

2011中国甾体激素360°产业论坛

天然资源化合物甾体皂甙元资源的 二次开发利用研究

田伟生

中国科学院上海有机化学研究所
中国科学院天然产物合成化学重点实验室

2011年12月22日

田伟生教授简历:

1974年, 毕业于兰州医学院药理学系(现兰州大学药学院), 留校任教;
1975年-1976年, 四川医学院药理学系(现四川大学华西药学院)进修;
1978年-1981年, 南京药学院(中国药科大学)硕士研究生毕业, 获理学硕士学位;
1982年-1985年, 中国科学院上海有机化学研究所博士研究生毕业, 获理学博士学位。
1985年, 留上海有机所工作, 同年被聘为助理研究员。
1986-1988年, 美国明尼苏达大学和蒙大拿州立大学博士后。
1988年返回上海有机所, 1990年被聘为副研究员, 1995年被聘为研究员, 2008年被聘为二级研究员。
1993起, 享受国务院政府特殊津贴。

学术兼职:

中国化学会理事, 中国化学会有机化学委员会秘书, 化学学报编委。

社会兼职:

政协上海市第十届、第十一届委员会委员。民盟上海市市委常委。上海市人民检察院特约检察员。

主要研究领域: **资源化学**

研究工作内容:

- 1, 天然资源化合物合理利用为导向的有机合成化学;
- 2, 非天然资源化合物合理利用为导向的有机合成化学。

相关研究领域:

甾体化学、杂环化学、**有机合成化学**、药物化学、有机氟化学等。

报告内容:

资源化学概念

(**化学进展, 2010, 4, 357**)

甾体皂甙元资源的二次开发利用研究

报告内容:

资源化学概念

(**化学进展, 2010, 4, 357**)

甾体皂甙元资源的二次开发利用研究

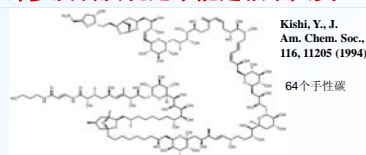
资源化学产生的背景:

社会需求:

资源耗竭, 环境污染已是全人类社会关注的重大问题。
资源粗放利用是问题的根源。

学科发展需求:

发现和发明的化合物数目浩瀚, 合成技术空前提高。
许多发明发现还未能造福于人类。



资源化学定义:

以资源性化合物合理利用为导向的合成化学
在分子水平上探讨资源的合理利用

资源化学研究内容:

资源性化合物的发现与开发
资源性化合物的反应及其在功能分子合成中的应用

资源化学研究目的:

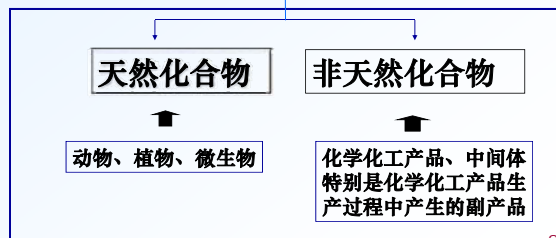
寻找洁净、高效利用资源和保护环境的策略和方法

7

资源性化合物:

是指数量可观, 价格低廉, 获得方便的化合物。

资源性化合物类型



8

资源化学发展历程:

1990年, 合理利用甾体皂甙元和三萜皂甙元的研究
自然科学基金(29070070), 91-93年。

1994年, 合理利用甾体皂甙元的研究
自然科学基金 (29372077) 94-96年。

1994年, “九五” 国家基金委项目建议: 合理利用我国化合物资源的研究。

1999年, “十五” 国家基金委项目建议: 资源化学, 一些重要的有机化合物资源利用研究。

1999年, 中科院创新项目建议: 资源化学。

2002年, 国家基金委项目建议: 资源导向的有机合成化学。

1999年, 科学新闻: 资源化学研究大有可为(99,5,13)。

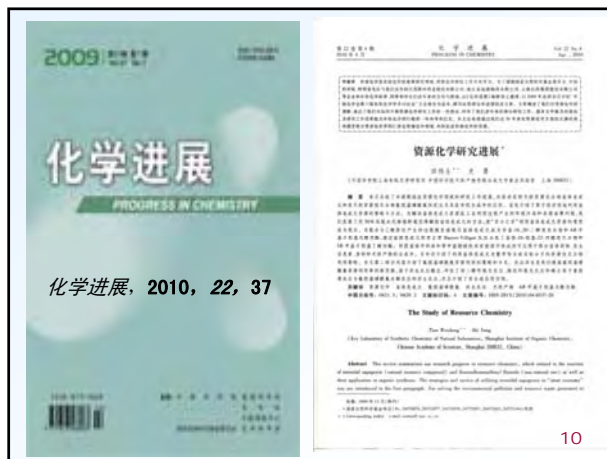
2000年, 我们课题组于与企业成立了: 资源化学与甾体化学联合实验室。

2004年, 在上海师范大学建立了: 资源化学实验室。

2008年, 绿色化学工程中心: 资源化学平台。

2010年, 资源化学研究进展 (化学进展,2010,4,357)。

9



10

报告内容:

资源化学概念
(化学进展,2010,4,357)

甾体皂甙元资源的二次开发利用研究

甾体皂甙元资源的二次开发利用研究

- > 甾体皂甙元
- > 利用方式及存在问题
- > 解决问题思路与策略
- > 研究工作进展

12

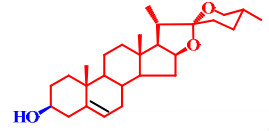
甾体皂甙元资源的二次开发利用研究

甾体皂甙元资源合理利用为导向的有机合成化学

- > 甾体皂甙元
- > 利用方式及存在问题
- > 解决问题思路与策略
- > 研究工作进展

13

甾体皂甙元结构，来源及用途

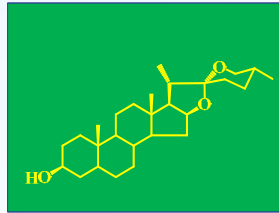


盾叶薯蓣 (*Dioscoreae zingiberensis* C. H. Wright) 薯蓣皂甙元

年生产能力在2000吨/年以上。
是我国生产甾体药物的基本原料，可用于近300种甾体原料药的合成。

2001年黄姜种植面积近7万公顷，按两年生隔年采挖计算，年可采挖近3.5万公顷，以公顷产鲜黄姜2.25万kg计算，可收获鲜黄姜75万t，折合干黄姜22.5万t，平均皂素含量以2%计算，可生产皂素4500t。《世界农业》：中国黄姜生产的现状及对策 (2004-6-4)

