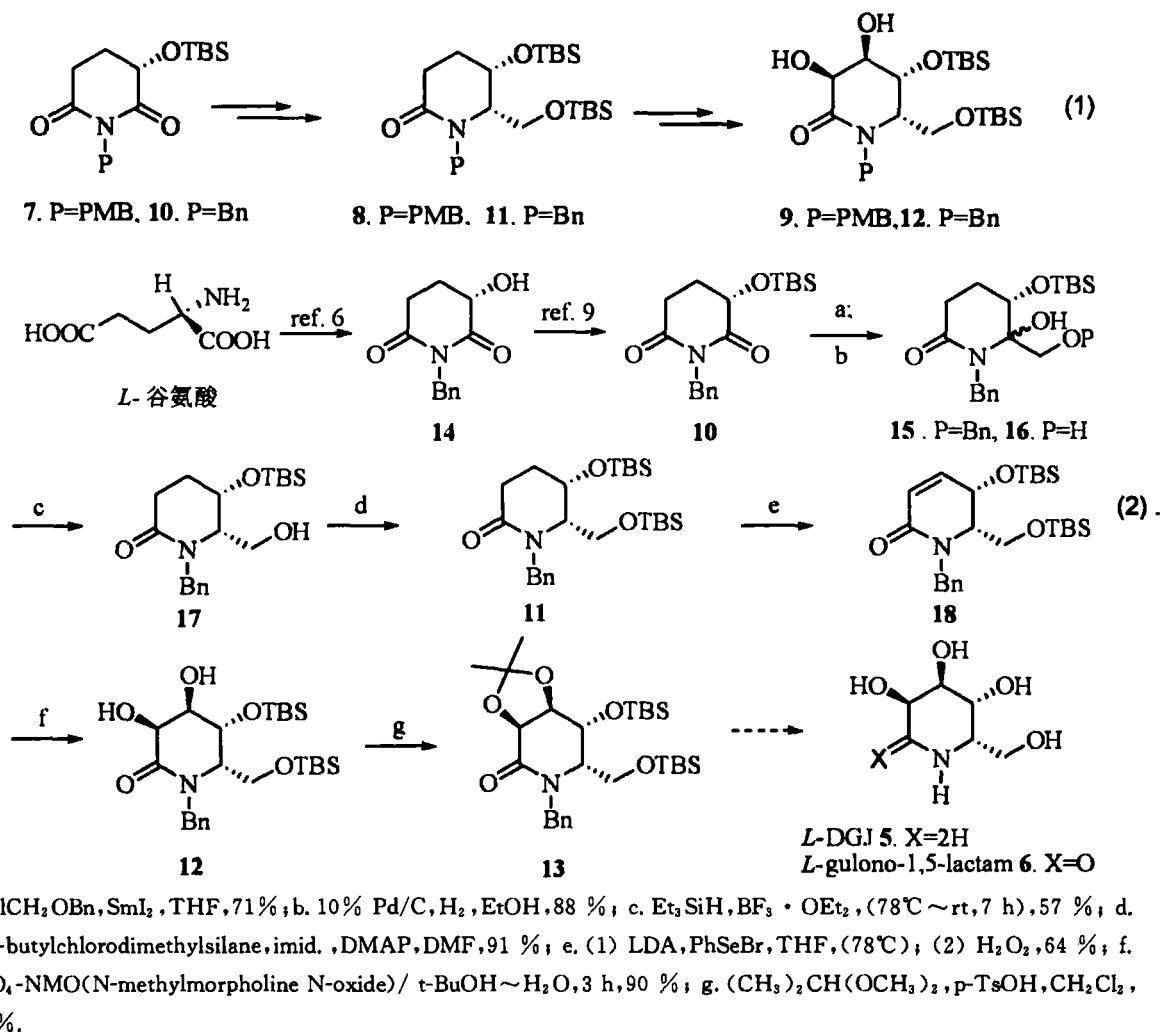


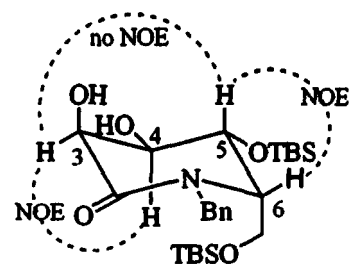
图2 化合物的合成及反应条件

Fig.2 Synthesis of the compounds and the reaction conditions

2 结果与讨论

本文主要探讨合成砌块 **10** 在氮杂糖类化合物不对称合成中的应用. 我们根据实验室已探索的合成方法, 采用 SmI_2 促进的 BnOCH_2Cl 对保护的酰亚胺 **10** 进行加成, C-2/ C-6 区域选择性为 80 $\diamond$ 20. 经去保护和还原脱氧^[9], 高选择性地合成了羟甲基化产物 **17**. 根据我们用类似的方法进行已知天然产物的不对称合成^[9], 确定还原羟甲基化产物 **17** C-5/ C-6 位取代为顺式. 化合物 **15** 由于位阻影响, 不能直接进行还原脱氧反应, 但去保护以后, 还原脱氧反应顺利进行, 立体选择性为 93 $\diamond$ 7.

本文的另一关键为双羟基化反应, 实验结果表明: 采用 OsO_4 -NMO 体系, 化合物 **18** 可以被高产率、高立体选择性地双羟基化. 通过 ^1H NMR 没有检测到其它立体异构体产物. 该反应也证明了 OsO_4 -NMO/*t*-BuOH 体系对类似于化合物 **12** 类化合物双羟基化的

图3 化合物 **12** 中观察到的 NOEFig.3 The observed NOEs in **12**

立体化学主要取决于 C-5 位取代基的立体化学及空间位阻, 取代基的空间位阻越大, 双羟基化产物的立体选择性越高. 因此, 当我们选择位阻较大的叔丁基二甲基硅基(TBS)为 C-5 位羟基的保护基时, 只得到一个立体异构体, 表明双羟基化反应的立体选择性很高.

