

有效霉烯胺的化学合成进展

计立^{a,b} 吴国锋^b 叶伟东^b 陈新志^{*,a}^(a) 浙江大学化学工程与生物工程学院 杭州 310027)^(b) 浙江医药股份有限公司研究院 新昌 312500)

摘要 有效霉烯胺是一种由有效氧胺 A 经脱氮假单胞菌降解得到的 C₇N 氨基环醇类 α -糖苷酶抑制剂, 同时也是有效霉素、阿卡波糖等伪寡糖 α -糖苷酶抑制剂的核心片段。基于其确定的化学结构和令人感兴趣的生物活性, 自从 1972 年被首次分离后, 众多合成化学家设计并完成了各种有效霉烯胺的合成路线。综述了过去三十多年中见于文献报道的有效霉烯胺 23 条全合成路线。

关键词 有效霉烯胺; C₇N 氨基环醇; 氨基碳糖; α -糖苷酶抑制剂; 全合成

Review of Total Synthesis of Valienamine

Ji, Li^{a,b} Wu, Guofeng^b Ye, Weidong^b Chen, Xinzhi^{*,a}^(a) College of Chemical and Biological Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027)^(b) Research & Development Center, Zhejiang Medicine Co., Ltd, Xinchang 312500)

Abstract Valienamine is an α -glucosidase inhibitor belonging to C₇N aminocyclitols that was isolated from the microbial degradation of validoxylamine A with *Pseudomonas denitrificans*. Moreover, valienamine is also an essential core unit in many kinds of pseudo-oligosaccharidic α -D-glucosidase inhibitors such as validamycins and acarbose. Due to the unique structural feature and interesting biological property, since the first isolation in 1972, a great deal of effort has been devoted to the development of various approaches for the efficient synthesis of valienamine. This review summarizes the 23 synthetic approaches towards valienamine reported in the last thirty years.

Keywords valienamine; C₇N aminocyclitols; amino-carbasugars; α -glucosidase inhibitors; total synthesis

氨基环醇(aminocyclitols)是一类在药物化学中有着重要意义的天然产物^[1], 许多抗生素、糖苷酶抑制剂等生物活性分子的结构中都含有氨基环醇片段^[2]。由于与糖类在结构上的相似性, 该类化合物又被称为氨基碳糖(aminocarbasugars)^[3]。在氨基环醇中, C₇N 氨基环醇有着特殊的地位, 其结构中的最显著特征就是分子中具有羟甲基侧链^[4]。这类化合物的典型代表是有效霉烯胺(valienamine) (1), 该化合物于 1972 年由 Horii 等从经脱氮假单胞菌降解的有效氧胺 A 发酵液中首次分离得到^[5], 与之结构极为相似的有效霉胺(validamine) (2)^[6]、有效霉醇胺(valiolamine) (3)^[7,8]等化合物(图 1)一起于 20 世纪 70 年代作为有效霉素(validamycins) (4)的结构片段

被发现^[9]。有效霉烯胺不仅是有效霉素(4)的组成片段, 在抑淀粉酶素(amylostatis) (5)^[10]、阿卡波糖(acarbose) (6)^[11]等天然产物的结构中同样作为核心片段存在(图 2)。

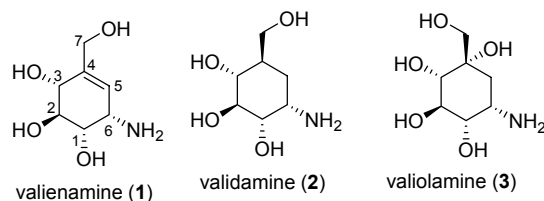


图 1 有效霉烯胺(1)、有效霉胺(2)和有效霉醇胺(3)的结构
Figure 1 Structures of valienamine (1), validamine (2) and valioline (3)

* E-mail: xzchen@zju.edu.cn

Received May 11, 2016; revised July 8, 2016; published online August 10, 2016.

Project supported by the National Science Foundation of China (Nos. 21376213, 21476194), the Doctoral Program of Higher Education of China (No. 20120101110062), and the Postdoctoral Advanced Programs of Zhejiang Province (No. BSH1502096).

国家自然科学基金(Nos. 21376213, 21476194)、教育部高等学校博士学科点专项科研基金(No. 20120101110062)、浙江省博士后科研项目择优(No. BSH1502096)资助项目。

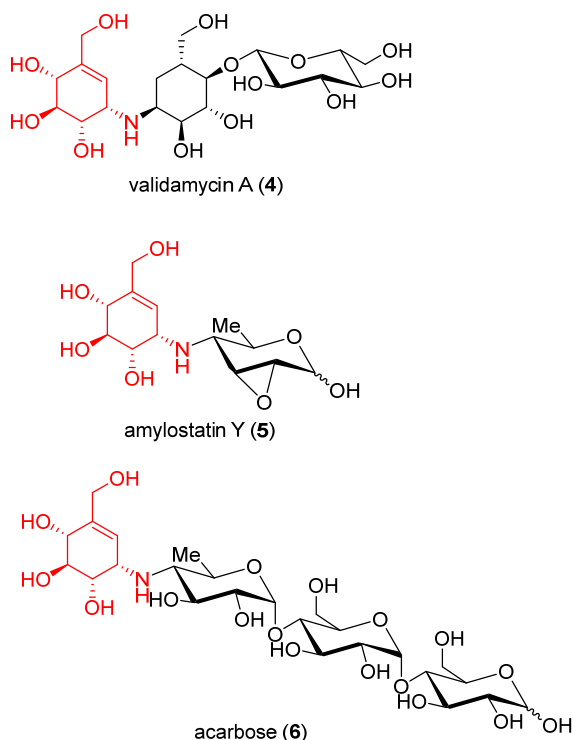


图2 含有效霉烯胺片段的代表性天然产物

Figure 2 Representative natural products containing valienamine core

有效霉烯胺在国内又名井冈霉烯胺、井冈胺、维列胺,源自有效霉素的国内名称井冈霉素。有效霉烯胺的化学结构与 α -D-葡萄糖相似,对各种不同来源的 α -糖苷酶有较好的抑制活性^[12,13],此外,有效霉烯胺还对枯草芽孢杆菌、蜡状芽孢杆菌等杆菌具有抑菌作用^[12]。有效霉烯胺还能作为原料合成有效霉醇胺^[14,15]、伏格列波糖^[8]等具有更高 α -糖苷酶抑制活性的分子^[16,17]。有效霉烯胺的主要生物制备方法包括经有效霉素微生物降解^[5]、吸水链霉菌发酵液中直接提取^[13]、经有效霉素氢解制备^[18]等。

虽然医药化工等领域得到有效霉烯胺的常用方法是借助发酵法获取有效霉素,再利用生物降解法分离得到各种有效组分,但生物法存在诸如产量相对较小、分离工艺复杂、产生大量发酵废水等不可避免的缺点。同时,化学合成法在天然产物的结构鉴定、生物合成的反应机理研究、先导化合物的修饰与改造等诸多领域有着不可替代的作用。三十年来,随着合成化学的不断进步,各种全新的合成方法受到了众多有机化学工作者尤其是碳水化合物化学研究人员的关注。近年来,碳糖的合成依旧是活跃的研究领域,尤其是从非糖类化合物出发的各种合成路线,使该领域的研究呈现出崭新的局面^[1,3,19],我们课题组^[15,20]也曾对 C_7N 氨基环醇类化合物的合成、结构鉴定与应用进行了系统研究。有效霉烯胺

等 C_7N 氨基环醇类化合物的化学合成在一些综述性论文中有所涉及^[1,4,9],本文将有效霉烯胺的化学合成方法分为“以含六元碳环化合物为起始原料”和“在反应路线中构建六元碳环”两大类进行系统综述,后者又按照构建六元碳环的反应类型进行阐述,包括了截至目前的见于文献报道的23条合成路线。

1 由六元碳环原料出发的合成路线

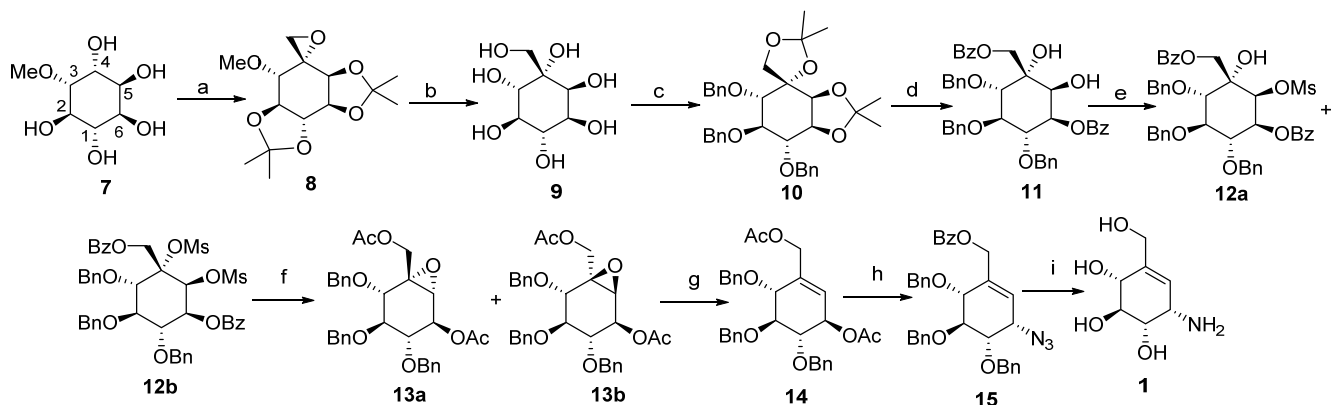
糖类化合物狭义的定义是指多羟基的醛或酮,广义上也包括奎宁酸、莽草酸、环己六醇等化合物,以此为起始化合物合成氨基环醇不需要用碳原子“替换”糖环中的氧原子,只需在合适的位置引入构型正确的羟基、氨基以及羟甲基侧链。这一类合成方法往往可以充分利用原料中已有的手性中心,减少合成的步骤,但由于分子中已有较多的活性官能团,基团的保护与脱保护往往带来较大的挑战。

1.1 以白雀木醇为原料的首次合成

Paulsen 等^[21]以天然橡胶中提取的白雀木醇(quebrachitol) (7)为起始原料,在1980年首次报道了(+)-有效霉烯胺的合成(Scheme 1)。原料分子中的1,2-羟基和5,6-羟基(为方便对比,原料采用了与有效霉烯胺一致的标号,不代表国际纯粹与应用化学联合会命名编号,下同)分别用丙酮叉进行保护,再将4-羟基用氧化成羰基,利用Corey-Chaykovsky反应得到环氧化物8,水解开环后,经过一系列保护基调整,将裸露的4-羟基和5-羟基转化为甲磺酸酯12,在碱性条件下得到一对环氧化物13a和13b,脱氧还原为双键。最后,利用叠氮酸取代6-羟基,再还原为氨基,脱保护即可得到3。整条路线充分利用了白雀木醇中与目标分子立体构型一致的1、2、3位羟基,反应主要集中于羟甲基侧链、环上双键、氨基的引入,但受限于分子中存在较多羟基,官能团的保护与脱保护显得较为繁琐,从原料7出发到目标产物1共19步反应,到15的总收率仅为5.5%(原文中未公开化合物15到目标产物1的收率)。

