

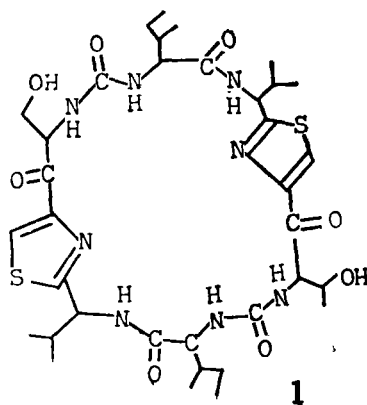
环肽Ascidiacyclamide异构体的合成

简志刚 蹇敦龙 龙康侯
(化学系)

摘要 从缬氨酸, L-丝氨酸, L-苏氨酸, L-异亮氨酸出发合成了海洋环肽Ascidiacyclamide的异构体 $\text{cyclo}[-D, L-(\text{Val})\text{Thz}-L-\text{Ser}-L-\text{Ile}-D, L-(\text{Val})\text{Thz}-L-\text{Thr}-L-\text{Ile}-]$ 。其中噻唑氨基酸由Hantzsch方法合成, 肽链由DCC-HOBT(DCC即二环己基碳二亚胺, dicyclohexylcarbodiimide; HOBT即1-羟基合水苯并噻唑, 1-hydroxybenzotriazolehydrate)缩合而形成。关大环采用叠氮方法。

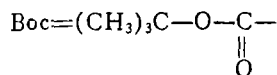
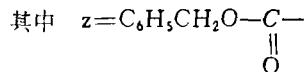
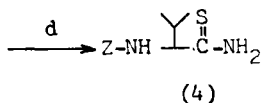
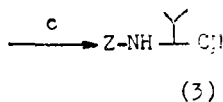
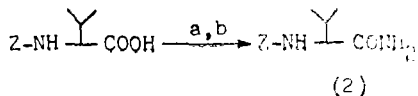
关键词 海洋环肽, 抗肿瘤活性, 噻唑, 合成

近几年从海洋动植物中分离到近20个环肽, 它们的结构新颖, 具有强烈的生物活性, 引起了人们广泛的研究^[1]。我们曾先后合成了抗肿瘤活性海洋环肽 Patellamide A 的类似物^[2], 环肽 Ascidiacyclamide^[3] 及 Dolastatin 的异构体^[4]。这里我们进一步合成了 Ascidiacyclamide 的异构体, $\text{cyclo}[-D, L-(\text{Val})\text{Thz}-L-\text{Ser}-L-\text{Ile}-D, L-(\text{Val})\text{Thz}-L-\text{Thr}-L-\text{Ile}-]$ (1),



1 合成路线

1 的合成路线如下



a: $\text{ClCOO}(\text{i-Bu})$
c: $\text{POCl}_3, \text{Pyridine}$

b: $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
d: $\text{NH}_3, \text{H}_2\text{S}$

本文1990年9月9日收到

其中D,L-(缬)噻唑氨基酸由Hantzsch方法^[6]合成, 即由L-缬氨酸衍生来的硫代酰胺与溴代丙酮酸乙酯直接缩合而得。产物为完全外消旋产物。5用饱和HBr-HOAc处理脱除苄氧羰基保护基得6, 接着与Boc-L-Ile缩合得7。7脱除酯基, 再与L-丝氨酸甲酯缩合得9。9用饱和HCl-EtOAc处理除去叔丁氧羰基保护基得10。8用混合酸酐法与苏氨酸接肽, 得三肽12。10和12用DCC-HOBT方法缩合得线型六肽13a。最后剩下关大环反应。在合成Patellamide A的类似物时, 我们采用了五氟苯酚酯的方法来关大环。关环产率在12%左右; 合成Ascidiamide时用有机磷试剂DPPA来环二聚形成大环, 关环产率在9%左右。这里我们用叠氮方法来关大环, 产率要高些。13a用水合肼处理得13b, 接着用CF₃COOH除去保护基得13c。13c在酸性介质中与NaNO₂作用得对应的叠氮化产物, 接着稀释加碱关环得到目标分子1。

2 实验部分

2.1 仪器

核磁共振谱仪为FX-90Q型, TMS作内标; 元素分析仪为Perkin Elmer 240C型; 质谱仪为ZAB-HS型。熔点用毛细管法测定。温度计未经校正。

2.2 合成

2.2.1 5的制备 见文[5]。

2.2.2 6的制备 6.7g 5加入30ml饱和HBr-HOAc, 室温下搅拌反应2h, 加入300ml无水乙醚, 在冰浴中放置30min。过滤, 固体再用无水乙醚洗2次, 在P₂O₅-H₂SO₄干燥器中真空干燥, 得浅桔色产物6.5g, 产率90%, m.p.204~206°C, ¹H NMR(DMSO) δppm: 0.8~1.2(m, 6H), 1.3(t, 3H), 2.2(m, 1H), 4.35(q, 2H), 4.7(brs, 1H), 8.0(brs, 1H), 8.65(s, 1H)。

