

文章编号: 1674-8085(2020)05-0018-04

L-色氨酸衍生物的合成

杨宗斌¹, 张 愿¹, *王福生¹, *吴 熠²

(1. 大理大学药学与化学学院, 云南, 大理 671000; 2. 井冈山大学医学部, 江西, 吉安 343009)

摘 要: 设计了以色氨酸为原料, 经羧基酯化、氨基 Boc 保护、甲基化反应、脱保护基及酯的氨解等关键反应步骤, 最终合成了五个色氨酸衍生物的简单合成路线。实验过程中得到的五个色氨酸衍生物分别是色氨酸甲酯、1-甲基色氨酸甲酯、色氨酸甲酰胺、色氨酸乙酰胺及色氨酸丙酰胺, 五个色氨酸衍生物的化学结构经 ¹H-NMR 谱确证。本研究中合成路线操作简单, 收率较高, 可用于作为吲哚生物碱的合成中间体原料, 为寻找与开发新的活性药物提供参考。

关键词: 氨基 Boc 保护; 甲基化反应; 酯的氨解; L-色氨酸衍生物

中图分类号: R284.1

文献标识码: A

DOI:10.3969/j.issn.1674-8085.2020.05.004

SYNTHESIS OF L-TRYPTOPHAN DERIVATIVES

YANG Zong-bin¹, ZHANG Yuan¹, *WANG Fu-sheng¹, *WU Yi²

(1. Institute of Pharmacy and Chemistry, Dali University, Dali, Yunnan 671000, China;

2. School of Medicine, Jinggangshan University, Ji'an, Jiangxi, 343009, China)

Abstract: A simple synthetic route for the synthesis of five tryptophan derivatives was designed using tryptophan as the raw material, and through key reaction steps such as carboxyl esterification, amino Boc protection, methylation reaction, deprotection and ester hydrolysis. The five tryptophan derivatives obtained during the experiment are tryptophan methyl ester, 1-methyl tryptophan methyl ester, tryptophan formamide, tryptophan ethyl, and tryptophan propionamide. Their chemical structure was confirmed by ¹H-NMR spectrum. The synthetic route in this study has simple operation and high yield, and can be used as a raw material for the synthesis of indole alkaloids to provide a reference for the search and development of new active drugs.

Key words: amino Boc protection; methylation reaction; aminolysis of ester; L-tryptophan derivative

L-色氨酸是 Hopkins 和 Kule 于 1901 年发现和分离出来的氨基酸, 它是人体所必须的氨基酸之一, 其在调节人体蛋白质的合成和增强机体免疫功能等方面占据了独一无二的位置^[1-2]。许多研究表明, 1-甲基色氨酸作为色氨酸衍生物以及 IDO 抑制剂, 具有抗肿瘤活性和肿瘤化疗作用。这些结果引起了我们极大的兴趣去寻找其他色氨酸类似物来作为抗肿瘤制剂^[3-5]。此外, 某些

L-色氨酸衍生物, 可以通过 Pictet-Spengler 反应, 与一些具有醛基或半缩醛羟基的单萜类化合物反应而生成单萜吲哚生物碱类的化合物。由于该类化合物具有很强的抗肿瘤生物活性, 引起了药学、化学、生物学、医学等众多领域科学工作者的极大关注^[6-11]。目前国内对 L-色氨酸衍生物的合成研究少有文献报道, 因此, 对 L-色氨酸进行结构修饰得到结构不同的色氨酸衍生物具有一定的意

收稿日期: 2020-05-07; 修改日期: 2020-07-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(31860098); 云南省地方高校联合专项重点项目(202001BA070001-012); 井冈山大学博士启动基金项目(JZB15013)

作者简介: 杨宗斌(1995-), 男, 云南楚雄人, 硕士生, 主要从事天然药物化学研究(E-mail: 1377726097@qq.com);

张 愿(1992-), 男, 河南泌阳人, 硕士生, 主要从事天然药物化学研究(E-mail: 1334432513@qq.com);

