

目 录

第一章 绪论	1
一、药用的天然产物	1
二、中国的天然产物研究	3
三、天然产物的生物合成途径	5
四、天然产物合成、结构修饰和改造——新药创新的重要途径	14
五、天然产物全合成——化学合成领域最具挑战性的探索	18
参考文献	20
第二章 醌类	21
第一节 苯醌	21
一、天然的重要苯醌类化合物	21
二、泛醌(辅酶Q)的全合成	21
三、辅酶Q的生物合成	23
第二节 萘醌	24
一、重要的萘醌类化合物	24
二、紫草素及其衍生物的合成	25
三、紫草素的生物合成	33
第三节 蒽醌	34
一、天然存在的主要蒽醌类化合物	35
二、蒽醌类化合物的合成	35
三、醌类化合物的生物合成途径	39
参考文献	40
第三章 黄酮	42
第一节 概论	42
一、黄酮类化合物的基本结构与分类	42
二、黄酮及黄烷类化合物的生物学活性	43
三、黄酮类化合物的合成通法	44
第二节 查尔酮的合成	44
一、甘草查尔酮的全合成	45
二、2'-羟基查尔酮的合成	45
第三节 黄酮、黄酮醇及双黄酮的合成	46
一、黄酮及黄酮醇的合成	46
二、双黄酮的合成	48
第四节 异黄酮的合成	51
第五节 二氢黄酮、二氢黄酮醇及黄烷的合成	54

一、二氢黄酮的合成	54
二、二氢黄酮醇的合成	54
三、黄烷醇的合成	56
第六节 黄酮的生物合成	59
参考文献	60
第四章 木脂体	62
第一节 木脂体的分类及天然的重要木脂体类化合物	62
一、木脂素类	62
二、新木脂素类	65
第二节 芳基四氢萜类(鬼臼木脂素)的合成	67
一、外消旋鬼臼木脂素类及其衍生物的合成	67
二、不对称合成	73
三、鬼臼脂素衍生物的合成	78
第三节 联苯环辛烯类化合物(五味子素)的合成	80
一、酮缩合法	80
二、由1,4-二酮合成	81
三、由菲的衍生物合成	82
四、由联苯双酯合成	83
五、不对称合成	84
第四节 其他木脂素类化合物的合成	87
一、二芳基丁烷类	87
二、芳基萜类	88
第五节 新木脂素类化合物的合成	89
一、黄酮木脂体(水飞蓟素类)的合成	89
二、其他新木脂素类化合物的合成	92
参考文献	96
第五章 生物碱	98
第一节 异喹啉类生物碱	100
一、异喹啉类生物碱的结构及重要天然化合物	100
二、异喹啉类生物碱全合成	102
三、异喹啉类生物碱生物合成	111
第二节 喹啉类生物碱	113
一、喹啉类生物碱的结构及重要天然化合物	113
二、喹啉类生物碱全合成	113
第三节 吲哚类生物碱	116
一、吲哚类生物碱的结构及重要天然化合物	116
二、吲哚类生物碱全合成	117
第四节 萜类生物碱	128
一、萜类生物碱结构及重要天然化合物	128
二、石斛碱全合成	129

第五节 其他天然生物碱	133
一、其他重要的天然生物碱	133
二、石杉碱甲的全合成	134
三、manzamine A 的全合成	138
参考文献	140
第六章 萜类化合物的全合成	143
第一节 概述	143
一、萜类的生物合成	143
二、萜类的分类和结构特征	144
第二节 单萜的合成和结构转化	146
一、单萜的结构转化	146
二、薄荷醇的全合成	146
第三节 倍半萜的合成	147
一、青蒿素衍生物的合成	148
二、性激素 periplanone B 的合成	148
三、isocomene 的合成	152
四、 $\Delta^9(12)$ -capnellene 的合成	154
第四节 二萜的全合成	156
一、scopadulcic acid B 的合成	156
二、(+)-acetoxycrenulide 的合成	159
第五节 三萜的全合成	162
参考文献	166
第七章 甾体	168
第一节 甾体的结构和名称	168
一、基本结构	168
二、常见甾体结构的名称	168
第二节 甾体的分类及重要的甾体化合物	169
一、甾醇类	169
二、甾体皂苷类	170
三、强心苷类	170
四、胆汁酸和甾体激素类	171
第三节 甾体化合物的合成	172
一、全合成研究	172
二、甾体化合物的半合成	184
三、甾体化合物的生物合成	188
参考文献	188
第八章 维生素	190
第一节 脂溶性维生素	190
一、维生素 A	190
二、维生素 E	192

三、维生素 K	193
第二节 水溶性维生素	195
一、维生素 B ₁	195
二、维生素 B ₆	197
三、d-生物素	198
参考文献	200
第九章 抗生素	201
第一节 青霉素类	201
一、重要的天然青霉素类化合物	201
二、青霉素 V 的合成	202
第二节 青霉烯类	205
一、重要的天然青霉烯类化合物	205
二、硫霉素的合成	206
第三节 大环内酯类	209
一、重要的天然大环内酯类化合物	209
二、红霉内酯 B 的合成	211
第四节 其他类型的抗生素	216
一、重要的其他天然抗生素	216
二、麦考酚酸的合成	218
参考文献	221
第十章 氨基酸和蛋白质	223
第一节 氨基酸和蛋白质	223
一、氨基酸	223
二、多肽和蛋白质	224
第二节 氨基酸的化学合成	225
一、手性烯醇式	226
二、异硫氰酸盐	226
三、不对称催化加氢	227
四、硼酸酯法	227
第三节 多肽的化学合成	228
一、液相多肽合成	228
二、固相多肽合成	230
第四节 多肽及蛋白质的结构确定	231
一、蛋白质的纯度	231
二、多肽图	232
三、多肽测序方法	232
四、多肽排列和数据库	233
五、蛋白质测序分析仪	233
第五节 多肽类似物	233
一、氨基 N 的甲基化	233

二、 α -碳上氢原子的烷基取代	233
三、Peptoids	233
四、多肽类药物设计	234
五、天然多肽	235
参考文献	235
第十一章 核苷、核酸及它们的衍生物	237
第一节 核酸	237
一、总论	237
二、DNA 和 RNA 的结构	237
第二节 DNA/RNA 及其衍生物的化学合成	241
一、磷酸三酯方法	241
二、氨基磷酸酯法	243
三、 <i>H</i> -磷酸酯方法	244
四、DNA 合成中的保护基	245
五、DNA 的固相合成	246
第三节 核苷分子及其衍生物的合成	248
一、配糖键的形成	249
二、由 C_1 取代的糖基合成核苷分子	252
参考文献	258
中文索引	260
英文索引	271

第一章 绪 论

一、药用的天然产物^[1,2]

天然产物是指来自自然的动物、植物、矿物和微生物中的化学物质，许多天然产物具有各种生物学活性。人类从远古时代开始就知道利用天然动植物作为药物预防和治疗疾病，中医药的发展已有 2000 多年的历史，天然产物化学成分研究也有 100 多年的历史。据统计，目前临床应用的药物中，有一半左右来自天然产物或其衍生物。这些药物包括植物的有效成分、动物脏器提取物、人体自身生理活性物质、微生物次级代谢产物、海洋生物活性分子及它们的衍生物。经过 100 多年的研究，许多天然产物的生物活性成分已被分离、鉴定。从化学结构分类，这些成分主要包括如下。

1. 生物碱

生物碱是一类含氮的碱性有机物质，这类成分一般都具有很强的生物学活性，重要的生物碱如吗啡、可待因（镇痛、镇咳，含于阿片）、奎宁（抗疟，含于金鸡纳皮）、咖啡因（中枢兴奋，含于茶叶、咖啡）、阿托品（胃肠解痉，含于颠茄、白曼陀罗等）、山莨菪碱（抗胆碱，含于唐古特莨菪）、麻黄碱（平喘，含于麻黄）、可卡因（麻醉，含于古柯叶）、毛果芸香碱（收缩平滑肌、缩瞳，含于毛果芸香叶）、麦角新碱、小檗碱（抗菌，含于黄连、黄柏、三颗针等）、延胡索乙素（镇痛，含于元胡）、汉防己甲素（肌松，含于粉防己）、麦角碱（用于偏头痛，含于麦角菌）、利血平（降血压，含于萝芙木）、川芎嗪（缺血性脑血管病）、石杉碱甲（抗早老性痴呆，含于千层塔）、三尖杉酯碱（抗肿瘤，含于三尖杉、海南粗榧）等。

2. 萜类

萜类为具有 $(C_5H_8)_n$ 通式、由异戊二烯单位构成的化合物以及其含氧与饱和程度不等的衍生物。根据分子含异戊二烯单位的数量，分为单萜、倍半萜、二萜、三萜等。中药中的一些挥发油、树脂、苦味素、色素等成分，大多属于萜类或含萜类成分。如薄荷醇（单环单萜，镇痛、止痒、防腐，含于薄荷油中）、龙脑（双环单萜，清凉剂，含于龙脑树渗出物、艾纳香全草）、青蒿素（单环倍半萜，抗疟，含于青蒿）、山道年（双环倍半萜，驱蛔虫，含于山道年草或刺蒿）、维生素 A（单环二萜，用于维生素 A 缺乏症、干眼病，含于鱼肝中）、穿心莲内酯（双环二萜，抗菌、抗炎，含于穿心莲）、丹参酮（三环二萜，活血化瘀，含于丹参根）、紫杉醇（三环二萜，抗肿瘤，含于东北红豆杉）、海南粗榧内酯（四环二萜，抗肿瘤，含于海南粗榧）、甜菊苷（四环二萜，甜味剂，含于甜菊），三萜皂苷为一大类皂苷类化合物，具有各种生物学活性，如人参皂苷、柴胡皂苷、商陆皂苷等。

3. 黄酮

黄酮为广泛存在于植物界中的一类黄色素，大都与糖类结合为苷状结构存在。多具有降血脂、扩张冠脉、降低血管脆性、抗菌、抗炎、镇咳、祛痰、调节内分泌等作用。在银杏、毛冬青、黄芩、陈皮、枳实、紫菀、满山红、紫花杜鹃、小叶枇杷、芫花、槐米、蒲黄、葛根及多数豆科植物的果实、茎叶中富含，如银杏黄酮（降血脂、扩张冠脉，含于银杏叶）、芦丁（维生素 P 样作用，含于槐米）、黄芩苷、黄芩素（抗菌，含于黄芩、汉黄芩）、百蕊草素（抗炎，

含于百蕊草)、水飞蓟素(黄酮木质素, 抗肝炎, 含于水飞蓟)、山柰二氢素(二氢黄酮醇, 抗菌、抗病毒, 含于山柰树心材中)、大豆苷元(异黄酮, 雌激素调节, 含于大豆、葛根等)、金雀异黄酮(异黄酮, 抗肿瘤, 含于染料木黄)等。

4. 内酯和香豆素

内酯属含氧的杂环化合物。香豆素系邻羟基桂皮酸的内酯, 为内酯中的一大类, 单独存在或与糖结合成苷, 可有镇咳、祛痰、平喘、抑菌、扩张血管、抗辐射等作用, 含于秦皮、矮地茶、补骨脂、蛇床子、白芷、前胡等。其他内酯含于穿心莲、白头翁、当归等, 有抑菌、解痉等作用。

5. 醌类

醌类为一类含醌结构的化合物, 主要有苯醌、萘醌和蒽醌, 具有各种生物学活性, 如泛醌为苯醌衍生物, 是细胞内呼吸起重要作用的辅酶(存在于细菌、高等植物、昆虫及哺乳动物中)。其他常见的醌类化合物还有维生素 K(萘醌, 具有促进血液凝固的作用, 含于多种植物中)、紫草素(萘醌, 抗菌、抗炎、抗肿瘤, 含于紫草)、大黄素(蒽醌, 泻下, 含于大黄)。

6. 木脂素

木脂素多存在于植物的木部和树脂中, 多数为游离状态, 也有一些结合成苷。五味子、细辛、红花、连翘、牛蒡子含此成分, 如鬼臼毒素(抗癌, 含于鬼臼、八角莲)、五味子素(保肝, 含于五味子果实)、顺异扁柏脂素(磷酸二酯酶抑制剂, 含于扁柏)。

7. 苷

苷(配糖体)是糖或糖的衍生物与称为苷元(配基)的非糖部分通过苷键连接而成的化合物。苷的共性在于都含有糖部分, 而苷元几乎包括各种类型的天然成分。

8. 多糖

多糖由多个单糖(少则几个, 多则几千个)通过苷键连接而成, 含于多种植物特别是菌类植物中, 许多植物多糖具有免疫增强作用, 如灵芝多糖、香菇多糖、黄芪多糖、人参多糖、牛膝多糖等, 有些具有明显的抗肿瘤作用。

9. 甾体

甾体为具有环戊烷并多氢菲结构的化合物, 广泛分布于动植物体中。植物中存在的甾体包括植物甾醇、甾体皂苷及强心苷等。动物中存在的甾体包括胆固醇、胆酸及甾体激素等。甾体化合物具有广泛的生物学活性, 许多甾体化合物已成为临床常用的药物, 如洋地黄毒苷(强心苷, 增强心肌收缩, 含于洋地黄)、可的松(糖皮质激素, 抗炎, 含于肾上腺皮质)、醛固酮(盐皮质激素, 利尿, 含于肾上腺皮质)、雌二醇、睾酮、黄体酮(性激素, 含于性腺)等。

10. 蛋白质、多肽

蛋白质、多肽由多个氨基酸通过肽键连接而成, 多为生理活性物质, 可通过各种动物脏器提取、人工合成、生物工程方法制取, 成为目前迅速发展的一类生物药。胰岛素(降血糖)、降钙素(抗骨质疏松)、脑啡肽(镇痛)、松果体素(催眠)、胃蛋白酶(助消化)、生长激素(促生长)、神经生长因子(神经损伤)、干扰素、白介素(抗肿瘤)、粒细胞集落刺激因子(抗白血病)、促红细胞生成素(抗贫血)、纤维蛋白溶酶原激活剂(抗血栓)、凝血因子Ⅷ(抗血友病)等。

11. 抗生素

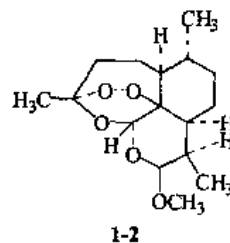
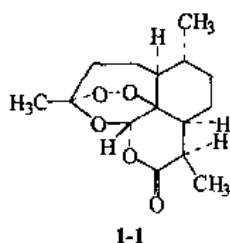
抗生素为微生物的代谢产物, 对其他病原微生物具有抑制作用, 有的抗生素还具有抗病毒、抗肿瘤作用, 从结构上可分为 β -内酰胺类(青霉素、头孢菌素等)、大环内酯类(红霉素、螺旋霉素、麦迪霉素等)、氯霉素类(氯霉素等)、四环素类(四环素、土霉素等)、氨基糖苷类(链霉素、卡那霉素等)、多肽类(多黏菌素 B、环孢素等)、其他类(林可霉素、磷霉素等)。

二、中国的天然产物研究^[3]

中国地域辽阔，动物、植物、微生物资源十分丰富，中药应用在中国有 2000 多年的历史，从神农尝百草到李时珍的《本草纲目》，古代的中药研究取得了辉煌成就，为世界医药学的发展做出了巨大的贡献，为我们留下了非常宝贵的遗产。近二三十年来，中国的天然产物化学研究得到长足的发展，取得了令世人瞩目的成就，这无疑也得益于传统中医药学的深厚底蕴。

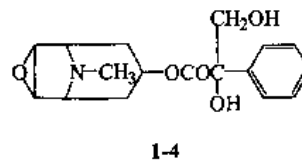
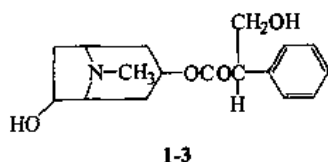
1. 抗疟药青蒿素

疟疾是一种常见病，在中国还是一种古老的疾病，早在公元 12 世纪就有记载。20 世纪 60 年代越战时期，疟疾大肆流行，中国科技工作者开展了从中草药中筛选抗疟药的大规模研究。1972 年中国中医研究院中药研究所屠呦呦等从中药青蒿中分离得到抗疟有效单体，命名为青蒿素(1-1)。1974 年，中国科学院有机化学研究所测定了青蒿素的结构和绝对构型，用光化学反应全合成了青蒿素，并合成了一些青蒿素的衍生物。中国科学院上海药物研究所的研究人员对青蒿素进行了结构改造，合成了酯类、醚类、碳酸酯类衍生物，抗疟活性高于青蒿素，其中，蒿甲醚(1-2)不仅保持了青蒿素原有的高效、速效、低毒的特点，在治疗抗氯喹恶性疟和凶险型疟疾方面具有确切疗效，且复发率低于青蒿素。蒿甲醚是中国第一个被国际公认的化学药物，已被世界卫生组织列为治疗凶险型疟疾的首选药。1995 年载入国际药典。



2. 解痉药山莨菪碱

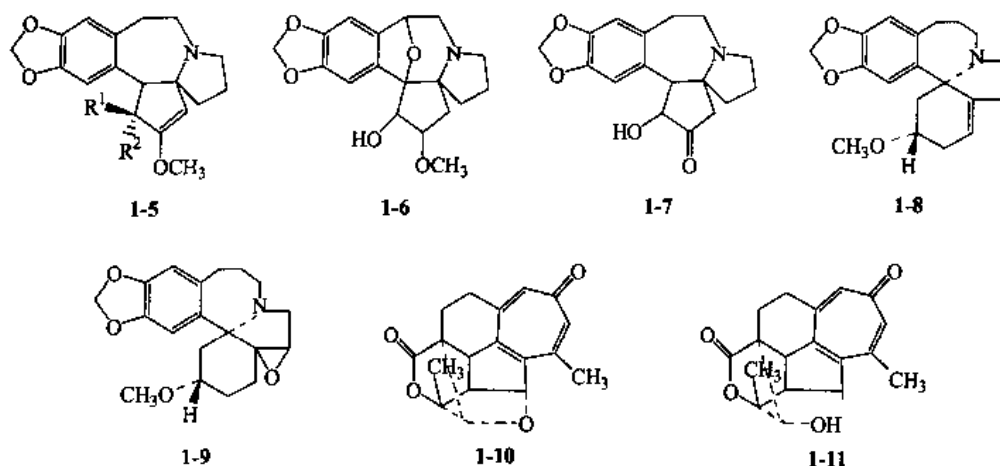
青藏高原地区民间有使用唐古特山莨菪治疗各种疼痛的经验，但如用量过大，便会出现阿托品样中毒的副作用。据此，中国医学科学院药物研究所的研究人员从该植物地上部分分离出两种新的阿托品类生物碱——山莨菪碱(1-3)和樟柳碱(1-4)。山莨菪碱的化学结构与阿托品相似，只是托品环上多一个羟基；樟柳碱的结构与东莨菪碱相似，只是侧链上多一个羟基。山莨菪碱的中枢作用为阿托品的 1/20~1/6；樟柳碱的中枢作用比东莨菪碱弱，而与阿托品相近。山莨菪碱和樟柳碱的解平滑肌痉挛作用与阿托品相当，但抑制唾液分泌及扩瞳作用则比阿托品弱。山莨菪碱和樟柳碱已人工合成成功，前者已应用于临床。



3. 抗癌药三尖杉酯碱

1972 年，美国 Powell 报道三尖杉酯类生物碱有抗肿瘤活性，但未见详细药理和临床资料。中国医学科学院药物研究所与解放军 187 医院协作，从海南岛特产的三尖杉科植物海南粗榧的树皮中分离出 14 个生物碱，鉴定了其中 12 个结构，分别属于三尖杉酯类(1-5)、氧桥三尖杉碱(1-6)、脱甲基三尖杉碱(1-7)和高刺桐碱类 3-表西哈灭里辛碱(1-8)及其衍生物(1-9)。(1-9)是一种新生物碱。另外，从海南粗榧中分出的两种非生物碱，命名为海南粗榧内酯(1-10)及海南粗榧

内酯醇(1-11)。前者对多种动物肿瘤和病毒有明显抑制作用。三尖杉酯碱在植物中含量很低。该所进行了三尖杉酯碱和高三尖杉酯碱的半合成及三尖杉酯碱的全合成研究并获得成功。



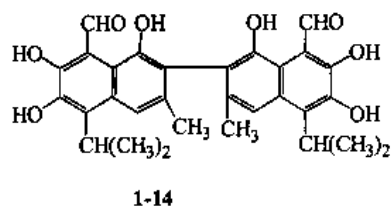
4. 抗癌药靛玉红

青黛治疗慢性粒细胞白血病有一定疗效，但服用量大，有腹痛、腹泻甚至血便等副作用。中国医学科学院血液学研究所等单位从青黛中分离出靛玉红(1-12)并证明它是抗癌活性成分。成都中医学院和北京染料厂等单位利用靛蓝和合成靛蓝的中间体吡啶酚钾盐为原料，经两步反应获得该药。中国医学科学院药物研究所合成了一系列衍生物，从中找到甲异靛(methylisoidigotin, 1-13)，其抑制动物白血病的作用明显强于靛玉红，对胃肠道的刺激作用则明显小于靛玉红，临床疗效也优于靛玉红。



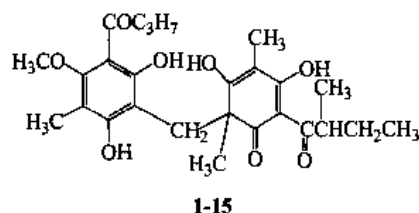
5. 抗生育药棉酚

中国研究男性节育药始于 20 世纪 60 年代。湖北某些地区曾发现农民因长期食用生棉籽油而引起烧热症，并造成有些男性不育。据此，中国科技人员研究发现粗棉籽油中抗生育有效成分为棉酚(1-14)。其后，国内许多单位相继开展了棉酚抗生育药理、体内代谢、毒理和临床研究。同时，还进行了棉酚衍生物的合成和抗生育作用的筛选。经国内多家医院临床研究证明，棉酚是一个安全有效的男性抗生育药。



6. 抗绦虫药鹤草酚

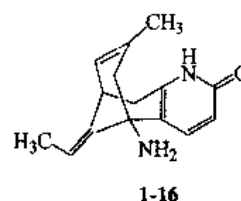
抚顺市第四医院用仙鹤草治疗猪肉绦虫和牛肉绦虫取得良好效果。沈阳药科大学从其根芽中分离出鹤草酚(1-15)单体，驱绦虫效果好于临床应用的驱绦虫药灭绦灵及硫双二氯酚。其后，确证了鹤草酚的结构，该结构中的 α -甲基丁酰基侧链在天然的双环酰基间苯三酚类衍生物中尚未见到，同时，结构中的桥头甲基的存在与已知的该类型化合物不同。此外，双环酰基间苯三酚



类，目前所知只限于以蕨类为主的几种植物中有，而从蔷薇科的龙牙草中分离得到该类成分还未见报道。

7. 抗老年性痴呆药石杉碱甲

20 世纪 70 年代，中国科学院上海药物研究所唐希灿院士在浙江西部山区的一次野外调查中发现一种民间治疗跌打损伤的草药蛇足石杉，对此种草药的进一步研究中他们发现了一种结构新颖的胆碱酯酶抑制剂——石杉碱甲(1-16)。该药最初被用于治疗重症肌无力和小儿麻痹症等疾病，1996 年被成功地开发成治疗老年性痴呆的新药。大量实验研究证明，石杉碱甲治疗老年性痴呆的效果优于国外同类药物，因此引起国际学术界的高度重视。围绕石杉碱甲这个课题，药物研究所组织了植物化学、合成化学、计算机辅助药物设计、神经药理学和毒理学等多学科进行综合研究。他们从蛇足石杉中分离出 62 个生物碱，系统地研究了石杉碱甲的药理作用，在国际上首先完成了外消旋石杉碱甲及石杉碱乙的全合成，并完成了右旋石杉碱甲的手性合成，其收率和光学纯度均超过国外同类研究。



近年来，国内外许多实验室对石杉碱甲进行了大量的结构改造和构效关系研究，合成和筛选了数以千计的石杉碱甲类似物，试图寻找疗效更好、毒性更低的新药。朱大元课题组的研究取得突破性进展，他们利用中国的石杉资源优势，从近百个半合成衍生物中发现了新化合物希普林对脑内乙酰胆碱酯酶的选择性、改善学习记忆的效果、生物利用度、毒性评价等指标均优于临床应用的石杉碱甲、他克林等药物，有很好的开发应用前景。已获得多项国际和国内专利。在国内已被批准进入临床研究，在欧洲已进入二期临床研究。

中国多年新药研发的实践证明，以天然产物为先导，开发有自主知识产权的新药在中国最可能取得突破，也最具发展潜力。

三、天然产物的生物合成途径^[4]

天然产物的结构多种多样，但却存在许多必然的联系，了解它们的起源、生物合成途径及它们之间的联系，对于天然产物的分类、结构研究及全合成路线的设计都是非常重要的。

(一) 初级代谢及次级代谢

图 1-1 概括了植物体内的物质代谢和生物合成过程。绿色植物及藻类因为含有叶绿素，可以通过光合作用将二氧化碳及水合成为糖类，并放出氧气。生成的糖则进一步通过不同途径代谢，产生三磷酸腺苷(ATP)及辅酶 I(NADPH)等维持植物机体生命活动不可缺少的物质，以及丙酮酸(pyruvic acid)、磷酸烯醇丙酮酸(PEP)、赤藓糖-4-磷酸(erythrose-4-phosphate)、核糖等。核糖为合成核酸的重要原料；磷酸烯醇丙酮酸与赤藓糖-4-磷酸可进一步合成莽草酸(shikimic acid)；而丙酮酸经过氧化、脱羧后生成乙酰辅酶 A(acetyl CoA)，再进入三羧酸(TCA)循环系中，生成一系列的有机酸及丙二酸单酰辅酶 A(malonyl CoA，为合成脂质的重要原料)等，并通过固氮反应得到一系列的氨基酸(为合成肽及蛋白质的重要原料)。上述过程因为对维持植物生命活动来说是不可缺少的过程，且几乎存在于所有的绿色植物中，故习惯上称之为初级代谢过程。糖、蛋白质、脂质、核酸等这些对植物机体生命活动来说不可缺少的物质，则称之为初级代谢产物(primary metabolites)。在特定条件下，一些重要的初级代谢产物，如乙酰辅酶 A、丙二酸单酰辅酶 A、莽草酸及一些氨基酸等，作为原料或前体，又进一步经历不同的代谢过程，生成如生物碱、萜类等化合物。后一过程因为并非在所有植物中都能发生，对维持植物生命活动来说又不起重要作用，故称之为次级代谢过程。生物碱、萜类等化合物则称之

为次级代谢产物 (secondary metabolites)。植物中的次级代谢产物，因结构富于变化，瑰丽多彩，其中不少又具有明显的生理活性，自然成为天然药物化学的主要研究对象。

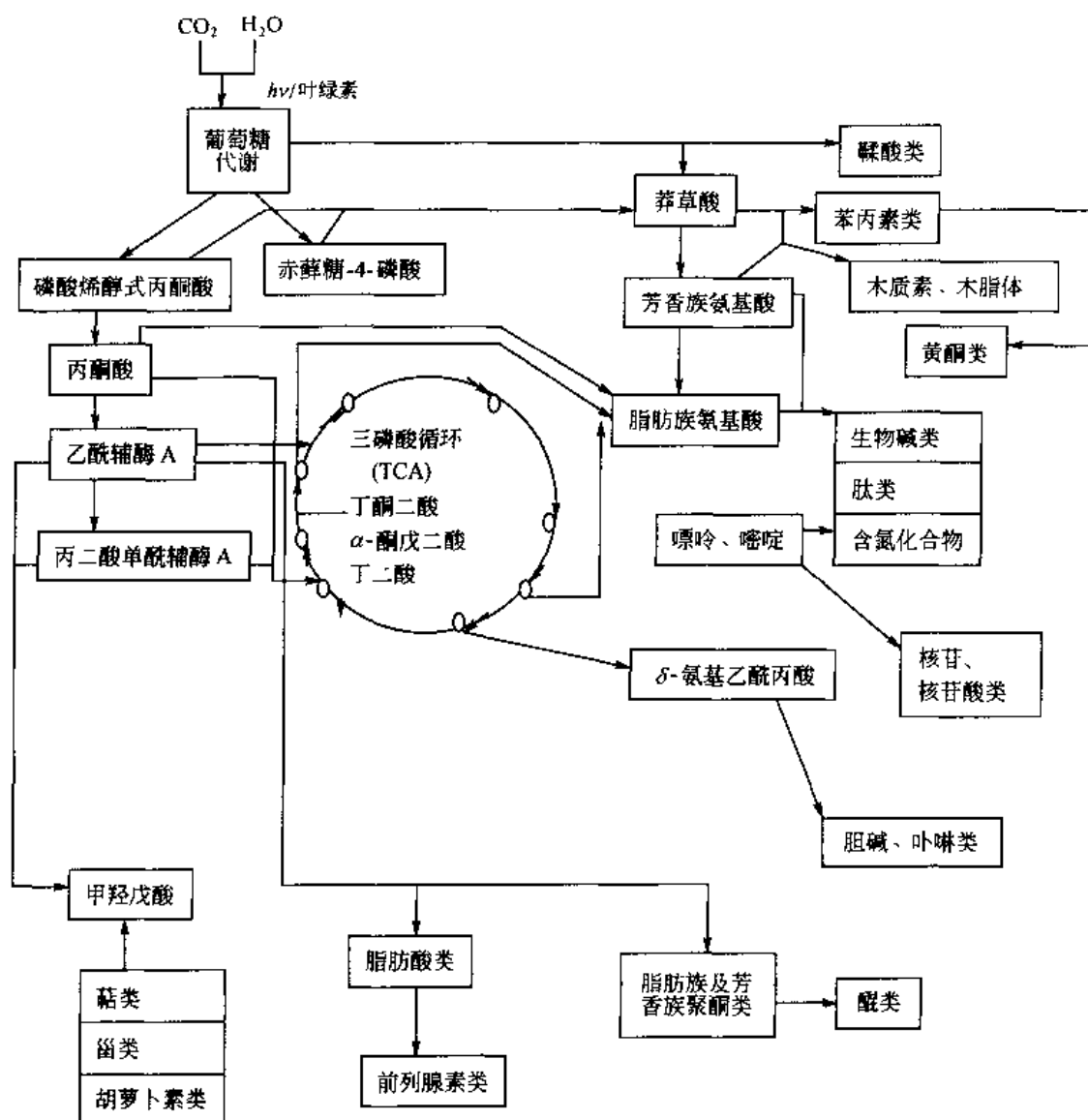


图 1-1 植物体内的物质代谢和生物合成过程

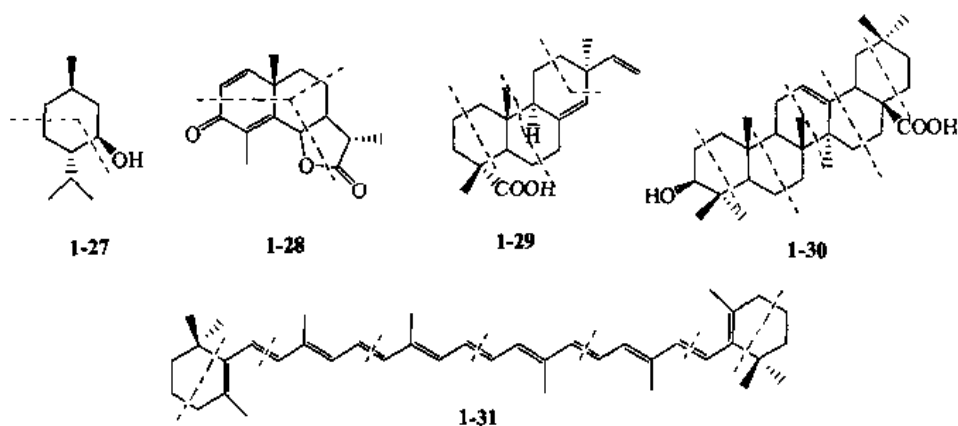
(二) 生物合成假说的提出

随着数目众多的天然化合物不断被分离并确定了它们的结构，人们自然产生一种愿望，希望对同样类型的天然化合物分别归属并进行分类。且结构相似在多数情况下意味着它们在生物合成上可能为同一起源，这对开展植物化学分类学研究、寻找新的天然药物资源很有好处。

在比较茴香脑 (anethol, 1-18)、丁香酚 (eugenol, 1-19) 等化合物结构时，人们发现它们都具有相同的 C_6-C_3 骨架，并怀疑它们系由初级代谢产物酪氨酸 (tyrosine, 1-17) 及多巴 (dopa, 1-20) 衍生而来。又如，仔细剖析罂粟碱 (papaverine, 1-21)、木兰碱 (magnoline, 1-22)、全去甲劳丹诺苏林 (1-25)、小檗碱 (berberine, 1-26) 等结构，发现它们的结构中也都包含有多巴的骨架，故曾假定它们系由多巴经多巴胺 (1-23) 与芳香醛类 (1-24) 缩合而成。这种考虑在初期形成生物碱的假说上具有划时代的意义，因为它首次指出了生物碱与氨基酸之间的生源

The reaction scheme illustrates the synthesis of compound 1-26 from 1-17. The process begins with 1-17, which is converted to 1-18. Compound 1-18 then reacts with 1-19 to form 1-20. Compound 1-20 is further transformed into 1-21. Compound 1-21 then reacts with 1-22 to form 1-23. Compound 1-23 is then converted to 1-24. Compound 1-24 is further transformed into 1-25. Finally, compound 1-25 is converted to 1-26.

再如，在萜类化合物结构中，常可看到不断重复出现的 C_5 骨架，如薄荷 (menthol, $C_5 \times 2$, 1-27)、 α -山道年 (α -santonin, $C_5 \times 3$, 1-28)、海松酸 (pimaric acid, $C_5 \times 4$, 1-29)、齐墩果酸 (oleanolic acid, $C_5 \times 6$, 1-30)、 β -胡萝卜素 (β -carotene, $C_5 \times 8$, 1-31) (图 1-3)。意味着它们具有某种共同的生物合成途径，即所谓异戊二烯 (isoprene) 定则。



早期,在确定萜类化合物结构时,曾以是否符合异戊二烯法则作为判断是非的一个重要原则。后来,随着更多与上述法则不相符合的萜类化合物的出现,1953 年对上述法则作了修改,1956 年进一步发现在生物体内实际提供 C_5 单位的是甲戊二羧酸 (mevalonic acid, MVA, 1-32)。

7

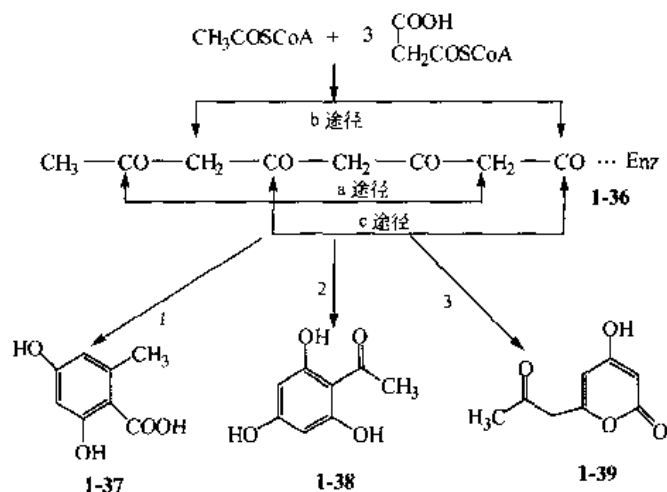


图 1-6 酚类的生物合成途径

1-1-36 经 a 途径生成 1-37; 2-1-36 经 b 途径生成 1-38; 3-1-36 经 c 途径生成 1-39

(3) 萘及蒽醌类 以中药决明子为例, 其所含成分有红镰刀霉素 (rubrofusarin, 1-40)、决明内酯 (toralactone, 1-41)、torachrysone (1-42) 及大黄素甲醚 (phycion, 1-43) 等。粗看上去, 似乎同一植物中出现了几种结构类型不同的化合物。但就生物合成而言, 其实它们均由同一途径即 AA-MA 途径生成, 都可归入聚酮类化合物中 (图 1-7)。

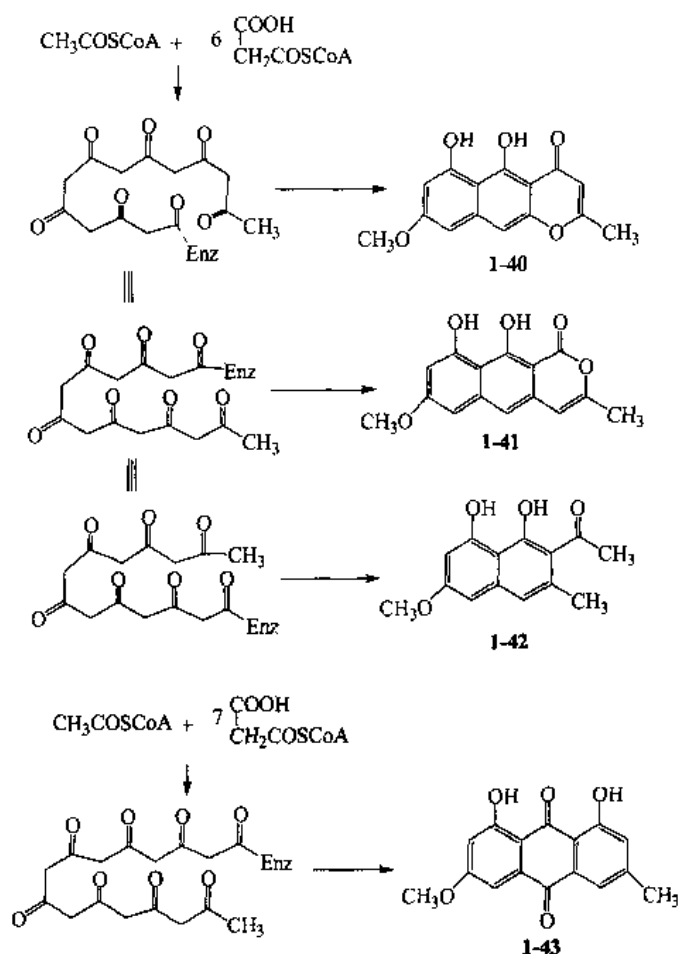


图 1-7 决明子的部分成分

2. 甲戊二羟酸途径 (mevalonic acid pathway, MVA 途径)

生物体内真正的异戊烯基单位为焦磷酸二甲烯丙酯 (DMP, 1-44) 及其异构体焦磷酸异戊烯酯 (IPP, 1-45), 它们均由 MVA (1-32) 经 5-焦磷酸酯 (1-46) 转化而来, 在相互衔接时一般为头尾相接, 但三萜的生物合成则是两个倍半萜尾尾相接而成。各种萜类分别经由对应的焦磷酸酯而来, 如单萜来自磷酸香叶酯 (1-47)、倍半萜来自焦磷酸金合欢酯 (1-48)、二萜来自焦磷酸香叶基香叶酯 (1-49), 三萜及甾体类化合物则由反式角鲨烯 (*trans*-squalene, 1-50) 转变而成。它们再经氧化、还原、脱羧、环合或重排, 即生成种类繁多的三萜类 (triterpenoids) 及甾类 (steroids) 化合物, 两个焦磷酸金合欢酯可转变为六氢番茄烃 (phytofluene, 1-51), 如图 1-8 所示。萜类化合物中与异戊烯法则不相符合的化合物多因在环化过程中伴随发生重排反应所引起。由于 MVA 也是由乙酰辅酶 A 出发生成, 故其生物合成基源也可以说是乙酰辅酶 A。

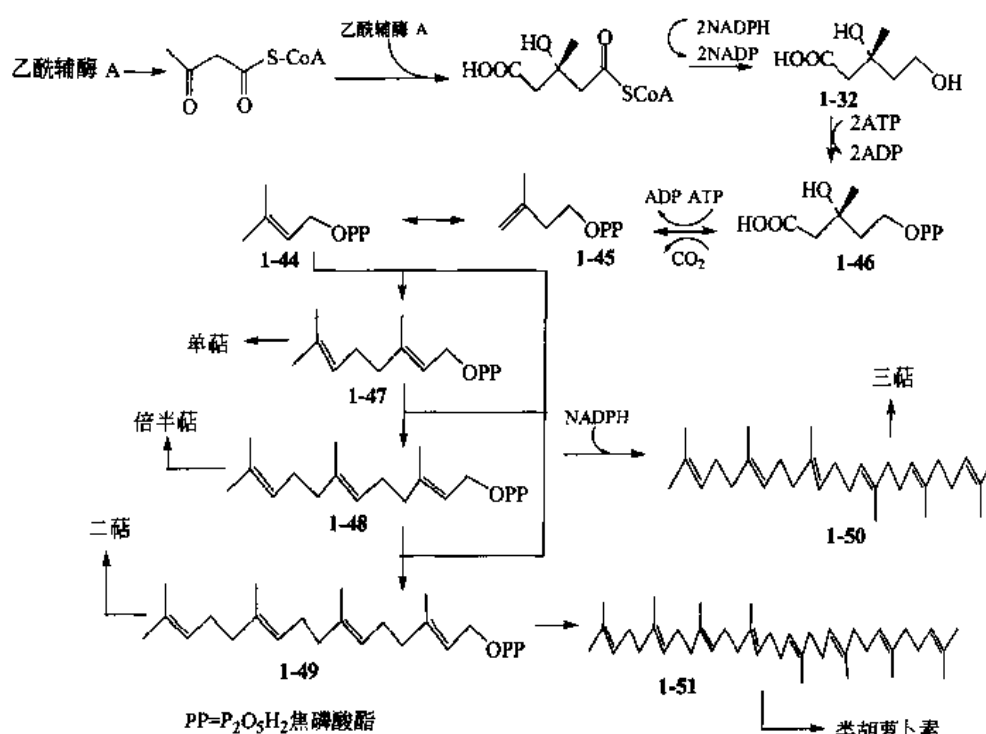


图 1-8 甲戊二羟酸途径

3. 桂皮酸途径 (cinnamic acid pathway) 及莽草酸途径 (shikimic acid pathway)

天然化合物中具有 C₆-C₃ 骨架的苯丙素类 (phenylpropanoids)、香豆素类 (coumarins)、木脂体类 (lignans) 以及具有 C₆-C₃-C₆ 骨架的黄酮类化合物 (flavonoids) 极为多见。其中的 C₆-C₃ 骨架均由苯丙氨酸 (phenylalanine, 1-52) 经苯丙氨酸脱氨酶 (phenylalanine ammonialyase, PLA) 脱去氨后生成的桂皮酸 (1-53) 而来。酪氨酸 (1-54) 经酪氨酸脱氨酶 (tyrosine ammonialyase, TAL) 脱氨后理论上虽也可生成对羟基桂皮酸 (1-55), 可是因为 TAL 在高等植物中的分布远比 PAL 少 (仅见于禾本科植物), 且几乎不存在使苯丙氨酸氧化成酪氨酸的酶, 故这一途径实际上可以忽略不计。原先以为与酪氨酸及多巴有关的茴香脑及丁香酚等苯丙素类化合物其实均来自苯丙氨酸, 与酪氨酸及多巴无关。桂皮酸经氧化、甲基化、还原等反应转化为咖啡酸 (1-56)、阿魏酸 (1-57)、阿魏醇 (1-58), 再缩合得各种木脂体 (lignans),

苯丙素类化合物经氧化可转化为相应的苯甲酸类，如苯甲酸（1-59）、对羟基苯甲酸（1-60）、原儿茶酸（1-61）等（图 1-9）。

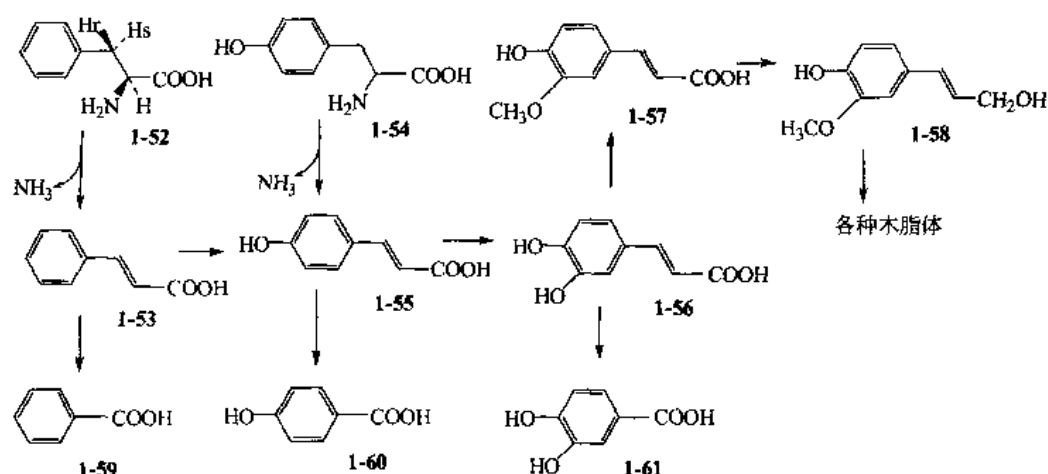


图 1-9 桂皮酸途径

1885 年从八角属植物 (*Illicium religiosum*) 果实中分离到一个当时未料想到会如此重要的化合物莽草酸 (1-67)。经过研究证明它是植物和微生物中芳香氨基酸 L-苯丙氨酸、L-酪氨酸或 L-色氨酸生物合成的一个关键中间体 (动物体不能进行这一生源途径合成)，这三个芳香氨基酸本身是许多重要次级代谢产物的前体。通过莽草酸到芳香族氨基酸的生物合成途径叫莽草酸途径。它本身是通过碳水化合物代谢而产生，第一步磷酸烯醇丙酮酸 (phosphoenol pyruvate, PEP, 1-62) 和 D-赤藓糖-4-磷酸盐 (D-erythrose-4-phosphate, 1-63) 进行立体专一性的醛醇缩合，生成 3-去氧-D-阿拉伯糖海泊酸-7-磷酸盐 (3-deoxy-D-binoheptulosonic acid-7-phosphate, DAHP, 1-64)。DAHP 的环合产生去氢奎尼酸 (dehydroquinic acid, 1-65)，然后经脱水产生去氢莽草酸 (dehydroshikimic acid, 1-66)，再经可逆性加氢产生莽草酸 (1-67) 及其 3-磷酸酯 (1-68)，与 (1-62) 缩合产生 (1-69)。磷酸化合物 (1-69) 的 1,4-消除转变到分支酸 (chorismic acid, 1-70)，然后形成芳香氨基酸。许多微生物代谢产物似乎在莽草酸去氢奎尼酸阶段发生分支途径而形成。

(1-70) 的氨基化通过邻氨基苯甲酸 (anthranilic acid, 1-71) 形成色氨酸 (1-72)。苯丙氨酸 (1-74) 和酪氨酸 (1-75) 是通过柏利弗克酸 (prephenic acid, 1-73) 形成，而 (1-73) 是从 (1-70) 经 Claisen 重排而形成 (图 1-10)。

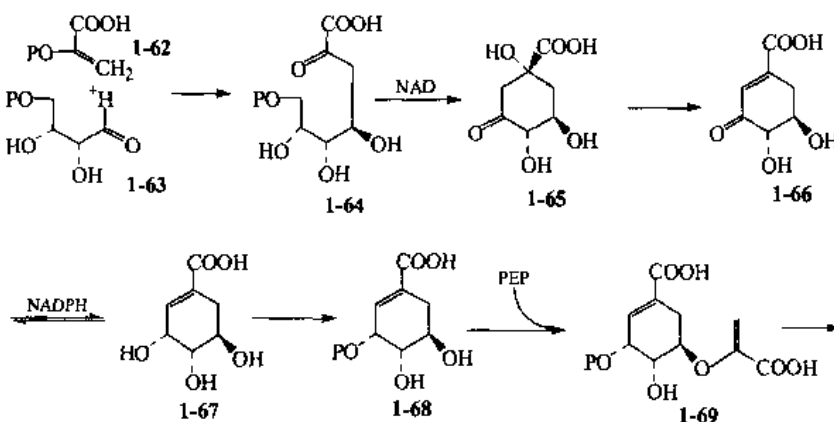
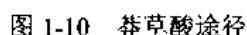


图 1-10



4. 氨基酸途径 (amino acid pathway)

天然产物中的生物碱类成分均由氨基酸途径生成。氨基酸脱羧成为胺类，如多巴（1-76）脱羧成多巴胺（1-77），再与多巴的脱氢、氧化产物（1-78）经 Mannich 反应、脱去一分子二氧化碳转变为全去甲劳丹苏林（1-80），经甲基化转变为网状番荔枝碱（1-81）。全去甲劳丹诺苏林、网状番荔枝碱为苄基异喹啉型（benzylisoquinoline）、原小檗碱型（protoberberine）、阿朴菲型（aporphine）、吗啡型（morphine）等许多重要的四氢异喹啉生物碱的中间体，它们经过一系列化学反应（甲基化、氧化、还原、重排等）后即转变成为多种生物碱，如小檗碱（1-82）、罂粟碱（1-83）、(+)-Salutaridine（1-84）、salutaridinol（1-85）、蒂巴因（1-86）、可待因（1-87）、吗啡（1-88）等（图 1-11）。



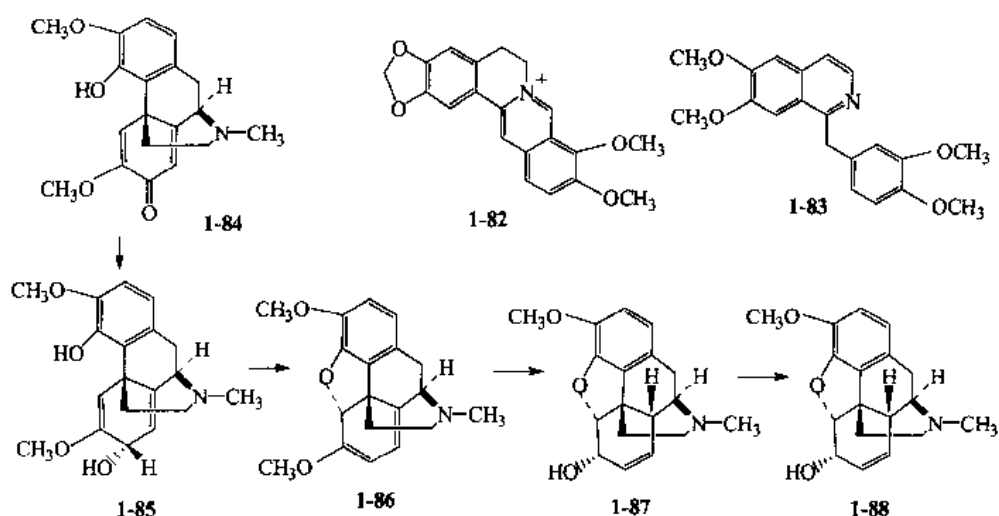
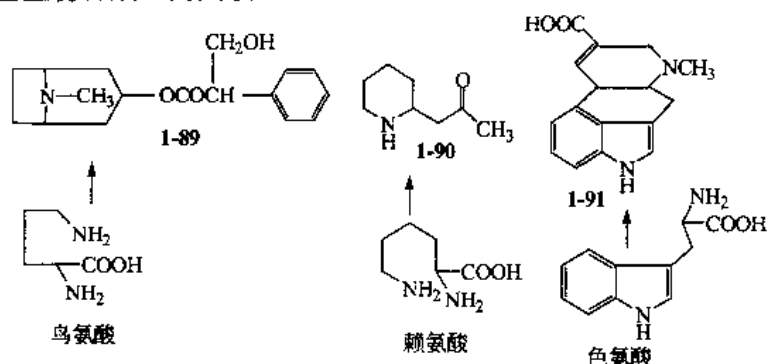


图 1-11 氨基酸途径

并非所有的氨基酸都能转变为生物碱。已知作为生物碱前体的氨基酸，在脂肪族氨基酸中主要有鸟氨酸 (ornithine)、赖氨酸 (lysine)；芳香族中则有苯丙氨酸 (phenylalanine)、酪氨酸 (tyrosine) 及色氨酸 (tryptophan) 等。其中，芳香族氨基酸来自莽草酸途径，脂肪族氨基酸则基本上来自三羧酸循环中形成的 α -酮酸经还原氨化 (transamination) 生成。

应当指出，有些生物碱，如莨菪碱 (1-89)、石榴碱 (1-90) 等，如果稍加留意，不难看出结构中的前体氨基酸的轮廓；但有些化合物，如麦角酸 (1-91) 等，只通过单纯比较结构往往还难以判断它们在生物合成上的关联。



5. 复合途径

由前述内容可以看出，像新生霉素那样结构稍复杂的天然化合物，其分子中各个部位不可能来自同一生物合成途径。又如大麻萜酚酸 (cannabigerolic acid, 1-92)、大麻二酚酸 (cannabidiolic acid, 1-93) 来自 MVA 和 AA-MA 途径，而查尔酮类 (chalcones, 1-94)、二氢黄酮类 (dihydroflavones, 1-95) 等化合物则来自氨基酸途径 (图 1-12)。

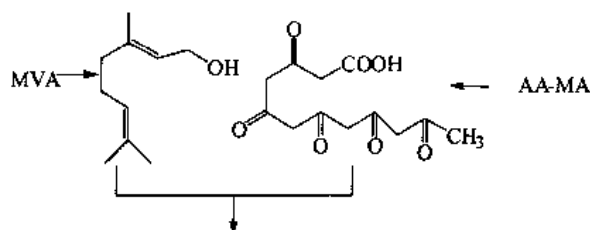


图 1-12

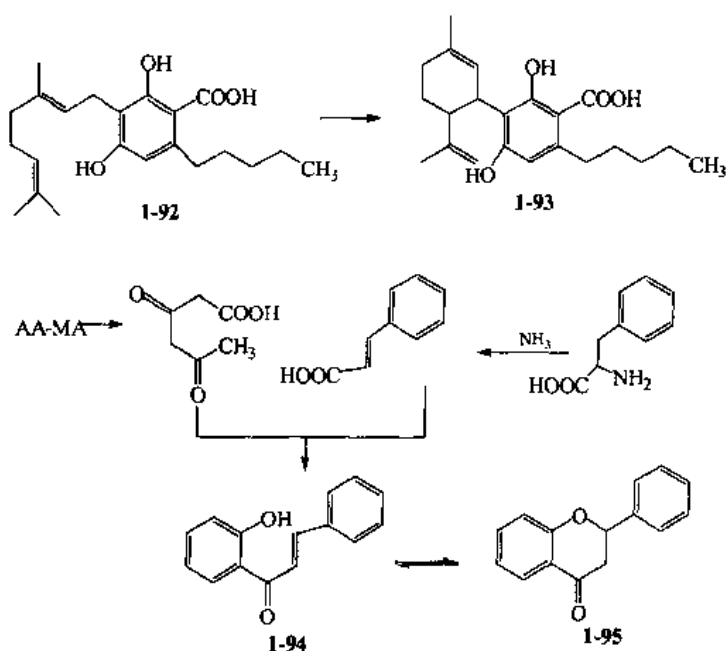


图 1-12 复合途径

常见的复合生物合成途径有下列几种：乙酸-丙二酸-莽草酸途径；乙酸-丙二酸-甲羟戊酸途径；氨基酸-甲羟戊酸途径；氨基酸-乙酸-丙二酸途径；氨基酸-莽草酸途径。

应当指出，许多天然化合物均由上述特定的生物合成途径所形成，但是也有少数例外，例如植物界中广泛分布的没食子酸 (gallic acid, 1-96) 在不同的植物中，或由莽草酸 (1-67) 直接生成 (如老鹳草 *Geranium hyperacium*, 图 1-13 途径 1)，或经由桂皮酸 (1-53) 生成 (如漆树 *Rhus typhina*, 图 1-13 途径 2)，或者由苔藓酸 (1-97) 经苔黑酚 (1-98) 生成 (如 *Epicocceum nigrum*, 图 1-13 途径 3)。

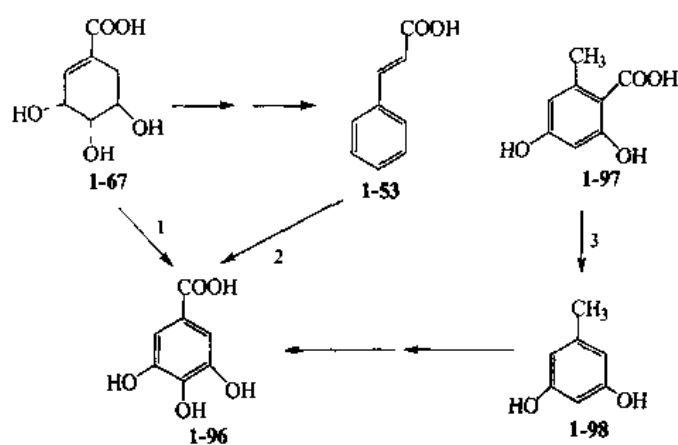


图 1-13 没食子酸途径

四、天然产物合成、结构修饰和改造——新药创新的重要途径^[5]

天然产物的结构多样性和活性多样性为人类提供了极其丰富的药用资源，这是自然界对人类的慷慨恩赐。人类在与疾病的抗争中得益于自然，但人类绝不能依赖于自然，这是因为自然

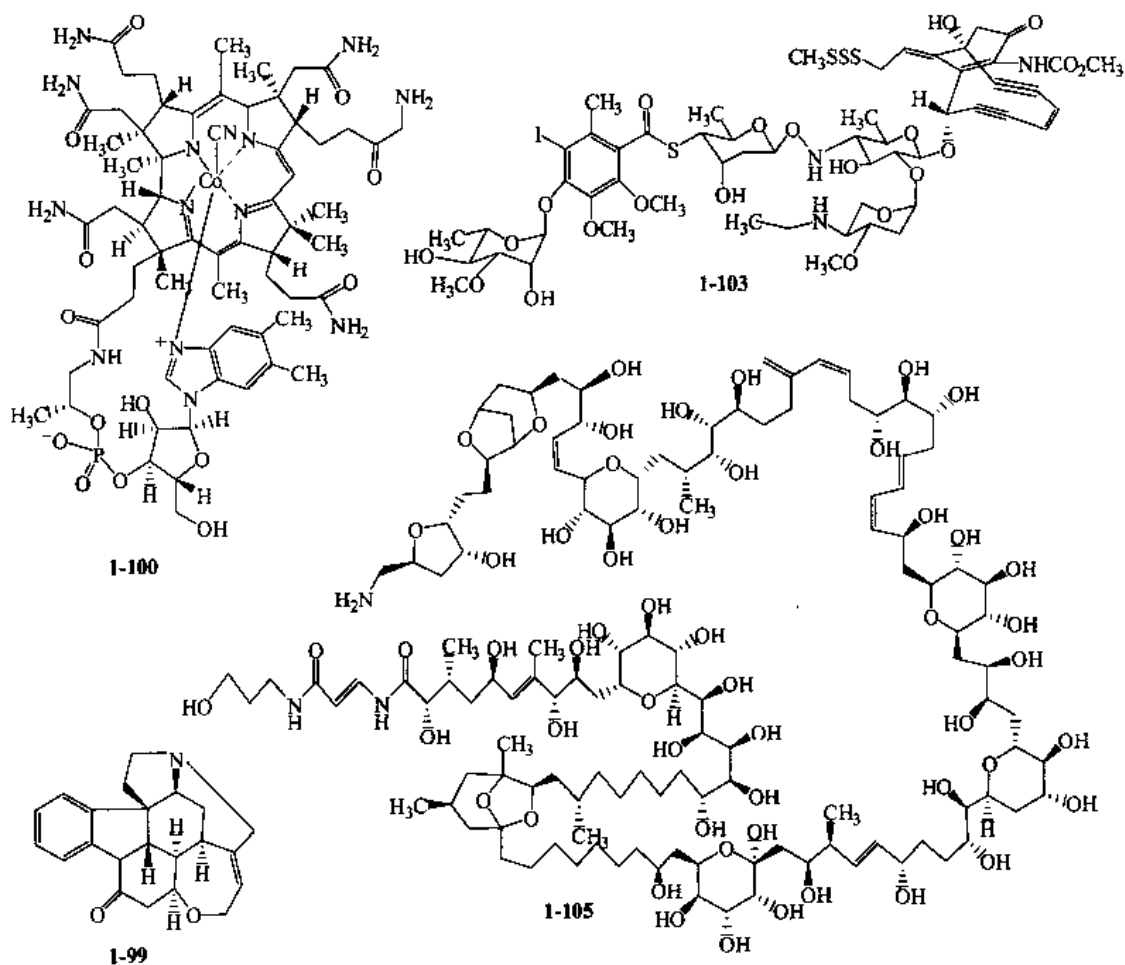
资源是有限的，不是取之不尽、用之不绝的。

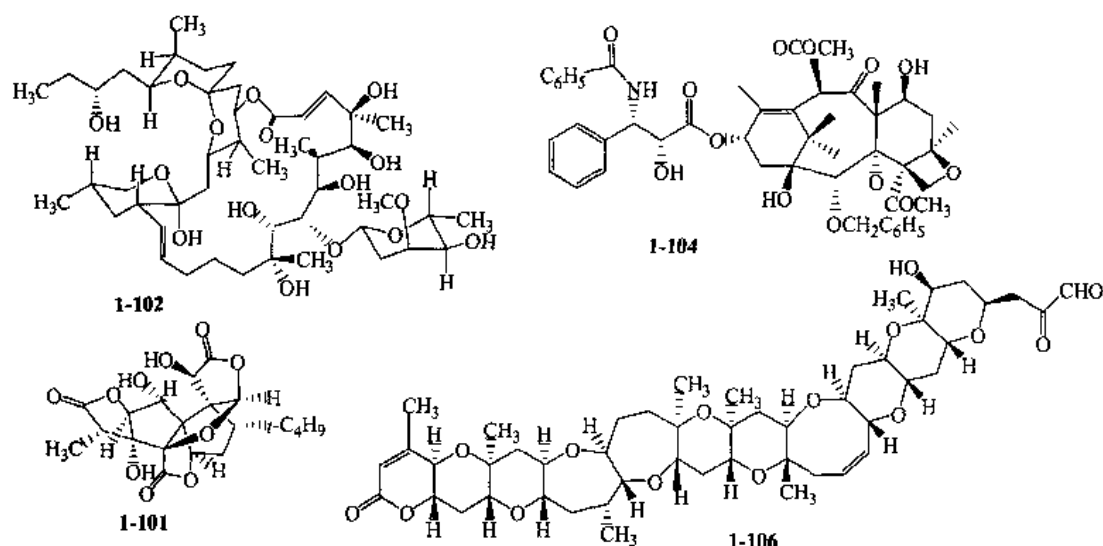
有些天然化合物含量低、资源有限，不适合大规模生产，利用全合成、半合成或生物合成是生产天然产物的有效方法。

天然产物结构比较复杂，有些还无法人工合成或合成成本很高。另外，天然产物本身并不一定是最理想的药用分子，可以通过对天然产物的结构修饰和改造以获得更有用的天然产物的分子类似物。还可以天然产物为先导化合物，设计结构更简单的小分子化合物，作为天然产物的合成代用品。一些合成天然产物的中间体也可能成为有用的药用分子。以天然产物为来源或先导，通过合成手段进行药物的开发和生产，在医药及相关产业中占有重要地位。

1. 全合成

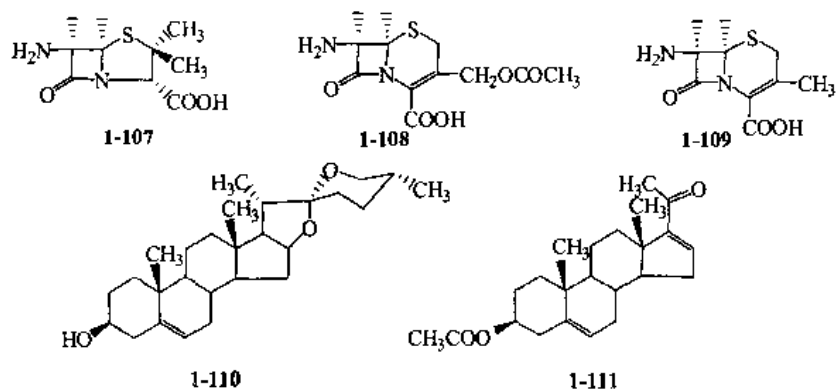
随着有机化学和合成化学的发展，新的合成方法、合成试剂、催化剂的出现，特别是不对称合成方法及手性分离技术的发展，为天然产物的合成带来无限的机会，一些结构复杂的天然产物得以合成出来。strychnine (1-99, 1954 年)、维生素 B₁₂ (1-100, 1973 年)、ginkgolide B (1-101, 1988 年)、Cytovaricin (1-102, 1990 年)、calicheamincin γ_1 (1-103, 1992 年)、紫杉醇 (Taxol, 1-104, 1994 年)、palytoxin (1-105, 1995 年) 和 brevetoxin B (1-106, 1995 年) 是这一研究领域取得的标志性成果。目前，许多药用天然产物可以用全合成方法生产，如维生素 A、维生素 C、维生素 K₃、大多数 B 族维生素、氯霉素、四环素、麻黄碱、利血平、黄连素、多巴胺、肾上腺素等。全合成的研究使天然产物的大规模生产成为可能，同时也促进了以天然产物为先导的新药创新。





2. 半合成

对于一些结构复杂的天然化合物，用合成方法较难获得，或反应复杂、收率低没有工业生产价值。使用天然及非天然易得的结构类似物或天然产物经结构改造获得中间体为原料，再经过若干步合成来制备有用的天然产物及其衍生物的办法被称为天然产物的半合成 (semisynthesis) 或部分合成 (partial synthesis)。半合成是高效获取天然产物的常用方法，通过半合成还可以创造出无数有用的天然产物的类似物，半合成的关键是找到一种廉价易得的中间体。如 6-APA (1-107)、7-ACA (1-108) 和 7-ADCA (1-109) 是半合成青霉素和头孢菌素的中间体，它们的出现极大地带动了 β -内酰胺类抗生素的迅速发展，目前临床应用的 β -内酰胺类抗生素绝大部分是半合成产物。自从 20 世纪 60 年代，科学家从廉价的薯蓣皂苷元 (1-110) 制备合成甾体化合物重要中间体孕甾双烯醇酮 (1-111) 后，甾体药物研究得到长足发展。由糖皮质激素可的松衍生出一大类甾体抗炎药 (如氢化可的松、泼尼松、醋酸氟轻松、地塞米松、倍他米松等)；由雄性激素雄酮和睾酮衍生出一类蛋白同化激素 (如 4-氯醋酸睾酮、苯丙酸诺龙、羟甲烯龙、司坦唑醇等)；由孕激素衍生出一大类甾体避孕药 (如甲羟孕酮、甲地孕酮、氯地孕酮等)。



3. 结构修饰和改造

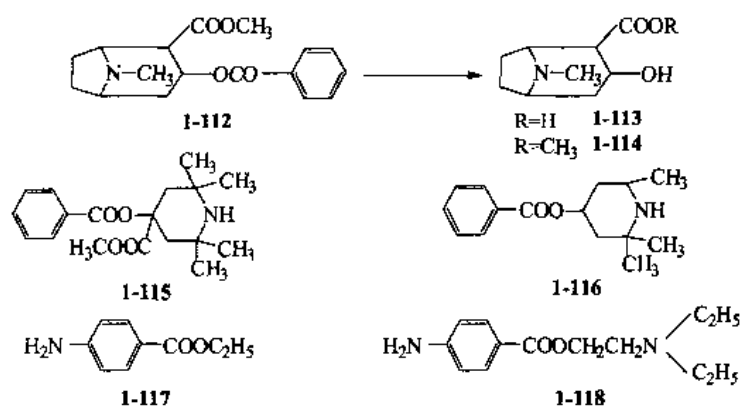
天然产物固然可以直接药用，但也存在诸如资源、成本、活性、毒性、理化性质等问题，因此，以天然产物为先导，经结构修饰和改造，进而开发活性更强、毒性更低、理化性质更优越、成本更低廉的天然产物的衍生物或合成代用品是当今新药开发的主要途径之一，有许多成功的例子。

结构修饰，如青蒿素 $\rightarrow$ 蒿甲醚，紫杉醇 $\rightarrow$ 多西紫杉醇，东莨菪碱 $\rightarrow$ 溴化异丙东莨菪碱，氯霉素 $\rightarrow$ 无味氯霉素、氯霉素琥珀酸单酯钠，红霉素 $\rightarrow$ 罗红霉素、阿奇霉素、克拉红霉素，可的

松→醋酸氢化可的松、地塞米松、倍他米松、氟轻松等，睾酮→苯丙酸睾酮、诺龙等。

结构改造，早期由古柯叶中分离出的可卡因，罂粟中分离出的吗啡，分别作为先导化合物，通过结构剖析、改造和构效关系的研究，确定了局麻药和镇痛药的基本结构（二次先导物），从而才有大批优良的局麻药和中性镇痛药的问世，这是新药研究最经典的例子。

可卡因（1-112）的结构改造和构效关系研究表明，苯甲酸酯部分水解所得产物托品甲酸衍生物（1-113）及其甲酯（1-114）均没有局麻作用；而打开四氢吡咯环和去掉 *N*-甲基所得到的化合物如 α -优卡因（ α -Eucaine, 1-115）和 β -优卡因（ β -Eucaine, 1-116）是有效的化合物。因而得出结论，苯甲酸酯为活性母体结构。1890 年人工合成得到苯佐卡因（1-117，对位氨基有利于羰基的极化），1906 年合成了盐酸普鲁卡因（1-118），分子中引入二乙氨基并成盐，增加了药物的水溶性。



由结构复杂的天然产物，经结构剖析和简化，以确定其基本结构，进而推测其受体结构的最成功例子是吗啡类镇痛药的研究。从吗啡（1-119）开始，首先将氧桥（呋喃环）除去，产生了那洛非尔（Levorphanol, 1-120），一个吗啡烃的衍生物；再消除 C 环得到苯吗喃衍生物，典型的药物是喷他佐辛（Pentazocine, 1-121），它仅保留了 C 环的两个甲基，其优点是成瘾性低；在此基础上，再打开 B 环，得到结构最简单的吗啡类似物哌替啶（Petidine, 1-122），如图 1-14 所示。根据这些及其他众多的结构类似物构效关系的研究，确定了镇痛药的最基本的药效基团为一个含有碱性氮原子的哌啶环和与哌啶环以直立键相连的苯环。据此推测与之相适应的阿片受体模式为，一个阴离子部位（电荷中心），一个与吗啡的哌啶环部分相适应的空穴，一个适于芳香环的平面区域。以天然产物为先导，经结构修饰和改造，得到更好的衍生物或合成代用品的例子还有很多，表 1-1 列举了一些以天然产物为先导开发得到的合成或半合成药物。

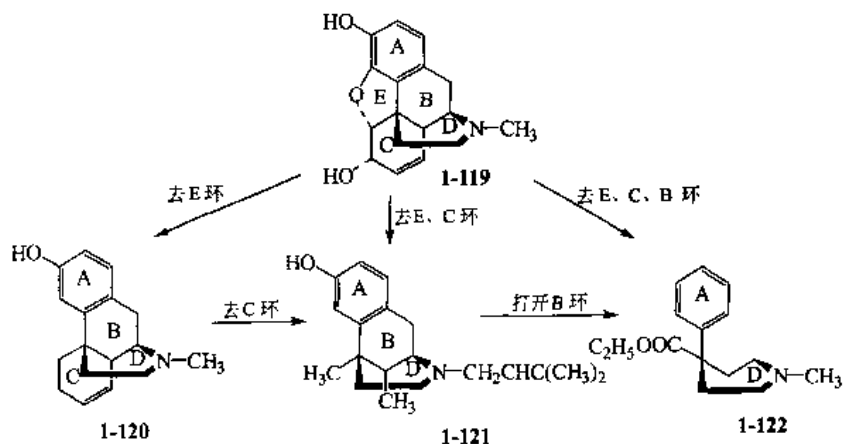


图 1-14 吗啡类镇痛药

表 1-1 以天然产物为先导开发得到的合成或半合成药物

	来 源	先 导 物	结 构 特 征	药 理 作 用	合 成 药 物	药 理 作 用
植 物	阿片	吗啡	非类生物碱	镇痛	哌替啶	镇痛
	颠茄、曼陀罗	阿托品	托品烷类生物碱	解痉	苯海索	抗震颤麻痹
	麻黄	麻黄碱	苯乙醇胺	抗哮喘	沙丁胺醇	抗哮喘
	金鸡纳树皮	奎宁	喹啉生物碱	抗疟	氯喹	抗疟
	青蒿	青蒿素	倍半萜内酯	抗疟	蒿甲醚	抗疟
	大麻	大麻酚	酚类	镇吐	大麻隆	抗焦虑
	防己科植物	箭毒碱	季铵	肌肉松弛	阿曲库胺	肌肉松弛
	鬼臼	鬼臼毒素	木脂素	抗肿瘤	依托泊苷	抗肿瘤
	红豆杉树皮	紫杉醇	紫杉烷二萜	抗肿瘤	多西紫杉醇	抗肿瘤
	长春花	长春碱	双呋喃生物碱	抗肿瘤	长春瑞滨	抗肿瘤
	古柯叶	可卡因	托品烷类生物碱	麻醉	普鲁卡因	局麻
	阿米苜	凯林	色酮衍生物	解痉	色苷酸钠	抗过敏
	毒扁豆	毒扁豆碱	四氢吡咯并呋喃生物碱	抗胆碱酯酶	新斯的明	抗胆碱酯酶
	绿色植物	维生素 K ₁ 、维生素 K ₂	萘醌类	抗凝	维生素 K ₃	抗凝
	前列腺	前列腺素	前列腺醇	多种生理作用	米索前列醇	抗溃疡
动 物	肾上腺髓质	肾上腺素	儿茶酚胺	心脏兴奋	异丙肾上腺素	心脏兴奋、支气管哮喘
	生物组织	多巴胺	儿茶酚胺	抗休克	甲基多巴	抗高血压
	睾丸	睾酮	雄甾烷	雄性激素	诺龙	蛋白同化剂
	性器官	雌二醇	雌甾烷	雌激素	己烯雌酚	雌激素
	肾上腺皮质	可的松	孕甾烷	糖代谢	泼尼松	抗炎
微 生 物	青霉菌	青霉素 G	β -内酰胺	抗菌	氨苄西林	抗菌
	头孢菌	头孢菌素 C	β -内酰胺	抗菌	头孢噻肟钠	抗菌
	委内瑞拉链丝菌	氯霉素	苯丙醇胺	抗菌	甲砒霉素	抗菌
	蒜曲霉	阿司普尼辛	苯二氮	抗癫痫	L364718	抗焦虑
	链霉菌	四环素	苯并多氢萘酮	抗菌	多西环素	抗菌
	放线菌	阿霉素	蒽酮苷类	抗肿瘤	米托蒽醌	抗肿瘤
	红曲霉菌	洛伐他丁	他丁类	降血脂	氟伐他丁	降血脂
	红色链丝菌	红霉素	大环内酯类	抗菌	阿奇霉素	抗菌
	小巢状曲菌	刺白霉素 B (Echinocandin B)	环六肽长链脂肪酸	抗念珠菌	西洛芬净 (Cilofugin)	抗真菌

五、天然产物全合成——化学合成领域最具挑战性的探索^[5]

1. 天然产物全合成的魅力

准确地说，在公元前 5 世纪，德谟克里特已经为现代化学搭建了发展的阶梯。他的原子论，尽管不是以实验的确证为基础，却仍然是颠扑不破的，并将复杂的现象还原为一个简单而深刻的真理——丰富的自然界物质最终可归结为原子和分子。科学逐渐揭开人类所处的这个世界的迷雾之后，人们更加敬畏自然界精巧的分子设计和生物系统，核酸、多糖、蛋白质及其次级代谢物是四类奇妙的分子，自然界用一种十分简单的方式合成它们，并以无比的精确性将之应用到生命系统的组成和功能中去。

自然界中那些在酶的帮助下完成的分子化学合成，对人类的技巧和技能来说是一种艰难的挑战。尽管寡聚核苷和多肽的化学合成已经得到了很大发展并形成了固定的程序，但作为次生代谢物质的天然产物，却不是很容易能在实验室里合成。因为它的结构以一个近乎无限复杂而

固定的序列存在，它们的合成十分困难，并需要独特的策略和技巧去解决。但正是由于新的分子结构不断地被发现和其近乎无穷的变化，使天然产物合成这一领域保持着无限的魅力和活力。很多天然物所展示的令人目眩的生物特性，和随之而来的这些分子提供的研究生物问题的机会，也是这个研究领域如此吸引人的原因之一。在实验室里将原子和/或简单的分子组合成天然分子，这一过程就是我们所称的全合成，它是对化学研究者最富挑战性的工作之一。因此，在这一领域中的学习和训练是极有价值的，尤其是对那些喜欢挑战和希望获得创造新的化学物质的人来说，该领域的研究极有吸引力，同时也会获得极大的回报。

2. 有机合成的创造力和影响力

“有机合成有着刺激、冒险、挑战，它是一门伟大的艺术。”——R.B.Woodward

“有机化学家不仅精通逻辑和策略，他是被推理、想像甚至创造的力量推动着的冒险家。这些附加的因素使有机化学得以触摸到艺术——艺术可被列为合成最基本的原理之一，但这些原理是非常真实和极其重要的。”——E.J.Corey

通过这些话，Woodward 和 Corey，这两位有机化学领域无可争议的艺术大师和科学大师，描述了有机合成的中心和灵魂。有机合成领域的实践和发展要求并磨炼了人类天性中最精妙的那些特征和天分——知识、创造力、几何和艺术观察力、毅力和勇气。有机合成在化学和其他科学领域的中心地位不仅在于它为进一步的研究和应用提供了基础物质，更在于它可以创造出前所未有的全新物质。这一领域对公共健康和福利的有益影响是毋庸置疑的，19 世纪合成的上百万个有机化合物中，有许多直接影响了人类的社会与生活，如用于疾病治疗和预防的药品和营养品，控制人口的避孕药，用于提高农作物产量的杀虫剂、农药、动植物激素，用于工业和日常生活的聚合物、化纤、染料、化妆品、检测试剂、显影剂、电子产品和高科技材料等。有机合成科学对于生物和医药的影响尤为重要，21 世纪，随着生命科学的巨大进步、生命奥秘的揭示，这种影响也将更加显著。

3. 天然产物全合成——有机合成领域的重要分支

作为研究领域，有机合成可被分为两大类，即合成方法研究和靶向合成研究。新合成反应、试剂和催化剂的发明、发现和发展被归于合成方法研究领域，而以特定的分子（天然的或人工设计的）为目的的合成，则属于靶向合成研究，天然产物全合成是有机合成的一个重要分支（图 1-15）。

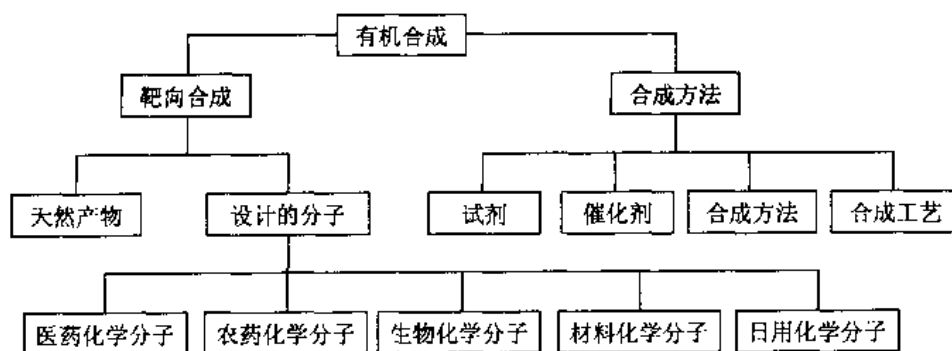


图 1-15 有机合成领域的分支

自从有机合成化学家们意识到他们能够将元素和其他简单的初始物质组合成复杂分子以来，天然产物就令他们着迷并受到挑战。在经典化学时代，全合成的目的主要是为了确认天然产物的分子结构，但自从现代分析技术出现，尤其是单晶 X 射线技术和 NMR 光谱技术的不断

进步,这一功能已显得不再重要。全合成的目的主要成为:探索全新结构天然产物的合成和追求这一事业所带来的成功和刺激;发现和发展新的合成方法,以解决其自身和相关领域存在的难题;设计天然产物的类似物或抑制天然产物活性的人工分子,为天然物质提供替代品;当天然物质的产量不能满足需要时,提供天然产物的大规模生产的有效方法。

对于合成化学家来说,合成天然产物而非人工设计的分子才是终极挑战。设计者总是可以改变设计的靶分子,来迎合已经存在的合成方法,但是自然却不会因为同情化学家而做出任何改变。只有化学家去探索和创造新的科学,才能达到最终目的。

4. 天然产物全合成的策略和方法

一个合成化学家如何为构造一个靶分子设计合成计划,对于试图合成一个复杂的分子(它由很多敏感的功能基、环、立体化学因素和不同的连接键组成)的化学家而言,他需要对化学结构进行严格的逻辑分析,将各种因素高度秩序化地输入大脑。在合成发展的早期,化学家们会选择相对简单的靶,并用已知的反应来连接可得到的起始原料合成靶分子。起始原料与最终产物通常有很近的关联,反应过程一目了然。当靶分子变得复杂时,沿用这一简单办法是不现实的。合成需要高水平的理性的规划和操作技巧。合成化学家们需要创造新的方法和新的策略来应对挑战。二战以后,电子理论、有机反应机理、构象分析、分析和色谱技术、光谱学方法、新合成技术的发展导致了全合成领域的空前发展,一个个难以合成的天然产物被成功地合成,每一次成功又将它提升到更复杂更有效的高度。20世纪60年代E.J.Corey引进逆合成分析法,使全合成设计和分析进入系统化、程式化阶段。

“逆合成分析(retrosynthetic or ahtithetic analysis)是一种解决问题的技术,它将靶(TGT)分子的结构转化成一系列逐级简化的结构,最终这条路径将导致简单的或市售的初始原料。分子向合成前导物的转化通过与靶结构的合成反应相反的变化得到。每一个结构都由相对的靶生成,然后它自己又成为下一步分析的靶。重复这一过程,最终会生成一个由化学结构作为节点的中间体树,并产生一条对应于靶的可能的合成路线的由起始原料到终产物的路径。”——E.J.Corey

E.J.Corey用这些话为我们定义了逆合成分析的概念,并为此获得了1990年的诺贝尔化学奖。现在,用逆合成分析的方式去考虑一个靶分子已经成为全合成设计一般方法。我们很难想像在这些概念出现之前,不这样分析那些复杂的化学结构的话(起码是潜意识的),化学家们是如何设计合成路线的。

全合成的操作包括以下步骤:①靶分子的选择(天然产物,人工设计的分子);②合成策略的设计(逆合成分析);③试剂和反应条件的选则确定;④合成的实验操作。根据合成实验的不同难度,在实验成功之前,合成策略和方法经常会相互影响,并需要大量的调整,甚至重新设计合成路线。

(李绍顺 编写)

参 考 文 献

- 1 徐任生. 天然产物化学. 北京: 科学出版社, 1997
- 2 陈新谦, 金有豫. 新编药理学. 第14版. 北京: 人民卫生出版社, 1999
- 3 中国医学科学院药物研究所. 中草药现代研究. 北京: 北京医科大学 中国协和医科大学联合出版社, 1995
- 4 姚新生. 天然产物化学. 第三版. 北京: 人民卫生出版社, 2001
- 5 Nicolaou K C, Sorensen E J. Classics in total synthesis. New York: Weinheim, 1996

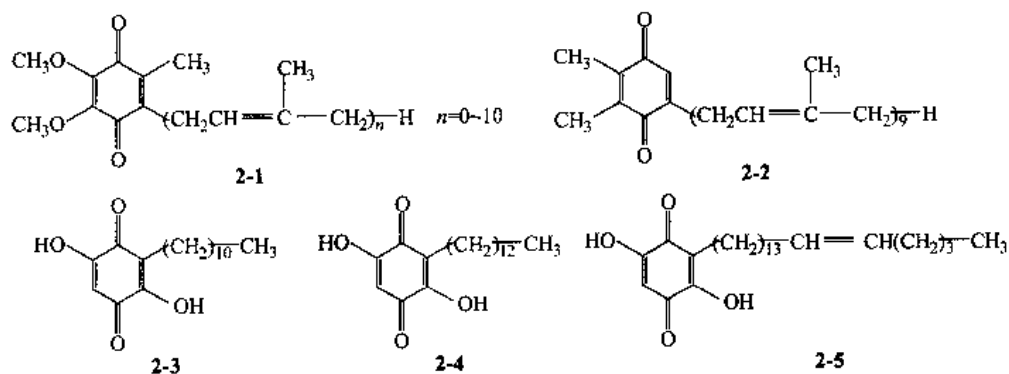
第二章 醌 类

天然醌类(quinones)化合物是天然产物中比较重要的活性成分,主要分为苯醌、萘醌、蒽醌和菲醌四种类型。苯醌类主要有泛醌、质体醌、酸藤子醌等,泛醌为细胞内呼吸起重要作用的辅酶。萘醌类主要有胡桃醌、紫草素、拉帕醌、维生素K等,其中紫草素具有抗菌、抗炎、抗溃疡、抗肿瘤等活性。蒽醌类主要有大黄素、大黄酚、大黄酸、芦荟大黄等,大黄中的蒽醌类成分均有泻下作用。本章对一些重要的醌类化合物如泛醌、紫草素、大黄蒽醌的合成方法、生物合成途径分别加以叙述。

第一节 苯 醌

一、天然的重要苯醌类化合物

泛醌(ubiquinone, 辅酶 Q, 2-1)为细胞内呼吸起重要作用的辅酶,广泛分布于细菌、高等植物、昆虫及哺乳动物中。质体醌(plastopuinone, 2-2)存在于植物的叶绿素中,对光合作用具有重要作用。酸藤子酚(embelin, 2-3)为白花酸藤子(*Embelia ribes*)果实中的成分,该植物的果实在印度作为驱缘虫药,同类醌类化合物还有日本产紫金牛科(Ardisiaceae)蜜花树(*Rapanea maximowiczii*)的树皮及其木材中的酸藤子醌(rapanone, 2-4),百合科黄精属(*Polygonatum*)植物根茎中含有的黄精醌(polygonaquinone, 2-5)。



二、泛醌(辅酶 Q)的全合成

1. 辅酶 Q_0 的合成

(1) 以 2-甲氧基-4-甲基苯酚(2-6)为原料,经硝化、甲基化、硝基的还原得 2,3-二甲氧基-5-甲基苯胺(2-9),再经重铬酸钠氧化成辅酶 Q_0 (2-10),如图 2-1 所示^[1]。

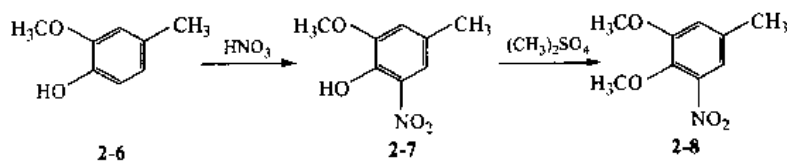


图 2-1

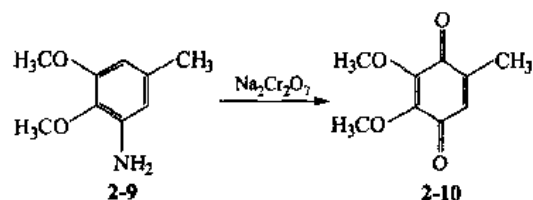


图 2-1 由 2-甲氧基-4-甲基苯酚合成辅酶 Q₀

(2) 以没食子酸甲酯 (2-11) 为原料, 经还原得 3,4,5-三甲氧基甲苯 (2-12), 然后与对硝基苯重氮盐偶合得偶氮化合物 (2-13), 再经还原、氧化得辅酶 Q₀ (2-10), 如图 2-2 所示^[2]。

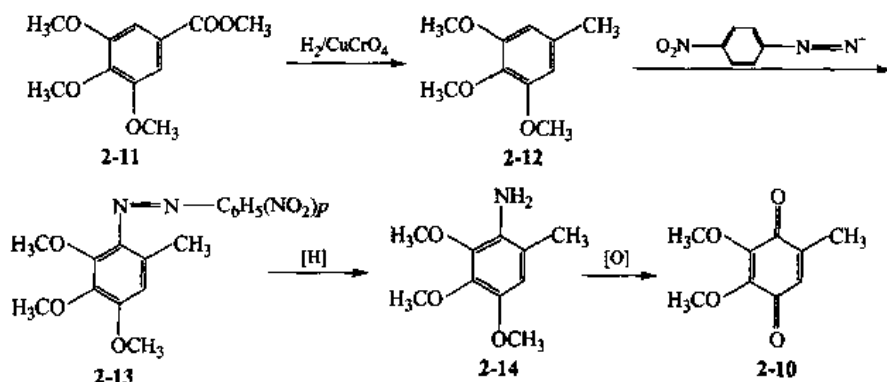
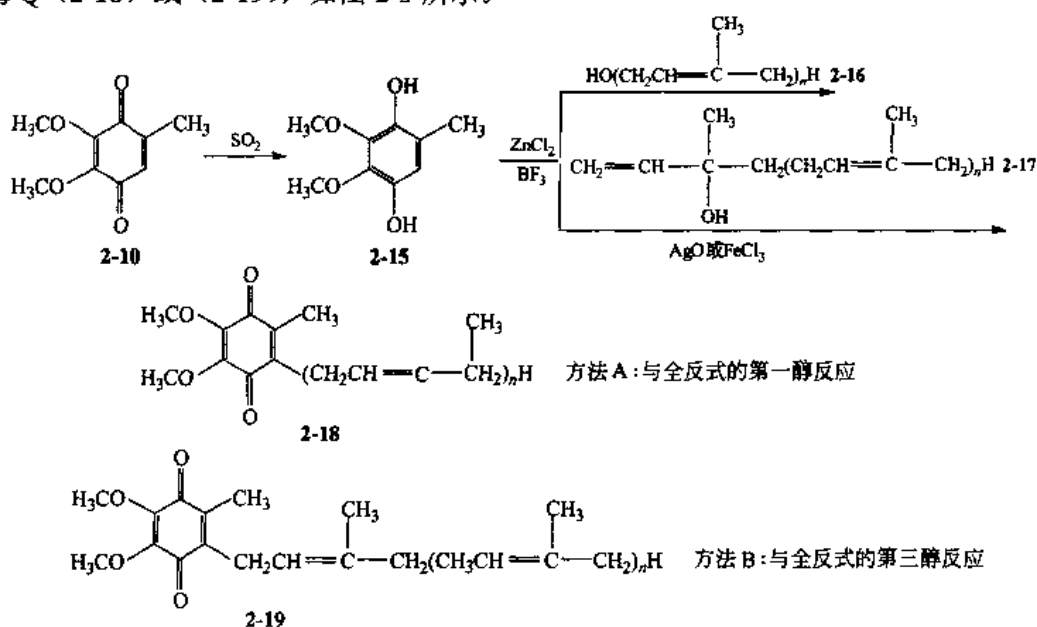


图 2-2 由没食子酸甲酯合成辅酶 Q₀

2. 辅酶 Q₁~Q₁₀ 合成^[3-7]

将辅酶 Q₀ (2-10) 还原为氢醌 (2-15), 然后在 Lewis 酸的催化下, 经方法 A 与全反式的第一醇 (2-16) 或经方法 B 与全反式的第三醇 (2-17) 反应后, 再经氧化得带有不同长度侧链的辅酶 Q (2-18) 或 (2-19), 如图 2-3 所示。



辅酶 Q₁: 由方法 A, 与 3,3-二甲基烯丙醇反应

辅酶 Q₂: geraniol ($n=2$) 牻牛儿醇

辅酶 Q₄: phytol ($n=4$) 植醇

辅酶 Q₃: 还可用方法 B 与橙花叔醇制备

辅酶 Q₅~Q₈、Q₁₀ 可由相应的第一醇和第三醇由方法 A 或方法 B 制备, 但长链化合物的收率都较低

辅酶 Q₂、Q₃、Q₄ 和 Q₉: 由方法 A 制备

Q₃: farnesol ($n=3$) 法呢醇 (洋茨槐树醇)

Q₆: solanesol ($n=9$) 苏兰醇

图 2-3 辅酶 Q₁~Q₁₀ 的合成

3. Yoshinori Naruta 方法^[8]

Yoshinori Naruta 报道了用长链烯醇的三甲基锡衍生物与醌缩合的合成方法, 可得到较高的收率 (图 2-4)。

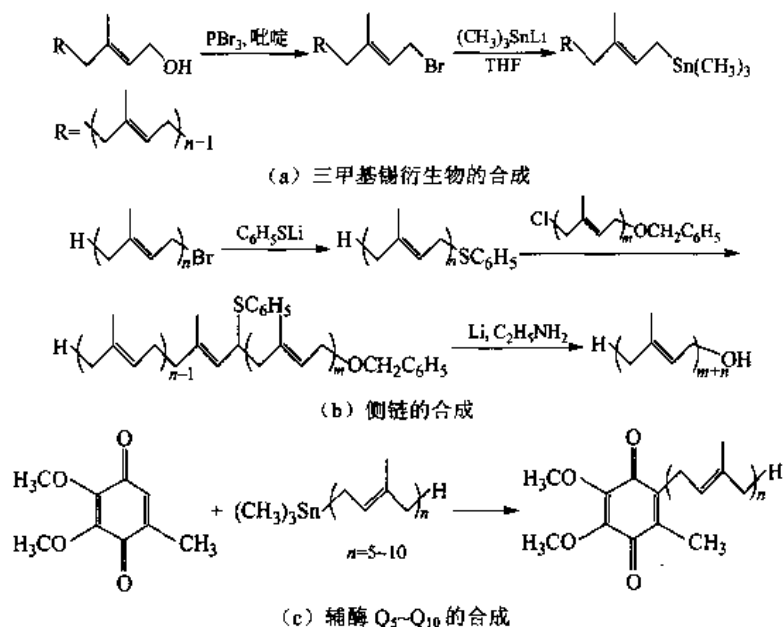


图 2-4 由 Yoshinori Naruta 方法合成辅酶 Q₅~Q₁₀

三、辅酶 Q 的生物合成

甲瓦龙酸 (Mevolonic acid, 2-20) 是辅酶 Q 侧链生合成的重要前体^[9,10], 给大鼠口服 2-¹⁴C-Mevolonic acid, 从肝中可分离得到 2-¹⁴C-标记的辅酶 Q₉ (2-21), (2-21) 被还原、乙酰化得 (2-22), 再经臭氧分解得到标记的丙酮 (2-25)、标记的乙酰丙醛 (2-24) 以及 3,6-二乙酰氧基-4,5-二甲氧基-2-甲基苯乙酸 (2-23), 证明甲瓦龙酸是合成侧链的前体, 而不是合成苯环的前体 (图 2-5)。生物合成途径见图 2-6^[11,12]。

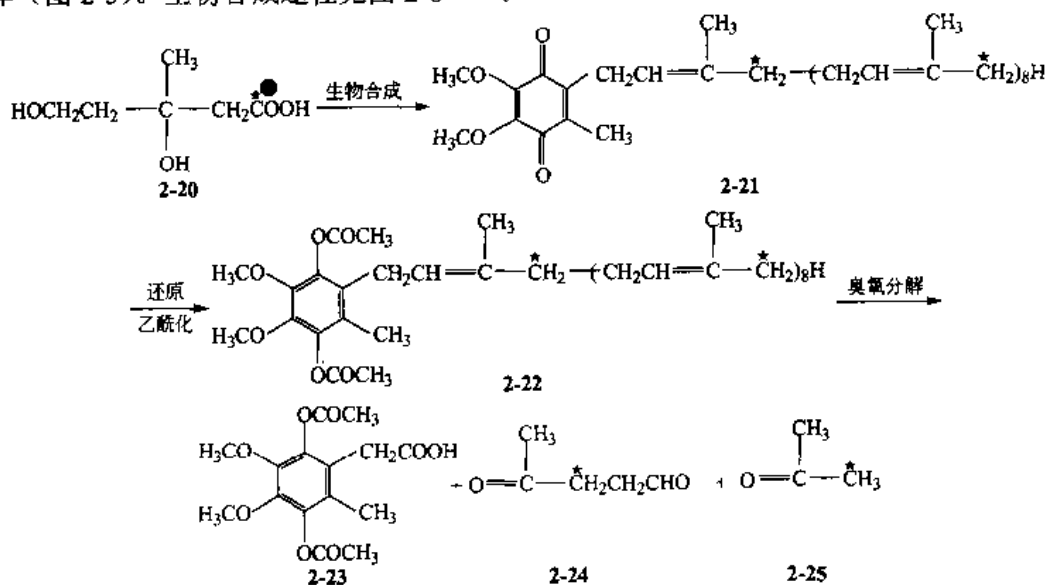


图 2-5 辅酶 Q 的生物合成研究

● ¹⁴C 为标记的 ¹⁴C, 下同。

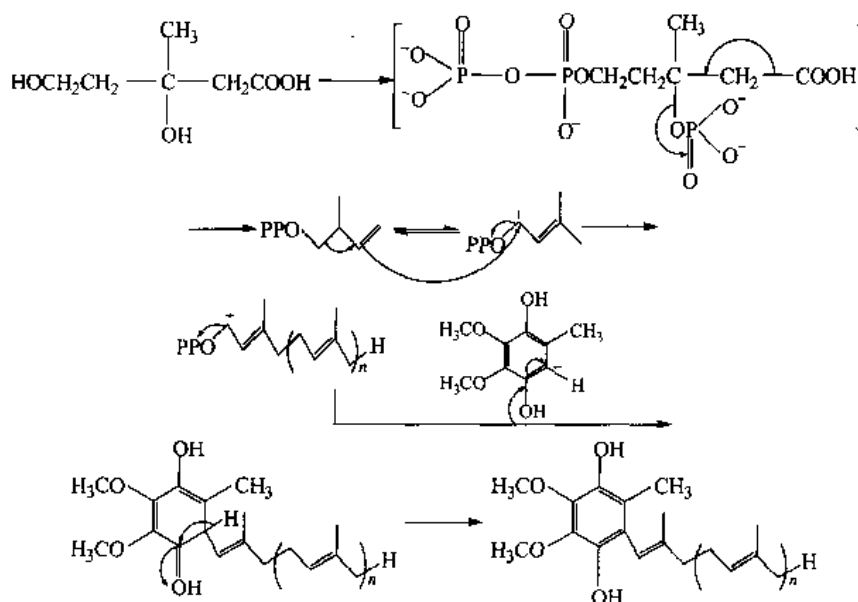


图 2-6 辅酶 Q 经甲瓦龙酸的生物合成途径

辅酶 Q 的芳香核的前体目前尚不清楚，同位素标记研究结果表明：①给大鼠喂以标记的苯丙氨酸，从肝中可分离得到标记的辅酶 Q。②给实验动物喂以 ^{14}C -甲酸盐，肝中分离到甲氧基标记的辅酶 Q_9 ，推测辅酶 Q 芳香核生物合成的前体可能是辅酶 Q_0 (2-10)、苯丙氨酸 (2-26)，甲氧基上的 $-\text{CH}_3$ 可能来自甲酸 (图 2-7)。

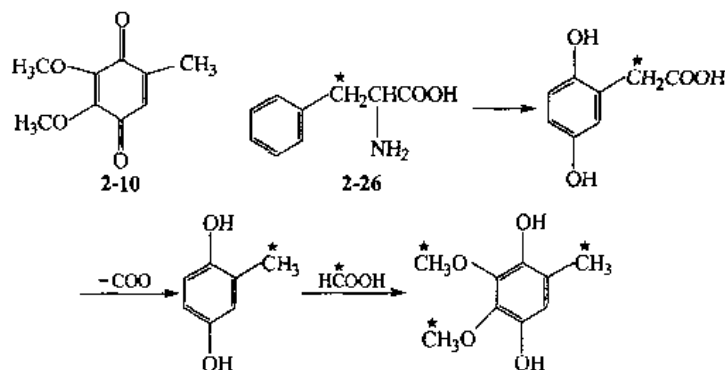


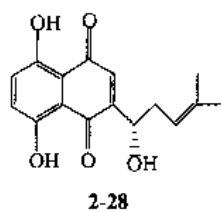
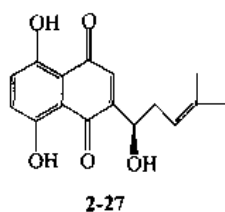
图 2-7 辅酶 Q 的芳香核前体的生物合成途径

第二节 萘醌

一、重要的萘醌类化合物

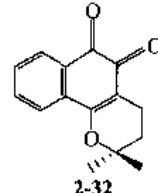
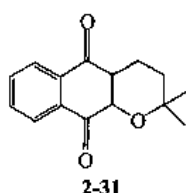
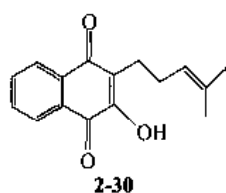
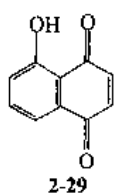
1. 萘茜类 (5,8-二羟基萘醌)

紫草素 (shikonin, 2-27) 含于紫草 (*Lithospermum erythrorhizon*) 的根中，多以各种醇羟基酯形式存在。异紫草素 (阿卡宁, alkanin, 2-28) 主要含于欧洲产厚壳紫草 (*Ehretiaceae*)、紫朱牛舌草 (*Alkanna linctoria*) 的根中。紫草素、异紫草素及其衍生物具有抗菌、抗炎、抗溃疡、抗肿瘤等多种生物学活性。



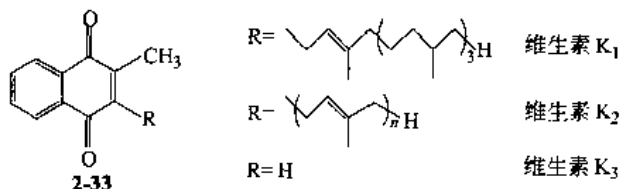
2. 1,4-萘醌类及 1,2-萘醌类

胡桃醌 (juglone, 8-hydroxynaphthoquinone, **2-29**) 含于胡桃 (*Juglans regin*) 的未成熟果皮、枝叶中。具有抑制植物生长作用 (胡桃林不长杂草), 也有抑制肿瘤生长作用。拉帕醌 (lapachol, **2-30**)、 α -拉帕醌 (**2-31**), β -拉帕醌 (**2-32**) 含于紫葳科植物褐色钟花树 (*Markhamia stipulata*) 等植物的心材中, 具有抗癌、抗菌、抗疟等作用。



3. 甲萘醌类

维生素 K (**2-33**) 含于多种植物中; 维生素 K₂ 含于动物中; 维生素 K₃ 为合成维生素, 具有促进血液凝固的作用, 用于新生儿出血、肝硬化、闭塞性黄疸出血等。



二、紫草素及其衍生物的合成

(一) 5,8-二羟基萘醌 (naphthazarin) 的化学研究^[13]

5,8-二羟基-1,4-萘醌 (**2-35**) 作为紫色染料长期被使用, 天然存在于 *Lomatia Obliqua* 的树皮中。它可以由 1,5-二硝基萘 (**2-34**) 直接与硫和发烟硫酸反应制备或由 1,4-二甲氧苯 (**2-36**) 与马来酸酐 (**2-37**) 在 AlCl₃ 和 NaCl 存在下共熔制备。但二者的收率均较低。一个三步的改良反应使用二氯马来酸酐 (**2-38**) 与取代苯缩合, 经过中间体 2,3-二氯-5,8-二羟基-1,4-萘醌 (**2-39**), 再还原得 5,8-二羟基-1,4-萘醌 (**2-35**), 如图 2-8 所示, 该反应在实验室常用来大量制备萘醌类化合物。

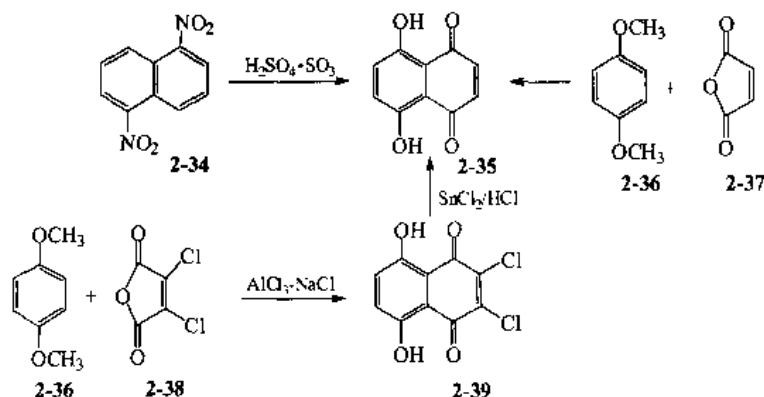


图 2-8 5,8-二羟基萘醌的合成

5,8-二羟基-1,4-萘醌 (2-35) 可以用四醋酸铅或双三氟乙酸苯基碘 (phenyliodomum bistrifluoroacetate) 氧化成四萘醌 (2-42)。可以很容易被一些还原剂还原, 如催化氢化、连二亚硫酸钠、锌等, 得到对空气高度敏感的 1,4,5,8-四羟基萘 (2-41)。该化合物在空气中迅速氧化成 5,8-二羟基-1,4-萘醌 (2-35)。用二氯化锡可将其还原成对空气稳定的结晶的二酮基互变异构体 (leuconaythagarin, 2-40)。

5,8-二羟基-1,4-萘醌 (2-35) 的羟基用甲基、乙酰基、三甲基硅及三苯基硅保护生成 (2-43) 和 (2-44) 的相关反应条件列入表 2-1。表 2-1 中 A、B、C 为图 2-9 中相应的反应条件, R 为图 2-9 中的取代基。

表 2-1 A、B、C 途径的反应条件

R	A	B	C
—CH ₃	CH ₃ OTs, K ₂ CO ₃	1) Na ₂ S ₂ O ₄ , NaOH 2) CH ₃ I 或 1) H ₂ Pd-C, DMF 2) NaH, (CH ₃) ₂ SO ₄ , DMF	Na ₂ S ₂ O ₄ , NaOH, CH ₃ I
—COCH ₃	(CH ₃ CO) ₂ O, NaOCOCH ₃	(CH ₃ CO) ₂ O, NaOCOCH ₃ , Zn	(CH ₃ CO) ₂ O, NaOCOCH ₃ , Zn
TMS	MTMSTFA	MTMSTFA, NH ₄ I	
TBS	MTBSTFA	MTBSTFA, NH ₄ I	

注: 1. MTMSTFA 为 *N*-甲基-*N*-三甲基硅三氟乙酰胺。

2. 1)、2) 为反应步骤。

5,8-二羟基-1,4-萘醌仅能与有限的亲电试剂反应, 可能由于萘醌环缺电子引起的。一个比较成功的烷基化反应例子是与环烯醚反应生成环状的紫草素衍生物 (2-46, 试图合成 shikonin 时得到的)。Brockman 报道了化合物 (2-35) 在酸性条件下与醛缩合得到复杂的反应混合物, 包括一个烯衍生物 (2-45)。5,8-二羟基-1,4-萘醌一些相关的反应总结如图 2-9 所示。

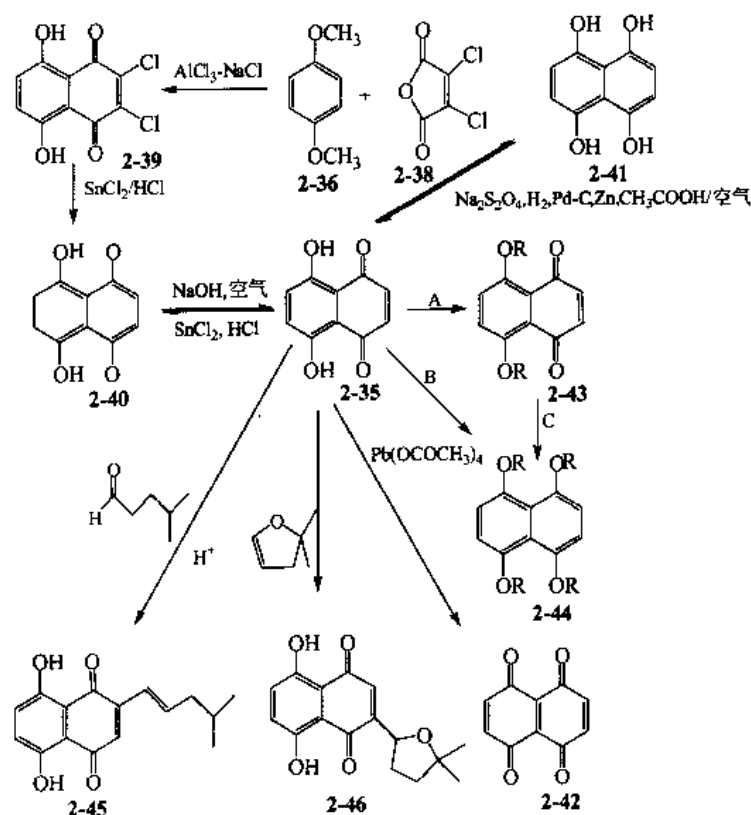


图 2-9 5,8-二羟基-1,4-萘醌的相关反应

(二) 紫草素及其衍生物的相关反应及结构改造

紫草素的一些选择性的酯化、水解、还原反应见图 2-10。

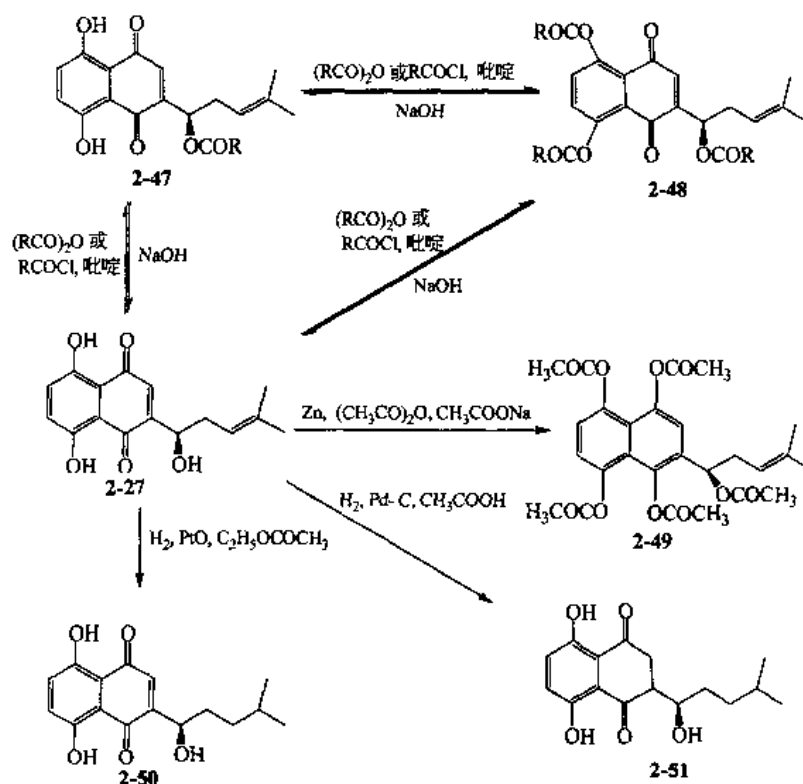


图 2-10 紫草素的选择性反应

Shukla^[14]及其合作者对紫草素及阿卡宁进行功能性取代反应, 经两次 Mannich-Type 加成得到一个四氢吡咯甲基取代的衍生物(2-53)。与重氮甲烷经过环加成后甲基化得到一个环加成产物(2-54)。在某些阿卡宁酯的分离过程中有人报道^[15]发现了一个经重排的内丁烷衍生物(2-55), 如图 2-11 所示。

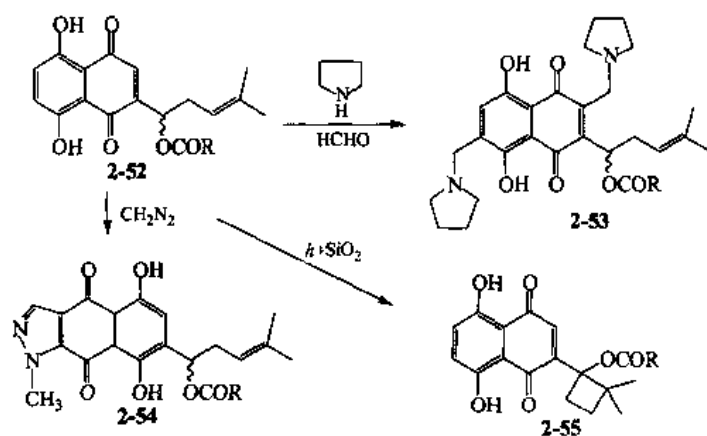


图 2-11 紫草素及阿卡宁的萘环取代反应

(三) 外消旋紫草素的全合成

1. 重要中间体 1,4,5,8-四甲氧基萘甲醛合成

第一条反应路线^[16]是以 1,5-二羟基萘(2-56)为原料, 经甲基化、溴代、再甲基化后甲酰

化制得 1,4,5,8-四甲氧基萘甲醛 (2-60)，该反应条件温和，试剂易得。

第二条反应路线^[17]以苯并呋喃酮 (2-61) 与丙烯腈 (2-62) 经成环反应后经 DIBAL 还原、氧甲基化制得，该反应收率高 (图 2-12)。

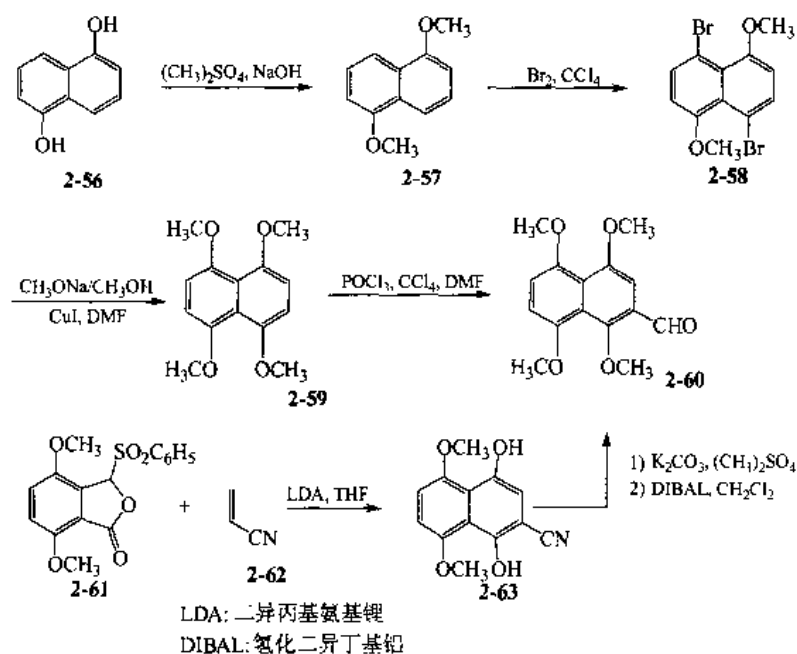


图 2-12 关键中间体 1,4,5,8-四甲氧基萘甲醛的合成

2. 由四甲氧基萘裂解氧化成萘醌的反应^[18]

使用裂解芳香醚常用的试剂是 BBr_3 ，裂解四甲氧基萘得四羟基萘，然后经空气氧化成萘醌的方法不适用于制备 2 位取代的四甲氧基萘 (2-64)，该反应易产生一些聚合物使收率很低。Terada 等人发明了一种两步的反应，用硝酸铈铵 (CAN, 2-65) 氧化四甲氧基萘衍生物 (2-64) 生成二甲氧基萘醌衍生物 (2-66) 和 (2-67)，二者经氧化银、硝酸或三氯化铝裂解甲氧基得相应的萘醌衍生物 (2-68) 和 (2-69)，如图 2-13 所示。

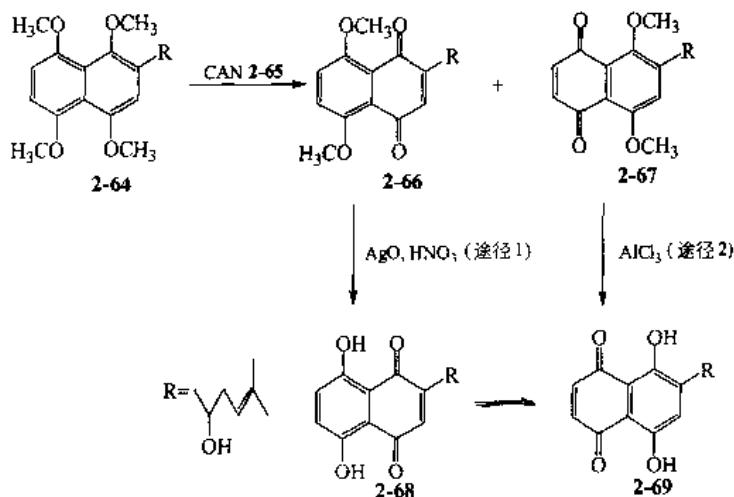


图 2-13 四甲氧基萘衍生物的脱保护

3. 外消旋紫草素的合成

(1) Terada^[19]报道将四甲氧基萘甲醛(2-60)与亚乙基保护的 2-丁酮的格氏试剂(2-70)缩合得缩合产物(2-71), 脱保护基后, 用碘化甲基镁加成得到侧链的羟基衍生物(2-72), 然后用前面提到的方法, 经 CAN/AgO/HNO₃ 氧化裂解释放出 5,8-二羟基萘醌衍生物(2-74), 再经选择性乙酰化得三乙酰基化合物(2-75), (2-75)经脱水得(2-76)、脱乙酰基得外消旋紫草素(shikalkin, 2-77), 如图 2-14 所示。

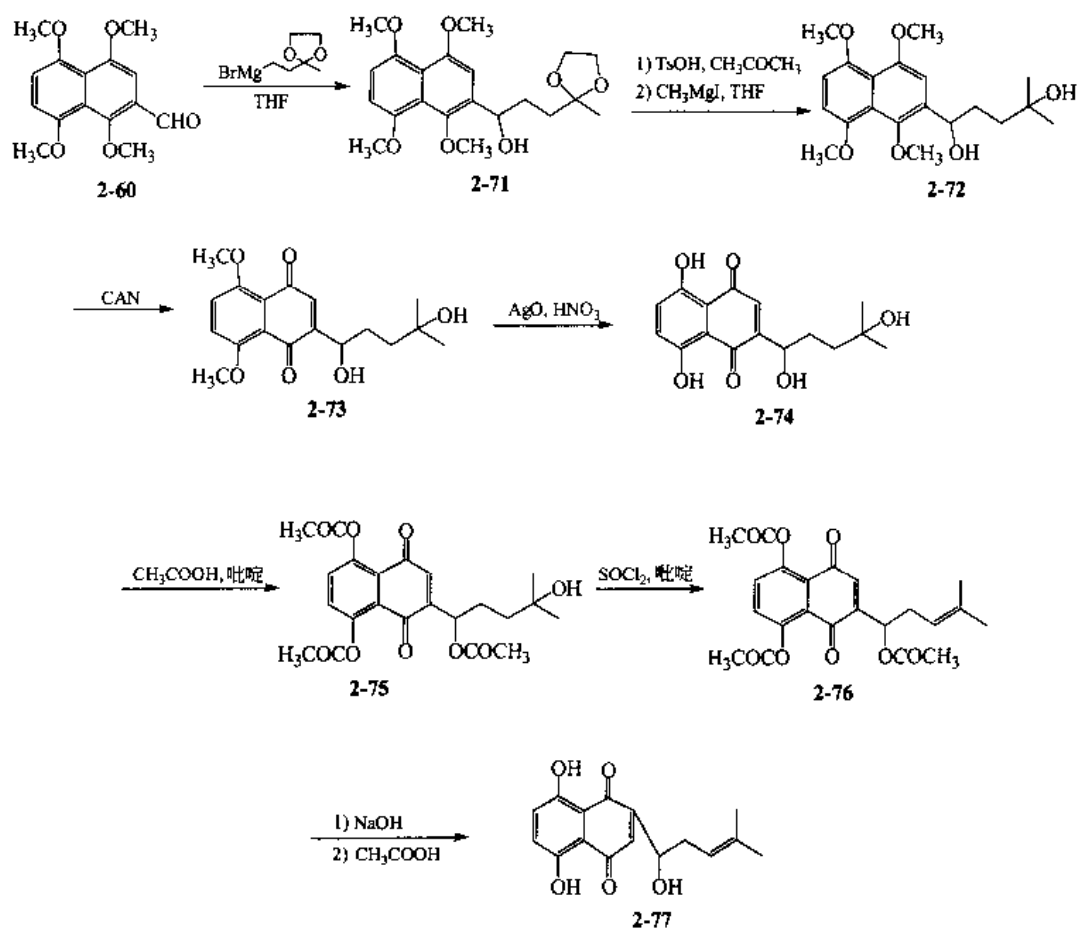
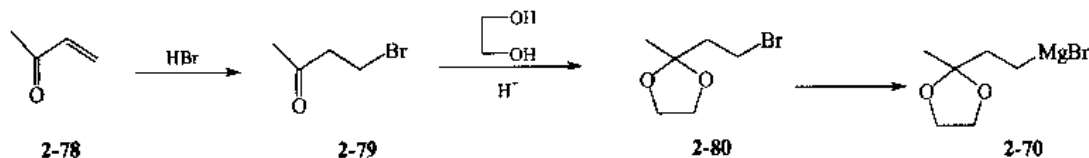


图 2-14 由 Terada 法合成外消旋紫草素

亚乙基保护的 2-丁酮基溴化镁的制备如下。



(2) 前苏联学者报道^[20], 由四甲氧基萘甲醛(2-60)经标准的 sulfur ylid 法环氧化高收率地得到环氧化物(2-81), 该环氧化物用异丁烯基锂(2-82)试剂反应, 直接引入所需要的侧链(2-83), 再经同样的 CAN 处理得 5,8-二甲氧基-1,4-萘醌(2-84)和 1,4-二甲氧基-5,8-萘醌衍生物(2-85), 前者经 AgO/HNO₃ 处理得到外消旋的紫草素(2-77), 后者则得到甲醛衍生物(2-86), 如图 2-15 所示。

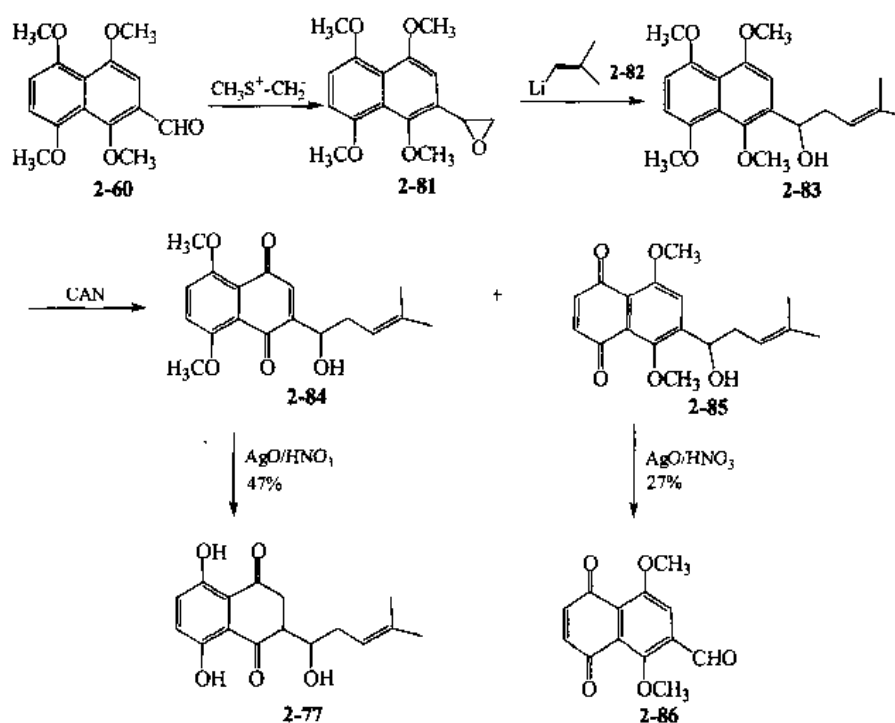


图 2-15 由 Mosseenkova 法合成外消旋紫草素

(3) Torii^[21]最近报道了萘甲醛衍生物 (2-60) 与不饱和醛 (2-87) 在低价钒催化下, 经类似 McMurry 反应, 得一带二羟基侧链的化合物 (2-88), (2-88) 与 N,N' -碳酰二咪唑 (CDI) 反应封闭二醇基得到环状碳酸酯 (2-89), 在钯催化下经烯丙型还原得到所需要的带有乙酰氧基侧链的化合物 (2-90)。该反应给出了另一种四甲氧基萘的脱保护基的方法, 采用电化学方法代替化学氧化, 同样得到两种异构体 (2-91) 和 (2-92)。(2-91) 经 AgO/HNO_3 脱甲氧基得到所需要的产物, 而异构体 (2-92) 可经过还原、乙酰化得到 1,4-二甲氧基-5,8-二乙酰氧基萘衍生物 (2-93), 再经选择性电化学甲氧基得到紫草素的三乙酰衍生物 (2-76), 最后经水解得到外消旋的乙酰紫草素 (2-77), 如图 2-16 所示。

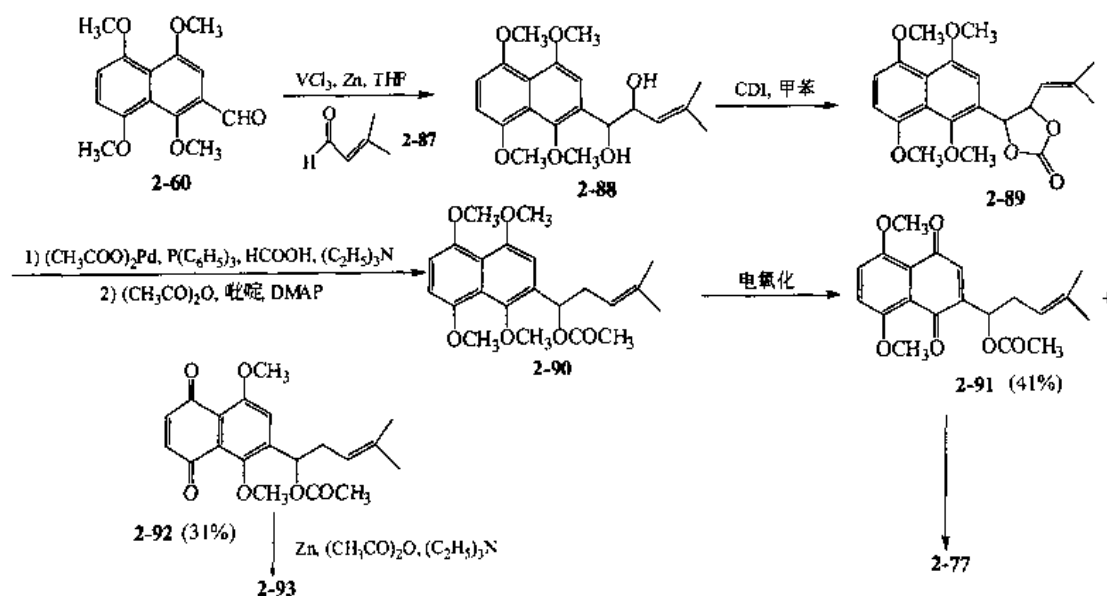


图 2-16

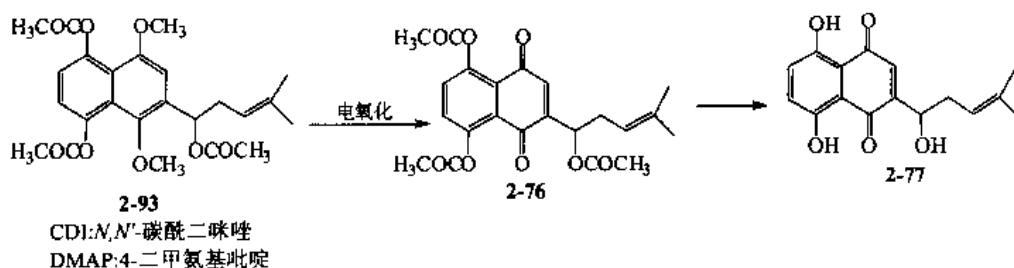


图 2-16 由 Torii 法合成外消旋紫草素

4. 不对称合成

(1) 最早报道不对称合成的是一篇日本专利^[22], 以 MOM 保护的氢醌 (2-94) 为原料, 巧妙的应用 Dötz 成环反应, 首先将氢醌邻位锂化后转变为铬的卡宾中间体 (2-95), 再与一个不对称的炔 (2-96) 经热分解反应得到羟基保护的萘衍生物 (2-97), 再经氧化、水解得紫草素 (2-27), 如图 2-17 所示。

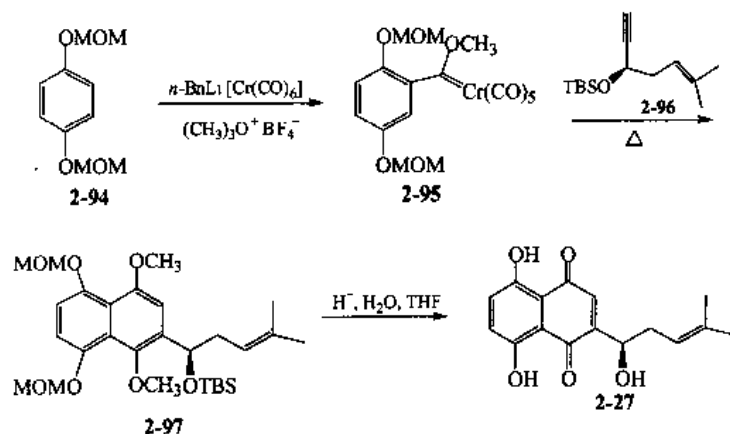


图 2-17 由 Dötz 成环反应立体选择性合成紫草素

文中没有给出各步反应的收率及光学收率, 因此无法评价该方法是否可行, 但需注意的不对称中间体 (2-96), 由商业可得到的原料需经过五步反应制得, 其中包括一步不对称环氧化。

(2) Braun 和 Bauer^[23]用四甲氧基萘甲醛 (2-60) 与一个不对称的 (*R*)-(2-hydroxy-1,2,2-triphenylethyl) acetate 或 (*S*)-(2-hydroxy-1,2,2-triphenylethyl) acetate (HYTRA, 2-98) 经不对称 Aldol 反应得到光学活性化合物 (2-99)。(2-99) 经水解、酯化和羟基保护, 得到侧链羟基保护的丙酸乙酯 (2-100), 将 (2-100) 还原成醛再与三苯基异丙烯磷经 Wittig 反应得中间体 (2-101), 最后氧化脱保护基得 shikonin (2-27) 或 alkanin (2-28), 光学收率为 65%e.e. (图 2-18)。

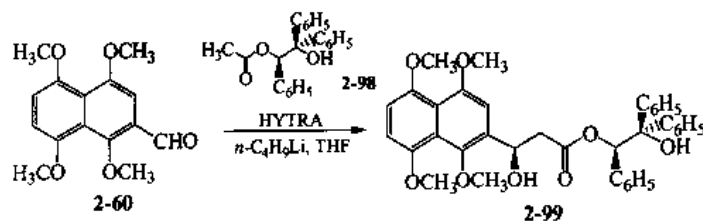


图 2-18

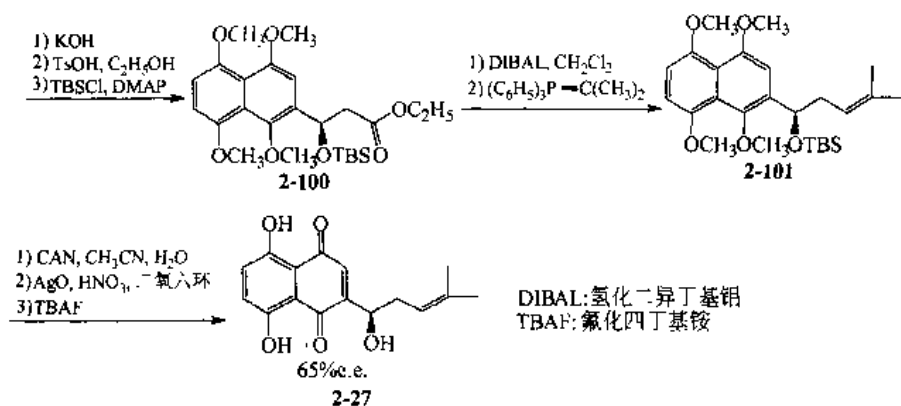


图 2-18 由 Braun 法不对称合成紫草素和异紫草素

(3) Cauladourous 研究组^[24]以四甲氧基萘甲醛(2-60)为原料与二异松坎烯基烯丙基硼(allyldiisopinocampheylborane, IPC₂Ballyl)经不对称烯丙基化得到一个烯丁基侧链的化合物(2-102), 将(2-102)氧化成醛(2-103)后, 经与 Brann's 同样的反应得到 shikonin 的中间体(2-104), 光学收率为 82% e.e. (图 2-19)。

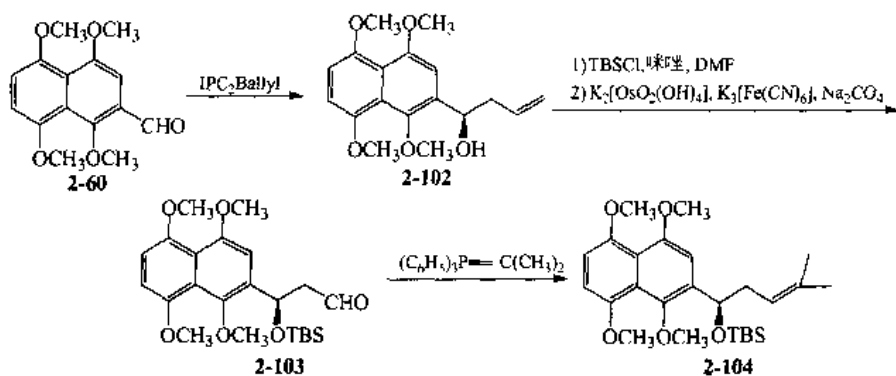


图 2-19 由 Cauladourous 法不对称合成紫草素和阿卡宁

(4) 最近, Nicolaou 研究组^[25]报道了一个比较新颖的全合成方法, 该方法有三点明显的进步。①使用工业易得的原料; ②得到一个既可以高 e.e. 值合成紫草素, 又可以合成异紫草素的中间体; ③提供一个新颖的可通过一步反应除去保护基的方法。合成设计如下。

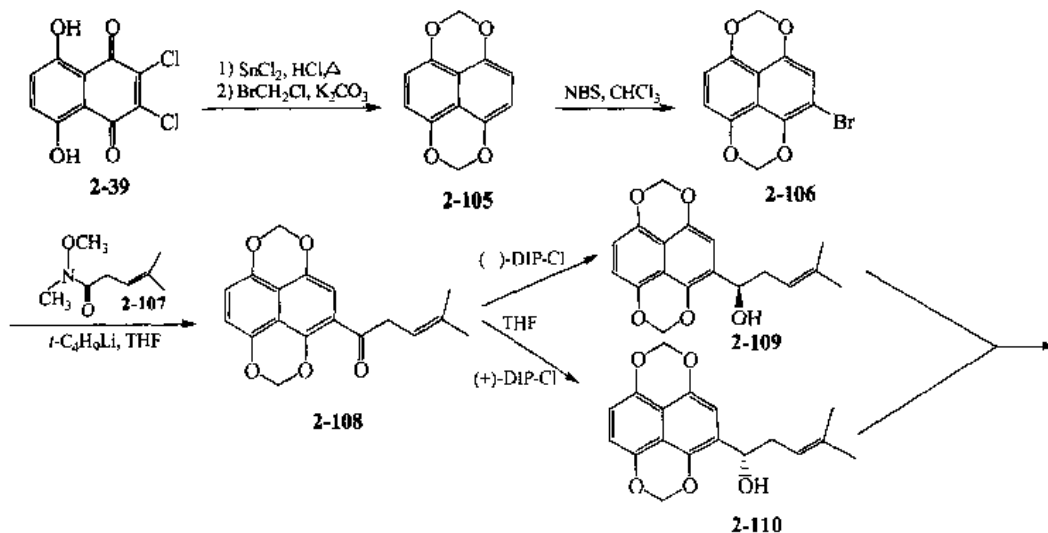


图 2-20

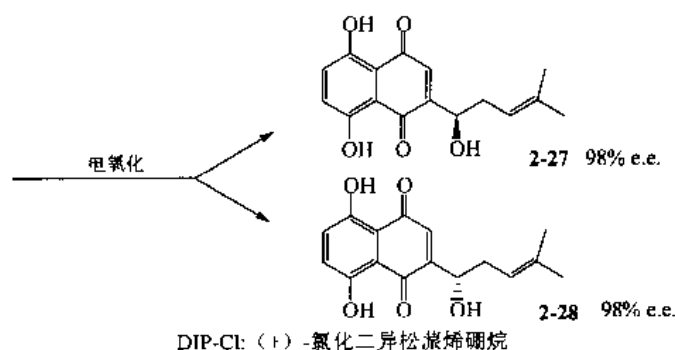


图 2-20 由 Nicolaou 法不对称合成紫草素和异紫草素

以 2,3-二氯-5,8-二羟基-1,4-萘醌 (2-39) 为原料, 经还原、保护得到一个环甲醚保护的化合物 (2-105), 再经过 NBS 溴代得溴代物 (2-106), (2-106) 在 $t\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}$ 存在下, 与异己烯酰胺 (2-107) 反应, 得到侧链异己烯酮化合物 (2-108), (2-108) 分别用 (+)-DIP-Cl 和 (-)-DIP-Cl 不对称还原分别得 alkanin 和 shikonin 前体 (2-109) 和 (2-110), 光学收率大于 90% e.e., 最后经一步电氧化得到 (-)-shikonin (2-27) 和 (+)-alkanin (2-28), 如图 2-20 所示。

三、紫草素的生物合成^[13]

大量的 shikonin 和 alkanin 的细胞培养研究有利于阐明该化合物的生物合成路线, 通常可接受的生物合成路线的两个重要前体是对羟基苯甲酸 (4-hydroxybenzoic acid, PHB, 2-111) 和潘叶醇焦磷酸酯 (geranylpyrophosphate, GPP, 2-112), 这两个前体在 PHB-GPP 转移酶作用下产生 *m*-geranyl PHB (2-113), 再经过脱羧、羟基化、环化、氧化得脱氧 shikonin (2-114), 再经羟基化、酯化等生物合成过程生成 shikonin (2-27) 及其酯类衍生物 (2-47)。对羟基苯甲酸 (2-111) 由 L-苯丙氨酸 (2-115) 代谢经由肉桂酸 (cinnamic acid, 2-116)、香豆酸 (coumaric acid, 2-117), 再经 β -氧化途径或逆 Aldol 途径产生。潘叶醇焦磷酸酯 (GPP, 2-112) 由乙酰辅酶 A (2-124) 经甲瓦龙酸 (2-125) 的异戊二烯途径生成。以上反应见图 2-21。

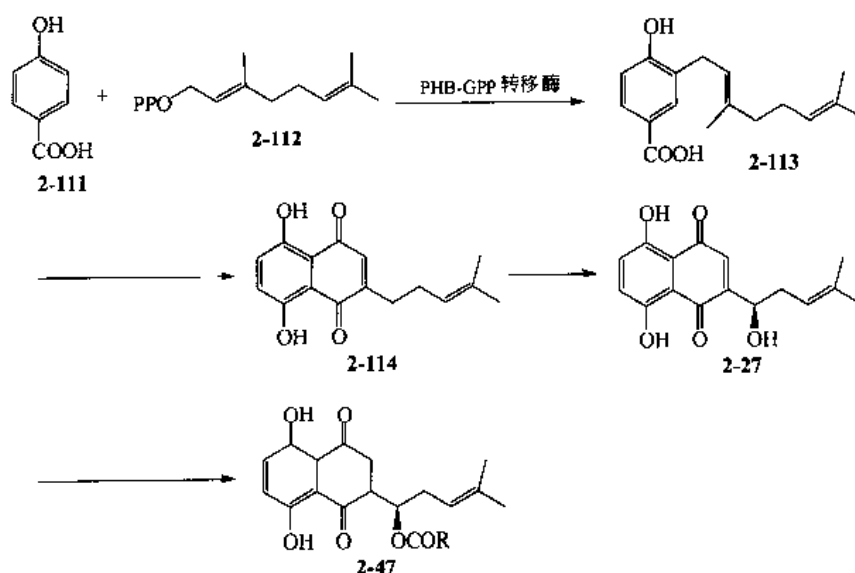


图 2-21

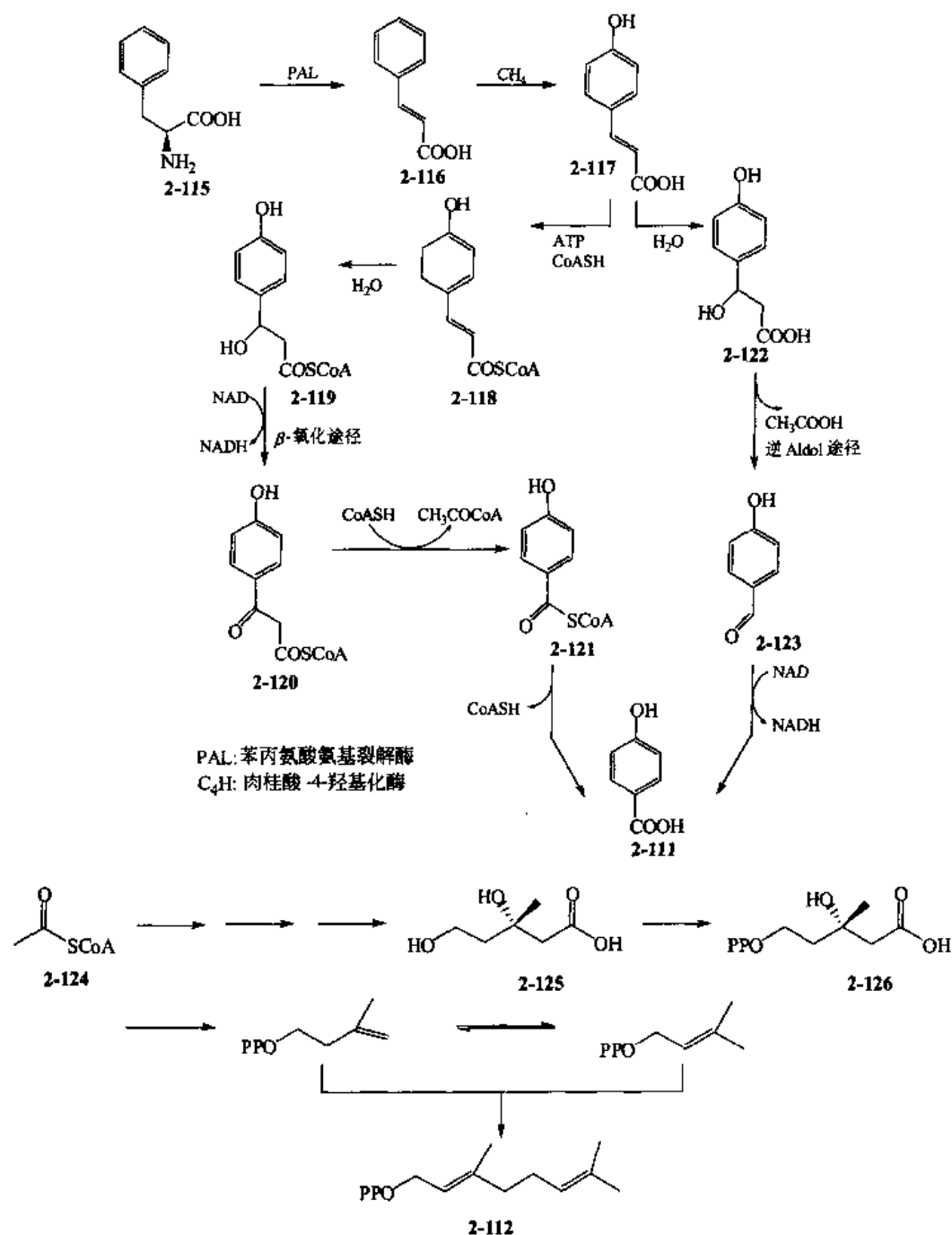
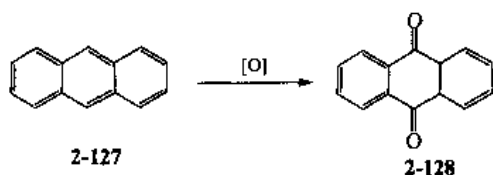


