

左旋葡萄糖酮的研究综述

隋先伟,汪志,阮仁祥,张颖

(中国科学技术大学安徽省生物质洁净能源重点实验室,安徽合肥230026)

摘要:左旋葡萄糖酮是来源于生物质的一种高附加值化学品,由于其独特的化学结构,是一种极具潜力的手性原料。主要综述了左旋葡萄糖酮的结构、性质、来源、特征反应及其在立体化学合成中的一些应用。

关键词:生物质;左旋葡萄糖酮;纤维素;热解;手性合成;天然产物

中图分类号:TQ281

文献标识码:A

文章编号:0253-4320(2010)11-0029-08

Progress in research of levoglucosenone

SUI Xian-wei, WANG Zhi, RUAN Ren-xiang, ZHANG Ying

(Anhui Provincial Key Laboratory of Biomass Clean Energy, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China)

Abstract: Levoglucosenone is a chemical product with high additive value which arises from biomass, it is used as a chiral material of great potential according to its unique chemical structure. In this paper, the structure, properties, origins, characteristic reactions and some application in asymmetric synthesis of levoglucosenone are introduced.

Key words: biomass; levoglucosenone; cellulose pyrolysis; asymmetric synthesis; natural products

生物质,特别是木质纤维素类生物质,主要是由纤维素、半纤维素和木质素构成,其中纤维素是由葡萄糖以 β -1,4糖苷键组成的大分子聚合物。纤维素广泛存在于自然界中,占生物质含量的35%~50%以上^[1]。左旋葡萄糖酮(LGO)可以通过酸催化热解纤维素以及相关碳水化合物获得,可以广泛地作为手性化合物的合成原料。LGO具有独特的刚性结构,可以在有机合成中引入手性中心,具有很好的立体选择性,并且可以避免官能团的保护和去保护等的复杂操作,因而备受人们关注。

左旋葡萄糖酮从发现到现在已经经过了40多年^[2-3],但由于其产率较低,纯化困难,而且市场价格高昂,限制了它在有机合成中的应用,尤其在国内外,目前为止还未见到LGO的相关文献报道。本文主要对左旋葡萄糖酮的性质、来源、特征反应及其在立体化学合成中的部分应用做了较为系统的介绍。

1 结构和性质

早在1970年,人们就发现纤维素在酸性条件下可生成一种新的化合物,取代了一般纤维素热解生成的主要产物左旋葡聚糖。随后人们对这种物质进行了分离纯化,对其结构进行了研究。Broido等^[4]对其质谱、NMR谱、紫外及红外图谱的结果进行分

析,得到了经验分子式为 $C_6H_6O_3$,结构为1,6-脱水-3,4-二脱氧- β -D-吡喃糖烯-2-酮(1),俗名为左旋葡萄糖酮,其核磁共振碳谱如图1所示。

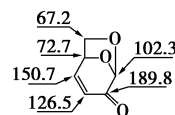


图1 LGO核磁共振碳谱

1985年, Halpern等^[5]通过气-质色谱联用,使用化学电离(CI)等的软电离方法,较好地得到了LGO的分子离子峰,最终确定了LGO的精确相对分子质量为126.0327,与经验化学式一致。Ohnishi等^[6]也报道了左旋葡萄糖酮的旋光性和圆二色性等光学性质。Domburg等^[7]分析¹H和¹³C-NMR的数据得出,LGO的6个原子的环是1个信封式构象。LGO双键和羰基共轭,使得羰基有比较高的活性,氧桥则是受保护的醛基和羟基形成的缩醛结构,这些结构性质使LGO可以发生很多的有机反应。

2 化学合成

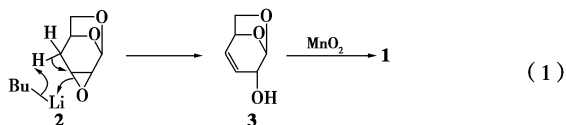
LGO的化学合成方法已有文献报道。Koll小组在研究用1,6-脱水糖合成其衍生物时,首次合成出LGO。这种方法的关键是环氧化合物2在丁基锂

收稿日期:2010-07-27

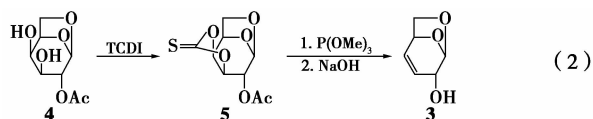
基金项目:国家重点基础研究发展计划(“973”计划,2007CB210205);中国科学院知识创新计划(KGCX2-YW-3306);高等学校博士学科点专项科研基金(200803581021)资助项目

作者简介:隋先伟(1985-),男,硕士生;张颖(1977-),女,副教授,硕士生导师,主要从事能源化工方面的研究,通讯联系人, zhzying@ustc.edu.cn.

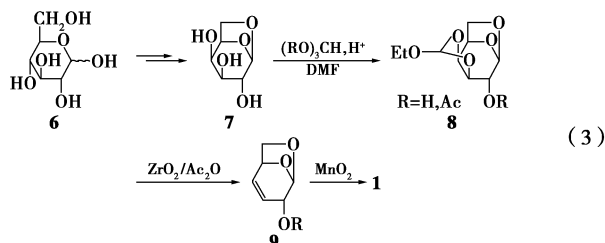
的条件下重排得到中间产物烯醇 **3**。后者用 MnO_2 氧化可直接得到 LGO^[7]。



随后他们又提出了一种更好的合成 LGO 的路线:用花生中的半乳糖甘露多聚糖为原料,得到了一种 1,6-脱水吡喃半乳糖的前体 **4**,化合物 **4** 在 2-丁酮溶剂中与 TCDI 回流得到化合物 **5**,然后直接脱硫得到烯醇 **3**,氧化可得到 LGO。

