



利用天然手性源合成复杂手性化合物的方法

王乃兴

中国科学院理化技术研究所, 北京 100080; 中国科学院研究生院化学学院, 北京 100049

E-mail: nxwang@mail.ipc.ac.cn

收稿日期: 2009-09-05; 接受日期: 2009-11-24

摘要 利用天然手性源来合成一些复杂的手性化合物, 其合成策略往往具有很高的艺术性. 本文主要对糖类和甘露糖以及一些氨基酸类天然产物作为合成子来合成手性分子的一些新方法作了报道.

关键词
天然化合物
糖类
氨基酸
手性合成

1 引言

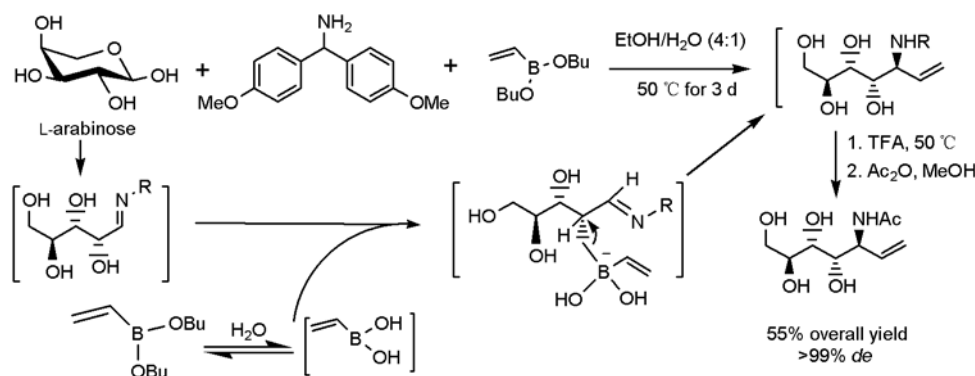
利用天然手性源来合成一些结构复杂的手性化合物, 其合成策略往往非常巧妙, 具有很大的艺术性. 天然手性合成子来源广泛, 光学纯度高, 是理想的手性源. 糖类、有机酸类如(+)-酒石酸、(+)-乳酸、(-)-苹果酸和(+)-抗坏血酸等, 各种氨基酸、萜类化合物和生物碱等天然化合物在自然界非常丰富, 通过设计艺术性的合成策略, 人们利用这些天然手性合成子巧妙地合成了各种手性药物和丰富多彩的功能分子及其中间体. 近年来, 国内中国科学院上海有机化学研究所的吴毓林、姚祝军等人在这方面做了大量的

工作, 有兴趣的读者可以参阅他们的有关文献^[1,2]. 本文仅就近两、三年来的最新进展给出了相关报道, 希望读者对近年来这方面有关进展有所了解.

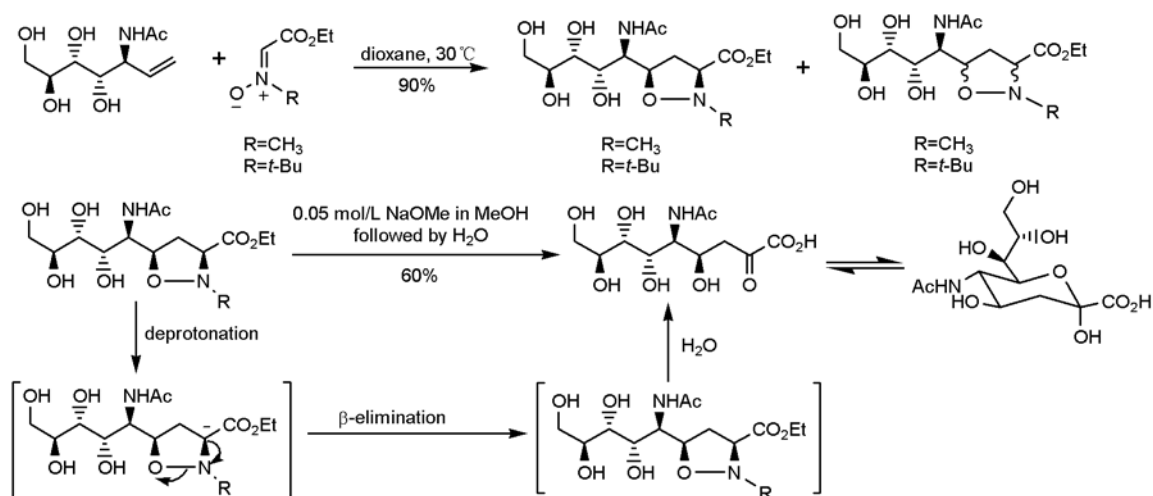
2 利用糖和甘露糖做为手性源的合成

最近, 美国 Scripps 研究所的 Wong 等^[3]报道了利用阿拉伯糖来合成 L-N-乙酰神经氨酸和利用半乳糖来合成唾液酸的极其巧妙的方法, 堪称有机合成当中一个巧妙的艺术(图式 1).