图 2-21 紫草素的生物合成途径

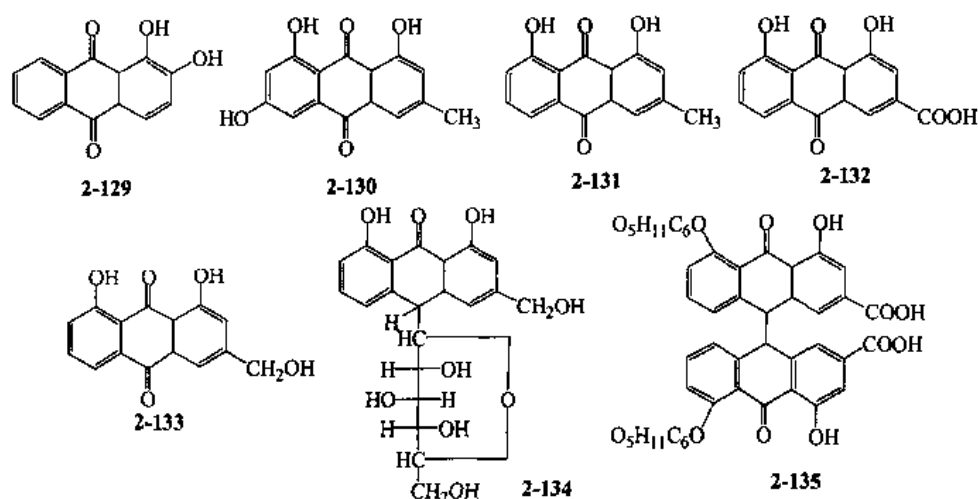
第三节 蒽 醌

蒽 (anthracene, 2-127) 经氧化而成蒽醌 (anthraquinone, 2-128), 两侧的苯环上常含有羟基, 羟基偏于一个苯环上的化合物为茜素型, 呈橙色至红色, 尤以茜草科植物多见, 常做染料用。羟基分布于两个苯环上的化合物为大黄素型, 呈黄色, 多含于蓼科植物, 作为泻下药使用。



一、天然存在的主要蒽醌类化合物

茜素 (alizarin, 2-129) 以苷的形式含于西洋茜草 (染料茜草, *Rubiatinctorum*) 的根中, 作为染料使用; 大黄素 (emodin, 2-130) 广泛分布于大黄、尖叶番泻树、泻鼠李 (*Rhammus frangula*) 等植物中。大黄酚 (chrysophanol, 2-131) 含于大黄、尖叶番泻树、何首乌根中; 大黄酸 (rhein, 2-132) 含于大黄中; 芦荟大黄 (aloe-emodin, 2-133) 在芦荟中以游离或芦荟苷存在; 芦荟苷 (aloin, 2-134) 为蒽酮类化合物。主要存在于芦荟中, 也具有泻下作用; 番泻苷 (senoside, 双大黄蒽酮的葡萄糖苷, 2-135) 含于大黄、狭叶番泻树 (*Cassia angustifolia*) 叶中, 是大黄等中药的主要泻下成分。研究认为大黄中的游离蒽醌类化合物泻下作用较弱, 而其苷类化合物有较强的泻下作用。



二、蒽醌类化合物的合成

1. 应用 Friedel-Crafts 反应

蒽醌的经典合成方法是用邻苯二甲酸或其衍生物 (2-136) 与苯酚的衍生物 (2-137) 进行双重 Friedel-Crafts 缩合, 但对于不对称氧代蒽醌, 该方法缺乏位置选择性, 在分子内 Friedel-Crafts 缩合时, 易产生 Hayashi 重排, 得到两种位置异构体 (2-140) 和 (2-141), 如图 2-22 所示。

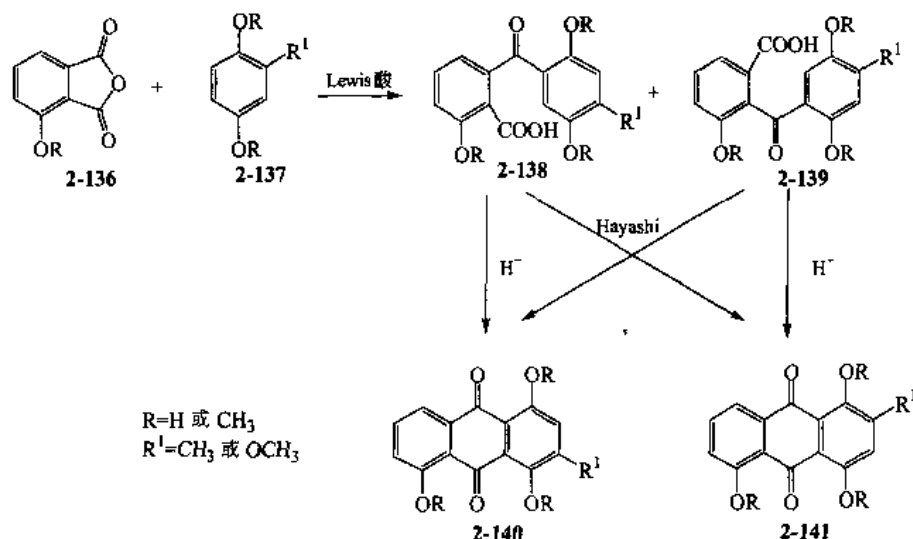


图 2-22 由 Friedel-Crafts 反应合成蒽醌

改用 3-溴邻苯二甲酸酐用氯化锡催化进行烷基化反应, 具有位置专一性^[26]。如以 3-溴代-4-甲氧基邻苯二甲酸酐 (2-142) 与 2,5-二甲氧基甲苯 (2-143) 缩合, 再经环合、氧化、氧甲基裂解, 得比较单一的化合物 islandicin (2-148), 如图 2-23 所示。

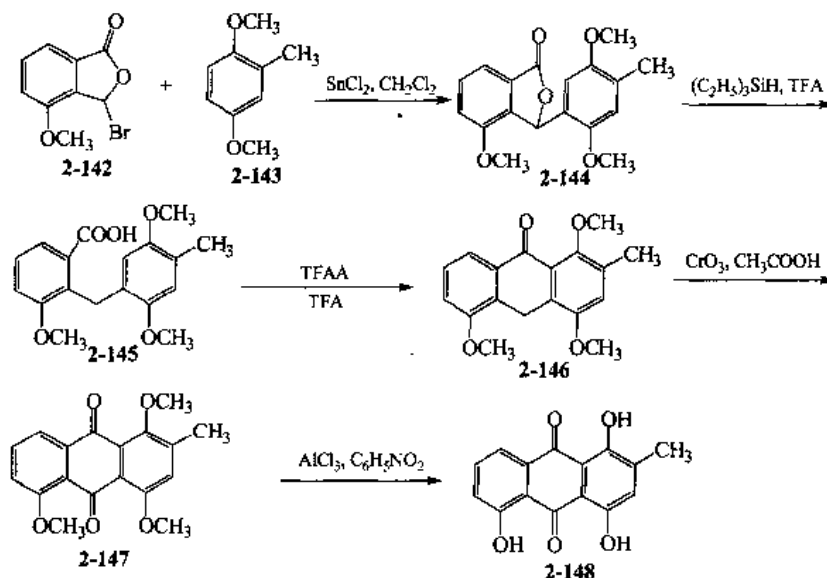
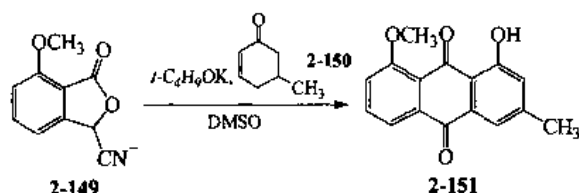


图 2-23 由 Friedel-Crafts 反应合成 islandicin

2. 应用 Michael 加成^[27]

3-氰基邻苯二甲酸酐 (2-149) 经叔丁醇钾作用生成碳负离子, 再与 α,β -环己酮的衍生物 (Michael 受体, 2-150) 反应生成蒽醌 (2-151), 经脱甲基化可产生大黄酚 (2-131)。这里氰基既作为活化基, 又是离去基团。此反应苯环上取代基的位置是确定的。



3-氰基邻苯二甲酸酐 (2-149) 主要用下列方法合成^[28] (图 2-24)。

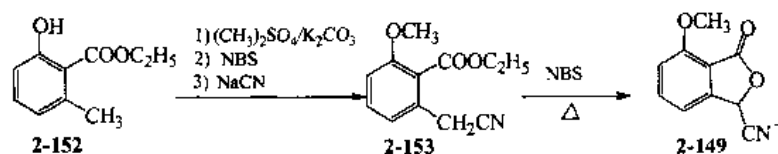


图 2-24 由 Michael 加成法合成蒽醌

3. 应用格氏反应^[29]

甲基取代的邻苯二甲酸酐 (2-154) 与溴代苯基镁 (2-155) 反应得到 (2-156) 和 (2-157) 两个异构体, 二者无论哪个化合物经硫酸催化环合, 均得到 80% 的 (2-158) 和 20% 的 (2-159), 可见在环合过程中发生了重排作用, 位置选择性较差, 但如果邻苯二甲酸酐中的甲基换以甲氧基, 则格氏试剂选择性地进攻甲氧基的间位羰基, 如 (2-160) 与 (2-161) 反应, 生成物主要为 (2-162), 异构体的比例为 97:3, 如图 2-25 所示。

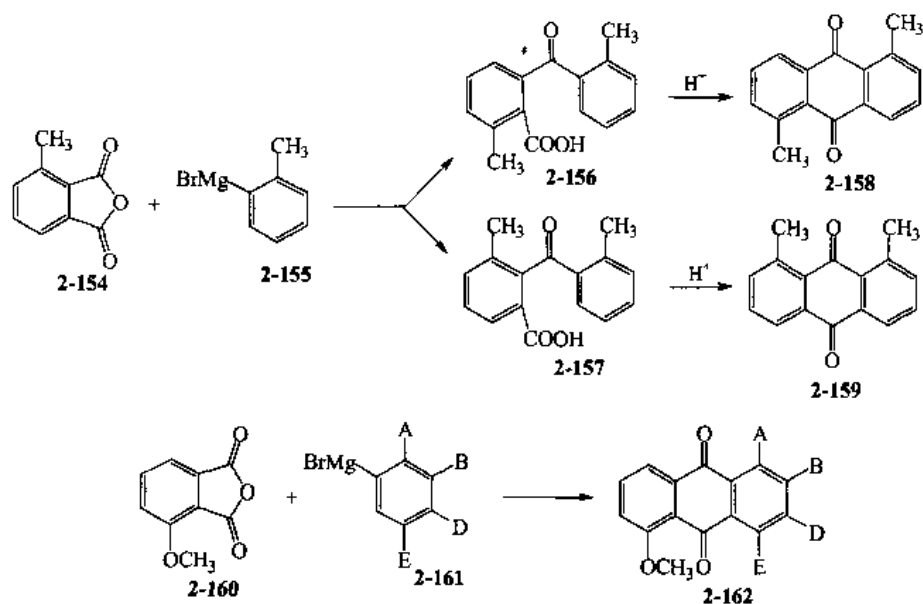


图 2-25 由格氏试剂反应合成蒽醌
A、B、D、E 代表取代基的相对位置

4. Silva 合成法

Silva 等人^[30]报道了以 *N,N'*-二乙基苯甲酰胺 (2-163) 为原料, 在金属锂催化下与取代的苯甲醛 (2-164) 缩合, 再经内酯化、还原、环合、氧化制备蒽醌衍生物 Catenarin (2-170) 和 Erythroglaucin (2-171), 如图 2-26 所示。

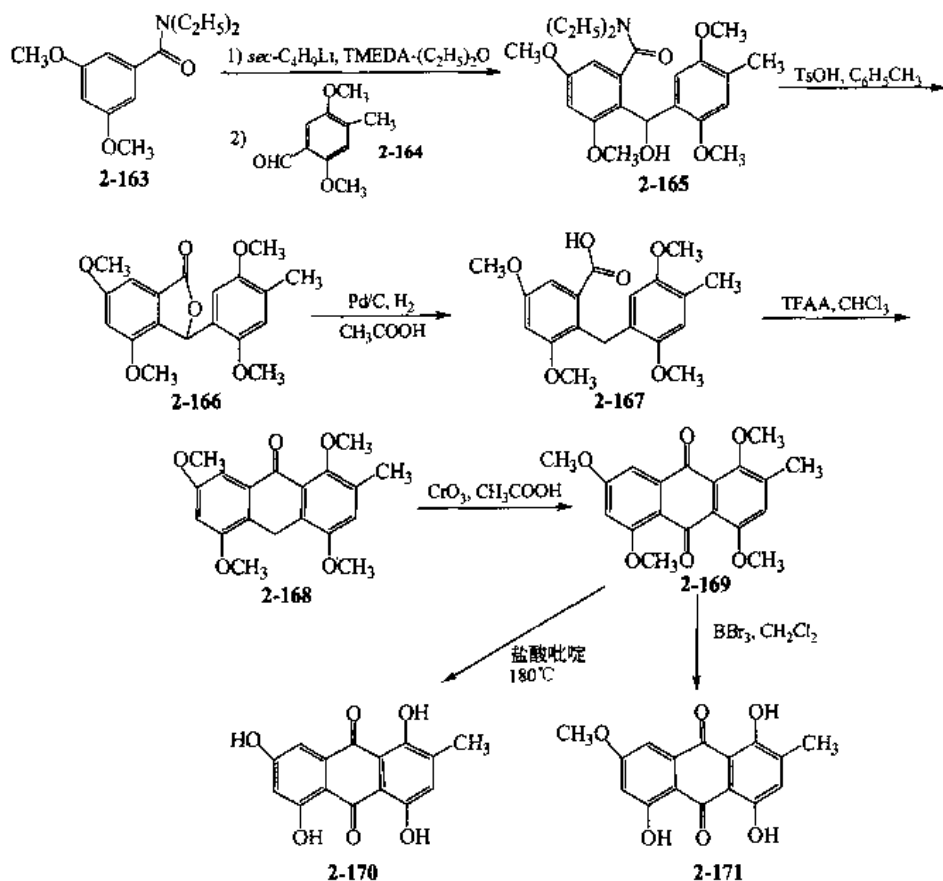


图 2-26 由 Silva 合成法合成 Catenarin 和 Erythroglaucin

5. Ullman 合成法

以取代的苄基镁与取代的溴苯在有机铜化合物催化下缩合后, 经环合、氧化制得 *O*-methyl islandicin (2-172)^[31], 如图 2-27 所示。

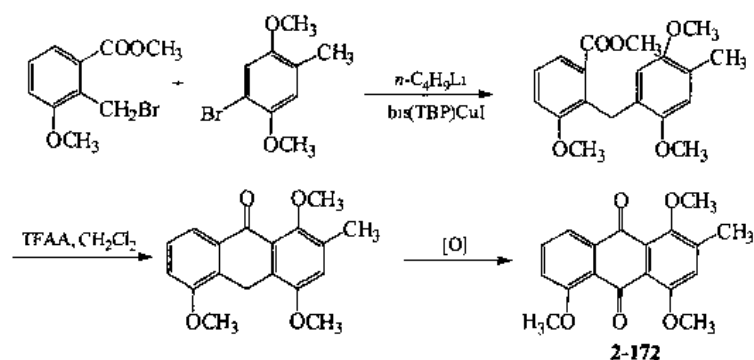


图 2-27 由 Ullman 合成法合成 islandicin

6. 利用常用的染料中间体合成

Ayyangar 等人^[32]利用常用的染料中间体如 1-氨基-5-氯蒽醌和 β -甲基蒽醌, 通过卤代、脱氨基, 用羟基取代卤素、甲氧基化、脱甲基等一系列反应, 方便高效地制备了一些常见的蒽醌类化合物, 如大黄素 (2-130)、大黄酚 (2-131)、大黄酸 (2-132)、islandicin (2-148) 及 physcion (2-173), 如图 2-28、图 2-29 所示。

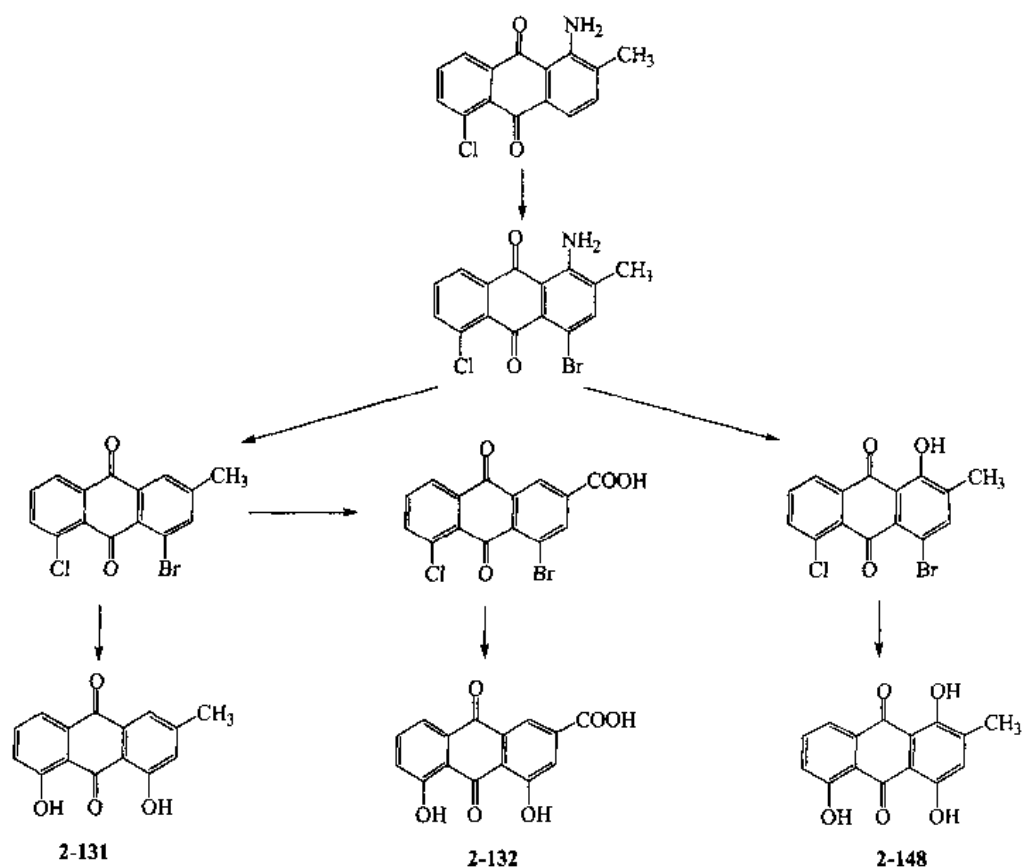


图 2-28 利用染料中间体 1-氨基-5-氯蒽醌合成蒽醌衍生物

基等反应而产生一系列不同的蒽醌（图 2-30）。

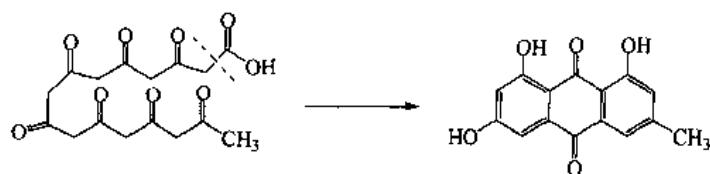


图 2-30 丙二酸途径合成大黄素

动物来源的蒽醌有 α -侧链，如虫漆酸 D（laccaic acid D），其环化过程如图 2-31 所示。

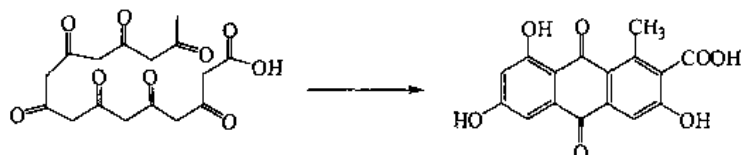


图 2-31 虫漆酸 D 的环化过程

许多高等植物的蒽醌分子中只有一个环上有取代基，有的没有侧链，有的没有羟基取代，它们的生物合成途径与上述不同，可能过程如图 2-32 所示。

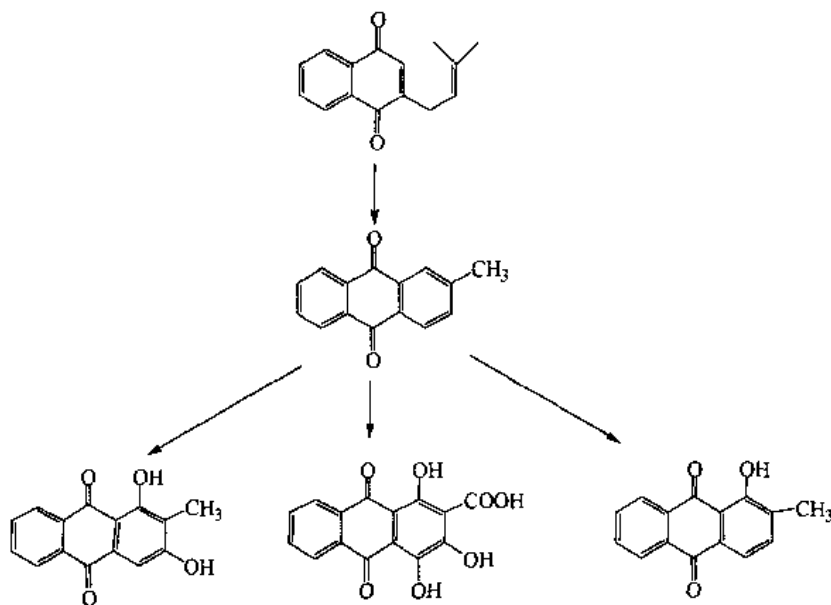


图 2-32 许多高等植物的蒽醌的生物合成途径

苯醌部分可能来自苯甲酸，而异戊二烯部分来自甲瓦龙酸。

（李绍顺 编写）

参 考 文 献

- 1 Anslow W K, et al. J Chem Soc, 1938, 439
- 2 Isler O, et al. Ciba Foundation Symposium on Quinones in Electron Transport. London: Churchill, 1961. 82
- 3 Shunk C H, et al. J Am Chem Soc, 1958, 80: 4753
- 4 Gloor U, et al. Hel Chim Acta, 1958, 41: 2357
- 5 Shunk C H, et al. J Am Chem Soc, 1959, 81: 5000

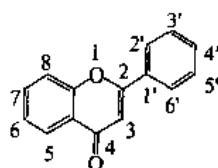
- 6 Rüttg R, et al. *Helv Chim Acta*, 1959, 42: 2616
- 7 Rüttg R, et al. *Helv Chim Acta*, 1960, 43: 1745
- 8 Naruta Y. *J Org Chem*, 1980, 45: 4097
- 9 Gloor U, et al. *Experientia*, 1958, 14: 410
- 10 Gloor U, et al. *Helv Chim Acta*, 1960, 43: 2089
- 11 Lynen F, et al. *Angew Chem*, 1959, 70: 657
- 12 Lynen F, et al. *Physiol*, 1959, 54 (suppl 1): 33
- 13 Papageorgiou V P, et al. *Angew Chem Int Ed*, 1999, 38: 270
- 14 Shakla Y N, et al. *Indian J Chem Seet B*, 1979, 18: 440
- 15 Afzal M, et al. *J chem Soc Perkin Trans 1*, 1976, 15: 1579
- 16 Terada A, et al. *Bull Chem Soc Jpn*, 1989, 60: 205
- 17 Couladouros E A, et al. *Tetrahedron lett*, 1997, 38: 7263
- 18 Tanoue Y, et al. *Bull Chem Soc Jpn*, 1988, 61: 2039
- 19 Telada A, et al. *J Chem Soc Chem Commun*, 1983, 987
- 20 Mosseenkov A M, et al. *SSSR*, 1987, 295: 614
- 21 Torii S, et al. *Bull Chem Soc Jpn*, 1995, 68: 2917
- 22 Shimai Y, et al. JP-B 03156741. 1988 (Chem Abstr 1989, 110: 23567u)
- 23 Braun M, et al. *Liebigs Ann Chem*, 1991, 1157
- 24 Couladouros E A, et al. *Tetrahedron lett*, 1997, 38: 7263
- 25 Nicolaou K C, et al. *Angew Chem*, 1998, 110: 864
- 26 Kim K S, et al. *Tetrahedron lett*, 1979, 4: 331
- 27 Krans G A, et al. *J Org Chem*, 1983, 48: 3439
- 28 T L I, et al. *J Am Chem Soc*, 1981, 103: 7007
- 29 Cristol S J, et al. *J Org Chem*, 1968, 33: 2020
- 30 Siliva S O De, et al. *J Org Chem*, 1979, 44: 4802
- 31 Whitlock B J, et al. *J Org Chem*, 1980, 45: 12
- 32 Ayyangar N R, et al. *J Sci Industr Res*, 1961, 20B: 493
- 33 徐任生. 天然产物化学. 北京: 科学出版社, 1977.621

第三章 黄 酮

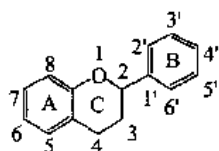
第一节 概 论

一、黄酮类化合物的基本结构与分类

以前，黄酮类化合物（flavonoids）主要是指基本母核为 2-苯基色原酮类化合物（2-phenylchromone, 3-1），现在则是泛指两个具有酚羟基的苯环（A 环与 B 环）通过中间三个碳原子连接而成的一系列化合物（3-2）。

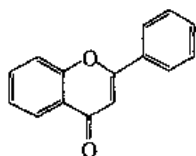


3-1

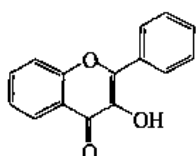


3-2

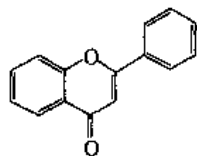
黄酮类化合物是天然产物中一大类重要的活性成分。按母核分类主要有黄酮（flavones, 3-3）、黄酮醇（flavonols, 3-4）、二氢黄酮（flavanones, 3-5）、二氢黄酮醇（flavanonols, 3-6）、异黄酮（isoflavones, 3-7）、二氢异黄酮（isoflavanones, 3-8）、查尔酮（chalcones, 3-9）、二氢查尔酮（dihydrochalcones, 3-10）、黄烷（flavan, 3-11）、黄烷-3-醇（flavan-3-ol, 3-12）、黄烷-4-醇（flavan-4-ol, 3-13）及黄烷-3,4-二醇（flavan-3,4-diol, 3-14）等多种类型。



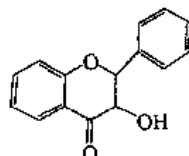
3-3



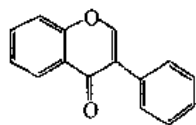
3-4



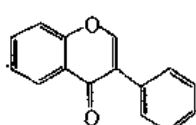
3-5



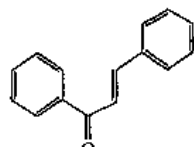
3-6



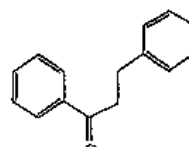
3-7



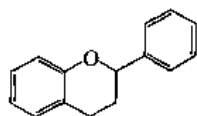
3-8



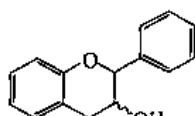
3-9



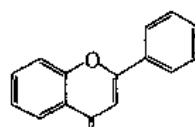
3-10



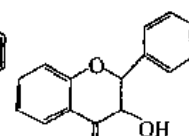
3-11



3-12



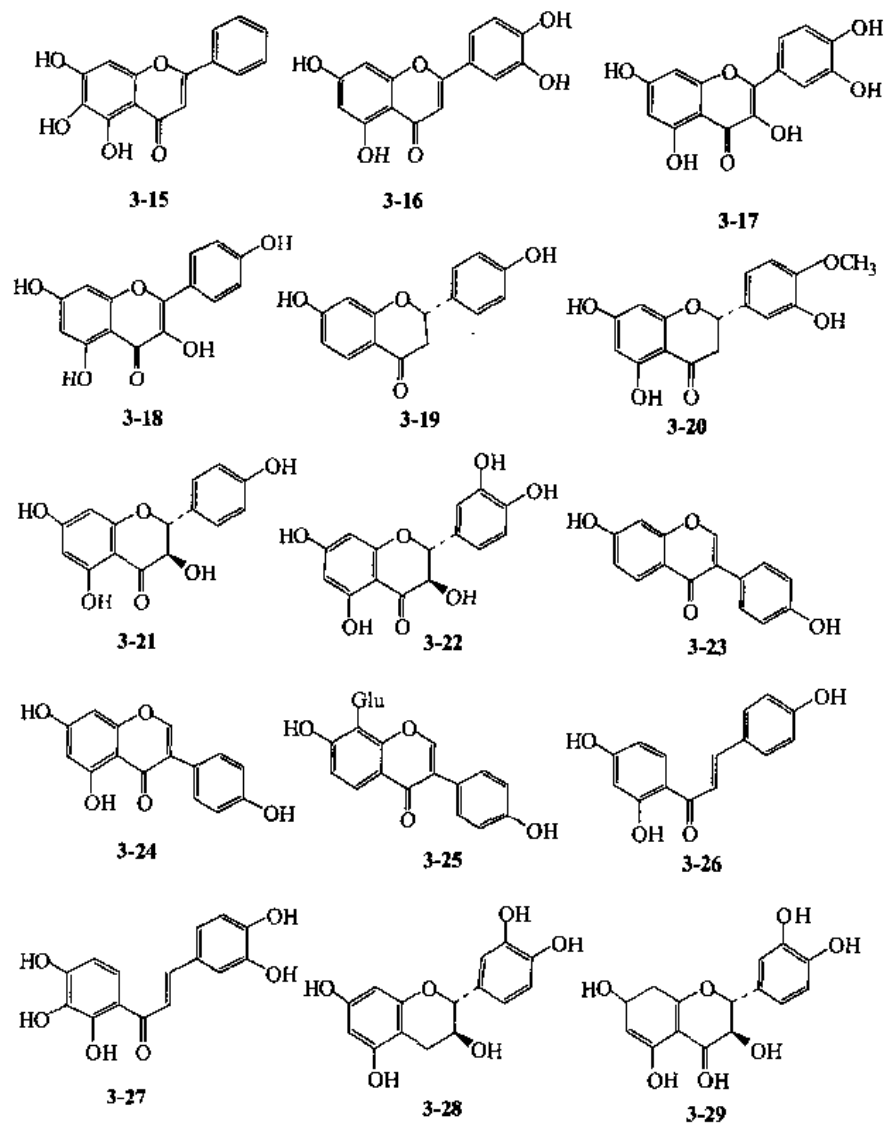
3-13



3-14

黄酮类有黄芩素（baicalein, 3-15）、木樨草素（luteolin, 3-16）等；黄酮醇类主要有槲皮素（quercetin, 3-17）、山柰酚（kaempferol, 3-18）；二氢黄酮类有甘草素（liquiritigenin, 3-19）、陈皮素（hesperetin, 3-20）等；二氢黄酮醇类有香树精（aromadendrin, 3-21）、黄杉素（taxifolin,

3-22)等;异黄酮类有大豆素(daidzein, 3-23)、染料木素(genistin, 3-24)、葛根素(daidzein-8-glucoside, 3-25)等;查尔酮类有异甘草素(isoliquiritigenin, 3-26)、噢卡宁(Okanin, 3-27)等;黄烷类化合物,如黄烷-3-醇类的儿茶素(catechin, 3-28),黄烷-3,4-二醇类的白矢车菊素(leucocyanidin, 3-29)等。



二、黄酮及黄烷类化合物的生物学活性

1. 对心血管系统的作用

芦丁、橙皮苷、葛根素等能降低血管脆性及异常的通透性,可用作防治高血压及动脉硬化的辅助治疗剂。

2. 抗肝脏毒性作用

水飞蓟中的水飞蓟素、异水飞蓟素等,在临床上治疗各种肝病及多种中毒性肝损伤。另外,(+)-儿茶素(商品名 Categen)近年在欧洲也用作抗肝脏毒性药物。

3. 抗炎作用

芦丁及其衍生物羟乙基芦丁(hydroxyethylrutin)、黄杉素、橙皮苷、甲基查尔酮(HMC)等对角叉菜胶、5-HT及PGE诱发的大鼠足肿胀、甲醛引起的关节炎及棉球肉芽肿等均有明显

抑制作用，百蕊草素用于治疗牙周炎、咽喉炎等。

4. 抗菌、抗病毒作用

木樨草素(luteolin)、黄芩苷、黄芩素等均有一定的抗菌作用，而槲皮素、桑色素(morin)、黄杉素、山柰酚(kaempferol)等具有抗病毒作用。

5. 抗癌作用

黄芩苷、黄芩素、槲皮素等，都具有很好的抗癌活性。

6. 雌性激素样作用

大豆素等异黄酮类均有雌激素样作用，这可能是由于它们与己烯雌酚结构相似的缘故。

三、黄酮类化合物的合成通法

黄酮类化合物一般是由苯并 γ -吡喃酮在2位或3位取代一个苯环所组成。这类化合物的母体(C₆-C₃-C₆)的合成，通常可由下述两种途径来实现：途径一即由一个C₆-C₂单元与一个C₆-C₁单元缩合，如2-羟基苯乙酮衍生物(3-30)与苯甲醛衍生物(3-31)缩合或2-羟基苯乙酮衍生物(3-30)与苯甲酰氯衍生物(3-32)缩合生成酯(3-33)后，再分子内重排形成黄酮体C₆-C₃-C₆母核(3-34)。途径二即由一个C₆-C₃单元与C₆单元缩合，如苯酚衍生物(3-35)以肉桂酸或肉桂酰氯衍生物(3-36)酰化，也可生成黄酮体母核(3-34)，如图3-1所示。

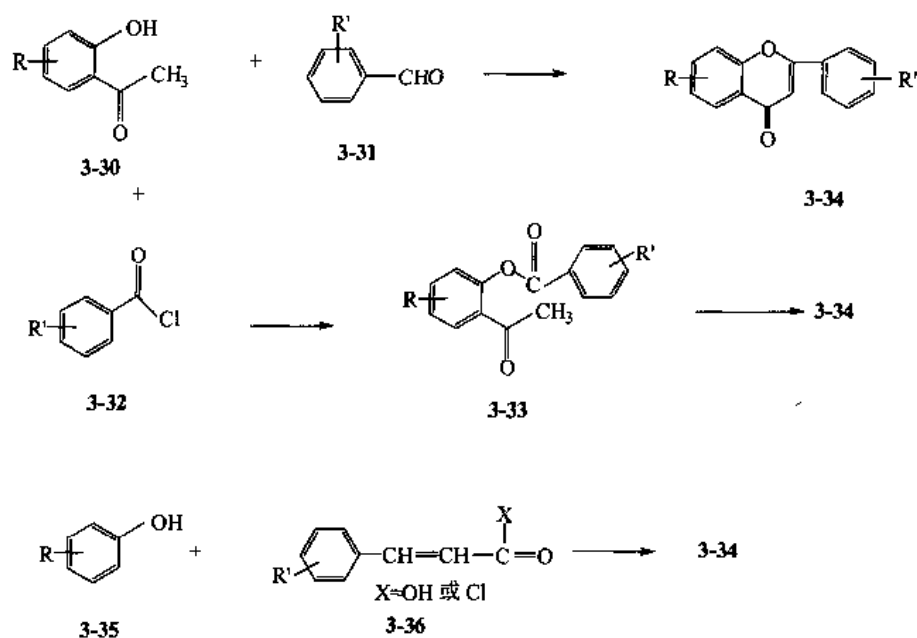


图 3-1 黄酮类化合物的合成通法

此外，还有一些类似的合成路线，而由于目标化合物的不同，在上述两种合成路线的基础上，出现了各样的改良方法。本章将以典型化合物的合成为例，介绍黄酮及黄烷类化合物的一般合成方法。

第二节 查尔酮的合成

查尔酮可作为合成各类黄酮体的中间体，因此，查尔酮的合成是合成黄酮体的重要环节。

上述合成黄酮体的两种途径都能合成查尔酮，其中途径一较为常用。一般是将具有欲合成查尔酮 A 环结构的苯乙酮衍生物与具有 B 环结构的苯甲醛衍生物在强碱(50%~60% KOH 或 NaOH)条件下醛酮缩合，或在强酸条件下缩合成查尔酮。但在酸、碱条件下容易使查尔酮进一步闭环生成相应的二氢黄酮或二者的混合物，实验中应严格控制反应条件。

一、甘草查尔酮的全合成^[1]

合成甘草查尔酮的主要工作是制备该化合物的 B 环片断，中间体 (3-39) 由 4-羟基-2-甲氧基苯甲醛 (3-37) 与 1-溴-2-异戊烯 (3-38) 缩合制得，(3-39) 在丁酸酐和二甲基苯胺作用下经克莱森重排和脂化生成中间体 (3-40)，水解后得到 B 环片断 (3-41)。如果没有丁酸酐酯化，克莱森重排的得量较低。然后将 (3-41) 与 A 环片断的对羟基苯乙酮 (3-42) 在酸催化下缩合成甘草查尔酮 (3-43)。因为该查尔酮的 2' 位没有羟基，在酸催化下缩合时不会进一步闭环而生成二氢黄酮 (图 3-2)。具有 2'-羟基的查尔酮，在适宜的条件下，则容易闭环生成相应的二氢黄酮。若在 2' 位、6' 位同时具有羟基时，可加速环合进程，如 2',6'-二羟基-4',5',4'-三甲氧基查尔酮在 pH 为 2 的溶液中即能闭环成相应的二氢黄酮。

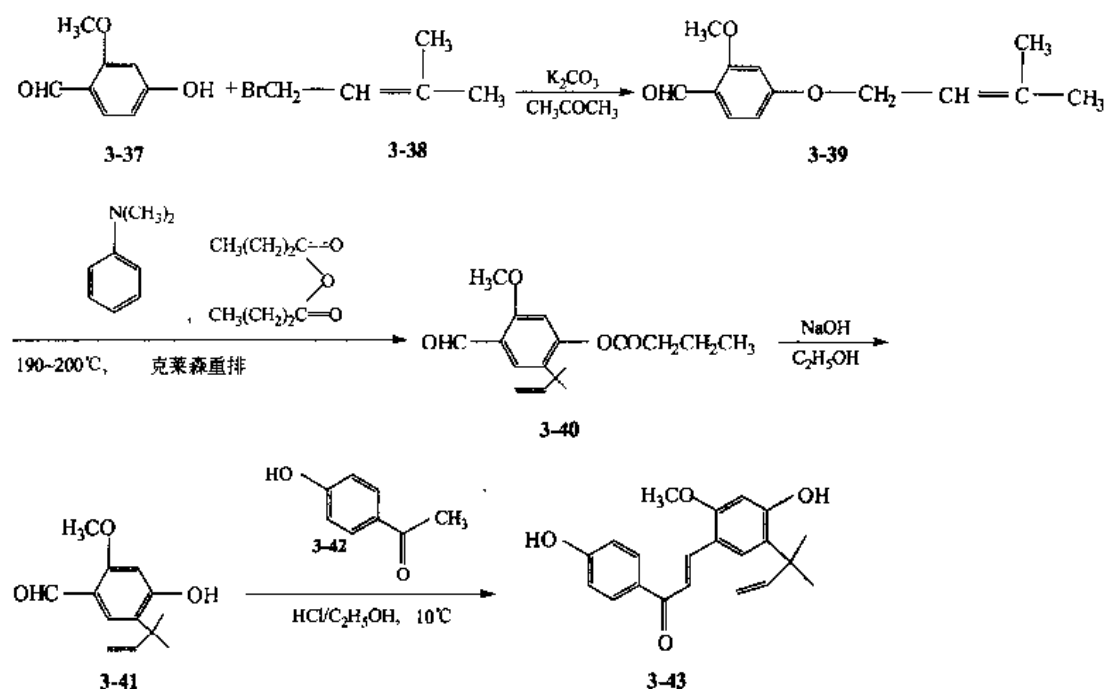


图 3-2 甘草查尔酮的全合成

二、2'-羟基查尔酮的合成^[2]

2'-羟基-3,4-二甲氧基-3',4'-二甲基查尔酮 (3-47) 和 2'-羟基-3,4,3',4'-四甲氧基查尔酮 (3-48) 是合成的具有清除自由基和抗炎作用的查尔酮衍生物。由 2,3-取代的苯酚 (3-44) 与 3,4-二甲氧基苯丙烯酸 (3-45) 在 *N,N*-二环己基碳二亚胺 (DCC) 的存在下以 4-(*N,N*-二甲氨基) 吡啶 (DMAP) 作为催化剂，进行缩合，得酯 (3-46)，然后，(3-46) 经 Photo-Fries 重排，得目标化合物 (3-47) 或 (3-48)。化合物 (3-47) 或 (3-48) 用二氧化硒氧化即可获得相应的黄酮类化合物 (图 3-3)。

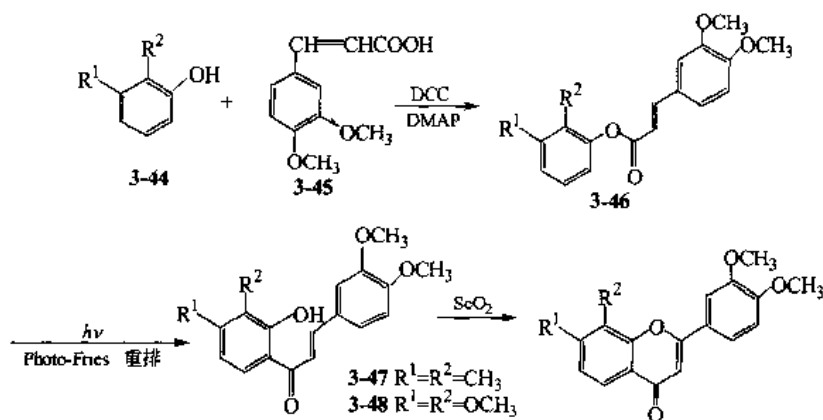


图 3-3 2'-羟基查尔酮的合成

第三节 黄酮、黄酮醇及双黄酮的合成

由查尔酮或二氢黄酮脱氢可合成相应的黄酮类化合物，二氢黄酮醇脱氢可获得相应的黄酮醇类化合物。但合成黄酮类、黄酮醇类化合物不一定要经过查尔酮、二氢黄酮或二氢黄酮醇中间体，可直接缩合而成，常用的方法如下。

一、黄酮及黄酮醇的合成

1. Baker-Venkataraman 方法^[3,4]

以黄芩素三甲醚(3-53)的合成为例。2-羟基-4,5,6-三甲氧基苯乙酮(3-49)与苯甲酰氯(3-50)酰化得中间体(3-51)，(3-51)在强碱氢氧化钾或氢氧化钠的吡啶或苯、甲苯或乙醚溶液中处理，经 Claisen 重排生成 β -二酮中间体(3-52)。再用酸(如硫酸和乙醇)或弱碱(乙酸钠和乙酸)处理则闭环生成黄芩素三甲醚(3-53)。 β -二酮(3-52)用过氧甲酸处理，在羟基化的同时闭环生成 3-羟基黄芩素三甲醚(3-55)，因此，这个方法可延伸合成黄酮醇类化合物(图 3-4)。

Anthoni 等^[5]用该法合成了天然抗菌活性成分 5-羟基-7,2',4',5'-四甲氧基黄酮(3-56)及其衍生物，并考察了反应条件对生成物的影响。他们以 2,4,6-三羟基苯乙酮(3-57)和 2,4,5-三甲氧基苯甲酰氯(3-58)为原料，经缩合产生中间体(3-59)及副产物(3-60)，(3-59)在碱性下重排产生中间体(3-61)、(3-62)和(3-63)，(3-61)在酸的催化下环合并同时伴随水解，可获得 5,7-二羟基-2',4',5'-三甲氧基黄酮(3-64)，再进行选择性甲基化，即可获得目标化合物(3-56)。

酰化反应中 2,4,5-三甲氧基苯甲酰氯的摩尔浓度和分子内重排反应中的催化条件对整个合成反应起至关重要的作用。如果用 4.5~5mol/L 的 2,4,5-三甲氧基苯甲酰氯(3-58)和含有一分子结晶水的 2,4,6-三羟基苯乙酮(3-57)反应，可获得高产率的反应产物(3-59)。如果用 3mol/L 的(3-58)和(3-57)反应，只能得到(3-59)和(3-60)的混合物。中间体(3-59)在碱性下重排，不同的实验条件，往往得到不同的产物。如用无水吡啶或甲苯作溶剂、以 KOH 作为催化剂，得到降解产物；假若在乙醇中用乙醇钠催化，几乎可定量得到 2,4,5-三甲氧基苯甲酸乙酯和 2,4,6-三羟基苯乙酮，这是一个典型的黄酮母核裂解反应；而用氢化钠催化，主要得到产物(3-65)；如室温下以 DMSO 为溶剂、NaOH 作为催化剂，主要得到产物(3-61)，并带有少量的产物(3-62)和(3-63)，后两者不必分离，与(3-61)同样在酸性条件下环合得化合物(3-64)，如图 3-5 所示。

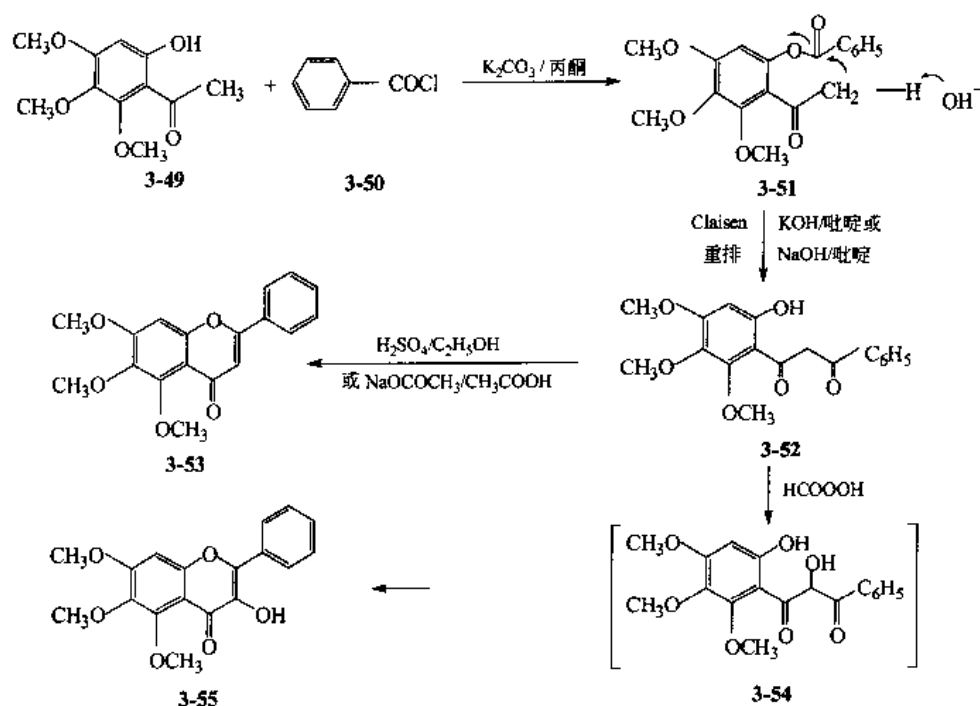


图 3-4 由 Baker-Venkataraman 方法合成黄酮及黄酮醇

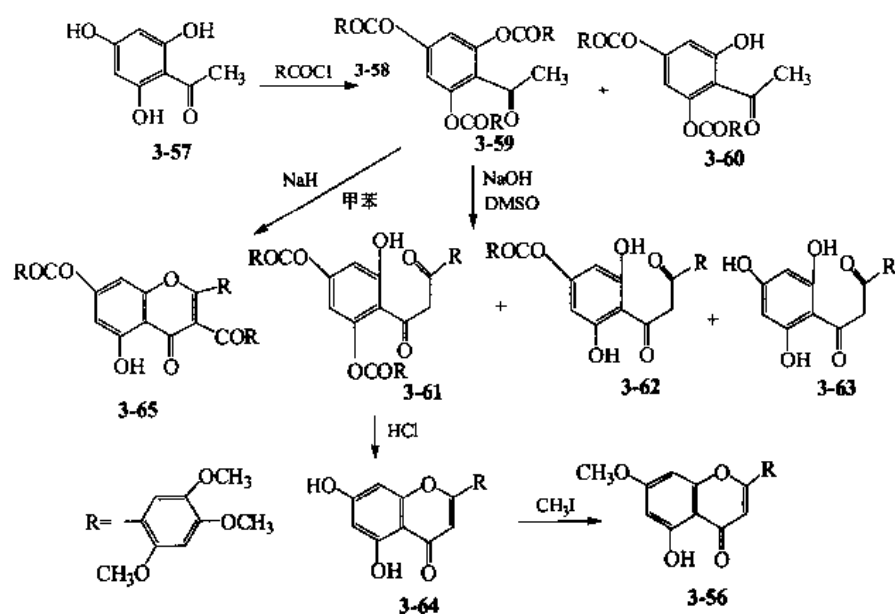


图 3-5 5-羟基-7,2',4',5'-四甲氧基黄酮的合成

2. Allan-Robinson 法^[6]

该法与 Baker-Venkataraman 法类似，将代表 A 环片段的苯乙酮衍生物 (3-66) 与 B 环片段的苯甲酸衍生物 (3-67) 的钠盐或其酸酐加热得酯化物 (3-68)，经重排、缩合得黄酮化合物 (3-69)。或者苯乙酮衍生物 (3-66) 与苯甲酸衍生物 (3-67) 在三甲基胺或吡啶催化下加热，也可得同样产物，且收率较高，该反应的副产物是中间体 (3-70)，(3-70) 进一步酯化经 (3-71) 缩合成 (3-72)，后者经温和的碱水解又可得到黄酮化合物 (3-69)。该法延伸也可合成黄酮醇类及其 3-甲基醚。Farkas^[7]等用此法成功地合成了洋地黄黄酮 (digitrigin, 3-76)。用 2-羟基-3,4,5,6,ω-

五甲氧基苯乙酮(3-73)与 4,5-二甲氧基-3-苄氧基苯甲酸酐(3-74)加热缩合而生成 3,5,6,7,8,4',5'-七甲氧基-3'-苄氧基黄酮(3-75),脱苄基和部分脱甲基后得洋地黄黄酮(3-76),如图 3-6 所示。

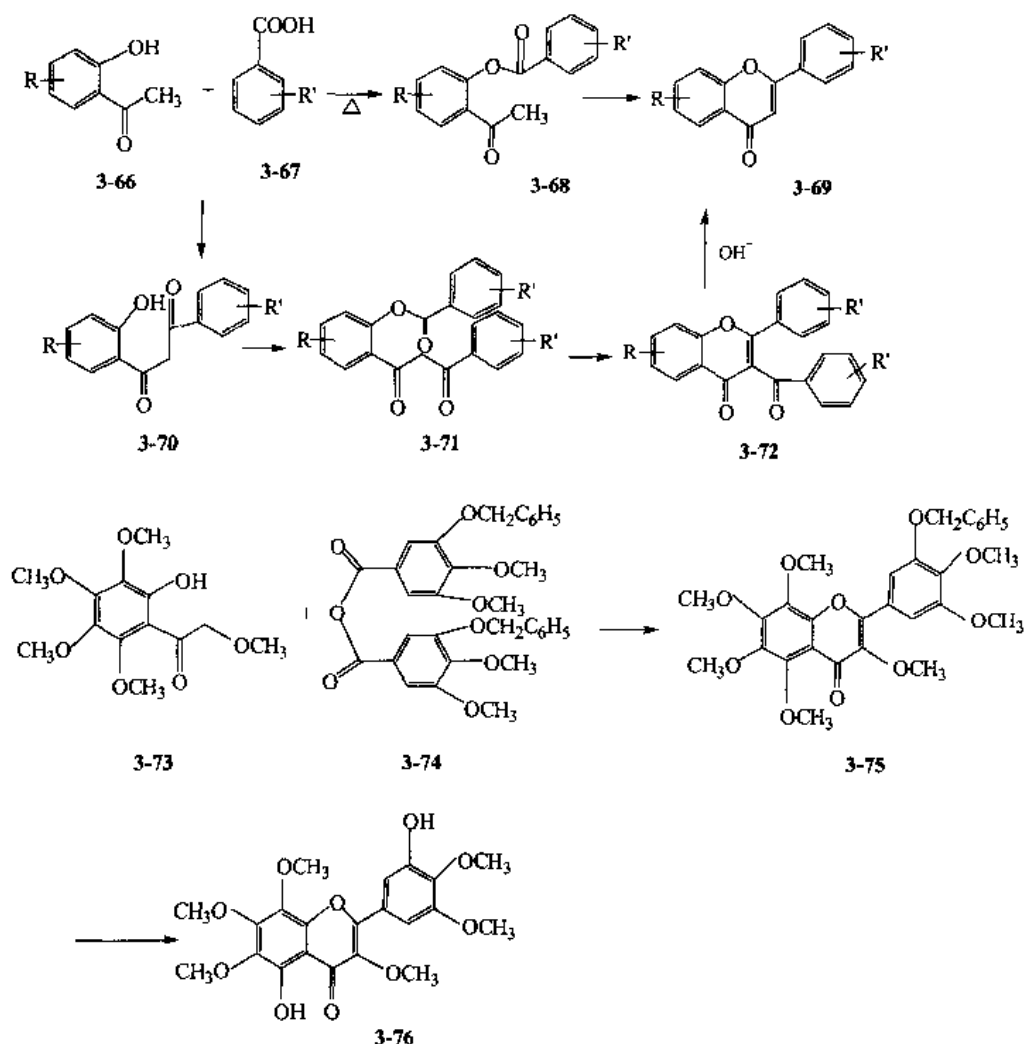


图 3-6 由 Allan-Robinson 法合成黄酮类化合物

3. Algar-Flynn-Oyamada (AFO) 法^[8,9]

2'-羟基查尔酮(3-77)用碱性过氧化氢氧化一步可得到相应的黄酮醇。其反应机理是经过查尔酮环氧化物(3-78)形成二氢黄酮醇(3-79),再氧化成黄酮醇(3-80)。该方法的副反应是亲核取代形成的呋喃类化合物(3-84)。取代基和反应温度对黄酮醇与呋喃的生成比例有一定影响,2位或4位具有羟基,6'位没有甲氧基的查尔酮,反应产物主要是黄酮醇;具有6'-甲氧基并缺少2-OH或4-OH的查尔酮如(3-81),则生成查尔酮与呋喃的混合物(图3-7)。

二、双黄酮的合成

1. 双黄酮的一般合成

合成黄酮类常用的 Baker-Venkatarman 法也可用于双黄酮类化合物的合成。只要将 A 环片段苯乙酮衍生物制备成联苯乙酮衍生物(3-85)、(3-86),然后采用 Baker-Venkatarman 法进行酯化、重排、缩合,即可得到双黄酮类化合物。如喜柏双黄酮(cupressuflavone)六甲基醚(3-92)和贝壳杉双黄酮(agathisflavone)六甲基醚(3-89)的合成^[10],如图 3-8 所示。

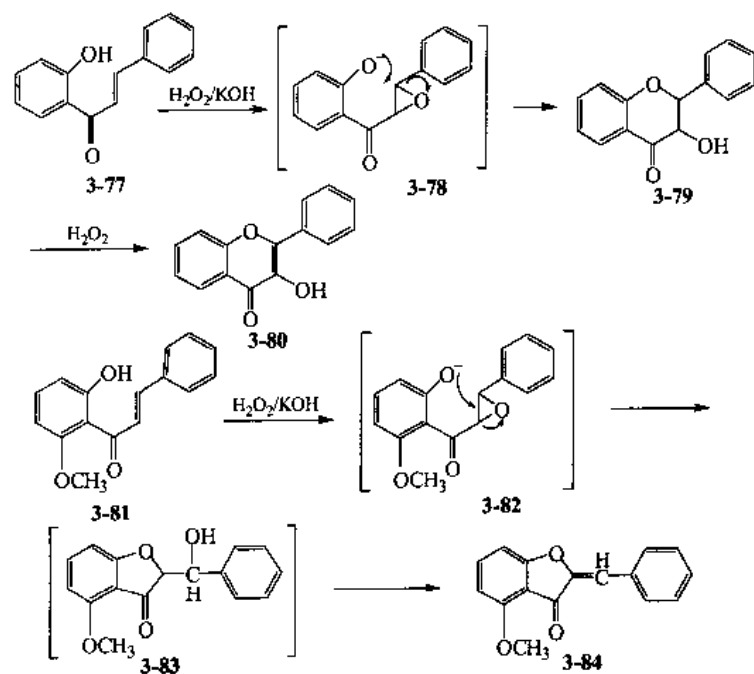


图 3-7 由 Algar-Flynn-Oyamada (AFO) 法合成黄酮醇类化合物

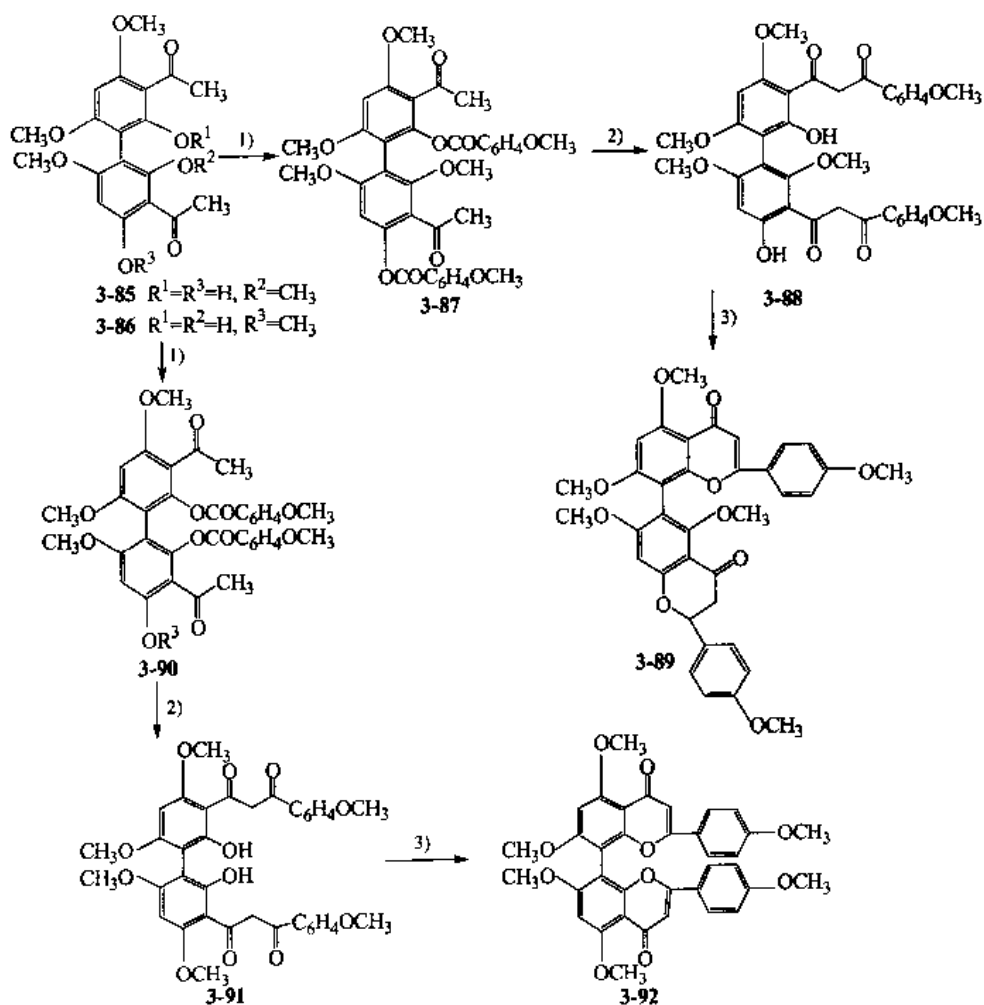


图 3-8 由 Baker-Venkataraman 法合成双黄酮类化合物

1) $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{COCl}$; 2) Baker-Venkataraman 重排; 3) $\text{H}^+/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$

另外还可以先合成黄酮单体，再通过适当的方法连接成双黄酮。Zhao 等^[11]通过查尔酮(3-93)碘代、环合得 8-碘代黄酮(3-94)，再经 Ullmann 反应，合成了几个双黄酮衍生物(3-95)，如图 3-9 所示。

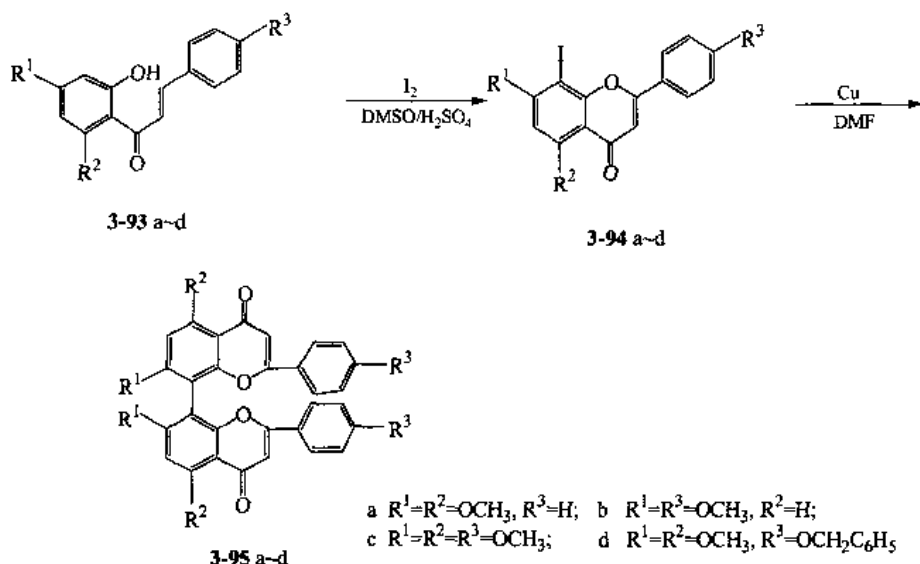


图 3-9 由黄酮单体经 Ullmann 反应合成双黄酮衍生物

2. 双黄酮的不对称合成

当双黄酮的 7、7"位有较大的基团取代时，便会限制联苯键的旋转，进而产生光学异构体。自从 1968 年，Ilyas 等^[12]首次从 *Araucaria cunninghamii* 和 *A. cooki* 中分离得到光学纯的双黄酮(−)-5,5"-二羟基-4',4'',7,7"-四甲氧基-8,8"-双黄酮(3-110)，他们又相继报道许多光学活性的双黄酮类化合物，如 cupressflavones、amentoflavones 等。Lin 等^[13]首次报道了(*R*)-和(*S*)-5,5"-二羟基-4',4'',7,7"-四甲氧基-8,8"-双黄酮的对映体选择性合成。首先，将 1,4-二-*O*-苄基-D-丁四醇(3-96)转化成它的单甲硅醚(3-97)，(3-97)与 2-碘-3,5-二甲氧基苯酚(3-98)经 Mitsunobu 反应给出化合物(3-99)，反应中伴随着反应中心构型从 *S* 型转变成 *R* 型，(3-99)经硅醚裂解得化合物(3-100)。然后再与 2-碘-3,5-二甲氧基苯酚反应得 2*R*,3*R*-四醚化合物(3-101)。(3-101)用 *n*-C₄H₉Li 和 CuCN-TMEDA 处理得化合物(3-102)，反应中可能经过一个高度位置取向的氰化酮中间体。为裂解掉手性辅助基团获得光学活性双酚化合物(3-106)，从化合物(3-102)开始，经过催化氢化、对甲苯磺酰化、碘代、水解等 4 步反应。所得手性化合物(3-106)的对映体超量为 81%e.e.，通过重结晶得到光学纯的构型为(*R*)-和(*S*)-双酚中间体(3-106)。(3-106)用乙酸酐酰化得酰化物(3-107)，再经 Friedel-Crafts 重排得联苯双乙酰化合物(3-108)，(3-108)与对甲氧基苯甲醛缩合得双查尔酮(3-109)，再经环合得双黄酮六甲基醚(3-110)，(3-110)在三氯化硼催化下，选择性脱甲基化得目标化合物(3-111)，如图 3-10 所示。

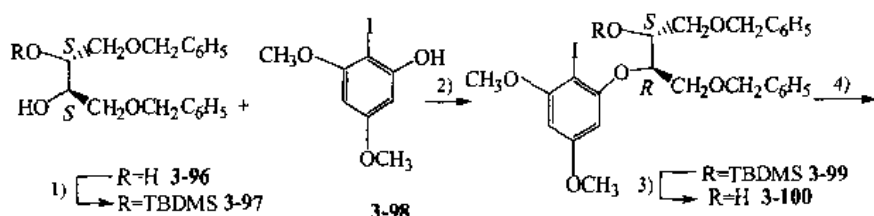


图 3-10

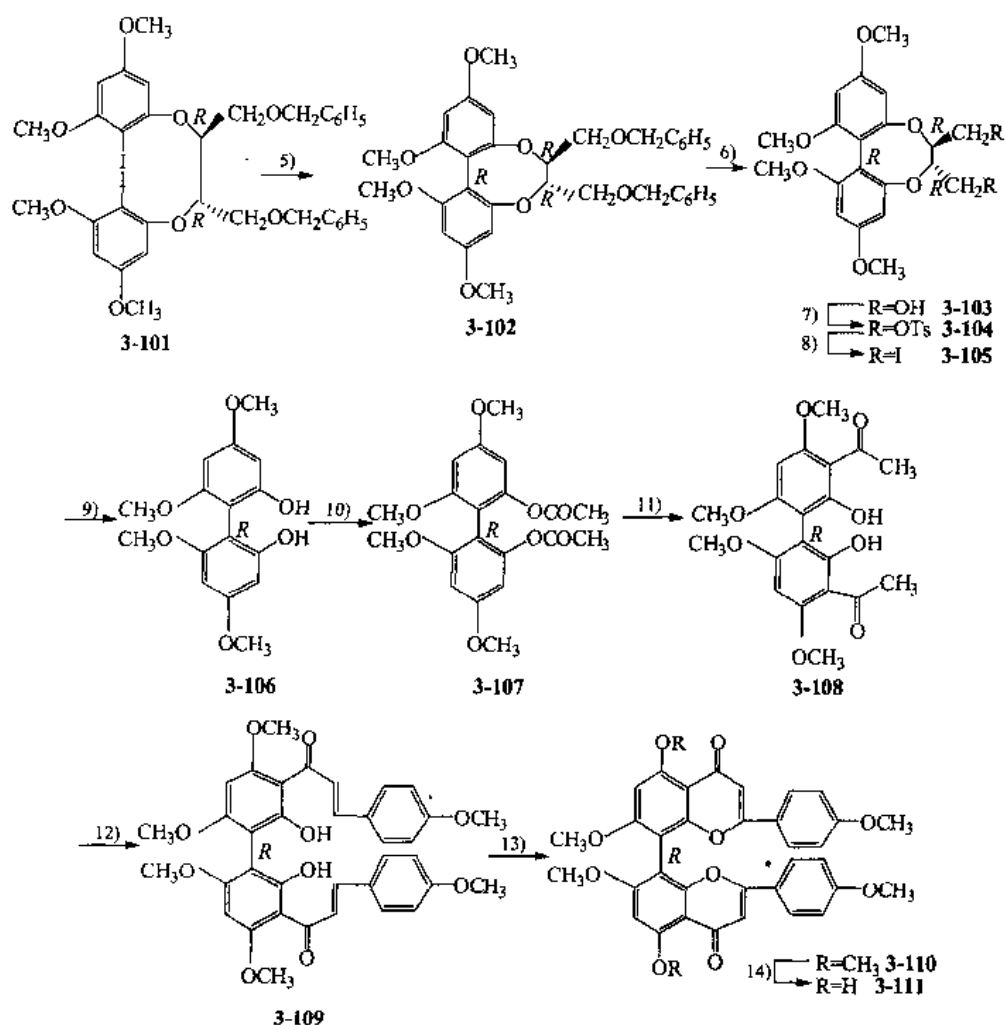


图 3-10 光学活性的双黄酮化合物的合成

1) TBDMSCl, 咪唑, DMF; 2) DEAD, n -(C₄H₉)₃N, THF; 3) n -(C₄H₉)₃NF, THF; 4) DEAD, n -(C₄H₉)₃P, THF; 5) LiC₄H₉, THF/CuCN-TMFDA/O₂; 6) Pd/C, H₂, CH₃COOC₂H₅; 7) TsCl, 吡啶; 8) NaI, 丙酮; 9) Zn, CH₃COOH; 10) (CH₃CO)₂O, 吡啶; 11) TiCl₄, 苯; 12) 对甲氧基苯甲醛, KOH, TEBACl; 13) I₂, DMSO; 14) BCl₃, CH₂Cl₂

第四节 异黄酮的合成

异黄酮合成主要有两条途径，即苯基苄基酮途径（脱氧安息香途径）和查尔酮途径。下面分别介绍两条途径及经典化合物的合成。

1. 苯基苄基酮途径^[14]

以取代的酚（3-112）与取代苯乙酸（3-113）或苯乙腈（3-114）为起始原料，经 Friedel-Crafts 反应或 Hoesch 反应生成脱氧安息香（3-115），再经环合得异黄酮类化合物（3-116），如图 3-11 所示。

以 Friedel-Crafts 反应制备（3-115）时，如果 R¹ 为多羟基，由于较强的亲核性和还原性，反应条件必须温和，当 R² 为推电子取代时，往往得不到相应的产物。而 Hoesch 反应作为多元酚及其醚的温和酰化方法，较适合于 2,4,6-三羟基脱氧安息香的合成。有许多由（3-115）环合成异黄酮（3-116）的方法，可以根据所合成化合物的结构，选择适当的反应条件，举例如下。

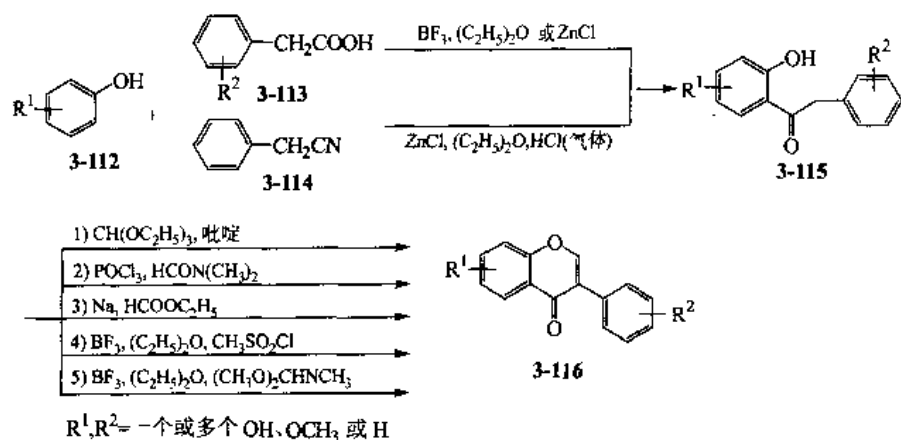


图 3-11 由苯基苯基酮途径合成异黄酮

(1) 染料木素 (genistin, 3-24) 的合成如图 3-12 所示^[15,16]。

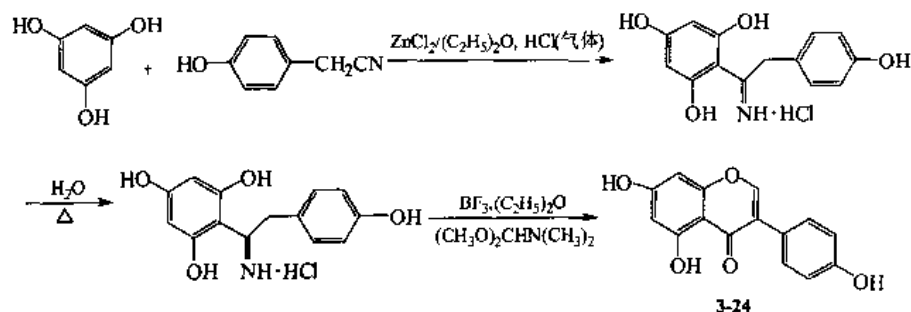


图 3-12 由 Hoesch 反应合成染料木素

(2) 芒柄花素 (formononetin, 3-117) 的合成如图 3-13 所示^[17]。

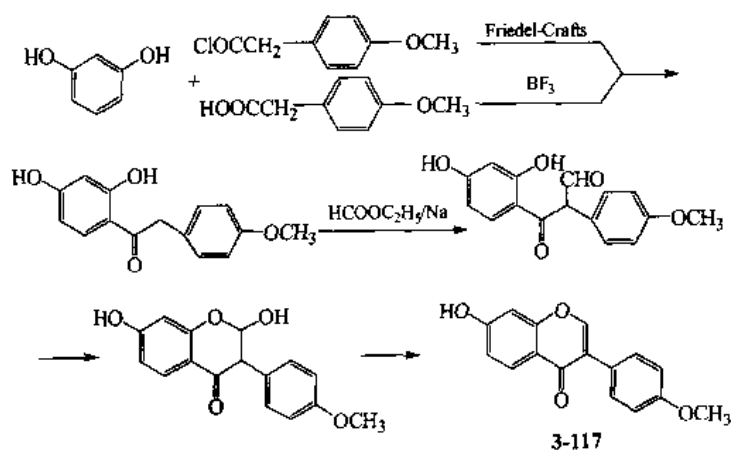


图 3-13 由 Friedel-Crafts 反应合成芒柄花素

异普黄酮是目前临床使用的治疗骨质疏松症的异黄酮衍生物, 生产中多采用苯基苯基酮路线合成。我国学者对文献方法^[18]进行改进, 使合成总收率达到 40% 以上。他们将间苯二酚 (3-118) 和苯乙酸 (3-119) 混合与无水氯化锌共熔, 合成 2,4-二羟基苯基苯酮 (3-120), 再经异丙基化

得 2-羟基-4-异丙氧基苯基苄酮 (3-121)，最后，用吗啉作催化剂与原甲酸三乙酯反应环合得异普黄酮 (3-122)，如图 3-14 所示。

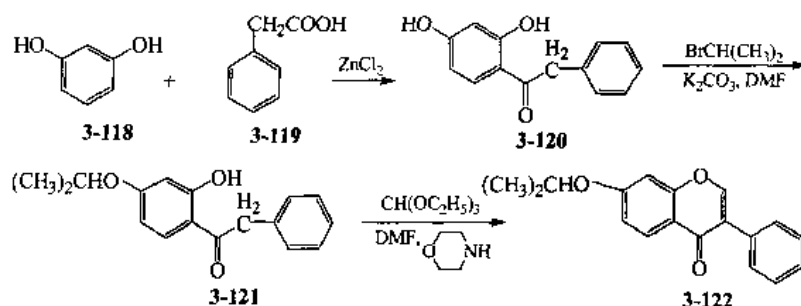


图 3-14 异普黄酮的合成

2. 查尔酮途径

以取代的苯乙酮 (3-123) 与取代的苯甲醛 (3-31) 为原料，经 Claisen-Schmidt 缩合生成相应的查尔酮 (3-124)，其可经两种途径^[19,20]得到目标化合物异黄酮 (3-116)，途径 a 由查尔酮氧化成环氧化物 (3-125)，再经三氟化硼催化重排得异黄酮衍生物 (3-116)，此法收率较低，目前很少使用；途径 b 直接用三乙酸铈 (TTA) 氧化转位，此法在 20 世纪 70 年代被广泛使用，但因金属铈的毒性而一度废弃。用三硝酸铈在甲醇或原甲酸三甲酯 (TMOF) 中氧化转位，是目前合成异黄酮常采用的方法^[21] (图 3-15)。

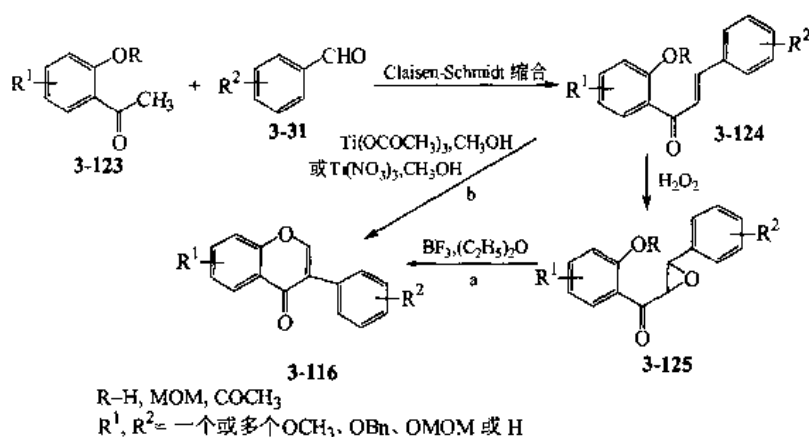


图 3-15 由查尔酮途径合成异黄酮

Tokunaru 等^[22]报道了通过查尔酮途径合成 5,6,7-三羟基异黄酮 (3-132) 及 5,6-二羟基-7-甲氧基异黄酮 (3-134)，见图 3-16。将 3,6-二羟基 2,4-二甲氧基苯乙酮的二苄醚 (3-126) 与 4-甲氧基苯甲醛在氢氧化钾存在下缩合得到 2',5'-二苄氧基-4,4',6'-三甲氧基查尔酮 (3-127)，查尔酮 (3-127) 在甲醇中经 TTN 氧化重排得缩醛化合物 (3-128)，(3-128) 用钨酸氢解得羟基缩醛 (3-129)，(3-129) 在盐酸中环合得 6-羟基-4',5',7-三甲氧基异黄酮 (3-130)，(3-130) 在乙腈中与三氯化铝反应脱甲基化得 5,6,7-三羟基异黄酮 (3-132)，(3-130) 转化成 7-乙酸酯 (3-131) 后，再用三溴化铝脱甲基化得 (3-133)，水解得 5,6-二羟基-7-甲氧基异黄酮 (3-134)。本法最关键的一步是，在三硝酸铈 (TTN) 存在下，发生反应条件温和的 2'-羟基查尔酮的氧化重排。6'-甲氧基查尔酮的 B 环有供电基团存在时，比较容易形成缩醛 (3-128)。

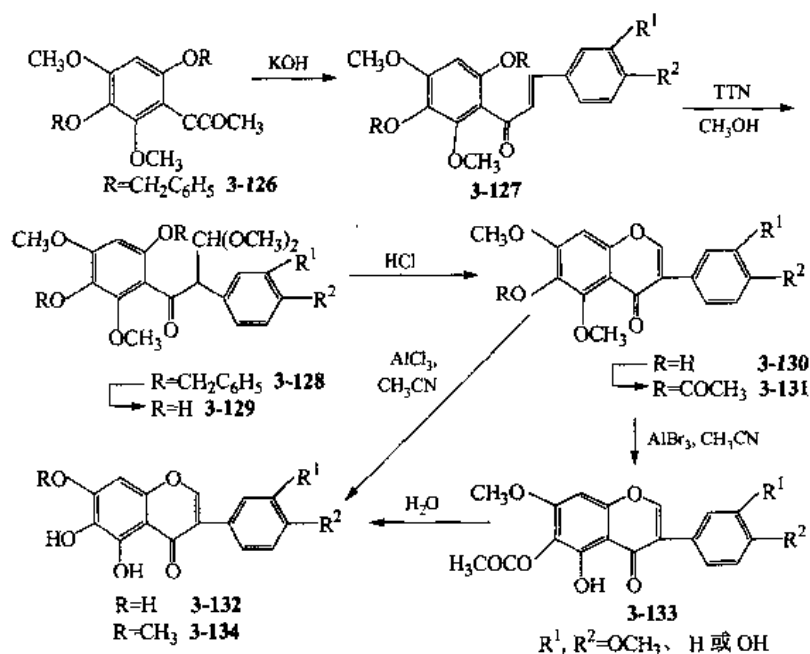


图 3-16 5,6,7-三羟基异黄酮及 5,6-二羟基-7-甲氧基异黄酮的合成

第五节 二氢黄酮、二氢黄酮醇及黄烷的合成

一、二氢黄酮的合成

二氢黄酮的合成一般通过查尔酮路线。2'-羟基查尔酮 (3-135) 在 1%~2% 的酸或碱中室温放置过夜, 则闭环生成相应的二氢黄酮类化合物 (3-136), 如图 3-17 所示。若在 2' 位、6' 位同时具有羟基, 可加速环合过程, 如 2',6'-二羟基 4',5',4-三甲氧基查尔酮在 pH 为 2 的溶液中即能闭环成相应的二氢黄酮。相反, 查尔酮有 3' 位取代基或有 4-羟基可抑制其闭环反应。

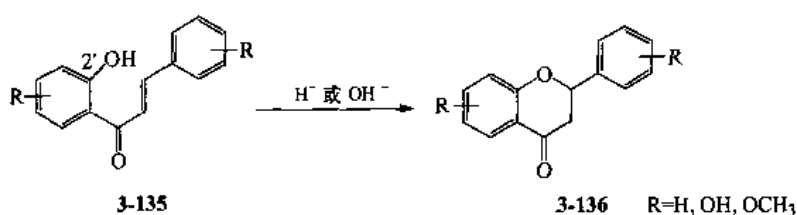


图 3-17 二氢黄酮类化合物的合成

二、二氢黄酮醇的合成

α, β -不饱和酮在碱性条件下用过氧化氢氧化是制备 α, β -环氧酮的常用方法, 将此方法用于 2'-羟基取代的查尔酮 (3-137), 经中间体查尔酮环氧化物 (3-138), 得到不同比例的 (±)-2,3-反式-二氢黄酮醇 (3-139) 和黄酮醇 (3-140), (3-140) 可能来自二氢黄酮醇 (3-139) 在碱性条件下的自氧化^[23] (图 3-18)。但是, Geissman 等^[24]报道 2'-羟基 6'-甲氧基查尔酮在此条件下反应生成呋喃类化合物 (3-141), Onda 等^[25]报道, 4,6'-氧取代的 2'-羟基查尔酮进行环氧化反应, 得到复杂的反应结果。他们认为查尔酮的环氧化不适合于制备某些位置取代的 (±)-2,3-反式-

二氢黄酮醇。

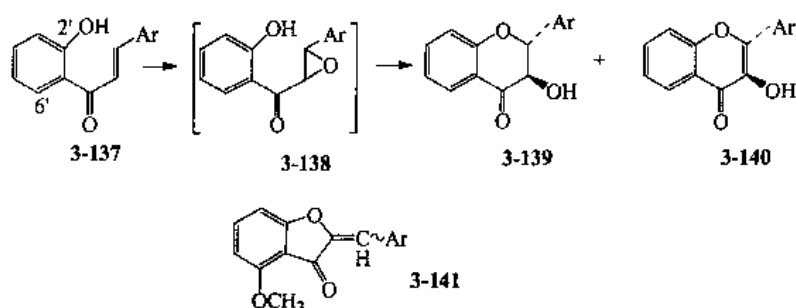


图 3-18 由查尔酮在碱性条件下经查尔酮环氧化物合成二氢黄酮醇

Onda 等^[26-32]采取分步反应合成多取代的二氢黄酮醇及其衍生物，即将反应中间体查尔酮环氧化物分离，这样，必须将 2'-羟基保护，最合适的保护基是甲氧甲基，该保护基在碱性下进行环氧化时稳定，得到稳定的查尔酮环氧化物，而在酸性条件下，很容易脱去，发生环合，生成二氢黄酮醇。他们以 2-甲氧甲氧基取代的苯乙酮（3-142）和取代的苯甲醛（3-143）为原料，经碱性下缩合得 2'-甲氧甲氧基取代的查尔酮（3-144），再经碱性下环氧化得 2'-甲氧甲氧基取代的查尔酮环氧化物（3-145），（3-145）在酸性下环合得各种二氢黄酮醇，如香树精（aromadendrin, 3-21）、黄杉素（taxifolin, 3-22）、漆二氢素（fustin, 3-146）、白藜素（ampelopsin, 3-147）等（图 3-19）。

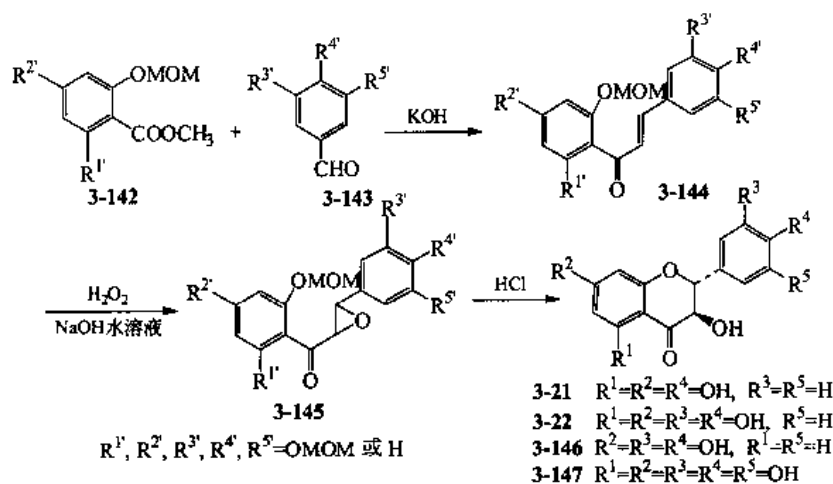


图 3-19 由 Onda 法合成二氢黄酮醇

采用 Onda 方法合成二氢黄酮时，除得到正常产物（3-148）外，根据环上取代基的不同，还得到不同比例的开环化合物（3-149）和（3-150）。其反应机理可能是经过两条不同的途径（a 和 b）。如图 3-20 所示，查尔酮环氧化物（3-151）在酸性下形成氧正离子中间体（3-152），2'-羟基从背面进攻 C₃，立体选择性地形成（±）-2,3-反式二氢黄酮醇（3-148）即途径 a，若（3-152）经 C₃—O 键开裂，则形成碳正离子中间体（3-153）即途径 b，（3-153）与甲醇或 HCl 反应则生成（3-149）或（3-150）。当然，不能排除（3-148）经由（3-153）形成的可能性。

已知的天然二氢黄酮醇 2 位、3 位的绝对构型为 2*R*, 3*R* (*trans*)，少数为 2*S*, 3*S* 型。Takahashi 和 Li 等^[33,34]，报道了二氢黄酮醇的不对称合成方法，在相转移条件下，以过氧化特丁醇为氧化剂，以氯化苄基奎尼丁（1-benzylquinidinium chloride, BQdC）和氯化苄基奎宁（1-benzy-

lquininium chloride, BQC) 为不对称试剂, 通过查尔酮 (3-154)、(3-156)、(3-158) 的不对称环氧化, 分别得到光学活性的查尔酮环氧化物 (3-155a) 和 (3-155b)、(3-157a) 和 (3-157b)、(3-159a) 和 (3-159b), 进而通过环合, 得到与天然二氢黄酮醇绝对构型一致的化合物。图 3-21 给出一些查尔酮的不对称环氧化反应及它们的光学收率。

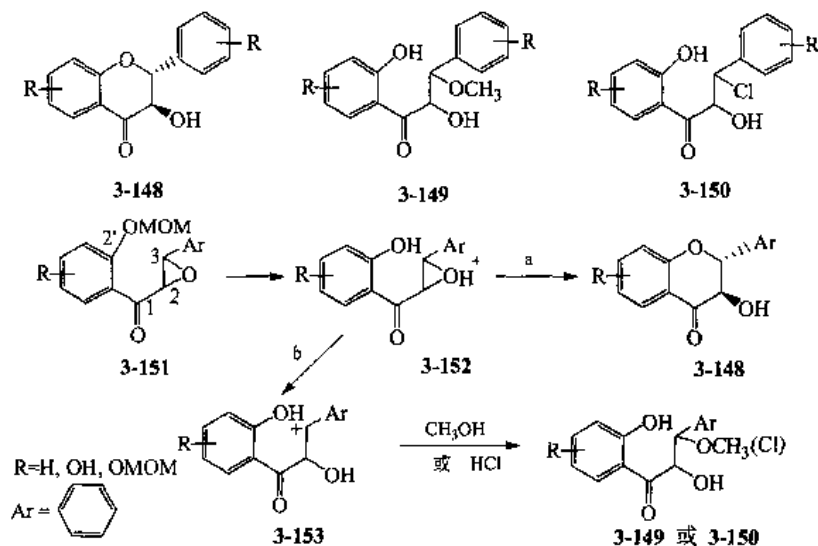


图 3-20 反应机理

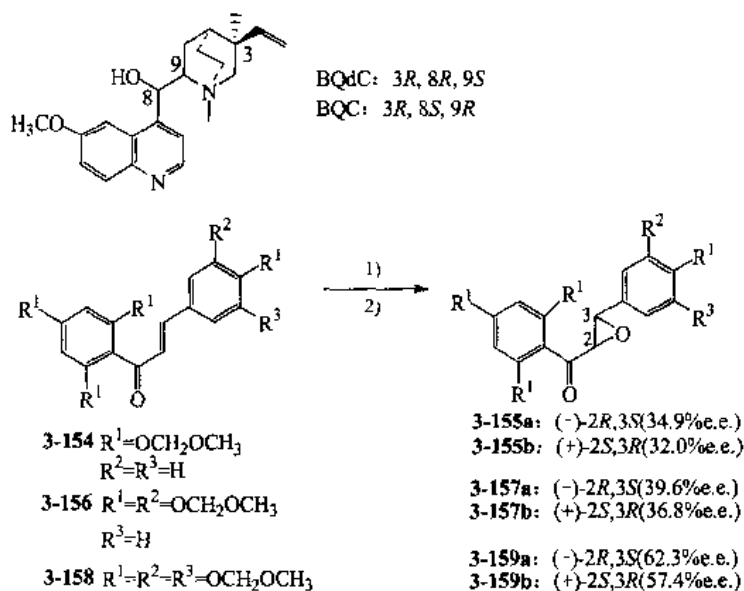


图 3-21 查尔酮的不对称环氧化

- 1) *t*-BuO₂H/NaOH/BQdC/甲苯合成 a 系列化合物;
- 2) *t*-BuO₂H/NaOH/BQC/甲苯合成 b 系列化合物

三、黄烷醇的合成

1. 黄烷-3,4-二醇的合成

Li 等^[35]报道了由二氢黄酮醇经钠硼氢还原制备黄烷-3-醇及黄烷-3,4-二醇。他们使用经不对称合成及 HPLC 手性拆分制备的光学纯的天然存在的二氢黄酮醇类化合物 (+)-2*R*, 3*R*-和

(-)-2*S*, 3*S*-漆二氢素 (3-146ab)、香树精 (3-21ab)、黄杉素 (3-22ab)、白藜素 (3-147ab) 等为原料, 首先进行甲基化, 得它们的甲基醚衍生物 (3-160ab)、(3-161ab)、(3-162ab)、(3-163ab), 再经还原得光学纯的黄烷-3,4-*trans*-二醇 (3-164ab)、(3-165ab)、(3-166ab)、(3-167ab) 和黄烷-3,4-*cis*-二醇 (3-168ab)、(3-169ab)、(3-170ab)、(3-171ab) 的各种异构体 (图 3-22), 并通过与文献报道的从天然植物中提取的 (-)-leucopelargonidin[(3-165ab) 或 (3-169ab)]、(+)-leucocyanidin[(3-166ab) 或 (3-170ab)]、(+)-leucodelphinidins 和 (-)-leucodelphinidins[(3-167ab) 或 (3-171ab)] 的甲基醚衍生物的熔点和旋光度进行比较, 从而推测了这些天然黄烷-3,4-二醇类化合物的绝对构型, 澄清了文献报道中存在的一些混乱^[31,33,34]。

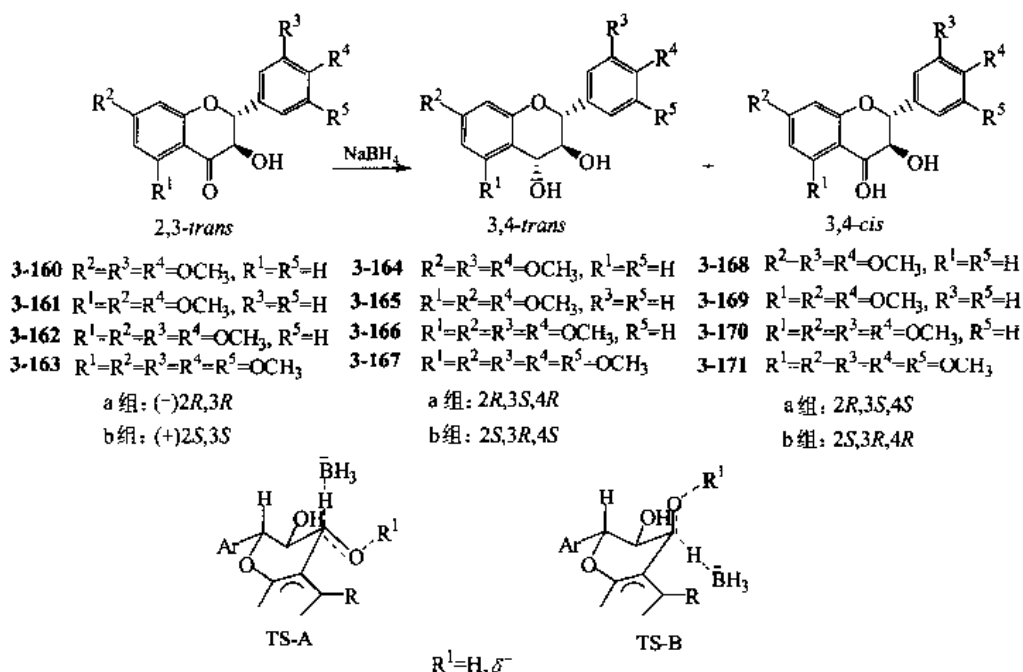


图 3-22 黄烷-3-醇及黄烷-3,4-二醇的合成

该还原反应的立体选择性对产物的立体化学非常重要, Li 等^[35]考察了 5 位取代基及反应溶剂对产物立体化学的影响。表 3-1 给出不同取代的二氢黄酮醇在不同反应溶剂中的还原数据。

表 3-1 不同反应条件对黄烷醇还原反应立体化学的影响

序 号	溶 剂	温 度	时间/h	黄烷-3,4- <i>trans</i> -二醇/%	黄烷-3,4- <i>cis</i> -二醇/%
3-160	2-丙醇	室温	2	94.5	
	二氧六环	室温	3	87	
	甲醇	室温	1.5	89.5	6
3-161	2-丙醇	室温	3	53	40.5
	二氧六环	室温	3	53.5	38
	甲醇	室温	1	30.5	60
3-162	2-丙醇	室温	3	55	37
	二氧六环	室温	3	56	31
	甲醇	室温	1.5	32	65.5
3-163	二氧六环	室温	3	69.5	18
	甲醇	回流	1.5	16	59

首先, 5 位没有取代基的化合物 (3-160) 在三种溶剂中被还原, 均生成单一的反式 3,4-二

醇(3-164),说明在产物的形成中没有明显的溶剂效应。而5-甲氧基取代的化合物(3-161)、(3-162)和(3-163)在异丙醇和二氧六环中被还原,分别生成两种3,4-二醇的异构体, $trans/cis>1.3:1$,相反,在甲醇中 $cis/trans>2:1$,存在明显的溶剂效应。

他们用 Wigfield^[37]提出的硼氢化钠还原环己酮的过渡态理论解释了该反应的取代基效应及溶剂效应的机理。假定二氢黄酮醇在异丙醇中的还原反应经过类似产物的过渡态A(TS-A)和过渡态B(TS-B), $R=H$,如图3-22所示,TS-A中存在4e-OH与5-取代基之间的相互作用,由于2a-H立体障碍较小,过渡态中形成的 BH_3^- 几乎不影响TS-A;TS-B中存在的立体相互作用包括4a-OH与2a-H之间的相互作用及4a-OH与 C_2-C_3 键之间存在的Gauche效应,另外,还存在 BH_3^- 与5-取代基之间的相互作用,当 $R=H$ 时,这种作用同样不构成影响。

这样,根据以上模型,可以直接解释在异丙醇中得到的结果,当 $R=H$ 时,TS-B中由4a-OH引起的立体相互作用远远大于TS-A中由4e-OH与5-H之间的相互作用,结果,反应经由TS-A,产生单一的3,4-*trans*-二醇。当 $R=OCH_3$ 时,TS-A与TS-B中存在的立体相互作用竞争平衡的结果,TS-A优先于TS-B,还原产物*trans*异构体多于*cis*异构体。在二氧六环中还原的结果与异丙醇中类似。在甲醇溶剂中产生相反的结果,这里可能存在着溶剂的离子化作用^[38],在甲醇中有利于试剂的离子化^[39]。假定在溶剂作用下,结合到硼原子上一个氢原子被离子化,接近解离状态(即 H^-),这样,TS-B中还原剂形成的 H^- 与5- OCH_3 之间的相互作用可被忽略,结果,反应经由TS-B优先生成3,4-*cis*-二醇。

2. 黄烷-3-醇的合成

Li等用钠硼氢还原5-乙酰氧基二氢黄酮醇,发生过还原反应,产生黄烷-3-醇类化合物,他们考察了反应溶剂和反应温度对还原产物的影响,探讨了反应机理^[35]。并利用该合成方法,以经过不对称合成和手性拆分得到的黄杉素五乙酸酯为原料,经还原、水解,制备得到光学纯的(+)-儿茶素(catechin, 3-28)及其衍生物^[36]。

在二氧六环中室温下还原黄杉素五乙酸酯(3-172),给出儿茶素3,7,3',4'-四乙酸酯(3-173, 56%)。经甲基化或乙酰化,分别得到5- OCH_3 (3-174, 75%)和5- $OCOCH_3$ (3-175, 93%)衍生物。在甲醇中 $-30^\circ C$ 还原黄杉素五乙酸酯(3-172)给出3,4-二醇(3-176, 87%),将(3-176)在异丙醇中室温还原并乙酰化得化合物(3-175, 82%),将(3-176)在甲醇中室温还原得(3-175, 63%)和4- OCH_3 化合物(3-177, 30%)。在异丙醇中室温还原(3-172)并乙酰化,给出(3-175, 74%)和儿茶素五乙酸酯(3-178, 8.5%),在甲醇中同样处理(3-172),则得到(3-175, 71%)和(3-177)与4- $OCOCH_3$ 化合物(3-179)的混合物(2.5:1, 11%)。根据 ^1H-NMR 的耦合常数 $J_{2,3}=0.9Hz$ 、 $J_{3,4}=4.4Hz$ 及2-H、3-H、4-H之间的NOE效应,推断化合物(3-179)的构型为2,3-*cis*、3,4-*cis*(图3-23)。

根据还原反应过渡态理论,TS-A中 $R=OCOCH_3$ 时,由于5位的乙酸酯与4位形成的羟基之间的氢键缔合而减少了立体相互作用,因而,反应可能经过过渡态C(TS-C),形成二氧六环中间体(3-180)。在 $-30^\circ C$ 时,几乎不发生过还原和甲醇解作用,反应经过途径b裂解给出化合物(3-176),在室温时,这个过程是可逆的,中间体(3-180)被还原或甲醇解,经过途径a裂解生成化合物(3-173)或(3-177,经乙酰化后得到)。化合物(3-178)和(3-179)形成的机理推测如下,化合物(3-172)在质子化溶剂中室温还原可能给出4a-OH副产物(3-181)[化合物(3-176)的4位异构体],(3-181)的4-OH与5- $OCOCH_3$ 结合成(3-182),同时伴随着 C_2 的异构化经中间体(3-183)产生化合物(3-184),(3-184)在异丙醇中经 C_4 还原后乙酰化给出化合物(3-178);(3-184)在甲醇中不发生还原作用,而产生(3-185),乙酰化后给出化

合物 (3-179)。

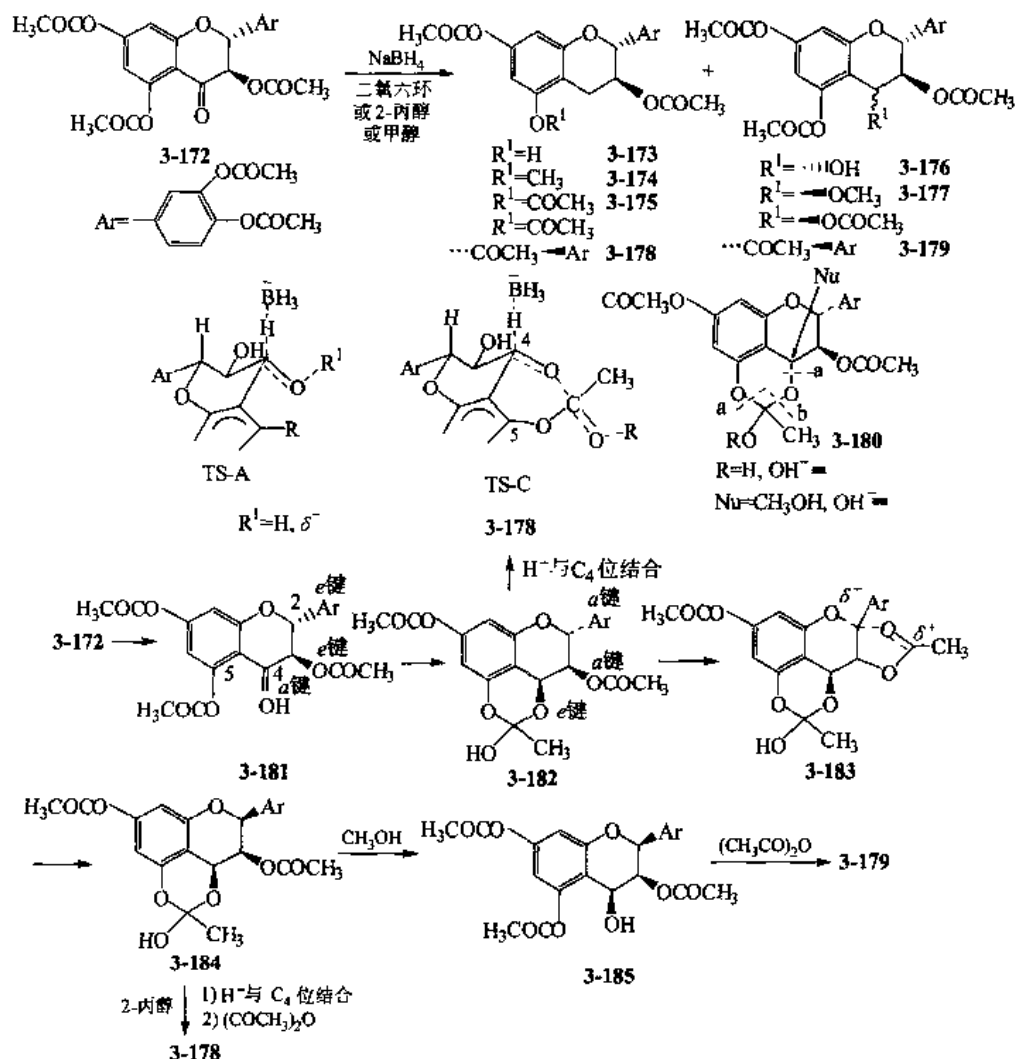


图 3-23 5-乙酰氧基二氢黄酮醇的还原及反应机理

第六节 黄酮的生物合成

黄酮的生物合成主要来自乙酸-丙二酸途径和氨基酸途径。三个丙二酰辅酶 A 和一个肉桂酰辅酶 A (3-186) 在查尔酮合成酶的作用下生成 2',4',5'-三羟基查尔酮 (3-187)，再经过查尔酮异构化酶作用生成二氢黄酮 (3-188)，二氢黄酮可进一步氧化成黄酮 (3-189)、二氢黄酮醇 (3-190) 及黄酮醇 (3-191)，(3-190) 互变、脱氧可生成花色素 (3-192)。异黄酮 (3-193) 也是由查尔酮经骨架重排形成的 (图 3-24)。

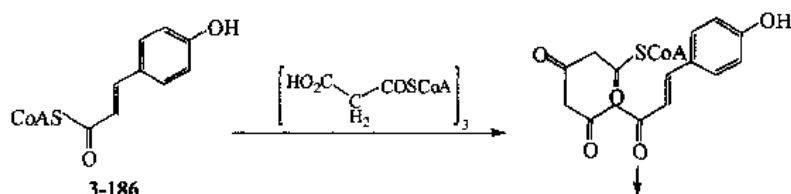


图 3-24

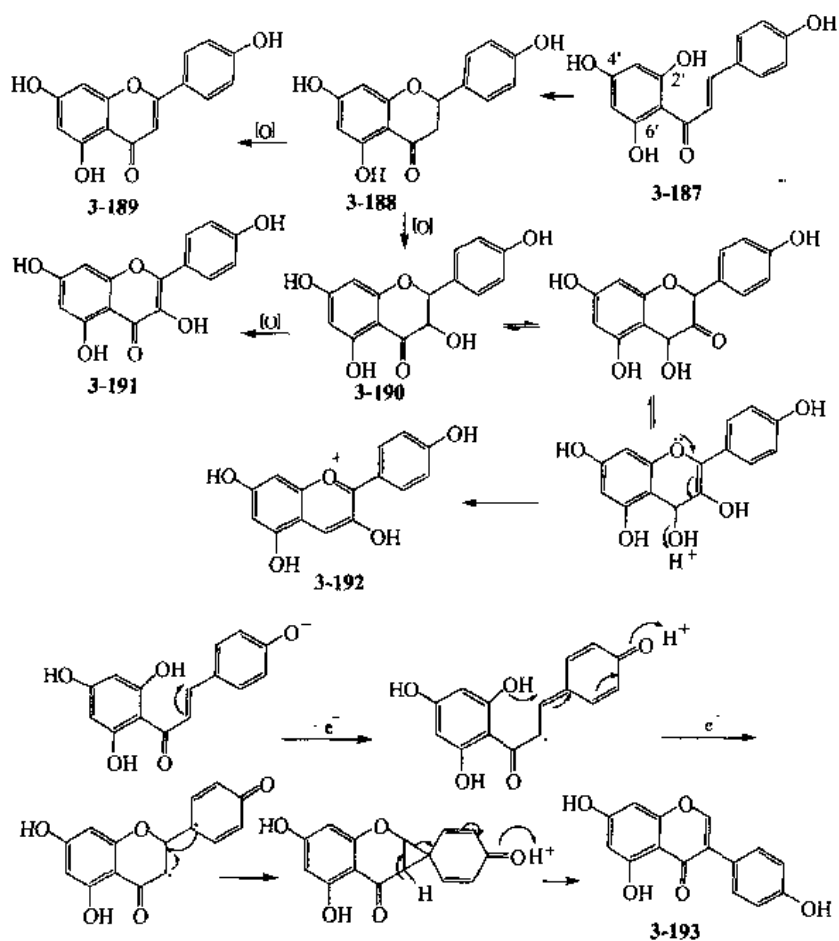


图 3-24 黄酮类化合物的生物合成

(张永煜 李绍顺 编写)

参 考 文 献

- 1 徐任生等. 化学学报, 1979, 37: 289
- 2 Ballesteros J F, et al. J Med Chem, 1995, 38: 2794
- 3 Baker. J Chem Soc, 1933, 1381
- 4 Mahal J, et al. J Chem Soc, 1934, 1767
- 5 Anthoni U, et al. Acta Chemica Scandinavica, 1995, 49: 357
- 6 Allan J, et al. J Chem Soc, 1926, 2334
- 7 Farkas L, et al. Chem Ber, 1966, 99: 3218
- 8 Algar J, et al. Proc R Irish Acad, 1934, 42B: 1
- 9 Toyamada. Bull Chem Soc Japan, 1935, 10: 182
- 10 Moriyama S, et al. Tetrahedron Lett, 1972, 21: 2105
- 11 Zhao L Y, et al. Chinese Chemical Letters, 1998, 19: 351
- 12 Iyas M, et al. Tetrahedron Lett, 1968, 5515
- 13 Lin G Q, et al. Tetrahedron Letters, 1997, 38: 1087
- 14 Farkas Lorand, et al. J Chem Soc Perkin I, 1974, 306
- 15 Devi N, et al. Indian J Chem, 1993, 32B: 54
- 16 Andrew P, et al. Synthesis Communication, 1975, 326
- 17 Joshi P C, et al. J Chem Soc, 1934, 513
- 18 US 3949085. 1976

- 19 Devi N, et al. *J Chem Soc Perkin I*, 1991, 22: 3005
- 20 Wähälä Kristiina, et al. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1995, 27: 208
- 21 McKillop A, et al. *Comprehensive Organometallic Chemistry*. vol 7. Wilkinson J, ed. Oxford, 1982, 474
- 22 Tokunaru H, et al. *Chem Pharm Bull*, 1996, 44: 486
- 23 Algar J, et al. *Proc Roy Irish Acad*, 1934, 42B: 1; Oyamata T. *Bull Chem Soc Jpn*, 1935, 10: 182; Murakami M, et al. *Proc Imp Acad Jpn*, 1935, 11: 229
- 24 Geissman T A, et al. *J Am Chem Soc*, 1948, 70: 1686
- 25 Takahashi H, et al. *Heterocycles*, 1986, 24: 1099
- 26 Takahashi H, et al. *Chem Pharm Bull*, 1986, 34: 4597
- 27 Takahashi H, et al. *Heterocycles*, 1984, 22: 1147
- 28 Oyamada T, et al. *Bull Chem Soc Jpn*, 1966, 39: 507
- 29 Takahashi H, et al. *Heterocycles*, 1986, 24: 369
- 30 Takahashi H, et al. *Chem Pharm Bull*, 1985, 33: 3134
- 31 Onda M, et al. *J Nat Prod*, 1989, 52: 1100
- 32 Takahashi H, et al. *Heterocycles*, 1987, 26: 3239
- 33 Takahashi H, et al. *Chem Pharm Bull*, 1988, 36: 1877
- 34 Takahashi H, et al. *J Nat Prod*, 1988, 51: 730
- 35 Li S S, et al. *J Hetero Chem*, 1990, 27: 2029
- 36 Li S S, et al. *J Hetero Chem*, 1991, 28: 1845
- 37 Wigfield D C. *Tetrahedron*, 1979, 35: 449
- 38 Brown H C, et al. *J Am Chem Soc*, 1961, 83: 4372
- 39 Vail R, et al. *J Org Chem*, 1962, 27: 3803

第四章 木 脂 体

木脂体 (lignans) 是由 C_6-C_3 单元 (肉桂酸衍生物) 聚合而成, 生物代谢产物与苯丙胺有关的一类天然产物。它们广泛地分布于裸子植物和被子植物的树脂状物质中。具有很强的抗氧化、抗肿瘤、抗艾滋病病毒、镇静、保肝、杀菌及血小板活化因子 (PAF) 拮抗等生物活性。

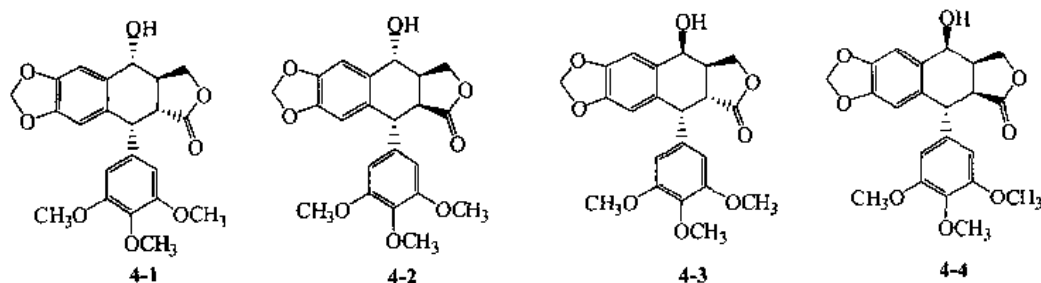
根据 2000 年“国际纯粹与应用化学联合会”(International Union of Pure and Applied Chemistry, 简称 IUPAC) 系统命名规则^[1], 木脂体主要分为木脂素类 (lignans) 和新木脂素类 (neolignans) 两大类。木脂素典型的结构特征表现为分子由两个苯丙烯通过 $\beta-\beta$ 键偶合而成, 可分为二芳基丁烷 (烯) 类、芳基萘类、芳基二 (四) 氢萘类、芳基二 (四) 氢呋喃类、联苯环辛烯类等, 主要天然产物有鬼臼脂素、五味子素、爵床脂素、牛蒡子苷、芝麻脂素等, 其中鬼臼脂素具有强抗肿瘤活性, 对其进行结构改造, 制成鬼臼脂素类抗癌新药供临床使用。五味子素能降低谷丙转氨酶 (GPT) 而用于治疗肝炎, 牛蒡子苷对风热感冒有效。新木脂素的典型结构特征表现为分子中不存在 $\beta-\beta$ 碳键, 也就是说两个苯丙烯单元并非通过 $\beta-\beta$ 键, 而是以其他键合方式偶合而成, 新木脂素主要有芳基苯并呋喃类、二 (四) 氢苯并呋喃类、苯并二氧六环类、双环 [3,2,1] 辛烷类以及其他双苯基衍生物等, 主要天然产物有水飞蓟宾、水飞蓟亭、水飞蓟宁、海风藤酮、圭安宁等。其中水飞蓟宾、水飞蓟亭、水飞蓟宁具有保肝及降脂作用; 海风藤酮对脑干缺血、肝脏局部缺血损伤具有保护作用; 圭安宁具有抗癌作用。本章对一些重要的天然木脂体类化合物如鬼臼脂素、五味子素、爵床脂素、水飞蓟素等的合成途径和合成方法分别进行论述。

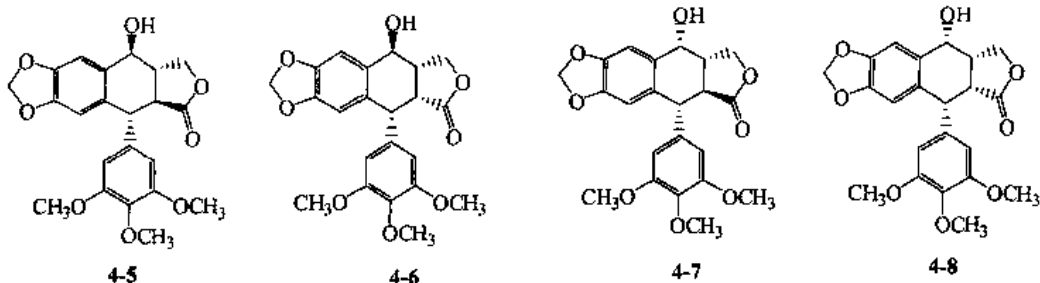
第一节 木脂体的分类及天然的重要木脂体类化合物

一、木脂素类

1. 鬼臼脂素及相关木脂素

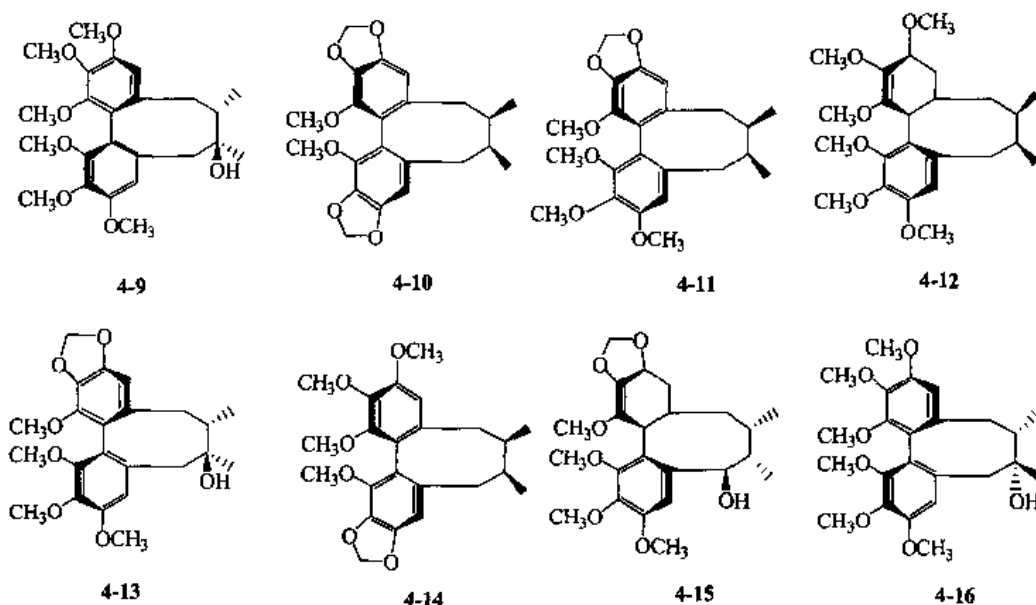
鬼臼脂素及相关木脂素是一类从小檗科鬼臼属植物中分离得到的具有显著抗肿瘤活性的芳基四氢萘类木脂素, 统称为鬼臼类木脂素, 其化学结构皆有 1-芳基四氢萘-2,3-丁内酯的母核。主要有鬼臼脂素 (podophyllotoxin, 4-1)、苦鬼臼脂素 (picropodophyllin, 4-2)、表鬼臼脂素 (epipodophyllotoxin, 4-3)、表苦鬼臼脂素 (epipicropodophyllin, 4-4)、异鬼臼脂素 (isopodophyllotoxin, 4-5)、异苦鬼臼脂素 (isopicropodophyllin, 4-6)、异表鬼臼脂素 (isoepipodophyllotoxin, 4-7)、异表苦鬼臼脂素 (isoepipicropodophyllin, 4-8) 等。





2. 五味子素及其类似物

五味子素及其类似物是一类从木兰科华中五味子 (*Schisandra sphenanthera* Rehd. et Wits) 的果实中分离得到的具有保肝、降低血清转氨酶和治疗慢性肝炎的联苯环辛烯类木脂素。主要类似物有 (+)-五味子素 (schizandrin, 4-9)、(-)-五味子素丙 (wuweizisu C, 4-10)、(±)-γ-五味子素 (γ-schizandrin, 4-11)、(-)-去氧五味子素 (deoxyschizandrin, 4-12)、(+)-五味子醇乙 (gomisin A, 4-13)、(-)-高米辛 N (gomisin N, 4-14)、(-)-高米辛 O (gomisin O, 4-15) 和 (+)-异五味子素 (isoschizandrin, 4-16) 等。

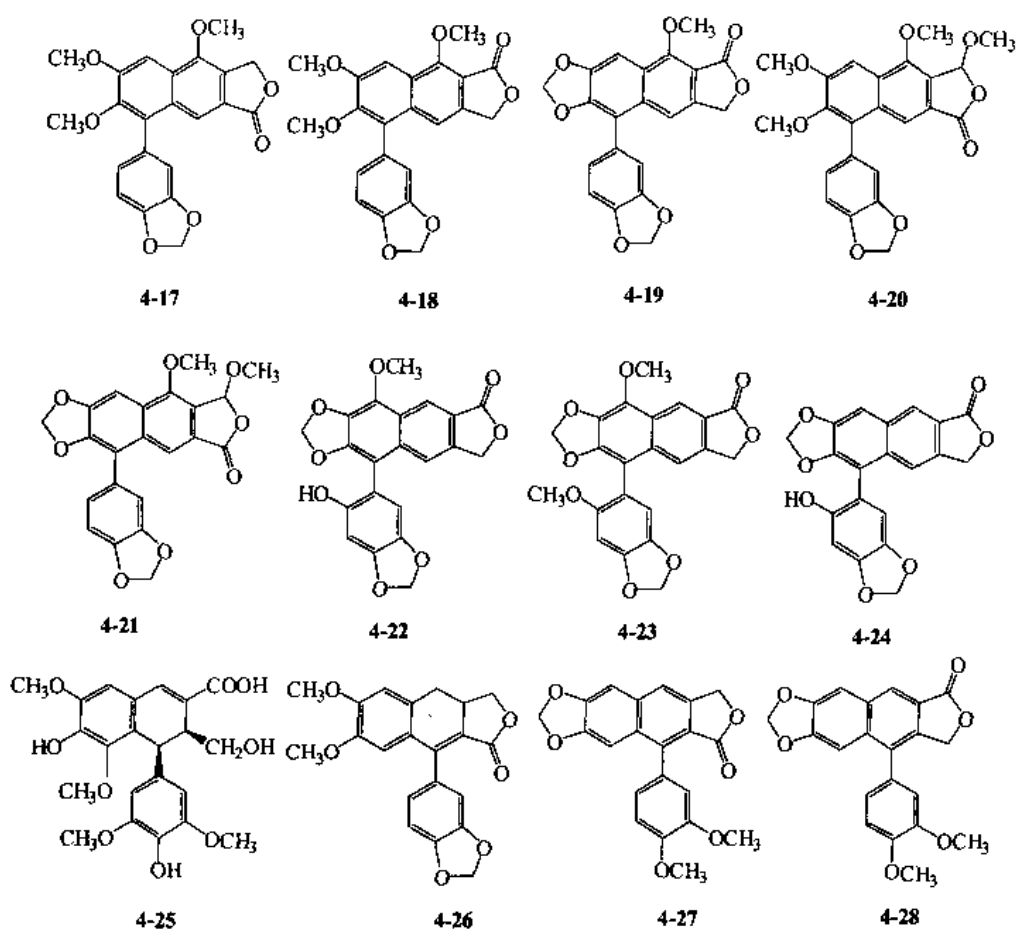


3. 爵床脂素及其类似物

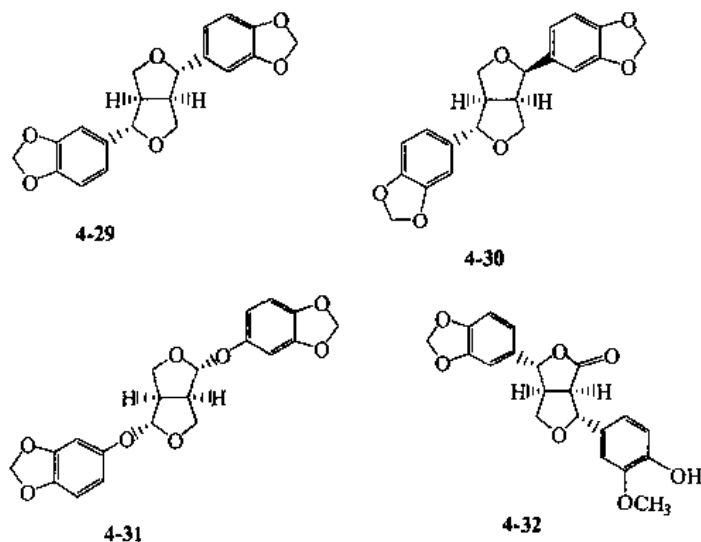
爵床脂素及其类似物存在于穿心莲等爵床科植物 (*Justicia extensa*) 的叶中, 十字花科植物菘蓝的根中, 或爵床科植物马蓝的根茎中, 属芳基萜类木脂素。有较强的祛痰、镇咳、抗炎、镇痛、镇静、降脂等作用。主要爵床脂素类似物有爵床脂素 A (justicidin A, 4-17)、爵床脂素 C (justicidin C, 4-18)、爵床脂素 E (justicidin E, 4-19)、爵床脂素 P (justicidin P, 4-20)、台湾脂素 C (taiwanin C, 4-21) 等, 从印度爵床科植物 *Justicia prostrata* 中可分得 prostalin A (4-22)、prostalin B (4-23)、prostalin C (4-24)、thomasic (4-25)、collinusin (4-26)、chinensin (4-27)、retrochinensin (4-28) 等具有抗抑郁作用的木脂素。

4. 四氢呋喃类木脂素

四氢呋喃类木脂素是一类发现较早的木脂体, 从芝麻油、刺五加 [*Acanthopanax senticosus* (Rupr. et Maxim) Harms] 根中可取得 (+)-芝麻脂素 [(+)-sesamin, 4-29], 从细辛属植物大叶马兜铃 (*Asarum maximum*) 的根中分离得 (+)-细辛脂素 [(+)-asarinin, 4-30], 它们具有



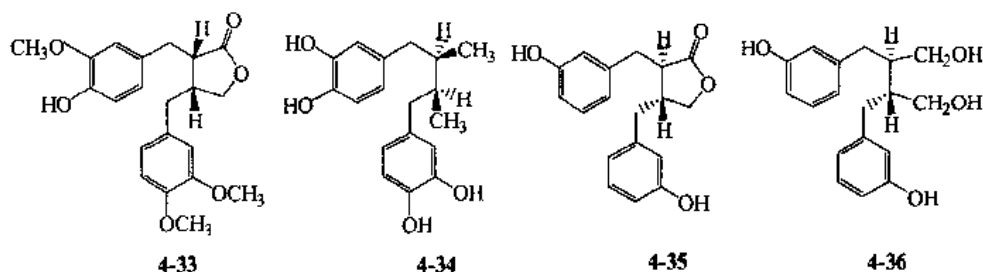
气健脾、补肾安神的作用，用于脾肾阳虚、体虚乏力、食欲不振、腰膝酸痛、失眠多梦。近年来从爵床科植物 *Justicia simplex* 中分离的 simplexolin (4-31) 和从 *Styrox officinalis* 中分得的 styroxin (4-32)，也具有一定的生理活性，引起人们的关注。



5. 二芳基丁基类木脂素

二芳基丁基类木脂素是其他类型木脂体的前体，具有代表性的化合物有牛蒡子苷 (arctigenin, 4-33)，存在于菊科植物牛蒡子 (*Arctium lappa* L.) 的果实中，具有疏散风热、宣肺透疹、解毒利咽的作用，用于风热感冒、咳嗽痰多、麻疹、风疹、咽喉肿痛、疔疔丹毒、痈

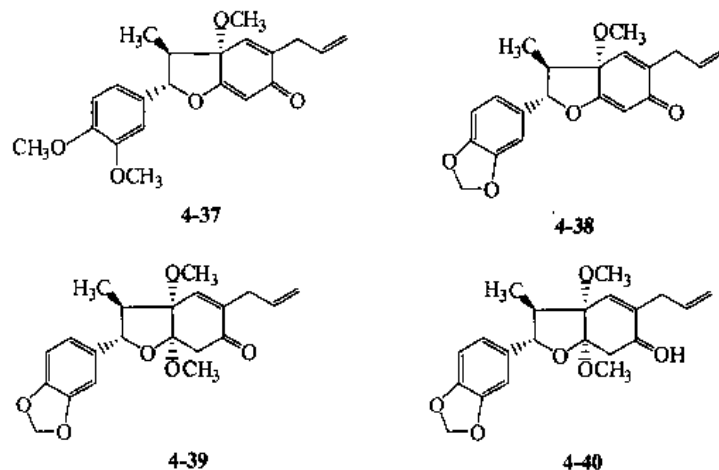
肿胀毒等。去甲二氢愈创木酸 (nor-dihydroguaiaretic acid, 简称 NDGA, 4-34) 是从常青灌木 *Larrea tridentata* 和 *Guaiacum officinale* 提取的一类天然药物, 具有抑制多种恶性肿瘤细胞的作用。从人尿、血浆及胆汁中分离的肠二醇 (enterodiol, 4-35) 和肠内酯 (enterolactone, 4-36) 具有抑制乳腺癌的作用。



二、新木脂素类

1. 海风藤酮及其类似物

海风藤酮 (kadsurenone, 4-37) 从胡椒科植物海风藤 (*Piper futokadsura* Sied et Zucc) 干燥藤茎中分离得到的四氢苯并呋喃类新木脂素。具有祛风湿、通络、止痛功能, 对脑干缺血、肝脏局部缺血损伤具有保护作用, 同时具有抑制血小板活性因子 (PAF) 的作用^[2]。与海风藤酮同样具有抑制血小板活性因子 (PAF) 作用的天然产物还有从山茱萸 (*P. hanacci* Maxim) 等植物中分离得到的山茱萸素 (hancinone, 4-38)、kadsurin A (4-39) 和 kadsurin B (4-40)。

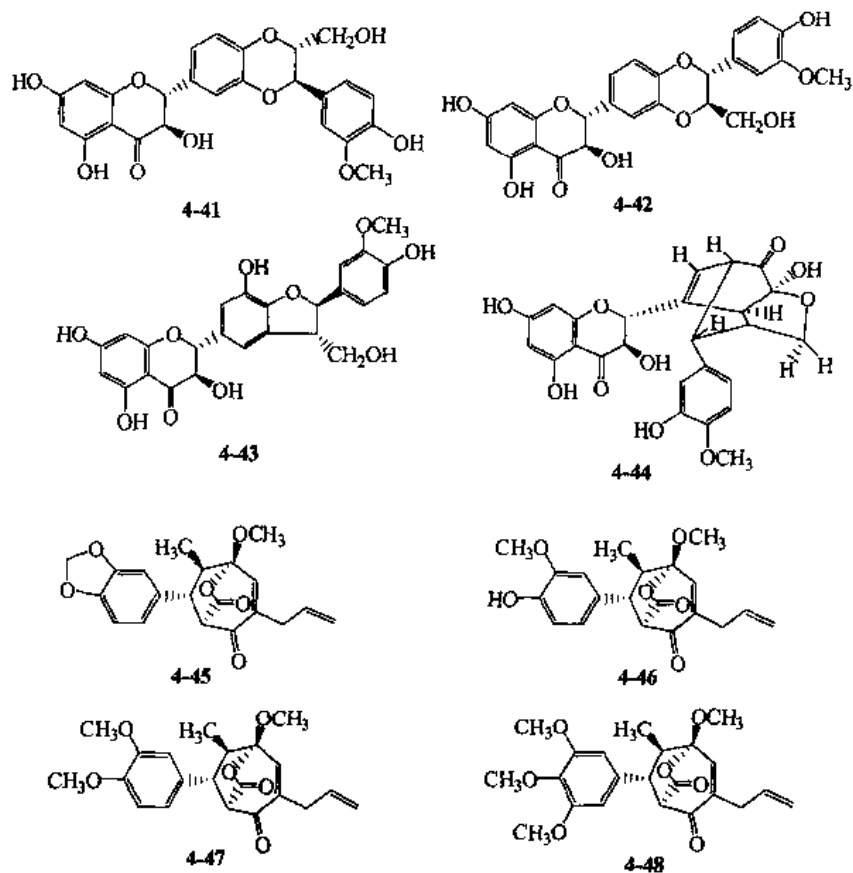


2. 水飞蓟素及其类似物

水飞蓟素 (silybin) 是从菊科水飞蓟属植物水飞蓟 [*Silybum marianum* (L.) Gaertn.] 果实中分离而得到的一类黄酮木脂素类化合物, 其总提取物水飞蓟素 (silymarin) 具有强力的抗氧化功能, 能保护肝细胞免受自由基破坏, 稳定肝细胞膜; 还具有促进蛋白质的合成, 加快制造新的肝细胞, 使已受损的肝细胞自行修复的作用^[3]。其主要成分为水飞蓟宾 (silybin, 4-41)、异水飞蓟宾 (isosilybin, 4-42)、水飞蓟亭 (silychristin, 4-43)、水飞蓟宁 (silydianin, 4-44)。

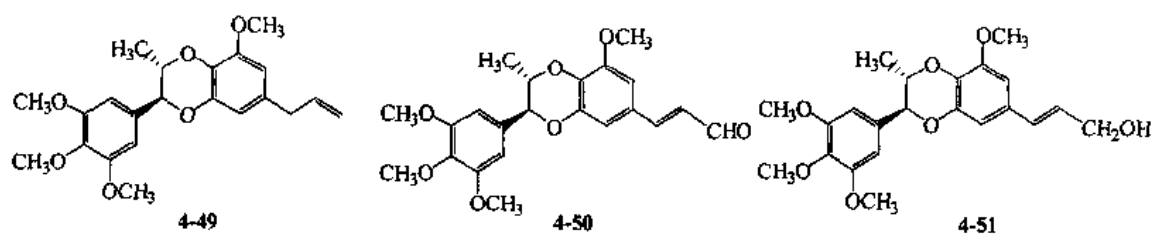
3. Denudanolides

最近由日本学者 Kuroyanagi 等从 *Magnolia denudata* 属植物的茎中分离而得的一类新木脂素类化合物^[4], 具有抑制血小板活性因子 (PAF) 作用。其主要成分有 denudanolide A (4-45)、denudanolide B (4-46)、denudanolide C (4-47)、denudanolide D (4-48)。



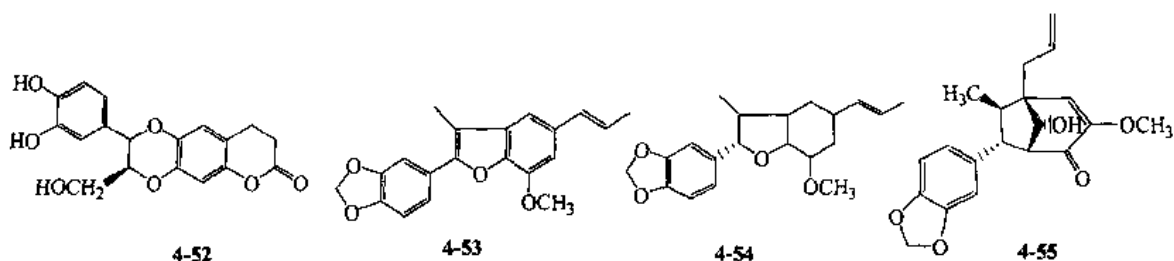
4. 优西得灵类新木脂素

优西得灵 (eusiderin) 类新木脂素是从 *Aniba* 和 *Licaria chiysophylla* 植物的茎中分离提取的苯并二氧六环类新木脂素。具有保肝解毒作用，主要化合物有优西得灵 (4-49)、eusiderin G (4-50)、eusiderin M (4-51) 等。



5. 其他新木脂素

如从大戟属植物猫眼草 (*Euphorbia lunulaia bunge*) 的种子中分离得到猫眼草素 (maoyancaosu, 4-52)，从澳大利亚植物 *Eupomatia laurina* R Br R 树皮中分离出欧叶吗素 (eupomatenoids, 4-53) 和 licamin (4-54)，从樟科和胡椒科植物中提取的圭安宁 (guianin, 4-55) 等都具有很强的生理活性。



第二节 芳基四氢萘类（鬼臼木脂素）的合成

一、外消旋鬼臼木脂素类及其衍生物的合成

1. 氧化偶合法^[5]

木脂素是由两个苯丙烯单元组成，该法是将肉桂酸酯衍生物（4-56）氧化偶合生成二聚体，主要生成（4-57），（4-57）再经还原、水解、环合等反应，生成鬼臼木脂素衍生物，但该法只能合成芳香取代基相同的化合物（图 4-1）。

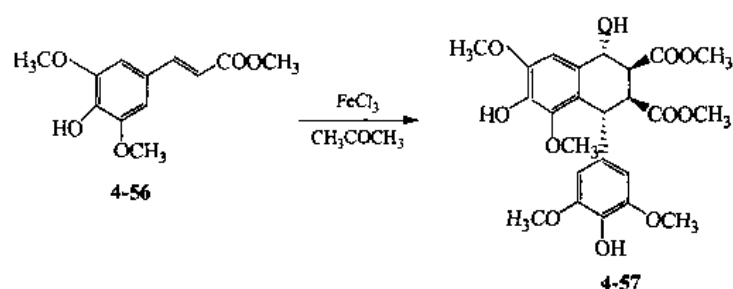


图 4-1 由氧化偶合法合成鬼臼木脂素衍生物

2. 分子内 Diels-Alder 反应

（1）逆合成分析 Macdonald^[6]采用分子内环加成法合成鬼臼脂素（4-1）。逆合成分析（图 4-2）表明，内酯（4-1）可由 γ -羟基丁酸（4-58）环合形成，（4-58）可由相应的三环化合物（4-59）水解得到（图 4-2 中，A 为羰基，B 为羟基或氨基，可与 B、O 形成内酯或酰胺），三环结构（4-59）可由双烯化合物（4-60）通过分子内 Diels-Alder 反应得到，很明显这个双烯化合物可由取代的苯并环丁烷（4-61）开裂获得，（4-61）可分解成两部分，一个取代的苯并环丁醇（4-62）和一个丁烯酸衍生物（4-63）。

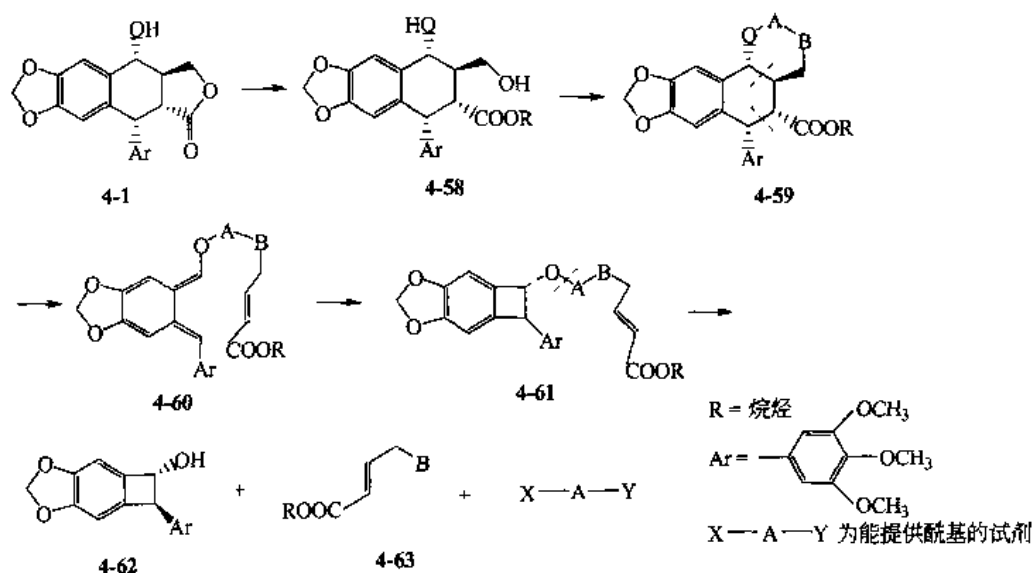


图 4-2 逆合成分析

（2）全合成 以二苯酮（4-64）为原料与乙腈锂作用生成叔醇腈化合物（4-65），（4-65）

在酸催化下脱水得烯，烯用金属镁还原、水解、酯化得酯化物 (4-66)，再在氨基钠作用下环生成环丁基酯 (4-67)，水解得酸化物 (4-68)，用 $\text{Pb}(\text{OCOCH}_3)_4$ 氧化脱羰基得关键中间体 *trans*-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-苯并环丁醇醋酸酯 (4-69)，水解后与 4-氨基丁烯酸甲酯 (4-71) 反应生成氨基甲酸酯衍生物 (4-72)，在硝基甲烷中加热处理 (4-72) 得 *trans*-三环氨基甲酸酯 (4-73) 和 *cis*-三环氨基甲酸酯 (4-74)，含量比为 3:1，(4-73) 水解得到氨基酸化合物 (4-75)，用亚硝酸钠在酸性条件下进行重氮化环合得鬼臼脂素 (4-1)，如图 4-3 所示。

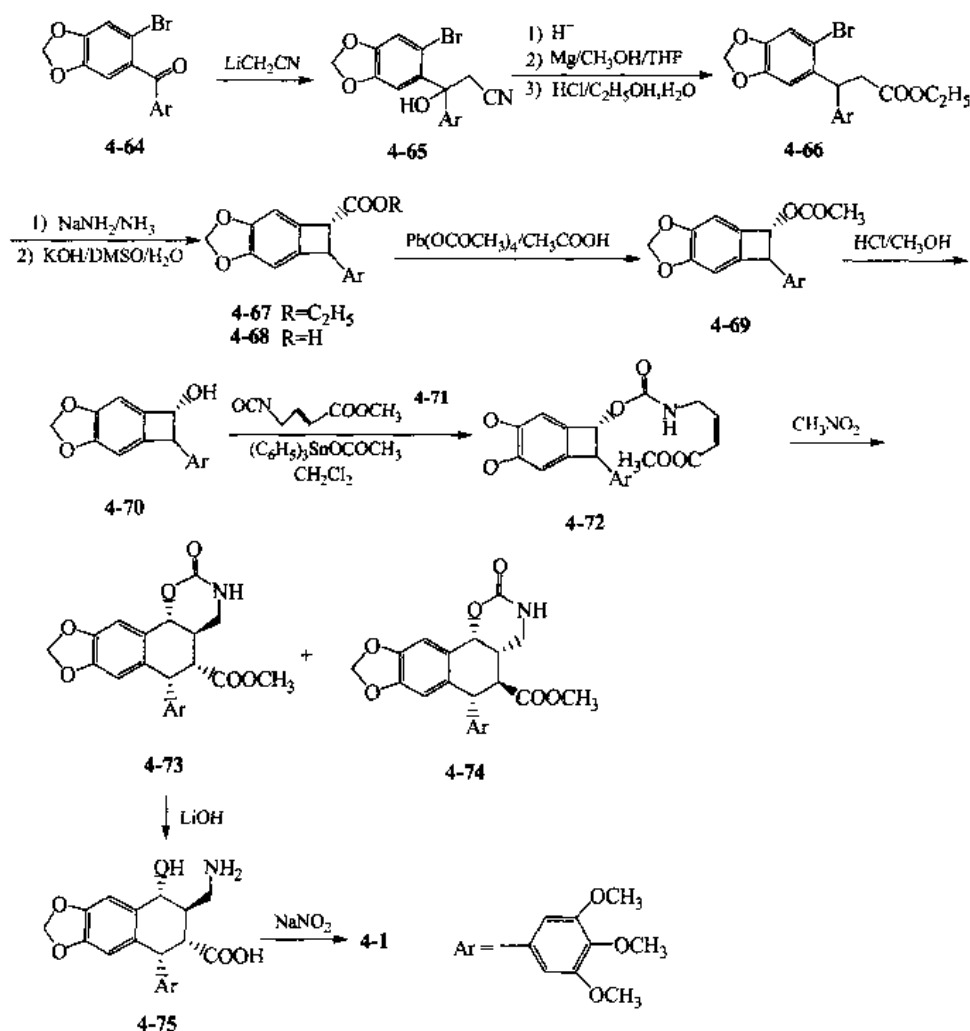


图 4-3 由分子内 Diels-Alder 反应合成鬼臼脂素

Klemm 等^[7,8]采用 Diels-Alder 环合加成反应制备了去氧苦鬼臼脂素。他们以反式-3,4-亚甲二氧基肉桂醇的氯代物 (4-76) 与 3,4,5-三甲氧基苯丙炔酸钠 (4-77) 反应成酯后在 DMF 中进行 Diels-Alder 环合加成生成环合物 (4-78)，(4-78) 在无水 HBr 和乙腈溶液中进行电还原反应，生成去氧苦鬼臼脂素 (4-79)。而 (4-78) 在氧化铂和醋酸中催化氢化则得到 1,2-顺式加氢产物异去氧苦鬼臼脂素 (4-80)，如图 4-4 所示。

