

[研究简报]

由 *D*-(-)-核糖合成 Aigialmycin D C2'~C7'片段的简捷方法

张洪奎, 陈伟强
(厦门大学化学系, 厦门 361005)

关键词 Aigialmycin D; *D*-(-)-核糖; 合成

中图分类号 O629

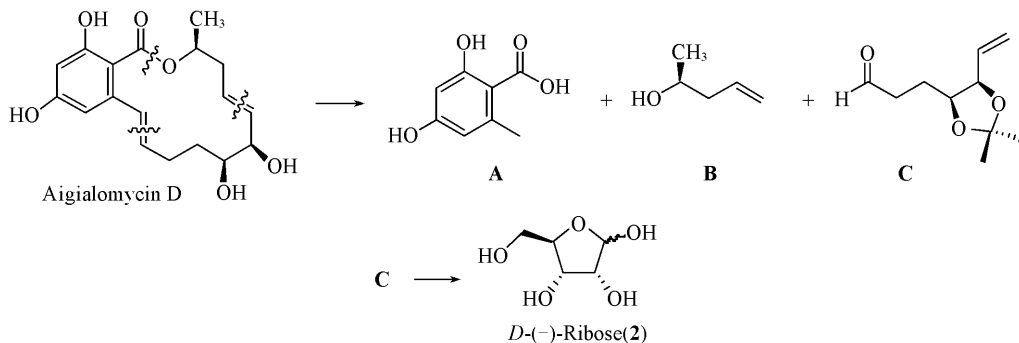
文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2007)04-0689-03

Aigialmycin D (**1**)是从海生红树林菌类 *Aigialus parvus* BCC 5311中分离出来的一种含 18个碳原子的间二羟苯基大环内酯天然产物^[1]。该化合物具有较强的抗癌活性和抗疟疾活性。Aigialmycin D是一个间二苯酚与十四元环内酯相耦合的、含有 3个手性中心和 2个 *E* 构型的双键化合物。其有意义的生理活性和较为复杂的结构特点使得 Aigialmycin D成为一个具有挑战性的全合成目标化合物。

近年来, Aigialmycin D的全合成虽有报道^[2,3], 但合成步骤多, 产率低。Aigialmycin D的逆合成分析结果表明, 该化合物可以从片段 **A**, **B**和 **C**合成 (Scheme 1)。其中关键的手性片段 **C**则可以从 *D*-(-)-核糖 (**2**)合成, 也可用不同的起始原料合成 **C**的类似物^[4]或对映体^[5]。

本文报道以 *D*-(-)-核糖为起始原料合成 Aigialmycin D的关键手性中间体 **C**的一种简便方法。化合物 **C**是未见报道的新手性化合物。



Scheme 1 Retrosynthetic route of aigialmycin D

1 实验部分

1.1 试剂与仪器 所用试剂均为分析纯, 溶剂的干燥或纯化按文献 [6]方法进行。产物的分离提纯均经快速硅胶柱层析。洗脱剂为石油醚 (b.p. 60~90 °C)和乙酸乙酯的混合溶液。

Nicolet Avatar 360 FTIR 傅里叶红外分光光度计; Varian Unity+ 500型或 Bruker AV 400型核磁共振波谱仪, 氘代溶剂为含质量分数为 0.03%的四甲基硅烷为内标的 CDCl₃; Finnigan Mat-LCQ (直接进样)质谱仪; Perkin-Elmer 341微量旋光仪, 光源为钠光 D 线, 波长 589 nm; 德国 Vario EL III元素分析仪。

1.2 2,3-O-异丙叉基-D-核糖 (**3**) 按文献 [7]方法合成, 得浅黄色粘稠状液体产物 (**3**), 产率 93.5%; $[\alpha]_D^{20} = -26.1^\circ$ (c 1.00, CHCl₃), 文献值^[7]: $[\alpha]_D^{20} = -25.9^\circ$ (c 1.1, CHCl₃)。

收稿日期: 2006-05-14

基金项目: 福建省自然科学基金 (批准号: C0210002)资助。

联系人简介: 张洪奎 (1954年出生), 男, 博士, 副教授, 主要从事不对称合成研究。E-mail: hkhzhang@xmu.edu.cn

1.3 (Z, E)-3-[(4S, 5R)-5-[(R)-1, 2-二羟基乙基]-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊烷-4-基]丙烯酸乙酯 (**4**) 参照文献[8]方法, 将化合物**3**与 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ 反应得到产物**4** 产率 97%. 产物中顺式与反式摩尔比为 4:1 顺式和反式产物未经分离直接用于下一步反应.

