



从L-或D-谷氨酸衍生的手性元: 灵活多用的合成砌块及其在天然产物对映选择性全合成中的应用

叶剑良*, 黄培强*

福建省化学生物学重点实验室, 厦门大学化学化工学院, 厦门 361005

*通讯作者, E-mail: yejl@xmu.edu.cn; pqhuang@xmu.edu.cn

收稿日期: 2024-12-04; 接受日期: 2025-01-10; 网络版发表日期: 2025-03-14

国家自然科学基金(编号: 21931010)资助项目

摘要 充分利用资源性化合物是发展可持续有机合成化学的必然选择, 而利用手性合成砌块是对映选择性合成复杂天然产物和药物分子的重要策略. 天然的L-谷氨酸和非天然的D-谷氨酸均为经济且易得的资源性化合物, 本文系统评述了近15年来以L-或D-谷氨酸为原料制备的手性合成砌块(*S*或*R*)-3-羟基戊二酰亚胺及其衍生物在有机合成中的应用, 包括awajanomycin、swainsonine、FR901483等天然产物的对映选择性全合成, sarain A、stemo-curtisine等复杂天然产物核心骨架的构筑, 以及5-羟基-6-*N*-酰胺基哌啶、螺三环、桥氮杂三环、氧化吲哚里西啶等合成有用的结构单元的构建. 此外, 还以运用酰胺直接转化方法提高5-羟基-2-哌啶酮中间体合成效率为例, 对源于谷氨酸的手性合成砌块及其应用的未来发展进行了展望.

关键词 谷氨酸, 手性元, 合成砌块, 3-羟基戊二酰亚胺, 天然产物, 全合成

1 引言

如何合理利用资源, 充分转化资源, 减少资源浪费是实现人类社会可持续发展需要解决的关键问题之一. 相应地, 充分而合理地利用方便易得、价格低廉且可批量供给的资源性化合物, 已成为发展具备实际应用价值且可持续的有机合成化学的重要途径^[1,2]. 另外, 高效、高对映选择性合成复杂天然产物、药物相关分子是有机合成化学的核心研究课题. 尽管发展和利用不对称催化方法是当前的研究主流, 但利用丰富多样的天然、非天然资源性手性化合物, 如糖、萜烯、氨基酸、羧基酸等, 作为合成砌块的手性池策略

依旧是达成这一目标的常用方法^[3-6]. 例如, 基于D-香芹酮实现了紫杉醇的合成^[7], 利用(+)-马鞭草烯酮达成了乌药烷倍半萜[4+2]二聚体家族化合物的多样性合成^[8,9], 以L-/D-色氨酸为原料完成了chaetominine家族化合物的高效合成^[10-12]. 除了直接使用以外, 将这些资源性手性化合物进一步转化为更灵活多用的, 多反应中心的手性合成砌块也是实现复杂天然产物和药物相关分子高效、高对映选择性及多样性合成的重要策略^[13]. 对此已有诸多精彩的综述, 如最近报道的, 被用于众多天然产物合成的源于L-酒石酸的酒石酰胺^[14], 以及自40年前合成以来便在全合成中广泛应用的(*S*)- γ -羟甲基- α,β -丁烯酸内酯^[15].

引用格式: Ye JL, Huang PQ. L- or D-glutamic acid-derived chiron: versatile chiral building blocks for enantioselective total syntheses of natural products. *Sci Sin Chim*, 2025, 55: 1073–1093, doi: 10.1360/SSC-2024-0278

本课题组长期致力于生物碱的合成研究。在研究过程中, 我们设计和利用了两种手性合成砌块: (S或R)-苹果酰亚胺和(S或R)-3-羟基戊二酰亚胺(图1)。其中苹果酰亚胺源于廉价、易得的L-或D-苹果酸, 已在一系列吡咯烷生物碱和药物的多样性不对称合成中成功应用^[16-18], 这方面的工作已于近期被系统评述^[19]。我们以资源化的L-谷氨酸(最低市售价格仅18元/千克), D-谷氨酸(最低市售价格55元/千克)为手性源, 经重氮化、酰胺化及关键的扩环反应制备得到手性合成砌块(S或R)-3-羟基戊二酰亚胺4, 其对映体过量值(ee) > 98%, 三步总产率63%, 且可大量制备(示意图1)^[20,21]。根据合成需要可以采用不同取代的胺在合成砌块中灵活引入所需的N-取代基。在3位羟基上则可根据合成需要引入不同保护基, 从而形成戊二酰亚胺5。戊二酰亚胺4的5个碳位点均具备被转化的可能性, 其中, 在C-2位高立体选择性地引入不同基团尤其便捷。我们及国内外多个课题组已将这一多用途手性合成砌块应用于(-)-swainsonine(苦马豆素)、(-)-stemona-lactam J(原名sessilifoliamide J)、(-)-FR901483、(+)-awajanomycin、desbromoarborescidines A~C等天然产物, (+)-L-733, 060和(+)-CP-99, 994等具有重要生理活性的哌啶类生物碱的全合成, 以及sarain A、百部生物碱等复杂天然产物的核心骨架构建。部分工作曾被简要评述^[22-25], 本文着重对近15年来这一L-或D-谷氨酸源手性合成砌块(S或R)-3-羟基戊二酰亚胺4在有机合成, 特别是在天然产物对映选择性全合成中的应用情况, 进行全面的评述。

2 手性合成砌块4在天然产物对映选择性全合成中的应用

2006年, Jang课题组从日本淡路岛周边海泥收集到的海洋衍生真菌*Acremonium sp.* AWA16-1中分离出具有细胞毒性的海洋天然产物(+)-awajanomycin (15)^[26], 其特征为具有 γ -内酯- δ -内酰胺核心骨架, 包含一个全取代的2-哌啶酮环和四个连续手性中心, 其中一个为氧杂季碳中心, 且绝对构型尚未确定, 是一个具有挑战性的合成目标。2009年, 黄课题组从N-烯丙基取代的手性合成砌块(S)-4a出发经13步实现了其对映体(-)-awajanomycin (14)首次对映选择性合成(示意图2)^[27]。首先将(S)-4a的3位羟基用叔丁基二甲基硅基

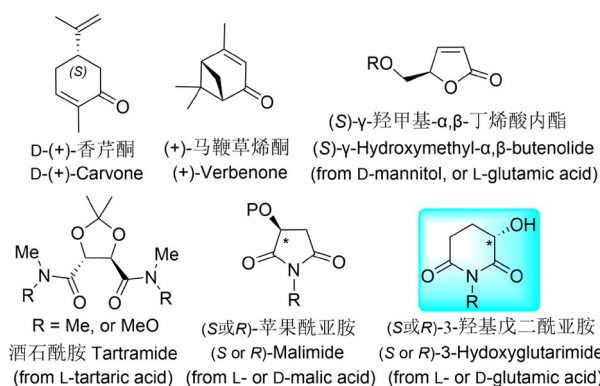


图1 (网络版彩图)若干应用于天然产物和药物相关分子对映选择性合成的天然手性化合物和手性合成砌块

Figure 1 (Color online) Representative chiral building blocks and natural resource compounds used in the enantioselective synthesis of natural products and drug-like molecules.

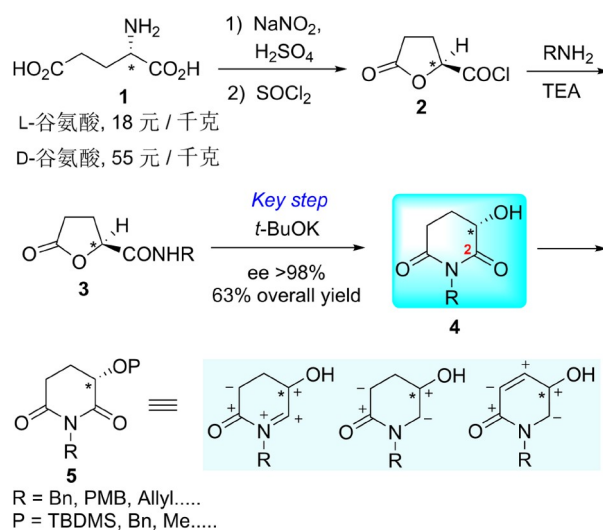


示意图1 (网络版彩图)手性合成砌块(S或R)-3-羟基戊二酰亚胺的合成

Scheme 1 (Color online) The synthesis of chiral building blocks (S or R)-3-hydroxyglutarimides.

(TBS)保护(5a), 随后利用所发展的C-2区域和反式立体选择性还原烷基化方法^[28]引入甲基(非对映体比例 dr = 7.5:1); 主要异构体6经2步官能团转化得到混合酰亚胺7, 然后用Reich的方法^[29,30], 即化合物7用LiHMDS和PhSeBr依次处理, 然后用30%双氧水氧化所产生的 α -苯基硒化物, 所得硒氧化物原位消除形成 α,β -不饱和内酰胺8。化合物8去除TBS保护后与乙烯基格氏试剂进行Michael加成反应, 所得烯醇中间体为Mander试剂(NCCO₂Me)^[31]捕捉, 同时3-羟基甲氧酰化得到化合

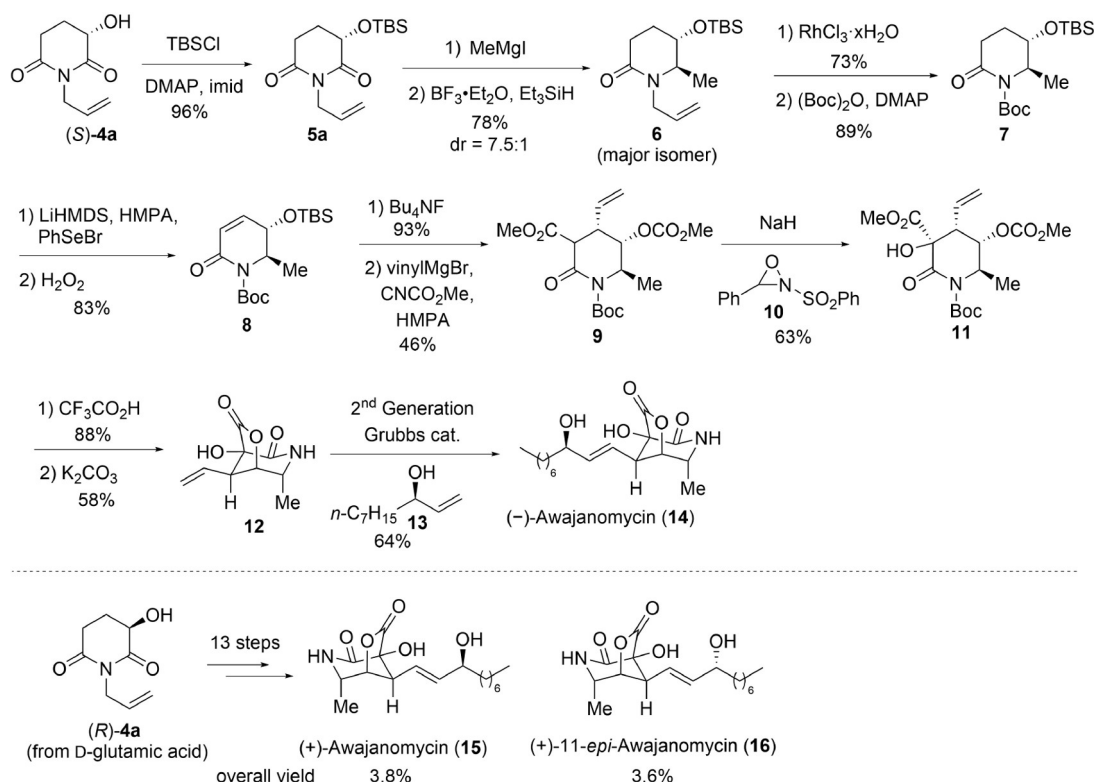


示意图 2 (-)-Awajanomycin (14)、(+)-awajanomycin (15)、(+)-11-*epi*-awajanomycin (16)的合成^[27]

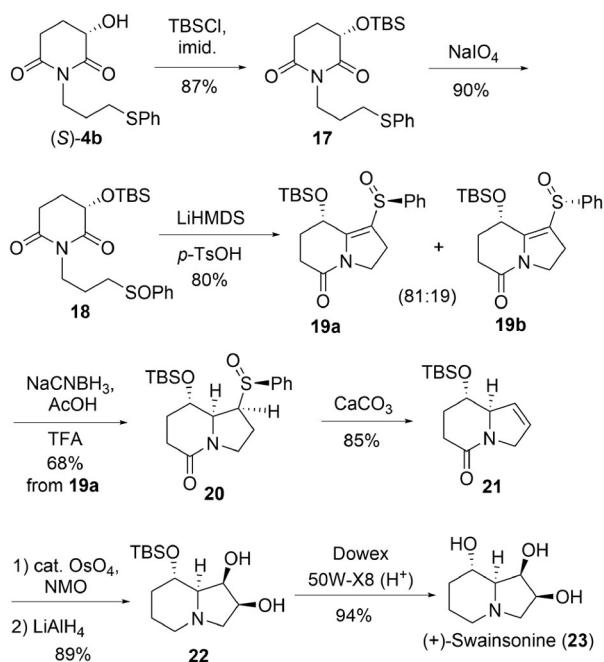
Scheme 2 The synthesis of (-)-awajanomycin (14), (+)-awajanomycin (15), and (+)-11-*epi*-awajanomycin (16) [27].

物9, 接着在NaH促进下与Davis氧杂吡丙啉10^[32]作用构建氧杂季碳中心, 所得化合物11经2步形成所需的 γ -内酯- δ -内酰胺核心结构, 最后通过RCM反应(环合[烯烃]换位反应)形成所需侧链得到(-)-awajanomycin (14). 2010年, 黄课题组进一步改进了合成策略^[33]. 他们选用手性合成砌块(R)-4a为起始原料, 沿用先前的汇聚策略, 历经13步反应实现了天然(+)-awajanomycin (15) (总产率3.8%)和(+)-11-*epi*-awajanomycin (16) (总产率3.6%)的对映选择性全合成. 值得一提的是, 此次合成还进一步确认了天然产物(+)-awajanomycin (15)的绝对构型为3*R*,5*R*,6*S*,8*S*,11*S*.