甾体皂甙元结构，来源及用途



龙舌兰科植物 *Agavaceae Agave*

剑麻皂甙元

剑麻种植加工的副产物，环境污染物。
年生产能力：500吨/年（我国剑麻纤维市场占有率小10%），也可以作为甾体药物生产原料。

15

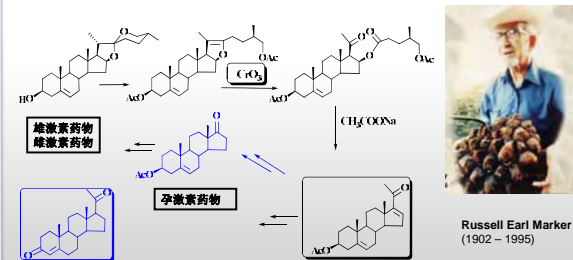
甾体皂甙元资源的二次开发利用研究

- > 甾体皂甙元
- > 利用方式及存在问题
- > 解决问题思路与策略
- > 研究工作进展

16

甾体皂甙元的利用方式

Marker降解



17

1950年获诺贝尔生理学医学奖

1928-1936-1948

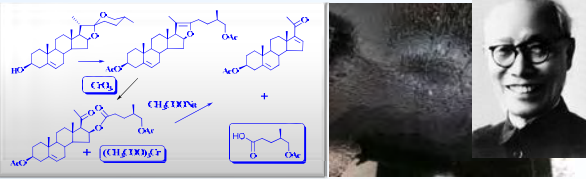
Edward Calvin Kendall (1886-1972)

Tadeus Reichstein (1897-1996)

Philip Showalter Hench (1896-1965)

18

甾体皂甙元现有利用方式存在的问题



黄鸣龙 (1898-1979)

➤ 环境污染严重:

我国甾体药物工业在长达半个多世纪的时期内用铬酐氧化降解甾体皂甙元, 每年产生约8000吨含金属铬环境污染物的问题。

➤ 资源利用率不高:

降解产生的手性小分子作为废弃物处置, 不仅浪费资源, 还加重环境负荷。

19

金属铬化合物对人体的影响

过量的铬化合物可干扰人体的重要酶体系, 对人体肝脏、肾脏有损伤作用, 还有致癌、致畸和致突变作用。

流行病学调查发现: 接触铬酸盐的工人发生肺癌的危险性比一般人高3-30倍, 接触铬色素的工人发生肺癌的危险性比一般人高38倍。

20

金属铬化合物对温血动物的影响

过量的铬化合物对温血动物有致毒、致死作用。有报道: 给狗按每公斤体重2.3毫克剂量服用铬化合物可产生呕吐、腹泻、食欲减退、呼吸困难、血液循环减慢, 直至死亡。

21

金属铬化合物对水体自净化作用的影响

铬化合物对水体中的植物系和动物系有致死作用从而抑制了水体的自净化作用。浓度为1毫克/升的铬酸钾可降低水体五天需氧量的18%; 浓度为1毫克/升的铬酸钾可降低水体五天需氧量的25%; 浓度为0.3毫克/升的氯化铬可降低水体五天需氧量的25%; 浓度为0.3毫克/升的氯化铬可降低水体五天需氧量的35%。

22

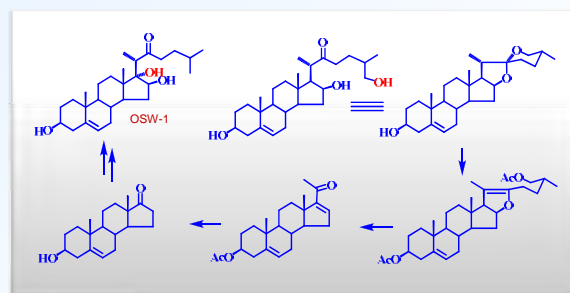
金属铬化合物对废水处理系统的影响

铬化合物对废水处理的金属管道有腐蚀作用, 对废水处理过程中微生物有致毒作用, 从而影响了废水处理的效果。据报道: 废水中铬的浓度为1毫克/升时, 可明显减少沉淀物的生长, 并在生物滤池表面生成大量薄膜, 从而影响废水处理, 削弱沉淀池中沉淀物的矿化作用和生物滤池中的有机物的氧化作用。

23

甾体皂甙元现有利用方式存在的问题

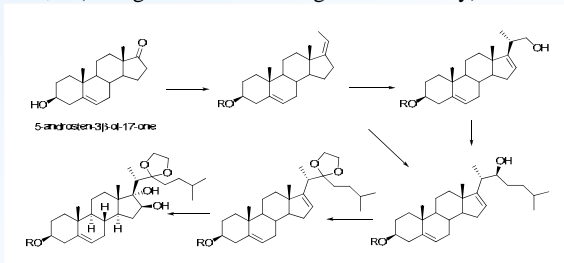
利用策略不合理(以OSW-1甙元合成策略为例)



24

甾体皂甙元现有利用方式存在的问题

Fuchs, P.L.(Purdue University)
Hui, Y. (Shanghai Institute of Organic Chemistry) :

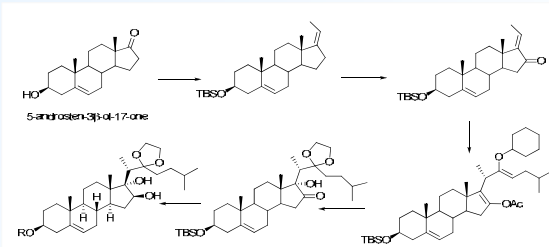


Tetra. Lett. **1998**, 39,1099
J.Org.Chem. **1999**, 64, 202

25

甾体皂甙元现有利用方式存在的问题

Jin, Z.D.(University of Iowa) :