*王福生(1965-), 男, 云南大理人, 教授, 博士, 硕士生导师, 主要从事天然药物化学研究(E-mail: wfsyn@163.com);

*吴 熠(1985-), 男, 江西上饶人, 讲师, 博士, 主要从事先导物的发现与修饰研究(E-mail: wuyi@jgsu.deu.cn)。

义。本研究旨在对 *L*-色氨酸的羧基进行酯化后分别与甲胺、乙胺、丙胺等伯胺试剂反应形成酰胺类化合物以及在色氨酸甲酯的 1 号位上引入甲基

等方法合成了五个色氨酸衍生物, 可用来作为课题组后进行吲哚生物碱的合成实验的中间体原料。

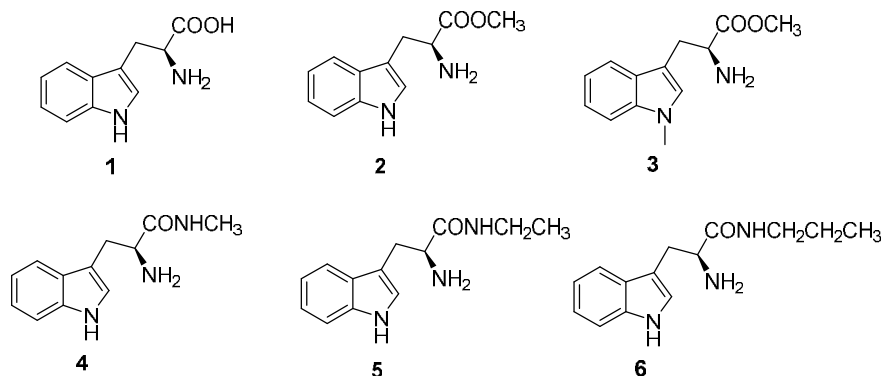


图 1 *L*-色氨酸及其衍生物的结构

Fig.1 Structure of *L*-tryptophan and its derivatives

1 实验部分

1.1 合成路线

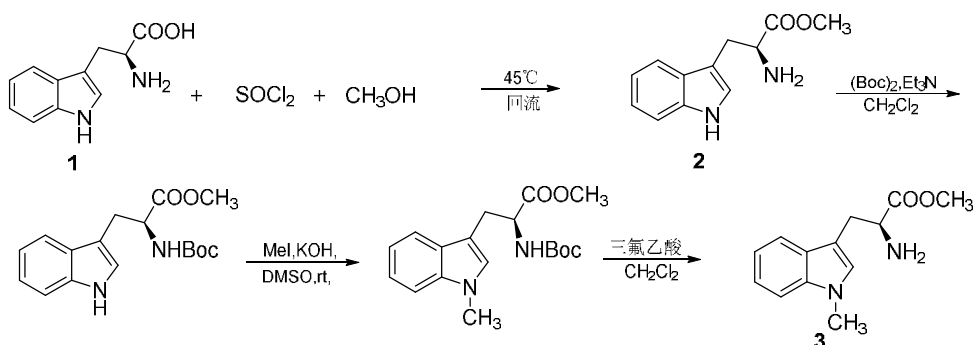


图 2 化合物 2 和化合物 3 的合成路线

Fig. 2 Synthesis routes of compound 2 and compound 3

本研究以 *L*-色氨酸为起始原料, 首先与二氯亚砷甲醇溶液发生反应后生成色氨酸甲酯, 然后经过二碳酸二叔丁酯保护色氨酸甲酯的氨基后与碘甲烷反应生成有 Boc 保护基的 1-甲基色氨酸甲酯, 最后使用三氟乙酸脱掉 Boc 保护基, 经过四

步反应得到化合物 2 和化合物 3。然后通过化合物 2 分别与甲胺、乙胺、丙胺的醇溶液反应后可合成得到化合物 4-6。该合成路线操作比较简单, 总收率较高, 反应条件较为温和^[12]。