1.4 3-[(4S, 5R)-5-[(R)-1, 2-二羟基乙基]-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊烷-4-基]丙酸乙酯 (**5**) 在单颈圆底瓶中加入化合物**4** (500 mg 1.92×10^{-3} mol), 质量分数为 5% 的 Pd/C (43 mg 2×10^{-5} mol) 和 CH_3OH (10 mL), 在氢气氛 (101.3 kPa) 下搅拌 12 h 过滤, 用乙酸乙酯洗涤残渣, 合并滤液和洗液. 减压下蒸除溶剂, 得到粗产物. 经硅胶柱层析纯化, 得无色油状液体产物**5** (474 mg 产率 94.0%); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.3$ (c 1.00 CHCl_3); R (Film), $\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3408, 2983, 2928, 1727, 1451, 1377, 1221, 1170, 1063, 870. $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz), δ 1.25 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.31 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.32 (br, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 3.17 (br, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.15 (m, 3H); MS (ESI), m/z 263.1 (MH^+ , 100), 280.0 ($\text{M} + \text{NH}_4^+$, 65), 284.9 ($\text{M} + \text{Na}^+$, 54).

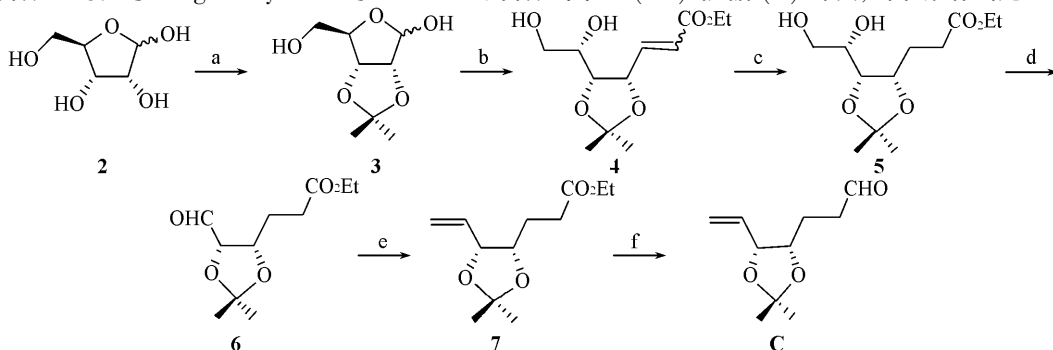
1.5 3-[(4S, 5S)-5-甲酰基]-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊烷-4-基]丙酸乙酯 (**6**) 按文献[9]的改进方法合成, 产物为无色油状液体. 产率 78%; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -22.0^\circ$ (c 1.00 CHCl_3), 文献值^[9]: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20^\circ$ (c 0.7, CHCl_3).

1.6 3-[(4S, 5R)-2, 2-二甲基-5-乙基-1, 3-二氧戊烷-4-基]丙酸乙酯 (**7**) 参考文献[5]方法, 由 $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_3\text{Br}^-$ 及化合物**6** 合成产物**7**, 产率 80%; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21.0^\circ$ (c 1.50 EtOH), 文献值^[5]: *ent*-**7** $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20.7^\circ$ (c 1.5 EtOH).

1.7 3-[(4S, 5R)-2, 2-二甲基-5-乙基-1, 3-二氧戊烷-4-基]丙醛 (**C**) 在圆底瓶中加入化合物**7** (100 mg 4.4×10^{-4} mol) 和无水 THF (2 mL). 冷却至 -78°C , 缓慢滴加 DIBAL-H (1 mol/L) 的甲苯溶液 (0.44 mL, 4.4×10^{-4} mol). 保持在 -78°C 下搅拌 1.5 h 加入 CH_3OH 淬灭反应. 将温度升至室温, 抽滤. 固体残渣用乙醚洗涤, 合并滤液和洗液. 减压下蒸除溶剂, 得粗产物. 经硅胶柱层析纯化, 得浅黄色油状液体产物**C** (56 mg 产率 70%); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25.4^\circ$ (c 1.00 CHCl_3); R (Film), $\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3419, 2922, 2854, 1720, 1376, 1216, 1165, 1054, 933, 871; $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz), δ 1.36 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.74 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 5.27 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz), 5.35 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz), 5.83 (m, 1H), 9.80 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl₃, 125 MHz), δ 23.4, 25.5, 28.1, 40.6, 77.2, 79.4, 108.4, 118.7, 133.7, 201.8. MS (ESI), m/z : 185.2 (MH^+ , 100); 元素分析 $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$ 计算值 (%): C 60.19%, H 8.75%; 实测值 (%): C 60.20, H 8.75.

2 结果与讨论

片段**C**对应于 Aigialmycin D 的 C2'~C7'片段. 由 *D*-(-)-核糖 (**2**) 出发, 合成路线见 Scheme 2



Scheme 2 Synthesis route of the C2'—C7' fragment of aigialmycin D

a Acetone conc H_2SO_4 (cat), yield 93.5%; b CH_2Cl_2 , $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$, PhCO_2H (cat), yield 97%; c CH_3OH , H_2 (101.3 kPa), 5% Pd/C (cat), yield 94%; d MeOH H_2O (volume ratio 1:1), NaD_4 , yield 78%; e THF, $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_3\text{Br}^-$, *n*-BuLi, yield 80%; f THF, DIBAL-H, -78°C , yield 70%.

