

番荔枝皂素(4*S*, 5*S*)和(4*S*, 5*R*)-Muricatacin 的合成及 Annonacin 四氢呋喃段绝对构型的确证

姚祝军 张一兵 吴毓林*

(中国科学院上海有机化学研究所生命有机化学国家重点实验室, 上海, 200032)

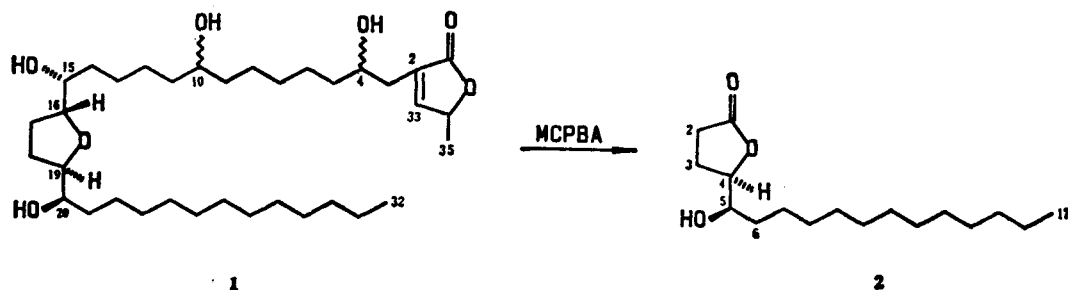
本文以 *L*-谷氨酸为原料合成了(4*S*, 5*S*)和(4*S*, 5*R*)-Muricatacin, 并以该两化合物的 NMR 和 $[\alpha]_D$ 数据确证了 Annonacin 中四氢呋喃段的四个手性中心为(15*R*, 16*R*, 19*R*, 20*R*)。

关键词: 番荔枝皂素; Muricatacin; 选择性还原; Annonacin; 绝对构型。

近年来化学工作者在番荔枝科 (Annonaceae) 植物中提取出约四十余种含环醚的多羟基长链脂肪酸衍生物^[1], 通称番荔枝皂素 (Annonaceous acetogenin)。这类化合物的特点是含有一个或两个手性四氢呋喃单元, 并都具有强烈的抗肿瘤等活性, Annonacin(**1**)便是其中之一。该化合物于 1987 年由 Cassady 等^[2]从密毛番荔枝 (*Annona densicoma*) 的茎皮中提取而得。根据其波谱数据, 其四氢呋喃段的相对构型为 *threo-trans-threo*^[3]。最近, McLaughlin 等^[4]又从刺果番荔枝 (*Annona muricata*) 的种子中分离得到一个简单化合物 Muricatacin, 并通过比较该化合物的比旋光 ($[\alpha]_D^{20} = -5.8^\circ$) 与较之少二个碳的(4*S*, 5*S*)-5-hydroxypentadecan-4-olide 的比旋光 ($[\alpha]_D^{20} = +29.2$ (c1.2, CHCl₃))^[5], 认为天然 Muricatacin 是由(4*R*, 5*R*)和(4*S*, 5*S*)组成的混和物, 而(4*R*, 5*R*)较(4*S*, 5*S*)稍多。令人感兴趣的是他们将同时分得的天然 Annonacin 用 MCPBA 氧化, 以低产率得到了 $[\alpha]_D^{20} = -16.1^\circ$ 的 (-)-Muricatacin (**2**) (图式 1)。由此认为 Annonacin 中 20-O 的绝对构型为 *R*, 根据相对构型信息^[8], 得出(15*R*, 16*R*, 19*R*, 20*R*)的 Annonacin 中四氢呋喃段的立体化学结论。

