

非天然噻唑环衍生物的合成研究

摘要：天然氨基酸 dolabellin 是由两个噻唑环组成的环肽类化合物。本研究通过对天然氨基酸 dolabellin 活性研究，表明该化合物的良好活性主要依赖于其独特的两个噻唑环。这些化合物不仅能够作为关键的合成中间体或构建单元，有效推动复杂分子的构建，而且其独特的化学性质和结构特点为合成复杂天然产物提供了有力支持，本文利用生物电子等排的原则，研究不同取代基的噻唑环、噻唑啉和噻唑环，进一步拓宽天然产物衍生物的合成手段，为小分子的多样性提供新的合成思路和可持续的替代方法。

关键词：非天然氨基酸衍生物；噻唑啉环；噻唑环

近年来，噻唑环、噻唑啉或噻唑环等化合物在化学合成领域中的应用确实取得了显著的进展，尤其是在天然产物的全合成中扮演了举足轻重的角色。这些化合物之所以能够引起科学家们的广泛关注，是因为它们拥有独特的化学性质和结构特点，为复杂分子的构建提供了强有力的支持。

首先，这些化合物作为关键的合成中间体或构建单元，在合成过程中展现出了极高的效率和选择性。它们能够有效地引导反应路径，减少副产物的生成，从而提高了目标产物的纯度和产率。这种特性使得它们在合成复杂天然产物时具有显著的优势。

随着科学研究的深入，越来越多的天然产物被发现具有独特的生物活性或药理作用。这些天然产物在医药、农药、化妆品等领域具有广泛的应用前景，因此对其合成方法的研究也愈发重要。噻唑环、噻唑啉或噻唑环等化合物因其优异的合成性能，成为了合成这些天然产物的理想选择。

这些化合物在合成天然产物时，可以通过多种反应途径实现目标分子的构建。例如，它们可以通过环加成、取代、氧化等反应，与不同的底物发生作用，形成具有特定结构和功能的化合物。这种多样性使得它们能够应对不同天然产物的合成需求，为科学家们提供了更多的合成策略。

此外，这些化合物还具有良好的稳定性和可修饰性。它们可以通过简单的化学反应进行衍生化，进一步扩展了它们在合成领域的应用范围。同时，它们的稳定性也使得它们在反应过程中不易发生分解或副反应，保证了反应的顺利进行。

例如，Sone 课题组从日本海蛤中分离出来的具有

细胞毒性的双噻唑代谢物 dolabellin (1)^[1]；1996 年，Takahashi 等^[2]从红藻 (*Martensia Fragilis* Harvey) 中分离得到次生代谢产物 martefragin A (2)；inshashi 等^[3]于 2011 年从日本兰花分离的内生放线菌 *Streptosporangium oxazolinicum* K07-0460 的发酵液中分离出 spoxazomicin C (3)。噻唑环、噻唑啉或噻唑环等化合物在化学合成领域中的应用前景广阔。它们作为关键的合成中间体或构建单元，为复杂分子的构建提供了有力的支持。随着科学研究的不断深入和技术的不断进步，相信这些化合物将在未来发挥更加重要的作用，为人类社会的发展做出更大的贡献。

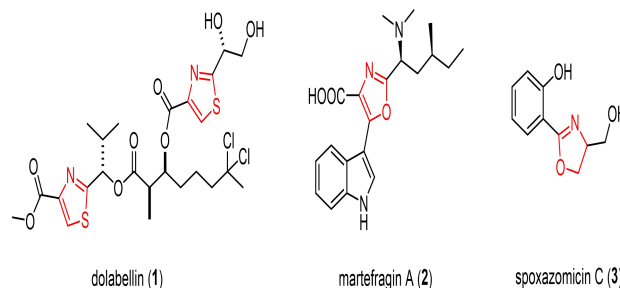
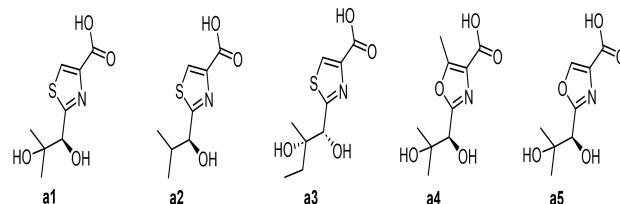