1.2 以6-羟甲基-2-环己烯醇为原料合成

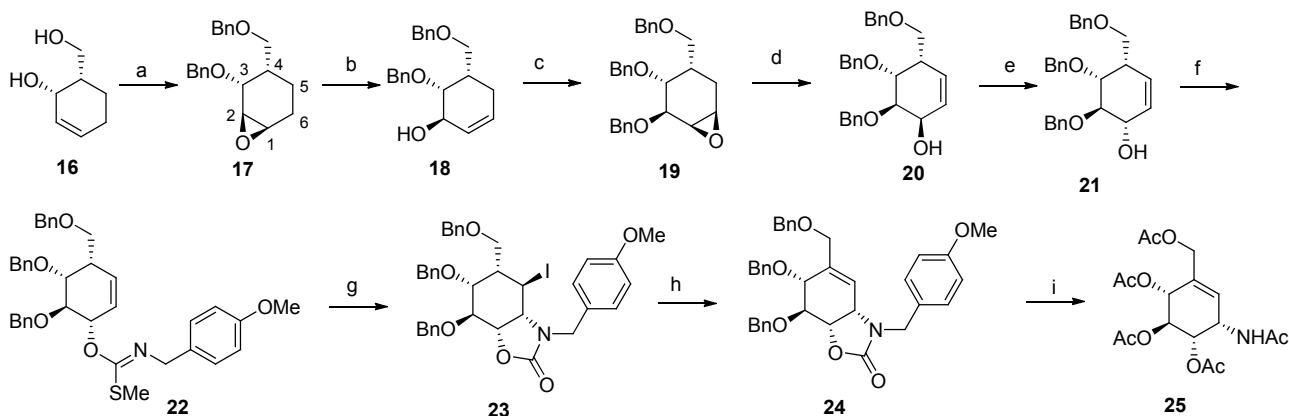
1992年,Knapp小组^[22]开发了一种经[3,3]- σ 迁移重排反应构建烯丙基胺的方法,并将其应用于(+)-有效霉烯胺的合成(Scheme 2)。原料6-羟甲基-2-环己烯醇(16)的两个羟基均用Bn保护后,环氧化得到17,经Sharpless-Reich反应得到烯丙醇18,由于空间位阻,PhSeNa选择性地进攻C-1。18经羟基诱导立体选择性环氧化后用Bn保护羟基,再次使用Sharpless-Reich反应构建烯丙醇结构,得到产物20,利用Mitsunobu反应调整1-羟基的构型,21与对甲氧基苄基异硫氰酸酯和碘甲



Reagents and conditions: (a) 1) 2,2-dimethoxypropane; 2) RuO_4 , NaIO_4 , 63% (2 steps); 3) Me_2SOCH_2 , 57%; (b) 1) OH^- , H_2O , 89%; 2) BBr_3 , 79%; (c) 1) 2,2-dimethoxypropane, DMF, 82%; 2) HOAc ; 3) BnCl , NaH , DMF, 75% (2 steps); (d) 1) HOAc , H_2O , THF, 94%; 2) BzCl , 82%; (e) MsCl ; (f) 1) EtONa ; 2) Ac_2O ; (g) NaI , POCl_3 , 69% (4 steps); (h) 1) MeONa , MeOH , 93%; 2) BzCl ; 3) HN_3 , PPh_3 , DEAD , 72% (2 steps); (i) 1) PPh_3 , THF, H_2O ; 2) Na , $\text{NH}_3(\text{l})$, yield not given

图式1 Paulsen 等报道的有效霉烯胺首次全合成

Scheme 1 First synthesis of (+)-valienamine reported by Paulsen *et al.*



Reagents and conditions: (a) 1) BnBr , NaH ; 2) *m*-CPBA, DCM, 83% (2 steps); (b) 1) PhSeNa , EtOH , THF; 2) *m*-CPBA, DCM; 3) DIPEA , toluene, 86% (3 steps); (c) 1) *m*-CPBA, DCM; 2) NaH , BnBr , 82% (2 steps); (d) 1) PhSeNa ; 2) *m*-CPBA, DCM; 3) DIPEA , toluene, 74% (3 steps); (e) 1) PhCO_2H , DEAD , PPh_3 ; 2) KOH , 84% (2 steps); (f) 1) KH , THF; 2) *p*- $\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NCS}$; 3) MeI ; (g) 1) I_2 , THF, sieves; 2) Na_2SO_3 , 65% (5 steps); (h) *m*-CPBA, DCM, 71%; (i) 1) CAN , SiO_2 , MeCN ; 2) KOH , MeOH ; 3) Na , NH_3 , THF; 4) Ac_2O , pyridine, DMAP, 47% (4 steps)

图式2 Knapp 等报道的有效霉烯胺合成路线

Scheme 2 Synthesis of (+)-valienamine reported by Knapp *et al.*

烷反应得到中间体 **22**, 与 I_2 经分子内环合反应得到咪唑啉酮 **23**, 再脱 HI 得到双键, 产物 **24** 经氧化脱去对甲氧基苄基、碱性水解释开咪唑啉酮环、脱去 Bn 得到了目标产物。整条路线以 3-羟基为诱导基团, 依次构建了 C-2、C-1、C-6 三个手性中心, 显得十分流畅, 从起始原料 **16** 开始到有效霉烯胺全乙酸酯 **25** 共 22 步反应, 总收率 11.1%。

1.3 以奎宁酸为原料合成

1999 年, 成公明小组^[23]首次报道了从奎宁酸(**26**)出发的路线(Scheme 3)。二醇 **27** 可以利用该小组之前报道的方法经六步转化以 34% 的总收率得到, **27** 与有效霉烯胺对比可以发现, 只需要改造 C-1 和 C-6 两个手性中心。用 Bn 保护位阻较小的 3-羟基后, 4-羟基脱水得到双键,

脱去缩酮后将二醇转化为亚硫酸酯, 叠氮根离子选择性地由背面进攻 C-6, 在分子中引入叠氮基, 而 1-羟基经两步反应实现了构型翻转, 最后将叠氮基还原成氨基, 并脱去 Bn 得到目标产物, 从中间体 **27** 到乙酰化产物 **25** 共 11 步反应, 总收率 21.1%。该路线的关键步骤利用了叠氮根离子对亚硫酸酯的区域选择性进攻引入了叠氮基。

2001 年该小组^[24]又完成了另一条以奎宁酸为原料的路线(Scheme 4), 原料中的 1-和 6-羟基用缩酮保护, 羧基转化为甲酯后, 2-羟基氧化成羰基, 利用其共轭作用, 4-羟基脱水定向地生成 3-4 位双键。酯键和 2-羰基一齐用 DIBAL-H 还原, 由于空间位阻的原因, 2-羟基的构型与被保护的两个羟基呈 *cis* 关系, 再用 OsO_4 把 **38** 中

的双键氧化成 *cis*-二醇, 同样由于空间位阻, 得到的羟基与 2-羟基呈 *trans* 关系. 将 3 位和 4 位的羟基分别用 Bn 和 Ac 保护后, 脱去 1-和 6-羟基的保护基, 转化为亚硫酸酯后还原为双键, 再双羟基化得到 *cis*-二醇, 生成的羟基与 2-羟基呈 *trans* 关系. 4-羟基脱水生成双键后利用 Tsuji-Trost 反应在烯丙位引入氨基. 该路线的切入点是 2-羟基, 以此为基础, 重建了 C-3、C-1 和 C-6 三个手性中心. 在氨基的引入上未采用前一条路线的方法, 而采用了 Tsuji-Trost 反应, 该策略的优势在于可以通过改变胺化试剂在分子引入不同胺基, 方便制备各种衍生物, 用于考察不同 *N*-取代基衍生物的糖苷酶抑制活性, 但用于合成有效霉烯胺的收率并不理想, 整条路线从奎宁酸到五乙酸酯 **25** 共 20 步反应, 总收率 8.1%.

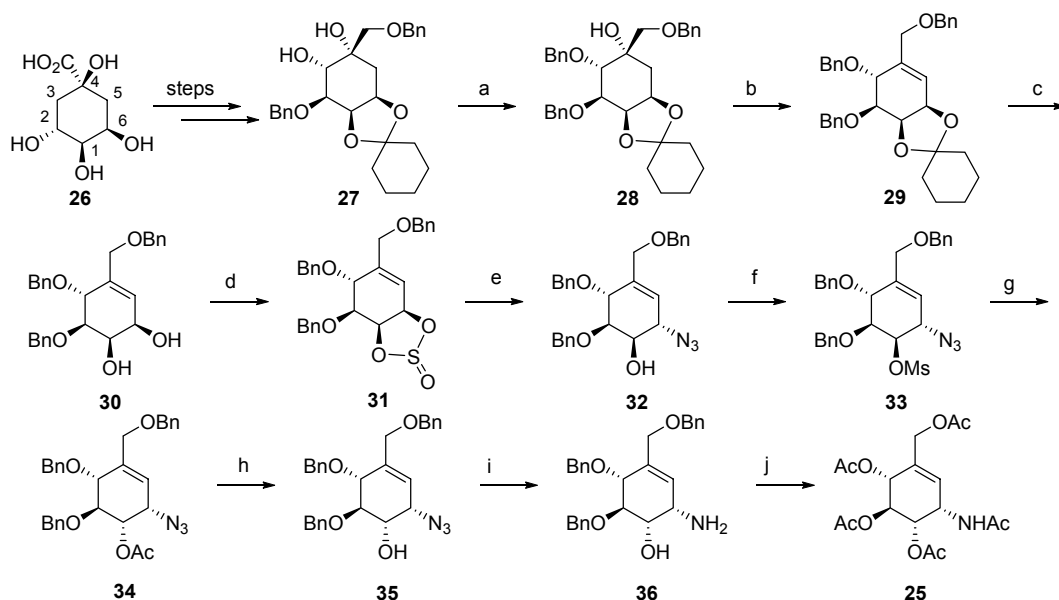
1.4 以 *myo*-肌醇为原料合成

Sureshan 小组^[25]以 *myo*-肌醇为原料合成了一系列碳糖(Scheme 5). 该路线先按照文献方法将原料 **46** 中的 1-、3-和 5-三个羟基用原甲酸酯保护, 2-羟基和 6-羟基用 PMB 保护, 4-羟基则氧化为羰基, 得到中间体 **47**, 利用 Wittig 反应增加一个环外碳原子, 烯醇甲醚酸性水解转化为醛, 同时脱除原甲酸酯保护基, 在醛基共轭效应的驱动下, 5-羟基脱水形成双键, 醛基再还原为羟甲基. **50** 中的 1-、3-和 7-三个羟基用 Bn 保护后, 脱除 2-和 6-羟基上的 PMB, 利用 Mitsunobu 反应选择性地将 6-羟基转化为叠氮基, 脱除 Bn 即得到目标产物. 与相近的以白雀木醇为原料的 Paulsen 路线相比, *myo*-肌醇中 C-1、

C-2、C-3 不需要改动, 采用原甲酸酯保护三个羟基的方法简化了保护基调整的步骤. 从中间体 **47** 到五乙酸酯 **25** 共 8 步反应, 总收率达到了 43.3%, 唯一的不足之处是该路线只得到了外消旋产物.

1.5 以莽草酸为原料合成

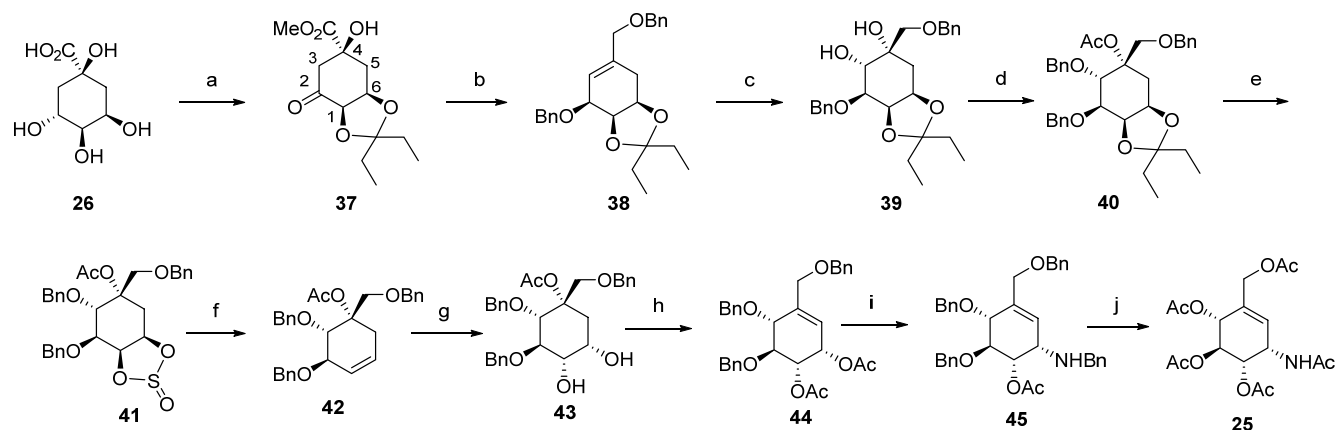
施小新小组^[26-28]开发了不少以莽草酸为起始原料合成具有药物活性分子的方法, 2015 年该组^[29]报道了一条以莽草酸为原料合成有效霉烯胺的路线(Scheme 6). 首先按照已知的方法将莽草酸转化为相应的乙酯 **55**, 在 SOCl_2 和 *N,N*-二甲基甲酰胺存在的条件下, 处于烯丙位的 2-羟基直接被 Vilsmeier 试剂氯化, 活性稍弱的 1-羟基和 6-羟基则被转化为甲酸酯. 这两个甲酰基在 K_2CO_3 催化下直接醇解, 1-羟基与 2-氯发生分子内 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应生成环氧化物 **57**. 6-羟基转化为甲磺酸酯后, 在酸性条件下将环氧转化为 *trans*-二醇, 由于双键的作用, 水分子选择性地进攻 C-2. **59** 中的酯键用 DIBAL-H 还原后, 1-、2-和 7-三个羟基全部用 Bz 保护, 叠氮基取代甲磺酸酯基团, 双键双羟基化得到有效霉醇基叠氮衍生物, 生成的羟基受 2-BzO 的影响为 α 型. 最后 4-羟基脱水生成双键, 脱去羟基上的保护基, 催化加氢还原叠氮基得到目标产物. 由于采用了 Lindlar 催化剂, 可以选择性地保留分子中的双键. 该路线每一步反应的收率均较高, 其中关键中间体是环氧化物 **57**, 闭环、开环两步反应完成了 2-羟基的构型翻转, 并以此为诱导基团构建了 3-和 4-两个羟基. 中间体 **62** 事实上也可以作为合成另一