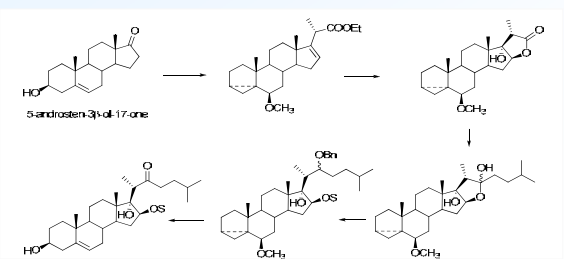


J.Am.Chem.Soc., **2001**, 123, 3369
J.Am.Chem.Soc., **2002**, 124, 6576

26

甾体皂甙元现有利用方式存在的问题

Morzycki, J.W.(University of Bialystok):

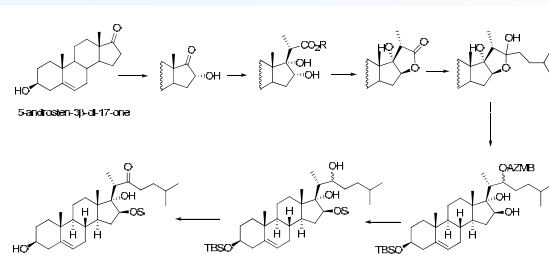


Tetrahedron, **2001**, 57, 2185

27

甾体皂甙元现有利用方式存在的问题

Yu, B. (Shanghai Institute of Organic Chemistry):

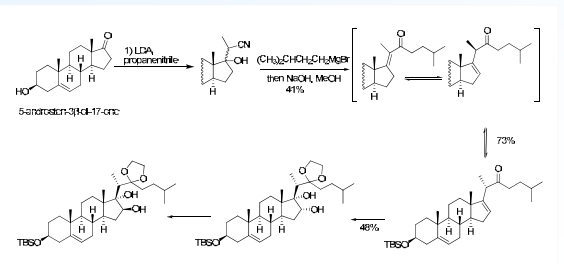


J.Org.Chem. **2005**, 70, 10354 -10367

28

甾体皂甙元现有利用方式存在的问题

Guo, Z.W. (Wayne State University):

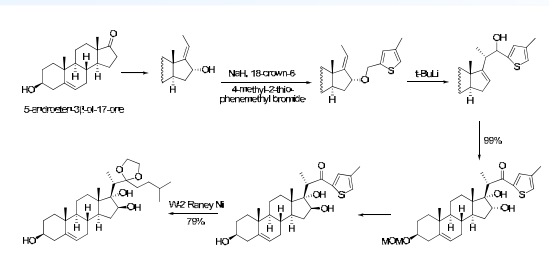


J.Org.Chem. **2008**, 73,157 161

29

甾体皂甙元现有利用方式存在的问题

Tsubuki, M.(Hoshi University):



Tetra. Lett., **2008** 49 229-232

30

甾体皂甙元现有利用方式存在的问题

- > Piatak, David M.; Wicha, Jerzy. Various approaches to the construction of aliphatic side chains of steroids and related compounds. *Chem. Rev.*, **1978**, 78(3), 199.
- > Redpath, J.; Zeelen, F. J. Stereoselective synthesis of steroid side-chains. *Chem. Soc. Rev.*, **1983**, 12(1), 75.
- > Takahashi, T. New development in syntheses of steroids. Stereoselective syntheses of steroid CD-ring and side chain. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi* **1986**, 44(1), 21.
- > Yamamoto, Y.; Yamada, J., Asymmetric synthesis using organometallic compounds. Its applications to the side chains of steroids. *Kagaku to Seibutsu* **1986**, 24(8), 515.
- > Kametani, T. Stereocontrolled construction of steroid side chains. *Actualites de Chimie Therapeutique* **1988**, 15, 131.
- > Honda, T.; Tsubuki, M., Development of highly stereoselective constructions of steroid side chains and their application to the synthesis of natural products. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi* **1990**, 48(1), 43.
- > Zhabinskii, V. N.; Ol'khovik, V. K.; Khripach, V. A. Methods for stereoselective construction of side chains of steroids. *Zhurnal Organicheskoi Khimii* **1996**, 32(3), 327.

31

甾体皂甙元资源的二次开发利用研究

- > 甾体皂甙元
- > 利用方式及存在问题
- > 解决问题思路与策略
- > 研究工作进展

基本思路：遵循“原子经济性”原则
基本策略：利用甾体皂甙元完整骨架；
发展洁净氧化降解方法。

B.M. Trost, *Angew.Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 259.