3. 分子间 Diels-Alder 环加成

Forsey 等^[9]用异苯并呋喃 (4-84)，与丁二烯酸酯进行环加成，制得重要中间体 1,4-氧桥-二氢萘二甲酸酯 (4-85)。利用立体选择性差向异构化反应，合成了鬼臼脂素的 8 个异构体，并详细考察了各种异构体的生成和相互转化的条件和立体化学。

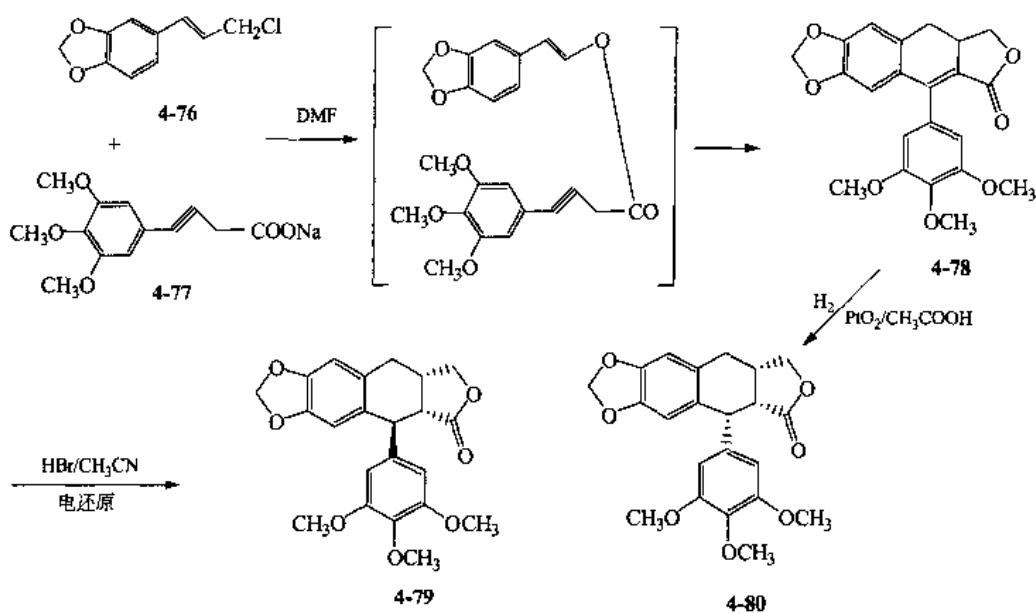
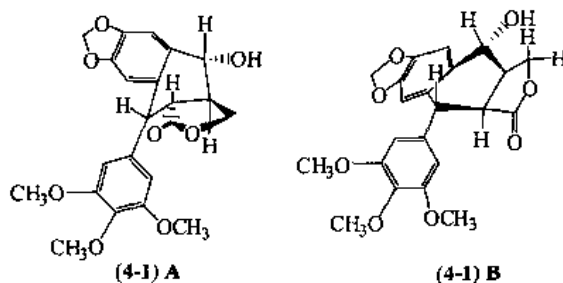


图 4-4 由分子内 Diels-Alder 反应合成去氧苦鬼白脂素

鬼臼木脂素的结构中有四个相邻的手性中心，天然鬼臼木脂素具有刚性的 2,3-*trans*-内酯和以直立键连接的苯环取代 (4-1) **A**，但 C₂ 位很容易发生差向异构化，在处理过程中只要有痕量的碱存在，就会转变为更稳定的柔性的 2,3-*cis*-内酯 (4-1) **B**，研究证明，1-*axial*-2,3-*trans* 立体结构是保持该类化合物抗肿瘤活性所必需的^[10,11]。在合成研究中，立体选择性非常重要。



以 3,4-亚甲二氧基苯甲醛 (4-81) 为原料，按文献方法^[12,13]经异苯并呋喃 (4-84)，合成 1,4-氧桥-二氢萘二甲酸酯 (4-85)，经还原得重要中间体 (4-86)，化合物 (4-86) 的 1,4-氧桥结构固定了 1 位、4 位两个手性中心的立体构型，因此在进行差向异构化反应时，只发生在 2 位和 3 位上，(4-86) 用甲醇钠/甲醇溶液处理，立体专一性地进行 C₃ 差向异构化，生成化合物 (4-87)，因为 C₃ 位烯醇化时位阻比 C₂ 小，并且酸化后生成 2,3-反式 (4-87) 的基团之间的相互作用比较小。(4-87) 用三乙基硼氢化锂进行氢化还原反应也立体专一性地发生在位阻较小的 C₃ 位的羧酸酯上，生成醇酯化合物 (4-88)，(4-88) 和 (4-86) 用阮内镍进行加氢反应均选择性地发生在 C₄ 上，(4-88) 还原得 (4-89)，(4-89) 水解、环合得鬼臼木脂素 (4-1) 和表鬼臼木脂素 (4-3)；(4-86) 还原得 (4-91)，(4-91) 用三乙基硼氢化锂进行氢化还原反应同样发生在 C₃ 位的羧酸酯上，但还原产物不是二醇化合物 (4-94)，而是乙基硼的环状化合物 (4-92)，可能是三乙基硼在乙酸作用下解离物参与反应而形成的。化合物 (4-89) 和 (4-92) 在碱性条件下发生 C₂ 差向异构化，分别得到化合物 (4-90) 和 (4-93)，(4-90) 水解、内酯化得苦鬼臼木脂素 (4-2) 和表苦鬼臼木脂素 (4-4)；(4-93) 水解、内酯化得异表鬼臼木脂素 (4-7) 和异鬼臼木脂素 (4-5)；同样 (4-92) 水解、内酯化环合得到异表苦鬼臼木脂素 (4-8) 和异苦鬼臼木脂素 (4-6)，如图 4-5 所示。

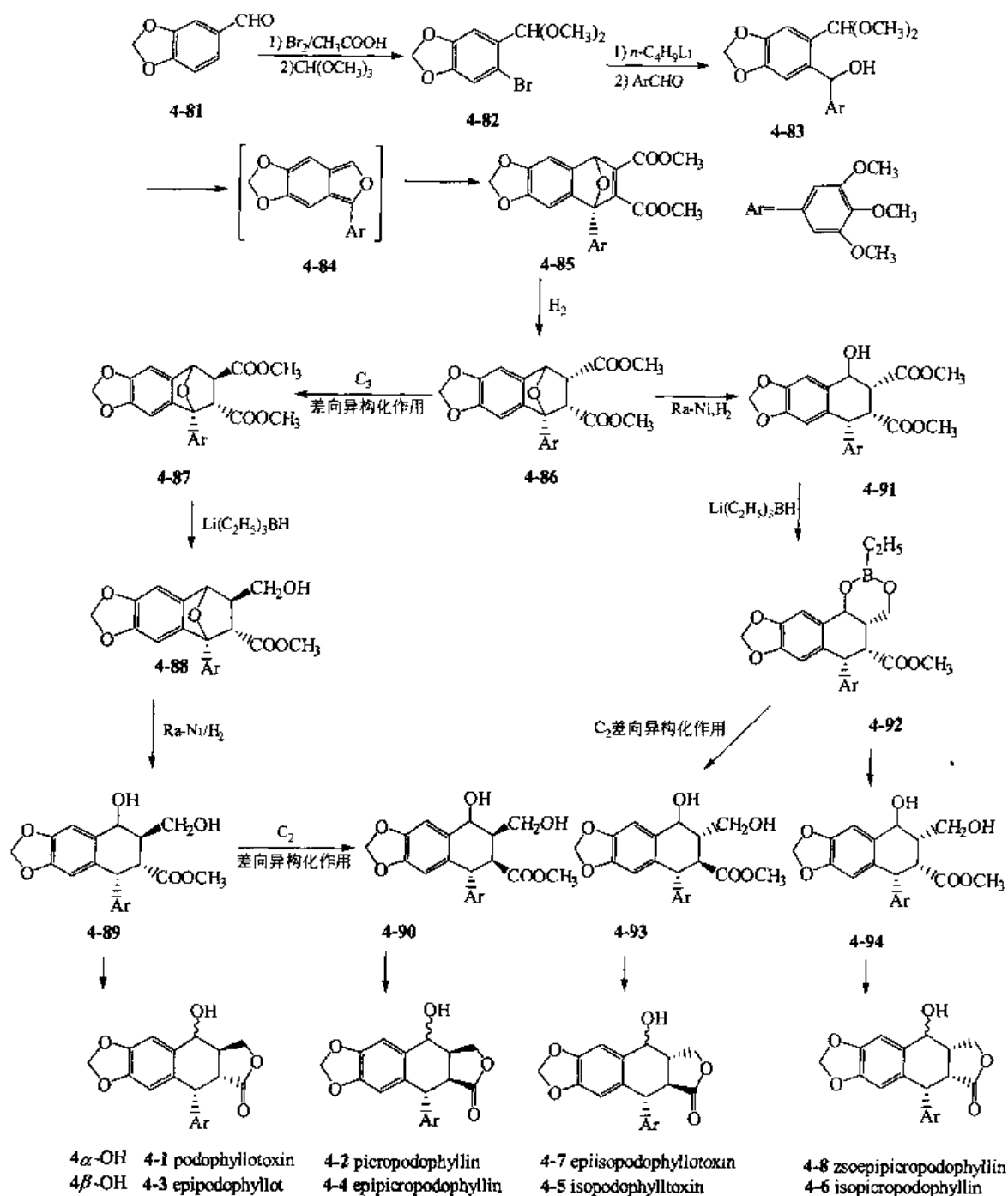


图 4-5 利用差向异构化反应合成鬼臼脂素的 8 种异构体

Vyas^[14]等采用 (3+2) 环加成反应制备表鬼臼脂素，他们以查尔酮 (4-95) 为原料，通过文献方法^[15] 制得环丙烷酮 (4-96)，在 Lewis 酸催化下进行分子内重排得四氢萘酮 (4-97)，再进行皂化、还原、脱氢和酯化反应得反式酯化物 (4-98)，在 LDA/THF 作用下发生差向异构化反应生成顺式酯化物 (4-99)，(4-99) 与二溴氢氧化氰进行 (3+2) 环加成反应生成环合物 (4-100)，水解去保护基得酸化合物 (4-101)，加氢还原使异噁唑开环得羟基腈化物 (4-102)，进一步用氯化铝锂还原得氨基酸化物 (4-103)，(4-103) 经重氮化环合得表鬼臼脂素 (4-3)，如图 4-6 所示。此反应的关键是环烯化合物 (4-99) 通过环加成、还原到 (4-102)，具有所需要的手性中心的立体结构。通过重氮化环合的方法，确保了所形成的内酯环的 2,3-*trans* 构型。

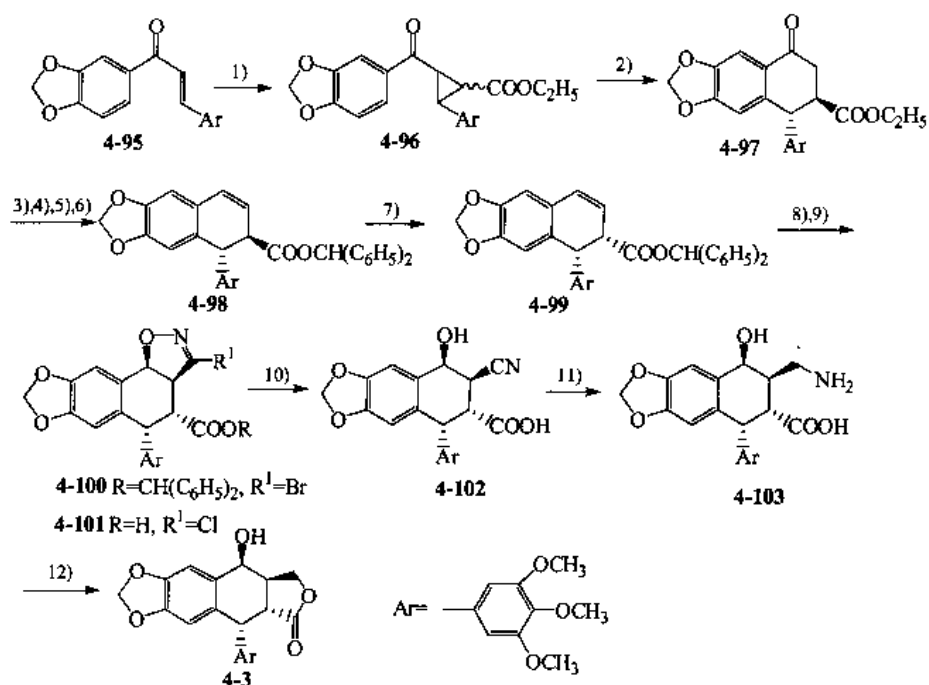


图 4-6 利用 (3+2) 环加成反应制备表鬼臼脂素

1) (CH₃)₂S⁺CH₂COOCH₂CH₃·Br /DHF; 2) BF₃·(C₂H₅)₂O, CH₃NO₂, (CH₃CO)₂O; 3) KOH, CH₃OH; 4) NaBH₄, C₂H₅OH/CH₂Cl₂/H₂O; 5) TsOH, 甲苯; 6) (C₆H₅)₂CHOH, 甲苯, TsOH; 7) LDA/THF, HCl/THF; 8) Br₂CN₂OH, KHCO₃, C₂H₅OCOCH₃; 9) HCl/CH₃OH/CH₃NO₂; 10) R₂Ni/H, CH₃OH/H₂O/CH₂Cl₂; 11) LAH, THF; 12) NaNO₂, CH₃COOH/THF/H₂O

4. 串联 1,4-1,2 加成

Pelter^[16]等采用串联加成反应制备鬼臼脂素酯。以 3,4-亚甲二氧基苯甲醛与丁基锂、硫酚作用，生成碳负离子 (4-104)，(4-104) 再与 2-丁烯-4-羟基丁内酯 (4-105) 和 3,4,5-三甲氧基苯甲醛 (4-106) 进行串联加成生成二苯丁内酯 (4-107)，在高氯酸作用下脱保护生成羧基化物 (4-108)，(4-108) 经还原、酯化得中间体 (4-110)，用甲氧磺酸处理得苯甲酰表鬼臼脂素 (4-111) 及一些副产物 (4-112)、(4-113)、(4-114)，如图 4-7 所示。目标产物 (4-111) 的收率较低。

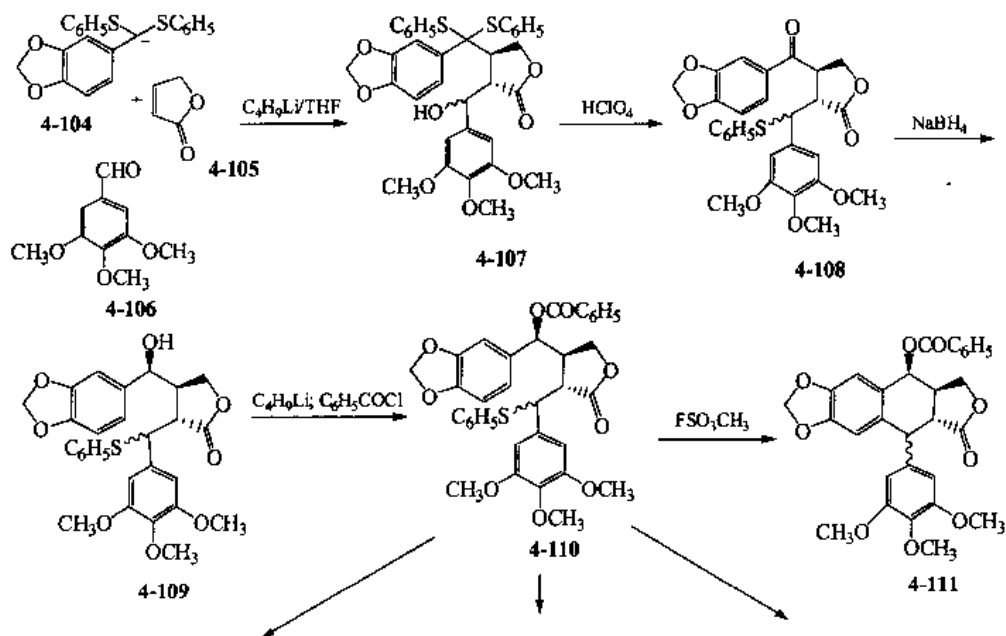


图 4-7

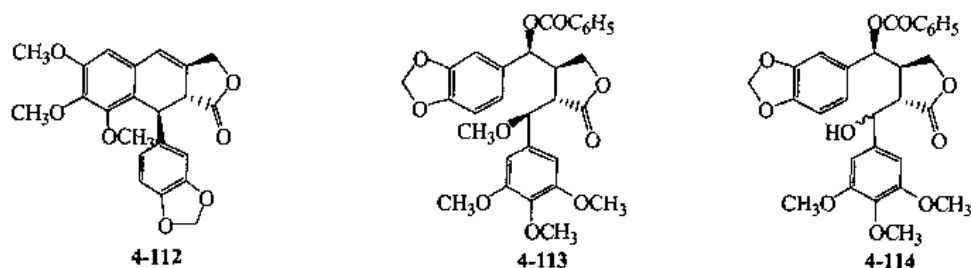


图 4-7 由串联加成反应制备鬼臼脂素酯

Ziegler 等^[17]采用串联加成反应制备异鬼臼脂素酮 (4-118)。该方法以 3,4-亚甲二氧基苯二噻烷为原料, 与正丁基锂反应生成锂化物 (4-115), (4-115) 与 2-丁烯酸-4-羟基内酯 (4-105) 及 3,4,5-三甲氧基苯甲醛 (4-106) 进行串联加成得加成产物 (4-116), 环合后得异鬼臼脂素二硫化合物 (4-117), 最后, 在 *N*-碘代琥珀酰亚胺作用下脱硫醇, 较高收率地得到异鬼臼脂素酮 (4-118), 如图 4-8 所示。

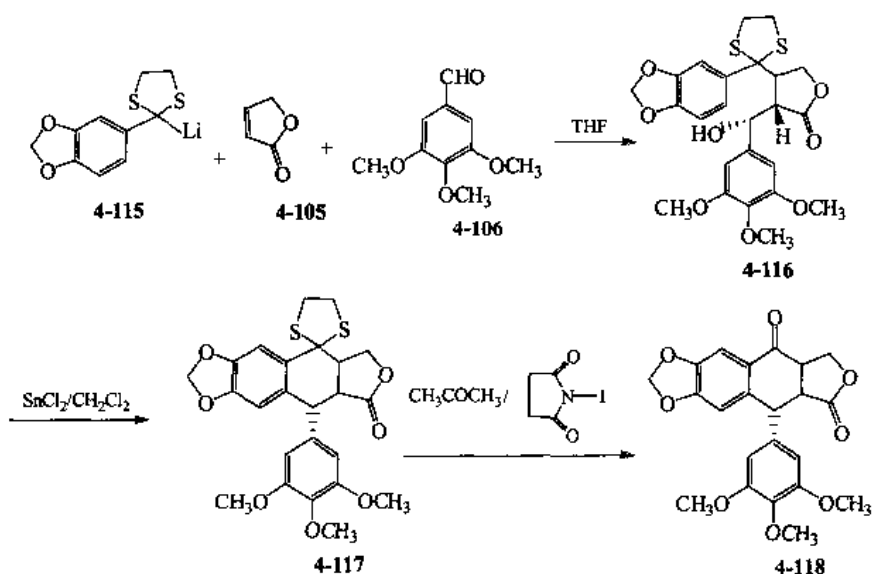


图 4-8 由串联加成反应制备异鬼臼脂素酮

5. 插入环合法

Kende 等^[18]报道了用插入环合法合成 4'-去甲基表鬼臼脂素, 以 3,4-亚甲二氧基苯甲醛为起始原料, 在 18-冠醚-6 的催化下进行 Wittig 亚甲基化、甲氧基化和溴化得甲氧基二溴化合物 (4-119), 再与芳基亚甲基丙二酸酯 (4-120) 经插入环合反应生成芳基四氢萘环系统 (4-121), 用三氟乙酸处理得醇 (4-122), 然后用三氧化铬-吡啶进行氧化生成酮二酯化合物 (4-123), 再进行水解、脱羧、羟甲基化得酮酸化物 (4-124), 热分解得苦鬼臼脂素酮 (4-125), (4-125) 用三特丁氧基氢化铝锂进行立体专一性还原, 得 4 α -羟基化合物苦鬼臼脂素 (4-2), (4-2) 与特丁基二甲氯硅烷 [t -C₄H₉(CH₃)₂SiCl] 反应生成硅醚 (4-126), 用 LDA 处理, 发生 C₂ 差向异构化得鬼臼脂素硅醚 (4-127) 与 (4-126) 的混合物, 分离得 (4-126, 34%) 和 (4-127, 48%), (4-127) 脱硅烷化得鬼臼脂素 (4-1)。另外, (4-127) 用无水溴化氢处理得 4-*epi*-溴-4'-氧去甲基鬼臼脂素 (4-128), 水解后得 4'-去氧表鬼臼脂素 (4-129), 如图 4-9 所示。

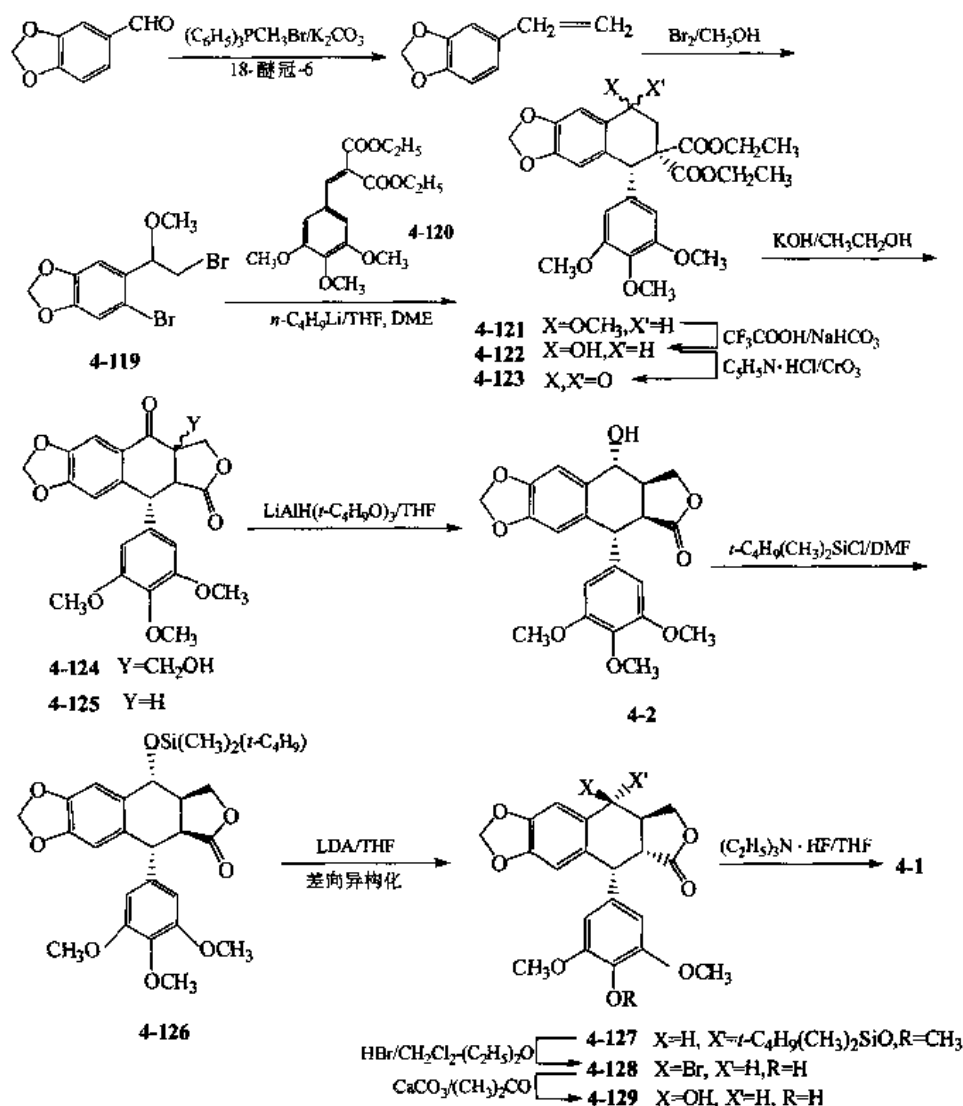


图 4-9 用插入环合法合成 4'-去甲基表鬼臼脂素

二、不对称合成

1. 丁内酯的烷基化法

Tomioka 等^[9]首次采用手性 γ -丁内酯作为手性合成子，通过烷基化反应，得到一个光学纯的可用于合成木脂素类化合物的关键中间体 $R(+)$ - β -苄基取代的丁内酯 (4-135)，进而合成了几个天然木脂素类化合物，如 $(-)$ -异去氧鬼臼脂素 (4-139)、 $(-)$ -podorhizol (4-137) 和 $(-)$ -epipodorhizol (4-138)。以 3,4-亚甲二氧基苄溴与手性 γ -丁内酯 (4-130) 在催化剂 LDA 作用下，进行内酯的烷基化得烷基取代的内酯 (4-131)，为提高反应的立体选择性，首先在手性中心的羟基上引入一个立体障碍性的三苯甲基，这样使烷基化基团优先从位阻较小的方向取代内酯环的 β -H，形成一个新的手性中心。(4-131) 用氢化铝锂进行还原开环得开环化合物 (4-132)，进一步用 Pd/C 催化氢化去保护基得三羟基化合物 (4-133)，为去除原手性中心并转移羰基的位置，(4-133) 在特丁基醇中与 $NaIO_4$ 作用得半缩醛化合物 (4-134)，氧化得 $R(+)$ -丁内酯 (4-135)，光学纯度为 58%，通过重结晶可得到光学纯的 $R(+)$ - (4-135)，为确定 (4-135) 的绝对构型，将其转化为 (4-136)，并与已知绝对构型的天然产物 $(+)$ -podorhizol 比较旋光度，结果完全一

致。(4-135)与3,4,5-三甲氧基苯甲醛反应得(4-137)和(4-138),二者的混合物用三氟醋酸处理得(-)-异去氧鬼臼脂素(4-139),如图4-10所示。

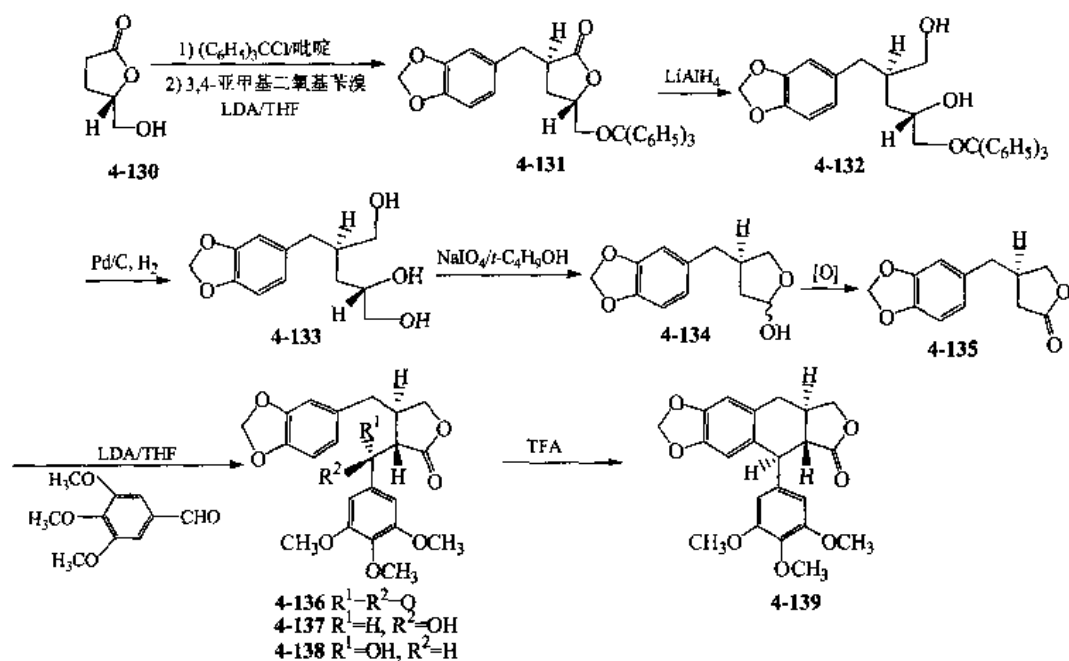


图 4-10 由手性 γ -丁内酯的烷基化反应合成 (-)-异去氧鬼臼脂素

2. 双烯加成法

Bush^[20]用苯并吡喃酮(4-140),与手性亲双烯体(4-141)进行 Diels-Alder 加成反应生成三环内酯化合物(4-142),反应具有高度的立体选择性。(4-142)在醋酸中经热处理得环烯(4-143),加氢还原生成2,3-反式内酯(4-144),内酯环上的*O*-薄荷烷基对还原反应的高度立体选择性起重要作用。(4-144)用四醋酸铅处理后水解得醇化物(4-145),与重氮甲烷反应,内酯开环生成醛(4-147)和(4-148),用 $Li(C_2H_5)_3BH$ 还原醛得相应的醇(4-149)和(4-150), (4-150)可经差向异构化反应转化成(4-149), (4-149)在 $ZnCl_2$ 作用下环合得(-)-鬼臼脂素(4-1),如图4-11所示。经8步反应,总收率为15%,光学纯度为98%。

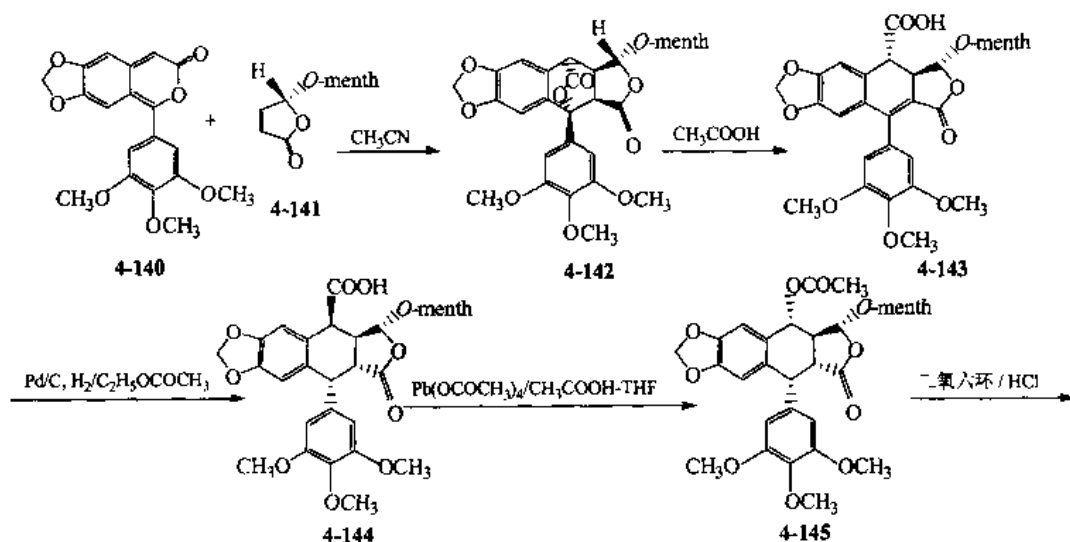


图 4-11

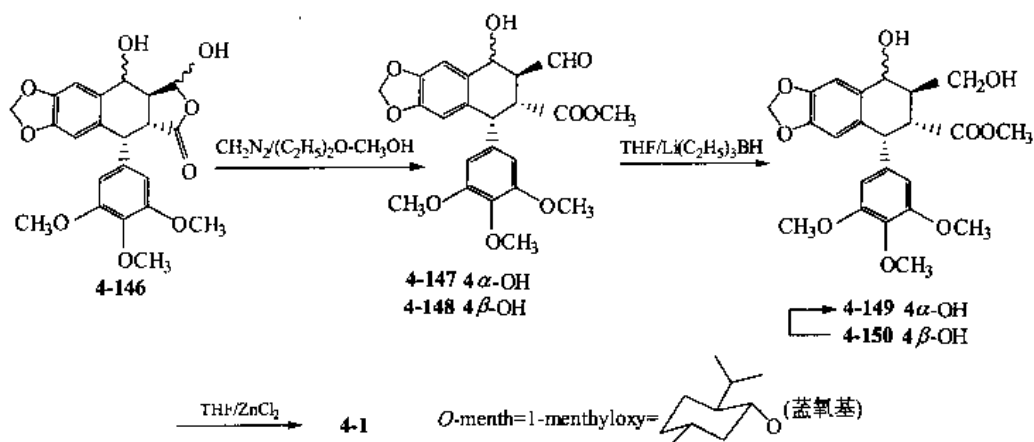


图 4-11 利用 Diels-Alder 加成反应合成 (-)-鬼臼脂素

Bogucki^[21]以手性反式丁烯酸为手性合成子合成了(-)-去氧鬼臼脂素。将 α -羟基- α -芳基醌二甲烷 (4-152) 与反式丁二酸 (S)-扁桃醇酯[fumarate of methyl-(S)-mandelate, 4-153]进行分子间 Diels-Alder 环加成, 得双环化合物 (4-154), (S)-扁桃醇酯的使用目的是通过引入不对称的酯增加环合反应的立体选择性, 另外, 该酯基较容易除去, 除去时不引起 C₂、C₃ 的差向异构化。化合物 (4-154) 具有合成 (-)-去氧鬼臼脂素所需要的 C₂、C₃ 的立体构型, 但却没有与 C₁ 相关的 1,2-*cis* 构型。试图通过 (4-154) 的催化加氢还原羟基同时去除保护基, 得到二酸 (4-158), 但却得到 (4-158) 和 (4-159) 的混合物 (1:4), 反应产物以 (4-159) 为主, 可能在羟基被还原之前存在一个 C₁-C₂ 间的消除反应。用四氢硼钠在三氟乙酸中还原环加成产物 (4-154), 得到 (4-155): (4-156): (4-157) 的混合物 (3.6:1.0:2.4), 优化还原反应条件, 采用三氟化硼的乙醚溶液加四氢铝锂还原, 所得产物三者的比例为 15.0:1.0:2.0, 所需异构体 (4-155) 为主要产物。(4-155) 再经脱保护、脱水、还原、内酯化得光学纯的 (-)-去氧鬼臼脂素 (图 4-12)。从环加成物 (4-154) 计算的总收率为 30%, 而由最初的起始原料胡椒醛计算, 总收率为 6%。

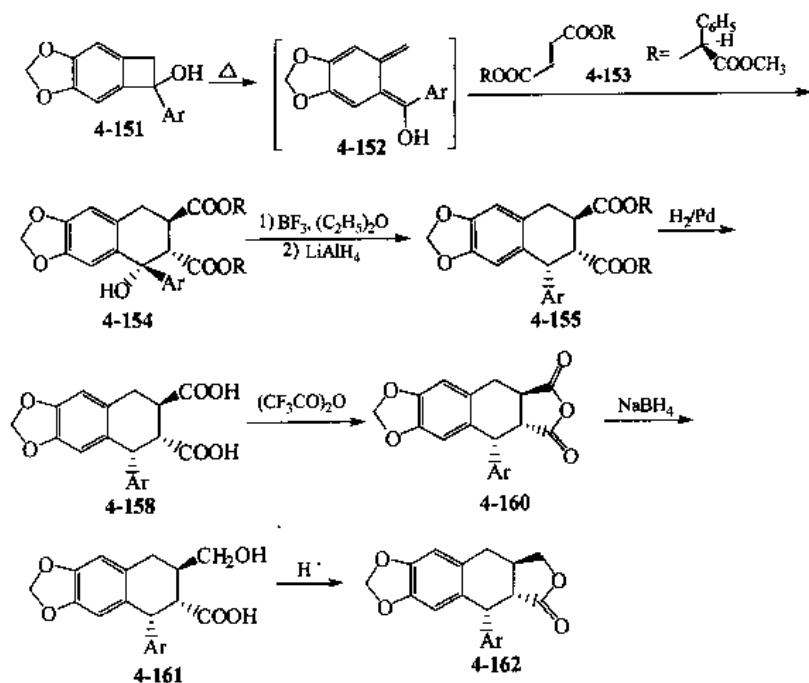


图 4-12

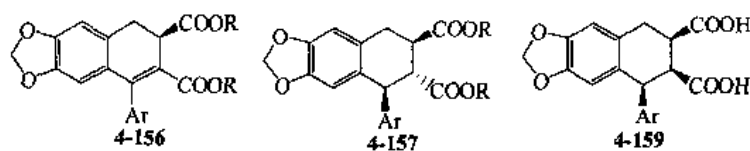


图 4-12 以手性反式丁烯酸为手性合成子合成 (-)-去氧鬼臼脂素

Andrews 等^[22]采用串联加成制备手性的噁唑烷萘衍生物,进而全合成(-)-鬼臼脂素(4-1)。他们的策略是将芳基锂化合物非对映选择性地加成到含有噁唑啉取代的萘 A 上,得到加成物 B, B 含有所需要的手性中心(图 4-13)。经适当的方法脱去噁唑啉环转化成(-)-鬼臼脂素(4-1),如图 4-14 所示。

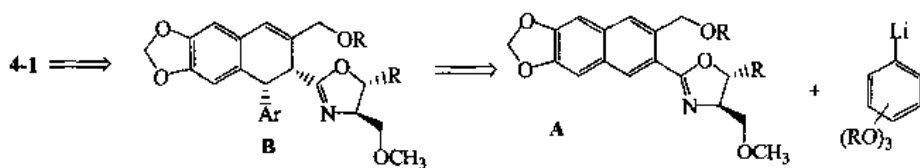


图 4-13 逆合成分析

以 3-甲基-6,7-亚甲二氧基萘甲酸甲酯(4-163)为原料,溴代、烯丙基化得 3-烯丙氧甲基-6,7-二甲氧基-2-萘甲酸甲酯(4-165),水解为萘甲酸后与甲氧基氨基丁醇(+)-(4-166)在 Vorbruggen 条件下进行环加成得噁唑啉取代萘衍生物(+)-(4-167), (4-167)在三(三苯基磷)氯化铯催化下,经 Wilkinson 异构化、氧化裂解脱去烯丙基生成醇(+)-(4-168),再与特丁基二甲基氯硅烷(TBDMS-Cl)作用生成硅醚化合物(4-169), (4-169)与 3,4,5-三甲氧基苯基锂反应得加成物(-)-(4-170)(一个非对映异构体的混合物 92:8), (4-170)经三步反应脱去噁唑啉环得环合物(+)- β -脱氧苦鬼臼脂素[(+)- β -apopicrophyllin, 4-172], (4-172)在碱性条件下与 TBDMS-Cl 反应生成硅烷化物(4-173),经溴化、水解得羟基溴化物(4-174),在 AIBN 存在下用 Bu_3SnH 脱溴得化合物(4-175),而(4-175)的 C_3 位构型是目标化合物(4-1)的差向异构体,将其 4-羟基氧化成羰基(4-176), C_3 位并不发生差向异构化。为得到 C_3 所需要的立体化学,将(4-176)与甲醛通过 Aldol 反应生成醛加成物 3-(羟甲基)-苦鬼臼脂素酮(4-177), (4-177)在二甲苯中加热处理得(-)-苦鬼臼脂素酮(4-178),用 $\text{LiAl}(\text{t-BuO})_3\text{H}$ 还原(4-178)得(-)-苦鬼臼脂素(4-2),将(4-2)用特丁基二甲基氯硅烷进行硅醚化反应得(4-179),再用六甲基二硅烷胺锂处理,经差向异构化得(4-179)和(4-180)的混合物(1:1.7),经层析分离得到(4-180)的纯品,用氟化三乙胺脱硅烷化得(-)-鬼臼脂素(4-1),如图 4-14 所示。反应共 24 步,总收率 5%。

Shadimani^[23]报道了一条方便、简短的合成路线,将 S-(-)-胡椒基苯基硫氧化物与 2-丁烯-4-羟基内酯及 3,4,5-三甲氧基苯甲醛通过不对称串联加成,合成(-)-鬼臼脂素。该路线的关键是手性合成中间体(4-183)的合成。

以 3,4-亚甲二氧基苯甲醛为原料,经钠硼氢还原、溴化得溴化物(4-181),与硫酚钠缩合得苯硫化合物(4-182),然后,采用 Kagan 法^[24]在较温和的条件下进行不对称氧化,在 *R,R*-(-)-酒石酸二甲酯(DET)存在下,用四异丙醇钛和特丁基过氧化物(TBHP)氧化,得手性亚砷化合物(4-183)。(4-183)与 2-丁烯-4-羟基内酯(4-105)及 3,4,5-三甲氧基苯甲醛(4-106)进行串联加成得加成产物(4-184),再用三氟醋酸处理环合得四氢萘环合物,再用氧化汞和三氟化硼乙醚处理得(-)-鬼臼脂素(4-1),如图 4-15 所示。

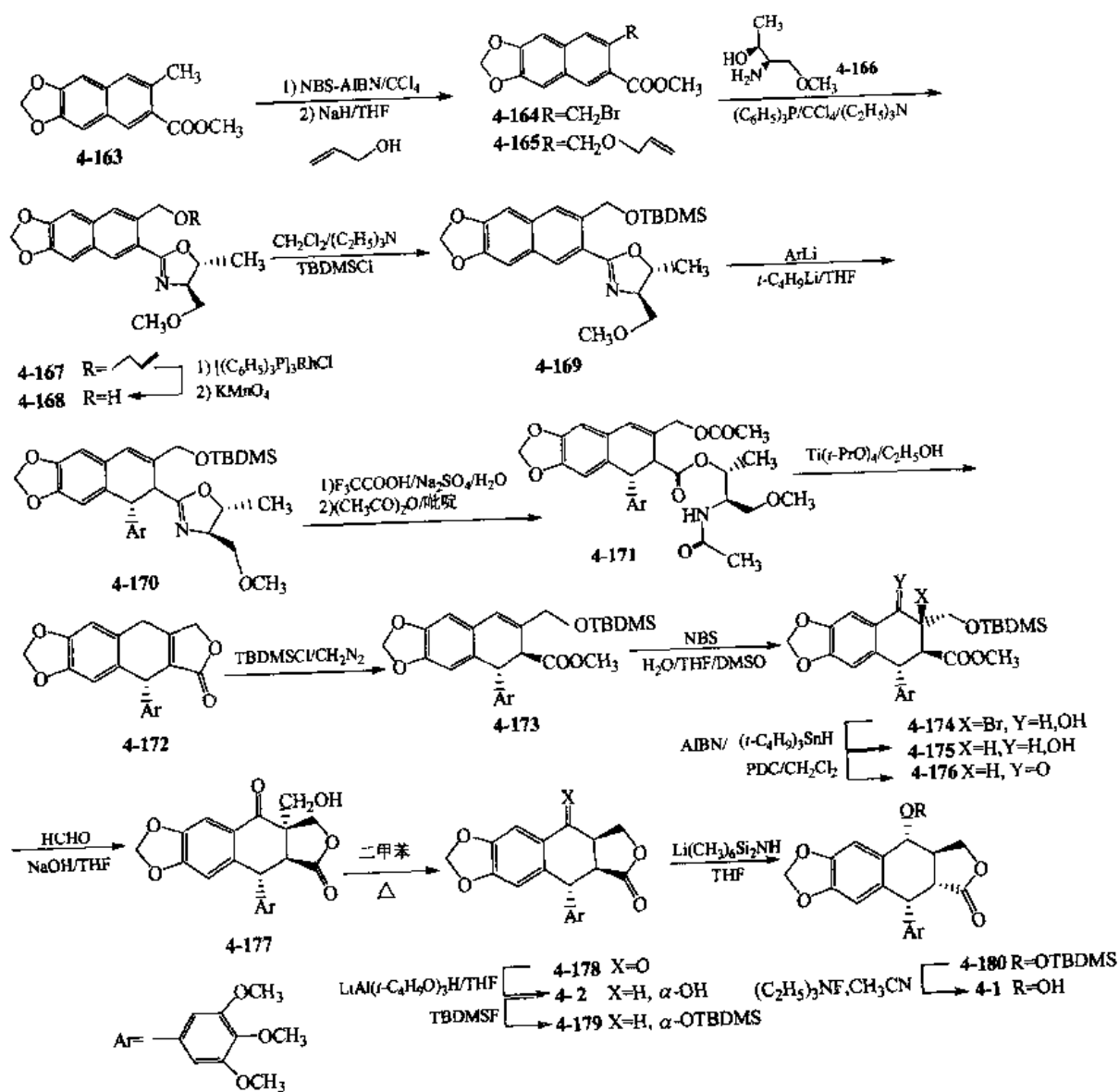


图 4-14 以手性的噻唑烷萘衍生物为前体合成 (-)-鬼臼脂素

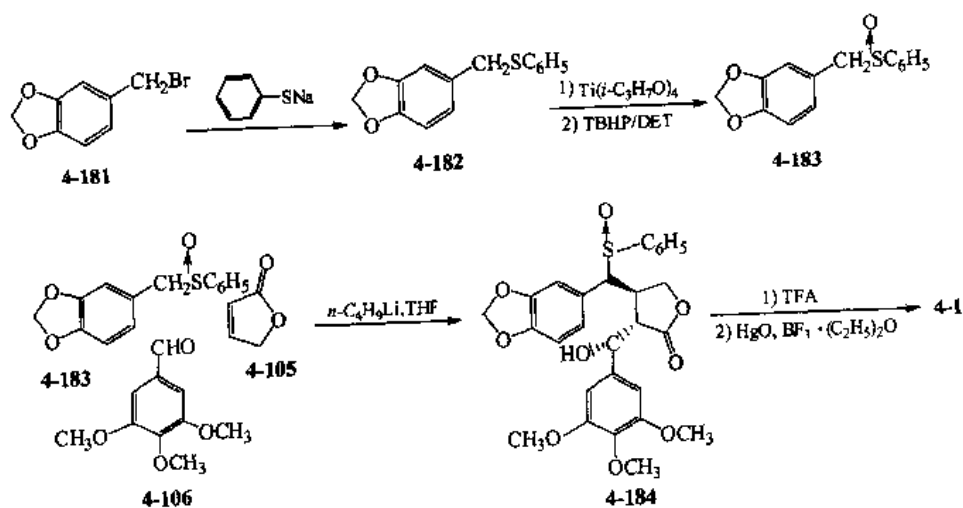


图 4-15 通过不对称串联加成合成 (-)-鬼臼脂素

3. 差向异构化

鬼臼脂素(4-1)的化学结构主要表现为2,3-反式构型的丁内酯,其化学性质对酸碱比较敏感,很容易发生差向异构化,Gensler等^[25]报道了由苦鬼臼脂素通过C₂的差向异构化制备鬼臼脂素的方法。将苦鬼臼脂素(4-2)在酸性条件下与二氢吡喃进行醚化反应,生成四氢吡喃醚化合物(4-185),(4-185)在三苯甲基钠催化下转化为中间体烯醇钠盐(4-186),(4-186)用醋酸酸化,部分发生差向异构化得鬼臼脂素吡喃醚化合物(4-187)和(4-185)的混合物,混合物用甲醇:盐酸(体积比为1:1)溶液处理得(4-1)和(4-2)的混合物(45:55),重结晶得到纯的鬼臼脂素(4-1),如图4-16所示。

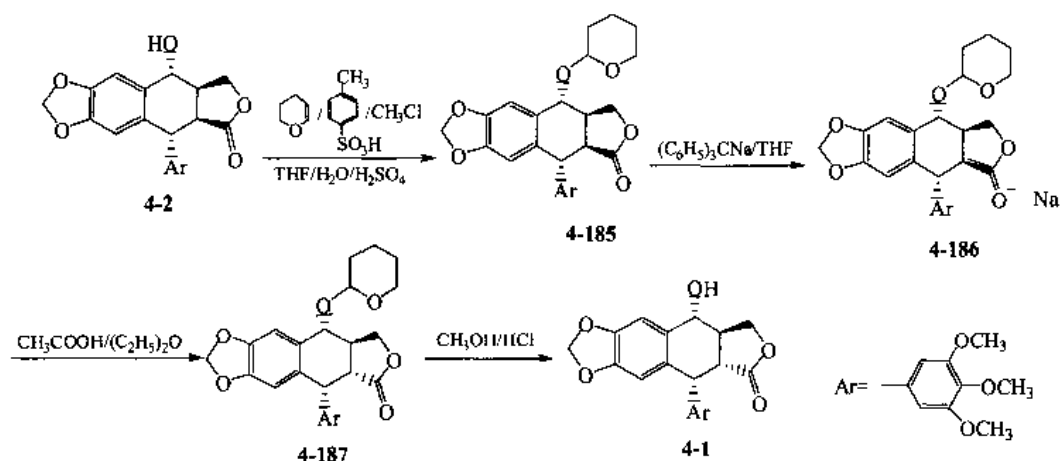
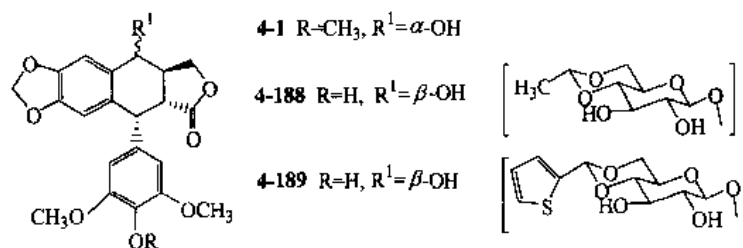


图 4-16 由苦鬼臼脂素通过 C₂ 的差向异构化制备鬼臼脂素

三、鬼臼脂素衍生物的合成

虽然人们很早以前就发现鬼臼脂素(4-1)具有很强的抗肿瘤作用,但由于其毒性大,不适于临床直接应用。从20世纪50年代开始国外学者对鬼臼脂素进行了大量的结构改造工作,发现了一些活性高、毒性低的化合物,成功的例子是发现了依托泊苷(Etoposide, VP-16, 4-188)和替尼泊苷(Teniposide, VM-26, 4-189),临床用于治疗急性粒细胞白血病。



近年来我国学者也在鬼臼脂素的结构改造中做了大量的工作,取得一些进展。鬼臼脂素的结构改造多在4位和4'位上。王学勤等^[26]最近报道了改进的依托泊苷(Etoposide, VP-16)合成方法。(4-1)经溴代、脱甲基化、羟基化同时差向异构化、苷化、脱酰基反应得依托泊苷(4-194)。以鬼臼脂素计,总收率达17.2%[图4-17(a)]。陶兰等^[27,28]报道了4 β -氨基-4'-脱氧-4'-去甲基鬼臼脂素(4-195)的合成[图4-17(b)]。陈再新、马维勇等报道了一系列4 β -羧酸酯(4-196)、4 β -羧酸硫酸酯(4-197)、4 β -取代酰肼表鬼臼脂素(4-198)的合成及生物学活性^[29-32][图4-17(c)]。

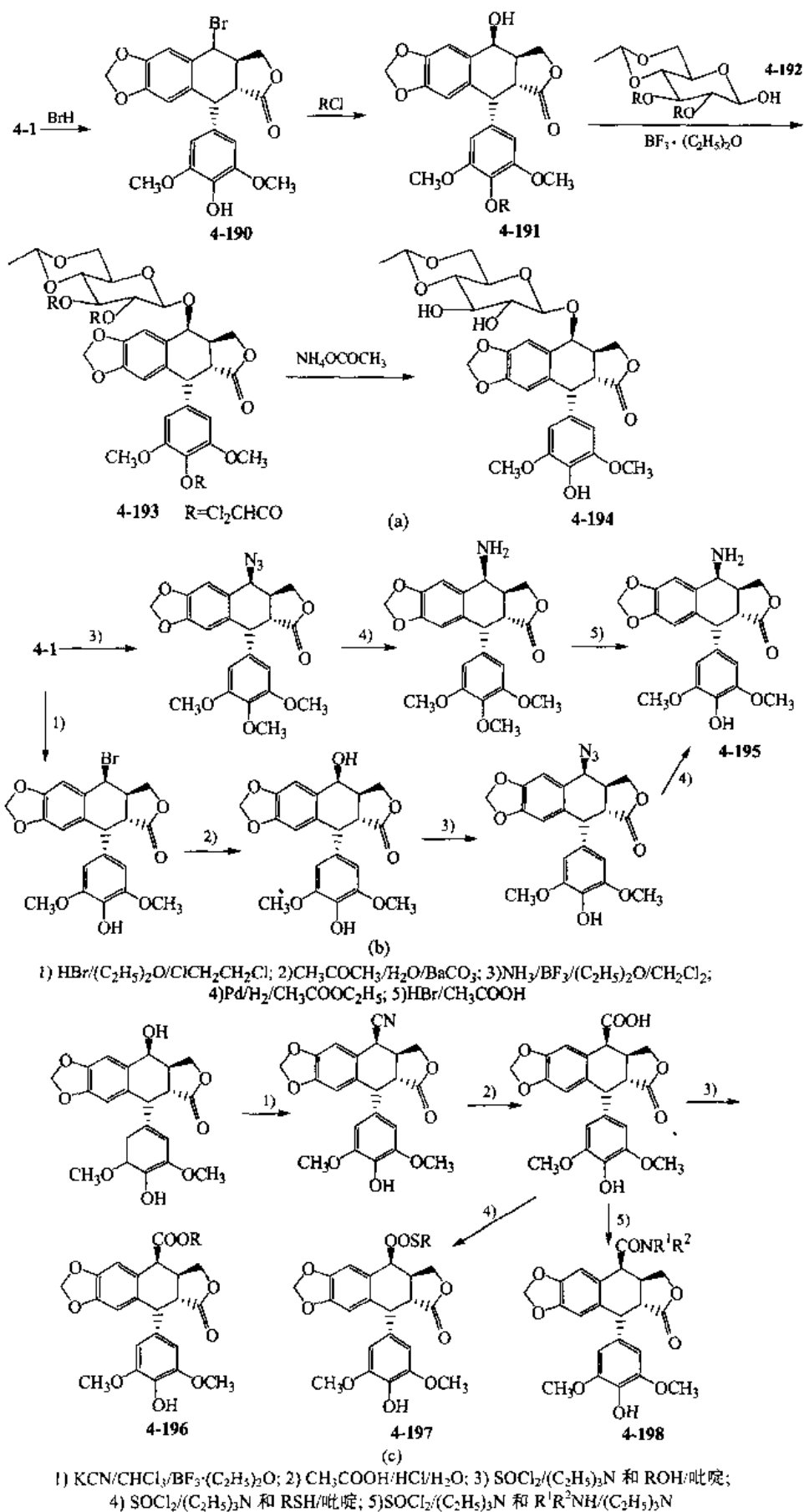


图 4-17 鬼臼脂素衍生物的合成

第三节 联苯环辛烯类化合物（五味子素）的合成

该类化合物具有多个手性中心，有多种异构体，从立体结构的角度，由联苯基的构型不同，可分为三组：① C₆ 含有羟基的化合物如 (+)-五味子素[(+)-schizandrin, 4-9]、(+)-高米辛 A (gomisin A, 4-13) 和 (+)-异高米辛 (isoschizandrin, 4-16) 具有 *R*-联苯基构型；② C₅ 含有羟基的化合物如 (-)-高米辛 O [(-)-gomisin O, 4-15] 具有 *S*-联苯基构型；③ 在八元环上没有羟基取代的化合物如 (+)-去氧五味子素[(+)-deoxyschizandrin, 4-199]及其异构体 (-)-去氧五味子素 (4-12) 或 (-)-五味子素丙 [(-)-wuweizisu C, 4-10] 具有 *R* 构型或 *S* 构型 (图 4-18)。由于该类化合物独特的生物学活性和复杂的立体结构，引起化学家对其合成研究的兴趣，报道了多种全合成方法，这里仅介绍一些有代表性的合成策略和方法。

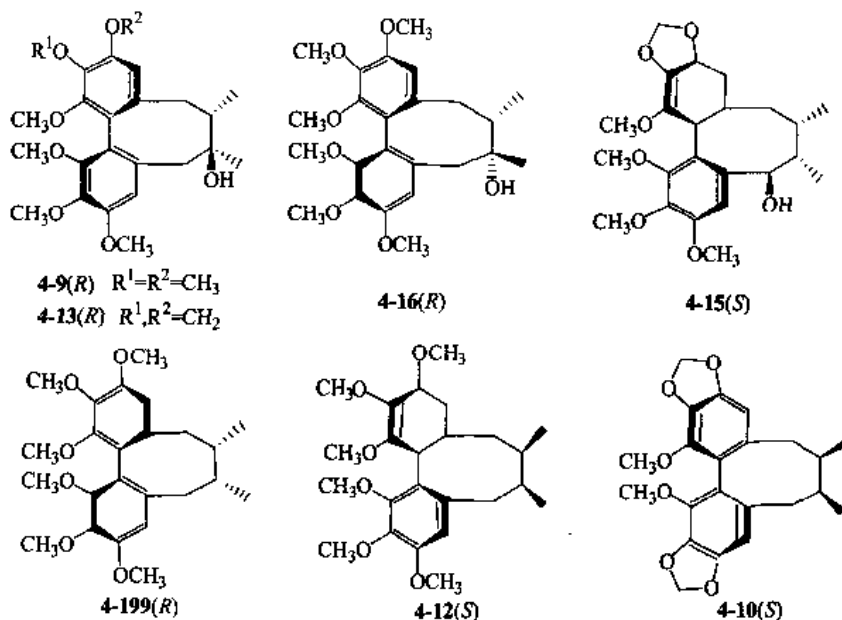


图 4-18 联苯环辛烯类化合物构型

一、酮缩合法

Takeya 等^[33]报道了以酮缩合法合成 (±)-去氧五味子素和 (±)-五味子素丙。合成策略包括苯丙酮的缩合、还原、氧化芳基偶联等关键反应，逆合成分析如图 4-19。

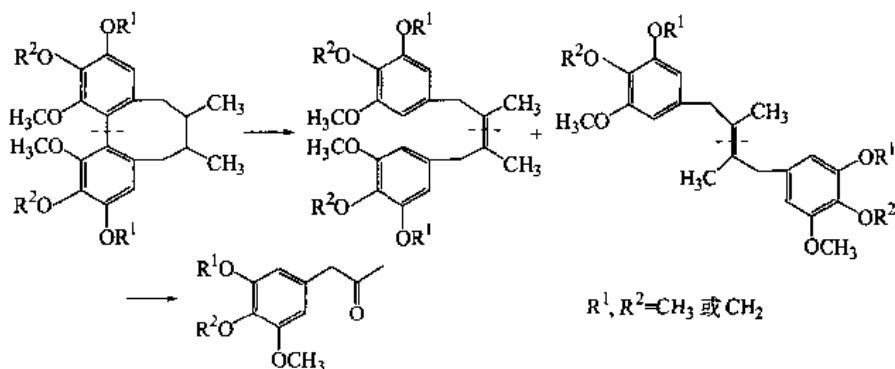


图 4-19 逆合成分析

以取代的苯甲醛(4-200)为原料与硝基乙烷反应生成硝基化合物(4-201),还原、水解得 β -酮基化合物(4-202), (4-202)在THF中用四氯化钛、锌粉还原偶合得二烯化合物(4-203), (4-203)在苯甲酸存在下用原甲酸三乙酯进行脱羟基反应,经中间体(4-204)生成二烯化合物(4-205, Z型)和(4-206, E型)异构体混合物(45:45),二者可以经重结晶分离,其中(4-206, E型)在环己烷中用紫外光照射可转化成(4-205, Z型),二者分别在醋酸中用 PtO_2 催化加氢得2,3-二甲基-1,4-丁烷(4-207, Z型)和(4-208, E型), (4-207, Z型)用三氯化铁进行氧化偶合得(±)-去氧五味子素(4-209a)和五味子素丙(4-209b),如图4-20所示。

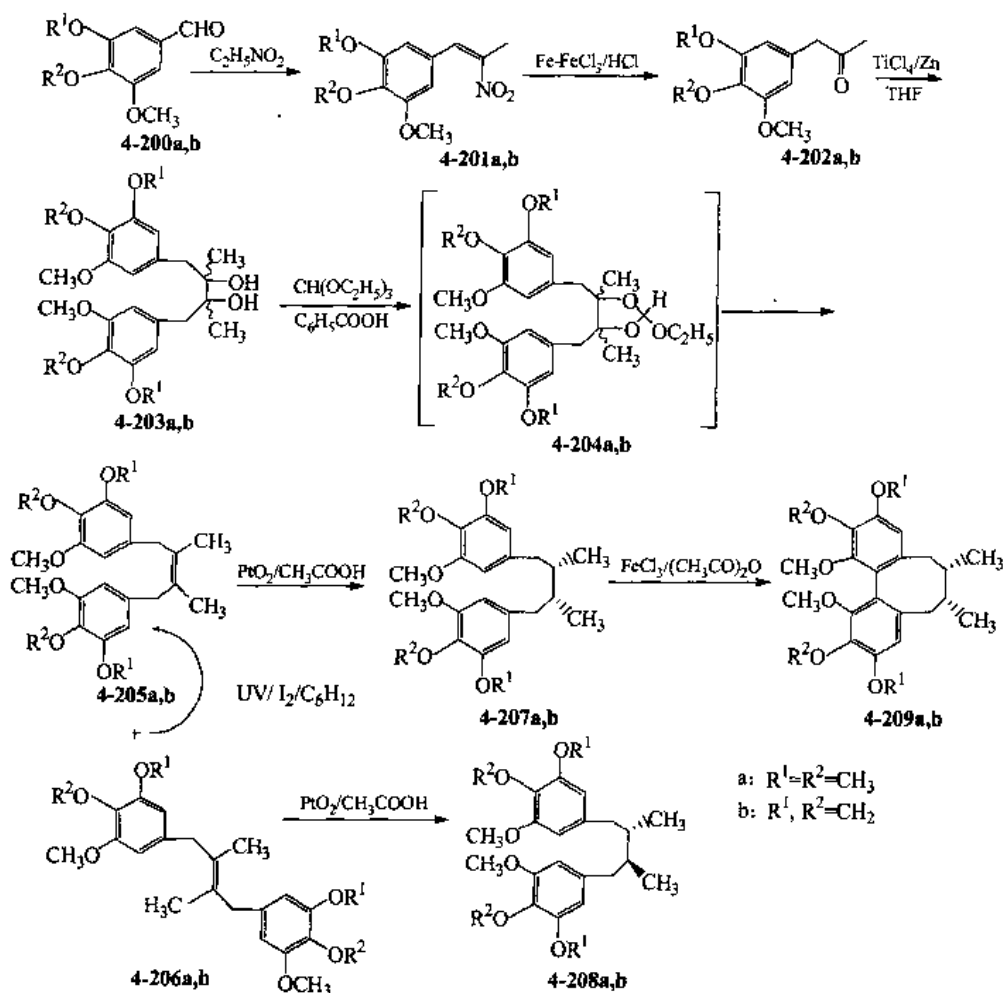


图 4-20 酮缩合法合成(±)-去氧五味子素和五味子素丙

二、由 1,4-二酮合成

Schneiders 等^[34]通过 1,4-二酮中间体合成了五味子素丙。以香草醛(4-210)为原料,经碘代、羟基化、亚甲基化,得芳醛衍生物(4-213),通过溴化乙基镁格氏加成后氧化得苯乙酮衍生物(4-214),将(4-214)转化为溴代物(4-215), (4-214)的烯醇钠衍生物与(4-215)在液氮存在下进行烷基化反应得 1,4-二酮衍生物(4-216),该二酮中间体用氯化氢处理可定量地转化为呋喃衍生物(4-217), (4-217)经催化氢化,可经中间体四氢呋喃(4-218)也可直接转化为内消旋的二甲基二芳基丁烷衍生物(4-219),最后在三氟氧钼作用下经氧化偶联生成(±)-五味子素丙(4-209b),如图4-21所示。

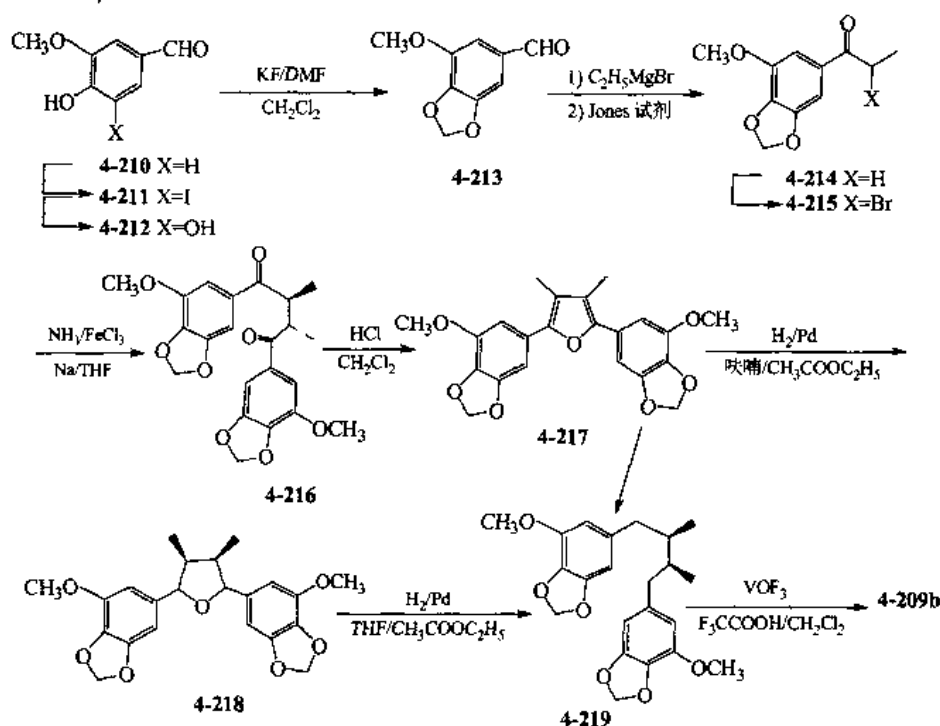


图 4-21 由 1,4-二酮合成 (±)-五味子素丙

三、由菲的衍生物合成

Mervic 等^[35,36]报道由菲的衍生物合成该类化合物的方法, 该法具有较高收率和立体选择性, 并可合成八元环上氧取代的化合物, 如 (±)-kadsurin (4-233) 的合成。溴代芳香醛 (4-220) 在甲氧基锂存在下进行 Wittig 反应, 生成二芳基乙烯的 *E* 型和 *Z* 型两种异构体 (4-221), 如果没有溴取代则反应产物复杂。(4-221) 在四氢呋喃和环己烷溶剂中在碘存在下用中压汞灯照射, 生成菲衍生物 (4-222), 然后用四氧化钨氧化, 再用三氧化硫氧化经二醇化物 (4-223) 生成二酮 (4-224)。后者与格氏试剂反应延伸两个碳并同时脱溴得二烯化合物 (4-225), 然后用四醋酸铅氧化开环、溴代、Zn-Ag 或 Zn-Cu 作用下环合生成联苯环辛烯二酮 (4-228)。将 (4-228) 催化氢化给出单羟基化合物 (4-229), 由于与芳环共平面的羰基容易氢化还原, 仅一个羰基被还原而且氢从立体障碍小的方向进攻, 生成的羟基与两个甲基为顺式。将羟基甲磺酰化后用四氢铝锂还原脱去磺酰氧基同时将另一羰基还原为羟基物 (4-232)。甲磺酰化物 (4-230) 也可在甲醇钠甲醇中以钨碳催化氢化去甲磺酰氧基经单酮化物 (4-231) 再用四氢铝锂还原成羟基化合物 (4-232), 生成的羟基与两个甲基为顺式, 最后经酰化得 (±)-kadsurin (4-233), 如图 4-22 所示。

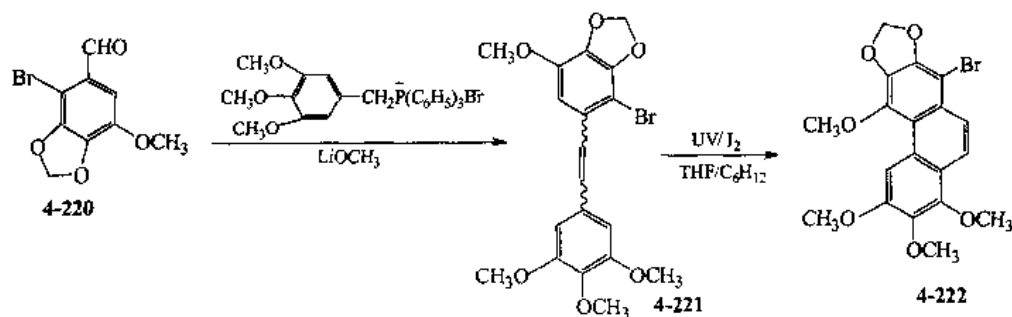


图 4-22

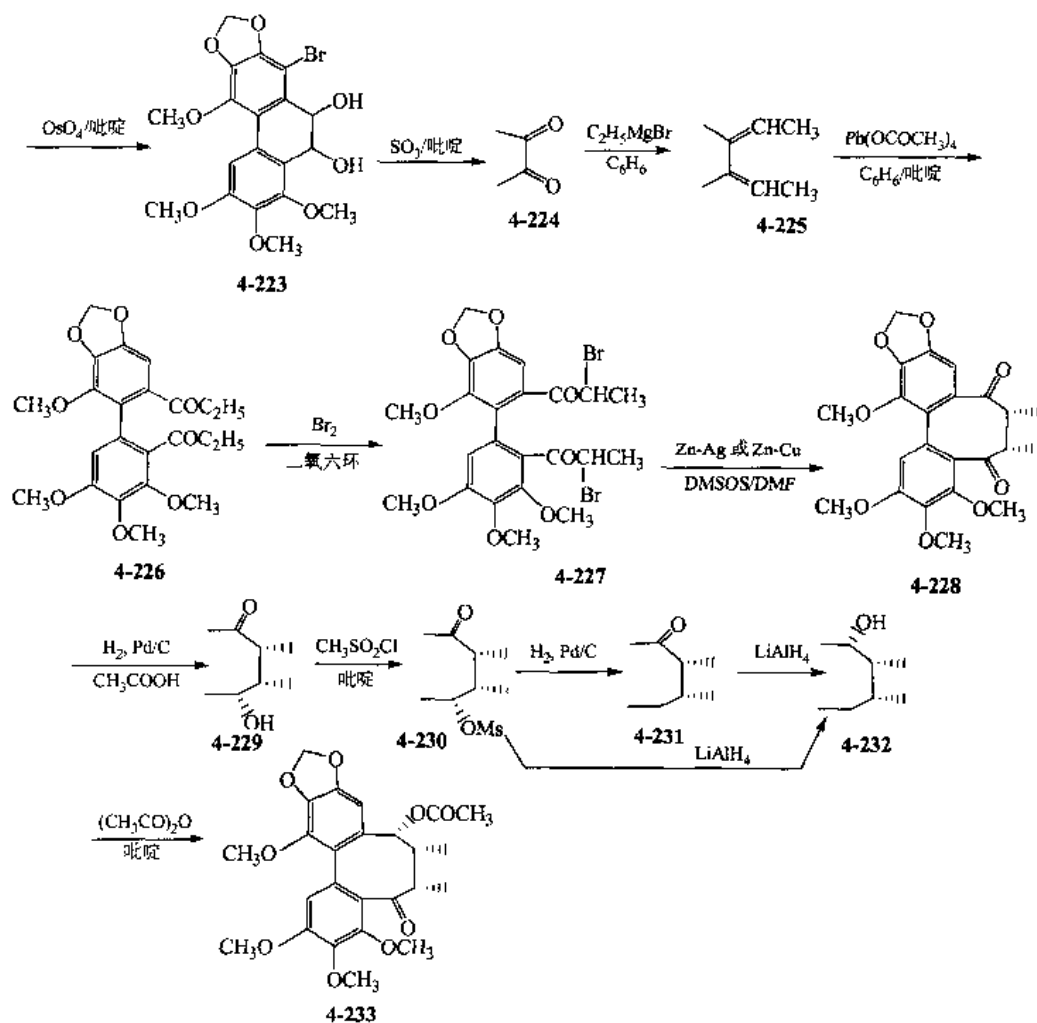


图 4-22 由菲的衍生物合成 (±)-kadsurin

四、由联苯双酯合成

谢晶曦等^[37-39]以没食子酸为原料,经联苯双酯合成了(±)-五味子素丙。没食子酸(4-233)经酯化、溴化得(4-235)、(4-236)、(4-237)三种溴化物的混合物,分离后得(4-237)经 Ullmann 反应合成联苯双酯(4-238),用 LAH 还原、溴化、与乙烷四羧酸四乙酯(4-241)缩合得联苯环辛烯四羧酸酯(4-242), (4-242)在碱性下水解、脱羧主要生成 6,7-反式二羧酸(4-243)。为得到 6,7-顺式产物,考虑到酸酐的形成有一定的立体要求,羧酸可由 α -碳上的氢经烯醇化转化为空间距离较近的顺式构型而得到满足。因此,将反式二羧化合物(4-243)减压脱水成酸酐(4-244),经水解、酯化得顺式二羧酸酯(4-245),在四氢呋喃中还原得二醇(4-246),与对甲苯磺酰氯反应后用硼氢化钠还原得五味子素丙(4-10),如图 4-23 所示。

如上所述,谢晶曦等在制备联苯双酯(4-238)过程中,使用了一个重要的中间体 6-溴-3,4-二甲氧基-5-甲氧基苯甲酸甲酯(4-237),该溴代物在制备过程中,溴代反应生成三种溴代物的混合物,主要产物为(4-235);(4-237)为副产物,分离较困难,收率偏低。杨汉元和葛永辉^[40]报道了改进的中间体合成方法。以没食子酸为原料,经酯化、醚化、区域性选择性硝化、还原、Sandmeyer 反应,得中间体(4-237),然后,经分子间 Ullmann 偶合反应得 β -联苯双酯(4-238),如图 4-24 所示,收率较高。

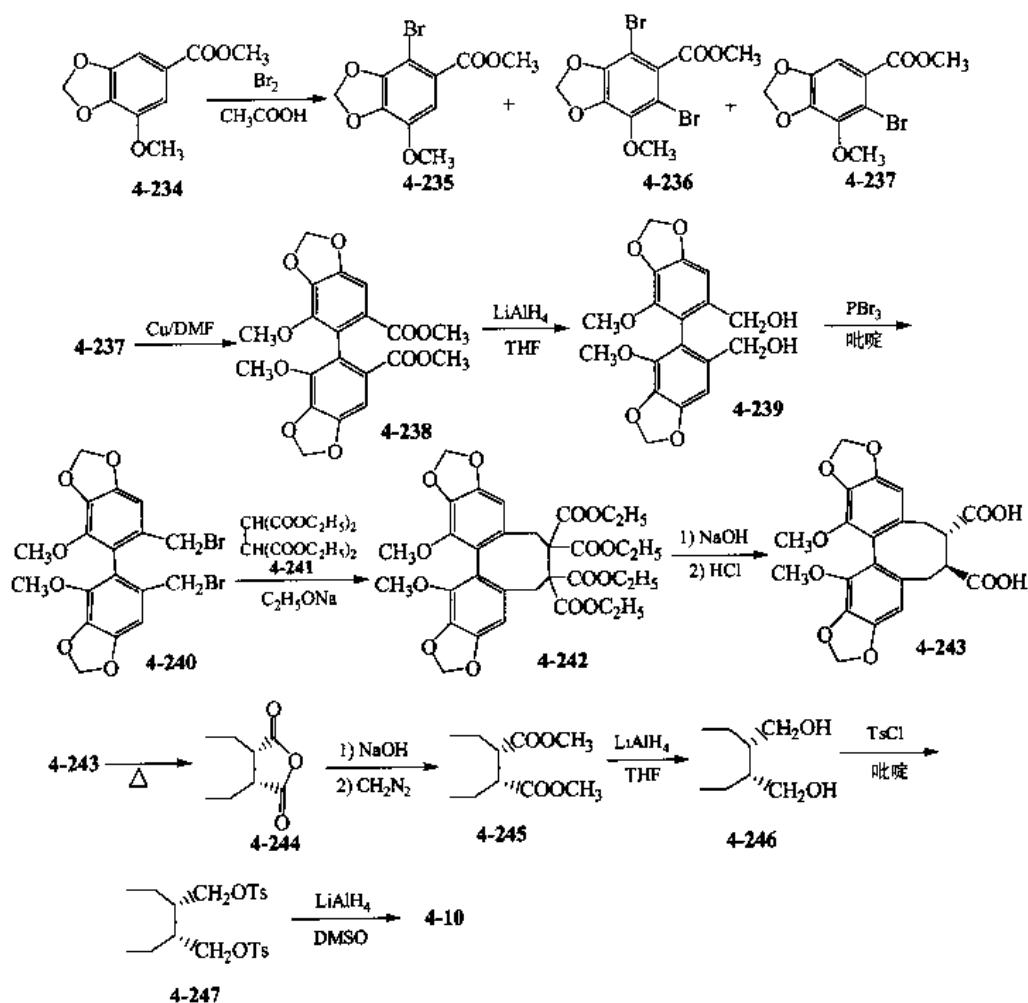


图 4-23 由联苯双酯合成(±)-五味子素丙

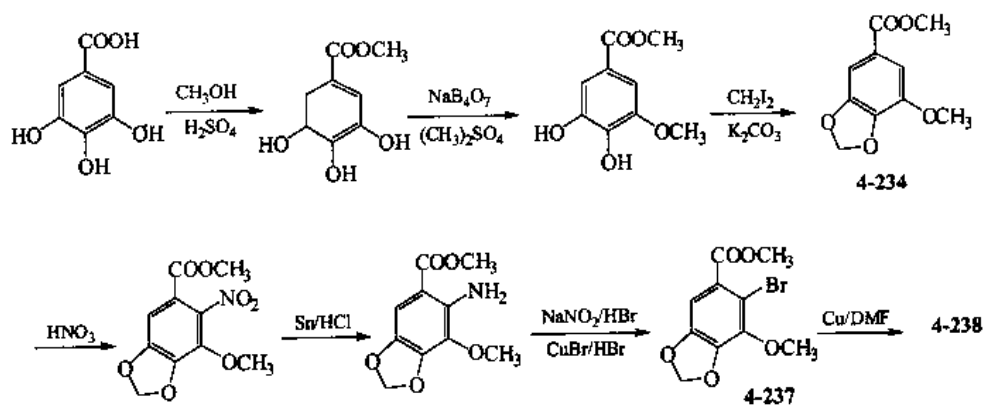


图 4-24 β -联苯双酯合成法改进

五、不对称合成

Tanaka 等^[41,42]以手性的 γ -丁内酯为重要中间体合成了光学活性的联苯环辛烯类化合物。

1. 逆合成分析

化合物(4-9)、(4-13)可由相应的丁内酯(4-252)经水解、还原、羟基化制得；(4-252)

可由 (4-251) 氧化偶合得到; (4-251) 可分解为取代的苯甲醛和取代的丁内酯两部分, 3,4,5-三甲氧基苯甲醛与取代的丁内酯 (4-250) 经 Aldol 缩合、脱水可制得 (4-251); 手性的丁内酯 (4-250) 可通过亚苄基取代的丁二酸衍生物 (4-248) 经不对称还原或手性拆分后还原、内酯化制得; (4-248) 可分解为苯甲醛和丁二酸两部分 (图 4-25)。

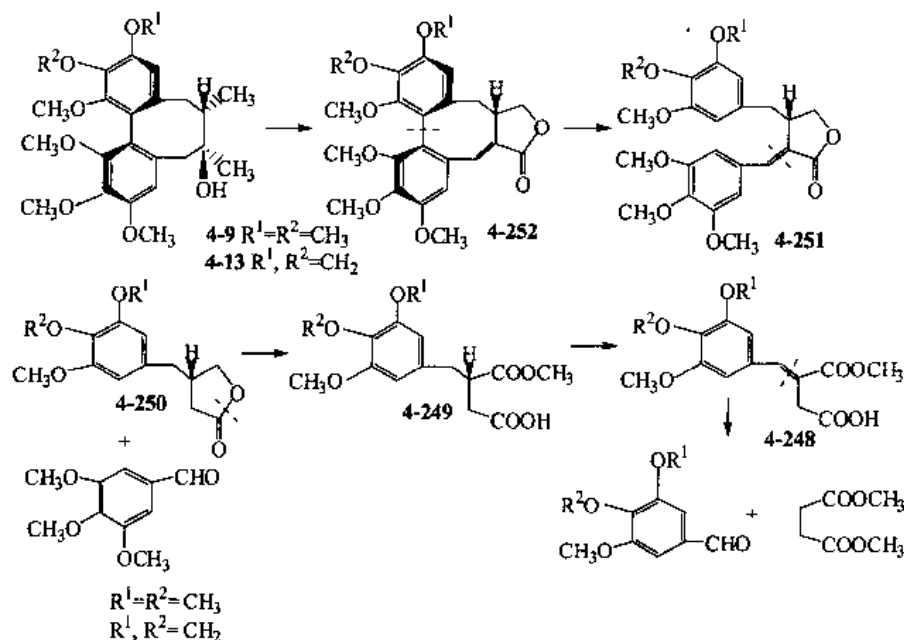


图 4-25 逆合成分析

2. 手性合成子丁二酸衍生物的合成

下面以 (+)-高米辛 A (4-13) 的全合成为例加以讨论。手性的 S-(-)-苄基取代的丁二酸酯 (4-249) 可由相应的烯 (4-248) 在 MOD-DIOP [Rh-(R,R)-2,3-O-isopropylidene-2,3-dihydroxy-1,4-bis[bis-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl) phosphino]butane] 的催化下, 不对称氢化制得, 光学收率为 94%e.e., 经甲醇萃取可得到光学纯的 (-)-(4-249), 也可通过手性拆分方法获得 (图 4-26)。

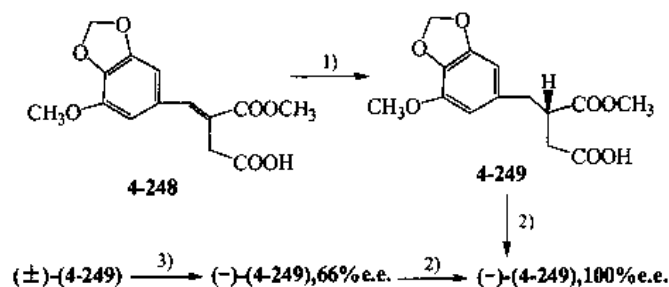


图 4-26 手性合成子丁二酸衍生物的合成

1) $H_2, Rh(COD)_2BF_4, (R,R)\text{-MOD-DIOP}, (C_2H_5)_3N, CH_3OH$; 2) CH_3OH 抽提; 3) D-氨基-己内酰胺, 丙酮, 乙二酸

3. 关键中间体环辛烯衍生物的合成

环辛烯衍生物 (-)-(4-252) 由 (-)-(4-249) 合成途径如下: (4-249) 经还原、内酯化给出丁内酯衍生物 (4-250), (4-250) 与 3,4,5-三甲氧基苯甲醛缩合得亚苄基取代的丁内酯衍生物 (4-251)。然而 (4-251) 直接氧化偶合得联苯辛烯丁内酯的两个异构体 (4-252, 46%) 和 (4-253, 7%) 的混合物, 改变氧化条件, 结果没有改善。先将 (4-251) 脱去亚甲基, 经 (4-254) 氧化

则区域选择性地得到所需要的单一异构体 (4-252), 如图 4-27 所示。

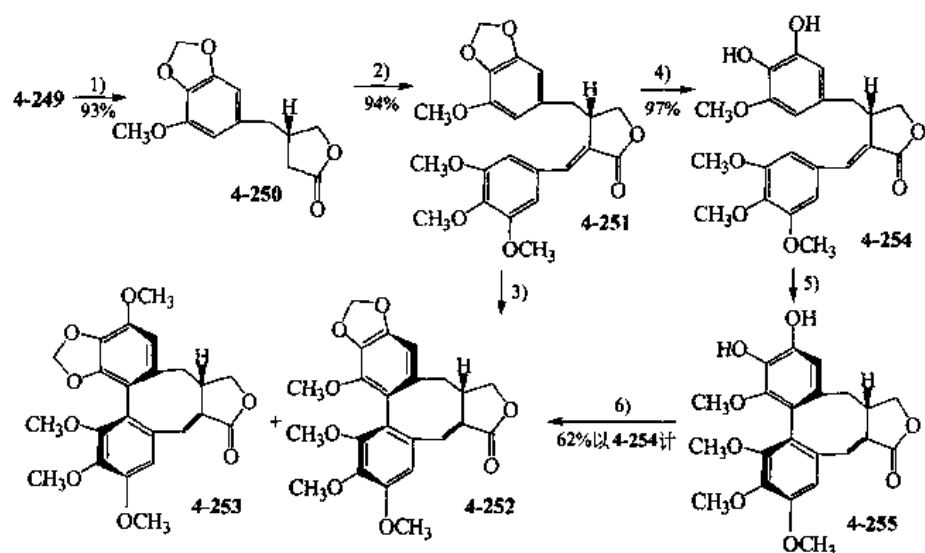


图 4-27 关键中间体环辛烯衍生物的合成

1) $\text{NaBH}_4/\text{CaCl}_2/\text{KOH}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{HCl}$; 2) $\text{LDA}/3,4,5\text{-三甲氧基苯甲醛}/\text{THF}/(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}/(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}/\text{DMAP}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DBU}/\text{甲苯}$; 3) $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; 4) $\text{BCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{HCl}/\text{CH}_3\text{OH}$; 5) $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; 6) $\text{CH}_2\text{Br}_2/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$

4. 一些天然存在的五味子类化合物的合成

由中间体 (4-252), 通过 Mukaiyama's 水合反应在 6-位上引入 β -羟基, 得 β -羟基化合物 (4-253, 67%) 及其差向异构体 (4-254, 11%), (4-253) 经还原、甲磺酰化后再还原得目标化合物 (+)-高米辛 A (4-13), 如图 4-27 所示。用类似的方法, 从中间体 (4-256) 出发, 可合成 (+)-五味子素 (4-9) 及 (+)-异五味子素 (4-16)。

如果以 R (+)-苄基取代的丁二酸酯 (4-257) 为原料, 经关键中间体 (4-258), 则可合成得到 (-)-五味子素丙 (4-10)、(-)-去氧五味子素 (4-12)、(-)-高米辛 J (4-259)、(-)-高米辛 N (4-260) 和 ($\pm$)- γ -五味子素 (4-261) (图 4-28)。

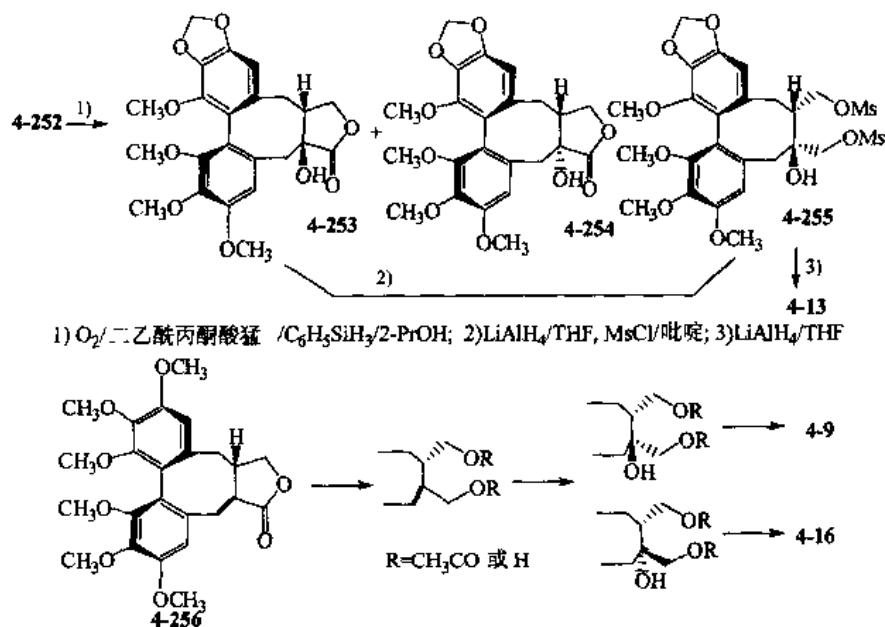


图 4-28

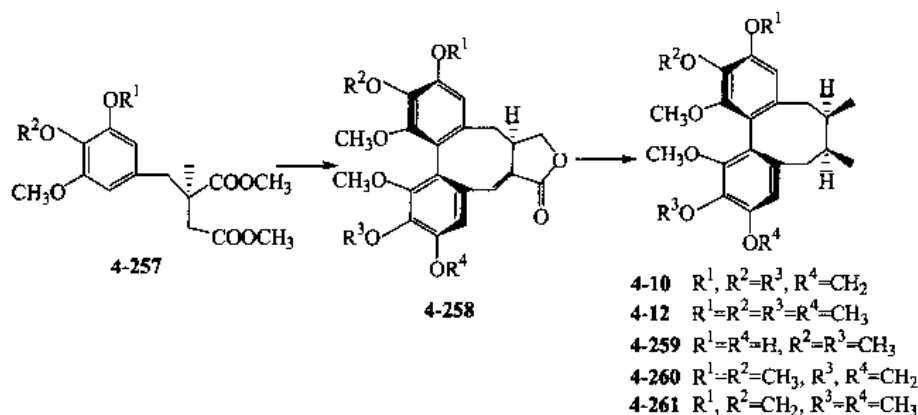


图 4-28 一些天然存在的五味子素类化合物的合成

第四节 其他木脂素类化合物的合成

一、二芳基丁烷类

1. 肠内酯 (enterolactone) 衍生物的合成

Pelter 等^[43]用芳基二苯硫甲烷阴离子 (4-262) 与呋喃酮 (4-263) 进行 Micheal 加成得阴离子中间体 (4-264)，然后用溴苄衍生物进攻阴离子生成化合物 (4-265)，再以 Raney Ni 还原得肠内酯衍生物 (4-266)，如图 4-29 所示。该法已发展成为合成该类化合物的通用方法，并具有立体专一性、简便、收率高的优点^[44]。

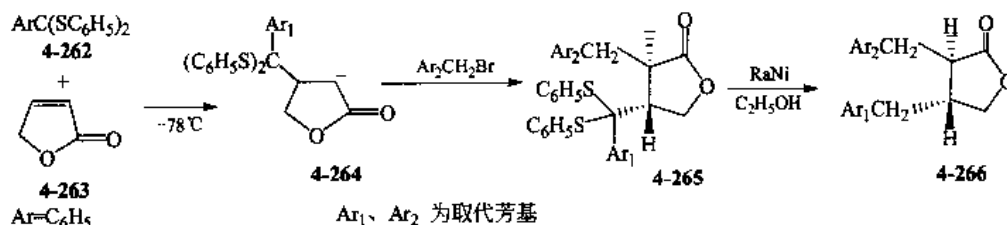


图 4-29 肠内酯衍生物的合成

2. 去甲二氢愈创木脂酸 (NDGA) 的合成

由于该化合物广泛的生物学活性，如抗病毒、抗肿瘤、降血糖等，其合成研究曾被广泛关注，有许多全合成方面的报道，最近 Mikail 等^[45]报道了一条简短的立体选择性合成方法。由 3,4-二甲氧基苯丙酮 (4-267) 经低价钛诱导的羰基偶合反应生成重要的中间体丁二醇 (4-268)，(4-268) 被脱羟基给出一对异构体 *Z*-丁二烯 (4-270a) 和 *E*-丁二烯 (4-270b)，二者可通过层析法分离，分别被催化加氢后脱甲基化得 NDGA (4-34) 及其异构体 (4-272) (图 4-30)。

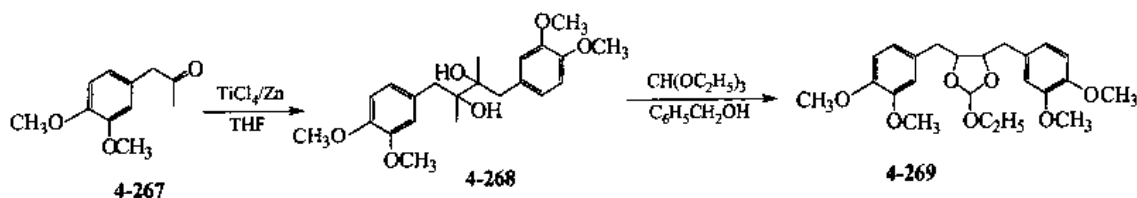


图 4-30

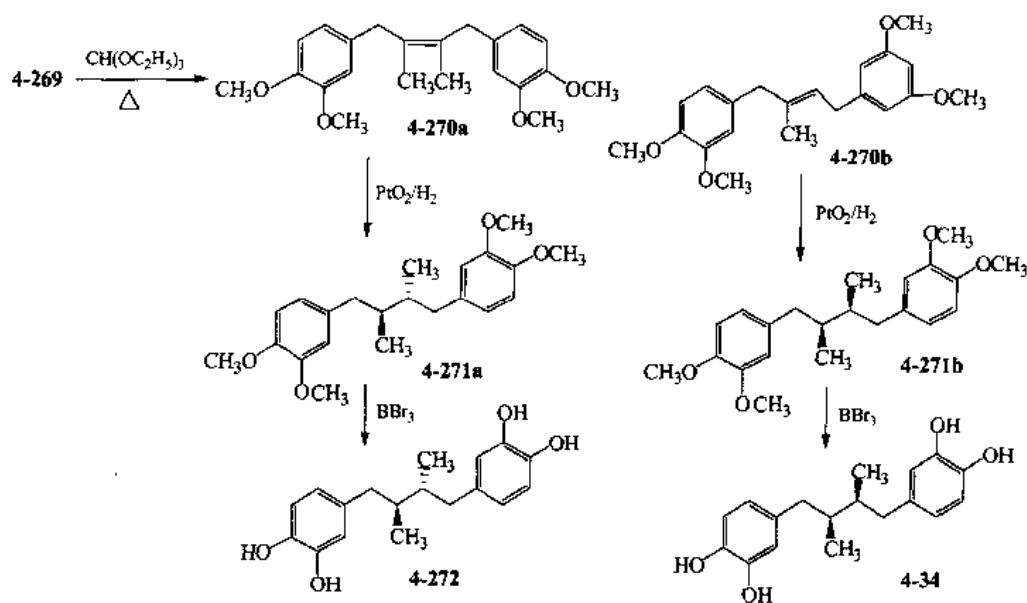


图 4-30 NDGA 的合成

二、芳基萆类

该类化合物的结构比较简单，合成相对比较容易。二芳基丁烷类、二芳基丁烯类、芳基四氢萆和二氢萆类木脂素经环合、脱氢芳构化可得到相应的芳基萆类木脂素。这里仅介绍两种直接合成方法^[44]。

1. 分子内 Diels-Alder 加成法

芳香炔酸 (4-273) 在酯酐或双环己基碳酰二亚胺 (dicyclohexylcarbodiimide, DCCI) 中加热回流，经炔酸酐 (4-274) 进行分子内 Diels-Alder 反应，生成中间体 (4-275)，后者先经四氢铝锂还原，再经碳酸银-硅藻土氧化，得到爵床脂素 E (4-19) 和台湾脂素 C (4-21)，如图 4-31

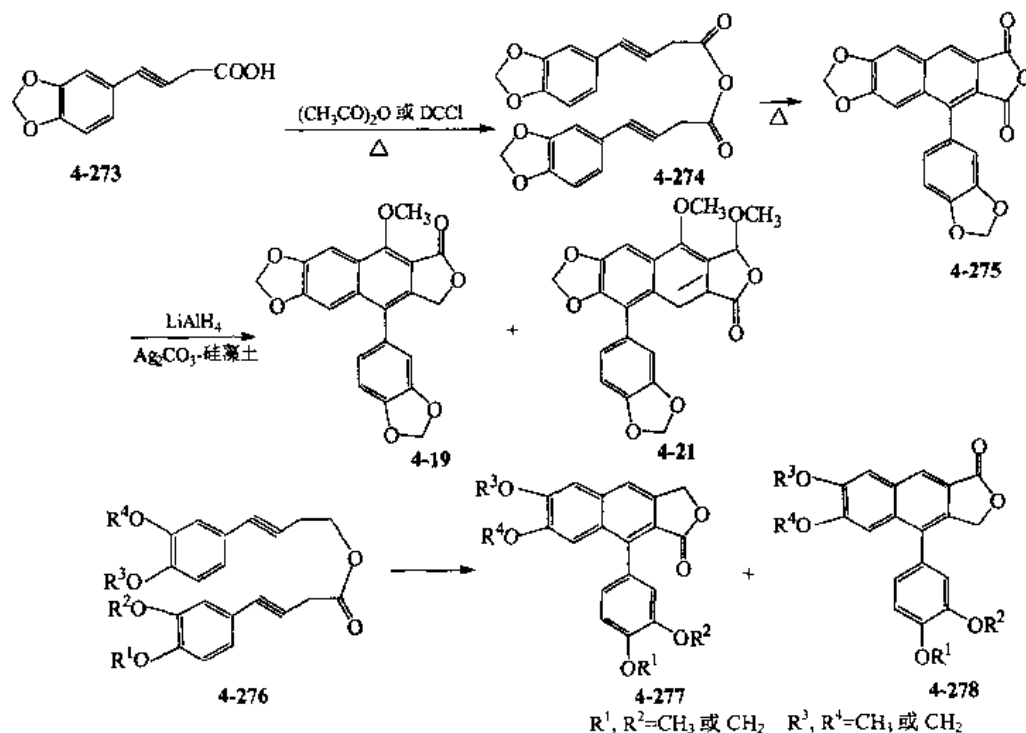


图 4-31 由分子内 Diels-Alder 加成法合成芳基萆类木脂素

所示^[46]。该方法的缺点是生成 2-羰基和 3-羰基的混合物，并只能合成芳基取代相同的化合物。

炔酸炔醇酯 (4-276) 用酸酐回流也可生成 2-羰基芳基萘 (4-277) 和 3-羰基芳基萘 (4-278) 的混合物，如图 4-31 所示。但该方法可制备芳香环上取代基不同的化合物。

2. 串联加成法

在芳基四氢萘合成中使用的串联加成法可用于芳基萘类化合物的合成，将加成中间体 (4-279) 用三氟醋酸汞处理可得到芳基萘木脂素 (4-280)，如图 4-32 所示。方法简便，收率较高^[47]。

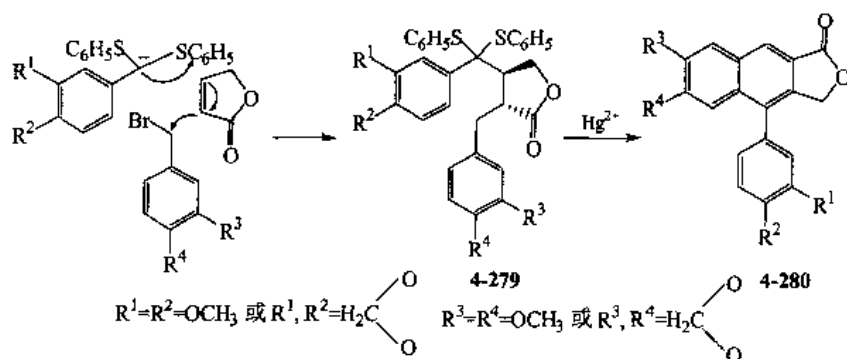


图 4-32 由串联加成法合成芳基萘类木脂素

第五节 新木脂素类化合物的合成

一、黄酮木脂体（水飞蓟素类）的合成

水飞蓟素是从水飞蓟种子中分离得到的总黄酮，其结构属于黄酮木脂体类，木脂体部分可归类于新木脂素，主要成分为水飞蓟宾 (1,4-苯并二噁烷类)、水飞蓟亭 (二氢苯并呋喃类)、水飞蓟宁 (三环酮类)。合成策略可从两方面考虑，既可以先合成黄酮，再与苯丙素氧化偶合成黄酮木脂素；也可以先合成木脂素部分，再通过查尔酮路线合成黄酮。下面分别讨论三种黄酮木脂素常见的合成方法。

1. 水飞蓟宾的合成

(1) 氧化偶合法 水飞蓟宾分子中有四个手性碳原子，即 C 环 (C₂, C₃) 和 D 环 (C_α 和 C_β)，立体化学研究表明 C₂ 和 C₃ 互为反式，其绝对构型为 2*R*, 3*R*，而 C_α 和 C_β 为一对反式的非对映异构体，即 α*R*、β*R*、α*S*、β*S*，其旋光性为右旋 (图 4-33)。

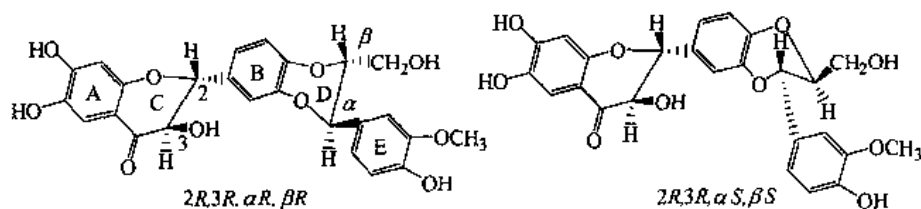


图 4-33 水飞蓟宾的立体结构

Merlini 等^[48]考察了用氧化偶合法制备苯并二氧六环的立体化学和反应机理。以取代的儿茶酚 (4-281) 与异丁香醇 (4-282a) 或松柏醇 (4-282b) 在苯-丙酮反应溶液中用氧化银进行氧化，得苯并二氧六环类木脂素 (4-283) 及其异构体 (4-284)。反应立体选择性地生成反式异构体，区域选择性研究表明，当儿茶酚羟基的对位有供电基时，优先生成异构体 (4-283)，而当

取代基为吸电基时则优先生成异构体 (4-284)，其反应机理可能是游离基反应 (图 4-34)。他们以天然分离得到的二氢黄酮醇 2*R*,3*R*-(+)-黄杉素 (4-285) 与松柏醇 (4-282b) 用同样方法进行氧化偶合，得到 2*R*,3*R*-(+)-水飞蓟宾 (4-41) 和异水飞蓟宾 (4-42)，含量比为 57:43，光学纯度为 69%。李绍顺等^[49]首次报道了光学纯的 2*R*,3*R*-(+)-水飞蓟宾和异水飞蓟宾的全合成。他们通过不对称合成和手性分离方法，首先制备了光学纯的 2*R*,3*R*-(+)-黄杉素 (4-285，见二氢黄酮醇的合成)，然后与松柏醇 (4-282b) 氧化偶合，经 TLC 分离得到光学纯度为 100%e.e. 的 2*R*,3*R*-(+)-水飞蓟宾 (4-41) 和异水飞蓟宾 (4-42)，含量比为 75:25 (图 4-35)。李绍顺等^[50]还报道了改进的松柏醇的制备方法，以阿魏酸 (4-286) 为原料，经酯化、酰化、还原得松柏醇 (4-282b)，使产率提高到 70.2%。丁平羽^[51]等进一步以香草醛为原料，经缩合、还原反应得松柏醇，总收率为 78.2% (图 4-36)。

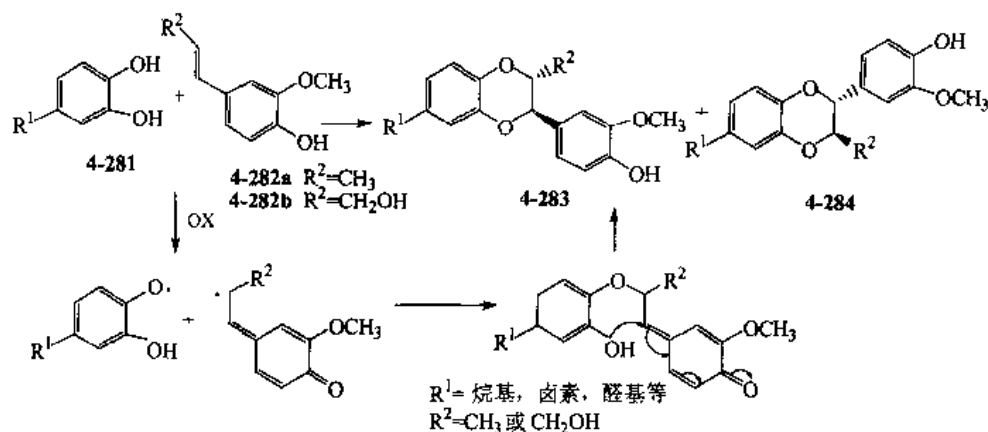


图 4-34 用氧化偶合法制备苯并二氧六环的反应机理

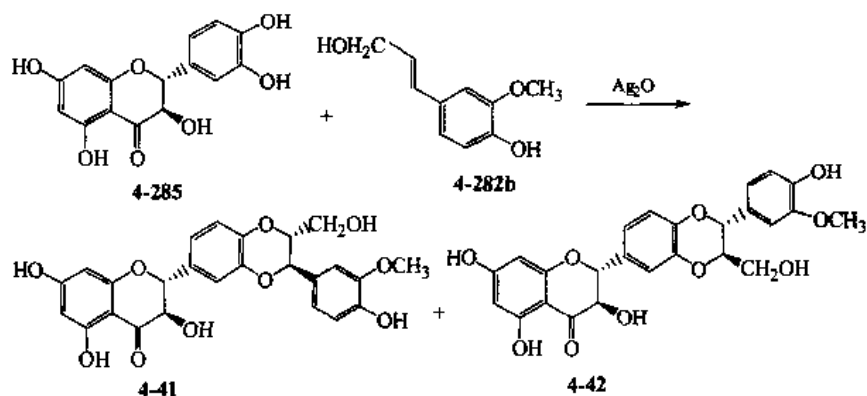


图 4-35 用氧化偶合法制备 2*R*,3*R*-(+)-水飞蓟宾和异水飞蓟宾

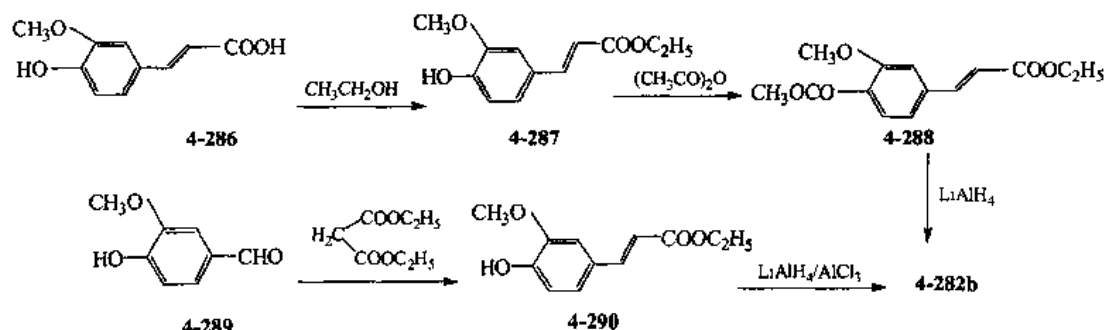


图 4-36 中间体松柏醇的合成方法

(2) 查尔酮途径 Tanaka 等^[52]通过合成关键的中间体苯并二氧六环木脂素的芳醛衍生物 (4-299), 然后, 按二氢黄酮醇的常规合成方法, 与苯乙酮 (4-300) 缩合为查尔酮 (4-301), 在经环氧化、环合得 (±)-水飞蓟宾 (4-41), 关键是 (4-299) 的合成。以 4-羟基 3-甲氧基苯甲醛 (4-291) 和 2-溴-3-(4-苄氧基-3-甲氧基苯基)-3-氧丙酸乙酯 (4-292) 为起始原料进行缩合反应得酮醚化合物 (4-293), 用三甲氧基甲烷和氯化铵处理得相应的缩醛化合物 (4-294), 用硼氢化钠还原生成二醇化合物 (4-295), 乙酰化得 (4-296), 再经环合和羟基保护得中间体 (4-299), 如图 4-37 所示。

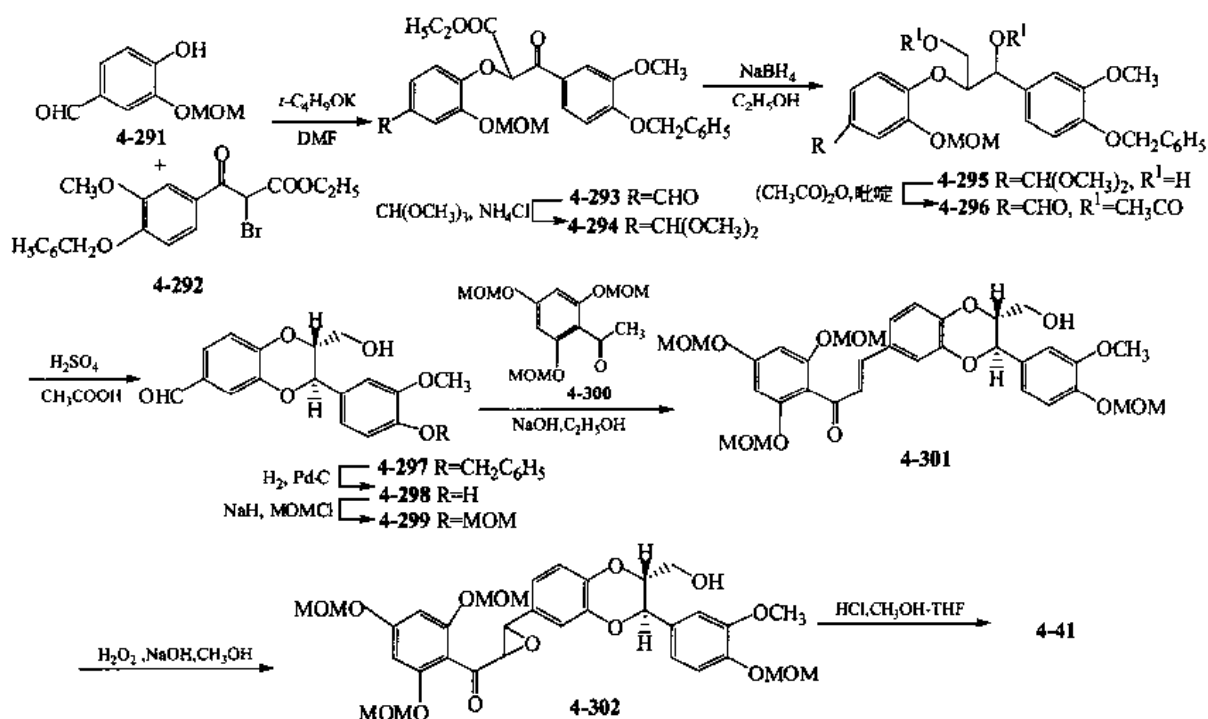


图 4-37 由查尔酮途径合成 (±)-水飞蓟宾

2. 水飞蓟亭的合成

同样, 水飞蓟亭也可由查尔酮途径合成, 关键中间体为苯并二氢呋喃木脂素的醛衍生物 (4-311)。以 5-溴-3,4-二羟基-苯甲醛 (4-303) 为原料, 进行苄基化、缩醛化保护得化合物 (4-304), 再用正丁基锂和 DMF 酰化得醛 (4-305), 在碱性条件下与 4-苄氧基-3-甲氧基苯乙酮 (4-306) 缩合生成查尔酮 (4-307), 查尔酮用过氧化氢氧化得查尔酮环氧化物 (4-308), (4-308) 用三氟化硼乙醚处理重排, 再经硼氢化钠还原, 得赤型二芳基丙二醇衍生物 (4-309)。乙酰化后转化为酰化物 (4-310), (4-310) 经 Pd-C 催化氢化脱苄基、在三氟化硼催化下用乙酸处理环合得二氢苯并呋喃衍生物 (4-311), 然后用甲氧基保护羟基后, 将醇羟基氧化成所需要的醛 (4-312), 如图 4-38^[53]所示。

3. 水飞蓟宁的合成

Shizari 等^[54]通过查尔酮途径合成了去氧水飞蓟宁。用 2-(三甲基硅)乙氧甲基氯与 3,4-二羟基苯甲醛反应选择性地保护 4 位羟基得 (4-313), 在三苯基磷和偶氮碳酸二乙酯催化下与松柏醇衍生物 (4-314) 反应生成醚化合物 (4-315), (4-315) 与 2,4,6-三甲氧基苯乙酮缩合生成查尔酮衍生物 (4-316), (4-316) 在 *n*-(C₄H₉)₄NF 作用下脱去硅烷后进行电解反应生成合成水飞蓟宁所需要的含三环酮木脂素的查尔酮衍生物 (4-318), 经查尔酮 (4-318) 直接环合可

得去氧水飞蓟宁(4-319)。水飞蓟宁(4-44)也可通过此途径经查尔酮环氧化物合成(图4-39)。

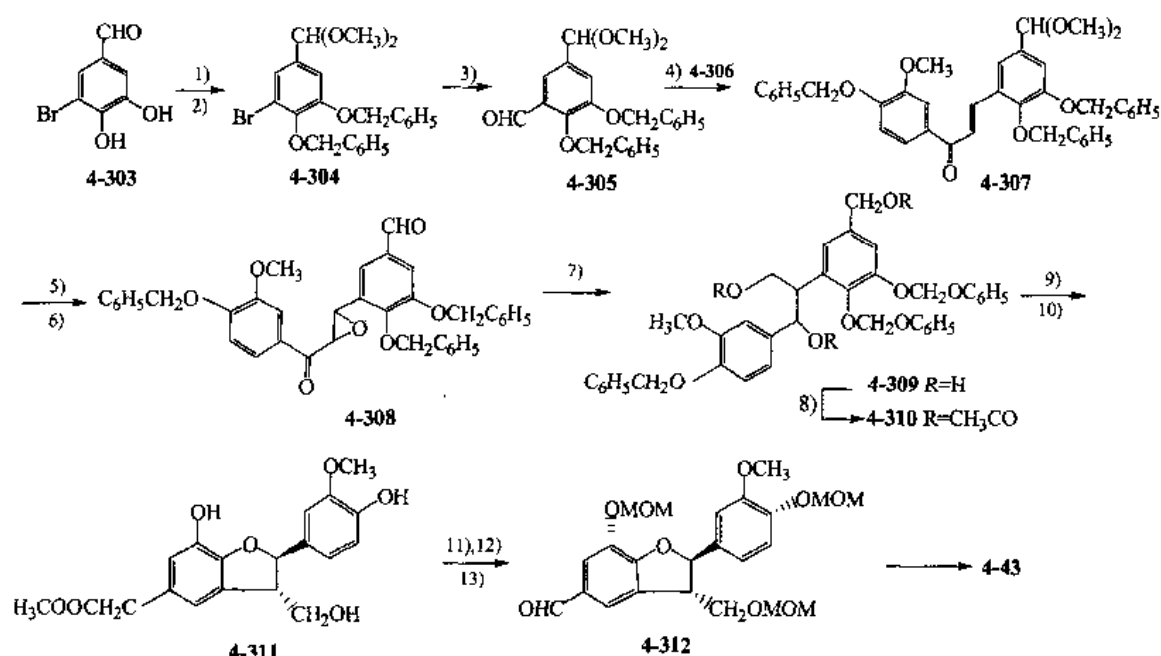


图 4-38 水飞蓟宁的合成

- 1) $C_6H_5CH_2Cl/K_2CO_3/DMF$; 2) $CH(OCH_3)_2/NH_4Cl/CH_3OH$; 3) $i-C_4H_9Li/(C_2H_5)_2O/DMF$; 4) 4-苄氧基-3-甲氧基苯乙酮/ KOH ;
5) HCl/CH_3OH /二氧六环; 6) $H_2O_2/NaOH/CH_3OH$ /二氧六环; 7) $BF_3 \cdot (C_2H_5)_2O/苯, NaBH_4/THF$; 8) $(CH_3CO)_2O/吡啶$;
9) $H_2/Pd-C/CH_3OH$; 10) $BF_3 \cdot (C_2H_5)_2O/CH_3COOH$; 11) $MOMCl/Pr_3NC_2H_5/CH_2Cl_2$; 12) $NaOH/CH_3OH$; 13) MnO_2/CH_2Cl_2 ;

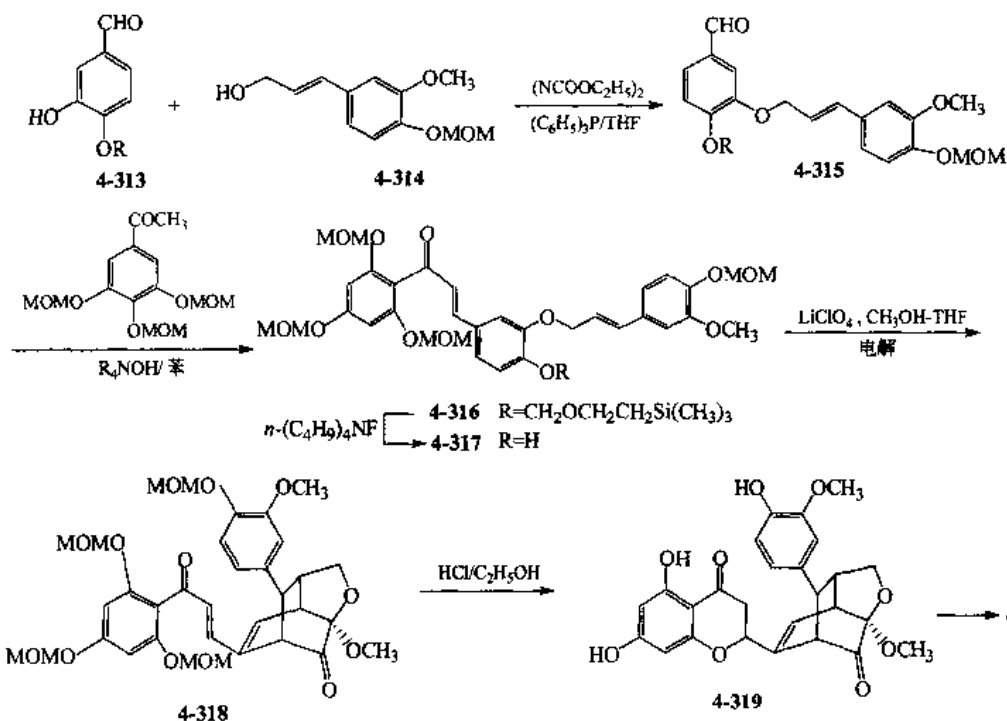


图 4-39 水飞蓟宁的合成

二、其他新木脂素类化合物的合成

1. 苯并呋喃类

从澳大利亚植物 *Eupomatia Laurina* R Br 的树皮中分离出的欧卞吗素(eupomatenoids, 4-53)

是一类新木脂素，均为 3-甲基-2-苯基-5 (*E*)-丙烯基苯并呋喃衍生物。Stevenson 等^[55]用分子内 Wittig 反应为关键步骤合成了该化合物。以 2-乙基-4-丙基-6-甲氧基苯酚 (4-320) 与胡椒酰氯 (4-321) 进行酰化得酯 (4-322)，经溴代得二溴化物 (4-323)，最后，通过分子内 Wittig 反应环合并同时脱溴化氢生成欧叶吗素 (4-53)，如图 4-40 所示。

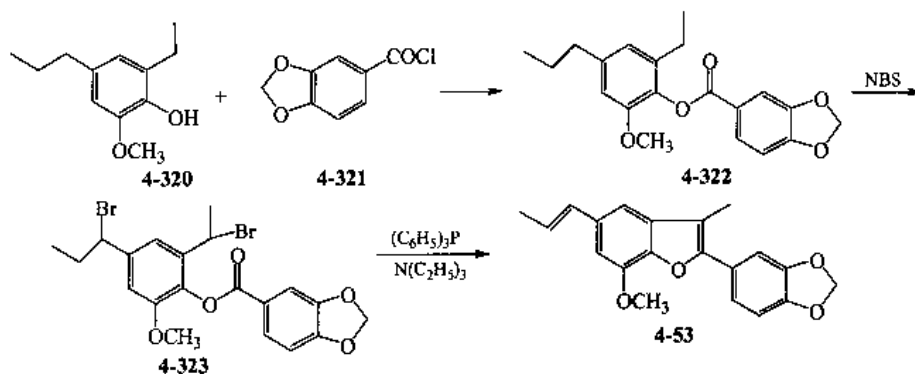


图 4-40 欧叶吗素的合成

2. 四氢苯并呋喃类

从台湾产的海风藤中分离得到的海风藤酮 (kadsurenone, 4-37)，由于其特异性的 PAF 拮抗活性，备受研究者的关注。Ponpipon^[56,57]等用二氢苯并呋喃氧化的方法合成了海风藤酮 (4-37) 及其异构体 denudatinB (4-329)。以 3,4-二甲氧基肉桂酸 (4-324) 为原料，经四氢锂铝还原为相应的肉桂醇 (4-325)，再与间烯丙氧基苯酚 (4-326) 在 Mitsunobu 条件下缩合得醚衍生物 (4-327)，(4-327) 在 *N,N*-二乙基苯胺中加热，高度立体专一性地环合并发生 Claisen 重排，生成二氢苯并呋喃衍生物 (4-328)，再用四乙酸铅氧化得海风藤酮 (4-37) 及其异构体 denudatinB (4-329) 的混合物 (10% 和 15%)，如图 4-41 所示。而用三硝酸钛氧化则主要生成 (4-329)，且收率低。

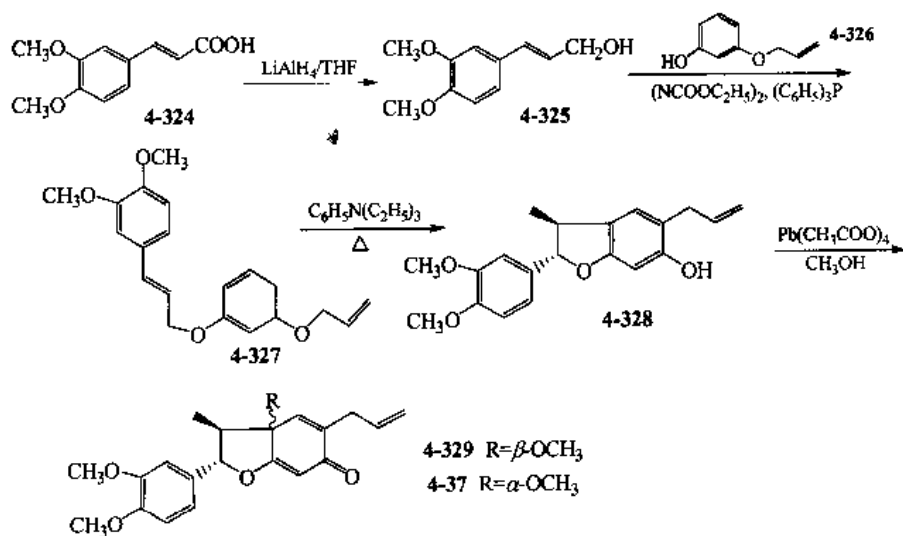


图 4-41 海风藤酮及其类似物的合成

3. 1,4-苯并二氧六环类

汪秋安等^[58]以没食子酸甲酯为原料经六步反应 (总收率 24%) 合成了 1,4-苯并二氧六环类新木脂素优西得灵 G (eusiderin G, 4-50)，如图 4-42 所示，该合成反应的关键是在强酸性离子

交换树脂 Amberlysis 15 催化下, 中间体 (4-332) 分子内的醇羟基与酚羟基之间发生脱水反应, 闭环形成 1,4-苯并二氧六环骨架化合物 (4-334), 具有 2,3-反式构型。与用硫酸催化相比, 该合成反应具有易处理、选择性好、收率高的特点, 可用于其他 1,4-苯并二氧六环类新木脂素的合成。

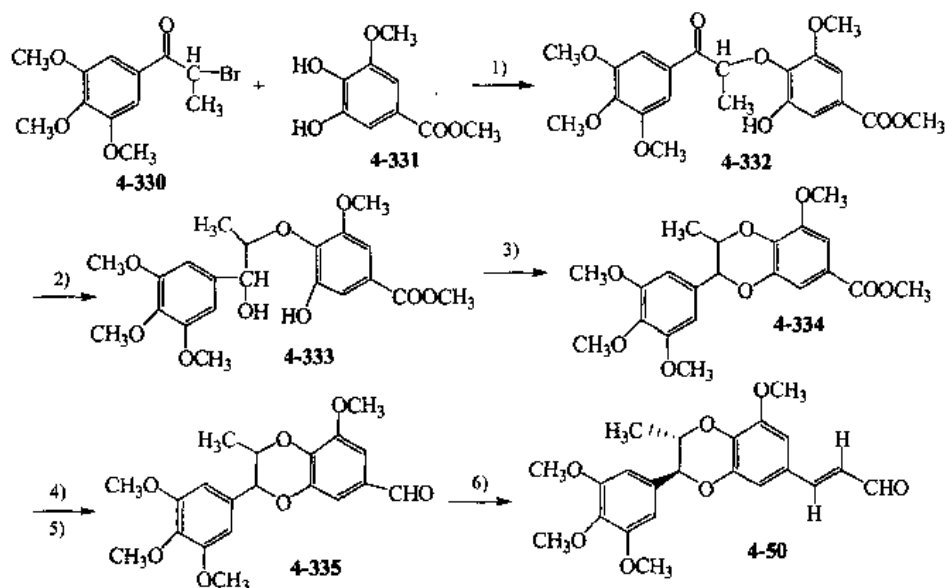


图 4-42 以没食子酸甲酯为原料合成优西得灵 G

1) NaHCO_3 /丙酮; 2) NaBH_4 / CH_3OH ; 3) Amberlysis 15/甲苯; 4) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$;
5) $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6/\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ /丙酮; 6) $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}-\text{CH}=\text{CHO}/\text{苯}/\text{N}_2$

X Jing 等^[59]用中间体 1-(3,5-二甲氧基-4-羟基-苯基)-丙烯 (4-341) 与另一中间体 3-(3-甲氧基-4,5-二羟基-苯基)-丙烯醛 (4-347), 在氧化银作用下, 经氧化偶合作用闭环得苯并二氧六环母体结构 (4-348), 经甲基化得优西得灵 G (4-50), 再经还原得优西得灵 M (4-51)。两个重要中间体 (4-341) 和 (4-347) 均是以邻苯三酚为原料, 经部分甲基化、烯丙基化、Claisen 重排等一系列反应制得 (图 4-43)。

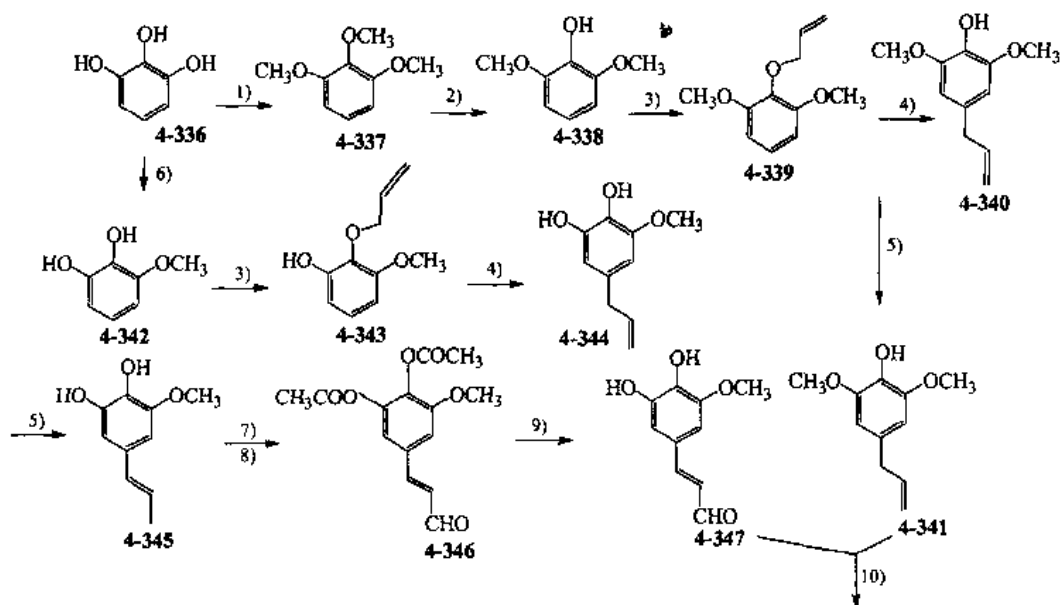


图 4-43

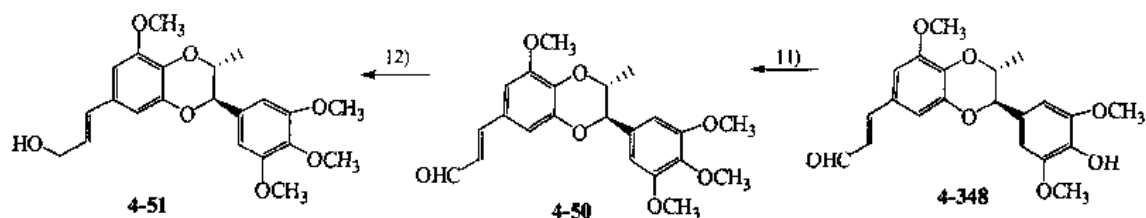
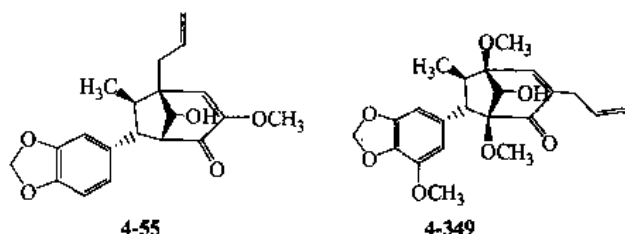


图 4-43 以氧化偶合法合成优西得灵 G 和优西得灵 M

1) NaOH/(CH₃)₂SO₄; 2) ZnCl₂/丙酸; 3) K₂CO₃/烯丙基溴; 4) Claisen 重排; 5) PdCl₂/CH₃OH;
6) Na₂B₄O₇/K₂CO₃/(CH₃)₂SO₄; 7) (CH₃CO)₂O/吡啶; 8) SeO₂/C₂H₅OH; 9) NaHCO₃/CH₃OH/H₂O;
10) Ag₂O/苯/丙酮; 11) KOH/CH₃I/丙酮; 12) LiAlH₄/AlCl₃

4. 双环[3,2,1]辛烷类

双环[3,2,1]辛烷类新木脂素主要来源于巴西植物种群及生长于我国东南沿海的中草药海风藤。从巴西植物中分离得到的双环[3,2,1]辛烷类新木脂素主要是圭安宁 (guianin, 4-55)，而从海风藤中分离得到的除圭安宁型外，还有 maclophyllins 型 (4-349) [60]。



Buchi 等^[61]采用酸催化环加成法合成了圭安宁 (4-55)，以对醌缩酮衍生物 (4-350) 与 (*E*)-异黄樟脑 (4-351) 在 2,4,6-三硝基苯磺酸催化下得到双环[3,2,1]辛烷母体化合物 (4-352) 及两个四氢苯并呋喃衍生物 (4-353) 和 (4-354)，如果以三氟甲磺酸作催化剂则主要生成 (4-353) 和 (4-354)。(4-352) 经甲基化、还原得圭安宁 (4-55)，如图 4-44 所示。

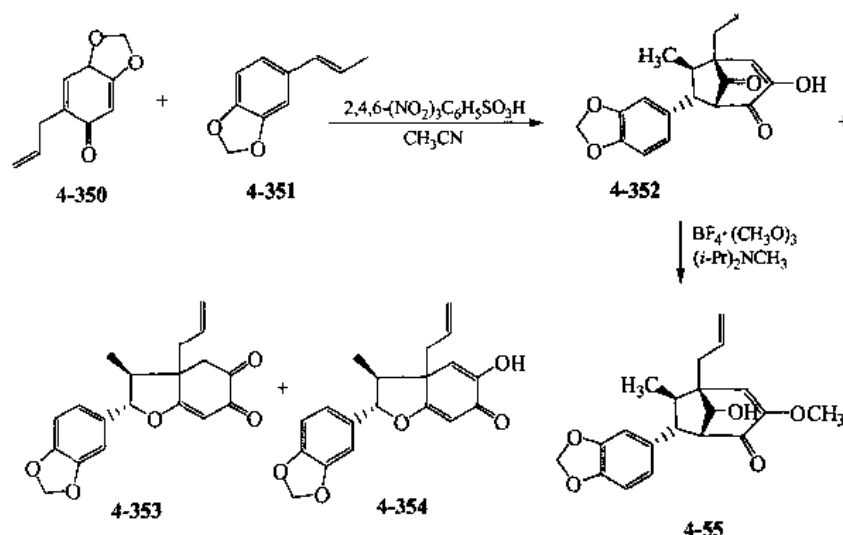


图 4-44 用酸催化环加成法合成了圭安宁

王明义等^[60]综述一些新木脂素的合成方法。

(李绍顺 徐德峰 编写)

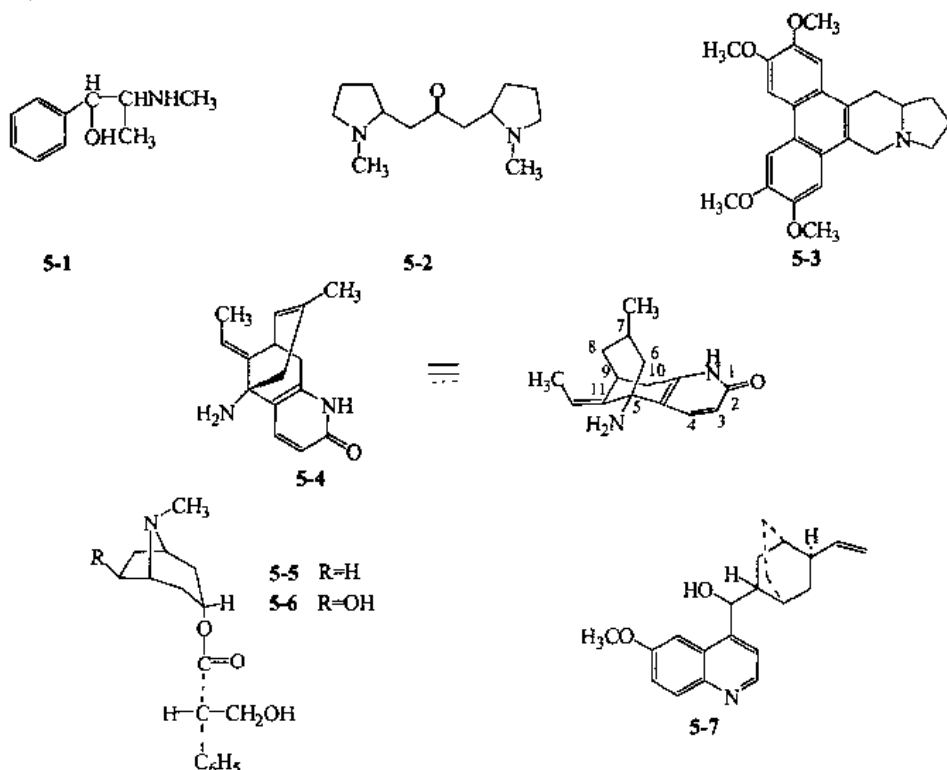
参 考 文 献

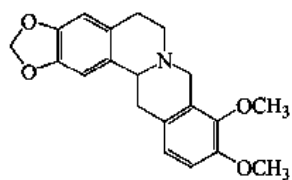
- 1 Moss G P. *Pure Appl Chem*, 2000, 72 (8): 1493~1523
- 2 Perry C W, et al. *J Org Chem*, 1972, 37: 437
- 3 Schneiders G E, et al. *J Org Chem*, 1981, 46: 7673
- 4 Chang M N, et al. *Phytochemistry*, 1985, 24: 2079
- 5 Walls A F A. *Aust J Chem*, 1973, 26: 1571
- 6 Macdonald D I, et al. *J Org Chem*, 1988, 53: 3663
- 7 Klemm L H, et al. *J Org Chem*, 1971, 36 (24): 3740
- 8 Issell B F. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1982, 7 (2~3): 73
- 9 Steven P F, et al. *J Org Chem*, 1989, 54 (18): 4280
- 10 Lock J D, et al. *Cancer Res*, 1978, 38: 2688
- 11 Brewer C F, et al. *J Am Chem*, 1979, 22: 215
- 12 Keay B A, et al. *Can Chem*, 1983, 61: 1987
- 13 Rodrige R. *Tetrahedron*, 1988, 44: 2093
- 14 Vyas D M, et al. *Tetrahedron Letters*, 1986, 27: 3099
- 15 Murphy W S. *J Chem Soc Perkin I*, 1982, 271
- 16 Robert C A, et al. *J Am Chem Soc*, 1988, 110 (23): 7854
- 17 Frederick E Z, et al. *J Org Chem*, 1978, 43 (5): 985
- 18 Andrew S K, et al. *J Org Chem*, 1981, 46: 2826
- 19 Tomioka K, et al. *Tetrahedron Letters*, 1979, 3315
- 20 Edward J B, et al. *J Chem Soc Chem Commun*, 1993, 1200
- 21 David E B, et al. *J Org Chem*, 1995, 60 (3): 588
- 22 Robert C A, et al. *J Am Chem Soc*, 1988, 110 (23): 7854
- 23 Shreeshaiahumar B H, et al. *Tetrahedron Letters*, 1996, 37 (27): 4791
- 24 Hill J G, et al. *J Org Chem*, 1983, 48: 3607; Pitchan P, et al. *J Am Chem Soc*, 1984, 106: 8188
- 25 Walter J, et al. *J Org Chem*, 1966, 31: 4004
- 26 王学勤等. *淮海工学院学报*, 1999, 8 (3): 42
- 27 陶兰等. *杭州师范学院学报*, 2000, 3: 33
- 28 张国升等. *合肥工业大学学报*, 1999, 22 (5): 142
- 29 陈再新等. *药学报*, 2000, 35 (5): 353
- 30 陈再新等. *中国药物化学杂志*, 2000, 10 (2): 84
- 31 陈再新等. *中国医药工业杂志*, 2000, 31 (6): 265
- 32 马维勇等. *中国药物化学杂志*, 1995, 5 (3): 167
- 33 Takeya T, et al. *Chem Pharm Bull*, 1985, 33: 3599
- 34 Schneiders G E, et al. *J Org Chem*, 1981, 46: 2969
- 35 Mervic M, et al. *J Am Chem Soc*, 1977, 99: 7673
- 36 Ghera E, et al. *J Chem Soc Commun*, 1978, 480
- 37 谢晶曦等. *药学报*, 1981, 16: 306
- 38 谢晶曦等. *中国科学 B 辑*, 1983, 823
- 39 谢晶曦等. *药学报*, 1982, 17: 23
- 40 杨汉元等. *武汉化工学院学报*, 2001, 23 (3): 5
- 41 Tanaka M, et al. *J Org Chem*, 1995, 60: 4339
- 42 Tanaka M, et al. *Tetrahedron*, 1995, 51 (43): 11693
- 43 Pelter A, et al. *Tetr Lett*, 1981, 1549
- 44 徐任生. *天然产物化学*. 北京: 科学出版社, 1997. 714
- 45 Mikail H, et al. *Tetra Lett*, 2001, 42: 6083
- 46 Holmes I L, et al. *J Org Chem*, 1971, 36 (22): 2450
- 47 Pelter A, et al. *Tetr Lett*, 1982, 571

- 48 Merlini L, et al. J C S Perkin I, 1980, 775
- 49 李绍顺等. 中国药物化学杂志, 1997, 7 (2): 107
- 50 李绍顺等. 中国药物化学杂志, 1993, 3 (1): 47
- 51 丁平羽等. 中国药物化学杂志, 1995, 5 (1): 59
- 52 Tanaka H, et al. Chem Pharm Bull, 1985, 33 (4): 1419
- 53 Tanaka H, et al. J Chem Soc Chem Commun, 1988, 749
- 54 Shizari Y, et al. Chem Letters, 1986, 2097
- 55 McKittrick B A, et al. J Org Soc Perkin Trans, 1983, 1: 475
- 56 Ponpipon M M, et al. Tetrahedron Lett, 1986, 27: 309
- 57 Ponpipon M M, et al. J Med Chem, 1987, 30: 136
- 58 汪秋安等. 有机化学, 2000, 20 (6): 910
- 59 Jing X, et al. J Chin Chem Soc, 2001, 48 (1): 59
- 60 王明义等. 天然产物研究与开发, 1999, 11 (6): 92
- 61 Buchi G, et al. J Am Chem Soc, 1977, 99: 8073

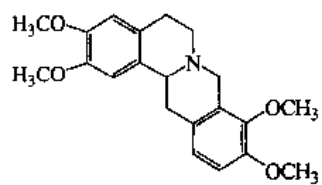
第五章 生 物 碱

生物碱 (alkaloids) 为一大类重要的天然化合物, 广泛存在于天然植物、动物、微生物中, 结构类型多、生物活性强, 许多已作为常用药物在临床上广泛使用, 如小檗碱 (黄连素)、延胡索乙素、莨菪碱 (阿托品)、利血平、喜树碱、奎宁、长春新碱、苦参碱、高乌头碱、吗啡等。生物碱类天然成分生物活性广泛, 具有镇痛、抑制肿瘤、降压、抗菌、抗病毒等作用。有些生物碱既是活性成分, 同时又是毒性成分, 如乌头类生物碱。生物碱类成分在自然界分布具有一定的规律性, 如二萜生物碱主要分布在毛茛科乌头属和翠雀属, 其他科属植物中罕见。天然生物碱按结构类型可以分为有机胺如麻黄碱 (ephedrine, 5-1)、吡咯衍生物如红古豆碱 (cuscohygrine, 5-2) 和娃儿藤碱 (tylophorine, 5-3)、吡啶衍生物如石杉碱甲 (huperzine A, 5-4)、莨菪烷衍生物如莨菪碱 (atropine, 5-5) 和山莨菪碱 (anisodamine, 5-6)、喹啉衍生物如奎宁 (quinine, 5-7)、异喹啉衍生物如小檗碱 (berberine, 5-8) 和延胡索乙素 (cordalis B, 5-9)、吲哚衍生物如麦角新碱 (ergometrine, 5-10)、菲啶衍生物如白屈菜碱 (chelidone, 5-11)、吡啶酮衍生物如山油柑碱 (acronycine, 5-12)、咪唑 (imidazole) 衍生物如毛果芸香碱 (pilocarpine, 5-13)、喹唑啉 (quinazolidone) 衍生物如常山碱 (febrifugine, 5-14)、嘌呤衍生物如虫草碱 (cordycepin, 5-15)、甾体生物碱如贝母碱 (peimine 或 verticine, 5-16)、萜类生物碱如猕猴桃碱 (actinidine, 5-17) 和石斛碱 (dendrobine, 5-18)、大环生物碱如美登木碱 (maytansine, 5-19) 及吡嗪衍生物如川芎嗪 (tetramethylpyrazine, 5-20) 等^[1], 近年在海洋生物中发现一些其他类型生物碱如环肽类 (aplidine 或 denhydridemnin B, 5-21)、manzamine 类生物碱如 manzamine A (5-22) 等^[2,3]。

