

通过 Baylis-Hillman 反应构筑 Malyngamide K 关键中间体的研究

段姝慧¹, 施 群¹, 张军涛^{2*}¹ 武汉大学健康学院, 武汉 430072; ² 武汉轻工大学化学与环境工程学院, 武汉 430023

摘要: Malyngamide K (**1**) 是同时具备环己烯酮和烯氯结构的 malyngamides 类海洋天然产物的典型代表, 其胺部分碳骨架的构筑对该类海洋天然产物的通用合成路线设计具有重要借鉴意义。本文采用乙醇胺 (**2**) 和环己烯酮 (**5**) 为原料, 通过合成路线优化, 以关键的 Baylis-Hillman 反应实现了 malyngamide K 中胺部分碳骨架 (**10**) 的构筑, 为 malyngamide K 及其代表的既含有环己烯酮又含烯氯结构 malyngamides 类天然产物的简便合成提供了新途径。

关键词: 有机化学; Baylis-Hillman 反应; 合成; malyngamide K

中图分类号: O62

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.9.004

Synthesis of Key Intermediate of Malyngamide K via Baylis-Hillman Reaction

DUAN Shu-hui¹, SHI Qun¹, ZHANG Jun-tao^{2*}¹ School of Health Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072, China;² School of Chemical and Environmental Engineering, Wuhan Polytechnic University, Wuhan 430023, China

Abstract: Malyngamide K is a typical example of malyngamides with both cyclohexenone and allyl chloride moieties. The construction of its amine carbon skeleton is very important for the design of general synthetic route of those malyngamides. In this work, the amine carbon skeleton of malyngamide K was constructed between ethanol amine (**2**) and cyclohexanone (**5**) by Baylis-Hillman reaction, which provides a new synthetic route for those malyngamide analogues with both cyclohexenone and allyl chloride substructures.

Key words: organic chemistry; Baylis-Hillman reaction; synthesis; malyngamide K

Malyngamides 是一类从海洋蓝藻植物 *Lyngbya majuscula* 中分离得到次生代谢物, 目前为止, 已经有 30 种 malyngamides 被分离出, 其中包括 malyngamide A-X, malyngamide 丝氨酸衍生物, 有毒的 malyngamides (hermitamides A 和 B) 等^[1,2]。结构上, malyngamides 类天然产物分子均通过酰胺键将脂肪酸链和具有环己烯酮结构或者环氧环己酮结构的胺连接起来, 脂肪酸链的 4 位有一个 *E* 式双键, 7 位有一个 *S* 构型的手性中心。根据其胺部分的结构特征可分为三类: (1) 含有环己烯酮结构的 malyngamides; (2) 含有烯氯结构的 malyngamides; (3) 既含有环己烯酮又含有烯氯结构的 malyngamides, 该类包含的天然产物最多, 如: malyngamides K, L, 5''-*epi*-C, Deoxy-C, C, D, G, I, M, N 以及 Iso-K, C, 5''-*O*-acetyl-5''-*epi*-C 和 I 的醋酸酯衍生物等, 其中 ma-

lyngamide K 是该类天然产物的典型代表 (图 1)。因此, 简便高效地构筑 malyngamide K 中含侧链氨基/羰基的环己烯酮骨架对于该类天然产物分子的通用合成路线设计具有重要借鉴价值。

1997 年, Gerwick 等从加勒比海南部 Curacao 采集的 *L. majuscula* 的样本中分离得到了 malyngamide K 和 L, 研究表明对盐水虾 (前者: IC₅₀ 6 μM 和后者: IC₅₀ 8 μM) 和金鱼 (前者: IC₅₀ 7 μM 和后者: IC₅₀ 15 μM) 显示出细胞毒性^[3]。2010 年, Gerwick 等再次从格林纳达 True Blue Bay 的浅水中收集的 *L. majuscula* 样本中也分离得到了 malyngamide K^[4], 证实其对 NCI-H460 人类肺癌细胞 (IC₅₀ 1.1 μM) 和 neuro-2a 癌细胞束 (IC₅₀ 0.49 μM) 具有显著抑制作用。