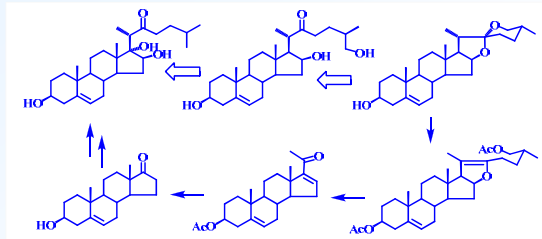
32

甾体皂甙元资源的二次开发利用研究

- > 甾体皂甙元
- > 利用方式及存在问题
- > 解决问题思路与策略
- > 研究工作进展

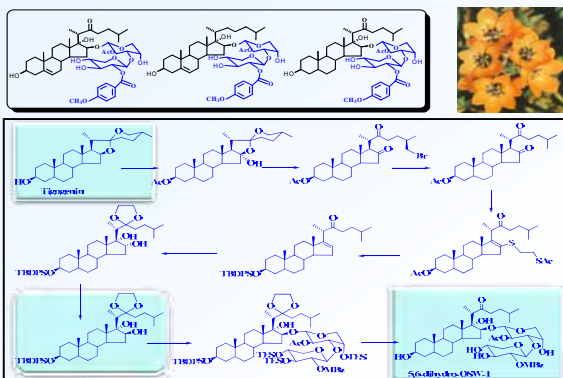
33

策略I： 利用甾体皂甙元完整骨架的合成策略



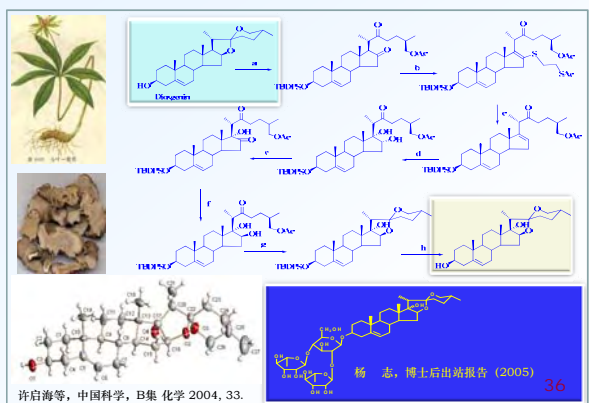
34

利用甾体皂甙元完整结构合成OSW-1及其类似物



Qi-hai Xu et al, *Tetrahedron Letters*, **2003**, 44, 9375; Hong-Jian Qin et al, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 3217; **35**
 Li-Jun Chen et al, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 47, 3475.

利用薯蓣皂甙元完整骨架合成了重楼活性成份喷脑皂甙元

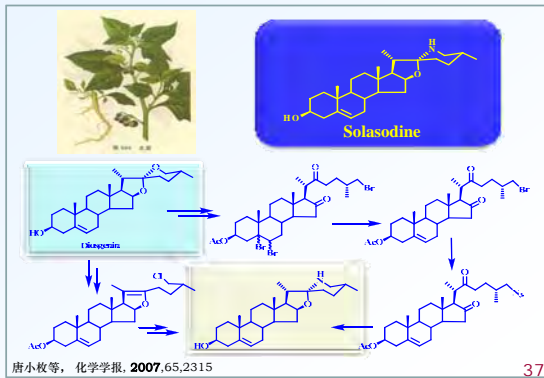


许启海等, *中国科学, B集 化学* **2004**, 33.

杨志, 博士出站报告 (2005)

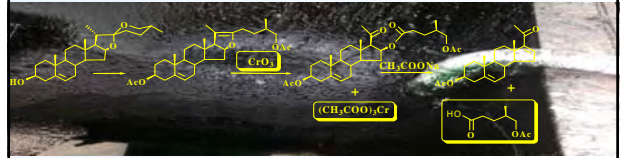
36

利用甾体皂甙元完整骨架合成澳洲茄碱等甾体生物碱



37

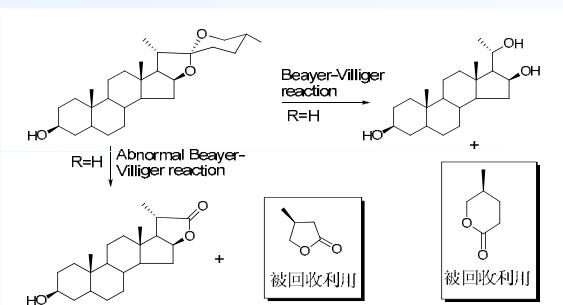
策略II: 发展洁净氧化降解甾体皂甙元的方法



- I. 用双氧水或氧气代替铬酐进行甾体皂甙元氧化降解。
- II. 回收甾体皂甙元降解过程产生的手性小分子。

38

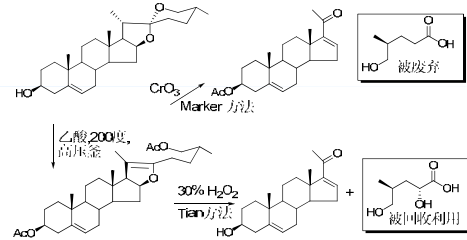
甾体皂甙元氧化双氧水氧化降解反应



39

假甾体皂甙元双氧水氧化降解反应

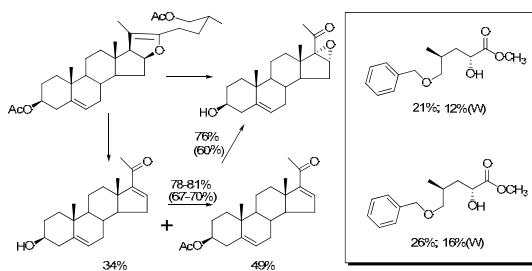
甾体皂甙元 Marker 降解方法与新氧化降解方法比较



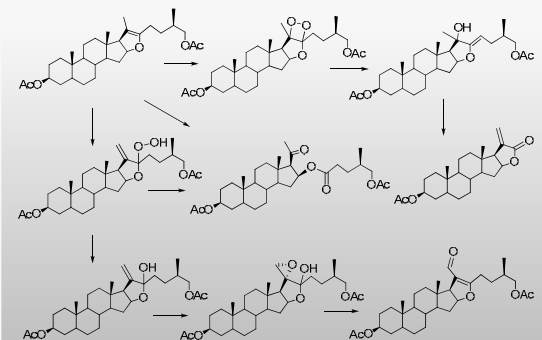
40

假甾体皂甙元双氧水氧化降解反应

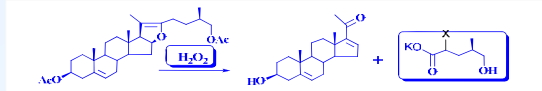
甾体皂甙元氧化降解收率:



假甾体皂甙元氧气氧化



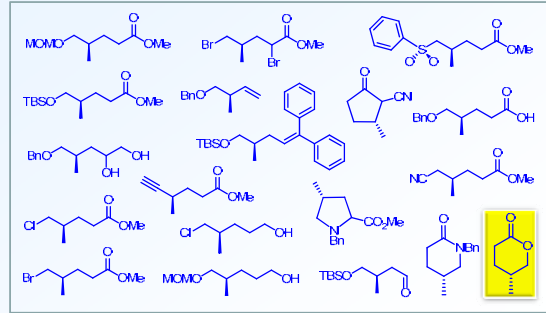
形成洁净氧化降解甾体皂甙元技术



- 从源头消除了金属铬环境污染物的产生。
- 实现了原料百分之百的利用。
- 给出了“零排放”生产技术。

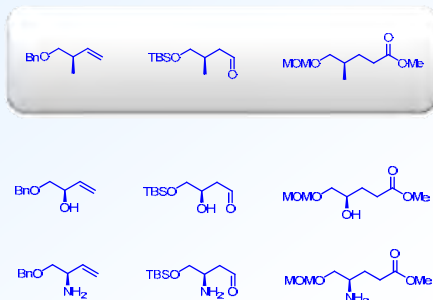


利用甾体皂甙元氧化降解废弃物 完成了4R-甲基戊内酯系列手性试剂的合成



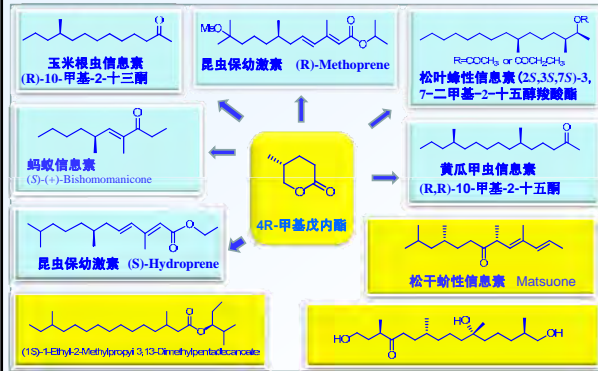
44

4R-甲基戊内酯系列手性试剂的应用



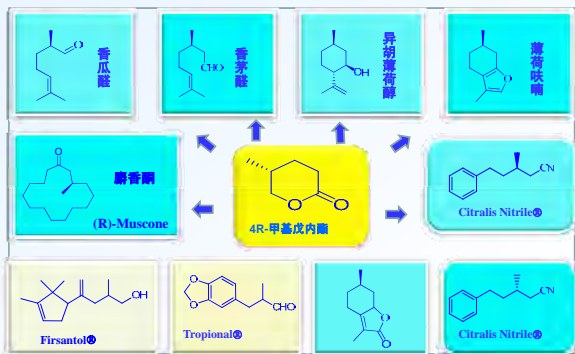
45

4R-甲基戊内酯在昆虫信息素合成中应用



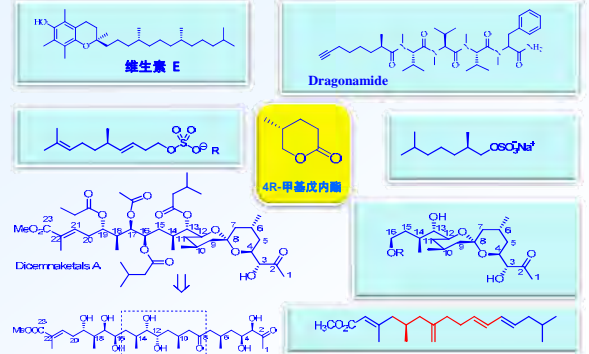
46

4R-甲基戊内酯在香料合成中应用



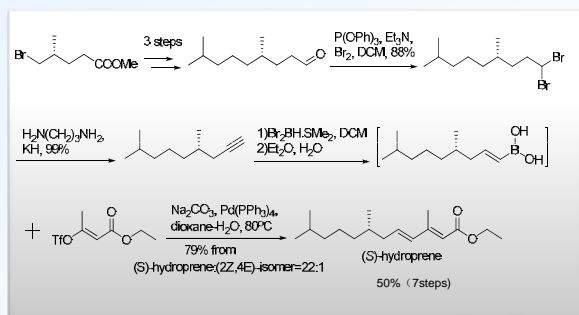
47

4R-甲基戊内酯在海洋天然产物合成中应用



48

(S)-hydroprene的合成



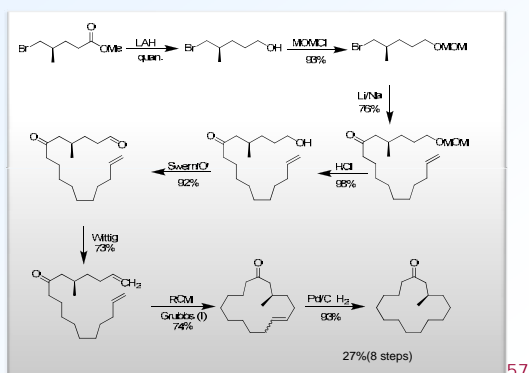
55

麝香酮(R)-Muscone 合成



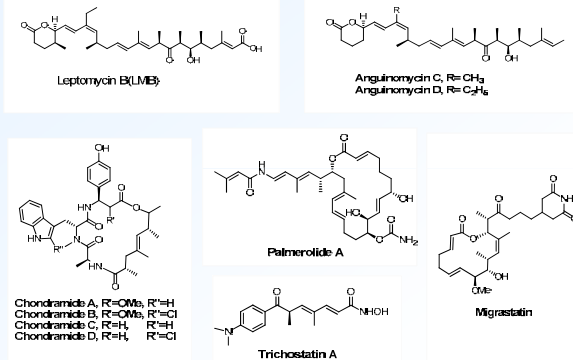
56

麝香酮(R)-Muscone 的合成

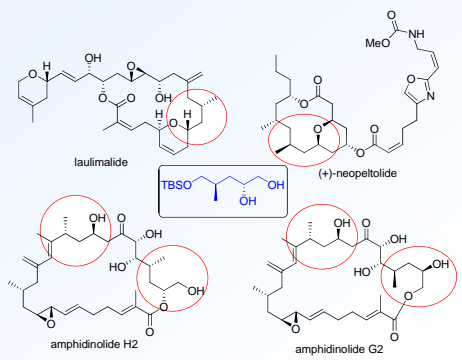


57

4R-甲基戊内酯在海洋天然产物合成中应用

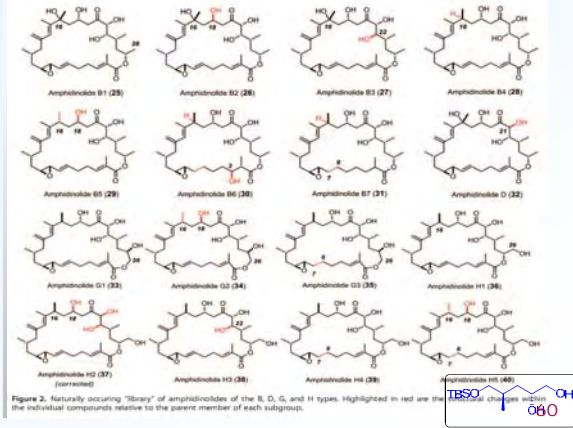


58

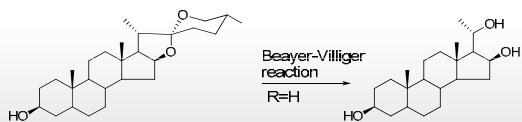


A. Ahmed, J. Mulzer, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3026-3042.
D. Martínez-Solorio, M. P. Jennings *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4095-4104.
A. Fürstner, L. C. Boucher, L. Morency, J. Funel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3983-4010.

