

· 论 文 ·

天然环酯肽 Hikiamides A-C 的全合成

傅东林¹, 饶雪敏², 徐进宜², 谢唯佳², 吴晓明^{1*}

(中国药科大学¹ 药物科学研究院;² 药物化学教研室, 南京 210009)

摘 要 设计完成了环酯肽类活性天然产物 Hikiamides A-C 的全合成: 以市售氮端或羧基端保护的氨基酸为原料, 采用片段汇聚式的液相缩合方法。首先, 分别制备三肽片段(化合物 5a/5b)和二肽片段(化合物 8a/8b); 然后, 经过缩合、催化氢化得到直链五肽(化合物 9a/9b/9c); 最后, 在混合缩合剂(PyBOP 和 HBTU)的作用下, 关环得到 Hikiamides A-C, 总收率分别为 9%、11% 和 6.5%。该液相全合成方法具有经济性强、操作简便, 收率高等优点, 有效解决了 Hikiamides A-C 天然来源获得性较差的问题。

关键词 镰刀菌; 环酯肽; Hikiamides A-C; 过氧化物酶体增殖物激活受体; 天然产物; 全合成

中图分类号 R914.5 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2018)02-0181-06

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20180207

引用本文 傅东林, 饶雪敏, 徐进宜, 等. 天然环酯肽 Hikiamides A-C 的全合成[J]. 中国药科大学学报, 2018, 49(2): 181–186.

Cite this article as: FU Donglin, RAO Xuemin, XU Jinyi, et al. Total synthesis of cyclodepsipeptide Hikiamides A-C[J]. J China Pharm Univ, 2018, 49(2): 181–186.

Total synthesis of cyclodepsipeptide Hikiamides A-C

FU Donglin¹, RAO Xuemin², XU Jinyi², XIE Weijia², WU Xiaoming^{1*}

¹Institute of Pharmaceutical Science; ²Department of Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract Total synthesis of cyclodepsipeptide Hikiamides A-C was described. Fragment convergent condensation method was applied for the preparation of Hikiamides A-C, starting from Commercially available amino acid such as L-N-Boc-Phe-OH, L-N-Boc-Trp-OH, L-N-Cbz-Val-OH etc. Tripeptide fragments(compounds 5a/5b) and dipeptide fragments(compounds 8a/8b) were first prepared. The subsequent condensation of the resulted two fragments provided protected linear pentapeptides(compounds 9a/9b/9c); Finally, the linear pentapeptide was cyclized by a mixed condensing agents comprised of PyBOP and HBTU. Hikiamides A-C was obtained with total yields of 9%, 11% and 6.5%, respectively. Compared with the natural source, this method has the advantages of low cost, convenient operation and high yield, which effectively solves the problem of low isolated yield of Hikiamides A-C from *Fusarium* sp.

Key words *Fusarium* sp.; cyclodepsipeptide; Hikiamides A-C; PPAR γ ; natural products; total synthesis

糖尿病是一种以缺乏血糖控制为特征的疾病, 并伴有严重的并发症, 包括神经病变、肾炎、视网膜病变和动脉粥样硬化等^[1-3]。糖尿病主要分为 1 型糖尿病、2 型糖尿病及妊娠糖尿病, 其中 90% 以上的为 2 型糖尿病(T2DM)。全世界约有 2.46 亿的 T2DM 患者, 预计在未来 20 年内患病人口将高达 3.8 亿人, 成为全球患病者最多的疾病之一^[1,4-5]。

当前, 临床治疗 2 型糖尿病的药物主要以下几

种: ①胰岛素及其衍生物; ②胰岛素促泌剂磺脲类药物, 主要有甲磺丁脲、格列本脲和格列美脲等药物; ③胰岛素增敏剂, 主要有双胍类和噻唑烷二酮类等药物; ④ α -糖苷酶抑制剂, 主要有阿卡波糖、伏格列波糖和米格列醇等药物^[1]。其中, 胰岛素增敏剂是治疗 T2DM 的主流药物, 其中, 噻唑烷二酮类药物(如罗格列酮和吡格列酮)是过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR γ)受体激动剂。PPAR γ 激

动剂具有以下优点:①改善胰岛素敏感性;②调节脂肪细胞的细胞因子分泌;③维持细胞质量和胰岛素分泌能力;④降低高危 T2DM 患者的心血管病发病率和病死率^[6]。临床研究发现 T2DM 患者服用吡格列酮超过 1 年,具有引起膀胱癌的风险。吡格列酮在 2011 年遭到了美国 FDA 风险警示^[1,7],而 T2DM 患者需要长期服用药物,所以抗糖尿病药物的不良反应限制了上述药物的使用。因此开发新型不良反应小的 PPAR γ 受体激动剂类胰岛素增敏剂,对于糖尿病的防治具有非常重要的意义。

