

加兰他敏类生物碱的不对称合成研究进展

王海明^a 陈鹏^{*,b} 唐萌^{*,a}^a 兰州大学药学院 兰州 730000^b 吉林大学化学学院 无机合成与制备化学国家重点实验室 长春 130012

摘要 加兰他敏类生物碱是氢化二苯并呋喃类生物碱的重要组成部分. 它们独特的结构、良好的生物活性和前景广阔的药用价值吸引了众多化学家和药学家的兴趣. 其合成难点是其中的含芳基手性全碳季碳的构筑. 本综述旨在阐述到目前为止加兰他敏类生物碱的不对称合成方法, 根据合成路线中手性季碳的构筑方式分类进行说明, 并尝试对每种合成方法进行评述.

关键词 加兰他敏; 力可拉敏; 不对称合成; 手性全碳季碳

Progress in Asymmetric Synthesis of Galanthamine-Type Alkaloids

Wang, Haiming^a Chen, Peng^{*,b} Tang, Meng^{*,a}^a School of Pharmacy, Lanzhou University, Lanzhou 730000^b State Key Laboratory of Inorganic Synthesis and Preparative Chemistry, College of Chemistry, Jilin University, Changchun 130012

Abstract Galanthamine-type alkaloids are an important type of hydrodibenzofuran alkaloids. Their unique intriguing structures, significant biological activities and pharmacological potential have attracted much attention of chemists and pharmacologists. The major challenge for their synthesis is how to construct the aryl-substituted all-carbon quaternary stereogenic center. In this paper, current strategies for asymmetric synthesis of galanthamine-type alkaloids are reviewed, and the different methods to prepare the quaternary carbon are discussed. The features of different strategies are also commented.

Keywords galanthamine; lycoramine; asymmetric synthesis; all-carbon quaternary stereogenic center

加兰他敏类生物碱是一类具有丰富生物活性的氢化二苯并呋喃类生物碱, 其中最具有代表性的当属(一)-加兰他敏[(一)-Galanthamine]和其类似物(一)-力可拉敏[(一)-Lycoramine] (Chart 1). 它们独特的四环结构以及显著的生物活性和药用价值, 吸引了大批的科学家对其进行研究.

(一)-加兰他敏是 Proskurnia 等^[1]1952 年从高加索的一种石蒜科植物 *Galanthus woronowii* 中分离得到的, 之后许多化学家和药物学家对它进行了深入的研究. 该生物碱具有显著的生物学功能^[2], 从 20 世纪五六十年代开始已用于临床治疗外伤所致运动障碍、重症肌无力、进行性肌营养不良、脊髓灰质炎后遗症、儿童脑型麻痹、多发性神经炎等. 20 世纪 90 年代之后, 进一步的生物医学研究显示(一)-加兰他敏可以作为乙酰胆碱酯酶抑制

剂^[3]和乙酰胆碱的神经元烟碱受体的变构调节剂^[4], 从而引发了近 20 年来对加兰他敏类生物碱的研究热潮. (一)-加兰他敏对体内乙酰胆碱酯酶具有十分显著的抑制作用, 而且该抑制作用具有可逆性, 可以调节乙酰胆碱受体的表达, 从而达到改善记忆及认知功能的目的, 其在临床上可以用来治疗早老年性痴呆症(阿尔茨海默氏症). 目前, (一)-加兰他敏生物碱的氢溴酸盐(商品名称 Razadyne®, Reminyl®)已在欧美一些国家被批准上市用来治疗早老年性痴呆症.

(一)-力可拉敏是 Kondo, Tomimura 和 Ishiwata 等^[5]1932 年从石蒜(*Lycoris radiata*)中分离得到的. (一)-力可拉敏有着与(一)-加兰他敏类似的药用活性, 但是活性较弱, 同时毒性也较小^[2a].

由于(一)-加兰他敏和(一)-力可拉敏在自然界中的

* E-mail: pengchen@jlu.edu.cn

Received December 2, 2013; revised January 7, 2014; published online February 10, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21302061), the China Postdoctoral Science Foundation (Nos. 2013T60318, 2012M510130) and the Jilin Province Science and Technology Development Plan Item (No. 20140520084JH).

国家自然科学基金(No. 21302061)、中国博士后科学基金(Nos. 2013T60318, 2012M510130)和吉林省科技发展规划(No. 20140520084JH)资助项目.

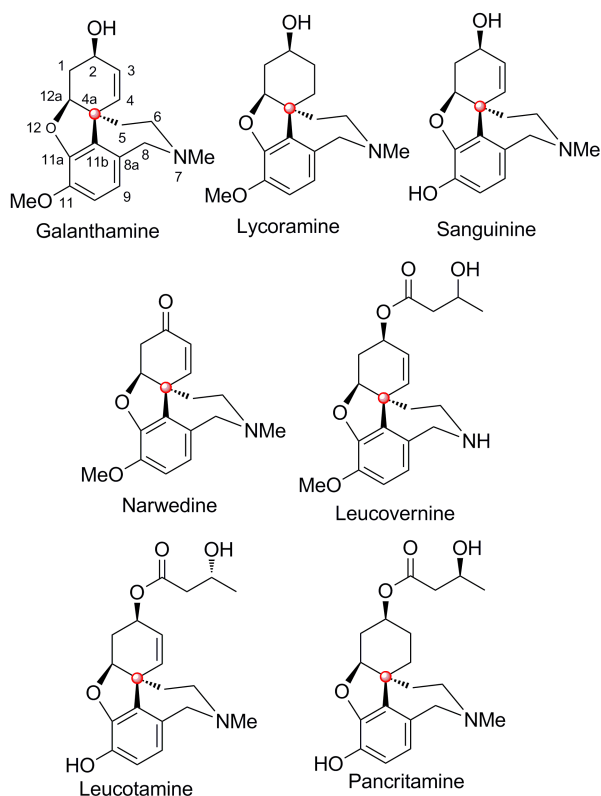


Chart 1

提取物种稀少、提取代价昂贵,而且在相关天然植物资源中的含量有限,从而引发全球许多化学家开始通过化学合成的方式来合成此类生物碱。涂永强课题组^[6]、周其林课题组^[7]和樊春安课题组^[8]都对此类生物碱的全合成做出了卓有成效的工作,使得我国在此类生物碱的全合成工作中占有重要的一席之地。在世界范围内,已有大量的文献和专利报道了这类生物碱的全合成及临床使用效果。

力可拉敏和加兰他敏的结构非常类似,其区别只是在3,4-位有无双键,其合成与加兰他敏的合成具有一定程度的相似性,因此本综述将以这两种生物碱的不对称合成作为主要内容。它们的结构如Chart 1所示,拥有四个环,三个手性中心,其中有一个手性全碳季碳。四个环中,除了氢化二苯并呋喃结构的三个环外,还有一个非常独特的含氮七元环。综合所有合成文献,我们可以看出,这类生物碱的合成难点就在于构筑其中的全碳季碳。众所周知,在有机合成领域,对映选择性构筑具有生物活性的天然产物及药物分子中的手性季碳中心是一项非常重要但又非常具有挑战性的任务,大量含有季碳的天然产物(如本文讨论的加兰他敏类生物碱、经典的明星分子morphine^[9]以及近期比较热门的maoecrystal V^[10]和maoecrystal Z^[11]等)引起了众多合成化学家的兴趣。几十年来,化学家对加兰他敏类生物碱的合成做了

大量的研究,尤其为构筑其手性全碳季碳付出了大量努力,已有一些关于其合成的综述性文献^[2b,12]。近年来,尤其是2011年以来,关于加兰他敏类生物碱的不对称合成又有了很大的进展,有很多独具特色的工作涌现出来。本文将对加兰他敏与力可拉敏的不对称合成工作加以阐述,着重阐述这类生物碱的手性全碳季碳的构筑策略。

目前对于光学纯的加兰他敏类生物碱的合成,根据季碳构筑方式的不同,主要通过以下几种途径实现。

1 消旋 Narwedine 的自动拆分策略

1994年,Shieh和Carlson^[13]发现,通过加入不同的光学纯的晶种,在一定条件下,消旋的Narwedine可以自动重结晶得到光学纯的Narwedine,见Scheme 1。在80℃的消旋Narwedine(16 mL/g)的95%乙醇-三乙胺($V:V=9:1$)的过饱和溶液中,加入1%的(+)-加兰他敏作为晶种,然后将溶液降温至40℃并搅拌24 h,室温下过滤可以以76%的收率得到光学纯的(-)-Narwedine。同样,加入1%的(-)-加兰他敏作为晶种,以相似的操作,可以以75%的收率得到光学纯的(+)-Narwedine。而且作者发现,应用(+)-Narwedine和(-)-Narwedine作为晶种,通过和上面类似的操作,也可以高产率地分别得到光学纯的(+)-Narwedine和(-)-Narwedine。

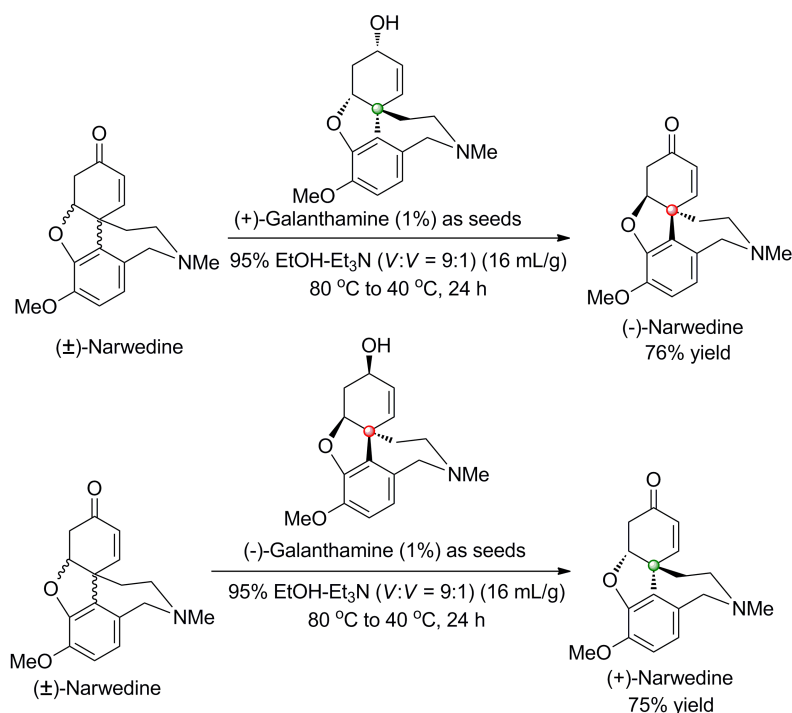
根据以上的实验事实,我们可以得知,合成消旋的Narwedine可以通过加入不同的晶种通过自动拆分得到光学纯的Narwedine。然后再通过简单的还原操作,即可得到光学纯的加兰他敏。