本课题组长期致力于 malyngamides 的合成研究。到目前为止, 已经完成了含有环己烯酮的 malyngamide U^[5] 和 malyngamide W^[6], 及含有烯氯的 malyngamides M^[7]、O、P、Q 和 R^[8] 等的全合成。本文尝试采用乙醇胺 (**2**) 和环己烯酮 (**5**) 为原料, 通过

收稿日期: 2017-05-16 接受日期: 2017-07-10

基金项目: 湖北省自然科学基金 (2016CFB299)

* 通信作者 Tel: 86-27-83943956; E-mail: zhangjt@whpu.edu.cn

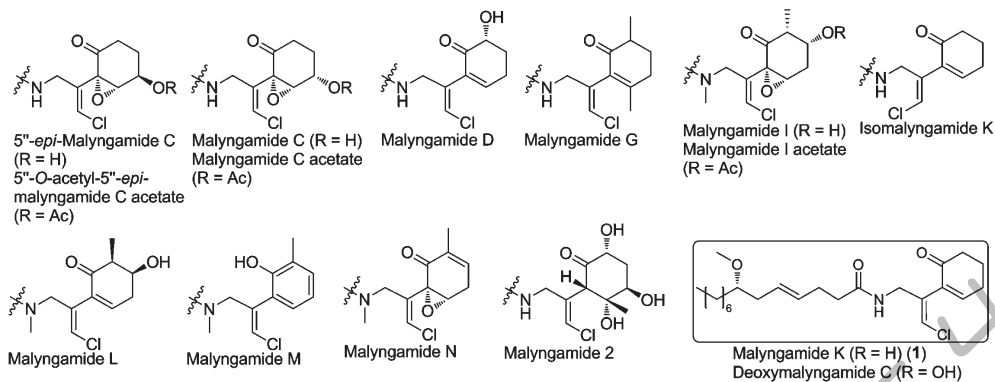


图1 同时具有环己烯酮和烯氯结构 malyngamides 类天然产物的结构

Fig. 1 The structures of malyngamides with both cyclohexenone and allyl chloride structures

Baylis-Hillman 反应(如图2所示)构筑含侧链氨基/羰基的环己烯酮骨架结构,为以 malyngamide K 为

代表的既含有环己烯酮又含烯氯结构 malyngamides 类天然产物的通用合成路线设计提供有益借鉴。

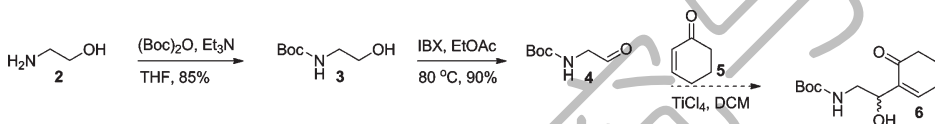


图2 化合物3与5进行 Baylis-Hillman 反应

Fig. 2 Baylis-Hillman reaction of compounds 3 and 5

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

所用无水溶剂(THF、CH₂Cl₂、DMF、Et₂O、PhH、MeOH等)均严格按照标准方法进行除水、除氧处

理。所有反应均用薄层层析(TLC)跟踪监测,显色剂采用碘缸或磷钼酸的乙醇溶液,反应产物用硅胶柱进行纯化,洗脱剂所用的石油醚沸程为60~90 °C。薄层层析硅胶(GF₂₅₄)和柱层析硅胶(200~300目)均为山东青岛海洋化工厂产品。所用溶剂

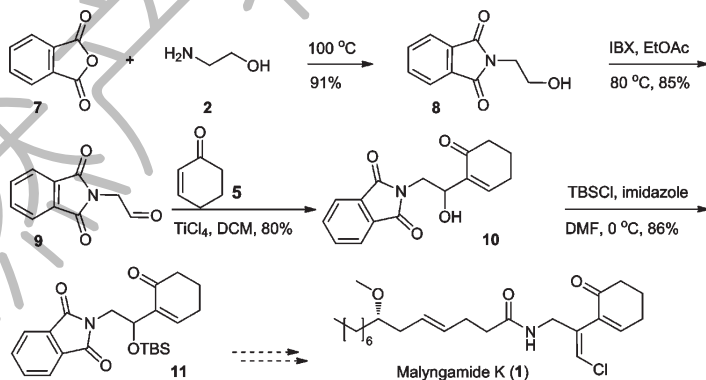


图3 目标中间产物11的合成路线

Fig. 3 Synthetic route of targeted intermediate compound 11

和药品均为分析纯或化学纯。¹H 和 ¹³C NMR 通过 Bruker AM 400 MHz, Mercury Plus-300 MHz 或 Bruker-400 MHz 型核磁共振仪测定(TMS 为内标); HRMS 通过 Bruker Daltonics APEXII 47e 型高分辨质谱仪测定。

