

· 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: 以市售氨基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; 过氧化物酶体增植物激活受体; 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*}

¹ Institute of Pharmaceutical Science; ² Department 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-Van-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)是过氧化物酶体增植物激活受体(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。

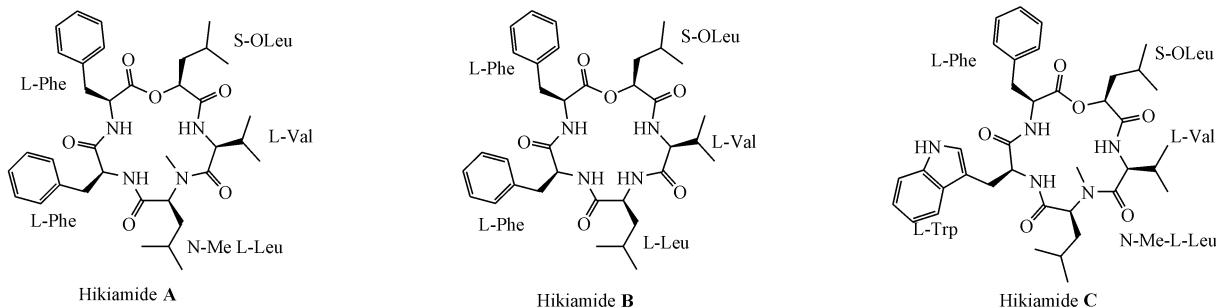


Figure 1 Structures of Hikiamides A-C

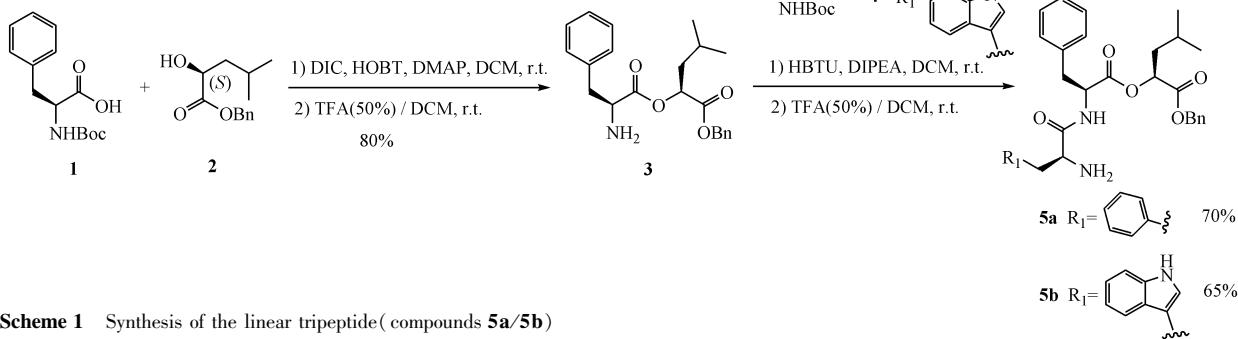
目前,环酯肽Hikiamides A-C主要依靠从镰刀菌培养液中提取分离,质量收率分别为2.3%、0.03%和0.45%^[8],难以满足药物开发的前期研究,而对Hikiamides A-C的全合成研究尚未见报道。本课题组对环酯肽Hikiamides A-C全合成工作进行研究,为对其进行进一步生物活性研究和结构修饰。

1 合成路线

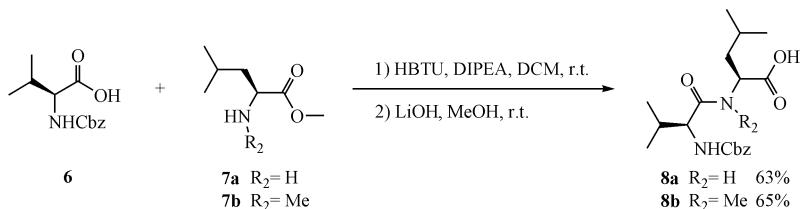
环肽类化合物的合成难点,主要是关环位点的选择^[9]:首先要避免有空间位阻的氨基酸残基参与关环反应^[10-13];其次由于酯化反应易导致产物

2015年,日本富山县立大学的Yasuhiro Igashashi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。

