

文章编号:1001-6880(2015)6-0941-04

天然产物(+)-Balasubramide 的合成

李 骏,易鑫宇,定 力,林汉森*

广东药学院药科学院,广州 510006

摘要:以肉桂醛为起始原料,经一锅法不对称环氧化、酯胺缩合和分子内环合三步反应,不对称合成天然产物(+)-balasubramide,总收率为44%,ee值为>99%。其结构经¹H NMR、¹³C NMR、HR-MS和IR确证。本化学合成方法简单,产率较高,为进一步研究该天然产物的生物活性及构效关系奠定一定基础。

关键词:(+)-balasubramide;肉桂醛;手性催化;合成

中图分类号:R914.5

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2015.06.001

Synthesis of Natural Product (+)-Balasubramide

LI Jun, YI Xin-yu, DING Li, LIN Han-sen*

College of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

Abstract: In this study, (+)-balasubramide was totally synthesized by selecting cinnamaldehyde as starting material with asymmetric epoxidation via one-pot reaction, amine-ester interchange and intramolecular cyclization. Natural product (+)-balasubramide was synthesized with a 44% overall yield and excellent enantioselectivity (>99%) and confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR, HR-MS and IR. This paper described a convenient and efficient method for the synthesis of natural (+)-balasubramide and laid a certain foundation for the further study of bioactivity and structure-activity relationships of this compound.

Key words:(+)-balasubramide;cinnamaldehyde;asymmetric catalysis;synthesis

(+)-Balasubramide 是从芸香科黄皮属植物山黄皮叶[*Clausena indica* (Datz.) Oliv.]的氯仿提取物中分离出来的一种八元内酰胺类化合物^[1],其绝对构型为5S,6R^[2](图1)。同时被分离出来的还有其生物合成前体(+)-prebalmamide(图1)。研究表明,从黄皮叶中分离出来的其它内酰胺类化合物,如五元内酰胺类化合物黄皮酰胺(图1),具有肝细胞保护作用^[3-5]、神经保护作用^[6,7]、抗细胞凋亡作用^[8,9]、抑制细胞脂质过氧化和清除氧自由基作用^[10,11]等多种药理活性,而八元内酰胺类化合物的生物活性却鲜有报道。作为新型先导物的(+)-balasubramide,其结构虽较为新颖,但由于其八元内酰胺的特殊结构以及含有两个手性中心,使其全合成有一定困难,因此,寻找一条简单、高效的合成路线,对化合物进行更进一步生物活性研究具有重要意义。

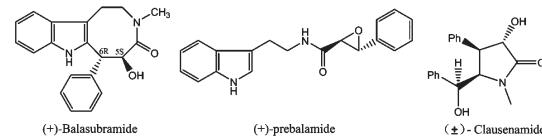


图1 (+)-Balasubramide、(+)-prebalmamide 和(±)-黄皮酰胺的结构

Fig. 1 Chemical structure of (+)-balasubramide, (+)-prebalmamide and (±)-clausenamide

目前,关于(-)-balasubramide的合成有3种方法^[12-14],但对于天然产物(+)-balasubramide的合成方法却仅有1种。2007年,Johansen等人^[13]通过对中间体(±)-β-苯基-α,β-环氧丙酸钾进行手性拆分,首次完成了(+)-balasubramide及其对映体的合成,共四步反应,但由于拆分环节将损失一半的对映体,故拆分方法总收率仅为17%,ee值为98%。

此前,本课题组已发现,以肉桂醛为原料,使用仲胺类化合物S-二苯基脯氨醇三乙基硅醚(4)为手性催化剂,一锅法不对称合成(2S,3R)-(+)-β-苯基-缩水甘油酸甲酯(1)^[15],合成路线如图2。