Reagents and conditions: (a) NaH, BnBr, 85%; (b) pyridine, DCM, SOCl_2 , 70%; (c) TFA, H_2O , DCM, 85%; (d) DCM, Et_3N , SOCl_2 ; (e) DMF, LiN_3 , 90% (2 steps); (f) MsCl , Et_3N , DCM, 98%; (g) DMF, *n*-Bu₄NOAc, 61%; (h) MeOH, K_2CO_3 , 100%; (i) pyridine, NH_3 (aq.), PPh_3 , 97%; (j) 1) NH_3 ; (l), Na; 2) Ac_2O , pyridine, DMAP, 68% (2 steps)

图式 3 以奎宁酸为原料的有效霉烯胺合成路线(1999)

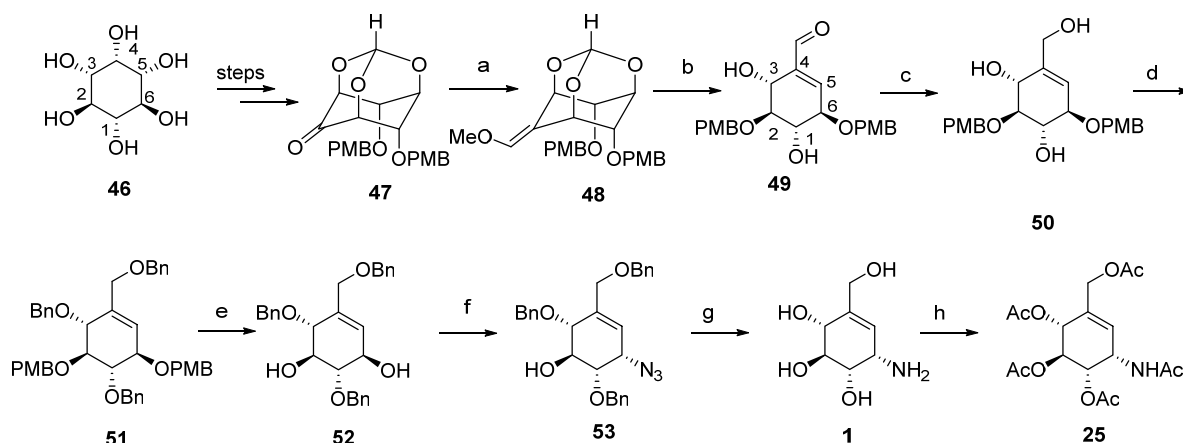
Scheme 3 Synthesis of (+)-valienamine from *D*-(-)-quinic acid reported in 1999



Reagents and conditions: (a) 1) pentan-3-one, H_3PO_4 , 94%; 2) MeONa , MeOH , 98%; 3) PDC , DCM , 86%; (b) 1) POCl_3 , pyridine, 99%; 2) DIBAL-H , toluene, 93%; 3) NaH , BnBr , 98%; (c) OsO_4 , NMO , 92%; (d) 1) NaH , BnBr , 98%; 2) Ac_2O , pyridine, DMAP , 83%; (e) 1) TFA , H_2O , DCM , 100%; 2) TCDI , toluene; (f) P(OMe)_3 , 87% (2 steps); (g) NaIO_4 , RuCl_3 , 81%; (h) 1) K_2CO_3 , MeOH , 92%; 2) Ac_2O , pyridine, DMAP , DCM , 96%; 3) Martin sulfuran, benzene, 90%; (i) 1) $\text{Pd(PPh}_3)_4$, PPh_3 , BnNH_2 , MeCN , 65%; (j) 1) MeONa , MeOH , 60%; 2) Na , NH_3 (l); 3) Ac_2O , pyridine, DMAP , 69% (2 steps)

图式 4 以奎宁酸为原料的有效霉烯胺合成路线(2001)

Scheme 4 Synthesis of (+)-valienamine from D-(-)-quinic acid reported in 2001



Reagents and conditions: (a) $\text{PPh}_3\text{CH}_2\text{OMeCl}$, $t\text{-BuOK}$, THF , 95%; (b) 0.1 equiv. aq. HCl , THF , 100%; (c) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, MeOH , 92%; (d) NaH , BnBr , DMF , 91%; (e) TFA , DCM , 91%; (f) DPPA , DBU , NaN_3 , toluene, 83%; (g) BCl_3 , toluene, 80%; (h) Ac_2O , pyridine, DMAP , 90%

图式 5 以 *myo*-肌醇为原料的(±)-有效霉烯胺合成路线Scheme 5 Synthesis of (±)-valienamine from *myo*-inositol

个 C_7N 氨基环醇有效霉醇胺的前体化合物。整条路线从莽草酸到目标产物 **1** 共 12 步, 总收率达到了 42.6%, 具备了一定的应用前景。

2 形成六元碳环的合成路线

2.1 经 Diels-Alder 反应构建六元碳环

Diels-Alder 反应是构建六元环的经典反应之一, 该反应兼具立体选择性和区域选择性, 因此能够在特定的条件下预先引入产物中所需要的取代基。

作为较早系统研究 C_7N 氨基环醇的实验室, Ogawa 小组^[30]在 1980 年首次报道了以 Diels-Alder (D-A) 反应构建六元环的(±)-有效霉烯胺全合成方法(Scheme 7)。

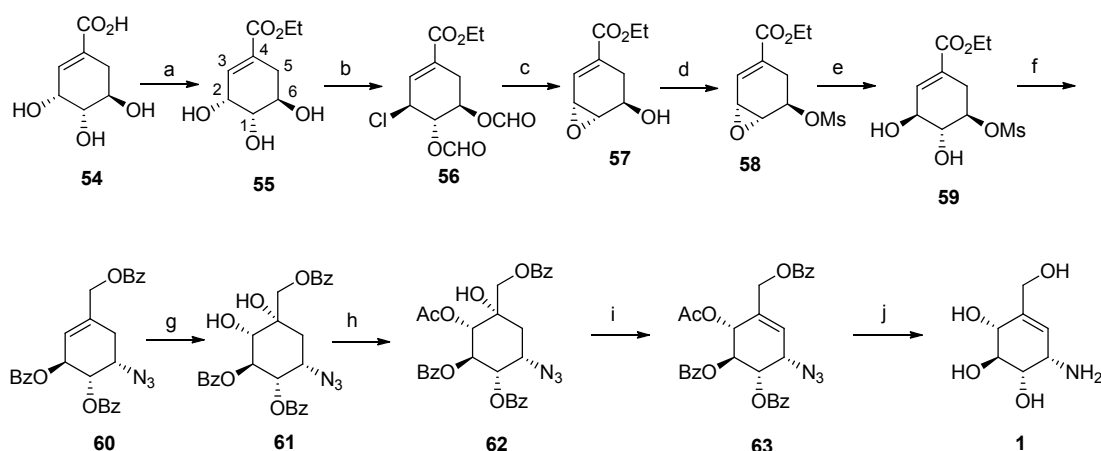
以呋喃(**46**)和丙烯酸(**47**)的 D-A 反应产物 **48** 为原料, 经环氧化、开环成内酯得到 **49**, 用 LiAlH_4 还原得到三醇 **50**, 利用 HBr 打开分子内氧桥, 得到二溴产物 **51**, 脱 HBr 生成共轭双烯中间体 **52**, 再与 Br_2 加成得到含有环上双键的二溴产物 **53**。KOAc 与位阻更小的支链溴原子优先反应得到 **54**, 最后以叠氮基还原的方式引入氨基。从 D-A 加成产物 **48** 到五乙酸酯 **25** 共 10 步反应, 受限于脱溴、乙酰氧基化和叠氮化等几步反应收率较低, 总收率仅为 3.0%。

1983 年, 该小组^[31]又报道了从中间体 **52** 出发的另一条合成路线(Scheme 8)。该路线经环氧化构建支链羟基, *m*-CPBA 选择性地与共轭双烯 **52** 的环外双键反应生

成 **56**, 用 HCl 开环得到氯代醇 **57a**, 在分离过程中发现 **57a** 在硅胶柱上会发生乙酰基迁移部分转化成 **57b**, 但两者均可经乙酰化得到 **58**, 引入氨基的方法与之前路线一致. 从 **48** 到 **25** 的反应共 11 步, 总收率仅为 2.58%. 不久之后, Ogawa 小组^[32]以拆分后的(-)-**48** 为原料按这一路线顺利地实现了(+)-有效毒烯胺的合成.

1998 年, Trost 小组^[33]报道了另一条以 Diels-Alder 反应构建六元碳环的合成路线(Scheme 9). 该路线以二烯 **60** 和丙炔酸乙酯(**61**)的 Diels-Alder 反应产物(±)-**62** 为原料, 选择性地对 3-双键进行环氧化, 构型可以利用 TBDMS 的位阻进行控制, 再打开环氧构建烯丙醇结构, 得到产物(±)-**65**, 再次进行环氧化, 构型同样受邻位基

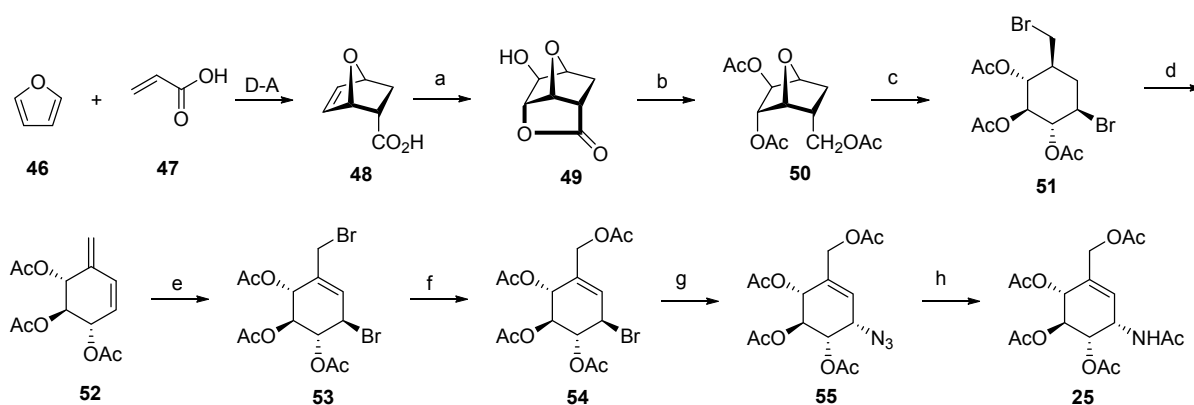
团位阻控制. 最关键的步骤是利用自行开发的环氧基团合成咪唑啉酮的方法^[34]得到中间体(±)-**67**, 转化得到的羟基与氨基与目标分子的立体构型一致, 脱除 Ts 基团再全乙酰化得到(±)-有效毒烯胺五乙酸酯, 共 10 步反应, 总收率 9.0%. 该路线十分简洁高效, 以 2-羟基为起点, 顺次构建了 C-3、C-4 和 C-5 三个手性中心, 而且不需进行任何构型的调整. 该课题组也尝试了利用该路线合成(+)-有效毒烯胺, 在利用不对称 D-A 反应结果不佳的情况下, 选用更为复杂的策略获得手性中间体 **63**, 从原料到目标产物 **25** 共计 14 步反应, 整条路线的总收率只有 1%~2%.



