

天然海洋杂环环肽全合成研究进展

徐效华 姚广民 卢建华

(南开大学元素有机化学研究所 元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

摘 要 综述了天然海洋杂环环肽全合成的最新进展。介绍了噻唑啉环肽、噁唑啉环肽和噻唑/噁唑环肽的合成方法和策略。

关键词 海洋杂环环肽 全合成 生理活性

The Research Progress in the Total Synthesis of Natural Marine Heterocyclopeptide

XU Xiaohua, YAO Guangmin, LU Jianhua

(Institute of Elemento-Organic Chemistry, The State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

Abstract The latest progress in the total synthesis of natural marine heterocyclopeptide was reviewed. The general total synthetic methods and strategies of marine cyclopeptide containing thiazoline, oxazoline, thiazole /oxazole were presented.

Key words Marine heterocyclopeptide, Total synthesis, Biological activity

海洋环肽是海洋天然产物中最重要的化合物之一, 大多具有显著的生理活性, 以 Didemnin B 为代表的海洋环肽已作为抗癌药物进入临床试验。海洋杂环环肽是一类分子环骨架上含有噻唑啉、噻唑、噁唑啉和噁唑等五元杂环的海洋环肽, 其中五元杂环一般出现在羧酸官能团的羰基和 α 碳之间; 这类海洋环肽广泛存在于海鞘、海绵、海兔和海藻等海洋生物中, 它们所表现出的细胞毒性和抗肿瘤、抗癌、抗病毒、免疫抑制性及消炎的生理活性特别地引起了合成化学家和药物化学家的兴趣^[1-3]。

尽管环肽的全合成已取得了可喜进展^[4], 但海洋杂环环肽中高度变异氨基酸和五元杂环结构单元的存在以及大环化带来的挑战仍是合成化学家所要解决的重大课题, 特别是如何高效地构建五元杂环结构单元的问题仍在困扰着合成化学家。按海洋杂环环肽中所含五元杂环的种类可以将其依次分为: 噻唑啉海洋环肽、噁唑啉海洋环肽和噻唑/噁唑海洋环肽, 本文结合海洋环肽领域中最典型的例子和最近的全合成工作综述各类海洋环肽的全合成进展并介绍各类杂环环肽的合成方法和策略。

1 含噻唑啉海洋环肽

噻唑啉海洋环肽的显著特征是分子骨架上含有手性噻唑啉单元, 典型化合物有 Dolastatin E、Lissoclinamide 4、Cyclodidemnamide、Mollamide、Lissoclinamide 7 和 Trunkamide 等。由于噻唑啉中的手性噻唑啉单元在酸性和碱性条件下都极易发生消旋化^[5], 所以这类杂环环肽的结构测定和全合成的难度极大, 极富有挑战性^[2]。虽然有一些方法可以合成噻唑啉氨基酸衍生物,

但这些合成方法用于噻唑啉环肽全合成的例子极少见^[6], 直到近几年才开始有人报道噻唑啉海洋环肽的全合成。考虑到噻唑啉杂环的不稳定性, 许多课题组在合成这类海洋环肽时都是先设法构建 β -羟基硫代酰胺结构单元, 在反应最后一步再用环化脱水试剂(如: 偶氮二甲酸二异丙酯、Burgess 试剂即 $\text{MeOCON}^-\text{SO}_2^+\text{NEt}_3$ 等)使其环化脱水形成噻唑啉杂环, 从而得到噻唑啉海洋环肽。其中 β -羟基硫代酰胺结构单元的构建方法有以下三种:

1.1 改进的 Lawesson 试剂法

改进的 Lawesson 试剂法是噻唑啉海洋环肽全合成中最早报道的一种构建 β -羟基硫代酰胺结构单元的方法, Yamada 把它首次成功地用于 Dolastatin E (7) 的全合成^[6], 如图 1 所示, Yamada 用改进的 Lawesson 试剂 (3) 对经氨基酸缩合制得的四肽 2 进行区域选择性硫代以 44% 的产率得到了含 β -羟基硫代酰胺结构单元的硫肽 4。片段缩合、大环化后用偶氮二甲酸二异丙酯使杂环环肽 6 中的 β -羟基硫代酰胺结构单元环化脱水形成手性噻唑啉杂环(产率 20%), 从而完成了噻唑啉海洋环肽 Dolastatin E (7) 的全合成。

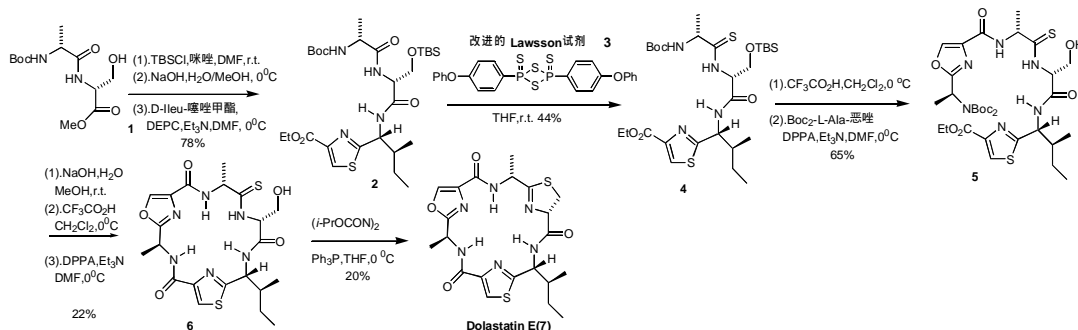


图 1 噻唑啉海洋环肽 Dolastatin E(7)的全合成

采用改进的 Lawesson 试剂 (3) 对含丝氨酸的肽片段进行硫代来构建所需的 β -羟基硫代酰胺结构单元的方法, 虽然反应条件温和(一般在室温)、操作简单易行, 但有一个致命的缺陷, 那就是区域选择性不好、产率低, 特别是对多肽片段的硫代, 往往得到多种硫代产物, 给反应中间体的分离、提纯带来了困难。

1.2 氨基酸衍生的硫代乙酰化试剂法

Pattenden 是利用含丝氨酸的肽片段与氨基酸衍生的硫代乙酰化试剂相缩合的方法来构建所需的 β -羟基硫代酰胺结构单元的, 大环化后用 Burgess 试剂($\text{MeOCON}^-\text{SO}_2^+\text{NEt}_3$)使 β -羟基硫代酰胺环化脱水形成手性噻唑啉杂环从而合成噻唑啉环肽。Pattenden 采用这种方法完成了噻唑啉海洋环肽 Lissoclinamide 4 (15) 的全合成^[7]。如图 2 所示: Pattenden 用 TFA (三氟乙酸) 脱去含三肽 8 中 *N*-Boc (叔丁氧羰基) 保护基后在碱性条件下与缬氨酸衍生的硫代乙酰化试剂 9 缩合以 74% 的产率得到含 β -羟基硫代酰胺结构单元的单硫代四肽 10, 且没有发生消旋化现象。随后脱去氮端保护在缩合试剂 DCC/HOBt (二环己基碳化二亚胺/1-羟基苯并三唑) 作用下依次与 *N*-端保护的别苏氨酸和二肽 12 缩合得内式-单硫代七肽 13。分别脱去 *C*-端、*N*-端保护后在缩合试剂 DPPA/NMM (叠氮磷酸二苯酯/*N*-甲基吗啡啉) 作用下大环化以 32% 的产率得大环 14。最后用 Burgess 试剂使 β -羟基硫代酰胺和 β -羟基酰胺环化同时脱水形成噻唑啉和噻唑啉环(产率 71