但是,Narwedine对人的皮肤具有严重的刺激作用,而且经过Narwedine拆分而得到光学纯加兰他敏类生物碱的方法,不能称之为真正意义的不对称合成。通过合成消旋Narwedine,然后经过拆分得到光学纯加兰他敏类生物碱虽然近期也有非常精彩的工作^[14],但是此类方法以及其他的一些拆分方法^[15]不是本文讨论的重点,在此不再赘述。

2 手性底物诱导的酚的氧化偶联产物发生失对称氧杂 Michael 加成反应构筑手性全碳季碳策略

在合成加兰他敏类生物碱的众多文献中,酚的氧化偶联反应是大家所公认的合成氢化二苯并呋喃结构单元的仿生合成途径,并且在加兰他敏类生物碱众多消旋合成路线中发展最早、应用最多的构筑季碳方法也是氧化偶联反应^[16]。同样的,通过氧化偶联反应不对称合成加兰他敏类生物碱也吸引了大批合成化学家的兴趣,做

了很多出色的工作.



Scheme 1

2.1 Koga 小组的工作: 手性源于手性原料

1977 年, Koga 小组^[17]对加兰他敏进行了首次不对称合成研究(Scheme 2).

该小组用天然的 *L*-酪氨酸为原料引入手性, 通过几步简单的化学转化先制备出手性底物 **1**. **1** 在三价锰试剂的作用下, 以 49% 的收率实现了酚的氧化偶联反应以及原位发生的手性底物诱导的失对称氧杂 Michael 加成关环反应, 再把其酚羟基保护为磷酸二乙酯后得到了产物 **2**. 但是, 产物 **2** 中季碳的立体构型正好与所需要的季碳手性中心相反, 含所需立体构型季碳的化合物 **3** 只得到了很少量. 把 **2** 中的羰基用硼氢化钠还原为羟基得产物 **4**. **4** 再经过 *N*-甲基化、酯的酰胺化得到产物 **5**. **5** 再经过乙酰化、酰胺键脱水生成不稳定的氨基氧并原位用氢化铝锂还原、金属钠在液氨中脱氧等一系列转化得到非天然 (+)-加兰他敏 **6**. 从理论上来说, 如果作者采用非天然的 *D*-酪氨酸为手性原料即可合成天然的 (-)-加兰他敏. 比较有趣的是, 作者经过进一步研究发现, 中间体 **4** 经过多步反应可以使其季碳中心的手性发生翻转. 首先, **4** 中的羟基和二级胺都发生三氟乙酰化, 再选择性地脱去羟基上的三氟乙酰基得到化合物 **7**. **7** 在二异丙基胺基锂(LDA)的作用下使 6 位的碳的立体构型发生翻转生成热力学稳定的产物(产率仅有 11%), 再把其中的羟基氧化为酮之后所得产物可以慢慢通过分子内的逆氧杂 Michael 加成-氧杂 Michael 加成反应使 **4a** 和 **12a** 位

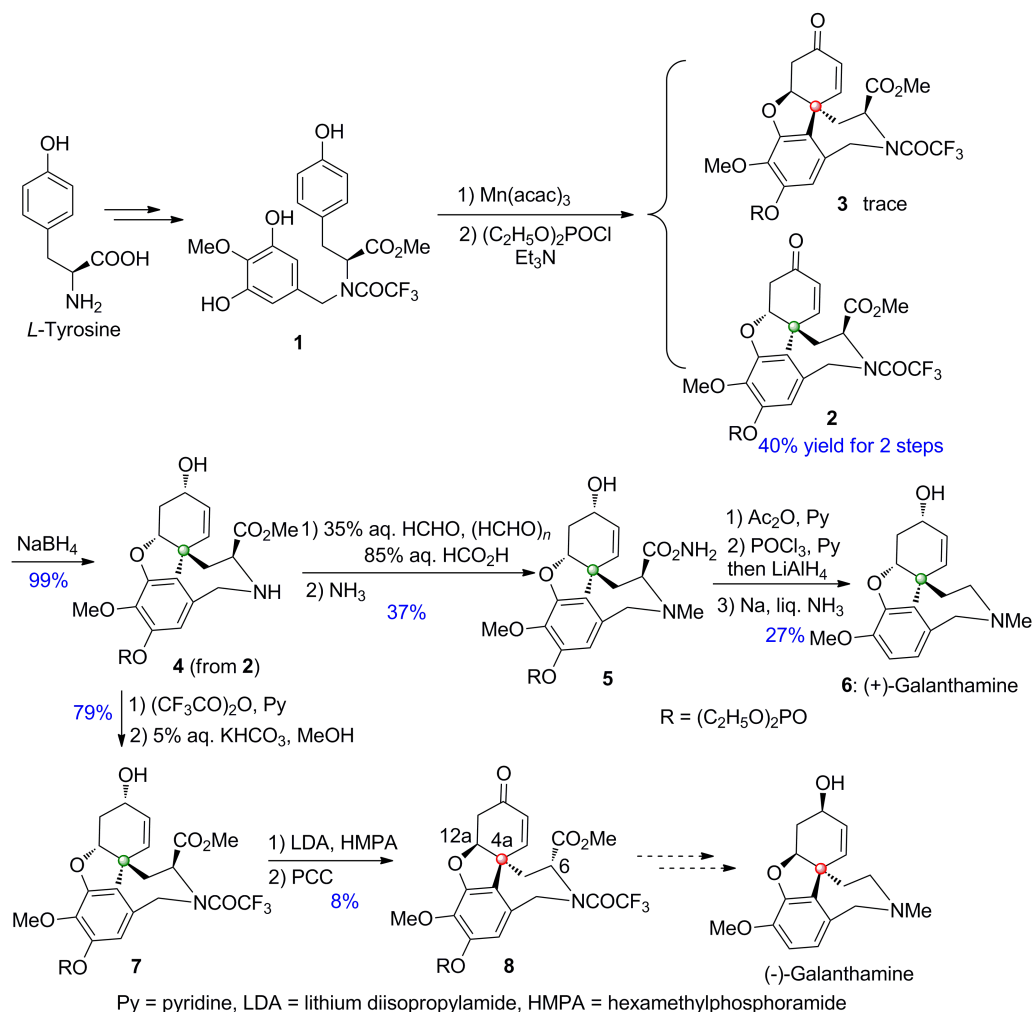
置的碳的构型发生翻转得到化合物 **2** 的对映异构体 **8**. 理论上, 按照合成 (+)-加兰他敏 **6** 的同样步骤也可以得到 (-)-加兰他敏.

在这条合成路线中, 作者从手性原料引入手性中心, 然后通过酚的氧化偶联与手性底物诱导的失对称氧杂 Michael 加成反应构筑了分子内的手性全碳季碳, 首次完成了 (+)-加兰他敏的不对称全合成, 并在形式上完成了 (-)-加兰他敏的不对称全合成.

2.2 Node 小组的工作: 手性源于手性辅基

2004 年, Node 小组^[18]发展了一种通过手性辅基远程诱导实现酚氧化偶联产物的失对称氧杂 Michael 加成反应的方法, 从而比较高效地实现了 (-)-加兰他敏的不对称全合成(Scheme 3).

作者首先通过酪胺 **9** 与光学纯的苯丙氨酸衍生物 **10** 缩合并脱去叔丁基氧羰基(Boc)保护基得到带有手性辅基的酪胺衍生物 **11**. **11** 与 **12** 缩合生成亚胺, 然后在酸性条件下关环并将生成的二级胺三氟乙酰化便可得到氧化偶联的关键前体 **13**. **13** 在三氟醋酸碘苯(PIFA)的作用下发生氧化偶联, 以 61% 的收率得到含所需季碳中心的产物 **14**. **14** 中的酚羟基脱去苄基保护基后, 在刚性五元环手性中心的远程诱导下, 自动发生失对称的分子内氧杂 Michael 加成得到 **15**. **15** 中的酚羟基与三氟甲磺酸酐(Tf₂O)发生反应生成三氟甲磺酸酯, 然后在金属钯试剂的作用下被甲酸还原得到产物 **16**. **16** 中的酮羰基可



Scheme 2

以被三仲丁基硼氢化锂(*L*-selectride)高立体选择性地还原为羟基, 然后在碱性条件下发生水解脱去手性辅基得到亚胺化合物 **17**. **17** 中的亚胺被硼氢化钠还原为胺后再经过 *N*-甲基化就可以得到(–)-加兰他敏.

在 Node 小组的这条路线中, 有几点值得注意: (1) 通过引入氨基酸衍生物作为辅基, 利用氨基酸中的手性碳, 先诱导生成一个比较刚性的五元环手性中心, 然后再利用该手性中心对酚氧化偶联产物的失对称氧杂 Michael 加成反应进行远程诱导, 高立体选择性地实现分子中手性全碳季碳的不对称构筑, 其产率也通过对官能团的调整实现了比较大的提高; (2) 这条路线总步骤只有 14 步, 总产率达到了 23%, 非常的高效; (3) 这条路线为通过酚的氧化偶联与失对称氧杂 Michael 加成反应实现不对称合成加兰他敏类生物碱提供了新的思路.