Reagents and conditions: (a) SOCl_2 , EtOH, 97%; (b) SOCl_2 , DMF, 91%; (c) K_2CO_3 , EtOH, 95%; (d) MsCl , Et_3N , DCM, 95%; (e) TFA, H_2O , 96%; (f) 1) DIBAL-H, DCM; 2) BzCl , Et_3N , DMAP, EtOAc, 86% (2 steps); (g) NaIO_4 , RuCl_3 , H_2SO_4 , 91%; (h) Ac_2O , Et_3N , DMAP, EtOAc, 92%; (i) SOCl_2 , pyridine, DCM, 85%; (j) 1) MeOH, $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$; 2) Lindlar-catalyst, H_2 , MeOH, 91% (2 steps)

图式 6 以莽草酸为原料的有效毒烯胺合成路线

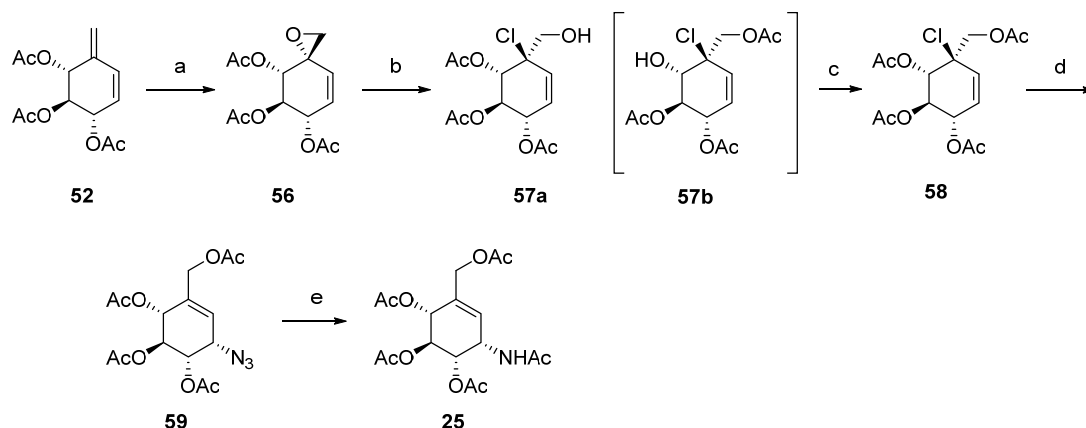
Scheme 6 Synthesis of (+)-valienamine from (-)-shikimic acid



Reagents and conditions: (a) $\text{HCO}_2\text{H}/\text{H}_2\text{O}$, 30% H_2O_2 , 76%; (b) 1) LiAlH_4 , THF; 2) Ac_2O , pyridine, 69% (2 steps); (c) 15% HBr , 24 h, 70%; (d) DBU, toluene, 45%; (e) Br_2 , CCl_4 , 40%; (f) KOAc , DMF, 18-crown-6; (g) NaN_3 , 26% (2 steps); (h) 1) H_2S , pyridine/ H_2O (V:V=2:1); 2) Ac_2O , pyridine, 70% (2 steps)

图式 7 基于 D-A 反应的有效毒烯胺合成路线(Ogawa, 1980)

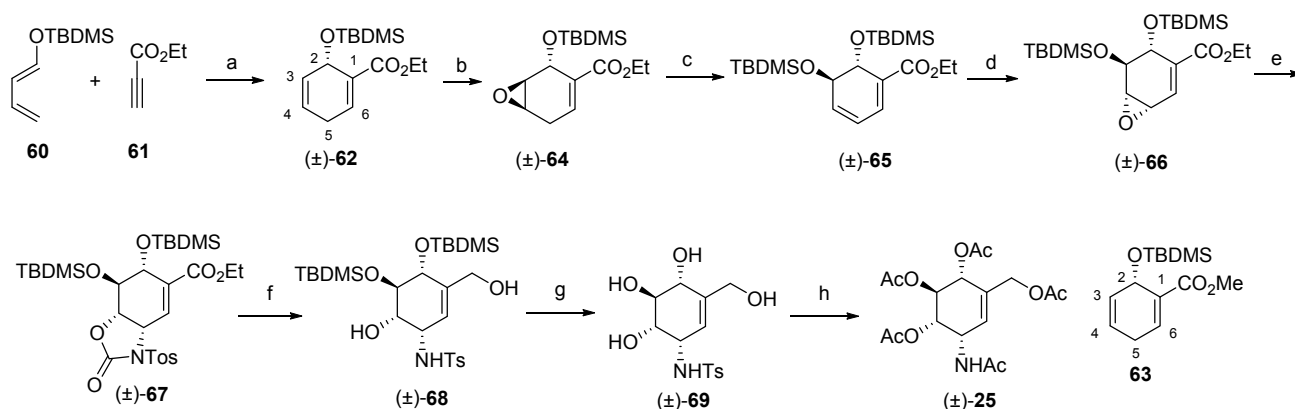
Scheme 7 Synthesis of valienamine via D-A reaction reported by Ogawa *et al.* in 1980



Reagents and conditions: (a) *m*-CPBA, DCM, NaHCO₃, 24%; (b) 12 mol/L HCl, THF, 100%; (c) Ac₂O, pyridine, 100%; (d) NaN₃, DMF, 93%; (e) 1) H₂S, pyridine/H₂O; 2) Ac₂O, pyridine, 70% (2 steps)

图式 8 基于 D-A 反应的有效萜烯胺合成路线(Ogawa, 1983)

Scheme 8 Synthesis of valienamine via D-A reaction reported by Ogawa *et al.* in 1983



Reagents and conditions: (a) 80 °C, 5 d, 91%; (b) *m*-CPBA, NaHCO₃, benzene, 80%; (c) TBDMS-Cl, DMAP, DCM, 76%; (d) *m*-CPBA, NaHCO₃, DCM, 86%; (e) 1) Pd(OAc)₂, ligand, *n*-BuLi; 2) THF, *p*-MeC₆H₄NCO, SnMe₃OAc, 54% (2 steps); (f) DIBAL-H, DCM, 76%; (g) HF, MeCN, 82%; (h) 1) Na, NH₃ (l); 2) Ac₂O, pyridine, 56% (2 steps)

图式 9 基于 D-A 反应的有效萜烯胺合成路线(Trost, 1998)

Scheme 9 Synthesis of valienamine using D-A reaction by Trost *et al.* in 1998

2.2 经 Ferrier 重排反应构建六元碳环

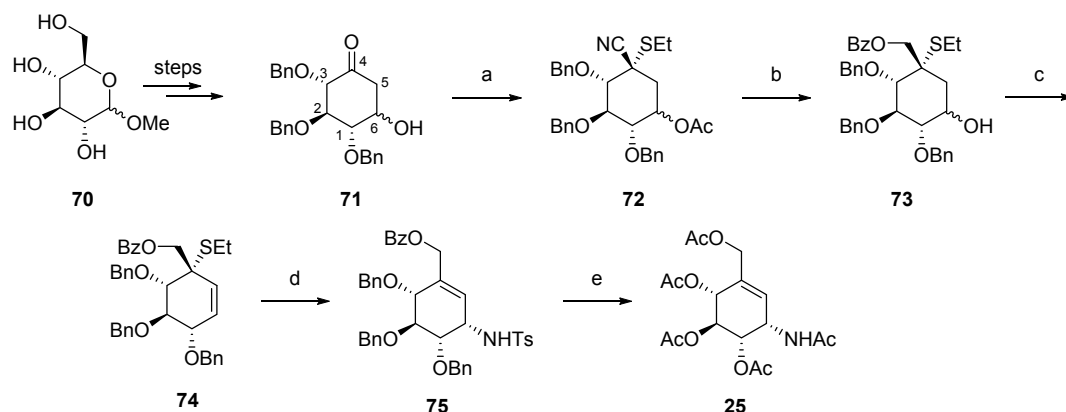
Ferrier 重排反应可以方便地由烯糖得到环己烯酮衍生物, 因此非常适合以糖类分子为原料合成碳糖分子。

1987 年, Schmidt 小组^[35]报道了一条以 Ferrier 重排产物为原料的合成路线(Scheme 10)。以 α -D-葡萄糖甲苷(70)为起始原料, 经包括 Ferrier 重排在内的六步反应, 以 40% 的总收率得到一对差向异构体产物 71, 两者可分离, 直接在 HCl 的催化下与乙硫醇反应, 再利用文献方法在 C-4 引入氰基, 得到中间体 72, 其中的氰基先用 DIBAL-H 还原为醛基, 再用 LiAlH₄ 还原为伯醇, 并以 BzCN 为保护试剂, 用 Bz 选择性地保护新生成的伯羟基。中间体 73 中的羟基利用 Ph₃P/DEAD 区域专一性地脱水得到烯烃 74。引入氨基的反应是本路线中最关

键的一步, 利用氯胺 T 先与硫醚基团反应, 再经[2,3]- σ 迁移重排反应立体选择性地使磺酰胺基团迁移至 C-6 得到目标产物。从重排产物 71 到终产物 25 共 10 步反应, 总收率为 12.6%。

1989 年, Nicotra 等^[36]报道了一条以 Ferrier 重排产物 77 为原料的合成路线(Scheme 11)。该重排产物的 C-2、C-3、C-4 的构型已经与目标产物完全一致, 只需再引入羟甲基和氨基。77 与 Grignard 试剂反应得到烯丙醇 78, 再经氯化重排得到烯丙基氯 79, 最后以叠氮基的形式在分子中引入氨基。从重排产物 77 到终产物 25 共 5 步反应, 总收率为 22.3%。

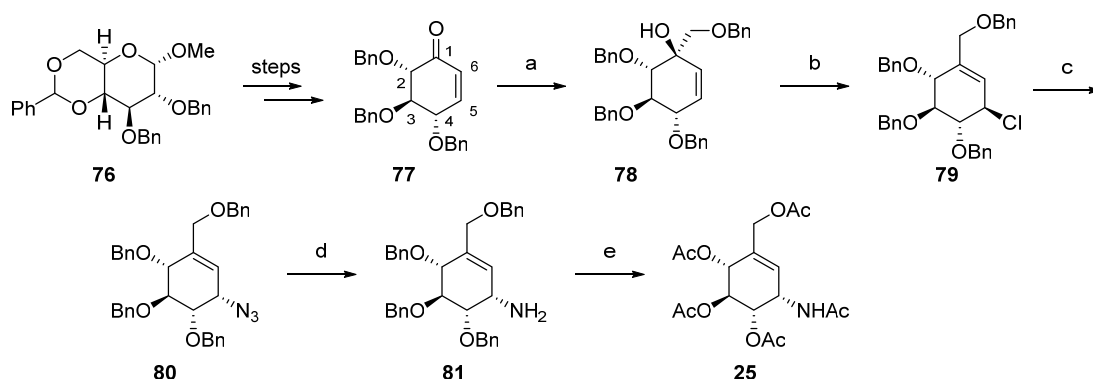
1994 年, Danishefsky 小组^[37]也完成了以 Ferrier 重排反应为关键步骤的合成路线(Scheme 12)。环内烯糖 82 经一系列转化后得到环外烯糖 83, 经 Ferrier 重排反应



Reagents and conditions: (a) 1) EtSH, MeOH, HCl; 2) Ac₂O, pyridine, 86% (2 steps); 3) TMSCN, SnCl₄, DCM, 85%; (b) 1) DIBAL-H, DCM/PE, 78%; 2) LiAlH₄, THF, 85%; 3) BzCN, Et₃N, MeCN, 73%; (c) PPh₃, DEAD, toluene, 79%; (d) chloramine T, BTAC, DCM, 78%; (e) 1) Na, NH₃ (l), 58%; 2) Ac₂O, pyridine, 100%

图式 10 基于 Ferrier 重排反应的路线 Schmidt 路线

Scheme 10 Schmidt's approach applying Ferrier rearrangement



Reagents and conditions: (a) BnOCH₂Cl, Mg, HgCl₂, 75%; (b) SOCl₂, Et₂O, 81%; (c) NaN₃, DMF, 83%; (d) H₂S, pyridine, H₂O, 79%; (e) 1) NH₃ (l); 2) Ac₂O, pyridine, 56% (2 steps)

图式 11 基于 Ferrier 重排反应的 Nicotra 路线

Scheme 11 Nicotra's approach applying Ferrier rearrangement

得到 **84**, 还原得到环己烯醇衍生物 **85**, 再与苯基异氰酸酯反应得到氨基甲酸酯 **86**, 脱去 4-羟基上的乙酰基氧化得到酮 **87**, 利用 Lombardo 反应将羰基转化为亚甲基后环氧化, 构型正好利用邻位对甲氧基苄氧基的位阻控制. 该路线中最关键的一步是 **89** 经分子内 S_N2' 反应引入构型正确的氨基, 同时双键重排, 得到咪唑啉酮 **90**, 一步反应完成多个目标, 非常高效. 最后脱保护、全乙酰化得到目标产物. 整条路线的从中间体 **83** 到五乙酸酯 **25** 共 12 步反应, 总收率 12.66%, 总体令人满意, 除了将羰基转化为亚甲基的 Lombardo 反应(收率 45%), 后续的有效霉烯胺合成路线中类似的转化一般均采用 Wittig 反应^[25,38], 收率显著高于该文所用的 Lombardo 反应.