%), 从而完成了 Lissoclinamide 4 (15) 的全合成。

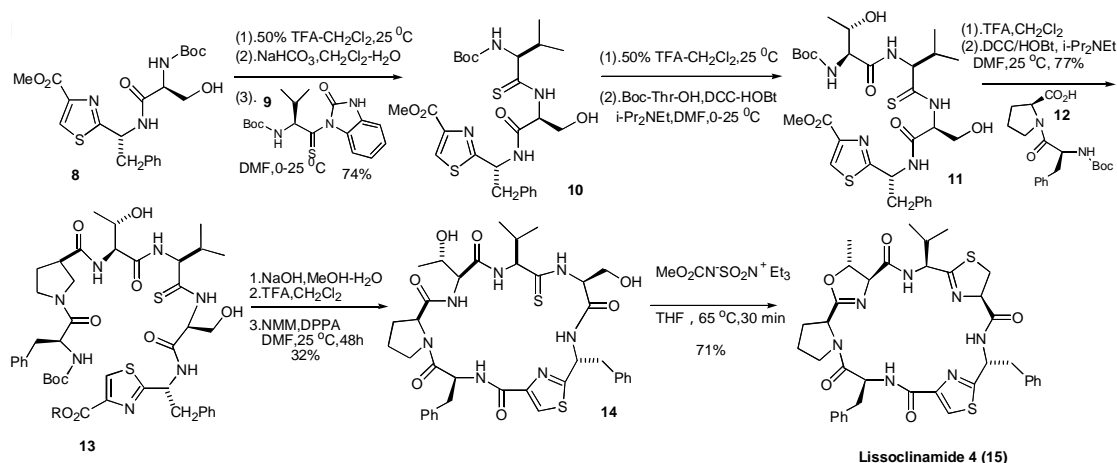


图 2 噻唑啉海洋环肽 Lissoclinamide4 (15) 的全合成

通过含丝氨酸的肽片段与氨基酸衍生的硫代乙酰化试剂直接缩合的方法来构建 β -羟基硫代酰胺结构单元, 既完成了使氨基酸的片段缩合又同时完成了 β -羟基硫代酰胺结构单元的构建, 可谓“一箭双雕”。而且缩合时反应条件容易控制、操作简单, 没有发生消旋化现象, 产率高达 74%, 同时有效地避免了在用改进的 Lawesson 试剂法构建 β -羟基硫代酰胺结构单元时所带来的不利因素(易得多硫代产物), 该方法是合成噻唑啉海洋环肽的一种颇为有效的方法。随后, Pattenden 就利用这种方法合成了与 Lissoclinamide 4 结构相似的 Cyclodidemnamide^[8]和仅含一个噻唑啉杂环的 Mollamide^[9], 肽片段与硫代乙酰化试剂缩合步的产率分别为 56% 和 74%。

1.3 H_2S 硫解噻唑啉法

Wipf 则采用 H_2S 硫解噻唑啉杂环来构建 β -羟基硫代酰胺结构单元, 最后再环化脱水形成噻唑啉环的方法进行噻唑啉海洋环肽的全合成。Wipf 用这种方法首次完成了结构与 Lissoclinamide 4 极为相似、大环骨架含有两个极易消旋化的噻唑啉环和一个三取代的噻唑啉环的噻唑啉海洋环肽 Lissoclinamide 7^[5]。如图 3 所示: 由于 H_2S 硫解噻唑啉环没有区域选择性,

