

非天然脯氨酸类似物的合成研究

孙晓阳 梁佳豪 李诗雨 卢敏

五邑大学 药学与食品工程学院

DOI: 10.12238/jpm.v6i10.8480

[摘要] 本研究通过[2+2]光环加成反应合成非天然脯氨酸类似物, 进行条件筛选和优化, 得到高催化活性的催化剂以及良好的光源和溶剂等反应条件; 制备一系列含有不同官能团的双烯体, 在最优光反应条件下进行底物拓展, 为非天然脯氨酸类似物的进一步拓展应用奠定基础。

[关键词] 非天然氨基酸; [2+2]光环加成反应; 光催化

Synthesis of Non-Natural Proline Analogues by

Sun Xiaoyang Liang Jiahao Li Shiyu Lu Min

School of Pharmacy and Food Engineering, Wuyi University

[Abstract] This study synthesized non-natural proline analogues via [2+2] cycloaddition reactions, conducting systematic screening and optimization to identify highly catalytically active catalysts along with optimal reaction conditions including light sources and solvents. A series of diene compounds containing various functional groups were prepared, and substrate diversification was achieved under optimized photochemical conditions, laying the foundation for further exploration and application of non-natural proline analogues.

[Key words] non-natural amino acids; [2+2] halo addition reaction; photocatalysis

2, 4-亚甲基脯氨酸具有抗菌、抗癌、抗疟疾等一些潜在的生理活性, 还具有调节植物生长的生物活性, 是合成手性农药等的关键底物, 也是多肽和许多药物分子的重要组成单元, 在农业和医药行业的应用前景非常广阔。对于此类化合物最关键的环丁烷结构的合成, 大体上有两种合成策略。第一种合成策略是双烯[2+2]光反应环加成及分子内亲核取代成环^[1]。该化合物的第一条全合成路线是以丝氨酸为起始原料, 经过一系列保护, 氯代反应以及消除反应后得到单烯, 之后进行取代反应制得光反应前体双烯, 用二苯甲酮作为光催化剂, 在 450W 汞灯的照射下得到[2.1.1]-桥环产物。最后使用 6 N HCl 在加热条件下脱除甲酯及苯甲酰基, 使用离子交换柱提纯后得到目标产物。第二种合成策略是采用分子内亲核进攻来构建刚性并环体系^[2], 以 Bn 保护的烯丙醇为起始原料, 在三氯氧磷的存在下与三氯乙酰氯反应生成 α 位双氯取代的环丁酮, 然后用锌粉脱除双氯, 之后制备内酰胺, 得到一对非对映异构体的混合物,

并且此步仅可通过分级结晶的方法才能纯化, 得到的 cis 异构体在浓氢溴酸条件下生成溴化物并在碱性条件下生成目标分子。第一种策略的步骤复杂且在光反应中使用汞灯作光源对环境很不友好。虽然第二种策略较为高效, 但对于中间体的非对映体的拆分十分困难, 仅得到 20% 的产率, 极大的限制了该合成策略的应用。因此, 开发出一条高效且对环境友好的合成一系列结构新颖的非天然脯氨酸的方法路线是十分必要的。

随着绿色化学的蓬勃发展, 对于光催化反应中有着重要作用的光催化剂和光源的研究层出不穷^[3]。本研究旨在利用噻吨酮等光催化剂, 开展非天然脯氨酸类似物的合成研究。将光催化剂与环保的光源相结合, 是一种既节约资源又降低成本的有效策略。在光反应中, 通过优化光催化剂和反应溶剂等条件, 筛选出最优的光反应条件, 在此基础上进行底物拓展, 从而验证最优光反应条件的可行性和普适性。

1. 实验材料与方法

1.1 实验材料和仪器

实验中所用化学试剂和药品均从常见的安耐吉等品牌的官网购买; 光反应使用的乙腈和甲苯等溶剂为无水溶剂; 旋转蒸发仪(上海爱郎仪器有限公司); 高效液相色谱仪(赛默飞); 超声波清洗机(宁波新芝); 在 Bruker Avance AV 400 核磁共振仪上测得化合物的 ¹H 和 ¹³C NMR 结构表征。

1.2 实验方法

1.2.1 光反应前体的合成

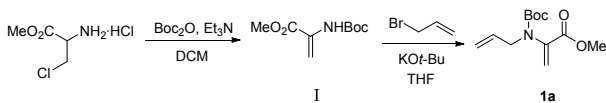


图 1-1

准备一个干燥洁净的茄形瓶, 称取 (R)-3-氯丝氨酸盐酸盐 (1.0 equiv.) 于反应瓶中, 再量取二氯甲烷溶液、三乙胺 (5.0 equiv.)、二碳酸二叔丁酯 (1.1 equiv.) 依次加入反应体系中, 常温反应。反应完全后, 在反应体系中加入饱和