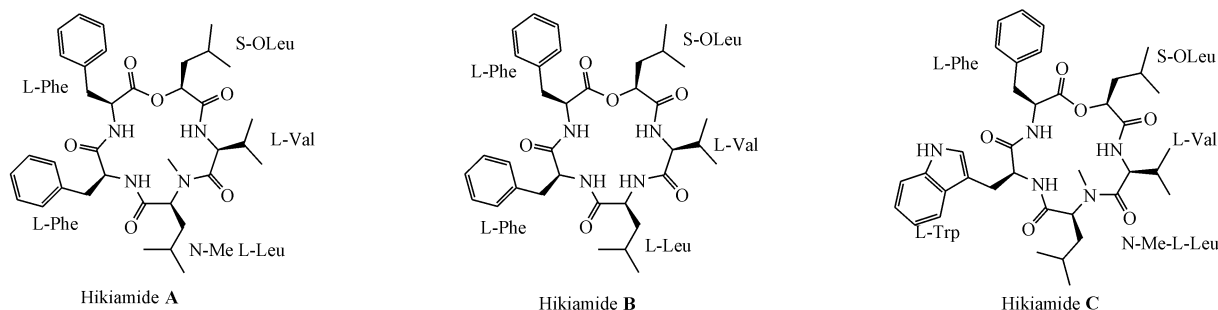


Figure 1 Structures of Hikiamides A-C

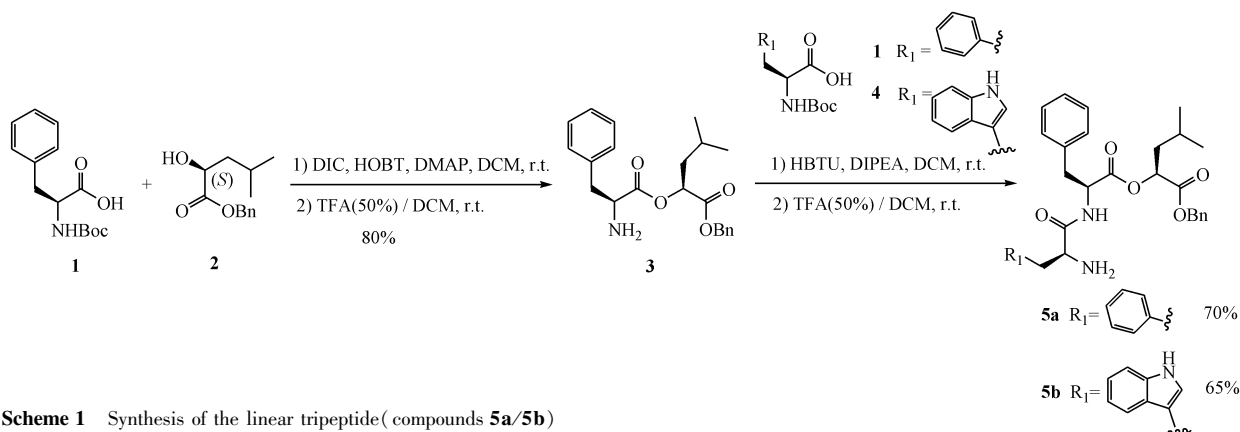
目前,环酯肽 Hikiamides A-C 主要依靠从镰刀菌培养液中提取分离,质量收率分别为 2.3%、0.03% 和 0.45%^[8],难以满足药物开发的前期研究,而对 Hikiamides A-C 的全合成研究尚未见报道。本课题组对环酯肽 Hikiamides A-C 全合成工作进行研究,为对其进行进一步生物活性研究和结构修饰。

1 合成路线

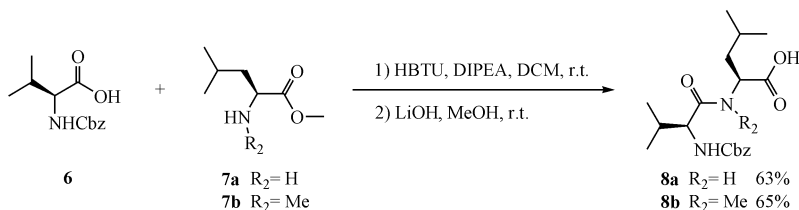
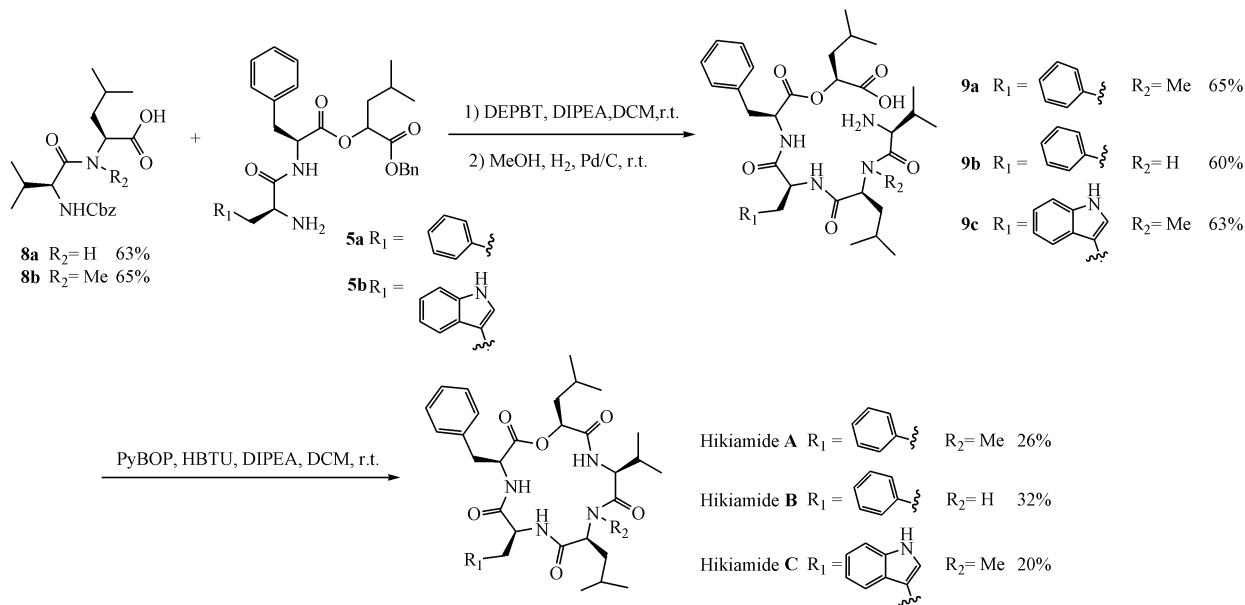
环肽类化合物的合成难点,主要是关环位点的选择^[9]:首先要避免有空间位阻的氨基酸残基参与关环反应^[10-13];其次由于酯化反应易导致产物

