

天然海洋环酯肽 Stereocalpin A 中间体的合成

冯乙巳^a 董文杰^a 张 博^a 汤 琳^a 谭问非^b 许华建^{a*}(^a合肥工业大学化学工程学院 合肥 230009; ^b北京大学深圳研究生院化学基因组学实验室 深圳)

摘 要 以 *D*-苯丙氨酸为原料, 经过硼氢化钠/碘还原后与三光气在碱性条件下环合得到 Evans 手性助剂 (*R*)-4-苄基-2-噁唑烷酮(**2**), 然后将其与丙酰氯缩合, 经过 LDA 偶联、反式 Aldol 等反应, 合成了天然环酯肽 Stereocalpin A 中含有的独特结构片段, 该片段对 3 种人实体瘤细胞系 (HT-29, B16/F10, HepG2) 具有中等细胞毒性, 总收率为 30.6%。结果表明, 合成路线简便可行, 反应产率高, 立体选择性好。是制备该化合物的有效途径。

关键词 Stereocalpin A, 反式 Aldol 反应, 三光气

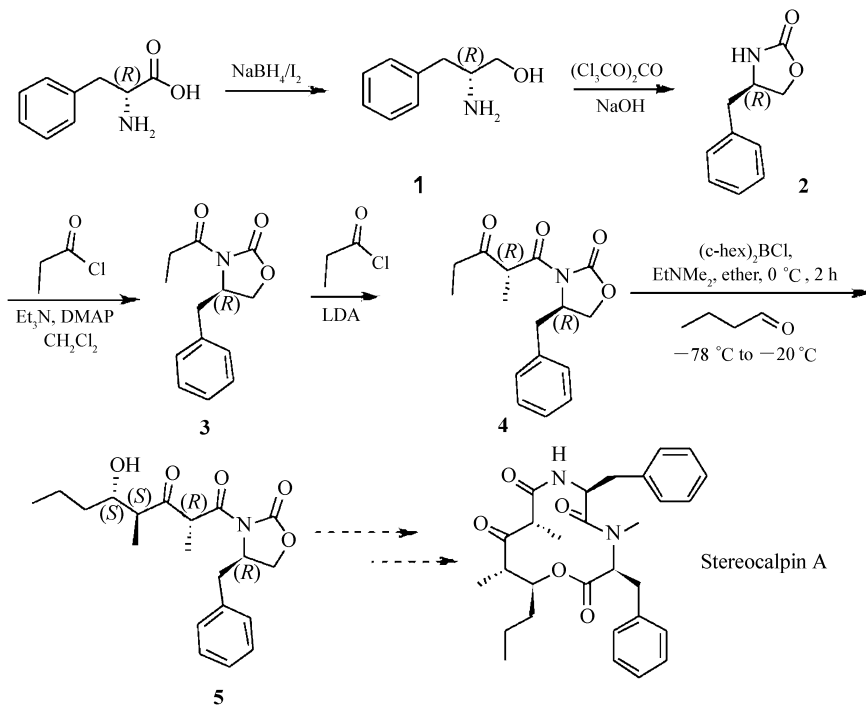
中图分类号: O629.7

文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2010)02-0240-03

DOI: 10.3724/SP.J.1095.2010.90175

自 20 世纪 60 年代沙利度胺 (Thalidomide) 事件发生之后, 手性药物的研究引起了世界各国的高度重视。1964 年, Mitsunobu 首次使用手性助剂实现了不对称醛醇缩合反应的立体控制, 尽管选择性不高 (仅为 58%), 但仍引起了人们对手性助剂研究的热潮。在 20 世纪 80 年代, Evans 等^[1] 和 Madamune 等^[2] 引入了一系列导致高立体选择性的手性助剂, 用于羰基化合物 C₂ 上不对称烷基化反应。本文在 Evans 手性助剂 (**2**), 通过反式 Evans Aldol 反应构建了天然产物 Stereocalpin A 上独特的片段化合物 **5**。Stereocalpin A 是 2008 年从 Stereocaulon alpinum 中提取出来的一种结构新颖的天然海洋环酯肽。前期的药学研究表明, 它对 3 种人实体瘤细胞系 (HT-29, B16/F10, HepG2) 具有中等细胞毒性, IC₅₀ 分别为 6.5、11.9、13.4 μmol/L, 具有潜在的药物开发价值^[3]。合成路线如 Scheme 1。