阿拉伯糖是一个醛糖, 它开环后的醛基与氨基化合物得到 Schiff 碱中间体, 硼酸衍生物上的乙烯基



图式 1



图式 2

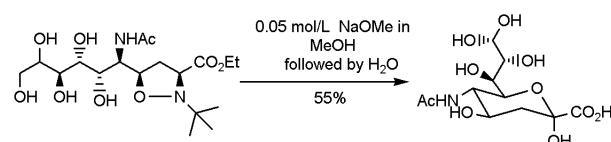
以富电子碳原子于 Schiff 碱上的碳原子发生亲核进攻, 得到烯炔衍生物中间体, 氨基用酸酐保护, 总产率 55%, *de* 为 99% (图式 2)。

烯炔衍生物中间体与硝酮衍生物进行 1,3 偶极环加成, 得到氮氧五元环化合物, 加成过程立体选择性较好, 90% 的产物是立体控制的。

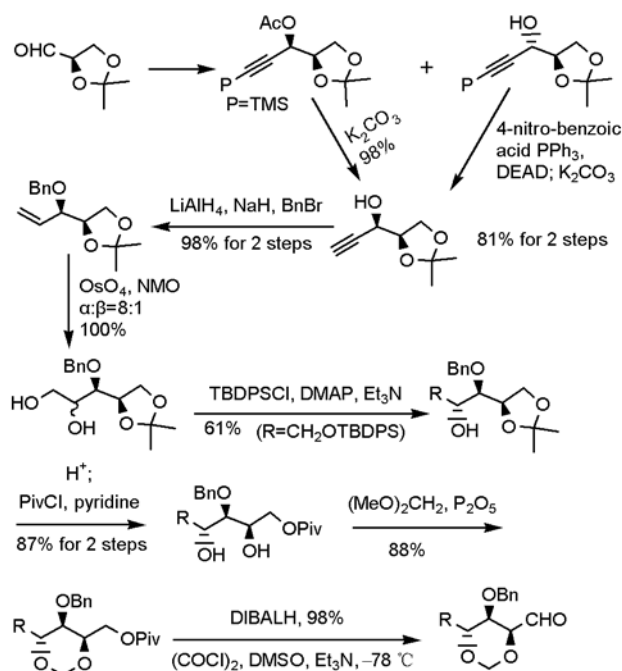
氮氧化物五元环化合物经过脱质子化得到西佛碱中间体, 水解后即得到 L-N-乙酰神经氨酸。采用类似的方法, 即可利用半乳糖来合成唾液酸 (图式 3)。

甘露醇是常用的手性源, 甘露醇和丙酮缩合得到丙酮缩甘露醇, 然后用高碘酸钠从两个羟基中间氧化, 得到 (*R*)-丙酮缩甘油醛手性合成子, 可以进行一些复杂的手性化合物的合成。Kagawa 等人^[4]利用 (*R*)-丙酮缩甘油醛作为手性源, 来合成天然产物 (+)-mycalamide A, 取得很大成功。采用图式 4 得到的中间体是合成天然产物 (+)-mycalamide A 的关键中间体。

van Brabandt 等人^[5]报道用 (*R*)-丙酮缩甘油醛作为手性源, 与卤代脂肪胺缩合, 得到相应的亚胺衍生物, 再用具有活泼氢原子的氯代羰基衍生物环加成, 可得到内酰胺环化产物 (图式 5)。这个内酰胺环化产物通过脱保护和高碘酸钠氧化, 得到连接一个醛基的内酰胺, 经过还原和环化, 得到一个双环的 β -内酰胺 **11**^[5] (图式 6)。连有醛基的内酰胺, 也可以和脂肪胺缩合, 得到一个内酰胺的 Schiff 碱衍生物, 再经过硼氢化钠还原和缩去卤化氢环化, 得到含氮双环的 β -内酰胺 **13** 和 **15** (图式 7)^[5]。