图 1-1 含噻唑环、噻唑啉或噻唑环的天然产物

本文利用生物电子等排的原则，研究不同取代基的噻唑环、噻唑啉或噻唑环，进一步拓宽天然产物衍生物的合成手段，为小分子的多样性提供新的合成思路和可持续的替代方法^[6-8]，如图 1-2。



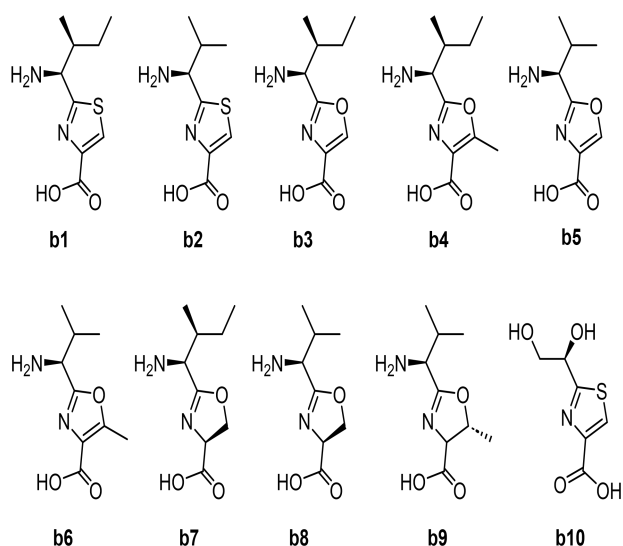


图 1-2 噻唑环、噁唑啉或噁唑环衍生物

1 实验材料与方法

1.1 实验材料和仪器

药品均从常见的品牌官网（乐研，安耐吉，麦克林等）购买。旋转蒸发仪（上海爱郎仪器有限公司）；低温冷却液循环泵（杭州庚雨）；高效液相色谱仪（赛默飞）。

1.2 实验方法

1.2.1 片段 a 衍生物的合成路线

片段 12 的合成路线如图 1-3 所示^[4]。半胱氨酸的巯基与三苯甲基氯发生取代反应，得到三苯甲基保护的中间体 6。中间体 6 进一步在氯化亚砷的作用下，半胱氨酸的羧酸端发生酯化反应，得到酯类中间体 7。中间体 7 在偶联试剂的作用下，与丙烯酸发生脱水缩合反应，得到中间体 8。接着在路易斯酸 TiCl_4 的作用下，脱去三苯甲基保护基团，进一步环化得到噻唑啉类的中间体 9。中间体 9 发生消去反应得到噻唑环类中间体 10。10 进一步通过 Sharpless 不对称双羟基化反应，得到噻唑酯类中间体 11，中间体 11 进一步水解得到片段 12。

化合物 13 在偶联试剂作用下，与 3,3-二甲基丙烯酸发生脱水缩合反应，得到二肽中间体 14。然后进一步环化，发生消去反应得到噁唑环类中间体 15。最后，中间体 15 进一步通过不对称双羟基化反应（Sharpless Asymmetric Dihydroxylation），并脱掉甲酯保护基，得到目标片段。