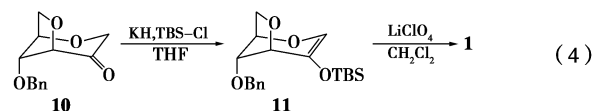


Shibagaki 等^[8]则报道了用 *D*-半乳糖为起始原料合成 LGO 的方法:首先由 *D*-半乳糖 **6** 合成得到 1,6-脱水-β-*D*-吡喃型半乳糖 **7**,由化合物 **8** 经过二氧化锆的氧化脱羧作用得到 **9**,这是此路线关键的一步,最后用 MnO_2 氧化可得到 LGO,最终产率可达 88%。

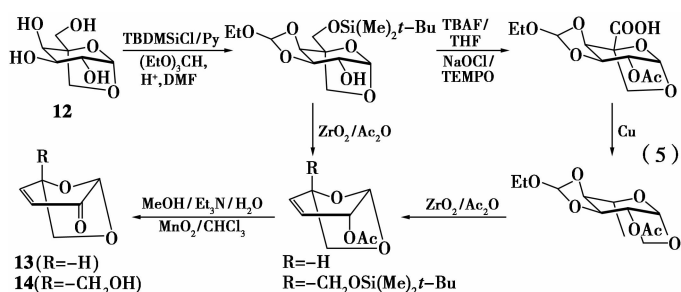


由葡萄糖为起始原料合成 LGO 也已经有文献报道^[3]。反应是在 70 ~ 120℃ 下,在有浓硫酸和二甲基酰胺的条件下完成的。

Gallagher 等^[7]发明了另一种合成 LGO 的方法,即由甘露醇首先合成化合物 **10**,然后化合物 **10** 经过硅烷化得到烯醇酯 **11**,在路易斯酸(如 $LiClO_4$)存在的条件下得到 LGO,但是 LGO 的产率不是很高。



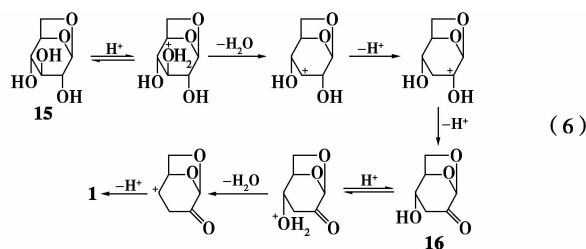
Witczak 的实验小组^[9]首次从化合物 **12** 合成了 LGO 的对映体 **13** 及其 5-羟基取代的类似物 **14**。



3 由纤维素制备 LGO

左旋葡萄糖酮的化学合成方法虽然有较多的报道,但合成步骤较多,原料成本也较高,经济效率不高。目前制备 LGO 的有效方法主要是通过热解手段,从纤维素废弃物等低成本原料中获取 LGO。尽管该方法产率比较低,但相对化学合成方法来说,更加经济有效,也更加环保。

早在 20 世纪 70 年代初,人们便开始了有关酸催化裂解纤维素产生 LGO 的机理研究^[4,10]。纤维素裂解前期产物左旋葡萄糖 **15** 在酸性条件下在 C-3 位形成碳正离子,然后碳正离子经过氢重排,正电荷转移到 C-2,形成更加稳定的碳正离子,这是很关键的一步。之所以确定正电荷没有转移到 C-4 位,是因为产物中没有发现 LGO 的异构体^[11]。新碳正离子进而脱氢形成中间产物 **16**,**16** 在酸存在的条件下,发生消除反应形成 1 个烯键,最终得到了左旋葡萄糖酮 **1**。



人们分析了纤维素裂解的初期产物,从而提出了可能经过 3 种路线形成左旋葡萄糖酮的机理^[12-13],如图 2 所示。

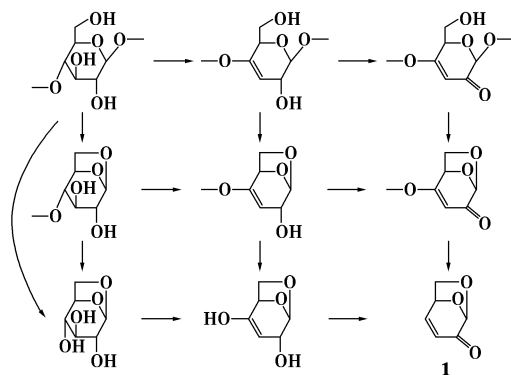


图 2 左旋葡萄糖酮的 3 种可能形成机理

传统的酸催化纤维素裂解制取 LGO^[4,10] 产率比较低,通常只有 3% ~ 5%。近年来发展了一些新的制备 LGO 的方法,如采用快速热裂解技术、采用微波辅助加热等方式,都不同程度地提高了产率。

快速热解是在中温、常压、惰性气体条件下快速升温,然后淬冷热解产生的挥发性物质,以获得较高

的液体产率。Dobele 等^[14-17]比较详细地研究了用磷酸预处理纤维素快速裂解制备 LGO 等脱水糖。他们考察了磷酸浓度、不同结构的纤维素以及温度等对 LGO 产率的影响,并进一步讨论了其原因和机理,证明用磷酸预处理纤维素进行快速裂解是制备 LGO 的有效方法。

Sarotti 等^[18]第一次对微波促进的磷酸处理过的纤维素热裂解转化为 LGO 进行了研究。微波可以实现快速加热,大大缩短反应时间。他们用变量分析法(ANOVA)对结果进行分析得出:大功率、多原料、密实、低旋转时间有利于提高 LGO 的产率,最佳反应条件是:微波功率 620W,搅拌时间 12.0 min,纤维素用量 4.0 g。实验表明,纤维素的微波裂解获得 LGO 的产率要比传统裂解方法的高。

Witczak 研究小组^[19]提出了一种可以得到较高纯度 LGO 的方法:纤维素原料首先在磷酸质量分数为 1.5% 的甲醇溶液中预处理,在 3.996 ~ 5.328 kPa 低压下的 Kugehohr 设备上真空热解,然后用少量的碳酸氢钠中和热解产生的含有 LGO 和水的蒸馏液,再用二氯甲烷萃取,用无水硫酸镁干燥萃取物,蒸馏,得到油状物为 LGO,产率可达 8% ~ 10%,纯度为 85%。