3 邻位手性碳诱导的不对称 Heck 反应构筑手性全碳季碳策略

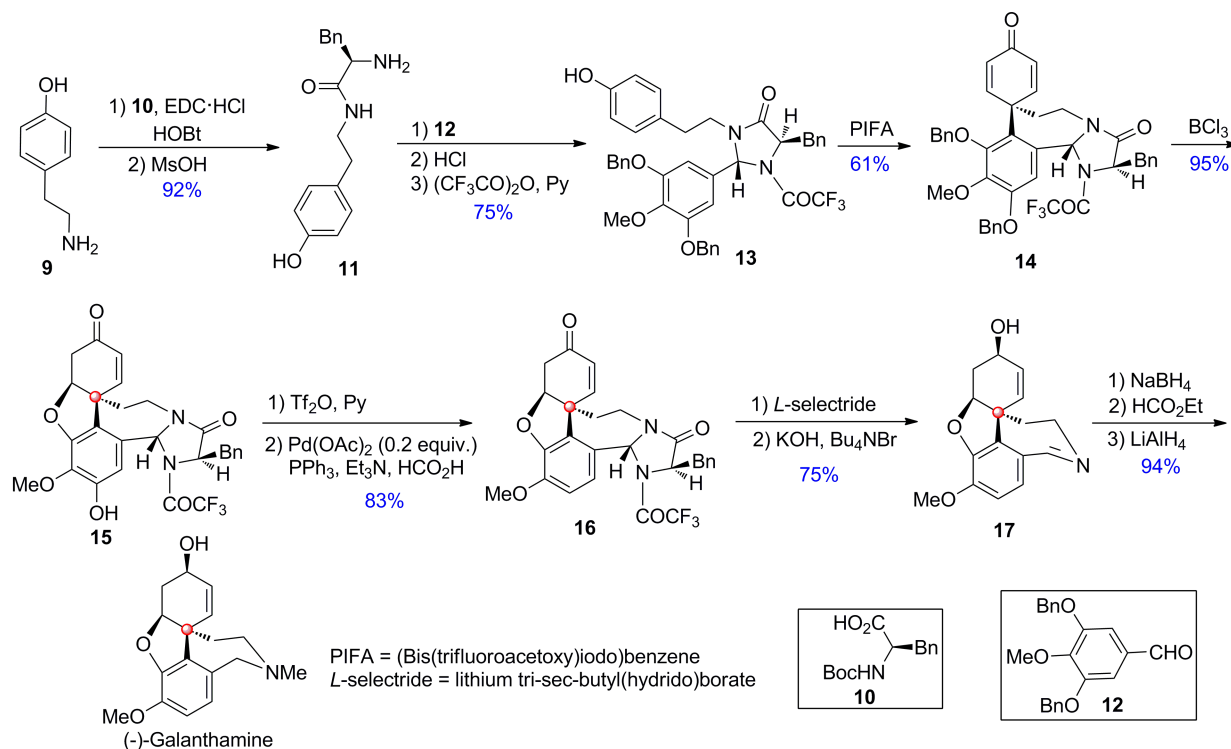
考虑到直接构筑手性季碳的难度, 很多化学家选择

先在位阻比较小的季碳的邻位(12a)引入手性中心, 然后再通过 12a 手性中心诱导的不对称 Heck 反应生成所需要的手性季碳中心, 这一策略应用非常广泛.

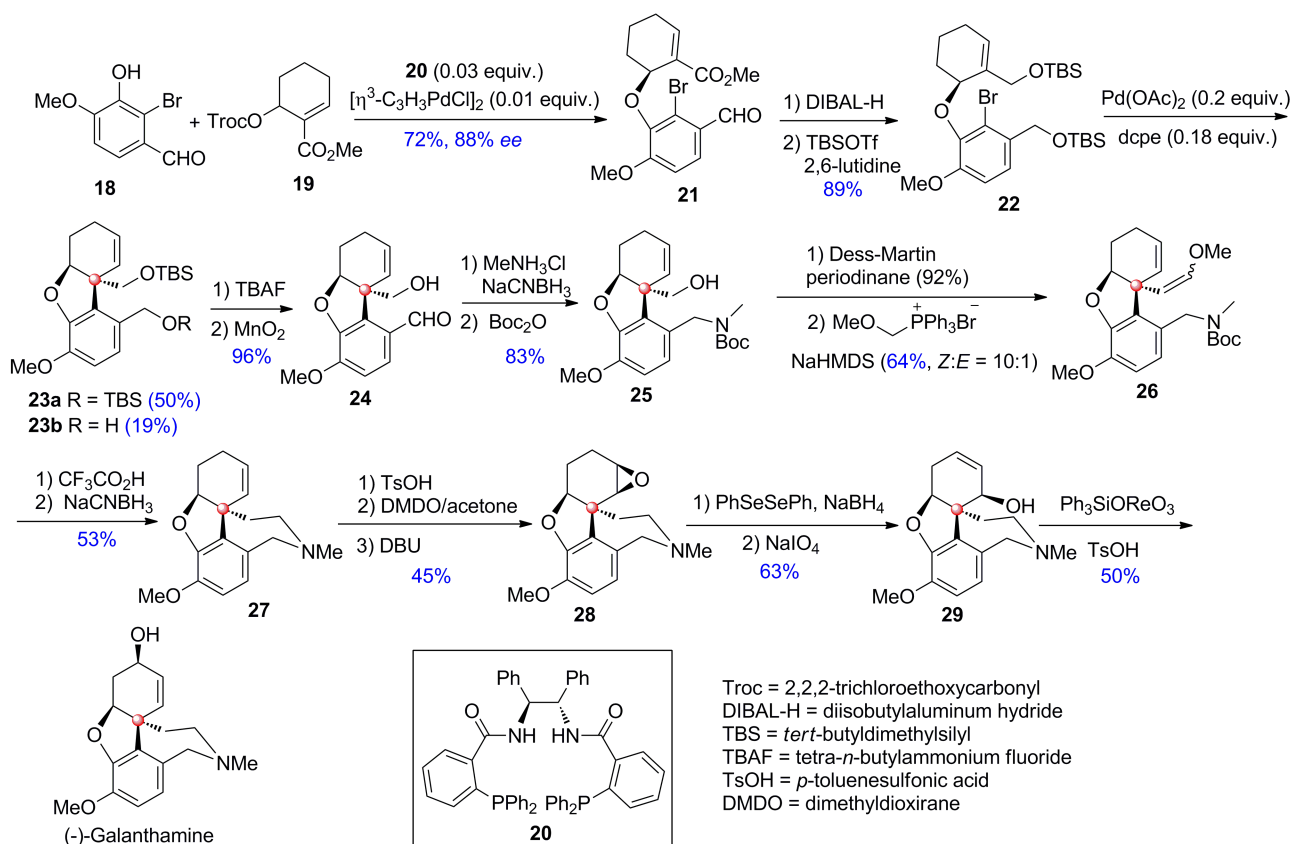
3.1 Trost 小组以及 Ojima 小组的工作: 手性源于不对称催化烯丙化反应

2000 年, Trost 小组^[19]采用自己发展的钯催化的不对称烯丙化反应在分子内引入手性, 然后利用该手性中心的立体诱导作用通过 Heck 反应构筑手性季碳, 最终实现了(–)-加兰他敏的不对称全合成(Scheme 4).

首先, 该小组细致地研究了一步钯催化的不对称烯丙基烷基化反应, 利用手性 1,2-二苯基乙二胺衍生物 **20** 作为手性配体, 在金属钯试剂的催化下 **18** 和 **19** 发生不对称烯丙化反应以较高收率和 88% 的 *ee* 值得到了 **21**, 引入了分子内的第一个手性中心. 然后把醛基和酯基用二异丁基氢化铝(DIBAL-H)还原为羟基并保护为叔丁基二甲硅基(TBS)醚得到 **22**. **22** 在金属钯试剂的催化下发生 Heck 反应得到 **23**, 通过第一个手性中心的邻位诱导作用实现了手性全碳季碳的构筑. **23** 完全脱去硅保护基



Scheme 3



Scheme 4

并选择性地使苄位羟基氧化为醛得到化合物 **24**。 **24** 与甲胺缩合, 并将生成的亚胺还原为胺, 再发生 *N*-叔丁基氧羰基(Boc)保护得到化合物 **25**。 将 **25** 中的羟基通过 Dess-Martin 氧化为醛基再发生 Wittig 烯化反应得到碳链延长的化合物 **26**。 **26** 在酸性条件下脱去 Boc 保护基并将烯醇甲醚水解为醛后便可发生关环反应生成半缩醛胺, 再将半缩醛胺用氰基硼氢化钠原位还原即可得到四环产物 **27**。 接下来作者进行了多种尝试, 希望通过烯丙位氧化引入烯丙位的羟基, 但未获成功。 最后, 不得不通过冗长的步骤以较低的收率得到了(一)-加兰他敏。 这样, 这条路线一共用了 14 步, 总产率为 1.5%, 关键中间体 **21** 的 *ee*(对映体过量)值为 88%。

Trost 小组^[20]并不满意这样的结果, 于 2002 年又对此路线进行了进一步改进, 如 Scheme 5 所示: 从与上一路线相同方法得到的 **21** 出发, 将醛基保护为二甲基缩醛并将酯基还原为羟基得到化合物 **30**。 **30** 中的羟基通过改进的 Mitsunobu 反应以及酸性条件下水解可以得到 **31**, 值得一提的是, 经过重结晶操作, **31** 的 *ee* 值可以提高到 96%。 然后 **31** 经过分子内邻位手性诱导的 Heck 偶联得到氢化二苯并呋喃结构 **32**。 随后 **32** 经过一步二氧化硒氧化即可以 57%(基于回收原料所得收率为 64%)的收率引入烯丙位羟基得到 **33**, 引入羟基的立体选择性比较好, 所需构型和不需要的构型比例为 10:1。 这两种构型的产物不用分离, 直接通过一步一锅煮的操作依次发生醛胺缩合、亚胺及氰基还原后缩合为半缩醛胺、半缩醛胺还原就可以合上含氮七元环以 62%的收率得到光学纯的(一)-加兰他敏, 同时得到的还有少量(一)-加兰他敏羟基位置的差向异构体。