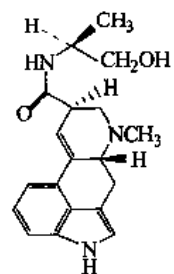




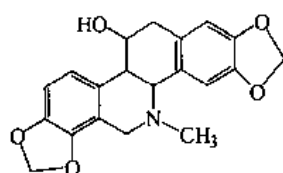
5-8



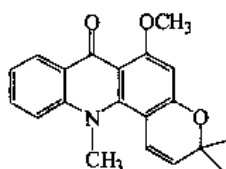
5-9



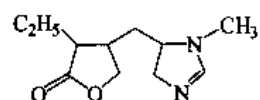
5-10



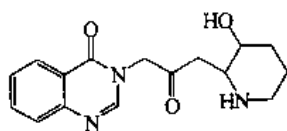
5-11



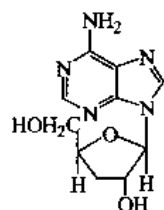
5-12



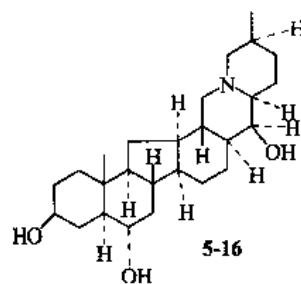
5-13



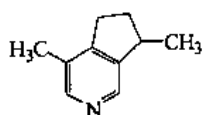
5-14



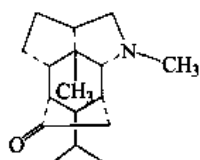
5-15



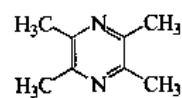
5-16



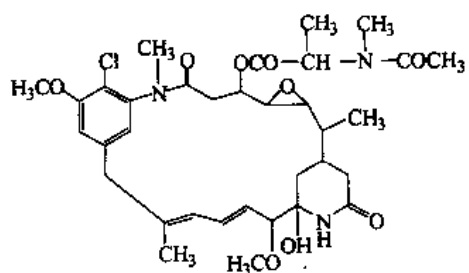
5-17



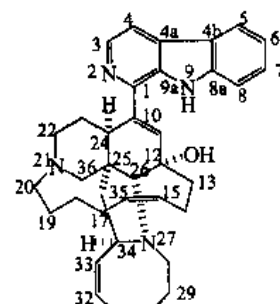
5-18



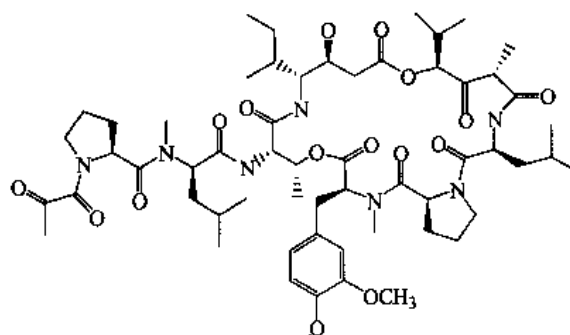
5-20



5-19



5-22



5-21

按生源途径^[4]可分为来源于氨基酸（鸟氨酸、赖氨酸、邻氨基苯甲酸、苯丙氨酸/酪氨酸、色氨酸）和来源于异戊二烯（萜类、甾体）的生物碱。

天然生物碱中，吲哚类和异喹啉类为两大类研究较多的成分，喹啉类、萜类生物碱中有不少生物活性强的化合物，有些长期在临床中应用，并能通过化学合成制备。石杉碱甲和 manzamine 类生物碱由于具有较强的活性，是目前研究的热点。本章主要讨论异喹啉类、喹啉类、吲哚类、manzamine A 等生物碱的合成。

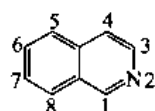
第一节 异喹啉类生物碱

异喹啉 (isoquinoline, benzo[c]pyridine) 首先于 1885 年由 Hoogewerff 和 Van Dorp 从煤焦油中分离得到，同年，Gabriel 化学合成了异喹啉。罂粟碱 (papaverine, 5-23) 是首先被发现具有异喹啉环结构的天然生物碱，Goldschmidt 自罂粟 *Papaver somniferum* 中分离，之后分离出大量该类生物碱，主要分布于小檗科、防己科、罂粟科等植物中。

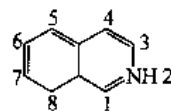
一、异喹啉类生物碱的结构及重要天然化合物

1. 结构特点及分类

该类化合物结构特点是具有异喹啉环 A 或四氢异喹啉环 B 基本母核。

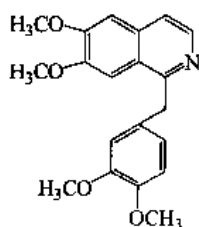


异喹啉环 A

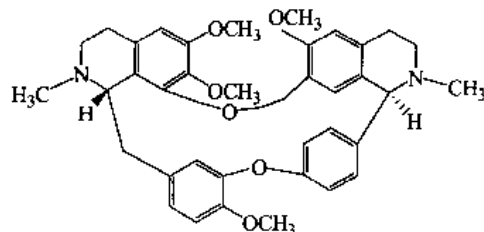


四氢异喹啉环 B

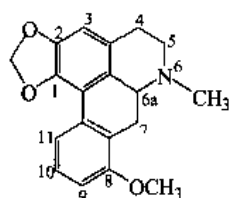
主要有如下类型：①异喹啉型；②苄基异喹啉 (benzyl isoquinoline) 型如罂粟碱 (papaverine, 5-23) 或 1, 2, 3, 4-四氢苄基异喹啉衍生物；③双苄基异喹啉 (bisbenzyl isoquinoline) 型，由两个苄基异喹啉在酚羟基位置以醚键方式连接，有单醚、二醚、三醚等，如粉防己碱 (tetrandrine, 5-24)；④阿朴菲 (aporphine) 型，由苄基异喹啉生物碱与 1 位相连组成四环化合物，如千金藤碱 (stephanine, 5-25)；⑤原小檗碱 (protoberberine) 型，为两个异喹啉环的稠合，如小檗碱 (5-8) 和延胡索乙素 (5-9)；⑥普罗托品 (protopine) 型，可以看作是原小檗碱型的“N—C”键断裂，如普罗托品 (protopine, 5-26) 和隐品碱 (cryptopine, 5-27)；⑦吐根碱 (emetine) 型，为异喹啉环带苯并喹啉啉 (benzoquinolidine) 环，如吐根碱 (emetine, 5-28)；⑧苯乙基四氢异喹啉 (phenethyltetrahydroisoquinoline) 型，如三尖杉酯碱 (harringtonine, 5-29) 和高三尖杉酯碱 (homoharringtonine, 5-30)；⑨苄基苯乙胺 (benzylphenethylamine) 型，如石蒜碱 (lycorine, 5-31)；⑩吗啡烷 (morphinane) 型，为吗啡烷 C 及其对映体莲花氏烷 D 的衍生物，如吗啡 (morphine, 5-32)、可待因 (codeine, 5-33) 和青藤碱 (sinomenine, 5-34)。



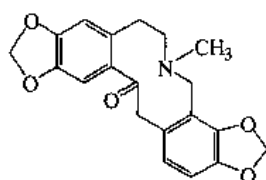
5-23



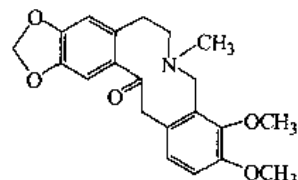
5-24



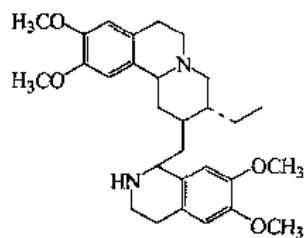
5-25



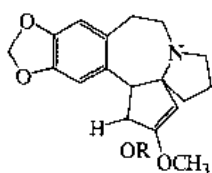
5-26



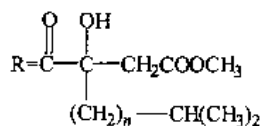
5-27



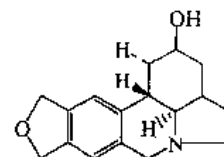
5-28



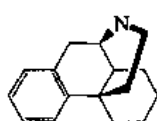
5-29 $n=2$



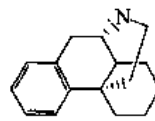
5-30 $n=3$



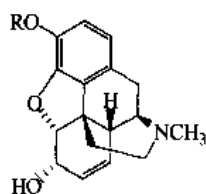
5-31



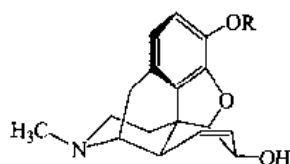
吗啡烷 C



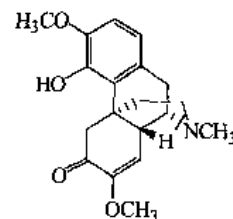
莲花氏烷 D



5-32 $R=H$



5-33 $R=CH_3$



5-34

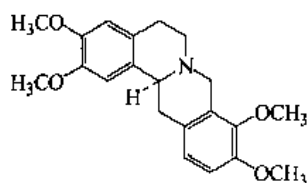
2. 重要天然异喹啉生物碱

(1) 小檗碱 (berberine, 5-8) 存在于小檗科植物十大功劳 (*Mabonia Japonica*)、毛茛科植物黄连 (*Coptis chinensis*) 等植物中, 具有抗菌活性, 临床药用其盐酸盐, 主要用于肠道感染、菌痢、化脓性中耳炎、眼结膜炎等疾病。

(2) 延胡索乙素 (cordalis B, 5-9) 存在于罂粟科植物延胡索 (*Corydalis yanhusuo*) 和防己科植物黄藤 (*Fibraurea resisa*) 中, 具有止痛作用, 临床用于镇痛。

(3) 粉防己碱 (tetrandrine, 5-24) 存在于防己科植物防己 (*Stephania tetrandra*) 中, 具有镇痛、消炎、降压、肌肉松弛以及抗菌、抗癌等作用。

(4) *l*-四氢巴马亭 (*l*-tetrahydropalmatine, 5-35) 存在于防己科植物华千金藤 (*Stephania rotunda*) 中, 作为镇痛药物使用。



5-35

(5) 罂粟碱 (papaverine, 5-23) 存在于罂粟科植物罂粟 (*Papaver somniferum*) 中, 其盐

酸盐作为血管扩张药，用于解除动脉痉挛。

(6) 可待因 (codeine, **5-33**) 存在于罂粟科植物罂粟 (*Papaver somniferum*) 中，具有止咳作用，临床用其磷酸盐。

(7) 吗啡 (morphine, **5-32**) 存在于罂粟科植物罂粟 (*Papaver somniferum*) 中，其盐酸盐在临床上用做强效镇痛剂。

(8) 青藤碱 (防己碱, sinomenine, **5-34**) 存在于防己科植物防己 (*Sinomenium acutum* Rehder et Wilson) 中，临床用其盐酸盐治疗风湿痛。

二、异喹啉类生物碱全合成

1. 异喹啉环合成方法

异喹啉环合成一般可有如下五种方法 (图 5-1): 方法 1 通过在苯环与 C₁ 间建立碳碳键完成异喹啉环的合成; 方法 2 通过 C₁ 与氮原子间建立碳氮键完成; 方法 3 是氮原子与 C₃ 结合成环; 方法 4 是通过 3 位、4 位建立碳碳键完成; 方法 5 通过 4 位碳与苯环连接成环。图 5-1 中虚线是环合时成键的位置。第一种和第五种方法较常用, 可合成二氢或四氢异喹啉衍生物, 进一步脱氢可得到芳香化产物。在这两种合成战略中, 特别重要的反应有 Bischler-Napieralski 反应、Pictet-Spengler 反应、Pomeranz-Fritsch 反应。

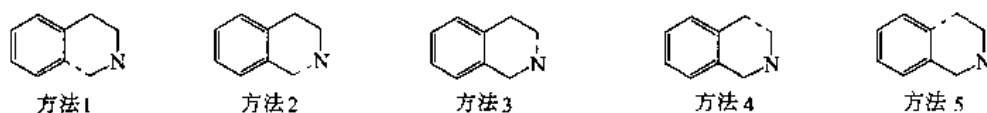


图 5-1 异喹啉环合成的一般方法

(1) Bischler-Napieralski 法 如图 5-2 所示, β -苯乙胺的酰胺衍生物 (**5-36**), 于惰性溶剂中, 在 POCl_3 、 P_2O_5 等 Lewis 酸作用下, 生成 3,4-二氢喹啉衍生物 (**5-37**), 可进一步还原成自然界常见的 1,2,3,4-四氢异喹啉衍生物如劳丹素 (laudanoline, **5-38**) 或脱氢生成异喹啉衍生物如罂粟碱 (**5-23**) [5,6]。利用该反应还可合成 cinnamolauren (**5-39**), 如图 5-3 所示。

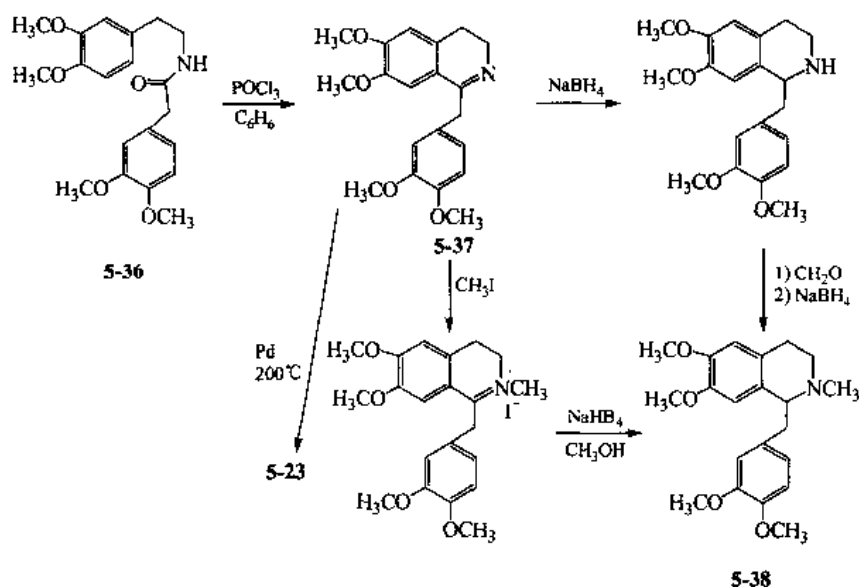


图 5-2 Bischler-Napieralski 反应

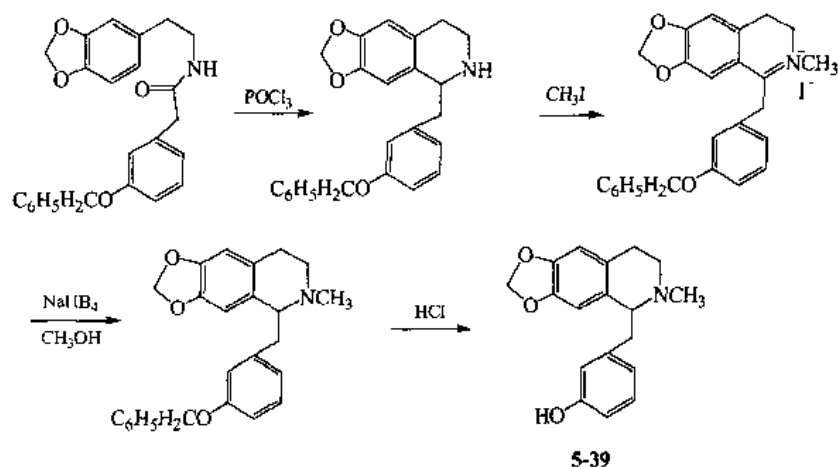


图 5-3 Bischler-Napieralski 反应合成 cinnamolaurine

Pict 和 Gams 对该反应进行改良，以 4 位取代的 (5-40)、(5-41) 为原料可一步制备罂粟碱 (5-23)，如图 5-4^[7,8]所示。以脒 (5-42) 为原料不需要分离酰胺等中间体，直接制备异喹啉衍生物 (5-43)，如图 5-5^[9]所示。而脒的苯磺酸酯 (5-44) 不需要催化剂，加热即可制备异喹啉衍生物 (5-45)，如图 5-6^[10]所示。以氨基甲酸酯、异氰酸酯为原料分别合成无盐掌胺 (anhalamine)^[11]、水仙花碱 (tazettine)^[12]。

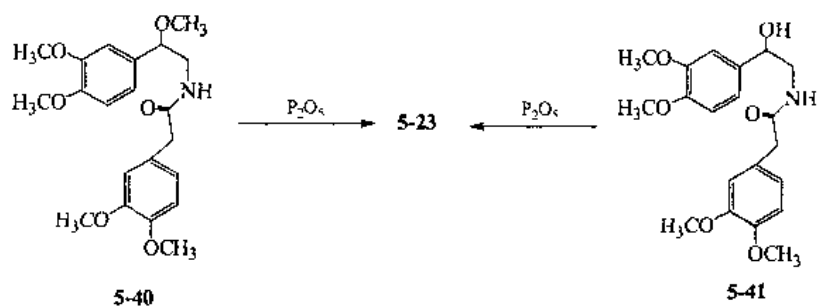


图 5-4 改良的 Bischler-Napieralski 反应

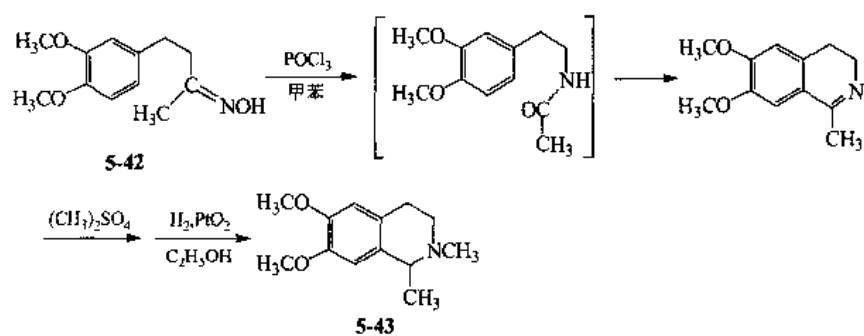


图 5-5 脒为原料的 Bischler-Napieralski 反应

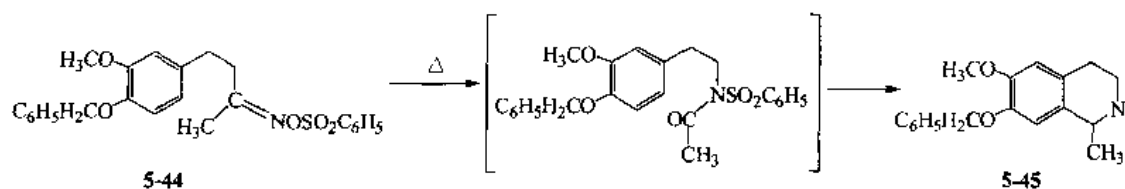


图 5-6 以脒的苯磺酸酯为原料合成异喹啉衍生物

Pictet-Spengler 反应是 Mannich 反应的特例, β -烷基乙胺与羰基化合物缩合生成 1,2,3,4-四氢异喹啉衍生物。Pictet 和 Spengler 于 1911 年首先报道, 在浓盐酸作用下, β -苯基乙胺与甲缩醛反应得到 1,2,3,4-四氢异喹啉。接着, Decker 和 Becker 对该反应进行深入研究。该反应在异喹啉化合物合成中具有重要作用, 如番荔枝碱 (xylopinine, **5-46**) 的合成见图 5-7。(5-47) 通过该反应得到 (5-48) 和 (5-9) 的混合物, 如图 5-8 所示。采用溴取代, 进行选择性 Pictet-Spengler 反应, 制备 scoulerine (**5-49**) 和 tetrahydropalmatine (**5-9**), 获得较好收率 (图 5-9) [13]。应用该反应还成功进行 ochotensine (**5-50**)、ochotensimine (**5-51**) 等异喹啉生物碱的全合成 (图 5-10) [14-16], 首先通过 Pictet-Spengler 反应制备中间体 (5-52), 再分别通过甲基化、Wittg 等反应完成。合成 (5-50) 过程中, 在 Wittg 反应之前, 对酚羟基进行保护。

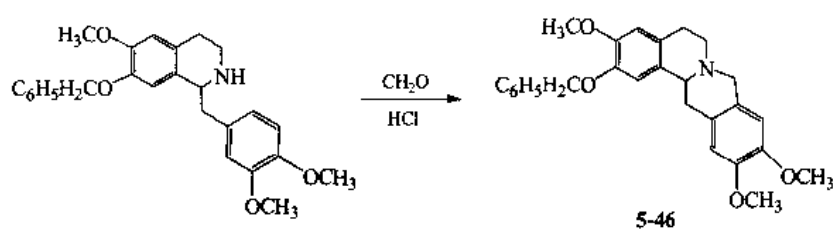


图 5-7 Pictet-Spengler 反应合成番荔枝碱

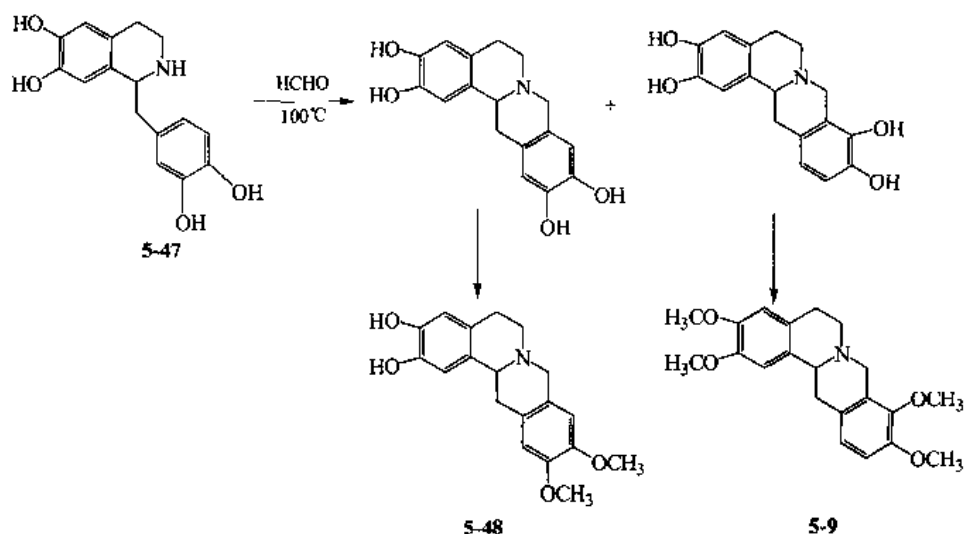


图 5-8 Pictet-Spengler 反应合成延胡索乙素

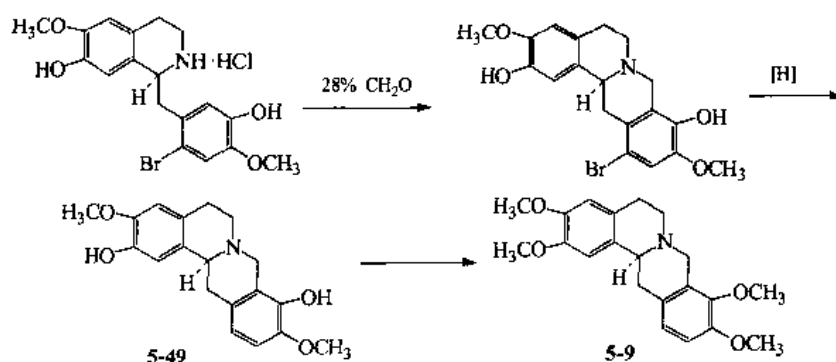


图 5-9 选择性 Pictet-Spengler 反应合成延胡索乙素

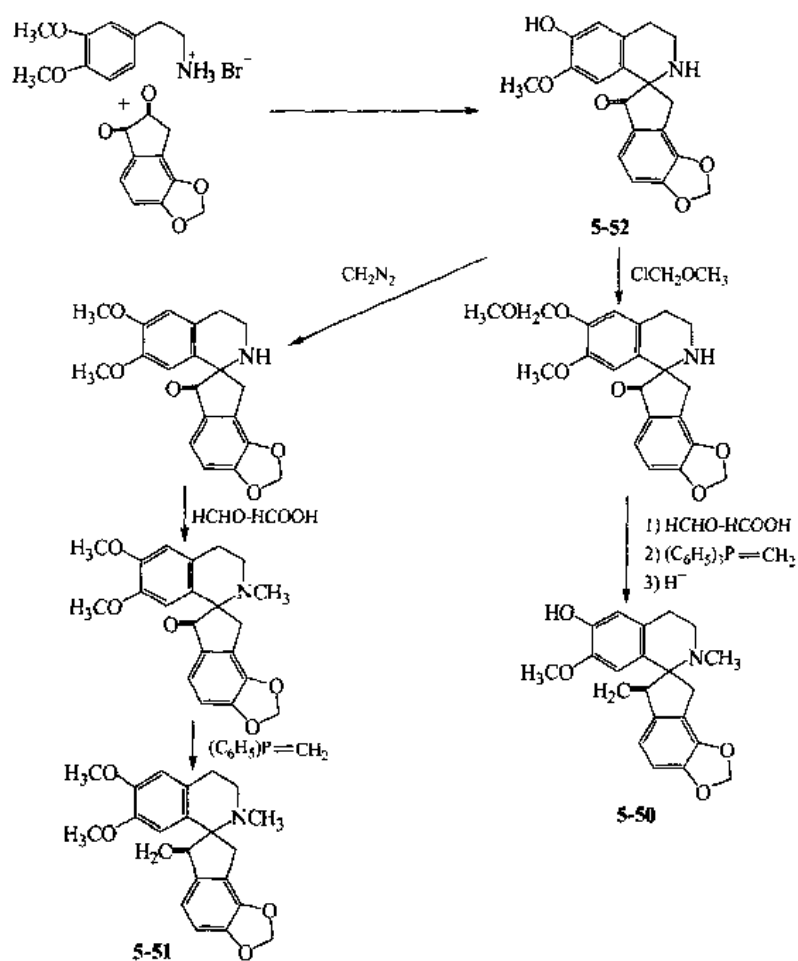


图 5-10 Pictet-Spengler 反应合成 ochotensine 和 ochotensimine

(2) 通过 β -烷基苯乙胺与邻位进行分子内缩合反应 由于原料本身不易制备, 实际中常常通过异香豆素 (isocoumarin) 和 homophthalic acid 转化, 如从 (**5-53**) 到 (**5-54**) 的反应如图 5-11 所示, 及异喹啉环 A^[17] 和白屈菜赤碱 (chelerythrine, **5-55**)^[18] 的合成如图 5-12、图 5-13 所示。

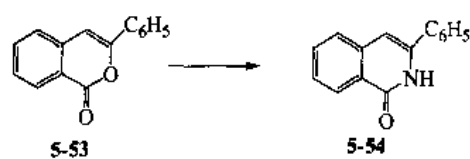


图 5-11 由异香豆素合成异喹啉衍生物

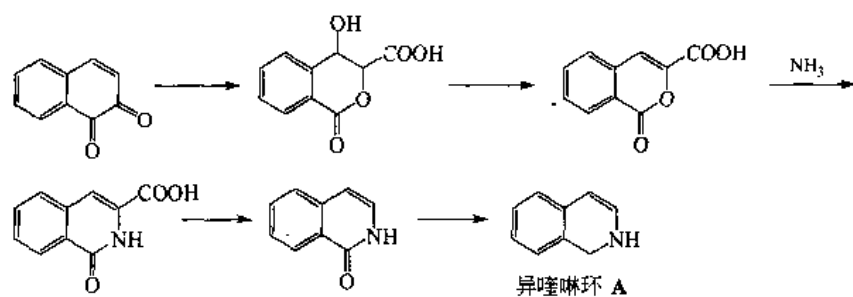


图 5-12 二氢异喹啉环的合成

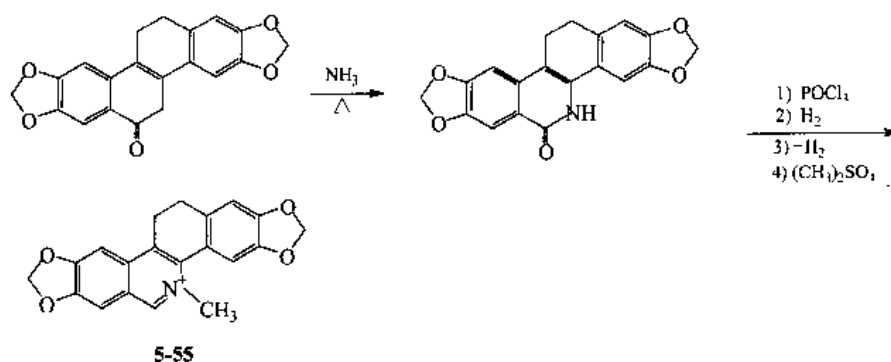


图 5-13 白屈菜赤碱的合成

(3) 构建 C_3-N_2 键 (图 5-14) 该方法应用不多。



图 5-14 构建 C_3-N_2 键途径合成异喹啉衍生物

(4) 通过构建 C_3-C_4 键 ①Gabriel-Columan 法。以 (5-56) 为原料, 在乙醇中, 与乙醇钠加热, 得到中间体 (5-57), 经水解、脱羧反应得中间体 (5-58), 用氢碘酸、磷还原得到 (5-59), 再与磷酰氯作用, 得到 1-氯异喹啉衍生物 (5-60), 进一步与氢碘酸、磷作用可得到异喹啉衍生物 (图 5-15) [19]。②Dieckmann 法。以氨基酯为原料, 合成 β -酮酯, 再转化为 4-羰基异喹啉 (图 5-16) [20]。

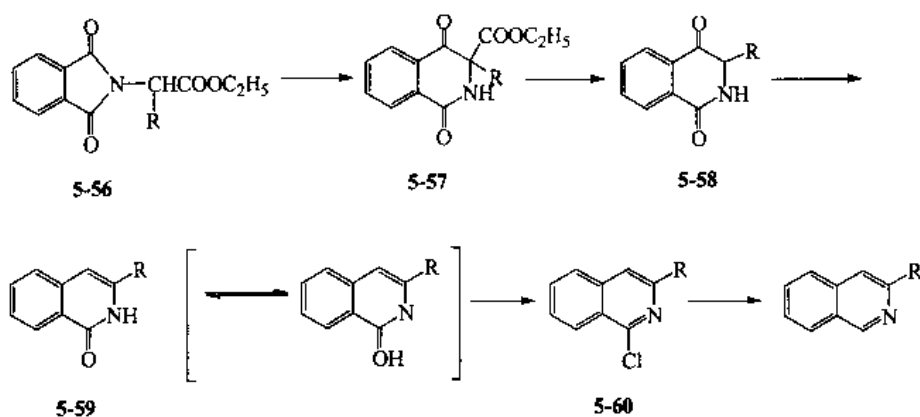


图 5-15 Gabriel-Columan 法合成异喹啉衍生物

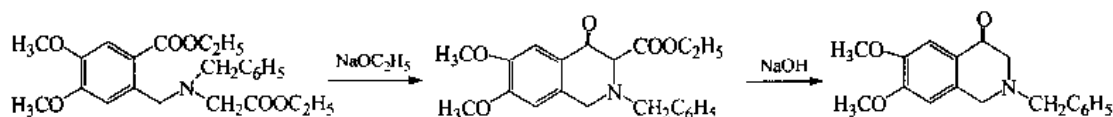


图 5-16 Dieckmann 法合成异喹啉衍生物

(5) 构建 C_4-C_{4a} 键成环 主要通过 Pomeranz-Fritsch 反应进行合成, 如图 5-17 所示, 首先合成氨缩醛, 然后闭环。

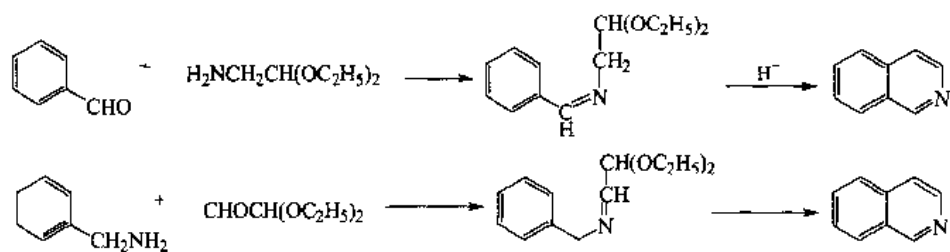


图 5-17 Pomeranz-Fritsch 反应合成异喹啉

2. 吗啡全合成

吗啡烷类生物碱具有复杂的环系结构：三个脂肪环、两个杂环，共有五个连续的手性碳，其中四个决定环的稠合方式。因此，苄位碳在合成该类化合物中具有重要地位。Gate^[21]首先完成吗啡的全合成，之后有几个小组相继也完成了吗啡全合成^[22-26]。这里介绍 Gate 法、Ginsburg 法。

(1) Gate 法 首先通过 13 步反应制备中间体 (5-68)。(5-68) 与丁二烯进行 Diels-Alder 加成，制得中间体 (5-69)，完成苄位季碳连接，并带有氰基，以利进一步反应。起始原料为 2,6-二羟基萘 (5-61)，酰化后，制成亚硝基化合物 (5-63)，催化还原得氨基酚，不经分离，直接用 FeCl_3 氧化得到 1,2-萘醌 (5-64)；还原成酚羟基，再经甲基化制得 (5-65)。(5-65) 经皂化后，采用上述亚硝基取代、还原、氧化过程，直接得到 1,2-萘醌 (5-66)，在三乙胺存在下，与氰基乙酸酯反应后与铁氰化钾作用生成 (5-67)，碱水解得 (5-68)。用铬酸铜 (copper chromite) 还原 (5-69)，经过 (5-70) 到 (5-73) 的机理得到五种产物 (5-74)、(5-75)、(5-76)、(5-77)、(5-78)。(5-74) 通过 Wolff-Kishner 还原制得 (5-79)，接着用碘甲烷甲基化、 LiAlH_4 还原制得 (±)- β - Δ^6 -二氢脱氧可待因甲醚 (5-81)，通过二苯甲酰酒石酸拆分得到 (+)-产物，经稀硫酸水解，得到 (5-82) 及异构体 (5-83)。(5-82) 部分脱甲基、氧化、溴代得 (5-85)，与 2,4-二硝基苯肼作用得到稳定构型的 (5-86)。(5-86) 与丙酮、盐酸作用得到 1-溴代蒂巴因酮 (5-87)，经溴代后脱溴化氢，再与 2,4-二硝基苯肼反应得到 (5-88)，(5-88) 与丙酮、盐酸作用得到 1-溴可待因酮 (5-89)，经氢化锂铝还原羰基、脱溴得到可待因 (5-33)。最后，(5-33) 与盐酸、吡啶作用脱甲基得到吗啡 (5-32)，如图 5-18 所示。

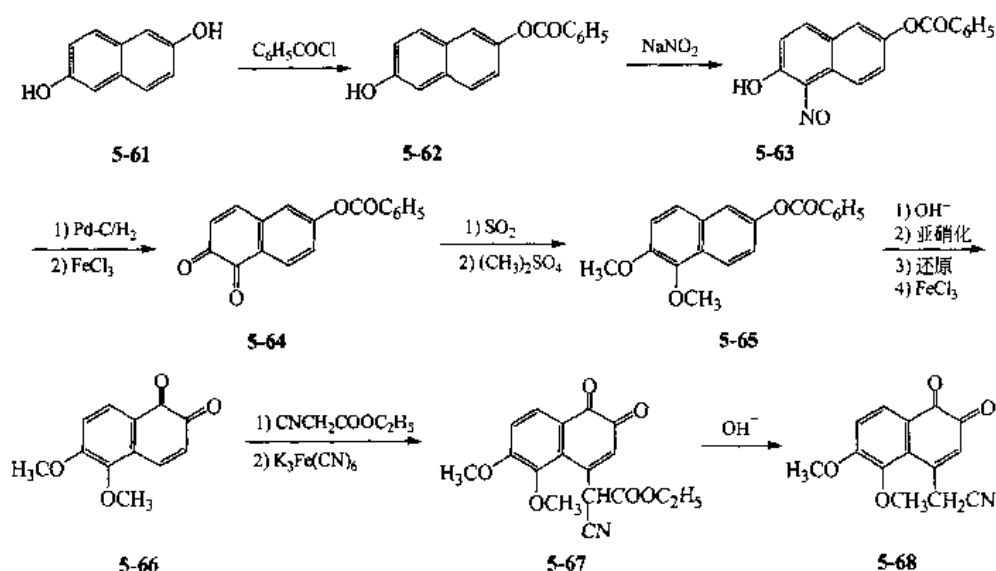


图 5-18

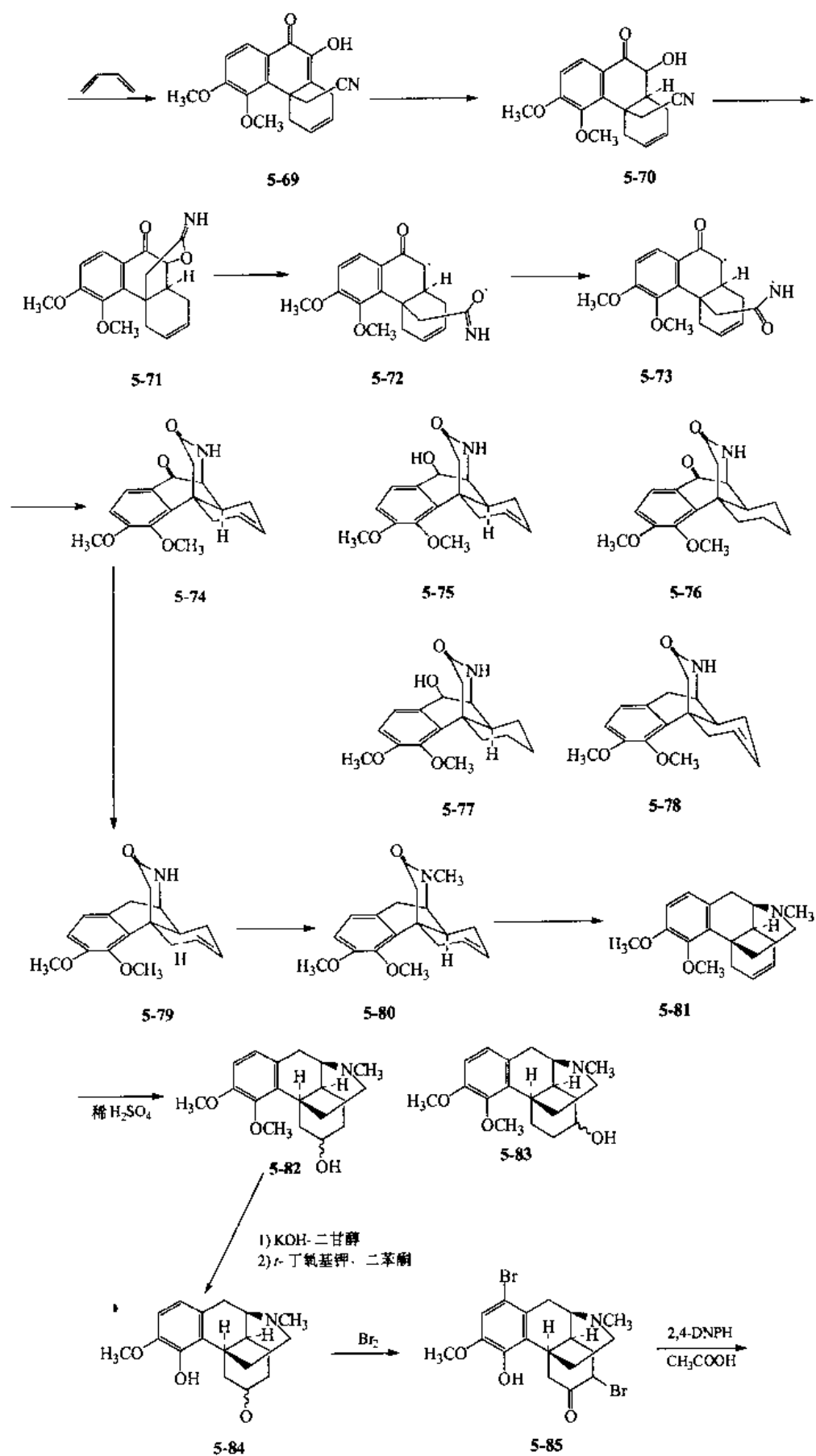


图 5-18

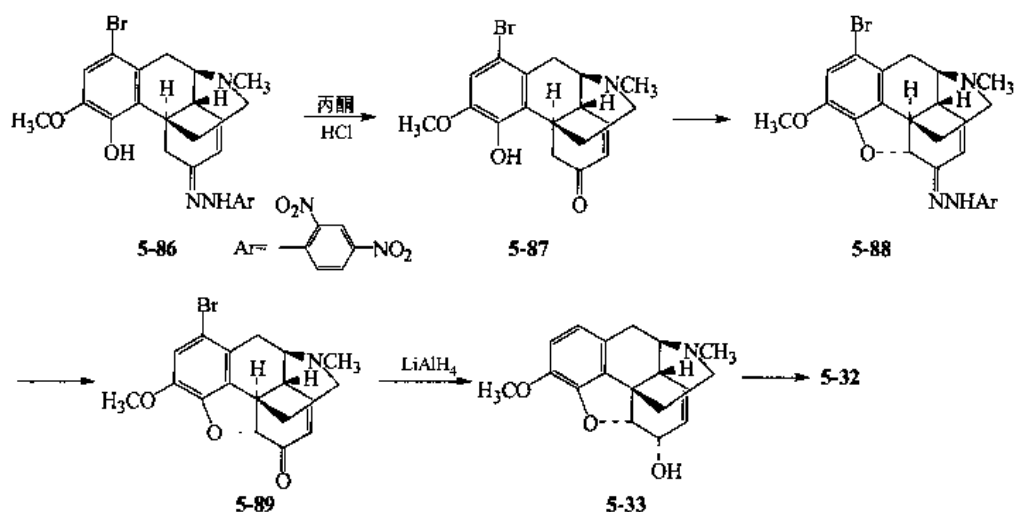


图 5-18 Gate 法全合成吗啡路线

(2) Ginsburg 法 首先从苯环及环己烯结构开始，引入 A 环、C 环，制备重要原料 (5-90)，通过二十多步反应合成得到 C_{14} 构型与吗啡相同的二氢蒂巴因酮 (5-103)，再经四步反应合成吗啡。详细路线图见图 5-19。

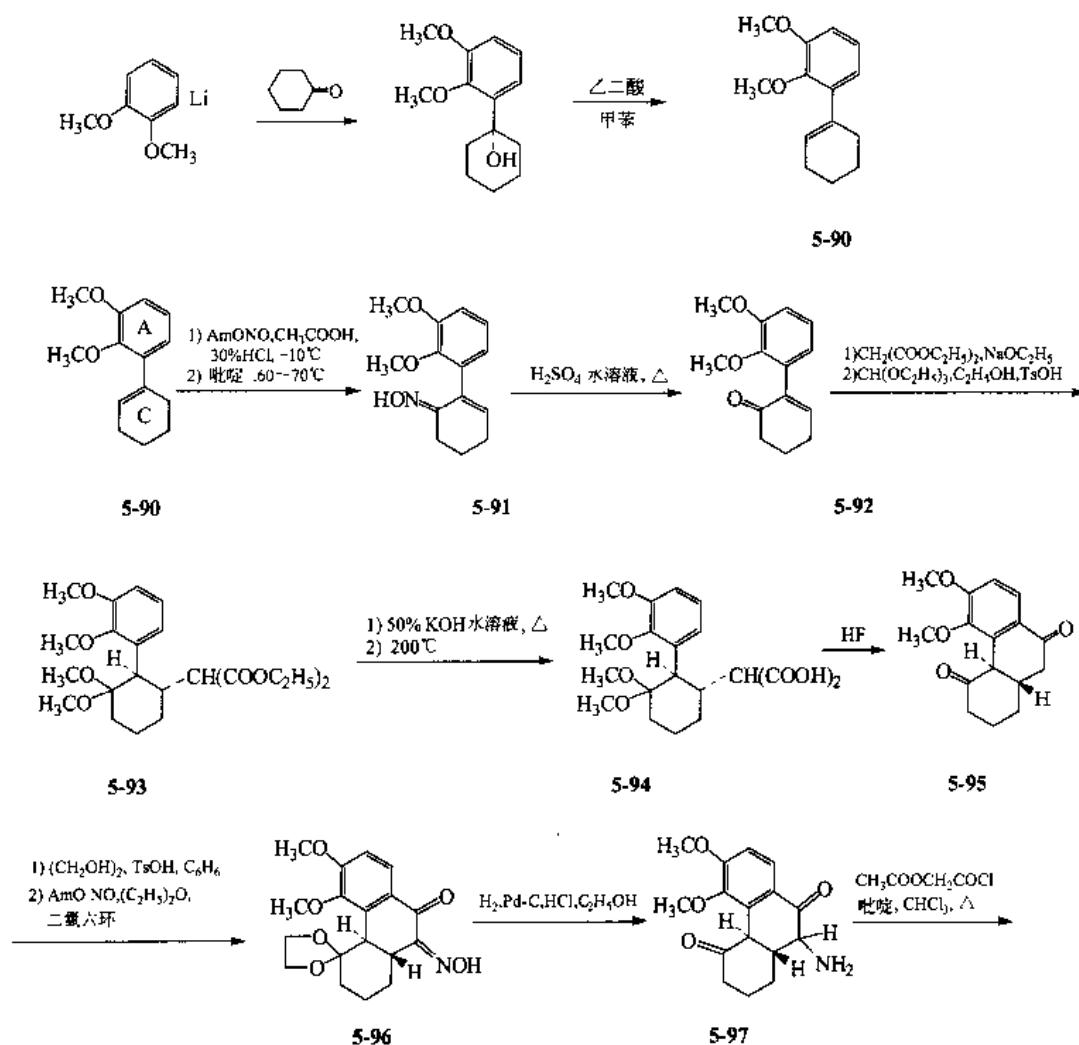


图 5-19

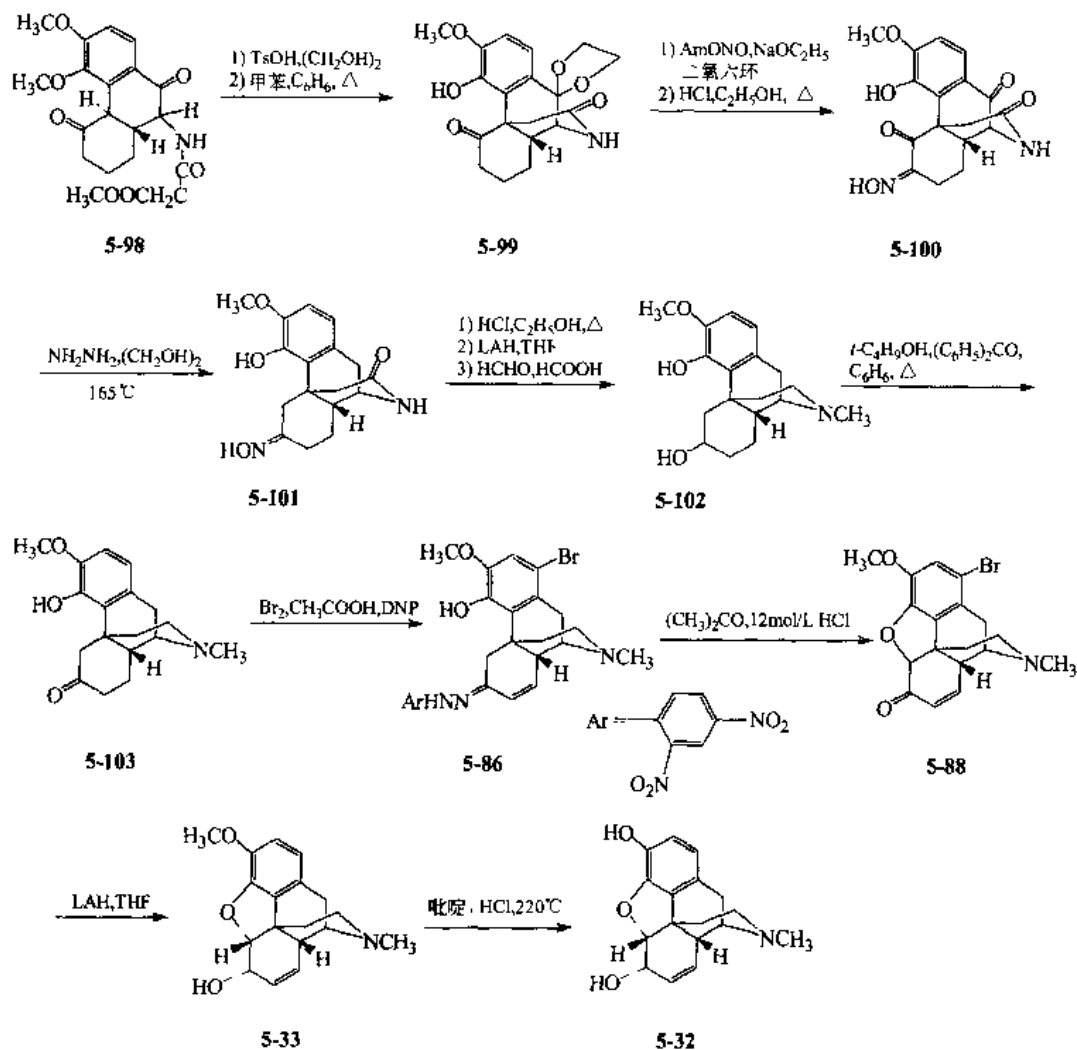


图 5-19 Ginsburg 法全合成吗啡路线

也可以通过图 5-20 途径合成二氢蒂巴因酮。

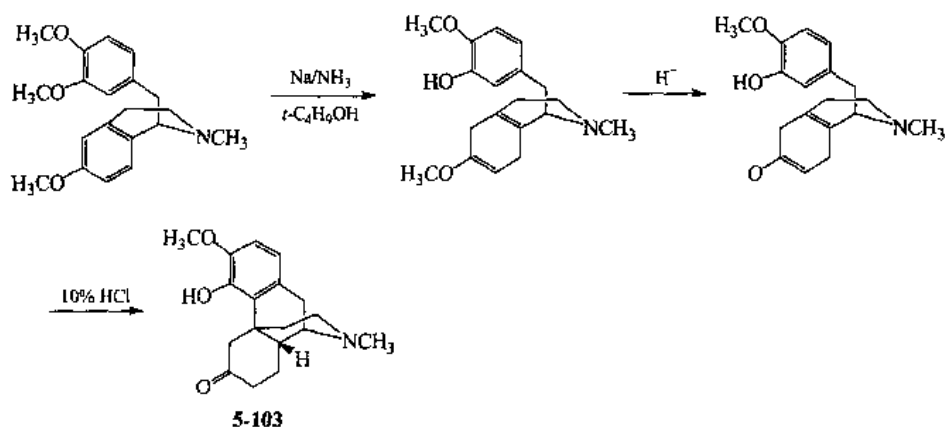


图 5-20 二氢蒂巴因酮的另一种合成方法

(3) Dirk 等最近报道了一种新的不对称合成吗啡的方法 (图 5-21)^[27] 使用铜酸盐共轭加成 (Cuprate Conjugate Addition) 反应, 用光学纯的烯酮 (**5-104**) 与乙烯铜酸盐反应, 烯醇化后, 与 NBS 作用, 得到溴代酮 (**5-105**), 通过 $\text{S}_{\text{N}}2$, 伴随去甲基, 从而形成四环酮 (**5-106**),

决定脂环稠合方式的苯位三个相邻碳原子立体构性与吗啡完全一致，通过多步反应制成二氢可待因酮，然后转化为吗啡。

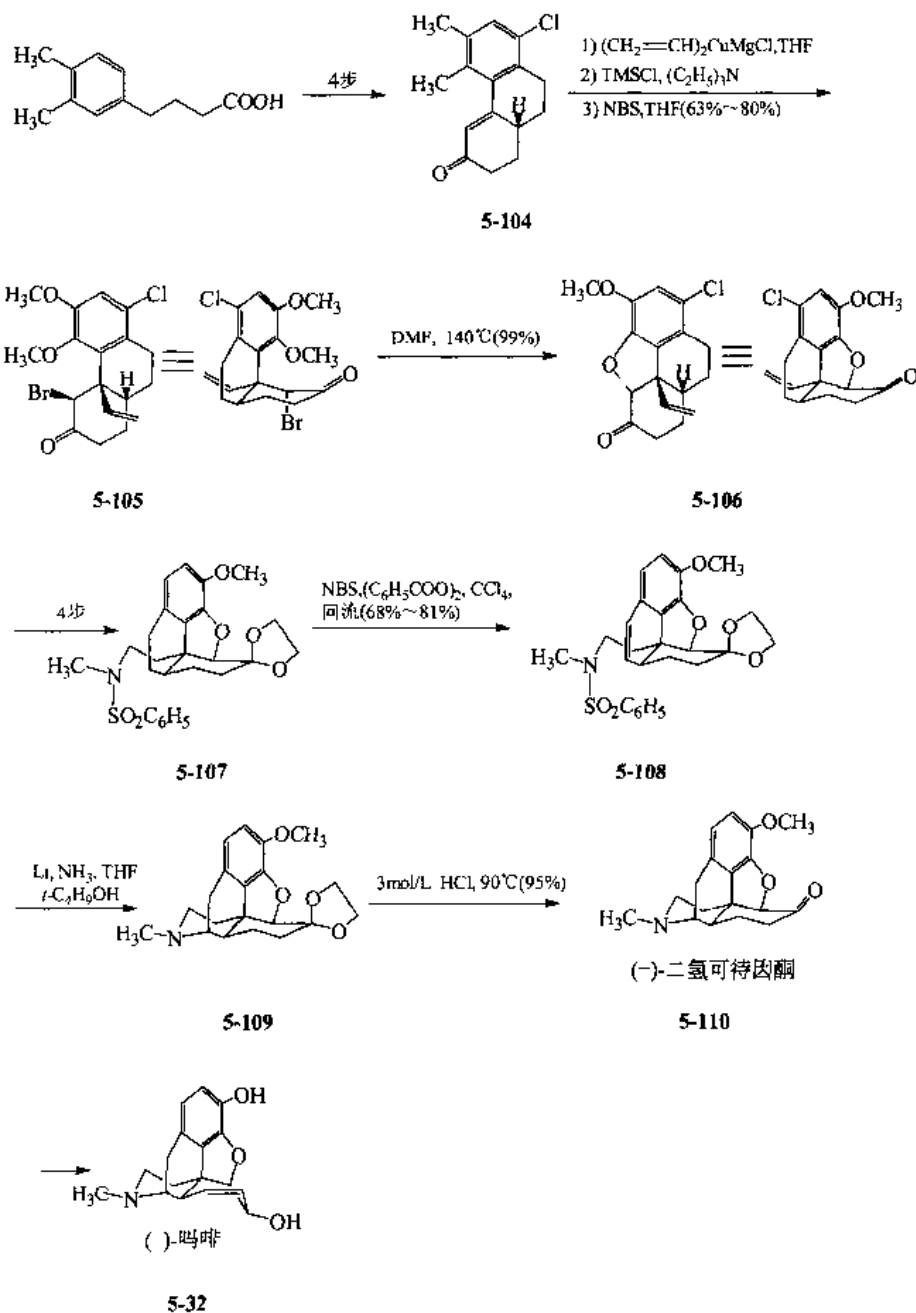


图 5-21 Dirk 法全合成吗啡

三、异喹啉类生物碱生物合成

1. 吗啡烷型生物合成路线 (图 5-22) [28]

Robinson 等研究吗啡生物合成路线如下：以酪氨酸为前体先合成 norlaudanosoline (**5-111**)，再经 reticuline (**5-112**)、salutaridine (**5-113**)，氢化至 salutaridinol (**5-114**)，脱水可成蒂巴因 (thebaine, **5-115**)，后者经水解成可待因酮 (codeinone, **5-116**)，氢化至可待因 (codeine, **5-33**)，脱甲基成吗啡 (morphine, **5-32**)，蒂巴因 (thebaine, **5-115**) 脱甲基成 oripavine (**5-117**)。

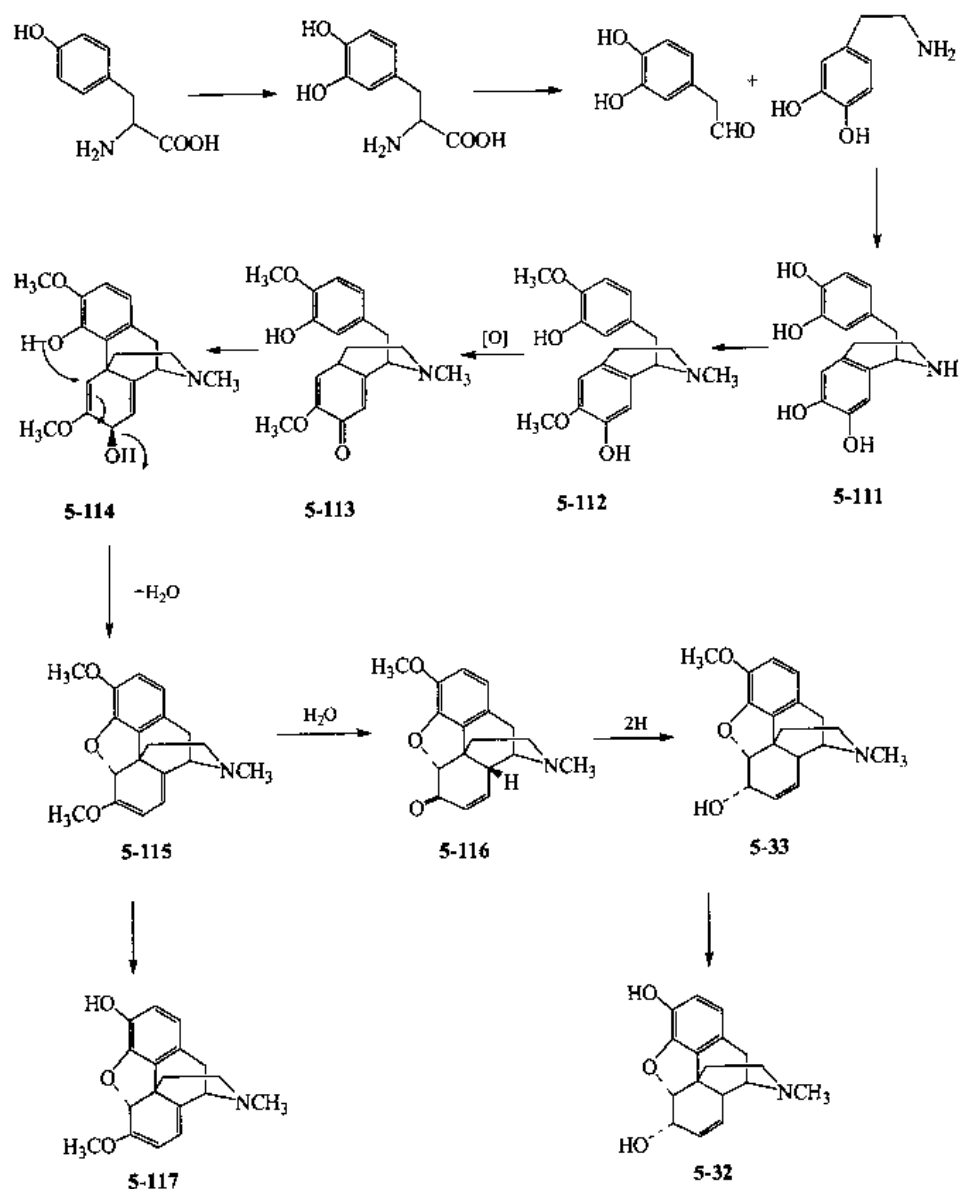


图 5-22 吗啡烷型生物合成路线

2. 苄基异喹啉生物碱生物合成路线 (图 5-23) [29]

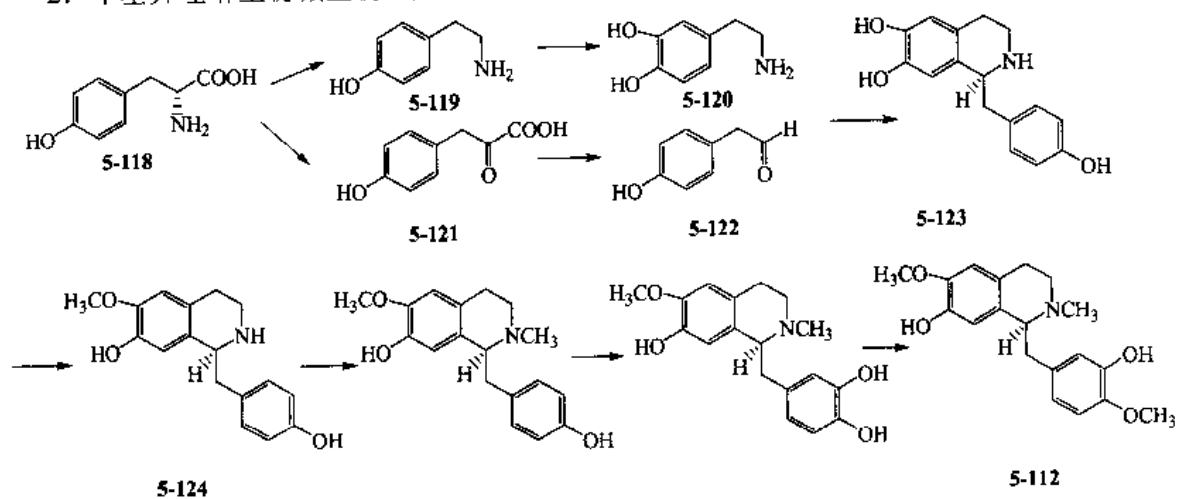


图 5-23

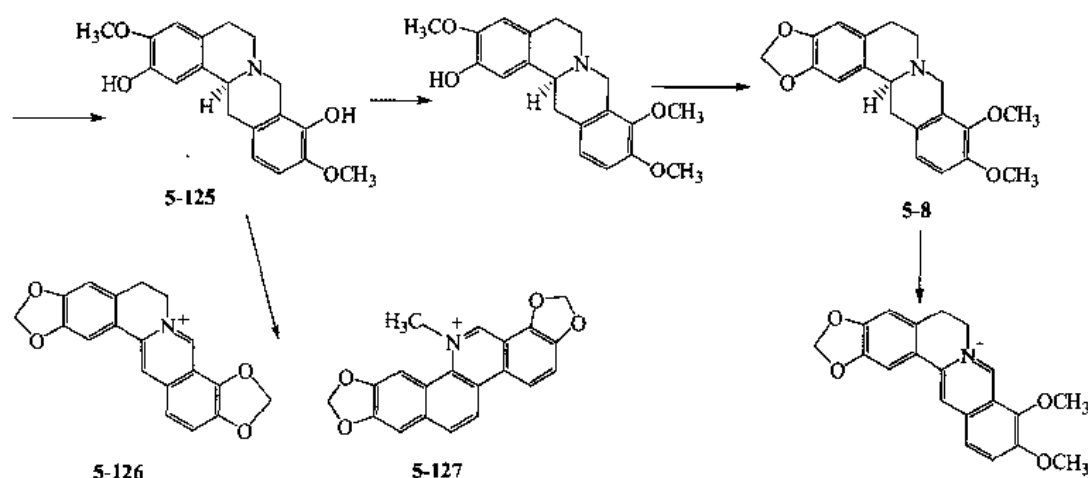
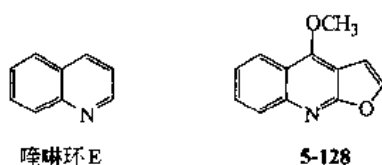


图 5-23 苄基异喹啉生物碱生物合成路线

第二节 喹啉类生物碱

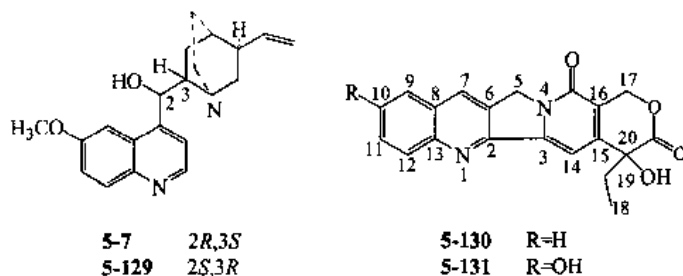
一、喹啉类生物碱的结构及重要天然化合物

喹啉类生物碱的基本母核为喹啉 (quinoline) 环 E, 自白鲜 (*Dictamnus dasycarpus* Turcz.) 根中分离出的白鲜碱 (dictamine, **5-128**) 为呋喃喹啉衍生物。重要的天然喹啉生物碱主要如下。



(1) 奎宁 (quinine, **5-7**)、奎尼丁 (quinidine, **5-129**) 存在于茜草科植物金鸡纳 (*Cinchona succirubra*) 树皮, 临床用盐酸奎宁治疗疟疾、用硫酸奎尼丁治疗心律失常。

(2) 喜树碱 (camptothecine, **5-130**)、10-羟基喜树碱 (10-hydroxycamptothecine, **5-131**) 存在于珙桐科植物喜树 (*Compototheca acuminata*) 中, 具有抗肿瘤活性。



二、喹啉类生物碱全合成

1. 奎宁全合成

比较著名的奎宁全合成方法是 Woodward 法^[30]。该方法以 4-羟基异喹啉 (**5-132**) 为起始原料, 首先在羟基邻位引入甲基, 经还原、乙酰化、氧化获得哌啶烷-3,4-顺式取代中间体 (**5-137**),

通过 Hoffmann 降解反应连上乙烯基得中间体 (5-140), 后经多步反应完成天然奎宁的合成 (图 5-24)。

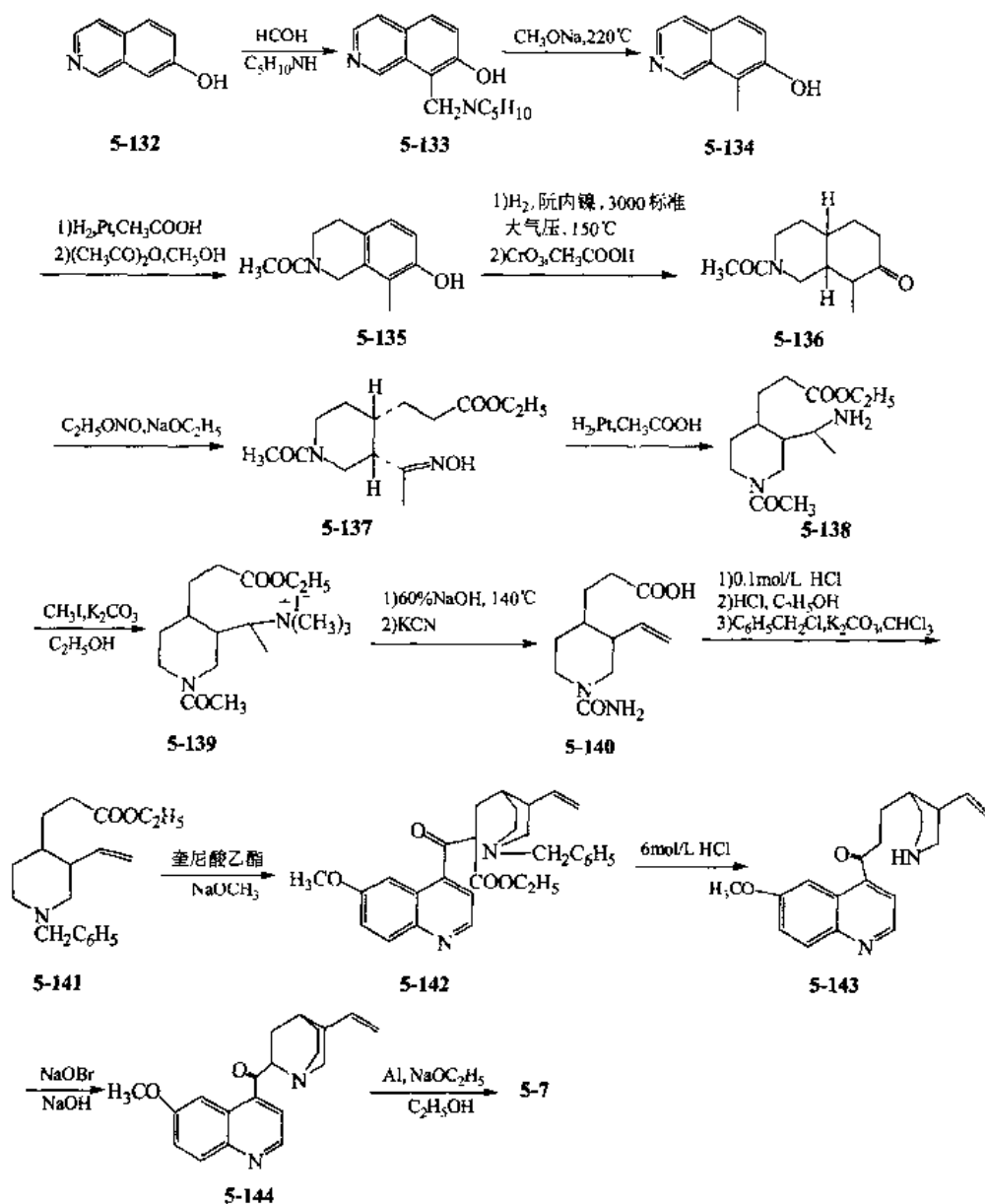


图 5-24 Woodward 法合成奎宁

2. 喜树碱全合成

喜树碱具有显著的抗肿瘤活性, 由于天然植物中含量低, 来源有限, 许多研究小组进行过全合成研究^[31-43]。喜树碱的 E 环 C₂₀ 为手性碳, 构建 E 环是全合成的关键, 对收率的影响较大, 因此, 一般都从合成 E 环开始。

(1) Corey^[40]首先报道了光学活性的 20- (S)-喜树碱的合成, 起始原料为 3,4-二羧酸呋喃 (5-145), 其氯仿溶液在 THF 中和过量三乙胺反应得到 75% 的单甲酯, 通过还原、THP 保护、水解等反应制得 (5-146), 总收率达 40%。(5-146) 经硼烷还原、MnO₂ 氧化、格氏化反应后, 与 Collin's 试剂反应得到 (5-147), 总收率达 69%。经两步反应制得二羟基羧酸 (5-149), 将 (5-149) 与奎宁、水按 1:5:2 比例混合, 再经酯化、内酯化两步反应, 诱导生成 20 位与天然

S 构型相同的中间体 (5-150), 经四步反应获得目标化合物。合成路线见图 5-25。

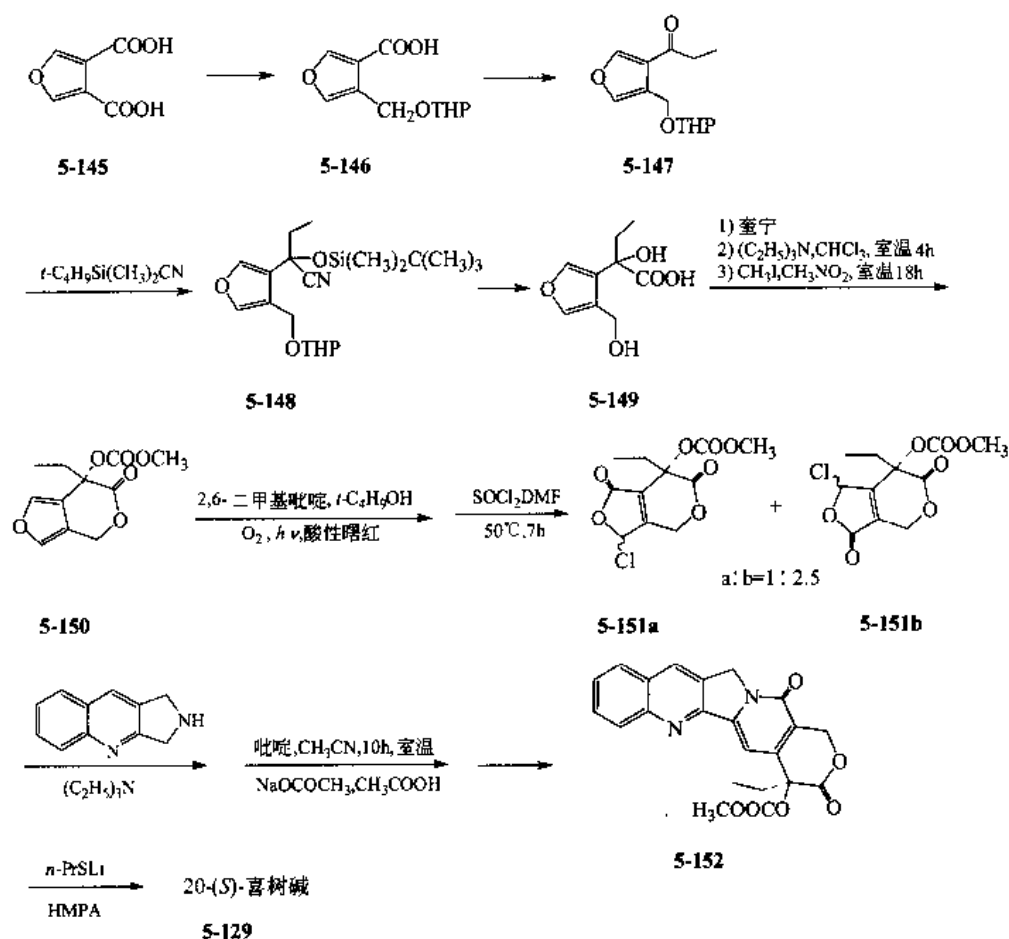


图 5-25 Corey 法合成 20-(S)-喜树碱的路线

(2) 我国学者^[43]以 3-氰基-4-甲基-6-乙氧甲酰基-2-(1H)-吡啶酮 (5-153) 为起始原料, 通过十步反应制备消旋喜树碱, 总收率 18%。与 Corey 法首先合成含 S 构型 C₂₀ 的 E 环不同, 本方法首先构建 C 环和 D 环, 再经 Friedlaender 缩合合成 ABCD 四环, 最后合成 E 环。(5-153) 可以通过乙酰丙酮酸酯与氰基乙酰胺反应制备。详细合成的路线图见图 5-26。

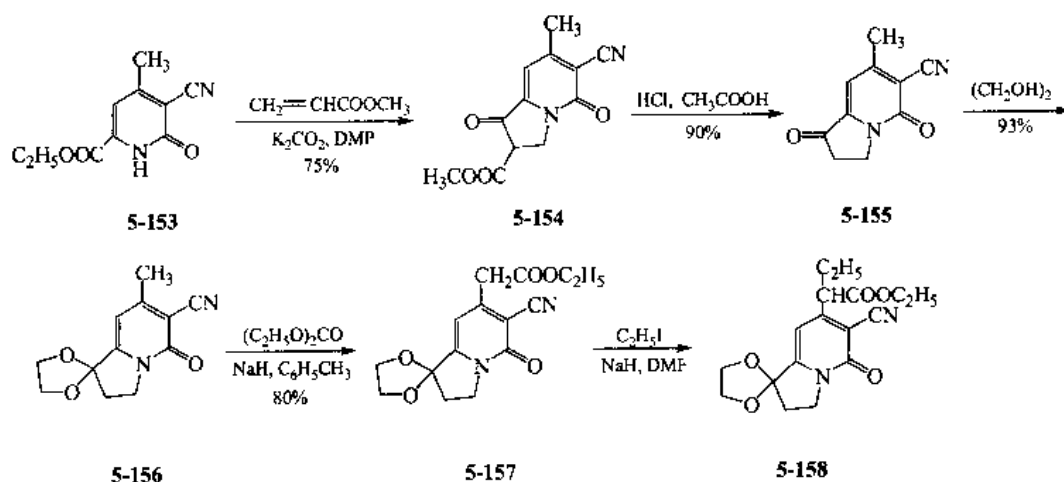


图 5-26

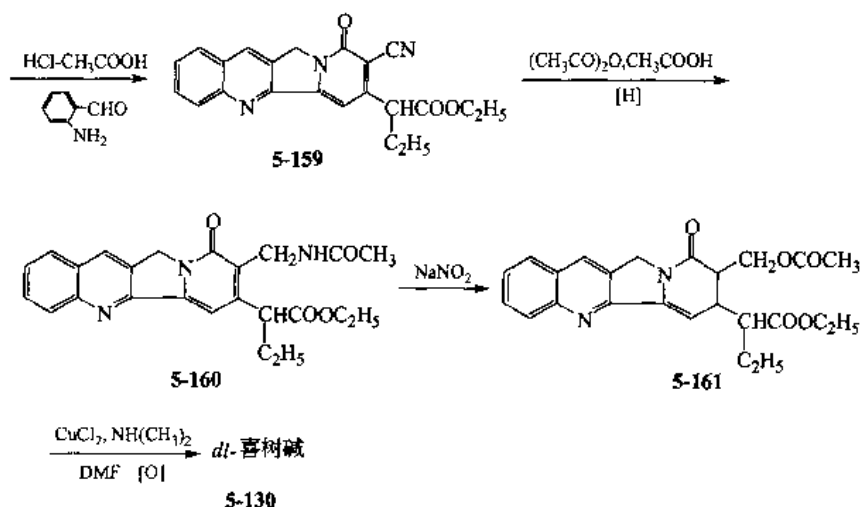
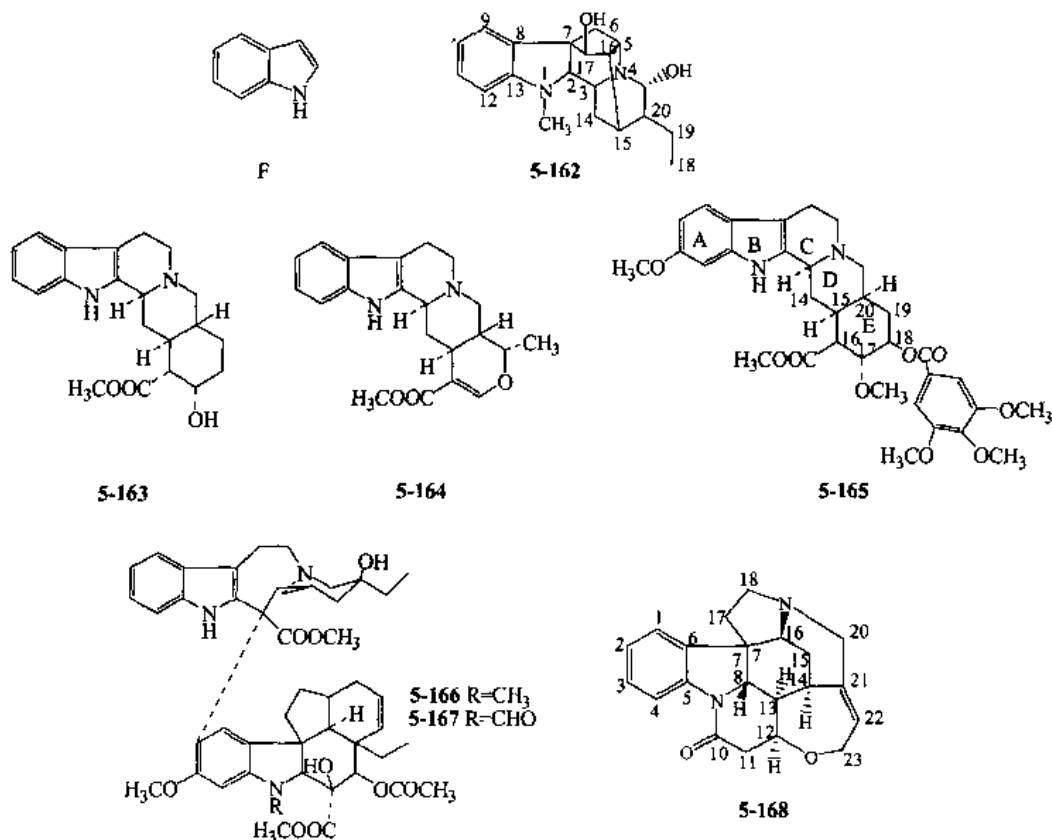


图 5-26 *dl*-喜树碱全合成路线

第三节 吲哚类生物碱

一、吲哚类生物碱的结构及重要天然化合物

吲哚类生物碱结构特征是具有吲哚环 F 基本母核，按骨架还可以分为阿马林 (ajamaline, 5-162)、育亨宾 (yohibine, 5-163)、阿马尼新 (ajmalicine, 5-164)、利血平 (reserpine, 5-165)、长春碱 (vinblastine, 5-166)、长春新碱 (vincristine, 5-167)、土的宁 (strychnine, 5-168) 等类型。



(5-162)、(5-163)、(5-164)、(5-165)共存于萝芙木中，(5-163)、(5-164)、(5-165)均有五环结构，(5-163)与(5-164)的C、D、E环的耦合方式相同，而(5-165)的D/E环为顺式耦合，(5-164)的E环为二氢吡喃结构。(5-166)、(5-167)为双吲哚类结构，通过C—C键连接。(5-168)为7个环耦合的结构，具有内酰胺及七元不饱和氧杂环结构。该类生物碱结构复杂，尤其是手性碳原子较多，给化学合成造成一定难度。比较重要的成分有：

(1) 长春碱(vinblastine, VLB, 5-166)，长春新碱(vincristine, VCR, 5-167) 存在于夹竹桃科植物长春花(*Catharanthus roseus*)中，具有抗肿瘤作用，临床用其硫酸盐。

(2) 土的宁(马钱子碱, strychnine, 5-168) 存在于马钱科(*Strychnos*)属植物中，具有镇痛抗炎活性，毒性较大。

(3) 利血平(reserpine, 5-165) 存在于夹竹桃科植物萝芙木(*Rauwolfia verticillate*)和云南萝芙木(*R. yunnanensis*)中，临床用作降压药。

二、吲哚类生物碱全合成

1. 利血平的合成^[44,45]

Woodward 等从 1955 年即开始人工合成利血平的研究，到 1958 年完成了利血平的全合成工作。利血平(5-165)结构中具有 6 个手性碳原子，其中 5 个连续的手性碳均集中在 E 环，E 环的构建是利血平全合成的关键。逆合成分析(retrosynthetic analysis)见图 5-27，高度含氧取代的(5-172)的手性碳位置、顺序与利血平的 E 环完全一致，因此，合成中间体(5-172)是关键。而(5-172)可以通过顺式耦合的萘烷衍生物(5-173)合成得到。(5-173)含有三个手性碳，容易通过 Diels-Alder 反应制备得到。利血平的全合成路线见图 5-28，以戊二烯酸甲酯(5-157)和 1,4-对苯醌(5-175)为起始原料，应用 Diels-Alder 反应经 *endo* 过渡态(5-173a)制备 D/E 顺式耦合的中间体(5-173)，完成三个手性碳的构建，并在 E 环引入一个双键，为另两个手性碳合成提供方便。(5-173)经 Meerwein-Ponndorf-Verley 还原羰基，再经分子内酯化得中间体(5-166)。通过模型化合物研究发现， $\Delta^{6,7}$ 双键室温下难被溴进攻，故(5-176)在惰性溶剂或甲醇中与溴反应，得到(5-177)。该反应室温条件下进行，溴从位阻小的外侧进攻 $\Delta^{2,3}$ ，引起空间上接近的 5 位羟基进攻 C_3 ，形成分子内醚键。(5-177)在甲醇钠作用下脱溴，并立即与甲氧基进行 Michael 加成得到(5-178)，至此，从(5-173)经三步反应获得了与利血平 E 环具有完全一致的手性碳的中间体(5-178)。(5-178)在溴代丁二酰亚胺水溶液、硫酸中于 80℃ 反应得到溴代物(5-179)。由于(5-178)具有半椅式构象，故该步反应经(5-178a)的过渡态生成的产物(5-177)具有两个竖键取代基。在乙酸中用铬酸氧化(5-179)的仲醇羟基得到(5-180)，经锌、乙酸还原， C_8-O 键裂解，在 C_1 位上形成游离羧基；同时，6 位的 $C-Br$ 键和 C_3-O-C_5 裂解得到中间体(5-181)。这样，来源于对苯醌(5-175)的 5 位氧顺利转移到 3 位，为 E 环构建必需官能团。(5-181)与重氮甲烷反应使羧基甲酯化，与乙酸酐反应使 3 位羟基乙酰化，再用 OsO_4 氧化 $\Delta^{5,6}$ 双键得邻二醇(5-182)。用高碘酸氧化(5-182)，并用重氮甲烷将生成的羧基酯化后得到关键中间体(5-172)。(5-172)具有稳定的构象，与 6-甲氧基色胺在苯溶液中反应，形成 Schiff 碱中间体(5-170)，在甲醇中直接用硼氢化钠还原得到酰胺(5-169)；(5-169)与磷酸氯和硼氢化钠反应得到中间体(5-183)；(5-183)与利血平结构差异主要在 C_3 具有相反的构型。因此，下一步要实现(5-183)的 C_3 构型转化，该转化可在酸催化下完成，可能的机理见图 5-29。先将(5-183)皂化、脱水生成内酯(5-184)，再在二甲苯中与叔丁醇加热回流得到 C_3 与(5-183)相反的(5-185)，(5-185)用甲醇钠皂化后，与 3,4,5-三甲氧基苯

甲酰氯在吡啶中反应得到外消旋利血平(5-186),最后,经拆分,得到光学活性利血平(5-165)。

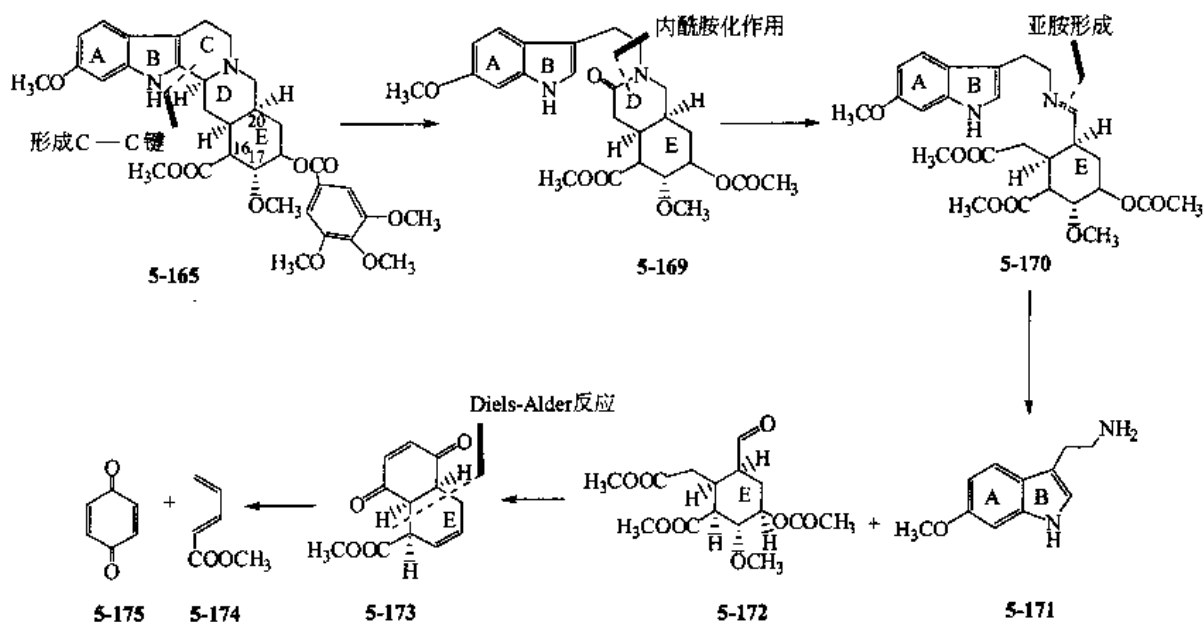


图 5-27 利血平的逆合成分析

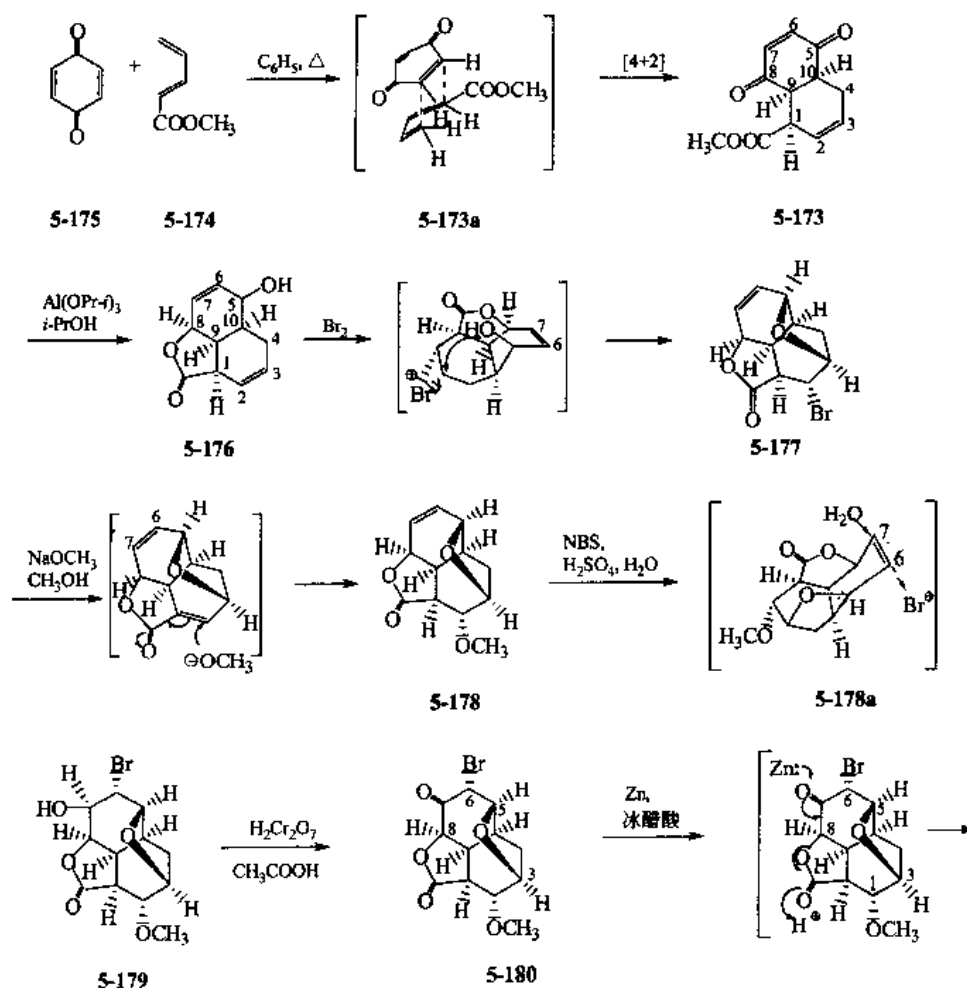


图 5-28

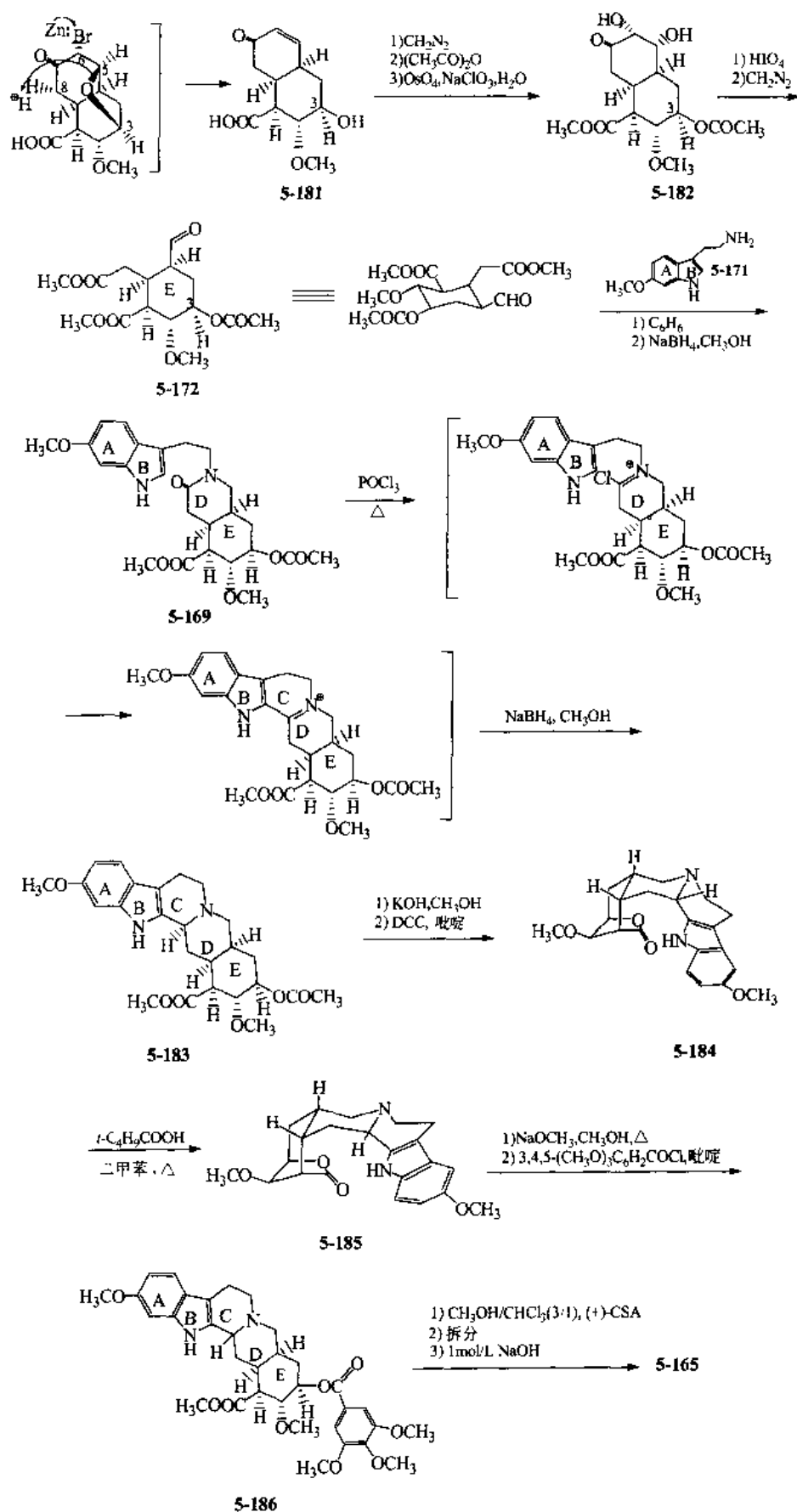


图 5-28 Woodward 法全合成路线

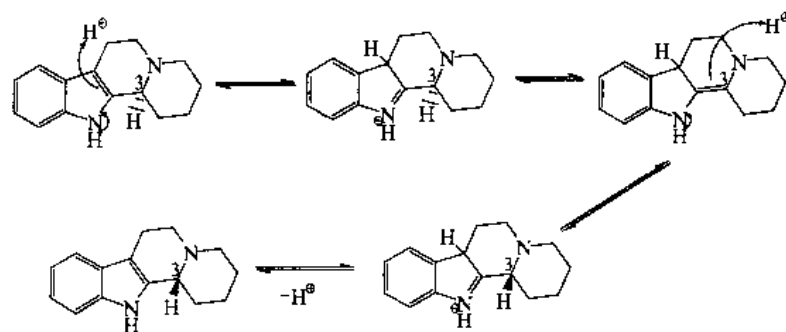


图 5-29 酸诱导 C_3 异构化假定机理

2. 马钱子碱的全合成

马钱子碱由一个三氢吲哚环与五个脂肪环稠合而成，其中，有一个六元内酰胺环、一个七元烯醚。通过逆合成分析，Woodward、Overman 分别提出了不同合成路线，均获得成功。

(1) Woodward 法^[46,47] 逆合成分析见图 5-30。已知马钱子碱(5-168)的降解产物(5-187)可通过一步反应重新转化为(5-168)，(5-187)与氢氧化钾作用，经(5-187a)完成 C_{13} 构型的合成，故合成(5-187)就容易得到马钱子碱。(5-187)可由(5-188)经烯丙重排得到，(5-188)的前体物(5-189)的乙烯基侧链去掉，则得到中间体(5-190)。(5-190)具有两个相邻羰基，

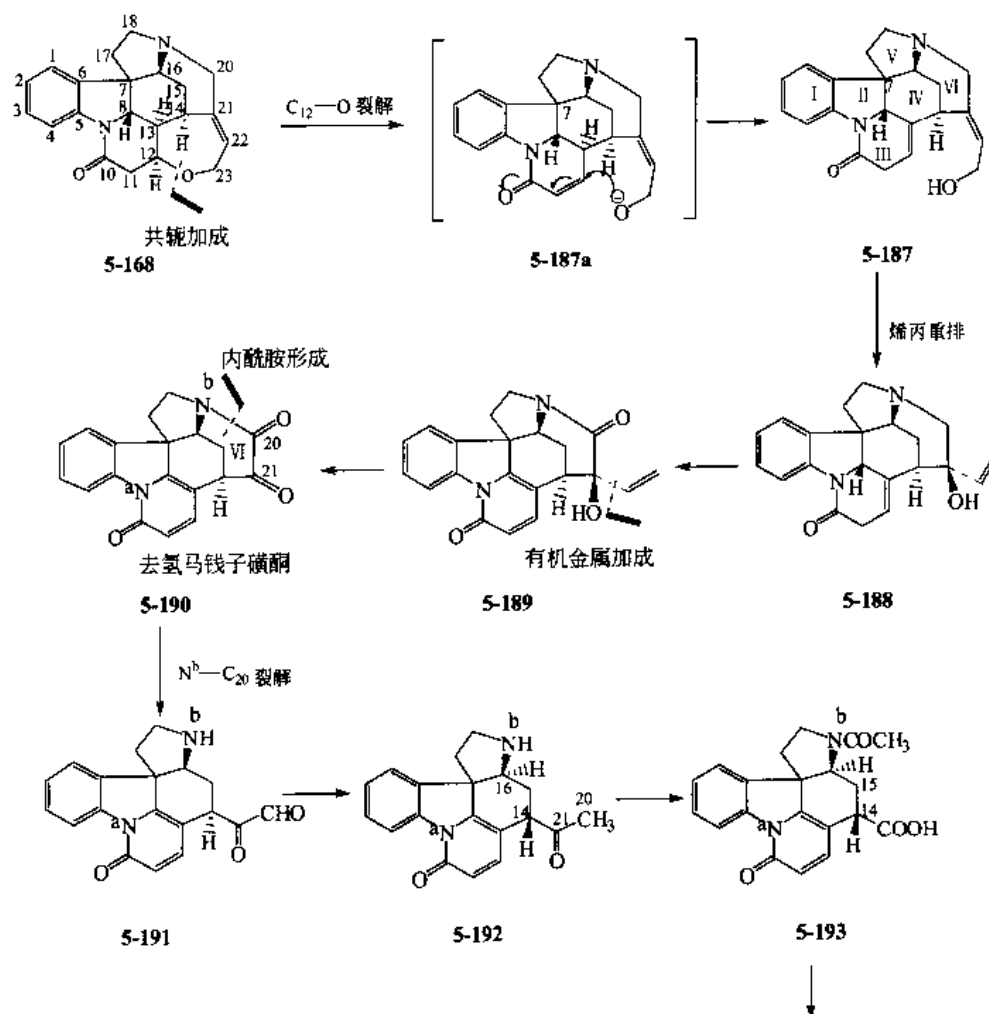


图 5-30

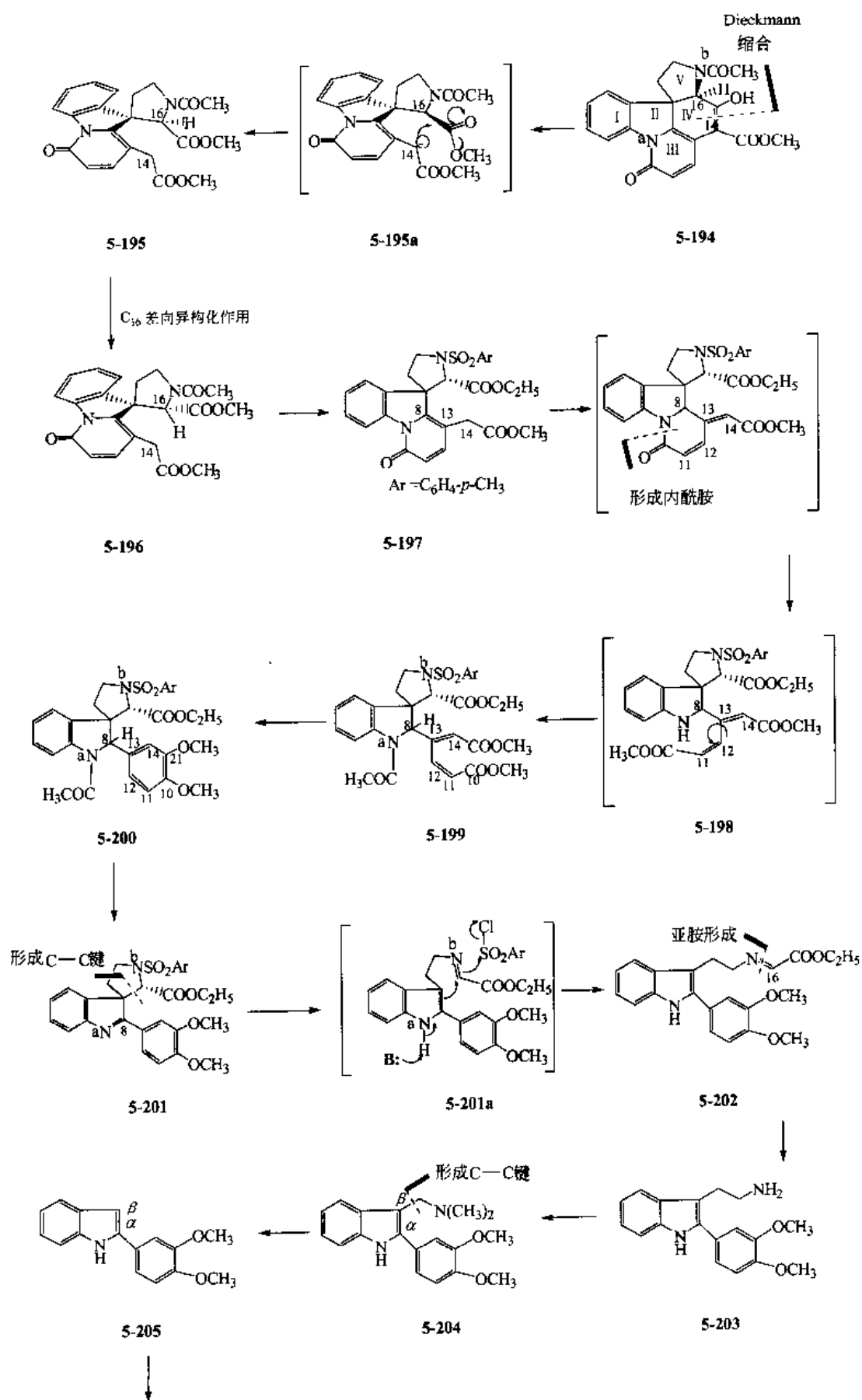


图 5-30

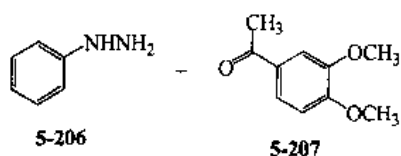


图 5-30 Woodward 法合成士的宁的逆合成分析

亲核反应容易发生在 C_{21} ，而亲核试剂容易从位阻小的凸面进攻 C_{21} 。显然，乙醛酐基化合物 (5-191) 可作为 (5-190) 的前体，而 (5-191) 可由 (5-192) 经氧化、 C_{14} 异构化而成，且 (5-192) 容易从 (5-193) 制备得到，(5-194) 经还原、水解可得到 (5-193)。(5-194) 可由 (5-196) 在碱性条件下，首先在 C_{16} 发生异构化，再经 Dieckmann 缩合，脱一分子甲醇制备得到。(5-196) 的前体物 (5-197) 具有马钱子碱 (5-168) 的 I、II、III、V 环结构，并具有能够合成 IV 环的官能团，它可由 (5-199) 经一步反应完成。(5-199) 脱 N^a 乙酰基同时，形成内酰胺键，并发生 $\Delta^{13,14}$ 双键位移，最终生成中间体 (5-197)。不难看出 (5-197) 可由 (5-200) 氧化裂解得到。将 (5-200) 的前体 (5-201) 的 C_7-C_{16} 裂解，(5-201) 的逆合成前体应为 (5-202)。(5-202) 的 C_7 具有亲核性，而 C_{16} 具有亲电反应性，故 (5-202) 与吡啶和苯甲酰氯反应容易形成 C_7-C_{16} 键，完成马钱子碱 V 环的构建。(5-202) 是 Schiff 碱，可由 2-藜芦基色胺 (5-203) 经一步反应制得。(5-203) 则可由 (5-204) 经延长碳链等制得。中间体 (5-205) 由苯肼 (5-206) 与乙酰藜芦酮 (5-207) 通过 Fischer 吲哚合成法得到。(5-205) 结构中在吲哚环 α 位引入 3,4'-二甲氧基苯基，既起到掩蔽具有反应活性的吲哚环 α 碳的作用，又为合成目标物马钱子碱 (5-168) 的 III 环、IV 环、VI 环埋下伏笔。

通过上述分析，最终选定苯肼 (5-206) 和 3,4-二甲氧基苯乙酮 (5-207) 为起始原料，进行全合成。全合成路线图见图 5-31。

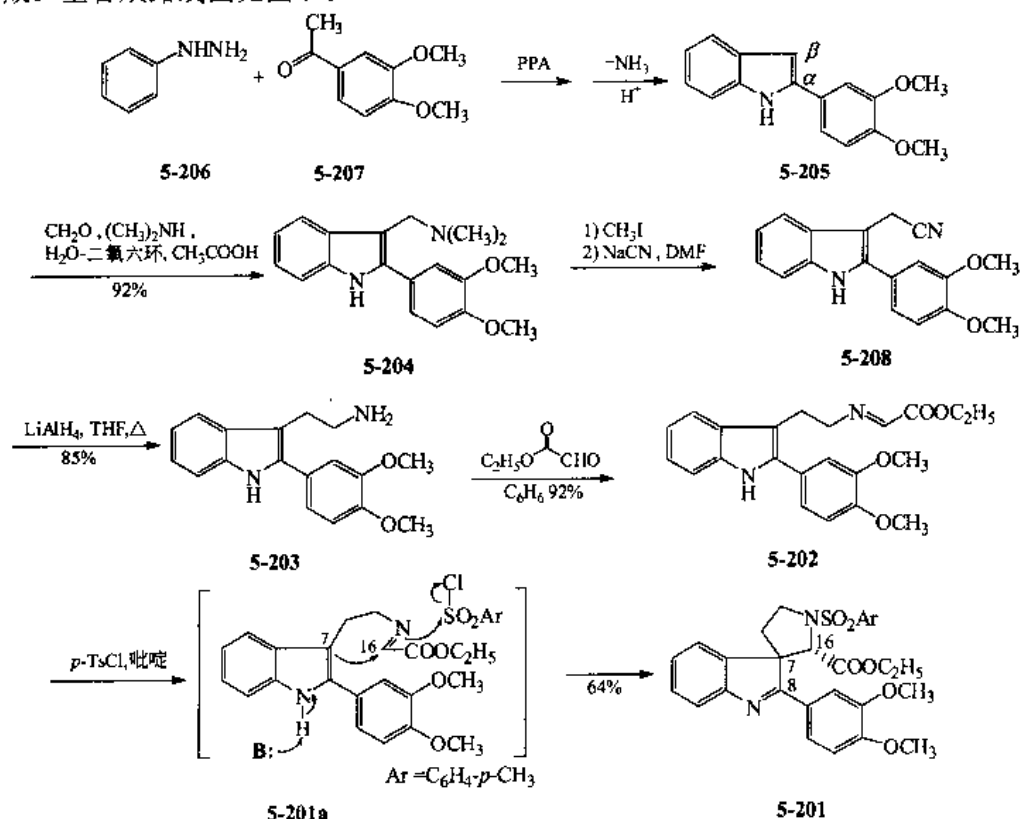


图 5-31

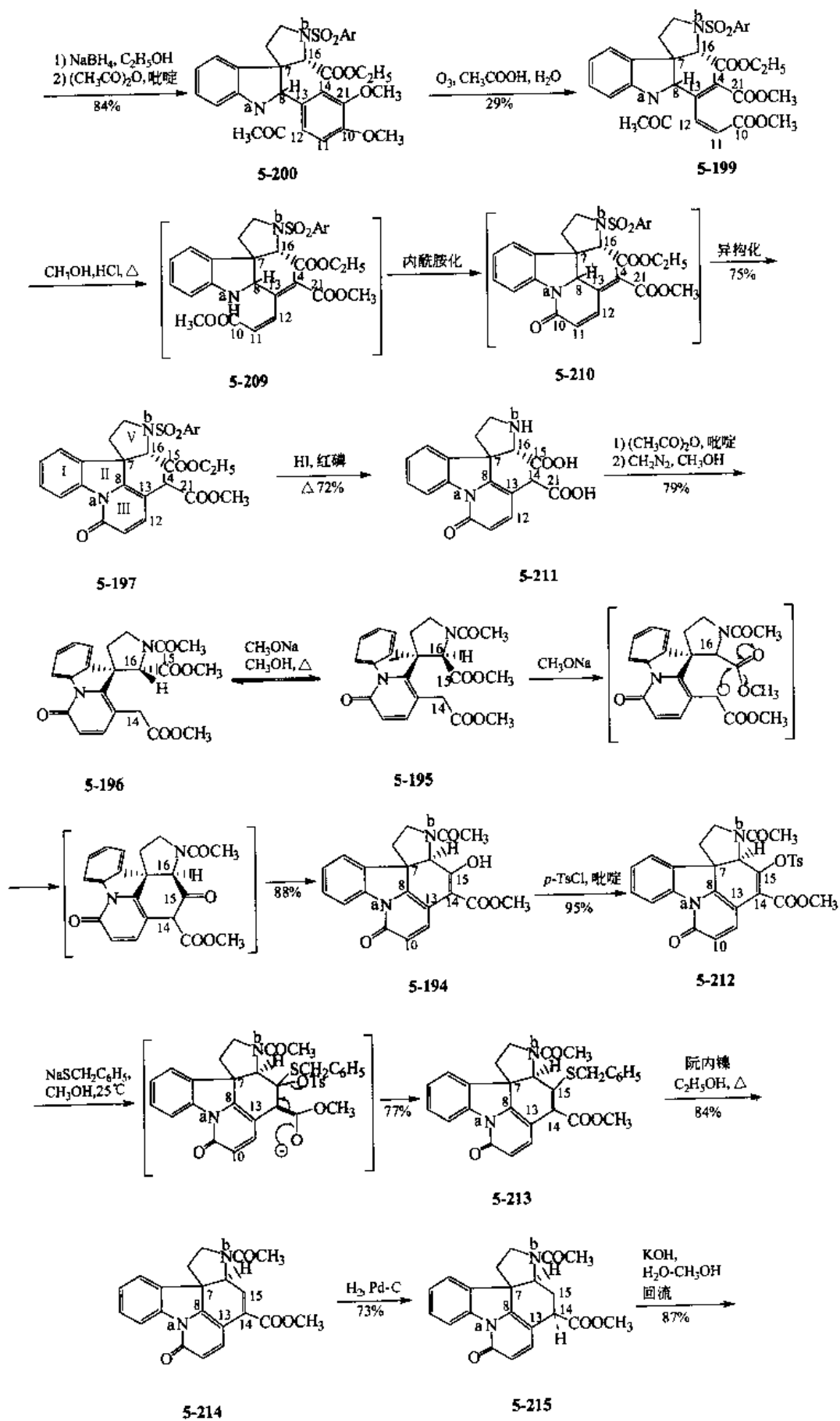


图 5-31

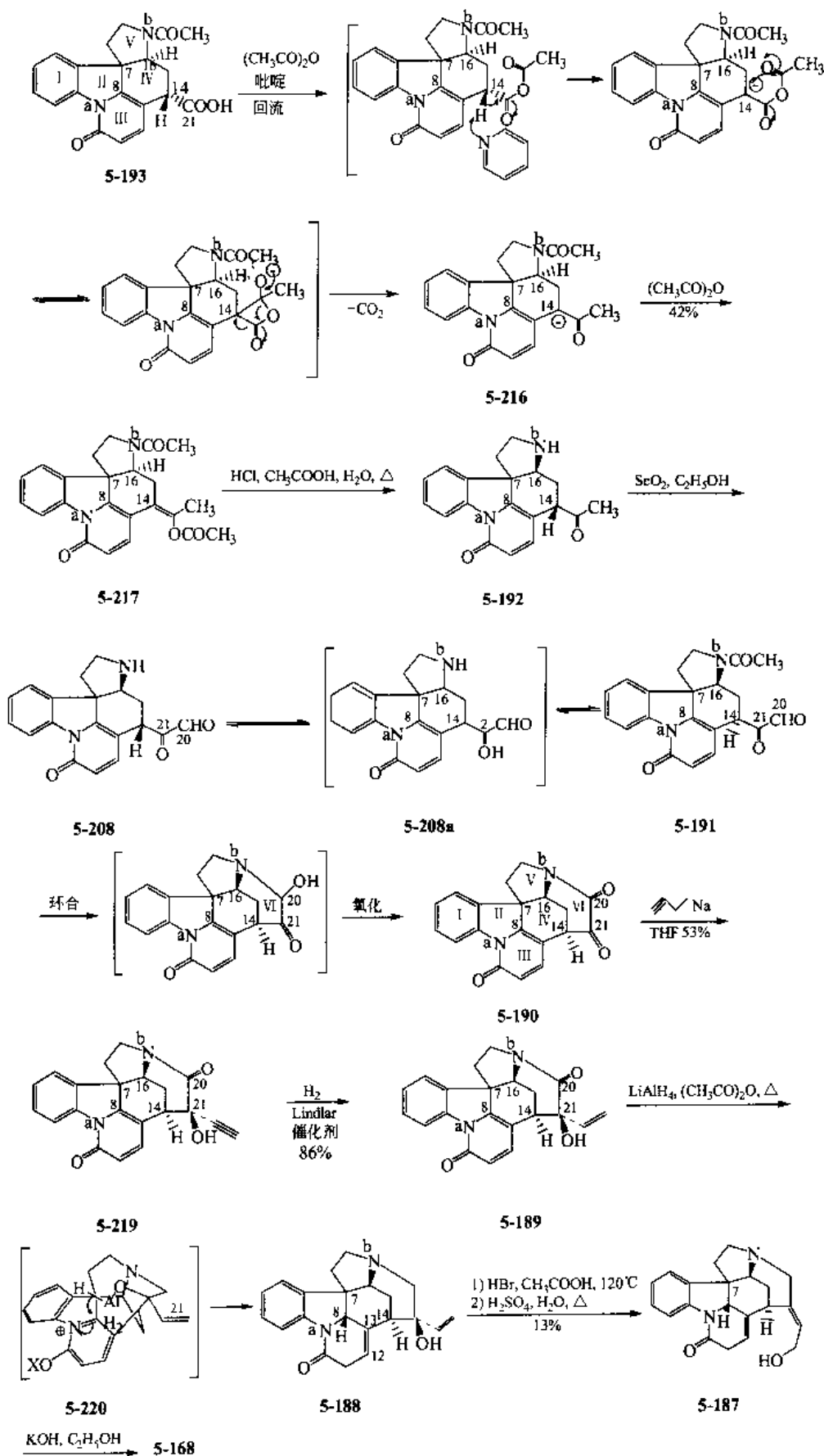


图 5-31 Woodward 法全合成 (-)-strychnine 路线

(2) Overman 法^[48] 逆合成分析见图 5-32, 全合成路线图见图 5-33。

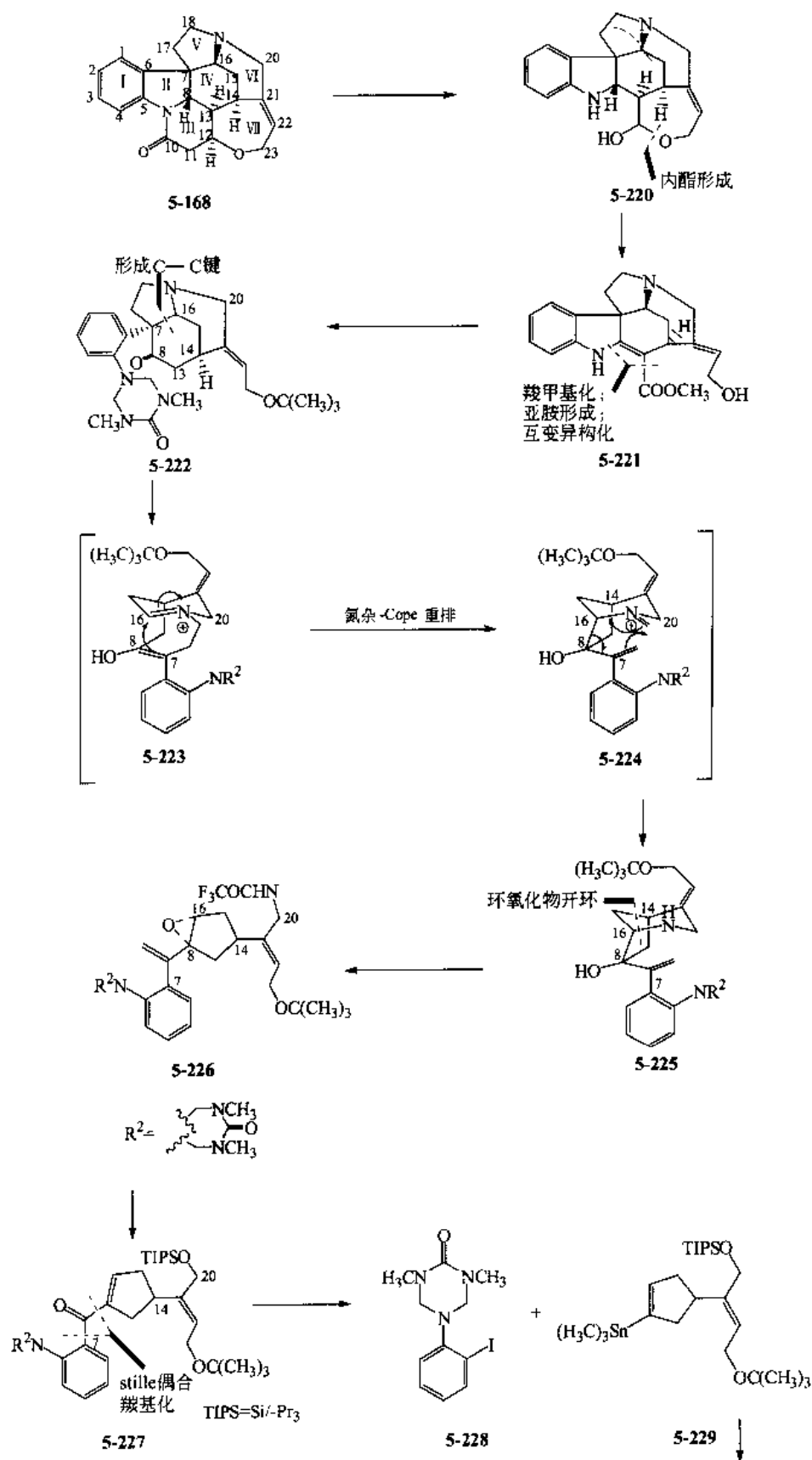


图 5-32

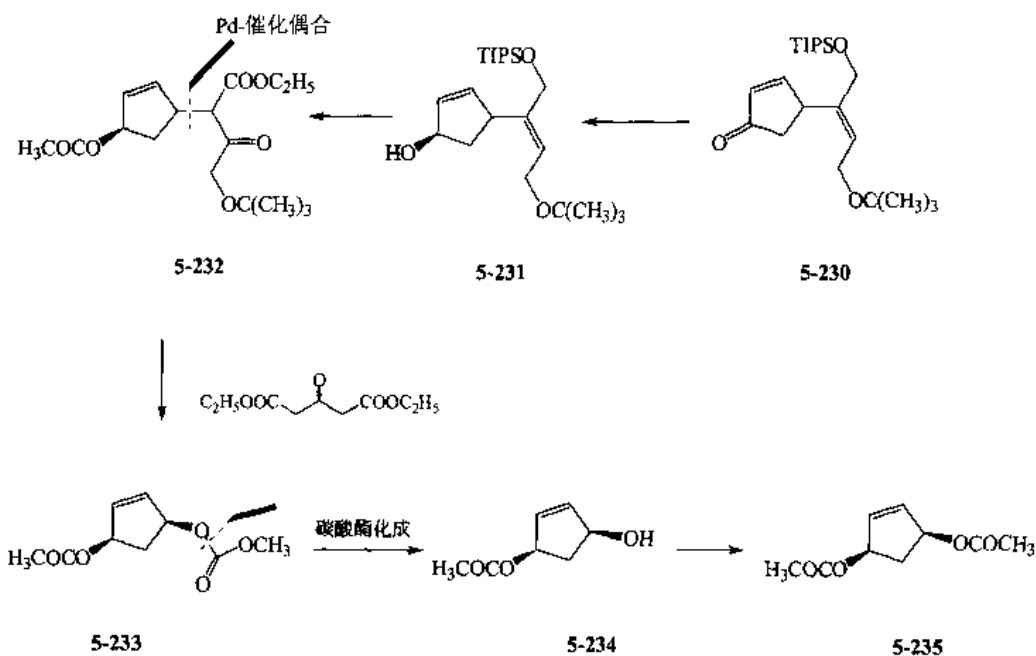


图 5-32 Overman 法合成土的宁的逆合成分析

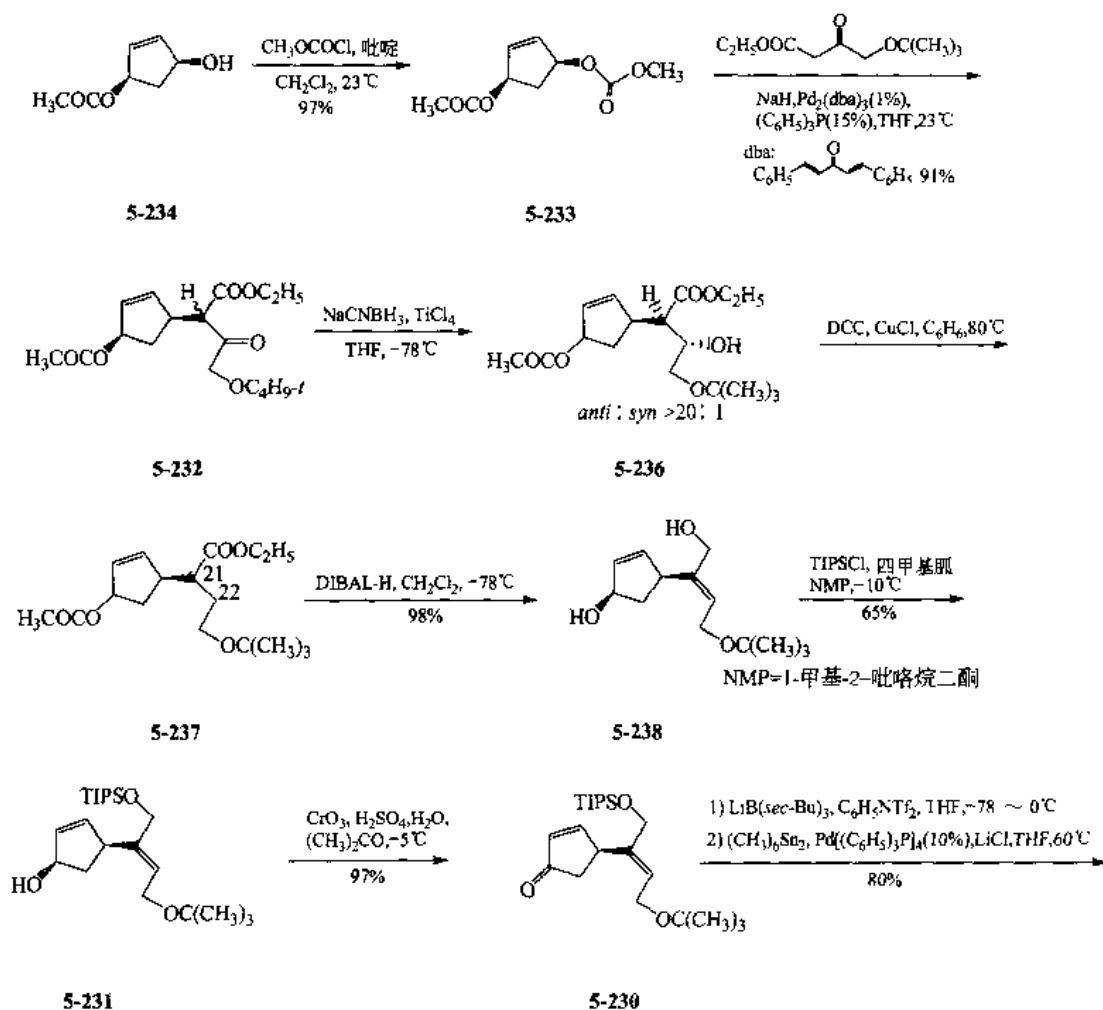
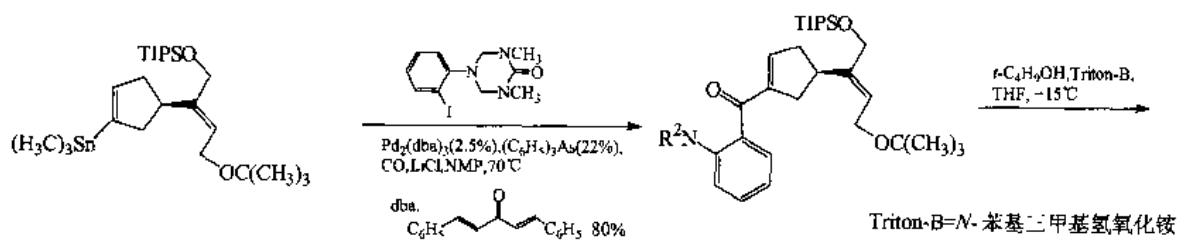
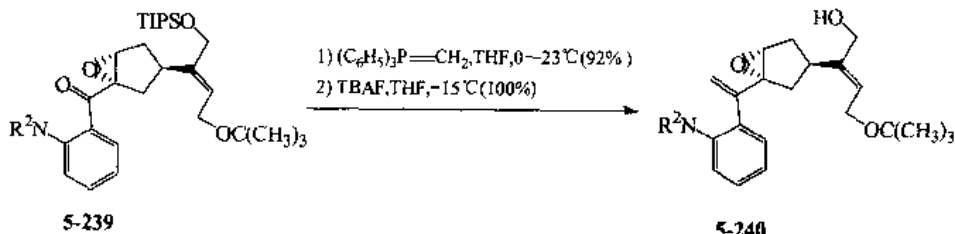


图 5-33



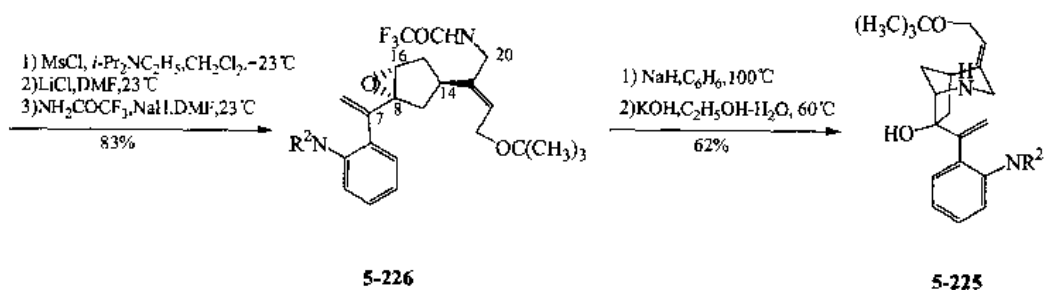
5-229

5-227



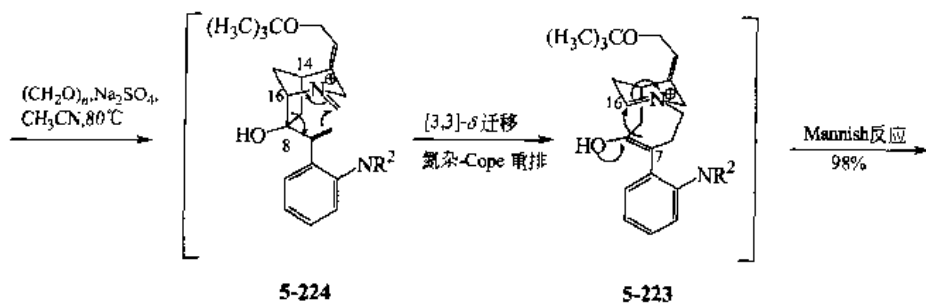
5-239

5-240



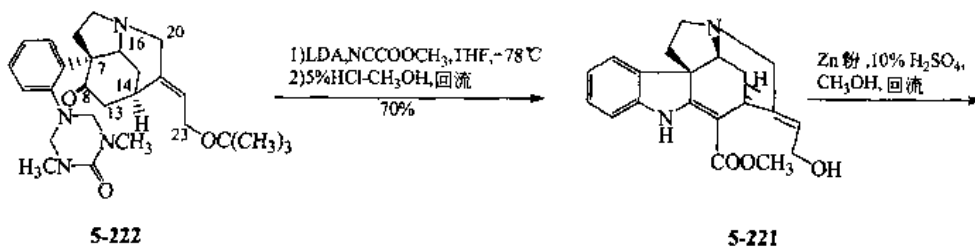
5-226

5-225



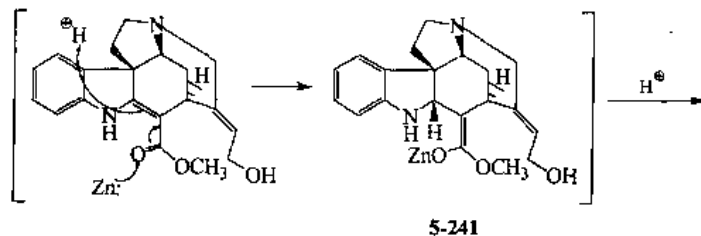
5-224

5-223



5-222

5-221



5-241

图 5-33

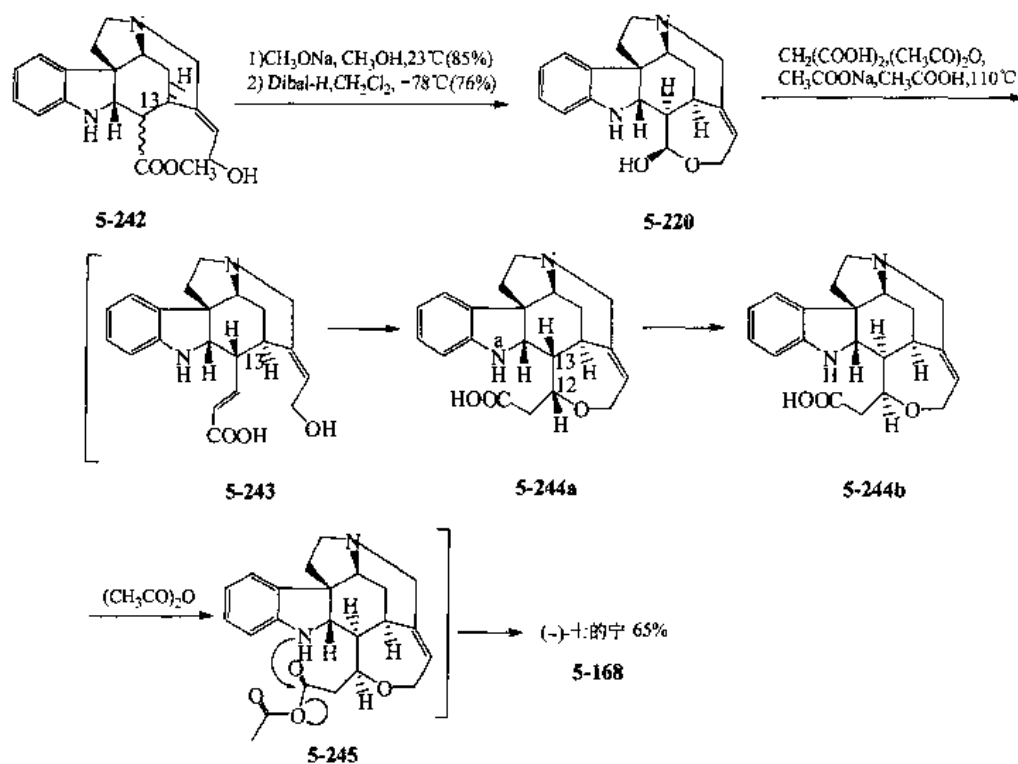
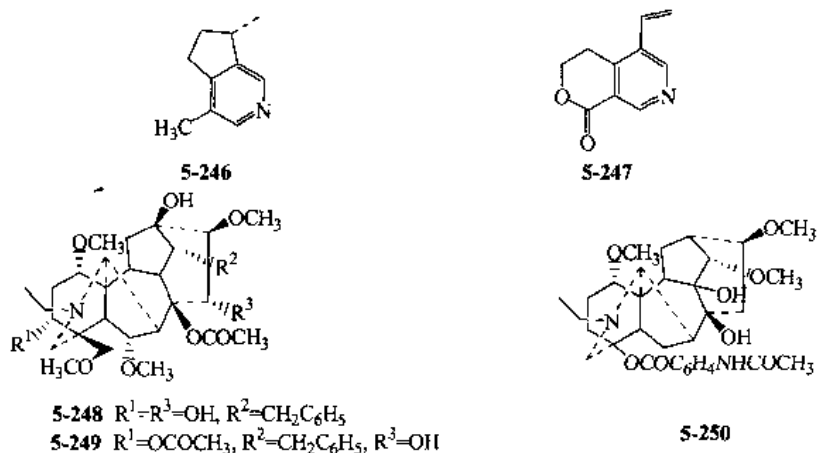


图 5-33 Overman 法全合成 (-)-士的宁

第四节 萜类生物碱

一、萜类生物碱结构及重要天然化合物

萜类生物碱是指来源于萜类的生物碱，不是通过氨基酸途径合成的，包括单萜生物碱 (monoterpenoid alkaloids)，如猕猴桃碱 (actinidine, 5-246)；倍半萜生物碱 (sesquiterpenoid alkaloids)，如石斛碱 (dendrobine, 5-18)；二萜生物碱 (diterpenoid alkaloids)，如乌头碱 (aconitine, 5-248)；三萜生物碱 (triterpenoid alkaloids)。比较重要的有石斛碱 (dendrobine, 5-18)、猕猴桃碱 (actinidine, 5-246)、秦艽碱甲 (gentianine, 5-247)、乌头碱 (aconitine, 5-248)、3-乙酰乌头碱 (3-acetylaconine, 5-249)、高乌头碱 (lappaconitine A, 5-250) 等。



二、石斛碱全合成

石斛碱是中药石斛的重要活性成分之一，由于石斛栽培条件极为苛刻，资源十分有限，因此，石斛碱的全合成引起不少学者的兴趣。1972年 Yamada 等首先报道了石斛碱的全合成，见图 5-34；随后，Inubushi、Kende 两个研究小组报道了两种不同的合成方法，见图 5-35、图 5-36。Roush 在 1978 年报道了另外一种合成方法，见图 5-37。

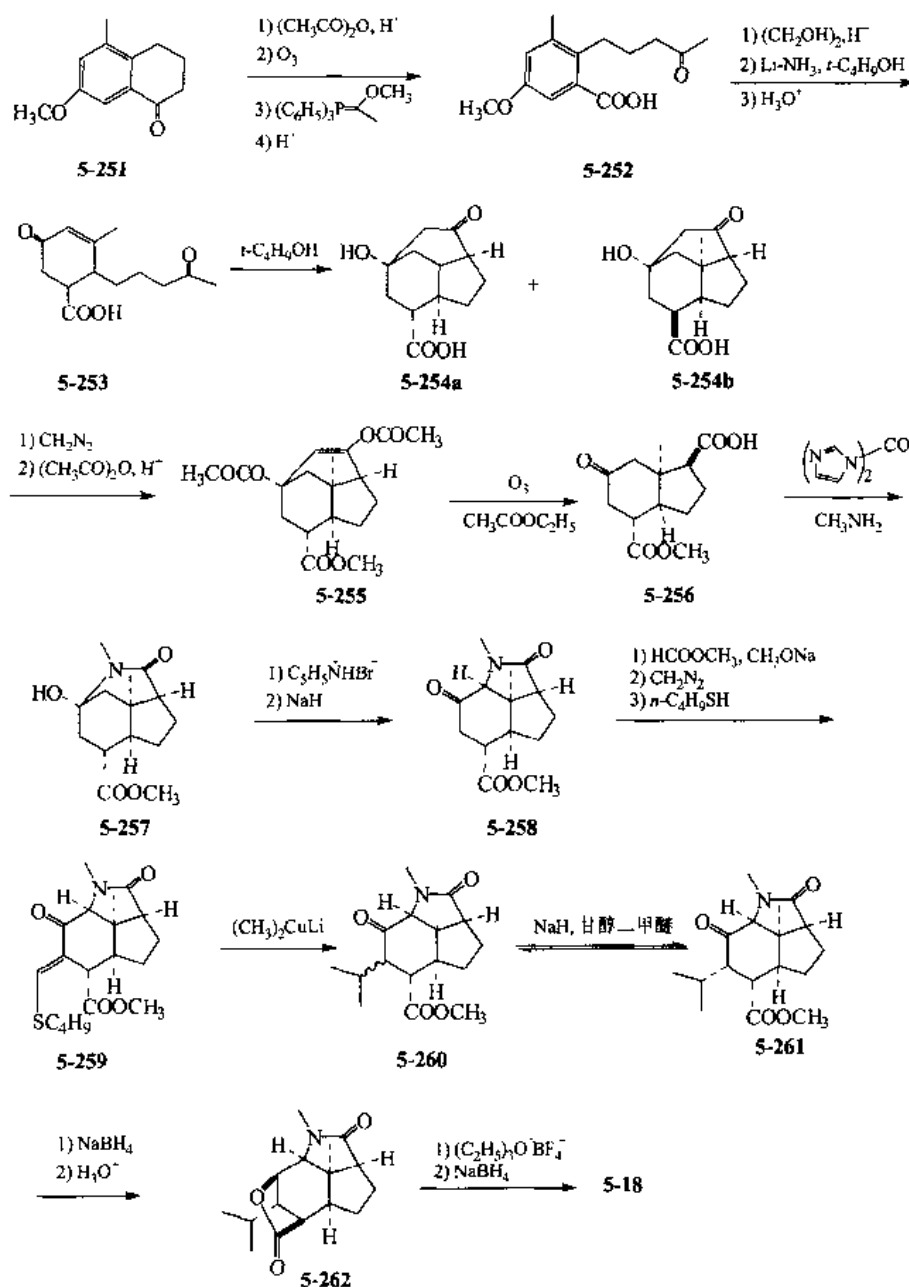


图 5-34 Yamada 法全合成 (±)-石斛碱

(1) Yamada 法^[49] 以 (5-251) 为起始原料，先合成二酮酸 (5-253)，再在叔丁醇钾作用下进行 Michael 加成、分子内醇醛缩合生成羧酸 (5-254a) 和 (5-254b)，分离后，(5-254a) 经甲酯化后，与乙酰反应生成烯醇乙酸酯 (5-255)，经臭氧氧化生成二羧酸单甲酯 (5-256)，此时，在分子中引入氮原子，得到甲酰胺 (5-257)。(5-257) 经溴代、氢化钠作用下生成 (5-258)，

该步反应具有区域立体选择性，为该合成方法的关键。中间体（5-259）在过量的二甲基铜锂作用下引入异丙基生成中间体（5-260），甘醇二甲醚与（5-261）达到平衡（1：1）。用硼氢化钠还原（5-261），再经酸水解、内酯化得（5-262）。最后，经 Borch's 法合成外消旋石斛碱（图 5-34）。

（2）Inubushi 法^[50] 该方法首先以烯二酮（5-263）为原料，立体专一地还原得到烯酮磷酸酯（5-264），在二甲基亚砶中与氰化物反应，得到构象不变的氰基烯酮（5-265）。双键加氢还原后，经溴代、脱溴化氢，在分子中引入双键，得到一对异构体（5-267a）和（5-267b）产物（1：3.5）。分离后，（5-267a）进一步反应得到（5-268a）和（5-268b）两种产物（3：1）。（5-268b）经胺化、格氏化反应得到（5-270），脱水后生成三种烯混合物（5-271），直接经 Prevost 羟基化、分离得到烯丙乙酸酯（5-272a）和（5-272b）。（5-272a）经碱水解、氧化生成烯酮（5-273），再经氰基化、分离得到（5-274c），水解后甲酯化得中间体（5-261），后面的合成路线同 Yamada 法（图 5-35）。

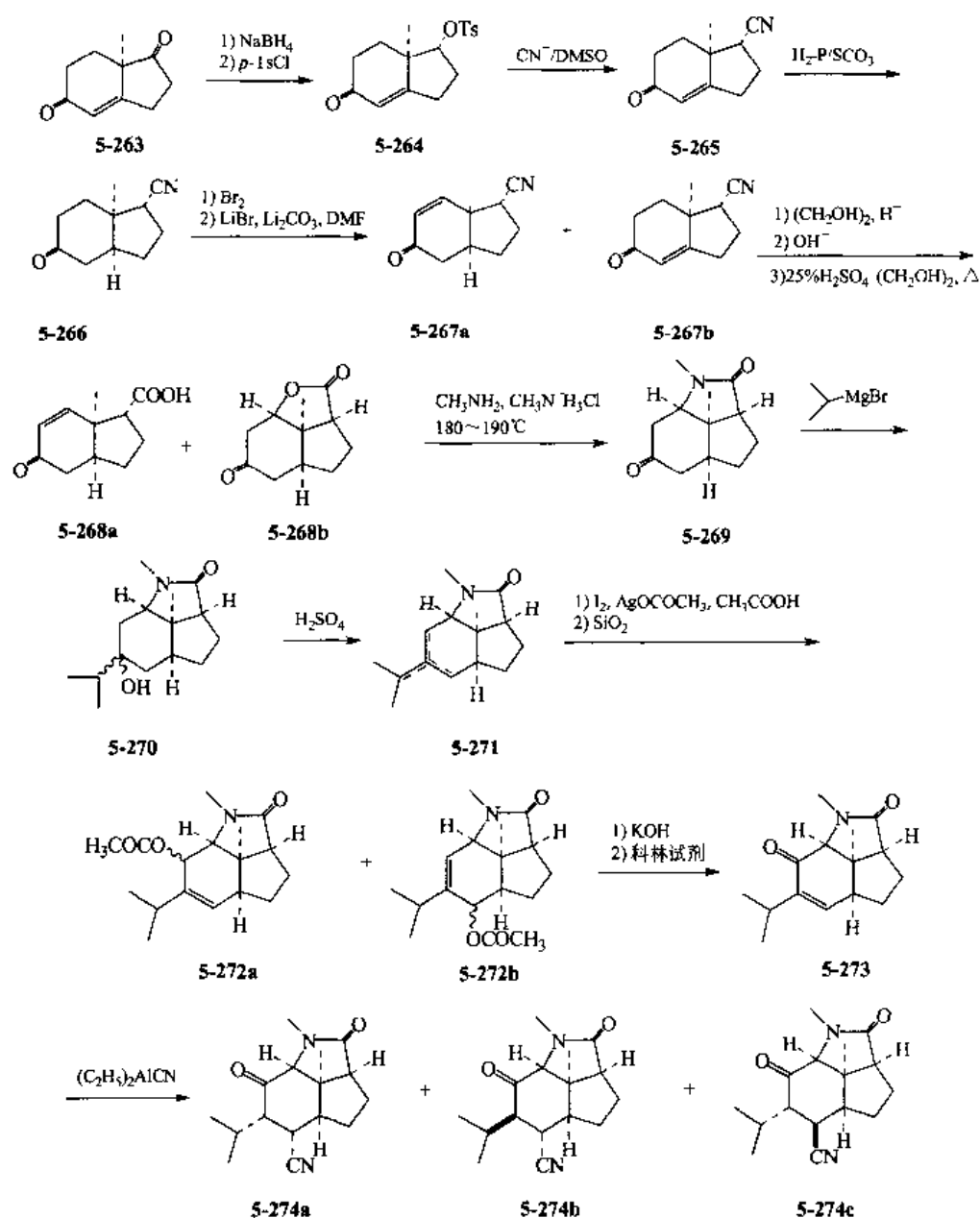


图 5-35

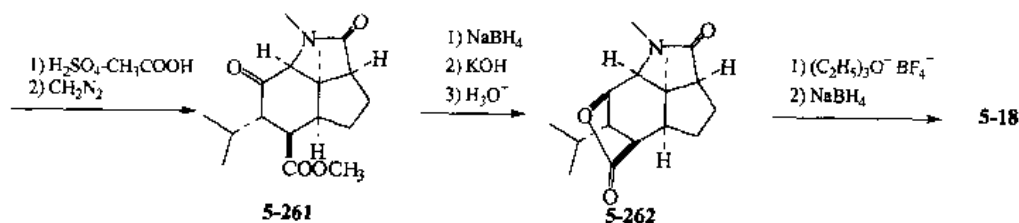


图 5-35 Inubushi 法全合成 (±)-石斛碱

(3) Kende 法^[51] 用苯酚三乙酸酯 (5-275) 为起始原料, 经皂化、氧化反应得羟基苯醌 (5-276), 通过 Diels-Alder 环加成得到 (5-277), 三步总收率 95%。(5-277) 经甲基化、环己烯氧化开裂成二醛, 缩合得到不饱和醛 (5-279a) 和 (5-279b) 两种产物 (1:1)。分离异构体 (5-279a), 经还原胺化得到 (5-280a) 和三环胺 (5-280b)。(5-280b) 经还原、甲氧基裂解、脱水得到烯酮化合物 (5-281), 乙烯基化得 (5-282), 用氧化钉裂解 (5-282) 的乙烯基、酯化后得到 (5-283), 在甲醇钠作用下, 制得 (5-284), 最后经硼氢化钠还原及酸水解、内酯化制得外消旋石斛碱 (图 5-36)。