2015 年,日本富山县立大学的 Yasuhiro Igarashi 课题组,从腐烂木头的镰刀菌中分离出 3 个全新结构的环酯肽(Hikiamides A-C)(图 1)^[8]。研究发现 Hikiamides A-C 能够激活 PPAR γ ,具有诱导脂肪细胞分化的能力。当 Hikiamides A-C 浓度为 2 mol/L 时,其增强小鼠 ST-13 细胞 RNA 过表达能力是罗格列酮的 5~13 倍^[8]。该研究表明 Hikiamides A-C 是一类潜在的结构全新的 PPAR γ 激动剂先导化合物,可用于新型的 PPAR γ 激动剂类胰岛素增敏剂的设计研究。

结构消旋^[14],所以合成含有内酯结构的环肽类化合物时,关环位点一般也不选择内酯键的构建。关环位点的选择是本研究全合成路线设计的关键点,为了避免上述不利因素,本研究选择在 S-2-羟基-4-甲基戊酸残基与 L 型缬氨酸残基之间关环。整体路线采用液相汇聚式的合成策略^[14-15]:首先分别制备直链三肽片段(化合物 5a/5b)和直链二肽片段(化合物 8a/8b);再将两片段肽链经缩合、催化氢化得到直链五肽(化合物 9a/9b/9c);最后,将直链五肽(化合物 9a/9b/9c)配制成极稀浓度的反应液^[11],用混合缩合剂(PyBop/HBTU)^[16-17]关环得到目标产物 Hikiamides A-C,具体方案如路线 1~3 所示。



Scheme 1 Synthesis of the linear tripeptide (compounds 5a/5b)

Scheme 2 Synthesis of the linear bipeptide (compounds **8a/8b**)

Scheme 3 Synthesis of Hikiamides A-C

2 实验部分

2.1 材料

核磁共振光谱数据 (1H NMR 和 ^{13}C NMR) 用 Bruker-AV-300 型或 Bruker-AV-500 核磁共振仪测定; 低分辨和高分辨率质谱用 Agilent QTOF 6520 质谱仪测定, ESI 作为离子源; 薄层色谱板 (TLC) 采用 GF₂₅₄ 高效硅胶板 (青岛海洋化工厂); 柱相色谱采用 200 ~ 300 目硅胶 (青岛海洋化工厂); 所有氨基酸和缩合剂均购买于安耐吉试剂公司; 所有有机溶剂均为市售分析纯试剂。

2.2 化学合成

2.2.1 直链三肽片段 (**5a/5b**) 的合成 (路线 1) 分别称取化合物 **1** (1.0 g, 3.8 mmol) 和化合物 **2** (0.8 g, 3.4 mmol) 置于 100 mL 圆底烧瓶中, 加入无水二氯甲烷 (50 mL) 溶解, 在冰浴中搅拌 10 min 后, 再分别加入 DIC (0.6 g, 5.1 mmol), HOBT (0.7 g, 5.1 mmol) 和 DMAP (0.6 g, 5.1 mmol), 保温继续搅拌 1 h, 然后在室温中继续搅拌 6 h, TLC 监控原料化合物 **2** 完全消失, 抽滤除去反应液中固体, 滤液依次用