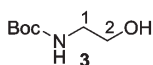
1.2 实验过程

1.2.1 合成路线

目标中间产物 11 的合成路线如图3所示。

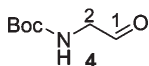
1.2.2 *tert*-Butyl 2-hydroxyethylcarbamate(3)的合成
将原料 2 (2.0 g, 32.7 mmol) 溶于 THF (150

mL)中,加入 NEt_3 (6.62 g, 65.4 mmol) 和 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (7.86 g, 36 mmol), 体系在室温搅拌 4 h。体系浓缩和柱层析纯化(石油醚/EtOAc, 1:1)得到无色油状液体化合物 **3** (4.5 g, 产率:85%)。 $^1\text{H NMR}$ (CCl_4 , 300 MHz) δ 5.69 (s, 1H, NH), 4.27 (s, 1H, OH), 3.68 (s, 2H, H-2), 3.29 ~ 3.27 (m, 2H, H-1), 1.52 (s, 9H, 3 \times CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (CCl_4 , 75 MHz) δ 156.5 (C, C=O), 79.0 (C), 61.8 (CH_2 , C-2), 43.2 (CH_2 , C-1), 28.8 (CH_3); HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NO}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ = 162.1125; found: 162.1127。



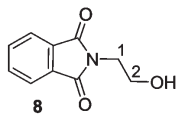
1.2.3 *tert*-Butyl formylmethylcarbamate (**4**) 的合成

将原料 **3** (635 mg, 3.9 mmol) 溶于 EtOAc (60 mL) 中,加入 IBX (3.31 g, 11.8 mmol), 体系回流搅拌 2.5 h。体系浓缩和柱层析纯化(石油醚/EtOAc, 1:1)得到无色油状液体化合物 **4** (558 mg, 产率:90%)。 $^1\text{H NMR}$ (CCl_4 , 300 MHz) δ 9.83 (s, 1H, H-1), 5.86 (s, 1H, NH), 4.21 (s, 2H, H-2), 1.68 (s, 9H, 3 \times CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (CCl_4 , 75 MHz) δ 197.1 (C, C=O), 155.6 (C, C=O), 79.6 (C), 51.5 (CH_2 , C-2), 28.7 (CH_3); HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_7\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{NH}_4$] $^+$ = 177.1234; found: 177.1231。



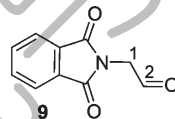
1.2.4 2-(2-hydroxyethyl) isoindoline-1,3-dione (**8**) 的合成^[9]

将邻苯二甲酸酐(**7**) (4.7 g, 31.5 mmol) 溶于乙醇胺(**2**) (2.0 g, 32.8 mmol) 中,将体系加热到 100 $^{\circ}\text{C}$, 在该温度下反应 30 min, 体系冷却到室温, 加入 30 mL 热水, 体系中有白色固体洗出, 过滤, 干燥。所得产品不纯, 后经柱层析纯化($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 30:1) 得到白色固体化合物 (**8**) (5.5 g, 产率:91%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.84 ~ 7.81 (m, 2H, 2ArH), 7.74 ~ 7.69 (m, 2H, 2ArH), 3.88 (s, 4H, H-1 和 H-2); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 168.7 (C, C=O), 134.0 (CH, ArCH), 131.9 (C, ArC), 123.3 (CH, ArCH), 60.7 (CH_2 , C-2), 40.7 (CH_2 , C-1); HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ = 192.0655; found: 192.0657。



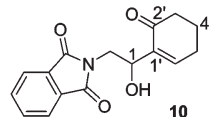
1.2.5 2-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl) acetaldehyde (**9**) 的合成^[10]