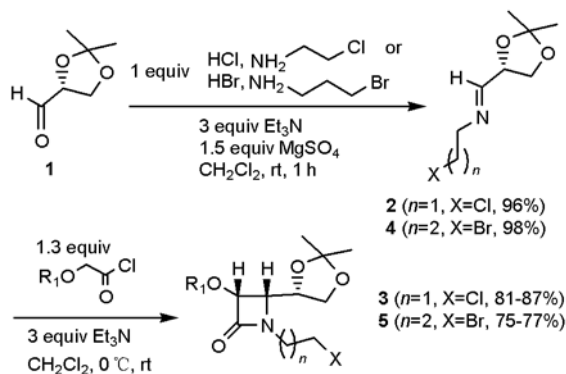


图式 3

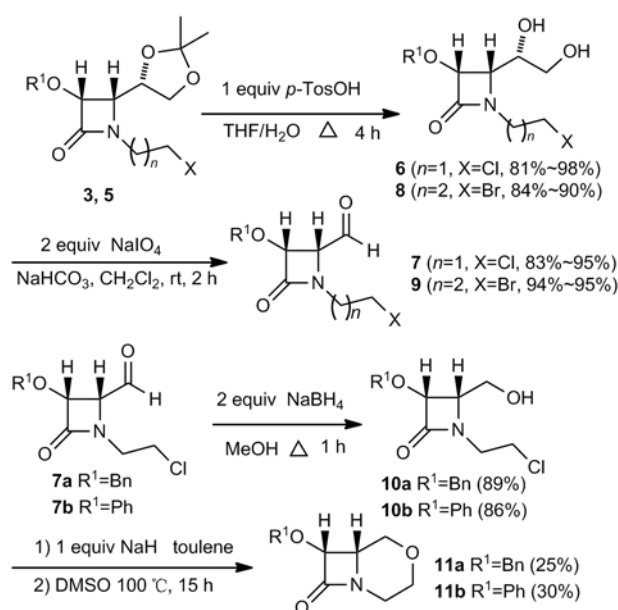


图式 4

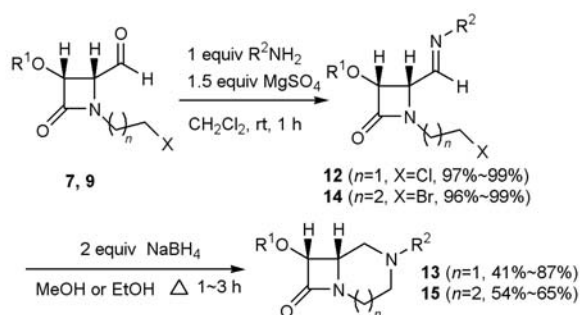
上述方法利用 (*R*)-丙酮缩甘油醛作为手性源, 合成了结构复杂的目标产物, 特别是在构建四元环 β -



图式 5



图式 6



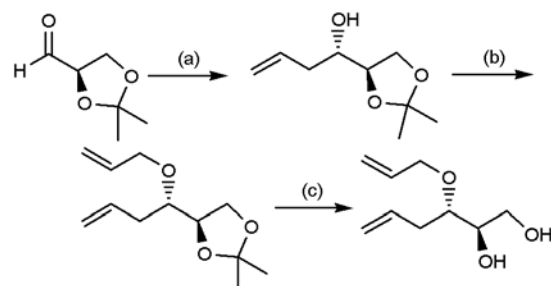
图式 7

内酰胺的环化反应中, 所用的试剂和方法非常巧妙。

Kumar 等人^[6]利用(*R*)-丙酮缩甘油醛手性合成子

来合成一个天然产物分子的中间体, 各步收率较高, 在第一步反应中, 立体选择性高达 95% *ee* (图式 8)。

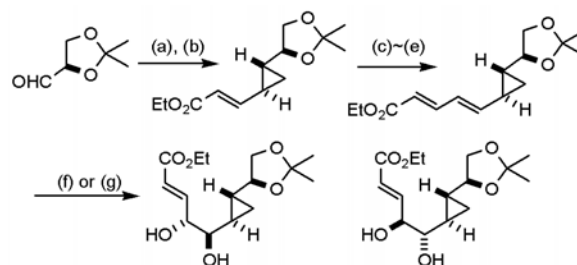
Martin 等人^[7]在合成天然化合物 solandelactone E1 的过程中, 利用从天然产物甘露醇得到的(*R*)-丙酮缩甘油醛作为手性源, 成功地得到了 solandelactone E1 的一个很关键的中间体。在(*R*)-丙酮缩甘油醛的手性诱导下, 这个中间体的合成得到了很好的立体控制。当采用催化剂 *f* (催化剂 *f* 常缩写为 AD mix (β), 其中文名应为 AD 不对称双羟化催化剂 1,4-二(双氢奎尼基)-2,3-二氮杂萘)时, 以 80% 的收率得到 20:1 (选择性很高)的非对映体左边第一个产物; 当采用催化剂 *g* (*g* 常缩写为 AD mix (α), 以 3:1 的比率得到这两种产物的非对映异构体混合物 (图式 9)。



Reagents and conditions

- (a) Zn, THF, allyl bromide, satd NH_4Cl , 0 °C, 2 h, 74%
 (b) NaH, dry THF, allyl bromide, 0 °C, 3 h, 86%
 (c) 2 M HCl, THF, rt, 3 h, 90%

图式 8



Reaction conditions:

- (a) *trans*-(EtO)₂P(O)CH₂CHCHCO₂Et, LDA, THF, 0 °C, 89%, 10:1 *EE/EZ*
 (b) Et_2Zn , CH_2I_2 , CH_2Cl_2 , 65 °C, 72%
 (c) DIBAL, CH_2Cl_2 , -78 °C, 88%
 (d) TPAP, NMO, CH_2Cl_2 , rt, 98%
 (e) (EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et, NaH, THF, 0 °C, 89%, 10:1 *E/Z*
 (f) $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, K_2CO_3 , $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$, (DHQD)₂PHAL, $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$, *t*-BuOH/ H_2O , rt, 80%, > 20:1 dr
 (g) $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, K_2CO_3 , $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$, (DHQ)₂PHAL, $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$, *t*-BuOH/ H_2O , rt, 78%, 3:1 dr