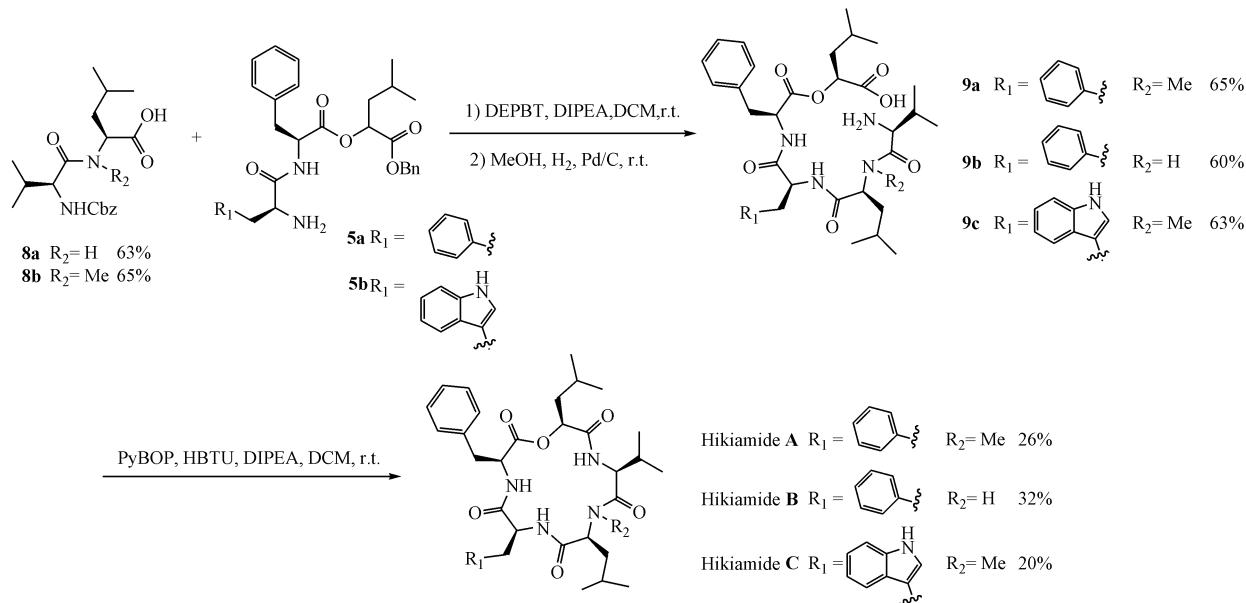
结构消旋^[14],所以合成含有内酯结构的环肽类化合物时,关环位点一般也不选择内酯键的构建。关环位点的选择是本研究全合成路线设计的关键点,为了避免上述不利因素,本研究选择在S-2-羟基-4-甲基戊酸残基与L型缬氨酸残基之间关环。整体路线采用液相汇聚式的合成策略^[14-15]:首先分别制备直链三肽片段(化合物5a/5b)和直链二肽片段(化合物8a/8b);再将两片段肽链经缩合、催化氢化得到直链五肽(化合物9a/9b/9c);最后,将直链五肽(化合物9a/9b/9c)配制成极稀浓度的反应液^[11],用混合缩合剂(PyBop/HBTU)^[16-17]关环得到目标产物Hikiamides A-C,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 bi peptide (coumpounds 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¹³C 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);柱色谱色谱采用 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, CDCl₃) δ : 7.30(10H, dd, J = 33.3, 5.8 Hz, Ph-H), 5.18(2H, dd, J = 8.4, 6.1 Hz, PhCH₂O), 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, PhCH₂), 2.77(1H, dd, J = 13.8, 8.5 Hz, PhCH₂), 2.06~1.38(3H, m), 0.93(6H, m, -CH₃)。¹³C NMR(75 MHz, CDCl₃) 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: C₂₄H₂₈NO₄⁺: 369.194 0, Found: 369.194 1。

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:C₃₃H₃₈N₂O₅⁺: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-d₄) 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, CH_3)。 ^{13}C 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: $\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{N}_4\text{O}_7$ ⁺: 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 μL), 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, - CH_3), 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, - CH_3), 0.92 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, - CH_3), 0.91 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, - CH_3), 0.88 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, - CH_3), 0.86 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, - CH_3), 0.82 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, - CH_3)。 ^{13}C 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: $\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_6$ ⁺: 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- CH_2), 3.22 ~ 2.81 (3H, m, Ph- CH_2), 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, - CH_3)。 ^{13}C NMR (75 MHz, MeOD-

d_4) δ : 173.65, 172.91, 172.42, 170.44, 138.68, 138.28, 130.44, 130.39, 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: $\text{C}_{35}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_7$ ⁺: 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, - CH_3), 0.93 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, - CH_3), 0.91 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, - CH_3), 0.86 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, - CH_3), 0.83 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, - CH_3)。 ^{13}C 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: $\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}_6$ ⁺: 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, - CH_3), 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, - CH_3)。 ^{13}C 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: $\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{N}_5\text{O}_7$ ⁺: 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

- Wang T, Yin XX. Advances in therapeutics of type 2 diabetes mellitus[J]. *Prog Pharm Sci* (药学进展), 2016, 40(5): 323~330.
- 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.
- 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.
- Seuring T, Archangelidi O, Suhreke M. The economic costs of type 2 diabetes: a global systematic review [J]. *Pharmaco Economics*, 2015, 33(8): 811~831.
- Poomalar GK. Changing trends in management of gestational diabetes mellitus[J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(2): 284~295.
- 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.
- Schernthaner G, Currie CJ, Schernthaner 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.
- 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.
- Gleeson EC, Jackson WR, Robinson AJ. Ring-closing metathesis in peptides[J]. *Tetrahedron Lett*, 2016, 57(39): 4325~4333.
- Pan ZY, Wu CL, Wang W, et al. Total synthesis and stereochemical assignment of gymnopeptides A and B[J]. *Org Lett*, 2017, 19(17): 4420~4423.
- Zhang S, Amso Z, Kaur H, et al. Synthesis of natural cyclopentadepsipeptides isolated from dianthus chinensis[J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(7): 1769~1774.
- Scherkenbeck J, Lüttenberg S, Ludwig M, et al. Segment solid-phase total synthesis of the antihelmintic cyclooctadepsipeptides PF1022A and emodepside[J]. *Eur J Org Chem*, 2012, 2012(8): 1546~1553.
- 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.
- 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.
- Elagawany M, Ibrahim MA. An improved route for the synthesis of rolloamide B[J]. *Tetrahedron Lett*, 2016, 57(34): 3837~3840.
- Carroll CL, Johnston JV, Kekec A, et al. Synthesis and cytotoxicity of novel sansalvamide A derivatives[J]. *Org Lett*, 2005, 7(16): 3481~3484.
- 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.