对比 Trost 小组较早的方法, 从关键反应看, Trost 小组发展的这条新的路线与前面的路线一样都是由钯

催化的不对称烯丙化反应引入手性, 然后通过 Heck 反应构筑季碳; 但是从新的路线引入烯丙位羟基的方法以及整条路线的效率来看, 新方法要远远优于较早的方法: 以相同的原料出发新的路线一共用了 8 步, 总产率为 14.8%; 同时新路线中通过对中间产物 **31** 的重结晶操作, 可以将产物的 *ee*(对映体过量)值提高至 96%。

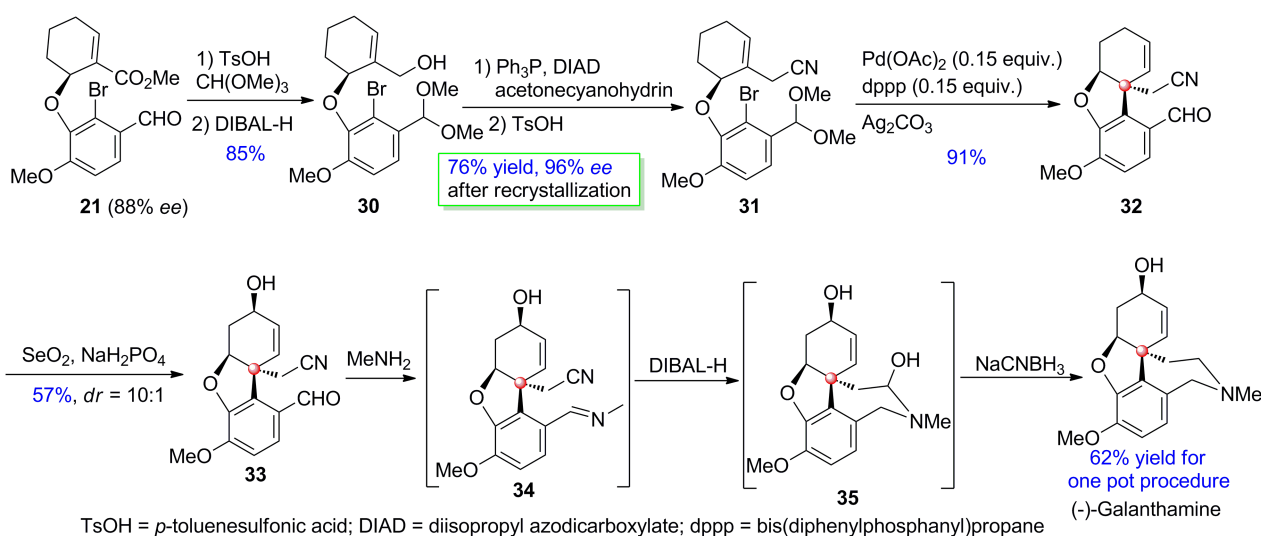
Trost 小组的工作非常具有代表性, 通过一步催化的不对称烯丙化反应引入季碳邻位的手性中心, 首次将手性源的使用控制到催化量的级别, 大大提高了手性源的经济性。 同时利用邻位手性诱导的 Heck 反应构筑手性季碳中心, 也为加兰他敏类生物碱的不对称合成提供了全新的思路, 具有非常重要的意义。

2013 年, Ojima 研究小组^[21]在 Trost 路线的基础上, 提高了不对称烯丙化的对映选择性(97% *ee*), 并在形式上完成了对(一)-加兰他敏的不对称全合成。 如 Scheme 6 所示, 采用手性双酚型二氧膦化合物 **38** 作为配体, 在金属钯试剂催化的条件下, 化合物 **36** 和 **37** 发生不对称烯丙化反应生成手性化合物 **39** (97% *ee*), 然后通过一些常规转换即可得到与 Trost 路线中相同的中间体 **32**, 从而在形式上完成了对(一)-加兰他敏的不对称全合成。 因其合成策略与 Trost 小组基本相同, 在此不再赘述。

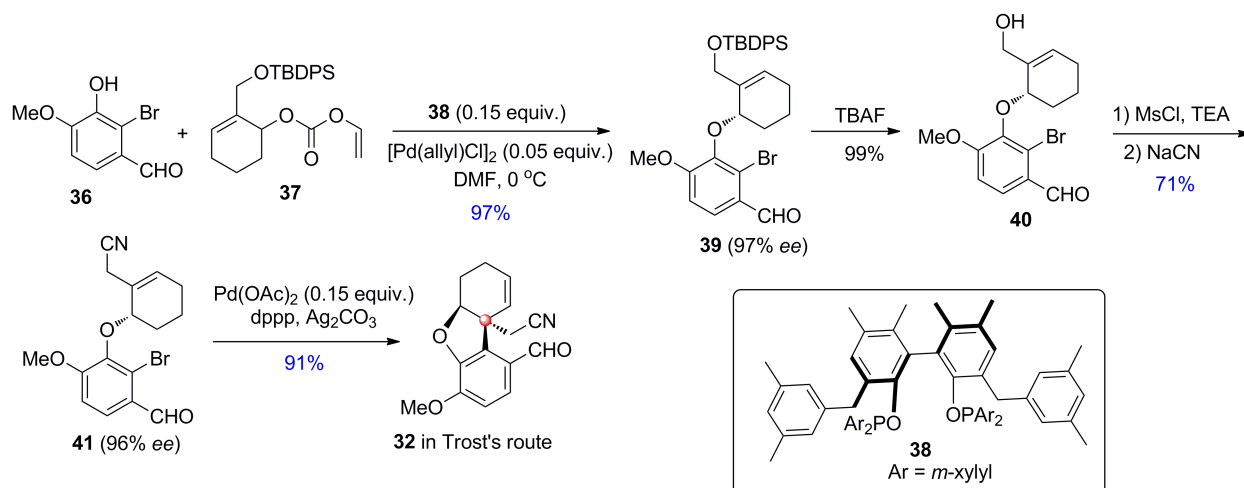
3.2 Brown 小组的工作: 手性源于手性原料

2007 年, Brown 小组^[22]利用手性炔丙醇 **43** 为手性原料, 成功完成了 (一)-加兰他敏的不对称全合成工作 (Scheme 7)。

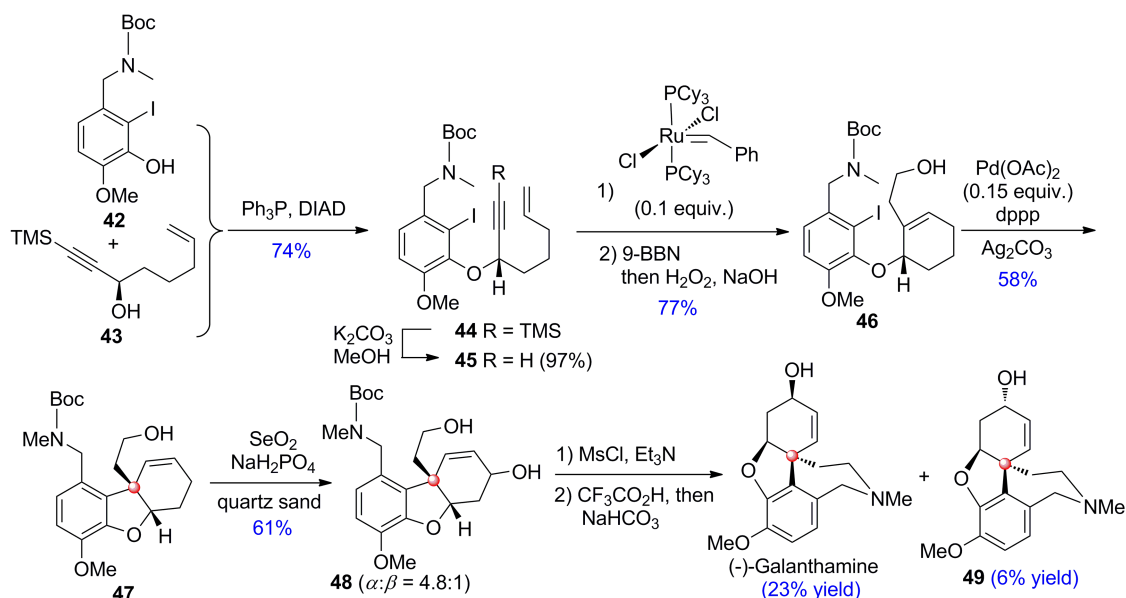
如 Scheme 7 所示, 首先, **43** 与取代苯酚化合物 **42** 发生 Mitsunobu 反应生成 **44**。 **44** 中的末端炔基脱除硅保护基即得到 **45**。 **45** 在第一代 Grubbs 催化剂的催化下发生烯炔复分解关环反应, 再把末端双键通过硼氢化氧化



Scheme 5



Scheme 6



DIAD = diisopropyl azodicarboxylate; 9-BBN = 9-Borabicyclo(3.3.1)nonane; dppp = bis(diphenylphosphanyl)propane; MsCl = mesyl chloride