Scheme 1 Synthetic route of stereocalpin A

BrukerAV-300MHz 型核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司), CDCl_3 或 DMSO-d_6 为溶剂, TMS 为内标。薄层层析硅胶(青岛海洋化工有限公司产品 GF-254)。所用溶剂与试剂均经过标准方法精制。

中间体 **1** 的合成:在三颈烧瓶中加入 *D*-苯丙氨酸(3.32 g, 20 mmol)、 NaBH_4 (1.9 g, 50 mmol)、THF (50 mL), 混合物冷却至 0°C , N_2 气保护, 然后滴加 I_2 的 THF 溶液(2.54 g, 20 mmol) 10 mL。滴毕, 升温回流, 搅拌 18 h 后, 冷却至室温, 滴加甲醇至反应液澄清。除去溶剂后加入 4 mol/L KOH 水溶液 40 mL, 搅拌 4 h, 二氯甲烷(70 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂后, 剩余物用甲苯重结晶, 得 2.21 g 化合物 **1**, 产率 74%, 熔点 $88 \sim 89^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}} = +37.18^\circ$ ($c = 10.3$, H_2O)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ : 7.28 ~ 7.15 (m, 5H), 3.29 ~ 3.25 (m, 1H), 3.18 ~ 3.14 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.68 ~ 2.64 (m, 1H), 2.43 ~ 2.38 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6), δ : 40.1, 54.5, 65.8, 125.7, 128.1, 129.2, 139.8。

Evans 手性助剂(**2**)的合成:将 1.51 g (10.00 mmol) 化合物 **1** 溶于 10 mL 二氯甲烷中, 加入 2 mol/L NaOH 溶液 10 mL, 然后滴加三光气($(\text{Cl}_3\text{CO})_2\text{CO}$, 1.48 g, 5.00 mmol)/二氯甲烷(5 mL), 同时滴加 2 mol/L NaOH 溶液维持 $\text{pH} > 9$ ^[4]。滴毕, 室温搅拌 2 h, 加入 15 mL 水, 二氯甲烷(50 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂后剩余物用乙酸乙酯/正己烷重结晶, 得 1.46 g 化合物 **2**, 产率为 82.3%, 该化合物即为 Evans 手性助剂。 $[\alpha]_{\text{D}} = +59^\circ$ ($c = 0.4$, CHCl_3)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.06 ~ 7.23 (m, 5H), 6.51 (s, 1H), 4.21 ~ 4.27 (m, 1H), 3.94 ~ 4.01 (m, 2H), 2.82 (dd, $J = 6.0$, 13.7 Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 6.6$, 13.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3), δ : 159.8, 135.9, 129.0, 127.2, 69.6, 53.7, 41.4。

中间体 **3** 的合成:将 1.42 g (8.00 mmol) 化合物 **2** 溶于 100 mL 二氯甲烷中, 依次加入 5 mL (10.0 mmol) 三乙胺(Et_3N) 和 0.11 g (0.80 mmol) 4-二甲氨基吡啶(DMAP), 维持 0°C 缓慢滴加 0.92 mL (10.50 mmol) 丙酰氯^[5], 在此温度反应 2 h 后升至室温并反应过夜。冰水浴条件下, 向反应瓶中滴加 10 mL 水淬灭反应。用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 分别用 0.5 mol/L 的 HCl、0.5 mol/L 的 NaOH 和饱和食盐水洗涤后, 加无水硫酸钠干燥。减压旋转蒸馏除去溶剂后柱层析分离(V (正己烷): V (乙酸乙酯) = 8:1), 得 1.73 g 无色半固体化合物 **3**, 收率 94%。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.26 ~ 7.35 (m, 5H), 4.68 (m, 1H), 4.53 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.16 ~ 4.18 (m, 2H), 3.46 (dd, $J = 3.3$, 13.5 Hz, 1H), 2.59 ~ 2.8 (m, 3H), 1.42 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3), δ : 174.0, 153.5, 135.4, 129.4, 128.98, 127.31, 66.2, 55.1, 37.8, 29.19, 8.3。