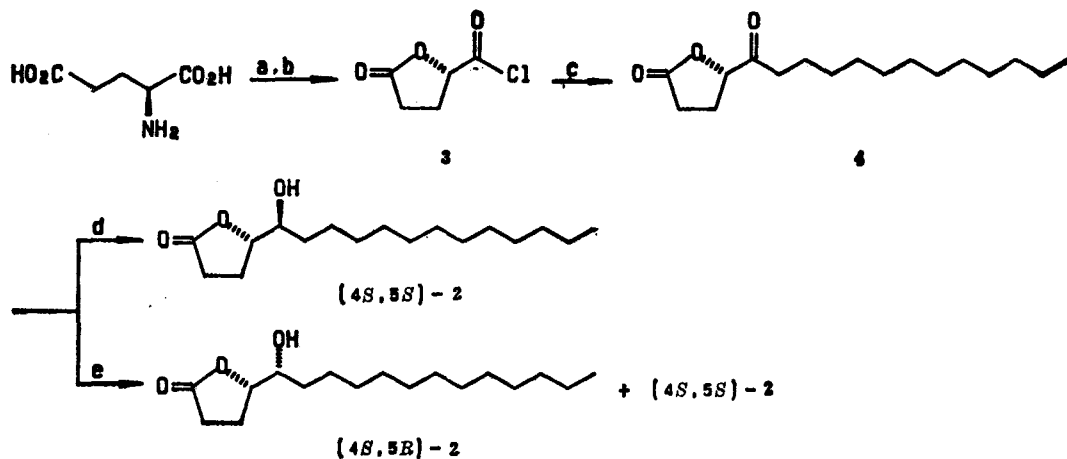
上述结论是在比较比旋光数据基础上得出来的, 因此不能严格排除 Muricatacin 是(4*R*, 5*S*)异构体的可能性。为了深入开展番荔枝皂素的化学和生物活性方面的工作, 有必要严格确证 Muricatacin 和由此推论的 Annonacin 的绝对构型。

我们由易得的 *L*-谷氨酸出发按已知方法合成了内酯酰氯(**3**), **3** 与十二烷基溴化镁在氯



图式 1

1992 年 1 月 21 日收到。本文在审查过程中看到 Figadère, B. 等人在 *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 7539 上发表类似工作的文章。



a. NaNO_2/HCl ; b. SOCl_2 ; c. $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{MgBr}/\text{CuCl}$;
 d. $L\text{-Selectride}/\text{THF}$; e. $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$

图式 2

化亚铜存在下反应, 得到内酯酮(4), 4按类似底物的反应条件^[6]用 $L\text{-Selectride}^{\text{®}}$ 还原. 立体选择性地得到苏式产物(+)-(4*S*, 5*S*)-Muricatacin(2); 而用 NaBH_4 还原^[5]则得赤式产物(+)-(4*S*, 5*R*)-Muricatacin为主, (+)-(4*S*, 5*S*)-(2)为副产物(图式2).

表 1 (4*S*, 5*R*)-2, (4*S*, 5*S*)-2和天然 Muricatacin 的分析数据

		(4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-2 ^c	(4 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-2 ^c	Muricatacin ^d
核 磁 共 振 氢 谱	2-Ha	2.52	2.55	2.54
	2-Hb	2.58	2.62	2.63
	3-Ha	2.16	2.13	2.12
	3-Hb	2.26	2.25	2.25
	4-H	4.45	4.43	4.43
	5-H	3.94	3.58	3.58
	6-H	1.44	1.53	1.52
	7-H—16-H	1.26—1.40	1.26—1.40	1.3—1.4
	17-H	0.88	0.88	0.87
核 磁 共 振 磁 谱	1-C	177.58	177.16	177.14
	2-C	28.69	28.68	28.67
	3-C	21.11	24.11	24.07
	4-C	82.71	82.94	82.97
	5-C	71.41	73.67	73.65
	6-C	31.89	33.00	32.92
	7-C—16-C	31.89, 29.62 29.51, 29.33 25.63, 22.67	31.01, 29.62 29.56, 29.49 25.43, 22.67	31.88—22.65
	17-C	14.10	14.09	14.07
比 旋 光	[α] _D ²⁵	+12.3° (c, 2.6, CHCl_3)	+22.5° (c, 2.7, CHCl_3)	-5.8° ^a -16.1° ^b

a, [α]_D²⁵; b, [α]_D²⁵(Annonacin 降解产物);

c, ^1H NMR(CDCl_3 , 600 MHz), ^{13}C NMR(CDCl_3 , 600 MHz);

d, ^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz), ^{13}C NMR(CDCl_3 , 125 MHz).