Scheme 7

生成末端羟基得到关键中间体 **46**。然后 **46** 在金属钯试剂的作用下发生分子内 Heck 反应, 可以通过分子内邻位手性碳的诱导得到光学纯的含所需手性季碳中心的氢化二苯并呋喃三环骨架 **47**。**47** 通过烯丙位氧化得到一对差向异构体 **48** ($\alpha:\beta=4.8:1$)。混合物 **48** 修饰末端羟基为容易离去的甲磺酸酯, 并且脱去胺基上的 Boc 保护基后即可发生氮杂的 S_N2 取代反应关环, 得到光学纯的(-)-加兰他敏, 同时得到少量羟基碳位置的差向异构体 **49**。

Brown 小组从链状手性原料出发, 通过烯炔复分解反应合成含有手性中心的六元环, 然后通过邻位手性碳诱导的分子内 Heck 反应构筑分子内的手性季碳, 从而实现了(-)-加兰他敏的不对称全合成, 其构筑季碳的方

式与 Trost 小组的路线有异曲同工之妙。

3.3 周其林和谢建华小组的工作: 手性源于不对称催化氢化反应

2012 年, 周其林院士与谢建华研究小组^[7]通过不对称催化氢化反应在分子中引入手性, 然后通过分子内的还原型 Heck 反应构筑手性季碳, 完成了(-)-加兰他敏和(-)-力可拉敏的不对称全合成。

如 Scheme 8 所示, 周其林院士和谢建华小组利用他们发展的手性螺环双膦配体 **51**, 在金属钌试剂的催化下化合物 **50** 发生不对称氢化反应, 高对映选择性 (97% ee) 地生成了手性化合物 **52**, 在分子中成功地引入了手性中心。**52** 中的羟基发生 Swern 氧化生成羰基化合物 **53** (99% ee)。然后 **53** 与 2-(二乙氧基磷酰基)-乙

酸乙酯发生 Horner-Wadsworth-Emmons 反应生成化合物 **54**. **54** 在金属钯试剂的催化以及甲酸钠存在的情况下发生还原型 Heck 反应, 可以高产率高立体选择性地构筑所需要的手性季碳得到化合物 **55**. **55** 经过酯水解、甲胺酰胺化、Pictet-Spengler 环化得到四环化合物 **57**. **57** 经过立体选择性还原羰基及酰胺还原可以得到(一)-力可拉敏. 另外, **57** 可以通过 Saegusa-Ito 氧化区域选择性地引入双键得到化合物 **59**. 而 **59** 经过立体选择性还原羰基及酰胺还原可以得到(一)-加兰他敏.

周其林院士和谢建华研究小组从简单的消旋原料出发, 通过一步不对称催化氢化反应引入手性, 仅需使用催化量的手性源, 然后再通过分子内邻位手性中心诱导的不对称还原型 Heck 反应生成所需要的手性季碳中心, 分别以 12 步 20.1% 的总收率和 10 步 40.2% 的总收率高对映选择性地得到了光学纯的(一)-加兰他敏和(一)-力可拉敏, 其总收率和高对映选择性控制都是到目前为止最为突出的.

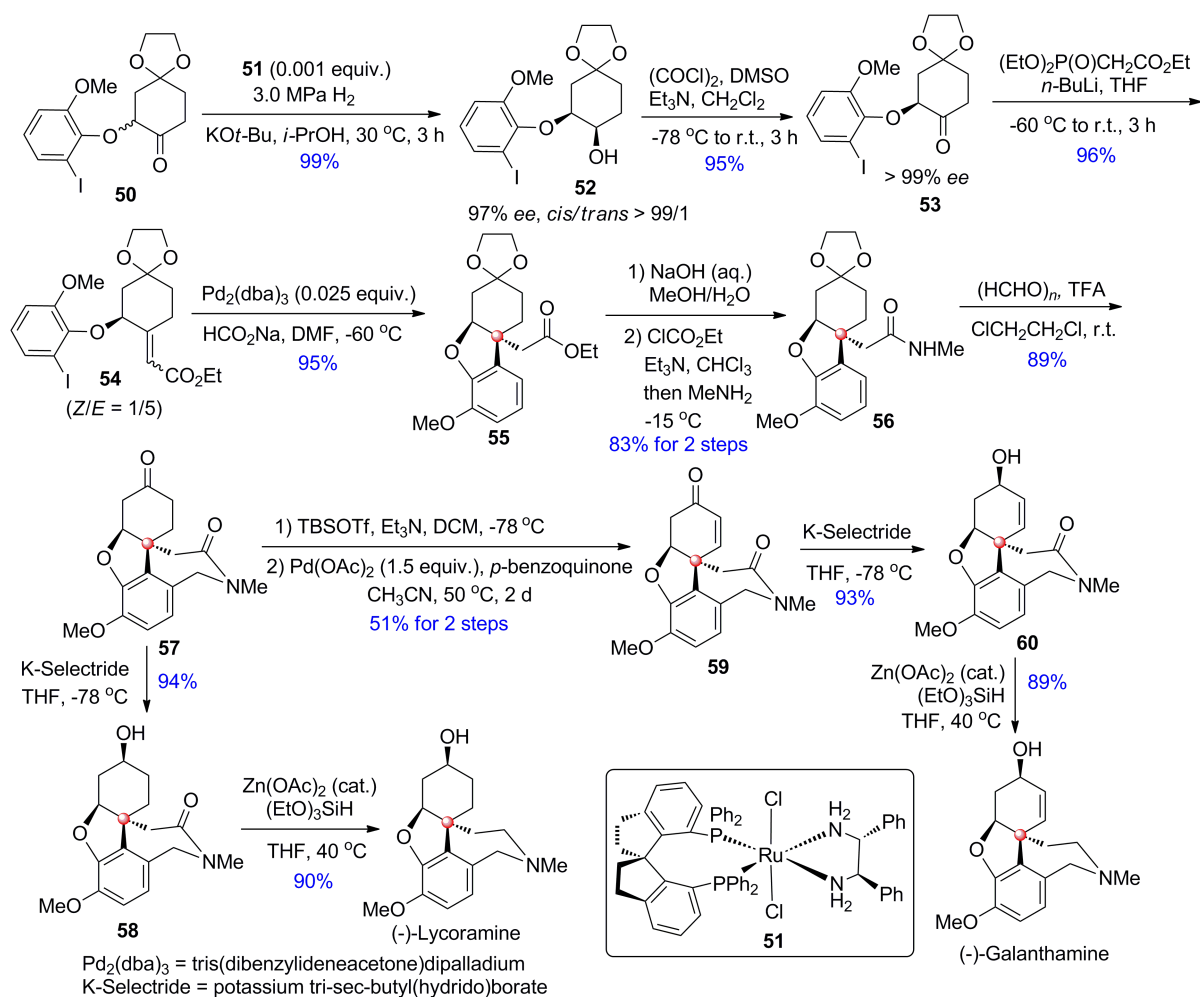
3.4 Tae 小组的工作: 手性源于手性原料

2013 年, Tae 小组^[23]利用自己制备的手性环氧化合

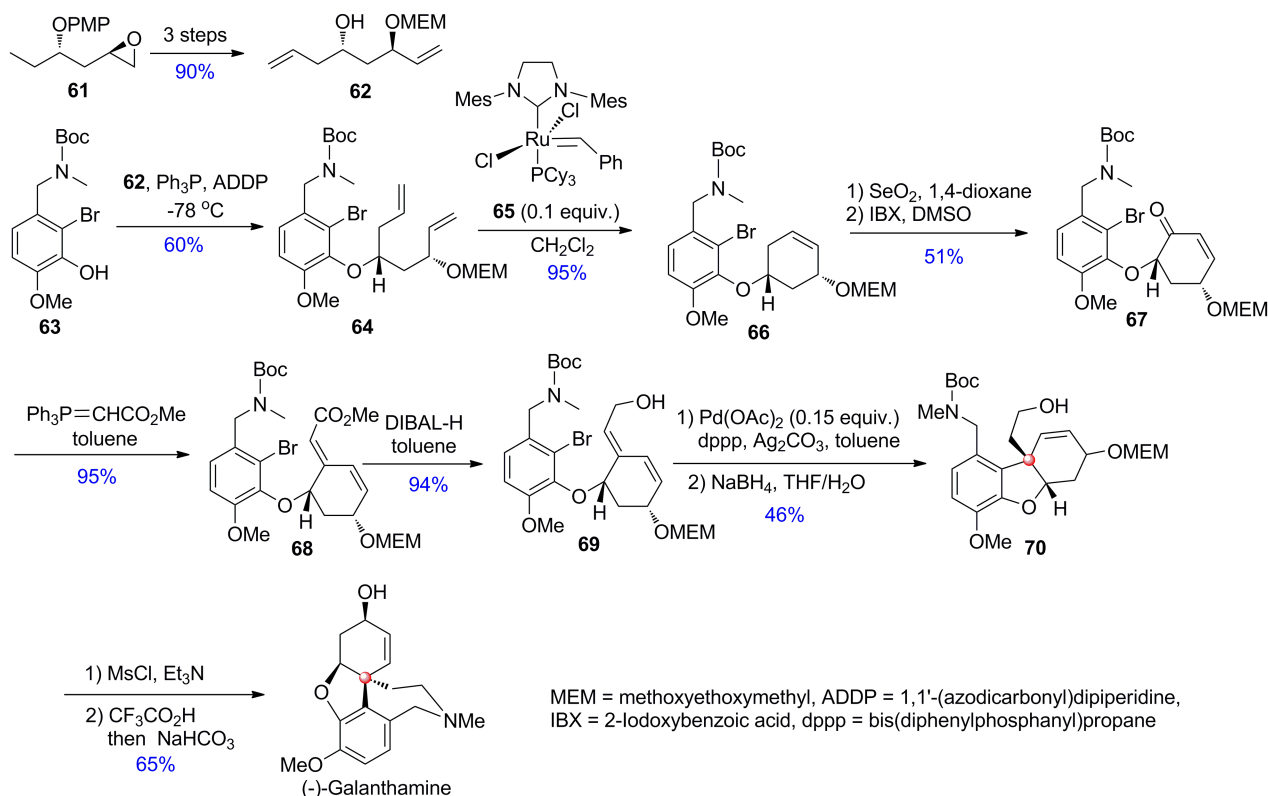
物 **61** 为起始手性原料, 利用 Heck 反应构筑季碳, 完成了(一)-加兰他敏的不对称全合成^[24].