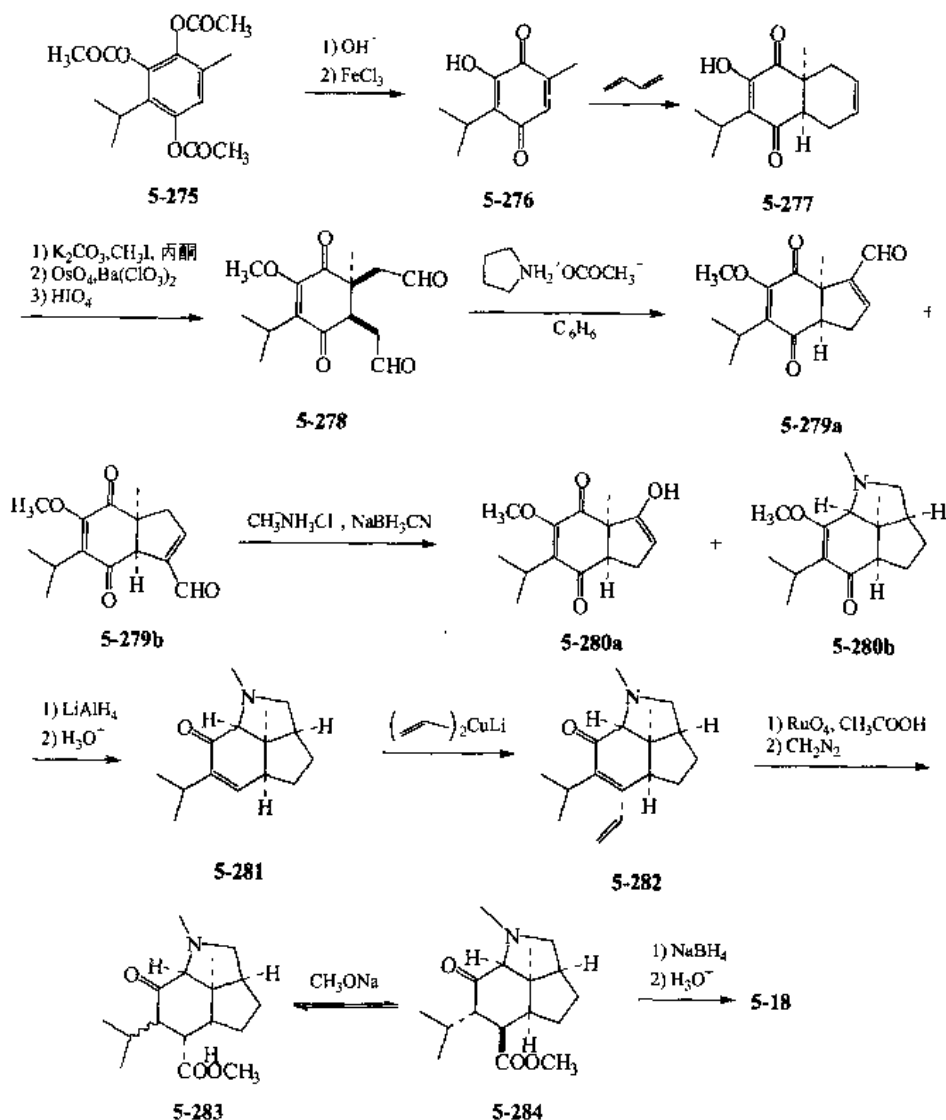


图 5-36 Kende 法全合成 (±)-石斛碱

(4) Roush 法^[52] 首先经过六步反应合成三烯酯 (5-289), 甲硅烷基化、Diels-Alder 环加成反应得异构体 (5-290a)、(5-290b)、(5-290c) 和 (5-290d), 分离后氧化, 产物在硅胶作用下异构化成稳定的顺式构型, 再甲酯化得 (5-292), 将 (5-292) 转化成氰化物 (5-293) 和 (5-294), 分离后, 水解成不饱和酸, 还原、甲胺化得产物 (5-297)。先保护甲氨基, 再用邻氯过氧苯甲酸使双键环氧化, 得产物 (5-298a) 和 (5-298b)。(5-298a) 脱保护得 (5-299), 经 Jones 试剂氧化成酮, 再经硼氢化钠还原, 在硅胶柱色谱分离过程中内酯化, 得到石斛碱 (图 5-37)。

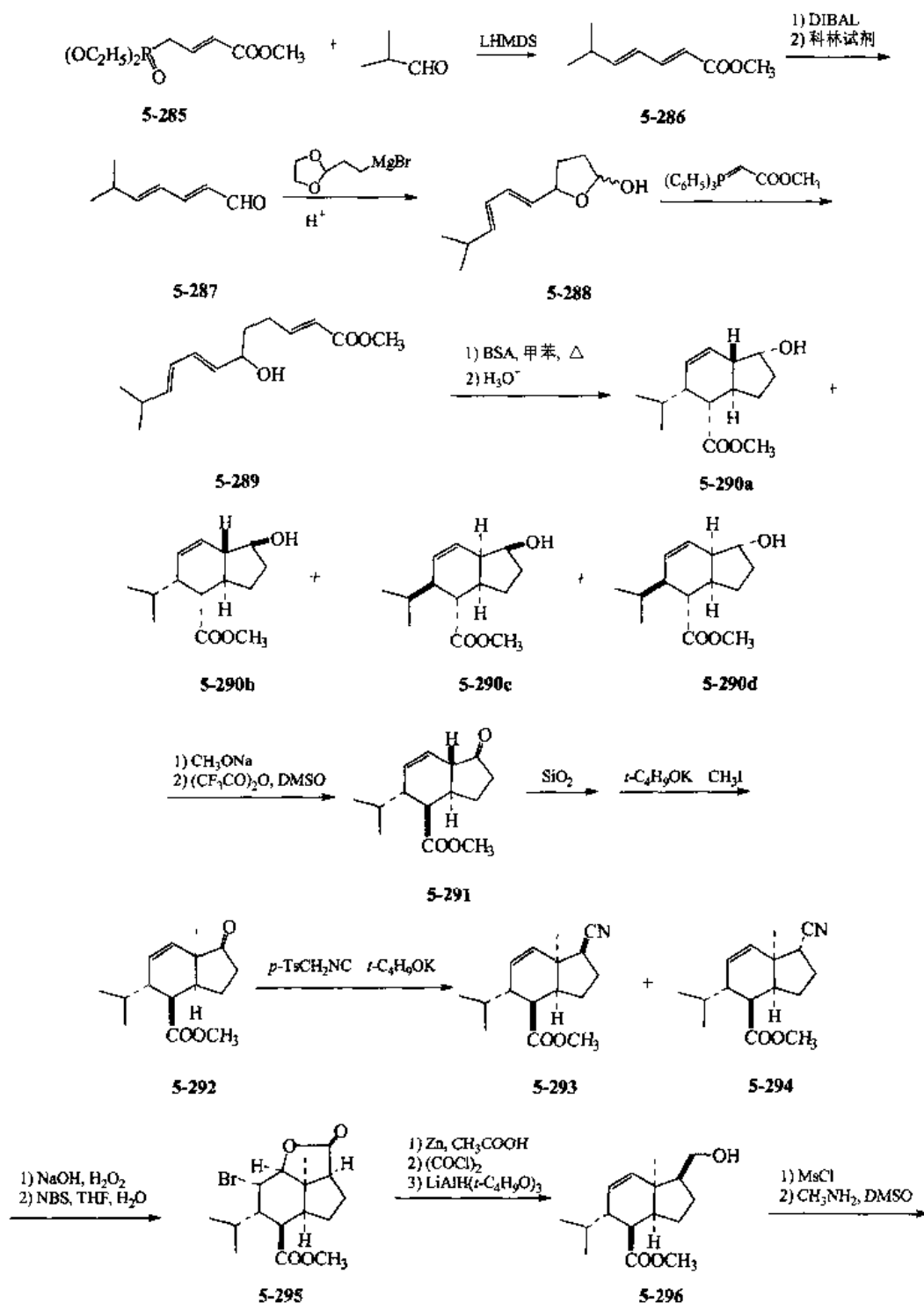


图 5-37

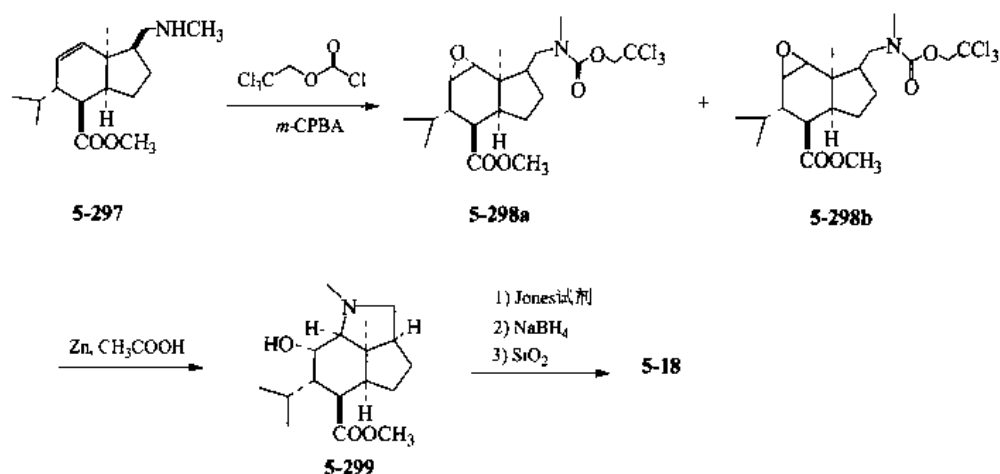


图 5-37 Roush 法全合成 (±)-石斛碱

以上四种合成方法中, Kende 法反应步骤最简单, 但总收率较低; Roush 法收率最高, 但合成路线较长; 而最不经济的方法是 Inubushi 法。

第五节 其他天然生物碱

一、其他重要的天然生物碱

近十几年来, 在戒毒、抗老年性痴呆、抗肿瘤、抗艾滋病等领域发现了一些有价值的天然生物碱, 由于天然来源有限, 这些成分及其类似物的全合成研究也成为热点。值得关注的有石杉碱甲 (5-4)、manzamine A (5-22)、epibatidine (5-300) 等。

1. 石杉碱甲 (huperzine A, 5-4)

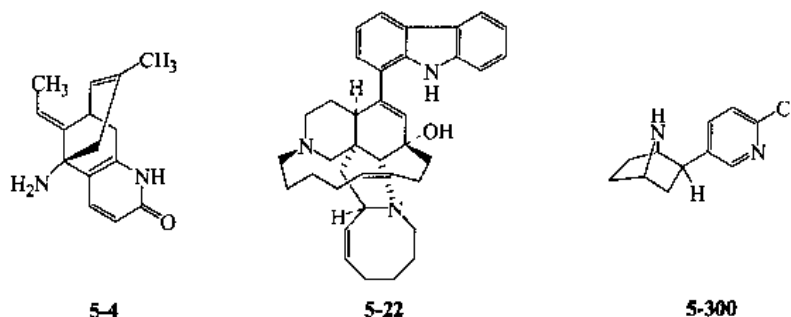
存在于石杉科蛇足石杉 (*Lycopodium serratum* Thunb)、藤石松 [*Lycopodiastrium casuarinoides* (Spring) Holub]、华南马尾松 [*Phlegmariurus fordii* (Baker) ching]、小接筋草 (*Lycopodium selago*) 中, 为一种高效乙酰胆碱酯酶抑制剂, 用于治疗老年性痴呆 (Alzheimer disease), 效果显著。

2. manzamine A (keramamine A, 5-22)

存在于 *Haliclona*、*Pellina* 等属海洋生物中, 具有显著的抗肿瘤和抗菌活性。

3. epibatidine (5-300)

Daly 于 1992 年从南美洲厄瓜多尔毒蛙 (*Epipedobates tricolor*) 中分离得到, 镇痛作用较吗啡强几百倍, 但其作用不能被纳洛酮翻转, 可能成为新型止痛药物的先导物 [36]。



二、石杉碱甲的全合成

下面介绍几种国内外学者报道的石杉碱甲的全合成方法。

(1) 1989 年我国学者钱立刚等^[53,54]首先报道了消旋石杉碱甲的全合成, 他们以乙酰乙酸乙酯为起始原料, 通过 β -酮酯(5-310)的 Michael-Aldol 反应形成三碳桥环化合物(5-311), 制成内双键化合物(5-313)后, 经 Wittig 反应、Curtius 反应等得到外消旋石杉碱甲(图 5-38)。

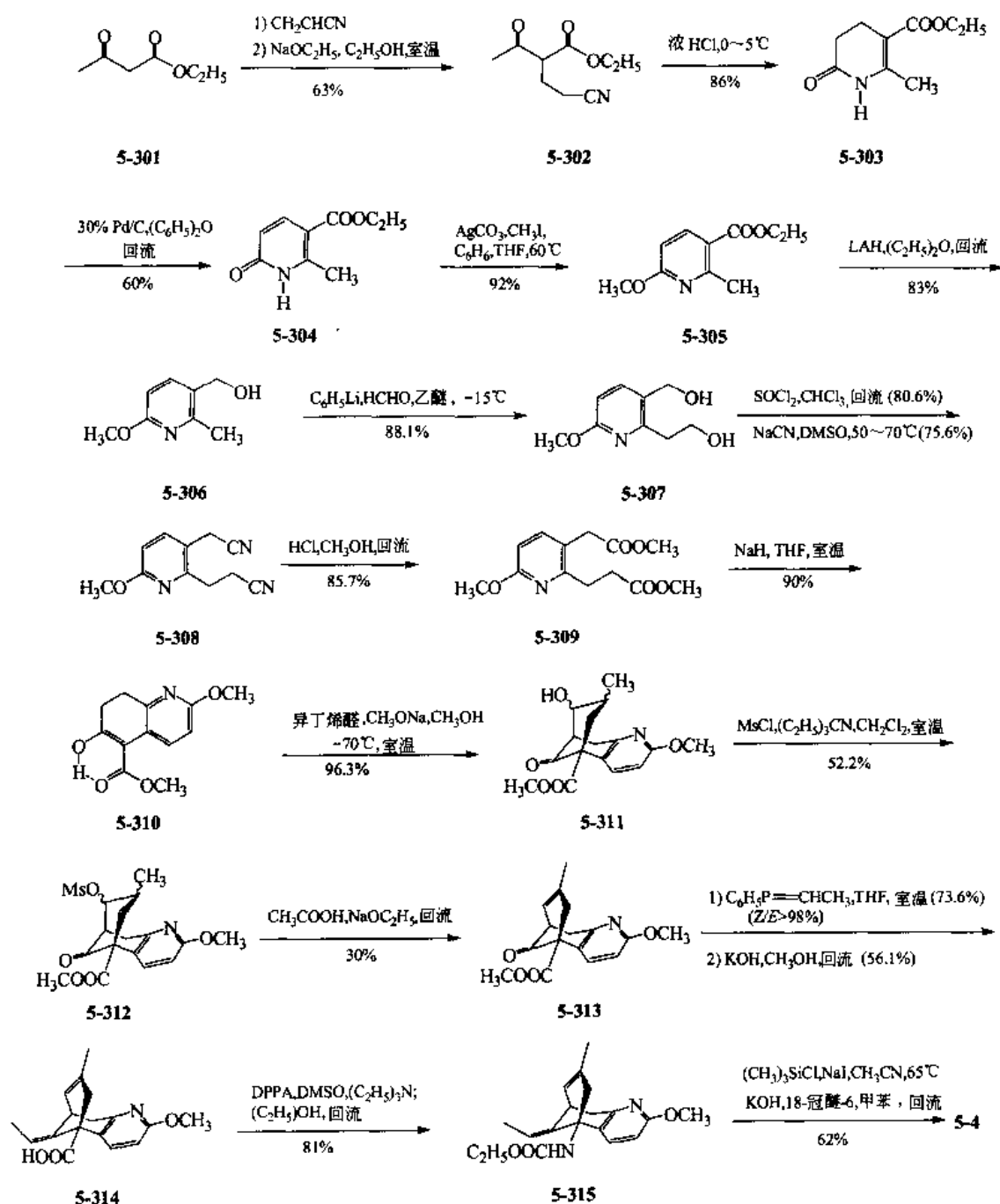


图 5-38 钱立刚等全合成 *dl*-石杉碱甲路线

(2) Kozikowski 等^[55]1989 年也报道了外消旋石杉碱甲全合成, 同样通过 β -酮酯的 Michael-Aldol 反应形成三碳桥环化合物, 经类似转化得到消旋产物, 但他们采用了不同的方法合成中

吡咯烷, C_6H_6 , p -TsOH (催化剂), 回流;
 丙烯酰胺, 二氧六环, 回流;
 H_2O , 二氧六环, 回流
 70%

5-316

5-317a

5-317b

KOH, $BnCl$, THF, 室温(100%);
 LDA, C_6H_5SeCl , THF, $-78^\circ C$;
 $NaIO_4$, $(C_2H_5)_3N$, CH_3OH , 回流(80%)

5-318

H_2 , $Pd(OH)_2/C$, CH_3COOH , 室温(80%);
 Ag_2CO_3 , CH_3I , $CHCl_3$, 室温(92%)

5-319

5% HCl , 丙酮, 回流(85%);
 KH , $(CH_3O)_2CO$, 回流(87%)

5-310

异丁烯醛
 TMG, CH_2Cl_2 , 室温
 93%

5-311

$MsCl$, $(C_2H_5)_3N$, DMAP,
 CH_2Cl_2 , 室温
 96%

5-312

CH_3COONa , CH_3COOH , $110^\circ C$

5-313

$(C_6H_5)_3P=CHCH_3$, THF,
 $0^\circ C$, 室温
 73%

5-320a

$E:Z=10:90$

C_6H_5SH , AIBN, $170^\circ C$
 100%

5-320b

$E:Z=90:10$

20% $NaOH$, THF, CH_3OH , 回流
 (78%由 E -型酯计算)

$SOCl_2$, 甲苯, $80^\circ C$;
 NaN_3 , $80^\circ C$; CH_3OH , 回流(80%)

5-321

$TMSI$, $CHCl_3$, 回流;
 CH_3OH , 回流
 92%

5-4

(3) Kozikowski^[56]1993 年报道以 β -酮酯 (5-310) 为底物在钨催化下与 2-亚甲基-1,3-丙二醇二乙酸酯反应得到三碳桥环化合物 (5-323), 后者经 Wittig 反应、Curtius 重排、脱保护基及环外双键区域选择性转位, 从而完成外消旋体的全合成 (图 5-40)。比用 Michael-Aldol 反应形成三碳桥环化合物的方法产率高。

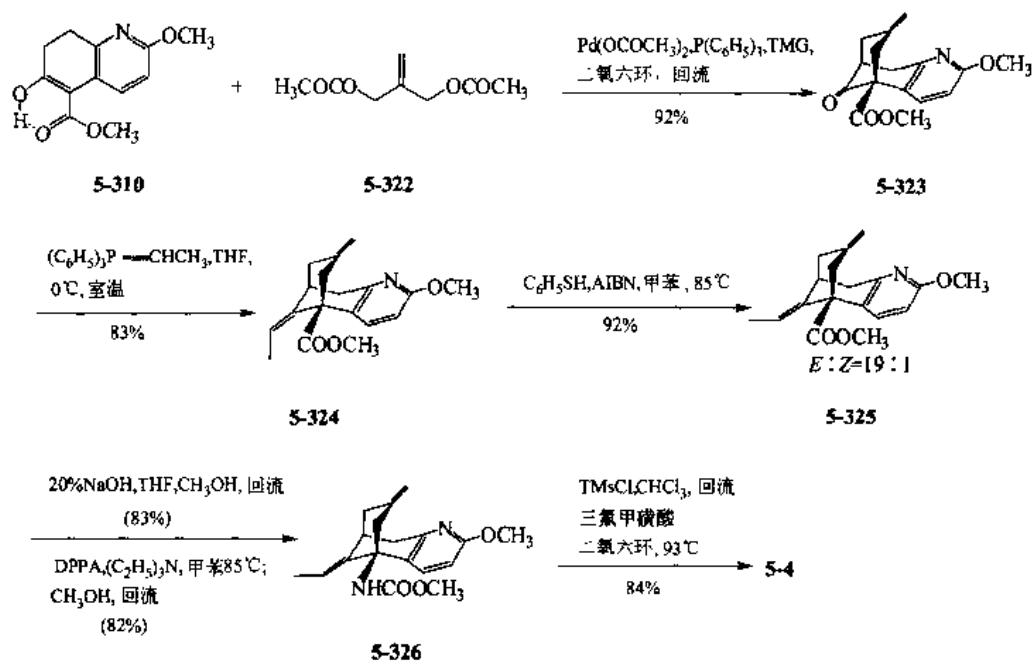


图 5-40 Kozikowski 法合成 *dl*-石杉碱甲

以上方法均需要经过 β -酮酯中间体 (5-310), 因此, 提高其产率很重要, Langlois 在 1997 年用下述方法 (图 5-41) 合成 β -酮酯^[57], 产率得到提高。

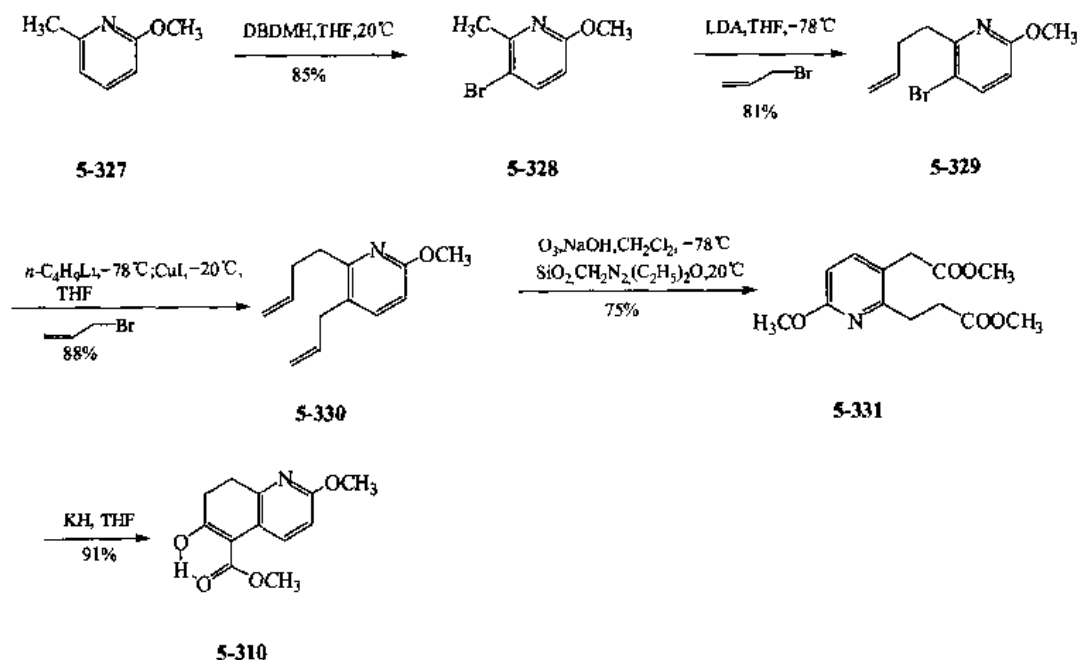


图 5-41 Langlois 法合成 β -酮酯

(4) 1991 年 Kozikowski^[58]首先报道了光学活性石杉碱甲全合成 (图 5-42); 1995 年陈卫平等^[59]报道了部分光学活性石杉碱甲的不对称合成 (图 5-43)。中科院上海药物所白东鲁通过钨催化剂, 磷化氢基二茂铁为手性剂, 得到 80%~90% e.e. 的中间体 (5-340), 从而使光学活性 (-)-石杉碱甲的产率达到 40% 左右^[60]。

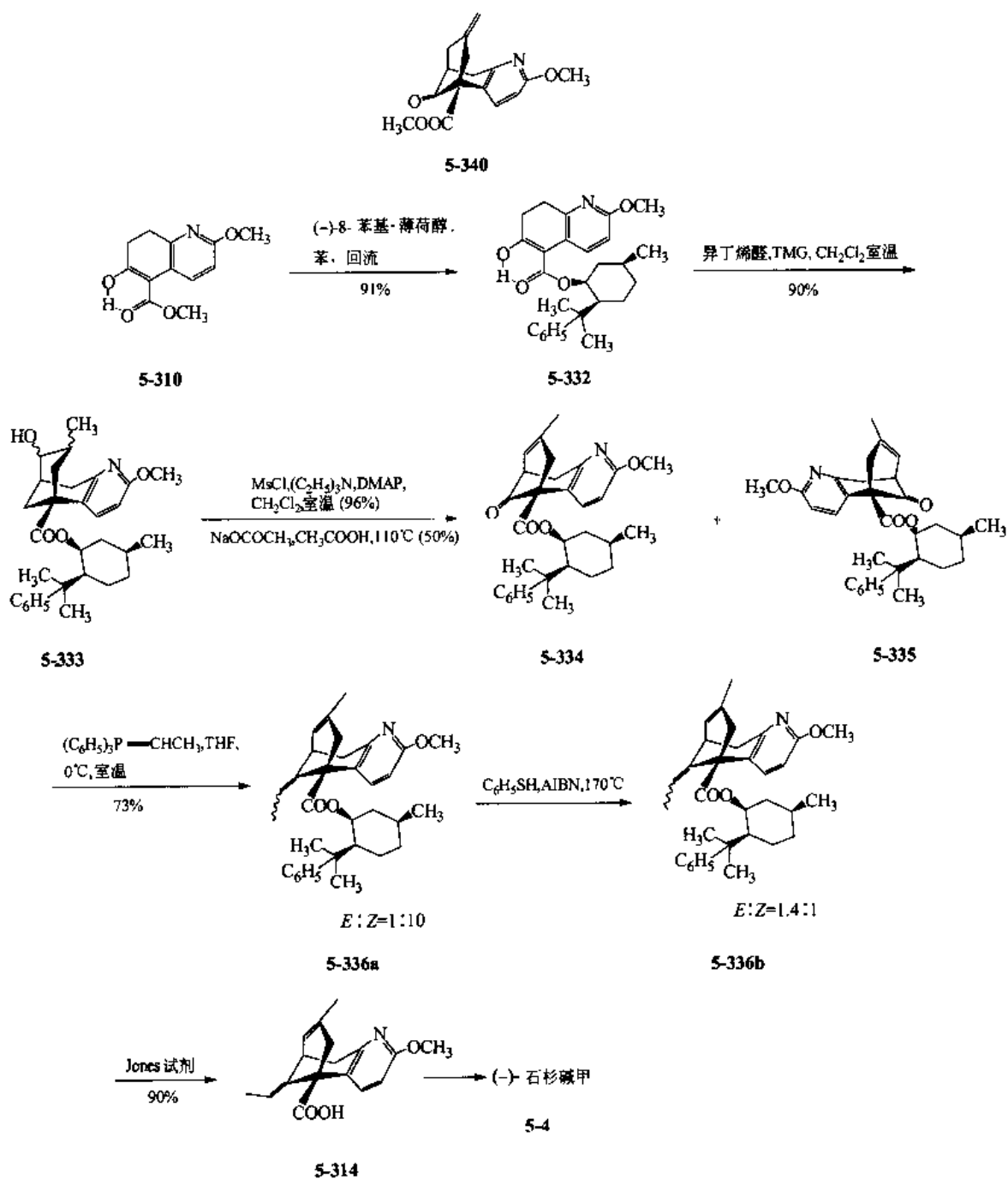


图 5-42 Kozikowski 合成 (-)-石杉碱甲

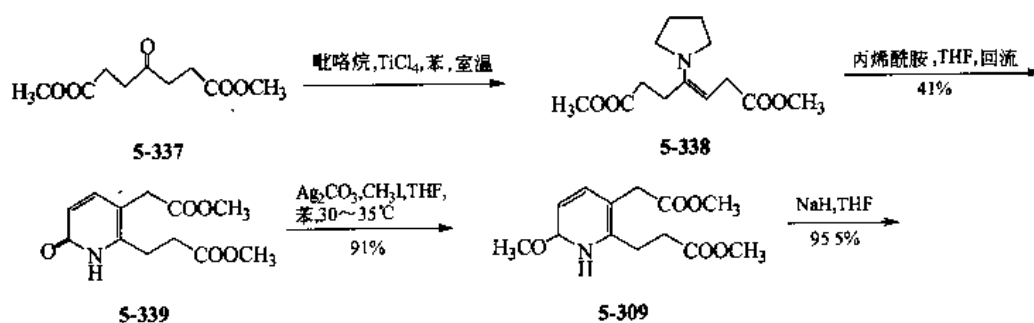


图 5-43

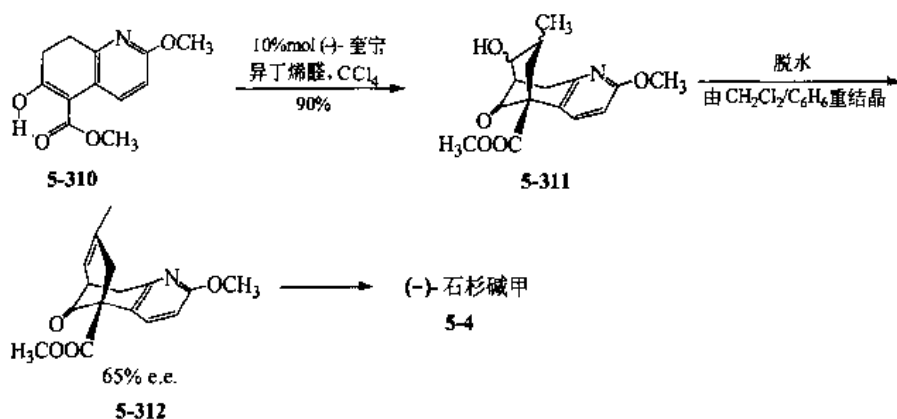
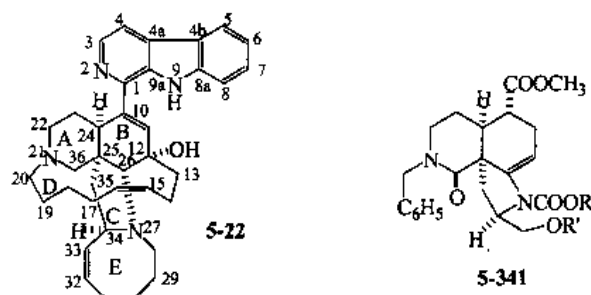


图 5-43 陈卫平等合成 (-)-石杉碱甲路线

三、manzamine A 的全合成

manzamine A (5-22) 是由 Higa 及其同事于 1986 年从海绵 (*Haliclona* sp.) 中分离出来的^[61], 之后, 在其他海绵中也分离得到该化合物, 目前已经发现了几十种结构相似的生物碱。



manzamine 型生物碱一般具有 β -carboline、吡咯并异喹啉环、吡辛因环、十三环结构单元, 大多数研究集中在首先构建 ABC 环中间体结构 (5-341)^[62-64], 然后构建十三环和吡辛因环, 最后与 β -carboline 对接, 完成目标化合物的全合成。Pandit 已经基本完成全合成工作, 逆合成分析方法见 (图 5-44): 由 L-丝氨酸 (5-347) 制备碘代氨基酸, 从而引入手性碳, 为 C_{34} 不对称中心及五元 C 环和八元 E 环的构建奠定基础, C_{13} 官能团为十三元环和八元环的构建做准备。A、B、C、D、E 五环构建见图 5-45, 并建立模型实现了与 β -carboline 连接 (图 5-46)。该合成方法首先以 L-丝氨酸为原料通过 7 步反应合成氨基和羟基保护的碘化物 (5-346), 再与叔丁基硫代乙酰乙酸酯反应, 得到 (5-348), 通过 Mannish 反应延长甲基侧链, 采用经典的 Hofmann 消除反应, 烯丙基 Michael 加成及分子内重排得到三烯化合物 (5-343), 在甲苯中, 130°C 反应得到三环产物 (5-342), 通过还原酯成羟甲基、保护羟基, 用氧化钨氧化环内双键、酸性条件下脱水, 得到 12 位为羰基的中间体 (5-350), 经格氏化反应在 12 位引入烯丁基侧链, 得到 (5-351)。(5-351) 在氮原子上氢解脱苄基保护后, 烷基化反应引入烯己基, 在钨催化剂作用下, 实现闭环, 得到十三环中间体 (5-353)。再经多步反应合成八元内酰胺环, 得到重要的五环中间体 (5-357)。

Brands^[65]、Winkler^[66]、Philip^[67]等在立体选择合成方面进行了尝试, 但与全合成尚有距离。Kasanah 报道了 8-hydroxymanzamine A 到 manzamine A 的生物转化^[68], 使生物法合成研究成为热点之一。

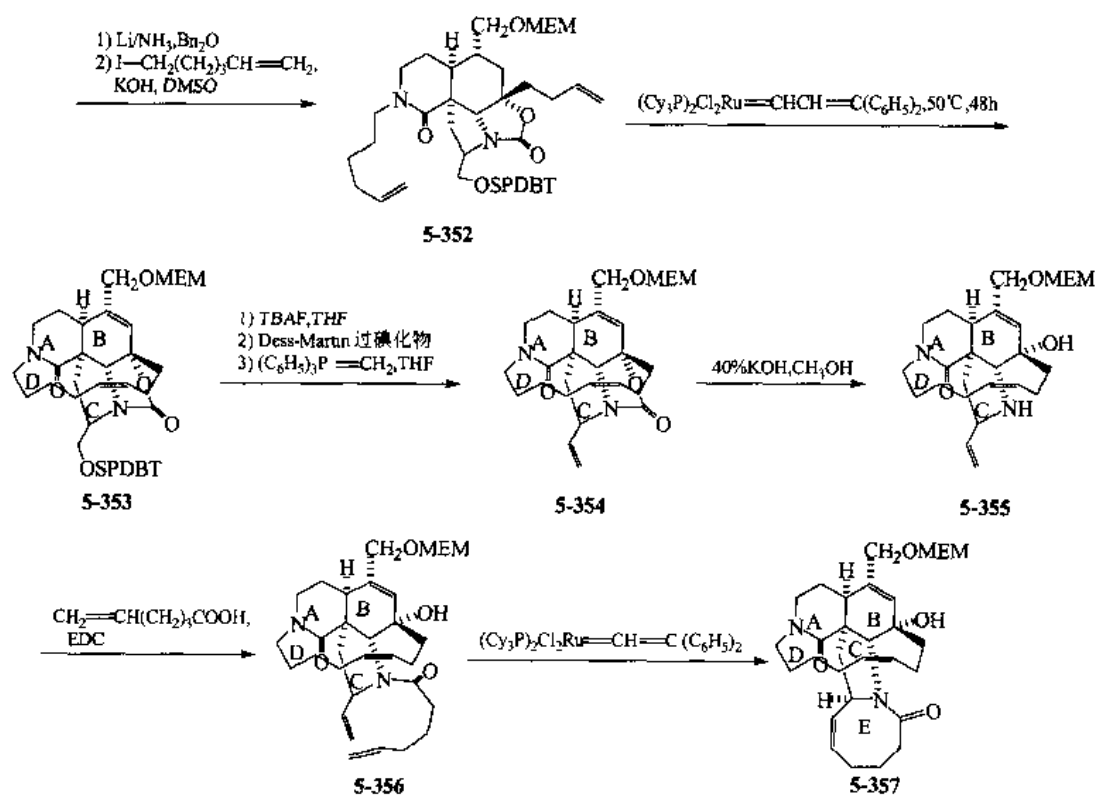


图 5-45 Pandit 法合成 A~E 五环中间体路线

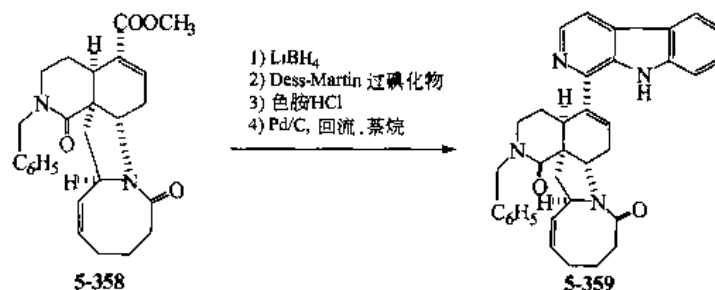


图 5-46 β -吲哚基乙胺与 A~D 四环化合物偶合反应

(彭崇胜 编写)

参 考 文 献

- 1 林启寿. 中草药成分化学. 北京: 科学出版社, 1977
- 2 Wrigley S K, et al. Biodiversity New Leads for the Pharmaceutical and Agrochemical Industries. Cambridge UK: Published by The Royal Society of Chemistry, 2000. 114
- 3 Atta-ur-Rahman, Choudhary M Iqbal. New Trends in Natural Product Chemistry. Amsterdam: Harwood academic publishers, 1998. 15, 23
- 4 姚新生. 天然药物化学. 第三版. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 343
- 5 Craig L E, et al. J Am Chem Soc, 1948, 70: 2738
- 6 Späth E, et al. Burger Berichte, 1927, 60: 704
- 7 Pictet A, et al. Burger Berichte, 1910, 43: 2384
- 8 Mannich C, et al. Arch. Pharm, 1929, 267: 601
- 9 Nakada T, et al. J Pharm Soc Japan, 1944, 64: 74
- 10 DE 576532; 579277

- 11 Brossi A, et al. *Helv Chim Acta*, 1964, 47: 2089
- 12 Hendrickson J B, et al. *J Am Chem Soc*, 1970, 92: 5538
- 13 Kametani T, et al. *J Chem Soc (C)*, 1967, 530: 1968: 1302
- 14 Mclean S, et al. *Tetra Lett*, 1968, 2425
- 15 Mclean S, et al. *Can J Chem*, 1970, 48: 948
- 16 Kametani T, et al. *J Chem Soc (C)*, 1969, 2600
- 17 Bamberger E, et al. *Bereichte*, 1892, 25: 1141
- 18 Bailey A S, et al. *J Chem Soc*, 1956, 4535
- 19 Gabriel S, et al. *Berichte*, 1900, 33: 2630
- 20 Hinton I G, et al. *J Chem Soc*, 1959, 599
- 21 Gate M, et al. *J Am Chem Soc*, 1952, 74: 1109; 1956, 78: 1380
- 22 Elad D, et al. *J Am Chem Soc*, 1954, 76: 312
- 23 Elad D, et al. *J Chem Soc*, 1954, 3052
- 24 Battersby A R, et al. *J Chem Soc*, 1965, 3323
- 25 Barton D H R, et al. *Proc Chem Soc*, 1963, 203
- 26 Kametani T, et al. *J Chem Soc (C)*, 1969, 2030
- 27 Mulzer J, et al. *First Internal Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry*. Basel: 1997
- 28 徐任生. *天然产物化学*. 北京: 科学出版社, 1997. 143
- 29 Sato F, et al. *Proc Natl Acad Sci*, 2001, 98: 367
- 30 Woodward R B, et al. *J Am Chem Soc*, 1944, 66: 849; 1945, 67: 860
- 31 Stork G, et al. *J Am Chem Soc*, 1971, 93: 4074
- 32 Volkmann R, et al. *J Am Chem Soc*, 1971, 93: 5576
- 33 Boch M, et al. *Chem Ber*, 1972, 105: 2126
- 34 Wani M C, et al. *J Am Chem Soc*, 1972, 94: 3631
- 35 Tang C S, et al. *J Am Chem Soc*, 1975, 97: 159
- 36 Sugawara T, et al. *Chem Pharm Bull*, 1974, 22: 771
- 37 Kende A S, et al. *Tetra Lett*, 1973, 1307
- 38 Meyer A I, et al. *J Org Chem*, 1973, 38: 1974
- 39 Shamma M, et al. *Tetrahedron*, 1973, 29: 1949
- 40 Corey E J, et al. *J Org Chem*, 1975, 40: 2140
- 41 Walraven H G, et al. *Tetra Lett*, 1975, 4507
- 42 Bradley J C, et al. *J Org Chem*, 1976, 41: 699
- 43 上海第五制药厂等. *中国科学 (英文)*, 1978, 21: 87
- 44 Woodward R B, et al. *J Am Chem Soc*, 1956, 78: 2023, 2657
- 45 Woodward R B, et al. *Tetrahedron*, 1958, 2: 1
- 46 Woodward R B, et al. *J Am Chem Soc*, 1954, 76: 4749
- 47 Woodward R B, et al. *Tetrahedron*, 1963, 19: 247
- 48 Knight S K, et al. *J Am Chem Soc*, 1993, 115: 9293
- 49 Yamada K, et al. *J Am Chem Soc*, 1972, 94: 8278
- 50 Inubushi Y, et al. *Chem Pharm Bull*, 1974, 22: 349
- 51 Kende A S, et al. *J Am Chem Soc*, 1974, 96: 4332
- 52 Roush W R. *J Am Chem Soc*, 1978, 100: 3599
- 53 Qian L, et al. *Tetrahedron Lett*, 1989, 30: 2089
- 54 钱立刚等. *中国药物化学杂志*, 1989, 54: 991
- 55 Xia Y, et al. *J Am Chem Soc*, 1989, 111: 4116
- 56 Campiani G, et al. *J Org Chem*, 1993, 58: 7660
- 57 Chassaing G, et al. *Syn Commun*, 1997, 27: 61
- 58 Yamada F, et al. *J Am Chem Soc*, 1991, 113: 4695
- 59 陈卫平等. *中国药物化学杂志*, 1995, 5: 10
- 60 He X, et al. *Tetrahedron Asymmetry*, 2001, 12: 3213
- 61 Sakai R, et al. *J Am Chem Soc*, 1986, 108: 6404
- 62 Brands K M J, et al. *Tetrahedron*, 1991, 47: 2005

- 63 Nakagawa M, et al. Tetrahedron Lett,1993, 34: 4543
- 64 Martin S F, et al. Tetrahedron Lett,1994, 35: 691
- 65 Brands K M J, et al. Tetrahedron Lett ,1998, 39: 1677
- 66 Winkler D Jeffery, et al. Tetrahedron,1998, 54: 7045
- 67 Philip M, et al. Tetrahedron Lett ,2002, 43: 947
- 68 Kasana N, et al. Tetrahedron Lett,2003, 44: 1291

第六章 萜类化合物的全合成

第一节 概 述

萜类化合物 (terpenoids) 是一类极为重要的天然物质, 在自然界分布广泛, 主要存在于植物和海洋生物中, 具有十分重要的生理活性。根据分子结构中异戊二烯单位的多少, 萜类化合物可以分成单萜、倍半萜、二萜、二倍半萜、三萜、四萜和多聚萜等类型 (表 6-1)。每一类型萜类化合物根据其结构中是否成环, 可分成链状萜和环状萜。环状萜类又可分成单环、双环、多环和大环等类型。同时萜类化合物基本都是含氧衍生物, 结构中往往含有羟基、酮羰基、醛基、羧基、酯基、过氧桥、醚基等含氧官能团。很多情况下, 这些基团同时存在于一个萜类化合物结构中, 这些变化使得萜类化合物的结构十分复杂, 使化学合成萜类化合物难度很大, 十分具有挑战性。

表 6-1 萜类化合物

分 类	碳 原 子 数	$(C_5H_8)_n$	形 式
半萜	5	1	植物叶
单萜	10	2	挥发油
倍半萜	15	3	挥发油
二萜	20	4	树脂, 植物醇
二倍半萜	25	5	海绵, 昆虫代谢物
三萜	30	6	皂苷, 树脂
四萜	40	8	胡萝卜素
多聚萜	—	—	橡胶

作为药物研究的重要对象, 目前已发现的萜类化合物超过 20000 种。常用的药用植物如人参、甘草、薄荷、山道年、红豆杉、雷公藤、远志以及海洋藻类都含有具有生物活性的萜类化合物。部分萜类化合物如从红豆杉中提取和分离到的紫杉醇已被公认为抗妇科肿瘤的首选药物, 但由于其在自然界存在的量很小, 因此药物化学和有机合成化学的研究人员进行了大量的合成研究工作。

一、萜类的生物合成

萜类化合物的基本碳架具有五碳单位或重复的五碳单位的特征, 最早由 Wallach 于 1887 年归纳成“异戊二烯定则”。Ruzicka 在 1938 年进一步提出萜类的生物合成来源于具有活性的异戊二烯的生源前体。随后 Lynen 和 Folkers 先后证实萜类化合物的真正生源基本单元是甲戊二羟酸 (MVA), 并在体内转化成活性前体异戊烯焦磷酸酯 (IPP), 因此萜类的生物合成途径被称为甲戊二羟酸途径 (图 6-1)。生物活性前体 IPP 的异构化和重复地与其他生物活性前体缩合, 而且同时在不同的部位缩合, 由此形成了不同的萜类结构, 这些结构的不同部位进一步被酶修饰以及相互反应, 最终形成了具有生物活性的萜类化合物^[1,2]。

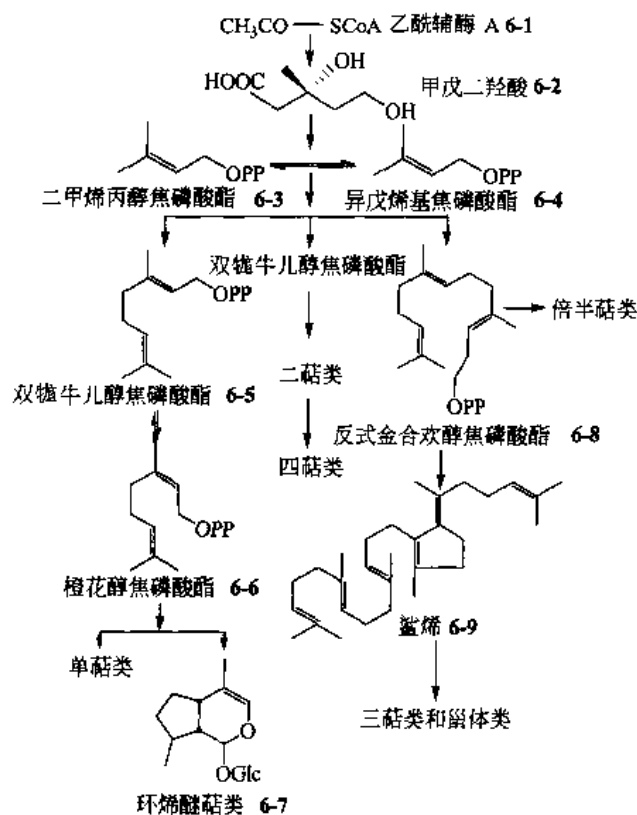


图 6-1 萜类化合物的生物合成

二、萜类的分类和结构特征

萜类的结构随异戊二烯单位的不同而呈现出不同的骨架结构（图6-2~图6-5）。不同的骨架结构之间的差异相当大，其化学合成的复杂性和难度也不相同。单萜类代表性化合物有月桂烯（6-10）、香叶醇（6-11）、橙花醛（6-12）、香茅醛（6-13）、*l*-薄荷醇（6-14）、异薄荷醇（6-15）、*d*-新薄荷醇（6-16）、*l*-新薄荷醇（6-17）、薄荷酮（6-18）、*l*-龙脑（6-19）、*d*-龙脑（6-20）、樟脑（6-21）、 π -氧化樟脑（6-22）、对氧化樟脑（6-23），如图6-2所示。倍半萜类的代表性化合物有桉醇（6-24）、对凹顶藻醇（6-25）、 α -山道年（6-26）、愈创木奥（6-27）、莪术醇（6-28）、香附可

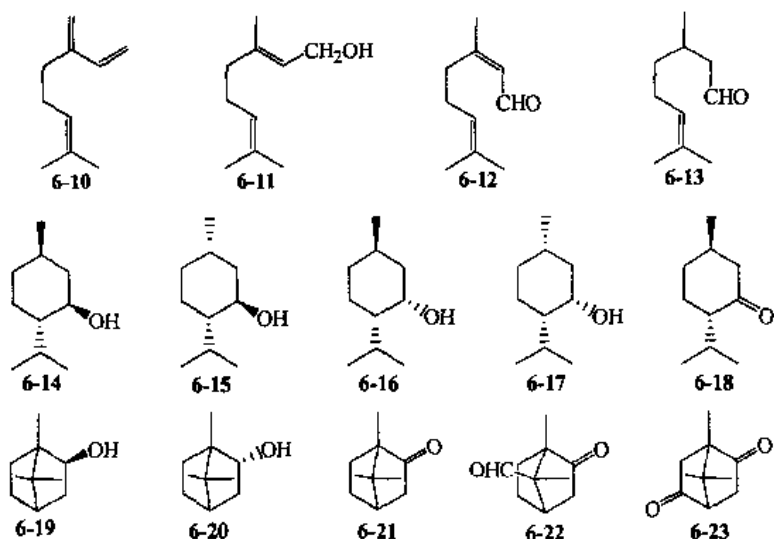


图 6-2 单萜类化合物

布酮 (6-29)、泽蓝氯内酯 (6-30)、石斛碱 (6-31)，如图 6-3 所示。二萜类的代表化合物有银杏内酯 A (6-32)、雷公藤甲素 (6-33)、甜甘菊 (6-34)、紫杉醇 (6-35)，如图 6-4 所示。三萜类、四萜类和多萜类的重要代表化合物有鲨烯 (6-9)、齐墩果烷 (6-36)、 β -胡萝卜素 (6-37)、杜仲胶 (6-38)，如图 6-5 所示。

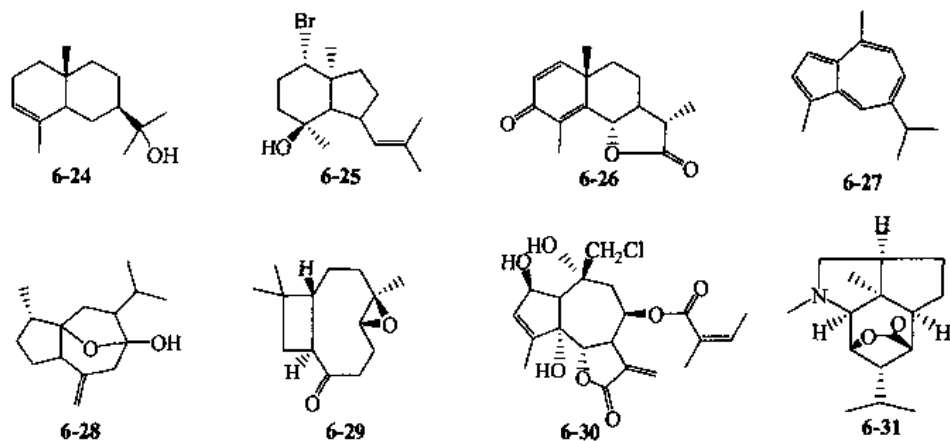


图 6-3 倍半萜类化合物

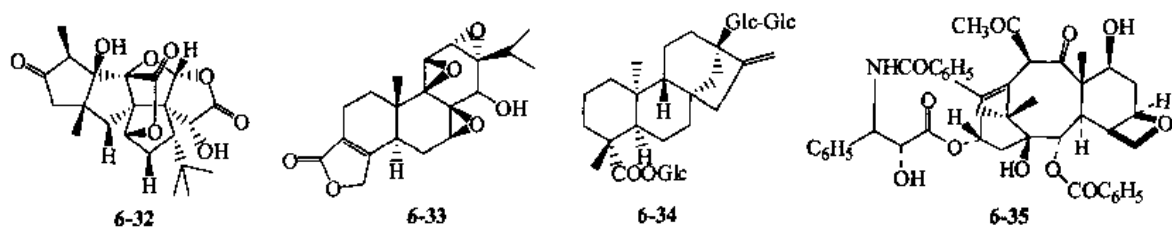


图 6-4 二萜类化合物

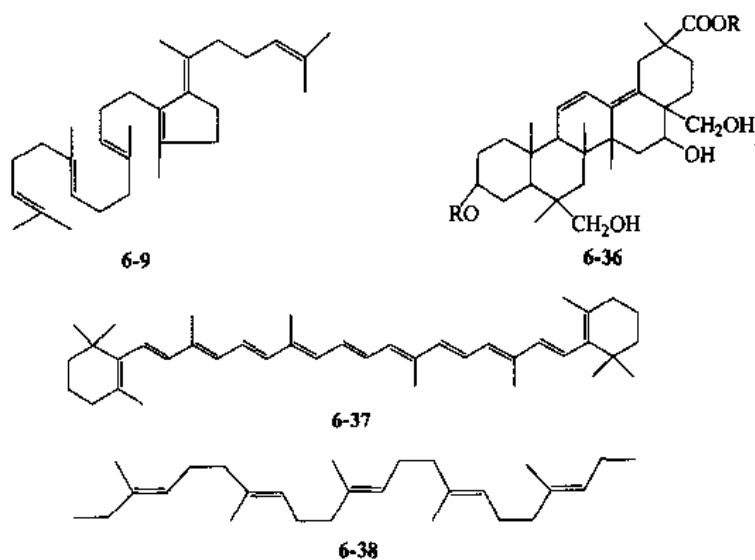


图 6-5 三萜类、四萜类和多萜类化合物

萜类化合物数目巨大，结构变化复杂，尤其单萜以上的萜类化合物的全合成是有机化学的一个重要领域。与已知的萜类化合物相比，目前已由化学全合成的萜类化合物仅占极小部分。大量的萜类化合物以及它们的衍生物尚无法由化学方法合成得到。萜类化合物具有的广泛的生物活性，尤其海洋生物中具有抗肿瘤等生物活性的萜类化合物的发现，为萜类化合物的全合成

研究注入新的动力^[3]。

第二节 单萜的合成和结构转化

单萜类化合物由含 10 个碳原子的 2 个异戊二烯单位构成。广泛分布于各类动植物和海洋生物中。这类化合物广泛应用于医药、化妆品和食品工业中，也是化学工业的重要原料。

单萜类化合物中常见的链状化合物如香叶醇、香叶醛，环状化合物如龙脑和樟脑等大量存在于天然产物中，主要从植物中提取得到。

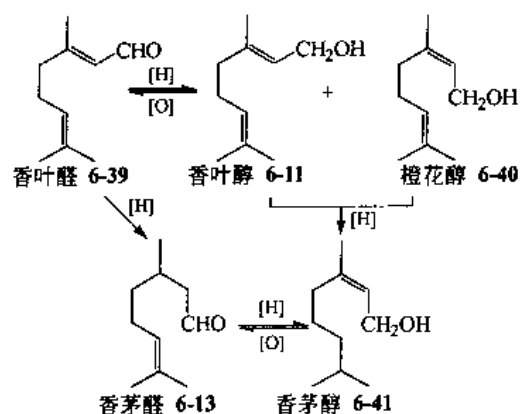


图 6-6 单萜类化合物的结构转化

一、单萜的结构转化

单萜化合物中不同的不饱和程度和氧化程度通常可以通过氧化或还原反应来实现。因此部分单萜化合物的结构可以互相转化。

柠檬醛是多种植物中的挥发油的主要成分。其反式即 α -柠檬醛又称香叶醛 (6-39)，在食品、医药和香料工业中具有广泛的应用价值。香叶醛含有不饱和双键和醛基。不同的还原方式可以选择性还原其醛基或不饱和双键。同时不同的氧化方法可以从香叶醛得到不同氧化状态的衍生物 (图 6-6)。

二、薄荷醇的全合成^[4,5]

薄荷醇 (6-14) 是广泛使用的单萜类化合物，其结构中含有三个手性中心。因此立体选择性合成薄荷醇是立体化学合成研究的重要领域。

1. 逆合成分析

薄荷醇 (6-14) 可由异胡薄荷醇 (6-42) 氢化而得，而异胡薄荷醇可通过 Lewis 酸催化香茅醛的羰基与烯基环合得到。香茅醛和异胡薄荷醇也是可以分离得到的天然产物。香茅醛可由烯胺 (6-43) 水解得到，烯胺结构则可以通过选择性重排二乙基牻牛儿基胺 (6-44) 的双键形成。月桂烯 (6-10) 与二乙胺的加成可以得到所需的二乙基牻牛儿基胺 (6-44)，如图 6-7 所示。

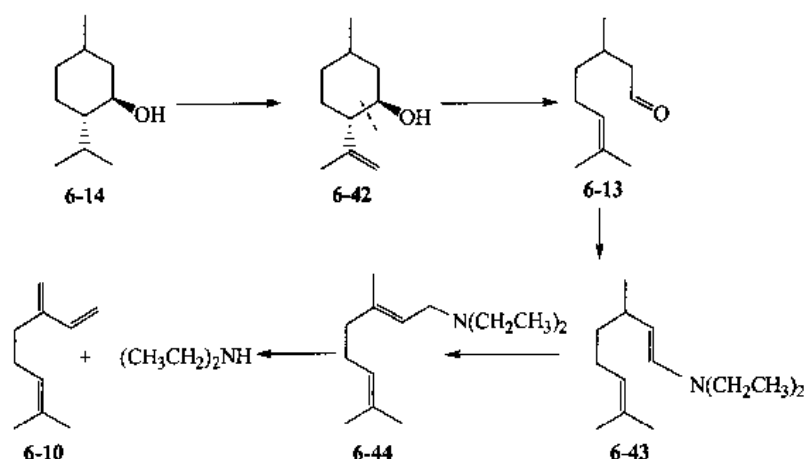


图 6-7 薄荷醇的逆合成

2. 全合成

Takasago 公司将非常易得的蒎烯 (6-45) 热裂解后形成月桂烯 (6-10), 并通过 Takabe 发现的正丁基锂催化的 1,3-二烯与仲胺的立体选择性生成丙烯胺的调聚反应 (telomerization), 与二乙胺反应形成二乙基牻牛儿基胺 (6-44)。一般推测在此反应过程中会形成锂离子与胺的 *N*-螯合中间体。

二乙基牻牛儿基胺 (6-44) 在 $[\text{Rh}[(S)\text{-BINAP}](\text{COD})]^+\text{ClO}_4^-$ 的催化下, 在 100°C 定量形成光学纯的重排异构体香茅醛二乙基烯胺 (6-43)。这是一步关键的不对称催化重排反应, 催化剂用量比在 1 : 8000 至 1 : 10000。类似的催化剂 $[\text{Rh}[(S)\text{-BINAP}](\text{CH}_3\text{OH})_2]^+\text{ClO}_4^-$ 和 $[\text{Rh}[(S)\text{-BINAP}](\text{THF})_2]^+\text{ClO}_4^-$ 具有相似的催化效率。由于此高效率的催化作用, 本反应极具工业价值, 利用此反应作为合成薄荷醇的关键技术, Takasago 公司年产 (-)-薄荷醇 1500t。*E* 型 (反式) 二乙基牻牛儿基胺 (6-44) 在 *S* 型催化剂作用下得到 *E* 型 (反式) 香茅醛二乙基烯胺 (6-43), 当 *E* 型 (顺式) 二乙基牻牛儿基胺反应时, 用 *R* 型催化剂也可得到 *E* 型 (反式) 产物, 因此这个催化重排具有很大的灵活性。在此催化条件下, 远端孤立双键不受影响。

香茅醛二乙基烯胺 (6-43) 在温和的酸处理下水解成 (*R*)-香茅醛 (6-13)。(*R*)-香茅醛在 Lewis 酸 ZnCl_2 或 ZnBr_2 的存在下环合生成异胡薄荷醇 (6-42), 反应的立体选择性超过 98%。研究表明, 反应的立体选择性受 C_3 甲基的立体取向控制, 反应中 C_3 甲基使 C_1 醛基和 $\Delta^{6,7}$ 双键都处于横向位置, 这使得反应具有很高的立体选择性。最后的双键催化氢化使异胡薄荷醇 (6-42) 生成 (-)-薄荷醇 (6-14), 如图 6-8 所示。

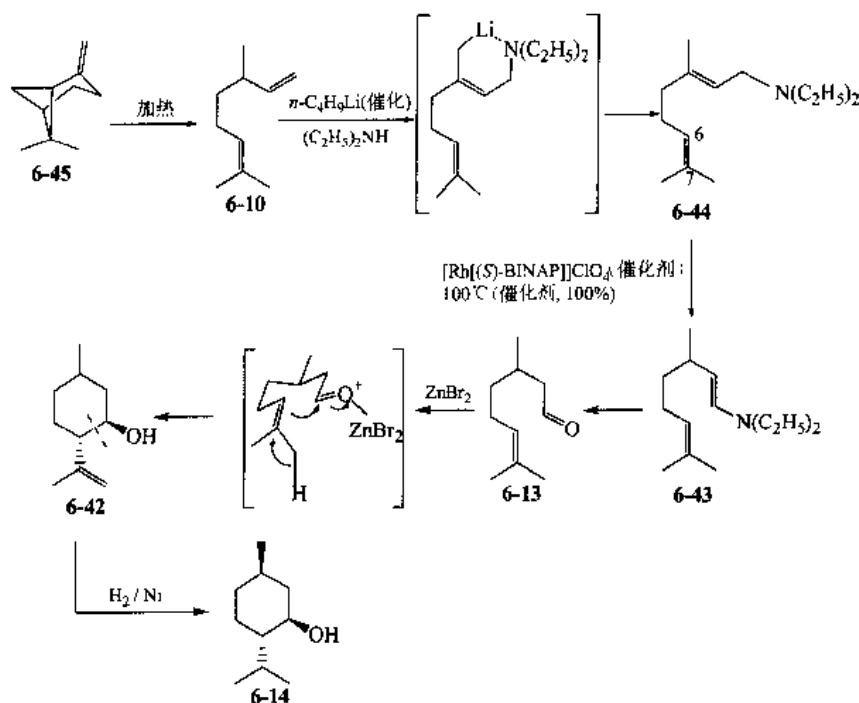


图 6-8 薄荷醇的全合成

第三节 倍半萜的合成

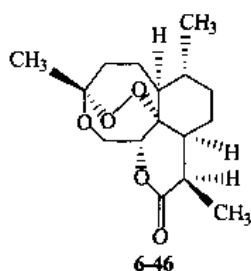
倍半萜化合物骨架含有 15 个碳原子, 生物合成基本上都是由前体物焦磷酸合欢酯 (farnesyl

pyrophosphate, FPP) 通过正碳离子重排、脱氧、加水、氧化等过程而形成。

随着碳原子数的增加, 倍半萜的骨架类型变得复杂, 迄今发现的骨架种类超过 200 种, 主要分为无环、单环、双环、三环、四环等型, 环上碳原子数由 5 个碳至 12 个碳不等, 因此其合成方法也变化很多。

一、青蒿素衍生物的合成^[6,7]

在倍半萜化合物中, 环状倍半萜化合物青蒿素 (qinghaosu、arteannuin、artemisinin, 6-46) 是迄今发现的极为有效的治疗恶性疟疾的药物, 世界各国的化学家进行了大量的化学合成青蒿素的研究工作。



青蒿素是含有少见的过氧桥的环状化合物, 其合成的主要焦点在于合成此七元环上的过氧桥。自从发现青蒿素的抗疟疾活性后, 大量的青蒿素衍生物被化学合成, 以期通过对青蒿素构效关系的研究找到更为有效的抗疟疾药物。

1. 逆合成分析

青蒿素的具有手性取代基和过氧桥的七元环的合成是青蒿素及其衍生物合成的主要研究方向。七元环和过氧桥可以通过过氧化化合物的重排得到。过氧化化合物可以通过光化学氧化烯烃得到 (图 6-9)。

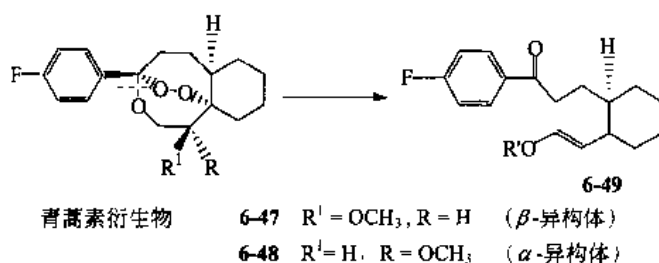


图 6-9 青蒿素衍生物的逆合成

2. 全合成

通过环己酮 (6-50) 与 *R*-(+)-2-吡咯烷基甲醇 (6-51) 在苯磺酸催化下的缩合, 制得具有手性结构的噁唑烷化合物 (6-52)。噁唑烷基进一步与二异丙基乙胺 (DIPEA) 及三甲基氯化硅反应, 可形成具有光学异构纯的烯胺 (6-53)。丙烯腈与烯胺 (6-53) 在苯中回流得到手性的氰基取代化合物 (6-54, 48% 收率, 90% e.e.)。化合物 (6-54) 上的羰基与 Wittig 试剂反应, 得到主要为顺式的烯醇醚 (6-55), 反应中形成少量反式几何异构体可方便地由柱层析去除, 氰基与对氟苯基锂反应得到关键中间体 (6-56)。用甲基蓝作为光敏剂在光催化下进行氧加成反应, 得到过氧中间体 (6-57), 在 TBDMSOTf 的作用下, 重排形成含过氧桥的七元环醚结构。最终产物有两种结构即 β -型 (6-47) 与 α -型 (6-48)。其中 β -型异构体收率为 25%, α -型异构体收率为 15%, 均为 85% e.e.。合成的青蒿素衍生物可进一步用于构效关系的研究 (图 6-10)。

二、性激素 periplanone B 的合成^[8]

倍半萜中有一些是昆虫的性激素, 昆虫性激素对昆虫的繁殖和行为控制具有重要的意义。1952 年从美国蟑螂中提取到异常强效的性激素 periplanone A 和 periplanone B。但是直到 1979 年由 Still 全合成出 periplanone B (6-59) 和其光学异构体 (6-75)、(6-78) 后, 其分子结构的

手性定位才最后解决。1984 年 Schreiber 采用[2+2]光环合加成反应的方法也合成了 periplanone B。

在合成大环化合物的研究中, 重排反应, 包括热力学重排和光化学重排反应, 如 Cope 重排和[2+2]光化学重排反应等, 都能够选择性地获得一定立体取向的碳骨架和在重排中选择性地形成新的手性取代基结构(图 6-11)。

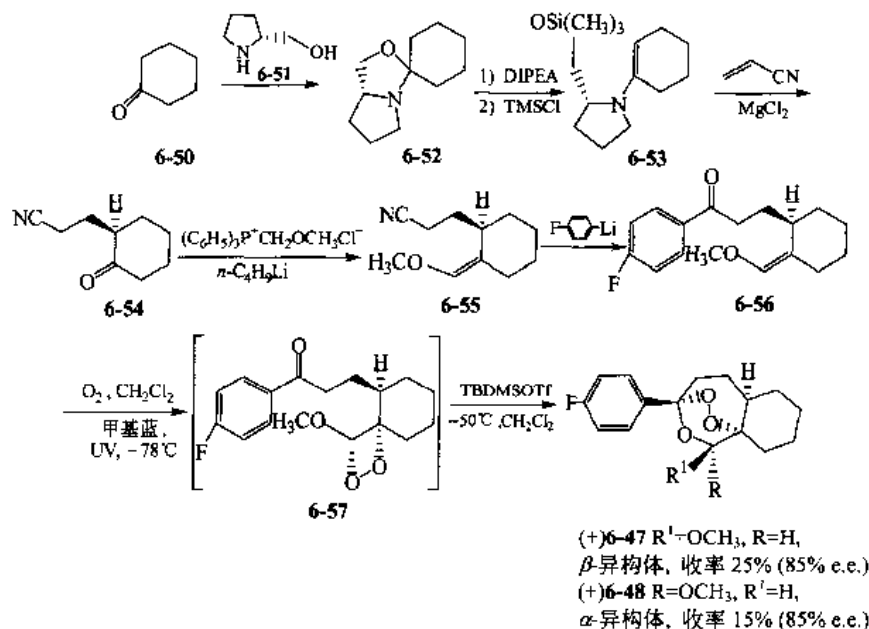


图 6-10 青蒿素衍生物的全合成

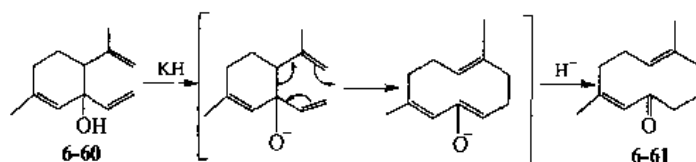


图 6-11 anionic oxy-Cope 重排

在 periplanone B 的全合成中, Still 和 Schreiber 都采用了 anionic oxy-Cope 重排来生成 periplanone B 的碳骨架。

1. 逆合成分析

在 Still 开始合成 periplanone B (6-59) 时, periplanone B 的确切立体化学结构尚未完全建立, 当时仅知道的是 periplanone B 的骨架结构、取代基和化学组成。因此在设计合成路线时, 必须考虑到合成所有立体异构体的要求。periplanone B 上的两个环氧结构可以通过环葵花二烯酮 (6-62) 上的双键的氧化反应和羰基烷基化缩合反应获得。而环葵花二烯酮 (6-62) 的十元环结构可以方便地通过 anionic oxy-Cope 重排形成(图 6-12)。环葵花二烯酮 (6-62) 是一个多面手, 可以用于合成所有 periplanone B 的手性异构体。

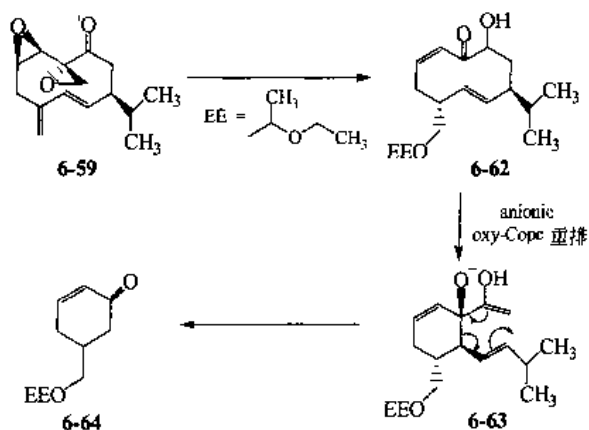


图 6-12 periplanone B 的逆合成

2. 全合成

Still 合成 periplanone B 的方法首先用 5-羟甲基-环己烯酮的乙氧基乙醚 (EE, **6-64**), 在 LDA 的动力学反应条件下与巴豆醛反应得到醛醇缩合产物, 生产的醇羟基直接被醋酐酰化得到 (**6-65**)。环己烯酮 (**6-65**) 的共轭双键和酮羰基则由三甲基氢化锡与共轭双键进行加成, 生成的烯醇与三甲基氯化硅反应, 形成的 β -锡烷基硅烷基烯醇醚 (**6-66**) 是很好的共轭烯基酮的保护形式, 一般不与亲核试剂反应, 然而在 mCPBA 温和的氧化条件下, 可以恢复形成原来的共轭的烯基酮结构。化合物 (**6-66**) 上的丙烯醇的乙酸酯基与二甲基铜锂发生 S_N2 取代反应 (加成消除反应) 得到甲基加成和双键位移的侧链结构, 再用 mCPBA 处理可恢复得到原来的共轭烯基酮结构 (**6-67**)。随后, 化合物 (**6-67**) 与乙烯基锂的 1,2-羰基加成反应, 得到进行 anionic oxy-Cope 重排的前体 (**6-68**)。氧负离子的 Cope 重排在 KH 和 18-冠醚-6 的作用下, 在 70°C 条件下进行, 重排反应形成的烯醇氧负离子 (**6-69**) 与三烷基氯化硅反应形成三烷基硅醚 (**6-70**), 而化合物 (**6-70**) 上的烯醚的烯基则与 mCPBA 反应 (Rubottom 氧化反应) 形成环氧化合物 (**6-71**), 环氧化合物开环形成 α -羟基酮 [环葵烯二烯酮中间体 (**6-62**)], 从与乙烯基锂反应至形成这个关键中间体 (**6-62**) 五步总收率在 57%, 合成效率很高 (图 6-13)。

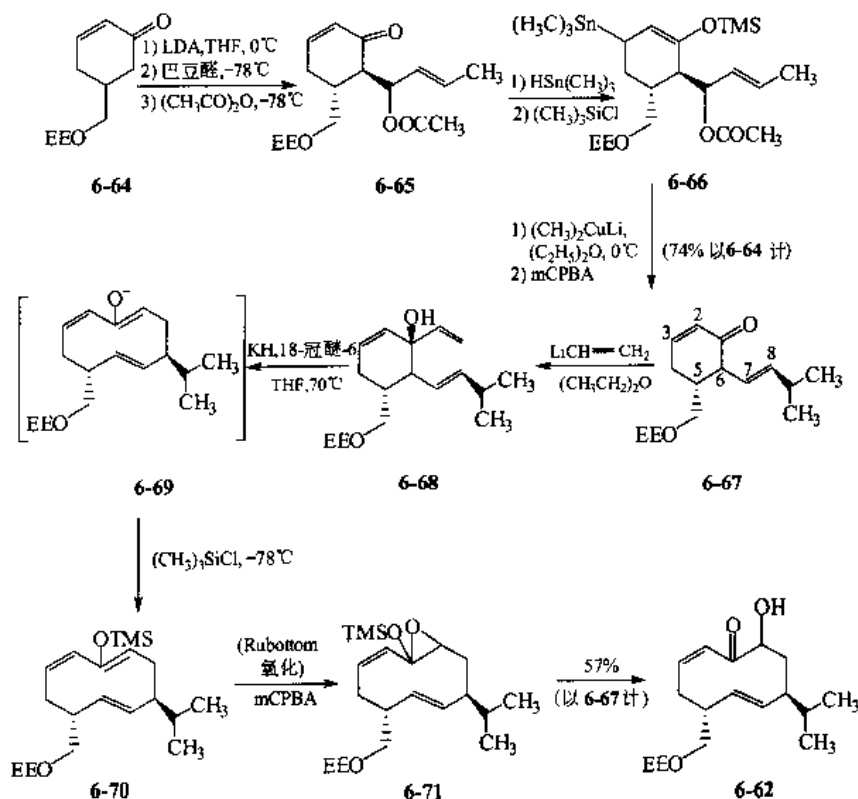


图 6-13 periplanone B 关键中间体的合成

关键中间体 α -羟基酮 (**6-62**) 的羟基与三烷基氯化硅反应形成三烷基硅醚 (**6-72**) 而被保护起来, 所形成的化合物构象 (图 6-14, **6-72a**) 使环上烯酮共轭双键被叔丁基过氧化物从环外部进攻得 *cis*-环氧基酮 (**6-73**)。得到的 *cis*-环氧基酮与前体有相似的立体构象, 使得其上面的羰基受到二甲基甲基硫从环外部的进攻得到几乎是惟一的立体构型的二环氧化合物 (**6-74**)。上述二步反应的收率分别是 66% 与 75%。化合物 (**6-74**) 在温和的酸性条件下去除 EE 保护基, 所得到的羟基与三丁基磷和硝基苯基硒脒反应生成硒基取代化合物, 然后在过氧化氢氧化下消

除形成双键。在氟离子作用下去除三烷基硅保护基, 经 Collins 氧化反应即得到 periplanone B 的一个立体异构体 (6-75)。该异构体的环上环氧基构型和环外环氧基构型与最终确定的天然的 periplanone B 相反 (图 6-14)。

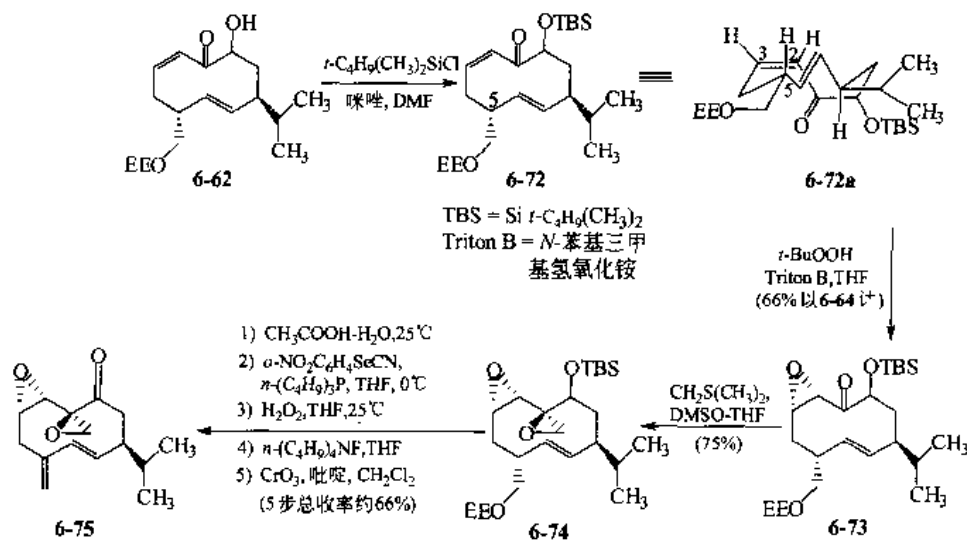


图 6-14 periplanone B 的立体异构体 (6-75) 的合成

同时从 *cis*-环氧基酮 (6-73) 出发, 环上羰基与格氏试剂反应可得到环外乙烯基 (6-76), 在与前面相类似的构象中, 该乙烯基受环外部叔丁基过氧化物氧化得到与天然 periplanone B 相同的环外环氧基构型 (6-77)。随后化合物 (6-77) 的羟基经氧化形成酮并用与上面相似的烷硒基化-氧化消除即得到 periplanone B 的另一个立体异构体 (6-78), 其环上的环氧基构型与天然的 periplanone B 相反 (图 6-15)。

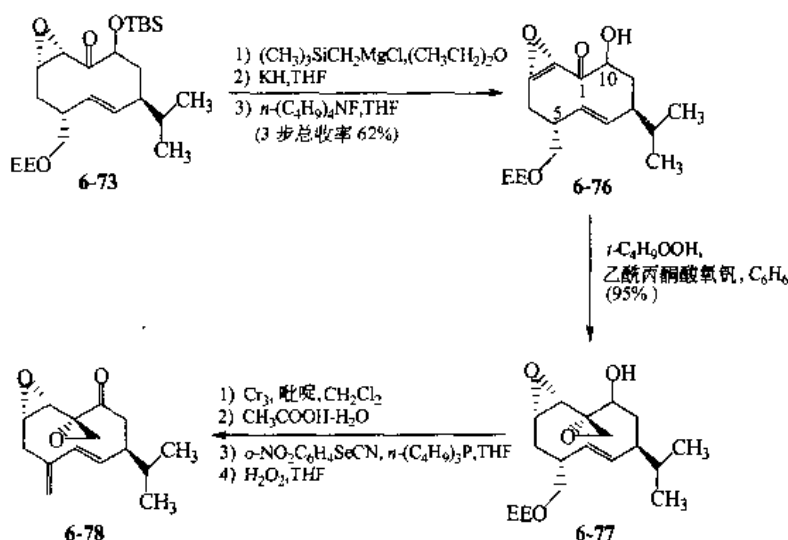


图 6-15 periplanone B 的立体异构体 (6-78) 的合成

从三烷基硅醚保护的环葵花二烯酮关键中间体 (6-72) 出发可以合成出具有天然立体构型的 periplanone B (6-59)。合成天然构型 periplanone B 的关键在于环上的环氧基必须与上述合成的两个异构体 (6-75)、(6-78) 相反。

因此改变烯酮共轭双键 ($\Delta^{2,3}$) 的构象是合成 β -环氧的构型中必须解决的主要难点。通过构

象分析, C₅ 位上如果保留羟甲基则环外过氧化将有利于得到上述合成的异构体 (6-75)、(6-78) 的构型, 但是在形成 C₅ 位上的环外乙烯基后, 化合物的构象将发生变化, 使得环外过氧化反应可以得到天然构型的 β -环氧化物。通过对起始物 (6-72) 酸化去除 EE 保护基, 硒基取代-氧化消除后得到所希望的环外乙烯基取代化合物 (6-79)。叔丁基过氧化物氧化共轭双键得所要的构型的 β -环氧化合物 (6-80)。以前述相同的方法, 化合物 (6-80) 的羰基受到二甲基甲基硫从环外部的进攻得到二环氧化合物 (6-81)。去除硅醚保护基后通过 Collins 氧化即得到 periplanone B (6-59), 如图 6-16 所示。

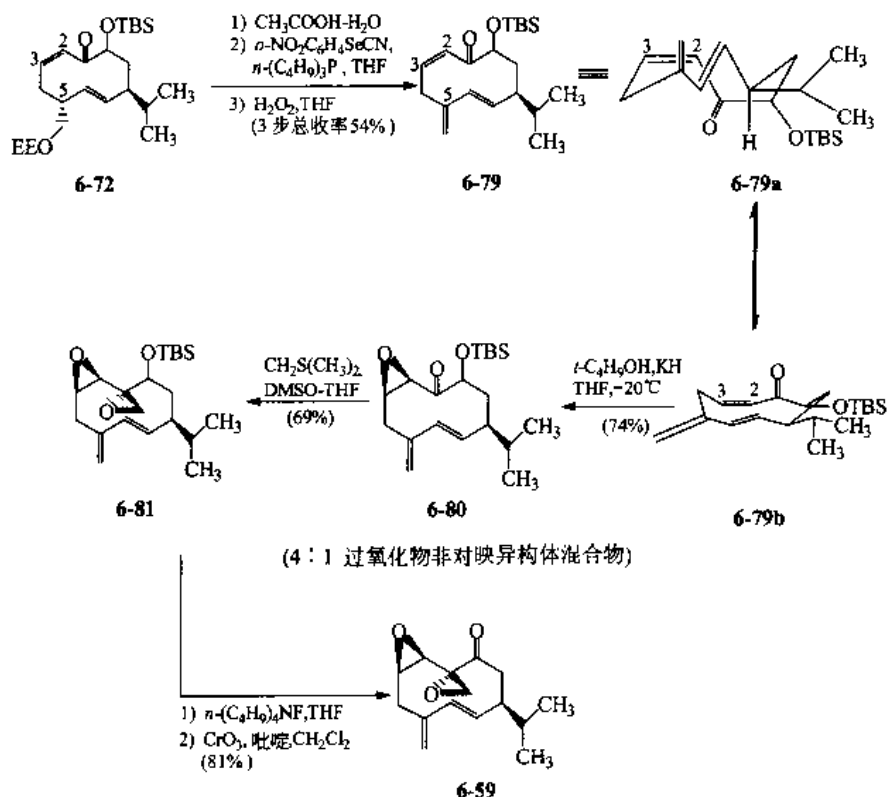


图 6-16 periplanone B 的全合成

三、isocomene 的合成^[9]

1977 年 Zalkow 从 *Isocoma wrightii* 分离得到 isocomene (6-82), 一种结构非常特殊的倍半萜。isocomene 上的 15 个碳原子相互形成 3 个五元并合环, 特别令人感兴趣的是其结构上不含任何杂原子, 仅有 15 个碳原子, 而且这 15 个碳原子形成 4 个手性中心, 其中 3 个还是全饱和和季碳结构。

isocomene 的这种特性, 吸引了很多化学家进行全合成研究。1979 年 Pirrung 利用分子内的 [2+2] 光加成反应和正碳离子迁移重排非常完美地合成了 isocomene。

1. 逆合成分析

isocomene 的 B 环上有一个双键, 双键一般可以通过消除反应或重排反应生成, 这类过程的反应常见碳正离子的形成。光化学的 [2+2] 加成将会形成四元碳环, 如果邻位的环是六元环, 并能在合适的部位形成碳正离子, 则有可能通过引发化合物 (6-84) 的重排反应来生成相互并环的 2 个五元碳环 (6-83), 如图 6-17 所示。

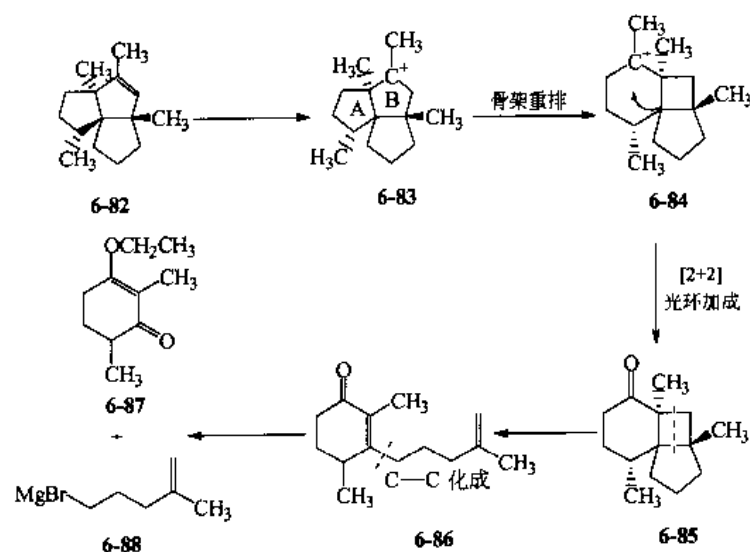


图 6-17 isocomene 的逆合成

2. 全合成

从环己烯酮 (6-89) 出发, 在 LDA 的条件下进行 α -碳甲基化, 得化合物 (6-87), 然后与

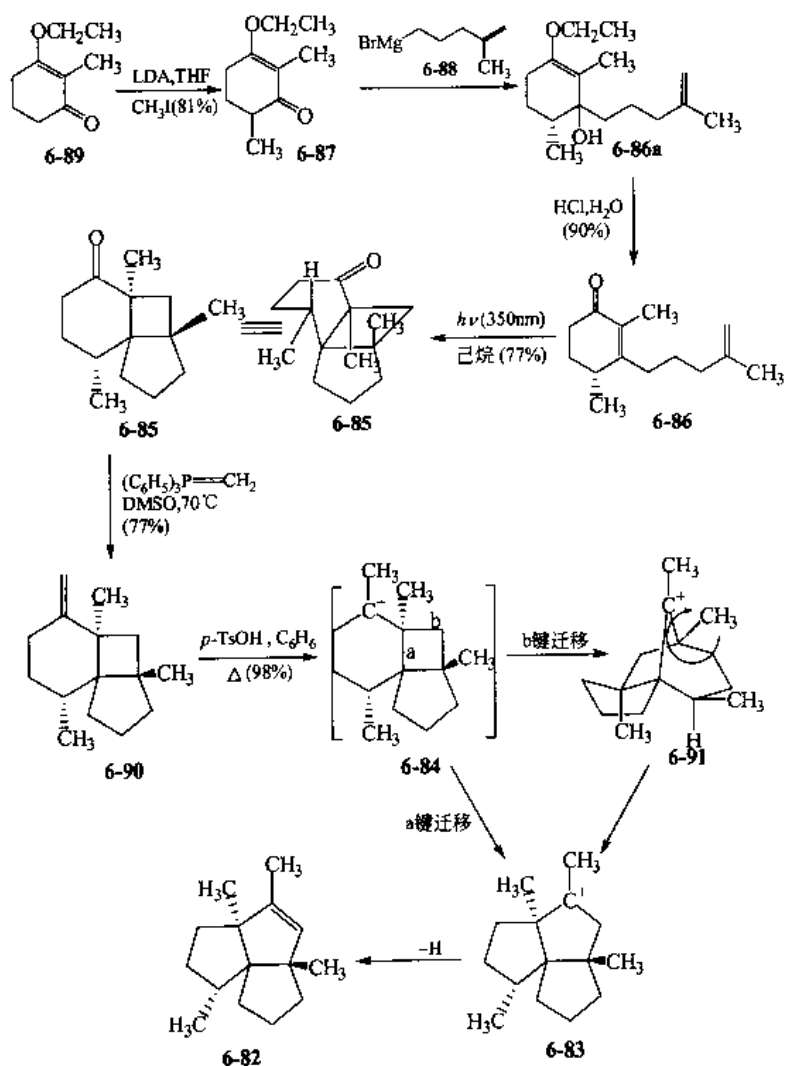
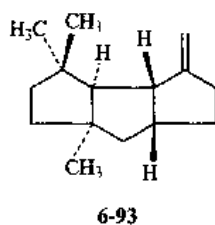
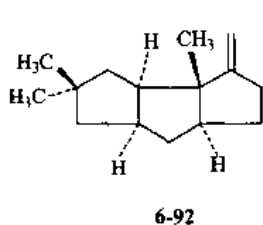


图 6-18 isocomene 的全合成

格氏试剂 (6-88) 反应引入以后能生成五元环和用于[2+2]光化学加成的双键。格氏反应生成的羟基在酸性条件下随烯醇醚水解形成酮基后发生消除脱水, 形成 α 、 β 不饱和烯酮 (6-86)。在 350nm 紫外光照射下, 分子中烯酮的双键与孤立双键发生分子内[2+2]光加成反应。按照[2+2]加成机理, 反应生成了严格的几何与立体取向的分子结构 (6-85)。这一步[2+2]光加成反应, 成功地引入了 3 个季碳的手性中心, 至此 isocomene 的主要手性中心已经合成。为了形成分子内重排而引入的乙烯基, 由酮羰基与 Wittig 试剂反应得到 (6-90), 由 Wittig 试剂引入的碳原子是分子结构中最后的一个碳原子, 先前的反应已引入了 15 个碳原子中的 14 个碳原子。双键在酸性条件下加成, 生成了碳正离子 (6-84), 由此引发了分子内碳-碳键的迁移重排。无论是四元环上的 a 键或是 b 键迁移, 两种反应机理都将最终生成与天然产物构型一致的 isocomene (6-82), 此重排反应的收率高达 98% (图 6-18)。

四、 $\Delta^{9(12)}$ -capnellene 的合成^[10~16]

hirsutene (6-92)和 $\Delta^{9(12)}$ -capnellene (6-93)也是倍半萜类天然产物, 分子中 15 个碳原子组成 4



个连续的手性中心, 结构上二者为同分异构体。二者分子中的甲基取代基位置不同, 但是具有相同手性特性的母核和一个环外双键。二者的合成方法类似, 都应用了关键的游离基环合反应, Curran 于 1986 年合成了 $\Delta^{9(12)}$ -capnellene 和 hirsutene。

1. 逆合成分析

$\Delta^{9(12)}$ -capnellene 的三个连续五元环排列方式, 使其具有应用游离基环合反应的特性。引发 A 环一侧的游离基 (6-96), 通过与 B 环上的双键环合得 (6-95), 并在环合 A 环过程中传递至 B 环另一侧诱发新的环合 C 环 (6-94) 的反应。具侧链五元环的一个很好的原料是降菠烯酮 (6-100), 如图 6-19 所示。

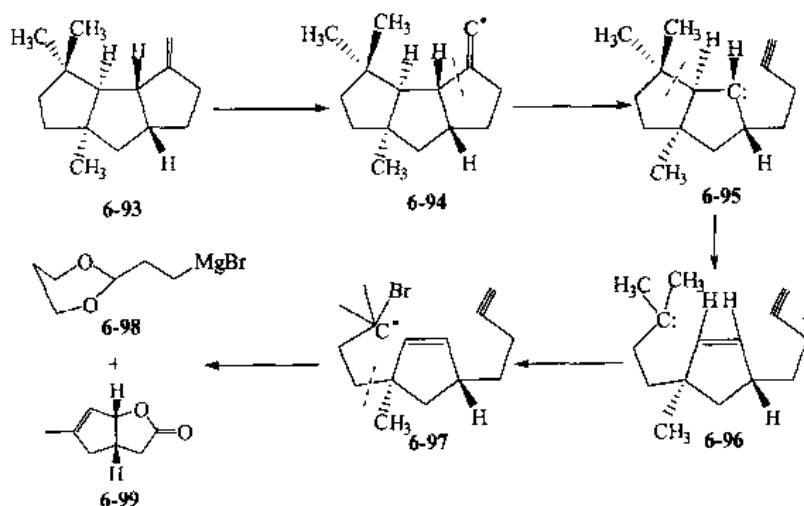


图 6-19 $\Delta^{9(12)}$ -capnellene 的逆合成

2. 全合成

Curran 利用降菠烯酮 (去甲菠烯酮, 6-100), 通过 Bayer-Villiger 氧化得到不饱和双环内酯化合物 (6-101), 在酸催化下重排得到异构体 2 个五元环并环的内酯 (6-102, 含有 B 环)。这个

丙烯醇式内酯在 $\text{CuBr} \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ 的存在下与格式试剂反应, 通过 $\text{S}_{\text{N}}2$ -反式内酯开环机理, 生成环上甲基取代的双键位移的内酯开环产物 (6-103)。由于需要在与甲基同一位置引入可引发游离基反应生成五元环 (A 环) 的侧链, 因此通过用 I_2 与 B 环上双键加成, 并与支链上羧基形成新的内酯环 (6-104)。消除 HI 后, 再次得到丙烯醇式内酯结构 (6-99), 这个丙烯醇式内酯在相同条件下与新的格式试剂反应, 仍通过 $\text{S}_{\text{N}}2$ -反式内酯开环机理, 得到新的含用于合成 A 环侧链的五元环 (6-105)。用于合成 C 环侧链的羧基经过还原得 (6-106), 磺化与炔基锂反应得到了可用于游离基环合生成 C 环的侧链 (6-107)。A 环一侧的侧链上的缩醛经过水解, 氧化成羧基, 再与重氮甲烷反应生成甲酯 (6-108), 甲酯与过量的格式试剂反应得到二甲基取代的醇, 经与三甲基溴化硅反应生成可用于引发游离基环合生成 A 环的溴化侧链 (6-109), 如图 6-20 所示。

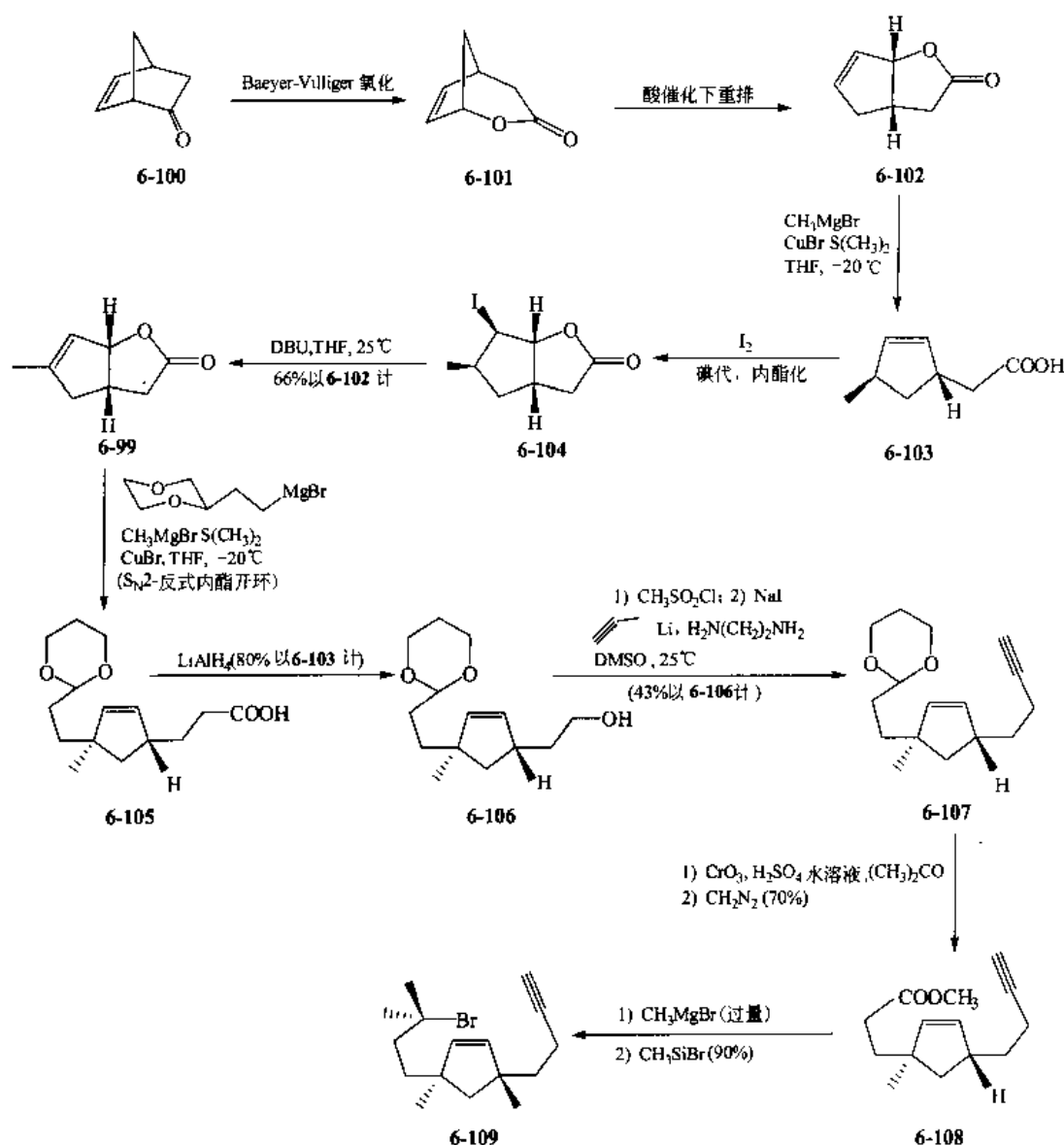


图 6-20 $\Delta^{9(12)}$ -capnellene 关键中间体的合成

溴代化合物 (6-109) 在三丁基锡烷和 AIBN 的作用下, 在 80°C 条件下, 产生游离基 (6-96) 并与 B 环上的双键发生加成反应生成 A 环。A 环环合后在 B 环上形成的游离基 (6-95) 与另一侧侧链上的炔基进一步发生游离基加成反应, 最后生成 C 环 (6-94), 至此所有的环全部生成

并与天然产物的构型完全一致，得到 $\Delta^{9(12)}$ -capnellene (6-93)。环合前 B 环上的侧链立体构型决定了形成 A 环的侧链的游离基加成从 B 环上面加成到 B 环，而形成 C 环的侧链与 B 环的加成则在环平面下面发生，由此确定了整个分子骨架的立体构型，二次游离基环合的总收率在 61% (81%GC 收率)，十分高效 (图 6-21)。

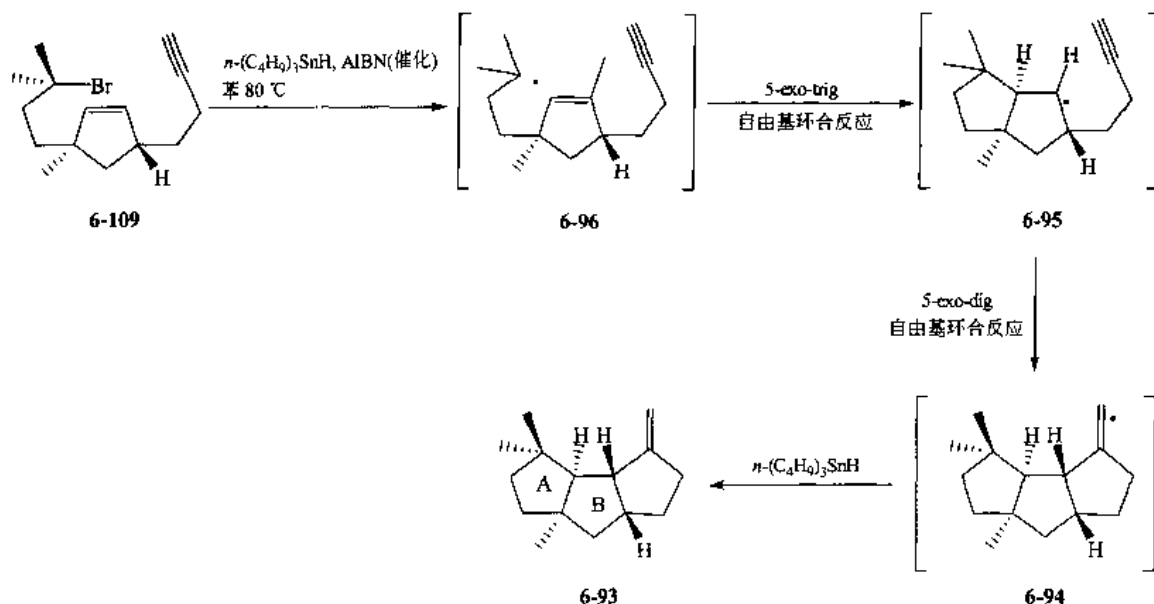


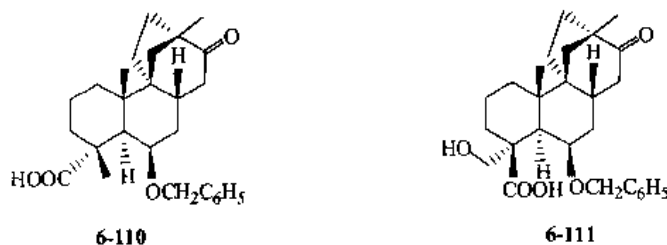
图 6-21 $\Delta^{9(12)}$ -capnellene 的全合成

第四节 二萜的全合成

二萜类化合物由 4 个异戊二烯单元构成，含有 20 个碳原子。大多数二萜类化合物为环状化合物。二萜类化合物广泛分布于植物中，许多具有生物活性，如紫杉醇、维生素 A、穿心莲内酯和一些新发现的二萜类化合物。二萜类化合物的全合成十分复杂，非常具有挑战性。

一、scopadulcic acid B 的合成^[17]

金雀花在巴拉圭、印度和中国广泛用于医学治疗，根据其侧链取代基的不同氧化状态，从金雀花中分离得到的 scopadulcic acid 有 A 和 B 两种。其中 scopadulcic acid B (6-110) 可以抑制 $H^+ - K^+ - ATP$ 酶，因此具有很好的临床应用前景。1992 年 Overman 小组合成了这种二萜酸 scopadulcic acid B (6-110)。



1. 逆合成分析

scopadulcic acid B (6-110) 含有 4 个碳环，骨架上有 7 个手性中心。10 位角甲基的引入利

用了骨架上双椅式构象的稳定性, 通过氰基对 (6-113) 双键的加成可以引入这个一碳单位 (6-112)。芳环的存在可以帮助引入 4 位的取代基 (6-114), 同时可以帮助完成整个合成过程中最关键的铂催化的分子内 Heck 反应 (6-116) 至 (6-115)。分子内的 Heck 反应要求分子中含有芳香基卤素和不饱和双键或三键。化合物 (6-116) 八元环的合成可以通过 Oxy-Cope 重排 (6-117) 得到, Oxy-Cope 重排的前体 (6-117) 可以通过格式反应由 (6-118) 和 (6-119) 制备, 如图 6-22 所示。

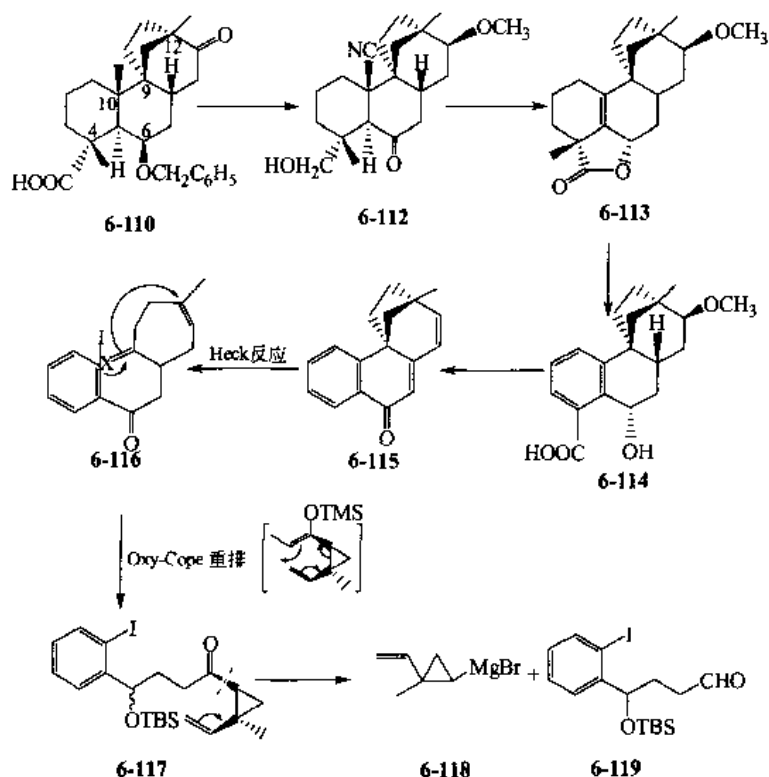


图 6-22 scopadulcic acid B 的逆合成

2. 全合成

Overman 小组使用极易得到的 2-碘苯甲醛 (6-120) 为起始原料来合成 scopadulcic acid B。醛基与烯丙基格氏试剂 (6-121) 反应得到的醇, 由 TBS 保护, 双键通过硼烷加成- H_2O_2 氧化得到末端醇化合物。羟基由 Swern 氧化转化成醛 (6-119, 85% 收率)。此醛基化合物 (6-121) 进一步与另外制备的乙烯基环丙基格式试剂 (6-118) 反应, 然后用 PCC 氧化所生成的仲醇成酮 (6-117)。乙烯基取代的环丙基酮 (6-117) 与 TMSOTf 在 0°C 反应得到烯醇醚。烯醇醚与分子中的末端双键在苯中回流发生 Oxy-Cope 重排, 在重排中环丙烷开环形成环辛烯酮 (6-122), 两步总收率为 99%, 几乎是完全转化。环辛烯酮的羰基与 Wittig 试剂反应生成环外双键, 苄醇的 TBS 保护基由 TBAF 切除, 释放的醇羟基由 PCC 氧化生成酮 (6-116)。接下来的由钯催化的十分关键的分子内 Heck 反应形成了 scopadulcic acid B 的基本骨架。

Heck 反应生成了 $\Delta^{7,8}$ 和 $\Delta^{13,14}$ 两个位置异构体 (6-123) 和 (6-124), 分子内 Heck 反应的总收率为 85%。两个异构体 (6-123) 和 (6-124) 经 DDQ 氧化脱氢处理, 都得到共轭的双烯酮 (6-115)。受到乙基桥在平面下的排挤, 远端双键的 mCPBA 的过氧化在平面上发生, 形成的 β -13, 14 环氧基经 NaBH_4 还原后得到 13 位 β -羟基化合物 (6-125)。进一步利用 13 位 β -羟基在环平面上的优势, 用 LiAlH_4 还原得到 C_8 上的 β -氢加成物。在这一还原反应中, LiAlH_4 在平面上 β 一面的

定位受到 C₁₃ 羟基的帮助。至此 C₁₃ 和 C₈ 的立体构型得到确定, C₁₃ 羟基与 CH₃OTf 反应生成保护性的甲醚 (6-126), 如图 6-23 所示。

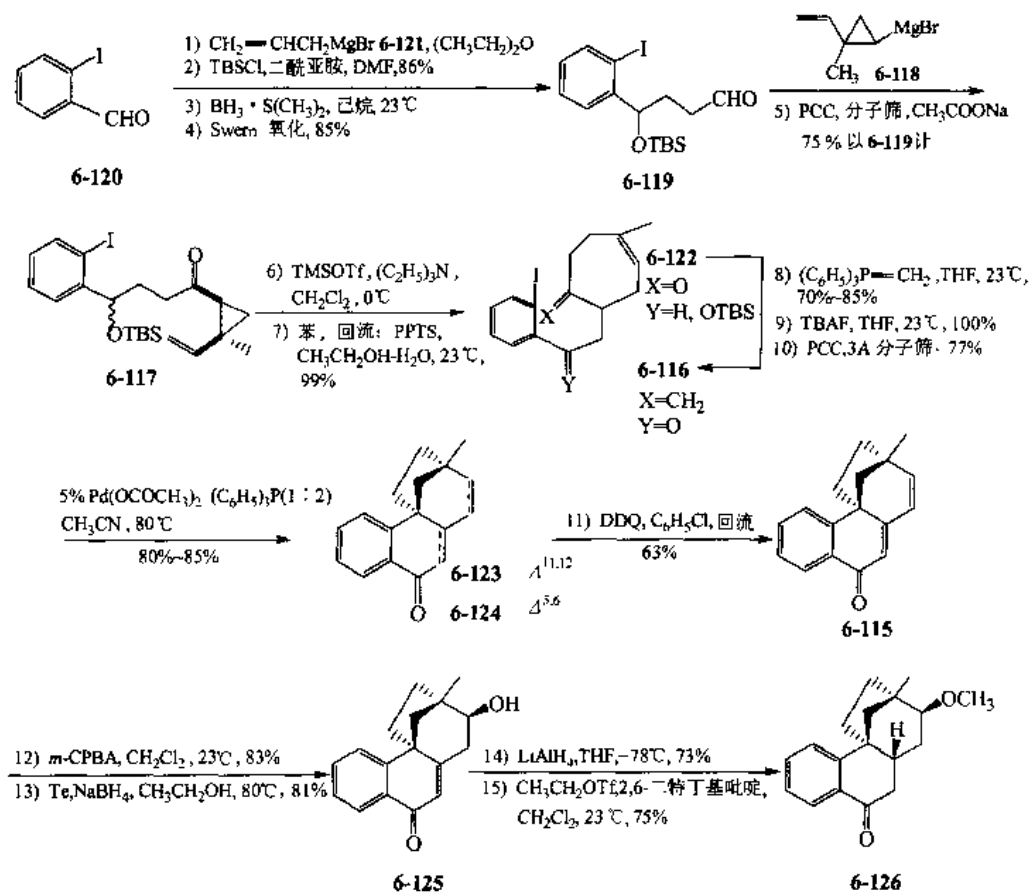


图 6-23 scopadulcic acid B 中间体 (6-126) 的合成

化合物 (6-126) 的苯酮以 LiAlH₄ 在 -78°C 条件下定量还原得到平伏 (e 键) 羟基 (6-127)。苯环与过量丁基锂的反应, 形成邻位锂盐并与 CO₂ 反应得到邻位苯甲酸 (6-114), 收率为 63% (包括 10% 的内酯, 可以很容易地水解成苯甲酸)。用 Li/NH₃ 的 Birch 还原和随后的 CH₃I 的甲基化反应, 得到 4 位甲基取代的双烯化合物。选择性还原 $\Delta^{2,3}$ 双键得到所设想的内酯化合物 (6-113)。4 位甲基的引入受到 e 键构型内酯环的作用而从环平面上进攻, 确定了 C₄ 位上取代基的构型取向。剩下的 C₁₀ 位上的角甲基引入是完成后面全部合成的关键。引入 C₁₀ 位的直接甲基化的尝试都没有成功。运用氰基作为一碳单位可以很好地解决这一难题, 同时氰基还原后还可以帮助 C₆ 位的羰基还原时的立体定位。内酯环在 LiAlH₄ 的作用下还原成二醇, 其中的仲醇被 MnO₂ 氧化成酮, 而得到 α 、 β 不饱和烯酮。(C₂H₅)₂AlCN 对共轭的双键加成, 受到全椅式分子构象和 4 位甲醇羟基的帮助, 氰基从环平面上进攻得到所需的构型。得到的 β -氰基酮 (6-112) 在 75°C 与过量的 LiAlH₄ 反应得到非常稳定的氮缩醛 (6-128)。这步还原反应由于得到氰基的立体构型的帮助, C₄ 位的羰基也被还原成与氰基同一面的面上羟基。进一步的 Wolff-Kishner 还原, 经 C₁₀ 位上的氮缩醛转变成甲基 (6-129)。随后 C₄ 甲醇的伯羟基用 TBS 保护, C₆ 位上的仲醇与 BzOTf 反应成苄醚。然后 C₄ 甲醇的 TBS 保护基由 TBAF 去保护, C₁₃ 位上的甲醚保护基由 RuCl₃ 去除, 所生成的 C₄ 甲醇的伯羟基与 C₁₃ 位上的仲羟基与 NaIO₄ 反应, 分别生成羧基与羰基, 从而完成了 scopadulcic acid B (6-110) 的全部合成 (图 6-24)。

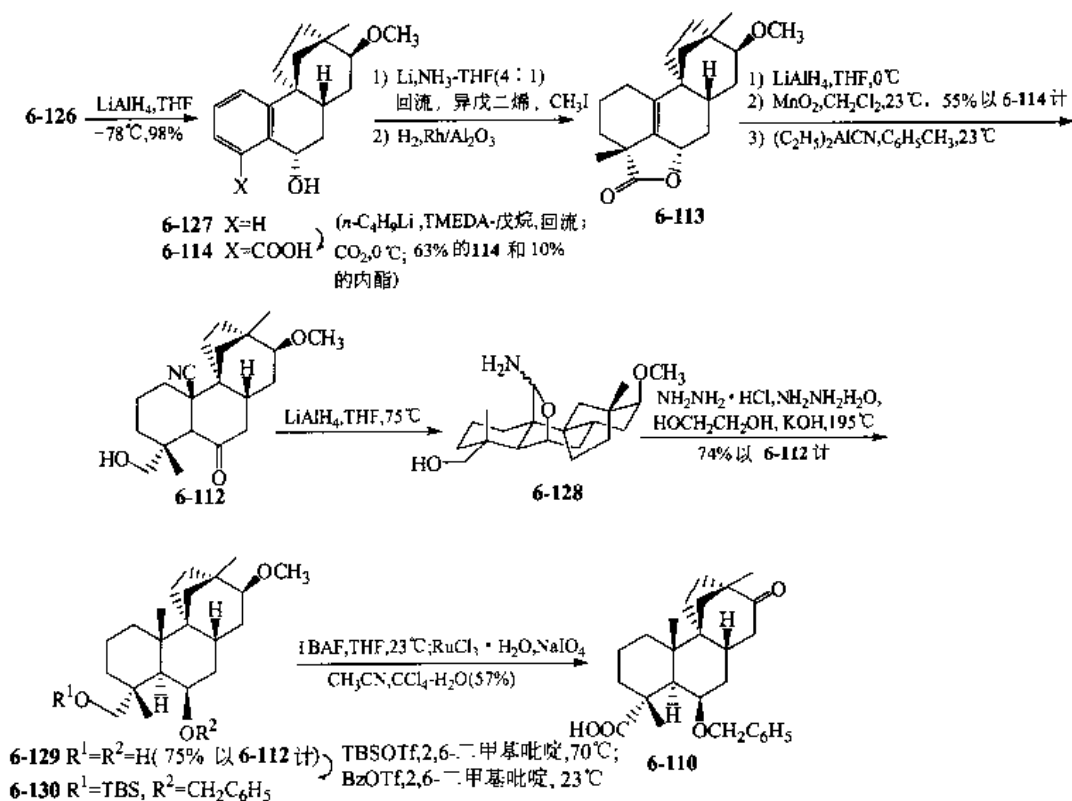
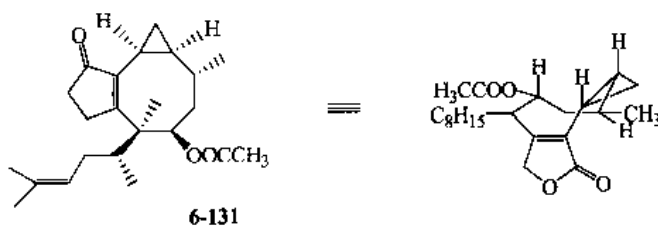


图 6-24 scopadulcic acid B 的全合成

scopadulcic acid B 全合成研究中大量运用已形成的基团的构型来帮助其他基团进行立体选择性反应，以及使用分子内 Heck 反应来建立拥挤的叔碳骨架是十分成功的。

二、(+)-acetoxycrenulide 的合成^[18,19]

除了二萜化合物具有多样的生物活性外，二萜类化合物的结构复杂多样性，使二萜类化合物成为很好的化学全合成研究目标。从海洋生物中提取分离得到的(+)-acetoxycrenulide (6-131) 是一个很好的例子。Paquette 小组在 1995 年成功地合成了这个有 6 个手性中心的含有八元环并三元环结构的生物毒素。



1. 逆合成分析

(+)-acetoxycrenulide (6-131) 分子中的三元环可以通过八元环 (6-132) 上的双键经 Simmons-Smith 反应制得，侧链上的异丙烯基也可以方便地由 (6-132) 通过 Wittig 反应得到。因此八元环的合成是制备(+)-acetoxycrenulide 骨架的关键。重排反应尤其是 Claisen 重排是合成具有立体构型要求的大环的重要途径，形成 Claisen 重排的前体化合物 (6-134) 上的烯基可以通过 (6-135) 由醛醇缩合反应引入，另外通过 (6-134) 上的硒烷基的氧化-消除反应可以获得重排反应所需的另一个不饱和双键。而硒烷基一般可以通过碳负离子与 RSeCl 反应得到，不过

本例中应用臭氧氧化双键所得到的醛与二芳硒基甲烷碳负离子的缩合反应来制备硒烷基取代基。所需的五元内酯环(6-135)可由缩醛(6-136)经氧化生成。为避免干扰形成五元内酯环的缩醛和随后的氧化成酯反应,与二芳硒基甲烷碳负离子反应的醛基(6-136)先可以用乙烯基的形式保护起来(6-137),在需要时,用臭氧氧化,再生成醛基。用于形成内酯环(6-136)的缩醛(包括其前体醛基)可以通过 Wittig 反应在 α -不饱和酯、 β -不饱和酯(6-138)的共轭双键上引入带末端双键的侧链,再通过对末端双键的臭氧氧化制得(图 6-25)。

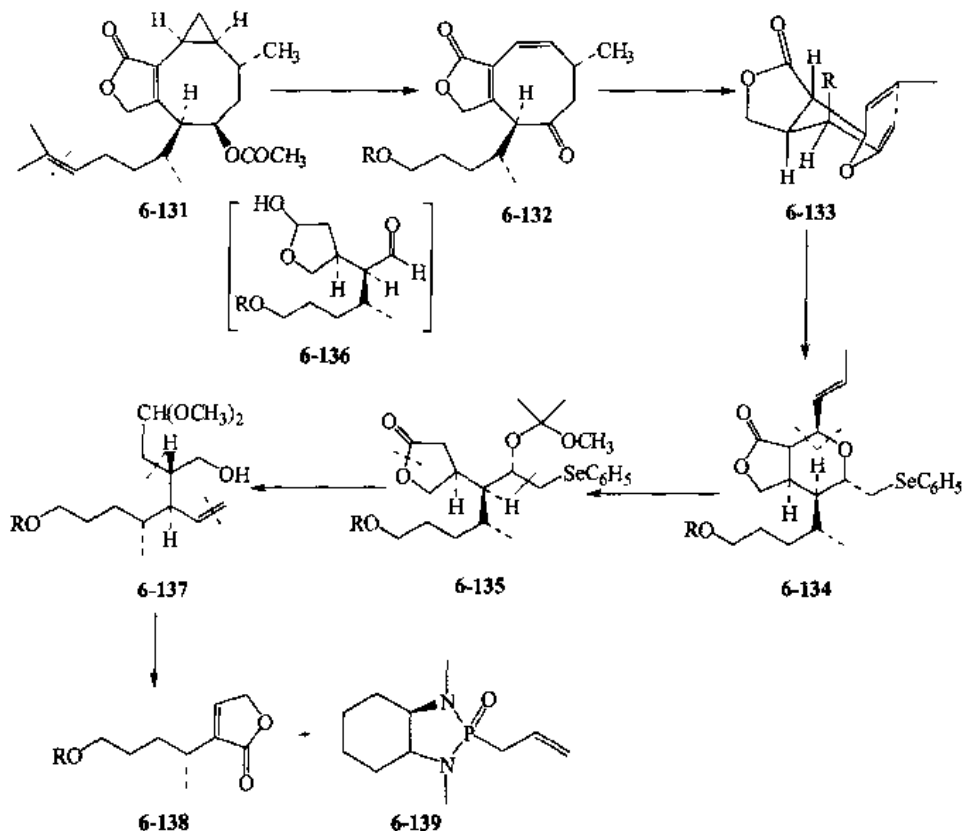


图 6-25 (+)-acetoxycrenulide 的逆合成

2. 全合成

Paguette 利用从(*R*)-香茅醇衍生物得到的含有硅烷保护羟基的酯(6-140)作为合成(+)-acetoxycrenulide 的起始原料。在酯的 α 位上烷基化,引入烯丙基。烯丙基的末端双键经臭氧氧化再用 NaBH_4 还原得到羟基,羟基与酯基环合形成内酯(6-141)。内酯环上的 α 位、 β 位通过硒基取代和氧化消除方法形成 α -不饱和内酯、 β -不饱和内酯(丁烯内酯, 6-138)。 α -不饱和内酯、 β -不饱和内酯(6-138)与烯丙基磷二酰胺(6-139)的不对称共轭加成,得到光学纯的产物(6-142),收率 81%。这个共轭加成形成的 a 位和 b 位的立体选择性是由烯丙基磷二酰胺的手性所控制的,其构型的最终确认由获得了目标天然化合物而得到。引入的烯丙基由臭氧氧化形成醛基,再与原甲酸三甲酯反应生成缩醛(6-143)。随后,化合物(6-143)上的内酯环的酯基与(*i*-C₄H₉)₂ AlH (Dibal-H)在-78℃反应,反应选择性停留在内半缩醛的生成上(收率 97%)。内半缩醛与 Wittig 试剂反应得到乙烯基化合物(6-137)。反应中释放出的羟基与由前面形成的缩醛在 5% HCl 溶液中水解而成的醛基环合,形成新的五元内半缩醛,新的内半缩醛进一步被 PDC 氧化成五元内酯(6-137')。五元内酯化合物(6-137')上的由原来的内半缩醛与 Wittig 试剂形成的乙烯基再次由臭氧氧化生成醛基(原来的内半缩醛转化成乙烯基,可以避免

其受到其后的水解与 PDC 氧化的影响,起到了保护这个醛基的作用)。新生成的醛基与二芳硒基甲烷在 -78°C ,在 $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}$ 的作用下缩合,在 -78°C ,可以避免反应形成的氧负离子进一步分子内进攻内酯基,而用二苯硒甲基锂盐可以帮助与醛的缩合按照 Cram 规则进行,从而控制反应的立体选择性。反应生成的氧负离子在催化量的 POCl_3 作用下与 2-甲氧基丙烯反应形成缩醛(6-135)而受到保护。内酯环的 α 位与丁烯醛经醛醇缩合生成了一对无法分离的光学异构体(6-144)(1:1),如图 6-26 所示。这对光学异构体直接在对甲苯磺酸的催化下形成四氢吡喃环(6-134),通过分离可得到所需立体构型的产物(49%收率)。分子上的芳硒基经氧化后生成可以在碱性条件下消除形成双键的氧化硒衍生物,成为可以进行 Claisen 重排的前体。消除反应

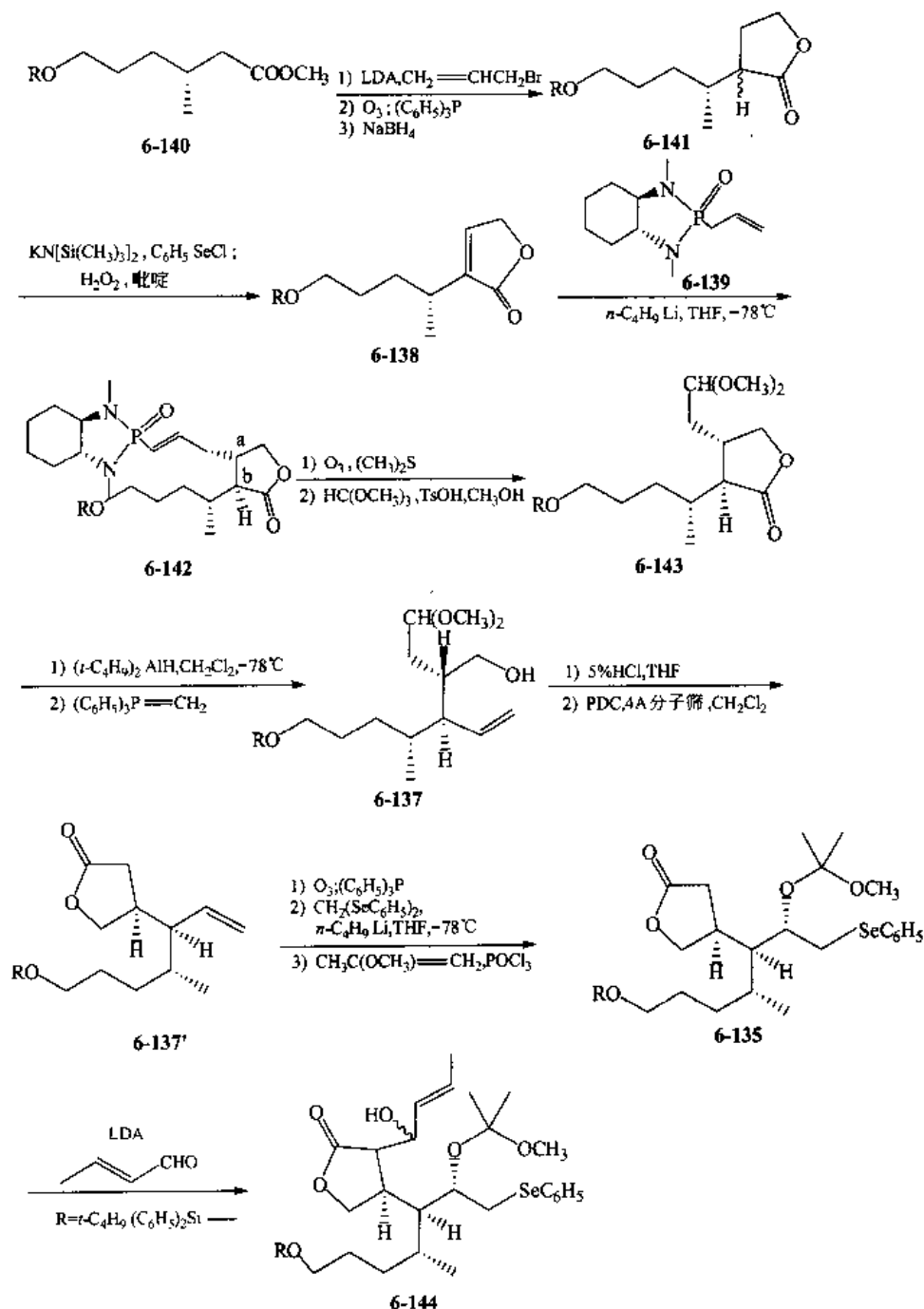


图 6-26 (+)-acetoxycrenulide 中间体 (6-144) 的合成

首先发生,生成双键化合物(6-133),随后进行 Claisen 重排。反应在乙酰二甲胺和三乙胺中,加热至 220℃进行,反应中加入乙基乙烯醚来消除反应中生成的 C_6H_5SeOH ,以免它干扰 Claisen 重排。反应需要 220℃高温是因为分子形成能够发生 Claisen 重排的椅式立体构象(6-133)需要将手性长链翻转到能量很高的竖键位置,反应收率为 55%。Claisen 重排产物,环辛烯酮(6-132)的双键通过 Simmons-Smith 反应生成环丙基(6-145, 92%收率),环丙基形成的 β 立体构型由环辛烯上邻近取代基的立体位阻决定。八元环上的羰基和内酯环的内酯基在 Dibal-H 的还原下分别生成仲羟基和内缩醛。在碳酸银-C盐的选择性氧化下,内缩醛被氧化成内酯,再次利用硒基取代再氧化消除方法,在内酯环上引入 α, β 不饱和共轭双键(6-146)。八元环上的羟基用 $(CH_3CO)_2O$ 乙酰化,形成与天然产物一样构型的醋酸酯。最后,侧链上的硅醚保护基被吡啶·HF 切除,游离的羟基被 PDC 氧化成醛,再与 Wittig 试剂反应形成最终目标化合物(+)-acetoxycrenulide(6-131),合成的化合物的波谱实验证实了与天然产物构型完全一致(图 6-27)。

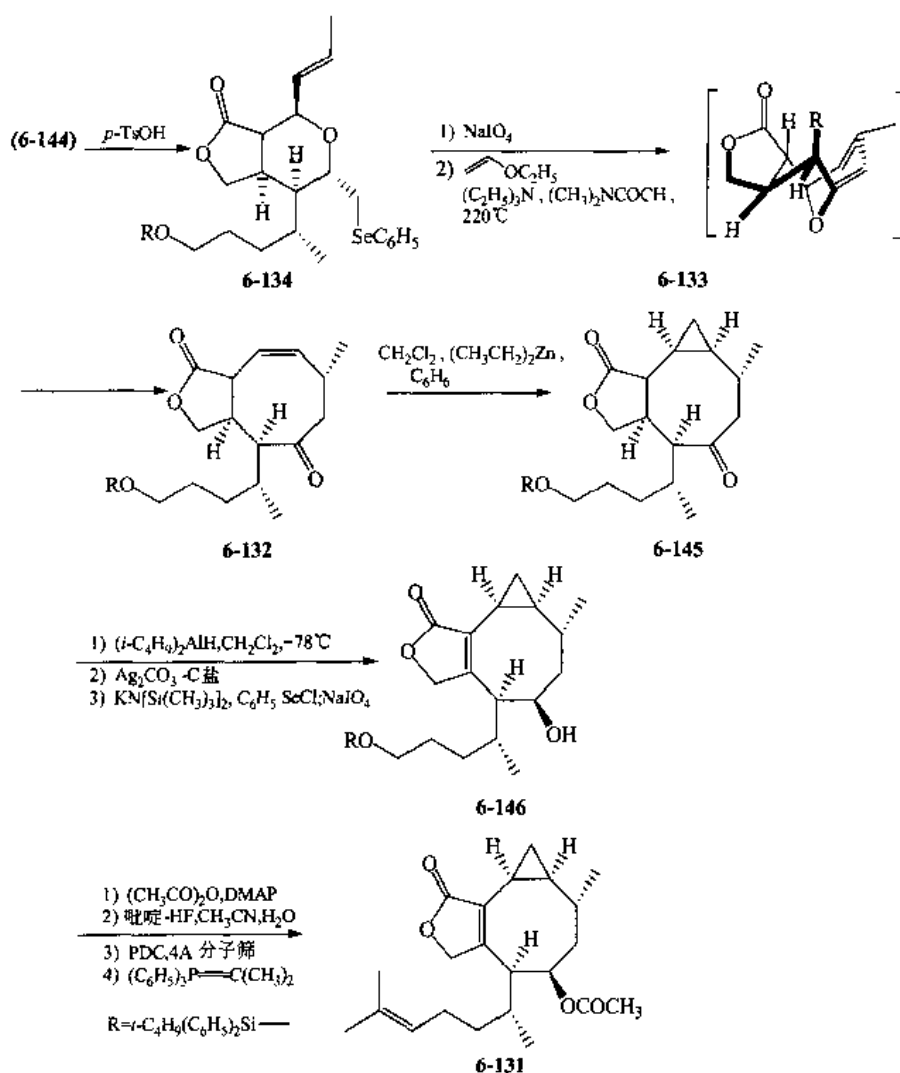


图 6-27 (+)-acetoxycrenulide 的全合成

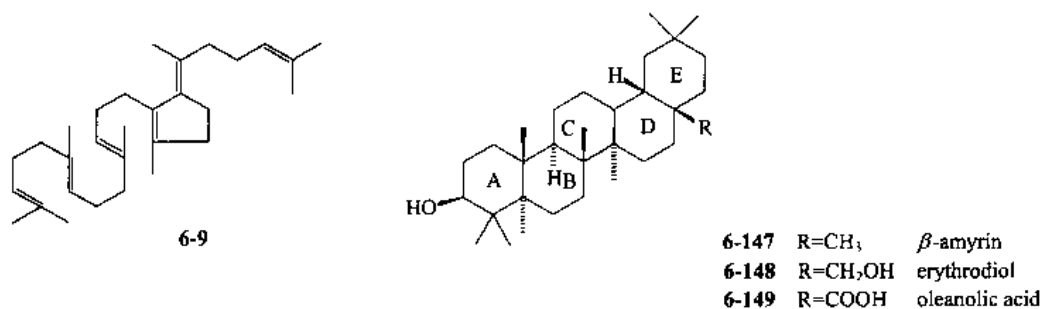
第五节 三萜的全合成

三萜的分子中含有 6 个异戊二烯单元,分子中有 30 个碳原子。三萜的结构十分复杂,有

长链状、单环、双环、三环、四环、五环等结构。大部分环状三萜都是由鲨烯（6-9）经过不同的环合方式生成。

五环三萜中，齐墩果烷（oleanane）型，又称 β -香树脂烷（ β -amyrane）型在植物中分布广泛，许多化合物具有一定的生物活性。

E.J.Corey 小组在 1993 年第一个立体选择性地合成了一系列齐墩果烷型的五环三萜化合物（6-147）、（6-148）、（6-149）^[20]。



1. 逆合成分析

齐墩果酸和它的衍生物（6-147）、（6-148）、（6-149）在 17 位上有一个手性碳取代基。一般，环丙烷结构可以提供这样的手性碳单位（6-153）。显而易见，双键是形成环丙烷的很好的前体（6-154）。多环的合成可以参照生物合成多环三萜的方式（图 6-28），通过碳正离子引发的瀑布式多级环合方式是十分有效和非常重要的合成多环三萜的方式。因此，A 环、B 环和 C 环的环合可以通过化合物（6-155）上的环氧基断裂形成的正碳离子来引发。长链碳架（6-156）可以由不饱和长链的卤化物（6-158）引入到部分氢化的萘环（6-157）来获得（图 6-29）。

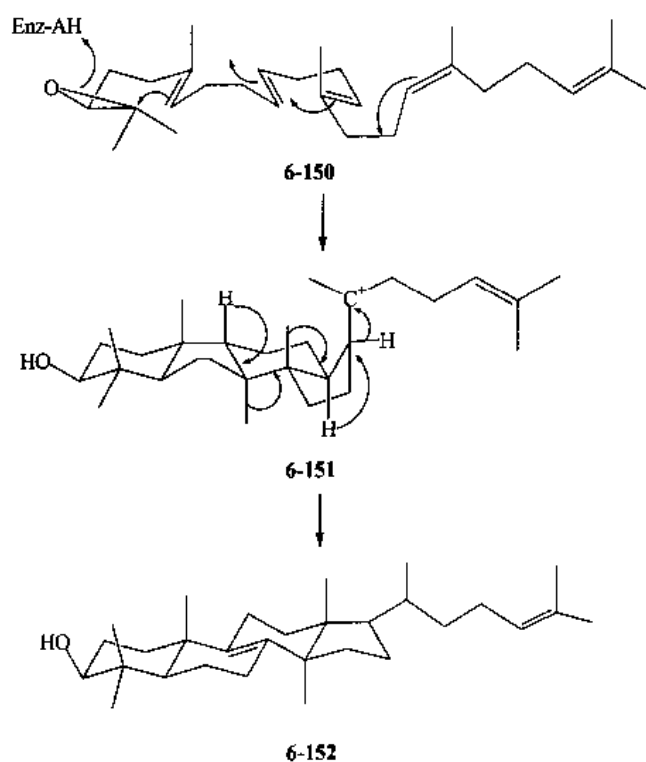


图 6-28 多环三萜的生物合成

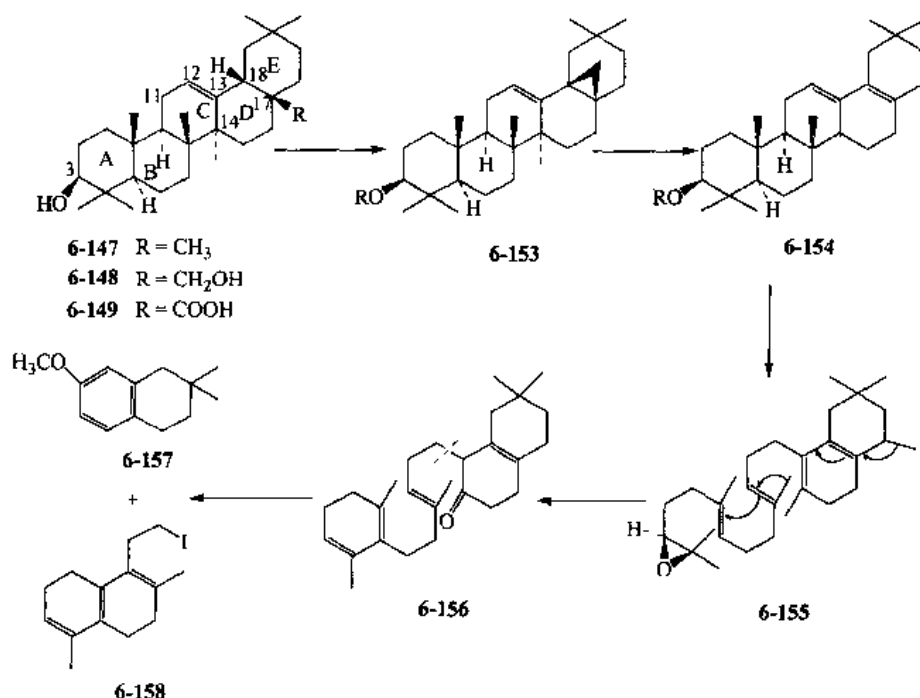


图 6-29 齐墩果酸和它的衍生物的逆合成

2. 全合成

E.J.Corey 以 7-甲氧基-1-(1, 2, 3, 4-四氢)-萘酮 (**6-159**) 为原料合成齐墩果酸和它的衍生物。首先在四氢萘酮的 α 位与过量的碘甲烷发生烷基化反应, 引入双甲基取代基, 然后将酮用 NaBH_4 还原成醇, 再与乙酰氯成酯, 形成的苄基酯与过量的 $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SiH/TFA}$ 反应, 还原切除酯基, 得到二甲基取代的四氢萘衍生物 (**6-157**)。化合物 (**6-157**) 分子中的苄基部分用 Birch 还原 (Li/NH_3) 方式得到 1、4 氢化的苯环 (**6-160**)。由于甲氧基的存在, Birch 还原产物选择性地失去质子并与长链不饱和碘化物 (**6-158**) 发生烷基化反应, 生成含有可以形成多环结构的中间体 (**6-161**)。直接水解烯醇的甲氧基醚可能会产生 α -烯酮异构体、 β -烯酮异构体。通过两步水解的方式可以避免这种异构体的产生。首先, 与巯基乙醇生成巯基半缩醛, 然后再水解, 即可得到所要的不共轭的羰基化合物 (**6-156**)。酮基在碱性条件下 (KHMDS) 烯醇化并与 TiF_2NPh 反应形成三氟甲磺酸烯醇酯 (**6-162**)。形成的共轭的双烯 (**6-162**) 受三氟磺酸酯的吸电子效应而降低了反应活性, 因此 NBS 溴化和羟基化高度选择性地发生在末端双键上 (**6-163**), 收率 81%。化合物 (**6-163**) 上的邻位的羟基溴化物在 K_2CO_3 中脱去 HBr 生成环氧基团, 同时三氟磺酸酯水解并由烯醇转变成羰基。得到的羰基与甲基酮锂试剂反应, 引入甲基 (**6-165**)。为了获得 *S* 构型的环氧基取代 (多级环合反应的构型要求), 环氧键与 SiF_4 反应开环, 生成氟化物 (82%收率), 环氧基开环生成的羟基经 DMSO/TFAA 氧化成羰基 (**6-164**)。立体选择性还原这个羰基 (特殊的手性试剂, 图 6-30) 得到 *S* 构型的羟基 (**6-166**)。在异丙醇钠的条件下, 邻位的氟离子被羟基氧负离子取代形成 *S* 构型的环氧化合物 (**6-155**), 如图 6-30 所示。

中间体 (**6-155**) 在 CH_3AlCl_2 的引发下, 环氧基开环生成碳正离子从而诱发了关键的多级成环反应, 反应收率为 41%。环氧基开环形成的氧负离子与苯甲酰氯反应成酯。多级成环反应形成的两个异构体 (**6-154**)、(**6-167**) 的比例为 1.5 : 1, 其中双键位移到 E 环的异构体 (**6-167**) 在酸性条件下可以转化成所要的共轭结构 (**6-154**)。D 环的双键经 Simmons-Smith 反应, 生成