10% 碳酸氢钠水溶液 (50 mL)、10% 稀盐酸 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥有机层, 旋干二氯甲烷得油状化合物, 再用无水二氯甲烷 (25 mL) 溶解, 置于 100 mL 圆底烧瓶中, 缓慢加入三氟乙酸 (25 mL), 室温反应 3 h, TLC 监控反应完全, 旋干反应液得深褐色油状物, 加入乙醚 (20 mL) 固化 10 min, 继续在室温中搅拌 1 h, 减压抽滤得白色固体, 再用乙酸乙酯 (50 mL) 溶解, 用 10% 碳酸氢钠水溶液调 pH 至 8, 再用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤有机层, 分液, 无水硫酸钠干燥有机层, 旋干得淡黄色油状化合物 **3** (1.0 g, 收率 80%)。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.30 (10H, dd, $J = 33.3, 5.8$ Hz, Ph-H), 5.18 (2H, dd, $J = 8.4, 6.1$ Hz, $PhCH_2O$), 4.24 (1H, dd, $J = 8.2, 5.2$ Hz), 3.79 (1H, dd, $J = 8.2, 4.4$ Hz), 3.20 (1H, dd, $J = 13.6, 4.6$ Hz, $PhCH_2$), 2.77 (1H, dd, $J = 13.8, 8.5$ Hz, $PhCH_2$), 2.06 ~ 1.38 (3H, m), 0.93 (6H, m, $-CH_3$)。 ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 170.32, 165.42, 141.63, 137.21, 129.39, 128.62, 128.53, 128.31, 126.78, 71.44, 67.11, 55.54, 40.65, 39.68, 39.60, 24.59, 22.98。 HRMS m/z $[M + H]^+$ Calcd for: $C_{24}H_{28}NO_4^+$: 369.1940, Found: 369.1941。

分别称取化合物 **1** (345 mg, 1.3 mmol) 和化合物 **3** (500 mg, 1.2 mmol) 置于 50 mL 圆底烧瓶中, 加入无水二氯甲烷

(20 mL)溶解,在冰浴中搅拌10 min后,再分别加入 HBTU (682 mg, 1.8 mmol) 和 DIPEA (0.6 mL, 3.6 mmol), 保温继续搅拌 1 h, 然后在室温中继续搅拌 3 h, TLC 监控原料化合物 **3** 完全消失, 抽滤除去反应液中固体, 滤液依次用 10% 碳酸氢钠水溶液 (25 mL)、10% 稀盐酸 (25 mL) 和饱和食盐水 (25 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥有机层, 旋干二氯甲烷得油状化合物, 再用无水二氯甲烷 (10 mL) 溶解, 置于 100 mL 圆底烧瓶中, 缓慢加入三氟乙酸 (10 mL), 室温反应 3 h, TLC 监控反应完全, 旋干反应液得深褐色油状物, 加入乙醚 (20 mL) 固化 10 min, 继续在室温中搅拌 1 h, 减压抽滤得白色固体, 再用乙酸乙酯 (50 mL) 溶解, 用 10% 碳酸氢钠水溶液调 pH 至 8, 再用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤有机层, 分液, 无水硫酸钠干燥有机层, 旋干得淡黄色油状化合物 **5a** (430 mg, 收率 70%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.47 ~ 7.05 (15H, m, Ph-H), 5.18 (3H, m), 5.01 (1H, m), 3.55 (1H, dd, $J = 13.5, 6.9$ Hz), 3.41 ~ 2.99 (3H, m, PhCH₂), 2.82 (1H, m, PhCH₂), 2.56 (1H, ddd, $J = 28.2, 13.5, 9.8$ Hz), 1.88 ~ 1.44 (3H, m), 0.94 (6H, m, -CH₃)。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 173.54, 173.44, 170.81, 170.67, 169.43, 137.53, 137.29, 135.65, 134.83, 128.98, 128.82, 128.74, 128.23, 128.20, 128.13, 128.03, 127.93, 127.89, 127.81, 127.70, 126.53, 126.41, 126.30, 71.38, 66.54, 56.04, 52.52, 40.36, 39.18, 37.47, 23.94, 22.53。 HRMS m/z [M + H]⁺ Calcd for: C₃₁H₃₇N₂O₅⁺; 517.262 4, Found: 517.262 6。

分别称取化合物 **4** (400 mg, 1.3 mmol) 和化合物 **3** (500 mg, 1.2 mmol), 参照化合物 **5a** 的合成方法, 得到黄色油状物 **5b** (432 mg, 65%)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.99 ~ 6.47 (15H, m, Ar-H), 5.34 ~ 5.08 (2H, m, PhCH₂O), 4.95 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 3.66 (1H, dd, $J = 8.9, 3.9$ Hz), 3.2 (m, 1H), 3.03 ~ 2.44 (4H, m, ArCH₂), 1.54 ~ 1.32 (3H, m), 0.92 (6H, m, -CH₃)。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 174.59, 171.38, 136.13, 129.47, 128.64, 128.49, 128.35, 128.29, 127.59, 126.83, 123.00, 122.26, 119.62, 118.90, 111.61, 111.25, 71.85, 67.12, 55.48, 52.25, 39.71, 37.77, 30.42, 24.56, 22.94。 HRMS m/z [M + H]⁺ Calcd for: C₃₃H₃₈N₃O₅⁺; 556.273 3, Found: 556.273 4。

