

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)

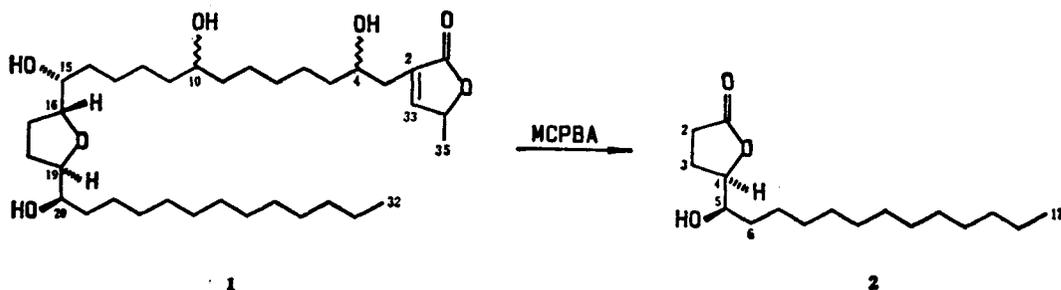
本文以 *L*-谷氨酸为原料合成了 (4*S*, 5*S*) 和 (4*S*, 5*R*)-Muricatacin, 并以该两化合物的 NMR 和 $[\alpha]_D$ 数据确证了 Annonacin 中四氢呋喃段的四个手性中心为 (15*R*, 16*R*, 19*R*, 20*R*).

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 Cassidy 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 ($[\alpha]_D^{20} = +29.2(\text{c}1.2, \text{CHCl}_3)$)^[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^[6], 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.

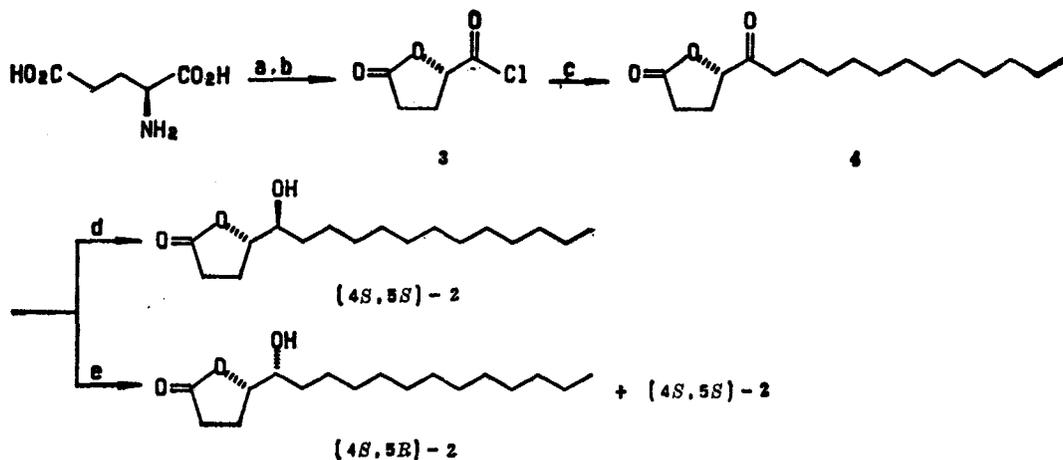
上述结论是在比较比旋光数据基础上得出来的, 因此不能严格排除 Muricatacin 是 (4*R*, 5*S*) 异构体的可能性. 为了深入开展番荔枝皂素的化学和生物活性方面的工作, 有必要严格确证 Muricatacin 和由此推论的 Annonacin 的绝对构型.

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
谱	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	31.91, 29.62 29.56, 29.49	31.88—22.65
17-C	25.63, 22.67 14.10	25.43, 22.67 14.09	14.07	
比 旋 光	$[\alpha]_D^{25}$	+12.3° (c, 2.6, CHCl_3)	+22.5° (c, 2.7, CHCl_3)	-5.8° ^a -16.1° ^b

a, $[\alpha]_D^{25}$; b, $[\alpha]_D^{25}$ (Annonacin 降解产物);
c, $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 600 \text{ MHz})$, $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 600 \text{ MHz})$;
d, $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500 \text{ MHz})$, $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 125 \text{ MHz})$.

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 四氢吡喃段手性中心应为 (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

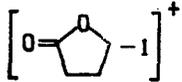
温度计未经校正. 旋光由 Rudolph Research Autopal III 型自动旋光仪测定. IR 由 Shimadzu IR 440 型红外光谱仪测定. 核磁共振由 Varian XL-200, AMX-600 型核磁共振仪测定. 质谱由 Finnigan 4021 型质谱仪测定. 层析用硅胶为青岛海洋化工厂生产的硅胶 H, 淋洗剂均为各种比例的乙酸乙酯及石油醚 (b.p. 60—90°C).

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, C=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 新蒸四氢吡喃中, 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 C=O), 1730 (C=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.

(4S, 5S)-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⁻³L-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(4S, 5S)-**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.

(4S, 5R)-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(4S, 5R)-**2**, 得率 33.5%, m. p. 72—73.5°C, 混和带 23 mg, 收率 11.5%, (4S, 5S)-**2** 35 mg, 得率 17.5%. (4S, 5R)-**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.; Lalonde, 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 (4S, 5S) and (4S, 5R)-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 (+)-(4S, 5S)-muricatacin and its (4S, 5R) isomer from L-(+)-glutamic acid as starting material is reported. Natural muricatacin is confirmed as a threo mixture major in (4R, 5R) configuration and hence the absolute configuration of the tetrahydrofuran segment of annonacin is (15R, 16R, 19R, 20R) by comparison of the NMR and optical rotations.