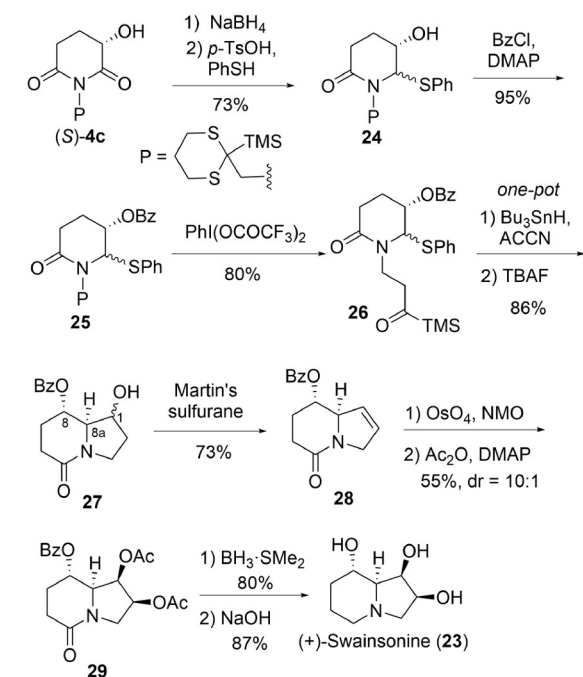
(-)-Swainsonine (苦豆毒素, *ent*-23)是一种多羟基吡咯里西啶生物碱, 1972年, Broquist课题组从真菌*Rhizoctonia leguminicola*中分离得到该化合物^[34], 此后, 该化合物也在豆科植物*Swainsona canescens*^[35]、真菌*Metarhizium anisopliae*^[36]等多种植物和真菌中被发现. Swainsonine表现出显著的选择性糖苷酶抑制活性, 并已作为癌症、人类免疫缺陷病毒(HIV)和免疫性

疾病治疗的候选药物进行测试. 研究表明, 这些化合物的生物活性与羟基取代基的立体化学密切相关. 天然的(-)-swainsonine (*ent*-23)是 α -D-甘露糖苷酶的有效抑制剂, 但对 α -L-鼠李糖苷酶无影响. 相反, 其对映异构体(+)-swainsonine (23)是纳吉糖苷酶(一种 α -L-鼠李糖苷酶)的有效抑制剂, 而对D-甘露糖苷酶的抑制作用很小或没有. 因此, swainsonine受到合成界的广泛关注. 2011年, Pohmakotr课题组利用手性合成砌块(S)-4b经8步24.5%的总产率完成了(+)-swainsonine的全合成(示意图3)^[37]. TBS保护的砌块17经NaIO₄氧化为亚砷18后, 在LiHMDS作用下发生分子内环化反应以80%的产率得到烯亚砷混合物19 (dr = 81:19); 主要异构体19a用NaCNBH₃还原双键后, 在CaCO₃存在下高温消除得到化合物21, 然后使用催化量OsO₄和*N*-甲基吗啉-*N*-氧化物(NMO)、LiAlH₄进行双键Upjohn双羟基化反应^[38]得到顺式产物22, 最后在酸性离子交换树脂作用下脱去TBS保护基得到(+)-swainsonine (23).

同一年, 蔡课题组利用手性合成砌块(S)-4c, 以分


 示意图 3 (+)-Swainsonine (23)的合成^[37]

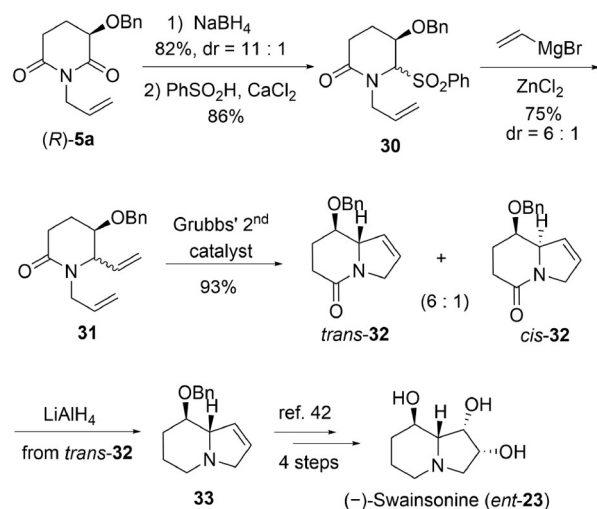
Scheme 3 The synthesis of (+)-swainsonine (23) [37].


 示意图 4 (+)-苦马豆素(23)的合成^[39]

Scheme 4 The synthesis of (+)-swainsonine (23) [39].

子内1,5-自由基环化为关键反应完成了(+)-swainsonine (23)的合成(示意图4)^[39]。戊二酰亚胺4c经3步转化为苯硫醚25; 接着经历PhI(OCOCF₃)₂促进的选择性缩硫酮水解反应得到乙酰硅烷26; 然后进行关键的“一瓶”2步自由基环化反应, 以86%产率和单一8,8a-反式选择性得到吡啶里西啶C-1差向异构体混合物27; 醇27在Martin硫化物^[40]作用下脱水形成双键后, 进行Upjohn双羟基化^[38]及羟基乙酰化反应, 以55%的产率得到化合物29 (dr = 10:1); 最后用硼烷还原内酰胺, 碱性条件下脱除羟基保护基得到目标产物(+)-swainsonine (23)。

2014年, 黄课题组报道了从O-苄基保护的手性合成砌块(R)-5a出发进行(-)-swainsonine (ent-23)的立体选择性形式合成路线(示意图5)^[41]。他们首先对(R)-5a进行区域和非对映选择性还原, 得氮杂半缩醛的非对映立体异构体混合物(dr = 11:1, 产率82%); 接着, 该混合物与苯亚磺酸和CaCl₂反应生成砜30, 为不可分离的非对映立体异构体混合物。后者与由乙烯基溴化镁和无水ZnCl₂的乙醚溶液现场生成的有机锌试剂反应, 以75%的产率得到6-乙烯基内酰胺31 (dr = 6:1的不可分离混合物), 其主要非对映体的立体化学暂定为反


 示意图 5 (-)-苦马豆素(ent-23)的形式合成^[41]

Scheme 5 The formal synthesis of (-)-swainsonine (ent-23) [41].

式, 后续转化为已知化合物cis-32和33证实了该结构。随后, 31经Grubbs第二代催化剂催化的RCM反应, 以93%的产率得到所需的不饱和吡啶里西啶trans-32和cis-32 (dr = 6:1)。最后, trans-32用LiAlH₄还原, 以89%的产率得到已知的不饱和(8R,8aS)-吡啶里西啶33。由

于**33**已被Pyne课题组经4步反应转化为(-)-swainsonine (*ent*-**23**)^[42], 因此, 黄课题组的这一工作构成了该生物碱的立体选择性形式合成。

(-)-FR901483 (**44**)是日本藤泽制药公司1996年从 *Cladobotryum* sp. No. 11231发酵液中分离得到一种潜在的免疫抑制剂^[43]。它具有一个不同寻常的桥联氮杂三环骨架, 含一个氮杂季碳中心及多个手性中心。其显著的生物活性和挑战性的结构引起了合成化学家的极大兴趣^[44]。2012年, 黄课题组开展了相关合成工作^[45]。他们先将苄基保护的手性合成砌块(*R*)-**5a**经2步还原为内酰胺**34** (示意图6), 接着利用所发展的Tf₂O/DTBMP (三氟甲磺酸酐/2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶)促进的“一瓶”法酰胺直接还原双烷基化方法构建手性氮杂季碳中心^[46], 以75%的产率得到关键中间体**35** (dr = 9:1); 化合物**35**在茚锂作用下脱去苄基, 再经Swern氧化和酸促进的分子内Aldol环化反应构建了所需的桥环结构后, 与乙二醇作用得到产物**37**。化合物**37**的羟基

用苄基保护后, 经Pd催化的*N*-去烯丙基化和丙烯酰胺化反应得到丙烯酰胺**38**; 接着使用Grubbs第二代催化剂在Ti(O*i*Pr)₄存在下进行RCM反应, 完成了氮杂三环核心结构**39**的构筑; 最后经7步官能团转化和核心结构的官能化反应得到化合物**43**。此前, Ciufolini课题组已将**43**经3步转化为(-)-FR901483 (**44**)^[47], 因此黄课题组的这一工作构成了(-)-FR901483 (**44**)的对映选择性形式合成。

吡啶[2,3-*a*]喹啉是许多高活性天然产物的核心骨架, Argade课题组利用黄发展的方法^[20,21]以吡啶氮上保护的色胺为胺源合成得到了手性合成砌块(*S*)-**4d**和(*S*)-**4e**。这两种砌块经羟基乙酰化、NaBH₄还原2步转化为氮杂半缩醛**45**, 然后在三氟乙酸(TFA)促进下进行分子内环化反应得到吡啶[2,3-*a*]喹啉-4-酮**46** (示意图7)。以**46**为关键的通用中间体完成了desbromoarbor-escidines A~C^[48]、(-)-desethyleburnamone、(-)-3-*epi*-tacamonine、(-)-vindeburnol (长春布醇)^[49,50]、

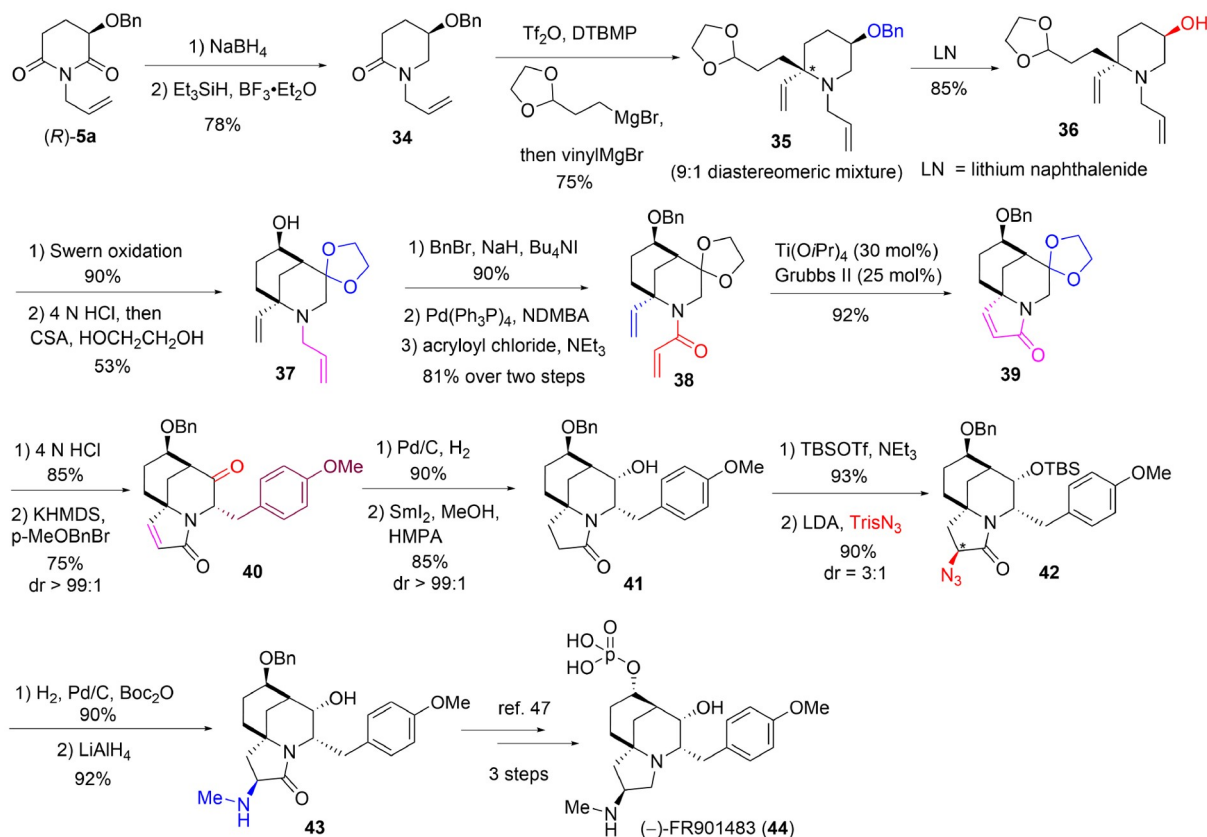
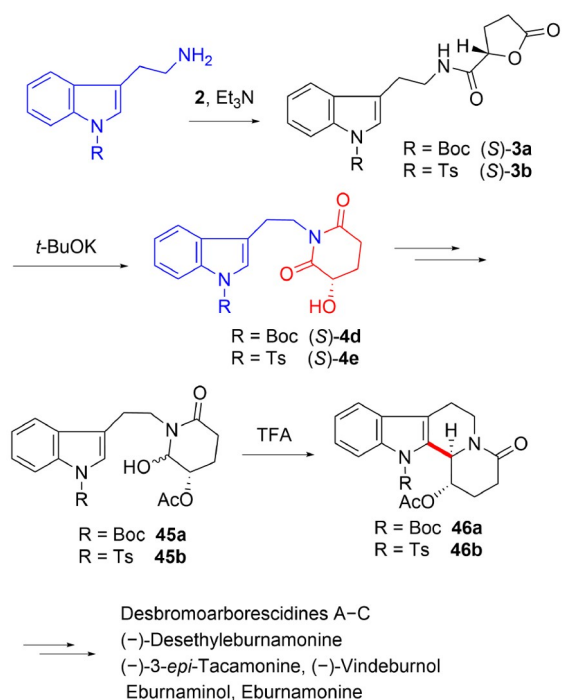
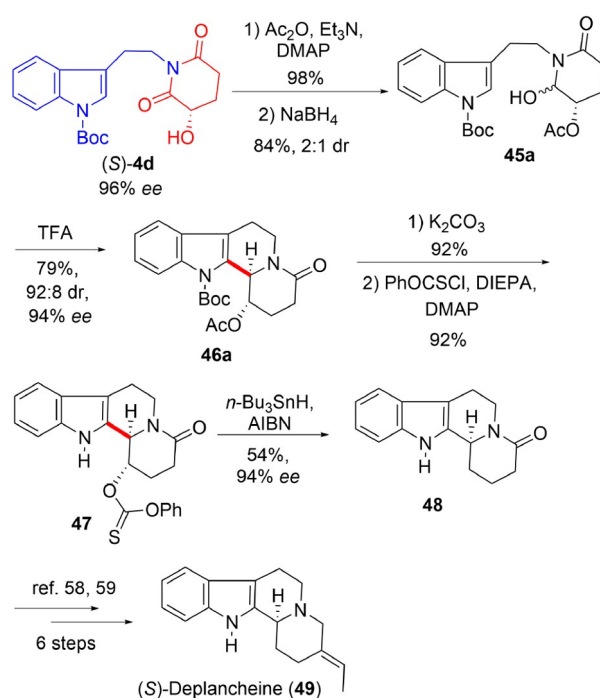


示意图 6 (网络版彩图) (-)-FR901483 (**44**)的形式合成^[45]

Scheme 6 (Color online) The formal synthesis of (-)-FR901483 (**44**)^[45].