59



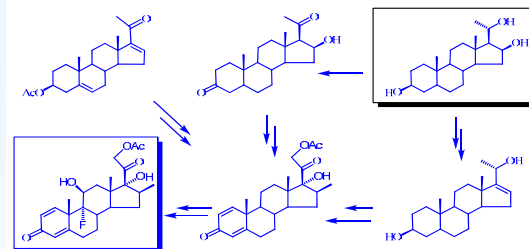
甾体16,20-醇在合成中应用



田伟生等, 中国专利: CN1146574C, CN1221563C, CN1120844C.

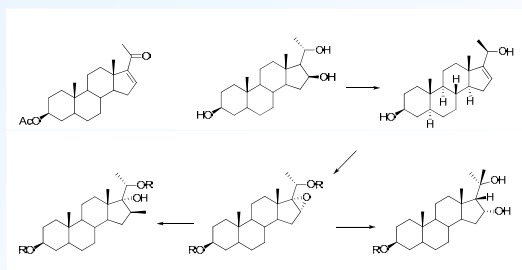
61

甾体皂甙元洁净氧化降解产物的反应及其应用



62

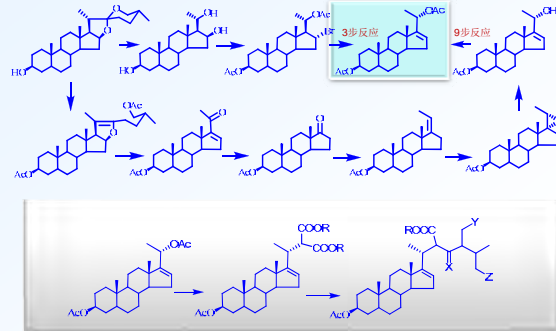
甾体皂甙元洁净氧化降解产物反应



Chunxi Huang et al *Tetra. Lett.*, 2011, 52, 4123.