将原料 **8** (141 mg, 0.74 mmol) 溶于 EtOAc (30 mL) 中,加入 IBX (620 mg, 2.2 mmol), 体系回流搅拌 2 h。体系浓缩和柱层析纯化(石油醚/EtOAc, 1:1)得到无色油状液体化合物 **9** (119 mg, 产率:85%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.62 (d, J = 4.2 Hz, 1H, H-2), 7.86 ~ 7.83 (m, 2H, 2ArH), 7.75 ~ 7.71 (m, 2H, 2ArH), 4.52 (d, J = 4.5 Hz, 2H, H-1); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 193.6 (C, C=O), 167.4 (C, C=O), 134.2 (CH, ArCH), 131.8 (C, ArC), 123.5 (CH, ArCH), 47.2 (CH_2 , C-1); HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{NH}_4$] $^+$ = 207.0764; found: 207.0761。



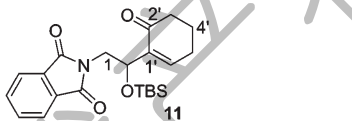
1.2.6 2-(2-Hydroxy-2-(6-oxocyclohex-1-enyl) ethyl) isoindoline-1,3-dione (**10**) 的合成^[11]

Ar 保护下,将原料醛 **9** (215 mg, 1.1 mmol) 和环己烯酮 (**5**) (109 mg, 1.1 mmol) 加入到 DCM (10 mL) 中。在 0 $^{\circ}\text{C}$ 条件下,将 TiCl_4 的 DCM (1 M, 1.4 mL, 1.4 mmol) 溶液滴加到体系中,在该温度下反应 10 min, 升至室温反应 2 h。加入饱和 NaHCO_3 溶液淬灭,用 DCM 萃取, MgSO_4 干燥, 浓缩并柱层析纯化(石油醚/EtOAc, 2:1) 得到无色油状液体化合物 **10** (251 mg, 产率:80%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.87 ~ 7.81 (m, 2H, 2ArH), 7.76 ~ 7.70 (m, 2H, 2ArH), 6.92 ~ 6.89 (m, 1H, H-6'), 4.66 (s, 1H, H-1), 4.07 ~ 3.88 (m, 2H, H-2), 3.60 (s, 1H, OH), 2.50 ~ 2.34 (m, 2H, H-3'), 2.32 ~ 2.18 (m, 2H, H-5'), 2.04 ~ 1.92 (m, 2H, H-4'); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 200.0 (C, C-2'), 168.6 (C, C=O), 147.0 (CH, C-6'); 137.6 (C, ArC), 134.0 (CH, ArCH), 131.8 (C, C-1'), 123.3 (CH, ArCH), 70.1 (CH, C-1), 43.0 (CH_2 , C-2), 38.3 (CH_2 , C-3'), 25.6 (CH_2 , C-5'), 22.3 (CH_2 , C-4'); HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ = 286.1074; found: 286.1076。



1.2.7 2-(2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(6-oxocyclohex-1-enyl) ethyl) isoindoline-1,3-dione (**11**) 的合成^[12]

将原料醇 **10** (84 mg, 0.3 mmol) 溶于 DMF (1 mL) 中, 在 0 °C 下, 加入 TBSCl (89 mg, 0.6 mmol) 和 imidazole (60 mg, 0.9 mmol), 在 0 °C 条件下反应 1 h。升至室温反应 3 h, 加入 H₂O (1 mL) 淬灭反应, 用 EtOAc (5 mL × 3) 萃取。合并有机相并依次用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩并柱层析纯化 (石油醚/EtOAc, 5:1) 得到无色油状液体硅醚 **11** (103 mg, 产率: 86%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.92 ~ 7.90 (m, 2H, 2ArH), 7.81 ~ 7.78 (m, 2H, 2ArH), 7.00 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H-6'), 5.03 (s, 1H, H-1), 3.89 ~ 3.83 (m, 2H, H-2), 2.57 ~ 2.52 (m, 2H, H-3'), 2.45 ~ 2.37 (m, 2H, H-5'), 2.18 ~ 2.06 (m, 2H, H-4'), 0.99 (s, 9H, 3 × CH₃), 0.22 (s, 3H, CH₃), 0.16 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 196.4 (C, C-2'), 167.5 (C, C = O), 143.7 (CH, C-6'), 140.7 (C, ArC), 133.5 (CH, ArCH), 132.9 (C, C-1'), 123.1 (CH, ArCH), 66.6 (CH, C-1), 43.9 (CH₂, C-2), 38.2 (CH₂, C-3'), 26.3 (CH₃), 26.1 (CH₂, C-5'), 23.0 (CH₂, C-4'), 18.6 (C), -4.60 (CH₃), -4.74 (CH₃); HRMS (ESI) calculated for C₂₂H₃₃N₂O₄Si [M + NH₄]⁺ = 417.2204; found: 417.2202。



