

天然药物化学史话：岩沙海葵毒素的全合成

李 鹭¹, 刘 诣^{2*}, 李力更³, 王 磊^{3*}, 史清文³

1. 安徽大学化学化工学院, 安徽 合肥 230601

2. 河北医科大学公共卫生学院, 河北 石家庄 050017

3. 河北医科大学药学院 药物化学教研室, 河北 石家庄 050017

摘要: 岩沙海葵毒素 (palytoxin, PTX) 是从海洋生物软体珊瑚 *Palytoa toxicus* 中发现的具有非常复杂且结构新颖、特殊的天然有机化合物, 其化学全合成的成功令化学家叹为观止。主要对岩沙海葵毒素全合成战略做简要介绍。

关键词: 岩沙海葵毒素; 化学全合成; 海洋药物; 天然产物; 海洋生物

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)18-2630-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.18.027

Historical story on natural medicinal chemistry: total synthesis of palytoxin

LI Zhi¹, LIU Yi², LI Li-geng³, WANG Lei³, SHI Qing-wen³

1. College of Chemistry & Chemical Engineering, Anhui University, Hefei 230601, China

2. College of Public Health, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

3. Department of Pharmaceutical Chemistry, College of Pharmaceutical Sciences, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Key words: palytoxin; total chemical synthesis; marine drug; natural products; marine organism

自1901年颁发诺贝尔化学奖开始, 在160余名获奖的化学家中至少有三分之一是凭借其在有机合成及其相关领域的杰出贡献而荣获诺贝尔化学奖的。如1902年德国化学家Fischer对糖和嘌呤等合成的研究, 1965年Woodward在复杂天然产物的全合成方面如奎宁 (quinine)、利血平 (reserpine)、土的宁 (strychnine)、维生素B₁₂ (vitamin B₁₂) 等的研究, 1990年Corey发展了有机合成理论和方法学即创造性地提出“逆合成分析法 (retrosynthetic analysis)”等。伟大的化学家Woodward曾经说过: “结构已知但未全合成的化合物, 对于化学家来说就像未攀登的高峰、未发现的海洋、未到达的星球、未开垦的土地”。大自然天斧神工造就的化合物具有独特而新颖的结构, 远远超出了科学家的想象力, 复杂天然产物的全合成

始终是有机合成化学家们想要征服的最高目标。天然产物全合成中最著名之一的就是岩沙海葵毒素 (palytoxin, PTX, 图1) 的全合成, 其化学全合成的成功至今令化学家们叹为观止。本文对有关岩沙海葵毒素的发现以及全合成做简要介绍, 以为化学工作者开阔眼界、增长知识。

1 岩沙海葵毒素简介

1971年, *Science* 杂志首次公开报道从美国夏威夷海洋生物软体珊瑚 Zoanthids “limu-make-o-Hana” (*Palythoa* sp.) 中分离得到了PTX^[1]。在历经10年研究后, 美国夏威夷大学的Moor教授研究团队和日本名古屋大学的Hirata教授研究团队几乎同时报道了PTX的化学结构^[2-5]。PTX的分子式为C₁₂₉H₂₂₁O₅₄N₃, 相对分子质量高达2 677, 是一个复杂的超级长链聚醚类 (polyethers) 化合物, 也是目

收稿日期: 2013-04-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81202401, 81072551); 教育部科学技术研究重点项目 (212014); 河北省自然科学基金资助项目 (H2013206211, 08B032, C2010000489); 河北省教育厅青年基金资助项目 (Q2012080); 河北医科大学教育科学研究重点课题资助项目 (2012yb-40, 2012yb-12, 09zd-17)

作者简介: 李 鹭, 男, 河北石家庄人, 现为安徽大学化学化工学院2010级应用化学专业学生, 同时辅修安徽大学英语语言文学专业 (第二学位)。Tel: 18788835735 E-mail: 391203893@qq.com