2.2.2 二肽片段 (**8a/8b**) 的合成 (路线 2) 分别称取化合物 **6** (1.0 g, 4.0 mmol) 和化合物 **7a** (0.6 g, 4.4 mmol) 置于 100 mL 圆底烧瓶中, 用无水二氯甲烷 (50 mL) 溶解, 在冰浴中搅拌 10 min, 再分别加入 HBTU (2.3 g, 6.0 mmol) 和 DIPEA (2 mL, 12 mmol), 保持温度继续搅拌 1 h, 然后在室温中继续搅拌 3 h, TLC 检测化合物 **6** 完全消失, 抽滤除去反应液中固体, 滤液依次用 10% 碳酸氢钠水溶液 (50 mL)、10% 稀盐酸 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥有机层, 旋干二氯甲烷得淡黄色油状化合物, 直接

进行下一步皂化反应, 加入四氢呋喃 (50 mL) 溶解, 置于 100 mL 圆底烧瓶中, 在冰浴中搅拌, 加入氢氧化锂 (0.4 g, 16.6 mmol), 室温继续搅拌 3 h, 析出大量白色固体, TLC 监控水解完全, 抽滤, 滤饼用乙醚 (20 mL) 洗涤 3 次, 再用乙酸乙酯 (50 mL) 溶解, 10% 稀盐酸调 pH 至 6, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 分液, 无水硫酸钠干燥有机层, 旋干乙酸乙酯得无色油状物化合物 **8a** (917 mg, 63%)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.32 (5H, d, $J = 9.5$ Hz, Ph-H), 6.79 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.85 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.10 (2H, s, Ph-CH₂), 4.65 ~ 4.53 (1H, m), 4.13 ~ 4.02 (1H, m), 3.80 ~ 3.63 (1H, m), 3.19 (1H, dd, $J = 7.4, 3.5$ Hz), 2.06 (1H, dd, $J = 13.4, 6.6$ Hz), 1.44 (2H, dd, $J = 10.0, 6.9$ Hz), 1.01 ~ 0.80 (12H, m, CH₃)。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 175.48, 171.44, 156.19, 135.65, 128.04, 127.70, 127.43, 66.64, 59.95, 55.16, 40.51, 30.58, 24.31, 22.28。 HRMS m/z [M + H]⁺ Calcd for: C₁₉H₂₉N₂O₅⁺; 365.199 8, Found: 365.199 9。

分别称取化合物 **6** (1.0 g, 4.0 mmol) 和化合物 **7b** (0.7 g, 4.4 mmol), 参照化合物 **8a** 的合成方法, 得到无色油状物 **8b** (980 mg, 收率 65%)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.36 (5H, t, $J = 3.6$ Hz, Ph-H), 5.82 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 5.33 (1H, dd, $J = 10.1, 5.1$ Hz), 5.13 (2H, s, Ph-CH₂), 4.55 (1H, dd, $J = 9.0, 6.6$ Hz), 3.05 (3H, s, CH₃), 2.07 (1H, m), 1.76 (2H, m), 1.58 ~ 1.42 (1H, m), 1.13 ~ 0.74 (12H, m, CH₃)。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 175.48, 171.44, 156.19, 135.65, 128.04, 127.70, 127.43, 66.64, 59.95, 55.16, 40.51, 36.95, 30.58, 24.31, 22.28。 HRMS m/z [M + H]⁺ Calcd for: C₂₀H₃₁N₂O₅⁺; 379.215 5, Found: 379.215 6。

2.2.3 环酯肽 Hikiamides **A-C** 的合成 (路线 3) 在 100 mL 圆底烧瓶中, 分别加入化合物 **8b** (166 mg, 0.44 mmol) 和化合物 **5a** (200 mg, 0.4 mmol), 用无水二氯甲烷 (20 mL) 溶解, 在冰浴中搅拌 10 min, 再分别加入 DEPBT (180 mg, 0.6 mmol) 和 DIPEA (0.2 mL), 保持温度继续搅拌 30 min, 然后在室温中继续搅拌 3 h, TLC 检测原料化合物 **5a** 完全消失, 抽滤除去反应液中固体, 滤液依次用 10% 碳酸氢钠水溶液 (20 mL)、10% 稀盐酸 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥有机层, 旋干二氯甲烷得淡黄色油状化合物, 再用甲醇 (20 mL) 溶解, 加入 100 mL 圆底烧瓶中, 再缓慢加入催化量的干钯碳 (钯含量 5%), 氢气球置换 3 次, 在室温中搅拌反应 2 h, TLC 监控反应完全, 抽滤除去钯碳, 旋干滤液, 用柱色谱分离纯化 (二氯甲烷-甲醇, 100:1 ~ 20:1) 得无色油状物化合物 **9a** (170 mg, 收率 65%)。 ¹H NMR (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 7.40 ~ 7.01 (10H, m, Ph-H), 4.87 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 4.70 (2H, ddd, $J = 23.4, 9.6, 4.5$ Hz), 4.06 (1H, dd, $J = 14.1, 5.9$ Hz), 3.39 (1H, dd, $J = 14.2, 4.4$ Hz), 3.32 (1H, d, $J = 9.4$ Hz, PhCH₂), 3.05 (3H, ddd, $J = 24.0, 14.2, 7.1$ Hz, PhCH₂), 2.80 (3H, s, CH₃), 2.04 ~ 1.87 (1H, m), 1.79 ~ 1.64