环丙基(6-168), 受到五环的构象影响, 环丙基只能从 β 面上引入, 因此反应具有很高的立体选择性。

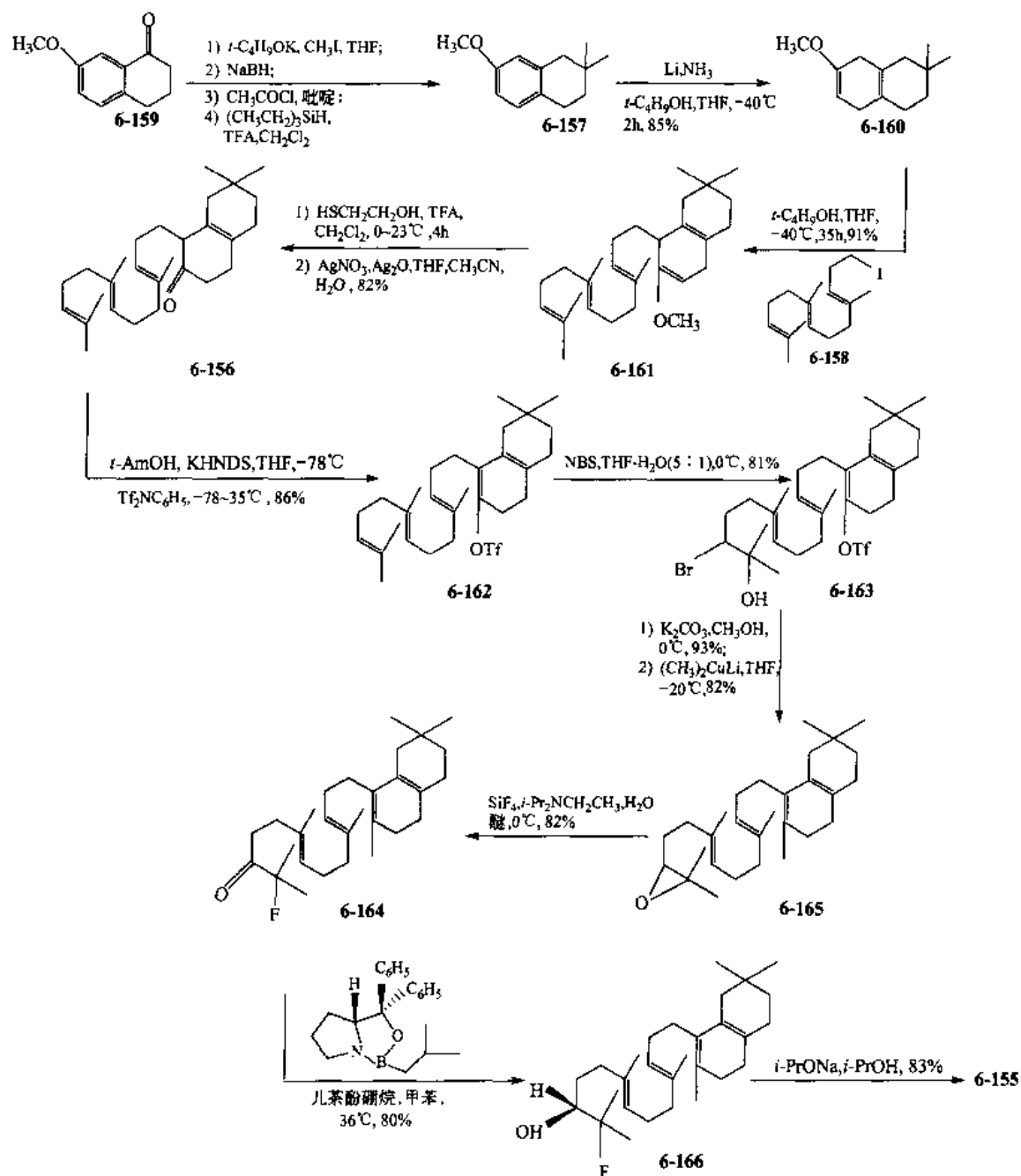


图 6-30 齐墩果酸和它的衍生物的中间体(6-155)的合成

化合物(6-168)上的苯甲酰酯先水解成羟基再转换成 TBS 醚进行保护(6-169)。随后(6-169)上的环丙基进行游离基氧化开环。环丙基与 $C_6H_5COO-t-C_4H_9$ 的游离基氧化开环, 包含了从 C_{11} 位夺取氢原子的过程, 开环形成的苯甲酰酯经水解得到共轭双烯和羟甲基(6-170)。生成的共轭双烯在 Li/NH_3 条件下经游离基还原反应过程得到目标化合物前体(6-171)。利用这个前体去除 TBS 保护基可得到化合物(6-148), 甲醇基经氧化成羧基后, 去除 TBS 保护基可得到化合物(oleanolic acid, 6-149)。经还原去除羟基, 再脱 TBS 保护, 可得到化合物(6-147), 如图 6-31 所示。

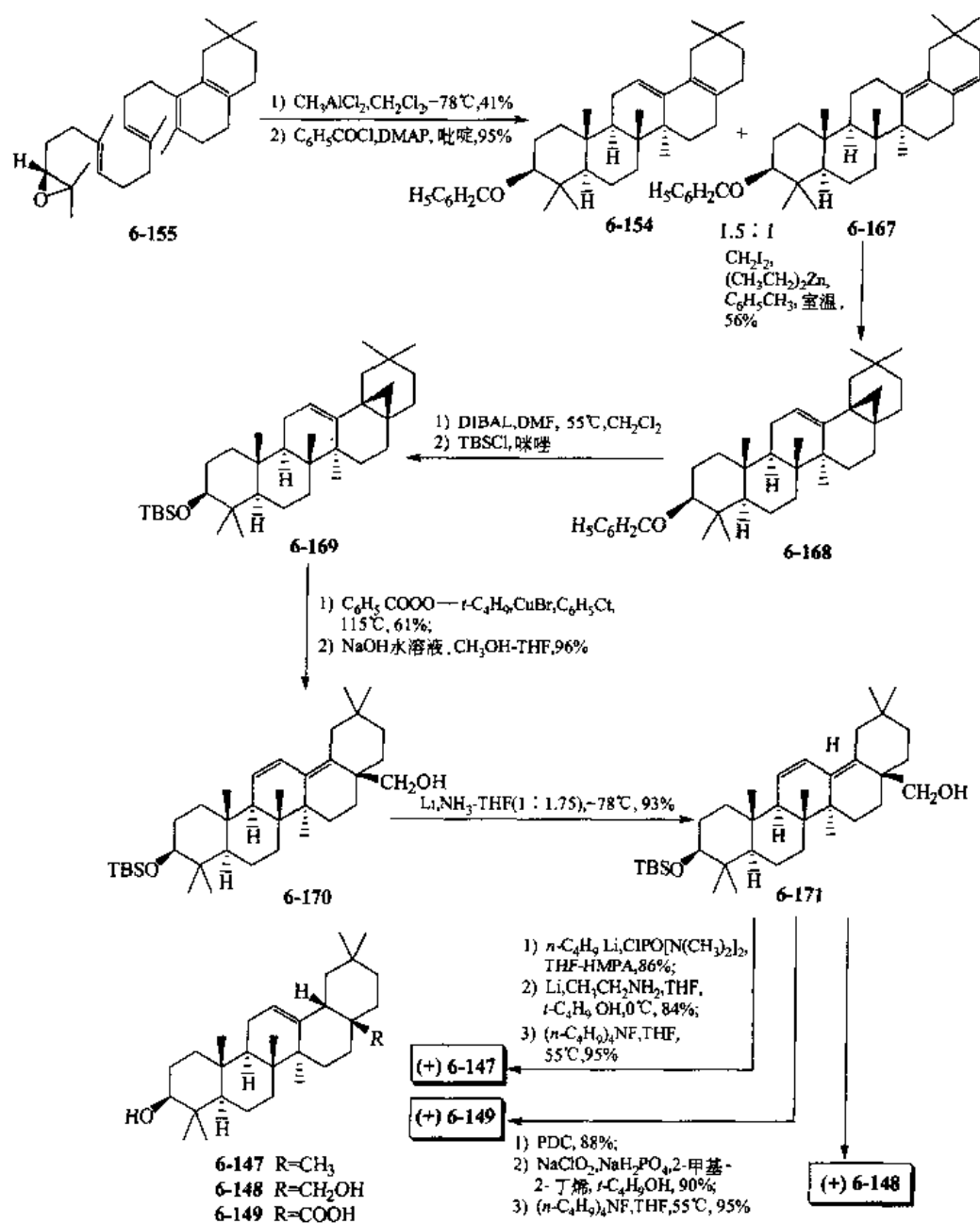


图 6-31 齐墩果酸和它的衍生物的全合成

(毛振民 编写)

参 考 文 献

- 1 吴立军. 天然药物化学. 北京: 人民卫生出版社, 2002
- 2 姚新生. 天然药物化学. 第三版. 北京: 人民卫生出版社, 2001
- 3 Neill P M O', et al. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40: 9133
- 4 Neill P M O', et al. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39: 6065
- 5 Larry E O, et al. *J Am Chem Soc*, 1993, 115: 2042
- 6 Leo A P, et al. *J Am Chem Soc*, 1995, 117: 1455
- 7 Corey E J, et al. *J Am Chem Soc*, 1993, 115: 8873
- 8 Nicolaou K C, et al. *J Am Chem Soc*, 1994, 116: 1591
- 9 Still W C. *J Am Chem Soc*, 1979, 101: 2493

- 10 Pirrung M C. *J Am Chem Soc*, 1979,101: 7130: 1981,103: 82
- 11 Nakatani Y, et al. *Synthesis*, 1978,147
- 12 Tanaka T, *J Tetrahedron Lett*, 1972,4009
- 13 Takabe K, et al. *J Tetrahedron Lett*, 1972,4009
- 14 Takabe K, et al. *J Bull Chem Soc Jpn*, 1973,46: 222
- 15 Fujita T, et al. *S Chem Ind (London)*, 1973,231
- 16 Takabe K, et al. *Org Synth*, 1989,67: 44
- 17 Curran D P, et al. *J Org Chem*, 1986,51: 1612
- 18 Curran D P, et al. *J Am Chem Soc*, 1985,107: 1448
- 19 Curran D P, et al. *Tetrahedron*, 1985,41: 3943
- 20 Curran D P, et al. *Tetrahedron Lett*, 1985, 26: 4991

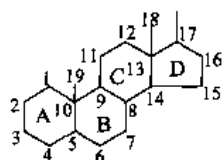
第七章 甾 体

甾体 (steroids) 为具有环戊烷并多氢菲结构的化合物总称, 广泛分布于动植物体中。植物中存在的甾体包括植物甾醇、甾体皂苷及强心苷等。动物中存在的甾体包括胆固醇、胆酸及甾体激素等。甾体化合物具有广泛的生物学活性, 有许多甾体化合物已成为临床常用的药物, 如强心苷具有增强心肌收缩作用, 临床用于各种心衰的治疗; 糖皮质激素已发展成为一大类抗炎药; 盐皮质激素作为利尿药使用; 性激素除作为性激素补充剂使用外, 已衍变成一大类甾体避孕药。

第一节 甾体的结构和名称

一、基本结构

甾体的基本结构为环戊烷并多氢菲 (cyclopentano-perhydrophenanthrene, 7-1)。一般 C_{10} 位和 C_{13} 位有角甲基, C_{17} 位有侧链, 母体称甾烷 (sterane)。中文的“甾”字为甾体骨架的四个环和三个取代基的象形字。



7-1

A 环、B 环、C 环都是环己烷, 理论上可以椅式或船式两种构象存在。但因船式比椅式空间位阻大, 椅式构象比较稳定, 故甾体中的环戊烷都以椅式构象存在。

甾体中共有 6 个手性碳原子 (C_5 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{13} 、 C_{14}), 理论上应该有 2^6 即 64 个光学异构体, 再加上 17 位的手性中心, 则光学异构体就更多了。但天然产物中有许多共同之处: ① B/C 环为反式耦合; ② C/D 环多以反式耦合; ③ A/B 环有顺式和反式两种耦合方式, A/B 环反式为胆甾烷系 (cholestane), 5- α 系, 别系 (allo-series), A/B 环顺式为粪甾烷系 (coprostane), 5- β 系, 正系 (normal), 如图 7-1 所示。

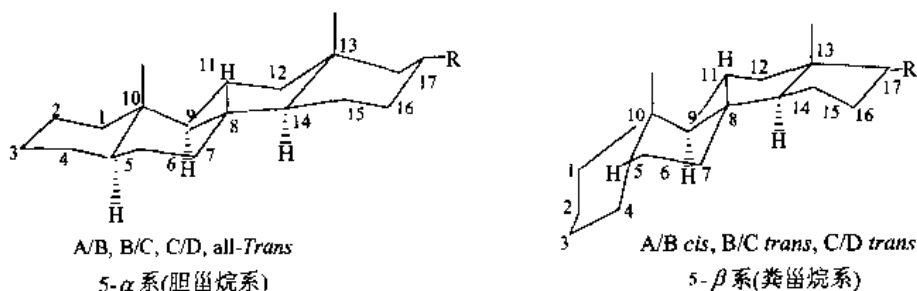
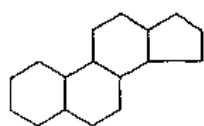
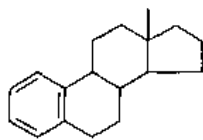


图 7-1 胆甾烷系和粪甾烷系

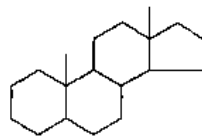
二、常见甾体结构的名称



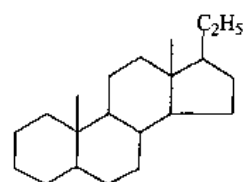
sterane (甾烷) 7-2



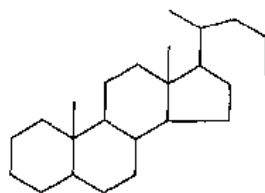
estrane (雌甾烷) 7-3



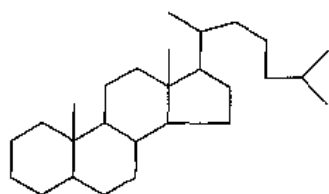
androstane (雄甾烷) 7-4



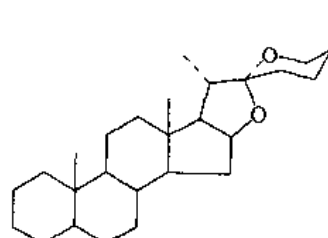
pregnane (孕甾烷) 7-5



cholane (胆烷) 7-6



cholestane (胆甾烷) 7-7



spirostane (螺旋甾烷) 7-8

第二节 甾体的分类及重要的甾体化合物

一、甾醇类

1. 甾醇 (sterol)

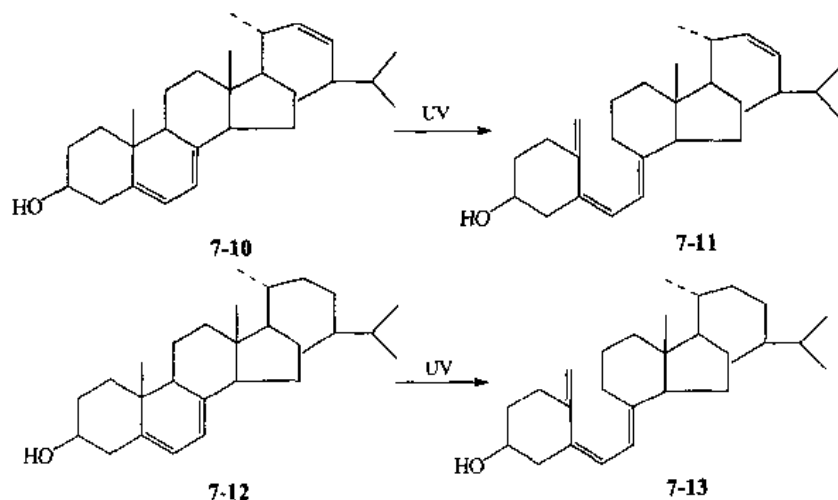
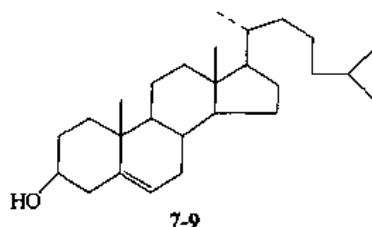
甾醇极广泛分布于动植物界中。最先发现的是从胆汁中得到的胆甾醇 (cholesterol)，其后于植物界中亦相继发现。植物界中的甾醇总称为植物甾醇 (phytosterol)，与动物界中的物质相区别。但目前并无区别动物界与植物界甾醇的根据，广泛总称为甾醇。

2. 胆甾醇 (cholesterol, 胆固醇, 7-9)

胆甾醇含于胆汁、肾上腺中，亦存在于某些植物中，如石花菜、日本刺质藻等红藻类中。

3. 麦角甾醇 (ergosterol, 7-10)

麦角甾醇含于麦角 (1%) 香蕈酵母中，麦角甾醇经紫外线照射可得到维生素 D₂ (7-11)，与肝油中的维生素 D 的性质和作用非常相近，肝油中的维生素 D 可由 7-脱氢胆甾醇 (7-12) 经紫外线照射得到，命名为维生素 D₃ (7-13)。



二、甾体皂苷类

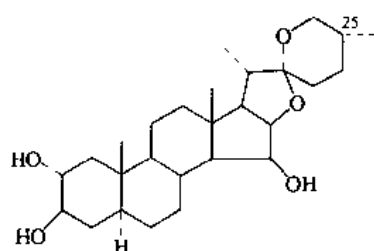
这类物质多见于百合科、石蒜科、薯蓣科等单子叶类植物中，在洋地黄中也存在，这类皂苷以螺旋甾烷醇（spirostanol）为基本骨架，在石蒜科、百合科等植物叶中也含有 0.1%~0.5% 的游离皂苷元（sapogenin）。

1. 毛地黄皂苷（digitonin）

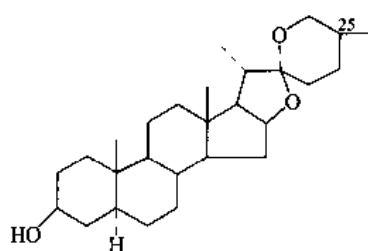
毛地黄皂苷为毛地黄皂苷元加 4 分子半乳糖和 1 分子木糖，含于毛地黄叶中。其甾体部分为毛地黄皂苷元（digitogenin, 7-14）。

2. 菝葜皂苷（sarsasaponin）

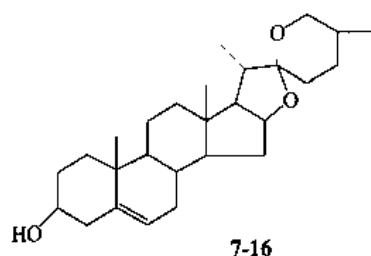
菝葜皂苷由菝葜皂苷元加 2 分子葡萄糖和 1 分子鼠李糖组成，与异菝葜皂苷（smilasaponin）同含于菝葜（*smilax media*）根中，这两种物质的非糖部分菝葜皂苷元（sarsasapogenin, 7-15）与异菝葜皂苷元为 C₂₅ 上甲基的立体异构体。



7-14



7-15



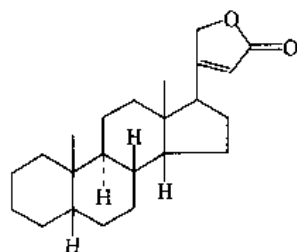
7-16

3. 薯蓣皂苷元（diosgenin, 7-16）

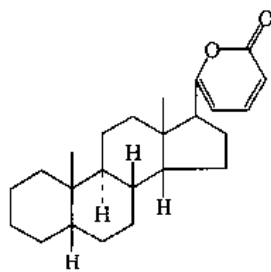
薯蓣皂苷元含于薯蓣属植物中，本属植物都含有甾体皂苷，其中含量最多的是薯蓣皂苷元。盾叶薯蓣（*D. zingiberensis*）和穿龙薯蓣（*D. nirponica*）是国内生产薯蓣皂苷元的重要原料。薯蓣皂苷元用作生产多种甾体激素的中间体。

三、强心苷类

毛地黄（洋地黄）叶及其强心性生药的有效成分为甾体糖苷。动物界中蟾蜍的分泌物中含有类似的物质，这类强心物质均以甾体为基本骨架，糖结合在 C₃ 位的羟基上，在 C₁₇ 位上连有五元或六元内酯环。A 类为丁烯内酯（butenyl lactone），也叫强心甾（cardenolide）。B 类为香豆灵（邻吡喃酮，coumalin），也叫蟾蜍二烯羟酸内酯（bufadienolide）。

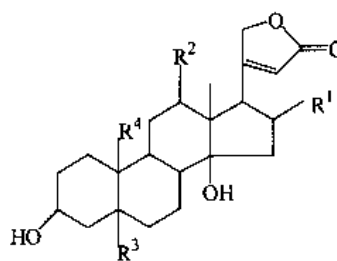


A 类



B 类

A/B *cis*, B/C *trans*, C/D *cis*

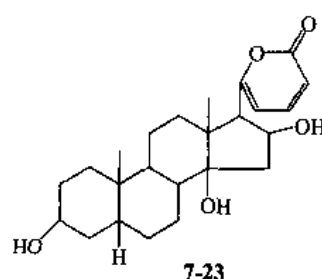
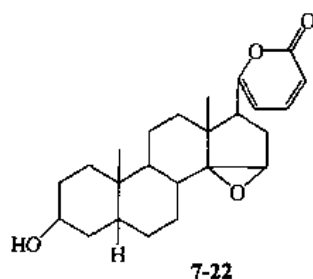


强心甾的基本结构

编号	取代基类型	化合物名称
1	$R^1=R^2=R^3=H, R^4=CH_3$	洋地黄毒苷元 (digitoxigenin, 7-17)
2	$R^1=OH, R^2=R^3=H, R^4=CH_3$	羟基洋地黄毒苷元 (gitoxigenin, 7-18)
3	$R^1=R^3=H, R^2=OH, R^4=CH_3$	异羟基洋地黄毒苷元 (digoxigenin, 7-19)
4	$R^1=R^2=H, R^3=OH, R^4=CHO$	毒毛旋花毒苷元 (strophanthidin, 7-20)
5	$R^1=OCOCH_3, R^2=R^3=H, R^4=CH_3$	夹竹桃苷元 (oleandrigenin, 7-21)

强心苷元广泛分布于紫花洋地黄、毛花洋地黄、毒毛旋花、夹竹桃、铃兰等玄参科、夹竹桃科、百合科植物中，与各种糖分子所形成的苷具有较强的强心作用，又称为强心苷，临床应用的强心苷有西地兰 (cedilanid)、地高辛 (digoxine)、毒毛旋花 K (K-strophanthin)、铃兰毒苷 (convallatoxin) 等。

蟾蜍 (*Bufo gargarizana* Cantor)、黑眶蟾蜍 (*Bufo melanostictus schneid*) 的毒素中分离得到的脂蟾毒苷元 (kessibufogenin, 7-22)、蟾毒灵 (bufolin, 7-23) 具有治疗疔疮、痈毒及强心等作用。

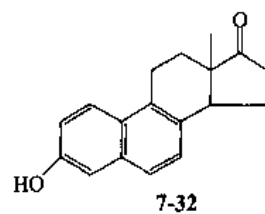
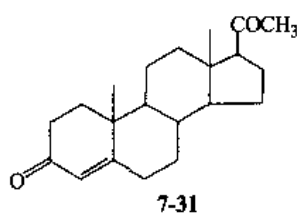
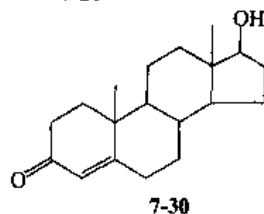
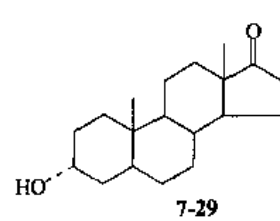
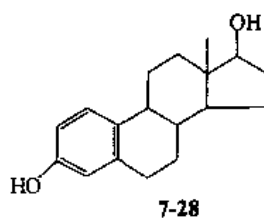
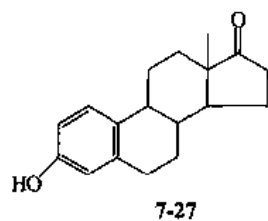
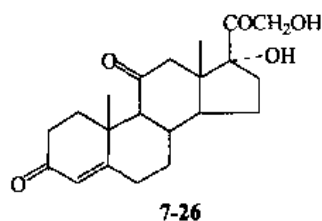


四、胆汁酸和甾体激素类

胆汁酸 (7-24) 及甾体激素是动物界所特有的一类甾体化合物。胆汁酸为动物胆汁中所分泌的酸性物质，与甘氨酸或牛磺酸结合成酰胺而含于胆汁中。胆汁酸最明显的性质是与脂肪、脂肪酸等形成水溶性的结合物，能促进这些物质的肠内吸收，对消化酶起活化作用。

皮质激素由肾上腺皮质分泌，在动物体内调节水盐代谢的为盐皮质激素，如醛固酮 (aldosterone, 7-25)，调节糖代谢的为糖皮质激素，如可的松 (cortisone, 7-26)。糖皮质激素具有抗炎作用，进而发展成为一类甾体抗炎药。

性激素由性腺分泌，在维持动物的第二性征和生殖过程中起重要作用。主要的性激素有雌甾酮 (estrone, 7-27)、雌二醇 (estradiol, 7-28)、雄甾酮 (androsterone, 7-29)、睾酮 (testosterone, 7-30)、孕甾酮 (progesterone, 7-31) 等。

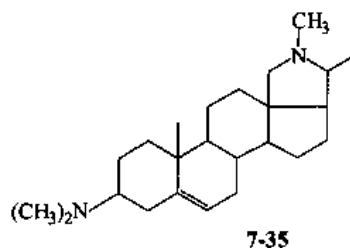
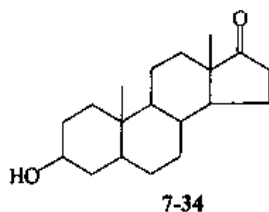
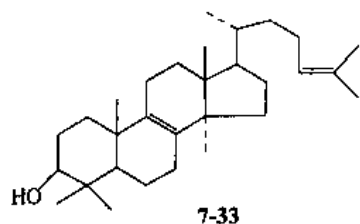
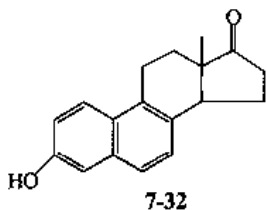


第三节 甾体化合物的合成

一、全合成研究

甾体化合物的全合成无疑是有机化学领域中最重要成就之一。1939年 Bachmann、Colehe 和 Wilds^[1]进行了最简单的性激素 (equilenin, 7-32) 的全合成, 之后的 20 多年时间里, 甾体化合物的合成研究取得了惊人的进步, 许多结构复杂的甾体化合物被合成出来, 这些全合成研究在甾体化合物的研究中具有里程碑意义。

1948年 Miescher^[2]首次合成了雌甾酮 (estrone, 7-27)。紧接着 1950年 Johnson^[3]第二个合成了该化合物。1952年 Woodward^[4]和 Robinson^[5]分别合成了胆固醇 (7-9)、性激素和肾上腺皮质激素。1952~1953年 Sarett^[6]合成了皮质激素。1953~1954年 Monsanto^[7]研究组改进了 Woodward's 合成法; Wilds^[8]合成了 ketoetianic acid; Woodward 和 Barton^[9]合成了羊毛甾烯 (lanosterol, 7-33)。1955~1956年 Johnson^[10]合成了表雄酮 (epiandrosterone, 7-34)、睾酮 (testosterone, 7-30) 和一些 11-氧甾体化合物; Wettstein^[11]首次合成了醛固酮 (aldosterone, 7-25)。1957~1958年 Johnson 和 Christiansen^[12]、Johnson 和 Walker^[13]又报道了雌甾酮的新合成法; Reichstein^[14]、Dutch 研究组^[15]和 Johnson^[16]分别报道了醛固酮的三种合成方法; Inhoffen^[17]报道了维生素 D (7-13) 的合成。1959~1960年 Wettstein^[18]报道了另一种醛固酮合成方法; Hughes 和 Smith^[19]、Torgov 和 Ananchenko^[20]、Banerjee^[21]、Velluz^[22]报道了雌甾酮的四种不同合成方法; Johnson^[23]报道了睾酮的合成; Velluz^[22]报道了雄甾酮 (7-29) 的合成; Sondheimer^[24]报道了皂苷元 sapogenins 的合成; 这是甾体合成的黄金时期。1961~1962年 Nagata^[25]合成了孕甾烷衍生物; Barton^[26]和 Johnson^[27]合成了康丝碱 (conessine, 7-35); Sondheimer^[28]首次合成了强心苷 (cardiac aglycone)。



甾体化合物全合成研究的进步取决于这一时期许多专属性的有机合成反应和有机合成试剂的快速发展, 使一些反应可以在较温和的条件下选择性地, 如果没有 Arndt-Eistert 反应, 没有选择性氢化技术, 没有立体专属性还原, 甚至连最简单的甾体化合物的合成也是困难的。这里举例介绍一些重要的有机反应在甾体合成中的应用、甾体合成中骨架的构成及一些关键官能团的引入。

在 Johnson-Christiansen 雌甾酮合成中^[12], 用各种条件下的氢化反应如催化氢化、金属氢化物还原等, 成功地解决了 B 环和 C 环的形成及 C/D 环的反式耦合等问题 (图 7-2)。Monsant^[7]和 Velluz^[22]在合成可的松 (cortisone) 过程中, 通过 Δ^9 用 Sabo's 法成功地引入 O_{11} 基团 (图 7-3、图 7-4)。Zavilov 通过一个有趣的路线合成了一个高不饱和的甾体化合物 (7-37), 合成中巧妙地运用了格氏加成和 Michael 反应得到中间体 (7-36), 如图 7-5 所示。Inhoffen^[17]在维生

素 D₃ (7-13) 的合成中巧妙地应用了 Wittig 反应, 该反应在当时还不经常被应用 (图 7-6)。一些保护基和活化基团的使用在甾体化合物的合成中也是十分重要的, 如羧基的亚乙基二醇基保护在甾体的 Δ^4 -3-酮的合成中起关键作用。同样, 对甲苯磺酰基保护与卤素类似, 能参与许多类型反应, 在甾体合成中被广泛使用解决一些复杂的问题。如 Sarett's 法合成皮质酮 (7-38, 如图 7-7), Johnson's 法合成醛固酮 (7-25, 如图 7-8) 及 Barton's 法合成 conessine (7-35, 如图 7-9)。

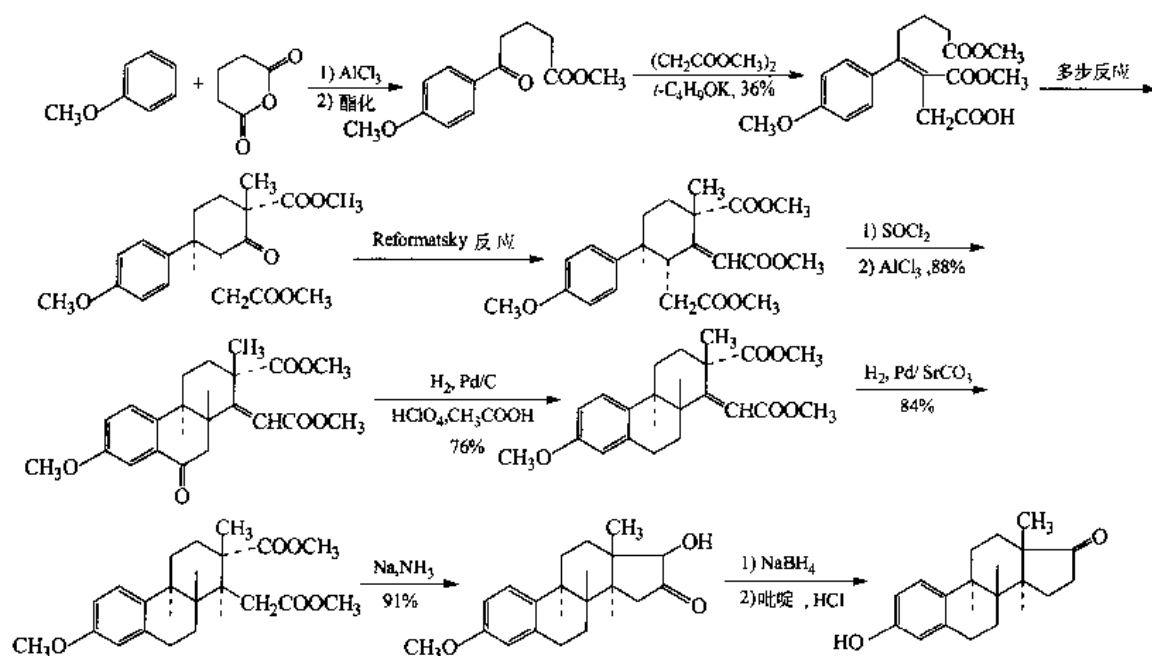


图 7-2 由 Johnson-Christiansen 法合成雌甾酮

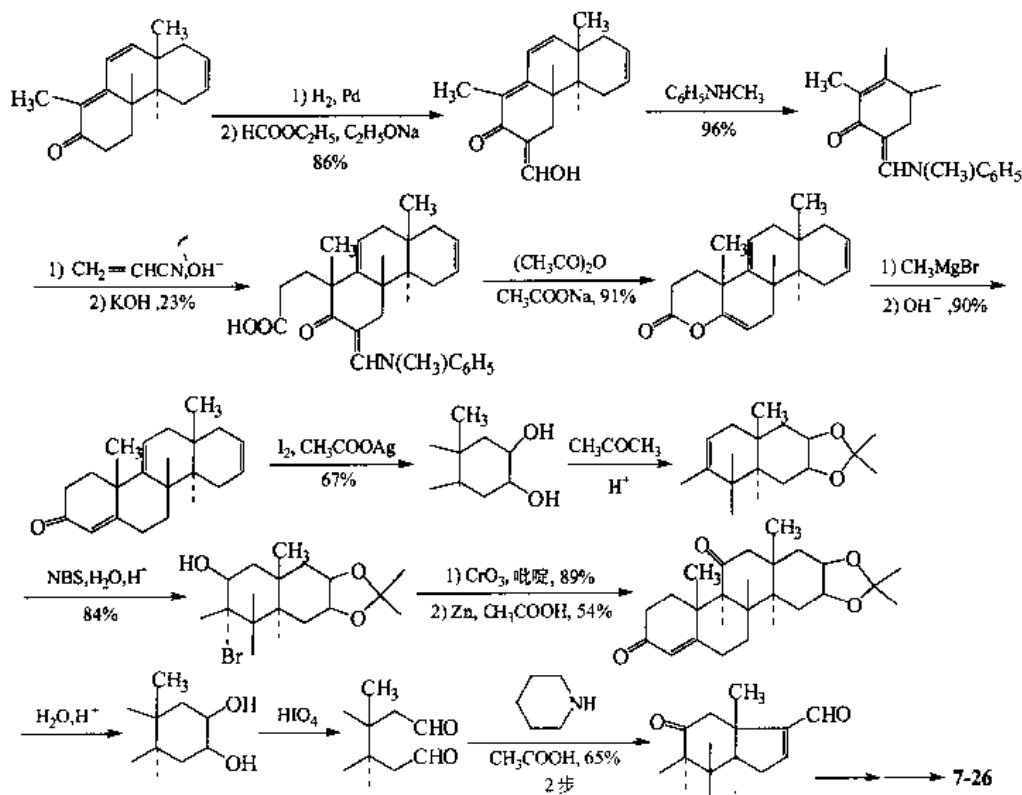


图 7-3 由 Monsanto 法合成雌甾酮

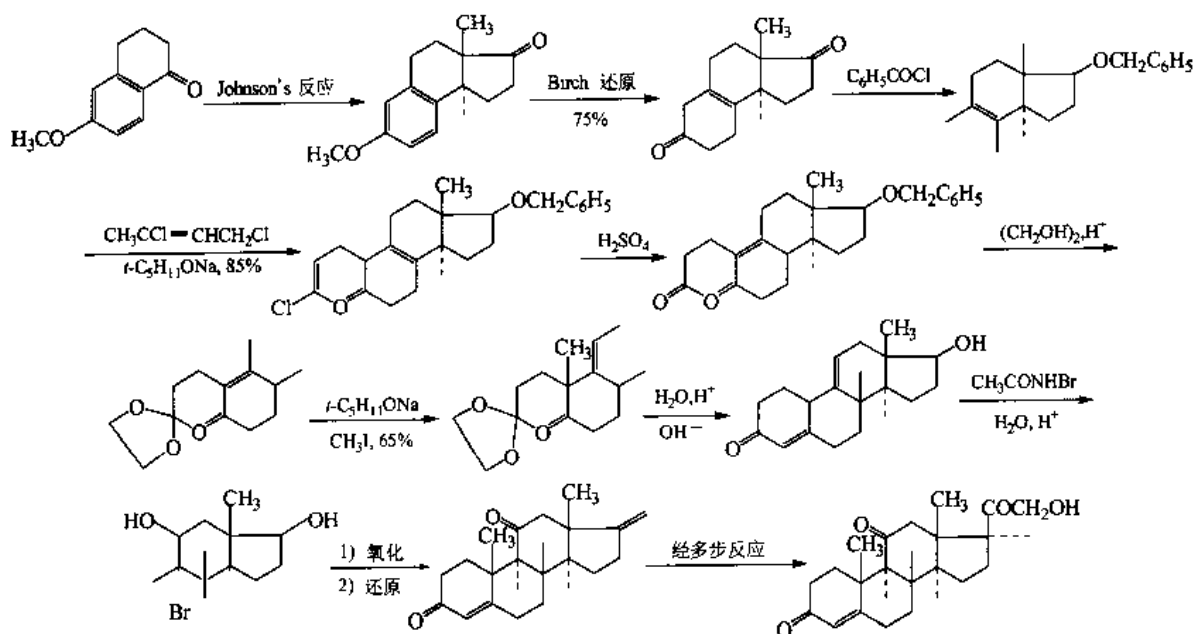


图 7-4 由 Velluz 法合成可的松

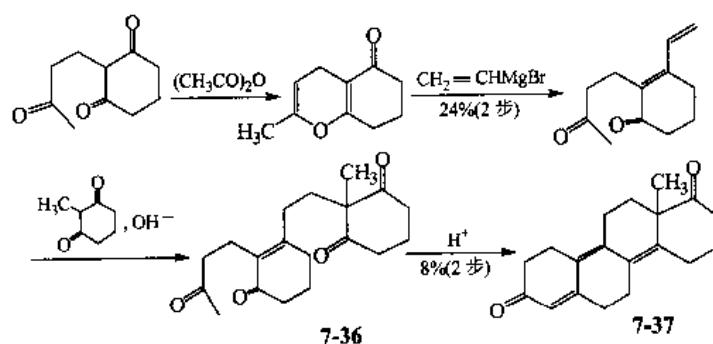


图 7-5 Zavilov 合成法

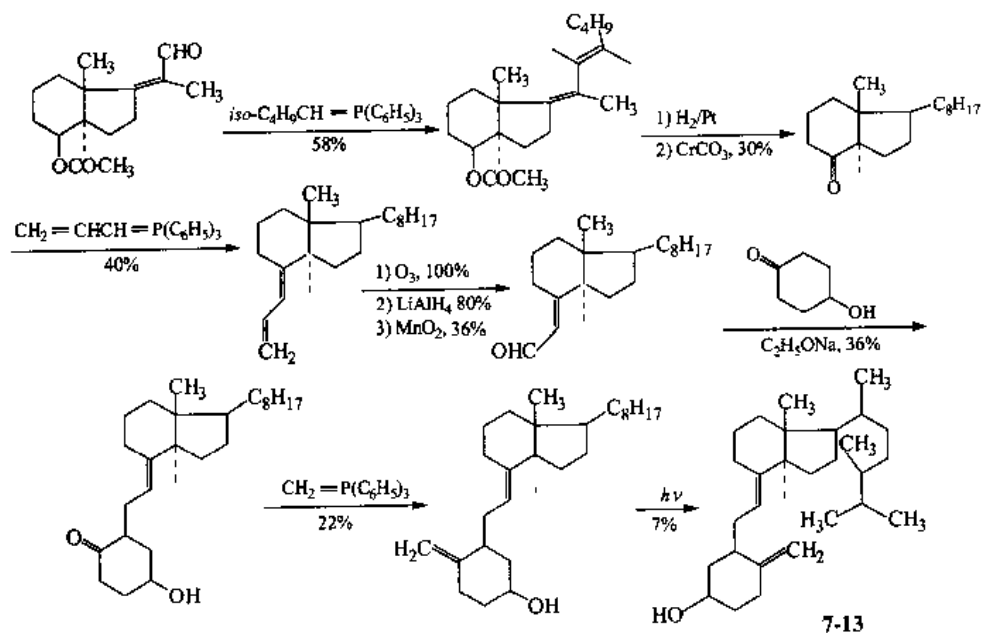


图 7-6 由 Inhoffen 法合成维生素 D₃

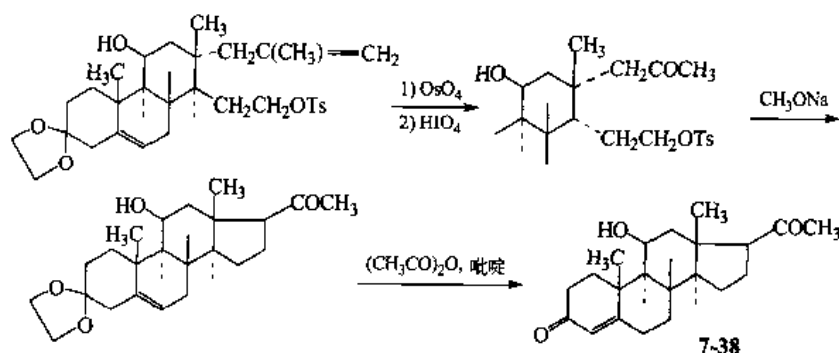


图 7-7 Sarett's 法合成皮质酮

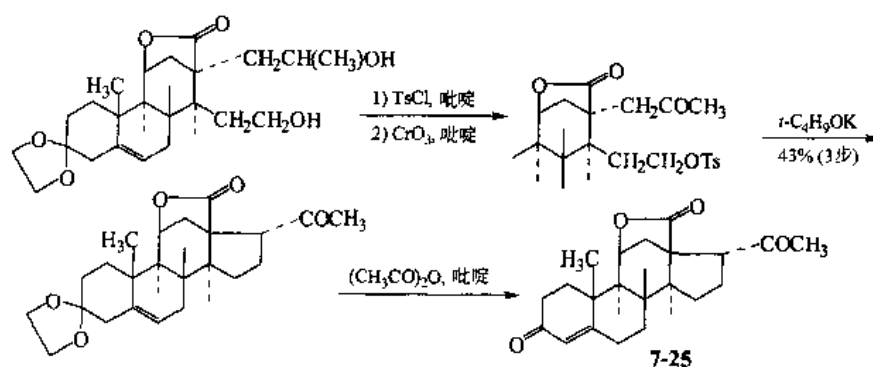


图 7-8 Johnson's 法合成醛固酮

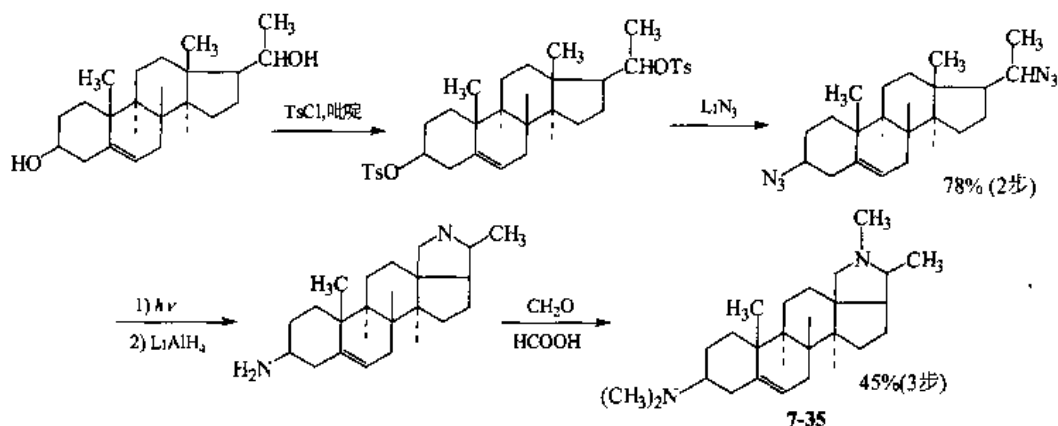


图 7-9 由 Barton's 法合成 conessine

在甾体化合物的全合成中，化学家必须解决甾体骨架和特殊官能团形成的问题。Robinson 和 Johnson 通过还原 Michael 反应产物或酮基的烷基化实现了角甲基的引入，这已成为引入角甲基的常用方法。Stock^[29]报道了一个引入 18-角甲基的新方法，即 α -氯取代酮(7-41)的 Favorsky 重排， α -氯取代酮(7-41)可通过一个取代的环己酮(7-39)与氯己腈缩合制得(图 7-10)。C/D 环的反式耦合可通过 Miescher 还原法或由 Hughes-Smith 法通过 $\Delta^{14(15)}$ 化合物的催化氢化实现，还可由 Woodward 法通过 *cis*-萘烷酮的异构化转化为 *trans*-异构体(图 7-11)。B/C 环的反式耦合由 Woodward、Velluz 通过 Fried-Sabo 法和由 Johnson、Walker 通过 Birch 法还原 $\Delta^{9(11)}$ 化合物实现。对于 $\Delta^{8(9)}$ 化合物的还原只有用 Birch 法能选择性地得到反式化合物，但 Nagata 报道了该反应同样伴有一定的顺式产物。另外，Sarett 在合成中通过 Oppenauer 氧化使 *cis*-萘烷酮转化为 *trans*-萘烷酮^[6](图 7-12)。

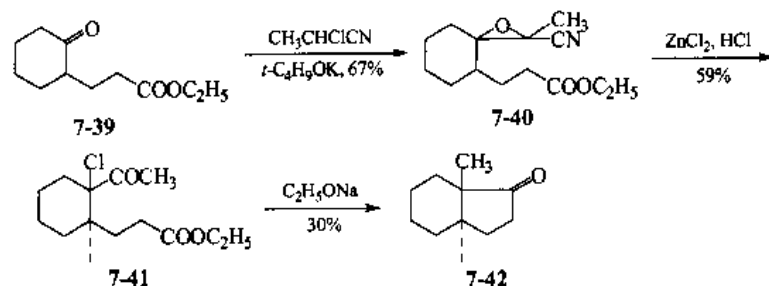


图 7-10 Stock 法引入 18-角甲基

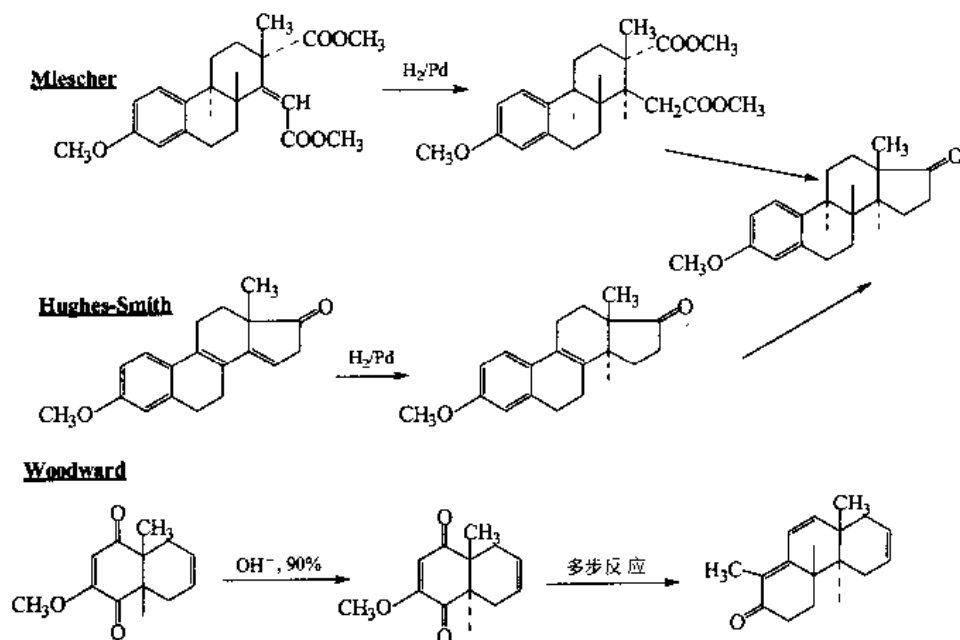


图 7-11 反式 C/D 环的耦合

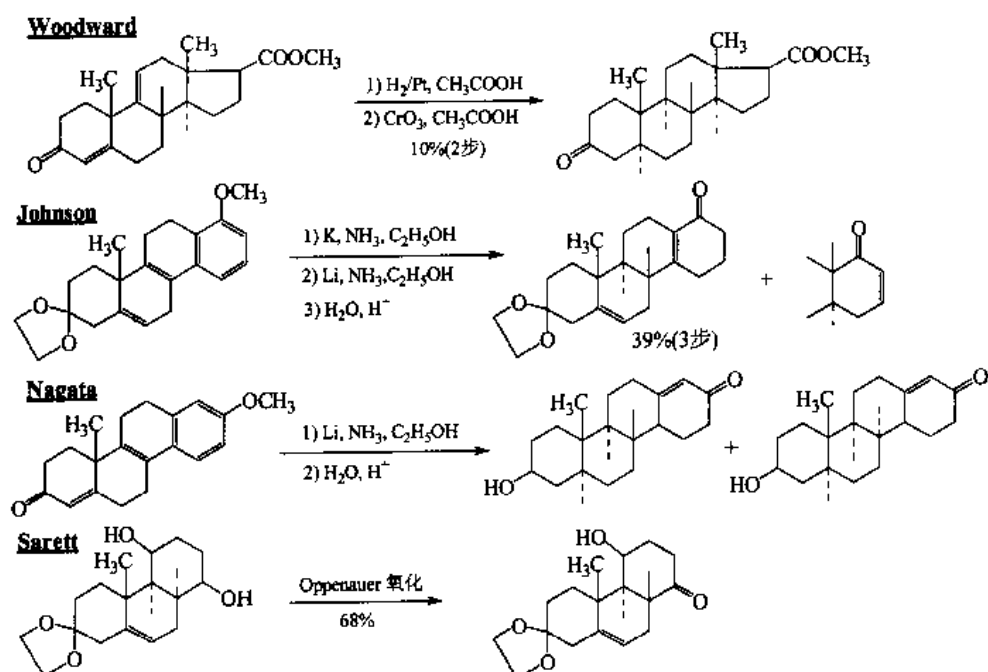


图 7-12 反式 B/C 环的耦合

在醛固酮的合成中, C_{18} 氧的引入是十分重要的, 有许多合成方法, 如 Wettstein 法^[11,18]、Barton 法^[30]、Johnson 法^[16]等, 其中 Barton 及瑞士和法国化学家 Eger-Vellus 通过游离基反应引入 C_{18} 氧的方法引人注目(图 7-13)。Barton 用类似的方法合成羧基的内酯衍生物^[31](图 7-14)。Corey^[32]通过 C_{18} 引入氮原子合成了含氮甾体化合物双氢康丝碱(hydroconessine, 7-43, 如图 7-15)。

Sondheimer^[28]等通过在 C_{14} 位引入羟基, 完成了对强心甾体化合物毛地黄毒苷元(digitoxigenin, 7-14)的合成。起始原料为 $3\beta, 14\beta$ -二羟基甾烷酸甲酯(7-49), 该化合物由 Ruzicka 法^[33]通过雄甾-3-醇-17-酮(7-44)经 17 位氰化、15 位溴代、脱溴化氢、环氧化、还原等多步反应制得。该甾烷酸酯(7-49)经水解、烷基化被转化成为孕甾烷-20-酮衍生物(7-51), 后者与乙氧基氰基锂反应得到一个叔醇化合物(7-52), 该醇在酸性条件下迅速异构化为 α, β -不饱和酸酯(7-53), 最后用 SeO_2 氧化环合得到毛地黄毒苷乙酸酯(7-54), 如图 7-16 所示。

Eschenmoser^[34]通过环二烯酮(7-55)与甲基二氢间苯二酚(7-56)缩合羟基酮(7-57)的办法导入 C_{14} 羟基(图 7-16)。Torgov^[35]将该方法用于其他一些四环甾体系统, 特别是 19-去甲基(19-norsteroids)化合物的合成, 如图 7-17 所示。

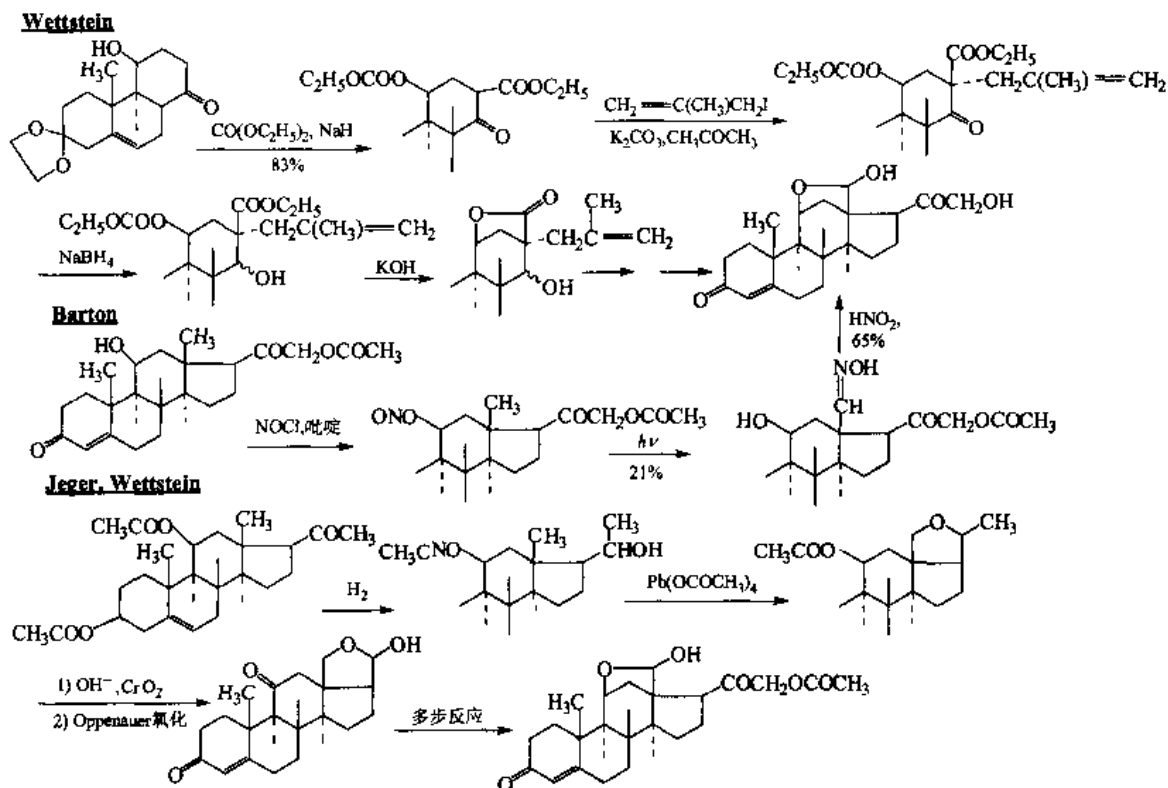


图 7-13 醛固酮合成中 C_{18} 氧的引入

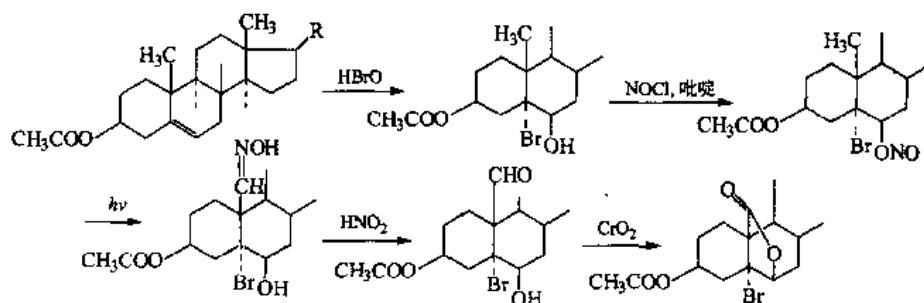


图 7-14 Barton's 法引入 C_{18} 位氧

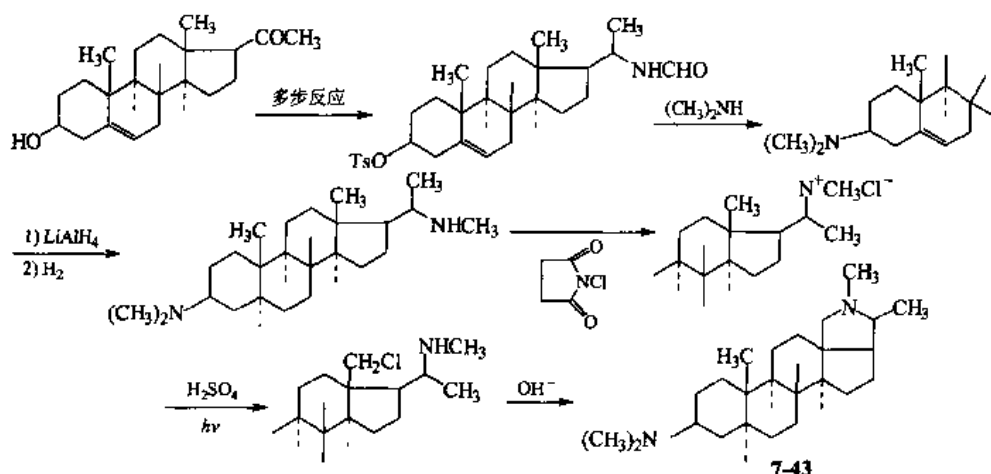


图 7-15 Corey's 法引入 C_{18} 氮原子合成双氢康丝碱

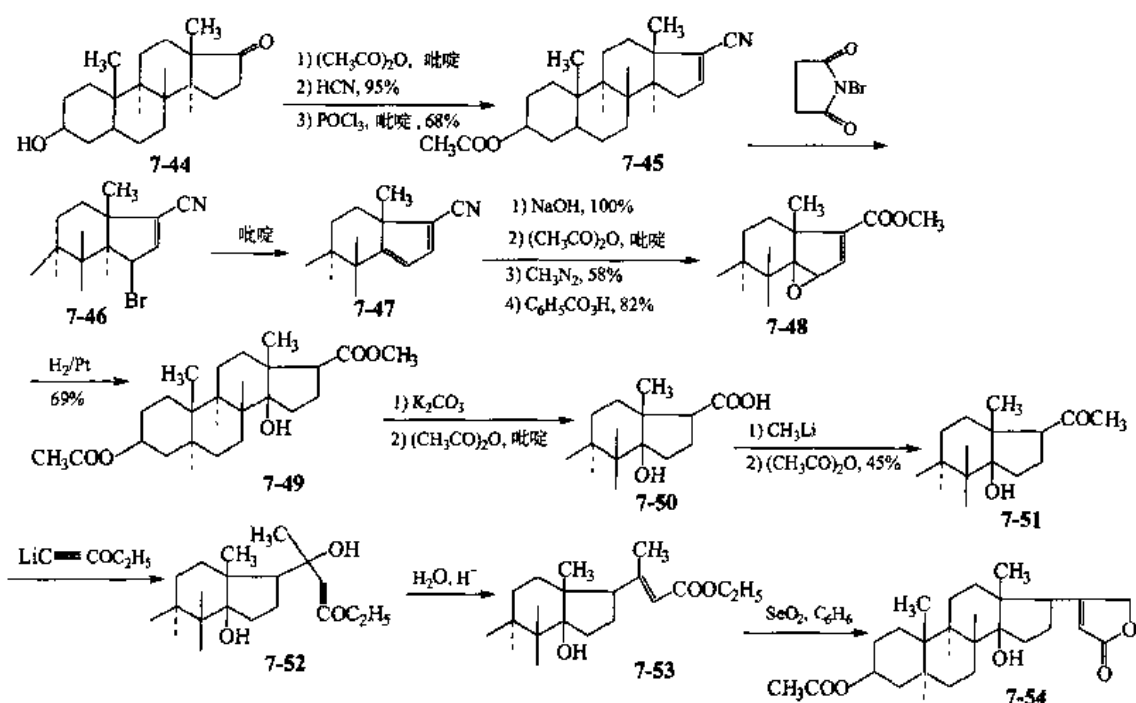


图 7-16 Sondheimer's 法合成毛地黄毒苷乙酸酯

甾体化合物的全合成研究具有重大科学意义，但甾体化合物的结构比较复杂，合成路线比较长，全合成的总收率很低。如 Woodward 报道的去氧皮质酮的合成有 30 步反应，总收率仅为 $7 \times 10^{-5}\%$ 。Monsanto 小组以甲氧基苯醌和甲基乙烯酮为起始原料^[17]及 Velluz^[22]以 6-甲氧基四氢萘酮为原料合成氢化可的松，都需要 25~28 步反应，收率仅为 0.04%。Johnson^[16]以 1,6-二羟基萘为原料合成醛固酮，经 30 步反应，总收率为 0.002%。Wettstein^[18]以苯醌和乙氧基-1,3-戊二烯为原料，经 27 步反应较高收率地制得醛固酮，总收率为 0.22%。20 世纪 60 年代发展起来的甾体化合物的半合成技术为甾体类药物的合成开辟了新的途径，从薯蓣皂苷元较容易得到孕甾烷类化合物的母体，得到雌甾烷和雄甾烷母体需要多步反应。而通过全合成得到雌甾烷类化合物相对较容易。还可利用一些合成中间体较方便地合成甾体化合物，此外，甾体的全合成对于合成一些活性的甾体类似物也具有重要意义。从工业化的角度讲，最有希望实现全合成的应属雌激素类化合物。下面介绍几种雌激素的全合成方法。

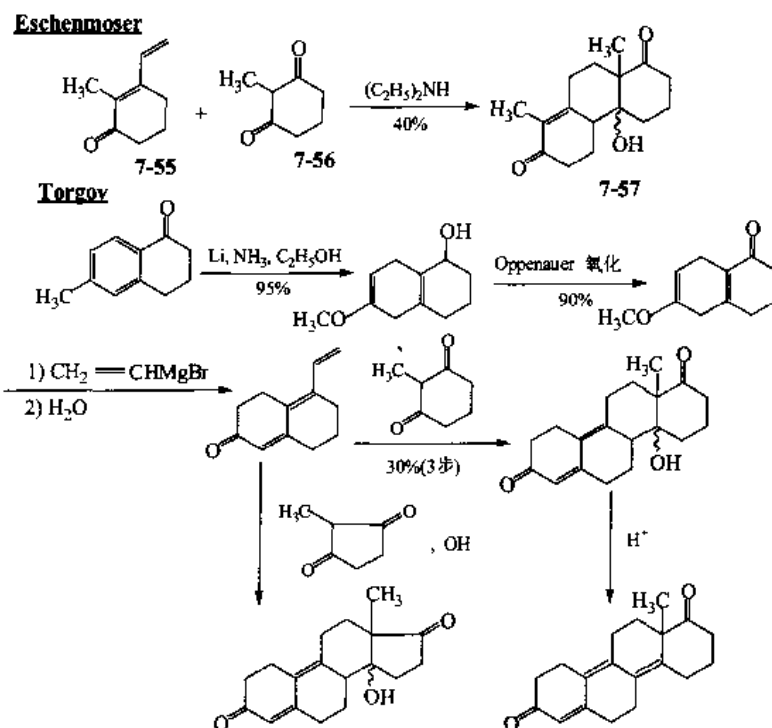


图 7-17 C_{14} 羟基的引入法

Johnson 和 Walker 以 6-甲氧基四氢萘酮 (7-58) 为原料, 经溴代乙烯基镁格氏加成后脱水得 1-乙烯基-6-甲氧基-3,4-二氢萘 (7-60), 再与醛进行双烯缩合得到 *cis*-二酮 (7-61), 再经还原得饱和二酮 (7-62), 因 17-酮基更活泼, 与甲醇反应成缩酮 (7-63), 通过 Kishner's 还原除去 C_{14} 位羰基后水解得反式酮 (7-64), 通过 Johnson's 甲基化和环裂解后得到一个酸衍生物 (7-67), 然后, 在液氨中经钠还原得到 D-马连酸同型物 (D-homomarrarianolic acid, 7-68) 最后, 用简单的方法将 (7-68) 转化为 (±)-雌甾酮甲醚 (7-69) 和 (±)-雌甾酮 (7-28), 全合成包括 12 步反应, 二者的总收率分别为 3.8% 和 3.2% (图 7-18)。

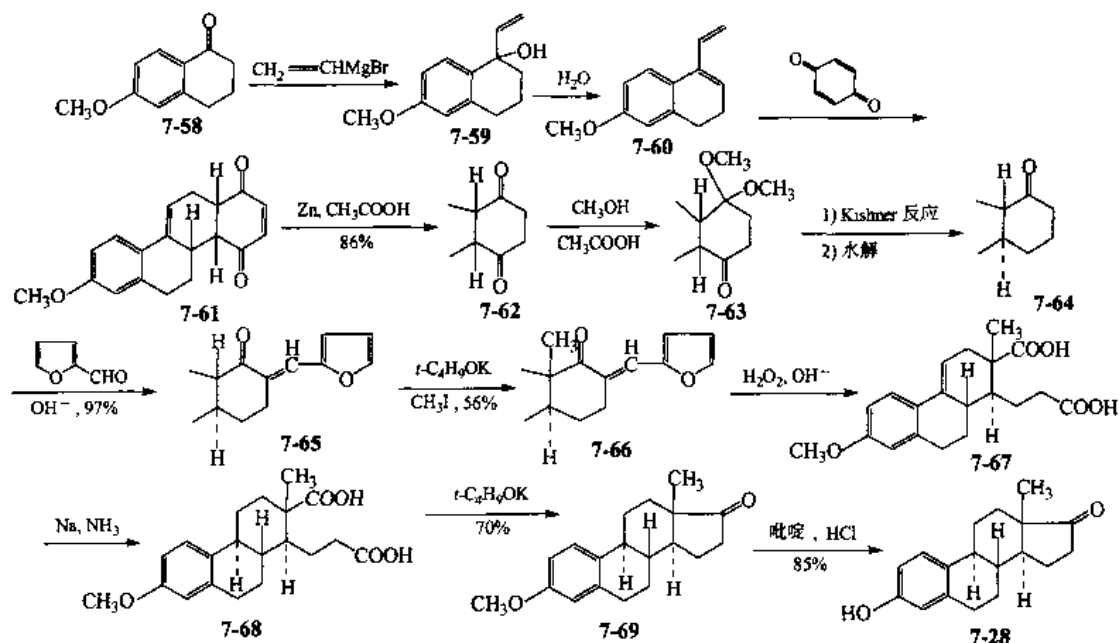


图 7-18 由 Johnson 和 Walke 法合成 (±)-雌甾酮

Torgov 和 Ananchenko^[20]同样以 6-甲氧基四氢萘酮为原料,通过改良的 Johnson 法,以甲基二氢间苯二酚代替对苯醌经 10 步反应合成了雌甾酮,总收率为 6% (图 7-19)。其后,他们又以甲基环戊烷二酮 (7-71) 代替甲基二氢间苯二酚与 6-甲基-1-乙烯基-1-羟基四氢萘 (7-70) 进行双烯加成,直接得到五元环取代物 (7-72),省去了从六元环向五元环的转化过程,经 7 步反应得雌甾酮,总收率达 10% (图 7-20)。

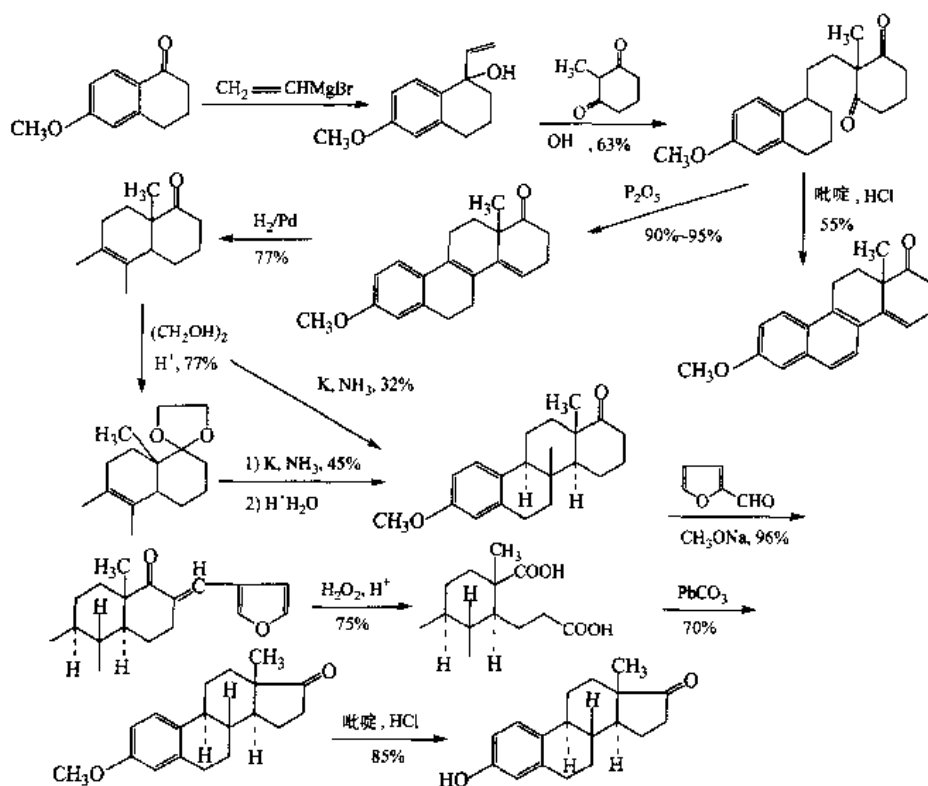


图 7-19 由 Torgov 和 Ananchenko 法合成 (±)-雌甾酮

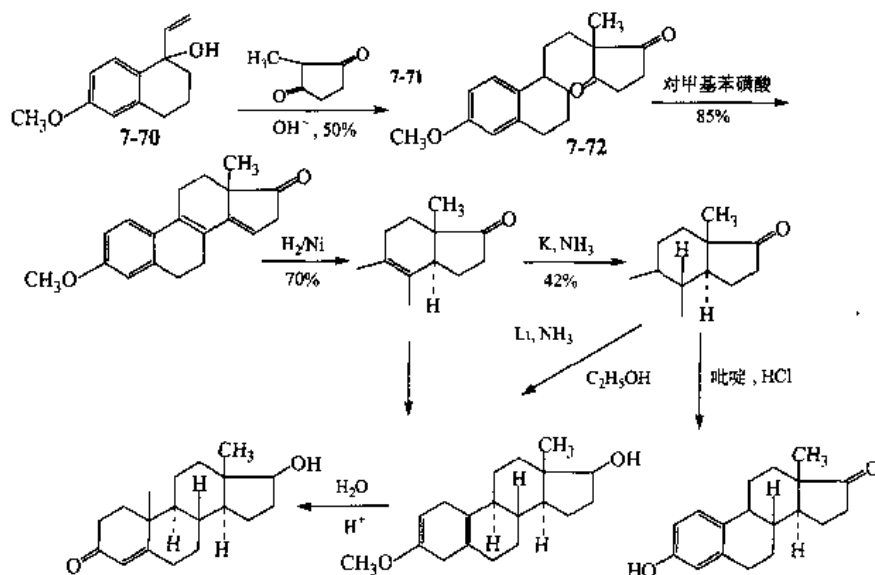


图 7-20 由 Torgov 法合成 (±)-雌甾酮和 19-去甲基甾体化合物

Vollhardt^[36]报道了利用多步双烯加成原理合成雌甾酮,对合成策略进行了详细地分析。

雌甾酮的 A 环为苯环, 与其他甾体化合物不同, 苯环结构在全合成上采用 Diels-Alder[2+2+2] 环合加成。在这个反应中用过渡金属复合物作催化具有很大的商业价值。如设计中使用的环戊二烯阳离子二羰基钴 $[\text{CpCo}(\text{CO})_2]$ 是一有效的催化剂, 反应机理如图 7-21。

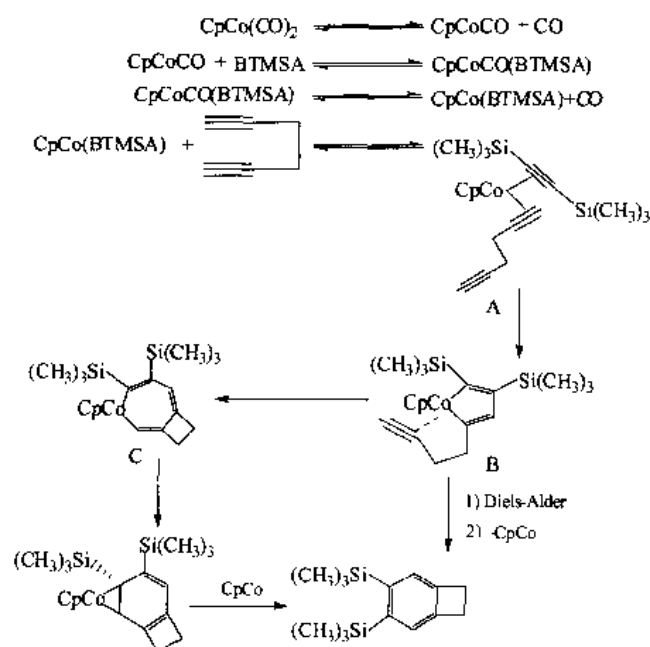


图 7-21 过渡金属复合物催化反应机理

该合成设计中充分利用了这一反应, 逆合成分析见图 7-22。化合物 (7-73) 可以作为合成

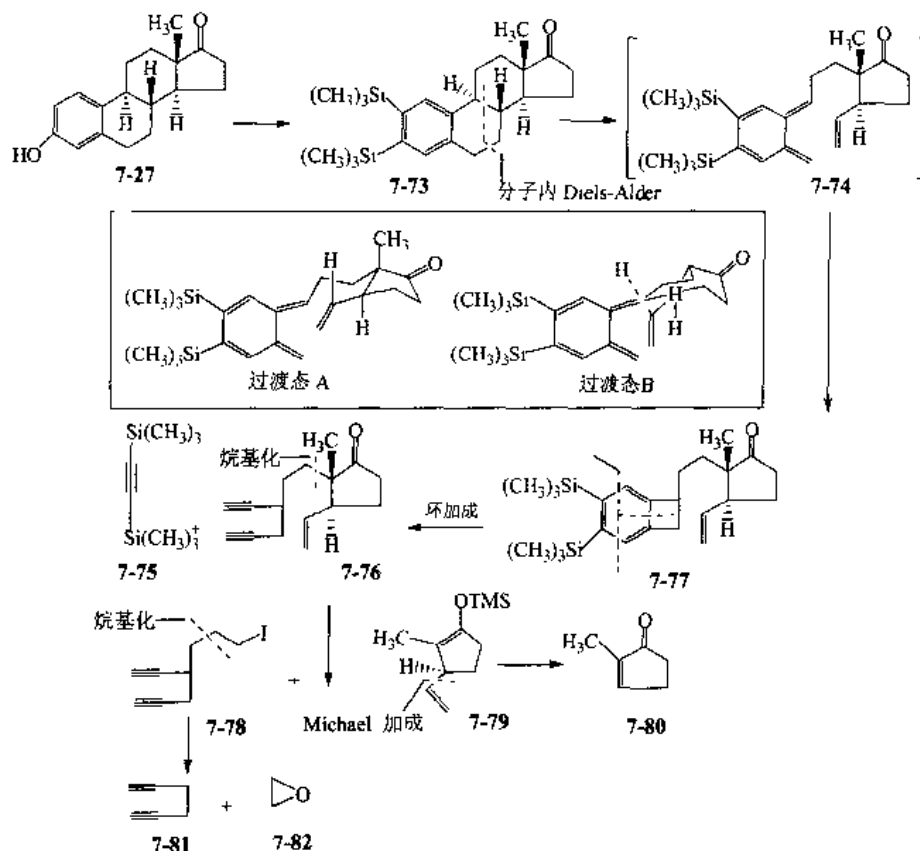


图 7-22 逆合成分析

雌甾酮的中间体, 虽然最后的脱三甲基硅的选择性并不理想, 但是芳香硅烷化物可被各种亲电基团取代, 并且该中间体可由 1, 5-二己炔 (7-76) 和 BTMSA (7-75) 在 $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ 催化的条件下, 先得到苯并环丁烯 (7-77), 再经过中间体 (7-74) 而得到。(7-74) 到 (7-73) 的环合是立体选择性的, 经过中间过渡态 A 而不是 B 得到 8, 9-反式的立体结构 (A 为类椅式构象, B 为类船式构象)。(7-74) 经过分子内的 [4+2] Diels-Alder 反应得到化合物 (7-73), 带有必需的反式-反式结构。到此合成设计已经简化到环戊酮 (7-76)。(7-76) 含有两个手性中心, 其中一个为四价的。这些手性中心可通过不对称的合成策略实现。(7-76) 可以裂解为一个碘化物 (7-78) 和一个环戊烯醇 (7-79), (7-79) 可以由环戊烯酮 (7-80) 用乙烯基取代制得, 而 (7-78) 可由 1, 5-己二炔 (7-81) 和环氧己烷 (7-82) 制得。全合成路线见图 7-23。

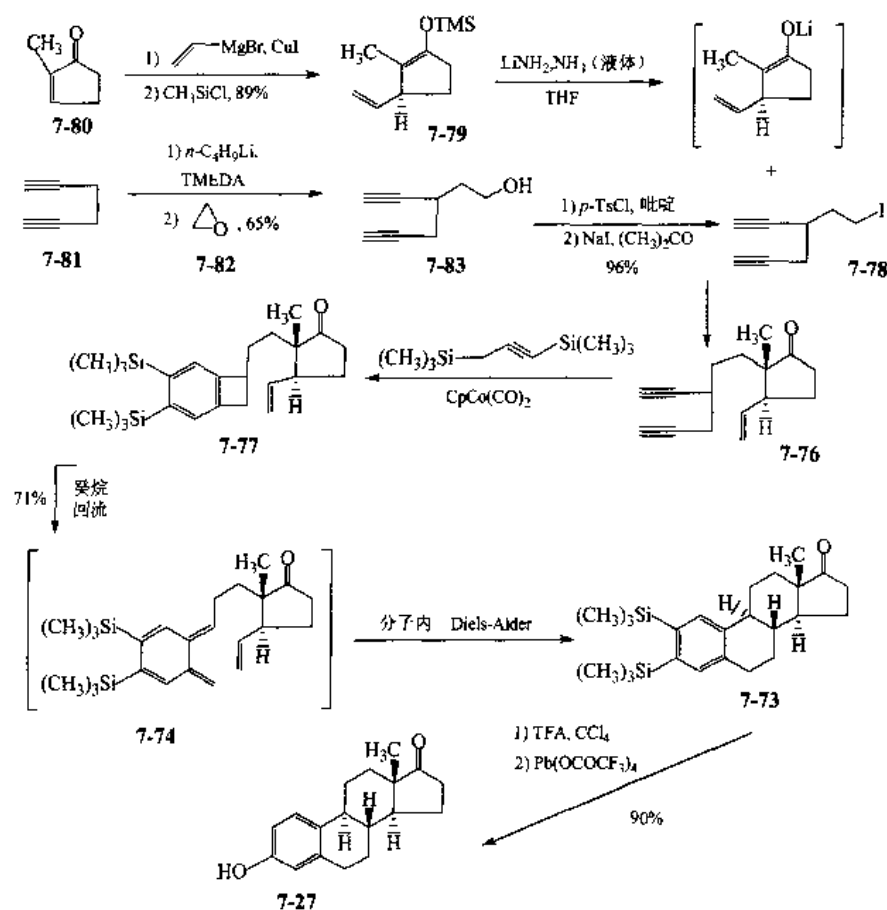


图 7-23 (±)-雌甾酮的全合成路线

Johnson^[37]报道了运用仿生多聚烯烃环合策略合成孕甾酮的新方法, 逆合成分析见图 7-24。

切断 C_4 、 C_5 的双键, 形成中间体 (7-84), (7-84) 经过一步简单的分子内羟醛环合脱水反应转化为孕甾酮 (7-31)。(7-84) 含有两个酮羰基, 可通过中间体 (7-85) 经过 3, 5-双键裂解得到。(7-85) 是一个很重要的中间体。经过氧化裂解和羟醛环合脱水反应相结合, 可以完成甲基环戊烯向环己酮的转变。但以上的操作还没有达到简化结构的目的, 只是找到了一个合成孕甾酮的有用的前体。根据仿生学原理, 甾环可以通过多聚烯烃环合得到, 所以 (7-85) 可以经过中间体 (7-87) 经一步反应衍生而成。(7-87) 是一个多元不饱和的单环化合物, 仅有一个手性中心, 这个手性基团很重要, 可以通过异裂反应, 失去羟基形成正碳离子过渡态 (7-86), 有利于多烯环合反应的发生, 这个正碳离子一旦形成就迅速参与反应转化成 (7-85)。叔醇 (7-87)

可以通过直接的羰基加成反应从烯酮 (7-88) 转变得到。这里又一次出现环状烯酮的结构, 环戊烯可以通过 5, 10-双键的裂解, 得到二酮 (7-89)。(7-89) 在一定的条件下, C_5 失去质子而得到一个烯醇式结构, 这个结构可发生分子内缩合、脱水转变成 (7-88)。二酮 (7-89) 可以容易想到的中间体为羰基保护的 (7-90), 反式的 $\Delta^{8,9}$ 由内鎗磷盐 (7-91) 和醛 (7-92) 获得, 通常 Wittig 反应提供一个顺式的烯烃而非所需要的反式结构, 幸运的是 Schlosser 改良的 Wittig 反应可以从醛和内鎗磷盐反应得到反式的烯键。

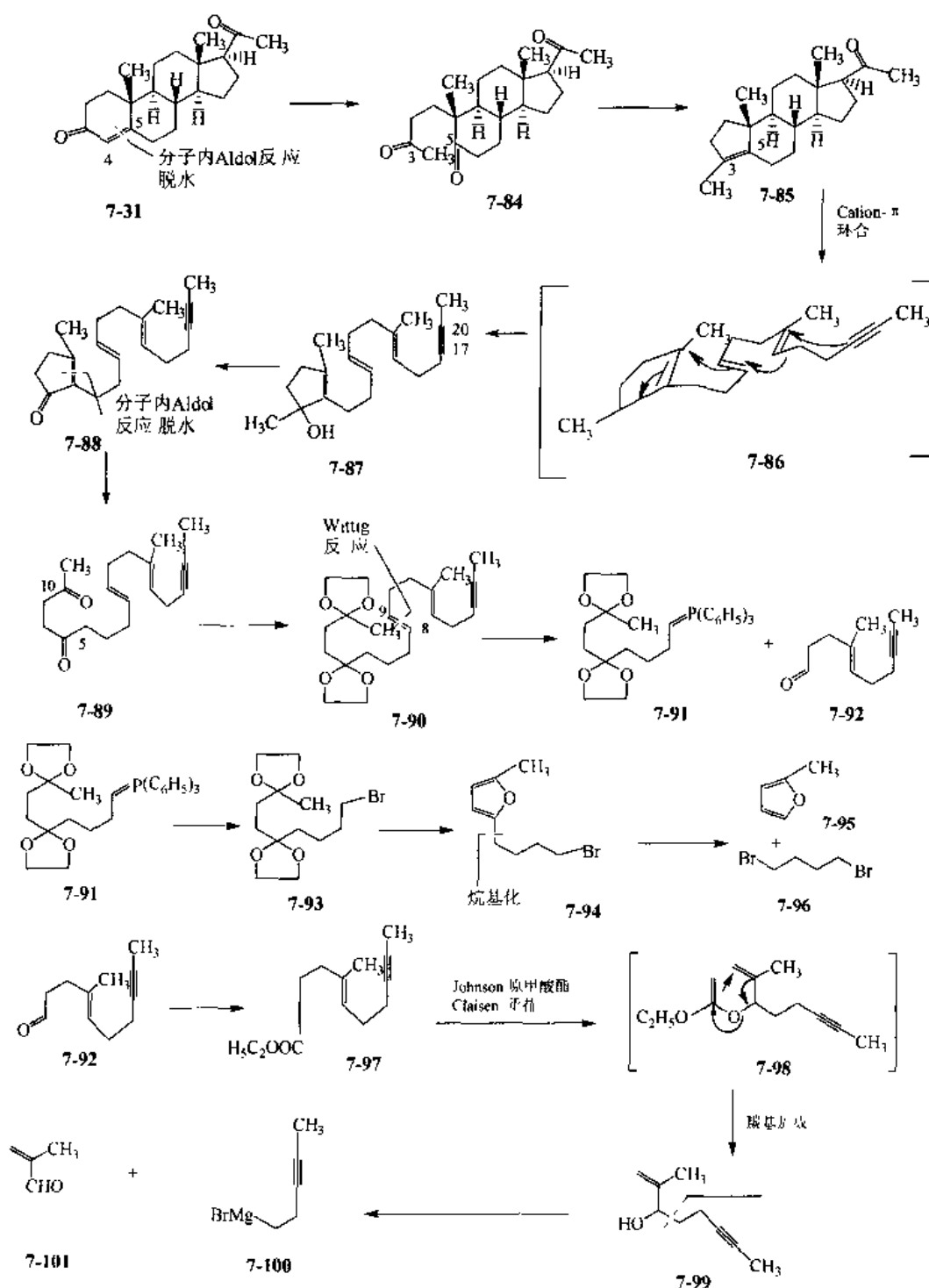


图 7-24 逆合成分析

中间体(7-91)可用简单的反应完成从溴化物(7-93)到内鎧磷盐(7-91)的转化。另一方面,(7-93)从取代的芳香呋喃化合物(7-94)得到的过程不是十分的明显,实际上,在酸催化下,乙二醇作用于取代呋喃(7-94),可以很容易得到(7-93),通常呋喃核可以作为1,4-二羰基化合物稳定的替代物。(7-94)可以通过2-甲基呋喃(7-95)和1,4-二溴代丁烷(7-96)结合得到。(7-92)的逆合成中间体(7-97)是一个 γ, δ 不饱和的酯,这个酯可以很巧妙地由烯丙醇(7-99)的类原酸酯(7-98)通过 Johnson ortho ester claisen rearrangement 得到。这个重排反应的价值在于可以作为反式的二或三取代碳碳双键的空间结构控制的一种方法。醇(7-99)可以通过 Grignard 试剂(7-100)对异丁烯醛(7-101)进行烷基化而制得。

(1) 中间体(7-92)的合成(图 7-25)

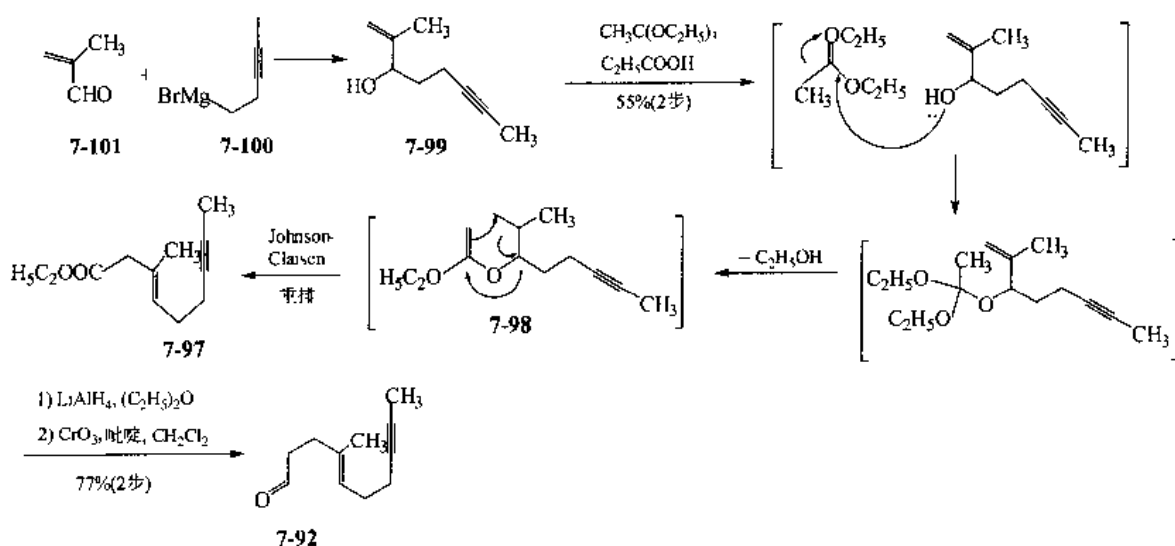


图 7-25 中间体(7-92)的合成

(2) 中间体(7-103)的合成(图 7-26)

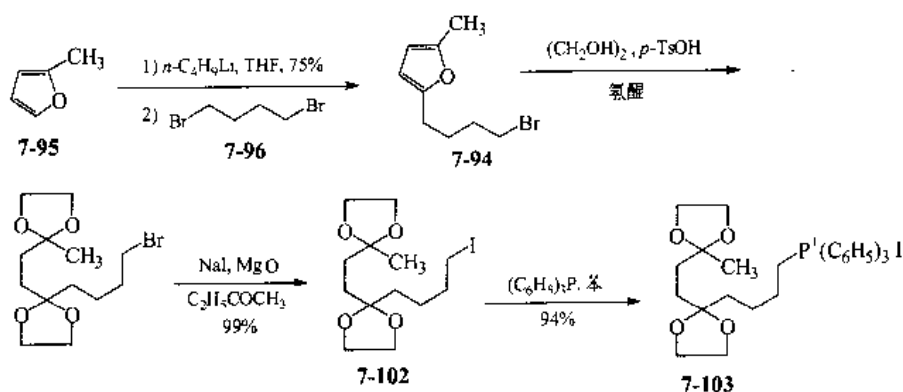


图 7-26 中间体(7-103)的合成

二、甾体化合物的半合成

1. 半合成的重要原料

由于甾体化合物含有多个手性碳原子,立体结构比较复杂,全合成往往需要几十步反应,也很难得到与天然甾体完全相同的立体结构。半合成使用植物中大量存在的薯蓣皂苷元,原料

易得，立体结构确定，反应步骤少，成本低，因此，目前临床应用的甾体药物都是由半合成方法制得。如孕甾酮的全合成（图 7-27）。

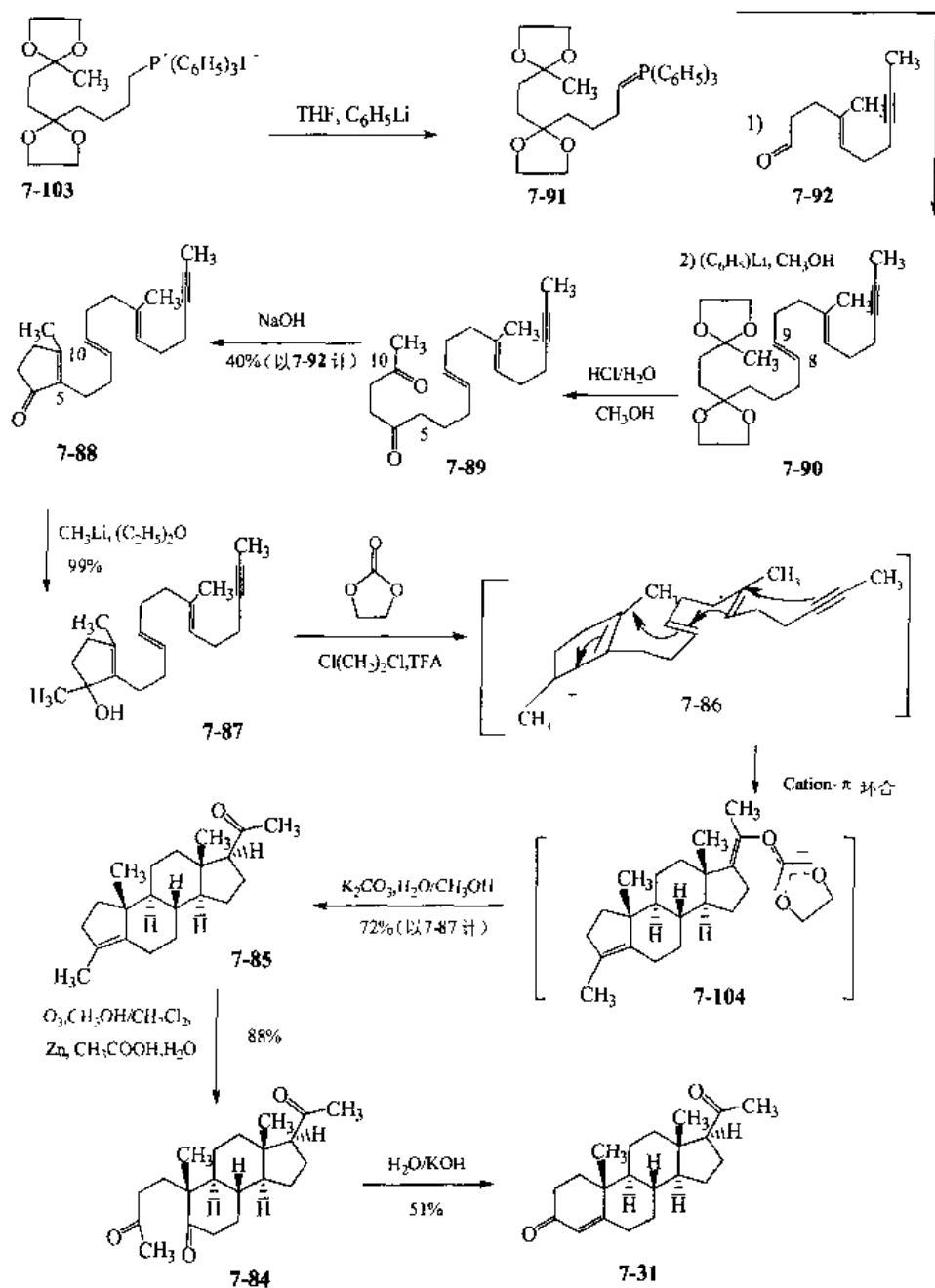


图 7-27 孕甾酮的全合成

醋酸孕甾双烯醇酮（3-acetoxy-pregna-5,16-dien-20-one, 7-107）是合成甾体化合物的重要中间体。它可由薯蓣皂苷元（7-16）通过化学方法制得。薯蓣皂苷元在醋酸/吡啶作用下，吡喃环开环得到二乙酰伪薯蓣皂苷元（pseudodiosgenin diacelule, 7-105），再用三氧化铬氧化，消除 β 乙酰氧基制得（图 7-28）。

2. 合成路线

以醋酸孕甾双烯醇酮为原料，经一系列反应可制备甾体激素，其反应过程总结如图 7-29 所示。

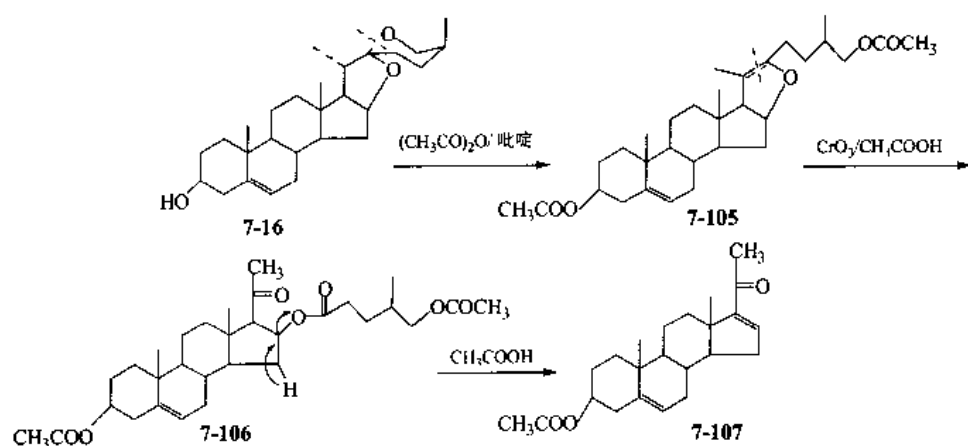


图 7-28 由薯蓣皂苷元制备醋酸孕甾双烯醇酮

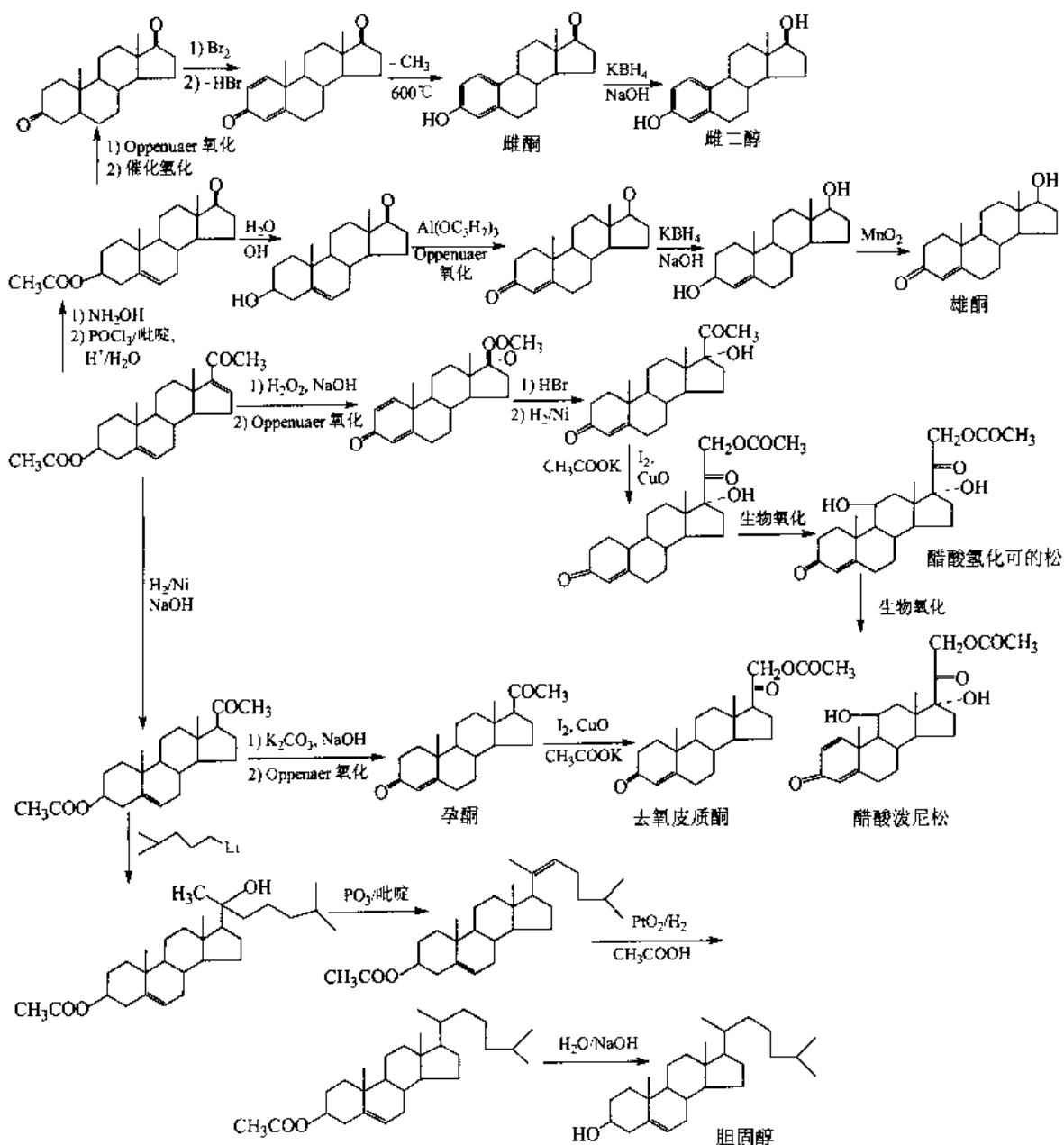


图 7-29 以醋酸孕甾双烯醇酮为原料合成甾体激素

3. 甾体合成中的几个重要反应

(1) 将 17 位乙酰基侧链转变为羰基，通常采用成脎反应经 Beckmann 重排而得，如图 7-30 所示。

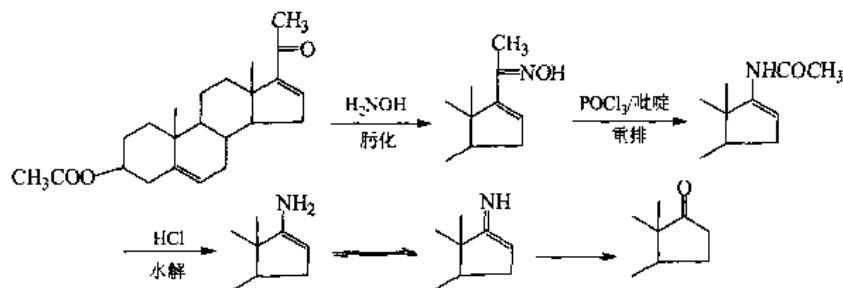


图 7-30 将乙酰基侧链转变为羰基的过程

(2) Beckmann 重排，如图 7-31 所示。

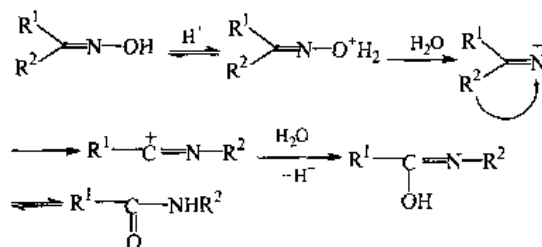


图 7-31 Beckmann 重排

(3) 3 位酮羰基的引入通常用 Oppenauer 氧化法，使用异丙醇铝和环己酮为氧化试剂，在 3 位羟基氧化的同时 5 位的双键转移到 4 位，与 3 位形成的羰基共轭（图 7-32）。

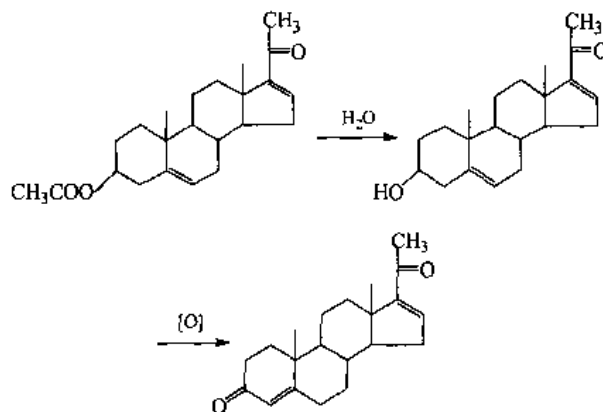


图 7-32 Oppenauer 氧化法

(4) 11 位羟基及 1 位双键的引入通常采用生物氧化的方法，引入 11 位羟基使用梨头霉菌 (*Cunninghamella blakesleei*)，而 1 位双键的引入常使用 *arthrobacter simplex* 进行生物脱氢。

(5) 17 位羟基的引入采用环氧化、溴代、还原法进行；因为甾体环上 17 位和 18 位的取代基均为 β -取代，生成的环氧化物易形成 α -取代，最后形成 17α -羟基（图 7-33）。

(6) 21 位乙酸酯的引入，许多合成甾体抗炎药常含有 21 位乙酸酯，该基团的引入采用侧链羰基的 α -甲基上碘化后，与乙酸钾反应形成（图 7-34）。

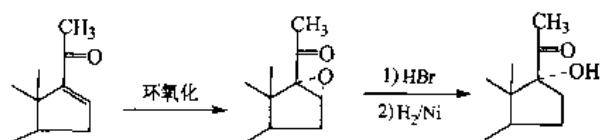


图 7-33 引入 17 位羟基

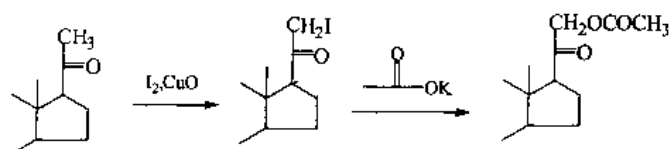


图 7-34 21 位乙酸酯的引入

三、甾体化合物的生物合成^[38]

合成路线见图 7-35。

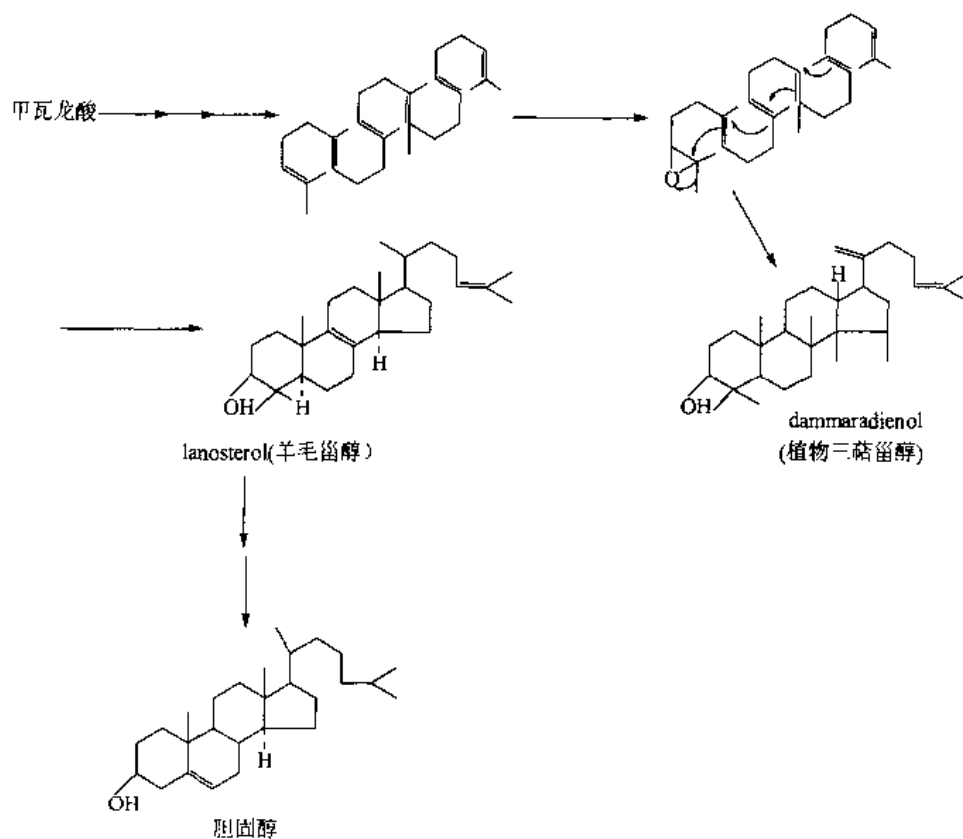


图 7-35 甾体化合物的生物合成路线

(李绍顺 编写)

参 考 文 献

- 1 Bachmann W E, et al. *J Am Chem Soc*, 1939, 61: 974
- 2 Anner G, et al. *Helv Chim Acta*, 1948, 31: 2173; 1949, 32: 1957
- 3 Johnson W S, et al. *J Am Chem Soc*, 1950, 72: 1426; 1952, 74: 2832
- 4 Woodward R B, et al. *J Am Chem Soc*, 1951, 73: 2403; 1952, 74: 4223
- 5 Cardwell H, et al. *Chem Ind (London)*, 1951, 389; *J Chem Soc*, 1953, 361

- 6 Sarett L H, et al. *J Am Chem Soc*, 1952, 74: 4974; 1953, 75: 422
- 7 Barkley L B, et al. *J Am Chem Soc*, 1953, 75: 4110; 1954, 76: 5014
- 8 Wilds A L, et al. *J Am Chem Soc*, 1953, 75: 4878
- 9 Woodward R B, et al. *J Am Chem Soc*, 1954, 76: 2852
- 10 Johnson W S, et al. *J Am Chem Soc*, 1956, 78: 6278, 6285, 6289, 6302, 6312, 6322, 6331, 6339, 6354
- 11 Schmidlin J, et al. *Experientia*, 1955, 11: 365; *Helv Chim Acta*, 1957, 40: 1034, 1438
- 12 Johnson W S, et al. *J Am Chem Soc*, 1957, 79: 1995
- 13 Gole J E, et al. *Proc Chem Soc*, 1958, 114; *J Chem Soc*, 1962, 244
- 14 Lardon A, et al. *Helv Chim Acta*, 1957, 40: 666
- 15 Burg Van der W J, et al. *Rec Trav Chim*, 1958, 77: 171
- 16 Johnson W S, et al. *J Am Chem Soc*, 1958, 80: 2585
- 17 Inhoffen H H, et al. *Chem Ber*, 1957, 90: 1283; 1958, 91: 2309; 1958, 91: 2626
- 18 Heusler K, et al. *Helv Chim Acta*, 1959, 42: 1586
- 19 Hughes G A, et al. *Chem Ind (London)*, 1960, 1022
- 20 Ananchenko S N, et al. *Doklady Akad. Nauk S S S*, 1960, 135: 73
- 21 Banerjee D K, et al. *Tetrahedron Letters*, 1960, 5: 20
- 22 Veltuz L, et al. *Angew Chem*, 1960, 72: 725
- 23 Johnson W S, et al. *J Am Chem Soc*, 1960, 82: 3409
- 24 Mazur Y, et al. *J Am Chem Soc*, 1959, 81: 3161; 1960, 82: 5889
- 25 Nagata W, et al. *Chem Pharm Bull*, 1961, 9: 750, 769
- 26 Barton D H R, et al. *Proc Chem Soc*, 1961, 206
- 27 Johnson W S, et al. *J Am Chem Soc*, 1962, 84: 1485
- 28 Daniely N, et al. *J Am Chem Soc*, 1962, 84: 877
- 29 Stork G, et al. *J Am Chem Soc*, 1960, 82: 4315
- 30 Heusler K, et al. *Experientia*, 1960, 16: 21
- 31 Barton D H R, et al. *J Am Chem Soc*, 1962, 84: 1496
- 32 Corey E J, et al. *J Am Chem Soc*, 1958, 80: 2003
- 33 Ruzicka L, et al. *Helv Chim Acta*, 1947, 30: 1342
- 34 Eschenmoser A, et al. *Helv Chim Acta*, 1953, 36: 482
- 35 Torgov I V, et al. *Izvest Akad. Nauk S S S R. O X H*, 1961, 1803
- 36 Vollhardt K P C. K C Nicolaou and E J Sorensen's *Classics in total synthesis*. New York: Weinheim, 1996. 153
- 37 Johnson W S. K C Nicolaou and E J Sorensen's *Classics in total synthesis*. New York: Weinheim, 1996. 84
- 38 徐任生 天然产物化学. 北京: 科学出版社, 1997. 881

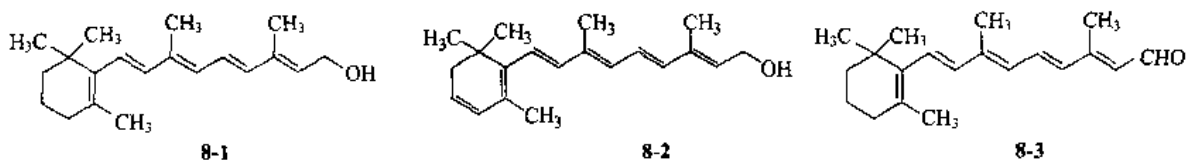
第八章 维 生 素

维生素(vitamins)是维持人体正常代谢功能所必需的一类微量有机质。从化学类型看,有脂肪族、芳香族、脂环族、杂环和甾体化合物等,在化学结构上无共同性。通常根据它们的溶解性质分为脂溶性和水溶性两大类。脂溶性维生素有维生素 A、维生素 D、维生素 E、维生素 K 等;水溶性维生素有维生素 B₁、维生素 B₂、维生素 B₆、维生素 B₁₂、维生素 C、*d*-生物素、烟酸和烟酰胺等。本章对一些重要的维生素的全合成分别加以论述。

第一节 脂溶性维生素

一、维生素 A

维生素 A(vitamin A, retinol, **8-1**), 广泛存在于乳酪、蛋黄、鱼类和哺乳动物的肝油中。牛和羊的肝油中含量较丰, 其次是比目鱼肝油, 含量较鲨鱼肝油约多 100 倍。1931 年 Karrer 从鱼肝油中分离到了维生素 A₁(通常称为维生素 A)的纯品, 并确定其化学结构。它能预防及治疗干眼病, 还可作为抗氧化剂, 其抗氧化作用可减弱致癌物诱发的过氧化作用, 以防止由致癌物诱发的染色体 DNA 断裂和突变。后来, 又从淡水鱼肝中分离出另外一种维生素 A, 即 3-脱氢视黄醇, 称为维生素 A₂(**8-2**), 较维生素 A₁多一个双键。1935 年又从视网膜分离得到视黄醛(retinal), 又称维生素 A₁醛(**8-3**), 因此具有维生素 A 作用的应包括维生素 A₁、维生素 A₂、维生素 A₁醛及它们的几何异构体。



维生素 A 具有多烯醇结构, 侧链上有 4 个双键, 理论上可以有 16 个顺反异构体, 但是由于空间障碍的原因, 只有少数空间位阻小的异构体能存在。天然的维生素 A 主要为全反式立体异构体。维生素 A 的结构具有高度特异性。侧链上的 4 个双键必须与环内的双键共轭, 否则活性消失; 维生素 A 分子中的双键完全氢化或部分氢化, 则活性消失; 增长或缩短脂肪链, 活性大幅度降低。临床上使用的维生素 A 为维生素 A 的乙酸酯(vitamin A acetate, **8-4**)或棕榈酸酯。维生素 A 乙酸酯的全合成方法如下。

1. Roche 合成法^[1]

1947 年瑞士 Roche 公司 Isler 设计了一条以 β -紫罗兰酮为起始原料的维生素 A 乙酸酯的全合成路线, 并首次实现了工业化生产。至今仍然是维生素 A 乙酸酯的主要生产方法之一。此法由 β -紫罗兰酮和氯乙酸酯为原料, 在醇钠存在下进行 Darzens 缩合反应, 制得关键中间体 β -十四碳醛(**8-8**, C₁₄-醛); 由丙酮和甲醛为原料, 经缩合、脱水等三步反应制得 1-乙炔基-1-乙烯基乙醇(**8-14**, C₆-醇); 最后将(**8-14**)形成的格式试剂与(**8-8**)进行缩合得到羟基去氢维生素 A 醇(**8-16**), 再经选择性氢化、乙酰化、溴代和重排即得维生素 A 乙酸酯(**8-4**), 如图 8-1 所示。

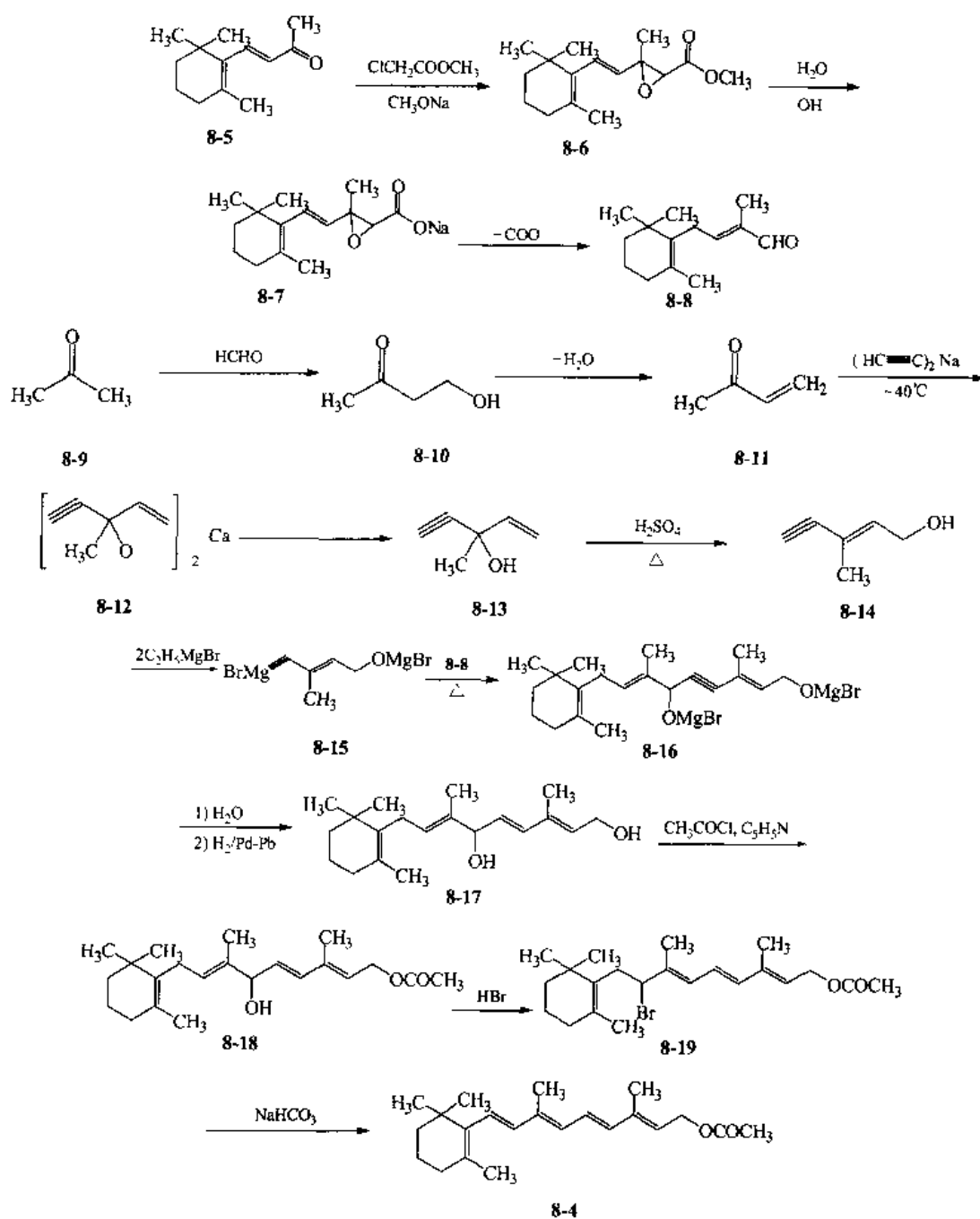


图 8-1 由 Roche 法合成维生素 A 乙酸酯

2. BASF 合成法^[2]

1950 年, BASF 公司开发了一条以 β -紫罗兰酮为起始原料, 通过 Wittig 反应为关键技术的维生素 A 乙酸酯的全合成路线。此法将 β -紫罗兰酮与乙炔进行加成反应制得炔醇 (8-24), 经选择性部分氢化、还原制得乙烯紫罗兰醇 (8-25)。将 (8-25) 与三苯基磷反应所形成的 Wittig 试剂 (8-26) 与 β -甲酰基巴豆醇酯 (8-22) 进行 Wittig 反应即得维生素 A 乙酸酯 (8-4), 如图 8-2 所示。

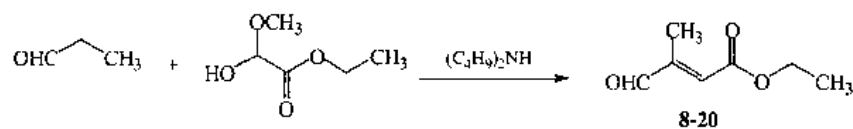


图 8-2

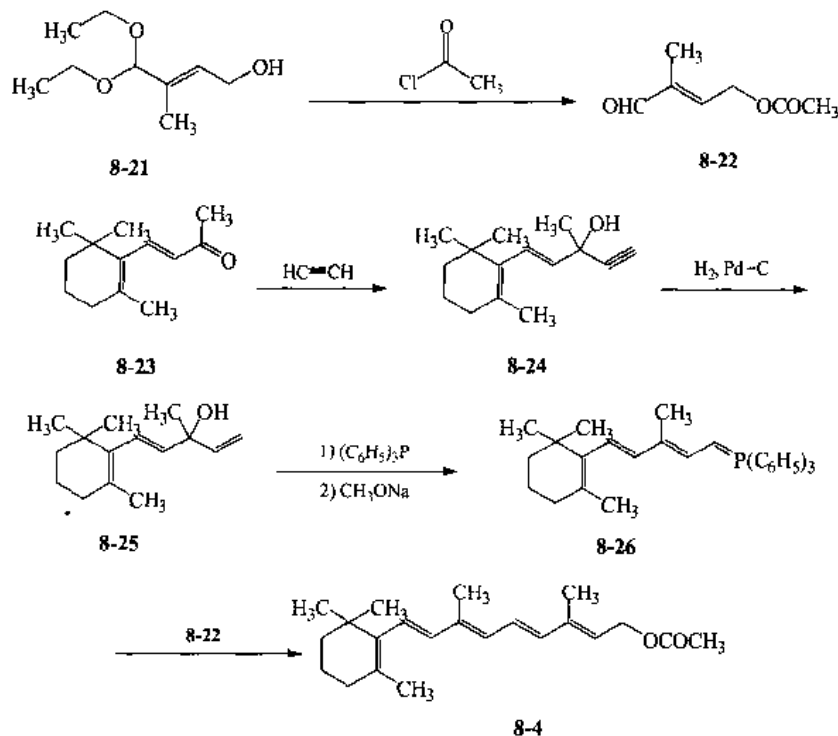
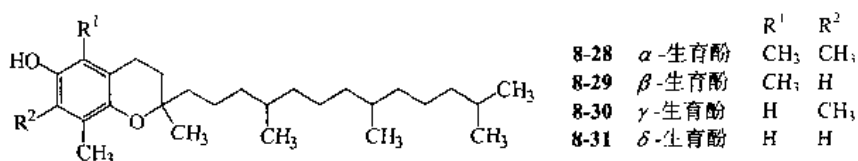


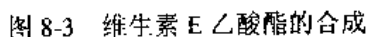
图 8-2 由 BASF 法合成维生素 A 乙酸酯

二、维生素 E

维生素 E(vitamin E, α -tocopherol, 8-28)是与生殖功能有关的一类维生素的总称,它们都是苯并二氢吡喃衍生物。在苯环上有一个酚羟基,故这类化合物又叫生育酚(tocopherol)。维生素 E 存在于绿色蔬菜(如菠菜、莴苣叶等)和许多植物油内(如棉子、大豆等),特别是小麦胚芽中含量最丰。维生素 E 已知有 8 种异构体,即 α -生育酚、 β -生育酚、 γ -生育酚、 δ -生育酚、 ϵ -生育酚、 ζ_1 -生育酚、 ζ_2 -生育酚和 η -生育酚。各异构体显示不同强度的生理活性。 α -体活性最强, β -体和 γ -体的活性为 α -体的 1/2, δ -体活性更小。天然的生育酚为右旋体,人工合成品则为消旋体。临床上使用的维生素 E 为维生素 E 的乙酸酯(vitamin E acetate, 8-27)。下面主要介绍维生素 E 乙酸酯的全合成^[3-5]。

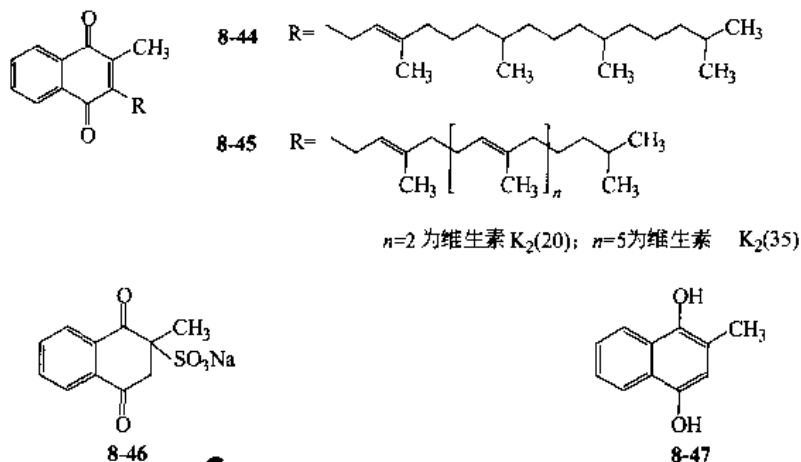


维生素 E 乙酸酯(8-27)的全合成系由 2,3,5-三甲基氢醌(8-35)和异植物醇(isophytol, 8-43)为关键合成砌块,通过汇聚式合成制得。以 1,3,5-三甲苯为原料,经硝化、还原、Bamberger 重排等四步反应制备(8-35)。而化合物(8-43)从柠檬开始经缩合、还原制得六氢假紫罗兰酮(8-37),再与乙炔钠在液氨中加成,选择性部分氢化制得 C₁₅-烯醇(8-39)。用三溴化磷使(8-39)进行烯丙基重排、溴代 锅反应制得溴代物(8-40),再经缩合、氢化、炔化等四步反应制得(8-35)和(8-43)在硫酸的催化下经 Friedel-Crafts 缩合闭环一锅反应制得 α -生育酚(8-28),进而 O-乙酰化即得维生素 E 乙酸酯(8-27),如图 8-3 所示。



维生素 K(vitamin K)是一类具有凝血作用的维生素的总称。它广泛存在于绿色植物中。最初从苜蓿中分离到维生素 K₁ (phytonakione, 8-44), 从腐鱼肉中分离了维生素 K₂ (8-45), 相

继合成维生素 K₃ (8-46)、维生素 K₄ (8-47)。



维生素 K 类的基本结构为 2-甲基-1,4-萘醌, C_3 上带有不同的侧链。维生素 K_1 的侧链为植醇基; 维生素 K_2 的侧链为不饱和的长链烷基。侧链为 20 个碳原子, 称为 $K_2(20)$, 侧链为 35 个碳原子称为维生素 $K_2(35)$, 还有维生素 $K_2(30)$, 都是由不同数目的异戊二烯(isoprene)构成。维生素 K_3 的 C_3 为氢没有侧链, 凝血活性与其他维生素 K 相同, 但副作用较大。维生素 K 的作用, 在肝脏内除参与合成凝血酶原(prothrombin)外, 还能促进血浆凝血因子 VII、IX 和 X 的合成。当维生素 K 缺乏或肝功能障碍时, 将导致凝血酶原和上述凝血因子减少而出血。临床上使用的维生素 K 为维生素 K_1 、维生素 K_2 、维生素 K_3 、维生素 K_4 。这里仅介绍维生素 K_1 的全合成^[6]。

维生素 K₁ (8-44) 的全合成系由甲萘半酯 (8-51) 和植物醇 (phytol, 8-48) 为关键合成砌块, 通过 Friedel-Crafts 反应而制得。(8-48) 可从异植物醇 (8-43) 经酸催化进行烯丙位重排而方便制得。而 (8-51) 系以 2-甲基萘经铬酐氧化、还原、选择性水解制得。(8-48) 和 (8-51) 在路易斯酸三氟化硼乙醚溶液催化下经 Friedel-Crafts 反应, 水解、氧化三步反应即得维生素 K₁ (8-44), 如图 8-4 所示。

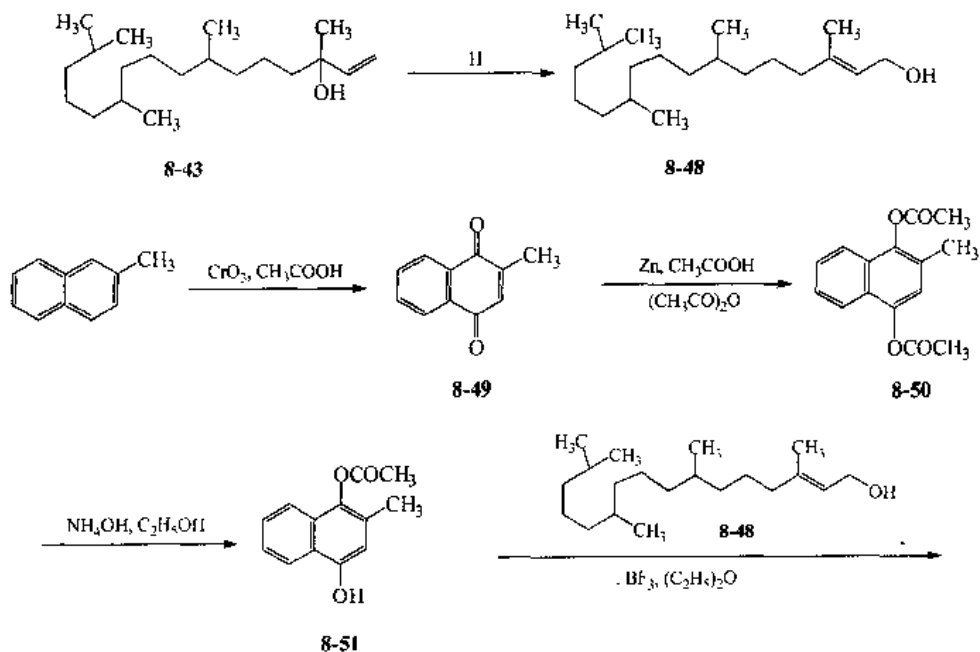


图 8-4

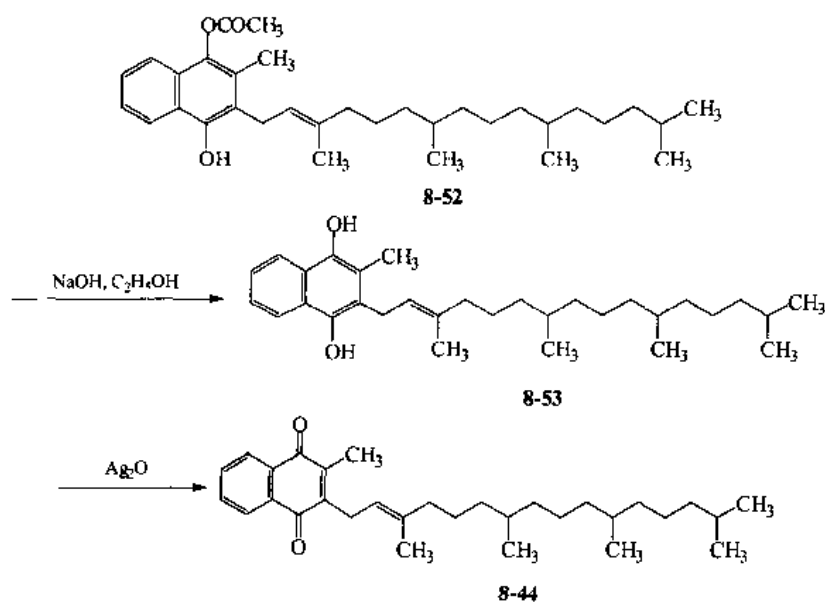
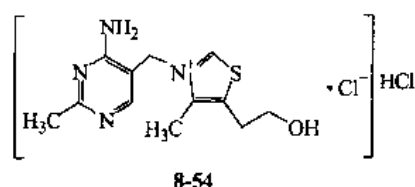


图 8-4 维生素 K₁ 的合成

第二节 水溶性维生素

一、维生素 B₁

维生素 B₁(vitamin B₁, 8-54)广泛存在于谷物、蔬菜、牛乳、鸡蛋等食物中。1926 年从米糠中分离而得。1936 年确定其化学结构,它是由一个含硫的噻唑环和一个含氨基的嘧啶环组成的,故又称硫胺(thiamine)。本品能维持神经、心脏、消化系统的正常功能,可用于治疗脚气病和多发性神经炎。其盐酸盐及硝酸盐除医药用外,亦可作食品强化剂、动物饲料添加剂等。全合成方法如下。



1. Williams 合成法^{① [7~10]}

盐酸维生素 B₁ 的全合成系由 4-氨基-5-溴甲基-2-甲基嘧啶氢溴酸盐(8-59)和 5-(β-羟乙基)-4-甲基噻唑(8-63)为关键合成砌块,通过 N-烷基化反应制得。以丙烯腈为起始原料,与乙醇经 Michael 加成制得 β-乙氧丙腈(8-55),再经甲酰化、甲基化成 α-甲氧次甲基-β-乙氧基丙腈(8-57),再与盐酸甲脒在醇钠存在下缩合得 4-氨基-5-乙氧甲基-2-甲基嘧啶(8-58),进而用氢溴酸脱乙氧基、溴代、成盐三步一锅反应制得(8-59)。以乙酰乙酸乙酯为起始原料,经烷基化、闭环、一锅反应制得乙酰丁内酯(8-60),再经氯化、水解制得 γ-乙酰基-γ-氯代丙醇,再与硫代甲酰胺缩合制得(8-63)。(8-59)与(8-63)经 N-烷基化,再用氯化银处理即得盐酸维生素 B₁(8-54),如图 8-5 所示。

① 此方法为国内许多厂所采用,但此法总收率偏低(约 48%),成本高,国外如 Roche、BASF 公司早已淘汰。

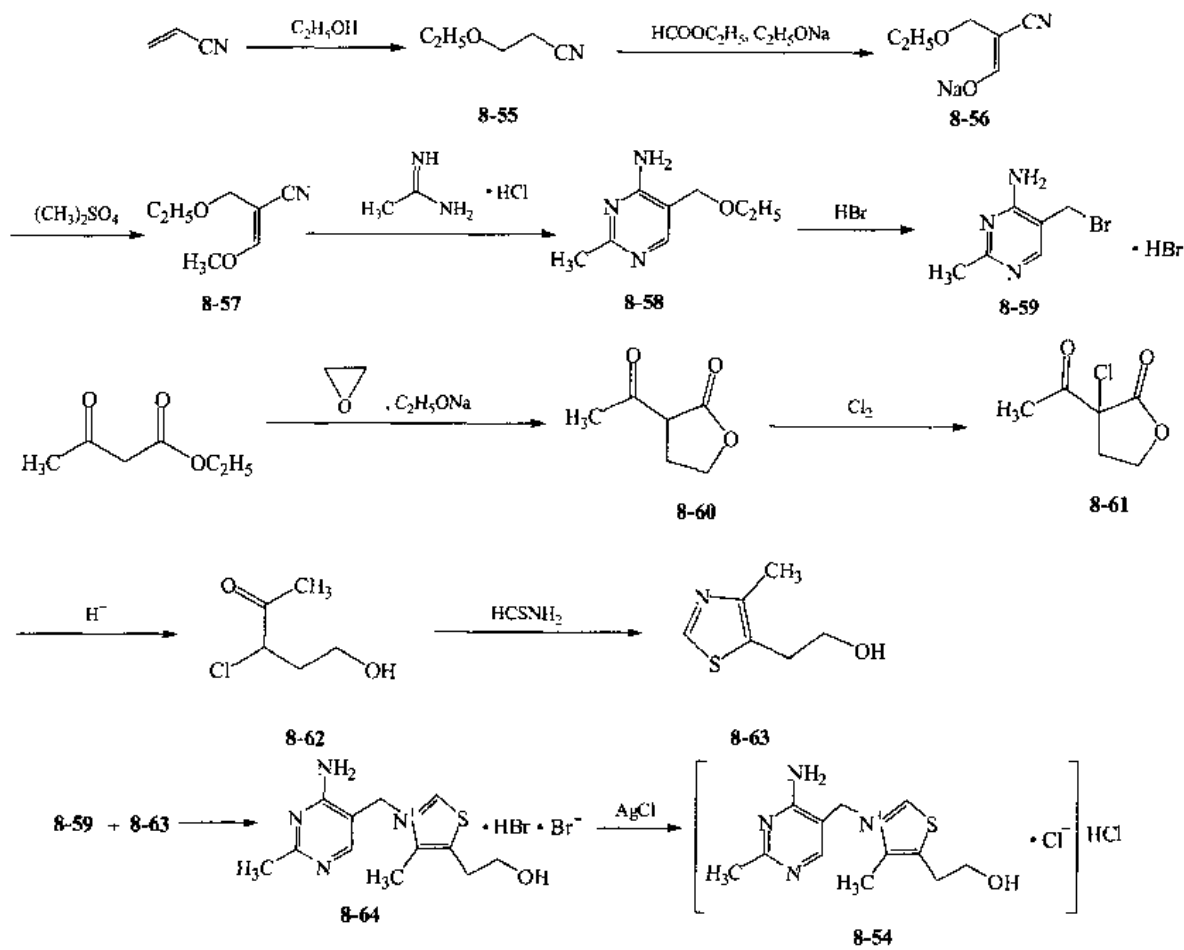


图 8-5 由 Williams 法合成盐酸维生素 B₁

2. 丙二腈合成法^① [11~14]

盐酸维生素 B₁ 的另一条颇具特色的全合成路线系由丙二腈为起始原料，与原甲酸三乙酯缩合，再与等摩尔的盐酸甲脒缩合、闭环制得 2-甲基-4-氨基-5-氰基嘧啶 (8-66)，继而经中压催化氢化即得关键中间体，2-甲基-4-氨基-5-(氨基甲基)嘧啶 (8-67)。(8-67) 与二硫化碳和氨水作用形成的硫代铵盐 (8-68) 与 γ -氯代- γ -乙酰丙醇乙酯缩合、水解、环合三步一锅反应得到硫代硫胺 (SB₁, 8-69)。再经过氧化氢氧化使 (8-69) 脱硫，氯化钡除去硫酸根即得盐酸维生素 B₁ (8-54)，如图 8-6 所示。

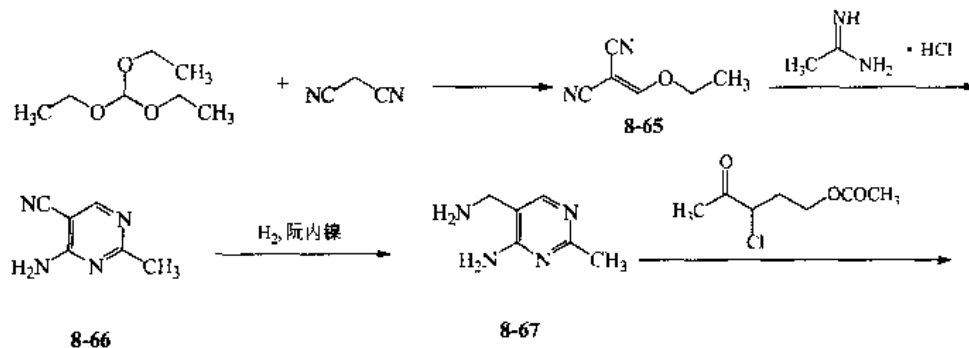


图 8-6

① 此方法反应条件温和，且收率、质量、成本均比 Williams 法优越，已为美、德、英、日等国家所采用，由于国内丙二腈价格昂贵而尚未采用。

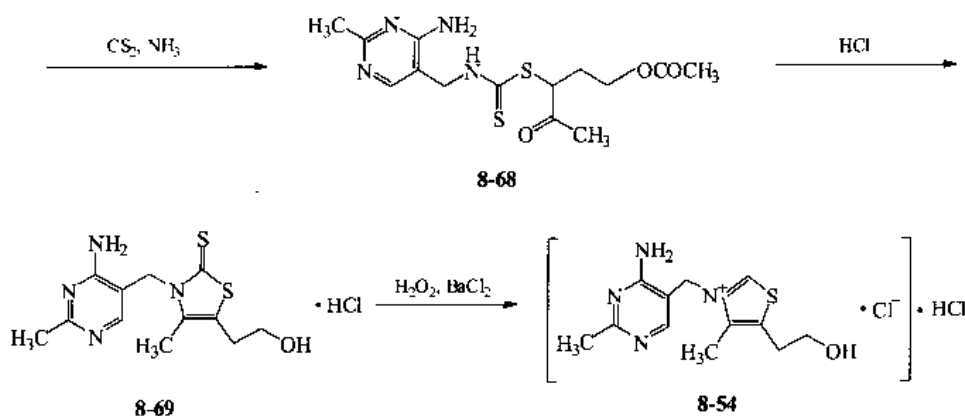
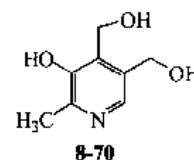


图 8-6 由丙二腈法合成维生素 B₁

二、维生素 B₆

维生素 B₆ (vitamin B₆, **8-70**) 广泛存在肉、肝、鱼、谷物、马铃薯、白菜、香蕉和干酵母等动植物中。1938 年首次从米糠中分离出纯品，次年通过全合成制得并确定其化学结构。广泛用于治疗因放射治疗引起的恶心、妊娠呕吐、异烟肼和胍屈嗪等药物引起的周围神经炎、白细胞减少症及痤疮、脂溢性湿疹等。



维生素 B₆ 的全合成^[15,16]系由丙氨酸、草酸一锅酯化反应制得的 *N*-乙氧草酸丙氨酸乙酯 (**8-72**)，(**8-72**) 在三氯氧磷/三乙胺/甲苯体系中脱水、闭环成噻唑羧酸乙酯 (**8-73**)，继而经碱水解、酸化、脱羧三步一锅反应制得 4-甲基-5-乙氧基噻唑 (**8-74**)，然后与 2-正丙基-4,7-二氢-1,3-二噻庚英经 Diels-Alder 反应得 D-A 产物，经 C₂H₅OH/H₂O/HCl 芳构化、水解即得盐酸维生素 B₆ (**8-70**)。这是我国化学家创制的拥有我国自主知识产权的盐酸维生素 B₆ 工业全合成创新技术 (图 8-7)。

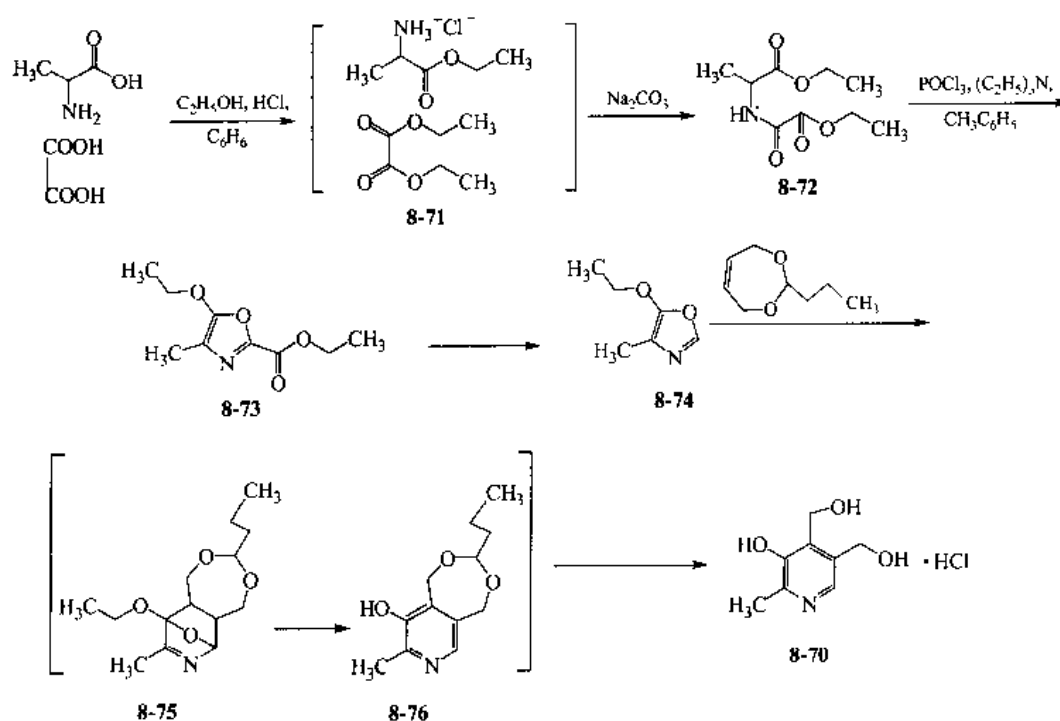
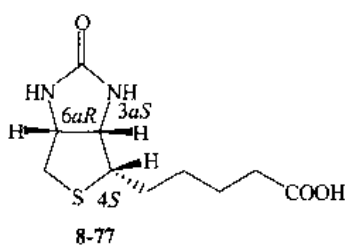


图 8-7 盐酸维生素 B₆ 的合成路线

三、*d*-生物素



d-生物素(*d*-biotin, 8-77)又名维生素 H 或辅酶 R, 属水溶性维生素 B 族, 自从 1936 年 Kogl 等^[1]首先从蛋黄中以甲酯的形式分离出 *d*-生物素之后, Gyorgy 等在 1940 年证实了 *d*-生物素与他们从牛肝提取而称之为维生素 H 系同一物质。1942 年 Vigneaud 等定出了其结构式, 1956 年, Traub 等用 X 射线单晶衍射确定了其立体结构。*d*-生物素主要是作为各种羧化酶的辅助因子, 对可逆性羧基的生成及 CO₂ 的传递起重要作用。*d*-生物素对糖、脂肪、蛋白质和核酸等代谢有重要意义。在脂肪酸合成过程中, 作为乙酰辅酶 A 羧基酶的成分起作用。在葡萄糖合成过程中, 作为丙酮酸羧基酶的成分起作用。在氨甲酰酶转移、嘌呤合成、糖代谢、色氨酸分解中起作用, 并与其他维生素发生相互作用。*d*-生物素在维持动物正常发育、繁殖及保持皮肤、羽毛和骨髓健康中发挥重要作用。临床上应用于急慢性湿疹、接触性皮炎、寻常痤疮、干癣、圆形脱发症、秃顶、蜀黍红斑、神经障碍、鳞屑状皮炎及抑郁症等。全合成方法如下。