氯化铵溶液, 用二氯甲烷溶液萃取, 收集有机相, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤浓缩, 得到粗品。采用柱层析法纯化 (PE/EA, 10/1, v/v), 得到 I。

准备一个干燥洁净的茄形瓶, 称取叔丁醇钾 (1.1 equiv.) 于反应瓶中, 加入重蒸的四氢呋喃, 置换氮气, 然后在冰浴条件下缓慢加入用重蒸的四氢呋喃溶解后的化合物 I (1.0 equiv.), 最后缓慢加入烯丙基溴 (3.0 equiv.), 恢复室温, 使反应体系在常温下避光反应。反应完全后, 用饱和 NH₄Cl 溶液洗涤, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤浓缩, 得到粗品。采用柱层析法纯化 (PE/EA, 10/1, v/v), 得到光反应前体 1a。

1.2.2 光反应条件筛选

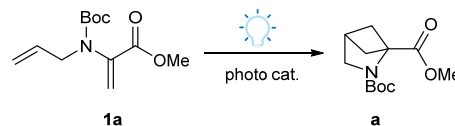


表 1-1 光反应条件筛选

Entry	Cat.	hv (nm)	Cat. loading	Solvent	Time (h)	Con. (M)	Temperature (°C)	SM (%) ^b	Yield a (%) ^b
1	Ph ₂ C (0)	366nm	0.2	MeCN	6	0.05	r. t (30°C)	35	31
2	TX	366nm	0.2	MeCN	6	0.05	r. t (30°C)	34	53
3	TX-PhCH ₃	366nm	0.2	MeCN	6	0.05	r. t (30°C)	39	27
4	4CzIPN	366nm	0.2	MeCN	6	0.05	r. t (30°C)	81	12
5	TX	450nm	0.2	MeCN	6	0.05	r. t (30°C)	85	4
6	TX	LED	0.2	MeCN	6	0.05	r. t (30°C)	75	0
7	TX	366nm	0.5	MeCN	6	0.05	r. t (30°C)	27	25
8	TX	366nm	1.0	MeCN	6	0.05	r. t (30°C)	41	20
9	TX	366nm	0.2	DCM	6	0.05	r. t (30°C)	22	40
10	TX	366nm	0.2	Toluene	6	0.05	r. t (30°C)	15	7
11	TX	366nm	0.2	MeCN	8	0.05	r. t (30°C)	1	68
12	TX	366nm	0.2	MeCN	20	0.05	r. t (30°C)	0	55
13	TX	366nm	0.2	MeCN	24	0.05	r. t (30°C)	0	41

注: ^b NMR yield.

通过可见光促进二苯甲酮和噻吨酮等催化光反应前体 1a 进行 [2+2] 光环加成反应, 生成化合物 a, 并通过单因素控制变量法对光反应催化剂、光源、催化剂载量、反应溶剂和反应时间进行条件筛选和优化。在催化剂的条件筛选优化过程中, 分别选用了 Ph₂C (0)、TX、TX-PhCH₃ 和 4CzIPN 作为光反应催化剂。除光反应催化剂的条件外, 其余步骤均相同。以对光反应催化剂的筛选为例, 阐述条件筛选优化的实验步骤, 具体实验操作如下所示:

准备四个干燥洁净的光反应管, 加入光反应催化剂 (0.2 equiv.) 和乙腈 (0.05 M), 再加入用适量的乙腈稀释后的底物 1a (0.3 mmol), 用橡胶塞将瓶口密封。将 N₂ 气球接上长

针并插入橡胶塞, 然后插入排气短针头, 置换氮气超声排气 10 min。拔出排气短针头, 密封橡胶塞, 之后将 N₂ 气球连接短针头插入橡胶塞。最后将光反应管置于 366 nm 的光源下室温反应 6 h。

在光反应条件筛选过程中, 通过核磁测定目标化合物的收率。筛选反应中的后处理步骤相同, 在反应结束后, 将反应液进行减压蒸馏, 浓缩好的粗品加入内标物 1, 3, 5-三甲氧基苯, 用氘代氯仿进行 ¹H NMR 测试并计算核磁收率。