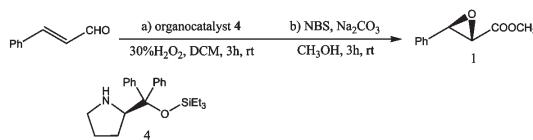


图 2 (2S,3R)-(+)-β-苯基缩水甘油酸甲酯的不对称合成

Fig. 2 Asymmetric synthesis of methyl (2S,3R)-3-phenylloxirane-2-carboxylate (1)

以此为基础,本文继续对化合物 1 的合成工艺条件进行优化,从而有效提高制备的总产率,然后以其为起始底物,经酯胺缩合反应和分子内环合反应,得到天然产物(+)-balasubramide,三步反应总收率为 44% (从肉桂醛算起),ee 值达到 >99%。其结构经¹H NMR、¹³C NMR、HR-MS 和 IR 确证。合成路线如图 3。

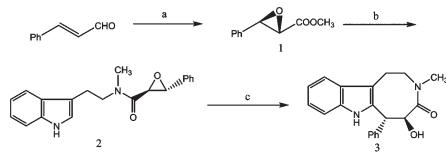


图 3 天然产物(+)-balasubramide 的不对称全合成

Fig. 3 Total asymmetric synthesis of natural product (+)-balasubramide

试剂和条件:(a)手性催化剂,30% 过氧化氢溶液,N-溴代丁二酰亚胺,无水碳酸钠;(b)N-甲基色胺,甲醇钠,甲醇,-18 ℃,2 d;(c)三氟甲磺酸化镱,四氢呋喃,室温

Reagents and conditions: (a) chiral catalyst, 30% H₂O₂, NBS, anhydrous Na₂CO₃; (b) N-Methyltryptamine, CH₃ONa, CH₃OH, -18 ℃, 2 d; (c) Yb(CF₃SO₃)₃, THF, rt

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

¹H NMR 谱和¹³C NMR 采用 Bruker Advance 500 型核磁共振仪 (500 MHz, CDCl₃ 或 DMSO-d₆ 为溶剂);质谱采用 Waters 液相色谱质谱联用仪 (ESI-TOF);红外测试采用德国 Bruker-EQUINX55 型傅里叶变换红外光谱仪;熔点测定使用北京泰克仪器有限公司 X-5 型熔点测定仪,温度未经校正;旋光仪使用 WXG-4 型圆盘旋光仪;高效液相采用 Agilent 1200;手性柱使用 Daicel Chiralcel AD-H (4.6 mm × 25 cm);柱色谱硅胶 (青岛海洋化工);实验使用试

剂均为市售分析纯或化学纯。

1.2 (+)-balasubramide 的合成

1.2.1 (2S,3R)-(+)-β-苯基-缩水甘油酸甲酯(1)的合成

称取肉桂醛 3.776 g (30 mmol), 室温下加入到 30% H₂O₂ 3.677 mL (36 mmol) 和手性催化剂 1.103 g (3 mmol) 的 25 mL 二氯甲烷溶液中, 室温下反应 2 h 后, 依次加入无水 Na₂CO₃ 3.816 g (36 mmol), 甲醇 30 mL 和 NBS 6.408 g (36 mmol), 加毕, 室温下反应 3 h (TLC 检测)。反应结束后, 过滤, 滤渣用二氯甲烷 (15 mL × 3) 洗涤, 合并滤液洗液, 用水洗 (50 mL × 2), 有机层用无水硫酸钠干燥后, 浓缩后得橙色油状物, 柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚:乙酸乙酯 = 10:1), 得浅黄色油状物 4.6 g, 产率 87%。ee 值为 95% (n-hexane/i-PrOH = 90/10, λ = 220 nm, 0.8 mL/min, t_{major} = 18.4 min, t_{minor} = 19.7 min); [α]_D²⁰ = +156.3 (c = 1.3, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 ~ 7.34 (m, 3H), 7.32 ~ 7.28 (m, 2H), 4.11 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H)。