首先, 在催化量浓硫酸存在下将 *D*-($-$) 核糖 (2) 与丙酮反应, 选择性地保护其中的邻二醇, 得到 93.5% 产率的缩丙酮化合物 3^[10]. 再将化合物 3 与试剂 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ 发生 Wittig 反应, 开环并延伸碳链. 该反应在二氯甲烷回流条件下进行, 并加入催化量的苯甲酸. Wittig 试剂的用量为化合物 3 的 1.2 mol. 产物经快速柱层析分离, 得到双键构型为 *Z*-和 *E*-烯炔的两个组分的混合物 (4), 其中顺式与反式比为 4:1, 总产率为 97%. 这一方法的优点是只需要 1.2 mol 的 Wittig 试剂, 就可以使原料完全转化, 而且缩短了反应时间. 由于产物中的双键将在下一步反应中被还原, 顺式和反式产物无需分离, 可以直接用于下一步反应.

化合物 4 在甲醇中, 以质量分数为 5% 的 Pd/C 为催化剂进行常压催化氢化, 以 94% 的产率得到了氢化产物 (5). 产物的 ¹H NMR 谱显示 δ 6.0~7.2 处烯氢峰消失, 说明双键已被还原. 然后, 化合物 5 中的邻二醇用高碘酸钠在水和甲醇的混合溶剂中进行氧化断裂, 得到产物 6 收率为 78%. 产物的 ¹H NMR 在 δ 9.63 以及 IR 在 1732 cm^{-1} 处显示醛氢的特征吸收峰. 再将醛 (6) 与由甲基三苯基溴化膦和正丁基锂产生的 Wittig 试剂反应, 引入所需要的末端双键, 反应在 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 至室温条件下进行. 经柱层析纯化后得到收率为 80% 的烯炔产物 (7). 产物的核磁共振氢谱在 δ 5.25 (d, 1H, $J=10.2\text{ Hz}$), 5.37 (d, 1H, $J=17.4\text{ Hz}$) 和 5.81 (m, 1H) 处出现 3 组各为 1 个氢的烯氢吸收峰.

最后, 化合物 7 中的酯基用二异丁基氢化铝在 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 下进行控制还原, 得到收率为 70% 的目标产物 C. 产物的红外光谱图中, 在 1720 cm^{-1} 处显示有醛羰基的特征峰, 其核磁共振氢谱图与文献 [5] (C 的对映体) 相符, 在 δ 9.80 处出现醛氢的信号, 质谱 (ESI) 中有 $185.2\text{ (MH}^+)$ 的基准峰, 元素分析结果进一步确证了产物的结构.

综上所述, 我们以廉价易得的 *D*-($-$) 核糖为手性原料, 经过邻二羟基保护、内半缩醛的 Wittig 反应、双键催化氢化、邻二羟基的氧化断裂、末端双键形成和酯基的控制还原共 6 步反应, 以 37.2% 的总产率合成了 A g i a l m y c i n D 的 C2'~C7' 关键片段 C, 为进一步完成天然产物 A g i a l m y c i n D 的全合成打下了基础.

参 考 文 献

- [1] Isaka M., Suyamsestakom C., Tantichamon M., *et al.* J. Org. Chem. [J], 2002, **67**: 1561-1566
- [2] Geng X., Danishefsky S. J. Org. Lett [J], 2004, **6**(3): 413-416
- [3] Liu J. P., Ma J. Y., Xie X. G., *et al.* Tetrahedron Asymmetry [J], 2006, **17**: 1066-1073
- [4] Zhu L., Mooloo D. R. Org. Lett [J], 2003, **5**(19): 3475-3478
- [5] Batty D., Crich D. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 [J], 1992, 3193-3204
- [6] Amarego W. L. F., Chai C. L. L. Purification of Laboratory Chemicals 5th Ed. [M]. Burlington: Elsevier Science, 2003
- [7] Jurichi A., Yoshio M., Masakuni Y. J. Carbohydr. Chem. [J], 1996, **15**(2): 231-240
- [8] Corey E. J., Clark D. A., Goto G., *et al.* J. Am. Chem. Soc. [J], 1980, **102**(4): 1436-1439
- [9] Jgajjini V. B., Wightman R. H. Carbohydr. Res [J], 1986, **147**: 145-148
- [10] Moon H. R., Choi W. J., Kim H. O., *et al.* Tetrahedron Asymmetry [J], 2002, **13**(11): 1189-1193

A Concise Synthesis of C2'-C7' Fragment of A g i a l m y c i n D

ZHANG Hong-Kui*, CHEN Wei-Qiang

(Department of Chemistry, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

Abstract A g i a l m y c i n D (1) possesses a potent antitumor activity and antimalarial activity. In this paper a concise route for the synthesis of the key C2'-C7' fragment of a g i a l m y c i n D by using *D*-($-$)-ribose was described. The fragment was synthesized in six steps in 37.2% overall yield, including protection of the vicinal diol, Wittig reaction of the lactol, hydrogenation, oxidative cleavage of the diol, terminal olefination and selective reduction of the ester. This work lays a good foundation for the total synthesis of a g i a l m y c i n D.

Keywords A g i a l m y c i n D; *D*-($-$)-R i b o s e; Synthesis

(Ed: H, J, Z)