图式 9

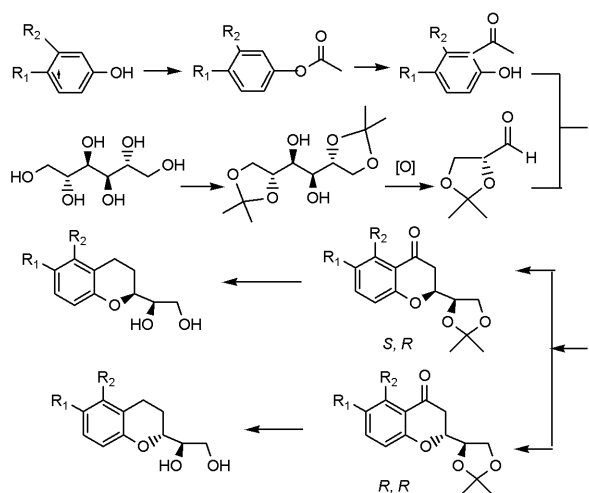
作者研究组目前开展的手性合成, 其中一条路线就是利用天然产物甘露醇作为手性源, 首先把天然产物甘露醇转化为丙酮缩甘露醇, 丙酮缩甘露醇稳定性好, 易于被高碘酸钠氧化为(*R*)-丙酮缩甘油醛, 我们利用(*R*)-丙酮缩甘油醛作为手性源, 成功地合成了一个含四个手性中心的化合物. 其主要中间体的合成如图式 10 所示^[8,9].

Takahashi 等人^[10]利用木糖手性源构建了一些重要的手性天然产物中间体, 反应路线如图式 11 所示. 美国新奥尔良大学的王贵军教授最近报道^[11], 他们利用右旋的 D-葡萄糖做为手性源, 全合成了铜绿菌素 298-A 的类似物(图式 12), 就全合成来说, 路线比较短. 澳大利亚 Wollongong 大学的 Davis 和 Pyne 等人^[12]最近报道了利用 L-木糖做为手性源来合成手性氮杂环的例子, 合成路线的设计是很巧妙的. 英国剑桥大学的 Ley 教授课题组^[13]最近也利用天然产物作为手性源, 成功地合成了一种植物毒素的代谢物.

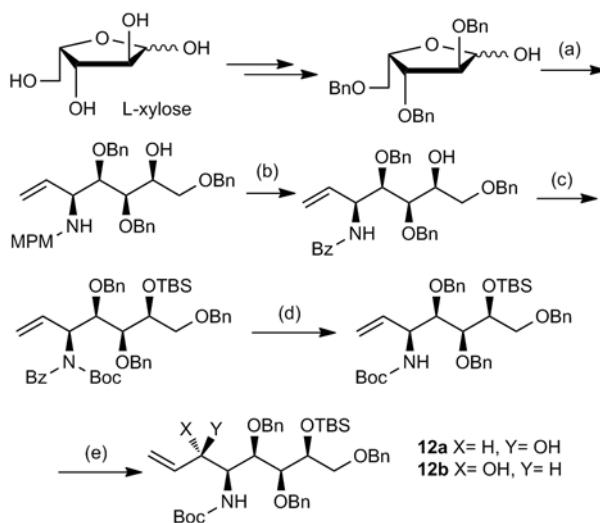
利用糖类作为天然手性源的有机合成研究起步较早. 大家知道糖是很便宜而且光学纯度很高的, 如以葡萄糖作为天然手性源合成复杂化合物已经有很多报道. 实际上葡萄糖能够以 3 种化学结构存在, 如吡喃糖、开链的葡萄糖和呋喃糖. 每一种结构都可以得到相应的缩醛. 开链的葡萄糖的羧基还可容易与硫醇得到缩醛产物, 进一步得到含硫的复杂化合物.

3 利用氨基酸做为手性源的合成

氨基酸来源广泛, 价格相对较低, 在手性化合物



图式 10



Reagents and conditions:

- (a) (i) MPMNH₂, MS 4 A, toluene, reflux;
(ii) CH₂=CHMgCl, THF, -78 to 0 °C, 2 h; 75% (two steps);
(b) (i) BzCl, CH₂Cl₂; 89%; (ii) CAN, MeOH, 86%
(c) (i) TBSCl, imidazole, DMF, 89%;
(ii) Boc₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 92%
(d) (Me₂N)₂C=NH, reflux, 130 °C, 8 h; 98%
(e) (i) OsO₄, NMO, acetone, 94%;
(ii) NaIO₄, THF/H₂O (1:1);
(iii) CH₂=CHMgCl, THF, -78 °C, 95% (two steps)