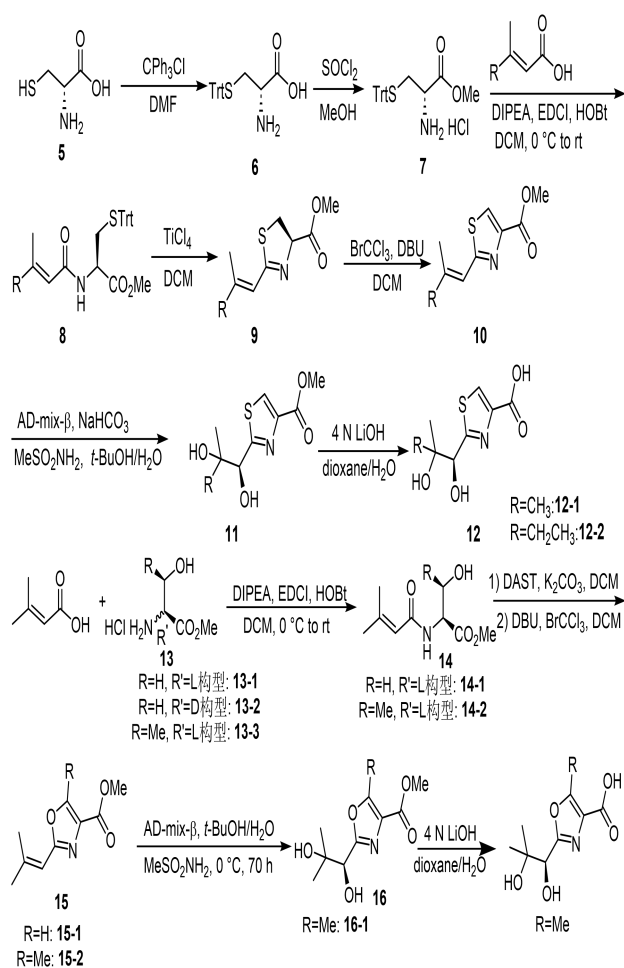


图 1-3 片段 a 衍生物的合成路线

1.2.2 片段 b 衍生物的合成路线

片段 b 衍生物的合成路线如图 1-4 所示^[5]。即：Boc 保护的 L-异亮氨酸经过氨化得到中间体 17。中间体 17 在 lawesson 试剂的作用下，完成硫代反应，得到中间体 18。中间体 18 经混合酸酐法偶联反应生成噻唑啉类中间体，然后经消去反应，得到乙基保护的噻唑中间体 20。20 进一步通过 Sharpless 不对称双羟基化反应（Sharpless Asymmetric Dihydroxylation），并脱掉甲酯保护基，得到目标片段。