1.2.3 底物拓展

在筛选的最优光反应条件的基础上, 进行底物拓展, 进一步研究该光反应条件的可行性和普适性。

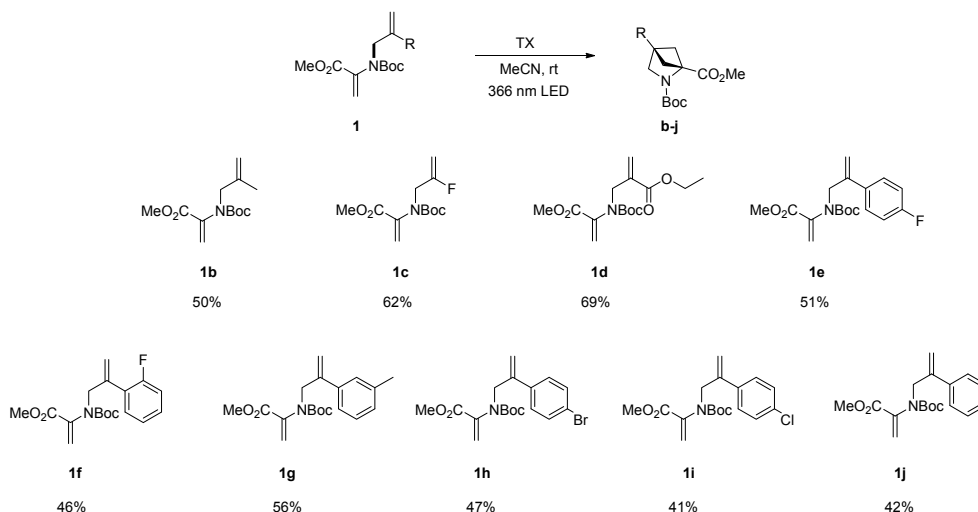


图 1-2 底物拓展

2. 结果与讨论

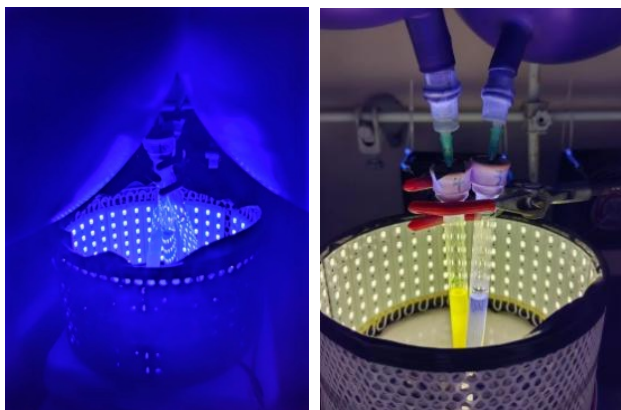


图 2-1 450 nm 光源下的反应状态 (左图)、
366 nm 光源下的反应状态 (右图)

在以往文献的基础上,对非天然脯氨酸基础底物的合成路线进行了系统的设计和优化,首先合成双烯光反应前体,接着利用文献中的二苯甲酮光催化剂进行光反应测试,在反应进行 6 h 时,发现该光催化剂以 31% 的收率得到目标化合物,且反应效率有待提高。为了提高收率,首先用噻吨酮等催化剂对光反应的催化剂条件进行筛选和优化,结果发现在使用噻吨酮催化剂时,底物的转化率得到了显著提升。因此确定该反应使用噻吨酮作为光反应催化剂。接着用 450 nm 光源和普通的 LED 光源对光源条件进行筛选和优化,结果发现在使用 366 nm 光源时,反应收率较好。接下来同样采用单因素控制变量法依次对光反应催化剂的载量、反应溶剂、反应时间进行条件筛选和优化,筛选出该光反应最优的反应条件:在 366 nm 光源条件下,用噻吨酮作为光反应催化剂,且催化剂载量为 0.2 equiv.,用乙腈作为反应溶剂,在反应 8 h 时取得较好的反应收率。

在筛选的最优光反应条件基础上,进行一系列的底物拓

展,通过改变底物的结构,合成一系列具有不同取代基的非天然脯氨酸,且取得了良好的收率,验证了该光反应条件的可行性。这些底物为后续的生物活性测试和合成应用提供了丰富的物质基础,同时也为后续合成路线的进一步优化提供有力支持。

3. 结论

非天然脯氨酸类似物具有很高的生物活性,应用前景非常广阔,是药物化学研究中的重要结构砌块,但是对于这一系列结构新颖的非天然氨基酸的相关文献描述很少,并且合成的收率较低。因此,探索出一条高效、简便、投入低的合成路线是非常有必要的。该课题筛选的最优光反应条件可为非天然脯氨酸类似物的进一步拓展应用奠定基础,这一研究不仅丰富了光化学反应在有机合成中的应用,也为非天然脯氨酸及其衍生物的合成提供了新的思路和方法。

[参考文献]

- [1] Hughes P, Martin M, Clardy J. Synthesis of 2, 4-methanoproline[J]. Tetrahedron Letters, 1980, 21 (48): 4579-4580.
- [2] Rammelo T, Stevens C V, De Kimpe N. Synthesis of 2, 4-methanoproline analogues via an addition-intramolecular substitution sequence[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2002, 67 (18): 6509-6513.
- [3] Romero, N. A., Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis[J]. Chem Rev, 2016, 116 (17): 10075-10166.

作者简介: 孙晓阳, 1995.07.15, 女, 河南省平顶山市汝州市, 汉族, 硕士研究生, 研究方向: 材料与化工。