图式 11

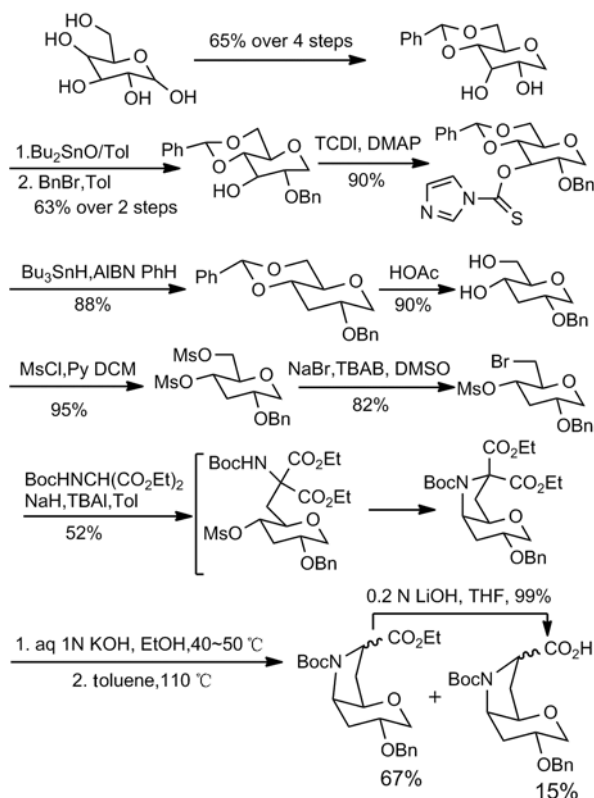
的全合成中, 对希望建立的手性构型, 是一个很好的方法.

苏尔卡醇(sulcatol)是小蠹虫的一种粉蠹(gnathotrichus sulcatus)的雄虫释放的聚集信息素, 日本的森谦治教授利用谷氨酸途径的合成了苏尔卡醇^[14]. 合成方法是在低温下用亚硝酸处理(*R*)-谷氨酸(**A**), 得到(*R*)构型保持的**B**, **B**被转变成酸氯**C**再用硼氢化钠还原, 得到构型保持的醇**D**, 醇**D**衍生的对甲苯磺酰化产物**E**结晶性好, 可以通过重结晶纯化. 然后再将**E**转变成碘化物**F**, 用Raney 镍氢化得到内酯**G**, 内酯**G**再用强还原剂异丁基氢化铝还原得到**H**, 最后经过 Wittig 反应得到(*S*)苏尔卡醇. 采用类似的方法, 可以利用(*S*)-谷氨酸合成(*R*)-苏尔卡醇, 反应过程如图式 13.

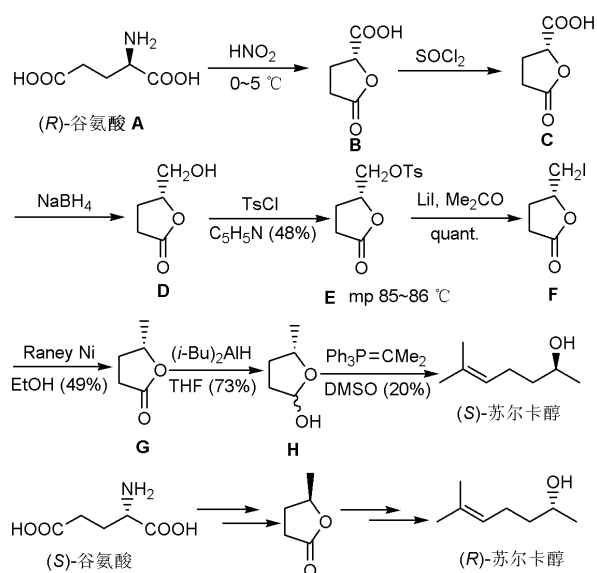
氨基酸除脯氨酸(proline)外, 一般都为无环的 3~6 个碳原子的链状化合物, 含 1~2 个手性中心. 对利用氨基酸作手性源的方法, Coppola 等人^[15]曾进行了较为系统的总结. Nicolaou 等人^[16]曾将 D-丝氨酸用于 PKC 抑制剂 Balanol 的合成中(图式 14), 对氨基酸

手性源的利用是很巧妙的。

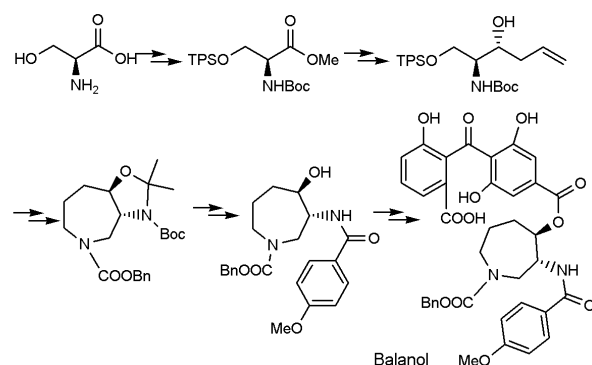
我国植物华佗豆的种子可以用来止痛, 华佗豆甲碱是从中分离的主要成分之一, 经结构鉴定, 其与生



图式 12



图式 13



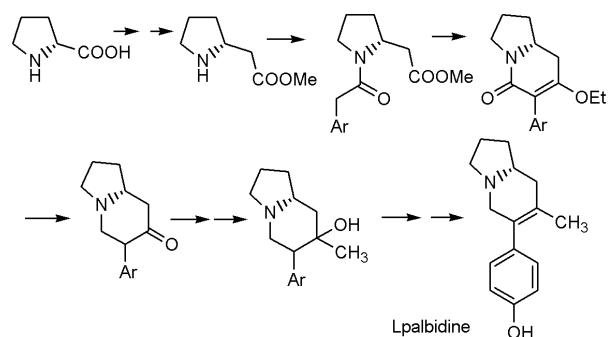
图式 14

物碱(±)-Ipabidine 的结构一致. 重要的是华佗 豆甲碱呈光学活性, 生物碱(±)-Ipabidine 为消旋物质. 刘铸晋等人^[17]利用光学活性的(*S*)-脯氨酸为原料, 经构型保持的十二步反应合成了(*S*)-(+)-Ipabidine (图式 15).