Marshall^[20]对酸处理纤维在植物油中热解制备 LGO 进行了研究,考察了各种油的存在、反应压力、纤维素颗粒大小、处理纤维素的酸种类和用量等各个因素对 LGO 产率的影响,并且对 LGO 进行了有效分离纯化。其左旋葡萄糖酮的产率可达 12%。经过减压蒸馏可以得到纯度在 90% 以上的 LGO 馏分。

酸催化的纤维素快速裂解是目前生产左旋葡萄糖酮的有效方法,但仍存在产率低、纯化困难等问题,这些都严重制约了 LGO 在有机合成中的应用。相信通过研究的不断深入,改进方法或开发更有效的催化剂,可以不断提高 LGO 的产率和制备选择性,使 LGO 成为一种大宗化学品,最终实现 LGO 的广泛应用。

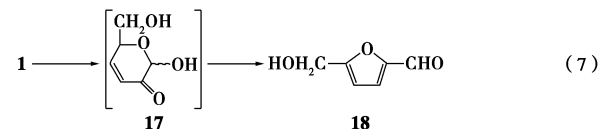
4 LGO 的基团反应和一些简单应用

左旋葡萄糖酮主要有 3 个反应中心:碳碳双键、羰基和糖苷键。LGO 的独特的刚性二环结构以及这些活泼的反应中心使其在有机合成特别是手性合成中有巨大的潜在应用价值。

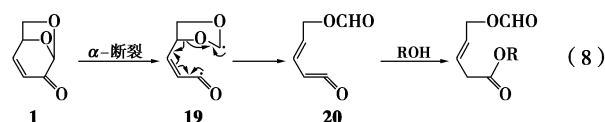
4.1 开环反应

LGO 在无机酸的水溶液中加热^[10],1,6-脱水环

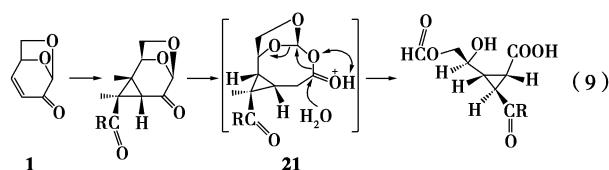
就会发生断裂生成中间体 17,进一步脱水重排可以获得 5-羟甲基糠醛 18。



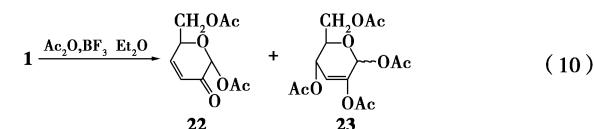
Yamada 等^[21]报道了 LGO 的光分解反应的一般路径,从获得的降解产物分析,指出了 LGO 光解反应主要是从 1,6-脱水环的 α -断裂开始的,提到了该光解反应在制备一些有用合成底物上的应用:首先 LGO 进行 α -断裂生成了双自由基中间体 19,然后经过一个三重激发态的重排得到 Z 型的烯酮产物 20,烯酮产物 20 与水、甲醇、叔丁基醇等溶剂反应生成酸或酯。



LGO 及其衍生物在过酸条件下会生成内酯,进而发生 1,6-脱水环的断裂。例如,LGO 作为起始原料分别经过 2 步合成手性环丙烷羧酸的过程:1 先和硫叶立德反应使烯烃环化,然后在过酸条件下发生拜尔-魏立格氧化重排生成内酯 21,最后 1,6-脱水环断裂得到目标产物^[22]。



左旋葡萄糖酮的 1,6-脱水环在以 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 为催化剂的条件下,与乙酸酐反应,发生断裂,生成产物双乙酸酯 22。如果进一步乙酰化就会生成四乙酸酯 23^[3]。



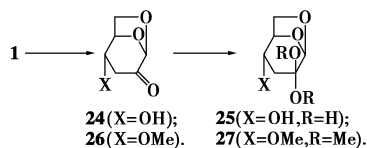
4.2 涉及碳碳双键的反应

LGO 中的碳碳双键由于和羰基共轭,具有较高的反应活性,可以发生诸如 1,4-加成反应、Diels-Alder 反应、1,3-偶极环加成等很多重要的有机反应,且具有很好的立体选择性。LGO 的这些特殊性质使其可以更广泛地用于天然产物以及其他一些具有光学活性化合物的合成中。

4.2.1 碳碳双键的 1,4-加成反应

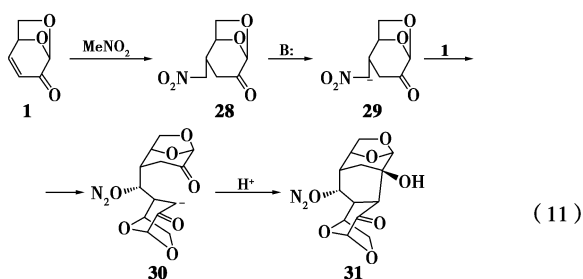
LGO 在乙酸的水溶液中加热,水可与双键进行 1,4-亲核加成反应生成中间产物 24。中间产物 24

具有很好的水溶性,主要是由于羰基的水和作用生成了产物 **25**。而在盐酸催化的条件下,甲醇也可以与 LGO 的双键进行加成,分别得到产物 **26** 和 **27**^[10]。



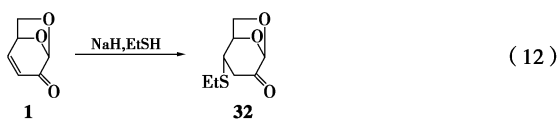
一些容易生成碳负离子的物质如硝基甲烷、丙烯腈、EtSH 等可以与 LGO 的双键进行 1,4-亲核加成,从而可以实现一些特定物质的合成。

Forsyth 等^[23]报道了在催化当量的四甲基胍存在条件下硝基甲烷和 LGO 的反应。硝基甲烷碳负离子对 C-4 位进行亲核加成,由于受空间位阻的影响,反应主要是从 1,6-脱水环的背面进攻的,得到比例为 2:1 的对映异构体,主要产物是 **28**,综合产率为 98%;如果 LGO 过量,就会进一步产生碳负离子 **29**,碳负离子 **29** 对 LGO 继续进行 1,4-亲核加成产生化合物 **30**,最后分子内缩合得到化合物 **31**,产率为 95%。值得注意的是,虽然经过了几步,但产率依然很高,这充分说明反应的高选择性,反应每次都是从 1,6-脱水环的背面进攻的。