***通信作者** 刘 诣, 女, 博士, 讲师。Tel: (0311)86265605 E-mail: liuyi_judy@hotmail.com

王 磊, 男, 博士, 副教授。Tel: (0311)86265624 E-mail: wanglei_roy@hotmail.com

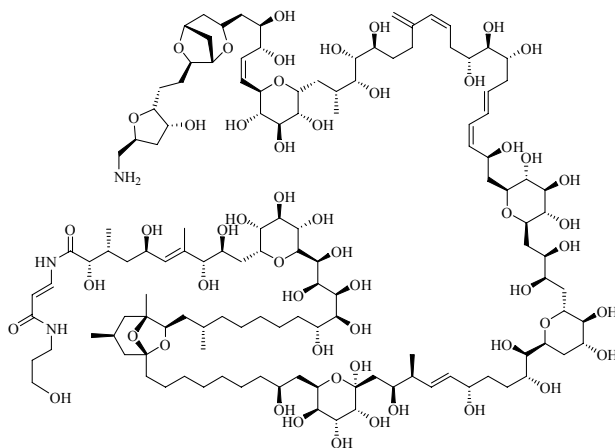


图1 PTX的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of PTX

前发现的毒性最强的非肽类化合物。聚醚类化合物是海洋生物二次代谢物中最重要的化合物之一，此类化合物具有结构新颖、特殊、相对分子质量大甚至超大、生物活性超强且剧毒、作用机制独特等特点。除 PTX 外，此类化合物还有著名的刺尾鱼毒素 (maitotoxin, MTX)、西加毒素 (ciguatoxin, CTX)、大田软海绵酸 (okadaic acid, OA) 以及短裸甲藻毒素 (brevetoxin, BTX) 等。PTX 是目前最强的冠脉收缩剂，其作用比血管紧张素强 100 倍。海洋聚醚类化合物有望在研制新型心血管药物和抗肿瘤药物中发挥重要作用。

2 PTX 全合成战略思路^[6-11]

PTX 的结构中含有 64 个手性原子和 7 个双键，理论上应该至少有不少于 2^{71} 个立体异构体；此外，分子中还有 10 个含氧环，还会涉及环上的顺反异构体，可能的立体异构体会更多。事实上，当时 PTX 的结构并没有真正搞清楚，因此，PTX 的全合成难度可想而知。但是，美国哈佛大学的 Kishi 教授领导的团队从 1986 年开始，历经 8 年的努力，终于在 1994 年完成了 PTX 的全合成。

尽管在 1981 年就有关于 PTX 的结构报道，但事实上 PTX 分子的全部立体构型在当时并未真正确定。面对如此庞大且结构复杂的分子，在全合成伊始，经过认真分析，Kishi 教授带领研究团队先从 64 个手性碳原子中的 27 个手性碳原子的片断合成以及其绝对构型的测定开始入手，综合应用化学降解、合成分析和光谱学方法，终于搞清楚了 PTX 分子中所有手性碳原子的立体构型，仅此项工作就耗费了 2 年的时间。

对于复杂化合物的全合成所采取的策略主要有 2 种，即线性合成 (linear synthesis) 和会聚合成 (convergent synthesis)。线性合成是指先合成一个核心结构，然后由此核心结构逐渐扩大分子，最终完成整体分子的合成；会聚合成是指先合成分子的若干片段结构，然后再将这些片段“拼接”到一起从而得到整体分子。例如在紫杉醇 (Taxol) 全合成研究中，既有采用线性合成策略的，也有采用会聚合成策略的^[12]。但是在多数情况下，化学家们采用的是会聚合成策略，因为这种合成策略更直观、更高效而且结果令人满意。对于 PTX 如此超级复杂的大分子，只能采取会聚合成策略。

Kishi 教授带领的研究团队通过逆合成分析法对 PTX 的结构进行了仔细和缜密的研究，决定将 PTX 分成若干个更易于合成的“碎片”或“片段”，试图首先合成这些“片断”，然后将这些“片断”拼接在一起，从而最终完成 PTX 的全合成。其中最具有代表性的“片断”结构见图 2。图 2 中 F₁ 与 F₂ 可以通过 Wittig 反应连接起来；F₂ 与 F₃ 可以通过 Nozaki-Hiyama-Kishi 偶联反应连接起来；F₃ 与 F₄ 可以通过 Suzuki coupling 反应连接起来；F₄ 与 F₅ 可以通过 Homer-Wadsworth-Emmons olefination 成烯反应连接起来；F₅ 与 F₆，F₆ 与 F₇ 可以通过 Wittig 反应然后再通过氢化反应 (hydrogenation) 连接起来；F₇ 与 F₈ 也可以通过 Nozaki-Hiyama-Kishi 偶联反应连接起来；F₈ 与 F₉ 可以通过形成酰胺的反应连接起来，最终按顺序拼接就会得到 PTX 分子。