通过测定化合物 **12** 的 NOESY 谱, 可以确定双羟基化产物的立体化学. 从 NOESY 谱的局部放大谱中, 很明显可以观察到 $\text{H}_3 \sim \text{H}_4$ 、 $\text{H}_4 \sim \text{H}_5$ 以及 $\text{H}_5 \sim \text{H}_6$ 的

NOE 效应(图 3), 而没有观察到 $H_3 \sim H_5$ 的 NOE, 这与文献报道结果一致^[4]. 因此, 可以推断双羟基化产物 **12** 的相对构型为(3*S*, 4*R*, 5*R*, 6*S*).

总之, 本研究表明: 通过 SmI_2 促进氯甲基苄基醚与保护的酰亚胺 **10** 的加成-还原脱氧方法和 OsO_4 -NMO/*t*-BuOH 体系对化合物 **18** 的双羟基化反应, 可以高产率、高选择性地合成氮杂糖 **5** 及内酰胺类似物 **6** 的关键中间体, 进而可通过文献方法^[10] 转化为 *L*-deoxygulojirimycin **5**.

参考文献:

- [1] Bols M. β -Azasugars, apparent transition state analogues of equatorial glycoside formation/cleavage [J]. Acc. Chem. Res., 1998, 31: 1– 8.
- [2] Pyun S J, Lee K Y, Oh C Y, et al. Total synthesis of β -deoxygulojirimycin. Revision of the absolute configuration of the natural product [J]. Tetrahedron, 2005, 61: 1413– 1416.
- [3] Fleet G W J, Ramsden N G, Dwek R A, et al. β -Lactams: synthesis from *D*-glucose, and preliminary evaluation as a fucosidase inhibitor, of *L*-fuconic β -lactam [J]. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1988, 483– 485.
- [4] Davis B G, Hull A, Smith C, et al. 5 -epi-deoxyrhamnojirimycin is a potent inhibitor of an α -*L*-rhamnosidase: 5 -epi-deoxymannojirimycin is not a potent inhibitor of an α -*D*-

mannosidase [J]. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9: 2947 – 2960.

- [5] Joseph C C, Regeling H, Zwanenburg B, et al. Synthesis of β -deoxy-*L*-gulojirimycin(*L*-gulo DNJ) and β -deoxy-*D*-talonojirimycin(*D*-tal α DNJ) [J]. Carbohydr. Res., 2002, 337: 1083– 1087.
- [6] Huang P Q, Liu L X, Wei B G, et al. Asymmetric synthesis of (+)-*L*-733, 060 and (+)-CP 99, 994 based on a new chiral β -piperidinol synthon [J]. Org. Lett., 2003, 5: 1927– 1929.
- [7] Huang P Q, Wei B G, Ruan Y P. Asymmetric synthesis of antimalarial alkaloids (+)-febrifugine and (+)-isofebrifugine [J]. Synlett., 2003, 11: 1663– 1667.
- [8] Liu L X, Ruan Y P, Guo Z Q, et al. A general approach to (5*S*, 6*R*)-6-alkyl-5-benzyloxy-2-piperidinones: application to the asymmetric syntheses of neurokinin substance P receptor antagonist (–)-*L*-733, 061 and (–)-deoxocassine [J]. J. Org. Chem., 2004, 69: 6001– 6009.
- [9] Wei B G, Chen J, Huang P Q. A new approach for the asymmetric syntheses of 2-epi-deoxopropinine and azasugar derivatives [J]. Tetrahedron, 2006, 62: 190– 198.
- [10] Knight J G, Tchabanenko K. Total synthesis of deoxymannojirimycin and *D*-mannolactam via carbonylation of 5-vinylloxazolidin-2-ones [J]. Tetrahedron, 2003, 59: 281 – 286.

Asymmetric Synthesis of a New Intermediate for Azasugar *L*-deoxygulojirimycin

WEI Bang guo, CHEN Jie, LIN Geng jie, HUANG Pei qiang*

(Dept. of Chem, The Key Lab. for Chem. Biol. of Fujian Province,

College of Chemistry & Chemical Engineering, Xiamen Univ., Xiamen 361005, China)

Abstract: The paper reported a convenient asymmetric synthesis of a new intermediate for the asymmetric synthesis of azasugar *L*-deoxygulojirimycin and its β -lactam using a chiral building block developed recently in this laboratory. One of the key steps involved the SmI_2 mediated C2 regio (ratio of C-2/C-6 addition = 80/20) selective hydroxymethylation of the TBS protected β -hydroxyglutarimide **10** with chloromethyl benzyl ether, followed by debenzylation and highly *cis* diastereoselective reductive deoxygenation (*ds* = 93/7). After successive *O*-silylation, treatment of lactam **11** with LDA and phenylselenium bromide yielded α -phenylselenide derivative of **11**, which was subjected to H_2O_2 oxidation to give directly **18**. The other key step is a highly *trans* diastereoselective dihydroxylation of compound **18** with OsO_4 -NMO system in a mixed solvent system to give **12** as the only isolable product, which could be easily converted via deprotection or reduction to azasugar **5** and other analogous according to the known procedures. The stereochemistry of the dihydroxylated product **12** was determined by NOESY technique.

Key words: azasugar; piperidine; hydroxymethylation; chiral building block; *L*-deoxygulojirimycin