中间体 **4** 的合成: -78°C 条件下, 将 1.16 g (5.0 mmol) 化合物 **3** 溶于干燥的 25 mL THF 中, 缓慢加到新制备的二异丙基氨基锂(LDA)-THF 配合物(1.2 equiv) 溶液中, 反应 2 h 后, 再缓慢滴加 0.62 mL (6.0 mmol) 丙酰氯, 30 min 后用 10 mL 饱和氯化铵溶液淬灭反应。升温至室温, 用 20 mL 水稀释, 二氯甲烷萃取 3 次。合并有机相, 依次用水和饱和食盐水洗涤后加无水硫酸钠干燥, 减压旋转蒸馏除去溶剂后柱层析分离(V (正己烷): V (乙酸乙酯) = 5:1), 得 1.17 g 无色油状物 **4**, 收率 82%, $\text{dr} > 96:4$, $[\alpha]_{\text{D}} = +23.7^\circ$ ($c = 1.13$, CCl_4)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.35 ~ 7.26 (m, 5H, ph), 4.68 (m, 1H, CH—N), 4.18 ~ 4.16 (m, 2H, CH_2 —O), 3.46 (dd, $J = 3.3$, 13.5 Hz, 1H, CH), 2.8 ~ 2.59 (m, 4H, CH_2 —ph, CH_2), 1.42 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3), δ : 207.4 (C=O), 170.0 (C=O), 153.6 (C=O), 135.5 (ph), 129.4 (ph), 128.8 (ph), 127.1 (ph), 66.4 (CH_2 —O), 55.3 (CH), 52.2 (CH—N), 37.5 (CH_2 —ph), 33.9 (CH_2), 12.6 (CH_3), 7.5 (CH_3)。

目标化合物 **5** 的合成: 0°C 下向 0.54 g (1.86 mmol) 化合物 **4** 的乙醚(25 mL) 溶液中加入 2.33 mL (2.33 mmol) 手性助剂二环己基氯化硼($(\text{C-hex})_2\text{BCl}$) 和 0.25 mL (2.33 mmol) 二甲基乙胺(Et-NMe_2)。反应 2 h 后冷却至 -78°C , 缓慢滴加 0.25 mL (2.79 mmol) 正丁醛, 滴毕, 保温反应 3 h 后, 升温至 -20°C 搅拌过夜, 用饱和 NH_4Cl (10 mL) 溶液淬灭反应后升至室温。乙醚萃取 3 次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 柱层析分离(V (正己烷): V (乙酸乙酯) = 4:1), 得 0.43 g 无色油状物 **5**, 收率为 65.2%, $[\alpha]_{\text{D}} = +48.2^\circ$ ($c = 1.03$, CH_2Cl_2)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.35 ~ 7.246

(m, 5H, ph), 4.86 (m, 1H, OH), 4.65 (m, 1H, CH—N), 4.28 ~ 4.076 (m, 2H, CH₂), 3.53 (m, 1H, CH), 3.49 (dd, $J = 3.3, 13.5$ Hz, 1H, CH—OH), 2.8 ~ 2.59 (m, 3H, CH₂—ph, CH), 1.57 ~ 1.32 (d, $J = 7.3$ Hz, 7H, CH₃, 2CH₂), 1.11 (m, 3H, CH₃), 0.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ : 212.7 (C=O), 170.4 (C=O), 153.4 (C=O), 135.4 (ph), 129.4 (2ph), 128.9 (2ph), 127.3 (ph), 73.5 (C—OH), 66.4 (C—O), 55.7 (CH), 53.2 (CH), 49.8 (CH—N), 37.5 (CH₂—ph), 36.1 (CH₂), 18.6 (CH₂), 14.2 (2CH₃), 12.6 (CH₃)。