示意图 7 (网络版彩图) 吲哚[2,3-*a*]喹啉-4-酮的合成

Scheme 7 (Color online) The synthesis of indolo [2,3-*a*]quinolizine-4-one.

示意图 8 (网络版彩图) (S)-Deplancheine (49)的形式合成^[48]

Scheme 8 (Color online) The formal synthesis of (S)-deplancheine (49) [48].

eburnamonine (象牙酮宁)及eburnaminol^[51]等吲哚[2,3-*a*]喹啉类生物碱的合成。

(S)-Deplancheine (49)和desbromoarborescines A~C (50, 57, 58)属于吲哚[2,3-*a*]喹啉类生物碱。1966年, Johns和Lamberton课题组率先从*Dracontomelum mangiferum*的叶子中分离得到(-)-desbromoarborescine A (50)^[52], 1993年, Pais课题组从海洋生物*Pseudodistoma arborescens*中分离出4种溴代生物碱arborescines A~D^[53]。desbromoarborescine A~C为其去溴类似物。Arborescines、desbromoarborescines对人类胃腺癌(AGS)、肺癌(SK-MES-1)、膀胱癌(J82)和白血病(HL-60)细胞都显示出明显的抗增殖活性。而(R)-deplancheine最初由Husson课题组于1980年从新喀里多尼亚植物*Alstonia deplanchei*中分离得到^[54], 之后在同地植物*Alstonia lanceolifera*^[55]、*Alstonia undulata*^[56]及南美树木*Aspidosperma maregravianum*^[57]中也有发现。2013年, Argade课题组利用手性合成砌块(S)-4d完成了(S)-deplancheine (49)的形式合成(示意图8)及desbromoarborescine A~C (50, 57, 58)的合成(示意图9)^[48]。具体过程为: 4d经羟基乙酰化、

NaBH_4 还原2步转化为氮杂半缩醛45a, 然后在三氟乙酸(TFA)促进下进行关键的分子内环化反应, 以79%的产率形成吲哚[2,3-*a*]喹啉酮核心结构46a (dr = 92:8)。化合物46a在 K_2CO_3 作用下得到脱除所有保护基后, 在二乙基异丙胺存在下和硫代氯甲酸苯酯作用得到黄原酸酯47。化合物47在 $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ /AIBN促进下发生Barton-McCombie去氧反应以54%的产率得到所需的通用中间体48。Allin及Pilli/Santos课题组已将48经6步转化为(S)-deplancheine (49)^[58,59], 因此这一工作构成了(S)-deplancheine (49)的形式合成。

而化合物48用 AlH_3 还原内酰胺就得到了(-)-desbromoarborescine A (50) (示意图9)。此外, 化合物48经历碱性条件下的内酰胺开环后, 与氯甲酸甲酯作用在哌啶氮上选择性地引入甲氧羰基(52), 这既是保护基也是所需的N-Me来源。所得产物52与重氮甲烷作用得到酯53, 再经二异丁基氢化铝(DIBAL)还原得到侧链多一个碳的醇54; 化合物54用戴斯-马丁高碘烷(Dess-Martin periodinane, DMP)氧化得到的是醛55和环化产物56的混合物; 这一混合物在氯仿中室温下搅拌18 h, 利用氯仿中的催化量HCl促进氮杂七元环的形

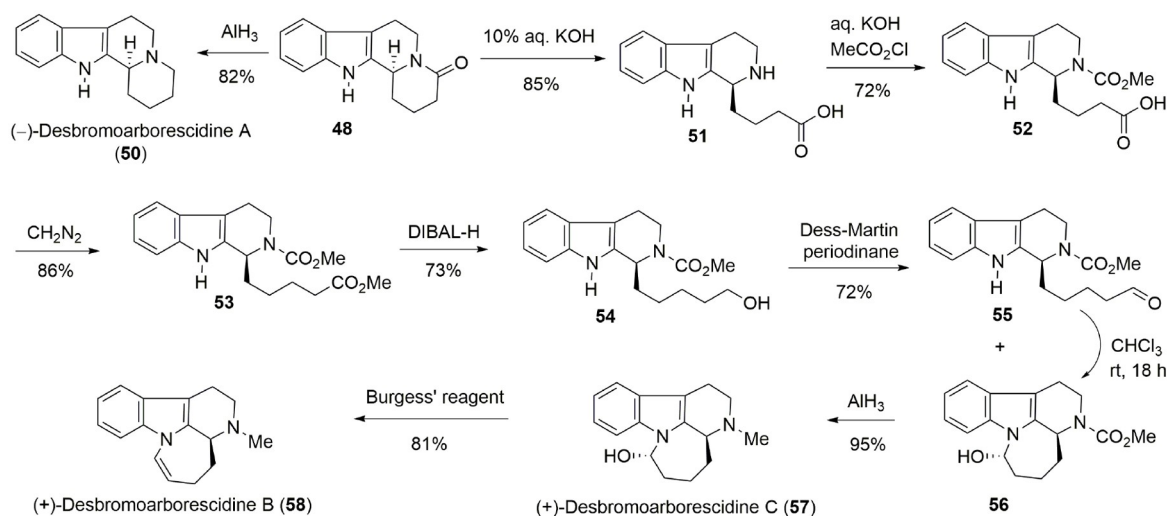


示意图 9 Desbromoarborescines A~C (50, 57, 58)的合成^[48]

Scheme 9 The synthesis of desbromoarborescines A~C (50, 57, 58) [48].

成, 以72%的产率得到56; 将化合物56中的N-CO₂Me用AlH₃还原为甲基就得到了(+)-desbromoarborescine C (57); 接着, 57在Burgess试剂(N-(三乙基胺磺酰)氨基甲酸甲酯)作用下消除即得到(+)-desbromoarborescine B (58)。

Eburnane类吲哚生物碱结构复杂多样、生物活性显著, 受到合成化学界的广泛关注^[60]。(-)-Eburnamnine (59)是从夹竹桃科植物*Hunteria eburnea*中分离得到的eburnane类吲哚生物碱, 可作为代谢调节的血管舒张药物和脯氨酸寡肽酶抑制剂。而且一些eburnamnine衍生物也具有类似的活性(图2), 如去20-乙基的*cis*异构体(-)-desethyleburnamnine (60)^[61]。将*trans*-desethyleburnamnine中的内酰胺还原为氮杂缩醛则得到具有扩张中枢血管和缓解重度抑郁活性的合成类似物(-)-vindeburnol (RU 24722) (61)。另一eburnane类生物碱eburnaminol (62)由Hadi/Nasir课题组于1991年从马来西亚夹竹桃科蕊木属树木*Kopsia larurensis*的茎和树皮中分离得到^[62]。Tacamonine (63)是eburnamnine (59)的区域异构体。1984年, van Beek课题组从具有解蛇毒功效的中非藤本植物*Tabernaemontana eglan-dulosa* Stapf中分离得到该化合物^[63]。

2016年, Argade课题组从手性合成砌块(S)-4e出发, 采用相同的策略完成了(-)-desethyleburnamnine (60) (示意图10)、(-)-3-*epi*-tacamonine (64)和(-)-14-*epi*-hydroxytacamonine (86) (示意图11)的立体选择性

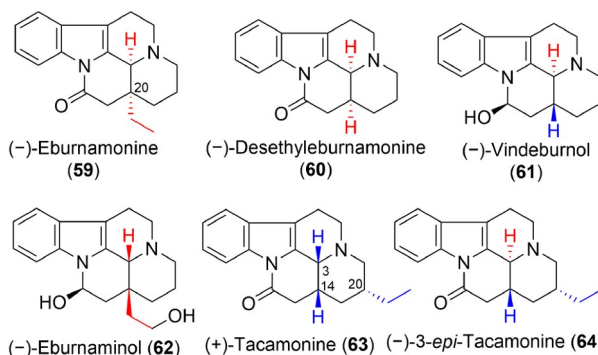


图 2 (网络版彩图) 具有生物活性的吲哚[2,3-*a*]喹啉生物碱(-)-象牙酮宁(59)、(-)-eburnaminol (62)、(+)-tacamonine (63)及其衍生物(-)-长春布醇(61)、(-)-3-*epi*-tacamonine (64)的结构

Figure 2 (Color online) The structures of bioactive indolo[2,3-*a*]quinolizine alkaloids (-)-eburnamnine (59), (-)-eburnaminol (62), (+)-tacamonine (63), and their derivatives (-)-vindeburnol (61), (-)-3-*epi*-tacamonine (64).

全合成及(-)-vindeburnol (61)的形式合成(示意图10)^[49]。手性合成砌块4e经相同的3步反应(示意图8)转化为吲哚[2,3-*a*]喹啉-4-酮46b。化合物46b的内酰胺用AlH₃还原为氨基醇66后, 再经DMP氧化羟基得到酮67; 然后和乙酸甲酯的烯醇锂盐进行酯-羟醛反应以77%的产率得到单一的羟基和邻位次甲基氢处于反式的产物68。化合物68在Burgess试剂作用下发生环外消除, 再进行PtO₂催化氢化, 以2:5的比例得到顺式产物70和反式产物71。化合物70在镁、甲醇和苯(作为共溶

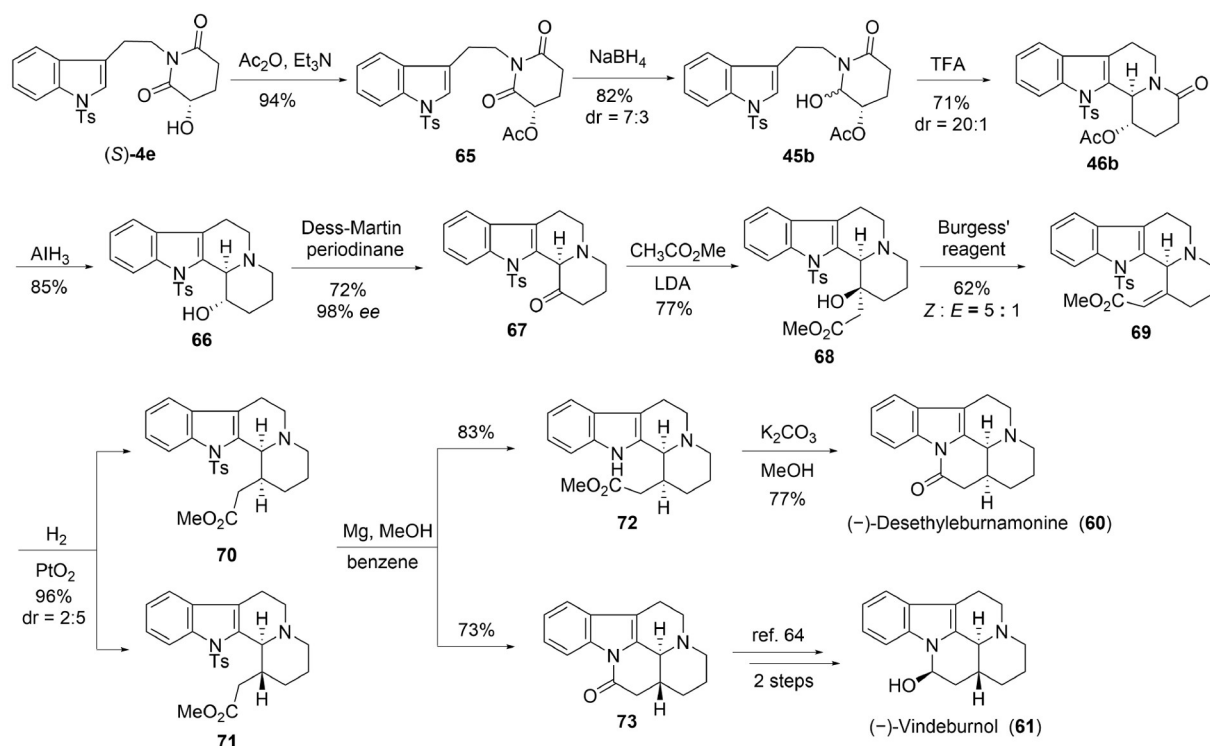


示意图 10 (-)-Desethylburnamone (60)的不对称合成及(-)-长春布醇(61)的形式合成^[49]

Scheme 10 The asymmetric synthesis of (-)-desethylburnamone (60) and the formal synthesis of (-)-vindeburnol (61) [49].

剂, 甲醇:苯 = 1:1)存在下反应作用下得到脱Ts保护基产物72; 反式产物71在相同条件下则直接得到环化产物73, 这是已知的(-)-vindeburnol合成前体^[64]. 化合物72在K₂CO₃促进下进行分子内环化得到所需的(-)-desethylburnamone (60).

化合物46b还是合成(-)-3-*epi*-tacamonine (64)和(-)-14-*epi*-hydroxytacamonine (86)的通用中间体(示意图11). 46b的羟基保护基经2步由乙酰基换为大位阻的特戊酰基(piv)后, 与NaHDMS作用形成烯醇钠盐, 该烯醇钠盐与乙醛在DMPU存在下反应, 得到β-羟基内酰胺混合物, 此混合物经DCC/CuCl诱导的顺式消除反应, 以79%产率得到可分离的共轭内酰胺的混合物75 (Z:E = 1:2), 这两个异构体分别是合成(-)-3-*epi*-tacamonine (64)和(-)-14-*epi*-hydroxytacamonine (86)的关键中间体. 其中, 次要的Z式异构体经催化氢化定量得到76 (dr = 9:1). 76经铝烷介导的脱特戊酰基和内酰胺羰基还原, 再经四丙基高钨酸铵/N-甲基吗啉氧化物(tetrapropylammonium perruthenate/4-methylmorpholine N-oxide, TPAP/NMO)氧化两步得到酮78. 然后, 经历与

上述从酮67开始制备(-)-vindeburnol合成前体73基本相同的4步反应(示意图10), 即LDA促进的立体选择性酯-羟醛反应, Burgess试剂介导的环外消除, Mg/MeOH/苯作用下的脱保护环化反应, 以及PtO₂催化氢化反应, 就得到了(-)-3-*epi*-tacamonine (64). 另外, 从主要的E式异构体E-75出发, 经历相同的5步反应则是得到另一合成类似物(-)-14-*epi*-hydroxytacamonine (86).