(3H, m), 1.56 (2H, dd, $J = 14.0, 7.7$ Hz), 1.45 ~ 1.33 (1H, m), 1.04 ~ 0.76 (18H, m, CH₃)。 ¹³C NMR (75 MHz, MeOD) δ : 171.43, 170.72, 170.26, 169.68, 159.19, 158.79, 136.75, 136.46, 128.52, 128.28, 127.56, 125.83, 74.05, 55.70, 54.95, 53.39, 53.29, 39.95, 36.68, 36.13, 30.62, 28.86, 24.08, 24.00, 21.94, 21.56, 20.46, 20.05, 17.69, 14.86。 HRMS m/z [M + H]⁺ Calcd for: C₃₆H₅₃N₄O₇⁺: 653.391 4, Found: 653.391 6。

将化合物 **9a** (170 mg, 0.26 mmol) 用无水二氯甲烷 (260 mL) 溶解在 500 mL 圆底烧瓶中, 分别加入 PyBOP (210 mg, 0.4 mmol)、HBTU (153 mg, 0.4 mmol) 和 DIPEA (83 μ L), 在冰浴中搅拌 2 h, 然后在室温中继续搅拌 72 h, TLC 检测原料化合物 **9a** 完全消失, 抽滤除去反应液中固体, 饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 旋干滤液, 用柱色谱分离纯化 (二氯甲烷-甲醇, 100:1 ~ 50:1) 得白色无定形化合物 Hikiamide **A** (43 mg, 收率 26%)。 ¹H NMR (500 MHz, Acetone-*d*₆) δ : 8.03 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.30 ~ 7.23 (10H, m, Ph-H), 7.09 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.01 (1H, dd, $J = 16.7, 7.6$ Hz), 4.90 (1H, dd, $J = 10.0, 4.1$ Hz), 4.57 (1H, dd, $J = 8.5, 5.0$ Hz), 4.52 (1H, ddd, $J = 10.5, 9.0, 4.3$ Hz), 3.46 (1H, dd, $J = 9.2, 6.1$ Hz), 3.30 (1H, dd, $J = 14.2, 7.3$ Hz), 3.19 (3H, s, -CH₃), 3.16 ~ 2.98 (4H, m), 2.14 (1H, m), 2.08 (1H, m), 1.85 (1H, ddd, $J = 14.0, 10.0, 5.0$ Hz), 1.62, (1H, ddd, $J = 14.0, 9.1, 4.0$ Hz), 1.73, (1H, ddd, $J = 14.0, 8.2, 6.2$ Hz), 1.55 (1H, m), 1.52 (1H, m), 0.96 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, -CH₃), 0.92 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, -CH₃), 0.91 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, -CH₃), 0.88 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, -CH₃), 0.86 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, -CH₃), 0.82 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, -CH₃)。 ¹³C NMR (125 MHz, Acetone-*d*₆) δ : 173.48, 171.55, 171.19, 171.16, 170.25, 139.21, 138.48, 130.22, 130.17, 130.14, 130.00, 129.28, 129.23, 129.15, 127.40, 127.33, 75.93, 67.21, 56.29, 55.04, 54.09, 41.66, 40.11, 37.88, 37.49, 37.35, 31.10, 25.94, 25.20, 23.40, 23.37, 22.40, 21.80, 20.25, 17.08。 HRMS m/z [M + H]⁺ Calcd for: C₃₆H₅₁N₄O₆⁺: 635.380 9, Found: 635.380 8。

分别称取化合物 **8a** (160 mg, 0.44 mmol) 和化合物 **5a** (200 mg, 0.4 mmol), 参照 Hikiamide **A** 的合成方法, 首先缩合制备得化合物 **9b**, 然后在二氯甲烷中首尾合环得到白色无定形化合物 Hikiamide **B**。化合物 **9b** (153 mg, 收率 60%)。 ¹H NMR (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 7.42 ~ 6.99 (10H, m, Ph-H), 4.72 (1H, dd, $J = 9.2, 4.6$ Hz), 4.59 (1H, dd, $J = 8.9, 5.0$ Hz), 4.37 (1H, dd, $J = 9.1, 5.6$ Hz), 3.54 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 3.40 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 3.33 (1H, m, Ph-CH₂), 3.22 ~ 2.81 (3H, m, Ph-CH₂), 2.24 ~ 1.95 (1H, m), 1.87 ~ 1.59 (3H, m), 1.46 (3H, ddd, $J = 17.6, 12.0, 7.1$ Hz), 1.10 ~ 0.72 (18H, m, -CH₃)。 ¹³C NMR (75 MHz, MeOD-