1. Roche 合成法^[17-26]

1949 年瑞士 Roche 公司开发了一条颇具特色的所谓 Sternbach *d*-生物素全合成路线。此法以富马酸为起始原料, 用溴素进行反式加成即得内消旋 2,3-二溴丁二酸 (8-78), 经苯胺化、光气闭环、脱水转成环酐 (8-81)。再与环己醇单酯化, 伪麻黄碱进行非对映异构体结晶拆分得到 (4*S*, 5*R*)-半酯 (8-83)。用硼氢化锂选择性还原 (8-83), 再经硫代制得 (3*aS*, 6*aR*)-硫内酯 (8-85)。在 (8-85) 的 C₄ 位通过 Grignard 反应引入 C₃ 侧链形成烯醚 (8-86)。在 (8-86) 邻近两个手性中心诱导和空间效应的影响下, 用 Pd/C 进行立体专一性的催化氢化制得 (3*aS*, 4*S*, 6*aR*)-醚 (8-87)。用氢溴酸切甲氧基、溴代、闭环一锅反应形成镆盐 (8-88), 然后与丙二酸二甲酯缩合、水解、脱苄即得 *d*-生物素 (8-77), 如图 8-8 所示。

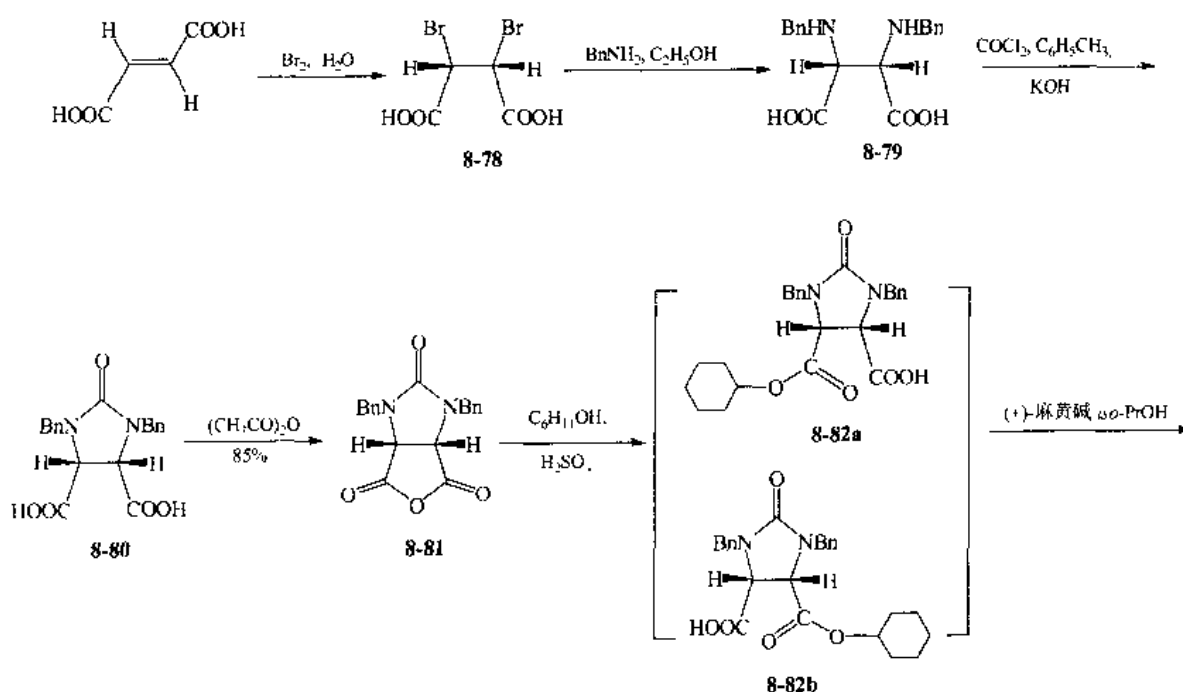


图 8-8

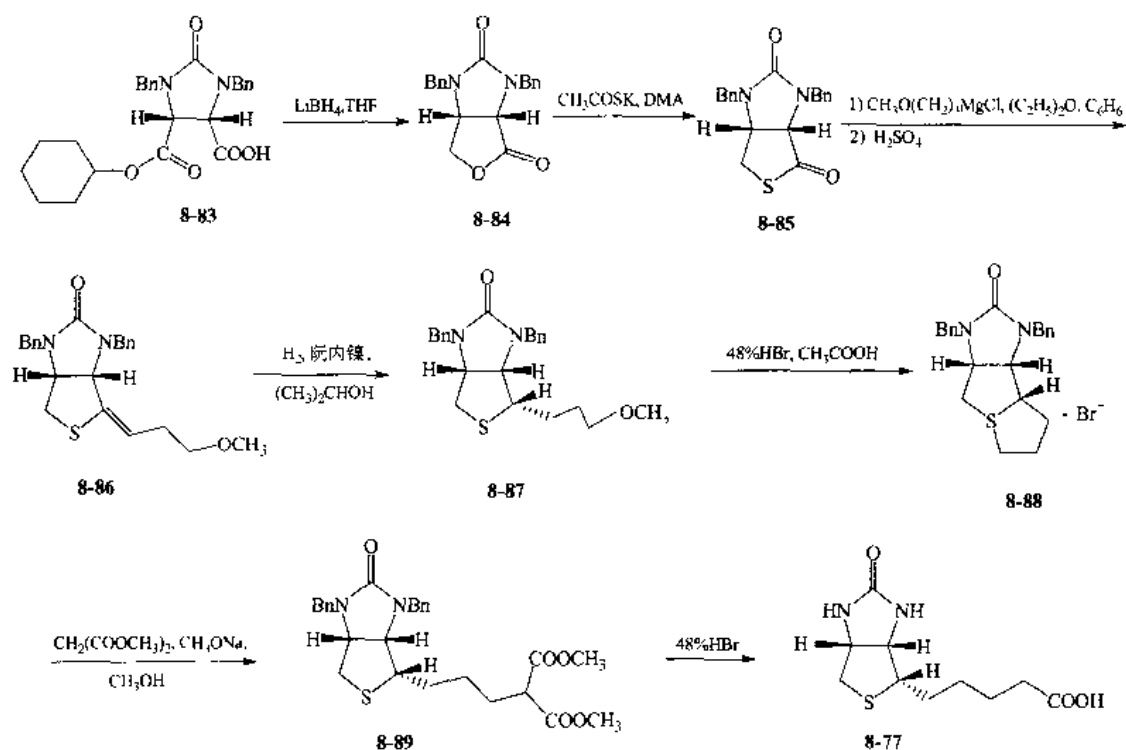


图 8-8 由 Roche 法合成 *d*-生物素

2. 不对称合成法^[27]

2000年我国开发了一条以环酸(8-80)为起始原料,以(*R*)-双萘酚-LAH[(*R*)-BINAL-H]对映选择性还原环酞(8-81)为关键技术,的C₆+C₅的*d*-生物素不对称全合成新路线。此法将环酞(8-81)与硫化钠进行硫代反应转化成硫酞(8-90)。以(*R*)-BINAL-H试剂高对映选择性还原(8-90)制得关键手性合成砌块(3*aS*, 6*aR*)-硫内酯(8-91)。通过 Grignard 反应、脱水一次性在(8-91)的C₄位引入C₆侧链制得(*Z*)-烯酮(8-92)。最后经立体专一性还原、脱苄一锅反应即得*d*-生物素(8-77),以(8-80)计算,总收率为21%(图8-9)。

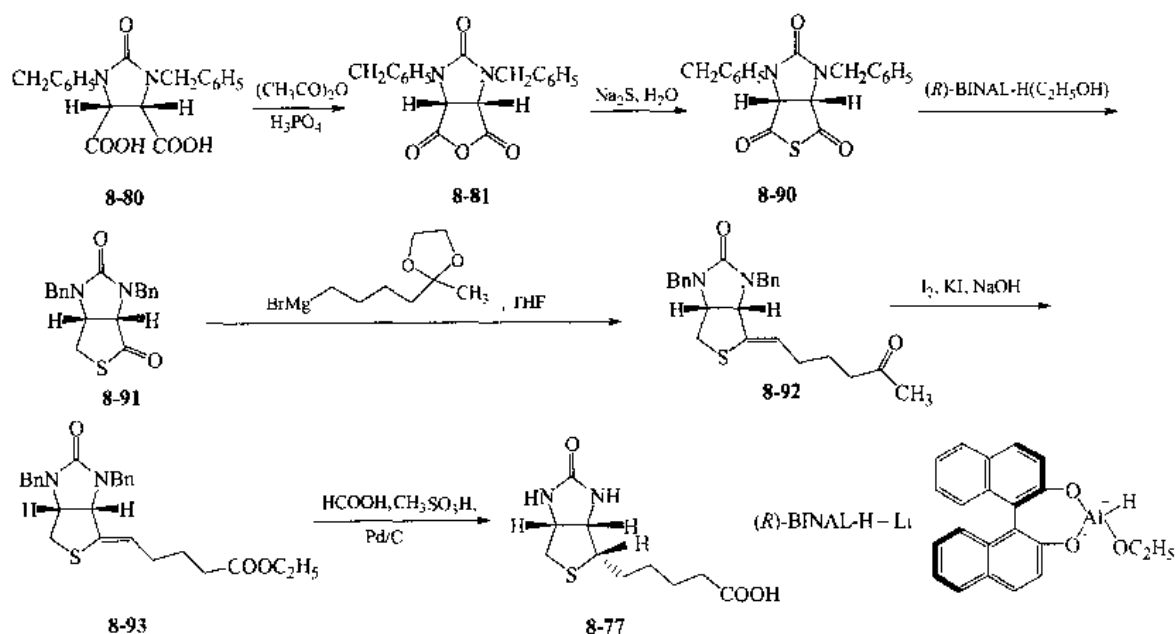


图 8-9 *d*-生物素的不对称全合成路线

(陈芬儿 编写)

参 考 文 献

- 1 Isler O, et al. *Helv Chim Acta*, 1947, 30: 1911; 1949, 32: 489
- 2 Pommer H, et al. *Angew Chem*, 1960, 72: 811
- 3 Kraft M Y, et al. *Med Prom SSSR*, 1960, 14: 27
- 4 赵俊杰. *医药工业*, 1980, 8: 22
- 5 Nazarov I N, et al. *Zhur Obsh Khim*, 1953, 23: 1900
- 6 Isler O, et al. *Helv Chim Acta*, 1954, 37: 225
- 7 Williams R R, et al. *J Am Chem Soc*, 1936, 58: 1504
- 8 US 2216574. 1938
- 9 US 2166233. 1938
- 10 US 2184964. 1937
- 11 JP 51070. 1980
- 12 Yoshikazu O, et al. *Encyclopedia of Chemical Technology*. 3rd. Kirk-Othmer ed. New York: John Wiley & Sons Inc, 1984. 124
- 13 Grewe R, et al. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem*, 1963, 242: 89
- 14 US 2592930. 1952
- 15 周后元. *医药工业*, 1985, 16: 265
- 16 周后元等. *中国医药工业杂志*, 1994, 9: 25
- 17 US 2489232. 1946
- 18 US 2489233. 1947
- 19 US 2489234. 1947
- 20 US 2489235. 1949
- 21 US 2489236. 1949
- 22 US 2489237. 1949
- 23 US 2489238. 1948
- 24 US 2519720. 1950
- 25 US 3740416. 1973
- 26 陈芬儿等. *高等学校化学学报*, 2001, 22: 1141
- 27 Chen F E, et al. *Synthesis*, 2000, 14: 2004

第九章 抗 生 素

抗生素(antibiotics)是微生物的代谢产物或合成的类似物,在体外能抑制微生物的生长和存活,对宿主不会产生严重的毒副作用。在临床应用上,多数抗生素可抑制病原菌的生长,用于治疗大多数细菌感染性疾病。除了抗感染外,某些抗生素还具有抗肿瘤、免疫抑制和刺激植物生长等作用。抗生素不仅用于医疗,而且还应用于农业、畜牧和食品工业方面。

天然抗生素主要分为 β 内酰胺、四环素、氨基糖苷、大环内酯和其他等类型。 β 内酰胺抗生素是指分子中含有由四个原子组成的 β 内酰胺环类的抗生素,根据其结构又可分为青霉素、头孢菌素和青霉烯等。本章对青霉素 V、硫霉素、红霉素和霉酚酸的合成方法、生物合成途径分别加以叙述。

第一节 青 霉 素 类

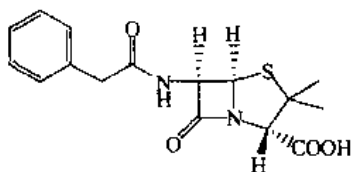
一、重要的天然青霉素类化合物

1. 青霉素 G

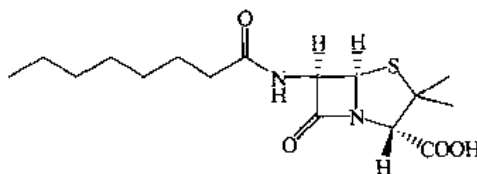
天然青霉素是从青霉菌发酵液中提炼制得,共有 7 种,青霉素 G (Penicillin G, 9-1) 产率最高,疗效最好。青霉素 G 是第一个临床使用的抗生素,抗菌作用强,主要针对各种球菌和革兰阳性菌,其主要缺陷是抗菌谱窄、化学稳定性差、耐药性和过敏反应。

2. 青霉素 K

青霉素 K (Penicillin K, 9-2) 体外抗菌活性比青霉素 G 强,但不稳定,进入体内后,药效不好。



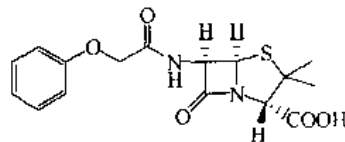
9-1



9-2

3. 青霉素 V

青霉素 V (Penicillin V, 9-3) 是在青霉素发酵液中加入人工合成的前体苯氧乙酸而得到的另一个天然青霉素,青霉素 V 在酸性溶液中比青霉素 G 稳定,不易被胃酸破坏,临床上常用其钾盐,可以口服使用,口服吸收率为 60%,血中有效浓度维持时间也比较长。其抗菌谱、临床适应证和不良反应与青霉素 G 相同。



9-3

二、青霉素 V 的合成

1. 逆向合成分析

青霉素 V (9-3) 的 β -内酰胺环很不稳定，一般情况下 β -内酰胺环的合成应该在全合成的后期，甚至是最后一步来实现。因此，青霉素 V (9-3) 的逆向合成分析首先将 β -内酰胺键断裂，得到青霉素酸 (9-4) 这一重要中间体，它作为 β -内酰胺化反应的底物可以由结构中氨基和羧基被保护的中间体 (9-5) 得到，中间体 (9-5) 经过逆向合成拆卸，将结构中噻唑啉环打开，得到邻苯二甲酰亚氨基甲酰基乙酸叔丁酯 (9-6) 和右旋青霉胺盐酸盐 (9-7)，所以如何得到 (9-6) 和 (9-7) 两个关键中间体是合成青霉素 V (9-3) 的根本问题，如图 9-1 所示。

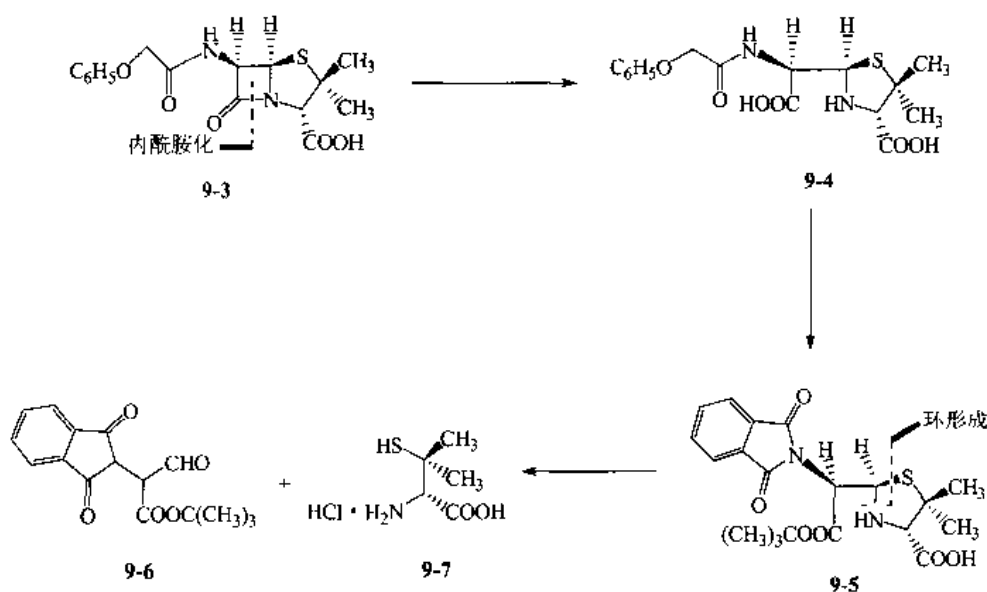


图 9-1 青霉素 V 逆向合成分析

2. 青霉素 V 的全合成

1929 年 Fleming 发现青霉素后，关于青霉素的研究引起很多科学家的兴趣，1941 年起青霉素 G 广泛用于临床，直到 1957 年 J. Sheeham 首次成功地用经典的化学方法全合成了青霉素 V (9-3)，这是有机合成中的一个重大成就，但临床上使用的天然青霉素都是采用发酵法生产的。Sheeham 的青霉素 V 全合成使用右旋青霉胺盐酸盐 (*D*-penicillamine hydrochloride, 9-7) 和邻苯二甲酰亚氨基甲酰基乙酸叔丁酯 (*t*-butyl phthalimido-malonate, 9-6) 两个重要中间体完成的，如图 9-2 所示^[1,2]。

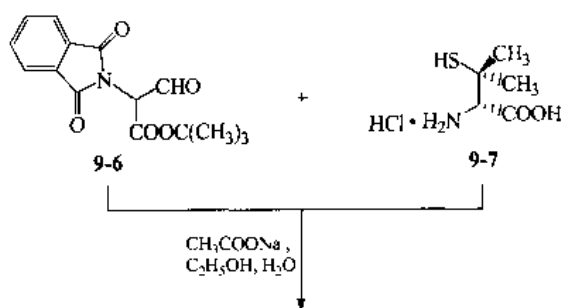
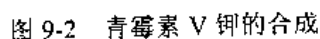


图 9-2



CC(C)C(N)C(=O)O (9-12) $\xrightarrow[\text{(收率 72\%~80\%)}]{\text{ClCH}_2\text{COCl}}$ CC(C)C(NC(=O)CCl)C(=O)O (9-13) $\xrightarrow[\text{(收率 75\%)}]{(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}, 60^\circ\text{C}}$ [Intermediate] $\rightarrow$ [Intermediate] $\xrightarrow{\text{H}_3\text{CCOO}^-}$ [Intermediate] $\rightarrow$ [Intermediate] $\rightarrow$ [Intermediate] $\xrightarrow{\text{异构化}}$ [Product]

图 9-3

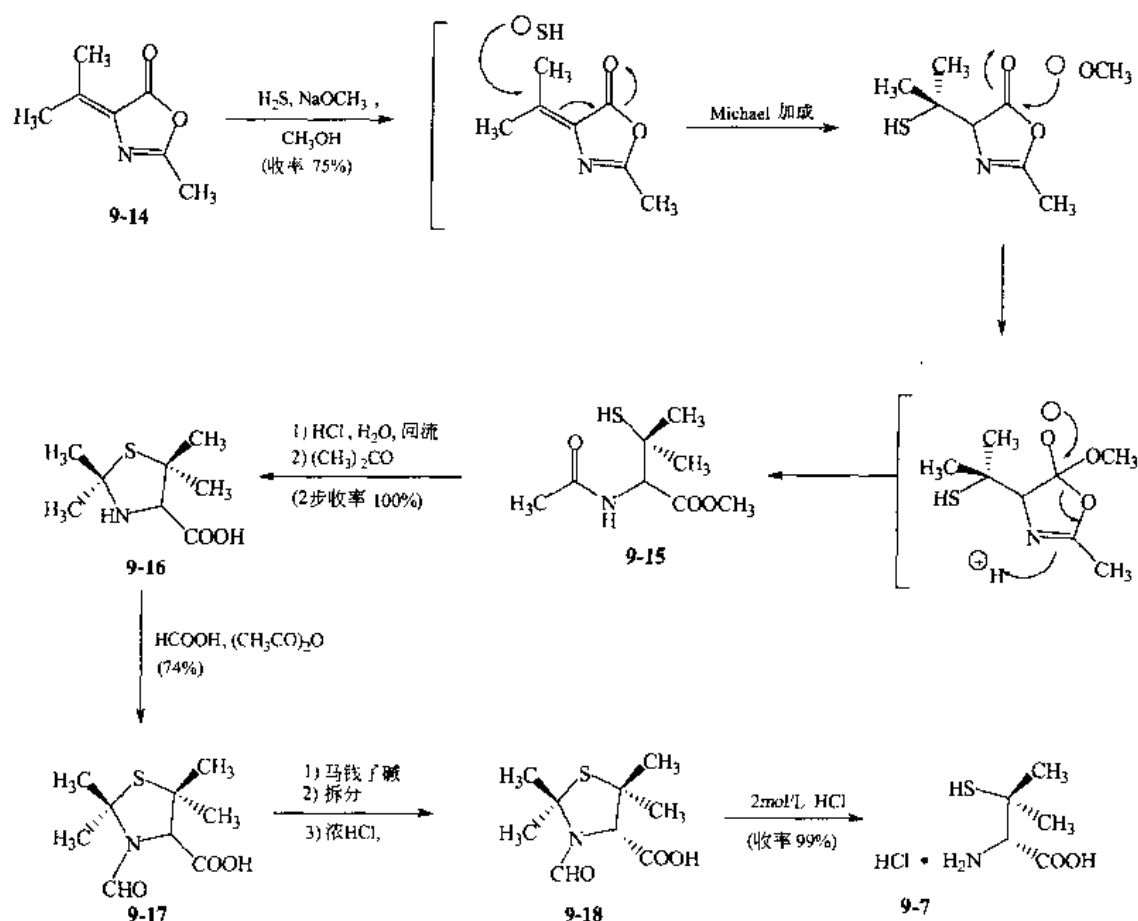


图 9-3 中间体右旋青霉胺盐酸盐的合成

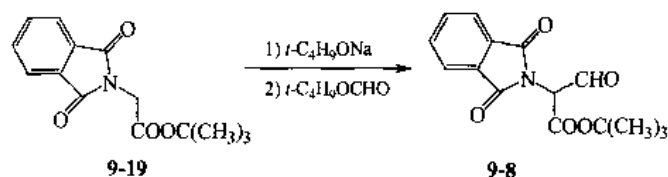
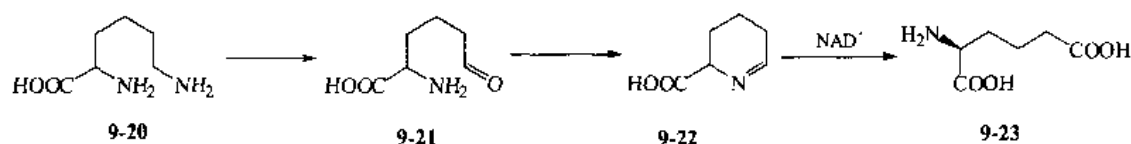


图 9-4 中间体邻苯二甲酰亚氨基甲酰基乙酸叔丁酯的合成

3. 青霉素 V 的生物合成

青霉素是由青霉菌发酵产生的一种 β -内酰胺并四氢噻唑类化合物。在微生物体内，L-赖氨酸被转变为L-氨基己二酸，与L-半胱氨酸和L-缬氨酸形成三肽，形成三肽过程中L-缬氨酸构型转变为D型，该三肽中间体简称ACV，ACV在一种酶催化下，通过一系列生化反应，先形成 β -内酰胺四元环，最后环合生成 β -内酰胺并四氢噻唑双环化合物异青霉素N，异青霉素N在酰胺水解酶作用下，生成6-APA，6-APA和苯氧乙酸在酰化酶作用下，生成青霉素V，如图9-5所示^[3]。



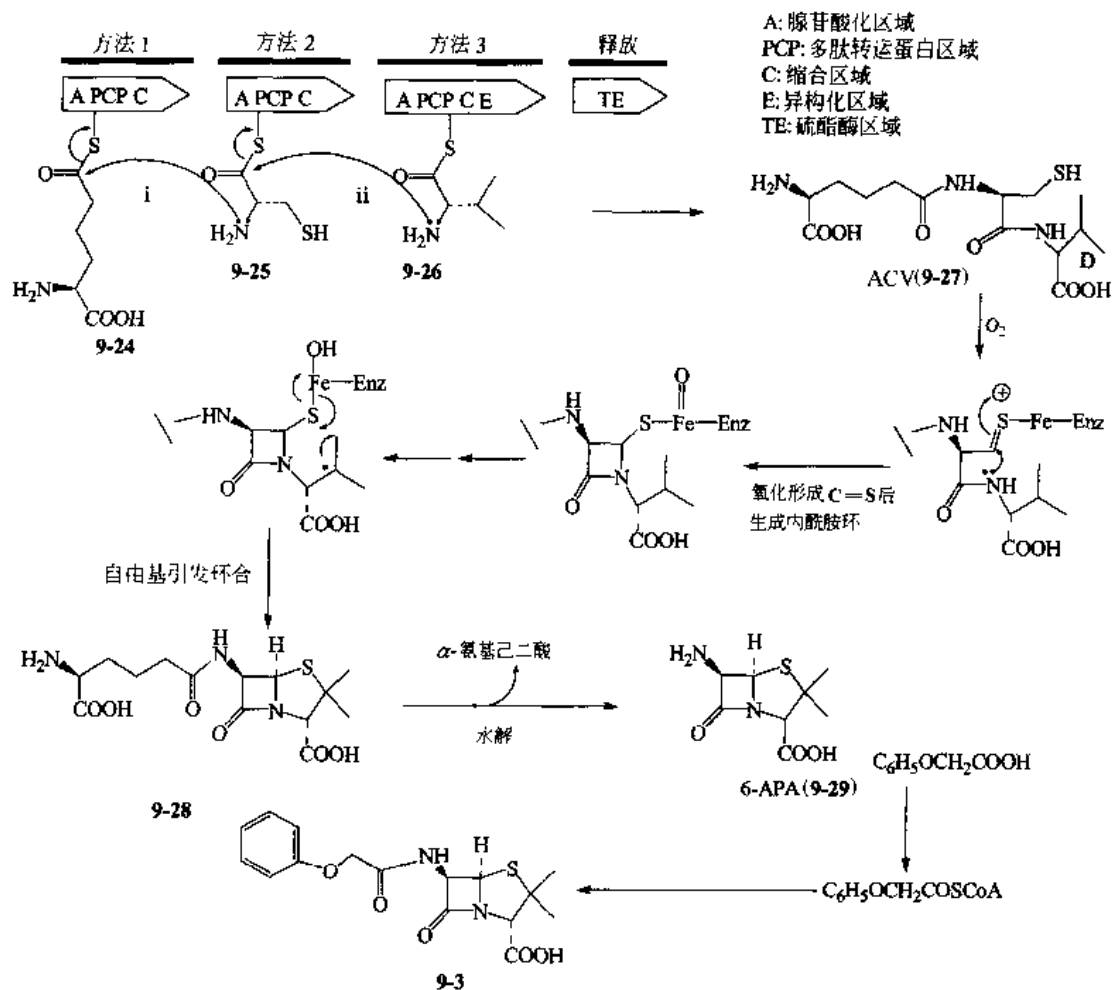


图 9-5 青霉素 V 的生物合成路线

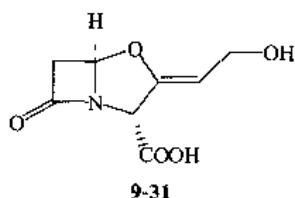
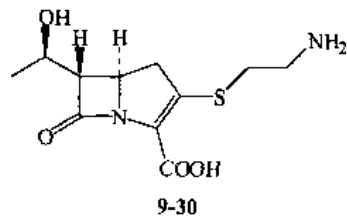
第二节 青霉烯类

一、重要的天然青霉烯类化合物

重要的天然青霉烯类 (carbapenam) 化合物主要有以下几种。

1. 硫霉素

硫霉素 (Thienamycin, 9-30) 是从链霉菌发酵液中分离得到的, 它不仅是 β -内酰胺酶抑制剂, 而且还具有广谱抗菌活性, 对革兰阳性菌、革兰阴性菌、需氧菌、厌氧菌都具有很强的抗菌活性, 主要缺点是化学性质不稳定, 口服无效。



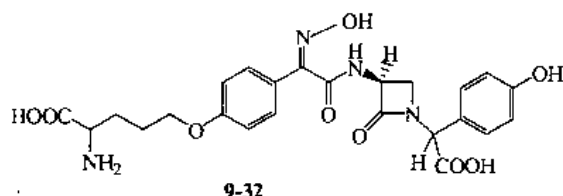
2. 克拉维酸

克拉维酸 (Clavulanic acid, 9-31) 是从链霉菌发酵液中分离得到的 β -内酰胺酶抑制剂, 它本身抗菌活性弱, 与 β -内酰胺类抗生素联合使用, 可起协同作用, 也是第一个用于临床的 β -内酰胺

酶抑制剂。

3. 诺卡霉素 A

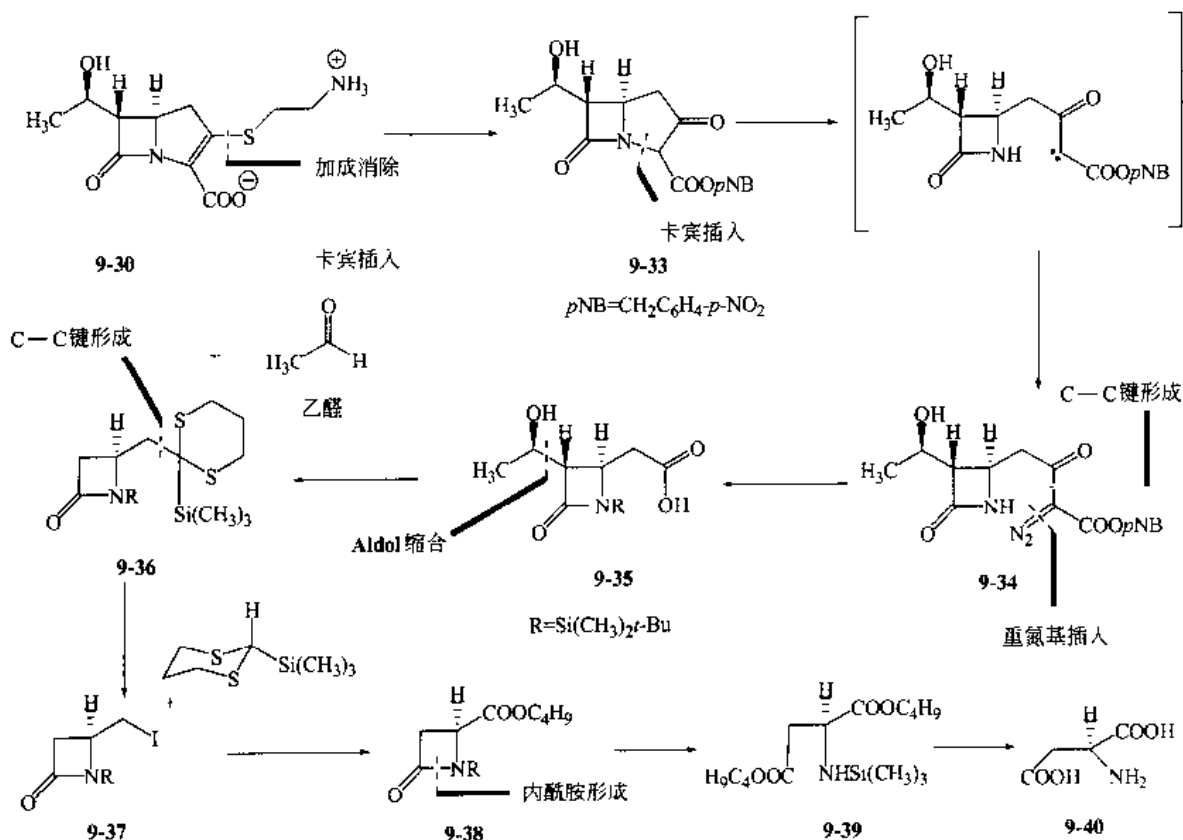
诺卡霉素 A (Nocardicins A, 9-32) 是 *Nocardia uniformis* 菌所产生的第一个单环 β -内酰胺抗生素, 含有七个组分, 其中 nocardicins A 为七种类似物中活性最强的一个。尽管诺卡霉素 A 仅含有单个 β -内酰胺环, 但对酸、碱比较稳定, 这是其他天然 β -内酰胺抗生素所不具备的特点。由于其抗菌作用比较差, 至今未用于临床, 临床上使用的单环 β -内酰胺抗生素是其衍生物。



二、硫霉素的合成

1. 逆向合成分析

硫霉素 (Thienamycin, 9-30) 的二环碳青霉烯结构中有三个互相比邻的手性中心, 全合成有一定难度。首先断开 C_2 位的氨基乙硫基侧链得到 β 酮酯中间体 (9-33), 中间体 (9-33) 可进一步开环切割成 α -重氮酮酯 (9-34), 重氮化合物是缺电子卡宾的前体。化合物 (9-34)、(9-35) 中的 β -羟基支链可以通过 β -内酰胺化合物 (9-36) 和乙醛 Aldol 缩合制得, 中间体 (9-36) 含有三甲基硅二噻烷的羧基稳定前体, 断裂 (9-36) 的 β -内酰胺侧链, 可以推断出碘甲基 β -内酰胺中间体 (9-37), (9-37) 来源于苯氧羰基 β -内酰胺中间体 (9-38), (9-38) 的 β -内酰胺环可以从 L-天门冬氨酸经过几步反应合成, 如图 9-6 所示。



2. 硫霉素的全合成

硫霉素被发现后, Merck 公司的科学家们就开始致力于它的全合成研究, 1978 年首次完成了硫霉素的全合成, 得到的 (+)-硫霉素和天然硫霉素完全一致。该法采用 L-天门冬氨酸二苄酯 (9-41) 为起始原料, 将氨基硅烷化后环合形成 β -内酰胺四元环结构的酯 (9-38), 环合过程不发生外消旋化。再经还原、碘代等一系列反应引入 6 位的取代基得到重要中间体 (9-46), (9-46) 再经过 10 余步反应, 经 α -重氮酮酯 (9-34) 转变为缺电子卡宾中间体, 最后再一次环合生成硫霉素, 如图 9-7 所示^[4,5]。

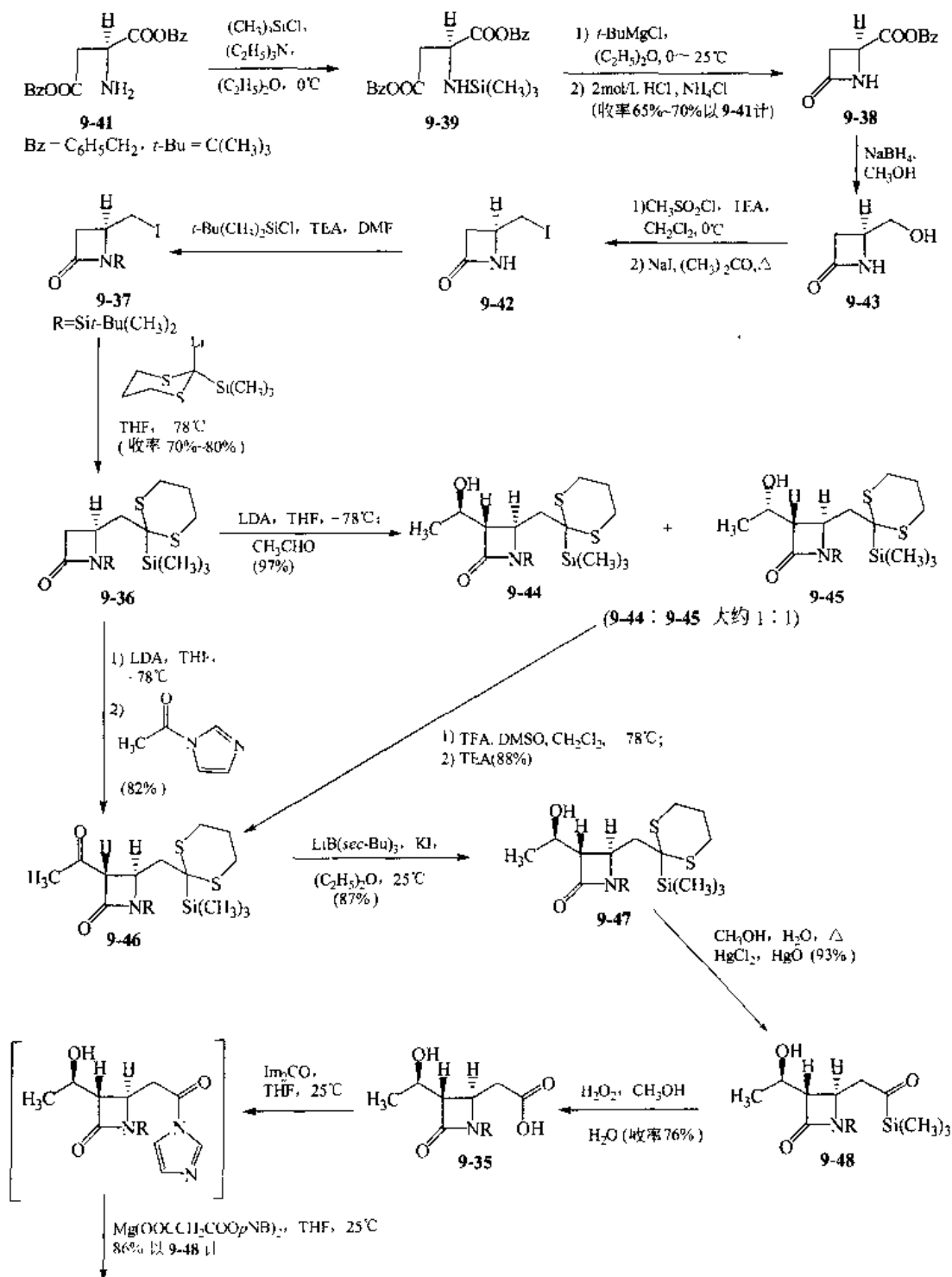


图 9-7

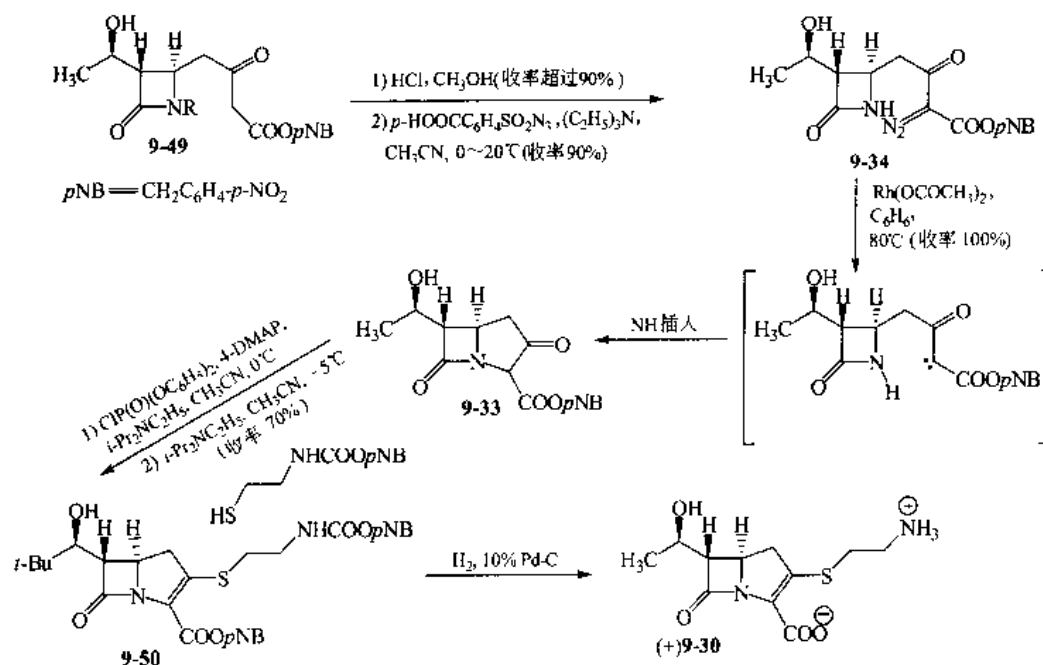


图 9-7 (+)-硫霉素的全合成

1980 年, Merck 公司的科学家们又完成了一条新的硫霉素全合成路线, 该路线同样经过上述路线中的重要中间体 α -重氮酮酯 (9-34, 卡宾前体), 但起始原料为廉价的 3-氧代戊二酸二乙酯 (9-51), 最终产物为消旋硫霉素, 该方法较为适合于工业生产, 如图 9-8 所示^[6]。

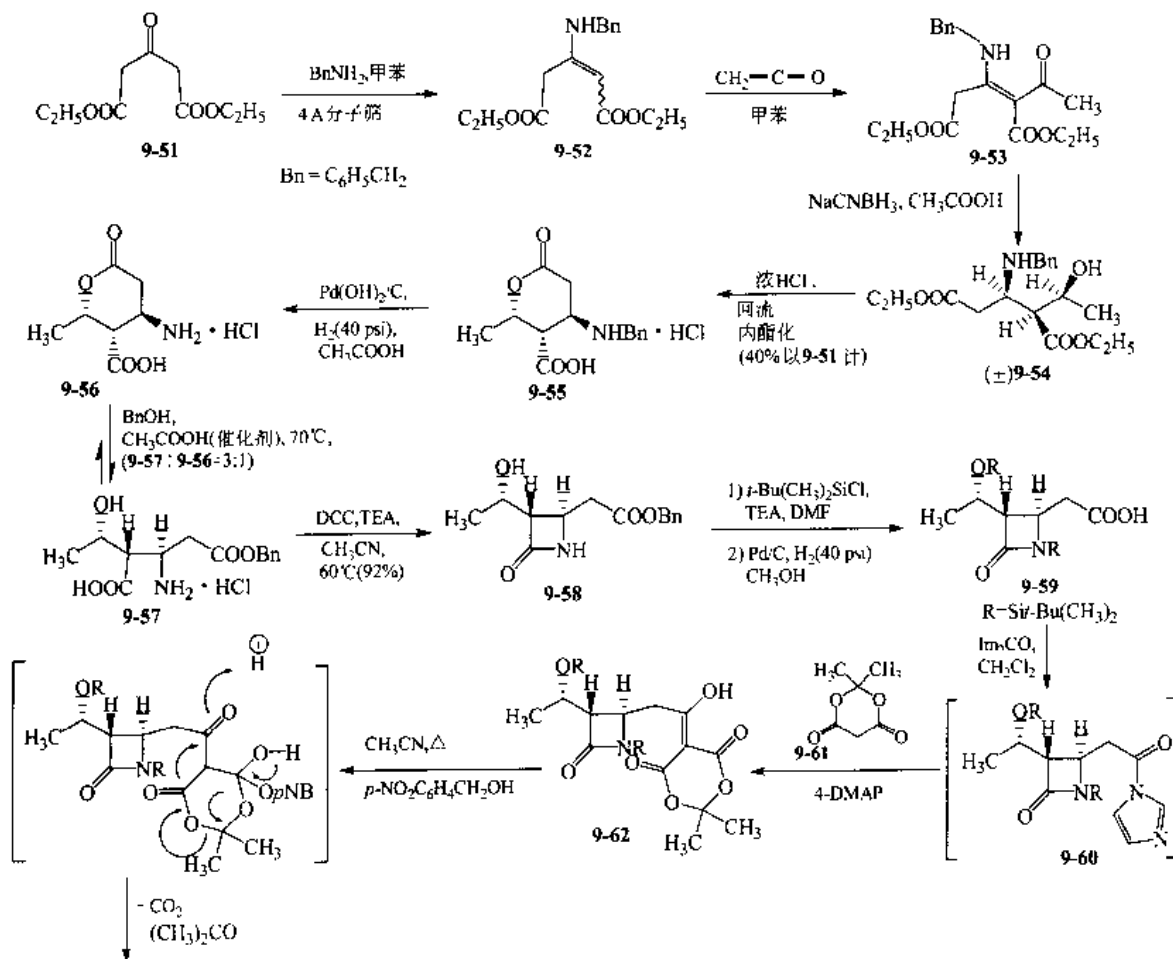


图 9-8

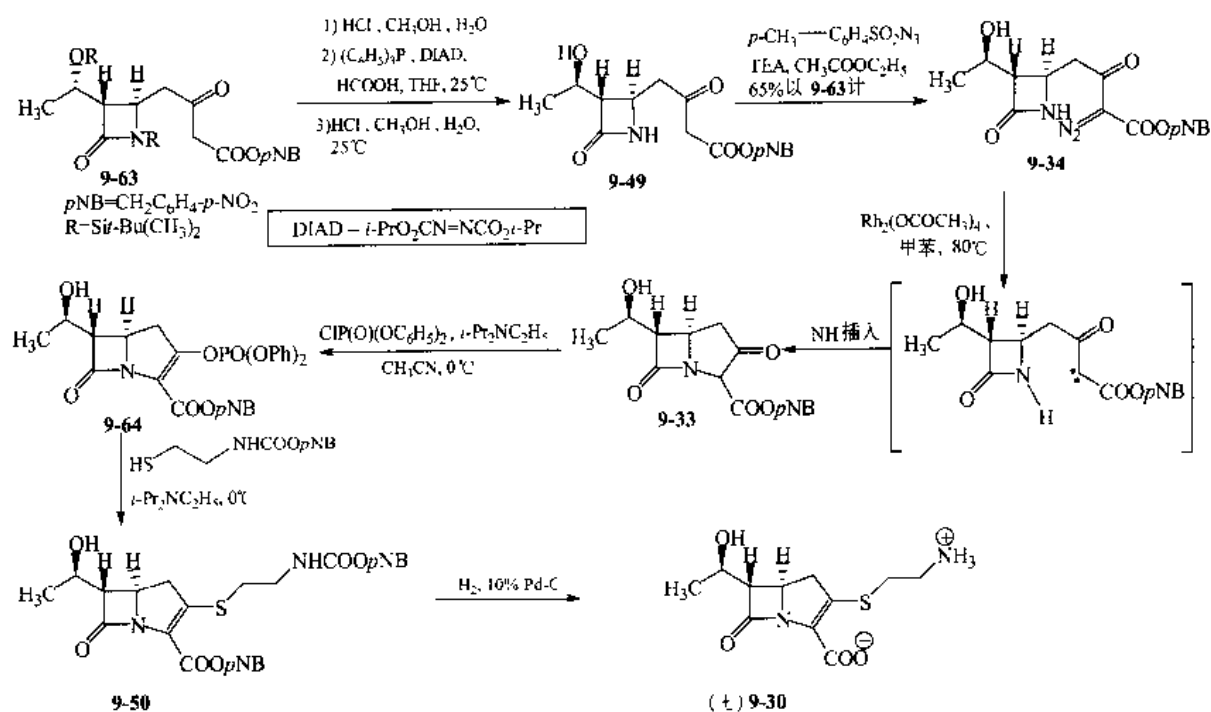


图 9-8 硫霉素消旋体的全合成
1psi=6.895kPa

3. 硫霉素的生物合成

硫霉素的生物合成是从L-谷氨酸开始的,首先 γ -谷氨酸磷酸酯和乙酰辅酶A发生Claisen-Type反应,然后环合形成五元环Schiff碱,再环合形成 β -内酰胺的碳青霉烯骨架分子,最后在2位、6位上插入侧链,得到硫霉素,2位的氨基乙硫基来源于半胱氨酸,如图9-9所示^[3]。

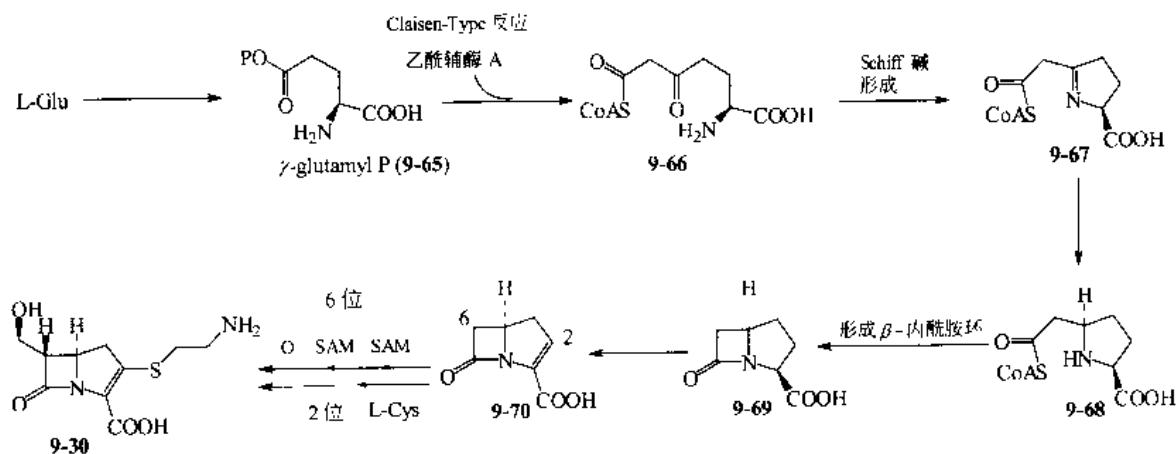


图 9-9 硫霉素的生物合成途径

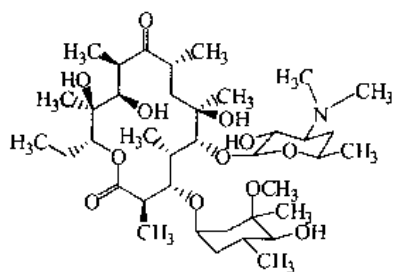
第三节 大环内酯类

一、重要的天然大环内酯类化合物

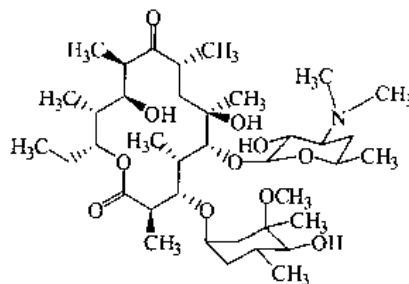
临床应用的大环内酯类 (macrolide) 抗生素主要有以下几种。

1. 红霉素 A

红霉素 (Erythromycin) 是于 1952 年发现的第一个大环内酯类抗生素, 由红色链丝菌发酵产生的抗生素, 包括红霉素 A (9-71)、红霉素 B (9-72) 和红霉素 C, 其中红霉素 A 为抗菌活性主要成分, 主要用于耐药的金黄色葡萄菌、肺炎球菌、溶血链球菌等感染。



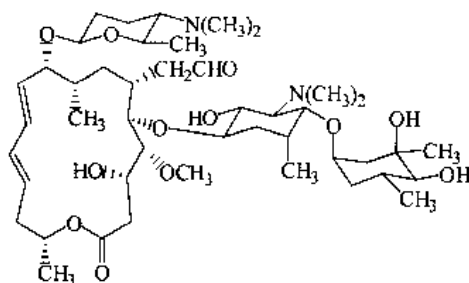
9-71



9-72

2. 螺旋霉素 I

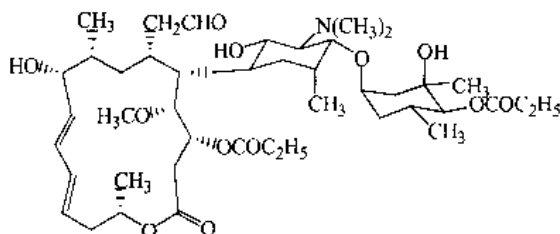
螺旋霉素 (Spiramycin) 是由螺旋杆菌发酵产生的含有双烯结构的十六元大环内酯类抗生素, 1954 年由法国人发现, 含有螺旋霉素 I、螺旋霉素 II 和螺旋霉素 III 三种成分, 以螺旋霉素 I (9-73) 为主, 除了与红霉素相同的药理作用外, 对艾滋病人的隐孢子虫和弓形体等有良好的疗效。



9-73

3. 麦迪霉素 A₁

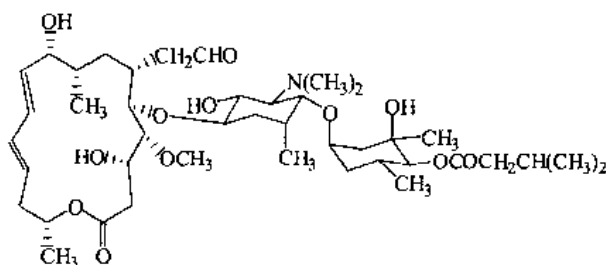
麦迪霉素是由米加链霉菌发酵产生的抗生素，包括麦迪霉素 A₁、麦迪霉素 A₂、麦迪霉素 A₃ 和麦迪霉素 A₄ 四种成分，其中以麦迪霉素 A₁ (Midecamycin A₁, 9-74) 为主，对葡萄球菌、链球菌、肺炎球菌等疗效高，且副反应少。



9-74

4. 柱晶白霉素 A₁

柱晶白霉素 (Leucomycin) 属于十六元大环内酯, 天然柱晶白霉素含有 A₁~A₉ 和 B₁~B₄, 共计 13 种成分, 其中以柱晶白霉素 A₁ (9-75) 为主, 对钩端螺旋体、立克次体和耐药金葡萄菌有较好的疗效。



9-75

二、红霉内酯 B 的合成

1. 逆向合成分析

针对全合成红霉素 A (9-71) 的难题, R. B. Woodward 在 1965 年写下了一句经典的话: “尤其是考虑到其不对称中心过剩的情况, 就算利用我们所有的优势条件, 红霉素看起来也是太复杂了。”天然红霉素的全合成主要是实现红霉内酯环的合成, 在这一节里, 我们会介绍 20 世纪 70 年代由 E. J. Corey 和他的同事在哈佛大学完成的具有里程碑意义的红霉内酯 B (erythronolide B, 9-72) 的全合成, 红霉内酯 B 是所有红霉素类抗生素生物合成的前体。红霉内酯 B 是一个非常复杂的目标分子, 由十四元内酯环和外围环绕的 10 个不对称碳原子构成, 其中的 5 个是在一条单链上连续排列的。

Corey 小组完成的 erythronolide B 逆向合成分析可以总结为图 9-10 所示的特征。从中间体 (9-76) 开始分析, 这个重要的中间体有必需的十四元内酯环和一个位置适当的 π 键, 此 π 键能够支持两个位于 C_{10} 位和 C_{11} 位的立体中心的引入, 如图 9-13 所示。切断 (9-76) 的内酯键可以得到长链中间体 (9-77), 中间体 (9-77) 的末端羟基和羧基同时激活原则上能诱导产生一个分子内的酯化反应, 形成十四元内酯环, C_9 位羟基氧化后可以使 (9-77) 转变为 (9-76)。中间体 (9-77) 可以通过一系列简单的反应从 (9-78) 得到, 在中间体 (9-78) 和 (9-79) 之间存在着一种有趣的关系, 中间体 (9-79) 的 C_9 位的酮羰基容易还原成为羟基, 此羟基基团接近于内酯环羰基基团, 而且有可能这个羟基基团可以进行交互内酯化反应, 生成中间体 (9-78)。通过断开中间体 (9-79) 所示的碳—碳键, 中间体 (9-79) 的逆向合成分解成为中间体 (9-80) 和 (9-81) 两个片段结构。由于其结构中含有硫代吡啶醚, 中间体 (9-80) 有着明显的亲电潜能。另一方面, 中间体 (9-81) 作为一种亲核的有机金属试剂是一个合适的前体, 卤素和金属的置换反应可以使中间体 (9-81) 转变为一个乙烯基有机金属试剂, 一般情况这种试剂能和硫代吡啶醚羰基化合物经一步反应, 生成中间体 (9-79)。

合成问题现在简化到制备两个重要中间体 (9-80) 和 (9-81) 了。中间体 (9-80) 的另一个显著的结构特征是 ϵ -内酯环。无论何时当要面对构建一个内酯环的挑战时, 我们都要多考虑一下 Baeyer-Villiger 反应。当环酮发生 Baeyer-Villiger 反应时, 它们氧化成内酯, 伴随着环的扩张多了一个原子。在很多例子里, 如果一个不对称环酮使用 Baeyer-Villiger 反应, 一个氧原子区域选择性地插入羰基和能释放正电荷的碳原子之间。因此, Baeyer-Villiger 反应在有机合成上是一个非常有价值的方法, 因为它既具有区域选择性又具有立体专一性。这种转化在七元内酯环 (9-80) 上的应用就提供了一个不对称取代的六元环酮 (9-82) 作为前体。中间体 (9-82) 还是很复杂, 尤其是考虑到其立体化学的问题, 所有在 (9-82) 上组成六元环的 5 个 sp^3 杂化的碳原子都是手性的, 其中一个还是季碳。中间体 (9-82) 的合成对立体选择合成有很高的要求, 可以通过一种直接的方法从内酯 (9-83) 巧妙制得。中间体 (9-85) 有 5 个邻近的不对称

碳原子，其中 3 个被完全取代。但是在中间体 (9-85) 中有一个有趣的官能团关系，这种关系满足著名的常用的卤素内酯化反应的先决条件。中间体 (9-85) 所示的逆向合成的断开处提供中间体 (9-86) 作为可能的前体，中间体 (9-86) 用溴处理可以诱发溴内酯化反应生成中间体 (9-87)。中间体 (9-86) 很容易地从中间体 (9-87) 经一步反应得到，中间体 (9-87) 拥有为第二个溴内酯化反应所必需的结构特征，因此，(9-87) 中所示键的断裂提供了前手性的二烯酮酸 (9-88) 作为可能前体，(9-88) 进行的溴内酯化反应能够把两个 π 键其中一个的两个 sp^2 杂化的碳原子都转化成不对称碳原子。通过连续的溴内酯化反应和对官能团直接处理的应用，一个非常复杂的立体化学问题被简化了，通过简单官能团的转换，中间体 (9-88) 能够从 (9-89) 得到，(9-89) 应该是常用试剂 2,4,6-三甲基苯酚 (9-90) 的 C-烯丙基化产物，如图 9-10 所示。

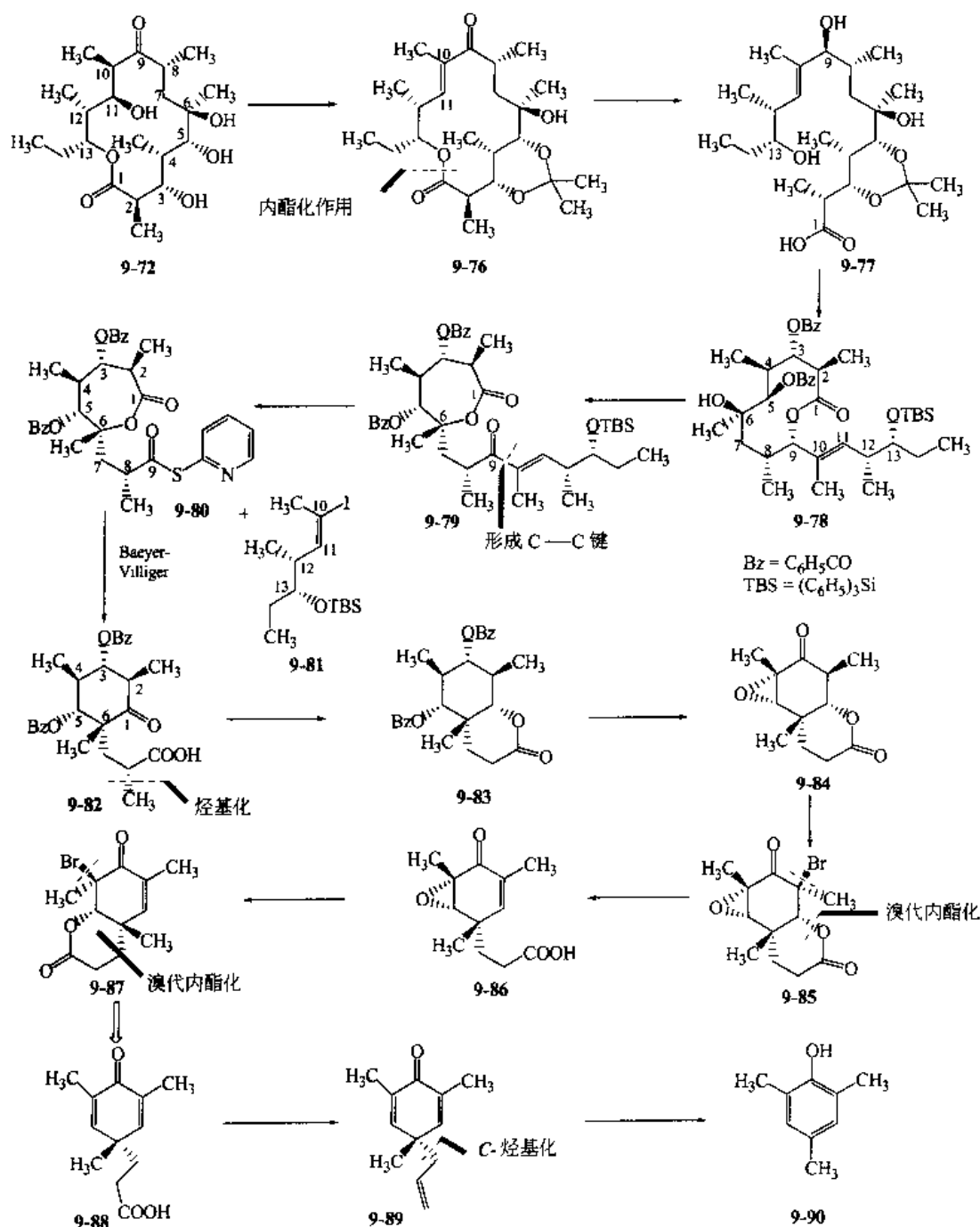


图 9-10 红霉内酯 B 的逆向合成分析

2. 红霉内酯 B 的全合成

红霉内酯 B 的 Corey 合成法是从 2,4,6-三甲基苯酚 (**9-90**) 的立体选择性 *C*-烃化开始的, 通过不对称还原、拆分、溴内酯化等一系列反应过程, 共经历 20 余步反应, 得到在一条单链上连续排列的 5 个手性碳的重要中间体 (**9-80**), 如图 9-11 所示^[7-9]。

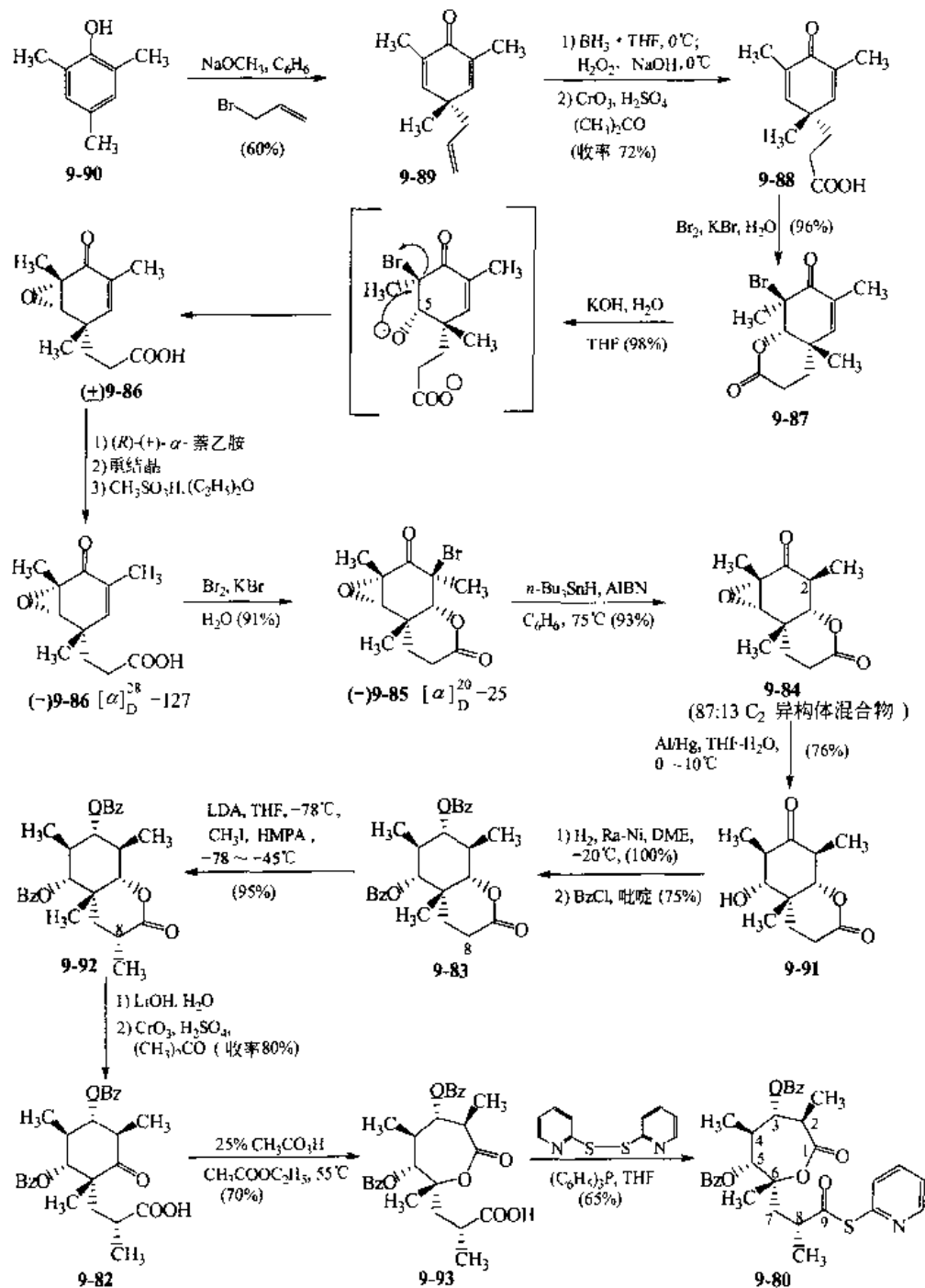


图 9-11 中间体 **9-80** 的合成

另一个关键中间体 (**9-81**) 的光学活性体的合成是从反式丁烯酸 (**9-94**) 的环氧化开始的, 拆分后得到右旋环氧化物 (**9-95**), 再经还原、保护、环氧开环等多步反应实现的, 如图 9-12 所示。

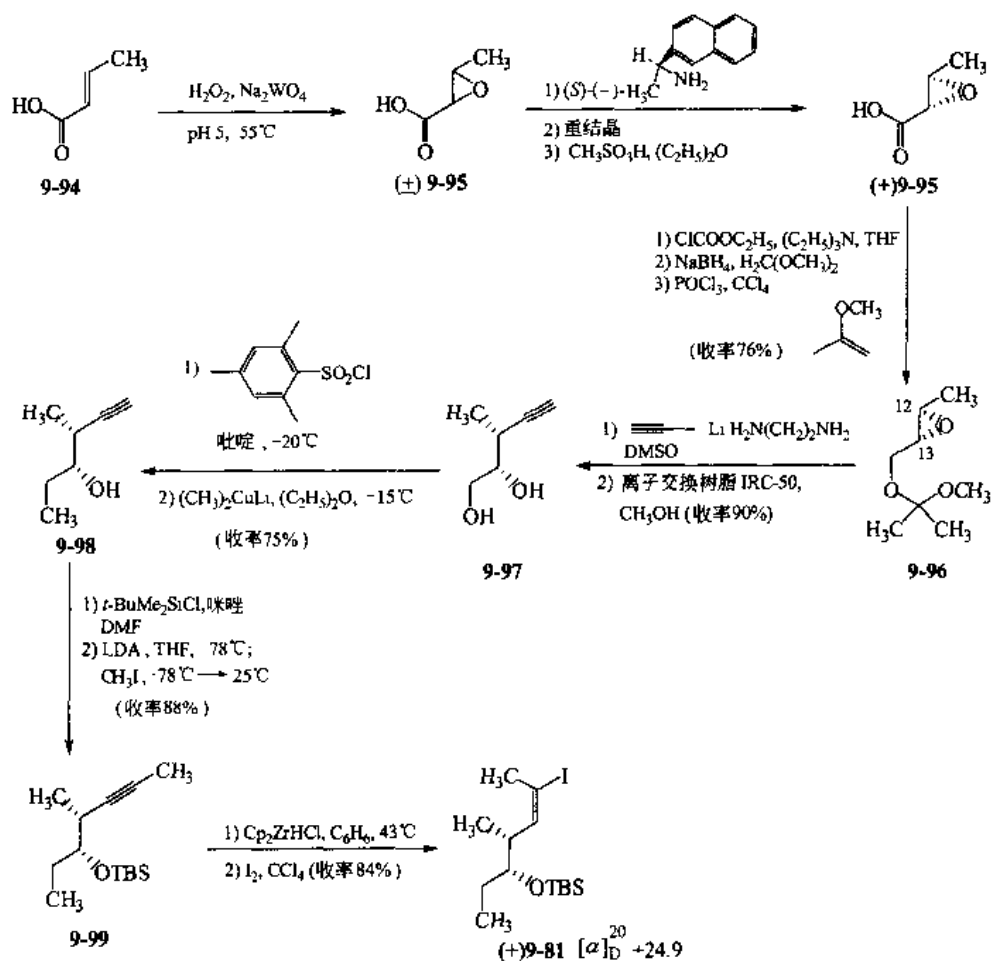


图 9-12 中间体 (9-81) 的光学活性体的合成

重要中间体 (9-80) 和 (9-81) 的对接已经组成了拥有红霉内酯 B 上所有碳原子集合的化合物 (9-79)，再经过一系列复杂的化学反应过程，最终得到红霉内酯 B (9-72)，如图 9-13 所示。红霉内酯 B (9-72) 的 Corey 合成是传统手段创造立体中心连续排列的完美示例，通过一系列溴内酯化作用扮演重要角色的反应，一个简单的对称的芳香环被塑造为一个有 6 个邻近的不对称碳原子的饱和六元环，见中间体 (9-83)。另外，通过区域选择性和立体专一性的 Baeyer-Villiger 氧化使氧化立体中心的形成，以及中间体 (9-80) 和 (9-81) 的高效接合——在立体化学相关性方面的尝试，都是在这个合成中值得注意的。

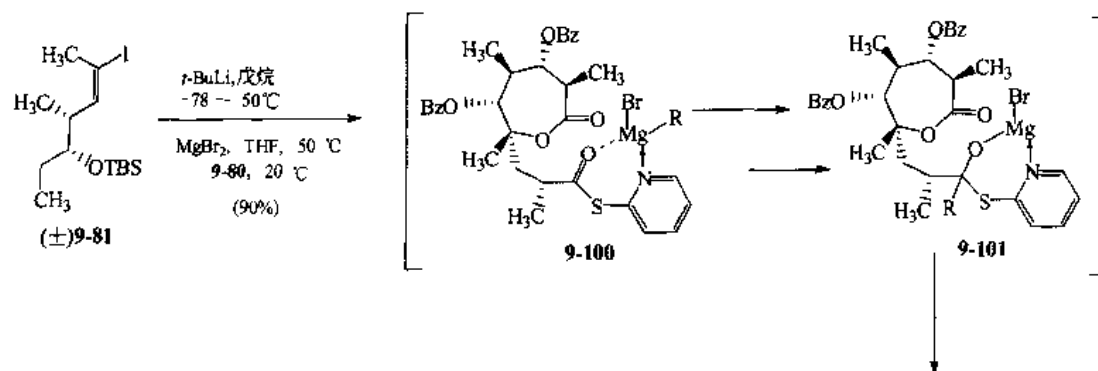


图 9-13

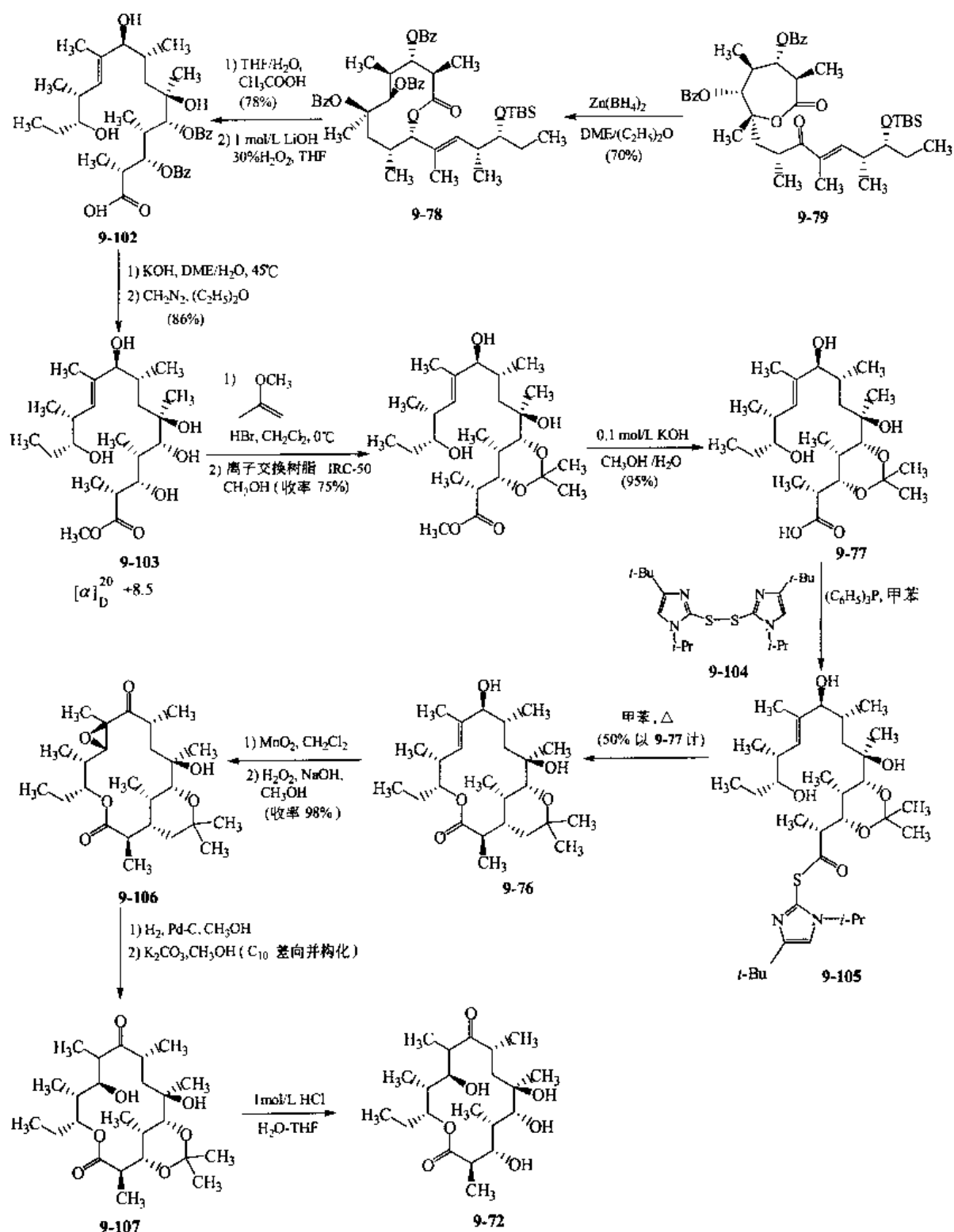


图 9-13 红霉内酯 B 的全合成

3. 红霉内酯 B 的生物合成

红霉内酯 B 的生物合成是通过 1 个丙酰辅酶 A 和 6 个甲基丙二酰单辅酶 A 依次连接形成长链多羧基中间体, 其中 4 个羧基在连接过程中被定向还原为羟基, 再经过红霉内酯酶的作用下形成十四元环内酯红霉内酯 B, 如图 9-14 所示。红霉内酯 B 是天然红霉素类化合物生物合成

的重要中间体，在不同的酶作用下在不同的位置上与不同的糖基连接，就会形成各种天然红霉素^[10]。

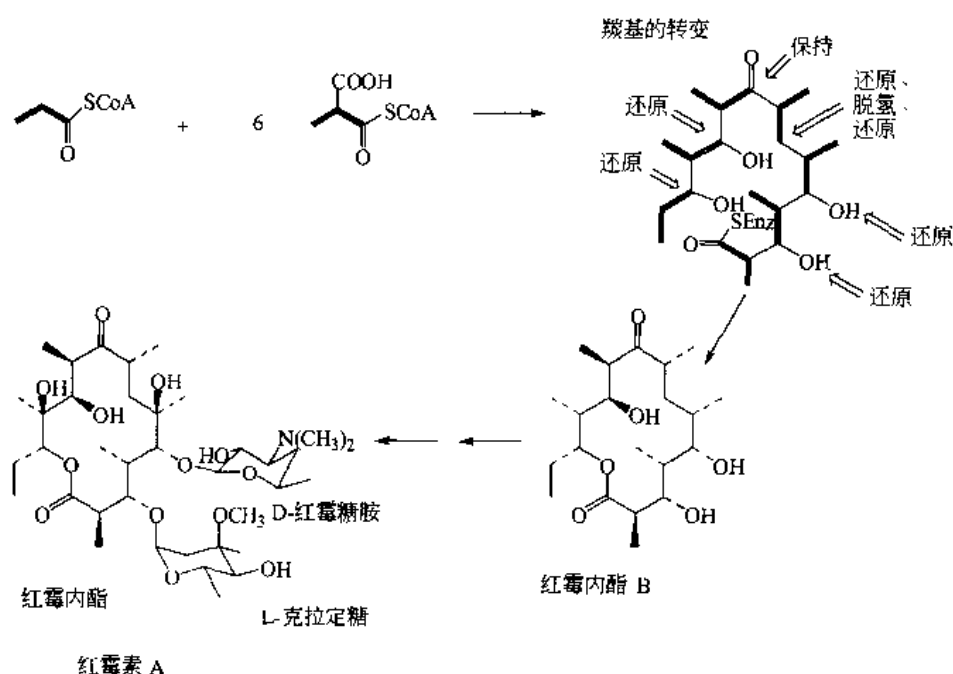


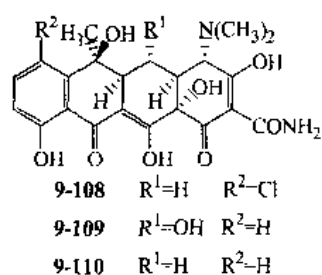
图 9-14 红霉内酯 B 及红霉素 A 的生物合成

第四节 其他类型的抗生素

一、重要的其他天然抗生素

1. 四环素类抗生素

天然四环素类 (tetracycline antibiotics) 抗生素是由放线菌产生的一类广谱抗生素，包括金霉素 (Chlortetracycline, 9-108)、土霉素 (Oxytetracycline, 9-109) 和四环素 (Tetracycline, 9-110)。

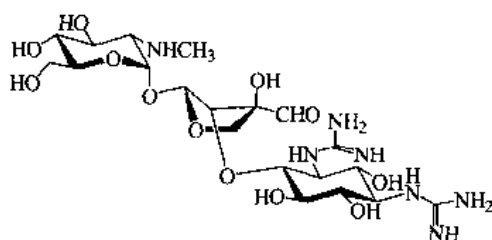


1948 年从金色链丝菌 (*Streptomyces aureofaciens*) 的培养液中分离出金霉素，1950 年从土壤链丝菌 (*Streptomyces rimosus*) 的培养液中分离出土霉素，1953 年研究金霉素和土霉素的结构时发现，将金霉素催化氢化脱去氯原子，可得到四环素，其抗菌活性增强，后来发现用在不含氯的培养液中生长的链霉菌菌株发酵可以生产四环素。

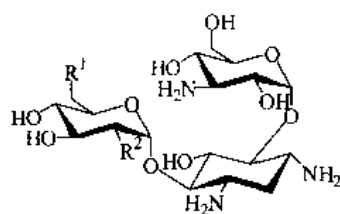
2. 氨基糖苷类抗生素

氨基糖苷类抗生素 (aminoglycoside antibiotics) 主要有链霉素 (Streptomycin, 9-111)，它是第一个发现的氨基糖苷类抗生素，由 *Streptomyces griseus* 的发酵中分离得到，对结核杆菌的抗菌作用很强，临床上用于治疗各种结核病，对尿路感染、肠道感染、败血症等也有效。缺点是易产生耐药性，对第八对脑神经有损害，对肾也有毒性。卡那霉素 (Kanamycin, 9-112) 是由 *Streptomyces kanamyceticus* 产生的，共含有三个组分 A、B 和 C。临床使用的是以 A 为主的硫酸盐，为广谱抗生素。庆大霉素 (Gentamicin, 9-113) 是小单孢菌 *Micromonospora purpura*

产生的抗生素混合物，包括 Gentamicin C₁、Gentamicin C₂ 和 Gentamicin C₃，三种抗菌活性和毒性相似，临床用其硫酸盐，为广谱抗生素。卡那霉素和庆大霉素也有一定的听觉和肾毒性副作用。

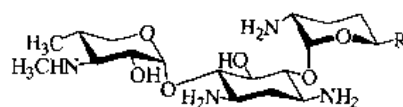


9-111



9-112

A	R ¹ -NH ₂	R ² =OH
B	R ¹ =NH ₂	R ² =NH ₂
C	R ¹ =OH	R ² =NH ₂

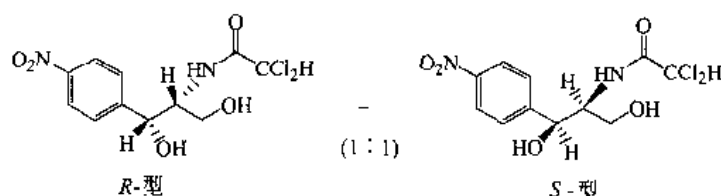


9-113

C ₁	R = 1-CH ₃ NHCH ₂ CH ₂
C ₂	R = NH ₂ CH ₂ CH ₂
C ₃	R = CH ₃ CH(NH ₂)

3. 氯霉素

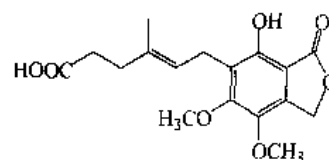
氯霉素 (Chloramphenicol, 9-114) 是 1947 年由委内瑞拉链霉菌 *Streptomyces venezuelae* 培养液中得到，确立分子结构后次年即用化学方法合成，并应用于临床，主要用于治疗伤寒、副伤寒、斑疹伤寒等。本品含有 2 个手性碳原子，有 4 个旋光异构体，其中 1R, 2R(-)-苏阿糖型和 1S, 2S(+)-苏阿糖型 (threo) 有抗菌活性。



9-114

4. 麦考酚酸

麦考酚酸 (Mycophenolic acid, 9-115) 又名霉酚酸，是青霉菌属 *Penicillium* spp 代谢产生的具有免疫抑制作用的抗生素，是最早被结晶纯化的抗生素^[11]，其化学名为 E-4-甲基-6-(1,3-二氢-7-甲基-4-羟基-6-甲氧基-3-氧代-5-异苯并呋喃基)-4-己烯酸。麦考酚酸可以选择性作用增殖性 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞，它的一种前药——麦考酚酸吗啉代乙酯 (骁悉, CellCept)，分别于 1995 年、1998 年被美国食品药品监督管理局 (FDA) 正式批准应用于肾脏移植、心脏移植的治疗。与安慰剂、环孢素和皮质激素等免疫抑制剂相比，麦考酚酸的选择性更强而且没有肾脏和肝脏的毒性^[12]。

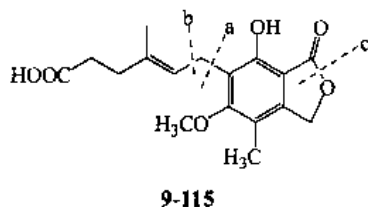


9-115

二、麦考酚酸的合成

1. 逆向合成分析

对麦考酚酸的结构进行逆向合成分析, 可以归纳出三种合成策略, 如 9-115 结构中 a、b 两种断裂方式都是分别合成苯环母核分子和侧链分子, 进而连接获得目标化合物。断裂方式 c 则是先合成具有侧链结构的苯环分子前体, 再经环合、芳香化等步骤完成目标化合物的合成。



2. 麦考酚酸的全合成

(1) 以香叶醇乙酸酯 (9-116) 为原料, 经间氯过苯甲酸 (mCPBA) 双键环氧化得 (9-117), 由过碘酸钠氧化断裂得 (9-118), 再以三氧化铬稀硫酸溶液 (Jones 试剂) 氧化末端醛基得 (9-119)。接着用甲醇-硫酸溶液酯化末端羧基得 (9-120), 然后对释放出的 1 位羟基乙酰化得 (9-121), 再经三苯基磷化钯[Pd[P(C₆H₅)₃]₄]催化与三丁基锡烷 (Bu₃SnH) 反应生成 (9-122)。根据文献报道, 尽管以甲醇-硫酸对末端羧基酯化会导致 1 位酯基水解而增加一次乙酰化反应, 但此法有利于大批量产物的制备^[13,14]。以 3, 5-二甲氧基苯甲酸甲酯 (9-123) 为原料, 经甲酰化得 (9-124), 催化氢化得 (9-125), 从而在苯环的 2 位引入甲基, 然后用四氢硼锂还原 1 位酯基得 (9-126), 再以 *N,N*-二甲基甲酰胺作溶剂, 用三氯氧磷卤代上步反应得到的羟基, 同时对苯环 6 位甲酰化得 (9-127)。用次氯酸钠与乙腈氧化 6 位醛基, 然后在碳酸钠-二噁烷溶液中回流 7.5 h 得 (9-128), 再用三氯化铝选择性脱去 4 位甲基, 用苯基三甲基二氯代碘酸铵 (BTMA) 进行碘代得 (9-129), 然后用 2-三甲基硅烷基乙氧基氯代甲烷 (SEM-Cl) 保护酚羟基得 (9-130)。最后在二甲亚砜作溶剂, 用醋酸亚钯及三苯基砷完成侧链 (9-122) 与母环 (9-130) 连接, 再用甲醇-稀硫酸脱去 SEM, 然后以氢氧化锂的四氢呋喃水合溶液水解侧链末端酯基得麦考酚酸 (9-115)^[13,15,16], 如图 9-15 所示。

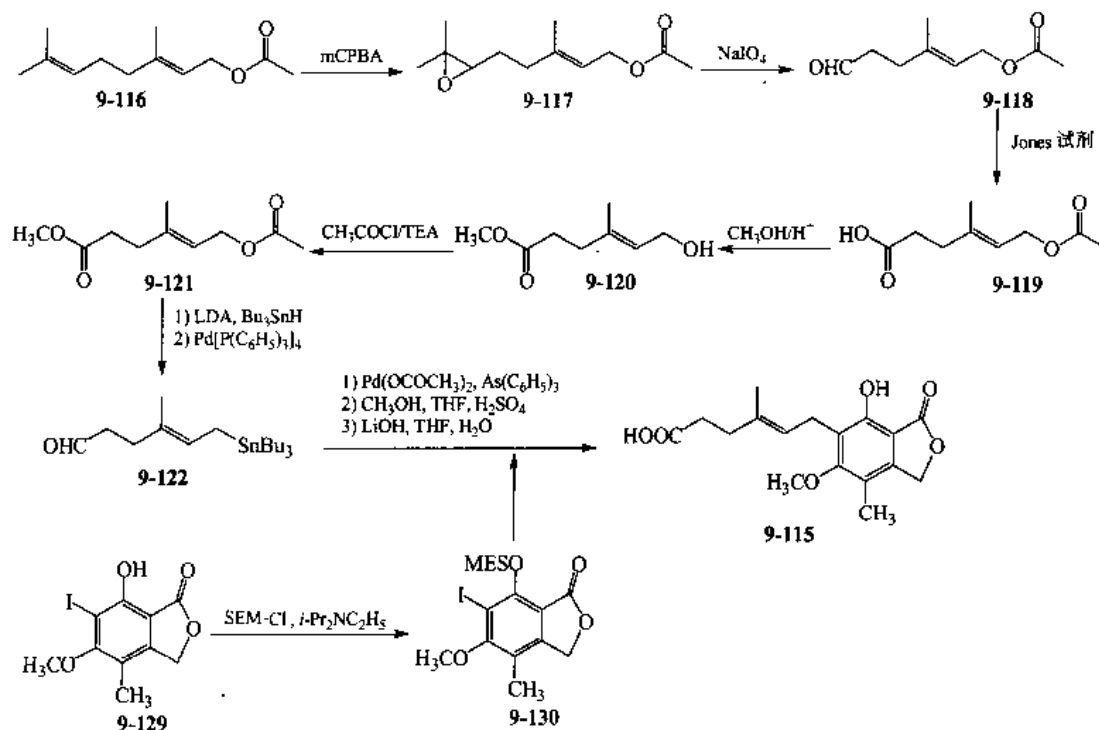


图 9-15

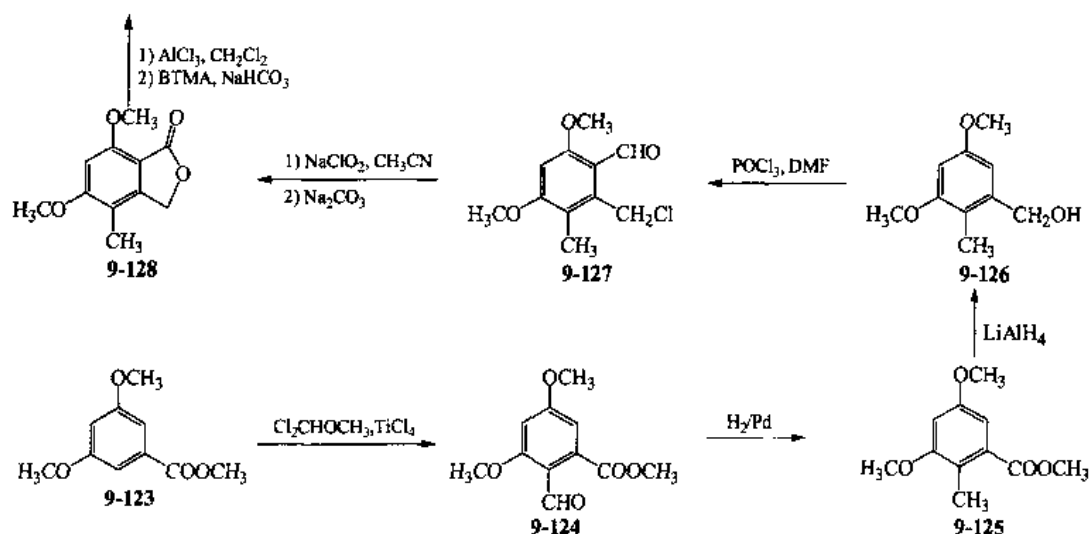


图 9-15 以香叶醇乙酸酯 (9-116) 为原料合成麦考酚酸

(2) 以 5-甲氧基-2-(5H)-二氢呋喃酮 (9-131) 为原料, 经双 (三甲硅烷基) 酰胺锂脱质子后, 与丙酰氯反应生成 (9-132); 以浓硫酸催化, 与原甲酸三甲酯作用得 (9-133); 经二异丙基酰胺锂 (LDA) 催化与氯代三甲基硅烷反应生成 (9-134); 在甲苯溶液中, 0℃ 条件下, (9-134) 与 (9-135) 反应 1h 后, 加热回流 30 min 得 (9-136); 以甲酸溶液 (89%) 打开环醚得 (9-137), 用 2-甲氧基乙氧基氯代甲烷 (MEM-Cl) 保护酚羟基得 (9-138); -40℃ 下, 以 2-丙烯溴化镁与 (9-138) 反应得 (9-139); 在新戊酸-二甲苯溶液中, (9-139) 与原甲酸三乙酯在 140℃ 下反应 6h, 再用甲醇-稀硫酸溶液回流脱去 MEM, 然后在氢氧化锂溶液中水解侧链酯基得麦考酚酸 (9-115) [17,18], 如图 9-16 所示。

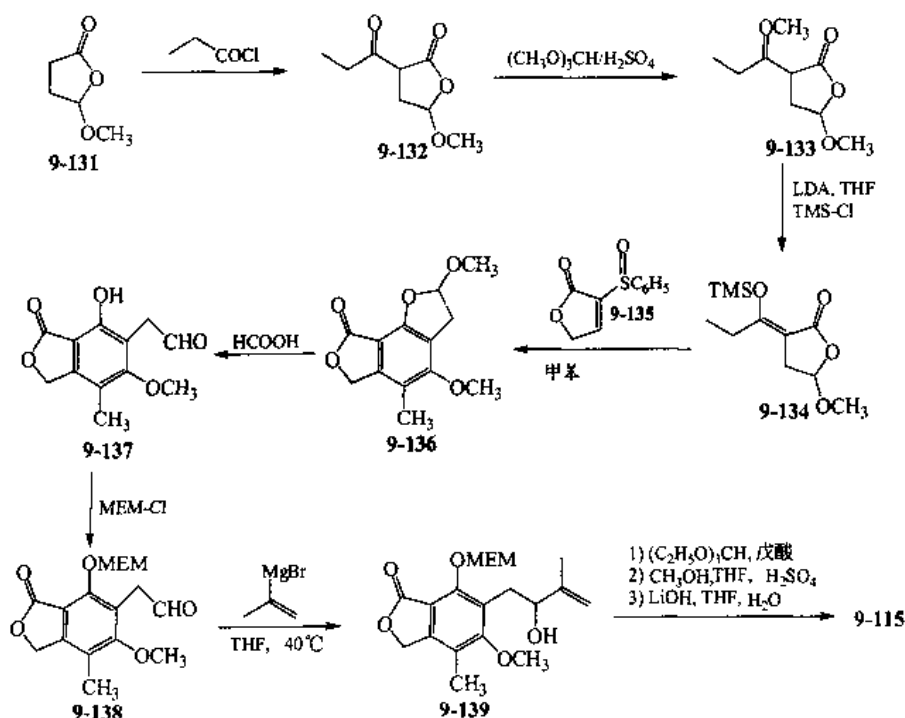


图 9-16 以 5-甲氧基-2-(5H)-二氢呋喃酮 (9-131) 为原料合成麦考酚酸

(3) 以 (9-118) 为原料, 经硼氢化钠还原得 (9-140), 然后在 4-二甲氨基吡啶催化下, 末端羟基与叔丁基二甲氧基硅烷成醚得 (9-141)。以碳酸钾乙醇溶液水解 1 位酯基得 (9-142), 再经正丁醇锂催化, 同甲氧基乙炔溴化镁反应生成 (9-143)。(9-143) 与 (9-144) 封管加热 (120℃) 14h 后得 (9-145); 以叔丁胺催化, 可以对 (9-145) 的苯环 6 位的氢选择性溴代得 (9-146)。以叔丁基锂作卤素-金属交换剂, (9-146) 与过量的无水 CO_2 反应生成 (9-147); (9-147) 在氯化氢-甲醇溶液中回流 4.5h 后, 以 Jones 试剂氧化末端羟基生成麦考酚酸 (9-115) [19-21], 如图 9-17 所示。

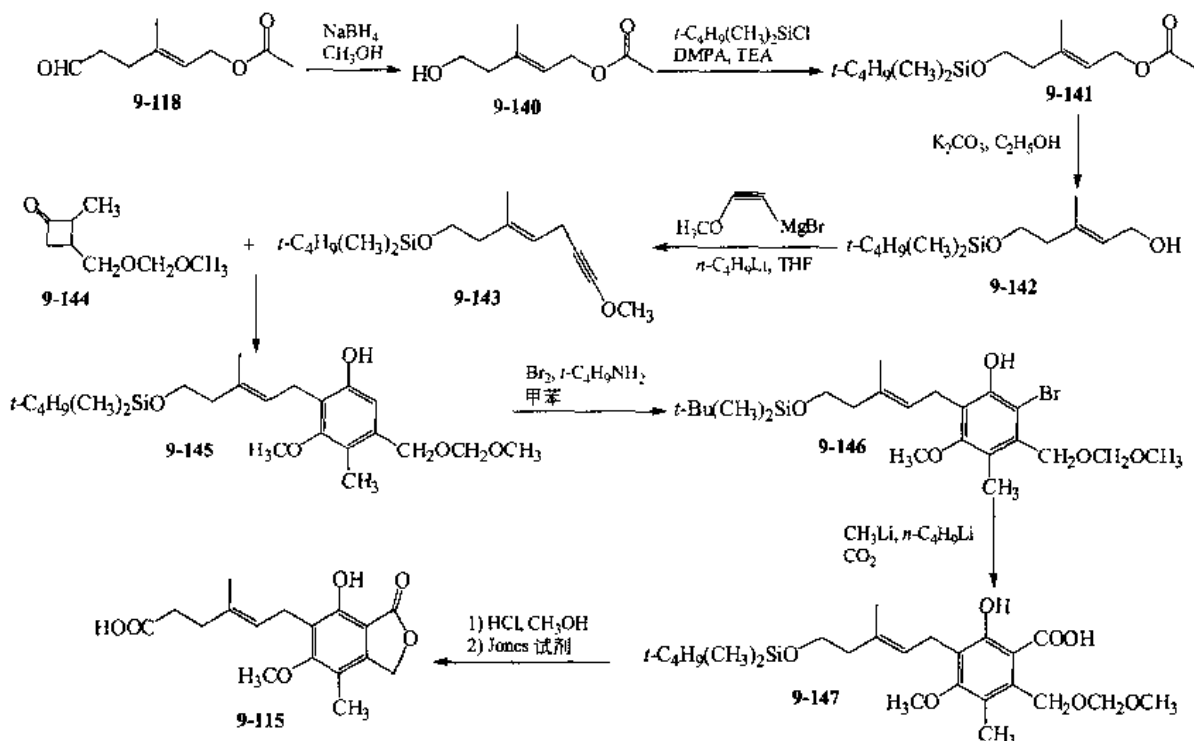


图 9-17 以 (9-118) 为原料合成麦考酚酸

3. 麦考酚酸的生物合成

麦考酚酸的生物合成是从多聚酮酯 (9-148) 开始的, 首先通过甲基化酶 SAM 形成 C-甲基化产物 (9-150), 然后 Aldol 缩合并芳香化生成 5-甲基苜蓿色酸 (9-151)。如果先形成苜蓿色酸, 但苜蓿色酸 C_5 甲基化反应不发生, 因此这一途径行不通。5-甲基苜蓿色酸 (9-151) 的甲基经过氧化生成羟甲基化合物, 接着内酯化得到 (9-154), (9-154) 与长链烯烃化合物在酶作用下, 发生 C-烃化反应, 生成 (9-156), 生物氧化是链上的双键断裂, 得到去甲基麦考酚酸 (9-157), 最后在甲基化酶 SAM 的作用下, 得到目标化合物麦考酚酸 (9-115), 如图 9-18 所示 [22]。

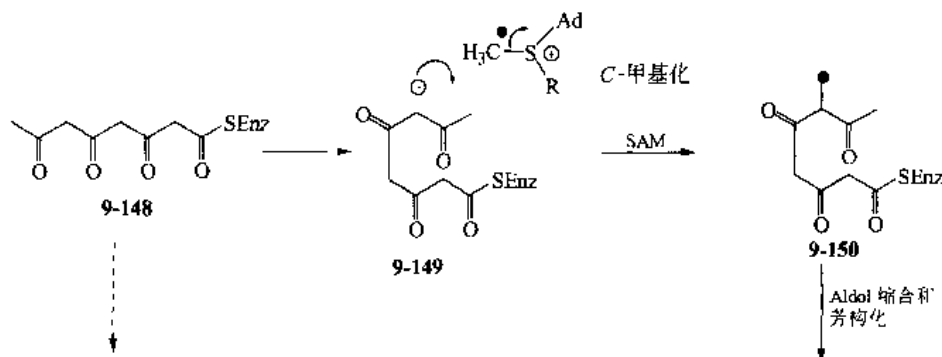


图 9-18

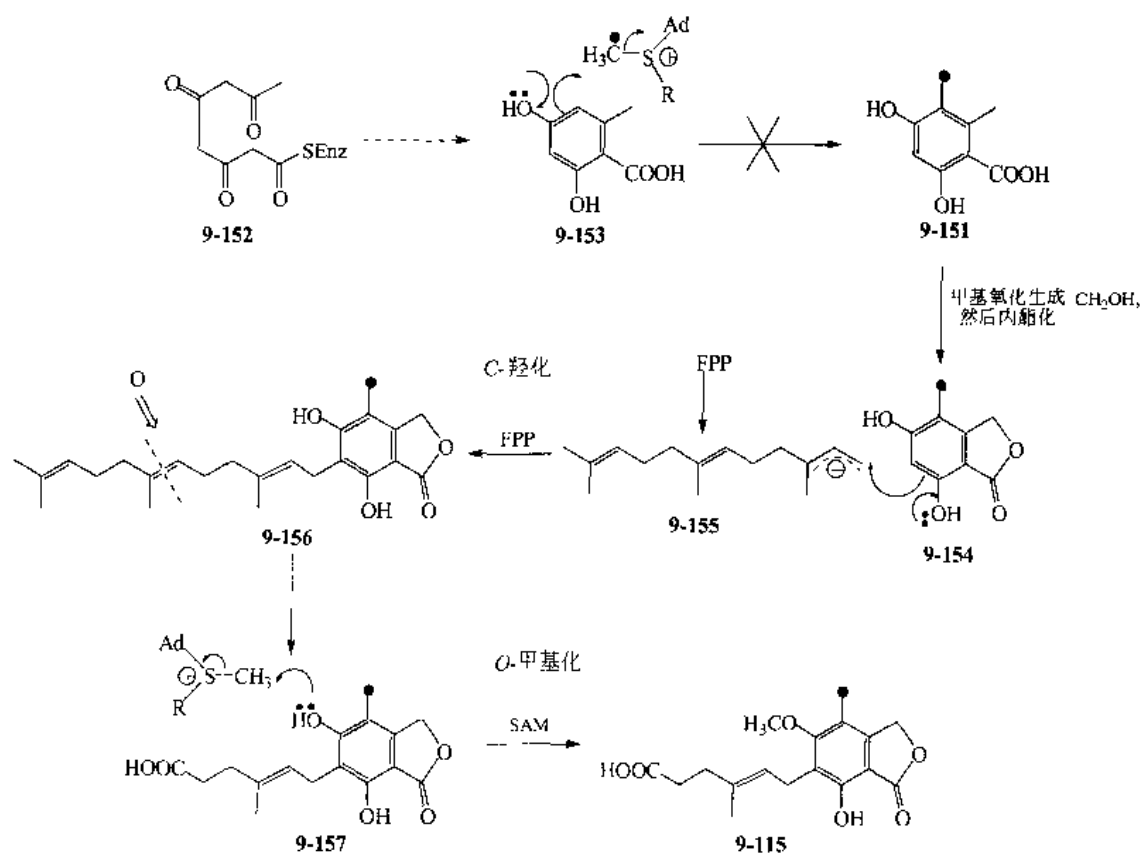


图 9-18 麦考酚酸的生物合成

(程卯生 编写)

参 考 文 献

- 1 Sheehan J C, et al. *J Am Chem Soc*, 1959, 81: 3089
- 2 Sheehan J C, et al. *J Am Chem Soc*, 1957, 79: 1262
- 3 Dewick P M, et al. *John Wiley & Sons Ltd*, 2001, 438
- 4 Salzmann T N, et al. *J Am Chem Soc*, 1980, 102 (19): 6161
- 5 Johnston D B R, et al. *J Am Chem Soc*, 1978, 100 (1): 313
- 6 Ratcliffe R W, et al. *Tetrahedron Lett*, 1981, 21: 72
- 7 Sviridov A F, et al. *Tetrahedron Lett*, 1987, 28 (33): 3835
- 8 Mulzer J, et al. *J Am Chem Soc*, 1991, 113 (2): 910
- 9 Kochetkov N K, et al. *Tetrahedron*, 1989, 45 (16): 5109
- 10 Dewick P M. *Modified peptides. Aromatic polyketides. Medicinal Natural Products — A Biosynthetic Approach*. 2th ed. West Sussex (England): John Wiley & Sons Ltd, 2001, 92
- 11 Bentley R. *Chem Rev*, 2000, 100 (10): 3801
- 12 陈朝生. *中国新药与临床杂志*, 2000, 19 (1): 51
- 13 Birch A J, et al. *Aust J Chem*, 1969, 22 (11): 2635
- 14 Hamon P P, et al. *Tetrahedron*, 1997, 53 (9): 3395
- 15 Makara G M, et al. *Syn Commun*, 1996, 26 (10): 1935
- 16 Kajigaeshi S, et al. *Chem Lett*, 1987, 191 (11): 2109

- 17 Jong J C, et al. *Tetrahedron Asymmetry*, 1991, 2 (12): 1247
- 18 Cruz R A, et al. *Can J Chem*, 1997, 75 (6): 641
- 19 Danheiser R L, et al. *J Am Chem Soc*, 1986, 108 (4): 806
- 20 Tamura M, et al. *Synthesis*, 1971, (6): 303
- 21 Pearson D E, et al. *J Org Chem*, 1967, 32 (7): 2358
- 22 Dewick P M. John Wiley & Sons Ltd, 2001, 72

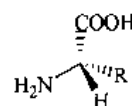
第十章 氨基酸和蛋白质

第一节 氨基酸和蛋白质

一、氨基酸

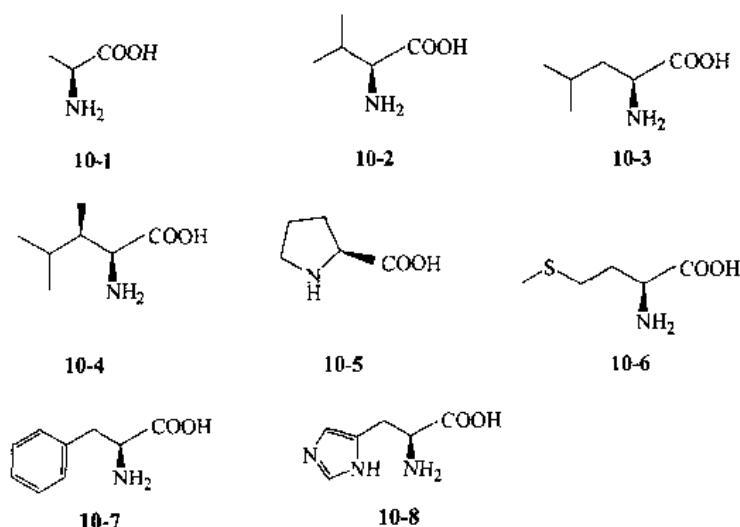
羧酸分子中烃基上的一个或几个氢原子被氨基取代的化合物叫做氨基酸。根据氨基和羧基的相对位置,可分为 α -氨基酸、 β -氨基酸、 γ -氨基酸等。其中 α -氨基酸在自然界中存在最广泛,也最重要。

在 α -氨基酸(甘氨酸除外)结构中,如图 10-1 所示,四个不同的基团氨基、羧基、氢原子以及一个支链连接在同一个碳原子(α -碳原子)上,形成了手性中心而具有旋光性。所有氨基酸的支链各不相同,从而决定了各自的特性。

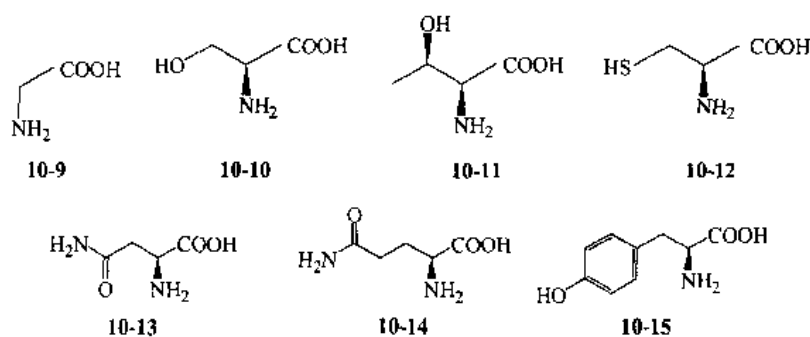


蛋白质和多肽水解可以得到各种 α -氨基酸的混合物。最常见的有 20 种^[1~3],它们也被称为基本氨基酸。其中非极性氨基酸有 8 种,分别为丙氨酸(alanine, 10-1)、缬氨酸(valine, 10-2)、亮氨酸(leucine, 10-3)、异亮氨酸(isoleucine, 10-4)、脯氨酸(proline, 10-5)、蛋氨酸(methionine, 10-6)、苯丙氨酸(phenylalanine, 10-7)、色氨酸(tryptophan, 10-8);极性氨基酸有 7 种,分别为甘氨酸(glycine, 10-9)、丝氨酸(serine, 10-10)、苏氨酸(threonine, 10-11)、半胱氨酸(cysteine, 10-12)、天冬酰胺(asparagine, 10-13)、谷氨酰胺(glutamine, 10-14)、酪氨酸(tryosine, 10-15);酸性氨基酸 2 种,即谷氨酸(glutamic acid, 10-16)、天冬氨酸(aspartic acid, 10-17);碱性氨基酸 3 种,分别为赖氨酸(lysine, 10-18)、精氨酸(arginine, 10-19)、组氨酸(histidine, 10-20)。

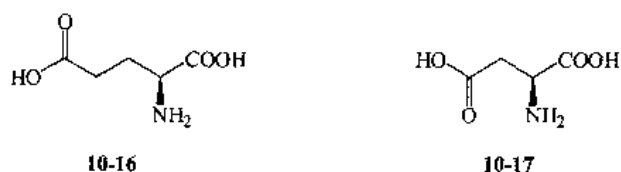
非极性氨基酸



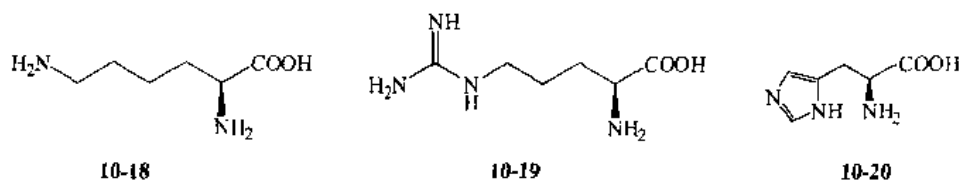
极性氨基酸



酸性氨基酸



碱性氨基酸



另外，新的氨基酸也不断从自然界分离出来。图 10-2 中所列出的从不同种蘑菇中分离出来的 6 种氨基酸可以充分证明自然界氨基酸的结构多样性，分别是从 *Amanita abrupta* 分离的 (10-21)、*Clitocybe acromelalga* 分离的 (10-22)、*Cortinarius claricolor* 分离的 (10-23)、*Lycophyllum ulmarium* 分离的 (10-24)、*Agaricus campestris* 分离的 (10-25) 和 *Russula subnigricans* 分离的 (10-26)。

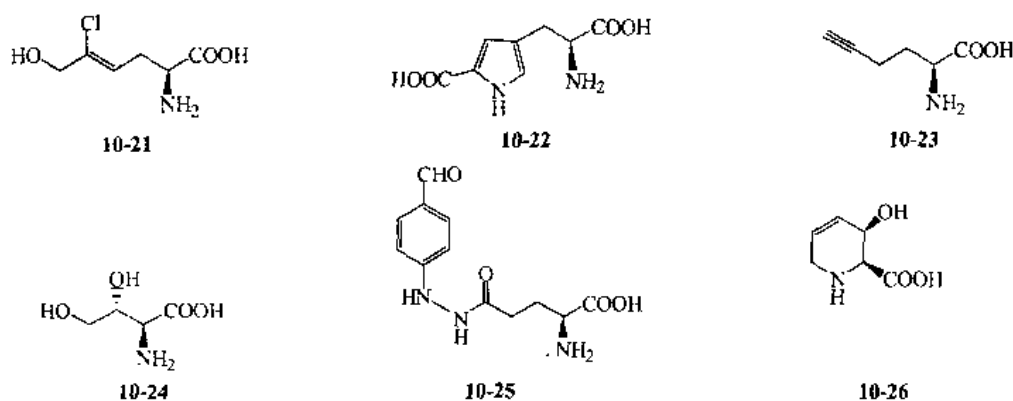


图 10-2 从不同种蘑菇中分离得到的 6 种氨基酸

二、多肽和蛋白质

多肽和蛋白质是含有多个氨基酸单元以肽键相连的线性聚合物。由两个氨基酸单元构成的是二肽，三个氨基酸单元构成的是三肽等，聚合的氨基酸单元在 2~40 个之间，可以称为肽，聚合单元多于 30~50 个，称为多肽，肽与多肽之间没有非常明确的区分界限。

蛋白质是具有生物功能的多肽。它的结构非常复杂，一般用蛋白质的四级结构来描述^[4-15]。

多肽链中氨基酸的组成和排列次序是蛋白质的一级结构。

蛋白质的二级结构是指多肽链的某些基团之间通过非共价键作用（如氢键作用）而形成能量最低的分子稳定构型，多肽链所具有的不同构象。蛋白质多肽链的二级结构主要有两种形式：一种是 α -helix，即 α -螺旋结构（图 10-3）；另一种是 β -sheet，即 β -片层结构（图 10-4）。由于多肽链的 α -螺旋或 β -片层构型，各链段之间的相互作用，使得整个蛋白质分子发生扭曲、折叠而形成一定的形态。这是蛋白质的三级结构。许多蛋白质通常包含多个具有特定的一级、二级、三级结构的多肽链，再以一定的方式集合在一起，构成了蛋白质的四级结构。每一种蛋白质都具有其特定的结构，从而在生物体内具有特定功能，只要任何一级结构有所不同，蛋白质的生理作用就不一样。 α -螺旋型多肽链结构如图 10-3 所示。每一螺旋平均包含 3.6 个氨基酸，上升 0.54 nm。氨基酸的支链从螺旋结构中放射状凸向四周。 β -片层型多肽链结构如图 10-4 所示。肽链伸展在片层结构的平面上，相邻的肽键又通过氢键作用而形成稳定的分子构型。片层型的平面相互平行或垂直，并略微弯曲。

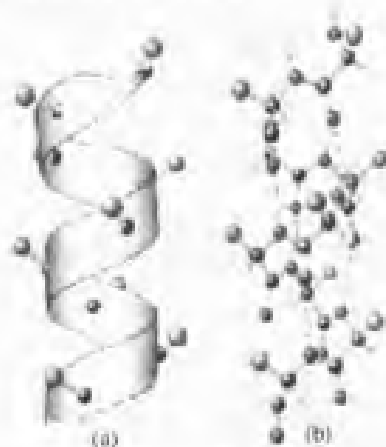


图 10-3 α -螺旋结构



图 10-4 β -片层结构

第二节 氨基酸的化学合成

蛋白质水解可以得到 20 种基本氨基酸，均为 L- α -氨基酸，D-型氨基酸或非蛋白质源性的氨基酸则只能依靠化学合成。近年来，随着非天然氨基酸在医疗和生物领域的广泛应用，更是掀起了化学合成这类氨基酸的热潮。

传统的氨基酸制备方法包括卤代酸氨解和丙二酸酯法，这些方法制备的氨基酸都是外消旋体，需要其中某一旋光体时，需通过手性试剂或酶来进行手性拆分。如依靠酶的特异性来实现手性拆分（图 10-5）。

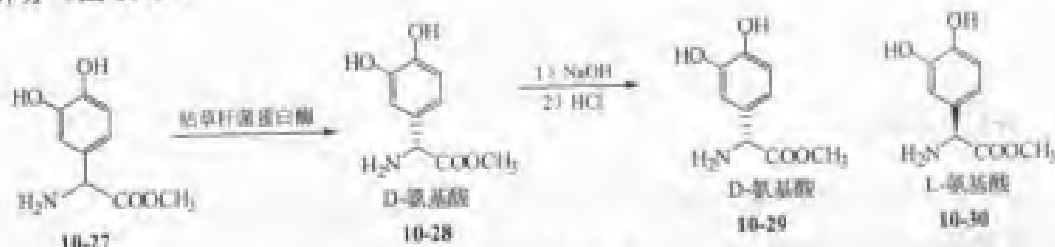


图 10-5 酶手性拆分法

氨基酸的现代合成方法绝大多数采用了手性合成的策略。下面是几个具有代表性的合成方法。

一、手性烯醇式

利用手性烯醇式试剂能够选择性地进攻偶氮二羧酸酯，得到一系列烷基取代的甘氨酸，如 Williams 反应^[16,17]、Evans 反应^[18]等。Williams 利用手性辅助剂 (10-31) 通过烯醇化合物来合成不同的氨基酸 (图 10-6)。手性辅助剂的立体化学决定了生成产物的立体化学结构。

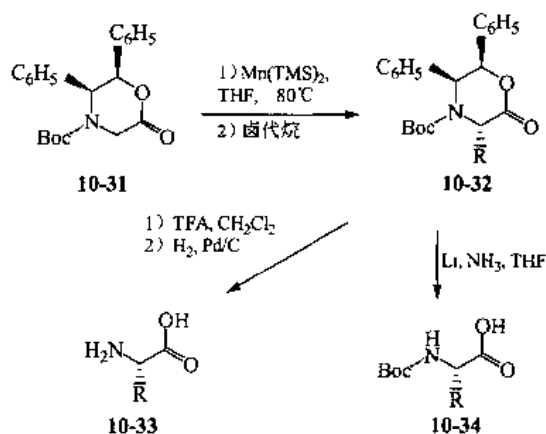


图 10-6 Williams 氨基酸合成法

同样，Evans 反应利用类似的原理进行手性烯醇的不对称氨基化反应来获得手性氨基酸 (图 10-7)。

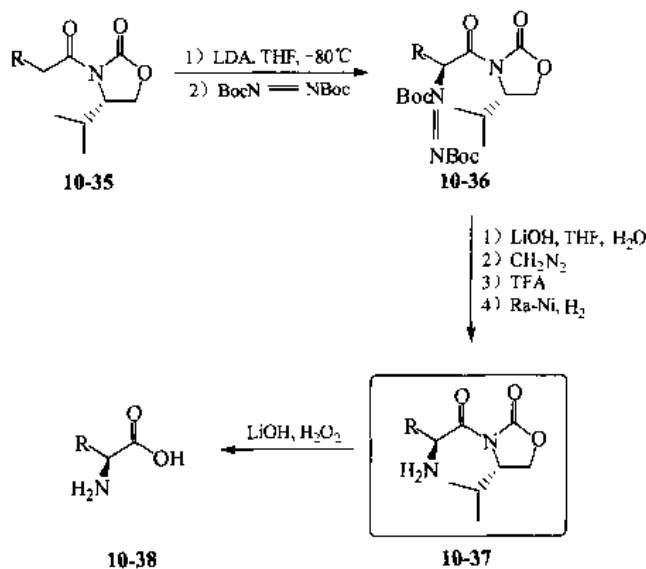


图 10-7 Evans 反应

二、异硫氰酸盐

MeBMT 是 cyclosporin 中的重要含有 9 碳的非天然氨基酸组分。它的合成可以通过含有手性辅助剂的异硫氰酸盐化合物 (10-39) 与醛 (10-40) 缩合而成 (图 10-8)。

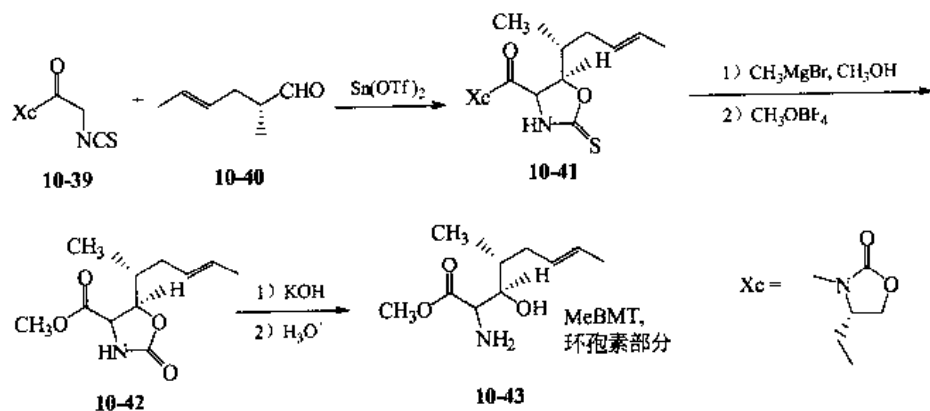


图 10-8 异硫氰酸盐合成法

三、不对称催化加氢

不对称氢化也是一个合成氨基酸的重要手段。利用手性催化剂可以对氨基烯化合物(10-44)进行不对称氢化反应得到手性氨基酸。催化剂的立体化学决定了最终产物的立体结构(图 10-9)。

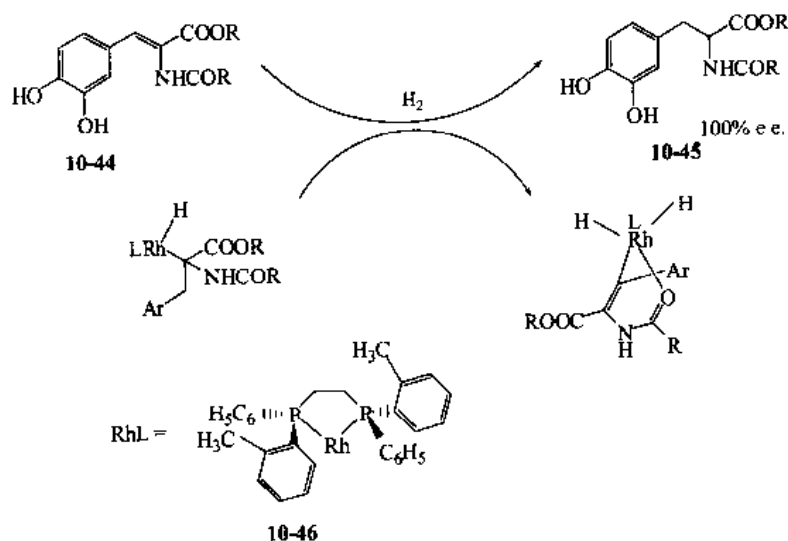


图 10-9 不对称催化加氢法

四、硼酸酯法

近来,发明了一种以硼酸为基础的多组分氨基酸和氨基醇反应。这种多组分反应可以高立体选择性地一步完成^[19,20](图 10-10)。

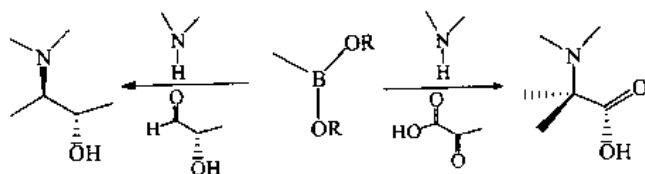


图 10-10 硼酸酯合成法

第三节 多肽的化学合成

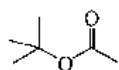
多肽、蛋白质以及多肽类似物的合成在化学、生物和生物物理领域都至关重要。一方面，多肽、蛋白质以及多肽类似物是生命现象和生命过程中起着决定性作用的生物活性物质，对药物设计和合成的研究意义重大；另一方面，科学家推测出来的多肽和蛋白质的三维结构是否完全正确，需要通过多肽的合成来加以证实。目前已经能够合成相对分子质量 3000~10000，甚至更大分子量的多肽。但是，设计和合成新的多肽以及合成方法的研究一直是国内外广泛关注的热点。本节主要介绍多肽合成的两种方法，液相多肽合成和固相多肽合成，能够成功合成、纯化包含 30~100 个氨基酸单元的多肽。

一、液相多肽合成

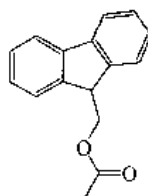
多肽的液相合成^[21~27]的总体思路是，需要一种氨基酸与另一种氨基酸通过肽键连接起来，同时防止同一种氨基酸分子之间氨基与羧基的缩合。因此，在合成过程中，需要完成以下五个环节：氨基保护、支链保护、缩合方法、去保护策略和末端羧基保护。去保护方法与选择保护基团相对应，羧基通常通过生成酯加以保护，下面着重介绍前三个环节。

1. 氨基保护

氨基保护基团的选择对多肽的合成非常关键，直接影响到支链保护基团、连接方法和最后去保护步骤的选择。最常用的氨基保护基团是 *t*-butoxycarbonyl (Boc, 10-47) 和 fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc, 10-48)。



10-47



10-48

Boc 和 Fmoc 能够分别在相对温和的酸性和碱性环境下脱去。比较而言，Fmoc 不需要耐氢氟酸和其他强酸的专门设备，操作相对方便。

2. 支链保护

支链的保护需要考虑两个方面，既能在去氨基保护的条件下保持稳定，又能在最后的去保护步骤中顺利脱去。在 Boc 和 Fmoc 的方法中，通常支链保护基分别为“苄基”和“叔丁基”。

3. 偶合方法

最有效的缩合方法是能够迅速形成肽键而没有或极少有副反应，并且不导致外消旋体的产生。对于常规的氨基酸缩合，可以采用 DCC (10-49) -HOBt (10-50) 的方法，而要缩合空间位阻大的或者疏水序列的氨基酸，则需要更为有效的试剂，如 BOP (10-51) 或 HBTU (10-52) 系列。用 Boc 保护氨基的多肽合成方法见图 10-11。用 Fmoc 保护氨基的多肽合成方法如图 10-12 所示。

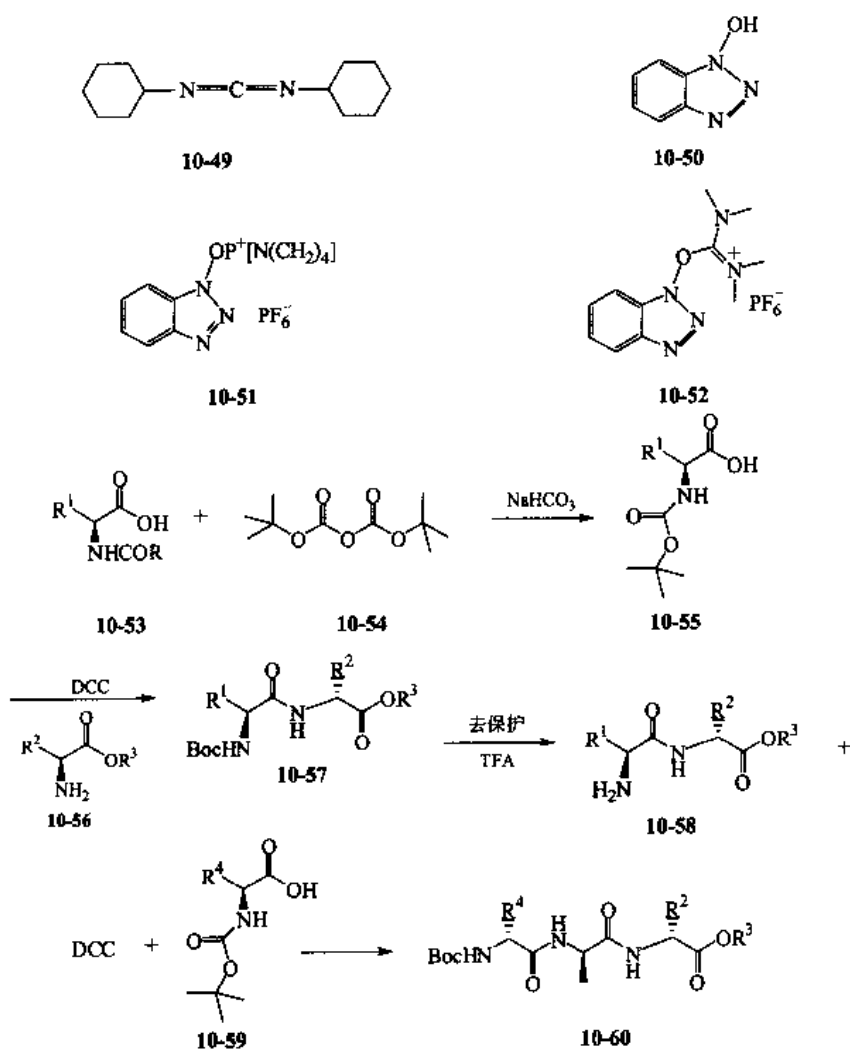


图 10-11 Boc 保护氨基的多肽合成方法

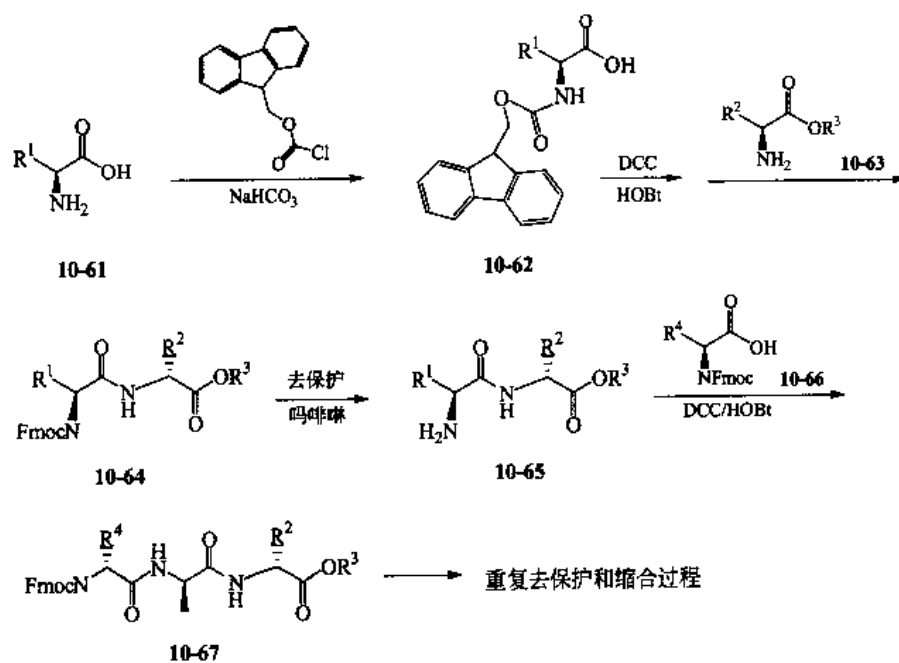


图 10-12 Fmoc 保护氨基的多肽合成方法

二、固相多肽合成

固相多肽合成 (SPPS) 方法由 R. B. Merrifield^[29] 在 1963 年首次提出, 之后, 经历了很大的发展, 但是, 现今的固相多肽合成方法的思路仍然沿用了 R. B. Merrifield 在 40 多年前提出的设计, 如图 10-13 所示。两端均带有官能团的连接器, 一端与树脂等聚合物相连, 另一端与氨基保护的氨基酸的羧基连接, 接上第一个氨基酸, 然后去氨基保护, 与第二个氨基保护的氨基酸连接, 如此重复, 直至连上所有需要连接的氨基酸, 最后去支链保护, 从聚合物中分离获得多肽。

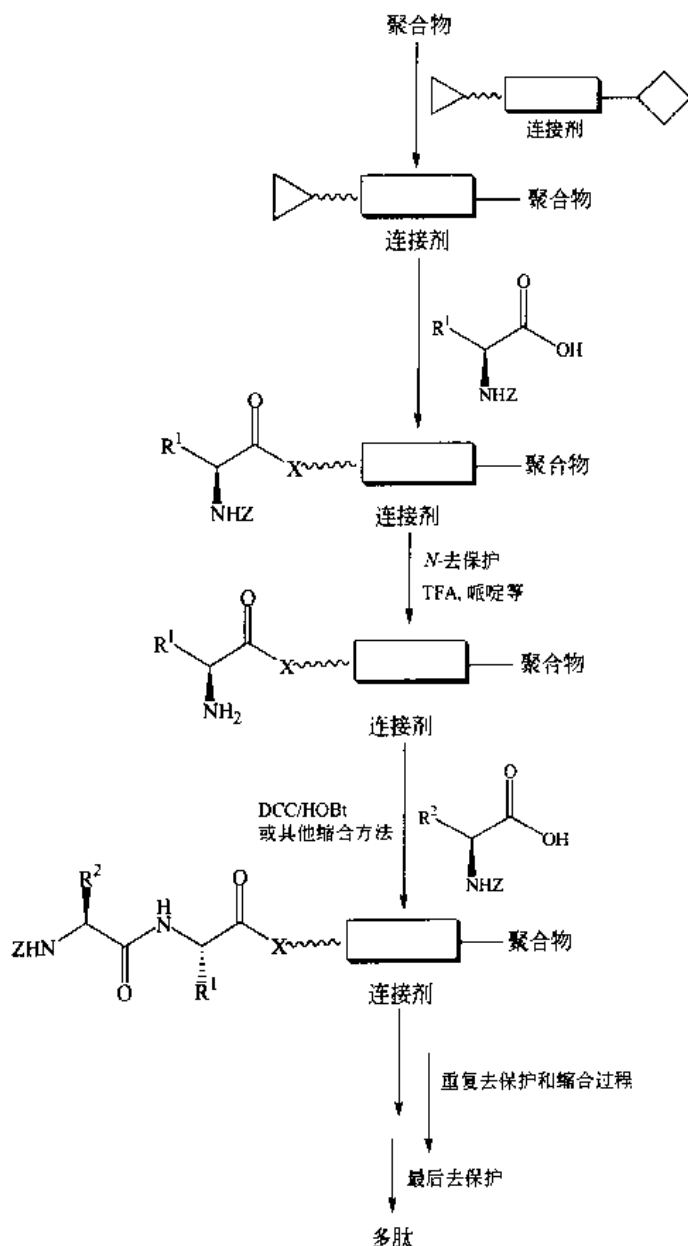


图 10-13 Merrifield 固相多肽合成法

在固相合成中, 所应用的具体合成技巧与前面所述的液相合成方法相同, 包括氨基保护方法、支链保护方法、缩合技术等等。与液相合成不同的是, SPPS^[28,30~34] 还需要一个固相支持聚合物 (polymer) 和具有官能团的连接器 (linker), 聚合物最常用的是 1% 间二乙烯基苯交联的聚苯乙烯, 它同时适用于 Boc 和 Fmoc 的合成方法。

连接剂 (linker) 的发展极为活跃, 主要介绍几种适用于 Fmoc-*t*-butyl 合成方法的连接剂, Wang resin (10-68)、肽酰胺连接剂 (Peptide amide linker, 10-69) 和 Rink resin (10-70)。图 10-14 为应用 Wang resin 的多肽合成法。

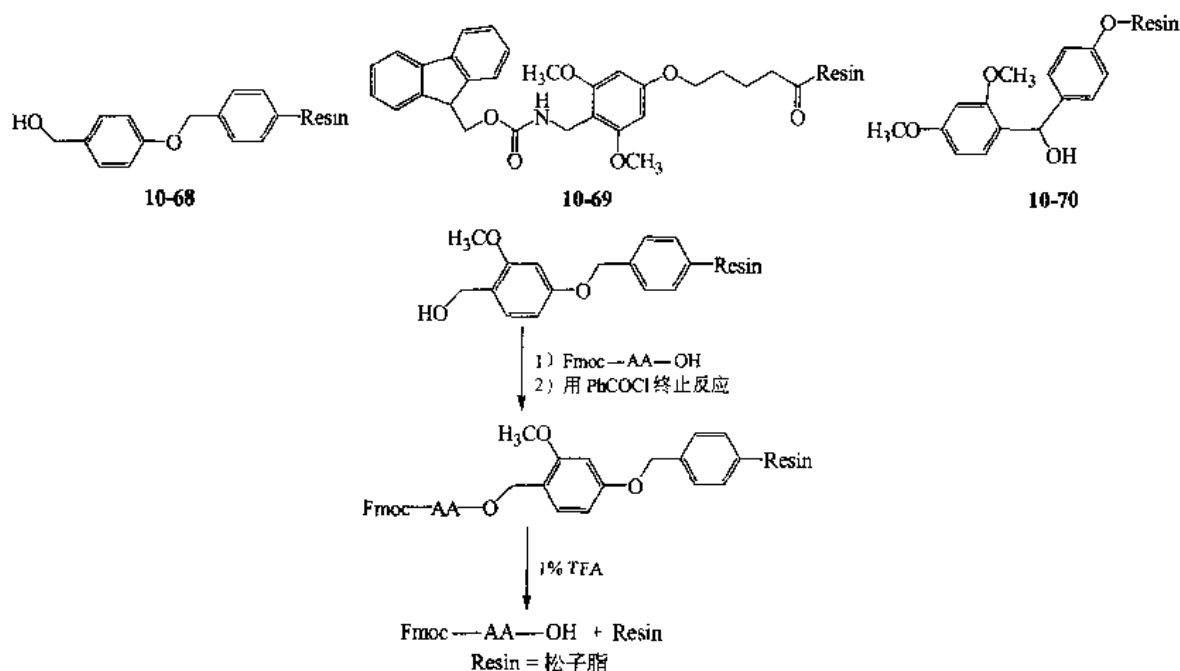


图 10-14 Wang resin 的多肽合成法

第四节 多肽及蛋白质的结构确定

确定多肽和蛋白质的一级结构有一系列的方法, 我们可以应用这些一般原理来确定蛋白质结构, 但是, 每一个我们所研究的多肽或者蛋白质都有其独特的结构, 所以在具体的应用时, 往往还要做相应的调整。

一、蛋白质的纯度

在做结构分析之前, 我们需要确定蛋白质的纯度。蛋白质的纯度标准主要取决于测定方法的检测极限, 所以在确定蛋白质的纯度时, 应根据要求选用多种不同的方法从不同的角度去测定其均一性^[15,36]。

1. 电泳法

SDS-PAGE 检查样品呈现单一区带, 表明样品在电荷和质量方面的均一性。在检测纯度方面很有价值, 但此法有几个缺点, 一是只适用于单链多肽和具有相同亚基的蛋白质, 而且, 单一区带, 也可能是几种蛋白质的重叠; 二是分子量过小或者过大的肽或蛋白不能在 SDS-PAGE 上体现出来。高效毛细管电泳 (HPCE) 是在传统电泳上发展起来的一种新型的分离分析技术, 逐渐成为生物技术产品分析研究的重要手段。

2. 色谱法

在色谱法中最为常用和有效的分离分析技术是高效液相色谱 (HPLC), 通过离子交换柱或者反相柱能够实现多肽、蛋白质的有效分离。为了用更少量的样品得到分离检测结果, 目前的

趋势是使用毛细管柱。

3. 免疫化学法

免疫学技术是鉴定蛋白质纯度的有效方法，根据抗原和抗体结合的特异性，可用已知抗体检查抗原或用已知抗原检查抗体，常用的是免疫扩散、免疫电泳和双向免疫电泳等。

二、多肽图

通常情况，蛋白质在一系列蛋白酶的作用下，自然断裂、降解，产生一系列氨基酸。所以在获得一定量的纯蛋白之后，能够确定和描绘蛋白质肽链每一个可能发生断裂的位点，就如一张多肽图（peptide map）。这对于确定肽链的氨基酸次序以及蛋白质的结构都是至关重要的。

三、多肽测序方法

获得多肽图之后，下一步就是氨基酸次序分析。最常用的方法是 Edman 化学法和质谱（MS）分析法。

1. Edman 化学法^[35]

即末端的氨基在碱性条件下，与 PITC 偶联形成 PTC-多肽，然后样品在无水酸（如 TFA）的作用下解离，得到结合一个氨基酸的 ATZ 和缩短了的多肽，ATZ 不稳定，在 TFA 的水溶液作用下，转化成 PIH-氨基酸，该物质可以很容易地被 HPLC 的反相柱分离和测定，获得第一个氨基酸的信息。如此自动重复，一个循环需要 40~50 min。示意如图 10-15 所示。

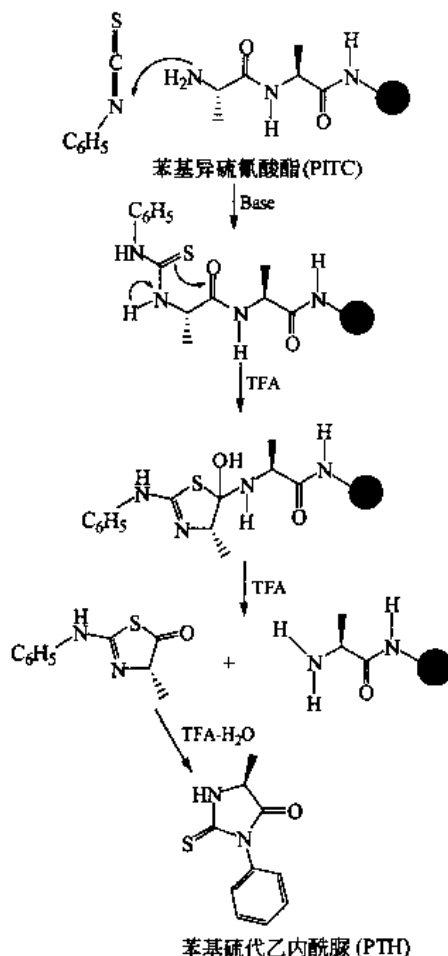


图 10-15 Edman 化学法

2. 质谱分析法

确定多肽氨基酸次序最常用的分析仪器是质谱 (MS), 早期的有 SIMS (secondary ion mass spectrometry) 和 FAB (fast atom bombardment), 进样量为 5~10 pmol, 对于质荷比 300 左右的样品效果很好, 质荷比过小和过大的样品分析效果不理想。对于混合样品, 则可在 MS 之前连接 HPLC, 即 LC-MS, 进行分离和分析。单独用质谱进行多肽测序分析, 则需采用碎片分析法, 用第一个质谱 (MS) 把多肽打成较大的碎片, 连接的第二个质谱 (MS) 进行分析, 即 MS-MS。

四、多肽排列和数据库

在获得多个多肽链的氨基酸次序信息之后, 怎么获得蛋白质的结构? 主要方法是在数据库中寻找蛋白质组合次序的计算方法, 然后通过软件模拟。

五、蛋白质测序分析仪

蛋白质自动测序分析仪最早是由 Edman 在 1967 年设计的。当代蛋白质测序仪的样品池中用玻璃纤维或者聚偏二氟乙烯膜来固定反应物, 采用气相输送偶合试剂和去保护所需的碱和酸, 连接在线 HPLC 作分离和分析。

第五节 多肽类似物

多肽和蛋白质对整个生命过程具有非常重要的意义。但是, 天然多肽有一些缺点: 在酶的作用下很快降解; 本身生物活性很低; 很难通过脂质屏障, 例如肠黏膜和血脑屏障等。有效解决这些问题的方法就是对肽进行修饰, 通过改变肽分子的部分结构来获得具有优良性能的多肽修饰化合物, 即多肽类似物。另一方面, 通过多肽类似物的设计和合成, 成为研究分子识别和多肽、复杂蛋白质分子的构效关系的独特的工具。