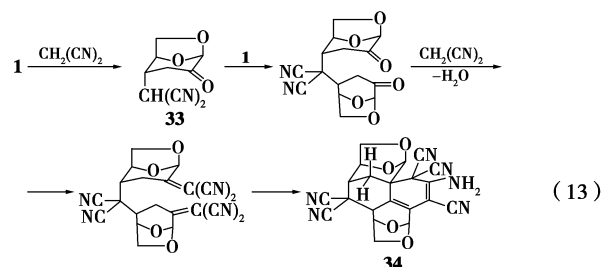
Samet 等^[24]研究了含硝基和含杂环类的化合物对 LGO 的加成反应,比较了在碱催化 and 电化学 2 种不同条件下的反应结果。研究发现,相对于碱的催化,电化学条件下反应要求的条件更加温和,并且产率更高。

Essig 在 NaH 的碱性条件下研究了 LGO 和乙硫醇的反应,通过乙硫醇硫负离子对双键的 1,4-亲核加成,合成了硫化物 **32**。而硫化物 **32** 是合成几种有用的电子推挽式衍生物的起始原料^[25]。

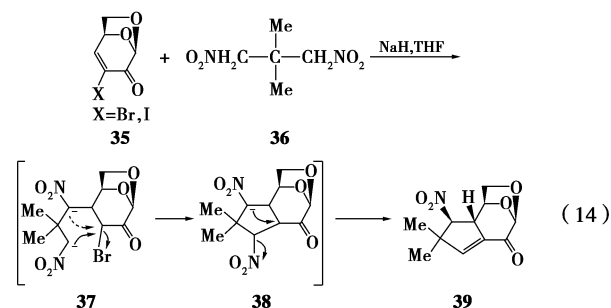


Samet 等还首次报道了 LGO 和丙二腈的反应^[26]。LGO 与丙烯腈的反应比与硝基甲烷的反应更为复杂,首先生成亲核加成产物 **33**,同硝基甲烷

一样,LGO 过量会生成含 2 分子 LGO 的中间产物,但这种中间产物可以继续和 2 分子丙二腈发生 Knoevenagel 缩合反应,最后分子内缩合得到产物 **34**。



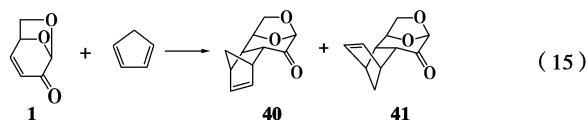
LGO 及其溴碘的取代衍生物是合成环丙烷类、环己胺类、降莰烷类及杂环类体系的化合物较适宜的手性子。Tsypysheva 等^[27]首次从这些原料直接合成了环戊烷类衍生物。**35** 先和活泼试剂 **36** 进行 1,4-亲核加成反应,中间体 **37** 进行分子内亲核取代得到环张力较小的五元环 **38**,最后得到五元环产物 **39**。



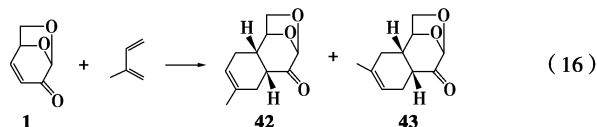
4.2.2 碳碳双键的 Diels-Alder 反应

LGO 的双键作为缺电子的受体可以与共轭二烯类化合物进行 Diels-Alder 反应,这是 LGO 的一类重要反应,由于受 1,6-脱水环的空间位阻作用,反应具有较好的立体选择性,可以在碳碳双键的位置顺利接入不同的六元环结构,进而可以方便地合成一些复杂天然产物及中间体。

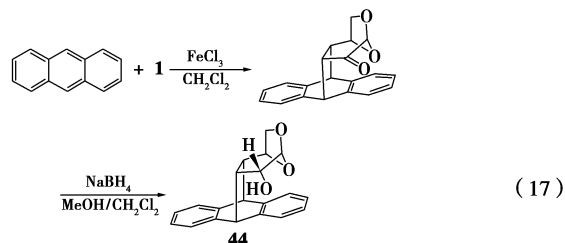
LGO 与环戊二烯及其衍生物、1,3-丁二烯、呋喃等物质的 [4+2] 环加成反应已经报道^[3]。例如,LGO 与过量的环戊二烯加热回流,可得到晶体型旋光异构体产物 **40** 以及一些少量的复杂糖类物质,产率为 47.8%。如果反应在氯苯溶剂中,则可以得到 65% 的产物 **40** 和 16% 的产物 **41**,由此可得出,双键与 1,6-脱水环处于相反方向的产物占优势,即内向型产物占优。



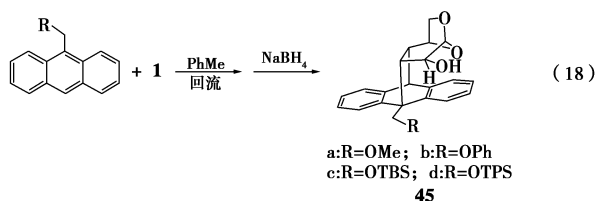
Miftakhov 等^[28]报道了异戊二烯和 LGO 的反应,在 20℃ 的二氯甲烷溶剂中,ZnCl₂ 催化反应平稳进行,由于区域选择性可得到优势构型产物 **42**,而另一构型产物 **43** 则是由电子因素控制的产物,其产率为 5%~7%,综合产率为 75%~80%。相比之下,若该反应在 160℃ 的甲苯中进行,反应的区域选择性就比较差,得到的内向型产物 **42**、**43** 的比例为 6:4,综合产率为 80%。