2 结果与讨论

起初尝试以乙二醇(**2**)为起始原料, 通过 Baylis-Hillman 反应来构筑 malyngamide K 中胺部分的骨架。首先用 Boc 保护乙醇胺的氨基得到化合物 **3**, 接着用 IBX 将其中的羟基氧化得到醛 **4**, 之后通过与环己烯酮(**5**)的 Baylis-Hillman 反应构筑分子骨架得到化合物 **6**。但是醛 **4** 与环己烯酮之间的 Baylis-Hillman 反应经过大量尝试均未成功。无论是在传统的碱性条件下, 还是在 Lewis 酸催化的条件下都没有得到预期的产物。通过分析认为由于氨上 H 的存在影响了反应的进行, 因此重新设计了如图 3 的合成路线。

该路线改用邻苯二甲酸酐(**7**)保护乙二醇中的

氨基得到化合物 **8**, 之后将其中的羟基用 IBX 氧化得到醛 **9**。醛 **9** 和环己烯酮之间的 Baylis-Hillman 反应可以顺利进行, 以 80% 的产率得到的产物 **10**, 并通过 TBSCl 保护新生成的羟基得到化合物 **11**。该工作构筑了 malyngamide K 分子骨架中的环己烯酮片段及与之相连的酰胺片段, 为后续的烯氯官能团的构筑及 malyngamides 类海洋天然产物的通用合成路线设计提供了有益借鉴。

参考文献

- 1 Ainslie RD, Barchi JJ, Kuniyoshi M, *et al.* Structure of malyngamide C. *J Org Chem*, 1985, 50:2859-2862.
- 2 Li Y, Feng JP, Wang WH, *et al.* Total synthesis and correct absolute configuration of malyngamide U. *J Org Chem*, 2007, 72:2344-2350.
- 3 Wu M, Milligan KE, Gerwick WH. Three new malyngamides from the marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula*. *Tetrahedron*, 1997, 53:15983-15990.
- 4 Gross H, McPhail KL, Goeger DE, *et al.* Two cytotoxic stereoisomers of malyngamide C, 8-*epi*-malyngamide C and 8-*O*-acetyl-8-*epi*-malyngamide C, from the marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula*. *Phytochemistry*, 2010, 71:1729-1735.
- 5 Feng JP, Shi ZF, Li Y, *et al.* An improved asymmetric synthesis of malyngamide U and its 2'-Epimer. *J Org Chem*, 2008, 73:6873-6876.
- 6 Qi XL, Zhang JT, Feng JP, *et al.* Total synthesis and absolute configuration of malyngamide W. *Org Biomol Chem*, 2011, 9:3817-3824.
- 7 Chen J, Shi ZF, Zhou L, *et al.* Total synthesis of malyngamide M and isomalyngamide M. *Tetrahedron*, 2010, 66:3499-3507.
- 8 Chen J, Fu XG, Zhou L, *et al.* A convergent route for the total synthesis of malyngamides O, P, Q, and R. *J Org Chem*, 2009, 74:4149-4157.
- 9 Wicks JZ, Chen GF. Reactions of phthalic anhydride with 2-amino alcohols. *J Org Chem*, 1979, 44:1244-1247.
- 10 Kuhakarn C, Kittigowittana K, Pohmakotr M, *et al.* IBX/*n*-Bu₄NBr/CH₂Cl₂-H₂O: a new mild system for selective oxidation of secondary alcohols. *Tetrahedron*, 2005, 61:8995-9000.
- 11 Basavaiah D, Rao PD, Hyma RS. The Baylis-Hillman reaction: A novel carbon-carbon bond forming reaction. *Tetrahedron*, 1996, 52:8001-8062.
- 12 Lee E, Choi SJ, Kim H, *et al.* Total synthesis of ambruticin. *Angew Chem*, 2002, 114:184-186.