此后，Kishi 教授带领研究团队开始了这些“片断”的合成研究工作。在 PTX 的全合成过程中发

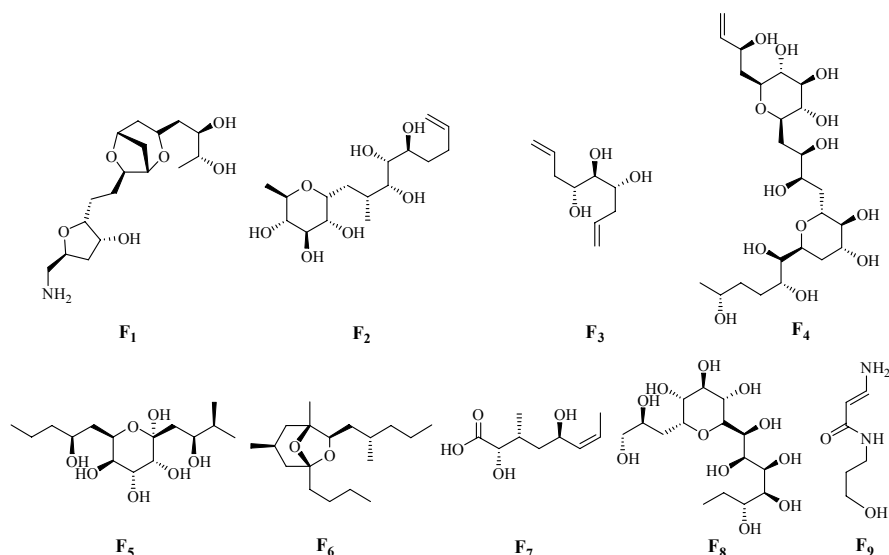


图2 通过逆合成分析得到的重要代表性片段结构

Fig. 2 Structures of important fragments by using retrosynthetic analysis

现和应用了不少新的非常有价值的化学反应、实验方法,其中卤代乙烯(vinyl halide)在温和条件下与醛(aldehyde)进行的选择性加成反应是最重要的反应之一。此反应最初是由日本京都大学的 Nozaki 教授与合作者在 1983 年发现的,在反应中使用的有机铬离子(organochromium)与金属镍催化剂在反应中起着非常关键的作用。Kishi

教授等将此反应改进并应用到 PTX 的全合成中,如通过 Wittig 反应完成 F_1 与 F_2 的连接后(F_{1+2}),利用此反应又将 F_{1+2} 与 F_3 连接到一起(F_{1+2+3} ,图 3),产率可达 90%。现在此反应称为 Nozaki-Hiyama-Kishi 偶联反应(Nozaki-Hiyama-Kishi coupling reaction),并在其他复杂分子的合成中被广泛应用。

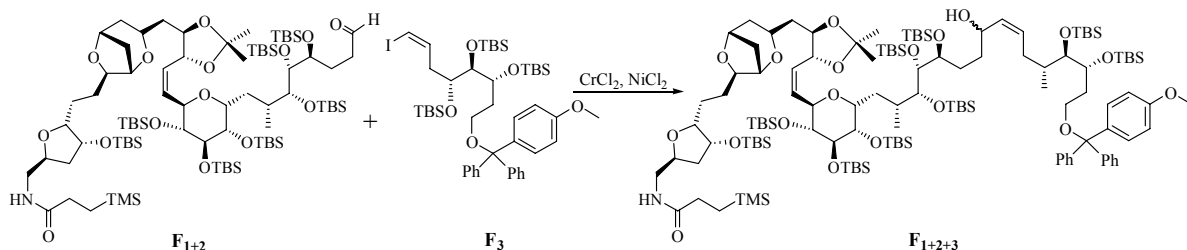
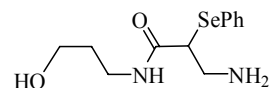


图3 Nozaki-Hiyama-Kishi 偶联反应在 PTX 全合成中应用举例

Fig. 3 An example in total synthesis of PTX by Nozaki-Hiyama-Kishi coupling reaction

到 1989 年, Kishi 教授的研究团队已经完成了对 PTX 分子绝大部分结构的合成工作,即完成将 $F_1 \sim F_8$ 的合成及连接工作,得到了称为 palytoxin carboxylic acid (PCA) 的分子,最后只要将 PCA 中的羧基与 F_9 中的胺基形成酰胺即可大功告成,但是此项工作却花费了近 5 年的时间。PCA 也是从海洋生物珊瑚 *Palythoa* sp. 中分离得到的天然产物,对酸和碱极度敏感,这就意味着若将 PCA 中的羧基与 F_9 中的胺基形成酰胺键是非常困难的。此外,PTX 结构中此酰胺上的胺基实际是一个烯胺

(enamine) 的结构,还涉及双键上顺反异构体的问题。幸运的是,经过不懈的努力找到了通过在烯胺的双键上连接苯基硒化物(phenylselenide,图 4)来解决影响选择顺反异构体产物的方法,最后一个难题被攻破了。