如 Scheme 9 所示, 作者从自己小组制备的手性原料 **61** 出发, 经过 3 步简单的化学反应可以得到手性化合物 **62**. **62** 与化合物 **63** 发生 Mitsunobu 反应生成 **64**. **64** 在第二代 Grubbs 催化剂 **65** 的催化下发生烯烃复分解关环反应得到化合物 **66**. **66** 在 SeO₂ 的作用下发生烯丙位氧化, 再将所得羟基用 2-碘酰基苯甲酸(IBX)氧化为羰基得到化合物 **67**. **67** 发生 Wittig 反应得到化合物 **68**. 将 **68** 中的酯基还原为羟基得到化合物 **69**. 然后 **69** 在金属钯试剂的作用下发生分子内 Heck 反应, 可以通过分子内邻位手性碳的诱导得到所需要的手性季碳中心, 然后将生成的醛基还原为羟基即可得到光学纯的化合物 **70**. **70** 中的末端羟基被修饰为容易离去的甲磺酸酯, 并且脱去 Boc 保护基和 MEM 保护基后即可发生氮杂的 S_N2 取代反应关环, 得到光学纯的(一)-加兰他敏.

Tae 小组利用自己发展制备的手性原料, 成功地在分子中引入手性, 通过烯烃复分解反应构筑含有手性中心的六元环, 然后再通过邻位手性中心诱导的分子内



Scheme 8



Scheme 9

Heck 反应关环得到所需要的手性季碳。与其他利用 Heck 反应构筑手性季碳策略不同的是, Tae 小组发生 Heck 反应的双键是位于六元环外, 其他小组都是位于六元环内, 该策略为利用 Heck 反应构筑加兰他敏类生物碱中手性全碳季碳做了新的尝试。

4 通过[3,3]单键迁移重排传递手性构筑手性全碳季碳策略

为了引入分子中的手性季碳, 有些化学家提供了一种非常巧妙的方法, 就是先在比较容易引入手性的六元环中的其他位置引入一个手性中心, 然后再通过[3,3]单键迁移重排将引入的手性传递到分子所需要的手性季碳位置, 成功地得到难以构筑的手性季碳中心。

4.1 Malachowski 小组的工作: 手性源于手性辅基, 通过 Cope 重排构筑季碳

2007 年, Malachowski 小组^[25]利用自己发展的手性辅基诱导的 Birch-Cope 系列反应实现了(-)-力可拉敏的不对称全合成(Scheme 10)。

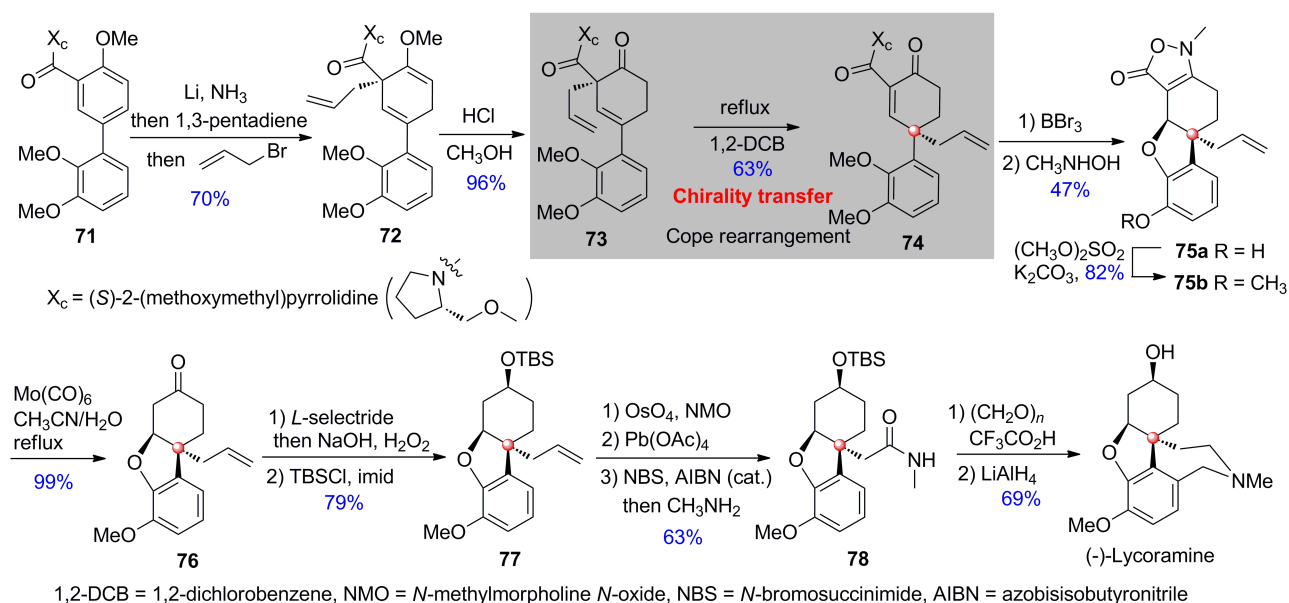
作者以带有手性辅基 Xc [(S)-2-(methoxymethyl)-pyrrolidine]的原料 **71** 出发, 经过 Birch 反应以及一锅内实现的手性辅基诱导的不对称烷基化反应得到 **72**。再经过酸化把 **72** 中的烯醇甲醚变为羰基得到 **73**。**73** 在邻二氯苯(1,2-DCB)中加热回流即可通过发生 Cope 重排反

应将手性传递到所需要的手性季碳位置, 从而构筑出所需要的手性季碳得到化合物 **74**。**74** 脱去酚羟基上的甲基并原位发生氧杂 Michael 加成后再用 CH_3NHOH 脱去手性辅基 Xc 得到一对混合物 **75a** 和 **75b**, 其中 **75a** 可以通过简单的甲基化操作转换为 **75b**。**75b** 用 $\text{Mo}(\text{CO})_6$ 还原其中的 N—O 键并在同一锅内实现自动脱羧和亚胺水解得到化合物 **76**。**76** 经三仲丁基硼氢化锂(L-selectride)高立体选择性地还原酮羰基并保护生成的羟基可以得到 **77**。把 **77** 中的双键用 OsO_4 催化氧化为二醇, 再用 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 切断二醇为醛, 所生成的醛在 N-溴代丁二酰亚胺(NBS)和 2,2'-二偶氮异丁腈(AIBN)作用下生成酰溴化合物, 然后原位与甲胺反应得到化合物 **78**。最后 **78** 再通过 Pictet-Spengler 反应和酰胺键还原操作即可得到光学纯的(-)-力可拉敏。

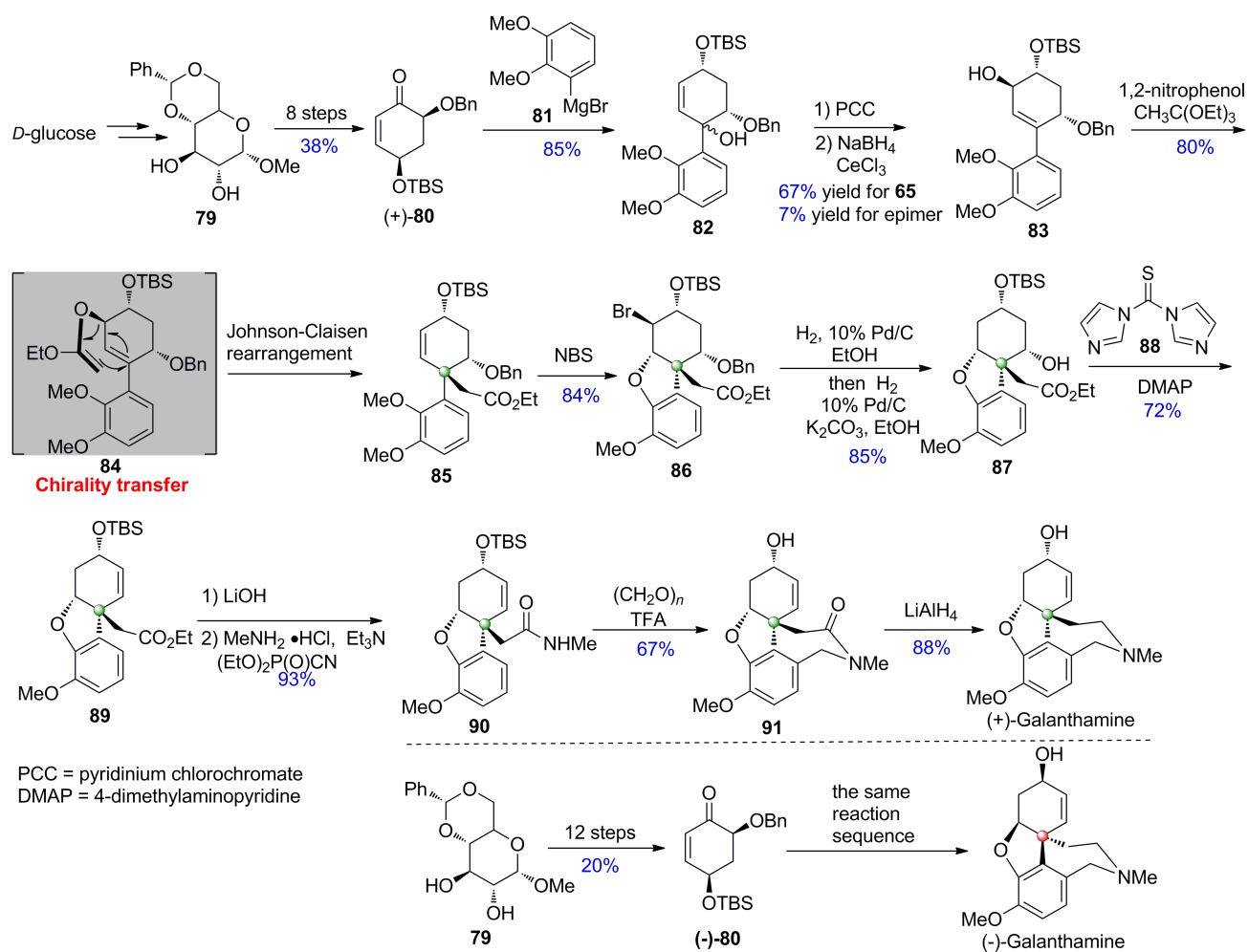
Malachowski 小组利用自己发展的手性辅基诱导的 Birch 还原-不对称烷基化一锅反应引入手性, 然后再通过 Cope 重排实现手性碳的传递得到合成目标所需要的手性季碳, 最终完成了(-)-力可拉敏的首次不对称全合成。