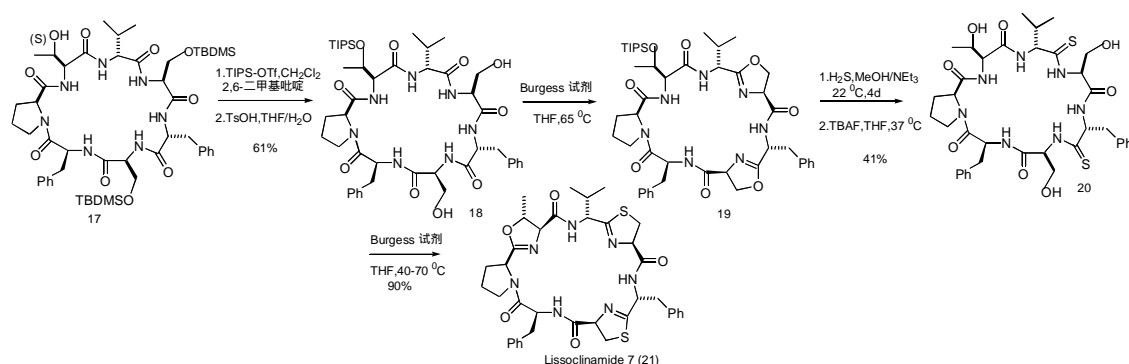


图 3 Lissoclinamide 7(21) 的全合成

所以 Wipf 先把由氨基酸缩合和大环化制得的环肽 17 中 *苏*-氨酸上的羟基用 TIPS (三异丙基硅基) 保护起来, 再用 TsOH (对甲苯磺酸) 选择性脱去丝氨酸残基上的羟基保护得环肽 18。

然后依次用 Burgess 试剂($\text{MeOCON}^-\text{SO}_2^+\text{NEt}_3$)形成噁唑啉环、 H_2S 硫解噁唑啉环和 TBAF (氟化叔丁基铵) 脱去 TIPS 保护基后得双硫代环肽 **20**, 三步总产率高达 41%。最后用过量的 Burgess 试剂使 β -羟基硫代酰胺和 β -羟基酰胺环化脱水同时形成两个噁唑啉环和一个噁唑啉环 (产率高达 90%), 从而完成了 Lissoclinamide **7** (**21**) 的全合成。

这种通过 H_2S 硫解噁唑啉杂环来构建 β -羟基硫代酰胺结构单元的方法对于不含噁唑啉杂环的噁唑啉海洋环肽的全合成而言, 的确是一种有效的构建 β -羟基硫代酰胺结构单元的方法, 立体化学控制较好、产率较高, 如: Wipf 用这种方法于 2000 年完成了仅含一个噁唑啉杂环的 Trunkamide A^[10]的全合成, H_2S 硫解噁唑啉杂环一步的产率竟高达 88%。但是, H_2S 硫解噁唑啉一步的反应时间较长 (如: Lissoclinamide **7** 和 Trunkamide A 的全合成中仅 H_2S 硫解步就分别需 4d^[5]和 2d^[10]), 而且由于 H_2S 硫解噁唑啉杂环没有区域选择性, 所以这种方法在合成分子环骨架上含有噁唑啉的噁唑啉海洋环肽时就需要对形成噁唑啉环的苏氨酸或丝氨酸羟基进行选择保护 (如: Lissoclinamide **7** 的全合成), 特别是对于分子环骨架上既含有三取代噁唑啉又含有二取代噁唑啉 (由丝氨酸转化而成) 的噁唑啉海洋环肽时, 保护步将会更多, 操作更复杂, 总产率必将大大降低。因此, 这种方法也有一定的局限性和缺陷。

以上是噁唑啉环肽全合成中三种常见的构建 β -羟基硫代酰胺结构单元的方法。在这三种方法中, 第一种方法报道的最早, 但由于区域选择性不好、产率低而应用较少; 第二种方法是比较通用的方法, 且产率高、立体选择性好, 是一种行之有效的方法, 有着广阔的应用前景; 第三种方法是合成不含噁唑啉杂环的噁唑啉海洋环肽的较好的方法, 但在合成既含噁唑啉又含噁唑啉的海洋环肽时, 就需要对其中的进行 β -羟基选择性保护。因此, 要根据所要合成的噁唑啉海洋环肽的结构来选择构建 β -羟基硫代酰胺结构单元最合适的方法。