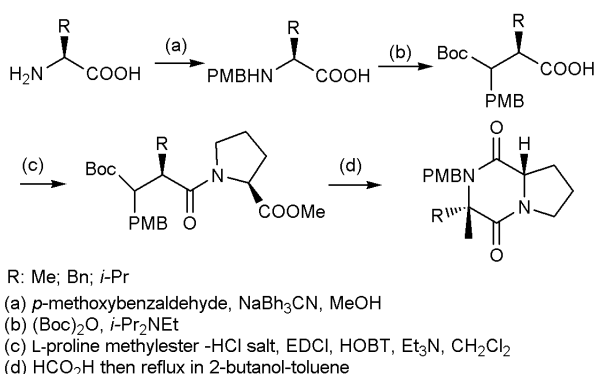
目前, 脯氨酸已经成为一种“化学酶手性源”, 由脯氨酸及其衍生物催化的不对称反应已经有很多新的报道^[18-21]. 瑞典化学家 Co'rdova 也在脯氨酸小分子催化不对称反应方面做了大量工作^[22-29].

Simpkins 等人^[30]报道用氨基酸做为天然手性源来合成某些生物碱衍生物的例子(图式 16). Abell 等人^[31]最近报道用 α -氨基酸衍生物合成了一些大环手性化合物, 合成方法比较巧妙, 反应如过程如图式 17 所示.

Xu 和 Lu 等人^[32]建立了以天然樟脑[(1*R*)-(+)-Camphor]为起始原料, 经过三步反应得到手性辅助剂 hydroxy-epicamphor, 再经过酯化、成环, 以总产率 50%得到不对称合成氨基酸的手性模板三环亚胺内酯 iminolactone, 他们对模板 iminolactone 进行不对



图式 15



图式 16

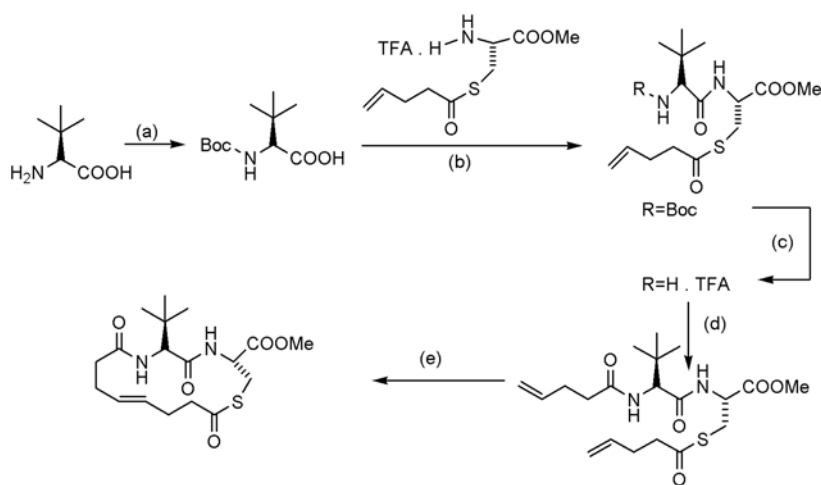
称烷基化反应, 由于樟脑骨架 C-7 上两个甲基的遮蔽效应及三环亚胺内酯结构的特性, 烷基化产物主要为 *endo* 构型, 其产率和立体选择性都非常好(*ee*% >98), 进一步进行水解既可得到单一构型(*R*)的 α -氨基酸。黄培强课题组以氨基酸衍生物等为手性源, 在相关天然产物合成中取得了一些新的进展, 有兴趣的读者可以参阅他们的研究论文^[33~35]。

合成化学家还把氨基酸的羧基用硼氢化钠等还

原剂进行还原, 羧基的还原不会产生消旋化, 这样得到一系列所需要的手性氨基醇, 天然产物麻黄素就是一种手性氨基醇。利用手性氨基醇作为反应物, 可以得到许多复杂手性目标化合物^[36]。