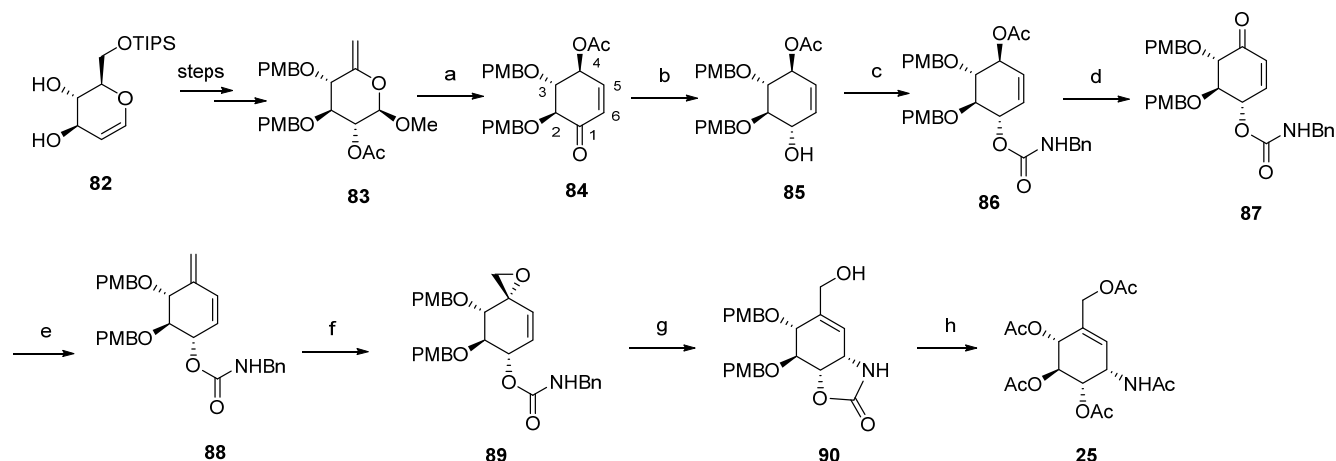
2.3 经 Henry 反应构建六元碳环

1988 年, Kitagawa 小组^[39,40]报道了一条以 Henry 反应构建六元碳环合成 (+)-有效霉烯胺的路线(Scheme

13). 该路线以保护的呋喃葡萄糖 **91** 为原料, Bz 保护伯羟基后, 利用 Swern 反应氧化仲羟基, 得到的酮羰基与硝基甲烷经 Henry 反应得到叔醇中间体 **94**, 脱去丙酮又保护后, 分子内 Henry 反应成六元碳环. 在 α -位硝基的强吸电子作用下, 分子中的 AcO 直接被氨基取代, 导向基硝基经 *n*-Bu₃SnH 还原脱除后得到了 1-*epi*-有效霉烯胺衍生物 **96**, 脱水生成双键后并去保护即得目标产物. 该路线采用了 C-5 与 C-6 处的切断策略, 与当时已知的其他路线相比很具有新颖性, 但整体收率较低(从 **91** 到 **25** 共 13 步反应, 总收率 5.8%), 一定程度上限制了其实际应用.

2.4 经 Wittig-Horner 反应构建六元碳环

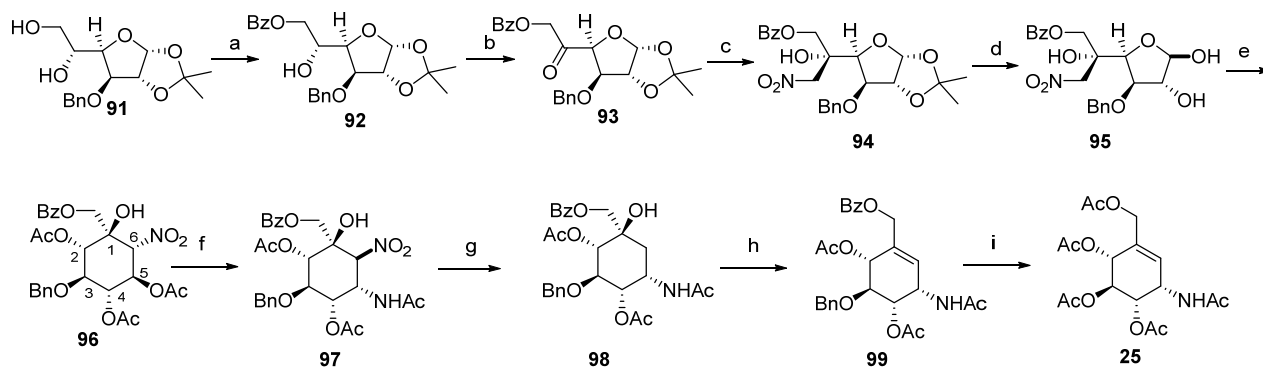
Wittig-Horner 反应是构建碳-碳双键最可靠的方法之一, 先合成手性碳构型与目标产物一致的链状中间体, 最后利用 Wittig-Horner 反应环合也是合成具有环状烯烃结构的化合物的常用策略.



Reagents and conditions: (a) 1) HgCl_2 , acetone, H_2O ; 2) MsCl , DMAP, pyridine, 72% (2 steps); (b) NaBH_4 , CeCl_3 , EtOH , 92%; (c) benzyl isocyanate, benzene, 98%; (d) 1) K_2CO_3 , MeOH , 100%; 2) PDC, HOAc , EtOAc , 85%; (e) CH_2I_2 , Zn , TiCl_4 , THF , 45%; (f) *m*-CPBA, NaHCO_3 , DCM ; (g) KHMDS, 18-crown-6, THF ; (h) 1) Na , NH_3 ; 2) LiOH ; 3) Ac_2O , pyridine, 51% (5 steps)

图式 12 基于 Ferrier 重排反应的路线 Danishefsky 路线

Scheme 12 Danishefsky's approach applying Ferrier rearrangement



Reagents and conditions: (a) BzCl , pyridine, DCM , 88%; (b) Swern oxidation, 100%; (c) MeNO_2 , NaH , DMF , 45%; (d) HOAc (aq.), 80%; (e) 1) KF , DMF , 18-crown-6; 2) Ac_2O , *p*-TsOH, 63% (2 steps); (f) 1) $\text{NH}_3(\text{l})$, THF ; 2) Ac_2O , *p*-TsOH, 60% (2 steps); (g) *n*- Bu_3SnH , AIBN, benzene, 60%; (h) SOCl_2 , pyridine, 89%; (i) 1) NaOH , MeOH ; 2) Na , $\text{NH}_3(\text{l})$; 3) Ac_2O , pyridine, 91%

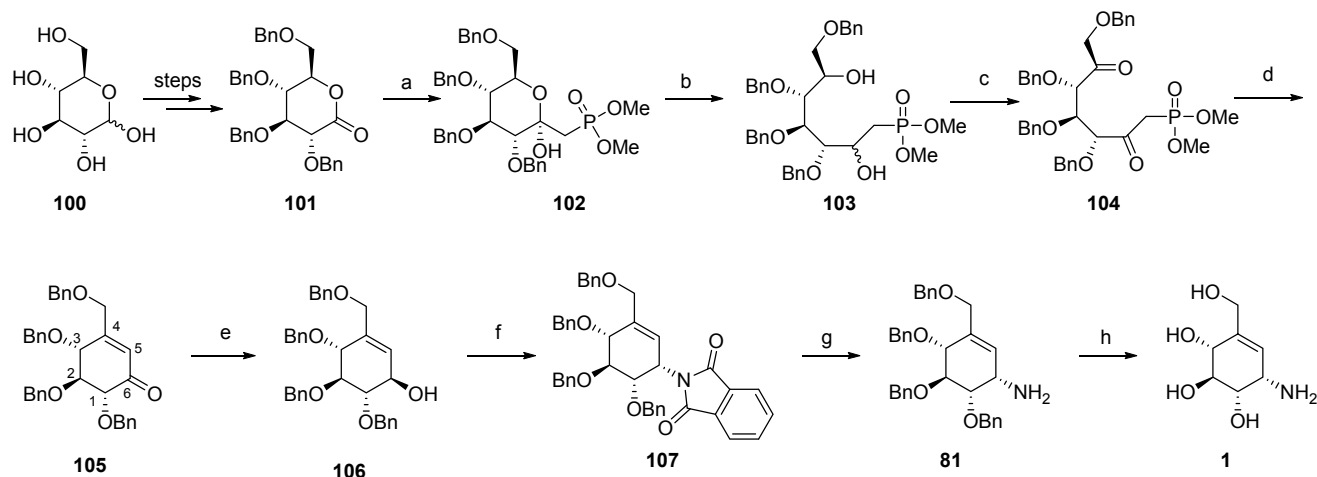
图式 13 基于 Henry 反应的路线 Kitagawa 路线

Scheme 13 Kitagawa's approach applying Henry reaction

Fukase 等^[7]以 *D*-葡萄糖为起始原料, 以 Wittig-Horner 反应为关键步骤合成了 (+)-有效霉烯胺 (Scheme 14). 葡萄糖 (100) 经已知的反应可以转化为四苄基葡萄糖内酯 101, 与甲基膦酸二甲酯反应得到半缩醛中间体 102, 还原开环成二醇 103, 氧化成二酮 104, 经分子内 Wittig-Horner 反应关环得到烯酮 105, 羰基经 NaBH_4 还原为 β -羟基. 以邻苯二甲酰亚胺为氮源经 Mitsunobu 反应在分子中引入氨基, 脱去保护基即得有效霉烯胺. 该路线采用了“6+1”的策略, 相当于在葡萄糖环中插入了一个碳原子, 充分利用了原料分子中的多个手性中心, 以简捷的反应实现了己醛糖到碳糖的转化 (从 101 到目标产物 1 共 8 步反应, 总收率 11.4%), 能够实现大规模化学合成 (+)-有效霉烯胺, 而“6+1”的策略也成为了以糖类为原料合成 C_7 环醇的经典策略^[41,42].