2 噁唑啉海洋环肽

噁唑啉海洋环肽中除含噁唑啉氨基酸残基外, 还可能含有噁唑和噁唑氨基酸残基。这类海洋环肽分离出的数量多、范围广、全合成研究得较早^[2]。噁唑啉海洋环肽全合成中的重点在于如何高效地构建环肽中的手性噁唑啉结构单元, 纵观这类环肽的全合成报道, 不难发现其形成策略不外乎两种。

2.1 大环化前形成噁唑啉环

在大环化前形成噁唑啉的方法有两种: 第一种是在大环化前用环化脱水试剂 (多为 SOCl_2) 使肽链中的 β -羟基酰胺结构单元环化脱水形成噁唑啉环, 这种方法在早期报道的噁唑啉海洋环肽的全合成中应用较多, 如: Schmidt 合成的 Ulicyclamide^[11]和 Patellamide B^[12], Shiori 合成的 Ascidiacyclamide^[13]。第二种是在大环化前通过肽链与预先制备的噁唑啉氨基酸进行片段缩合把噁唑啉杂环直接引入肽链, 这种方法近几年才有人报道, 如: Wipf 于 1992 年合成的 Westiellamide^[14], Meyer 于 1999 年合成的 Bistratamide D^[3]。

这两种大环化前形成噁唑啉环的方法没有多大差别, 但由于噁唑啉环对酸敏感极易开环^[12], 所以含噁唑啉环的肽链在随后的脱保护基和大环化反应中应避免在酸性条件下进行, 为此就要采取一些有效措施, 如选择适宜的保护基等。以 Meyer 最近报道的 Bistratamide D (**27**) 的全合成较典型, 如图 4 所示: 为防止噁唑啉环在酸性条件下开环, Meyer 就把杂环肽链中需用三

氟乙酸或乙酰氯在酸性条件下脱去的 *N*-Boc 保护基换成能用钯催化氢化法在中性条件下脱去的苄氧羰基保护基得 **24**, 然后脱去 *C* 端保护与噻唑啉氨基酸 **25** 缩合得开链肽 **26**, 最后用钯催化氢化、LiOH 水解分别脱去 *N*-Cbz、*C*-OMe 保护后再大环化 (产率 32%) 而得 Bistratamide D (**27**)。

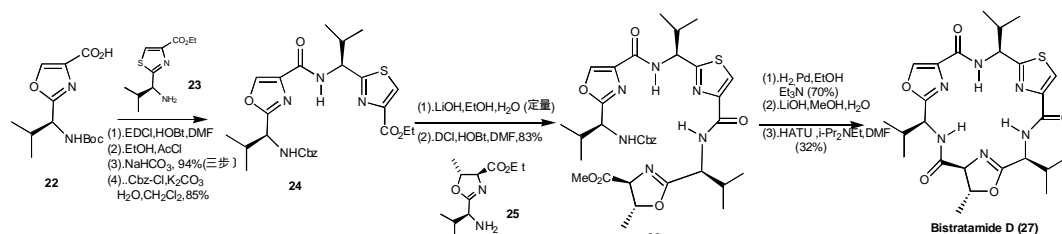


图 4 Bistratamide D(27)的全合成

2.2 大环化后形成噻唑啉环

考虑到噻唑啉环不稳定、对酸敏感极易开环, 许多课题组就采用了大环化后用环化脱水试剂 (多为 SOCl_2 、偶氮二甲酸二异丙酯和 Burgess 试剂) 使 β -羟基酰胺结构单元环化脱水形成噻唑啉环的策略来合成噻唑啉环肽。这种方法最为常用, 例如: Shioiri 合成的 Ulicyclamide^[15]、Patellamide A^[16]和 B^[17], Pettenden 合成的 Lissoclinamide 5^[7], 以及最近 Kigoshi 和 Yamada 合成的 Dolastatin I^[18]等都采用这种方法。前面所讨论的噻唑啉海洋环肽的全合成中噻唑啉环的形成也都是采用这种方法。这种方法只需在大环化前构建 β -羟基酰胺结构单元, 大环化后使其脱水即可, 不用单独合成噻唑啉氨基酸, 而且对保护基没有特别的要求, 比较简捷、方便, 是噻唑啉海洋环肽全合成中构建噻唑啉杂环常用的方法。