4 结束语

天然手性源合成是以天然产物为原料, 经构型保持或构型转化等有机反应合成新的手性化合物。本文主要论述了糖类如天然甘露糖、氨基酸类作为天然手性源的例子, 其他天然手性源如有机酸(如(+)-酒石酸、(+)-乳酸、(-)-苹果酸和(+)-抗坏血酸等)、萜类化合物都是很好的天然手性源物质。氨基酸如脯氨酸及其相关衍生物可以做为很好的手性小分子催化剂。生物碱等手性物质在自然界含量丰富, 光学纯度高, 多为多氮杂环类结构新颖的天然产物, 为合成一些结构复杂的手性杂环药物提供了广泛的手性源, 这些生物碱等手性天然产物还可衍生出许多手性催化剂和手性配体。作者研究组利用天然手性源甘露糖作为起始物来合成多手性中心的药物分子, 也是利用天然产物手性源的一个方法^[37]。



- (a) Boc₂O (1.1 equiv), NaOH (1.1 equiv), water/*tert*-butyl alcohol (1:1 v/v), rt, 18 h (99%)
 (b) EDCI (1.3 equiv), HOBT (1.5 equiv), DIPEA (1.1 equiv), CH₂Cl₂, rt, 16 h (46%)
 (c) TFA, CH₂Cl₂, rt, 18 h
 (d) 4-pentenoic acid (1.1 equiv), EDCI (1.3 equiv), HOBT (1.5 equiv), DIPEA (1.1 equiv), CH₂Cl₂, rt, 16 h (72%, over two steps)
 (e) Grubbs' second generation catalyst (0.2 equiv), CH₂Cl₂, argon flow, reflux 6 h, then DMSO

图式 17

参考文献

- 1 吴毓林, 姚祝军. 天然产物合成化学——科学和艺术的探索, 北京: 科学出版社, 2006. 8

- 2 吴毓林, 姚祝军, 胡泰山. 现代有机合成化学. 第二版. 北京: 科学出版社, 2004. 247
- 3 Hong Z, Liu LH, Su CC, Wong CH. Three-step synthesis of sialic acids and derivatives. *Angew Chem Int Ed*, 2006, 45: 7417—7421
- 4 Kagawa N, Ihara M, Tayota M. Convergent total synthesis of (+)-mycalamide A. *J Org Chem*, 2006, 71: 6796—6805
- 5 van Brabant W, Vanwalleghe M, D'hooghe M, De Kimpe N. Asymmetric synthesis of 1-(2- and 3-haloalkyl)azetidin-2-ones as precursors for novel piperazine, morpholine, and 1,4-diazepane annulated beta-lactams. *J Org Chem*, 2006, 71: 7083—7086
- 6 Kumar SP, Nagaiah K, Chorghade MS. The first total synthesis of (S)-clavulazine from D-mannitol. *Tetrahedron Lett*, 2006, 47: 7149—7151
- 7 Davoren JE, Martin SF. Enantioselective synthesis and structure revision of solandelactone E. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 510—511
- 8 Yu AG, Wang NX, Xing YL, Zhang JP, Yang YX, Wang WW, Sheng RL. A convenient synthesis of 1-[6-fluoro-(2S)-3H,4H-dihydro-2H-2-chromenyl]-(1R)-1,2-ethanediol and 1-[6-fluoro-(2R)-3H,4H-dihydro-2H-2-chromenyl]-(1R)-1,2-ethanediol. *Synlett*, 2005, 9: 1465—1467
- 9 Wang NX, Yu AG, Wang GX, Zhang XH, Li QS, Li Z. Synthesis of (S,R,R,R)- α,α' -iminobis(methylene)bis(6-fluoro-3H,4H-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol). *Synthesis*, 2007, 8: 1154—1158
- 10 Takahashi M, Maehara T, Sengoku T, Fujita N, Takabe K, Yoda Hidemi. New asymmetric strategy for the total synthesis of naturally occurring (+)-alexine and (–)-7-epi-alexine. *Tetrahedron*, 2008, 64: 5254—5261
- 11 Nie XP, Wang GJ. Total synthesis of aeruginosin 298-A analogs containing ring oxygenated variants of 2-carboxy-6-hydroxy-octahydroindole. *Tetrahedron*, 2008, 64: 5784—5793
- 12 Davis AS, Ritthiwigrom T, Pyne SG. Synthetic and spectroscopic studies on the structures of uniflorines A and B: structural revision to 1,2,6,7-tetrahydroxy-3-1,2,6,7-tetrahydroxy-3-hydroxymethylpyrrolizidine alkaloids. *Tetrahedron*, 2008, 64: 4868—4879
- 13 Leyva A, Blum FE, Ley SV. A new synthesis of (–)-epipyriculol: a phytotoxic metabolite. *Tetrahedron*, 2008, 64: 4711—4717
- 14 森谦治, 著. 李作轩, 沈向群, 代红艳, 译. 生物活性物质化学. 北京: 化学工业出版社, 2006. 122
- 15 Coppola GM, Schuster HF. *Asymmetric Synthesis-Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids*. New York: John Wiley & Sons, 1987. 2
- 16 Nicolaou KC, Bunnett ME, Koide K. Total synthesis of balanol. *J Am Chem Soc*, 1994, 116: 8402—8403
- 17 刘铸晋, 陆仁荣, 陈齐, 洪涛. (S)-(+)-Ipilbidine 的全合成. 化学学报, 1985, 43: 992—995
- 18 Alemán J, Richter B, Jørgensen KA. Organocatalytic highly enantioselective α -arylation of β -ketoesters. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46: 5515—5519
- 19 Alemán J, Cabrera S, Maerten E, Overgaard J, Jørgensen KA. Asymmetric organocatalytic α -arylation of aldehydes. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46: 5520—5523
- 20 Carlone A, Cabrera S, Marigo M, Jørgensen KA. A new approach for an organocatalytic multicomponent domino asymmetric reaction. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46: 1101—1104
- 21 Dinér P, Nielsen M, Marigo M, Jørgensen KA. Enantioselective organocatalytic conjugate addition of N heterocycles to α,β -unsaturated aldehydes. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46: 1983—1987
- 22 Vesely J, Rios R, Ibrahim I, Córdova A. Highly enantioselective organocatalytic addition of unmodified aldehydes to N-Boc protected imines: One-pot asymmetric synthesis of β -amino acids. *Tetrahedron Lett*, 2007, 48: 421—425
- 23 Rios R, Henrik Sundén H, Ibrahim I, Córdova A. A simple and concise catalytic asymmetric entry to tetrahydroxanthrenones. *Tetrahedron Lett*, 2007, 48: 2181—2184
- 24 Zhao GL, Córdova A. A one-pot combination of amine and heterocyclic carbene catalysis: Direct asymmetric synthesis of β -hydroxy and β -malonate esters from α,β -unsaturated aldehydes. *Tetrahedron Lett*, 2007, 48: 5976—5980
- 25 Vesely J, Dziedzic P, Córdova A. Aza-Morita-Baylis-Hillman-type reactions: Highly enantioselective organocatalytic addition of unmodified α,β -unsaturated aldehydes to N-Boc protected imines. *Tetrahedron Lett*, 2007, 48: 6900—6904
- 26 Ibrahim I, Rios R, Vesely J, Córdova A. Organocatalytic asymmetric multi-component [C+NC+CC] synthesis of highly functionalized pyrrolidine derivatives. *Tetrahedron Lett*, 2007, 48: 6252—6257
- 27 Rios R, Ibrahim I, Vesely J, Sundén H, Córdova A. Organocatalytic asymmetric 5-hydroxypyrrolidine synthesis: a highly enantioselective route to 3-substituted proline derivatives. *Tetrahedron Lett*, 2007, 48: 8695—8699
- 28 Dziedzic P, Ibrahim I, Córdova A. Direct catalytic asymmetric three-component Mannich reactions with dihydroxyacetone: enantioselective synthesis of amino sugar derivatives. *Tetrahedron Lett*, 2008, 49: 803—807
- 29 Vesely J, Rios R, Córdova A. Proline and Lewis base co-catalyzed addition of α,β -unsaturated aldehydes to nitrostyrenes. *Tetrahedron Lett*, 2008, 49: 1137—1140
- 30 Pichowicz M, Simpkins NS, Blake AJ, Wilson C. Studies towards complex bridged alkaloids: regio- and stereocontrolled enolate chemistry