2017年, Argade课题组从外消旋的合成砌块4e出发, 再次运用上述策略完成了生物碱(±)-eburnamone (59) (示意图12)、(±)-eburnaminol (62)及其合成类似物(±)-isovindeburnol (101) (示意图13)的形式合成^[51]. 首先将乙酰基保护的外消旋合成砌块65经他们发展的5步反应以38%的产率得到中间体87^[49,50]. 化合物87在Mg/MeOH/苯体系中反应, 以89%产率得到可分离的脱Ts串联环化产物(±)-88和未环化产物(±)-89的混合物[88:89 = 1:9]. 主要产物89与SOCl₂/吡啶反应得到环状硫代亚胺酸酯(±)-90, 接着在DBU促进下立体选择性地生成E式环外消除产物91. 化合物91与Lawesson试

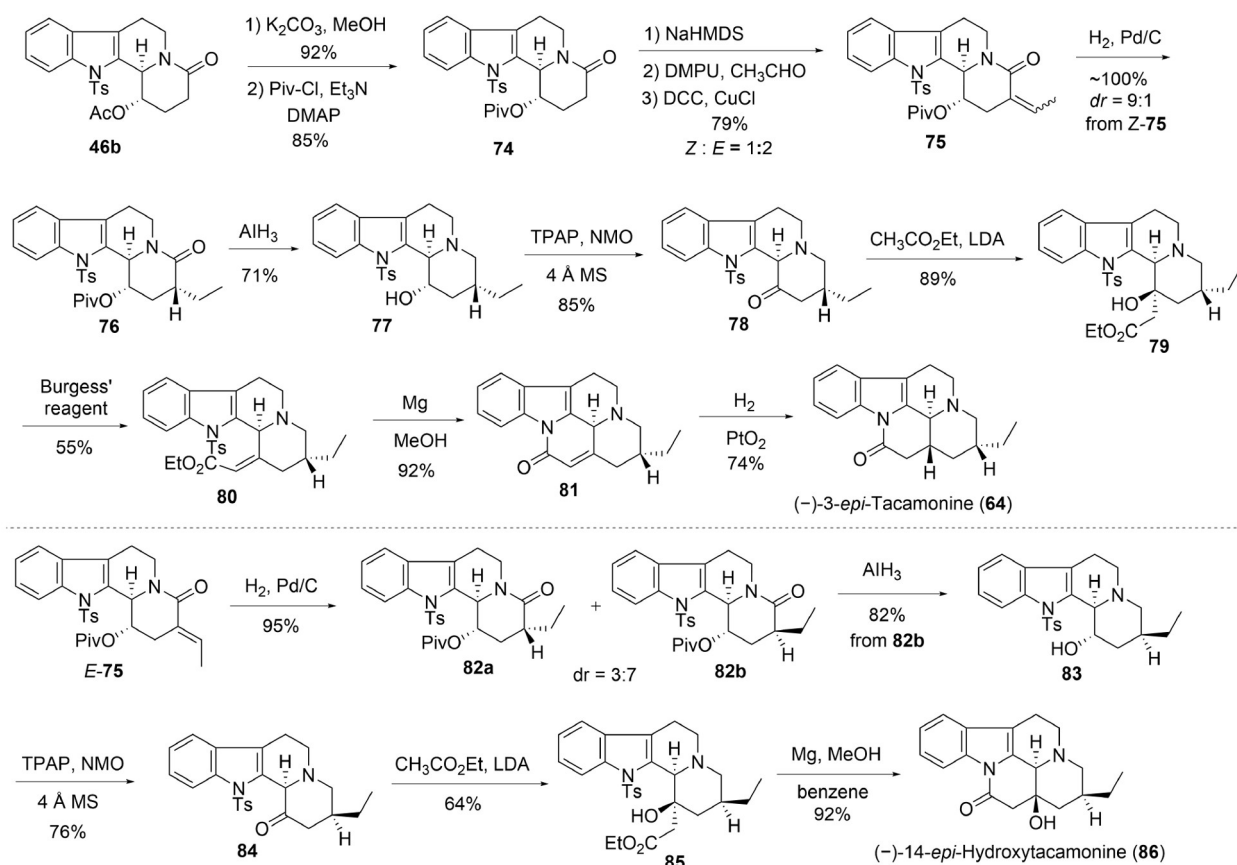


示意图 11 (-)-3-*epi*-Tacamonine (64)和(-)-14-*epi*-hydroxytacamonine (86)的对映选择性合成^[49]

Scheme 11 The enantioselective synthesis of (-)-3-*epi*-tacamonine (64) and (-)-14-*epi*-hydroxytacamonine (86) [49].

剂反应得到硫代内酰胺后,用Raney镍介导脱硫得到内酰胺还原产物**92**。化合物**92**是Ghosh课题组已报道的合成前体,再通过已知的一步CuCl催化的格氏加成反应,即转化得到所期望的(±)-eburnamonine (**59**)^[65]。另外,Westwood课题组^[66]已将(±)-eburnamonine (**59**)经2步反应转化为分离至中国藤本植物*Melodinus henryi*的生物碱(±)-melohenine B (**93**)^[67](示意图12)。

叔醇**87**也是合成(±)-eburnaminol (**62**)的中间体,其在亚硫酸氯诱导下脱水,选择性生成热力学更稳定的*E*式 α,β -不饱和酯**94**,再经PtO₂催化氢化,最终以98%的产率立体选择性地得到产物**95**。化合物**95**用铝烷还原内酰胺和酯为氨基醇后,于Mg/MeOH/苯体系中反应脱去对甲苯磺酰基得到产物**96**。然后对**96**的羟基进行选择乙酰化,再经Fujii氧化脱氢(Hg(OAc)₂/EDTA·2Na·2H₂O氧化脱氢; EDTA: 乙二胺四乙酸, ethylene diamine tetraacetic acid)^[68]得到烯胺**97**。Karvinen课

题组已通过烯胺烷基化、还原分子内环化三步反应将**98**转化为(±)-eburnaminol (**62**)^[69](示意图13),因此该工作构成了(±)-eburnaminol (**62**)的形式合成。而(±)-eburnaminol (**62**)再经一步分子内脱水环化反应^[69]还可得到(±)-larutensine (**99**),这是和eburnaminol (**61**)同时从*Kopsia larurensis*中分离得到的另一eburnane类生物碱^[62]。另外,中间体**95**先在Mg/MeOH/苯体系中反应则得到脱Ts串联环化的产物**100**,然后用铝烷还原形成动力学控制产物(±)-isovindeburnol (**101**)。化合物**101**经已知的酸催化的偕氨基醇差向异构化反应^[64],就可以得到热力学更稳定的(±)-vindeburnol (**61**)。

(+)-Julifloridine (**104**)是从*Prosopis juliflora* DC (牧豆树)中分离出的一种生物碱^[70],具有神经毒性^[71]、抗疟^[72]和抗菌^[73]等活性。所含的2-甲基-3-羟基哌啶结构单元在其他哌啶生物碱中也有发现^[74],其中某些生物碱显示出损伤DNA活性^[75]。在该类生物碱的

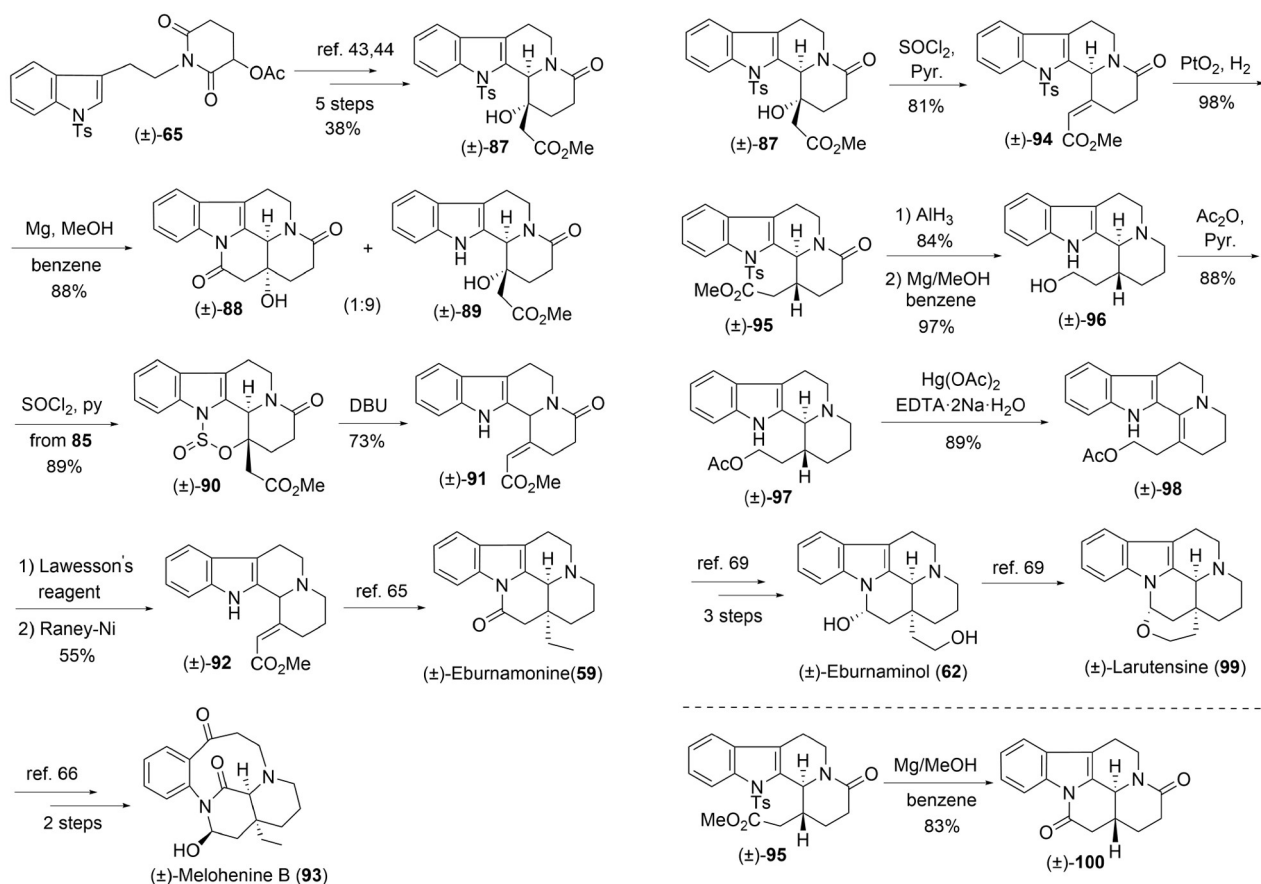


示意图 12 (±)-Eburnamonine (59)的形式合成^[51]

Scheme 12 The formal synthesis of (±)-eburnamonine (59) [51].

合成研究中, 针对julifloridine (104)的合成研究相对较少, 仅有两篇对映选择性合成^[76,77]、一篇其对映体的对映选择性合成^[78]以及一篇外消旋体合成^[79]的报道。2020年, 黄课题组以手性合成砌块(R)-5f为起始原料, 经4步反应, 以25%的总产率实现了(+)-julifloridine (104)的高效合成(示意图14)^[80]。首先利用他们发展酰亚胺的高区域、顺式立体选择性还原烷基化方法^[81], 即先进行甲基格氏试剂加成, 再用BF₃·Et₂O介导的Zn(BH₄)₂还原, 以两步60%的产率得到了5-苄氧基-6-甲基哌啶酮102 (dr = 88:12)。主要异构体cis-102通过他们发展的酰胺的Ir/Cu [IrCl(CO)(PPh₃)₂/CuBr]双金属催化还原烷基化方法^[80], 以64%的产率转化为反式产物103 (dr = 5:1)。哌啶103在酸性条件下经Pearlman催化剂[Pd(OH)₂/C]催化氢化/氢解, 一步脱去3个苄基并还原炔键, 以高产率(90%)直接形成(+)-julifloridine (104)。

5-羟基-2-哌啶酮是肽类核苷抗生素链丝菌素

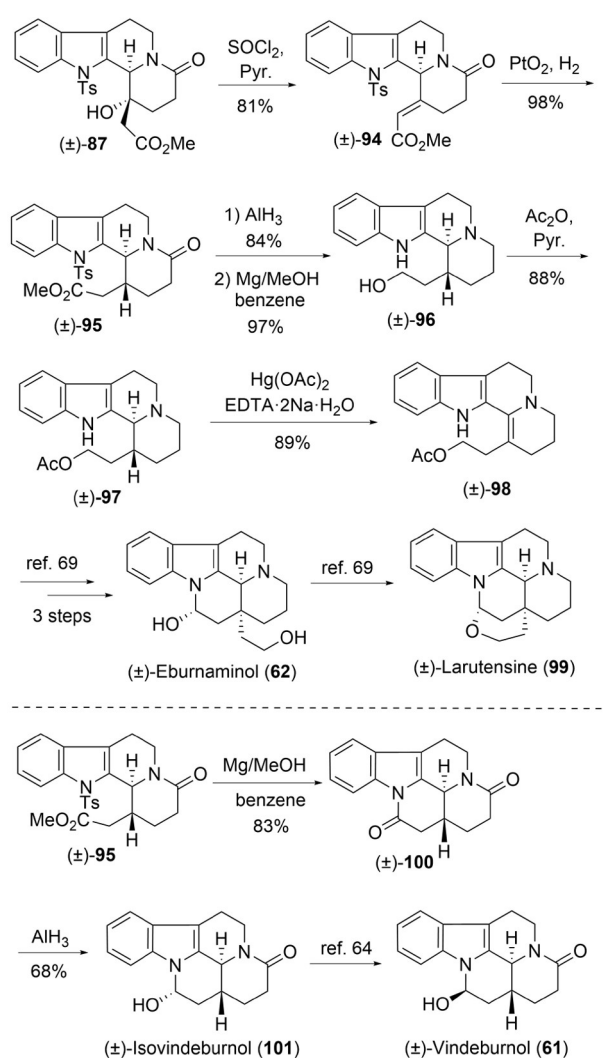


示意图 13 (±)-Eburnaminol (62)和(±)-长春布醇(61)的形式合成^[51]

Scheme 13 The formal synthesis of (±)-eburnaminol (62) and (±)-vindeburnol (61) [51].