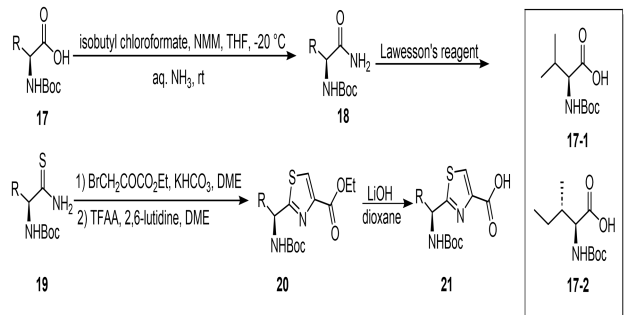


图 1-4 片段 b 噻唑类衍生物的合成路线

首先将不同构型的丝氨酸或 L-苏氨酸中的羧酸端用甲基保护。将所得的中间体 13 在偶联试剂的作用下，与 Boc 保护的 L-异亮氨酸或 L-缬氨酸发生脱水缩合反

应,得到中间体 23。中间体 23 环化得到噻唑啉类的中间体 24。中间体 24 进一步发生消去反应噻唑啉类中间体 25。

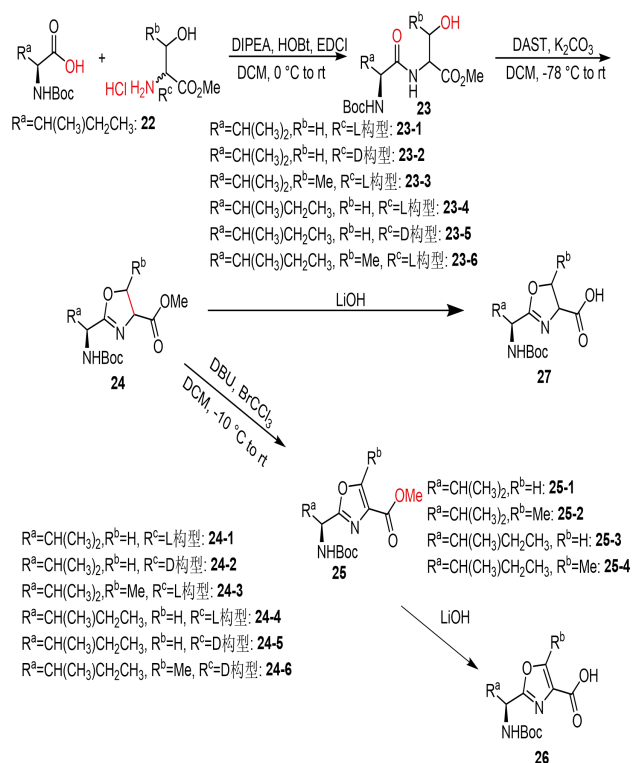


图 1-4 片段 b 噻唑类衍生物的合成路线

由(S)-半胱胺乙酯盐化(28)与(R)-异丙基甘油醛(29)缩合而成,中间噻唑烷经 MnO_2 氧化得到目标产物 3,4-二取代噻唑 b10。

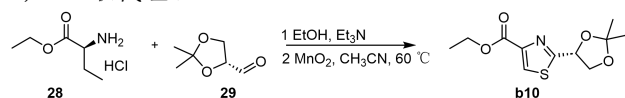


图 1-5 片段 b10 噻唑类衍生物的合成路线

2 结果与讨论

以下为合成路线步骤为例:

6 的合成: 称取半胱氨酸 (5.00 g, 28.46 mmol, 1.00 equiv.) 于 100 mL 单颈圆底烧瓶中, 加入 20 mL 的 DMF 溶解, 室温条件下搅拌 2 d, 待反应完成后, 加入 170 mL 10% 的醋酸钠溶液, 搅拌后过滤, 滤渣用 H_2O 清洗, 收集滤渣, 加入 170 mL 丙酮, 80 °C 下搅拌 30 min。调节温度至室温, 过滤, 滤渣用 300 mL 丙酮和 EA 的混合物清洗, 收集滤渣 (18.00 g, 产率 78%)。

7 的合成: 称取原料 (10.00 g, 24.47 mmol, 1.00 equiv.) 于 250 mL 单颈圆底烧瓶中, 加入 170 mL 的 MeOH 溶解, 0 °C 冰浴条件下搅拌 5 min, 然后滴加入 SOCl_2 (5.77 mL, 8.17 g, 68.69 mmol, 2.50 equiv.)。

升高温度至 80 °C, 加热回流反应 5 h 后, 停止反应。减压蒸馏除去溶剂, 加入饱和碳酸氢钠淬灭, 用 EA 清洗有水相 3 次。有机相经过收集, 干燥, 过滤, 减压蒸馏除去滤液中的溶剂后, 得产物 (9.50 g, 产率 84%)。

8 的合成: 称取原料 (4.00 g, 9.66 mmol, 1.00 equiv.) 和 3,3-二甲基丙烯酸 (0.97 g, 9.66 mmol, 1.00 equiv.) 于 100 mL 单颈圆底烧瓶中, 加入 30 mL 的 DCM 溶解。向反应液中加入 DIPEA (3.20 mL, 2.50 g, 19.32 mmol, 2.00 equiv.), 室温下搅拌 2 min 后, 向其中加入 HOBT (1.57 g, 11.60 mmol, 1.20 equiv.)。室温下搅拌 10 min 后, 向其中加入 EDCI (2.22 g, 11.60 mmol, 1.20 equiv.)。室温下继续搅拌反应。待反应完成后, 向反应液中加入 50 mL 饱和氯化铵溶液, 再用 DCM (50 mL $\times$ 3) 萃取, 收集有机相, 分别用 3 M 的盐酸 (200 mL $\times$ 2), 碳酸氢钠溶液 (200 mL $\times$ 3) 和食盐水 (200 mL $\times$ 2) 洗涤, 有机相经过收集, 干燥, 过滤, 减压蒸馏除去滤液中的溶剂后, 得粗品 4.10 g, 柱层析 (PE/EA, 4/1, v/v) 得产物 (2.96 g, 产率 67%)。