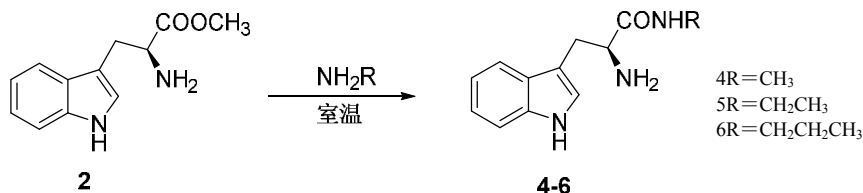


图 3 化合物 4-6 的合成路线

Fig.3 Synthesis route of compounds 4-6

1.2 仪器与试剂

仪器: 磁力搅拌器(北京开源国创有限公司)、核磁共振仪(Bruker Advance-400 Mz)、环式真空

泵(巩义市予华仪器有限责任公司)、旋转蒸发仪(上海亚荣有限公司)、分析天平(梅特勒-托利多仪器有限公司)。

试剂: *L*-色氨酸(阿拉丁试剂), 二碳酸二叔丁酯(北京化学试剂有限公司), 三乙胺、氯化亚砷、DMSO(国药集团化学试剂有限公司), 碘甲烷(北京百灵威科技有限公司), KOH(西陇化工股份有限公司), 甲胺、乙胺、丙胺醇溶液(国药集团化学试剂有限公司), 无水硫酸钠(西陇科学有限公司), 以上试剂均为 AR。

1.3 实验步骤

1.3.1 化合物 2 的合成

在装有回流装置冷凝管、碱性吸收装置、*L*-色氨酸 200 mg (0.98 mmol) 的圆底烧瓶中, 加入与 *L*-色氨酸等当量的 2 mol/L SOCl₂-MeOH 溶液, 加热回流 1 h。旋蒸除去甲醇和过量的二氯亚砷得白色固体, 为产物 *L*-色氨酸甲酯盐酸盐^[13]。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.12 (d, J =9.7 Hz, 1H), 3.32 (d, J =5.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.23 (dd, J =9.8, 5.3 Hz, 1H), 6.98 (t, J =8.0 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J =8.2 Hz, 1H), 7.23 (dt, J =8.2 Hz, 1H), 7.49 (dt, J =7.9 Hz, 1H) ppm。

1.3.2 化合物 3 的合成

N-Boc-*L*-色氨酸甲酯的合成: *L*-色氨酸甲酯 160 mg (0.6282 mmol) 置于圆底烧瓶中, 加入 0.8 mL 二氯甲烷溶解, 滴加三乙胺 262 μ L (1.8846 mmol)。室温下搅拌 10 min, 用冰水浴冷却至 0 $^{\circ}$ C 后逐滴滴加二碳酸二叔丁酯 289 μ L (1.2563 mmol)。滴加完毕后于室温下搅拌 1.5 h, TLC 监测反应, 待原料点消失后加入水 10 mL, 分液、用二氯甲烷萃取水相 (20 mL $\times$ 2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩得 *N*-Boc-*L*-色氨酸甲酯 221 mg (收率=94.7%), 为棕黄色粘稠液体, 无需纯化即可直接用于下一步反应。

N-Boc-1-甲基-*L*-色氨酸甲酯的合成: 将 *N*-Boc-*L*-色氨酸甲酯 120 mg (0.3769 mmol) 溶于 1.2 mL DMSO, 冰水浴下加入 KOH 搅拌 5 min 后滴加碘甲烷, 滴加完毕后升至室温搅拌约 2 h, TLC 监测反应。待底物消失后, 加入饱和的氯化铵溶液 10 mL, 加入乙酸乙酯分液、萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩抽干。残余物经硅胶柱层析分离纯化(乙酸乙酯: 石油醚=1:5), 得到 116 mg 白色固体, 收率=92.8%。

1-甲基-*L*-色氨酸甲酯的合成: *N*-Boc-1-甲基-*L*-色氨酸甲酯 116 mg (0.3490 mmol) 溶于 1 mL 二氯甲烷中滴加三氟乙酸 219 μ L (2.9503 mmol)。室温搅拌 1.5 h 后加入饱和碳酸氢钠淬灭, 二氯甲