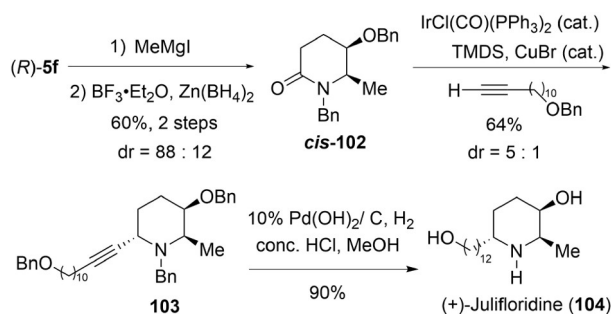


示意图 14 (+)-Julifloridine (101)的高效合成^[80]

Scheme 14 The concise synthesis of (+)-julifloridine (101) [80].

(streptothricin)的特征结构单元, 也可被转化为具有抗焦虑和镇静活性的5-氨基-4-羟基戊酸. 并且其多种保护形式的衍生物是免疫抑制剂托法替尼(Tofacitinib)^[82]、(-)-FR901483^[45]、xestocyclamine A^[83]、fasicularin^[84]、(-)-deoxoprosopphylline、(+)-*cis*-195A^[85]等众多药物和生物碱的关键合成中间体. 此前, 黄课题组在(-)-FR901483 (**34**)的合成中以D-谷氨酸为原料, 需经4步合成手性合成砌块(*R*)-**5a** (示意图1), 再经NaBH₄、Et₃SiH/BF₃·Et₂O两步还原(示意图6), 总计6步转化为5-苄氧基-2-哌啶酮**34**. 为提高合成效率, 2016年他们将D-谷氨酸经两步反应转化为酰胺内酯(*R*)-**3c**, 然后利用所发展的酰胺选择性还原方法^[86], 即三氟甲磺酐(Tf₂O)活化酰胺结合B(C₆F₅)₃催化的1,1,3,3-四甲基二硅氧烷(1,1,3,3-tetramethyldisiloxane, TDMS)氢硅化反应, 以63%的产率将(*R*)-**3c**还原为氨基内酯**105a**, 接着, **105a**在NaH促进下扩环生成了羟基内酰胺**106a**, **106a**再与BnBr原位反应, 以91%产率“一瓶”得到内酰胺**34** (示意图15), 从而将合成步骤数减至4步^[86]. 当以L-谷氨酸为原料, 苄胺为胺源, 经历相同的4步反应则可得到5-苄氧基-2-哌啶酮(*S*)-**107**. 接着, 运用他们发展的酰胺“一瓶”法还原烷基化方法^[87], 以76%的产率得到化合物**108**及其非对映立体异构体(dr = 13:1). **108**经催化氢解以97%的产率得到毒芹生物碱(-)-*epi*-假羟基毒芹碱盐酸盐((-)-*epi*-pseudoconhydrine·HCl) (**109**)^[88]. 由此, 从已知的酰胺内酯(*S*)-**3d**出发, 通过四步反应以43%的总产率实现了(-)-*epi*-pseudoconhydrine·HCl的高效合成.

1980年, Hootelé课题组从景天属植物*Sedum acre*中分离得到具有5个手性中心和特征的3-羟基哌啶骨架的生物碱(-)-sedacryptine^[89]. 目前有4个课题组实现了(-)-sedacryptine的不对称全合成^[90-93]. 最近, 黄课题组以手性合成砌块(*S*)-**4g**为原料, 利用分子内Wittig反应和他们发展的基于酰胺活化的脑文格类(Knoevenagel-type)缩合反应^[94,95]完成了这个生物碱的形式合成(示意图16)^[18]. 化合物**4g**先和溴乙酰氯反应形成3-溴乙酰氧基酰亚胺**110**. 随后, 酰亚胺**110**与三苯基膦作用生成磷盐, 再在三乙胺促进下进行分子内Wittig反应, 以78%的产率得到环化产物**111**. 共轭内酯**111**进行铑催化的高压(40 atm (1 atm = 1.01 × 10⁵ Pa))氢化反应, 得到单一顺式构型的双键还原产物**112**. 接着, 内酰胺内酯**112**在Tf₂O/DTBMP作用下活化酰胺羰基, 与由

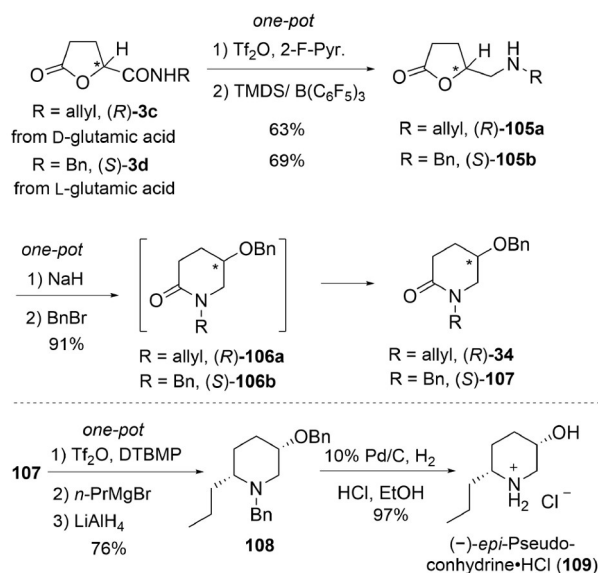


示意图 15 合成砌块5-羟基-2-哌啶酮和生物碱(-)-*epi*-假羟基毒芹碱盐酸盐(**109**)的合成^[86]

Scheme 15 The synthesis of building blocks 5-hydroxypiperidin-2-ones and (-)-*epi*-pseudoconhydrine·HCl (**109**) [86].

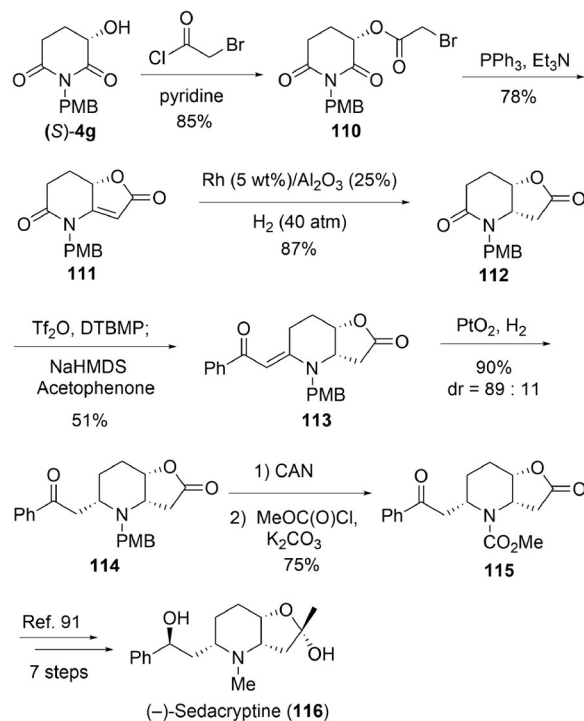


示意图 16 (-)-Sedacryptine (**116**)的形式合成^[18]

Scheme 16 The formal synthesis of (-)-sedacryptine (**116**) [18].

NaHMDS和苯乙酮新鲜制备的烯醇负离子发生脑文格类反应, 以51%的产率得到 α,β 不饱和酮**113**, 再进行

PtO₂催化氢化得到以顺式构型为主的双键还原产物**114** (*cis:trans* = 89:11). 主要异构体化合物**114**经硝酸铈铵(CAN)氧化脱除PMB保护基后, 酰化得到酰胺内酯**115**. 由于Wee课题组已将化合物**115**经7步转化为(-)-sedacryptine (**116**)^[91], 所以该工作实现了(-)-sedacryptine的形式不对称合成. 结合Wee的后续转化, 也构成了生物碱最短的合成路线之一.

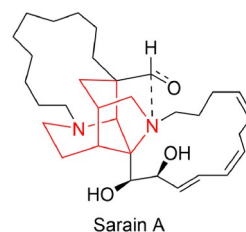


图3 (网络版彩图) (+)-Sarain A的结构

Figure 3 (Color online) Structure of (+)-sarain A.

3 在构筑复杂天然产物核心骨架中的应用

海洋天然产物Sarain A是Cimino课题组1986年从意大利那不勒斯湾采集的海绵Reniera sarai中分离得到的多环复杂生物碱^[96](图3), 其结构三年后由单晶X-射线衍射结构确定^[97]. Sarain A包含七个手性中心, 其中包含五个连续的手性中心, 且存在一个季碳. 其具有一个独特的连接着两个(13元 + 14元)大环侧链的二氮杂三环核心结构, 其中14元大环带有邻二醇和间隔三烯结构单元. 除结构复杂外, Sarain A还表现出一定的抗肿瘤、抗菌和杀虫活性^[98], 这使其成为一个具有吸引力的合成目标.

2010年, 黄课题组报道了从手性合成砌块(*R*)-**4a**出发构建关键的二氮杂三环核心结构的方法(示意图

17)^[99]. 砌块(*R*)-**4a**的羟基用苄基保护后, 然后用NaBH₄还原, 得到可分离的氮杂半缩醛区域异构体混合物**117a**和**117b**. 在NaH存在下主要异构体**117a**与磷酸酯**118**进行叶立德反应, 以83%的产率生成非对映异构的甲基酮混合物**119** (*trans:cis* = 76:24). 主要产物*trans*-**119**在三氟甲磺酸三甲基硅酯(TMSOTf)存在下与乙二醇二硅醚进行缩酮化反应, 所得缩酮**120**用二异丙基氨基锂(LDA)和PhSeBr处理, 接着用过氧化氢氧化生成 α -苯基硒化物中间体, 最后原位消除硒氧化物得到 α , β -不饱和内酰胺**121**. 用50%三氟乙酸水溶液脱去缩酮保护后, 在NaH促进下发生分子内Michael加成反应, 以84%的产率得到环化产物**123a**及其非对映异构体**123b** (*dr* = 32:68). 次要异构体**123a**在Boc₂O存在下进

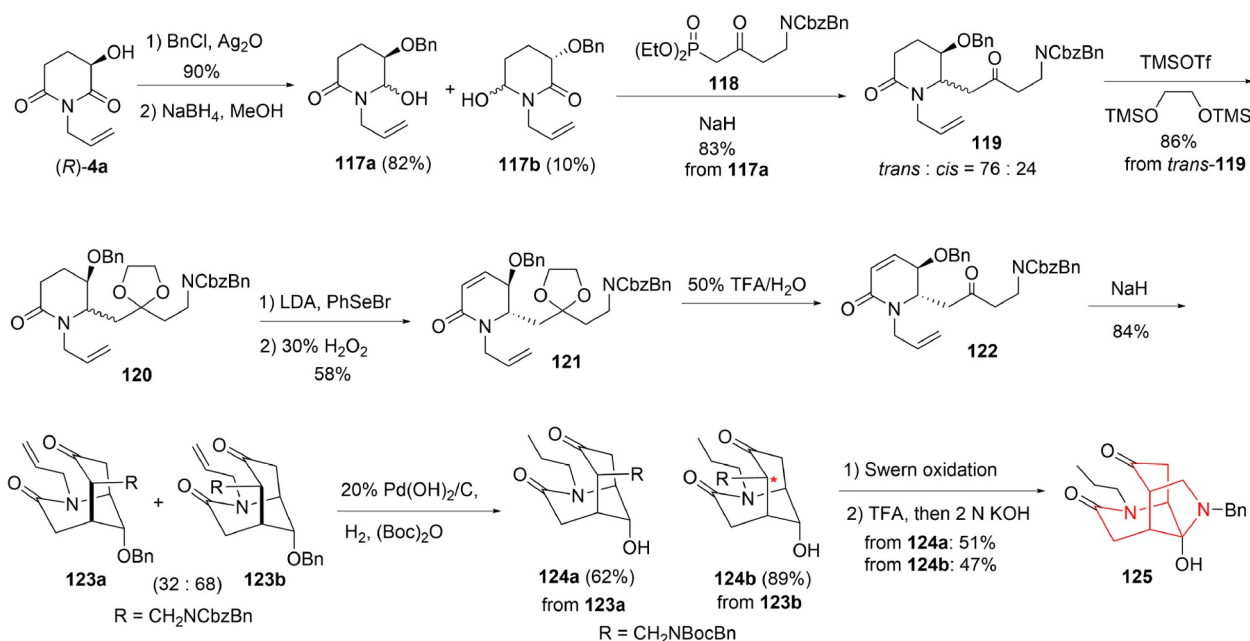


示意图 17 (网络版彩图) Sarain A的氮杂三环核心结构构建^[99]

Scheme 17 (Color online) The construction of the diazatriene core of sarain A [99].

行 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 催化氢解得到产物**124a**。醇**124a**经Swern氧化得到酮, 然后用三氟乙酸脱去Boc基团, 再用2 N KOH处理, 以51%的产率得到二氮杂三环核心结构**125**。考虑到酮羰基 α 碳在碱性条件下易发生差向异构化, 他们又将主要异构体**123b**在 Boc_2O 存在下进行 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 催化氢解得到的醇**124b**, 经类似的Swern氧化、三氟乙酸脱Boc和氢氧化钾处理, 也以47%产率得到二氮杂三环核心结构**125**, 有效提高了合成效率。

百部科植物在东亚地区广泛分布, 具有止咳、驱虫等功效, 作为中国传统药用植物, 已有数千年的使用历史。人们已从中分离出许多具有生物活性的百部类生物碱, 其主要特征为含有吡咯并[1,2-*a*]吡啶庚因($n = 0$, pyrrolo[1,2-*a*]azepine)或吡啶并[1,2-*a*]吡啶庚因($n = 1$, pyrido[1,2-*a*]azepine)核心结构(图4), 这两种核心结构的存在决定了该类生物碱的基本化学性质和反应活性, 是其分类的重要依据^[100]。Stemocurtisine (**126**)是Pyne课题组于2003年从生长在泰国南部地区的百部科植物*Stemona curtisii* Hook. f.的根提取物中分离得到的第一个含有吡啶并[1,2-*a*]吡啶庚因核心结构的百部生物碱^[101]。

2021年, Dau以手性合成砌块(*S*)-**4h**为关键中间体构建了百部生物碱stemocurtisine (**126**)的A-B双环结构, 即吡啶并[1,2-*a*]吡啶庚因核心结构(示意图18)^[102]。他利用黄发展的方法^[20,21]从L-谷氨酸出发, 以 NH_3 为胺源, 经3步反应得到酰胺(*S*)-**3e**; 然后在叔丁醇钾作用下与5-溴戊-1-烯反应, 得到氮烷基化的产物(*S*)-**3f** (62%) and 所需的手性合成砌块(*S*)-**4h** (23%)。而酰胺**3f**在叔丁醇钾作用下也可以91%的产率转化为酰亚胺(*S*)-**4h**。酰亚胺用 NaBH_4 还原为氮杂半缩醛**127**, 然后在 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 促进下与 β -苯乙烯基硼酸(0.55 equiv.)、 β -苯乙烯基三氟硼酸钾(0.55 equiv.)进行Borono-Mannich反应^[103], 以79%的产率高顺式立体选择性地于N- α 碳上引入*E*式苯乙烯基($\text{dr} = 98:2$)。有趣的是, 当仅使用硼酸进行反应会导致低产率; 而仅用氟硼酸钾则会降低反应的非对映选择性($\text{dr} = 92:8$)。所得产物**128**在Grubbs第二代催化剂催化下进行RCM反应形成所需的氮杂七元环。所得双环化合物**129**与酰氯**130**反应以50%的产率得到酯**131**, 同时回收36%的原料。化合物**131**与*m*-CPBA进行双键环氧化反应得到stemocurtisine (**126**)的A-B双环结构**132**, 产率48%, 同时回收30%的原料**131**。他们也尝试进行碱触发的化合物**132**的分子内

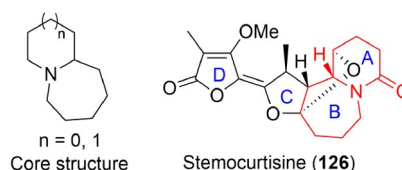


图4 (网络版彩图) 百部生物碱的核心结构及stemocurtisine (**126**)的结构

Figure 4 (Color online) The core structure of stemona alkaloids and the structure of stemocurtisine (**126**).