*d*₄) δ : 173.65, 172.91, 172.42, 170.44, 138.68, 138.28, 130.44, 130.39, 129.39, 129.35, 127.63, 59.78, 55.71, 55.20, 54.80, 53.28, 49.85, 49.57, 49.28, 49.00, 49.00, 48.72, 48.43, 48.15, 42.06, 41.95, 38.88, 38.23, 31.83, 25.99, 25.70, 23.81, 23.38, 22.15, 22.00, 19.24, 17.85。 HRMS m/z [M + H]⁺ Calcd for: C₃₅H₅₁N₄O₇⁺: 639.375 8, Found: 639.375 7。 Hikiamide **B** (46 mg, 收率 32%), ¹H NMR (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 7.32 ~ 7.16 (10H, m, Ph-H), 5.01 (1H, dd, $J = 9.2, 4.8$ Hz), 4.93 (1H, m), 4.40 (1H, dd, $J = 10.5, 4.9$ Hz), 4.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 3.73 (1H, dd, $J = 9.2, 6.3$ Hz), 3.30 (1H, m), 3.15 (1H, dd, $J = 14.1, 8.9$ Hz), 3.01 (3H, m), 2.95 (1H, m), 2.11 (1H, m), 1.81 (2H, m), 1.66 ~ 1.35 (4H, m), 0.98 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.96 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, -CH₃), 0.93 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, -CH₃), 0.91 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, -CH₃), 0.86 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, -CH₃), 0.83 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, -CH₃)。 ¹³C NMR (75 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 174.04, 173.65, 173.39, 172.59, 170.48, 138.52, 138.05, 130.43, 130.09, 129.52, 127.85, 76.17, 61.67, 60.87, 58.02, 56.07, 55.81, 55.06, 54.16, 41.76, 39.78, 38.04, 37.93, 31.82, 25.96, 25.64, 23.26, 23.00, 22.09, 19.86, 18.86。 HRMS m/z [M + H]⁺ Calcd for: C₃₅H₄₉N₄O₆⁺: 621.365 2, Found: 621.365 5。

分别称取化合物 **8b** (166 mg, 0.44 mmol) 和化合物 **5a** (200 mg, 0.4 mmol), 参照 Hikiamide **A** 的合成方法, 首先缩合制备得化合物 **9c**, 然后在二氯甲烷中首尾合环得到白色无定形化合物 Hikiamide **C**。化合物 **9c** (174 mg, 收率 63%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.89 (1H, s, NH), 8.50 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, NH), 8.09 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, NH), 7.84 (1H, dd, $J = 22.2, 8.0$ Hz, NH), 7.65 ~ 6.66 (10H, m, Ar-H), 5.00 (1H, s), 4.87 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.74 ~ 4.53 (2H, m), 4.44 (1H, dd, $J = 13.0, 7.7$ Hz), 4.07 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 3.15 (3H, s, -CH₃), 3.13 ~ 2.82 (2H, m), 2.81 ~ 2.60 (2H, m), 1.74 (2H, d, $J = 4.7$ Hz), 1.56 ~ 1.37 (3H, m), 1.17 (2H, m), 1.11 ~ 0.51 (18H, m, -CH₃)。 ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 171.51, 171.04, 169.79, 169.56, 168.95, 137.62, 137.41, 136.07, 132.61, 129.23, 129.06, 128.13, 127.99, 127.20, 126.22, 123.54, 123.05, 120.77, 119.07, 118.12, 115.10, 111.24, 109.77, 54.26, 53.65, 53.11, 49.00, 48.52, 36.86, 36.38, 30.90, 30.17, 28.96, 23.95, 22.92, 21.75, 21.36, 18.43, 16.43, 13.86。 HRMS m/z [M + H]⁺ Calcd for: C₃₈H₅₄N₅O₇⁺: 692.402 3, Found: 692.402 5。 Hikiamide **C** (33 mg, 收率 20%)。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.18 (1H, s, NH), 7.59 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 7.39 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 7.22 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, Ar-H), 7.13 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, Ar-H), 7.11 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, Ar-H), 7.05 (2H, dd, $J = 7.5$ Hz, Ar-

H), 6.90 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.86 (1H, m), 6.47 (1H, m), 6.38 (1H, d), 5.12 (1H, m), 4.89 (1H, dd, $J = 10.0, 3.6$ Hz), 4.84 ~ 4.76 (1H, m), 4.48 (1H, dd, $J = 8.5, 4.4$ Hz), 3.51 (1H, dd, $J = 14.8, 4.8$ Hz), 3.35 (1H, dd, $J = 11.0, 4.3$ Hz), 3.14 (1H, m, Ar-CH₂), 3.09 (3H, s, -CH₃), 3.06 ~ 2.91 (3H, m, Ar-CH₂), 1.89 ~ 1.58 (5H, m), 1.30 (1H, m), 1.14 (1H, m), 0.93 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, -CH₃), 0.91 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, -CH₃), 0.88 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, -CH₃), 0.84 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, -CH₃), 0.78 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, -CH₃), 0.60 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, -CH₃)。 ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 172.54, 171.13, 170.68, 170.40, 169.34, 136.79, 136.17, 129.69, 128.15, 127.72, 126.52, 123.41, 122.45, 120.01, 118.47, 111.50, 109.99, 75.77, 67.37, 65.69, 65.33, 57.79, 54.57, 54.34, 54.13, 53.46, 52.28, 51.96, 44.26, 40.67, 40.16, 36.57, 36.31, 30.36, 29.66, 26.18, 25.04, 24.72, 23.25, 23.13, 21.62, 21.51, 19.83, 16.60, 16.60。 HRMS m/z [M + H]⁺ Calcd for: C₃₈H₅₂N₅O₆⁺; 674.3918, Found: 674.3917。