2.5 经 aldol 类反应构建六元碳环

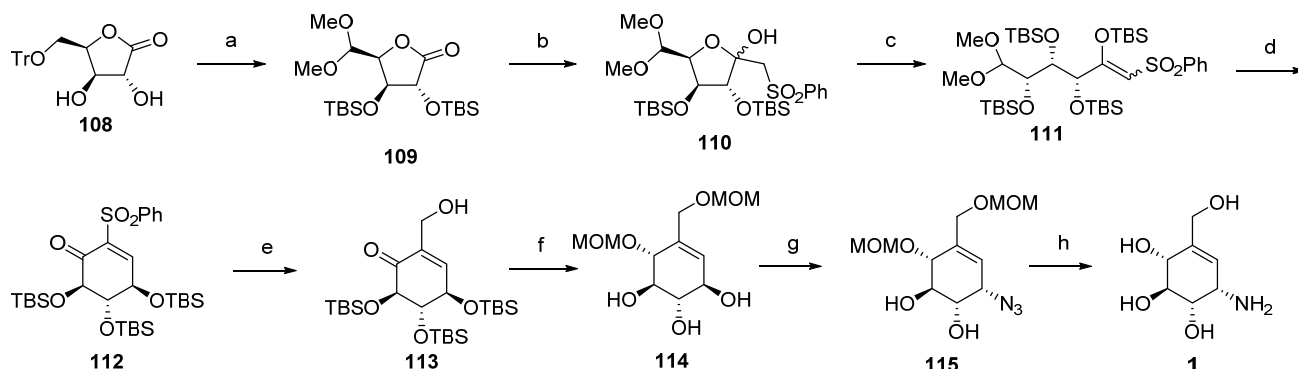
2000 年, Tatsuta 小组^[43]以 aldol 反应为关键步骤完成了 (+)-有效霉烯胺的全合成 (Scheme 15). 该路线以木糖内酯衍生物 108 为起始原料, 将分子中的两个仲羟基用 TBS 保护后, 伯醇脱 Tr 保护基后氧化为醛, 并以缩醛的形式暂时保护醛基. 109 与甲基苯基砒加成得到半缩醛 110, 开环后用 TBS 保护仲羟基, 利用该实验室自研方法将羰基转化为烯醇硅醚 111, 并在 SnCl_4 的催化下关环得到烯酮中间体 112, 该中间体与 *n*- Bu_3SnLi 发生 Michael 加成, 利用甲醛捕获活性负离子中间体的形式引入羟甲基侧链, 并脱除了诱导基团苯磺酰基. 将 113 中的羰基用 $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 立体选择性地还原成羟基, 再用甲氧基甲基保护新得到的两个羟基. 脱去 TBS 保护基的烯醇 114 经 Mitsunobu 反应选择性地将 6-羟基转为叠



Reagents and conditions: (a) $(\text{MeO})_2\text{POMe}$, $n\text{-BuLi}$, THF, 95%; (b) NaBH_4 , THF, 94%; (c) TFAA, DMSO, 94%; (d) K_2CO_3 , 18-crown-6, toluene, 76%; (e) NaBH_4 , CeCl_3 , EtOH, 75%; (f) phthalimide, Ph_3P , DEAD, THF, 52%; (g) $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$, 74%; (h) Na, $\text{NH}_3(\text{l})$, THF, 62%

图式 14 基于 Wittig-Horner 反应的有效霉烯胺合成路线

Scheme 14 Synthesis of (+)-valienamine using Wittig-Horner reaction



Reagents and conditions: (a) 1) TBSOTf, 2,6-lutidine, DCM, 90%; 2) H_2 , Pd-C, CHCl_3 , 87%; 3) DCC, $\text{Py}\cdot\text{TFA}$, DMSO, Et_2O ; 4) CSA, $\text{HC}(\text{OMe})_3$, MeOH, 73% (2 steps); (b) MeSO_2Ph , $n\text{-BuLi}$, THF, 94%; (c) TBSOTf, 2,6-lutidine, DCM, 92%; (d) SnCl_4 , DCM, 70%; (e) $n\text{-Bu}_3\text{SnLi}$, HCHO, THF, 84%; (f) 1) $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, Et_2O , 80%; 2) MOMCl, DIPEA, 85%; 3) TBAF, THF, 97%; (g) HN_3 , Ph_3P , DEAD, THF, 81%; (h) 1) H_2 , Raney Ni, 100%; 2) 3% HCl-MeOH, 100%

图式 15 基于 aldol 反应的 Tatsuta 路线

Scheme 15 Tatsuta's approach applying aldol reaction

氨基, 催化加氢还原叠氮基, 再脱去保护剂得到有效霉烯胺。整条路线从 **108** 到目标产物 **1** 共 14 步反应, 总收率为 15.5%。

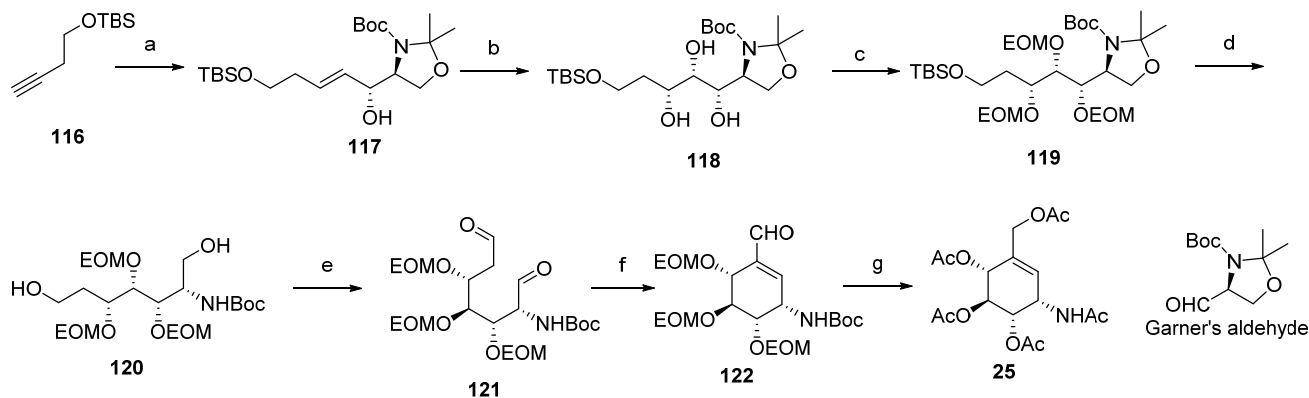
2012 年, 李援朝小组^[44]也完成了以 aldol 反应构建六元碳环的有效霉烯胺全合成(Scheme 16)。以 4-(叔丁基二甲硅氧基)-1-丁炔(**116**)为起始原料, 用 Schwartz 试剂处理后与 Garner 醛缩合得到烯醇 **117**, 该反应的收率和立体选择性均较好。利用烯炔双羟基化合成顺式二醇 **118**, 由于加入了 TMEDA 而与常规的 OsO_4 双羟基化的非对映选择性正好相反。三个羟基全部用乙氧基甲基保护后, 选择性地脱去 TBS 和丙酮叉保护基, 得到二醇 **120**, 利用 DMP 氧化羟基得到二醛 **121**。在较温和的条件下(哌啶和催化量的 TsOH), 经 aldol 反应闭环后, 直接脱水转化成烯炔 **122**, 醛基还原为伯醇, 再用 TFA 脱

去乙氧基甲基和 Boc 保护基, 乙酰化即得到有效霉烯胺五乙酸酯。该路线的特点在于充分利用了手性砌块 Garner 醛引入 1-羟基和 6-氨基, 不同于其他利用叠氮化物引入氨基的路线, 相比而言更加安全环保。整条路线从 **116** 到五乙酸酯 **25** 共 12 步反应, 总收率为 23.0%。

2.6 经 RCM 反应构建六元碳环

在烯炔复分解关环反应(Ring-closing metathesis, RCM)出现之后, 研究人员很自然地想到了在有效霉烯胺的环内双键或邻二醇处切断, 利用 RCM 反应构建六元碳环^[45]。

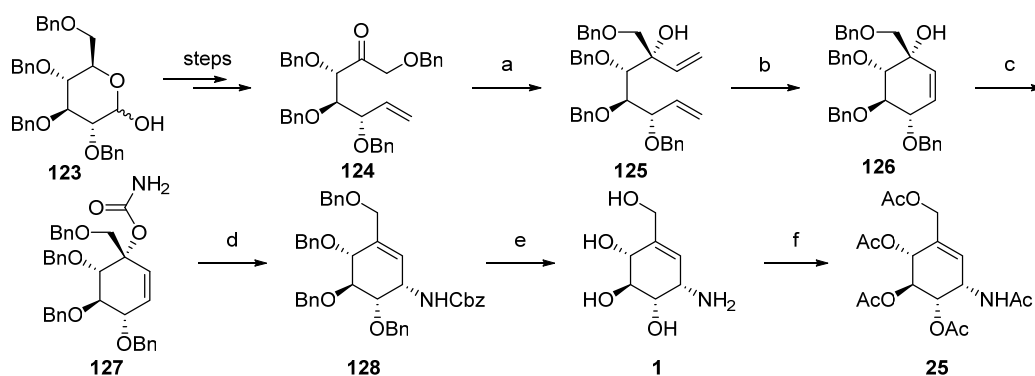
1999 年, Vasella 小组^[46]最早完成了以 RCM 反应构建六元碳环合成有效霉烯胺的反应(Scheme 17)。该路线以四苄基吡喃葡萄糖 **123** 为起始原料, 经多步转化后



Reagents and conditions: (a) 1) $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$, THF; 2) Garner's aldehyde, ZnBr_2 , THF, 84% (2 steps), *anti/syn* > 15:1; (b) TMEDA, OsO_4 , DCM, 73%; (c) EtOCH_2Cl , DIPEA, DCM, 93%; (d) 1) TsOH , MeOH; 2) CuCl_2 , MeCN, 90% (2 steps); (e) DMP, DCM; (f) 1) piperidine, TsOH , benzene; 2) MsCl , Et_3N , DCM, 66% (3 steps); (g) 1) CeCl_3 , NaBH_4 , MeOH; 2) TFA, DCM; 3) Ac_2O , pyridine, DMAP, 68% (3 steps)

图式 16 基于 aldol 反应的李援朝小组路线

Scheme 16 Li's approach applying aldol reaction



Reagents and conditions: (a) $\text{H}_2\text{C}=\text{CHMgBr}$, THF, 86%; (b) Grubb's catalyst, DCM, 58%; (c) 1) CCl_3CONCO , DCM; 2) K_2CO_3 , MeOH, H_2O , 86% (2 steps); (d) 1) Ph_3P , Et_3N , CBr_4 , DCM; 2) BnOH , 70% (2 steps); (e) Na , NH_3 , 78%; (f) Ac_2O , pyridine, 87%

图式 17 基于 RCM 反应的 Vasella 路线

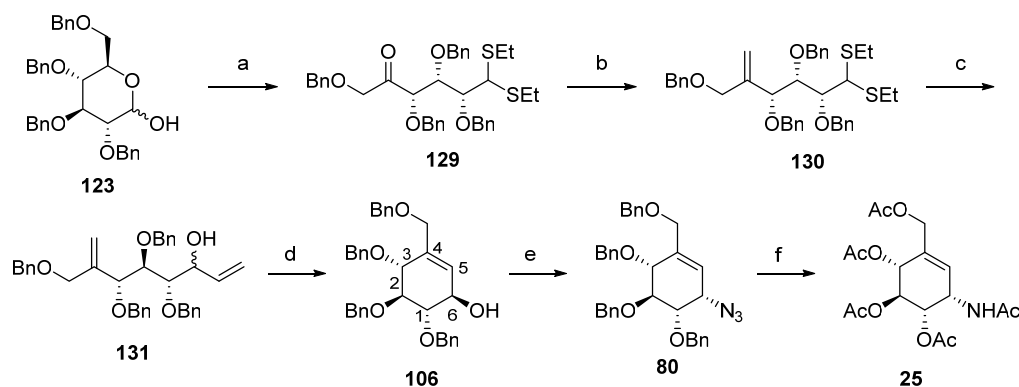
Scheme 17 Vasella's approach applying RCM reaction

得到酮 **124**, 分子中的羰基与乙烯基溴化镁加成得到二烯 **125**, 在 Grubb 催化剂催化下发生 RCM 反应得到环烯 **126**. 该路线中最高效的一步反应是利用 [3,3]- σ 迁移重排反应直接将烯丙醇转化为烯丙胺结构, 氨基甲酸酯 **127** 脱水形成酞酸酯, 重排后转为异酞酸酯中间体, 直接加入苄醇得到 Cbz 保护氨基的产物 **128**, 最后脱去保护基即可得到有效霉烯胺. 这条路线采用了 C-5 和 C-6 处的切断, 同样利用了葡萄糖中与目标产物构型一致的三个羟基, 从起始原料 **123** 到五乙酸酯 **25** 共 8 步反应, 总收率 20.4%.

2000 年之后又有三条以四苄基吡喃葡萄糖为原料经 RCM 反应的合成路线被报道, 都采用了直接在 C-4 和 C-5 处切断的策略. 2005 年, Kim 课题组^[47]从 **123** 出发 (Scheme 18), 先将其转化为二硫缩醛, 并将羟基氧化为酮羰基得到中间体 **129**, 利用 Wittig 反应转化为烯炔 **130**, 在 HgO/HgCl_2 存在的条件下, 脱去二硫缩醛保护

基, 所得到的醛基与乙烯基溴化镁加成得到 **131**. RCM 反应这一步, 与目标产物构型一致的 **106** 的收率只有 61%, 同时生成了 25% 的 6- α -异构体, 两者可以利用柱层析分离. 之后按照已有的文献[7]方法 (Scheme 14) 利用 Mitsunobu 反应引入叠氮基再还原为氨基. 整条路线从起始原料 **123** 到五乙酸酯 **25** 共 11 步反应, 总收率 14.5%.