多肽类似物的研究^[37-50]主要集中在氨基 N 的甲基化、 α -碳上氢原子的烷基取代和 N-取代的甘氨酸的低聚物三个方面。

一、氨基 N 的甲基化

N-甲基化的氨基酸在天然多肽抗生素中很常见。N-甲基化之后, 消除了一个氢原子, 必然改变了多肽内部的氢键结构, 从而改变多肽的性质。

二、 α -碳上氢原子的烷基取代

α -碳上一个氢原子被烷基取代后, 氨基酸的 N—C $_{\alpha}$ 键和 C $_{\alpha}$ —C(O)键的构象空间会受很大影响。如甘氨酸被一个甲基取代, N—C $_{\alpha}$ 键和 C $_{\alpha}$ —C(O)键的构象空间有 70% 受阻, 被甲基双取代, 则有 90% 的构象空间受阻 (图 10-16)。

三、Peptoids

多肽的一些功能是我们所不需要的, 甚至是有害的, 所以, 合成具有改良性能的生物高分子, 对于医药和生命科学都有重要意义。不同的 R 基团的氨基取代的甘氨酸偶合所得的一系

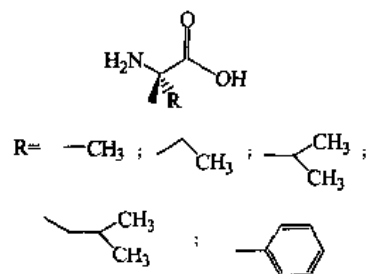
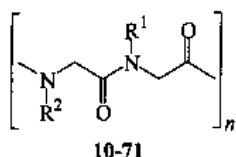


图 10-16 α -烷基取代的氨基酸



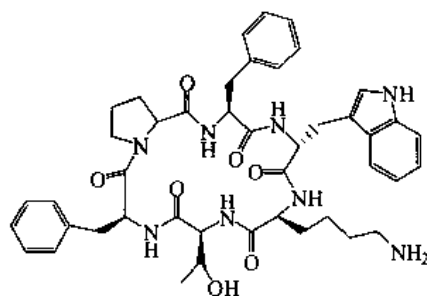
列低聚物称为 Peptoids (10-71)。

Peptoids 的优势在于它降低了多肽类化合物高极性细胞膜穿透性差的缺点,同时大大增强了对细胞内蛋白酶的稳定性。另外,不同的基团可以通过简单化学反应连接到主链上,增强化合物库的多样性。Peptoids 可以方便的通过不同的甘氨酸的衍生物经羧酸和胺的缩合反应获得。

四、多肽类药物设计

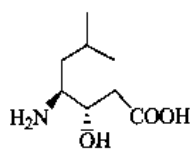
发展多肽类药物的两个重点是如何增强多肽中酰胺键的稳定性和降低肽构象的多样性。结构与功能关系的研究采取一种系统的方式来提供如那些关键氨基酸及官能团与生物活性有关的信息。现有技术和研究集中在多肽构象性质及其和受体结合后的三维结构上。

Somatostatin (10-72) 是一种具有多种调节功能的多肽。其构效关系的研究导致了环状衍生物的设计。Merck 公司的环状多肽衍生物尽管仅含有原来 14 个氨基酸多肽的 2 个氨基酸,其生物活性却比原来多肽高 50~100 倍。虽然动物实验结果非常诱人,但人体临床实验由于副作用而停止。但是, Sandoz 公司的八元环状多肽却成功地被批准上市。



10-72

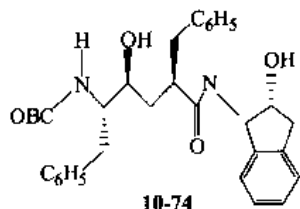
近来,设计和合成 HIV 蛋白酶抑制剂的研究成为药物研发的一个热点。HIV 蛋白酶是一个在病毒成熟时期处理先期形成蛋白的关键酶,它属于 Aspartic 蛋白酶类, HIV 蛋白酶识别 gag 和 gag-pol 前身中 Phe-Pro 和 Tyr-Pro 的切割部位。



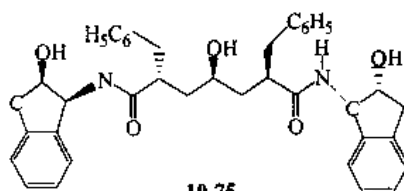
10-73

酶抑制剂的设计可以通过过渡态衍生物的策略来实行。它的原理基于如果一种分子具有过渡态中天然底物的性质,那么这种分子将能很强烈地与酶结合。天然氨基酸 statine (10-73) 是一个二肽的过渡态生物等效基团。statine 本身,或其六元环衍生物,还有其他相关的羟基乙基等效基团常常用于取代二肽基团。

许多 HIV 蛋白酶抑制剂在较短时间内被开发出来,以底物为基础的设计引出了多种不同的 P1-P1' 肽键取代官能团。Merck 公司的化合物 L-685434 (10-74) 是一个以羟基乙基为基础的 HIV 蛋白酶抑制剂,其中羟基乙基—CH(OH)CH₂—单元取代了天然底物的肽键。HIV-1 蛋白酶的生物活性由其二聚物引起,其中每个单元都参加活性中心的反应。HIV 蛋白酶抑制剂的设计充分利用其二元结构的 C₂ 对称性特点,使其有不同于其他 aspartic 蛋白酶的选择性。如围绕含有羟基的 C 原子旋转,引出了另一化合物 L-700417 (10-75)。两种化合物都在低于纳摩尔浓度显示出生物活性,在细胞实验中均能抑制 HIV 病毒的感染。



10-74



10-75

几个以羟基乙基为基础的抑制剂已成功地和 HIV 蛋白酶形成共晶体,这些共晶体的结构也已确定。在另外的研究中,人们对一个含有 240000 种四肽的化合物库进行了筛选,结果发现 Ac-Phe-Ile-Sfa-D-Leu-NH₂ 具有微摩尔级抗 HIV 活性。

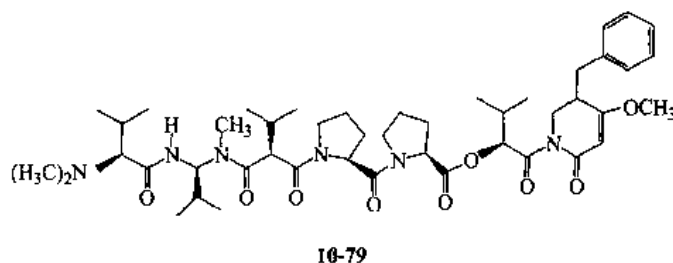
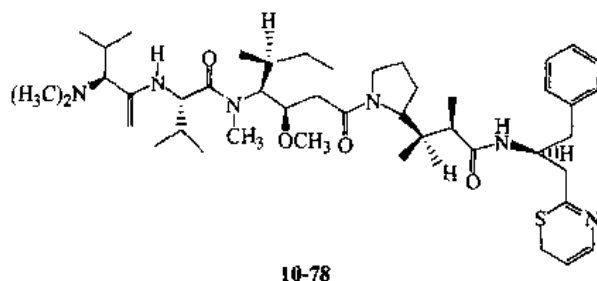
五、天然多肽

自然界不断地为我们提供具有生物和药理活性的多肽化合物。青蛙皮肤含有多种有生物活性的多肽，具有吗啡类活性的 dermorphin (10-76) 和 deltorphin (10-77) 就是从青蛙皮肤中分离出来的多肽。dermorphin 的一个显著特点是它含有一个 D-氨基酸。D-氨基酸是如何转化而来的现在尚不清楚。

dermorphin: $H\text{-Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tgr-Pro-Ser-NH}_2$ 10-76

deltorphin: $H\text{-Tyr-D-Met-Phe-Leu-Met-Asp-NH}_2$ 10-77

dolasfatin 10 (10-78) 和 dolasfatin15 (10-79) 是从印度洋海藻中分离出的直链和环状多肽。在细胞实验中，它们都表现出了极高的抗肿瘤活性，其中 dolasfatin 现正处于二期临床研究。这些化合物的结构通过 $^2\text{D-NMR}$ 和质谱确认，并经过全合成进一步得到确定。它们的合成通过三肽或四肽与 C 端杂环部分组合而成，其中，dolasfatin 10 的合成亦可以逐步联结氨基酸单元的方式形成五肽，然后与 C 端杂环缩合而形成。



(章丽辉 张健存 编写)

参 考 文 献

- 1 Barany G, et al. Peptides. Gross E, Meienhofer J, ed. Vol 2. New York: Academic Press, 1979. 1~284
- 2 Sidney M H. Bioorganic Chemistry. London: Oxford University Press, 1998
- 3 Burkhart W A, et al. Techniques in Protein Chemistry VI. Crabb J W, ed San Diego: Academic Press, in Press
- 4 Calaycay J, et al. Ana Biochem, 1991,192: 23
- 5 Davis M T, et al. Ana Chem, 1995,67: 4549
- 6 Eng J K, et al. J Am Soc Mass Spectrom, 1990, 5: 976
- 7 Henzel W, et al. Natl Acad Sci U S A, 1993,5011
- 8 Lee T D. Biomed Environ Mass Spec, 1990,638
- 9 Mann M, et al. Proc Am Soc Mass Spec, 1993,41: 159
- 10 Pappin D J C, et al. Current Biol, 1993,3: 327
- 11 Reim D, et al. Protein Sci 1993,2: S1, abstract 176S
- 12 Reim D F Anal Biochem, 1993,214: 87

- 13 Slattery T K. Techniques in Protein Chemistry IV. Crabb J B, ed. San Diego: Academic Press, 1993. 443~452
- 14 Stsunasawa. Methods in Protein Sequence Analysis. Imahori K, Sakiyama E, ed. New York: Plenum, 1993. 45~53
- 15 吴梧桐. 生物化学. 北京: 人民卫生出版社, 2001. 43~47
- 16 Robert M, et al. J Am Chem Soc, 1998, 110: 1547
- 17 Robert M, et al. J Am Chem Soc, 1991, 113: 9276
- 18 Dvid A, et al. J Am Chem Soc, 1996, 108: 6395
- 19 Petasis N A, et al. J Am Chem Soc, 1997, 119: 445
- 20 Petasis N A, et al. Tetrahedron, 1997, 53: 16463
- 21 Bodanszky M. Principles of Peptide Synthesis. Second ED. New York: Springer, 1993
- 22 Bodanszky M, et al. Peptide Synthesis. Second ED. New York: Wiley, 1976
- 23 Castro B, et al. Tetrahedron Lett, 1975, 14: 1219
- 24 Castro B, et al. J Chem Res, 1977, 177
- 25 Douroglou V, et al. Synthesis, 1984, 572
- 26 Fielda G B, et al. Int J Pept Prot Res, 1990, 35: 161
- 27 Jones J H. The Chemical Synthesis of Peptides. Oxford: Oxford Univ Press, 1991
- 28 Atherton E, et al. Solid Phase Peptide Synthesis, A Practical Approach. Oxford: Oxford Univ Press, 1989
- 29 Merrifield R B. J Am Chem Soc, 1963, 85: 2149
- 30 Merrifield R B. Science, 1986, 232: 341
- 31 Rink H. Tetrahedron Lett, 1987, 28: 3787
- 32 Stewart J M, et al. Solid Phase Peptide Synthesis. Second Ed. Rockford: Pierce Chemical Co IL, 1984
- 33 Wang S S. J Am Chem Soc, 1973, 95: 1328
- 34 Wang S S, et al. Int J Peptide Protein Res, 1981, 18: 459
- 35 Edman P. Eur J Biochem, 1967, 1: 80
- 36 Alpert A J. High-Performance Liquid Chromatography of Peptides and Proteins: Separation, analysis, and Conformation. Mant C T, Hodges R S, ed. Boca Raton FL: CPC Press, 1991. 187~194
- 37 Jones J. The Chemical Synthesis of Peptides. Oxford: Clarendon Press, 1991
- 38 Chen S, et al. Proc Natl Acad Sci U S A, 1992, 89: 5872
- 39 Fauchere J L. QSAR in Drug Design and Toxicology. Hadiz D, Jerman-Blazic B, ed. The Netherlands: Amsterdam, 1987. 22
- 40 Hruby V J. Trends Pharmacol Sci, 1987, 8: 336
- 41 Hruby V J, et al. Biochem J, 1990, 268: 249
- 42 Kawai M, et al. Int J Pept Protein Res, 1990, 35: 452
- 43 London R E, et al. Biochem Pharmacol, 1990, 40: 41
- 44 Manavalan P, et al. Biopolymers, 1980, 19: 1943
- 45 Marshall G R, et al. Annu Rev Med Chem, 1978, 13: 227
- 46 Morley J. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1980, 20: 81
- 47 Nagaraj R. FEBS Lett, 1978, 96: 273
- 48 Nowick J S, et al. J Org Chem, 1992, 57: 3763
- 49 Samanen J, et al. Med Chem, 1991, 34: 3036
- 50 Simon R J, et al. Proc Natl Acad Sci USA, 89: 9376

第十一章 核苷、核酸及它们的衍生物

第一节 核 酸

一、总论

核酸是生物体内的一类重要大分子。尽管它们由相对简单的核苷单体组成，它们却参与生物体内一系列重要的功能反应，举例而言，脱氧核糖核酸（DNA）的双螺旋结构决定了基因的组成和遗传复制。另一重要生物大分子核糖核酸（RNA）与脱氧核糖核酸（DNA）以及其他酶共同把脱氧核糖核酸所携带的基因密码转化成蛋白质。

分子生物学的中心理论：DNA 转录到 RNA，然后 RNA 再转译到蛋白质（图 11-1）。虽然该中心理论指导了大多数生物体的复制，但也有例外，比如有些病毒的基因密码存储于其 RNA，而它的复制是以 RNA 为基础的 RNA 聚合反应或者是以 RNA 为基础的聚合反应（所谓的逆转录）^[1,2]。

近些年来，RNA 分子参与更多的生物过程的发现，使一些科学家认为生命起源于 RNA 分子。在这个“RNA 世界里”，

RNA 大分子不仅存储基因密码，还参与了本身的复制过程以及其他化学反应。最终，生物进化到以稳定性更高的 DNA 为遗传密码阶段，以及由多样化的侧链的氨基酸组成的蛋白质的大分子来完成复杂且多样化的化学反应。因而奠定了酶催化的生物反应基础。

核酸是基因调节蛋白以及其他类分子的重要靶点。通过它们之间的相互作用，基因信息的传导及蛋白质的表达可以被这些作用来调节。同样，细胞外的小分子有机或无机物质亦可参与遗传信息蛋白质表达的调节，甚至引起 DNA 或 RNA 发生重要的化学反应或基因突变（mutagenesis）。

核糖核酸类化合物的研究不仅涉及其本身的生物性质的探索，也涉及以研究核糖核酸及其衍生物为基础的药物研究。这里包括小分子核苷衍生物，以寡聚核酸为基础的反义药物和以干扰核糖核酸为基础的反义寡核苷酸（antisense oligonucleotide），包括反义 DNA（as DNA）和反义 RNA（as RNA）。本章将介绍 DNA 和 RNA 的结构、小分子核苷及衍生物的合成方法、寡聚核酸及其衍生物的合成及应用以及核酸的生物合成方法聚合酶链反应。

二、DNA 和 RNA 的结构^[3~7]

DNA 和 RNA 的一级结构由磷酸二酯键连接的多个单体组成，每个单体含有一个由 2'-脱氧-D-戊糖基或 D-戊糖基和一个芳香核酸碱基。在 DNA 中的核酸碱基有腺嘌呤（adenine）和鸟嘌呤（guanine）以及胸腺嘧啶（thymine）和胞嘧啶（cytosine）。在 RNA 的中核酸碱基有腺嘌呤、鸟嘌呤、胞嘧啶和尿嘧啶，多聚核苷酸含有载有负电荷的戊糖磷酸基和相对亲脂性的核

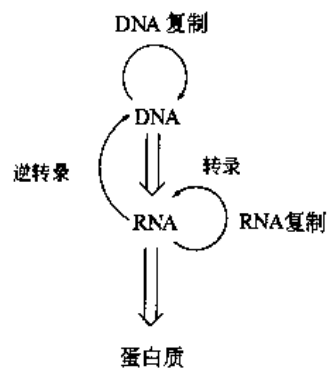


图 11-1 分子生物学的中心理论

苷碱基部分，因而造成了一个不变的由 5'-3' 极性链，同时它的亲水和亲脂基团的双面性在一定程度上使其能建立并稳定其二级和三级结构。

DNA 和 RNA 初看起来非常相似，但 RNA 中戊糖基 2'-羟基的存在使得 DNA 和 RNA 在立体构象上有明显不同（图 11-2）。特别是 tRNA，由于后转录修饰，其碱基往往有进一步的修饰，这些修饰调节 RNA 的三维结构和稳定性。同样，核糖核苷酸也存在碱基的修饰。这些修饰和信息说明了真核细胞中基因的表达在 DNA 水平上可以得到调节。

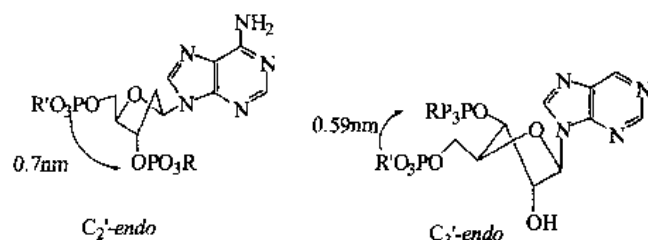


图 11-2 脱氧戊糖构象

1. B-形 DNA

在正常生理状态下，DNA 所采取的结构大多为 B-形。根据 Watson-Crick 碱基配对原理，DNA 以反向双螺旋链式结构存在，一旦单链的序列被测定，双链结构中的另一条 DNA 序列亦随之可知。B-形 DNA 采用左手双螺旋结构，其中的亲脂性平面碱基几乎与双螺旋轴线垂直。每个碱基间隔约 0.34nm，碱基之间平行结构引起 π - π 键折叠效应，因而使双螺旋结构更为稳定。B-形 DNA 中，每个碱基比前一个大约旋转 36° 。亲水性戊糖磷酸酯基则暴露在双螺旋的外侧，并亦围绕轴线以螺旋形式存在。在 B-形 DNA 中，戊糖基构象采用 C-Z 内向构象，这个构象形式是 B-形 DNA 和 A-形 DNA 重要区别之一。同时该构象也为核苷类小分子药物设计提供了重要指导原则。同时，在 B-形 DNA 中 N-糖苷和碱基采取反式 (*anti*) 构象形式（图 11-3）。

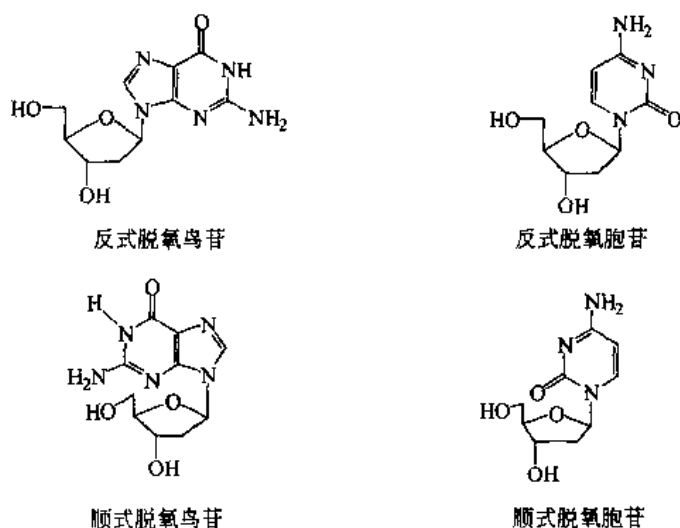


图 11-3 顺式核苷和反式核苷

B-形 DNA 双螺旋表面有两大明显螺旋凹槽 (grooves)，分为主要凹槽和次要凹槽（图 11-4）。在 B-形 DNA 中，主要凹槽宽，次要凹槽窄，两种凹槽具有近似的深度。这两种凹槽由于 H 键

形式和空间亲脂效应的不同，给不同类型的分子提供了不同的结合位点，同时也奠定了药物开发的基础。

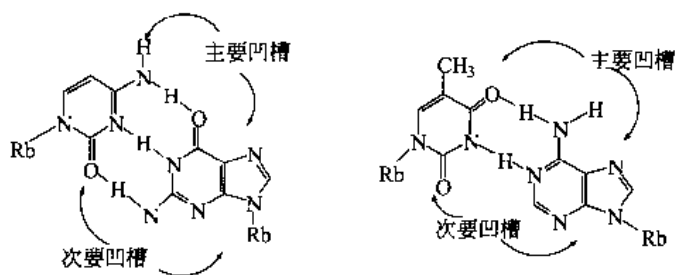


图 11-4 Watson-Crick 碱基对

2. A-形 DNA

B-形 DNA 结构在环境湿度低于 75% 及 NaCl 浓度低于 10% 时转化为 A-形 DNA 结构。与 B-形 DNA 相比，A-形 DNA 显得粗壮些，每个双螺旋环中有 11 个碱基，长度约为 2.8nm。同时，在 A-形 DNA 中，其碱基与双螺旋轴线并非完全垂直，它有一个 20° 倾斜角度。在 A-形 DNA，戊糖基的构象采取 C_{3'}-endo 形式，与 B-形 DNA 中的 C_{2'}-endo 有明显不同。这些结构特点使得 A-形 DNA 双螺旋的主凹槽深而窄，次凹槽浅而宽。一般而言，双链 RNA 均为 A-形 DNA 结构，RNA-DNA 混合双链也多采用 A-形 DNA 结构形式，原因是戊糖 C_{2'} 位置的羟基在 C_{2'}-endo 构象中与磷酸酯基产生立体排斥效应，而使 C_{3'}-endo 构象更为稳定。

3. Z-形 DNA

Z-形 DNA 的一个显著特点在于它采用左手螺旋结构的能力，但它决不是 B-形 DNA 或 A-形 DNA 结构的镜像。Z-形 DNA 的螺旋结构显得更瘦更长，每个螺旋环距间有 12 个碱基，长约 4.5nm，形成了一个宽而浅的主凹槽和一个窄而深的次凹槽。Z-形 DNA 采用间隔式的 C_{2'}-endo 和 C_{3'}-endo 戊糖基构象，同样在 N-糖苷键上也采用交换的反式构象和顺式构象。因而，在 Z-形 DNA 中，每两个碱基实际上是一个重复单元。这种结构使得磷酸酯基在双螺旋结构中显现弯曲 (zigzag) 形式，由此得名 Z-形 DNA。Z-形 DNA 的形成需要高盐浓度 (3~4mol/L NaCl) 和嘌呤 (purine) 与嘧啶 (pyrimidine) 每个交叉的次序。另外，胞嘧啶 C₅ 的甲基化也有助于 Z-形 DNA 的形成，虽然，在活细胞中很难找到 Z-形 DNA，但 Z-形 DNA 的研究有可能帮助我们更深入地了解基因表达的过程。

4. RNA 结构

与 DNA 相比，RNA 结构具有多样化的三维结构，DNA 一般以双螺旋形式存在，而 RNA 多以单链形式存在。因而它的三维结构比 DNA 复杂得多。我们在此不做详细论述，有兴趣可参考有关著作和论文。

5. 核酸的结构分析

核糖核酸结构与性质的研究促使了一系列基础工艺技术的发展。在结构与性质研究中，主要工作可分为：①获得指定序列的核酸以研究其化学、生化和生物活性；②测定核酸碱基序列；③获取与配体结合的核酸；④借助高分辨仪器，研究核酸及配位体的空间结构。而这些工作的一个重要基础是核酸序列的确定和分析。现在核酸 (DNA 和 RNA) 序列分析有两个主要手段：碱基特异性的分解法和链终结方法。

DNA 序列碱基特异性的分解法借助于同位素标记。它利用酶的特性将有放射性的标记嵌入 DNA 链中。在经过对不同碱基的特异反应，DNA 将分解为四组不同长度的片断，再通过聚丙烯酰胺凝胶电泳（polyacrylamide gel electrophoresis, PAGE）方法，得到每个碱基的次序。这种方法称为 Maxam-Gilbert 方法（图 11-5）^[8]。

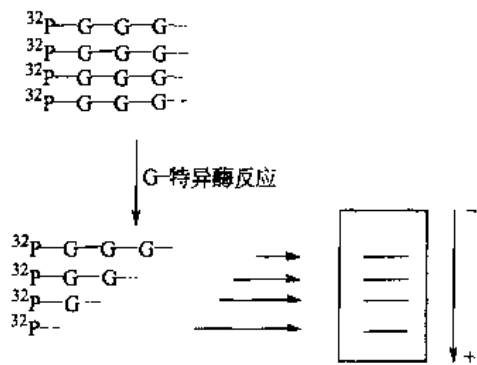


图 11-5 Maxam-Gilbert 方法

链终止测序方法与利用链分解的 Maxam-Gilbert 方法不同,它不需要分解 DNA。相反,它利用已有 DNA 链作为模板进行对应 DNA 链的合成。在这个方法中,未知的 DNA 片断为 Watson-Crick DNA 对应链提供了一个模板,利用 DNA 聚合酶 I 从 5'→3'进行 DNA 对应链的延伸合成。该方法的一个前提条件是必须有引物 DNA 片断 (primer) 和四个碱基三磷酸酯的存在。在 DNA 序列分析中,这种方法利用未知的 DNA 片断作为模板,利用一个合适的 DNA 引物片断,和其中一个碱基具有同位素标记的三磷酸酯核苷,以及 2',3'-双脱氧基三磷酸酯核苷进行对应链的合成。当 2',3'-双脱氧基核苷被嵌入链时,由于它们没有 3'-羟基而导致 DNA 链延长的终止。因而链合成终止部位取决于模板和所用的 2',3'-双脱氧三磷酸酯核苷 (图 11-6)。因此,用四种不同 A、T、G、C 2',3'-双脱氧三磷酸酯核苷的四次平行反应,产生了四组 DNA 片断。通过聚丙烯酰胺凝胶电泳分析各个 DNA 片断可得知未知 DNA 的序列。

同样, RNA 序列也可以用几乎同样方法获得。但不同之处在于逆转录酶取代了 DNA 聚合酶。以合成 RNA 序列对应的 cDNA 链。当 cDNA 链合成后,利用上述 DNA 序列研究方法获得 cDNA 链的序列。再根据 Watson-Crick 碱基配对原理得到所研究的 RNA 序列 (图 11-7) ^[9]。

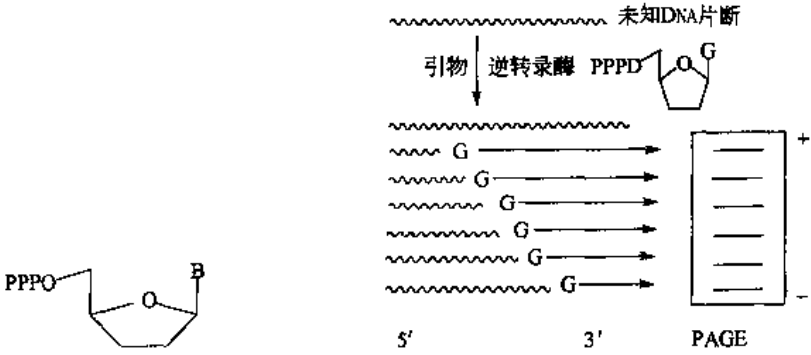


图 11-6 2',3'-双脱氧三磷酸酯核苷

图 11-7 RNA 序列的测定

第二节 DNA/RNA 及其衍生物的化学合成

近 40 多年来, 人们对 DNA 和 RNA 的化学合成引起了极大的重视和兴趣。几种方法得到广泛应用, 这包括磷酸二酯法 (phosphodiester)、磷酸三酯法 (phosphotriester)、*H*-亚磷酸酯法 (*H*-phosphonate) 以及磷酰胺法 (phosphoramidite)。其中, 磷酸二酯法现已基本不用, 其他三种方法往往根据不同的需要而被采用。这里我们将介绍这三种合成方法, 同时, RNA 与 DNA 合成方法的不同之处在于 2'-羟基保护基的选择和使用以及保护基团对合成的影响。

一、磷酸三酯方法

磷酸三酯方法是 20 世纪 50 年代中期, 最初的合成二核苷天然链的方法。5'-*O*-乙酰基-3'-*O*-苄基亚磷酸氢酯 (11-1) 被 NCS 活化成一氯亚磷酸酯化合物 (11-2), 再与 3'-*O*-乙酰基胞嘧啶 (11-3) 反应形成二核苷化合物 (11-4), 最后经脱保护基反应来得到以磷酸酯连接的二核苷化合物 (11-5, 图 11-8)^[10]。它的合成为未来的 DNA/RNA 化学合成奠定了基础。

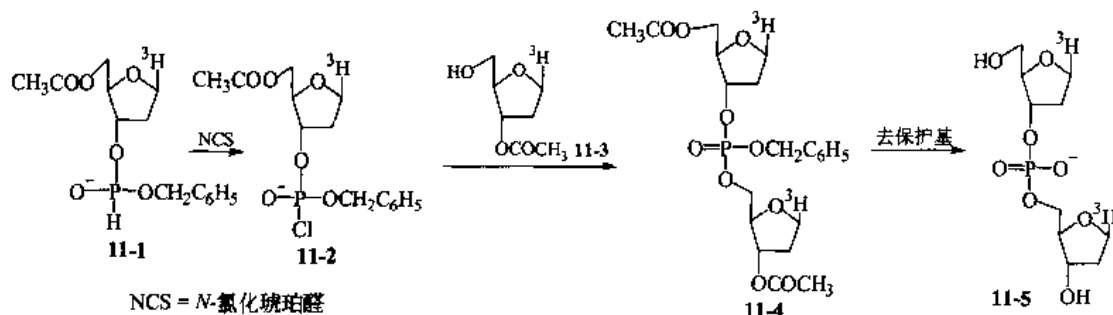


图 11-8 磷酸三酯法合成核苷

后来, 人们发现 5 位保护的核苷分子 (11-6) 与磷酸酯 (11-7) 在有 2,4,6-三甲基苯磺酰氯 (2,4,6-trimethyl benzenesulfonyl chloride, TS-Cl, 11-8) 活化情况下, 得到磷酸酯核苷 (11-9)。在反应中加入有游离的 5'-OH 的核苷 (11-10) 和 2,4,6-三异丙基苯磺酰氯 (2,4,6-triisopropyl benzene sulfonyl chloride, TPS-Cl, 11-11) 可以形成以磷酸酯连接的二核苷化合物 (11-12), 如图 11-9^[11]所示。

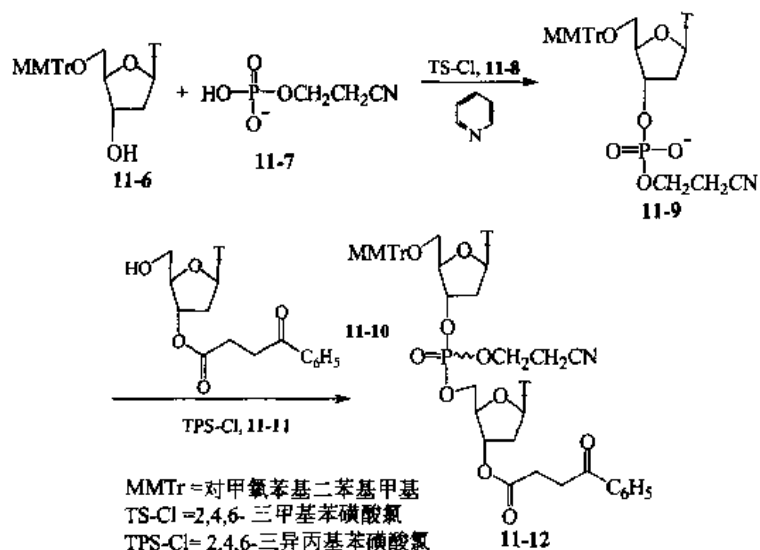


图 11-9 保护的磷酸二酯

去保护基反应提供了二核苷磷酸酯化合物,这个方法后来成功地应用于一些简单的寡聚核苷酸的合成。但这个方法也有一个缺点,那就是乙基膦磷酸酯不太稳定,给合成后的去保护基增加了许多困难。

因而,随后大量的工作花在了寻找更稳定但又容易除去的保护基上。苯基作为磷酸酯的保护基团可以在碱性水解条件下有较大的稳定性,因而成为可取的保护策略。尽管在碱性水解条件下仍可能有水解现象,但该水解现象可以通过苯环上加入吸电子基团来调节。同样,用 (*E*)-*Z*-对硝基苯甲醛肟[(*E*)-*p*-nitro benzaldehyde oxime, **11-14**]或 *syn*-pyridine-*Z*-carboxaldehyde oxime 在 1,1,3,3-四甲基胍盐 (**11-15**) 存在的条件下,可以在 30min 内完全除去苯基保护基,而不会造成磷酸酯的分解。反应机理被认为是胍首先取代磷酸酯中的苯基而成磷酸胍酯 (**11-16**),然后在碱性条件下,磷酸胍酯分解成为二磷酸酯 (**11-17**) 和对硝基苯腈 (**11-18**),如图 11-10^[12~14]所示。

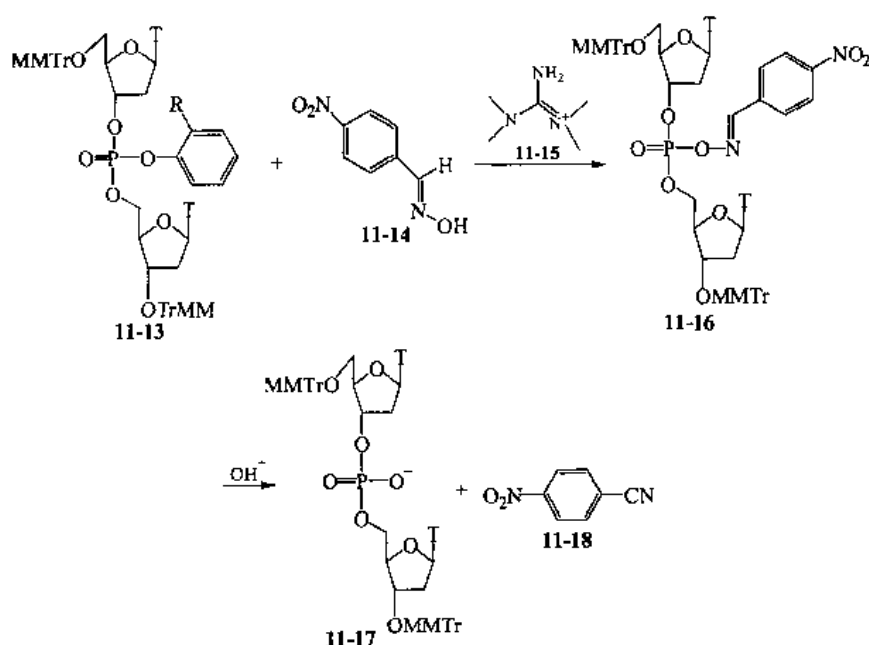
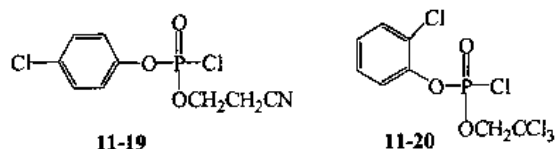


图 11-10 去保护的机理

近年来,为了消除少量的对称二核苷(3'→3')-磷三酯和(5'→5')-磷三酯的形成,一系列单活化的磷化试剂逐渐开发出来,其中 phosphorochloridate (**11-19**)、(**11-20**)已广泛用于核苷的合成^[15]。



5'-*O*-*P*,*P*-二甲氧基三苯甲基脱氧核苷 (**11-21**) 和磷酸氯化物 (**11-19**) 在 1-甲基咪唑存在下生成脱氧核苷磷酸三酯 (**11-22**)。在吡啶溶液中,加入三乙胺,脱保护后转化为新的磷酸三酯 (**11-23**),如图 11-11^[16]所示。

在 DNA 合成中,最关键的一步是怎么活化所形成的磷酸三酯,再与另一核苷分子连接。发现一系列的苯磺酰氯试剂能够完成该偶联反应,这些化合物包括 2,4,6-三甲基苯磺酰氯、

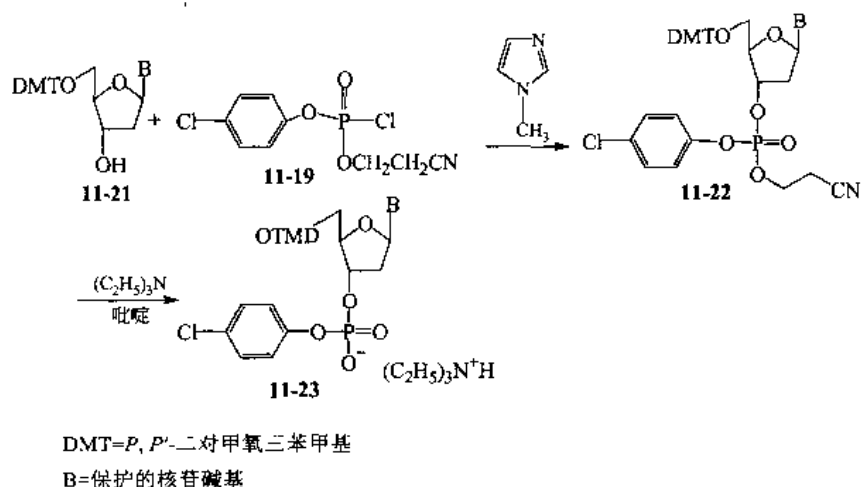
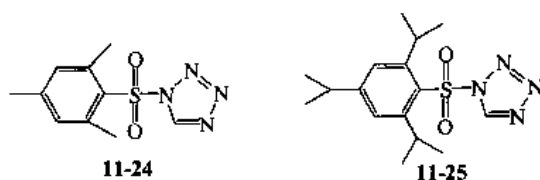


图 11-11 磷酸三酯的形成

2,4,6-三异丙基苯磺酰氯。为了消除或减少磺酰氯与后来的核苷的游离的 5'-羟基反应，立体位阻大的苯磺酰氯往往是最佳的偶联试剂。后来，人们发现，四唑基苯磺酸（11-24）和（11-25）可以代替相应的苯磺酰氯，同时进一步减少副反应^[17,18]。



磷酸三酯方法适合于在溶液中合成以磷酸酯连接的寡聚核苷酸，它所涉及的重要中间体都比较稳定，因而操作容易。同时，反应中少量的水分也可被过量的缩合试剂除去，使反应更适用于较大规模合成。

二、氨基磷酸酯法

在 20 世纪 70 年代，当磷酸三酯合成方法仍然处于不够完善和产率不高的时候，Letsinger 发展了亚磷酸三酯（phosphite triester）方法。它利用一个双官能团的亚磷酸酯试剂 2,2,2-三氯乙基亚磷酸二氯（2,2,2-trichloroethyl phosphorodichloridite）与（11-26）反应，在 -78℃ 产生核苷中间体（11-27）和（11-28）。在反应溶液中加入 3'-*O*-保护的第二个核苷（11-29），形成以亚磷酸酯连接的二核苷化合物，进一步的碘氧化反应得到磷酸酯二核苷化合物（11-30）、（11-31）、（11-32），如图 11-12 所示。这类反应有一明显缺点，那就是往往有相当量的对称的（3'→3'）-二核苷化合物和（5'→5'）-二核苷化合物形成（图 11-12）^[19]，同时亚磷酸氯极易水解，使反应不易操作。因这些不足而影响它的广泛应用。

亚磷酸酯方法专一性差的问题在 20 世纪 80 年代得到解决，一种称为亚磷胺（phosphoramidite）的试剂被成功地用于核苷酸的合成。尽管该方法已用 20 多年，它仍然是当今 DNA 合成的主要手段，同时它对 DNA 固相合成发展也起了决定性作用。其优点是：①该方法中所涉及的中间体对水和空气相对稳定；②核苷的偶联反应专一而且产率高；③起始的亚磷酸氯试剂容易获得。许多氨基亚磷酸氯试剂被研究出来，包括化合物（11-33）、（11-34）、（11-35）、（11-36）^[20, 21]。

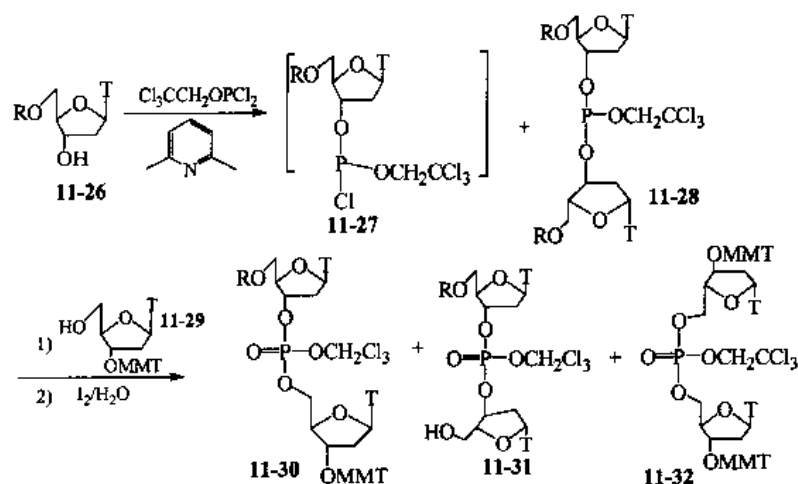
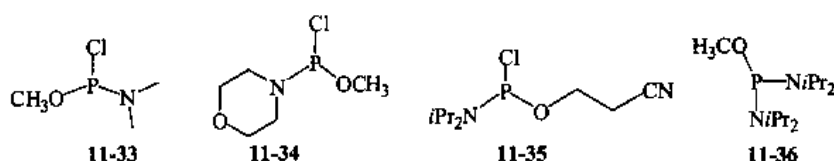


图 11-12 Letsinger 亚磷酸三酯法合成核苷酸



这类亚磷酸化试剂在微碱性条件下，它们仅有一个活化官能团与核苷羟基反应。当核苷分子亚磷酸酯化后，在弱酸性条件下，通常用四吡咯 (*H*-tetrazole) 来进一步活化氨基亚磷酸酯，而使第二个核苷分子的游离羟基与其反应，形成二核苷亚磷酸酯化合物，再经过氧化和水解反应，得到所需要的磷酸酯核苷化合物。更由于 2'-脞乙氧基可以在除去碱基保护基的碱性条件下除去，该试剂近年来已成为该方法的首选试剂。图 11-13 给出采用该方法合成核苷酸的实例^[22, 23]。

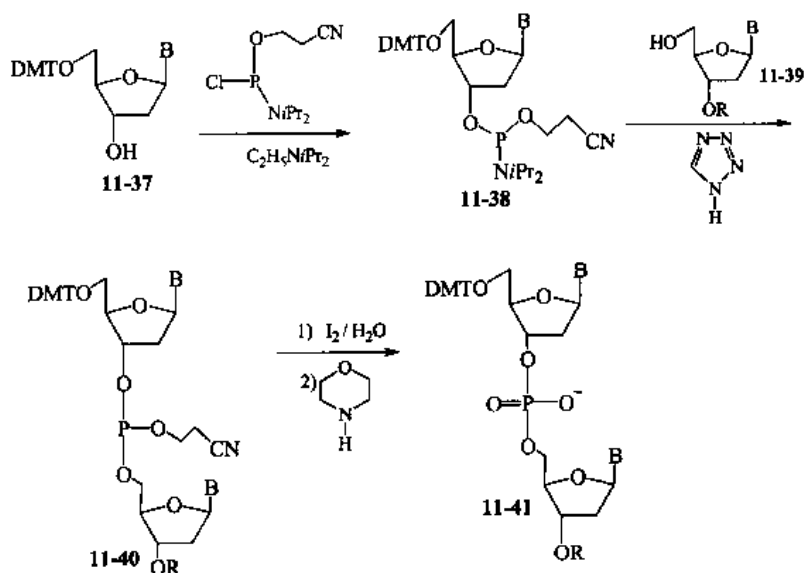


图 11-13 使用亚磷胺试剂进行核苷酸的合成

三、H-磷酸酯方法

最初利用核苷 *H*-磷酸酯来合成 DNA 的报道发表于 1950 年。同磷酸三酯法和氨基磷酸酯

法相似，多年来的研究几乎集中于寻找更方便的磷化试剂。这些试剂的优化不外乎有更高的选择性，同时有足够的活性和稳定性，以使 DNA 合成有较高的产率。同时也能适用于 DNA 固相合成。

因为 *H*-磷化试剂及其应用已有许多报道，这里仅就常用的 Van Boom 试剂的应用加以讨论。核苷分子 (11-42) 的游离羟基与 Van Boom 试剂在有叔胺的条件下反应，经水解后得到核苷 *H*-磷酸酯 (11-45)。(11-45) 在经过立体位阻大的酰氯化合物活化，与第二个具有游离羟基的核苷分子 (11-47) 缩合形成二核苷 *H*-磷酸酯化合物 (11-48)。该磷酸酯化合物可以通过不同的氧化试剂被氧化成不同的磷酸酯类化合物 (11-49)、(11-50)、(11-51) (图 11-14) [24]。

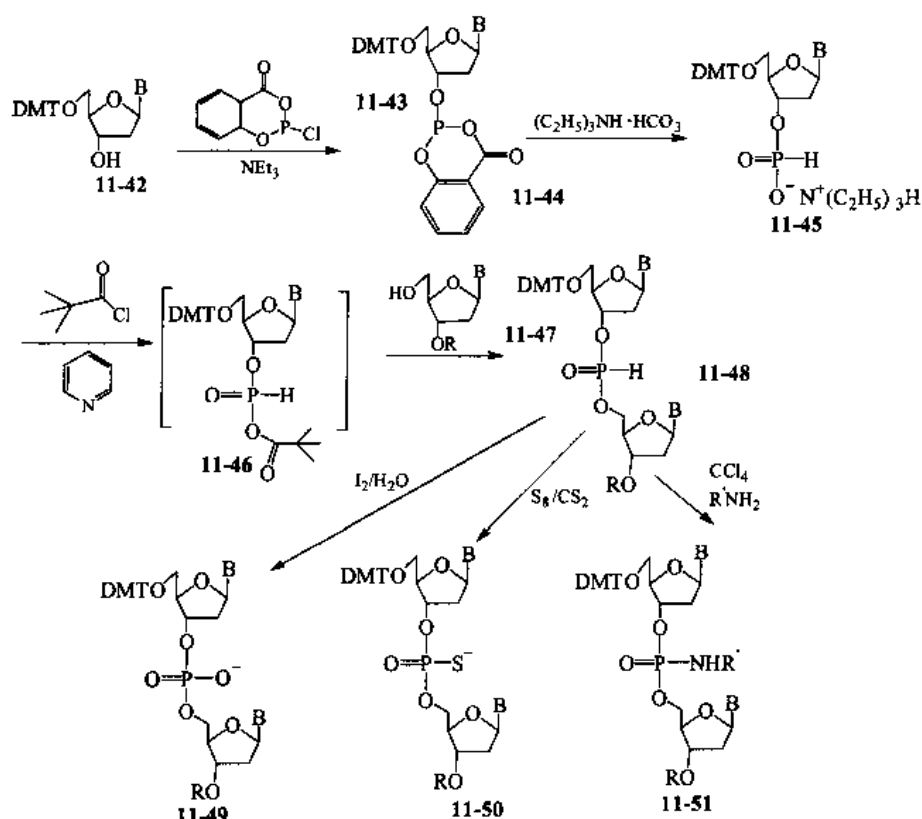
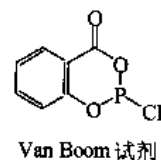


图 11-14 *H*-磷酸酯法合成核苷酸 (使用 Van Boom 试剂)

四、DNA 合成中的保护基

在 DNA 合成中，除胸腺嘧啶 (thymidine) 外，胞嘧啶 (cytosine)、腺嘌呤 (adenosine) 和鸟嘌呤 (guanosine) 的氨基均需要保护。同时，核苷戊糖的 5'-羟基也需要有一合适的、既能在磷酸酯化反应条件下稳定、又能在比较温和条件下除去的保护基团。通常 *p,p'*-二甲氧基三苯甲基 (*p,p'*-dimethoxytrityl, DMT) 作为 5'-羟基的保护基。它在中性和碱性条件下稳定，在酸性条件下极易除去。核苷碱基中的氨基往往以酰胺的形式来保护。酰胺的选择出于它们能在弱碱性或酸性条件下有足够的稳定性，而用浓氨水处理又可以除去。苯甲酰胺通常用来保护胞嘧啶和腺嘌呤的氨基，而鸟嘌呤的氨基通常以异丁酰胺形式来保护 (图 11-15) [25-28]。

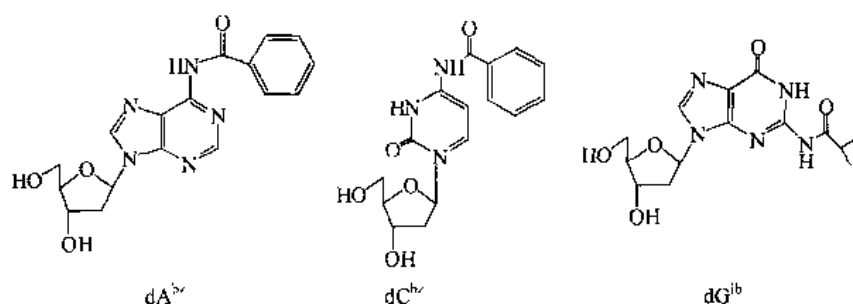


图 11-15 核苷的氨基保护

胞嘧啶酰胺保护基团可以在有游离羟基存在的情况下选择性地引入。但腺嘌呤和鸟嘌呤的氨基由于碱性弱而不能在有羟基存在的条件下选择性引入。解决嘌呤保护基的方法主要有两种：过酰化和暂时保护。过酰化是将氨基和羟基全部酰化，再经过选择性脱保护手段除去羟基保护而保留氨基的保护。暂时保护的策略往往通过加硅化试剂使羟基首先硅化，然后再进行氨基的酰化（图 11-16）。

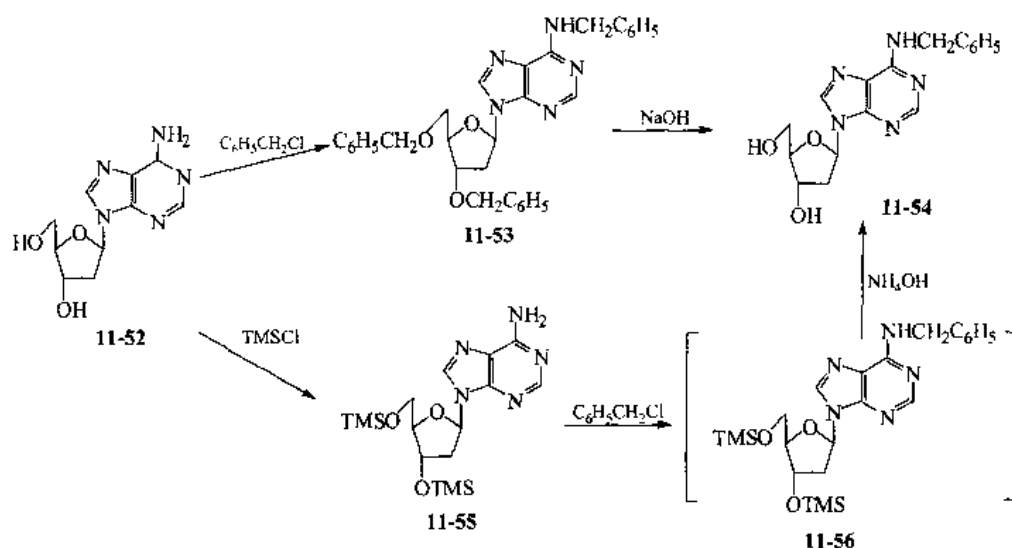


图 11-16 核苷氨基的选择性保护

鸟嘌呤的保护方式可选择以上两种方法的任何一种。酰化步骤以异丁酸酐代替苯甲酰氯，但鸟嘌呤在 DNA 合成中经常出现的一个问题是鸟嘌呤本身的 O_6 往往参加磷化反应而使反应复杂化。这个现象在用磷酸三酯合成方法时尤为显著，为了克服这种现象， O_6 位置往往需要进一步烷基化或苯基化。但利用磷胺（phosphoramidite）方法，6 位氧则不需要保护。

五、DNA 的固相合成

DNA 固相合成的关键在于如何利用核苷衍生物溶液和另一连接在固相的结构非均相进行偶联反应。固相合成方法最大的优势是利用过量的溶解性核苷以达到高的偶联产率，同时又能方便地通过过滤将过量的溶液中核苷部分分离。其他过量的试剂和溶剂也可同样除去。因此，在分离纯化上，固相合成比液相合成更有优势。固相合成有如下四大关键步骤。

1. 一个核苷与固相的连接

尽管许多类型的固相支撑曾用于固相合成，但仅有一种几乎可用于各种条件和各种方法。

因为固定孔穴的玻璃粒 (controlled pore beads, CPG) [29, 30] 坚硬和不易于膨胀而被认为是理想的固相支撑, 不同的质粒大小和孔穴可以通过不同的生产条件而生产。CPG 在核苷酸合成中所涉及的反应均能保持稳定。一般来说, 孔隙在 50~100nm 的 CPG 为最佳选择。我们在此不更深入地探讨玻璃表面的硅化反应, 但有一点必须明确指出, 玻璃表面功能化需要一个较长的空间链以使其其他官能团能容易地偶联到玻璃表面上。一般而言, 玻璃表面所连接的氨基官能团在 10~50 μ mol/g 浓度。当浓度高出该范围时, 容易产生立体效应。而在低于该范围时, 偶联反应的重复性变差。

通常, 核苷分子 3'-终端通过其衍生物和 CPG 的长烷基胺反应, 连接到固相支撑上 (图 11-17)。

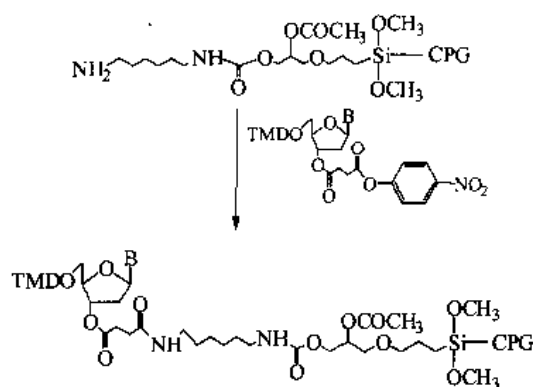


图 11-17 核苷通过长链胺与 CPG 连接

2. 核苷酸链的延伸

带有保护基的寡聚核苷酸链可通过一个简易的连接核苷的 CPG 柱子来不断地有计划地进行偶合、去保护交替反应来完成。当然, DNA 合成仪最具有重复性, 但通过手工操作连有核苷的 CPG 柱子亦可完成合成工作。具体步骤根据不同的合成仪有所不同, 但基本程序是一致的, 以下是利用磷胺 (phosphoramidite) 法的合成程序 (图 11-18) [29, 30]。

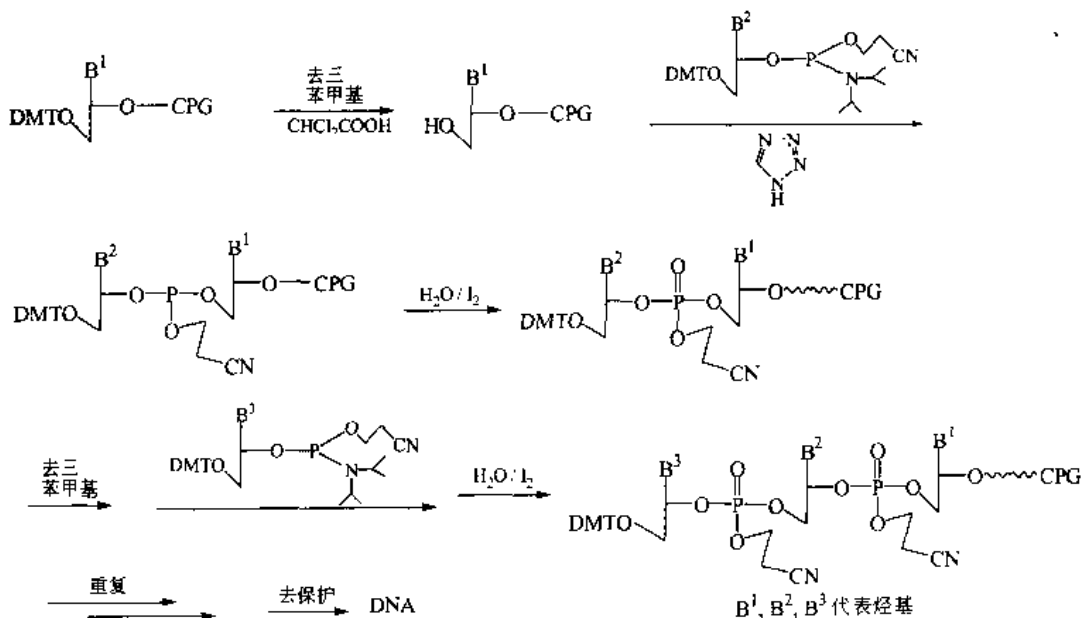


图 11-18 磷胺法 DNA 固相合成

第一步：去三苯甲基的一步可以用 $\text{Cl}_2\text{HCCO}_2\text{H}$ 或 $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ 在 CH_2Cl_2 中完成。该步骤的标记是出现橙色三苯甲基正离子，通过与上一步除三苯甲基保护基时橙色强度相比较，得知偶联效率。

第二步：磷酸的活化可通过四唑在乙腈中来完成。

第三步：加入活化的磷酸来延伸 DNA 链。

第四步：用封帽法来除去未反应的分子。

第五步：所形成的亚磷酸三酯被氧化成磷酸三酯，通常的氧化剂为碘水溶液。在这步中，加入的 2,6-二甲基吡啶可用于中和所形成的碘化氢。这五步的循环可重复进行以得到想要长度的寡聚核苷酸，DNA 链的延伸由 3' 到 5'，每次加入的核苷磷酸单体由所需的 DNA 序列而定。

3. 生成的核苷酸从固相支撑上的脱离

第一步：三苯甲基保护基可用二氯或三氯乙酸除去。

第二步：磷酸三酯的 2-噻乙基保护基可在三乙胺或氨水条件下脱去。

第三步：所有核苷碱基的保护基可用浓氨水在 50°C 时除去。在此条件下，所合成的核苷酸从固相支撑上的脱离。

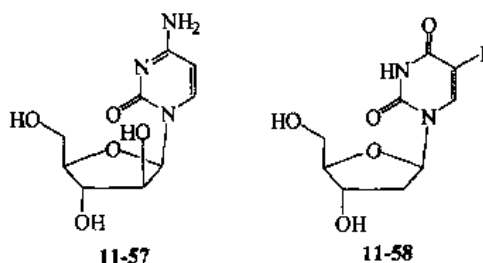
4. 寡聚核苷酸的纯化

寡聚核苷酸的纯化也是其合成的一个重要步骤。由于偶联反应的不完全，所得寡聚核酸中含有不同长度的 DNA。纯化 DNA 的方法主要有两种：聚丙烯酰胺凝胶电泳和高效液相层析法。聚丙烯酰胺凝胶电泳利用不同长度的 DNA 所带负电荷的不同来分离 DNA，它通常用于分离多于 50 碱基的 DNA，但其分离量较小（小于 1mg ）。高效液相层析法可用于分离大量的 DNA，离子交换层析法同样利用离子电荷数目的不同而达到分离效果。同样，反相层析柱是利用 DNA 极性的不同来分离。

第三节 核苷分子及其衍生物的合成

最初的核苷分子合成是为了证实脱氧核苷及核苷的分子结构，而现代的核苷合成则是为了研究和开发以核苷小分子衍生物为基础的抗病毒及抗癌药物。尽管近年来核苷小分子的合成方法有了巨大改善，但主要的核苷分子来源仍基于酶降解核酸方法。

事实上，许多核苷分子在自然中已被修饰，比如，所有 tRNA 均含有少量非正常碱基，而许多细菌和真菌在核苷的糖基、碱基或在两者同时有修饰。许多这些被修饰的核苷分子有广泛的生物活性，而且成千上万个核苷小分子化合物已被合成出来。它们主要用于抗病毒和抗癌药物的筛选。阿糖胞苷（11-57）作为抗白血病药物已应用多年，而 5-碘基尿苷（11-58）是一有效的抗疱疹病毒药物^[31]。



D-核糖和其他戊糖是常常用于不对称合成带有糖基修饰的核苷小分子的廉价起始原料。合

成修饰核苷小分子的主要方法有两种：第一种方法是通过反合成法将糖基和碱基的配糖键切开。实际应用上，人们通常用碱基的氮来取代糖基 1 位的取代基从而形成配糖键。第二种方法是通过化学转变已经连接在核糖糖基 1 位的氨基而形成不同的碱基。在这里将对以上两种方法进行探讨（图 11-19）^[32]。

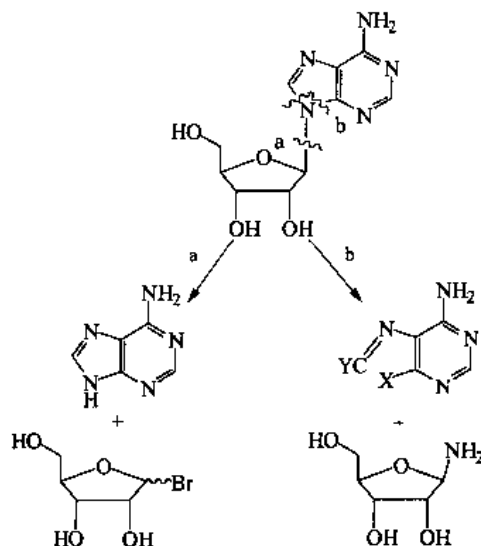


图 11-19 核苷的两种合成方法

一、配糖键的形成

配糖键的形成主要有两种基本方法，每种方法都是通过形成配糖键而将糖基和碱基连接起来。

1. 重金属法

Fischer 等最早发现，嘌呤的重金属银盐可以催化碱基和糖基 1 位卤素的取代反应，后来，Dovoll 和 Lowy 发现汞盐可以提高取代产率。典型的反应是 2,3,5-三乙酰基-D-核糖基溴（11-57）或氯首先与带有保护基的嘌呤金属盐（11-61）发生取代反应，然后除去保护基得到嘌呤核苷分子（11-63），如图 11-20^[32]所示。

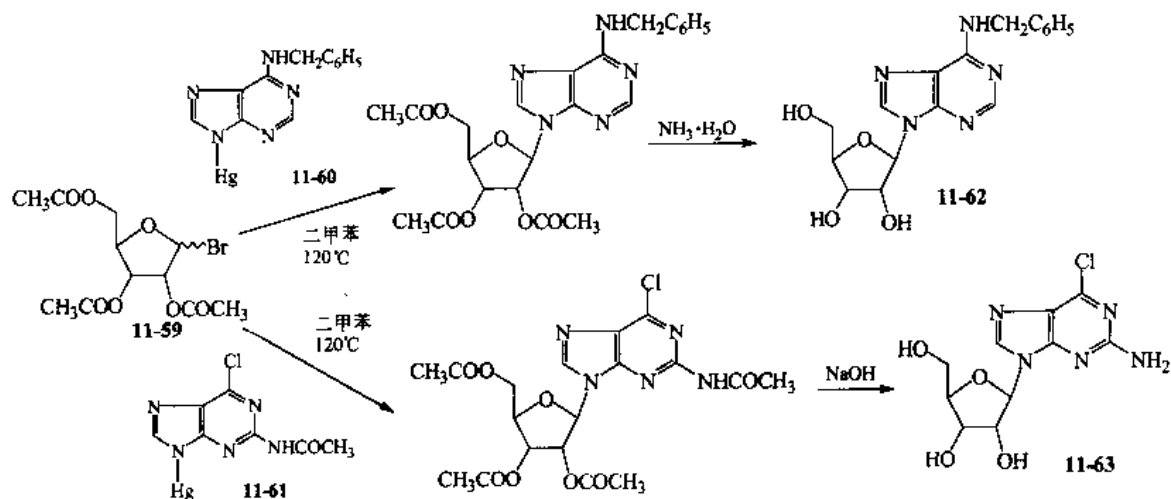


图 11-20 Dovoll 和 Lowy 法合成嘌呤核苷

这个方法中，碱基取代位置几乎有完全的区域选择性和立体选择性。区域选择性指嘌呤的 N_9 和 N_7 与糖基 C_1 的选择；而立体选择性指在糖基的 C_1 端基碳位置的 β -端基异构体和 α -端基异构体的选择。一系列的嘌呤衍生物可以通过氯汞盐法得到合成。这些合成的先决条件便是所有亲核性的官能团需要保护。同样，利用氯汞方法也可以合成相应的嘧啶核苷（图 11-21）。

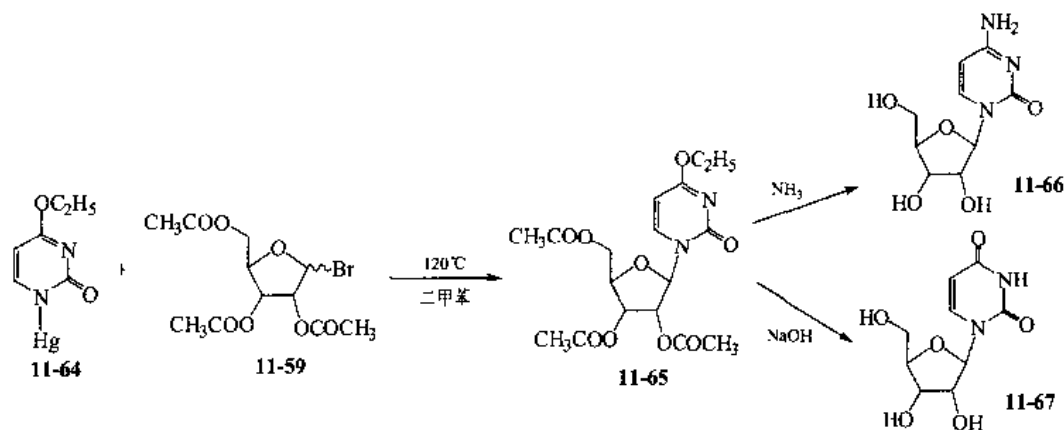


图 11-21 Dovoll 和 Lowy 法合成嘧啶核苷

但由于重金属的毒性，重金属盐的方法不适合于大量生产，因而一系列方法被发掘出来。

2. 融合合成法

除了金属盐的毒性外，上述所述方法还有两大缺点：一是重金属盐在溶剂中溶解度低，二是端位氯取代的糖基分子稳定性差。一个解决方法是通过 Lewis 酸如 $TiCl_4$ 或 $SnCl_4$ 与 C_1 乙酰基糖反应，来原位产生 C_1 核糖基氯，另一个方法是在高温下通过乙酰核糖和碱基的融合反应。融合反应最适合熔点较低的弱碱性碱基（图 11-22）^[31, 32]。

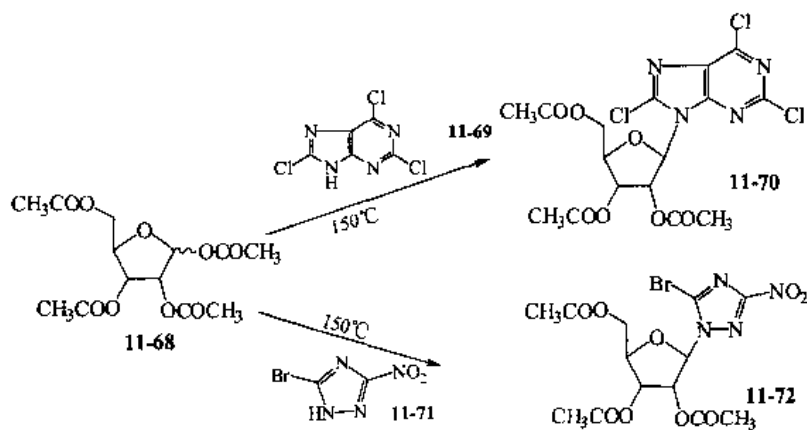


图 11-22 融合反应合成核苷衍生物

3. 季铵盐方法

Hilbert 和 Johnson 发现部分有取代基的嘧啶有足够的亲核性，它们不需要额外的 Lewis 酸催化，便能和糖基卤代物反应。这种方法涉及烷氧基嘧啶通过与糖基卤素的烷基化反应，生成季铵盐中间体。然后，所得嘧啶与不同亲核物质的取代反应生成一系列的天然或非天然核苷分子（图 11-23）。但这个方法的不足在于它往往不能较好地控制立体选择性，即有 β -端基异构体和 α -端基异构体同时产生^[2]。

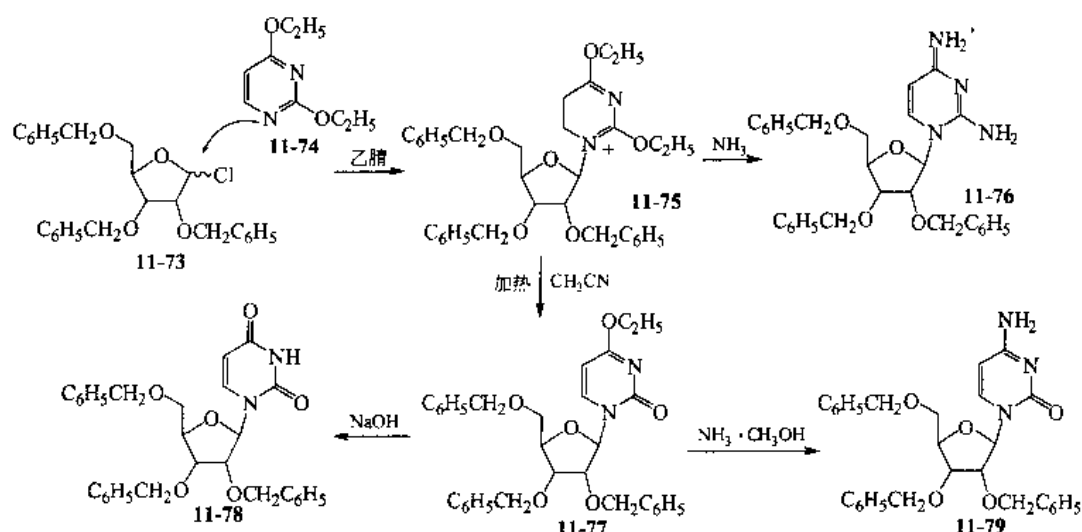


图 11-23 季铵盐法合成核苷衍生物

4. 碱基硅烷化保护方法

核苷合成最重要的一个突破便是利用硅烷化碱基保护法。硅烷化碱基保护有三个优点：

①它们容易形成；②它们在均相溶液中易与糖发生反应；③反应的中间体容易再被转化成相应碱基。该类反应最早的催化剂包括 HgO 、 SnCl_2 和 $\text{Hg}(\text{OCOCH}_3)_2$ 。近来，这些金属 Lewis 酸催化剂逐渐被一些三甲基硅试剂包括三氯甲磺酸三甲基硅、高氯酸三甲基硅所代替。通常，糖基和碱基的缩合反应在极性溶剂乙腈或 1,2-二氯乙烷在 $-20 \sim 50^\circ\text{C}$ 温度下进行。硅烷化碱基往往用双(三甲基硅)乙酰胺原位与碱基形成，图 11-24 列出一些反应实例^[2]。

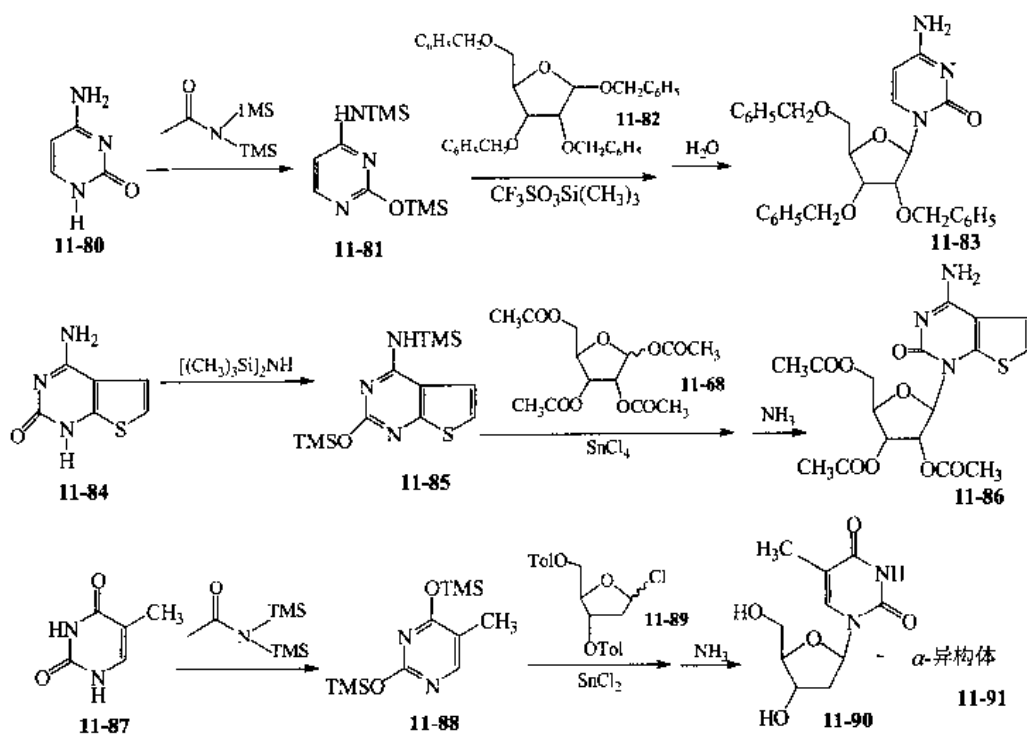


图 11-24 碱基硅烷化保护法合成核苷衍生物

硅烷化碱基保护法适合于大量核苷小分子衍生物的合成,但同样,它有时缺乏高度的区域和立体选择性。这是因为在糖基 C_1 上的取代反应取决于碱基上亲核基团的亲核性以及糖基 C_1 正碳离子的稳定性和立体位阻效应。但在核糖核苷合成中,由于 C_1 正碳离子可以通过 C_2 的乙酰基形成环状结构使其稳定性增强,亲核碱基从位阻小的方向进攻,因而仅有 β -端基异构体形成(图 11-25) [2]。

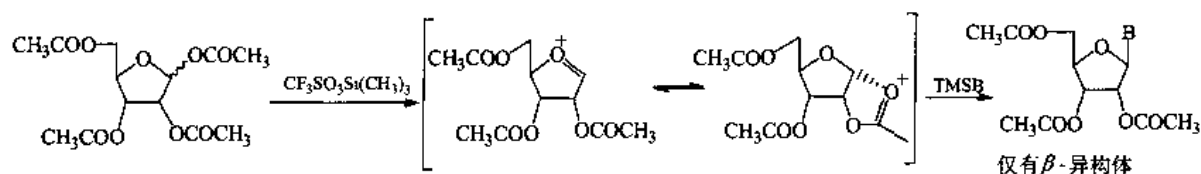


图 11-25 碱基硅烷化保护法合成核糖核苷衍生物

5. 转糖基反应

常常,碱基修饰的核苷小分子化合物可以比较容易地通过天然核苷分子转化而来。转糖基反应是指糖基从一个碱基转移到另一个碱基的过程。糖基从碱性较弱、 π 电子密度较低的嘧啶碱基到碱性较强、 π 电子密度较高的嘌呤的转化更为容易些。转糖基反应拥有 S_N1 离子化过程所有特征。这个机理可以从分子内糖基从嘌呤 N_7 到 N_9 的转化和 β -端基异构体到 α -端基异构体的转化进一步得到证实(图 11-26),事实上,转糖基反应是制备 α -端基异构体核苷的一个重要手段 [31, 32]。反应生成的 β -端基异构体和 α -端基异构体可以通过层析法分离。可以通过经验预测哪一个区域异构体在热力学上更稳定。

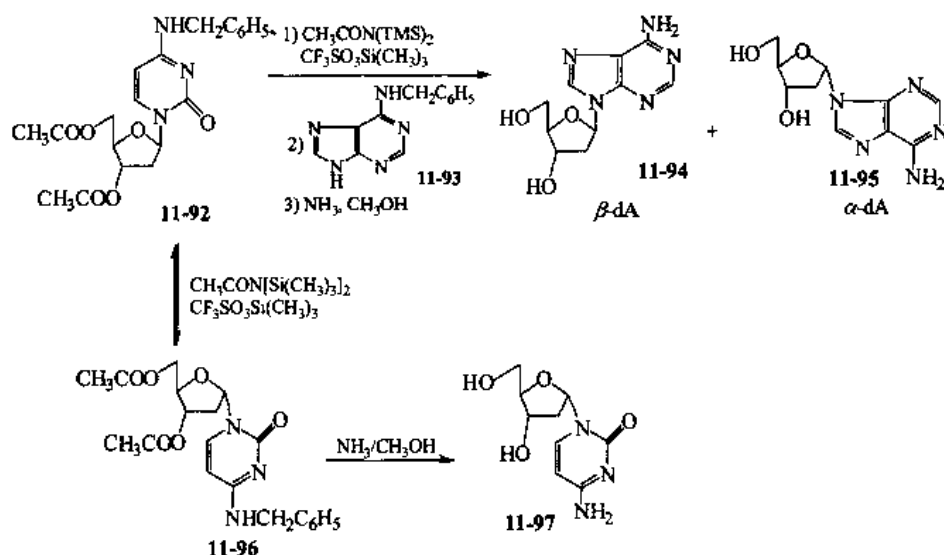


图 11-26 转糖基反应合成核苷衍生物

二、由 C_1 取代的糖基合成核苷分子

从含有 C_1 取代的糖基合成核苷分子最早用于区域特异性合成腺嘌呤,后来,它成为合成碳-核苷分子以及一些不寻常的碳连接的核苷分子。近来,它已成为合成含有修饰的糖和碱基的核苷分子的重要途径 [2, 31, 32], 如图 11-27 所示。

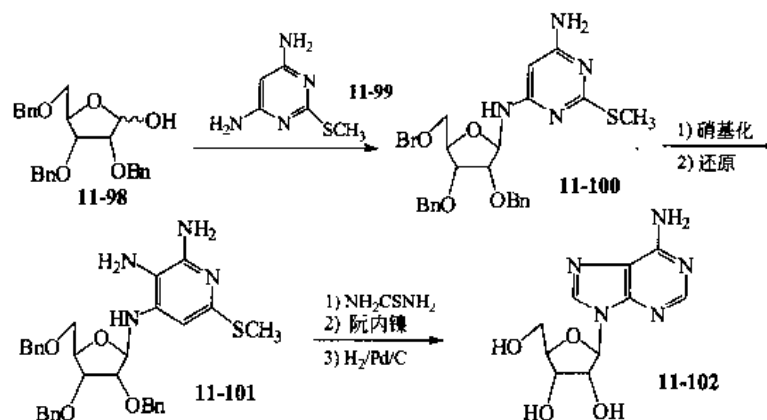


图 11-27 C₁ 取代的核糖反应

1. 含有碱基修饰的核苷分子

一个较好的例子是合成有荧光碱基的核苷分子 (wyosine, **11-105**)。wyosine 在部分 tRNA 中可发现。这里, 异氰酸酯 (**11-103**) 是合成所需三环碱基的主要起始原料。同时, 异氰酸酯化合物也是合成抗白血病药物 5-氮胞嘧啶 (**11-108**) 的重要策略 (图 11-28) [2, 31, 32]。

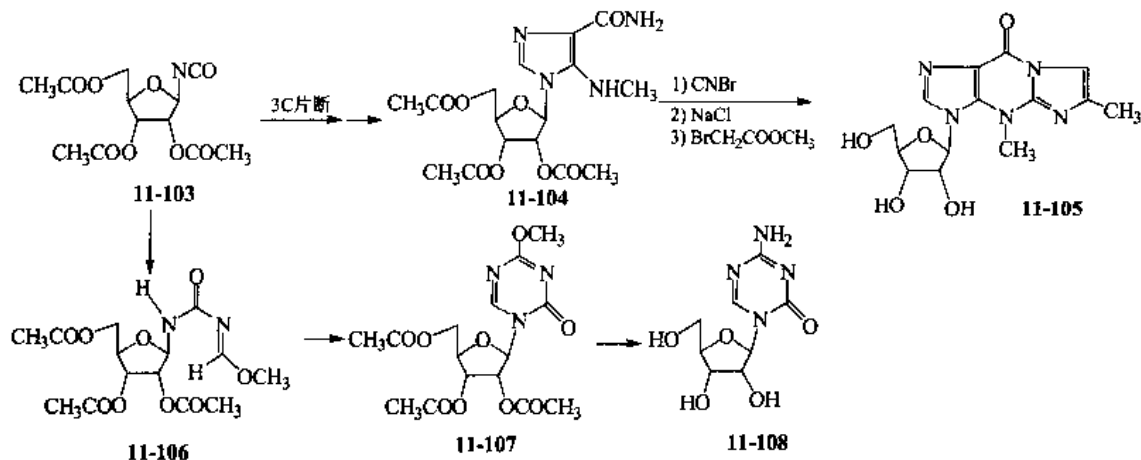


图 11-28 wyosine 和 5-氮胞嘧啶的合成

在核糖 C₁ 的膦甲基 (**11-109**) 可用于合成 9-脱氮肌苷 (9-deazainnosine, **11-114**), 有抗菌活性的噻嗪霉素 (oxazinomycin, **11-112**) 以及伪尿苷 (pseudouridine, **11-113**), 如图 11-29 所示。噻嗪霉素 (oxazinomycin, **11-112**) 同时具有一定的抗癌活性和刺激儿童生长的活性 [2, 31, 32]。

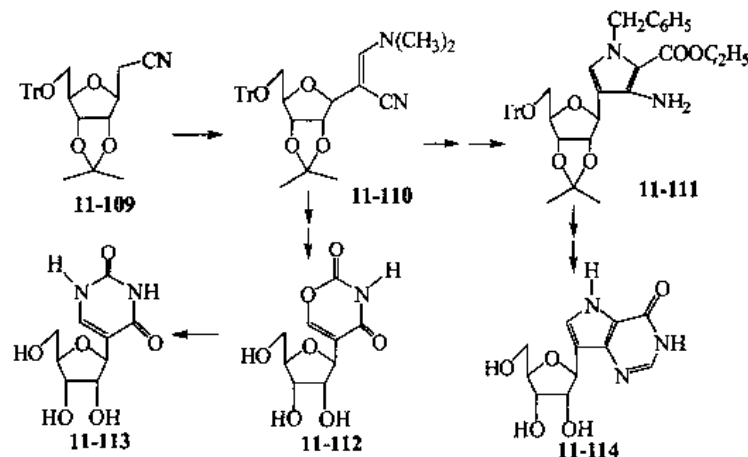


图 11-29 9-脱氮肌苷和噻嗪霉素的合成

2. C-核苷的合成

现代有机合成方法在控制化学反应立体选择性上提供了许多手段，C-核苷类分子的合成已不限于糖作为起始原料。焦土霉素 (showdomycin, **11-122**) 是一典型的核苷类分子抗癌化合物，它的合成从一个三环的前体 (**11-117**) 开始，在不同的反应途径中通过立体控制反应，提供焦土霉素和假尿苷 (**11-113**)，如图 11-30^[2, 31, 32]所示。

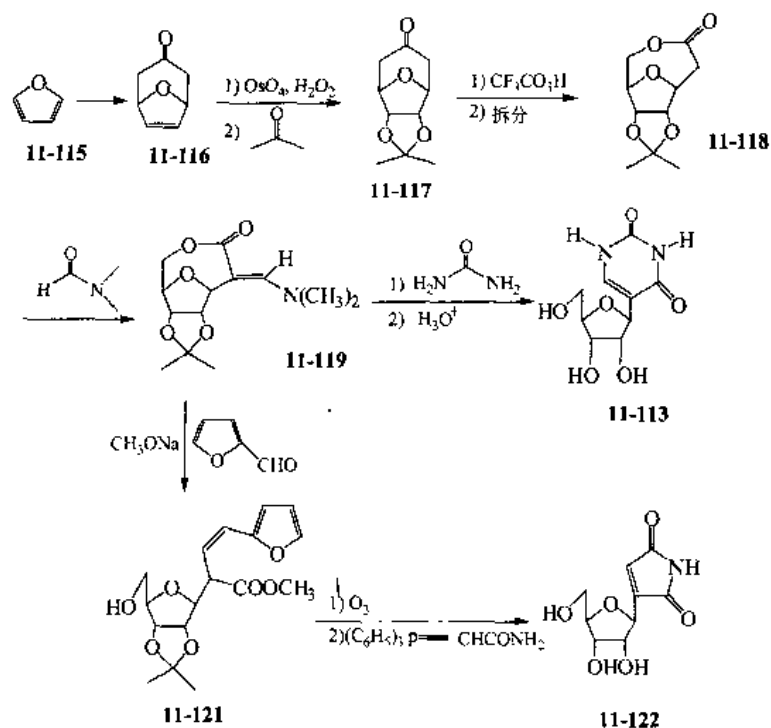


图 11-30 焦土霉素和假尿苷的合成

3. 碳环类核苷分子

以亚甲基 CH_2 取代核糖核苷中糖部分氧原子而得到碳环类核苷分子衍生物。由于这类化合物可能有较强的酶降解稳定性，被广泛地应用于抗病毒药物筛选中。许多该类化合物的合成，从一个主要中间体“碳环呋喃核糖胺”开始。呋喃核糖胺 (**11-123**) 可从环戊二烯经五步反应获得，然后利用氨基来合成相应的嘌呤 (图 11-31)^[2, 33]。

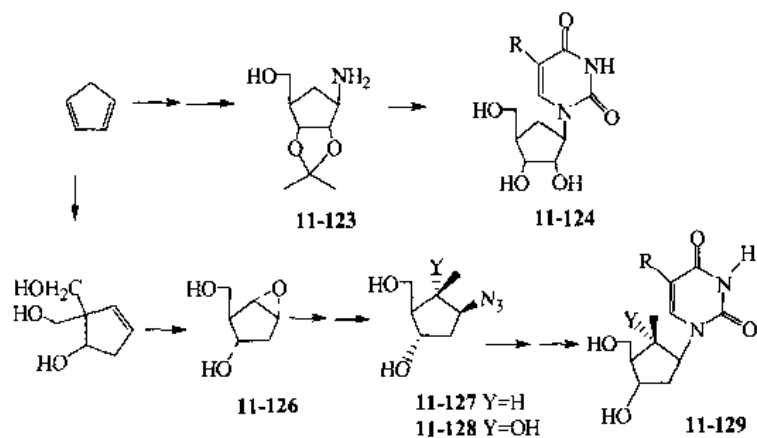
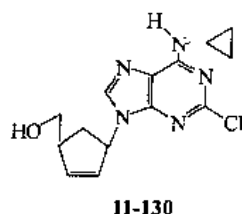


图 11-31 碳环类核苷分子

ziagen (11-130) 是一个近来被批准的抗艾滋病药物, 它是一个碳环核苷小分子衍生物, 其合成从环戊二烯开始, 经过一系列官能团转换而来^[34, 35]。



4. 非环化核苷分子

非环化核苷分子的研究从阿昔洛韦的抗疱疹病毒活性开始。在这些非环化核苷分子中, 糖基部分的核苷戊糖的环状结构已不复存在, 而取而代之的是非环状结构。理论上来说, 戊糖基中的四个部分可以被切除, 但实际上在其中的三种切除方案中已发现生物活性。我们从下图可看出, C_2' 、 C_3' 、 $C_2'+C_3'$ 和 $O+C_4'+C_5'$ 四种切除方式均可给出含有碱基的非环化核苷衍生物, 但仅有前三种方式中发现了抗病毒活性 (图 11-32)^[2]。

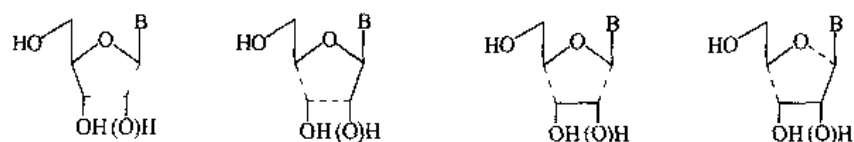


图 11-32 非环化核苷分子

非环化核苷衍生物阿昔洛韦 (11-133)^[2]、法昔洛韦 (11-138)^[36]均为畅销的抗病毒药物, 它们的合成路线如图 11-33 所示。

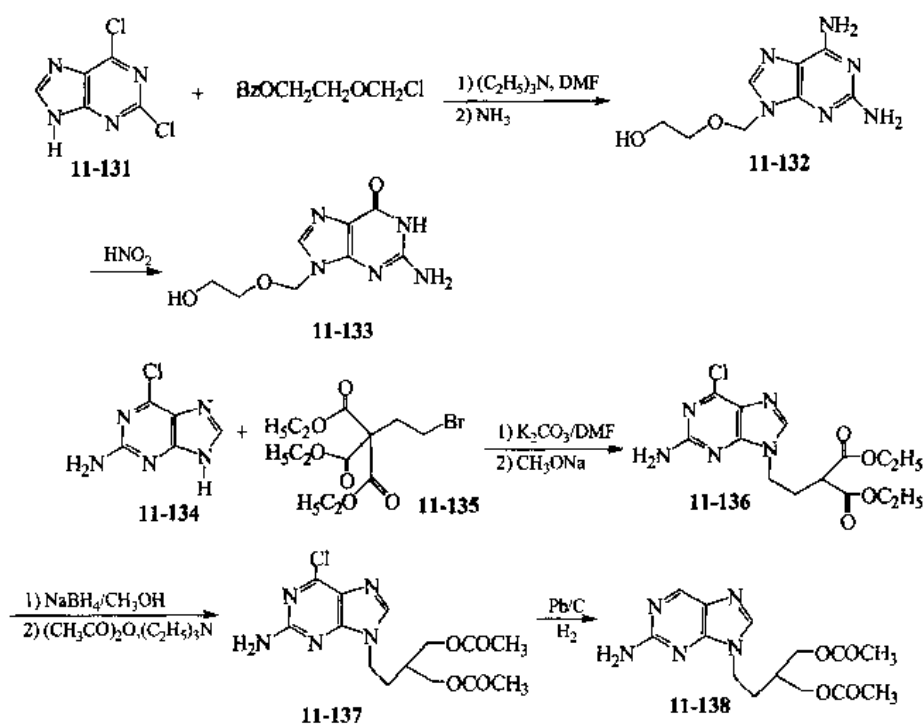


图 11-33 阿昔洛韦和法昔洛韦的合成

另外, 阿地福韦 (11-144) 是近来刚上市的抗乙肝病毒药物, 它与其他非环状核苷分子的不同之处在于, 它含有一种磷酸结构 (图 11-34) [37, 38]。

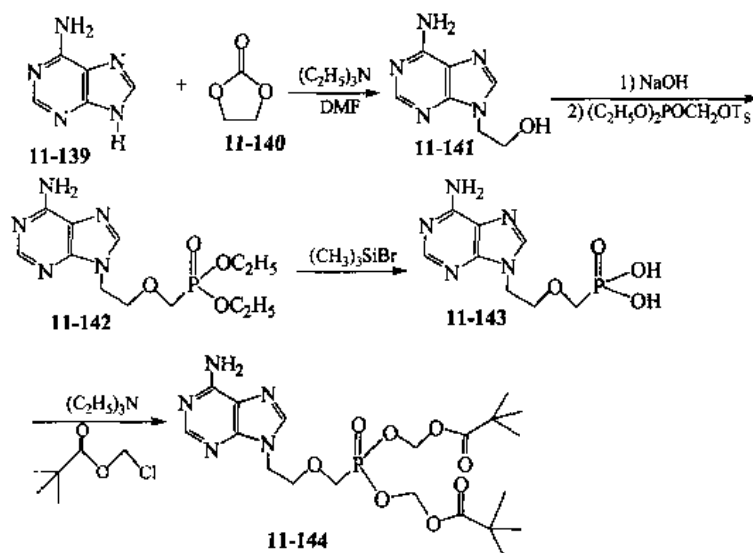


图 11-34 阿地福韦的合成

5. L-构型核苷分子

L-核苷分子是天然 D-核苷分子的镜像对映体, 与天然的 D-构型核苷分子相比, L-核苷分子的糖基所有手性中心与 D 型相反。L-核苷分子最早在 1960 年合成出来, 但一直到抗 HIV 和抗 HBV 药物 3TC 的出现才引起了人们广泛关注和兴趣。就像绝大多数氨基酸是 L-构型一样, 所有生物世界中的活性核苷分子在分子水平均采用 D-构型。酶一般来说具有非常高的专一性, 它们只催化一种立体构型的反应, 如 D-构型的核苷分子和 L-构型的氨基酸或由其组成的多肽的反应。这也许是因为 L-核苷分子长时间没有引起人们关注的原因。1989 年, Belleau 首先报道了消旋 3TC (BCH-189) 的合成。但很快发现, L-3TC 比 D-3TC 具有更高的生物活性和更低的毒性, 从而, 人们对 L-核苷小分子的兴趣变得非常浓厚。在过去的十几年中, 一系列 L-核苷小分子衍生物被设计和合成出来, 随后它们的生物活性得到了进一步验证。在这过程中, 人们发现了一个惊奇的现象, 那就是细胞中的某些激酶不仅能将 D-核苷分子转化成其三磷酸酯结构, 也同时能将 L-核苷分子转化成相应的三磷酸酯核苷分子。这种现象完全改变了人们原来对酶及其底物的认识^[39]。

L-核苷分子除了在光学活性外, 与其 D-核苷分子对映体有完全相同的化学和物理性质, 但它们在手性环境中的活性有很大差异, 这些差异主要来源于三方面: ①核苷分子到细胞内部的输送; ②细胞内代谢酶对核苷分子的作用; ③核苷分子与目标酶的作用。

L-核苷分子的合成同 D-构型分子一样可从 L 型糖开始。因而, 许多 L-核苷分子的合成可参照其对应的 D-构型分子来完成。我们在这里将着重介绍一下几种重要的 L-核苷分子的合成情况。

L-3TC (11-154) 是最早引起人们关注的 L-核苷分子。在抗 HIV 和抗 HBV 生物活性试验中, 人们发现 L-3TC 由于高活性低毒性, 更具药物开发前景。人们首先用拆分法从消旋化合物中分离出 L-构型分子, 进而手性合成 L-3TC 的研究得以发展。经外消旋 3TC 的拆分得到 L-3TC 的方法见图 11-35^[40, 41]。

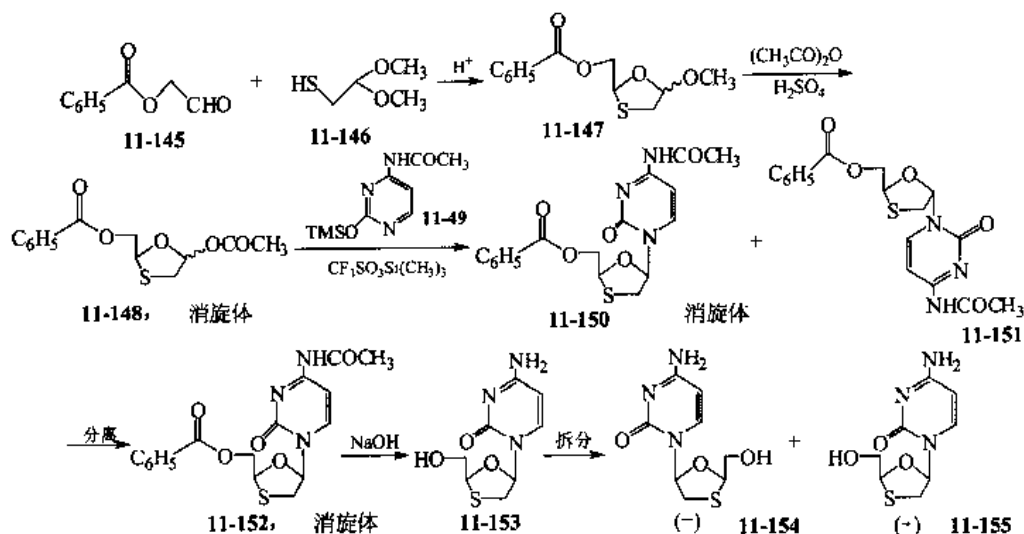


图 11-35 3TC 的合成

手性 3TC 的合成从糖 (11-156) 为起始原料, 经过多步转化反应得到最终产物 (11-154) (图 11-36) [42]。

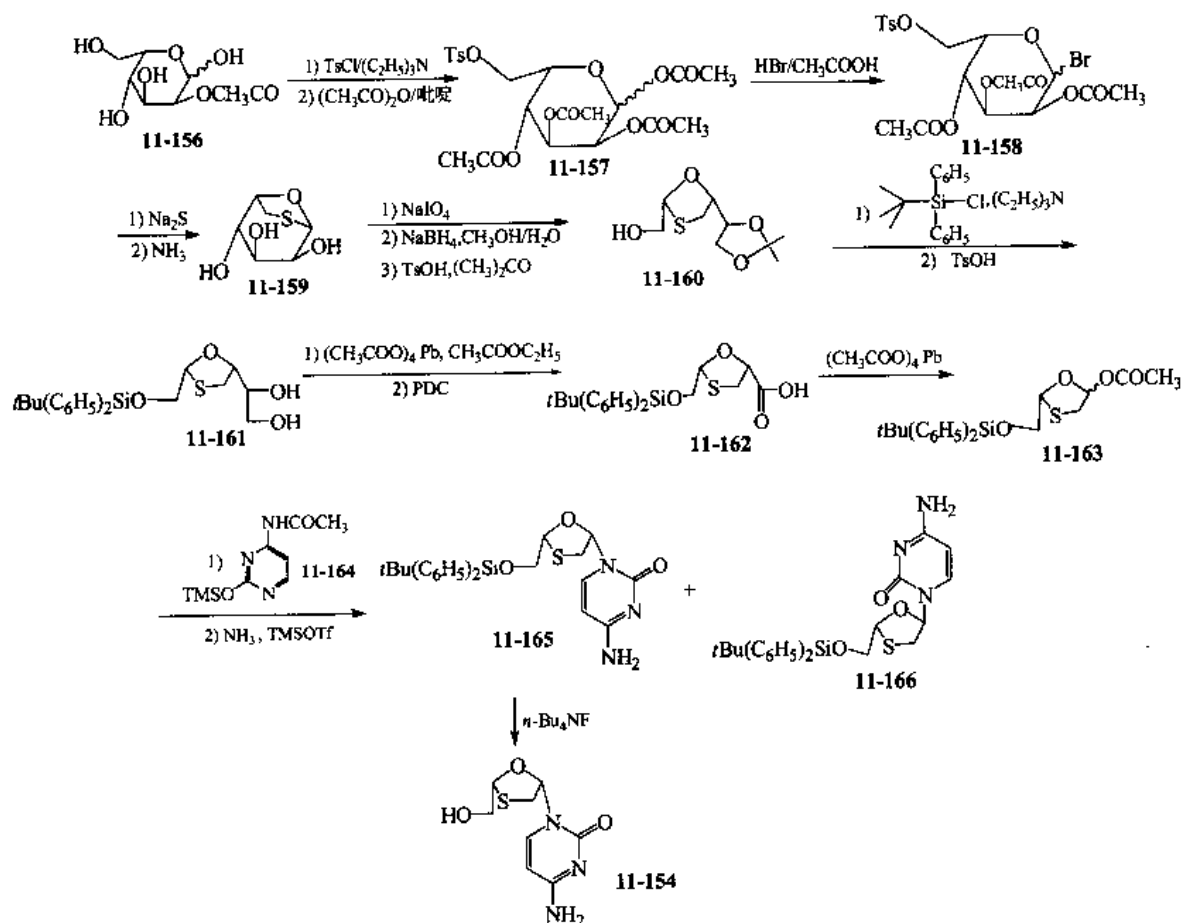
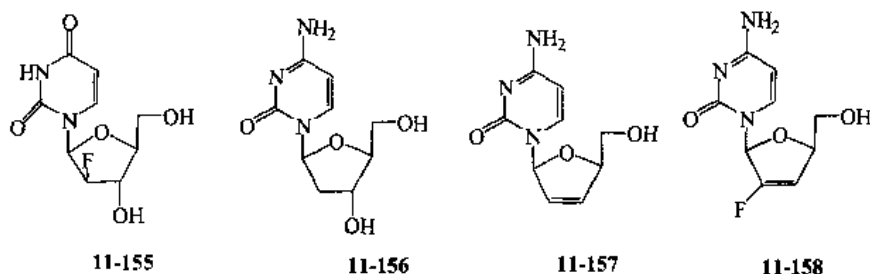


图 11-36 L-3TC 的合成

总之, L-核苷分子衍生物已经成为抗病毒药物开发的热点。一系列化合物如 L-FMAU (11-155)、L-3'-deoxycytidine (11-156)、L-d4C (11-157) 以及 L-d4FC (11-158) 等都表现出

极高的抗病毒活性，新型 L-核苷分子衍生物作为抗病毒药物仍将是一个重要的研究领域。



(张健存 编写)

参 考 文 献

- 1 Cricks F. Nature, 1970, 227: 561
- 2 Blackburn G Michael, Gait Micheal. Nucleic Acids in Chemistry and Biology. Oxford: IRL press, 1990
- 3 Saenger W. Principles of nucleic acid structure. New York: Springer Verlag, 1984
- 4 Yoon C, et al. Proc Nat Acad Sci USA, 1988, 85: 6332
- 5 Houba-He'rin N, et al. Antisense RNA in Nucleic acids and molecular biology. Eckerstein F, Lilley D M J, ed. Vol 1. Berlin: Springer Verlag, 1987. 210
- 6 Soumpasis D M, et al. Energetics of the B-Z transition in Nucleic acids and molecular biology. Eckerstein F, Lilley D M J, ed. Vol 1, Berlin: Springer Verlag, 1987. 85
- 7 Travers A A. Ann Rev Biochem, 1989, 58: 427
- 8 Maxam A M, et al. Methods Enzymol, 1980, 65: 499
- 9 Smith A J H. Methods Enzymol, 1980, 65: 560
- 10 Michelson A M, et al. J Chem Soc, 1955, 2632
- 11 Letsinger R L, et al. J Am Chem Soc, 1969, 91: 3350, 3356; 1967, 89: 4801
- 12 Reese C B. Tetrahedron, 1978, 34: 3143
- 13 Reese C B, et al. Nucleic Acid Res, 1981, 9: 4611
- 14 Reese C B, et al. Tetrahedron Lett, 1978, 4443
- 15 Sonveaux E. Bioorganic Chem, 1986, 14: 274
- 16 Crea R K, et al. Proc Natl Acad Sci USA, 1978, 75: 5765
- 17 Stawinski J, et al. Can J Chem, 1976, 54: 670
- 18 Chattopadhyaya J B, et al. Tetrahedron Lett, 1979, 20: 5059
- 19 Letsinger R L, et al. J Am Chem Soc, 1976, 98: 3655
- 20 Sinha N D, et al. Nucleosides and Nucleotides, 1984, 3: 157
- 21 Zon G, et al. Nucleic Acids Res, 1985, 13: 8181
- 22 Matteucci M D, et al. J Am Chem Soc, 1981, 103: 3185
- 23 Matteucci M D, et al. Tetrahedron Lett, 1980, 21: 719
- 24 Froehler B C. Tetrahedron Lett, 1986, 27: 5575
- 25 Caruthers M H. Science, 1985, 230: 281
- 26 Eckerstein F. Ann Rev Biochem, 1985, 54: 367
- 27 Itakura K. Ann Rev Biochem, 1984, 53: 323
- 28 Miller P S, et al. Biochemistry, 1986, 25: 5092
- 29 Gait M J. Oligonucleotide Syhtnesis, a Practical Approach. Oxford: IRL Press, 1984
- 30 Eckerstein F. Ann Rev Biochem, 1985, 54: 367
- 31 Hall R H. Natural Occurance of the modified nucleosides, In Handbook of Biochemistry, Selected data for molecular biology. Sober H A ed. 2nd edn. Cleveland Ohio: CRC Press, 1970. 99
- 32 Scheit K H. Modified Nucleosides. Weinheim FRG: Verlag Chemie, 1983
- 33 Hanessian S, et al. Advanced Carb Chem Biochem, 1976, 33: 111
- 34 Dorr D R, et al. Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 2002, 21: 6665

- 35 Buhshan R G, et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2002, 10: 2325
- 36 *Nucleosides and Nucleotides*, 1996, 15: 981
- 37 Clerck E De. *Nucleosides and Nucleotides*, 1994, 13: 1271
- 38 Chen W, et al. *Nucleoside and Nucleotides*, 1996, 15: 1771
- 39 Wang P Y, et al. *Antiviral Research*, 1998, 32: 303
- 40 Jin H, et al. *J Org Chem*, 1995, 60: 2621
- 41 Dwyer O. *Synlett*, 1995, 1163
- 42 Jeong L S, et al. *J Med Chem*, 1993, 36: 181

中文索引

(按汉语拼音排序)

A

阿地福韦	256
阿卡宁	24, 27
阿马林	116
阿马尼新	116
阿霉素	18
阿奇霉素	16, 18
阿曲库胺	18
阿斯普尼辛	18
阿糖胞苷	248
阿托品	1, 3, 18, 98
阿魏醇	10
阿魏酸	10
阿昔洛韦	255
桉醇	144
氨苄西林	18
氨基酸	5, 59, 223, 226
α -氨基酸	223
β -氨基酸	223
γ -氨基酸	223
4 β -氨基-4'-脱氧-4'-去甲基鬼臼脂素	78
4-氨基-5-溴甲基-2-甲基嘧啶氢溴酸盐	195
L-氨基己二酸	204

B

巴豆醛	150
菝葜皂苷	170
白花酸藤子	21
白介素	2
白藜素	55, 57
白屈菜赤碱	105
白屈菜碱	98
白矢车菊素	43
白鲜碱	113
百蕊草素	1, 44
柏利弗克酸	11
半胱氨酸	209, 223
L-半胱氨酸	204

胞嘧啶	237, 245
贝壳杉双黄酮	48
贝母碱	98
倍半萜类	144
倍他米松	16, 17
苯丙氨酸	10, 11, 13, 24, 223
L-苯丙氨酸	11, 12, 33
苯丙氨酸/酪氨酸	100
苯丙氨酸脱氢酶	10
苯丙素	10
苯丙酸睾酮	17
苯丙酸诺龙	16
苯并吡喃酮	74
苯并二氢呋喃木脂素	91
苯并二氧六环木脂素	91
苯并呋喃酮	28
苯酚	35
苯海索	18
2-苯基色原酮	42
苯基苯基酮	51, 52
苯甲醛	53, 55
苯甲酸	10, 40
苯甲酰表鬼臼脂素	71
苯甲酰氯	46, 246
苯肼	122
苯醌	21
苯氧乙酸	201
苯乙腈	51
苯乙酸	51, 53
苯乙酮	53, 91
苯佐卡因	17
R-(+)-2-吡咯烷基甲醇	148
(S)-扁桃醇酯	75
1,4-二-O-苄基-D-丁四醇	50
S-(-)-苄基取代的丁二酸酯	85
4-苄氧基-3-甲氧基苯乙酮	91
表鬼臼脂素	62, 70
表苦鬼臼脂素	62, 69
3-表西哈灭里辛碱	3

表雄酮	172
丙氨酸	197, 223
丙二腈	196
丙二酸	8, 14, 39, 59
丙二酸单酰辅酶 A	5, 8
丙二酰辅酶 A	59
丙酮	23
丙酮酸	5
丙烯腈	28
丙酰辅酶 A	8
薄荷	7
薄荷醇	1, 144
(-)-薄荷醇	147
薄荷酮	144

C

草酸	196
查尔酮	42, 44, 48, 50, 51, 53, 56, 59, 70, 91
查尔酮环氧化物	42, 48, 54, 55, 56, 91
柴胡皂苷	1
蟾蜍二烯羟酸内酯	170
蟾毒灵	171
长春碱	18, 116, 117
长春瑞宾	18
长春新碱	98, 117
肠二醇	65
肠内酯	65, 87
常山碱	98
陈皮素	42
橙花醇焦磷酸酯	144
橙花醛	144
橙花叔醇	22
橙皮苷	43
D-赤藓糖-4-磷酸盐	11
赤藓糖-4-磷酸	5
虫草碱	98
虫漆酸 D	40
川芎嗪	1, 98
穿心莲内酯	1, 156
雌二醇	2, 18, 171
雌甾酮	171, 172, 180, 181, 182
(±)-雌甾酮	179
(±)-雌甾酮甲醚	179
雌甾烷	168, 178
刺白霉素 B	18
促红细胞生成素	2
醋酸氟轻松	16

醋酸氢化可的松	17
醋酸孕甾双烯醇酮	185

D

大豆苷元	2
大豆素	43, 44
大黄蒽醌	21
大黄酚	21, 35, 36, 38
大黄素	2, 21, 35, 38, 39
大黄素甲醚	9
大黄酸	21, 35, 38
大麻二酚酸	13
大麻酚	18
大麻隆	18
大麻萜酚酸	13
丹参酮	1
胆固醇	2, 168, 169, 172, 188
胆酸	2, 168
胆烷	169
胆甾醇	169
胆甾烷	169
胆汁酸	171
蛋氨酸	223
蛋白质	5, 223, 224
5-氮胞嘧啶	253
地高辛	171
地塞米松	16, 17
蒂巴因	12, 111
2-碘苯甲醛	157
2-碘-3,5-二甲氧基苯酚	50
8-碘代黄酮	50
5-碘基尿苷	248
靛玉红	4
丁二烯酸酯	68
γ-丁内酯	73, 84
2-丁酮	29
2-丁烯-4-羟基丁内酯	71
2-丁烯-4-羟基内酯	76
2-丁烯-4-羟基内酯	76
2-丁烯酸-4-羟基内酯	72
丁香酚	6, 10
东莨菪碱	3, 16
毒扁豆碱	18
毒毛旋花 K	171
毒毛旋花毒苷元	171
杜仲胶	145
对凹顶藻醇	144

1,4-对苯醌	117
对羟基苯甲酸	7, 11, 33
对羟基桂皮酸	10
(<i>E</i>)- <i>Z</i> -对硝基苯甲醛肟	242
对氧化樟脑	144
多巴	6, 10, 12
多巴胺	6, 12, 15, 18
多聚酮酯	220
多黏菌素 B	2
多肽	223, 224
多西环	18
多西紫杉醇	16, 18

E

莪术醇	144
葱	34
葱醌	21, 34, 35
(+)-儿茶素	58
儿茶酚	89
儿茶素	43
儿茶素 3,7,3',4'-四乙酸酯	58
儿茶素五乙酸酯	58
二苯丁内酯	71
二苯酮	67
2',5'-二甲氧基-4,4',6'-三甲氧基查尔酮	53
1-(3,5-二甲氧基-4-羟基-苯基)-丙烯	94
1,4-二甲氧苯	25
1,4-二甲氧基-5,8-二乙酰氧基萘	30
1,4-二甲氧基-5,8-萘醌	29
3,4-二甲氧基苯丙酮	87
3,4-二甲氧基苯丙烯酸	45
3,4-二甲氧基苯乙酮	122
3,4-二甲氧基肉桂酸	93
3, 5-二甲氧基苯甲酸甲酯	218
4,5-二甲氧基-3-甲氧基苯甲酸酐	48
5,8-二甲氧基 1,4-萘醌	29
5'- <i>O</i> -, <i>P</i> , <i>P'</i> -二甲氧基二苯甲基脱氧核苷	242
<i>p</i> , <i>p'</i> -二甲氧基三苯甲基	245
二甲烯丙醇焦磷酸酯	144
2,3-二氯-5,8-二羟基-1,4-萘醌	33
2,3-二氯-5,8-二羟基萘醌	25
二氯马来酸酐	25
1,5-二羟基萘	28
2,4-二羟基苯基苯酮	53
2',6'-二羟基 4',5',4'-三甲氧基查尔酮	54
2',6'-二羟基-4',5',4'-三甲氧基查尔酮	45
2,6-二羟基萘	107

3,6-二羟基 2,4-二甲氧基苯乙酮	53
5,5''-二羟基-4',4'',7,7''-四甲氧基-8,8''-双黄酮	50
5,6-二羟基-7-甲氧基异黄酮	53
5,7-二羟基-2',4',5'-三甲氧基黄酮	46
5,8-二羟基-1,4-萘醌	25, 26
5,8-二羟基萘醌	29
(±)-β-Δ ⁶ -二氢脱氧可待因甲醚	107
二氧苯并咪唑	91
二氢查尔酮	42
二氢蒂巴因酮	109
二氢黄酮	42, 45, 54, 59
二氢黄酮醇	42, 48, 54, 55, 59, 91
二氢黄酮醇 2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> -(+)-黄杉素	90
二氢可待因酮	111
二氢异黄酮	42
3,4-二羧酸咪唑	114
1,5-二硝基萘	25
二氧六环类木脂素	89
<i>N,N'</i> -二乙基苯甲酰胺	37
二乙基牻牛儿基胺	146, 147
二乙酰伪薯蓣皂苷元	185

F

法呢醇	22
法昔洛韦	255
番荔枝碱	104
番泻苷	35
(±)-2,3-反式-二氢黄酮醇	54, 55
反式-3,4-亚甲二氧基肉桂醇	68
反式丁二酸 (<i>S</i>)-扁桃醇酯	75
反式角鲨烯	10
反式金合欢醇焦磷酸酯	144
反式脱氧胞苷	238
反式脱氧鸟苷	238
泛醌	2, 21
α-羟基-α-芳基醌二甲烷	75
芳基萘类木脂素	88
芳基萘木脂素	89
芳香炔酸	88
防己碱	102
菲醌	21
分支酸	11
粉防己碱	100, 101
氟伐他丁	18
氟轻松	17
脯氨酸	223
辅酶 I	5

辅酶 Q	21, 24
辅酶 Q ₀	21, 22, 24
辅酶 Q ₉	23, 24
辅酶 R	198
富马酸	198

G

干扰素	2
甘氨酸	223, 226, 234
甘草查尔酮	45
甘草素	42
(-)-高米辛 J	86
(-)-高米辛 N	63
(-)-高米辛 O	63, 80
(+)-高米辛	86
(-)-高米辛 A	80, 85
高三尖杉酯碱	4, 100
高乌头碱	98, 128
睾酮	2, 16, 17, 18, 171, 172
葛根素	43
γ -谷氨酸磷酸酯	209
L-谷氨酸	209
谷氨酸	223
谷氨酰胺	223
圭安宁	62, 66, 95
鬼臼毒素	2, 18
鬼臼脂素	62, 67, 68, 72, 78
(-)-鬼臼脂素	74, 76
鬼臼脂素酯	71
桂皮酸	10, 12, 14

H

海风藤酮	62, 65, 93
海南粗榧内酯	1, 3
海南粗榧内酯醇	4
海松酸	7
汉防己甲素	1
蒿甲醚	3, 16, 18
核苷	237
核酸	5, 237
核糖	5
核糖核酸	237
鹤草酚	4
红古豆碱	98
红镰刀霉素	9
红霉内酯 B	211, 213, 214, 215
红霉素	2, 16, 18, 201, 210, 216

红霉素 A	210, 211
S-(-)-胡椒基苯基硫氧化物	76
胡椒酰氯	93
β -胡萝卜素	7, 145
胡桃醌	21, 25
槲皮素	42, 44
花色素	59
环孢素	2
环己酮	148
环葵花二烯酮	149, 151
环酸	199
环戊烷并多氢菲	168
环乙烯酮	153
黄精酮	21
黄连素	15, 98
黄芪多糖	2
黄芩苷	44
黄芩素	42, 44
黄芩素三甲醚	46
黄杉素	42, 43, 44, 55, 57
2R, 3R-(+)-黄杉素	90
黄杉素五乙酸酯	58
黄体酮	2
黄酮	42, 59
黄酮醇	42, 48, 54, 59
黄烷	42
黄烷-3,4-二醇	42, 56
黄烷-3-醇	42
黄烷-4-醇	42
茴香脑	6, 10

J

己烯雌酚	18
夹竹桃苷元	171
甲砒霉素	18
2-甲基-4-氨基-5-(氨基甲基)嘧啶	196
2-甲基-4-氨基-5-氰基嘧啶	196
3-甲基-6,7-亚甲二氧基萘甲酸甲酯	76
5-甲基苔色酸	220
6-甲基-1-乙烯基-1-羟基四氢萘	180
甲基内二酸单酰辅酶 A	8
甲基查尔酮	43
甲基多巴	18
甲基环戊烷二酮	180
α -甲基丁酰辅酶 A	8
β -甲基蒽醌	38
甲劳丹苏林	12

甲萘半酯	194	抗生素	201
甲羟戊酸	14	可待因	1, 12, 100, 102, 107, 111
甲羟孕酮	16	可待因酮	111
甲酸	24	可的松	2, 16, 17, 18, 171
¹⁴ C-甲酸盐	24	可卡因	1, 17, 18
甲瓦龙酸	23, 33, 40, 188	克拉红霉素	16
甲戊二羧酸	7, 9, 143, 144	克拉维酸	205
β -甲酰基巴豆醇酯	191	苦参碱	98
2-甲氧甲氧基取代的苯乙酮	55	苦鬼白脂素	62, 69, 72, 78
2'-甲氧甲氧基取代的查尔酮	55	(-)-苦鬼白脂素	76
2'-甲氧甲氧基取代的查尔酮环氧化物	55	苦鬼白脂素酮	72
3-(3-甲氧基-4,5-二羟基-苯基)-丙烯醛	94	(-)-苦鬼白脂素酮	76
4-甲氧基苯甲醛	53	奎尼丁	113
5-甲氧基-2-(5 <i>H</i>)-二氢呋喃酮	219	奎宁	1, 18, 98, 113, 114
6'-甲氧基查尔酮	53		
6-甲氧基四氢萘酮	179, 180	L	
7-甲氧基-1-(1,2,3,4-四氢)-萘酮	164	拉帕醌	21, 25
甲氧基氨基丁醇	76	α -拉帕醌	25
甲异脒	4	β -拉帕醌	25
假尿苷	254	L-赖氨酸	204
间苯二酚	52	赖氨酸	13, 100, 223
箭毒碱	18	莨菪碱	13, 98
降菠烯酮	154	劳丹素	102
降钙素	2	酪氨酸	6, 7, 10, 11, 12, 13, 111, 223
焦磷酸二甲烯丙酯	10	L-酪氨酸	11, 12
焦磷酸合欢酯	148	酪氨酸脱氨酶	10
焦磷酸金合欢酯	10	雷公藤甲素	145
焦磷酸香叶基香叶酯	10	2-藜芦基色胺	122
焦磷酸异戊烯酯	10	利血平	1, 15, 98, 116, 117, 118
焦土霉素	254	粒细胞集落刺激因子	2
金霉素	216	莲花氏烷 D	100
金雀异黄酮	2	β -联苯双酯	83
精氨酸	223	联苯环辛烯	84
聚酮	8	联苯环辛烯二酮	82
决明内酯	9	联苯双酯	83
爵床脂素	62	联苯乙酮	48
爵床脂素 A	63	链霉素	2, 216
爵床脂素 C	63	亮氨酸	223
爵床脂素 E	63	邻氨基苯甲酸	11, 100
爵床脂素 P	63	邻苯二甲酸	35
		邻苯二甲酸酐	36
K		邻苯二甲酰亚胺基甲酰基乙酸叔丁酯	202
咖啡酸	10	林可霉素	2
咖啡因	1	磷霉素	2
卡那霉素	2, 216, 217	磷酸烯醇丙酮	5
凯林	18	磷酸烯醇丙酮酸	5, 11
康丝碱	172	磷酸香叶酯	10

蒎烯	147
潘叶醇焦磷酸酯	33
喷他佐辛	17
皮质酮	173
嘌呤金属盐	249
泼尼松	16, 18
普鲁卡因	18
普罗托品	100

Q

3,5,6,7,8,4',5'-七甲氧基-3'-苄氧基黄酮	48
漆二氢素	55, 57
齐墩果酸	7, 163, 164
齐墩果烷	145
齐士墩果烷	163
千金藤碱	100
前列腺素	18
茜素	35
强心甘	2, 168, 172
强心甾	170
10-羟基喜树碱	113
2'-羟基-3,4,3',4'-四甲氧基查尔酮	45
2-羟基-3,4,5,6,w-五甲氧基苯乙酮	48
2'-羟基-3,4-二甲氧基-3',4'-二甲基查尔酮	45
2-羟基-4,5,6-三甲氧基苯乙酮	46
2-羟基-4-异丙氧基苯基苄酮	53
2'-羟基-6'-甲氧基查尔酮	54
2'-羟基查尔酮	48, 54
2'-羟基查尔酮	53
2'-羟基的查尔酮	45
4-羟基-2-甲氧基苯甲醛	45
4-羟基-3-甲氧基苯甲醛	91
4-羟基异喹啉	113
5-羟基-7,2',4',5'-四甲氧基黄酮	46
6-羟基-4',5',7-三甲氧基异黄酮	53
g-羟基丁酸	67
羟基去氢维生素 A 醇	190
羟基洋地黄毒苷元	171
3-(羟基)-苦鬼白脂素酮	76
5-羟基-环己烯酮	150
羟甲烯龙	16
5-(β -羟乙基)-4-甲基噻唑	195
羟乙基芦丁	43
秦艽碱甲	128
青蒿素	1, 3, 16, 18, 148
青霉素	2, 201
青霉素 G	18, 201, 202

青霉素 K	201
青霉素 V	201, 202, 204
青霉素酸	202
青霉烯	201
青藤碱	100, 102
氢化可的松	16, 178
氢醌	22, 31
3-氨基-4-甲基-6-乙氧甲酰基-2-(1 <i>H</i>)-吡啶酮	115
3-氨基邻苯二甲酸酐	36
庆大霉素	216, 217
2,3-取代的苯酚	45
4'-去甲基表鬼臼脂素	72
去甲蒎烯酮	154
去甲二氢愈创木酸	65
去甲二氢愈创木脂酸	87
去甲基麦考酚酸	220
去氢奎尼酸	11
去氢莽草酸	11
(-)-去氧鬼臼脂素	75
(-)-去氧五味子素	63, 80, 86
(+)-去氧五味子素	80
($\pm$)-去氧五味子素	81
3-去氧-D-阿拉伯糖海泊酸-7-磷酸盐	11
4'-去氧表鬼臼脂素	72
去氧苦鬼臼脂素	68
去氧皮质酮	178
去氧水飞蓟宁	91
全去甲劳丹诺苏林	6, 12
醛固酮	2, 171, 172, 173, 177, 178
炔酸炔醇酯	89

R

染料木素	43
人参多糖	2
人参皂苷	1
肉桂醇	93
肉桂酸	33, 62
肉桂酸酯	67
肉桂酰辅酶 A	59

S

1,3,5-三甲苯	192
2,3,5-三甲基氢醌	192
2,4,5-三甲氧基苯甲酸乙酯	46
2,4,5-三甲氧基苯甲酰氯	46
2,4,6-三甲基苯酚	213
2,4,6-三甲基苯磺酸氯	241, 242

3,4,5-三甲氧基苯内炔酸钠	68	双黄酮	48, 50
3,4,5-三甲氧基苯甲醛	71, 72, 74, 76, 85	双黄酮六甲基醚	50
三尖杉酯碱	1, 3, 4, 100	双牻牛儿醇焦磷酸酯	144
三尖杉酯类	3	双氢康丝碱	177
三磷酸腺苷	5	(±)-水飞蓟宾	91
2,2,2-三氯乙基亚磷酸二氯	243	2R3R-(-)-水飞蓟宾	90
2',4',5'-三羟基查尔酮	59	水飞蓟宾	62, 65, 89
2,4,6-三羟基苯乙酮	46	水飞蓟宁	62, 65, 89, 91
2,4,6-三羟基脱氧安息香	51	水飞蓟素	2, 43, 62, 65
5,6,7-三羟基异黄酮	53	水飞蓟亭	62, 65, 89, 91
三羧酸	5	水仙花碱	103
2,3,5-三乙酰基-D-核糖基溴	249	顺式脱氧胞苷	238
2,4,6-三异丙基苯磺酸氯	242	顺式脱氧鸟苷	238
2,4,6-三异丙基苯磺酰氯	243	顺异扁柏脂素	2
桑色素	44	L-丝氨酸	138
色氨酸	11, 12, 13, 100, 223	丝氨酸	223
L-色氨酸	11	司坦唑醇	16
色苷酸钠	18	四吡咯	244
沙丁胺醇	18	四环素	2, 15, 18, 216
鲨烯	144, 145, 163	1,1,3,3-四甲基胍盐	242
山道年	1	1,4,5,8-四甲氧基萘甲醛	27
α-山道年	7, 144	四甲氧基萘甲醛	29, 31, 32
山茱萸素	65	四萜醌	26
山萆薢碱	1, 3, 98	1,4,5,8-四羟基萘	26
山奈二氢素	2	L-四氢巴马亭	101
山奈酚	42, 44	四乙酸内酯	8
山油柑碱	98	四唑基苯磺酸	243
商陆皂苷	1	松柏醇	89, 90
神经生长因子	2	松果体素	2
肾上腺素	15, 18	苏氨酸	223
生长激素	2	苏兰醇	22
d-生物素	190, 198, 199	酸藤子酚	21
生物碱	5	酸藤子醌	21
生育酚	192	4β-羧酸硫酸酯	78
β-十四碳醛	190		
石斛碱	98, 128, 129, 130, 131, 145		
石榴碱	13		
(-)-石杉碱甲	136		
石杉碱甲	1, 5, 98, 100, 133, 134, 136, 138		
石杉碱乙	5		
石蒜碱	100		
士的宁	116, 117		
视黄醛	190		
手性氨基酸	226, 227		
薯蓣皂苷	185		
薯蓣皂苷元	16, 170, 178, 185		
双查尔酮	50		

T

他克林	5
台湾脂素 C	63
苔黑酚	14
苔色酸	8
苔藓酸	14
碳青霉烯	209
4-巯基异噻啉	106
糖	5
替尼泊苷	78
天冬氨酸	223
天冬酰胺	223

L-天门冬氨酸	206
L-天门冬氨酸二苯酯	207
天然醌类	21
甜甘菊	145
甜菊苷	1
萜类	5, 143
头孢菌	201
头孢菌素	2
头孢菌素 C	18
头孢噻肟钠	18
土霉素	2, 216
吐根碱	100
9-脱氮肌苷	253
脱甲基三尖杉碱	3
3-脱氢视黄醇	190
(+)- β -脱氧苦鬼白脂素	76
脱氧安息香	51
脱氧核苷磷酸三酯	242
脱氧核糖核酸	237

W

娃儿藤碱	98
网状番荔枝碱	12
α -维生素	197
维生素	190
维生素 A	1, 15, 156, 190
维生素 A ₁ 醛	190
维生素 A ₂	190
维生素 A 乙酸酯	190, 191, 192
维生素 B ₁	195
维生素 B ₆	197
维生素 B ₁₂	15
维生素 C	15
维生素 D	169, 172
维生素 D ₃	169
维生素 E	192
维生素 E 乙酸酯	192, 193
维生素 H	198
维生素 K	2, 21, 25, 193, 194
维生素 K ₁	18, 193, 194, 195
维生素 K ₂	18, 25, 193, 194
维生素 K ₃	15, 18, 25, 194
维生素 K ₄	194
伪麻黄碱	198
伪尿苷	253
胃蛋白酶	2
乌头碱	128

尤味氯霉素	16
无盐掌胺	103
五味子素	2, 62
(-)-五味子素丙	63, 80, 86
(+)-五味子醇乙	63
(+)-五味子素	63, 80, 86
($\pm$)- γ -五味子素	63
($\perp$)-五味子素丙	81, 83
五味子素丙	81, 83
戊二烯酸甲酯	117

X

西地兰	171
西洛芬净	18
希普林	5
烯胺	146
3-烯丙氧甲基-6,7-二次甲二氧基-2-萘甲酸甲酯	76
喜柏双黄酮	48
20-(S)-喜树碱	114
喜树碱	98, 113, 114
(+)-细辛脂素	63
纤维蛋白溶酶原激活剂	2
腺嘌呤	237, 245
香草醛	81
香豆灵	170
香豆酸	33
香附可布酮	145
香菇多糖	2
(R)-香茅醇	147
香茅醛	144, 146
(R)-香茅醛	147
香茅醛二乙基烯胺	147
β -香树脂烷	163
香树精	42, 55, 57
香叶醇	144, 146
香叶醇乙酸酯	218
香叶醛	146
骁悉	217
小檗碱	1, 6, 12, 98, 100, 101
缬氨酸	202, 223
L-缬氨酸	204
α -新薄荷醇	144
L-新薄荷醇	144
新生霉素	7, 13
新斯的明	18
E 型(反式)二乙基犊牛儿胺	147
E 型(顺式)二乙基犊牛儿胺	147

胸腺嘧啶	237, 245
雄酮	16
雄甾-3-醇-17-酮	177
雄甾酮	171
雄甾烷	168, 178
2-溴-3-(4-苄氧基-3-甲氧基苯基)-3-氧丙酸乙酯	91
epi-溴-4'-氧去甲基鬼臼脂素	72
5-溴-3,4-二羟基-苯甲醛	91
6-溴-3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基苯甲酸甲酯	83
1-溴代蒂巴因酮	107
溴化异丙东莨菪碱	16
1-溴可待因酮	107

Y

2-亚甲基-1,3-丙二醇二乙酸酯	135
3,4-亚甲二氧基苯二噻烷	72
3,4-亚甲二氧基苯甲醛	69, 71, 72, 76
3,4-亚甲二氧基苄溴	73
业磷胺	243
亚磷酸三酯	243
烟酸	190
烟酰胺	190
延胡索乙素	1, 98, 100, 101
盐酸普鲁卡因	17
盐酸维生素 B ₁	195, 196
羊毛甾醇	188
羊毛甾烯	172
洋地黄毒苷	2
洋地黄毒苷元	170
洋地黄黄酮	47, 48
N-乙氧草酸丙氨酸乙酯	197
π -氧化樟脑	144
氧桥三尖杉碱	3
1,4-氧桥-二氢萘二甲酸酯	68, 69
11-氧甾体化合物	172
叶绿素	5
依托泊苷	18, 78
胰岛素	2
2-乙基-4-丙基-6-甲氧基苯酚	93
乙酸	8, 14, 59
1-乙烯基-6-甲氧基-3,4-二氢萘	179
乙烯紫罗兰醇	191
3'-O-乙酰基胞嘧啶	241
3-乙酰乌头碱	128
乙酰丙醛	23
乙酰辅酶 A	5, 8, 10, 33, 144, 209
乙酰间苯三酚	8

乙酰藜芦酮	122
乙酰紫草素	30
异苯并呋喃	68, 69
异表鬼臼脂素	62, 69
异表苦鬼臼脂素	62, 69
异丙肾上腺素	18
异薄荷醇	144
异丁酸酐	246
异丁酰辅酶 A	8
异丁香醇	89
异甘草素	43
(+)-异高米辛	80
异鬼臼脂素	62, 69
异鬼臼脂素酮	72
异胡薄荷醇	147
(E)-异黄樟脑	95
异黄酮	42, 51, 53, 59
异苦鬼臼脂素	62, 69
异亮氨酸	223
异硫氰酸盐	226
异普黄酮	52
异羟基洋地黄毒苷元	171
异青霉素 N	204
(-)-异去氧鬼臼脂素	73, 74
异去氧苦鬼臼脂素	68
异水飞蓟宾	65, 90
异水飞蓟素	43
(+)-异五味子素	63, 86
1-溴代-2-异戊烯	45
异戊二烯	7, 33
异戊烯基焦磷酸酯	144
异香豆素	105
异植物醇	192, 194
异紫草素	24, 32
银杏黄酮	1
银杏内酯 A	145
隐品碱	100
罂粟碱	6, 12, 100, 101, 102, 103
α -优卡因	17
β -优卡因	17
优西得灵	66, 94
优西得灵 G	94
优西得灵 M	94
右旋青霉胺盐酸盐	202
右旋石杉碱甲	5
育亨宾	116
愈创木奥	144

原儿茶酸	11	樟脑	144, 146
原甲酸三乙酯	196	芝麻脂素	62
月桂烯	144, 147	(+)-芝麻脂素	63
孕甾双烯醇酮	16	脂蟾蜍甙元	171
孕甾酮	171, 182	脂质	5
孕甾烷	169, 171, 172	植醇	22
孕甾烷-20-酮	177	植物醇	194
		植物三萜甾醇	188
		植物甾醇	2, 168
		质体醌	21
甾醇	169	柱晶白霉素	210
甾体	168	柱晶白霉素 A ₁	210
甾体激素	2, 168	紫草素	2, 21, 24, 27, 29, 31, 32
甾体皂苷	2, 168	β 紫罗兰酮	191
甾烷	168	紫杉醇	1, 15, 16, 18, 143, 145, 156
皂苷元	172	组氨酸	223
泽蓝氯内酯	145	噻嗪霉素	253
樟柳碱	3		

Z

英文索引

(按字母顺序)

A			
(+)-acetoxycrenulide	159, 160, 162	asparagine	223
3-aceloxy-pregna-5,16-dien-20-one	185	aspartic acid	223
3-acetylaconine	128	ATP	5
acetate-malonate	8	atropine	98
acetyl CoA	5	B	
aconitine	128	baicalein	42
acronycine	98	1-benzylquinidinium chloride	55
actinidine	98,128	1-benzylquininium chloride	56
7-ADCA	16	berberine	6, 98, 101
adenine	237,245	d-biotin	197
agathisflavone	48	Boc	228
ajamaline	116	BOP	228
ajmalicine	116	brevetoxin B	15
alanine	223	bufadienolide	170
aldosterone	171, 172	bufolin	171
alizarin	35	t-butoxycarbonyl	228
alkanin	24, 31, 33	C	
aloe-emodin	35	calicheamincin gl	15
aloin	35	camptothecine	113
β -amyrane	163	cannabidiolic acid	13
amentoflavones	50	cannabigerolic acid	13
ampelopsin	55	β -carboline	138
androstane	168	β -carotene	7
androsterone	171,172	D ⁹⁽¹²⁾ -capnellene	154, 156
anethol	6	catechin	43, 58
anhalamine	103	Catenarin	37
anisodamine	98	cDNA	240
anthracene	34	cedilanid	171
anthranilic acid	11	CellCept	217
anthraquinone	34	chalcones	42
antibiotics	201	chelerythrine	105
(+)- β -apopicropodophyllin	76	chelidonine	98
6-APA	16, 204	chinensin	63
arctigenin	64	chloramphenicol	217
arginine	223	chlortetracycline	216
aromadendrin	42, 55	cholane	169
arteannuin	148	cholestane	169
artemisinin	148	cholesterol	169

chorismic acid	11	dermorphin	235
chrysophanol	35	dictamine	113
Cilofugin	18	digititrin	47
cinnamic acid	10, 33	digitonin	170
cinnamolaurine	102	digitoxigenin	170
clavulanic acid	205	digitoxigenin	177
codeine	100, 102, 111	digoxigenin	171
codeinone	111	digoxine	171
collinusin	63	dihydrochalcones	42
conessine	172, 173	p,p-dimethoxytrityl	245
conmaric acid	33	diosgenin	170
convallatoxin	171	DMP	10
cordalis B	98,101	DNA	237
cordycepin	98	dolasfatin	235
cortisone	171, 172	dolasfatin 10	235
coumalin	170	dopa	6
cryptopine	100		
cupressflavones	50	E	
cupressuflavone	48	eardenolide	170
cuscohygrine	98	Echinocandin B	18
cyclopentano-perphydrophenanthrene	168	Eerythronolide B	211
cyclosporin	226	egometrine	98
cysteine	223	embelin	21
cytosine	237, 245	emetine	100
Cytovaricin	15	enterodiol	65
		enterolactone	65, 87
D		(-)-epipodorhizol	73
L-d4C	257	ephedrine	98
L-d4FC	257	epiandrosterone	172
daidzein	43	epibatidine	133
daidzein-8-glucoside	43	epipicropodophyllin	62
DCC	228	epipodophyllotoxin	62
(+)-deoxyschizandrin	80	equilenin	172
3-deoxy-D-binoheptulosonic acid -7-phosphate	11	ergosterol	169
9-deazainnosine	253	Erythroglauzin	37
dehydroquinic acid	11	Erythromycin	210
dehydroschikimic acid	11	erythronolide B	211
deltorphan	235	erytbrose-4-phosphate	5
dendrobine	98, 128	D-erythrose-4-phosphate	11
denudanolide A	65	estradiol	171
denudanolide B	65	estrane	168
denudanolide C	65	estrone	171,172
denudanolide D	65	Etoposide	78
Denudanolides	65	α -Eucaine	17
denudatinB	93	β -Eucaine	17
L-3'-deoxycytidine	257	eugenol	6
deoxyschizandrin	63	eupomatenoids	66, 93

eusiderin	66, 94	hirsutene	154
eusiderin G	66	histidine	223
eusiderin M	66	HOBt	228
F		homoharringtonine	100
farnesol	22	D-homomarrrianolic acid	179
Farnesyl pyrophosphate	148	homophthalic acid	105
febrifugine	98	huperzine A	98, 133
flavan	42	10-hydroxycamptothecine	113
flavan-3,4-diol	42	4-hydroxybenzoic acid	33
flavan-4-ol	42	8-hydroxynaphthoquinone	25
flavanones	42	8-hydroxymanzamine A	138
flavanonols	42	hydroconessine	177
flavones	42	hydroxyethylrutin	43
flavonoids	42	HYTRA	31
flavonols	42	I	
fluorenylmethoxycarbonyl	228	Ianosterol	188
L-FMAU	257	IPP	10
Fmoc	228	islandicin	36, 38
fumarate of methyl-(S)-mandelate	75	isobutyryl CoA	8
fustin	55	isocomene	152, 154
G		isocoumarin	105
gallic acid	14	isoepipicropodophyllin	62
genistin	43	isoepipodophyllotoxin	62
Gentamicin	216	isoflavanones	42
gentianine	128	isoflavones	42
geraniol	22	isoleucine	223
geranylpyrophosphate	33	isoliquiritigenin	43
ginkgolide B	15	isophytol	192
gitoxigenin	171	isopicropodophyllin	62
glutamic acid	223	isopodophyllotoxin	62
glutamine	223	isoprene	7
glycine	223	isoschizandrin	63, 80
gomisin A	63, 80	isosilybin	65
gomisin N	63	J	
gomisin O	63	juglene	25
(-)-gomisin O	80	justicidin A	63
guanine	237, 245	justicidin C	63
guianin	66, 95	justicidin E	63
H		justicidin P	63
hancinone	65	K	
harringtonine	100	(±)-kadsurin	82
HBTU	228	kadsurenone	65, 93
Hesperetin	42	kadsurin A	65

kadsurin B	65	MVA	7
kaempferol	42	Mycophenolic acid	217
Kanamycin	216		
kcsibufogenin	171	N	
		NADPH	5
L		naphthazarin	25
L364718	18	NDGA	87
L-3TC	256	(<i>E</i>)- <i>p</i> -nitro benzaldehyde oxime	242
L-685434	234	Nocardicins A	206
L-700417	234	norlaudanoline	111
laccic acid D	40	novobiocin	7
Lammaradiend	188		
lanosterol	172	O	
lapachol	25	ochotensimine	104
lappaconitine A	128	ochotensine	104
laudanoline	102	Okanin	43
(-)-leucodelphinidins	57	oleanane	163
(-)-leucopelargonidin	57	oleandrogenin	171
(+)-leucocyanidin	57	oleanolic acid	7, 165
Leucomycin	210	oripavine	111
leucine	223	ornithine	13
leucocyanidin	43	oxazinomycin	253
Levorphanol	17	Oxytetracycline	216
licamin	66		
lignans	10	P	
liquiritigenin	42	palytoxin	15
luteolin	42	papaverine	6, 100, 101
lycorine	100	peimine	98
lysine	223	Penicillin G	201
		Penicillin K	201
M		Penicillin V	201
maclophyllins	95	Pentazocine	17
magnoline	6	PEP	5
malonyl CoA	5	Peptoids	233, 234
manzamine A	98, 133, 138	periplanone A	148
maoyancaosu	66	periplanone B	148, 149, 150, 151, 152
maytansine	98	Petidine	17
α -methylbutyryl CoA	8	2-phenylchromone	42
2-14C-Mevalonic acid	23	phenylalanine ammonia-lyase	10
menthol	7	phenylalanine	10, 13, 223
methionine	223	phosphotriester	243
methy malonyl CoA	8	phosphoenol pyruvate	11
methyloindigotin	4	phosphoramidite	243, 246
mevalonic acid	7, 9	phosphorochloridate	242
Mevalonic acid	23	physcion	9, 38
Midecamycin A ₁	210	phytofluene	10
morphine	100, 102, 111		

phytol	22, 194	sapogenins	172
phytonakione	193, 194	sarsasaponin	170
picropodophyllin	62	(+)-schizandrin	80
pilocarpine	98	schizandrin	63
pimaric acid	7	scopadulcic acid B	156, 157, 158, 159
plastopuinone	21	scoulerine	104
(-)-podorhizol	73	γ -schizandrin	63
(+)-podorhizon	73	(+)-sesamin	63
podophyllotoxin	62	senoside	35
polygonaquinone	21	serine	223
prephenic acid	11	sfatine	234
progesterone	171	shikalkin	29
Prognane	169	shikimic acid	5, 10
proline	223	shikonin	24, 31, 32, 33
propionyl CoA	8	showdomycin	254
prostalin A	63	silybin	65
prostalin B	63	silychristin	65
prostalin C	63	silydianin	65
protopine	100	simplexolin	64
pseudodiosgenin diacelule	185	solanesol	22
pseudouridine	253	Somatostatin	234
pyruvic acid	5	Spiramycin	210
Q		spirostane	169
qinghaosu	148	spirostanol	170
quercetin	42	<i>trans</i> -squalene	10
quinidine	113	sterol	169
quinine	98, 113	statine	234
quinones	21	stephanine	100
R		steptomycin	216
rapanone	21	sterane	168
reserpine	116, 117	steroids	168
reticuline	111	strophanthidin	171
retinal	190	K-strophanthin	171
retrochinensin	63	strychnine	15, 116, 117
rhein	35	styroxin	64
RNA	237	<i>syn</i> -pyridine-Z-carboxaldehyde oxime	242
rotundine	101	T	
rubrofusarin	9	taiwanin C	63
S		taxifolin	42, 55
(+)-Salutaridine	12	Taxol	15
α -santonin	7	tazettine	103
salutaridine	111	TCA	5
salutaridinol	12, 111	<i>L</i> -tetrahydropalmatine	101
		Teniposide	78
		terpenoids	143
		testosterone	172

Tetracycline	216	verticine	98
tetrahydropalmatine	104	vinblastine	116, 117
tetramethylpyrazine	98	vincristine	117
tetrandrine	100, 101	vitamin A acetate	190, 192
<i>H</i> -tetrazole	244	vitamin A retinol	190
thebaine	111	vitamin B ₁	195
thiamine	195	vitamin B ₆	197
Thienamycin	205, 206	vitamin E	192
thomasic	63	vitamin E acetate	192
threonine	223	vitamin K	193
thymaine	237	vitamins	190
tocopherol	192		
α -tocopherol	192	W	
torachrysone	9	(-)-wuweizisu C	80
toralactone	9	wuweizisu C	63
2,2,2-trichloroethyl phosphorodichloridite	243	wyosine	253
<i>trans</i> -squalene	10		
tRNA	238	X	
tryptophane	223		
tylophorine	98	xylopinine	104
tyrosine ammonialyase	10	Y	
tyrosine	6, 13, 223		
	U	yohibine	116
		Z	
ubiquinone	21		
	V	ziagen	255
valine	223		