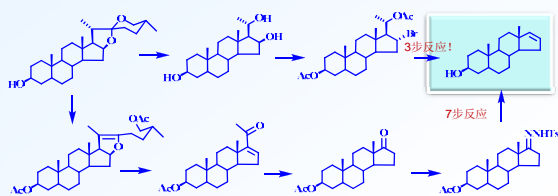
63

甾体皂甙元洁净氧化降解产物的反应



64

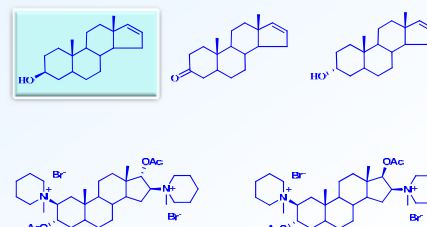
甾体皂甙元洁净氧化降解产物的反应



J. R. Lin, et al, *Tetrahedron Lett.*, 2007, 48, 4987.

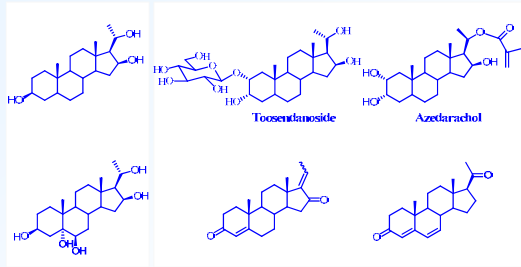
65

甾体皂甙元洁净氧化降解产物合成应用



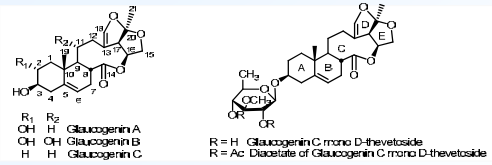
66

甾体皂甙元洁淨氧化降解产物合成应用



67

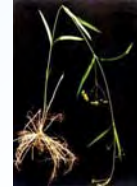
甾体皂甙元洁淨氧化降解产物合成应用



白薇



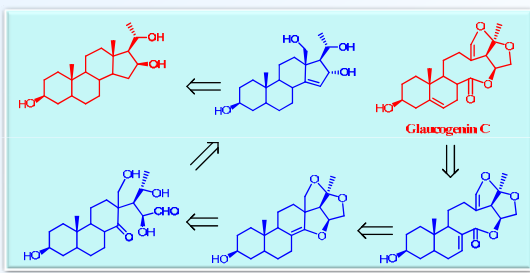
白前



徐长卿

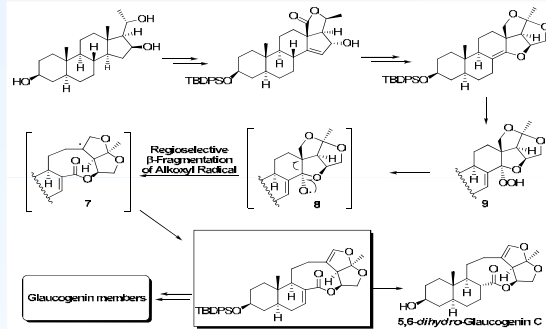
68

甾体皂甙元洁淨氧化降解产物合成应用



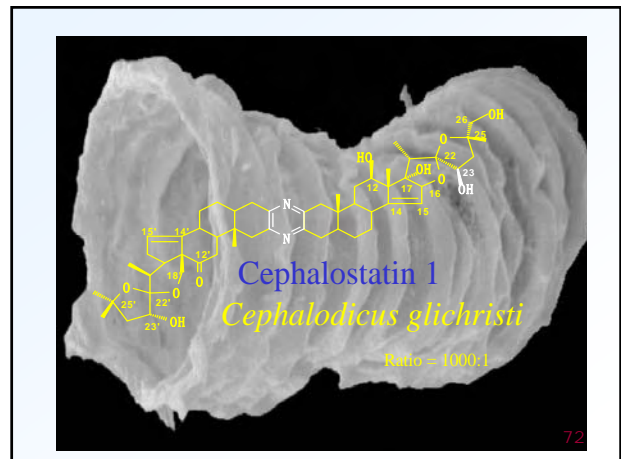
69

Glaucogenin 类化合物合成



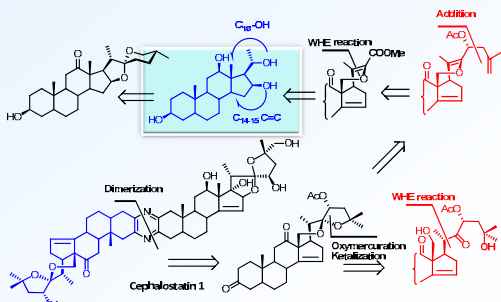
Angew. Chem. Int. Ed., 2011, 50,7093.
 (Nature, Chemical biology, 2011, 7, 497)

70



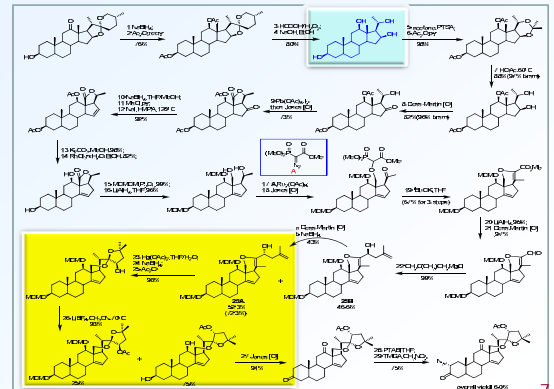
72

甾体皂甙元洁净氧化降解产物合成应用



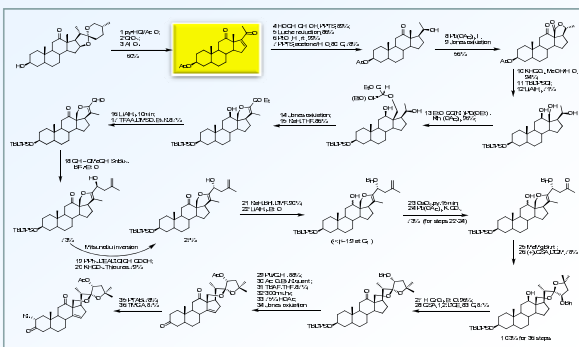
73

Cephalostatin 1 “南片段” 合成



74

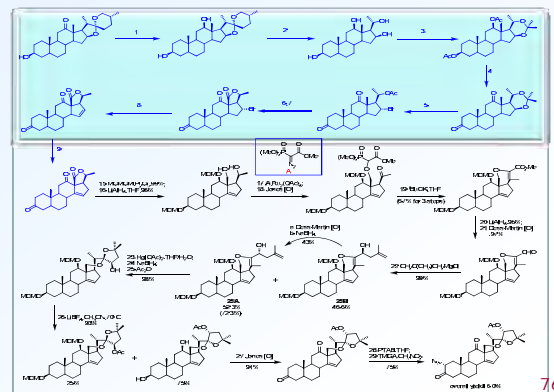
Fuchs 小组的合成路线



Fuchs, P. L. et al, *J.Am.Chem.Soc.* 1998, 120, 692

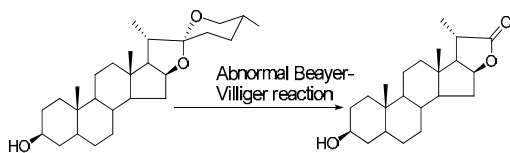
75

Cephalostatin 1 “南片段” 合成改进



76

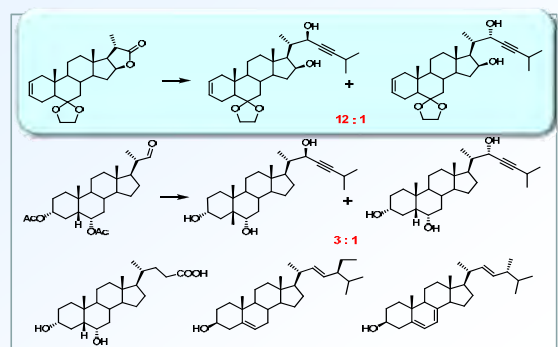
甾体内酯在合成中的应用



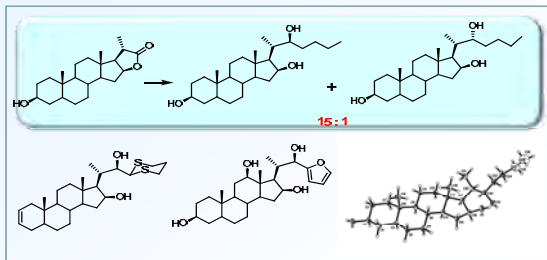
田伟生等, 中国专利: CN1146574C, CN1221563C, CN1120844C.