4.2 Chida 小组的工作: 手性源于手性原料, 通过 Johnson-Claisen 重排构筑季碳

2007 年, Chida 小组^[26]以 D-葡萄糖为基本原料实现了非天然(+)-加兰他敏的不对称全合成 (Scheme 11)。



Scheme 10



Scheme 11

首先, *D*-葡萄糖经过简单的转换, 可以得到 **79** (也是商业可得原料), 而 **79** 通过 8 步基本操作就可以以 38%

的总收率得到本合成需要的关键手性原料 **(+)-80**^[23]. 然后 **(+)-80** 与芳基格式试剂 **81** 发生加成反应生成 **82**.

82 经过氯铬酸吡啶盐(PCC)氧化生成烯酮再发生 Luche 还原得到关键反应前体手性烯丙醇 **83**(主要产物). **83** 通过 Johnson-Claisen 重排经过关键中间体 **84** 发生手性传递可以生成我们需要的手性季碳得到化合物 **85**. **85** 在 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)的作用下生成三元环溴鎓离子并诱导关环反应可以得到 **86**. **86** 还原脱溴并脱去羟基上的苄基保护基得到 **87**. **87** 在 *N,N'*-硫羰基二咪唑 **88** 和 4-二甲氨基吡啶(DMAP)的作用下脱去季碳邻位的羟基生成双键得到化合物 **89**. **89** 发生酯水解继而与甲胺发生酰胺化反应得到 **90**. 然后 **90** 再发生 Pictet-Spengler 反应生成含七元氮环的片段 **91**. 最后把 **91** 中的酰胺还原为胺就可以得到光学纯的非天然(+)-加兰他敏.

2010 年, Chida 小组同样以 *D*-葡萄糖为基本原料得到 **79**(也是商业可得原料), 然后再通过 12 步基本操作就可以以 20% 的总收率得到(–)-**80**^[27], 再经过和上述同样的操作步骤就可以得到光学纯的(–)-加兰他敏^[28].

在 Chida 小组的合成路线中, 作者从 *D*-葡萄糖中引入手性元素, 并逐步诱导先生成一个位阻较小的三级碳手性中心, 然后再通过 Johnson-Claisen 重排将手性传递到所需季碳位置, 克服了构筑氢化二苯并呋喃结构单元中全碳季碳的困难, 利用同样的起始原料, 不仅实现了非天然(+)-加兰他敏的不对称全合成, 也完成了天然(–)-加兰他敏的不对称全合成, 工作非常具有特色和系统性. 这一通过位阻小的位置引入手性然后将手性传递到位阻大的位置的策略对合成复杂天然产物中的手性季碳中心具有很好的启发作用.

5 通过对映选择性 Michael 加成反应直接构筑手性全碳季碳策略

前面所有的方法中, 都是通过一种间接的方式, 依靠分子中其他手性中心的诱导来构筑加兰他敏类生物碱中的手性季碳. 而通过催化的对映选择性反应, 直接由消旋片段一步构筑所需要的手性季碳中心, 则更加具有难度和挑战, 吸引了大批化学家的兴趣. 其中我国的合成化学家在这一方面做出了非常出色的工作.

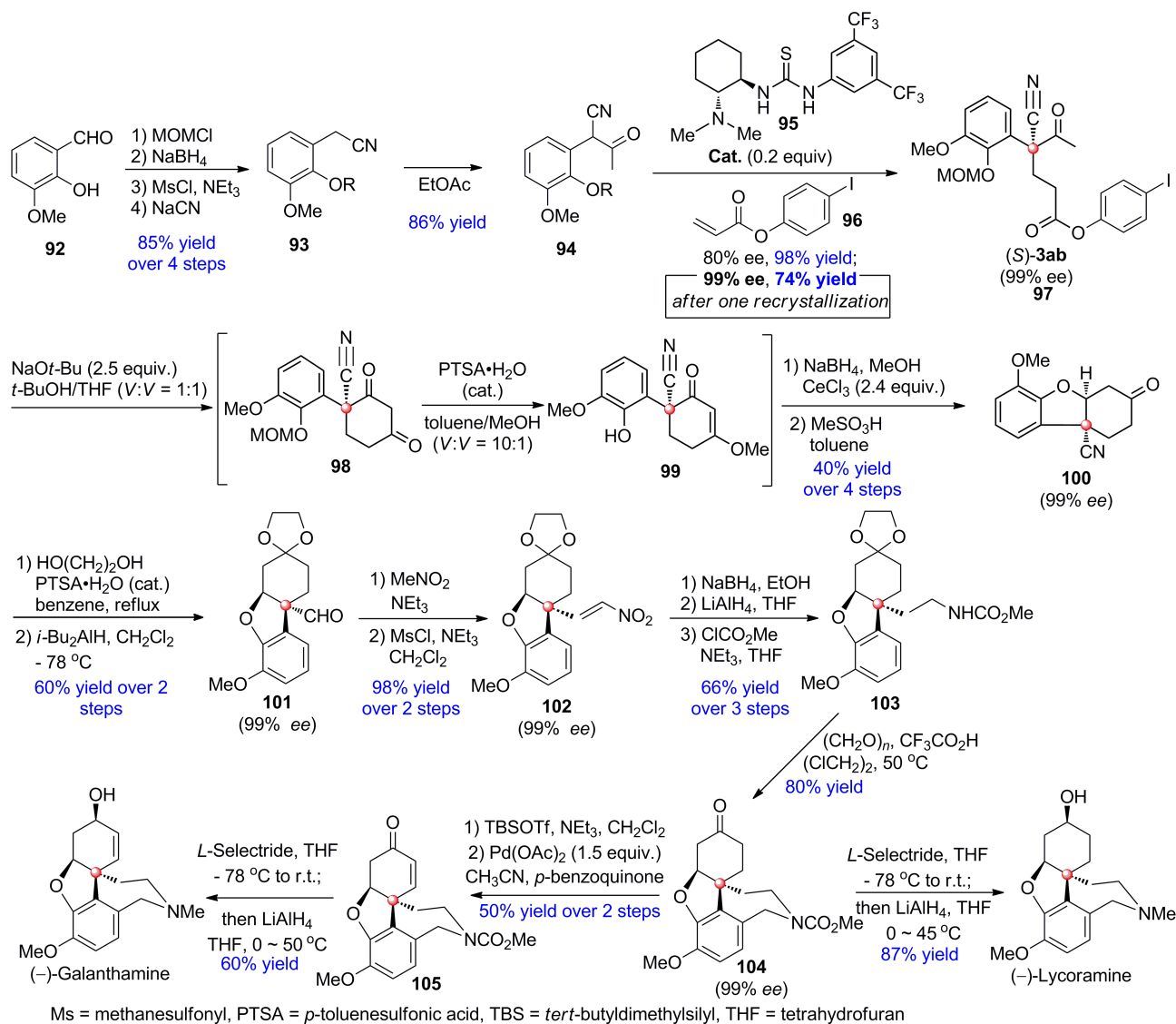
5.1 樊春安小组的工作: 手性源于有机小分子催化的对映选择性 Michael 加成反应

2011 年, 樊春安小组^[8]采取了一种全新的策略, 通过有机小分子催化的对映选择性 Michael 加成反应直接构筑加兰他敏类生物碱中的手性季碳, 并最终完成了(–)-加兰他敏和(–)-力可拉敏的不对称全合成(Scheme 12).

如 Scheme 12 所示, 该小组以商业可得的廉价原料邻香兰素(**92**)为起始原料, 经过一些简单的化学转化可以得到 α -芳基- α -氰基丙酮(**94**). 樊春安小组进行了大

量尝试, 最终确定在三级胺硫脲 Takemoto 催化剂 **95** 的催化下, **94** 与丙烯酸对碘苯酚酯 **96** 发生不对称 Michael 加成反应可以对映选择性地直接构筑手性季碳得到化合物 **97**, 经过重结晶操作后可以将 **97** 的 *ee* 值由 80% 提至 99%, 满足合成光学纯加兰他敏类生物碱的需要. 另外, 该关键反应可以达到克级操作, 该小组最大规模做到 10 mmol (2.48 g) **94** 参与反应, 其产率和 *ee* 值均没有明显影响, 这确保了该反应在不对称全合成中的实用性. 手性化合物 **97** 在叔丁醇钠的作用下发生分子内的酮酯缩合反应关环生成 1,3-二羰基化合物 **98**, **98** 无需特殊分离, 经简单处理后直接在对甲苯磺酸催化下发生选择性的单烯醇甲醚化反应并脱除酚羟基保护基得到化合物 **99**, **99** 也无需分离, 萃取蒸除溶剂后直接用于下一步 Luche 还原将羰基还原为羟基, 再萃取浓缩后直接酸化水解并原位发生分子内氧杂 Michael 加成生成氢化二苯并呋喃化合物 **100**. 接下来 **100** 依次发生羰基乙二醇保护、氰基还原为醛得到化合物 **101**. **101** 中的醛通过 Henry 反应进行多一碳衍生化得到化合物 **102**. 然后用 NaBH₄ 还原 **102** 中硝基邻位的双键、用氢化铝锂还原硝基为一级胺, 所得粗产物直接在氯甲酸甲酯和三乙胺的作用下可以得到胺基被保护的产物 **103**. **103** 经 Pictet-Spengler 反应可以完成最后一个含氮七元环的构筑, 得到 **104**. **104** 经三仲丁基硼氢化锂(*L*-selectride)高立体选择性地还原酮羰基, 再在同一锅中加入氢化铝锂还原胺基甲酸甲酯基, 可以顺利地得到(–)-力可拉敏. 另一方面, 将 **104** 选择性地生成烯醇硅醚, 然后经由醋酸钯氧化得到 **105**. 随后 **105** 经过同样的一锅内三仲丁基硼氢化锂(*L*-selectride)高立体选择性地还原酮羰基、氢化铝锂还原胺基甲酸甲酯基可以得到光学纯的(–)-加兰他敏.