结果与讨论

Stereocalpin A 分子中独特结构片段 5 的 C₂ 位是一个手性中心, C₄ 和 C₅ 为反式构型, 本文采用 Evans 手性助剂来构造 C₂ 位手性中心, 而 C₄ 和 C₅ 位的反式构型则采用反式 Aldol 反应完成。

偶合反应时, 文献报道的方法有混酐法、不对称酸酐法以及二环己基碳二亚胺/4-二甲氨基吡啶 (DCC/DMAP)^[6] 法。混酐法和不对称混酐法要求低温和无水操作, 温度和湿度不易控制, 并且操作繁琐; DCC/DMAP 法用到的缩合剂 DCC, 反应后生成的副产物二环己基脲 (DCU) 不易除去, 给产物的分离纯化带来不便。采用酰氯法偶合, 基本能克服上述不足, 反应时只要用冰水浴就可冷却反应产生的热量, 反应条件温和, 且稍微过量的丙酰氯在后处理过程中水洗即可除去, 产物较易纯化。此外, 考察了 LDA 偶合的反应条件, 发现温度和丙酰氯的滴加速度对产物的构型有重要影响。在低温下快速滴加丙酰氯可以得到 R 构型的偶合产物。最后通过反式 Aldol 反应, 高收率合成了天然海洋环酯肽 Stereocalpin A 特殊结构片段。该法同时也为含有类似独特结构的天然产物的全合成提供了可借鉴的方法。

参 考 文 献

- 1 Evans D A, Bartroli J, Shih T L. *J Am Chem Soc* [J], 1981, **103**(8): 2 127
- 2 Masamune S, Choy W, Kerdesky F A J, Imperiali B. *J Am Chem Soc* [J], 1981, **103**(8): 1 566
- 3 Seo C, Yim J H, Lee H K, Park S M, Sohn J H, Oh H. *Tetrahedron Lett* [J], 2008, **49**(1): 29
- 4 Vellucci D, Rychnovsky S D. *Org Lett* [J], 2007, **9**(4): 711
- 5 David J A, David R A, David R S. *Synthesis* [J], 1996: 1 283
- 6 Carlos Kleber Z A, Rafael O R, Otilie E V. *Synth Lett* [J], 2003: 2 351

Synthesis of a Segment of Natural Cyclic Depsipeptide Stereocalpin A

FENG Yi-Si^a, DONG Wen-Jie^a, ZHANG Bo^a, TANG Lin^a, TAN Wen-Fei^b, XU Hua-Jian^{a*}

(^a*School of Chemical Engineering, Hefei University of Technology, Hefei 230009;*

^b*Laboratory of Chemical Genomics, Shenzhen Graduate School of Peking University, Shenzhen)*

Abstract (*R*)-4-Benzyl-2-oxazolidinone, an Evans chiral auxiliary reagent, was synthesized from *D*-phenylalanine as a starting material, which was reduced by sodium borohydride/iodine followed by reacting with bis(trichloromethyl) carbonate under alkaline condition. Then the (*R*)-4-benzyl-2-oxazolidinone was condensed with propionyl chloride and coupled with lithium diisopropylamide (LDA). After the anti-Aldol reaction, a unique segment of Stereocalpin A was obtained in an overall yield of 30.6% which has moderate cytotoxicity against three human solid tumor cell lines (HT-29, B16/F10, HepG2). The developed method is efficient to synthesize this compound with high yield and selectivity.

Keywords stereocalpin A, anti-Aldol reactions, bis(trichloromethyl) carbonate