2.2.3 7的制备 6.5g 6, 6.0g Boc-L-Ile及2.1g N-甲基吗啉溶于50ml四氢呋喃中, 在冰浴中冷却, 搅拌下加入4.9g DCC及5.9g HOBT, 在冰浴上反应3h, 室温下反应1天, 滤去固体, 用少量乙酸乙酯洗涤, 合并液体。在减压下蒸除溶剂, 再用150ml乙酸乙酯溶解, 用5%的NaHCO₃洗涤, 再用2 mol/L的柠檬酸洗涤, 用水洗至中性, 无水Na₂SO₄干燥, 减压除溶剂, 真空干燥得6.65g白色产物, 产率90.5%, m.p.130~131°C。元素分析: C₂₁H₁₆N₃O₅S, 理论值(%): C57.14, H17.94, N9.52; 分析值(%): C57.25, H8.17, N9.57。MS(m/e)(%)44.(2.5, M⁺), 214(100)。¹H NMR(CDCl₃) δppm: 0.8~1.04(m, 12H), 1.2(m, 2H), 1.4(t, 3H), 1.42(s, 9H), 1.84(m, 1H), 2.24(m, 1H), 4.0(m, 1H), 4.41(g, 2H), 5.2(m, 2H), 7.0(d, 1H, J=11Hz), 8.04(s, 1H)。

2.2.4 8的制备 6.0克7溶于30ml乙醇中, 加15ml 1 mol/L NaOH, 室温下搅拌2h, 减压除乙醇, 加25ml水, 用乙醚提取2次, 水相用2 mol/L HCl酸化, 弃去乙醚液, 酸化液用乙醚萃取, 水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 减压除溶剂, 真空干燥得4.8g糖浆状产物8, 产率85.4%。

2.2.5 9的制备 5g 8, 2.1g L-丝氨酸甲酯盐酸盐及1.5g N-甲基吗啉溶于80ml四氢呋喃中, 冰浴冷却下加入DCC3.0克及3.6g HOBT, 冰浴上搅拌反应2h。室温下反应46

h, 按 **7** 同样后处理得 5.3g 糖浆状产物 **9**, 产率 85.3%。MS(m/z)(%) : 514(M^+ , 1.6), 496(6.3, $M^+ - H_2O$), 86(100)。 1H NMR($CDCl_3$) δ ppm: 0.76~1.12(m, 12H), 1.3(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.84(m, 1H), 2.19(s, 1H, OH), 2.30(m, 1H), 3.85(s, 3H), 4.04(m, 2H), 4.82(m, 2H), 5.10(m, 1H), 5.26(d, 1H), 7.14(d, 1H, $J = 9$ Hz), 5.10(m, 1H), 5.26(d, 1H), 7.14(d, 1H, $J = 9$ Hz), 8.04(s, 1H), 8.18(d, $J = 10$ Hz)。

2.2.6 **10**的制备 2.75g **9** 加入 10ml 饱和 HCl-EtOAc, 室温下搅拌 1h, 加入 250ml 无水乙醚, 在 $-10^\circ C$ 左右静置 20min, 过滤, 用无水乙醚洗 2 次, 真空干燥, 得 2.3g 灰白色产物 **10**, 产率 67%。

2.2.7 **11**的制备 4.0g **8** 溶于 30ml THF 中, 在冰浴冷却下加入 1.99g DCC 及 1.2g N-羟基丁二酰亚胺, 反应混合物置于冰箱中 20h, 沉淀过滤, 滤液浓缩后用乙酸乙酯重结晶, 得 3.75g 产物 **11**, 产率 76.1%, m.p. 160~162 $^\circ C$, 1H NMR($CDCl_3$) δ ppm: 0.72~1.04(m, 12H), 1.18(m, 2H), 1.40(s, 9H), 1.96(m, 2H), 2.88(s, 4H), 4.0(m, 1H), 5.04(d, 1H, $J = 11$ Hz), 5.20(dd, 1H, $J = 10, 6$ Hz), 6.9(d, 1H, $J = 9$ Hz), 8.36(s, 1H)。

2.2.8 **12**的制备 3.65g **11** 溶于 50ml 乙醇中, 加 0.86g L-苏氨酸和 0.6g $NaHCO_3$ 的 25ml 水溶液, 于室温下静置 24h, 减压除去乙醇, 水层用乙酸乙酯洗 1 次, 用 10% 的冰冷盐酸酸化, 用乙酸乙酯提取, 水洗, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 减压除溶剂, 真空干燥得 2.6g 淡黄色产物 **12**, 产率 69.5%。MS(m/z)(%) : 514(0.84, M^+), 496(0.86, $M^+ - H_2O$), 86(100)。 1H NMR($CDCl_3$) δ ppm: 0.72~1.06(m, 12H), 1.2(m, 5H), 1.39(s, 9H), 1.80(m, 1H), 2.24(m, 1H), 4.0(dd, 1H), 4.54(m, 2H), 4.96(m, 1H), 5.18(m, 1H), 7.50(d, 1H, $J = 10$ Hz), 8.04(s, 1H), 8.12(d, 1H)。