LGO 的双键与双烯体的 Diels-Alder 反应的一个重要应用就是合成一些手性辅助剂,用于不对称合成中。Sarrotti 等^[29]报道了用 LGO 经过 2 步合成一种新型手性辅助剂 **44**。LGO 先与蒎进行 [4+2] 环加成反应,再对 C-2 酮羰基进行非对映选择性加氢还原,最终获得手性醇模板。这种辅助剂在其相应的丙烯酸酯类衍生物和环戊二烯进行不对称 Diels-Alder 反应中作为手性模板,具有有效的诱导作用。并且反应产物可以水解,可重新获得手性辅助剂 **44**,进而实现循环使用。

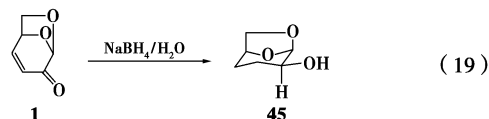


此后 Sarrotti 等还尝试了用 LGO 与几种蒎的 9,10 位取代物反应合成了不同的手性醇诱导物 **45** (a~d),结果表明其丙烯酸酯衍生物可以与环戊二烯进行高选择性的 Diels-Alder 反应;通过改变条件,使用路易斯酸作催化剂,这些手性醇的丙烯酸酯衍生物也可以与不是很活泼的二烯(环戊二烯、取代丁二烯)进行高选择性的 Diels-Alder 反应。手性诱导作用是由这些手性醇辅助物的苯甲位取代基和二烯共同决定的。同样,这些诱导剂也可以循环使用^[30-31]。



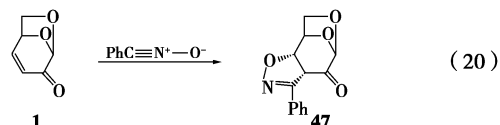
实际上,该类手性辅助物最早是通过直接还原 LGO 获得的,早在 1977 年有人就用 LiAlH₄、NaBH₃

还原 LGO 得到这种醇,而 Zanardi^[32]用水代替甲醇作为溶剂,从而实现了过程的绿色化,最终用 NaBH₄/H₂O 还原 LGO 得到了产率为 82% 的手性醇目标物 **46**。

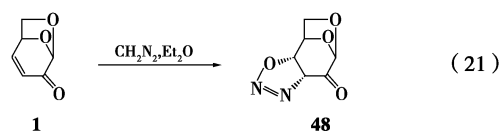


4.2.3 碳碳双键的 1,3-偶极环加成反应

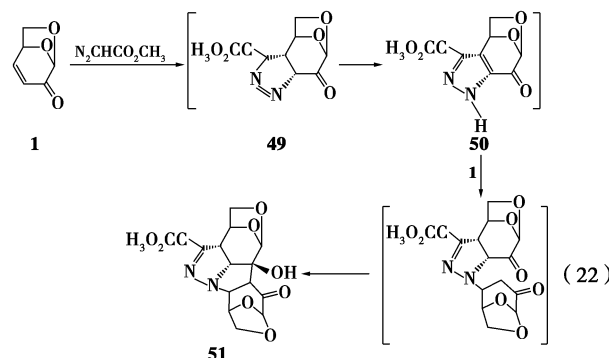
LGO 的碳碳双键很容易和氧化氰苯 (PhC≡N⁺-O⁻) 和 PhCH=N⁺(Ph)-O⁻ 发生 1,3-偶极环加成反应^[33],由于受到桥环的空间位阻效应和电子因素的影响,可以生成立体和区域专一的化合物。如 LGO 和 PhC≡N⁺-O⁻ 反应的主要产物为 **47**,产率为 71%。



对 7,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷类衍生物具有广泛的生物活性,而重氮化合物与碳碳双键的 1,3-偶极环加成反应常用于这类化合物的合成。Yatsynish 等^[34]研究了重氮甲烷及甲基重氮甲烷和 LGO 的反应,借助 LGO 中 1,6-桥环的位阻效应,得到了光学活性较好的产物。重氮甲烷与 LGO 的反应得到 **48**,产率为 68%。



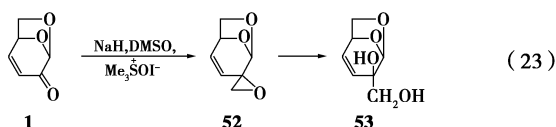
而甲基重氮甲烷与 LGO 反应产率则更高,为 93%,得到了比例为 2:1 的较难分离的立体异构体 1-邻二氮杂环戊烯 **49** 和 **49** 进一步生成的 2-邻二氮杂环戊烯 **50**,而 2-邻二氮杂环戊烯 **50** 与 **1** 进行亲核加成反应,可以分子内成环生成产物 **51**。



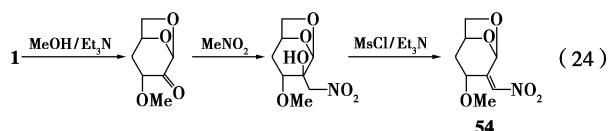
4.3 羰基的反应

LGO 中的碳氧双键也是比较活泼的基团,当亲

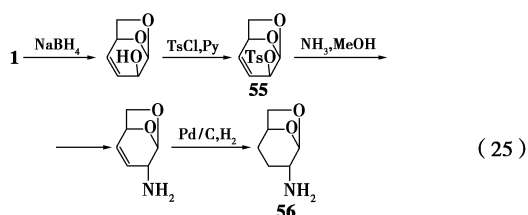
核试剂进攻羰基时,由于受 1,6-脱水环的立体控制,使亲核试剂主要从环的背面进攻,得到立体专一的产物。例如,在二甲基亚砷的溶剂中,NaH 和 $\text{Me}_3\text{S}^+\text{OI}^-$ 与 LGO 反应生成环氧化合物 **52**,产率为 50%^[35-36]。把环氧化合物 **52** 放入氢氧化钠的溶液中水解,环氧化合物开环生成晶体 **53**,产率为 71%。对晶体进行 X 射线衍射分析可以确定醇的结构,这样也确定了环氧化合物的结构,证明反应是立体专一的。