以 Kigoshi 和 Yamada 合成的 Dolastatin I 为例, 如图 5 所示: 噻唑啉氨基酸 **28** 与 Boc-*L*-Ser、Boc-*L*-Val 缩合后得到含 β -羟基酰胺结构单元的噻唑肽 **29**。随后在同样条件下与 Boc-*L*-Ile-噻唑偶联, 再分别脱去 *C*-端、*N*-端保护后在 DPPA/ Et_3N 作用下大环化 (产率 45%) 得环肽 **32**, 最后用偶氮二甲酸二异丙酯使 β -羟基酰胺环化脱水而得 Dolastatin I (**33**)。

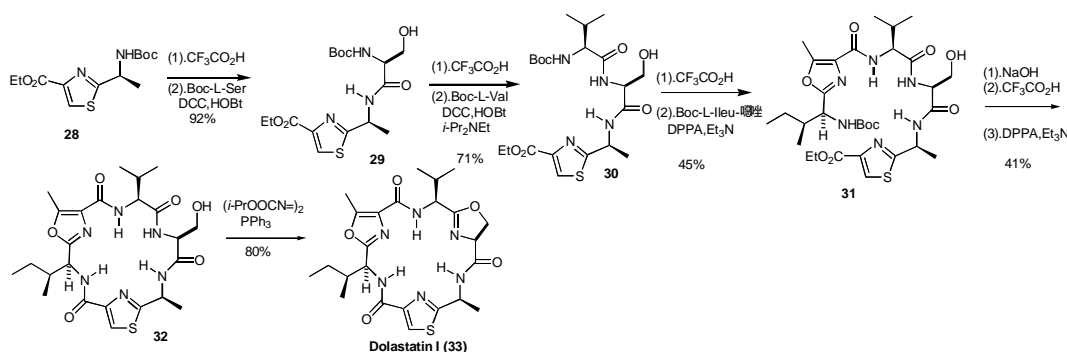


图 5 Dolastatin I 的全合成

值得一提的是, Dolastatin I 和 Bistratamide D 的结构极为相似, 但从其合成方法可以看出: 不同的反合成切断都可以得到较高的大环化产率 (分别为 41% 和 32%), 而与开链肽中是否存在噻唑啉杂环无关。与此相比, 普通肽进行大环化时就需要进行大量试验来选择最佳的开链前体^[2]。这可能是因为 Dolastatin I 和 Bistratamide D 中的噻唑环的存在限制了开链肽的构象灵活性,

有利于关环。Wipf 通过比较 Shioiri 和 Schmidt 合成 Patellamide B 所采用的不同策略,也得到了上述结论^[2]。Dolastatin I 和 Bistratamide D 的全合成进一步验证了这种观点

3 噻唑/噁唑海洋环肽

噻唑/噁唑海洋环肽中只含有噻唑或噁唑两种五元杂环,其全合成报道的并不多,主要有 Dolastatin 3^[19]、Bistratamide C^[20]和 Keramamides^[21]等。这类海洋环肽全合成的策略是先合成含杂环的氨基酸残基和异常氨基酸残基,再选择适宜的条件进行氨基酸片段偶联和大环化,从而完成其全合成。这种合成方法与普通环肽的合成方法完全类似,所不同之处在于先要制备含噻唑和噁唑杂环的氨基酸,而且由于噻唑或噁唑环的存在限制了开链肽的构象灵活性,有利于关环,大环化产率普遍较高。其中 Bistratamide C (46) 的全合成最为典型,如图 6 所示: Meyer 先用 MnO₂ 氧化噁唑啉的方法制得噁唑氨基酸 40,然后用乙酰氯脱去氮端保护,在氯甲酸异丁酯作用下依次与噻唑氨基酸 42、44 缩合得含三个杂环的开链六肽 46,最后用两种方法大环化而得 Bistratamide C (46),从四肽 43 算起总产率高达 15-43%。