77

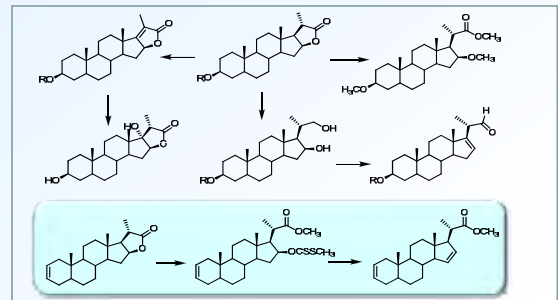
甾体皂甙元洁净氧化降解产物的反应



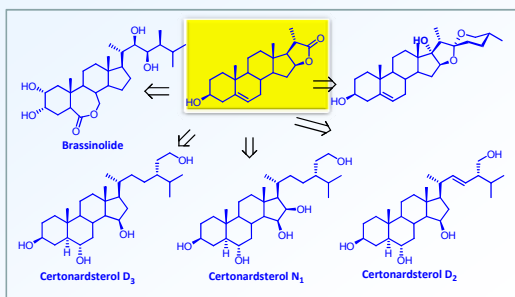
甾体皂甙元洁净氧化降解产物的反应



甾体皂甙元洁净氧化降解产物的反应

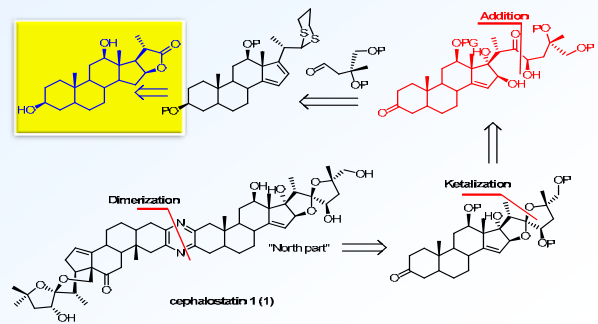


甾体皂甙元洁净氧化降解产物合成应用



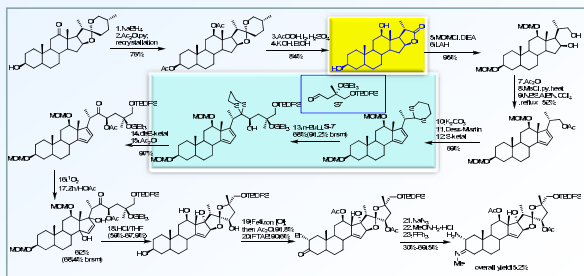
81

甾体皂甙元洁净氧化降解产物合成应用



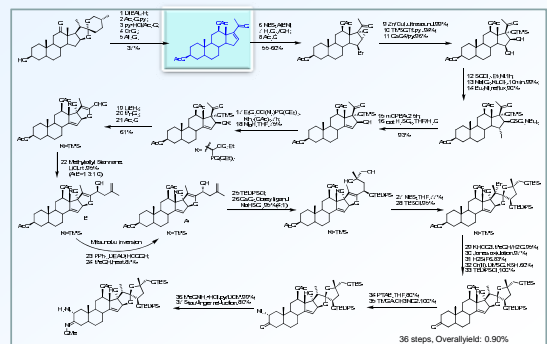
82

Cephalostatin 1 “北片段”合成



83

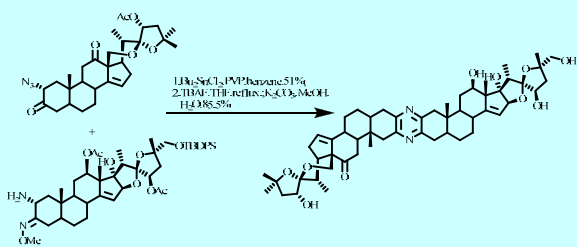
Fuchs 小组的合成路线



Fuchs, P. L. et al, *J.Am.Chem.Soc.*,1998,120,692

84

Cephalostatin 1 合成



Yong Shi, et al., *Chem. Asian J.* 2011, 6, 786

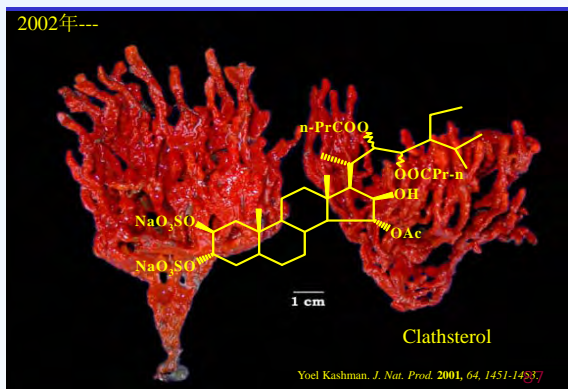
85

总结:

- 按照“原子经济性”原则，发展了百分之百利用资源性化合物的策略和方法，提供了“零排放”生产技术的实例。
- “变废为宝”提供了制备系列含甲基侧链的手性双官能团试剂并完成了麝香酮等重要天然产物合成；
- 提供了合成甾体分子的新关键中间体，并利用它们和新合成策略完成了OSW-1、重楼皂甙元、Cephalostatin 1等合成。

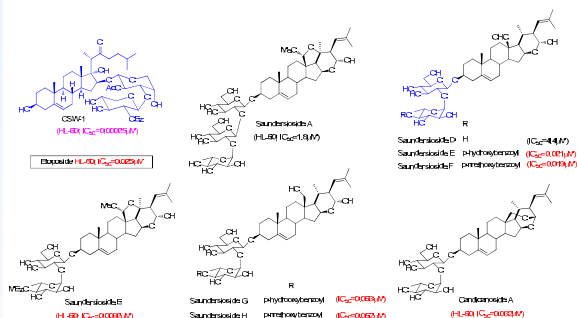
甾体-22-内酯在海洋天然产物Clathsterol合成中应用

2002年---



Yoel Kashman, *J. Nat. Prod.* 2001, 64, 1451-1453

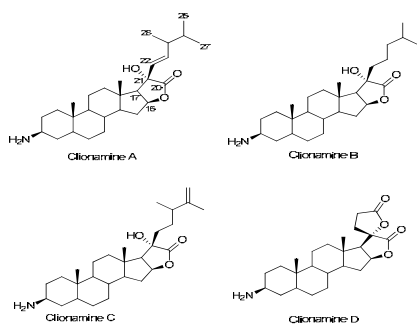
Saundersiosides的结构及活性



虎眼万年青与夏凤信子中提取到的甾体皂苷

88

Clionamine D的合成研究



Keyzers, R.A. et al. *Org. Lett.* 2008, 10, 2959.

89

我的学术研究领路人: (1978-1988)



廖清江教授

药物化学



周维善教授

天然产物化学



Prof. T. Livinghouse

合成方法学

90