Witczak 报道了硝基甲烷对羰基的亲核加成,反应的加成物在三乙胺的条件下与甲磺酰氯反应,羟基甲磺酰化,同时发生消除反应最终得到产物 **54**,由紫外和核磁共振谱分析得到硝基烯烃的构型 E/Z 的比例相等^[37]。

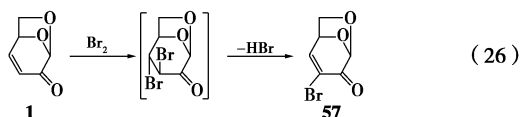


LGO 是合成不饱和氨基糖及其衍生物的理想原料。LGO 可以方便地在 2 位引入氨基(胺)基,但是得到相应饱和的 2 位为氨基的化合物并不简单。Valeev 等^[38]发现,由 LGO 得到化合物 **55**,在液氨条件下对其 2 位甲苯磺酰基进行 $\text{S}_\text{N}2$ 取代、还原可以成功得到饱和的化合物 **56** 及其衍生物。



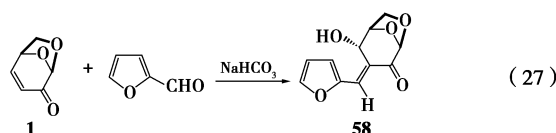
4.4 LGO 的其他反应

左旋葡萄糖酮的溴化反应已有详细的报道。 Br_2 先对双键进行加成,然后脱去一个 HBr 分子,主要得到 3 位取代的产物 **57**^[39]。LGO 是与双烯体进行 [4 + 2] 环加成反应的缺电子试剂,在引入卤素、硝基等吸电子基团后,其反应活性会更高。

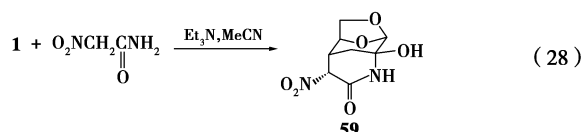


LGO 的碘化也比较简单进行,只要将 LGO 与碘放入无水吡啶中进行反应就可以得到 3 位取代的产物,产率一般为 55%^[40]。

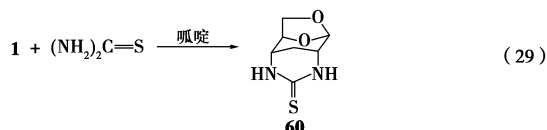
Nishikawa 等^[41]发现,LGO 和糠醛可以在饱和碳酸氢钠水溶液中反应生成产物 **58**,反应选择性很好,几乎没有生成其他的异构体,且产率也很高。糠醛是纤维素热解的产物之一,所以热解产物在进行 LGO 的分离纯化时,若在碱性溶液中,必须尽快分离出碱性物质,以减少 LGO 的损耗。



Samet 等^[24,42]报道了在 LGO 上接入杂环的反应,一些双亲核试剂如硝基乙酰胺、N-己基硝基乙酰胺、 α -硝基丙酰胺等可以与 LGO 的碳碳双键、碳氧双键同时进行反应,从而成功引入杂环。例如,硝基乙酰胺和 LGO 反应,可得到产物 **59**,产率为 62%。



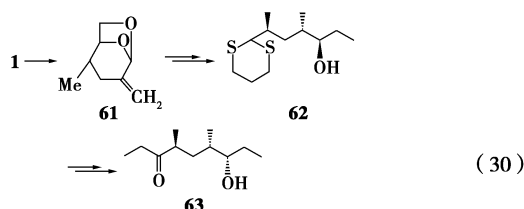
同样,LGO 和尿素、硫脲、N-硝基胍等化合物也可以发生反应,合成具有嘧啶结构的杂环体系,反应具有一定的立体专一性。例如 LGO 和硫脲的环化生成产物 **60**,产率为 53%。



5 LGO 在一些复杂天然产物合成中的应用

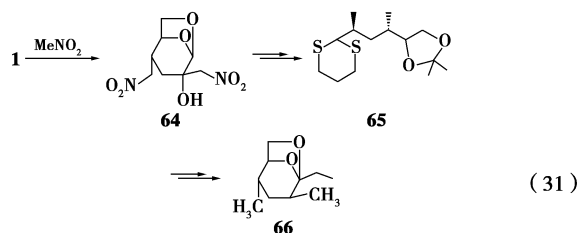
以糖类物质的衍生物作为起始原料合成天然产物具有很多优势,因为其来源广泛、易于引入手性中心。而相对于一般的单糖,左旋葡萄糖酮具有明显特殊的结构,使其在天然产物合成上具有极大的应用潜力。LGO 在天然产物的合成上有很多应用,此处只做一个简单的介绍。

羟基二甲基壬酮的某一手性异构体是一种烟草甲虫的性信息素,用 LGO 为起始原料已成功地合成出这种物质^[43]:首先 LGO 进行 C-4 位的甲基化,由于 1,6-脱水环的位阻效应,可以得到立体专一的

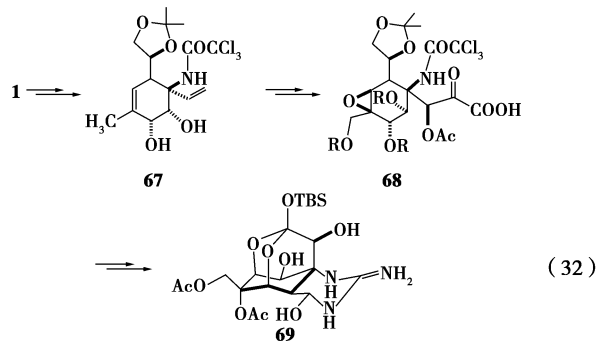


烯烃 **61**。对烯烃 **61** 进行还原、开环反应生成醇 **62**。通过成醚使羟基的构型翻转,最后可得到具有生物活性的目标产物 **63**。

双环缩酮类化合物 5-乙基-2,4-二甲基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷 (Multistriatin) 是从欧洲榆树甲虫波纹棘胫小囊中分离出的一种信息素。Witzak 等^[44]以 LGO 为原料,成功合成出该信息素的一种异构体(-)- δ -multistriatin。其中最关键的一步就是利用了硝基甲烷首先与 LGO 双键的 1,4-亲核加成反应生成产物 **64**。然后经过还原硝基、1,6-脱水环断裂生成产物 **65**。最后可得到目标产物 **66**,产率达 89%,并且对映异构体的纯度达 99%。