9 的合成: 称取原料 (2.96 g, 6.44 mmol, 1.00 equiv.) 于 250 mL 单颈圆底烧瓶中, 加入 100 mL 的 DCM 溶解。0 °C 冰浴, 向反应液中加入 TiCl_4 (2.12 mL, 3.67 g, 19.32 mmol, 3.00 equiv.) 的 DCM 溶液中, 慢慢恢复至室温, 继续搅拌反应。待反应完成后, 向反应液中加入 150 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 再用 DCM (150 mL $\times$ 3) 清洗水相, 有机相经过收集, 干燥, 过滤。收集滤液, 减压蒸馏除去滤液中的溶剂后, 得粗品 3.10 g, 柱层析 (PE/EA, 8/1, v/v) 得产物 (740 mg, 产率 58%)。

10 的合成: 称取原料 (640 mg, 3.21 mmol, 1.00 equiv.) 100 mL 单颈圆底烧瓶中, 加入 35 mL 的 DCM 溶解。0 °C 冰浴下, 向反应液中加入 DBU (0.54 mL, 538 mg, 3.53 mmol, 1.10 equiv.), 室温下搅拌 5 min 后, 向其中加入 BrCCl_3 (0.32 mL, 637 mg, 3.21 mmol, 1.00 equiv.)。慢慢恢复至室温, 室温下继续搅拌反应。待反应完成后, 向反应液中加入 50 mL 饱和氯化铵溶液, 再用 EA (100 mL $\times$ 3) 清洗水相, 有机相经过收集, 干燥, 过滤。收集滤液, 减压蒸馏除去滤液中的溶剂后, 得粗品 800 mg, 柱层析 (PE/EA, 10/1, v/v) 得产物 (543 mg, 产率 85%)。

11 的合成: 分别称取 MeSO_2NH_2 (1.5 g, 15.3 mmol,

3.00 equiv.), AD-mix- β (2.1 g, 1.50 mmol, 0.29 equiv.), NaHCO_3 (3.91 g, 45.96 mmol, 9.00 equiv.) 于 250 mL 单颈圆底烧瓶中, 然后分别量取加入 70 mL t -BuOH 和 70 mL H_2O , 搅拌至固体完全溶解, 加入原料 (1.00 g, 5.13 mmol, 1.00 equiv.) 搅拌反应。待反应结束后, 减压蒸馏除去溶剂, 柱层析得化合物 (1.20 g, 产率 96 %)。

12 的合成: 称取原料 (100 mg, 0.37 mmol, 1.00 equiv.) 于 25 mL 单颈圆底烧瓶中, 加入 5 mL 的 1,4-二氧六环和水混合溶液 (混合比=1/1) 溶解。室温下, 加入 4 N 的 LiOH 溶液 (0.10 mL, 0.37 mmol, 1.00 equiv.), 继续搅拌反应, 过夜。待反应结束后, 用分别用甲基叔丁基醚 (10 mL $\times$ 3) 和 EA (10 mL $\times$ 3) 清洗水相, 所有有机相经过收集, 干燥, 过滤, 减压蒸馏除去滤液中的溶剂后, 得产物 (91 mg, 产率 96 %)。

18 的合成: 称取 Boc 异亮氨酸 (13.54 g, 57.94 mmol, 1.00 equiv.) 于 500 mL 单颈圆底烧瓶中, 加入 120 mL 的 THF 溶解。 -20°C 下, 分别加入氯甲酸异丁酯 (9.49 g, 69.52 mmol, 1.20 equiv.) 和 NMM (7.03 g, 69.52 mmol, 1.20 equiv.), -20°C 继续搅拌反应 2 h 后, 慢慢恢复至室温。向反应液中加入 30 % 氨水溶液 (200 mL), 室温下继续搅拌 2 h。待反应结束后, 分液, 用 EA (200 mL $\times$ 2) 清洗水相, 收集有机相, 加入稀盐酸 (500 mL $\times$ 2) 清洗。加入无水硫酸钠干燥, 过滤。收集滤液, 减压蒸馏除去溶剂, 得产物 (12.50 g, 产率 99 %)。