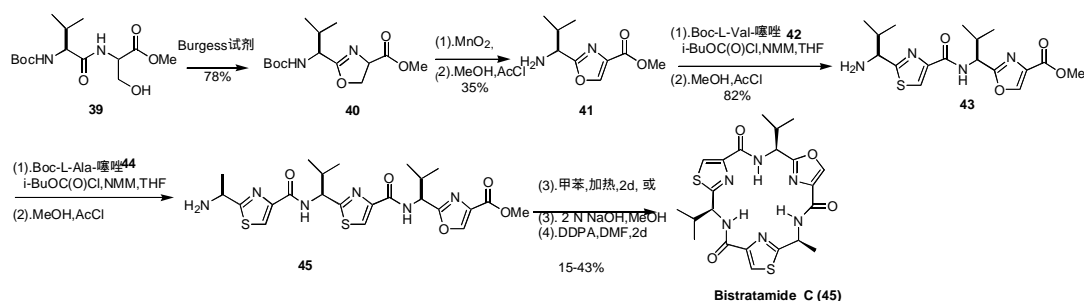


图 6 Bistratamide C(46)的全合成

4 展望

海洋杂环环肽的全合成已取得了突破性进展,基本上摸索出了一系列合成噻唑啉海洋环肽、噁唑啉海洋环肽和噻唑/噁唑海洋环肽的方法,而且在含杂环氨基酸的合成方面也取得了可喜进展,反应产率和光学纯度都明显提高。所有这些合成方法和技术的发展必将促进人们对结构复杂、具有潜在药用价值的海洋环肽特别是海洋杂环环肽作进一步的研究与开发,从而促使海洋海洋天然有机化学和海洋药物学迅速发展。

参考文献

- [1] Faulkner D J. Nat. Prod. Rep., 2000, 17: 1~6.
- [2] Wipf P. Chem. Rev., 1995, 95: 2115~2134.
- [3] Downing S V, Aguilar E, Meyer, A I J. Org. Chem., 1999, 64: 826.
- [4] 唐艳春, 田桂玲, 叶蕴华. 高等学校化学学报, 2000, 21: 1056~1063.
- [5] Wipf P, Fritch P C. J. Am. Chem. Soc., 1996, 118: 12358~12367.
- [6] Nakamura M, Shibata T, Yamada K et al. Tetrahedron Lett., 1995, 36: 5259~5062.
- [7] Boden C D J, Pattenden G. J. Chem. Soc. Perkin Trans.1, 2000, 875~882.
- [8] Boden C D J, Norley M, Pattenden G. J. Chem. Soc. Perkin Trans.1, 2000, 883~888.
- [9] McKeever B, Pattenden G. Tetrahedron Lett. 1999, 40: 9317~9320.
- [10] Wipf P, Uto Y. J. Org. Chem., 2000, 65: 1037~1049.

- [11] Schmidt U, Gleich P. *Angew. Chem. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1985, 24: 569.
- [12] Schmidt U, Griesser H. *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27: 163.
- [13] Hamada Y, Kato S, Shioiri T. *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26: 3223.
- [14] Wipf P, Miller C. P. *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114: 10975~10977.
- [15] Sugira T, Hamada Y, Shioiri T. *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28: 2251.
- [16] Hamada Y, Shibata M, Shioiri T. *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26: 6501.
- [17] Hamada Y, Shibata M, Shioiri T. *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26: 5155~5159.
- [18] Kigoshi H, Yamada S. *Tetrahedron*, 1999, 55: 12301~12308.
- [19] Pettit G R, Kamano Y, Holzappel C W et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109: 7581.
- [20] Aguilar E, Meyer A I. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35: 2477~2480.
- [21] Sowinski J A, Toogood P T. *Chem. Commun.*, 1999, 981~982.