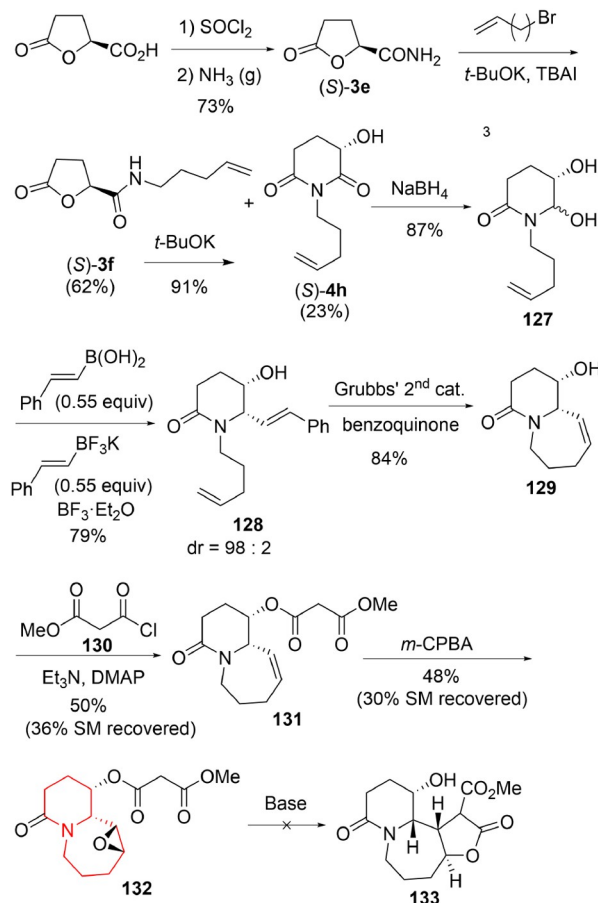


示意图18 (网络版彩图) Stemocurtisine (**126**)的A-B双环结构构建^[102]

Scheme 18 (Color online) The construction of A-B bicyclic ring structure of stemocurtisine (**126**)^[102].

环氧开环串联重排反应来构建stemocurtisine的A-B-C三环核心结构**133**, 但没有成功。

4 在有机反应和构建新颖结构单元中的应用

精准合成各类结构单元, 不仅为构建复杂天然产

物、药物分子等提供了不可或缺的基础模块, 而且为设计和优化药物分子结构创造了丰富的可能性, 是提高药物研发效率与成功率的重要途径。因此, 探索新的合成方法与策略, 以高效、高选择性地合成特定结构单元和片段, 始终是有机合成领域的重要研究内容。作为多用途的手性合成砌块, (S)-3-羟基戊二酰亚胺**4**在构建合成有用的结构单元方面也有着广泛应用。N-酰亚胺鎓是碳碳键和碳杂键形成反应中的关键中间体。自2008年起, Pyne课题组针对手性合成砌块**4**衍生的N-酰亚胺鎓的反应性展开了系统研究^[103~108], 并以此为关键中间体构建了5-羟基-6-N-酰胺基哌啶^[109]、螺三环^[110,111]、桥氮杂三环^[112]等新颖的结构单元。

5-羟基-6-N-酰胺基哌啶结构存在于多种具有生物活性的天然及合成产物中, 如具有神经氨酸酶和 β -葡萄糖醛酸酶抑制活性的天然胺糖唾液酸酶抑制剂B (siastatin B)^[113], 及其相关的表现出抗肿瘤细胞转移活性和抑制肿瘤细胞的肝素酶^[114]、N-乙酰己糖苷酶^[115]、流感病毒神经氨酸酶^[116]等多种酶活性的2-乙酰胺基哌啶衍生物。2008年, 他们从手性砌块(S)-**4g**出发构建了5-羟基-6-N-酰胺基哌啶结构单元(示意图19)^[109]。首先将**4g**还原为氮杂半缩醛**134**^[20,21], 然后**134**在 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 作用下生成活性中间体酰亚胺鎓**135**, 再与腈进行Ritter反应, 以中等到优秀的产率高顺式选择性地得到了噁唑啉**137**, 但使用亲核性较弱的4-硝基苯甲腈时, 仅回收得到起始的氮杂半缩醛**134**。高顺式选择性可能是由于腈与酰亚胺鎓**135**间的Ritter反应是可逆的, 形成的是顺、反式Ritter中间体 cis-136 和 trans-136 的混合物; 由于 cis-136 中4位羟基和5位亚胺鎓处于顺式, 所以更容易环化得到顺式噁唑啉**137**。化合物**137a**和**137b**经酸水解得到相应的5,6顺式的6-酰胺基-5-哌啶醇**138a**、**138b**; 对芳基取代衍生物**138c**、**138d**在室温下进行类似的酸水解反应只能回收起始原料, 更剧烈的条件(50℃)则会产生复杂的混合物。有趣的是, 旋光检测表明噁唑啉**137a~137d**和2-酰胺基哌啶**138a**、**138b**都是外消旋化合物, **138b**的Mosher酯的核磁共振(^1H NMR)分析进一步证实了这一点。这可能是由于氮杂半缩醛**134**易开环形成相应的邻羟基醛**139**^[81], 然后通过羟基醛结构的 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 催化醇化过程导致了外消旋化, 再重新环化, 形成外消旋的酰亚胺鎓**135**后发生Ritter反应。

2012年, Pyne课题组以3-呋喃丙胺为胺源制备了

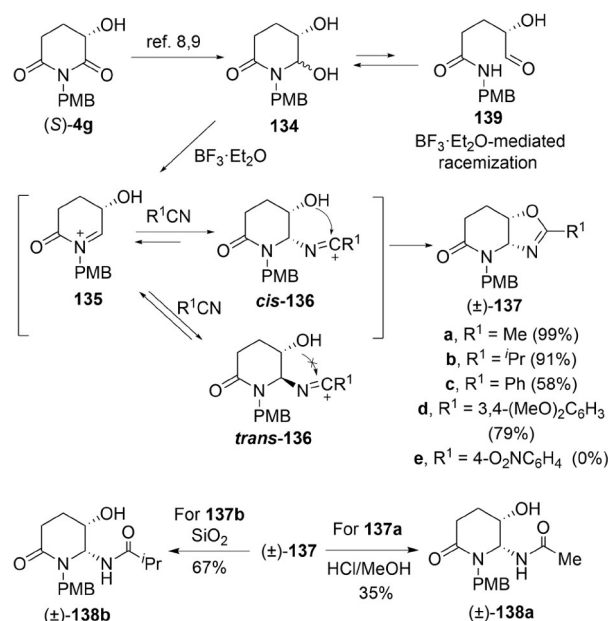
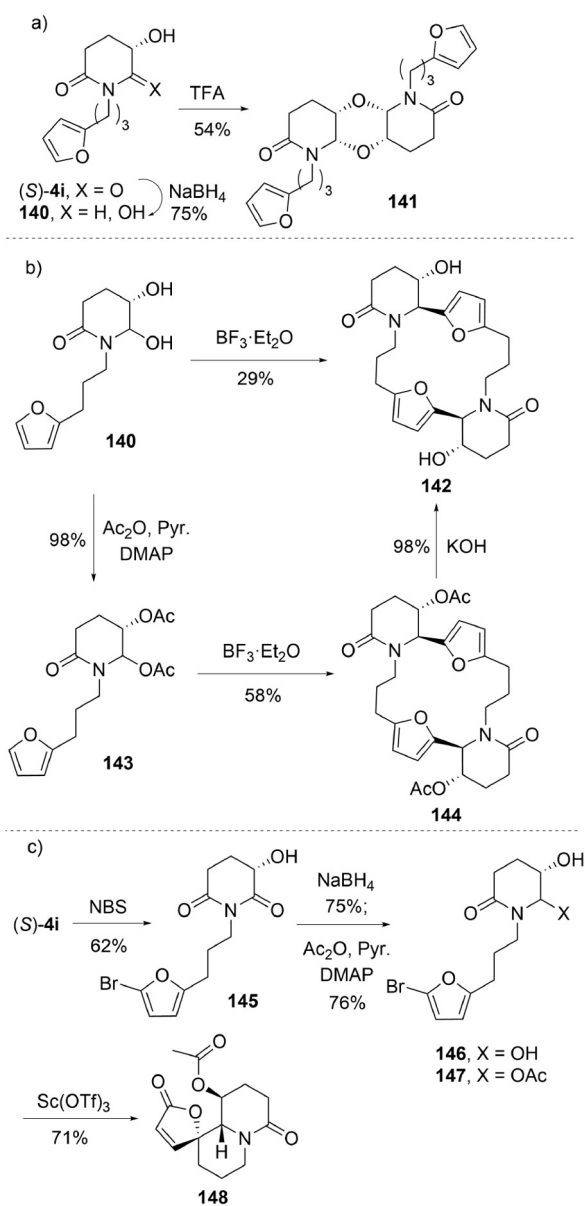


示意图 19 5-羟基-6-N-酰胺基哌啶结构的构建^[109]

Scheme 19 The construction of 5-hydroxy-6-N-acylaminopiperidine moiety ^[109].

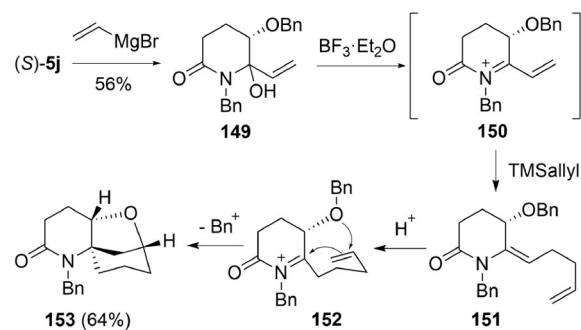
手性合成砌块(S)-**4i**, 并以此为关键中间体, 通过呋喃和酰亚胺鎓间的反应对螺丁烯内酯结构的构建进行了探索(示意图20)^[110]。化合物**4i**经 NaBH_4 区域选择性还原为氮杂半缩醛**140**, 这个酰亚胺鎓前体在三氟乙酸(TFA)作用下, 没有得到预期的分子内环化产物, 而是发生了二聚反应, 以54%的产率得到了构型单一的三环化合物**141** (示意图20a)。有趣的是, 化合物**140**在 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 作用下得到的是分子间呋喃和酰亚胺鎓加成产物**142**, 但产率仅29%; 将**140**转化为二乙酸酯**143**, 在相同条件下形成大环化合物**144**, 最后在KOH作用下脱去乙酰基, 则可以以3步56%总产率得到**142** (示意图20b)。为了避免有利的分子间反应并促进分子内环化反应, 他们将潜在的亲核反应位点, 即哌啶酮环上的C5-羟基和呋喃环上的C5位, 分别用乙酰基保护和用溴原子堵位。选用溴原子是因为其为弱吸电子基团, 不会大幅降低呋喃在环化反应中的亲核性(示意图20c)。具体操作是将砌块**4i**与N-溴代琥珀酰亚胺(N-bromosuccinimide, NBS)反应得到相应的溴代呋喃**145**; 随后使用 NaBH_4 对**145**进行区域选择性还原, 生成二醇**146**; 再经乙酰基团保护得到**147**。**147**与TFA反应, 可以以54%的产率得到单一构型的螺丁烯酸内酯**148**, 且未发现呋喃环C3位环化的产物; 而在 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 存在条

示意图 20 螺丁烯酸内酯结构的构建^[110]

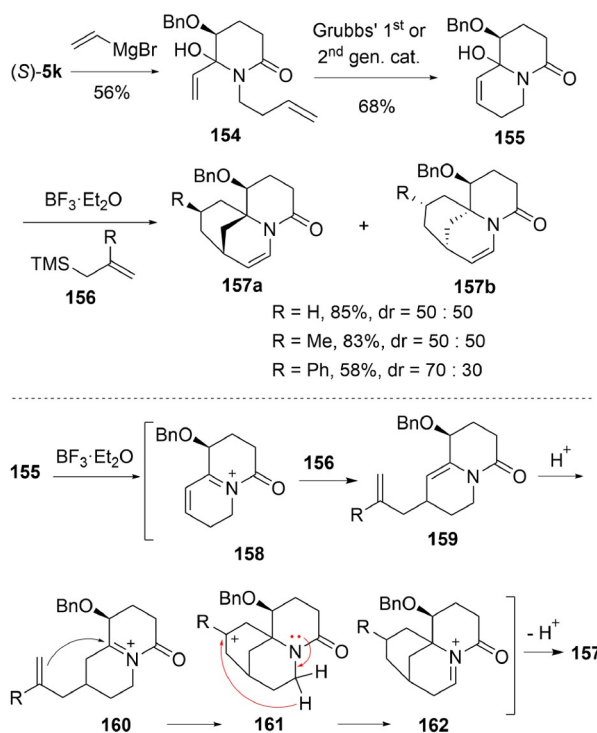
Scheme 20 The construction of spirocyclic butenolide moiety [110].