图4 片段 F_9 的苯基硒化物结构Fig. 4 Structure of phenylselenide from fragment F_9

1994年, Kishi教授终于完成迄今为止相对分子质量最大、结构最复杂的天然产物分子的化学全合成。

3 结语

PTX是目前已完成化学全合成中相对分子质量最大、手性碳最多的天然产物之一, 不论从反应路线设计还是反应难度上看, 其全合成过程堪称攀登有机化学领域的珠穆朗玛峰。在PTX的全合成过程中使用和发现了不少新的试剂、化学反应及机制等, 不仅对有机合成而且对有机化学理论的发展都起到了非常大的推动作用。特别提出的是, Kishi教授是著名有机合成大师Woodward的学生, 也是目前公认的世界最顶尖的有机化学家之一。Kishi教授主要从事复杂天然产物的全合成研究工作, 除PTX的全合成外, 其成就还包括: 河豚毒素(tetrodotoxin)、石房蛤毒素(saxitoxin)、胶霉毒素(gliotoxin)、卡西霉素(calcimycin)丝裂霉素(mitomycin)、海兔毒素(aplysiatoxin)等复杂分子的全合成。PTX全合成的成功, 也证明了在复杂天然产物的全合成中所涉及的线性合成和会聚合成策略指导的重要性。如有6个研究团队分别采用线性合成或会聚合成完成了紫杉醇的全合^[12], 其中Nicolaou和我国科学家杨震合作共同采用了简明的会聚合成完成了紫杉醇的全合成。据最近报道, 结构复杂性与PTX相当的刺尾鱼毒素的全合成还没有完成, 科学家们正在努力攻关。天然产物骨架的复杂性和丰富的官能团赋予了天然产物独有的生物学活性, 因此天然产物作为药物研究的先导化合物有其无法替代的特殊作用, 利用传统合成手段制备结构多样的天然产物, 在生物学基础研究和药物研究中将起到关键的作用^[13-15]。

Woodward曾这样描述有机合成:“有机合成非常刺激、冒险、富有挑战, 甚至是伟大的艺术。”Corey也曾说过:“有机化学家不仅是逻辑学家和战略家, 而且是很强的判断力、想象力甚至创造能力的开拓者。这些额外的素质是非常实际和极其重要的, 这样可以保证在合成的基本原理下进行艺术性的创造。”复杂天然产物的化学全合成已经成为有机化学领域中最为活跃的一个分支, 不断发现

的具有超出科学家想象的、具有新颖复杂结构的天然产物分子不断为有机合成化学家提供新的挑战, 也为有机化学学科的发展提供了最直接的推动力, 同时体现着一个国家科技发展的水平。PTX的全合成已被美国化学会载入近百年来最伟大的成就之一, 至今仍让科学家们津津乐道、赞叹不已。

参考文献

- [1] Moore R E, Scheuer P J. Palytoxin: a new marine toxin from a Coelenterate [J]. *Science*, 1971, 172: 495-498.
- [2] Moore R E, Bartolini G. Structure of palytoxin [J]. *J Am Chem Soc*, 1981, 103: 2491-2494.
- [3] Scheuer P J. Ciguatera and its off-shoots-chance encounters en route to a molecular structures [J]. *Tetrahedron*, 1994, 50(1): 3-18.
- [4] Cha J K, Christ W J, Finan J M, et al. Stereochemistry of palytoxin. Part 4. Complete structure [J]. *J Am Chem Soc*, 1982, 104: 7369-7371.
- [5] 史清文, 霍长虹, 李力更, 等. 海洋天然产物化学研究历史回顾 [J]. *中草药*, 2009, 40(11): 1687-1695.
- [6] Armstrong R W, Beau J M, Cheon S H, et al. Total synthesis of a fully protected palytoxin carboxylic acid [J]. *J Am Chem Soc*, 1989, 111: 7525-7530.
- [7] Kishi Y. Natural products synthesis: palytoxin [J]. *Pure Appl Chem*, 1989, 61: 313-314.
- [8] Suh E M, Kishi Y. Synthesis of palytoxin from palytoxin carboxylic acid [J]. *J Am Chem Soc*, 1994, 116: 11205-11206.
- [9] Yoshito K. Palytoxin: an inexhaustible source of inspiration-personal perspective [J]. *Tetrahedron*, 2002, 58: 6239-6258.
- [10] Nicolaou K C, Montagnon T. *Molecules that Changed the World* [M]. Weinheim: Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA, 2008.
- [11] Nicolaou K C. *Classics in Total Synthesis: Targets Strategies Methods* [M]. Weinheim: Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA, 1996.
- [12] 李力更, 吴明, 史清文. 抗癌药物紫杉醇的全合成 [J]. *天然产物研究与开发*, 2008, 20(6): 1104-1107.
- [13] 杨震. 活性天然产物和结构多样性天然产物的合成 [J]. *化学进展*, 2009, 21(1): 47-54.
- [14] 史清文, 李力更, 霍长虹, 等. 天然药物研究与新药开发 [J]. *中草药*, 2010, 41(10): 1583-1589.
- [15] 史清文, 李力更, 霍长虹, 等. 天然药物化学学科的发展以及与相关学科的关系 [J]. *中草药*, 2011, 42(8): 1457-1463.