和前面几个小组的工作相比, 樊春安小组的工作是首次通过对映选择性的催化反应直接构筑加兰他敏类生物碱中位阻较大的手性季碳中心, 具有非常大的挑战性. 尤其值得一提的是, 该小组所用到的对映选择性构筑季碳的关键反应至少可以达到克级操作而无任何 *ee* 值和产率的损失, 这在利用有机小分子催化的对映选择性反应构筑天然产物中的手性季碳方面也是非常突出的. 并且该小组通过一步重结晶操作, 可以使所得含手性季碳的化合物的 *ee* 值由 80% 提至 99%. 同时, 在本合成路线中, 关于每一个关键中间体作者都合成了相应的消旋化合物进行对照, 精确测量了每一个关键中间体的 *ee* 值, 保证了在整条合成路线的合成过程中不发生消旋化, 这些大量的精确数据将为后续工作者提供非常重要的实验依据和基础经验. 而且在本合成路线中, 很多化学转换过程的中间体无须柱层析分离, 大大简化了实验



Scheme 12

操作, 降低了合成成本, 增加了新路线的实用性。

6 总结与展望

综合以上的文献介绍, 可以发现, 不对称合成加兰他敏类生物碱的难点和关键就是此类生物碱中手性全碳季碳的构筑。为了不对称合成这类生物碱, 化学家们引入手性元素的方式一共有三种, 一是通过手性原料引入手性(Koga 小组、Brown 小组、Chida 小组和 Tae 小组的工作); 二是通过手性辅基引入手性(Node 小组、Malachowski 小组的工作); 三是通过催化的对映选择性的反应引入手性(Trost 小组、Ojima 小组、周其林和谢建华小组、樊春安小组的工作), 其中前两种方式都需要计量的手性源, 而第三种方式则只需要催化量的手性源, 更具有手性源的经济性。

通过加兰他敏类生物碱的不对称合成研究, 尤其是

合成化学家们所发展出的各具特色的构筑季碳的方式, 可以为复杂天然产物中的手性季碳的构建提供很多启迪和经验。同时, 对于其中具有很大挑战性的手性季碳的合成方法的研究必将激励化学家开发出更多的构建手性季碳的方法, 促进手性季碳化学的进一步发展。

相对于大量的关于加兰他敏类生物碱的消旋合成研究, 对于这类生物碱的不对称合成研究到目前为止还是比较有限的; 同时, 迄今为止发展出的不对称合成路线虽然具有很大的学术意义, 但是距离可用于工业化生产尚有一定的差距, 还需要手性合成化学家们付出更多的努力。

References

- [1] Proskurnina, N. F.; Yakoleva, A. P. *J. Gen. Chem.* **1952**, 22, 1899.
- [2] (a) Han, S. Y.; Sweeney, J. E.; Bachman, E. S.; Schweiger, E. J.; Forloni, G.; Coyle, J. T.; Davis, B. M.; Joulle, M. M. *Eur. J. Med.*

- Chem.* **1992**, 27, 673.
- (b) Marco-Contelles, J.; do Carmo Carreiras, M.; Rodriguez, C.; Villarroja, M.; Garcia, A. G. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 116.
- [3] (a) Boers, G. M.; Kosley, R. W. *Drugs Future* **1996**, 21, 621.
 (b) Rainer, M. *Drugs Today* **1997**, 33, 273.
 (c) Mucke, H. A. M. *Drugs Today* **1997**, 33, 259.
 (d) Giacobini, E. *Neurochem. Int.* **1998**, 32, 413.
 (e) Weinstock, M. *CNS Drugs* **1999**, 12, 307.
 (f) Sramek, J. J.; Frackiewicz, E. J.; Cutler, N. R. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2000**, 9, 2393.
- [4] Lilienfeld, S. *CNS Drug Rev.* **2002**, 8, 159.
- [5] Kondo, H.; Tomimura, K.; Ishiwata, S. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1932**, 52, 433.
- [6] (a) Fan, C. A.; Tu, Y. Q.; Song, Z. L.; Zhang, E.; Shi, L.; Wang, M.; Wang, B.; Zhang, S. Y. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4691.
 (b) Hu, X. D.; Tu, Y. Q.; Zhang, E.; Gao, S.; Wang, S.; Wang, A.; Fan, C. A.; Wang, M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1823.
- [7] Chen, J. Q.; Xie, J. H.; Bao, D. H.; Liu, S.; Zhou, Q. L. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2714.
- [8] Chen, P.; Bao, X.; Zhang, L. F.; Ding, M.; Han, X. J.; Li, J.; Zhang, G. B.; Tu, Y. Q.; Fan, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 8161.
- [9] (a) Parker, K. A.; Fokas, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9688.
 (b) Hong, C. Y.; Kado, N.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11028.
 (c) Taber, D. F.; Neubert, T. D.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12416.
 (d) Stork, G.; Yamashita, A.; Adams, J.; Schulte, G. R.; Chesworth, R.; Miyazaki, Y.; Farmer, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 11402.
 (e) He, Z.-L.; Wu, Y.-L.; Hong, Y.-S.; Wu, Y.-K.; Yao, Z.-J. *Total Synthesis of Natural Products—Alkaloids*, Science Press, Beijing, **2009** (in Chinese).
 (何子乐, 吴毓林, 洪永叁, 伍贻康, 姚祝军, 天然产物全合成荟萃——生物碱, 科学出版社, 北京, **2009**.)
- [10] (a) Gong, J.; Lin, G.; Sun, W.; Li, C. C.; Yang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 16745.
 (b) Peng, F.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 18860.
 (c) Lu, P.; Gu, Z.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 14552.
- [11] Cha, J. Y.; Yeoman, J. T.; Reisman, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14964.
- [12] (a) Marco-Contelles, J.; Perez-Mayoral, E.; van Nhien, A. N.; Postel, D. *Targets Heterocycl. Syst.* **2007**, 11, 365.
 (b) Fang, L.; Gou, S. H.; Zhang, Y. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31, 286 (in Chinese).
- (房雷, 苟少华, 张奕华, 有机化学, **2011**, 31, 286.)
- [13] Shieh, W.-C.; Carlson, J. A. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5463.
- [14] Magnus, P.; Sane, N.; Fauber, B. P.; Lynch, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 16045.
- [15] (a) Kametani, T.; Sivaraman Premila, M.; Fukumoto, K. *Heterocycles* **1976**, 4, 1111.
 (b) Szewczyk, J.; Wilson, J. W.; Lewin, A. H.; Carroll, F. I. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 195.
 (c) Chaplin, D. A.; Johnson, N. B.; Paul, J. M.; Potter, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6777.
- [16] (a) Barton, D. H. R.; Kirby, G. W. *J. Chem. Soc.* **1962**, 806.
 (b) Barton, D. H. R.; Kirby, G. W.; Taylor, J. B.; Thomas, G. M. *J. Chem. Soc.* **1963**, 4545.
 (c) Fuganti, C. *Chim. Ind. (Milan)* **1969**, 51, 1254.
 (d) Bhandarkar, J. G.; Kirby, G. W. *J. Chem. Soc. (C)* **1970**, 1224.
 (e) Eichhorn, J.; Takada, T.; Kita, Y.; Zenk, M. H. *Phytochemistry* **1998**, 49, 1037.
- [17] (a) Tomioka, K.; Shimizu, K.; Yamada, S.-I.; Koga, K. *Heterocycles* **1977**, 6, 1752.
 (b) Shimizu, K.; Tomioka, K.; Yamada, S.-I.; Koga, K. *Heterocycles* **1977**, 8, 277.
 (c) Shimizu, K.; Tomioka, K.; Yamada, S.-I.; Koga, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, 26, 3765.
- [18] (a) Kodama, S.; Hamashima, Y.; Nishide, K.; Node, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 2659.
 (b) Node, M.; Kodama, S.; Hamashima, Y.; Katoh, T.; Nishide, K.; Kajimoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, 54, 1662.
- [19] Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11262.
- [20] (a) Trost, B. M.; Tang, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2795.
 (b) Trost, B. M.; Tang, W.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14785.
- [21] Zang, Y.; Ojima, I. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4013.
- [22] Satcharoen, V.; McLean, N. J.; Kemp, S. C.; Camp, N. P.; Brown, R. C. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1867.
- [23] Kim, Y.-J.; Tae, J. *Synlett* **2006**, 61.
- [24] Choi, J.; Kim, H.; Park, S.; Tae, J. *Synlett* **2013**, 379.
- [25] Malachowski, W. P.; Paul, T.; Phounsavath, S. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6792.
- [26] Tanimoto, H.; Kato, T.; Chida, N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6267.
- [27] Imuta, S.; Tanimoto, H.; Momose, M. K.; Chida, N. *Tetrahedron* **2006**, 62, 6926.
- [28] Kato, T.; Tanimoto, H.; Yamada, H.; Chida, N. *Heterocycles* **2010**, 82, 563.

(Li, L.)