19 的合成: 称取原料 (1.50 g, 6.51 mmol, 1 equiv.) 于 100 mL 单颈圆底烧瓶中, 加入 52 mL 的 THF 溶解。室温下, 加入 Lawesson 试剂 (1.50 g, 3.71 mmol, 0.57 equiv.), 继续搅拌反应, 过夜。向反应液中加入 50 mL 碳酸氢钠溶液淬灭, 然后加入 25 mL EA 继续搅拌 1 h。待反应结束后, 分液, 用 EA 清洗水相, 收集有机相。加入无水硫酸钠干燥, 过滤。收集滤液, 减压蒸馏除去溶剂, 得粗品 3.60 g, 柱层析 (PE/EA, 3/1, v/v) 得产物 (1.30 g, 产率 81%)。

20 的合成: 称取原料 (1.30 g, 5.27 mmol, 1.00 equiv.) 于 100 mL 单颈圆底烧瓶中, 加入 20 mL 的 DME 溶解。 -40°C 下, 加入碳酸氢钠 (1.77 g, 21.11 mmol, 4.00 equiv.) 和溴代丙酮酸乙酯 (4.12 g, 21.11 mmol, 4.00 equiv.)。慢慢升高温度至 -17°C , 继续搅拌反应, 过夜。待反应完成后, 过滤, 滤渣用 DME

清洗。收集滤液, 减压蒸馏除去溶剂, 得粗品 3.98 g。将粗品加入至 50 mL 单颈圆底烧瓶中, 加入 20 mL 的 DME 溶解。 0°C 下, 加入 TFAA (0.59 mL, 0.97 g, 4.59 mmol, 1.50 equiv.) 和 2,6-二甲基吡啶 (0.33 mL, 0.30 g, 2.82 mmol, 0.92 equiv.)。 0°C 继续搅拌反应, 过夜。待反应完成后, 减压蒸馏除去溶剂, 得粗品。向粗品中加入 EA 稀释, 加入水清洗, 有机相经过收集, 干燥, 过滤。收集滤液, 减压蒸馏除去溶剂, 得粗品 1.35 g。柱层析 (PE/EA, 3/1, v/v) 得产物 (625 mg, 产率 60%)。

21 的合成: 称取原料 (500 mg, 1.46 mmol, 1.00 equiv.) 于 25 mL 单颈圆底烧瓶中, 加入 20 mL 的 1,4-二氧六环和水混合溶液 (混合比=1/1) 溶解。室温下, 加入 4 N 的 LiOH 溶液 (1.00 mL, 2.97 mmol, 2.00 equiv.), 继续搅拌反应, 过夜。待反应结束后, 用分别用甲基叔丁基醚 (30 mL $\times$ 3) 和 EA (30 mL $\times$ 3) 清洗水相, 所有有机相经过收集, 干燥, 过滤, 减压蒸馏除去滤液中的溶剂后, 得产物 (435 mg, 产率 95 %)。

28 的合成: 将 (S)-半胱氨酸乙酯盐酸盐 (5 g, 27 mmol) 于 250 mL 单颈圆底烧瓶中, 加入乙醇 (90 mL), 冰浴下加入三乙胺 (3.2 mL, 29.7 mmol)。将 (R)-(+)-甘油醛丙酮 (3.36 g, 25.9 mmol) 溶于乙醇 (100 mL) 中, 并加入反应瓶。室温搅拌 5 h, TLC 监测反应完全, 减压蒸发溶剂。粗产物用乙醚溶解, 用水 (30 mL) 和盐水 (20 mL) 洗涤。有机相经过收集, 用 brine 洗涤除去有机相多余水分, 无水硫酸钠干燥有机相, 脱脂棉过滤。粗品不经纯化直接投下一步。

将粗品加入 CH_3CN (150 mL) 中, 加入 MnO_2 (30.2 g, 540 mmol), 在 60°C 下加热搅拌反应 48 h。TLC 监测反应完全。粗混合物硅藻土上过滤。收集有机相, 用 brine 洗涤, 过滤, 浓缩, 柱层析 (PE/EA, 7/3, v/v), 得淡黄色油状液体 b10 (3.2 g, 两步产率 46%)。