烷萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 旋蒸减压浓缩后得白色固体 74 mg, 为产物化合物 3, 收率=91.2%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.13 (dd, J =7.5, 3.3 Hz, 1H), 3.33 (dd, J =15.0, 5.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.20 (dd, J =10.8, 5.3 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.97 (ddd, J =8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J =8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J =8.3 Hz, 1H), 7.48 (dt, m, 1H) ppm。

1.3.3 化合物 4-6 的合成

取化合物 2 50 mg (0.2291 mmol) 加入甲胺醇溶液 3 mL (0.092 M) 在圆底烧瓶中溶解, 于室温搅拌反应 2 h, TLC 监测反应, 若原料未消失, 补加甲胺醇溶液, 直到原料完全反应。旋蒸去除溶剂, 过硅胶柱得化合物 4 48.3 mg, 收率=93.4%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.62 (bs, 1H), 2.53 (m, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.97-7.24 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.8 (bs, 1H), 10.8.8 (bs, 1H) ppm。

化合物 5 与化合物 6 的合成方法步骤与合成化合物 4 类似, 将化合物 2 分别与乙胺醇溶液和丙胺醇溶液于室温下反应, TLC 监测反应, 若原料未消失, 补加相应的胺溶液。若补加相应胺溶液后原料的量没有减少, 则旋蒸旋干溶剂, 加入新的胺溶液后继续反应, 必要时可重复此步骤, 延长反应时间直至原料消失后经柱层析纯化即可。收率分别为化合物 5 (90.8%), 化合物 6 (92.7%)。化合物 5 ¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 0.96 (t, 3H), 3.12 (m, 4H), 3.71 (t, 1H), 7.01 (td, 1H), 7.09 (td, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.33 (dt, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.55 (dt, 1H), ppm; 化合物 6 ¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 0.87 (t, 3H), 1.48 (s, 2H), 3.71 (t, 1H), 2.89 (dd, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.37 (dd, 1H), 3.69 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.72 (s, 1H) ppm。

2 结果与讨论

2.1 合成路线及方法

本研究以廉价易得 *L*-色氨酸为原料, 经羧基酯化、氨基 Boc 保护、甲基化反应、脱 Boc 保护基及酯的氨解等关键反应步骤, 最终合成了五个色氨酸衍生物。实验过程中首先将色氨酸的羧基酯化的原因是在吡啶环 N 位引入甲基时需用 KOH 作为碱来催化反应, 为防止羧基参与反应使

氨基酸生成钾盐,所以先把羧基酯化。此外,由于 *L*-色氨酸甲酯中 1 位 N-H 的活泼性不如氨基,因此先将色氨酸的氨基保护起来,待吲哚环 1 位引入甲基后再脱去保护,形成 1-甲基 *L*-色氨酸甲酯。与用普通小分子合成氨基酸衍生物的方法相比,该反应步骤简单易行,且收率较高。

2.2 1-甲基 *L*-色氨酸甲酯的合成

以 *N*-Boc-*L*-色氨酸甲酯为原料,合成 *N*-Boc-1-甲基-*L*-色氨酸甲酯,将碱性试剂与吲哚环 N-H 的活泼质子反应成盐是反应进行的关键。据相关文献报道,1 当量的碱主要使羧基酯化,2 当量的碱可以同时酯化和吲哚 N 位烷基化,3 当量的碱能够使氨基烷基化生成叔胺^[3]。根据这一结果,在合成 1-甲基-*L*-色氨酸甲酯时,我们选用 2 当量的碱,减少反应产生副产物,同时又提高了收率。在这步反应中,溶剂的选择也比较重要。实验过程中我们使用过多种溶剂,如乙腈、甲醇、DMF、二氯甲烷、DMSO 等,但只有用 DMSO 时才发生反应。其中缘由是 DMSO 做溶剂时,*N*-Boc-1-甲基-*L*-色氨酸甲酯和 KOH 均具有较好的溶解度,且不用再加入相转移催化剂。在这步反应中,所使用 DMSO 必须无水,以避免在碱性条件下酯键被水解。