件下进行该反应, 产率可提高至71%. 值得一提的是, 当呋喃环上的C5位取代基换为PhS或PhSO₂时, TFA作用条件下没有得到任何环化产物.

2013年, Pyne课题组又通过烯丙基三甲基硅烷对 α,β -不饱和酰亚胺鎓间的连续1,4-和1,2-加成反应, 快速构建了新颖的螺三环结构(示意图21)^[111]. 乙烯基格氏试剂对苄基保护的手性合成砌块(S)-5j的区域选择性加成反应, 得到相应的亚胺鎓前体149; 然后在

示意图 21 螺三环结构的构建^[111]

Scheme 21 The construction of spiro-tricyclic moiety [111].

示意图 22 (网络版彩图)桥氮杂三环结构的构建^[112]

Scheme 22 (Color online) The construction of bridged-tricyclic moiety [112].

BF₃·Et₂O作用下形成 α,β -不饱和酰亚胺鎓150, 其与烯丙基三甲基硅烷反应生成了烯酰胺151, 与质子作用产生另一酰亚胺鎓中间体152; 接着烯烃从位阻较小的BnO反面进攻亚胺鎓碳, 串联BnO通过邻基参与形成呋喃环, 同时苄基正离子离去, 高选择性地构建了螺三环的复杂结构153.

2016年, 他们用相同的策略从以3-丁烯胺为胺源的合成砌块(S)-5k出发构建了桥氮杂三环结构(示意图

22)^[112]。乙烯基格氏试剂对**5k**的区域选择性加成反应, 得到相应的氮杂半缩醛**154**, 然后在Grubbs催化剂催化下进行烯烃RCM反应得到双环酰亚胺前体**155**。化合物**155**在 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 作用下形成双环 α, β -不饱和酰亚胺**158**。烯丙基三甲基硅烷**156**对**158**的连续1,4-和1,2-加成反应得到桥三环正离子**161**。他们用氘标记实验确认, 随后发生了1,5跨环氢迁移, 形成另一酰亚胺**162**, 再失去一个质子得到桥氮杂三环化合物**157**。

吡啶里西啶生物碱广泛存在于自然界中^[117], 因其结构多样性和显著的生物活性, 成为极具吸引力的合成目标。利用氧化吡啶里西啶合成砌块是合成复杂吡啶里西啶生物碱的有效手段。2011年, 黄课题组从手性合成砌块(*R*)-**5a**出发, 发展了两种不对称合成(8*R*,8*aS*)-和(8*R*,8*aR*)-8-羟基-5-吡啶里西啶酮砌块的方法^[118]。在合成(8*R*,8*aS*)-8-羟基-5-吡啶里西啶酮砌块时(示意图23), 首先利用他们发展的酰亚胺的高区域、反式立体选择性还原烷基化方法^[81], 即先进行格氏加成反应, 再用 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 介导的 Et_3SiH 还原, 以两步52%的产率得到关键中间体5-苄氧基-6-烯丙基哌啶酮**163** ($\text{dr} = 93:7$)。主要异构体*trans*-**163**的*N*-烯丙基在 $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 作用下脱保护得到内酰胺**164**, 然后经化学选择性对甲苯磺酰化得到相应的对甲苯磺酸酯**165**。化合物**165**经NaH促进的环化反应生成吡啶里西啶酮**166**, 最后在催化氢解条件下脱苄基得到(8*R*,8*aS*)-8-羟基-5-吡啶里西啶酮**167**。

为合成(8*R*,8*aR*)-8-羟基-5-吡啶里西啶酮砌块, 他们设计了以RCM反应为关键步骤的路线(示意图24)。化合物(*R*)-**5a**与乙烯基溴化镁加成得到非对映异构体混合物**168**, 前体**168**在Grubbs第二代催化剂作用下发生烯烃RCM反应得到双环内酰胺**169**, 再用硅胶处理**169**以2步72%的产率得到脱水产物**170**。然后**170**在EtOH中用10% Pd/C进行催化氢化, 得到非对映体比例为3.5:1的内酰胺**171**和**167**。为提高氢化反应的立体选择性, 他们改用乙酸乙酯为溶剂, 并加入 NH_4OAc 作为催化剂毒化剂^[119], 用10% Pd/C催化氢化得到未脱苄基的内酰胺**172**和**166**, 非对映体比例提高至10:1。主要异构体**172**进一步催化氢化得到(8*R*,8*aR*)-8-羟基-5-吡啶里西啶酮**171**。另外, **171**经 $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ 还原可以以66%的产率得到(8*R*,8*aR*)-8-吡啶里西啶醇**173**, 这是可能的生物碱secu'amaine A生源合成途径的重要中间体^[120]。

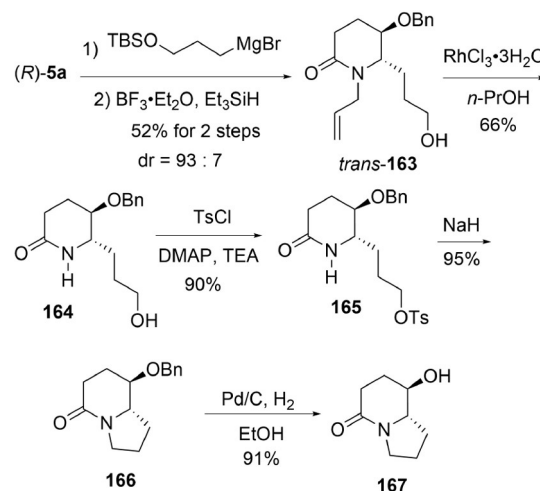


示意图 23 合成砌块(8*R*,8*aS*)-8-羟基-5-吡啶里西啶酮的合成^[118]

Scheme 23 The synthesis of building block (8*R*,8*aS*)-8-hydroxy-5-indolizidinones [118].

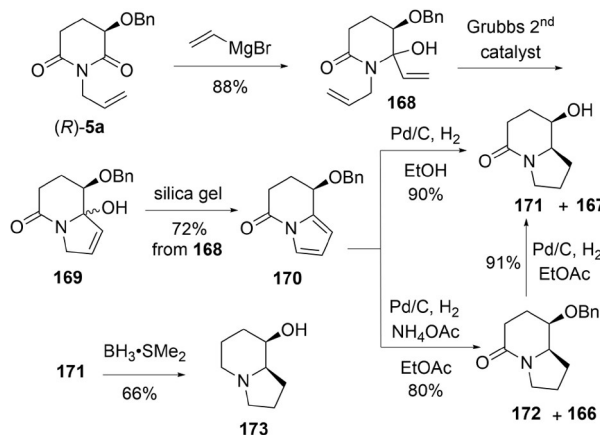


示意图 24 合成砌块(8*R*,8*aR*)-8-羟基-5-吡啶里西啶酮及(8*R*,8*aR*)-8-吡啶里西啶醇的合成^[118]

Scheme 24 The synthesis of building blocks (8*R*,8*aR*)-8-hydroxy-5-indolizidinones, and (8*R*,8*aR*)-8-indolizidinol [118].

5 结论

以资源化合物天然(L-)、非天然(D-)谷氨酸为原料可以方便灵活地制备多种(*S*或*R*)-3-羟基戊二酰亚胺及其各种保护形式的衍生物, 这些化合物作为多用途手性合成砌块在有机合成领域展现出了广泛的应用价值。多个研究课题组利用该类砌块完成了(-)-awajano-mycin、(+)-swainsonine、(-)-FR901483、desbromoarborescines A~C等多种复杂天然产物和药用活性分

子的对映选择性全合成或形式合成. 基于这些手性砌块也可进行天然产物及其合成类似物的多样性合成, 以加深活性分子结构与活性关系的理解. 运用这些合成砌块还成功构筑了复杂生物碱sarain A中具有多个手性中心和季碳的二氮杂三环核心结构以及stemo-curtisine的A-B双环结构, 为后续全合成工作奠定了基础. 通过该砌块衍生的*N*-酰亚胺鎓中间体构建了5-羟基-6-*N*-酰胺基哌啶、螺三环、桥氮杂三环等多种新颖结构单元, 同时还实现了8-羟基-5-吡啶里西啶酮和8-吡啶里西啶醇合成砌块的合成, 为复杂吡啶里西啶生物碱和多种药物及生物碱的合成提供了关键

中间体. 然而, 这些合成砌块由于官能团较多, 转化过程中需要采取保护和去保护策略, 导致合成路线较长, 原子和步骤经济性不佳. 因此需要进一步探索基于谷氨酸的新型转化方法, 形成新的中间体, 减少不必要的保护和去保护步骤, 提高合成效率. 例如, 黄课题组通过使用新近发展的酰胺直接转化方法^[87,121~130]将合成5-羟基-2-哌啶酮中间体由原来的6步^[45]减少为4步^[86]就是一个很好的开始. 从而进一步拓展该手性合成砌块在有机合成中的应用范围, 为更多复杂天然产物和生物活性分子的合成提供高效、绿色的合成策略.

参考文献

- 1 Tian WS, Shi Y. *Prog Chem*, 2010, 22: 537–556 (in Chinese) [田伟生, 史勇. 化学进展, 2010, 22: 537–556]
- 2 Gogoi A, Mezhubeinuo A, Nongrum S, Bez G. *Curr Org Chem*, 2021, 25: 1566–1610
- 3 Fu S, Liu B. *Chin J Chem*, 2022, 40: 407–418
- 4 Lusi RF, Perea MA, Sarpong R. *Acc Chem Res*, 2022, 55: 746–758
- 5 Brill ZG, Condakes ML, Ting CP, Maimone TJ. *Chem Rev*, 2017, 117: 11753–11795
- 6 Wang NX. *Sci Sin Chim*, 2010, 40: 295–302 (in Chinese) [王乃兴. 中国科学: 化学, 2010, 40: 295–302]
- 7 Wender PA, Badham NF, Conway SP, Floreancig PE, Glass TE, Gränicner C, Houze JB, Jänichen J, Lee D, Marquess DG, McGrane PL, Meng W, Mucciario TP, Mühlebach M, Natchus MG, Paulsen H, Rawlins DB, Satkofsky J, Shuker AJ, Sutton JC, Taylor RE, Tomooka K. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 2755–2756
- 8 Yuan C, Du B, Deng H, Man Y, Liu B. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 637–640
- 9 Du B, Huang Z, Wang X, Chen T, Shen G, Fu S, Liu B. *Nat Commun*, 2019, 10: 1892
- 10 Peng QL, Luo SP, Xia XE, Liu LX, Huang PQ. *Chem Commun*, 2014, 50: 1986–1988
- 11 Xu CP, Luo SP, Wang AE, Huang PQ. *Org Biomol Chem*, 2014, 12: 2859–2863
- 12 Chen LY, Huang PQ. *Eur J Org Chem*, 2024, 27: e202301131
- 13 Wojaczyńska E, Wojaczyński J. *Chiral Building Blocks in Asymmetric Synthesis*. Weinheim: Wiley-VCH GmbH, 2022
- 14 Nanda LN, Shruthi KS, Prasad KR. *Chem Record*, 2021, 21: 1957–1967
- 15 Flourat AL, Haudrechy A, Allais F, Renault JH. *Org Process Res Dev*, 2020, 24: 615–636
- 16 Gao LH, Ye JL, Huang PQ. *Sci Sin Chim*, 2023, 53: 564–571 (in Chinese) [高龙辉, 叶剑良, 黄培强. 中国科学: 化学, 2023, 53: 564–571]
- 17 Shao DY, Huang PQ. *Arkivoc* 2023, ii: 202312048
- 18 Xu YP, Ruan Y, Zheng JF, Huang PQ. *Chin J Org Chem*, 2024 (in Chinese) [徐业鹏, 阮义, 郑剑峰, 黄培强. 有机化学, 2024, doi: 10.6023/cjoc202408032]
- 19 Luo SP, Huang PQ. *Prog Chem*, 2020, 32: 1846–1868 (in Chinese) [罗世鹏, 黄培强. 化学进展, 2020, 32: 1846–1868]
- 20 Huang PQ, Liu LX, Wei BG, Ruan YP. *Org Lett*, 2003, 5: 1927–1929
- 21 Ruan YP, Wei BG, Xu XQ, Liu G, Yu DS, Liu LX, Huang PQ. *Chirality*, 2005, 17: 595–599
- 22 Huang PQ. *Synlett*, 2006, 49: 1133–1149
- 23 Wang AE, Huang PQ. *Pure Appl Chem*, 2014, 86: 1227–1235
- 24 Ryabukhin SV, Bondarenko DV, Trofymchuk SA, Lega DA, Volochnyuk DM. *Chem Record*, 2024, 24: e202300283
- 25 Smullen S, McLaughlin NP, Evans P. *Bioorg Med Chem*, 2018, 26: 2199–2220
- 26 Jang JH, Kanoh K, Adachi K, Shizuri Y. *J Nat Prod*, 2006, 69: 1358–1360
- 27 Fu R, Chen J, Guo LC, Ye JL, Ruan YP, Huang PQ. *Org Lett*, 2009, 11: 5242–5245