表 1-1 化合物产率

化合物	步骤	产率
a1	7 步	25%
a2	7 步	21%
a3	7 步	10%
a4	5 步	50%
a5	5 步	38%
b1	5 步	27%
b2	5 步	29%

b3	4 步	62%
b4	4 步	35%
b5	4 步	39%
b6	4 步	37%
b7	3 步	61%
b8	3 步	78%
b9	4 步	27%
b10	4 步	45%

3 结论

本文成功地合成了 15 个噻唑环、噁唑啉和噁唑环等化合物。随着科学研究的深入，越来越多的天然产物被发现具有独特的生物活性或药理作用，这些化合物在药物研发、农业生产以及材料科学等领域展现出了广阔的应用前景。

然而，由于天然产物的来源有限且提取过程复杂，通过化学合成方法制备这些化合物显得尤为重要。噻唑环、噁唑啉和噁唑环等化合物因其高效的合成效率

和选择性，成为合成这些天然产物的理想选择。这些化合物不仅能够作为关键的合成中间体或构建单元，有效推动复杂分子的构建，而且其独特的化学性质和结构特点为合成复杂天然产物提供了有力支持。

此外，这些化合物在合成方法上还具有较高的灵活性和可调性。研究人员可以通过改变反应条件、调整反应物的比例或引入不同的催化剂等手段，实现对合成路径的精确控制，从而高效、准确地获得所需的目标产物。这种灵活性使得这些化合物在合成复杂天然产物时具有广泛的应用潜力。

本文已合成的噻唑环、噁唑啉和噁唑环等化合物在化学合成领域中的应用日益广泛，特别是在天然产物的全合成中发挥着至关重要的作用。这些化合物的成功合成不仅为天然产物的合成提供了新的途径，也为合成化学领域带来了更多的突破和创新。随着研究的不断深入，相信这些化合物将在未来的科学研究和实际应用中发挥更加重要的作用。

参考文献

- Hiroki S, Takashi K, Minoru K, et al. Dolabellin, a Cytotoxic Bisthiazole Metabolite from the Sea Hare *Dolabella auricularia*: Structural Determination and Synthesis[J]. *J. Org. Chem.* 1996, 60, 4774-4781.
- Zhan S, Kerui N, Chang L, et al. Biological Activities of 3-(5-Oxazolyl)indole Natural Products and Advances on Synthesis of Its Derivatives[J]. *Chin. J. Org. Chem.* 2020, 40, 327-338.
- Andrzej M, Karolina P, Aleksandra J, et al. The diversity and utility of arylthiazoline and aryloxazoline siderophores: Challenges of coordination chemistry, biological activity and selected applications[J]. *Coordination Chemistry Reviews.* 2024, 501, 215551.
- Heungwing P, Zhengshuang X, Zhiyong C, et al. Total Synthesis of Lyngbyabellin A[J]. *Letters in Organic Chemistry*, 2005, 2(29): 699-702.
- Paterson I; De Savi C; Tudge M, Total Synthesis of the Microtubule-Stabilizing Agent (-)-Laulimalide[J]. *Org. Lett.*, 2001, 3 (20): 3149-3152.
- Sweeney-Jones A M, Gagaring K, Antonova-Koch Jm, Antimalarial peptide and polyketide natural products from the Fijian marine cyanobacterium *Moorea producens*[J]. *Marine Drugs*, 2020, 18(3):167.
- Linington R G, Clark B R, Trimble E E, Antimalarial peptides from marine cyanobacteria: Isolation and structural elucidation of gallinamide A[J]. *Journal of Natural Products*, 2009, 72(1):14-17.
- Tadenuma T, Sumimoto S, Shiota I, Hoshinoamides A and B, acyclic lipopeptides from the marine cyanobacterium *Caldora penicillate*[J]. *Journal of Natural Products*, 2018, 81(11):2545-2552.