3 结果与讨论

本研究运用 Boc 和 Cbz 的氨基氮端保护策略,以市售 L 型氮端 Boc 保护的苯丙氨酸(化合物 1)、L 型氮端 Boc 保护的色氨酸(化合物 4)、L 型氮端 Cbz 保护的缬氨酸(化合物 6)、S-2-羟基-4-甲基戊酸苄酯(化合物 2)、L 型亮氨酸甲酯(化合物 7a)和 L 型氮甲基亮氨酸甲酯(化合物 7b)为原料。采用片段汇聚式的液相缩合方法:首先,分别制备三肽片段(化合物 5a/5b)和二肽片段(化合物 8a/8b);然后经缩合、催化氢化得到直链五肽(化合物 9a/9b/9c),最后用混合缩合剂(PyBop/HBTU)关环得到 Hikiamides A-C,总收率分别为 9%、11% 和 6.5%。该液相全合成方法具有经济性强、操作简便,收率高等优点,有效解决了 Hikiamides A-C 天然来源获得性较差的问题。

参考文献

- [1] Wang T, Yin XX. Advances in therapeutics of type 2 diabetes mellitus[J]. *Prog Pharm Sci* (药理学进展), 2016, 40(5): 323–330.
- [2] Zhao Y, Lin W, Li Z, et al. High expression of mannose-binding lectin and the risk of vascular complications of diabetes; evidence from a meta-analysis[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2015, 17(7): 490–497.
- [3] Zhu XW, Deng FY, Wu LF, et al. Functional mechanisms for type 2 diabetes-associated genetic variants[J]. *J Diabetes Complicat*, 2015, 29(4): 497–501.
- [4] Seuring T, Archangelidi O, Suhrcke M. The economic costs of type 2 diabetes: a global systematic review[J]. *Pharmacoeconomics*, 2015, 33(8): 811–831.
- [5] Poomalar GK. Changing trends in management of gestational diabetes mellitus[J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(2): 284–295.
- [6] Gross B, Staels B. PPAR agonists; multimodal drugs for the treatment of type-2 diabetes[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2007, 21(4): 687–710.
- [7] Scherthaner G, Currie CJ, Scherthaner GH. Do we still need pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes? A risk-benefit critique in 2013[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(2): 155–160.
- [8] Fukuda T, Sudoh Y, Tsuchiya Y, et al. Hikiamides A-C, cyclic pentadepsipeptides from fusarium sp. tama 456[J]. *J Nat Prod*, 2015, 78(4): 797–802.
- [9] Gleeson EC, Jackson WR, Robinson AJ. Ring-closing metathesis in peptides[J]. *Tetrahedron Lett*, 2016, 57(39): 4325–4333.
- [10] Pan ZY, Wu CL, Wang W, et al. Total synthesis and stereochemical assignment of gymnopenptides A and B[J]. *Org Lett*, 2017, 19(17): 4420–4423.
- [11] Zhang S, Amso Z, Kaur H, et al. Synthesis of natural cyclopentapeptides isolated from dianthus chinensis[J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(7): 1769–1774.
- [12] Scherkenbeck J, Lüttenberg S, Ludwig M, et al. Segment solid-phase total synthesis of the anthelmintic cyclooctadepsipeptides PF1022A and emodepside[J]. *Eur J Org Chem*, 2012, 2012(8): 1546–1553.
- [13] Maharani R, Brownlee RTC, Hughes AB, et al. A total synthesis of a highly N-methylated cyclodepsipeptide [2s,3s-Hmp]-aureobasidin 1 using solid-phase methods[J]. *Tetrahedron*, 2014, 70(14): 2351–2358.
- [14] He W, Qiu HB, Chen YJ, et al. Total synthesis of proposed structure of coibamide a, a highly N- and O-methylated cytotoxic marine cyclodepsipeptide[J]. *Tetrahedron Lett*, 2014, 55(44): 6109–6112.
- [15] Elagawany M, Ibrahim MA. An improved route for the synthesis of rolloamide B[J]. *Tetrahedron Lett*, 2016, 57(34): 3837–3840.
- [16] Carroll CL, Johnston JV, Kecec A, et al. Synthesis and cytotoxicity of novel sansalvamide A derivatives[J]. *Org Lett*, 2005, 7(16): 3481–3484.
- [17] Rodriguez RA, Pan PS, Pan CM, et al. Synthesis of second-generation sansalvamide A derivatives; novel templates as potential antitumor agents[J]. *J Org Chem*, 2007, 72(6): 1981–1987.