由于文献[5]提供了确实比 Muricatacin(2) 少二个碳的类似物 (4*S*, 5*S*) 和 (4*S*, 5*R*)-5-hydroxypentadecan-4-olide 的 NMR 氢谱规律: 即苏式构型的 5-H 较赤式的 δ 值小, 6-H 较赤式的 δ 值大. 这种特征也明显地体现在我们合成得到的 Muricatacin 的二个异构体中, 即 (4*S*, 5*S*)-(2): 5-H $\delta_{\text{H}}=3.58$ ppm, 6-H $\delta_{\text{H}}=1.53$ ppm; (4*S*, 5*R*)-(2): 5-H $\delta_{\text{H}}=3.94$ ppm, 6-H $\delta_{\text{H}}=1.44$ ppm. 由此我们方便地归属了这二个化合物. 其核磁共振及比旋光数据与天然及降解产物的数据一并列于表 1. 由表 1 可看出, (4*S*, 5*S*)-(2) 的 ^{13}C NMR, ^1H NMR 与天然产物^[4]完全吻合, 而与 (4*S*, 5*R*)-(2) 则相差较远, 因而排除了 (4*S*, 5*R*) 或 (4*R*, 5*S*) 赤式结构的可能性. 比较所得比旋光值: (4*S*, 5*S*)-(2) $[\alpha]_{\text{D}}^{25}=+22.5^\circ$ (c, 2.7, CHCl_3); Natural-(2) $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-5.8^\circ$; 降解产物 2 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=16.1^\circ$, 则证实了天然产物为以 (-)-(4*R*, 5*R*) 异构体为主的两个苏式结构的混和物, 并根据我们的比旋光可推定它的 e. e. 值约为 26%. 由此 Annonacin 降解所得 Muricatacin 也为 (4*R*, 5*R*), 但其纯度也不高. 相应地 Annonacin 四氢呋喃段手性中心应为 (15*R*, 16*R*, 19*R*, 20*R*), 或以此为主成分.

最近, Tochtermann 等^[7]以十六步反应合成 (4*R*, 5*R*)-Muricatacin, 其比旋光 $[\alpha]_{\text{D}}^{24}=-22.9^\circ$ (c, 1.1, CHCl_3) 的绝对值及 ^1H NMR (300 MHz) 5-H $\delta_{\text{H}}=3.58$ ppm 等数据与我们完全吻合.


实 验

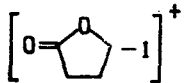
温度计未经校正. 旋光由 Rudolph Research Autopal III 型自动旋光仪测定. IR 由 Shimadzu IR 440 型红外光谱仪测定. 核磁共振由 Varian XL-200, AMX-600 型核磁共振仪测定. 质谱由 Finnigan 4021 型质谱仪测定. 层析用硅胶为青岛海洋化工厂生产的硅胶 H, 淋洗剂均为各种比例的乙酸乙酯及石油醚 (b.p. 60—90°C).

化合物 3 的合成 在 250 mL 三颈瓶中加入 18 g (0.122 mol) *L*-谷氨酸, 48 mL 水, 25.2 mL 浓盐酸, 搅拌下冷至 5°C 以下, 在 0—5°C 下滴加 12.6 g (0.183 mol) 亚硝酸钠在 27 mL 水中的溶液, 并在此温度下反应 6 h 后放置过夜. 40°C 下真空去水, 残渣用 60 mL 乙酸乙酯提取, Na_2SO_4 干燥后蒸去溶剂, 得浓稠状液体. 往其中加入 18 mL (0.25 mol) 二氯亚砷, 80°C 油浴中反应 4 h, 水泵减压除去多余亚砷, 加入干燥乙醚 10 mL 并蒸除, 减压蒸馏收集 105—115°C/70 Pa 馏分, 得 9.965 g 淡黄色液体 3, 产率为 54.8%. ν_{max} (薄膜): 1810 (br, $\text{C}=\text{O}$), 1170, 1140, 965, 910 cm^{-1} .

化合物 4 的合成 称取 385 mg (16 mmol) 镁屑于 5 mL 干乙醚中, 加 1 小粒碘, 室温下滴加 20 mL 含 3.984 g (16 mmol) 正溴十二烷的干乙醚溶液, 维持微沸状至滴毕, 回流 30 min 成灰色溶液, 待用.

2.403 g (16 mmol) 3, 160 mg (1.6 mmol) 氯化亚铜, 加入于 30 mL 新蒸四氢呋喃中, 搅拌并在氮气氛围下冷至约 -40°C, 滴加上述格氏试剂, 反应 2 h 后, 回至 0°C 下加入 10 mL 饱和氯化铵水溶液结束反应. 常规处理后, 柱层析分离得 981 mg 白色固体, 得率 22%, m.p. 58—60°C. ν_{max} (薄膜): 1790 (内酯 $\text{C}=\text{O}$), 1730 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} . δ_{H} (CDCl_3 , 200 MHz): 4.82 (1H, t, 4-H), 2.58 (4H, m, 2-H 和 3-H), 1.60 (2H, t, 6-H), 1.26—1.28 (20H, m, 7-H—16-H), 0.88 (3H, t, 17-H) ppm. m/z (EIMS): 283 $[\text{M}+1]^+$, 282 $[\text{M}]^+$, 281 $[\text{M}-1]^+$, 198

$[\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{COH}]^+$, 197, 95 $[\text{M}-\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{CO}]^+$, 86, , 71, 57.