河豚毒素 (Tetrodotoxin, 简称 TTX) 是一种重要的海洋生物毒素,在河豚鱼中含量较多。TTX 是一种氨基全羟基喹唑啉的生物碱,具有非常好的麻醉镇痛效果和抗肿瘤等活性,具有很高的医用价值,但目前市售价格昂贵,生物合成比较困难。近年来,日本的 Urabe 等^[45]发现了一种新的化学合成方法,以 LGO 为起始原料合成了 TTX:首先由 LGO 开始合成得到产物 **67**。经过氧化、环氧化等几步生成酸 **68**。酸 **68** 再经过几步成环,最后去掉敏感基团得到了目标产物河豚毒素 **69**,产率为 36%,通过高压液相色谱进行分离纯化,可得到较纯的产品。



6 展望

综上所述,左旋葡萄糖酮在手性合成领域已经体现出巨大的应用潜力,但目前其应用还处于较低水平,原因主要在于:一是没有较好的化学合成方法,二是纤维素酸催化裂解制备 LGO 的产率比较

低,分离纯化困难,使得 LGO 难以大量生产。如果能够开发合适的催化剂,提高纤维素转化为 LGO 的产率,使其成为一种大宗量的化学品,必会极大促进其在手性合成上的应用,这对于用生物质资源代替石油资源作为化工原料的发展具有重大意义,也符合绿色化工的基本要求。

参考文献

- [1] Klass D L. Biomass for renewable energy, fuels and chemicals [M]. New York: Academic Press, 1998: 23 - 45.
- [2] Tsuchiya Y, Sumi K. Thermal decomposition products of cellulose [J]. Journal of Applied Polymer Science, 1970, 14 (8): 2003 - 2013.
- [3] Miftakhov M S, Valeev F A, Gaisina I N. Levoglucosenone-chemical, properties and using in fine organic-synthesis [J]. Uspekhi Khimii, 1994, 63 (10): 922 - 936.
- [4] Halpern Y, Riffer R, Broido A. Levoglucosenone (1,6-anhydro-3,4-dideoxy-. DELTA. 3-. beta. -D-pyranosen-2-one). Major product of the acid-catalyzed pyrolysis of cellulose and related carbohydrates [J]. The Journal of Organic Chemistry, 1973, 38 (2): 204 - 209.
- [5] Halpern Y, Hoppesch J P. A mass spectrometry study of levoglucosenone [J]. The Journal of Organic Chemistry, 1985, 50 (9): 1556 - 1557.
- [6] Ohnishi A, Takagi E, Kato K. The optical rotatory dispersion and circular dichroism of levoglucosenone [J]. Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1975, 48 (6): 1959 - 1960.
- [7] Witzak Z J, Levoglucosenone. A chiral building block with a new perspective [M] // Chemicals and Materials from Renewable Resources, Washington, DC: American Chemical Society, 2001: 81 - 97.
- [8] Shibagaki M, Takahashi K, Kuno H, et al. Synthesis of Levoglucosenone [J]. Chemistry Letters, 1990 (2): 307 - 310.
- [9] Witzak Z J, Mielguy R. A convenient synthesis of the (+) enantiomer of levoglucosenone and its 5-hydroxymethyl analog [J]. Synlett, 1996, 1996 (1): 108 - 110.
- [10] Shafizadeh F, Furneaux R H, Stevenson T T. Some reactions of levoglucosenone [J]. Carbohydrate Research, 1979, 71 (1): 169 - 191.
- [11] Furneaux R H, Gainsford G J, Shafizadeh F, et al. Synthesis and thermal chemistry of isolevoglucosenone [J]. Carbohydrate Research, 1986, 146 (1): 113 - 128.
- [12] Shafizadeh F. Saccharification of lignocellulosic materials [J]. Pure Appl. Chem, 1983, 55 (4): 705 - 720.
- [13] Shafizadeh F. Introduction to pyrolysis of biomass [J]. Journal of Analytical and Applied Pyrolysis, 1982, 3 (4): 283 - 305.
- [14] Dobe G, Rossinskaja G, Telysheva G, et al. Cellulose dehydration and depolymerization reactions during pyrolysis in the presence of phosphoric acid [J]. Journal of Analytical and Applied Pyrolysis, 1999, 49 (1/2): 307 - 317.
- [15] Dobe G, Meier D, Faix O, et al. Volatile products of catalytic flash pyrolysis of celluloses [J]. Journal of Analytical and Applied Pyrolysis, 2001, 58: 453 - 463.