1.2.2 N-甲基-N-(乙基-2-(1H-吲哚基))-3-苯基环氧乙烷基-2-胺(2)的合成

将 N-甲基色胺 (1.74 g, 10 mmol) 溶于 20 mL 甲醇中, 干冰浴冷却到 -18 ℃, 然后滴加 MeONa (0.54 g, 10 mmol) 甲醇溶液 10 mL, 滴加完毕后加入化合物 1 (2.14 g, 12 mmol), 混合均匀, 在 -18 ℃ 冰箱放置 2 d, TLC 检测, 反应结束后, 于冰浴下加入 10 mL 的蒸馏水, 用 0.2 N 的盐酸溶液调节 pH 至 8 ~ 9, 用二氯甲烷 (20 mL × 5) 萃取, 合并有机层, 并加入无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到黄色油状物, 产品不需要纯化直接进行下步反应。

1.2.3 (5S,6R)-(+)-3-甲基-5-羟基-6-苯基-1,2,3,5,6,7-六氢-4H-吖辛因[5,4-b]吲哚-4-酮(3)的合成

将化合物 2 (0.70 g, 2.19 mmol) 溶于 30 mL 四氢呋喃中, 然后加入三氟甲磺酸化镱 (271.56 mg, 0.438 mmol)。室温反应, TLC 检测, 反应结束后减压蒸除溶剂, 残渣加入 50 mL 二氯甲烷溶解, 然后用饱和 NaCl 溶液 (10 mL × 3) 洗涤, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得粘稠物, 粗品经柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚-乙酸乙酯 = 3:2), 再经真空干燥, 得白色固体 0.57 g, 产率 50% (从化合物 1 算起)。ee 值为 >99% (n-hexane/i-PrOH = 40/10, λ

$\lambda = 254\text{nm}, 0.8 \text{ mL}/\text{min}, t_{\text{major}} = 18.5 \text{ min}, t_{\text{minor}} = 33.2 \text{ min}$; mp. $64 \sim 66 \text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{16} = +4.0$ ($c = 0.5$, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 10.77 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.34-7.27 (m, 4H), 7.23 ~ 7.16 (m, 2H), 7.03-6.93 (m, 2H), 5.22 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.98 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.27 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.12 (dt, $J = 15.1, 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.57 ~ 3.48 (m, 1H), 3.43 (dt, $J = 16.0, 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.04 (ddd, $J = 16.0, 7.3, 4.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.59 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) δ 174.26, 142.69, 135.50, 134.75, 129.55, 128.69, 128.61, 126.96, 121.34, 118.77, 117.89, 110.96, 105.56, 79.66, 52.61, 46.40, 34.52, 22.50; IR (KBr, cm^{-1}): 3455, 3245, 2361, 1651, 1624, 1496, 1459, 1072, 738, 699, 504; HRMS (ESI) caculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_2$ [$\text{M} + \text{H}]^+ = 321.1603$; found: 321.1600。

2 结果与讨论

2.1 一锅法化合物 1 的合成

2.1.1 氧化酯化中投料顺序对反应收率的影响

按文献^[15]方法制备化合物 1, 收率为 72%, 后经多次考察, 我们发现投料顺序的不同, 对产物最后的收率影响较大, 投料顺序对反应收率的影响, 见表 1。由表 1 可见, 依次按照无水碳酸钠、甲醇、NBS 的顺序投料, 反应的收率最高。从氧化酯化的机理分析, 无水碳酸钠的率先加入, 有效吸收不对称环氧化中过氧化氢产生的水, 从而推动反应向右进行, 很好

表 1 氧化酯化的投料顺序优化

Table 1 Optimal feeding sequence of oxidative esterification

无水碳酸钠 Anhydrous Na_2CO_3	甲醇 CH_3OH	N-溴代丁二酰亚胺 NBS	收率 Yield (%)
1	2	3	87%
1	3	2	81%
3	1	2	72%
2	1	3	74%
3	2	1	68%
2	3	1	66%