(4*S*, 5*S*)-2 的合成 称取内酯酮 **4** 255 mg (0.91 mmol), 溶于 10 mL 新蒸四氢呋喃中, N₂ 气氛下冷至 -60°C 以下, 慢慢滴加 1.0 mol·dm⁻³ *L*-Selectride® (THF) 2 mL (2.0 mmol), 反应 1h 后加入 2 mL 甲醇中止反应, 回至室温后常规处理、柱层析分离, 得 201 mg (4*S*, 5*S*)-**2**, 产率 79%, 石油醚重结晶后得白色蜡片状晶体, m.p. 69.5–70°C. ν_{\max} (薄膜): 3450 (OH), 1750 (br, C=O) cm⁻¹. m/z (EIMS): 285 [M+1]⁺, 267 [M-H₂O+1]⁺, 266, 199 [C₁₂H₂₅CHOH]⁺, 85  [α]_D²⁵ (c, 2.7, CHCl₃), ¹³C NMR 和 ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) 数据见表 1.

(4*S*, 5*R*)-2 的合成 称取 200 mg (0.71 mmol) **4** 溶于 10 mL 无水甲醇中, 0°C 下逐次加入 NaBH₄ 粉末 13.4 mg (0.365 mmol), 0°C 下搅拌 4h, 用 10% 盐酸调 pH=3–4, 蒸除溶剂. 加入甲醇四次并蒸除以去水. 柱层析分离, 得 67 mg (4*S*, 5*R*)-**2**, 得率 33.5%, m. p. 72–73.5°C, 混和带 23 mg, 收率 11.5%, (4*S*, 5*S*)-**2** 35 mg, 得率 17.5%. (4*S*, 5*R*)-**2** ν_{\max} (薄膜): 3450 (OH), 1745 (C=O) cm⁻¹. m/z (EIMS): 285 [M+1]⁺, 267 [M-H₂O+1]⁺, 266, 199, 97, 86, 69, 55. [α]_D²⁵ (c, 2.6, CHCl₃), ¹H NMR 和 ¹³C NMR (CDCl₃, 600 MHz) 数据见表 1.

参 考 文 献

- [1] Rupprecht, J. K.; Hui, Y.-H.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.*, **1990**, *53*, 237.
- [2] McCloud, T. G.; Smith, D. L.; Chang, C.-J.; Cassady, J. M., *Experientia*, **1987**, *43*, 947
- [3] Born, L.; Lieb, F.; Lorentzen, J. P.; Moeshler, H.; Nonfon, M.; Sollner, R.; Wendisch, D., *Planta Med.*, **1990**, *56*, 312.
- [4] Rieser, M. J.; Kozlowski, J. F.; Wood, K. V.; McLaughlin, J. L., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 1137.
- [5] Iwaski, S.; Marumo, S.; Saito, T.; Yamada, M.; Katagiri, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 7842.
- [6] a) Larcheveque, M.; Lalande, J., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1985**, 83.
b) 赵 刚, 硕士论文, 中国科学院上海有机化学研究所, **1991**.
- [7] Scholz, G.; Tochtermann, W., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 5535.

Synthesis of Annonaceous Acetogenin (4*S*, 5*S*) and (4*S*, 5*R*)-Muricatacin as well as Confirmation of Absolute Configuration of the Tetrahydrofuran Segment of Annonacin

Yao, Zhu-Jun Zhang, Yi-Bing Wu, Yu-Lin*

(State Key Laboratory of Bioorganic and Natural Product Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Academia Sinica, Shanghai, 200032)

Abstract

The synthesis of (+)-(4*S*, 5*S*)-muricatacin and its (4*S*, 5*R*) isomer from *L*-(+)-glutamic acid as starting material is reported. Natural muricatacin is confirmed as a threo mixture major in (4*R*, 5*R*) configuration and hence the absolute configuration of the tetrahydrofuran segment of annonacin is (15*R*, 16*R*, 19*R*, 20*R*) by comparison of the NMR and optical rotations.