2.2.9 **13a**的制备 1.84g **12**, 2.3g **10** 及 0.8ml N-甲基吗啉溶于 50ml 四氢呋喃中, 冰浴冷却下加入 0.8g DCC 及 1.0g HOBT, 冰浴冷却下反应 3h, 室温下反应 2 天, 按 **7** 中相同的后处理得 2.75g 糖浆状产物 **13a**, 产率 84.3%。MS(m/e)(%) : 911(1.6 $M^+ + 1$), 277(100)。 1H NMR($CDCl_3$) δ ppm: 0.6~1.06(m, 24H), 1.08~1.28(m, 7H), 1.40(s, 9H), 1.88(m, 2H), 2.0(brs, 2H, OH), 2.28(m, 2H), 3.8(s, 3H), 3.88~4.2(m, 2H), 4.2~5.0(m, 6H), 5.02~5.36(m, 2H), 7.12(d, 1H, $J = 10$ Hz), 7.3(brs, 1H), 7.5(d, 1H, $J = 9$ Hz), 7.99(s, 1H), 8.01(s, 1H), 8.22(d, 1H, $J = 9$ Hz), 8.32(d, 1H, $J = 8$ Hz)。

2.2.10 **13b**的制备 1.0g **13a** 溶于 5ml 无水乙醇中, 加入 1ml 25% 水合肼, 室温下静置 3 天, 减压浓缩至 2ml, 加入 4ml 水, 将析出的固体过滤, 用甲醇-水(1:3)重结晶得 0.7g 产物 **13b**, 产率 70%。

2.2.11 目标分子 **1** 合成 4.5mg **13b** 溶于 1ml CH_2Cl_2 中, 在冰浴冷却下加入 1ml CF_3COOH , 室温下反应 30min 后减压除溶剂, 再加入 5ml CCl_4 , 再抽干, 在 P_2O_5 上真空干燥得 **13c**。将 **13c** 溶于 1ml DMF 中, 冷却至 $-20^\circ C$, 加入浓度为 1 mol/L 的 HCl 0.25ml, 0.1 mol/L 的 $NaNO_2$ 0.49ml, 于 $-20^\circ C$ 下搅拌 15min 后将其倒入 10% 乙基二异丙基胺的 DMF 溶液 0.6ml 中, 在冰盐浴冷却下搅拌 6.5h, 在 $-12^\circ C$ 左右放置 6 天。在 $60^\circ C$ 以下真空浓缩至干, 剩余物溶于 100ml 乙酸乙酯中, 用 1 mol/L HCl 洗 1 次后, 再用水洗至中性, 减压浓缩至干。剩余物用 15g 60~120 目硅胶柱层析, 用 CH_2Cl_2 -EtOAc 梯度洗脱, 得 16mg 目标产物 **1**, 产率 33.8%, 浅黄色糖浆状。MS(m/z)(%) : 778(11.3,

M⁺), 760(1.4, M - H₂O), 742(20.7), 715(1.38), 699(1.7), 685(1.0), 637(2.76), 279(9.6), 217(17.25), 166(34.5), 91(100). ¹HNMR(CDCl₃)δppm: 0.4~1.1(m, 24H), 1.2(d, 3H), 1.1~1.7(m, 4H), 1.8~2.5(m, 4H), 2.72(m, 2H), 3.7(m, 1H), 3.9~4.8(m, 4H), 4.8~5.4(m, 4H), 7.3~7.8(m, 3H), 7.9(1H), 8.04(s, 1H), 8.05Cs, 1H), 8.0~8.4(2H).

参 考 文 献

- 1 龙康侯等. 生物化学及生物物理进展, 1988, 15: 172
- 2 龙康侯等. 中山大学学报(自然科学版), 1989, 28(1): 44~50
- 3 蹇敦龙等. 中山大学学报(自然科学版), 1990, 29(1): 43~47
- 4 龙康侯等. 中山大学学报(自然科学版), 1988, 27(4): 55~62
- 5 蹇敦龙等. 湘潭大学学报(自然科学版), 1988, 10: 75

Synthesis of the Isomer of Cyclopeptide Ascidicyclamide

Jian Zhigang Jian Dunlong Long Kanghou*

Abstract The cyclopeptide *DL*-(Val)Thz-*L*-Ser-*L*-Ile
L-Ile-*L*-Thr-*DL*-(Val)Thz, an isomer of marine
 cyclopeptide Ascidicyclamide has been synthesized. The thiazole amino acid
 was prepared by Hantzsch method. The peptide bonds were constructed by
 DCC-HOBT coupling method and the peptide ring was formed by azide method.

Keywords cyclopeptide, thiazole, antineoplastic activity, synthesis

* Department of Chemistry