注:所有反应在肉桂醛(30 mmol), 30% H_2O_2 (36 mmol) 和催化剂 4 (3 mmol) 的 25 mL 二氯甲烷溶液下反应 2 h, 然后在搅拌下加入甲醇 (30 mL), NBS (36 mmol) 和无水 Na_2CO_3 (36 mmol) 反应 3 h。

Note: all the reactions were performed with cinnamaldehyde (30 mmol), 30% H_2O_2 (36 mmol), and a catalyst 4 (3 mmol) in 25 mL CH_2Cl_2 for 2 h. Then CH_3OH (30 mL), NBS (36 mmol), anhydrous Na_2CO_3 (36 mmol) were added and the mixture was stirred for 3 h.

的提高收率, 而甲醇与 NBS 的加入顺序则对收率影响不大。

2.2 酯胺缩合反应

以甲醇为溶剂, 在室温条件下, 将化合物 1 与 N-甲基色胺发生酯胺交换反应, 放置两天, 但仍未见产物生成。随后, 尝试在低温条件下, 加入催化量的碱如 NaHCO_3 、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 $t\text{-BuOK}$ 和 MeONa 。结果发现以 $t\text{-BuOK}$ 为碱时, 检测到有产物生成, 但副产物过多, 而以 MeONa 为碱时则最佳, 可获得较好的产率。其可能的反应机理如图 4。这里选用甲醇钠为碱催化剂, 可防止其他亲核试剂对化合物 1 羟基进行进攻的干扰, 有效减少副反应的发生。此外, 由于甲氧负离子与 N-甲基色胺相比, 位阻较小且亲核性较强, 所以在两者的亲核取代竞争中, 甲氧负离子占有绝对优势, 而该反应能够进行的原因是 3-(2-氨基乙基) 呋喃基的离去性较差。因此, 酯胺缩合反应的速率较慢(需要 2 d)。在柱层析纯化时, 产物斑点附近总伴随一个微弱的未知杂质点, 粗产物未能得到绝对的纯化, 推测化合物在柱层析分离过程中不稳定而产生分解, 但产物可不经纯化而进入下一步反应。

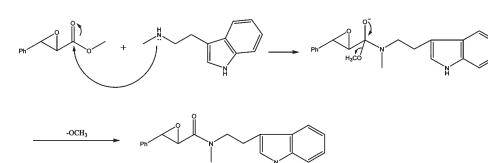


图 4 化合物 1 酯胺交换可能的反应机理

Fig. 4 Proposed mechanism for amine-ester interchange of compound 1

2.3 分子内环合反应

链状酰胺(2)进行分子内环合时, 我们发现选用活性不同的路易斯酸做催化剂, 对环合反应影响很大。如用 AlCl_3 、 FeCl_3 或 CuCl 催化时, 反应没有目标产物生成, 当用 LaCl_3 、 $p\text{-TSA}$ 或 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 催化时, 检测到目标产物的生成, 其中以三氟甲磺酸化镱($\text{Yb}(\text{OTf})_3$)最佳, 环合反应可获得 73% 的收率和 >99% 的 ee 值。而溶剂对环合反应产物的 ee 值没有影响, 但对环合产率有一定影响, 其中以极性溶剂四氢呋喃最佳, 收率达 82%。对 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 催化链状酰胺(2)进行分子内环合的机理推断如图 5, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 与环氧键上的氧原子进行配位结合, 发生了类似 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理的取代反应。

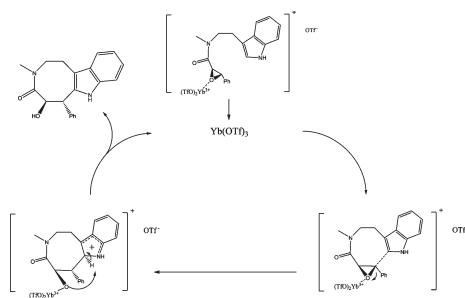


图 5 化合物 2 分子内环合可能的反应机理

Fig. 5 Proposed mechanism for intramolecular cyclization of compound 2

3 结论

本文阐述了一条简单、温和、高效的天然产物 (+)-balasubramide 的合成方法,以肉桂醛为起始原料,一锅法不对称合成(2S,3R)-(+) -β-苯基-缩水甘油酸甲酯,再经酯胺缩合和分子内环合共三步反应,不对称合成天然产物(+)-balasubramide,总收率为44%,ee值为>99%。本合成方法化学收率和光学收率都较高,可为进一步研究该天然产物的生物活性及构效关系奠定一定基础。