- of 2,5-diketopiperazines. *Tetrahedron*, 2008, 64: 3713—3735
- 31 Vernall AJ, Ballet S, Abell AD, Vernall AJ, Ballet S, Abell AD. Cross-metathesis and ring-closing metathesis reactions of amino acid-based substrates. *Tetrahedron*, 2008, 64: 3980-3997
- 32 Xu PF; Chen YS, Lin SI, Lu TJ. Chiral tricyclic iminolactone derived from (1*R*)-(+)-camphor as a glycine equivalent for the asymmetric synthesis of α -amino acids. *J Org Chem*, 2002, 67: 2309—2314
- 33 Huang P Q; Lan HQ, Zheng X, Ruan Y P. A concise asymmetric synthesis of (2*S*,3*S*,7*S*)-3,7-dimethylpentadecan-2-yl acetate and propionate, the sex pheromones of pine sawflies. *J Org Chem*, 2004, 69: 3964—3967
- 34 Zheng JF, Jin LR, Huang PQ. Enantiodivergent synthesis of both enantiomers of marine alkaloids haliclorensin and isohaliclorensin, a constituent of halitulin. *Org Lett*, 2004, 6: 1139—1142
- 35 Wu TJ, Huang PQ. A concise approach to (+)-1-*epi*-castanospermine. *Tetrahedron Lett*, 2008, 49: 383—386
- 36 Wyatt P, Warren S, 著. 张艳, 王剑波, 等译. 北京: 科学出版社, 2009. 499
- 37 王乃兴. 有机反应-多氮化物的反应及有关理论问题. 第二版. 北京: 化学工业出版社, 2004. 333

The synthesis methods of complex chiral compounds by natural chiron

WANG NaiXing

Technical Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China

Abstract: Synthesis of complex chiral compounds by Natural Chiron have some artistry in the synthetic strategy. Some progress on the synthesis of chiral compounds by Natural Chiron such as glucide and mannitol as well as amino acid were reviewed.

Keywords: natural chiron, glucide, amino acid, chiral synthesis