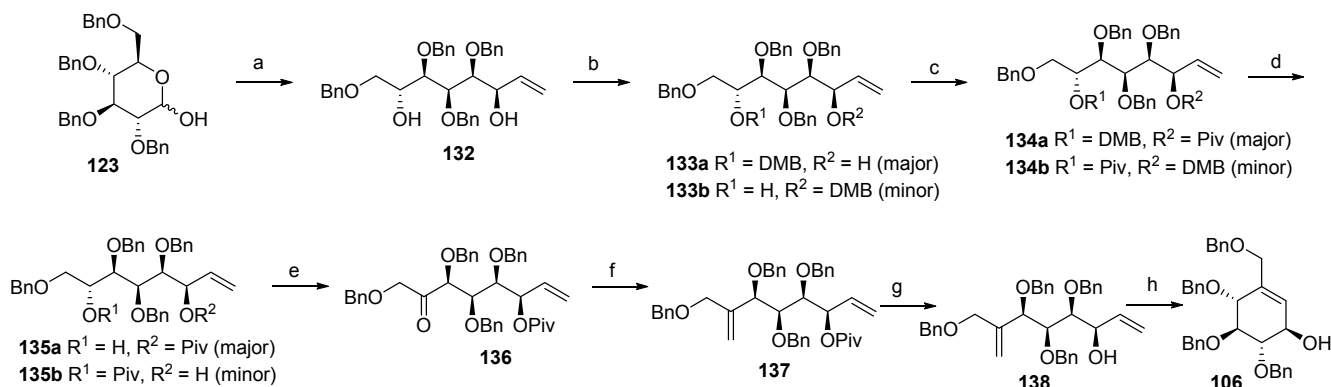
同年, Cumpstey 等^[48,49]也报道了一条相似的路线 (Scheme 19). 四苄基吡喃葡萄糖直接与乙烯基溴化镁加成, 经柱层析分离以 65% 的收率得到 **132**, 同时得到 29% 的差向异构体. 在 **132** 中烯丙醇羟基的选择性保护上遇到了一定的挑战, 最后选择了先用 DMB 保护, 以 57% 的总收率得到 **133a** 和 **133b**. 这两个产物无法用简单的柱层析分离, 继续用 Piv 保护剩下的羟基得到 **134a** 和 **134b**, 脱去保护基 DMB, 以 88% 的总收率得到 **135a** 和 **135b**, 利用 Swern 氧化将羟基转化为羰基, 经柱层析



Reagents and conditions: (a) 1) EtSH, TFA, 77%; 2) DMSO, Ac₂O, 94%; (b) PPh₃CH₃Br, *t*-BuOK, benzene, 88%; (c) 1) HgCl₂, HgO, MeCN, H₂O; 2) H₂C=CHMgBr, THF, 79% (2 steps); (d) Grubb's catalyst, DCM, 61%; (e) 1) DPPA, DBU, toluene; 2) NaN₃, 83% (2 steps); (f) 1) Ph₃P, NH₄OH, pyridine, 80%; 2) Na, NH₃ (l), THF; 3) Ac₂O, pyridine, 71% (2 steps)

图式 18 基于 RCM 反应的 Kim 路线

Scheme 18 Kim's approach applying RCM reaction



Reagents and conditions: (a) H₂C=CHMgBr, THF, 65%; (b) DMBCl, DMF, NaH, 57%, *n*(**127a**) : *n*(**127b**) = 10 : 1; (c) PivCl, pyridine, DMAP, 93% (mixture of diastereoisomers); (d) CAN, MeCN, H₂O, 74%; (e) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, DCM, 83%; (f) PPh₃CH₃Br, THF, NaHDMS, 85%; (g) MeONa, MeOH, 88%; (h) Grubbs II catalyst, toluene, 89%

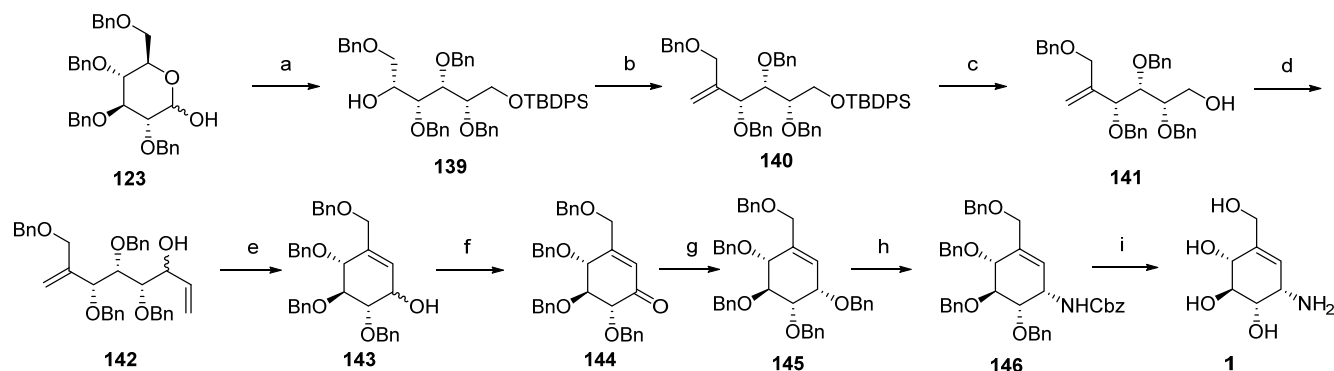
图式 19 基于 RCM 反应的 Cumpstey 路线

Scheme 19 Cumpstey's approach applying RCM reaction

分离以 81% 的收率得到主产物 **136**, 与甲基三苯基溴化磷经 Wittig 反应将羰基转为烯烃, 并脱去 Piv 保护基。双烯 **138** 在 Grubbs II 代催化剂作用下, 闭环得到 **106**, 该中间体可以根据文献[7]方法(Scheme 14)转化为有效霉烯胺, 完成了该化合物的形式合成。该文的作者对脱去 Piv 保护和 RCM 两步反应的先后顺序还进行了细致的研究, 发现先 RCM 再脱保护, 两步收率分别为 62% 和 88%, 而采用先脱保护再 RCM 时, 两步收率分别为 88% 和 89%, 这一现象也反映了 RCM 反应对双键周围基团的敏感性。整条路线从起始原料 **123** 到烯醇中间体 **106** 共 8 步反应, 总收率 14.1%。

2013 年, Jung 小组^[50]同样采用了四苄基吡喃葡萄糖, 以 RCM 反应为关键步骤实现了有效霉烯胺的全合成(Scheme 20), 新颖之处在于使用了该实验室自行开

发的苄基醚氨基化方法引入氨基。原料 **123** 直接用 LiAlH₄ 还原得到二醇, 用 TBDPS 选择性地保护伯羟基后, 经 Swern 氧化和 Wittig 反应得到端基烯烃 **140**, 再脱去伯醇保护基氧化为醛, 与乙烯基溴化镁加成得到二烯 **142**, 在 Grubbs II 代催化剂的催化下关环得到烯醇 **143**, 其中 α 和 β 两种构型的收率分别为 25% 和 60%, 两种差向异构体可以不经分离直接氧化成四苄基有效霉烯酮 **144**, 再利用大位阻的还原试剂三仲丁基硼氢化锂, 立体专一性地还原成 α -烯醇, 并用 Bn 保护新生成的羟基, 生成 **145**。最后利用氯磺酰异氰酸酯, 对烯丙位上的苄基醚进行氨基化反应, 该步反应构型保持, 这一现象可以用 S_Ni 反应的“四中心过渡态”进行解释, 产物 **146** 脱保护后得到目标产物 **1**, 共计 14 步反应, 总收率 8.2%。



Reagents and conditions: (a) 1) LiAlH_4 , THF, 98%; 2) TBDPSCI, DMAP, Et_3N , DCM, 88%; (b) 1) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , DCM; 2) MePPh_3Br , NaHMDS, THF, 82% (2 steps); (c) TBAF, THF, 92%; (d) 1) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , DCM; 2) vinylMgBr , THF, 64% (2 steps); (e) Grubbs II catalyst, DCM, 85%; (f) DMP, DCM, 87%; (g) 1) *L*-selectride, THF, 76% (>99% *de*); 2) BnBr , NaH, THF, 80%; (h) 1) chlorosulfonyl isocyanate, Na_2CO_3 , toluene; 2) Na_2SO_3 , 61% (2 steps); (i) BCl_3 , MeOH, 72%

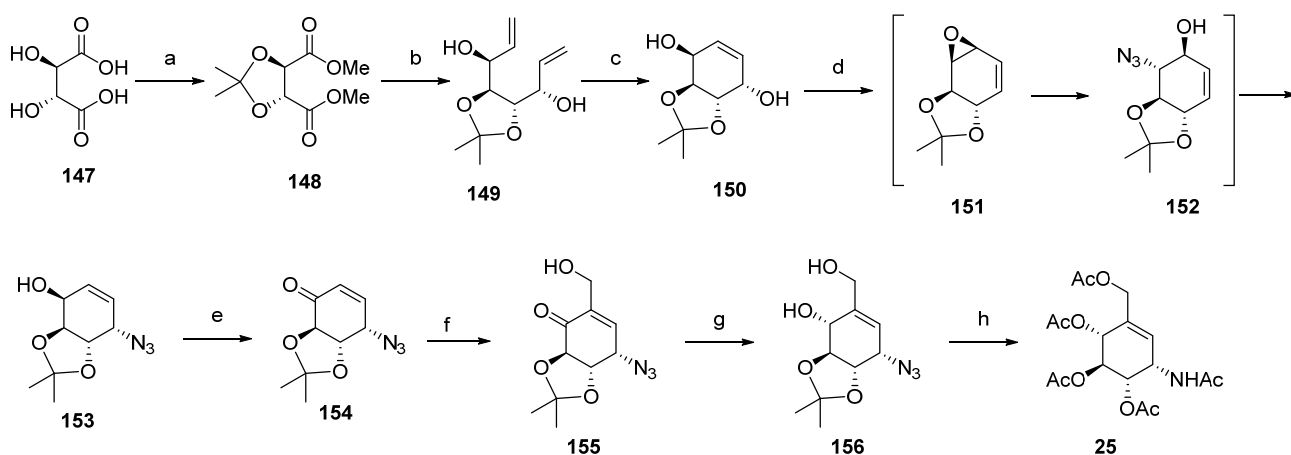
图式 20 基于 RCM 反应的 Jung 路线

Scheme 20 Jung's approach applying RCM reaction

杨图信小组^[38]也利用 RCM 反应合成了有效霉烯胺, 采用的起始原料是 C_2 -对称手性源 *L*-酒石酸 (Scheme 21). 首先将 *L*-酒石酸(147)的邻二醇结构用丙酮叉保护, 羧基则转化为甲酯, 直接与 Grignard 试剂加成得到双烯丙醇 149. 该加成反应受立体位阻的影响可以做到高非对映选择性. 149 在 Grubbs II 代催化剂作用下, 闭环得到环二醇 150, 再转化成烯丙基叠氮化物 153. 他们对这一步转化进行了细致的研究, 150 在 $\text{NaH}/\text{PhNTf}_2$ 存在的条件下, 一个羟基转化为 OTf, 再成环氧环, 形成中间体 151, 叠氮根离子进攻环氧环首先得到开环产物 152, 该化合物在较高的温度下经[3,3]- σ 迁移重排反应转为更加稳定的中间体 153. 153 中剩余的羟基用 DMP 氧化成羰基, 得到中间体 154. 经 Baylis-Hillman 反应引入羟甲基侧链后, 将导向基羰基立体选择性地还原, 叠氮基

还原成氨基后得到目标产物. 整条路线从 *L*-酒石酸到五乙酸酯 25 共 12 步反应, 总收率为 9.0%.