参考文献

- Riemer B, Hofer O, Greger H. Tryptamine derived amides from clausena indica. *Phytochemistry*, 1997, 45:337-341.
- Juárez-Calderón M, Aparicio DM, Gnecco D, et al. Synthesis of the indoloazocine derivatives from a chiral indol amide-stabilized sulfonylides. *Tetrahedron Lett*, 2013, 54:2729-2732.
- Yang MH (杨明河), Cao YH (曹延怀), Li WX (李伟勋), et al. Isolation and structural elucidation of clausenamide from the leaves of *Clausena lansium* (lour.) skeels. *Acta Pharm Sin* (药学学报), 1987, 22:33-40.
- Yang MH (杨明河), Chen YY (陈延镛), Huang L (黄量). Studies on the chemical constituents of *Clausena lansium* (lour.) skeels. *Acta Chem Sin* (化学学报), 1987, 45: 1170-1184.
- Yang MH, Chen YY, Huang L. Three novel cyclic amides from *Clausena lansium*. *Phytochemistry*, 1988, 27:445-450.
- Xue W (薛薇), Zhang W (张威), Chen NH (陈乃宏). Advances in the study of chiral clausenamide. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2008, 17:268-271.
- Zhang J (张静), Cheng Y (程勇), Zhang JT (张均田). Protective effect of (-)-clausenamide against neurotoxicity induced by okadaic acid and β-amyloid peptide₂₅₋₃₅. *Acta Pharm Sin* (药学学报), 2007, 42:935-942.
- Yao QQ (姚庆强), Wang Y (王琰), Yang SM (杨树民), et al. Biotransformation of (+)-and (-)-clausenamide in rats. *Acta Pharm Sin* (药学学报), 2001, 36:224-228.
- Wang RS (王润生), Zhang JT (张均田). Construction of Bax α high expressing PC-12 cell line and the mechanisms of (-)-clausenamide in inhibiting apoptosis. *Acta Pharm Sin* (药学学报), 2000, 35:404-407.
- Lin TJ (林童俊), Liu GT (刘耕陶), Li XJ (李小洁), et al. Anti-lipid peroxidation and oxygen free radical scavenging activity of clausenamide. *Chin J Pharm Toxicol* (中国药理学与毒理学杂志), 1992, 6:97-102.
- Jiang XY, Zhang JT. Study on the nootropic mechanism of (-)-clausenamide-influence on the formation of synapses in mouse brain. *J Asian Nat Prod Res*, 1998, 1:53-58.
- Yang L, Deng G, Wang DX, et al. Highly efficient and stereoselective N-vinylation of Oxiranecarboxamides and unprecedented 8-endo-epoxy-arene cyclization: expedient and biomimetic synthesis of some clausena alkaloids. *Org Lett*, 2007, 9:1387-1390.
- Johansen MB, Leduc AB, Kerr MA. Concise biomimetic total syntheses of both antipodes of balasubramide. *Synlett*, 2007, 16:2593-2595.
- Zheng CW, Li YW, Yang YQ, et al. Highly efficient asymmetric epoxidation of electron-deficient α,β-enones and related applications to organic synthesis. *Adv Synth Catal*, 2009, 351:1685-1691.
- Xuan YN, Lin HS, Yan M. Highly efficient asymmetric synthesis of α,β-epoxy esters via one-pot organocatalytic epoxidation and oxidative esterification. *Org Biomol Chem*, 2013, 11:1815-1817.