2.3 酯的氨解反应

在甲胺、乙胺、丙胺分别与 *L*-色氨酸甲酯反应的过程中,由于甲胺、乙胺、丙胺的活性依次减弱,所需加入反应的三种胺的用量增多,且反应时间也会相对延长,因此反应过程中必须保证胺溶液的浓度足够且不再使用其他溶剂。若 TLC 监测原料长时间仍未反应完,可把加入反应的胺溶液抽干,补加新的胺溶液。此外,适当的加热也可提高反应的速率和收率。

3 小结

以 *L*-色氨酸为原料,经羧基酯化、氨基 Boc 保护、甲基化反应及脱保护基等关键反应步骤,成功合成了化合物五个色氨酸衍生物。实验所设计的合成路线操作比较简单、总收率较高、反应条件较为温和,适用于工业化生产,同时,该研究为 *L*-色氨酸衍生物作为吲哚生物碱类药物中间体进行后续药物的研究开发提供了保障^[14]。

参考文献:

- [1] 李剑欣,张绪梅,徐琪寿. 色氨酸的生理生化作用及其应用[J]. 氨基酸和生物资源, 2005, 27(3): 58-62.
- [2] 范镇基. *L*-色氨酸[J]. 氨基酸和生物资源, 1983(1): 22-27.
- [3] 孙婷. 1-烷基色氨酸和 1-[¹⁸F]ETrp 的合成及生物性能评价[D]. 北京:北京协和医学院, 中国医学科学院, 2010.
- [4] 冯勤梅,候茜媛,吕真娇. 1-甲基色氨酸作用卵巢癌耐药细胞后对免疫细胞功能的影响[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(6): 863-866.
- [5] 方家琪. 基于天然氮源的拟单萜吲哚生物碱类似物的合成及其抗肿瘤活性研究[D]. 贵阳:贵州大学, 2017.
- [6] Kikuchi H, Ichinohe K, Kida S, et al. Monoterpene Indole Alkaloid-Like Compounds Based on Diversity-Enhanced Extracts of Iridoid-Containing Plants and Their Immune Checkpoint Inhibitory Activity[J]. Organic Letters, 2016, 18(22): 5948.
- [7] 邹嘉佳,田之锦,花昱,等. *L*-色氨酸衍生物的合成及促凝活性[J]. 精细化工, 2017, 34(9): 1017-1022.
- [8] Joachim S C, Antonchick A P, Fangrui W, et al. The Pictet-Spengler reaction in nature and in organic chemistry[J]. Angewandte Chemie, 2011, 50(37): 8538-8564.
- [9] 倪婉君,黄源琼,宋红健,等. 基于 Pictet-Spengler 反应的四氢-β-咔啉-3-酰胺类衍生物的设计、合成及其生物活性研究[J]. 中国科学: 化学, 2017(3): 51-61.
- [10] 王学军,刘建利,黄新炜,等. 单萜吲哚生物碱 Uleine 及其衍生物的合成进展[J]. 有机化学, 2012, 32(2): 420-430.
- [11] Rao R N, Maiti B, Chanda K. Application of Pictet-Spengler Reaction to Indole Based Alkaloids Containing Tetrahydro-β-carboline Scaffold in Combinatorial Chemistry[J]. Acs Combinatorial Science, 2017, 19(4): 199-228.
- [12] 李术艳,沈淑君. 2-烯-1,4-二酮及其衍生物的合成及晶体结构[J]. 井冈山大学学报:自然科学版, 2017, 38(2): 35-39.
- [13] Mitra P, Eckenrode JM, Mandal A, et al. Development of mithramycin analogues with increased selectivity toward ETS transcription factor expressing cancers[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2018, 61(17): 8001-8016.
- [14] 唐文强,赖普辉,高艳蓉,等. 4,6-二氯吲哚的合成工艺研究[J]. 当代化工, 2019, 48(7): 1405-1407.