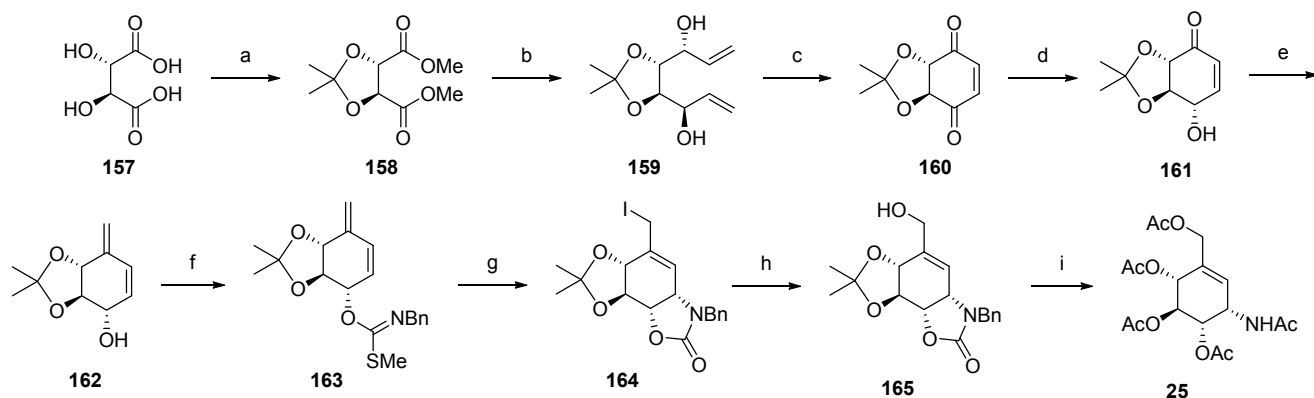
2012 年, 该小组^[51]又完成了另一条相似策略的路线 (Scheme 22), 这次以 *D*-酒石酸为原料, 同样经保护、甲酯化、加成三步反应后得到二烯 159. 经 RCM 构建出六元环后, 直接将两个羟基均氧化成羰基, 再用 $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 选择性地将其中的一个羰基还原, 同时做到了高收率和较高的非对映选择性, 得到产物 161, 另一个羰基则转化成环外双键. 之后采用了与 Danishefsky 小组^[37]的合成路线类似的策略, 使 162 依次与苄基硫代异氰酸酯和碘甲烷反应得到 163, 在 I_2 的诱导下, 立体选择性地引入了氨基, 水解、脱保护后得到目标产物. 整条路线从 *D*-酒石酸到五乙酸酯 25 共 17 步反应, 总收率为 13.4%, 高于前一条路线.



Reagents and conditions: (a) TsOH , $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2/\text{MeOH}$ ($V:V=3:1$), 83%; (b) 1) DIBAL-H; 2) $\text{ZnCl}_2/\text{H}_2\text{C}=\text{CHMgBr}$, 83% (2 steps); (c) Grubbs II, DCM, 79%; (d) 1) PhNTf_2 , NaH, DMF; 2) NaN_3 , 66% (2 steps); (e) DMP, DCM, 96%; (f) HCHO , NaHCO_3 , H_2O , imidazole, THF, 65%; (g) NaBH_4 , CeCl_3 , MeOH, 80%; (h) 1) LiAlH_4 , Et_2O ; 2) $\text{HOAc}/\text{H}_2\text{O}$ ($V:V=4:1$); 3) Ac_2O , pyridine, 50% (3 steps)

图式 21 杨图信小组基于 RCM 反应的合成路线(2009)

Scheme 21 Synthesis of (+)-valienamine via RCM reaction by Yan *et al.* in 2009



Reagents and conditions: (a) TsOH, $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2/\text{MeOH}$ ($V:V=3:1$), 83%; (b) 1) DIBAL-H, hexane; 2) $\text{ZnCl}_2/\text{H}_2\text{C}=\text{CHMgBr}$, 83% (2 steps); (c) 1) Grubbs II, DCM; 2) DMP, 82% (2 steps); (d) $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, DME/ Et_2O ($V:V=1:1$), 92% (13:1 diastereoselectivity); (e) $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{I}$, $n\text{-BuLi}$, THF, 88%; (f) 1) NaH, THF; 2) BnNCS ; 3) CH_3I , 88% (3 steps); (g) I_2 , THF, K_2CO_3 , 87%; (h) 1) NaOAc , H_2O , DMF; 2) LiOH , 83%; (i) 1) Li , NH_3 (l), THF; 2) LiOH , H_2O , EtOH ; 3) HOAc ; 4) Ac_2O , pyridine, DMAP, 46% (4 steps)

图式 22 杨图信小组基于 RCM 反应的合成路线(2012)

Scheme 22 Synthesis of (+)-valienamine via RCM reaction by Yan *et al.* in 2012

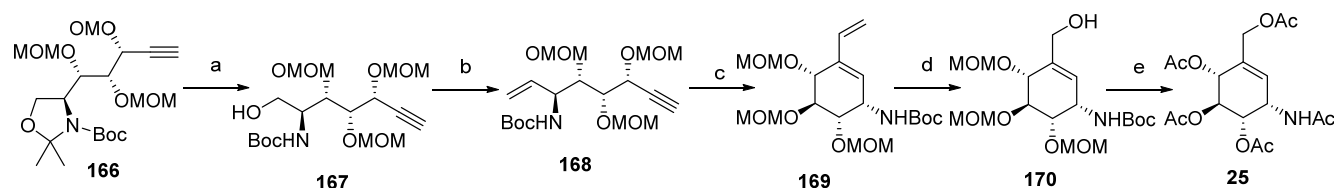
2.7 经 RCEM 反应构建六元碳环

除了烯烃复分解反应, 烯炔复分解反应也已被用于六元碳环的构建中, RCEM 在形式上完成了 $\text{C}=\text{C}$ 键的断裂以及 $\text{C}\equiv\text{C}$ 键的重组, 生成新的 1,3-二烯类化合物. 2009 年, Krishna 等^[52]报道了以 *L*-丝氨酸为原料、以 RCEM 为关键步骤的合成路线(Scheme 23). 从 *L*-丝氨酸出发经多步反应制得端基炔化合物 166 起始, 解开丙酮叉保护, 伯羟基经 Swern 氧化转化成醛, 直接经 Wittig 反应转化为端基烯炔. 在 Grubbs II 代催化剂作用下, 烯炔 168 关环生成共轭烯炔 169, 经双羟基化-二醇裂解-醛基还原串联反应即可将环外的双键转化为羟甲基, 最后脱保护得到目标产物 1. 整条路线从起始原料 166 到五乙酸酯 25 共 9 步反应, 总收率为 23.5%. 该路线以 *L*-

丝氨酸作为手性砌块, 与李援朝小组采用的 Garner 醛砌块(Scheme 16)有一定的相似之处.

3 结语

自 1972 年首次分离得到有效霉烯胺^[5], 已过去四十余年, 多个实验室已经先后开发了二十多条有效霉烯胺的全合成路线, 这些路线具有很强的原创性和启发性. 从全合成的角度分析, 有效霉烯胺属于结构并非十分复杂, 生物合成途径研究透彻的分子, 但考虑到其在医药工业中一直保持较大的需求量, 设计并实现高效率、高收率、低污染、低成本的化学合成路线, 从而与现有的生物发酵法形成互补, 具有明显的经济效益和长远的社会效益.



Reagents and conditions: (a) $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, MeCN, 92%; (b) 1) COCl_2 , DMSO, Et_3N ; 2) $\text{Me}^+\text{PPh}_3\text{I}^-$, $t\text{-BuOK}$, THF, 64% (2 steps); (c) Grubbs II, ethylene atmosphere, toluene, 92%; (d) 1) OsO_4 , NMMO; 2) NaIO_4 , MeOH, H_2O ; 3) NaBH_4 , MeOH, 62% (3 steps); (e) 1) TFA, DCM; 2) Ac_2O , pyridine, DMAP, DCM, 70% (2 steps)

图式 23 基于 RCEM 反应的 Krishna 路线

Scheme 23 Krishna's approach applying RCEM reaction

References

- [1] Delgado, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3893.
- [2] Diaz, L.; Delgado, A. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 2393.
- [3] Arjona, O.; Gómez, A. M.; López, J. C.; Plumet, J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1919.
- [4] Mahmud, T. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 137.
- [5] Kameda, Y.; Horii, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 1972, 746.
- [6] Kamiya, K.; Wada, Y.; Horii, S.; Nishikawa, M. *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 317.
- [7] Fukase, H.; Horii, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3651.
- [8] Chen, X. L.; Zheng, Y. G.; Shen, Y. C. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 109.
- [9] Chen, X. L.; Fan, Y. X.; Zheng, Y. G.; Shen, Y. C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1955.

- [10] Fukuhara, K.; Murai, H.; Murao, S. *Agric. Biol. Chem.* **1982**, *46*, 2021.
- [11] Truscheit, E.; Frommer, W.; Junge, B.; Müller, L.; Schmidt, D. D.; Wingender, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 744.
- [12] Kameda, Y.; Asano, N.; Yoshikawa, M.; Matsui, K. *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 1575.
- [13] Kameda, Y.; Asano, N.; Yoshikawa, M.; Takeuchi, M.; Yamaguchi, T.; Matsui, K.; Horii, S.; Fukase, H. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1301.
- [14] Horii, S.; Fukase, H.; Kameda, Y. *Carbohydr. Res.* **1985**, *140*, 185.
- [15] Ji, L.; Zhang, D.-F.; Zhao, Q.; Hu, S.-M.; Qian, C.; Chen, X.-Z. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7031.
- [16] Tanaka, K. S.; Winters, G. C.; Batchelor, R. J.; Einstein, F. W.; Bennet, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 998.
- [17] Wang, Y.; Bennet, A. J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1731.
- [18] Horii, S.; Iwasa, T.; Kameda, Y. *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 57.
- [19] Berecibar, A.; Grandjean, C.; Siriwardena, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 779.
- [20] Ji, L.; Zhou, G.-Q.; Qian, C.; Chen, X.-Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3622.
- [21] Paulsen, H.; Heiker, F. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 904.
- [22] Knapp, S.; Naughton, A. B. J.; Dhar, T. G. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1025.
- [23] Shing, T. K.; Li, T. Y.; Kok, S. H.-L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1941.
- [24] Kok, S. H.-L.; Lee, C. C.; Shing, T. K. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7184.
- [25] Mondal, S.; Prathap, A.; Sureshan, K. M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7690.
- [26] Nie, L.-D.; Shi, X.-X.; Ko, K. H.; Lu, W.-D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3970.
- [27] Quan, N.; Nie, L.; Shi, X.; Zhu, R.; Lü, X. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 2759.
- [28] Quan, N.; Nie, L. D.; Zhu, R. H.; Shi, X. X.; Ding, W.; Lu, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6389.
- [29] Ding, W.; Yu, J. P.; Shi, X. X.; Nie, L. D.; Quan, N.; Li, F. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 1037.
- [30] Ogawa, S.; Toyokuni, T.; Suami, T. *Chem. Lett.* **1980**, *9*, 713.
- [31] Toyokuni, T.; Ogawa, S.; Suami, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 1161.
- [32] Ogawa, S.; Shibata, Y.; Nose, T.; Suami, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 3387.
- [33] Trost, B. M.; Chupak, L. S.; Lubbers, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1732.
- [34] Trost, B. M. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1.
- [35] Schmidt, R. R.; Köhn, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 482.
- [36] Nicotra, F.; Panza, L.; Ronchetti, F.; Russo, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1989**, *119*, 577.
- [37] Park, T. K.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2667.
- [38] Chang, Y.-K.; Lo, H.-J.; Yan, T.-H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4278.
- [39] Yoshikawa, M.; Cha, B. C.; Nakae, T.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 3714.
- [40] Yoshikawa, M.; Cha, B. C.; Okaichi, Y.; Takinami, Y.; Yokokawa, Y.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 4236.
- [41] Shing, T. K.; Chen, Y.; Ng, W. *Synlett* **2011**, 1318.
- [42] Shing, T. K. M.; Chen, Y.; Ng, W.-L. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6001.
- [43] Tatsuta, K.; Mukai, H.; Takahashi, M. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 430.
- [44] Zhou, B.; Luo, Z.; Lin, S.; Li, Y. C. *Synlett* **2012**, 913.
- [45] Plumet, J.; Gomez, A. M.; Lopez, J. C. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2007**, *4*, 201.
- [46] Kapferer, P.; Sarabia, F.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 645.
- [47] Chang, Y.-K.; Lee, B.-Y.; Kim, D. J.; Lee, G. S.; Jeon, H. B.; Kim, K. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3299.
- [48] Cumpstey, I. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6257.
- [49] Cumpstey, I.; Gehrke, S.; Erfan, S.; Cribiu, R. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 1675.
- [50] Li, Q. R.; Kim, S. I.; Park, S. J.; Yang, H. R.; Baek, A. R.; Kim, I. S.; Jung, Y. H. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10384.
- [51] Lo, H.-J.; Chen, C.-Y.; Zheng, W.-L.; Yeh, S.-M.; Yan, T.-H. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2780.
- [52] Krishna, P. R.; Reddy, P. S. *Synlett* **2009**, 209.

(Qin, X.)