- [16] Dobele G, Dizhbite T, Rossinskaja G, *et al.* Pre-treatment of biomass with phosphoric acid prior to fast pyrolysis: A promising method for obtaining 1,6-anhydrosaccharides in high yields[J]. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, 2003, 68/69: 197 – 211.
- [17] Dobele G, Rossinskaja G, Diazbite T, *et al.* Application of catalysts for obtaining 1,6-anhydrosaccharides from cellulose and wood by fast pyrolysis [J]. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, 2005, 74(1/2): 401 – 405.
- [18] Sarotti A M, Spanevello R A, Suarez A G. An efficient microwave-assisted green transformation of cellulose into levoglucosenone. Advantages of the use of an experimental design approach [J]. *Green Chem*, 2007, 9: 1137 – 1140.
- [19] Witczak Z J, New Stereoselective functionalization of cellulose-derived pyrolysis derivatives: Levoglucosenone and its dimer [M]// *Materials, Chemicals, and Energy from Forest Biomass*, Washington DC: American Chemical Society, 2007: 332 – 349.
- [20] Marshall J. An improved preparation of levoglucosenone from cellulose [M]. Iowa: Iowa State University Ames, 2008.
- [21] Yamada S, Matsumoto M. Photochemical alpha-cleavage reaction of levoglucosenone [J]. *Chemistry Letters*, 1992(12): 2273 – 2276.
- [22] Samet A V, Lutov D N, Konyushkin L D, *et al.* Preparation of chiral cyclopropanecarboxylic acids and 3-oxabicyclo [3. 1. 0] hexane-2-ones from levoglucosenone [J]. *Tetrahedron-Asymmetry*, 2008, 19(6): 691 – 694.
- [23] Forsyth A C, Paton R M, Watt I. Highly selective base-catalyzed additions of nitromethane to levoglucosenone [J]. *Tetrahedron Letters*, 1989, 30(8): 993 – 996.
- [24] Samet A V, Niyazymbetov M E, Semenov V V, *et al.* Comparative studies of cathodically-promoted and base-catalyzed Michael addition reactions of levoglucosenone [J]. *Journal of Organic Chemistry*, 1996, 61(25): 8786 – 8791.
- [25] Essig M G. Michael additions of thiols to levoglucosenone [J]. *Carbohydrate Research*, 1986, 156: 225 – 231.
- [26] Samet A V, Chernysheva N B, Shestopalov A M, *et al.* Interaction of levoglucosenone with malononitrile [J]. *Russian Chemical Bulletin*, 1999, 48(1): 210 – 212.
- [27] Tsyysheva I P, Valeev F A, Kalimullina L K, *et al.* Cyclopentane ring fusion to alpha-iodo and alpha-bromo levoglucosenone derivatives with 2,2-dimethyl-1,3-dinitropropane [J]. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2003, 39(7): 1055 – 1056.
- [28] Miftakhov M S, Gaisina I N, Valeev F A. Unusual regioselectivity in a Diels-Alder reaction of isoprene with levoglucosenone [J]. *Russian Chemical Bulletin*, 1996, 45(8): 1942 – 1944.
- [29] Sarotti A M, Spanevello R A, Suarez A G. A novel design of a levoglucosenone derived chiral auxiliary [J]. *Tetrahedron Letters*, 2004, 45(44): 8203 – 8206.
- [30] Sarotti A M, Spanevello R A, Suarez A G. Highly diastereoselective Diels-Alder reaction using a chiral auxiliary derived from levoglucosenone [J]. *Organic Letters*, 2006, 8(7): 1487 – 1490.
- [31] Sarotti A M, Spanevello R A, Suarez A G. Second generation levoglucosenone-derived chiral auxiliaries: Scope and application in asymmetric Diels-Alder reactions [J]. *Tetrahedron*, 2009, 65(17): 3502 – 3508.
- [32] Zanardi M M, Suarez A G. Synthesis of a simple chiral auxiliary derived from levoglucosenone and its application in a Diels-Alder reaction [J]. *Tetrahedron Letters*, 2009, 50(9): 999 – 1002.
- [33] Blake A J, Forsyth A C, Paton R M. Regio-selective and face-selective 1,3-dipolar cyclo-additions to levoglucosenone [J]. *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications*, 1988(6): 440 – 442.
- [34] Yatsynich E A, Petrov D V, Valeev F A, *et al.* Synthesis of pyrazolines based on levoglucosenone [J]. *Chemistry of Natural Compounds*, 2003, 39(4): 337 – 339.
- [35] Gelsamialhe Y, Gelas J. New branched-chain and aminodeoxy sugars from 1,6-anhydro-3,4-dideoxy-beta-D-glycero-hex-3-enopyranos-2-ulose (levoglucosenone) [J]. *Carbohydrate Research*, 1990, 199(2): 243 – 247.
- [36] Gelsamialhe Y, Gelas J, Avenel D, *et al.* Novel routes to branched-chain and amino-sugars from levoglucosenone, a chiral synthon available from cellulose-Structural determination at quaternary carbon-atom by X-ray-diffraction [J]. *Heterocycles*, 1986, 24(4): 931 – 934.
- [37] Witczak Z J, Chhabra R, Boryczewski D. Thiosugars: III. Stereoselective approach to beta-(1 - > 2)-2,3-dideoxy-2-C-acetamidomethyl-2-S-thiodisaccharides from levoglucosenone [J]. *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 2000, 19(4/5): 543 – 553.
- [38] Valeev F A, Kalimullina L K, Salikhov S M, *et al.* Synthesis of 2-amino derivatives of levoglucosenone [J]. *Chem Nat Compd*, 2004, 40(6): 521 – 525.
- [39] Ward D D, Shafizadeh F. Bromination of levoglucosenone [J]. *Carbohydrate Research*, 1981, 93(2): 284 – 287.
- [40] Bamba M, Nishikawa T, Isobe M. Tin-assisted cyclization for chiral cyclohexane synthesis, an alternative route to (-)-tetrodotoxin skeleton [J]. *Tetrahedron Letters*, 1996, 37(45): 8199 – 8202.
- [41] Nishikawa T, Araki H, Isobe M. Novel stereoselective reaction of levoglucosenone with furfural [J]. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 1998, 62(1): 190 – 192.
- [42] Samet A V, Kislyi V P, Chernyshova N B, *et al.* Synthesis of heterocyclic systems with carbohydrate fragment; 2. Stereoselective synthesis of tetrahydropyridones by reaction of levoglucosenone with amides of alpha-methylene-active acids [J]. *Russian Chemical Bulletin*, 1996, 45(2): 393 – 398.
- [43] Mori M, Chuman T, Kato K, *et al.* A stereoselective synthesis of “natural” (4S,6S,7S)-serricornin, the sex pheromone of cigarette beetle, from levoglucosenone [J]. *Tetrahedron Letters*, 1982, 23(44): 4593 – 4596.
- [44] Witczak Z J, Li Y. New Stereoselective Approach to (-)-delta-multistriatin [J]. *Tetrahedron Letters*, 1995, 36(15): 2595 – 2598.
- [45] Urabe D, Nishikawa T, Isobe M. An efficient total synthesis of optically active tetrodotoxin from levoglucosenone [J]. *Chemistry-an Asian Journal*, 2006, 1(1/2): 125 – 135. ■