- 28 Liu LX, Ruan YP, Guo ZQ, Huang PQ. *J Org Chem*, 2004, 69: 6001–6009
- 29 Reich HJ, Reich IL, Renga JM. *J Am Chem Soc*, 1973, 95: 5813–5815
- 30 Reich HJ, Renga JM, Reich IL. *J Am Chem Soc*, 1975, 97: 5434–5447
- 31 Mander LN, Sethi SP. *Tetrahedron Lett*, 1983, 24: 5425–5428
- 32 Dounay AB, Forsyth CJ. *Org Lett*, 1999, 1: 451–454
- 33 Fu R, Ye JL, Dai XJ, Ruan YP, Huang PQ. *J Org Chem*, 2010, 75: 4230–4243
- 34 Guengerich FP, DiMari SJ, Broquist HP. *J Am Chem Soc*, 1973, 95: 2055–2056
- 35 Schneider MJ, Ungemach FS, Broquist HP, Harris TM. *Tetrahedron*, 1983, 39: 29–32
- 36 Tamerler C, Keshavarz T. *Biotechnol Lett*, 1999, 21: 501–504
- 37 Chooprayoon S, Kuhakarn C, Tuchinda P, Reutrakul V, Pohmakotr M. *Org Biomol Chem*, 2011, 9: 531–537
- 38 VanRheenen V, Kelly RC, Cha DY. *Tetrahedron Lett*, 1976, 17: 1973–1976
- 39 Chen MJ, Tsai YM. *Tetrahedron*, 2011, 67: 1564–1574
- 40 Arhart RJ, Martin JC. *J Am Chem Soc*, 1972, 94: 5003–5010
- 41 Wang XG, Wang AE, Huang PQ. *Chin Chem Lett*, 2014, 25: 193–196; Corrigendum: Wang XG, Wang AE, Huang PQ. *Chin Chem Lett*, 2025, 36: 110597
- 42 Lindsay KB, Pyne SG. *J Org Chem*, 2002, 67: 7774–7780
- 43 Sakamoto K, Tsujii E, Abe F, Nakanishi T, Yamashita M, Shigematsu N, Izumi S, Okuhara M. *J Antibiot*, 1996, 49: 37–44
- 44 Shen D, Xie C, Ruan Z, Yang C, Huang SH, Zhu L, Hong R. *Synthesis*, 2023, 55: 1940–1948
- 45 Huo HH, Zhang HK, Xia XE, Huang PQ. *Org Lett*, 2012, 14: 4834–4837
- 46 Xiao KJ, Luo JM, Ye KY, Wang Y, Huang PQ. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 3037–3040
- 47 Ousmer M, Braun NA, Bavoux C, Perrin M, Ciufolini MA. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 7534–7538
- 48 Mondal P, Argade NP. *J Org Chem*, 2013, 78: 6802–6808
- 49 Mondal P, Argade NP. *Org Biomol Chem*, 2016, 14: 10394–10406
- 50 Mondal P, Argade NP. *Org Biomol Chem*, 2016, 14: 10534
- 51 Mondal P, Argade N. *Synthesis*, 2017, 49: 1849–1856
- 52 Johns SR, Lamberton JA, Occolowitz JL. *Aust J Chem*, 1966, 19: 1951–1954
- 53 Chbani M, Païs M, Delauneux JM, Debitus C. *J Nat Prod*, 1993, 56: 99–104
- 54 Besslièvre R, Cosson BP, Das BC, Husson HP. *Tetrahedron Lett*, 1980, 21: 63–66
- 55 Petitfrère-Auvray N, Vercauteren J, Massiot G, Lukacs G, Sevenet T, Le Men-Olivier L, Richard B, Jacquier MJ. *Phytochemistry*, 1981, 20: 1987–1990
- 56 Guillaume D, Morfaux AM, Richard B, Massiot G, Le Men-Olivier L, Pusset J, Sévenet T. *Phytochemistry*, 1984, 23: 2407–2408
- 57 Robert GMT, Ahond A, Poupot C, Potier P, Jollès C, Jousset A, Jacquemin H. *J Nat Prod*, 1983, 46: 694–707
- 58 Allin SM, Thomas CI, Doyle K, Elsegood MRJ. *J Org Chem*, 2005, 70: 357–359
- 59 da Silva WA, Rodrigues Jr. MT, Shankaraiah N, Ferreira RB, Andrade CKZ, Pilli RA, Santos LS. *Org Lett*, 2009, 11: 3238–3241
- 60 Zhou Q, Dai X, Song H, He H, Wang X, Liu XY, Qin Y. *Chem Commun*, 2018, 54: 9510–9512
- 61 Lounasmaa M, Miikki L, Tolvanen A. *Tetrahedron*, 1996, 52: 9925–9930
- 62 Awang K, Païs M, Sévenet T, Schaller H, Nasir AM, Hadi AHA. *Phytochemistry*, 1991, 30: 3164–3167
- 63 van Beek TA, Verpoorte R, Baerheim Svendsen A. *Tetrahedron*, 1984, 40: 737–748
- 64 Aktogu N, Robinson LP, Clemence F, Oberlander C. Method of treating depression with optically active isomers of 20,21-dinoreburnamenines. US Patent, 5 034 396, 1991-07-23
- 65 Ghosh AK, Kawahama R. *J Org Chem*, 2000, 65: 5433–5435
- 66 Lancefield CS, Zhou L, Lébl T, Slawin AMZ, Westwood NJ. *Org Lett*, 2012, 14: 6166–6169
- 67 Feng T, Cai XH, Li Y, Wang YY, Liu YP, Xie MJ, Luo XD. *Org Lett*, 2009, 11: 4834–4837
- 68 Fujii T, Ohba M, Sasaki N. *Chem Pharm Bull*, 1989, 37: 2822–2824
- 69 Lounasmaa M, Karvinen E. *Heterocycles*, 1993, 36: 751–760

- 70 Ahmad VU, Basha A, Haque W. *Z Naturforsch B: Anorg Chem Org Chem*, 1978, 33B: 347
- 71 da Silva VDA, da Silva AMM, e Silva JHC, Costa SL. *Neurotox Res*, 2018, 34: 878–888
- 72 Batista R, Santana CC, Azevedo-Santos AV, Suarez-Fontes AM, Ferraz JLAA, Silva LAM, Vannier-Santos MA. *J Funct Foods*, 2018, 44: 74–78
- 73 Aqeel A, Khursheed AK, Viqaruddin A, Sabiha Q. *Arzneimittelforschung*, 1989, 39: 652–655
- 74 Bolzani VS, Leslie Gunatilaka AA, Kingston DGI. *Tetrahedron*, 1995, 51: 5929–5934
- 75 Viegas C, da S. Bolzani V, Furlan M, Barreiro EJ, Young MCM, Tomazela D, Eberlin MN. *J Nat Prod*, 2004, 67: 908–910
- 76 Kiguchi T, Shirakawa M, Honda R, Ninomiya I, Naito T. *Tetrahedron*, 1998, 54: 15589–15606
- 77 Lemire A, Charette AB. *Org Lett*, 2005, 7: 2747–2750
- 78 Zhai H, Parvez M, Back TG. *J Org Chem*, 2007, 72: 3853–3858
- 79 Paternite M, Brown E. *C R Seances Acad Sci, Ser 2*, 1983, 296: 433–434
- 80 Qu W, Lu C, An D, Han F, Huang P. *Eur J Org Chem*, 2020, 1: 52–56
- 81 Liu LX, Xiao KJ, Huang PQ. *Tetrahedron*, 2009, 65: 3834–3841
- 82 Maricán A, Simirgiotis MJ, Santos LS. *Tetrahedron Lett*, 2013, 54: 5096–5098
- 83 Gagnon A, Danishefsky SJ. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41: 1581–1584
- 84 Fenster MDB, Dake GR. *Org Lett*, 2003, 5: 4313–4316
- 85 Annadi K, Wee AGH. *J Org Chem*, 2015, 80: 5236–5251
- 86 Huang PQ, Lang QW, Wang YR. *J Org Chem*, 2016, 81: 4235–4243
- 87 Xiao KJ, Wang Y, Huang YH, Wang XG, Huang PQ. *J Org Chem*, 2013, 78: 8305–8311
- 88 Scherner C, Ergüden JK, Adiwidjaja G, Schaumann E. *Synthesis*, 2014, 46: 2506–2514
- 89 Hootel   C, Colau B, Halin F, Declercq JP, Germain G, Van Meerse M. *Tetrahedron Lett*, 1980, 21: 5061–5062
- 90 Akiyama E, Hirama M. *Synlett*, 1996, 1: 100–102
- 91 Wee AGH, Fan GJ. *Org Lett*, 2008, 10: 3869–3872
- 92 van der Pijl F, Harmel RK, Richelle GJJ, Janssen P, van Delft FL, Rutjes FPJT. *Org Lett*, 2014, 16: 2038–2041
- 93 Liu YW, Ma RJ, Yan JH, Zhou Z, Wei BG. *Org Biomol Chem*, 2018, 16: 771–779
- 94 Huang PQ, Ou W, Xiao KJ, Wang AE. *Chem Commun*, 2014, 50: 8761–8763
- 95 Huang PQ, Ou W. *Eur J Org Chem*, 2017, 3: 582–592
- 96 Cimino G, Stefano SD, Scognamiglio G, Sodano G, Trivellone E. *Bull Soc Chimique*, 1986, 95: 783–800
- 97 Cimino G, Mattia CA, Mazzarella L, Puliti R, Scognamiglio G, Spinella A, Trivellone E. *Tetrahedron*, 1989, 45: 3863–3872
- 98 Caprioli V, Cimino G, De Giulio A, Madaio A, Scognamiglio G, Trivellone E. *Comp Biochem Physiol Part B-Comp Biochem*, 1992, 103: 293–296
- 99 Yang RF, Huang PQ. *Chem Eur J*, 2010, 16: 10319–10322
- 100 Chung NT, Dung VC, Duc DX. *RSC Adv*, 2023, 13: 32734–32771
- 101 Mungkornasawakul P, Pyne SG, Jatisatienr A, Supyen D, Lie W, Ung AT, Skelton BW, White AH. *J Nat Prod*, 2003, 66: 980–982
- 102 Dau XD. *Lett Org Chem*, 2021, 18: 58–65
- 103 Morgan IR, Yazici A, Pyne SG. *Tetrahedron*, 2008, 64: 1409–1419
- 104 Pyne SG, Au CWG, Davis AS, Morgan IR, Ritthiwigrom T, Yazici A. *Pure Appl Chem*, 2008, 80: 751–762
- 105 Swamy NK, Pyne SG. *Synth Commun*, 2011, 41: 2435–2445
- 106 Pyne SG, Swamy NK. *Heterocycles*, 2012, 84: 473–492
- 107 Dau XD, Willis AC, Pyne SG. *Eur J Org Chem*, 2015, 35: 7682–7694
- 108 Thaima T, Yazici A, Auranwiwat C, Willis AC, Wille U, Limtharakul T, Pyne SG. *Org Biomol Chem*, 2021, 19: 259–272
- 109 Morgan IR, Yazici A, Pyne SG, Skelton BW. *J Org Chem*, 2008, 73: 2943–2946
- 110 Shengule SR, Willis A, Pyne SG. *Tetrahedron*, 2012, 68: 1207–1215
- 111 Yazici A, Pyne SG. *Org Lett*, 2013, 15: 5878–5881
- 112 Yazici A, Wille U, Pyne SG. *J Org Chem*, 2016, 81: 1434–1449

- 113 Nishimura Y, Satoh T, Adachi H, Kondo S, Takeuchi T, Azetaka M, Fukuyasu H, Iizuka Y. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 3051–3052
- 114 Kawase Y, Takahashi M, Takatsu T, Arai M, Nakajima M, Tanzawa K. *J Antibiot*, 1996, 49: 61–64
- 115 Knapp S, Yang C, Pabbaraja S, Rempel B, Reid S, Withers SG. *J Org Chem*, 2005, 70: 7715–7720
- 116 Shitara E, Nishimura Y, Nerome K, Hiramoto Y, Takeuchi T. *Org Lett*, 2000, 2: 3837–3840
- 117 Michael JP. *Nat Prod Rep*, 2008, 25: 139–165
- 118 Zhang HK, Li X, Huang H, Huang PQ. *Sci China Chem*, 2011, 54: 737–744
- 119 Sajiki H, Hirota K. *Tetrahedron*, 1998, 54: 13981–13996
- 120 Magnus P, Padilla AI. *Org Lett*, 2006, 8: 3569–3571
- 121 Chen H, Wu ZZ, Shao DY, Huang PQ. *Sci Adv*, 2022, 8: eade3431
- 122 Xu FF, Chen JQ, Shao DY, Huang PQ. *Nat Commun*, 2023, 14: 6251
- 123 Han F, Lu GS, Wu DP, Huang PQ. *Sci China Chem*, 2023, 66: 1094–1100
- 124 He Q, Li J, Yu SJ, Wu DP, Ye JL, Huang PQ. *Acta Chim Sin*, 2023, 81: 1265–1270 (in Chinese) [何倩, 李杰, 喻思佳, 吴东坪, 叶剑良, 黄培强. 化学学报, 2023, 81: 1265–1270]
- 125 Chen H, Chen DH, Huang PQ. *Cell Rep Phys Sci*, 2023, 4: 101574
- 126 Chen TT, Geng H, Weng ZY, Huang PQ. *ACS Earth Space Chem*, 2023, 7: 243–251
- 127 Ji KL, He SF, Xu DD, He WX, Zheng JF, Huang PQ. *Angew Chem Int Ed*, 2023, 62: e202302832
- 128 Yu SJ, Li J, Ye JL, Huang PQ. *Org Chem Front*, 2023, 10: 1994–2001
- 129 Chen LN, Jin ZK, Ye JL, Huang PQ, Cutler A. *Arkivoc*, 2024, v: 202412191
- 130 Luo YL. *Sci Sin Chim*, 2023, 53: 129–144 (in Chinese) [罗艳龙. 中国科学: 化学 2023, 53: 129–144]; Corrigendum: Luo YL. *Sci Sin Chim*, 2024, 54: 968–968 (in Chinese) [勘误: 罗艳龙. 中国科学: 化学, 2024, 54: 968–968]

L- or D-glutamic acid-derived chiron: versatile chiral building blocks for enantioselective total syntheses of natural products

Jian-Liang Ye^{*}, Pei-Qiang Huang^{*}

Fujian Provincial Key Laboratory of Chemical Biology, College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005, China

**Corresponding authors (email: yejl@xmu.edu.cn; pqhuang@xmu.edu.cn)*

Abstract: The effective utilization of resource compounds stands as a pivotal choice in advancing sustainable organic synthesis. Employing chiral building blocks is imperative in the enantioselective synthesis of complex natural products and pharmaceutical molecules. Both natural L-glutamic acid and non-natural enantiomer D-glutamic acid are commercially available and cheap resource compounds. This review summarizes the applications of chiral building blocks (*S* or *R*)-3-hydroxyglutarimides and their derivatives, derived from L- or D-glutamic acid over the past 15 years, in organic synthesis. These applications include the enantioselective synthesis of natural products such as awajanomycin, swainsonine, and FR901483, the construction of complex natural product core skeletons like sarain A and stemocurtisine, assembly of useful structural units such as 5-hydroxy-6-*N*-acylaminopiperidines, spiro-tricyclic moiety, bridged azatricyclic compounds, and oxygenated indolizidines, as well as a platform for developing synthetic methodologies. Additionally, the review offers a perspective on the prospective development of glutamic acid-derived chiral building blocks and their applications, exemplified by improved synthesis efficiency of 5-hydroxy-2-piperidone intermediates via direct amide transformations.

Keywords: glutamic acid, chiron, building block, 3-hydroxyglutarimide, natural product, total synthesis

doi: [10.1360/SSC-2024-0278](https://doi.org/10.1360/SSC-2024-0278)