

文章编号: 1000-4556(2008)01-0073-07

手性 γ -内酰胺类化合物立体化学的研究孙 薇¹, 缪振春², 肖军海², 李 松^{2*}, 杨晓虹^{1*}

(1. 吉林大学 药学院, 吉林 长春 130021; 2. 军事医学科学院 毒物药物研究所, 北京 100850)

摘 要: 采用向关键中间体 7a-(2, 4-二氯苯基)-3-苯基-2, 3, 4, 6, 7, 7a-六氢-5H-吡咯并[2, 1-b] 噻唑-5-酮(化合物 **1**)引入一个已知手性中心的策略, 通过 2D ^1H - ^1H COSY 谱和 1D NOESY 谱对化合物 **1** 和手性化合物 α -[(2-甲基-3-氯苄基)氨甲酰基甲基]- γ -(2, 4-二氯苯基)-N-{[3-(哌啶-1-基)丙基]氨甲酰基甲基}- γ -内酰胺(化合物 **2**)的立体化学进行了研究. 该方法对这类手性 γ -内酰胺类化合物绝对构型的确定具有准确、方便、简单、快捷的特点.

关键词: NMR; 立体化学; 2D ^1H - ^1H COSY 谱; 1D NOESY 谱; 手性化合物

中图分类号: O641.6 **文献标识码:** A

引言

手性药物是当前国内外新药研究的热点. 据统计, 世界单一对映体形式手性药物的销售额持续增长. 单一对映体药物制剂的市场份额从 1996 年的 27%(744 亿美元)增加到 2002 年的约 39%(1519 亿美元). 因此, 对于手性化合物立体化学的研究显得尤为重要.

有研究表明, 手性化合物 α -[(2-甲基-3-氯苄基)氨甲酰基甲基]- γ -(2, 4-二氯苯基)-N-{[3-(哌啶-1-基)丙基]氨甲酰基甲基}- γ -内酰胺(化合物 **2**, 图 1)对趋化因子受体 4 (Chemokine Receptor 4, CCR4)表现出良好的拮抗作用^[1], 而 CCR4 在多种疾病, 如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、过敏性皮炎等发生时表达上调^[2,3], 以 CCR4 作为靶点的药物可能对于抑制 T 细胞诱导的疾病具有良好的应用前景.

化合物 **1** 和化合物 **2** 的 ^1H NMR 及其立体化学的研究目前未见相关文献报道. 化合物 **2** 具有两个手性碳, 单纯利用核磁技术仅能确定相对构型. 本文通过引入绝对构型已

收稿日期: 2007-07-16; 收修改稿日期: 2007-08-27

作者简介: 孙薇(1979-), 女, 吉林长春人, 博士研究生. * 通讯联系人: 李松, 电话: 010-66931250, E-mail: lis@nic.bmi.ac.cn; 杨晓虹, 电话: 0431-85619660, E-mail: xiaohongyang88@126.com.

知的手性中心策略, 实现了对化合物 **2** 绝对构型的准确测定. 在合成过程中以 S-苯甘氨酸为原料, 向关键中间体 7a-(2, 4-二氯苯基)-3-苯基-2, 3, 4, 6, 7, 7a-六氢-5H-吡咯并 [2, 1-b] 噻唑-5-酮(化合物 **1**, 图 1) 中引入一个绝对构型已知(S 构型)的手性中心, 利用 2D $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY 谱和 1D NOESY 谱相结合的方法确定化合物 **1** 相对构型, 并通过引入的已知绝对构型的手性碳推断出另一个手性碳的绝对构型. 之后, 化合物 **1** 经开环还原、卤代、消除、水解反应, 可将引入结构中的 S-苯甘氨酸结构脱去, 而与间二氯苯相连的手性碳构型得到保持, 再经多步化学反应得到目标产物化合物 **2**. 采用与化合物 **1** 的同样方法对化合物 **2** 的立体化学进行了研究, 确定了化合物 **2** 的绝对构型.

研究表明, 采用上述方法对这类手性 γ -内酰胺类化合物绝对构型测定比单晶 X 射线衍射法^[4, 5]方便、简单、快捷.

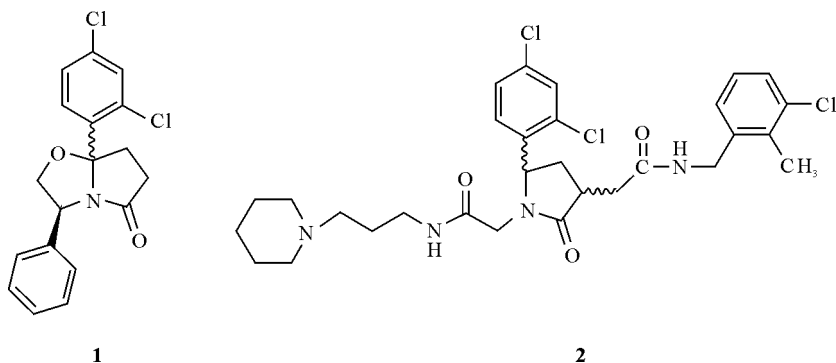


图 1 化合物 **1** 和 **2** 的结构

Fig. 1 Structures of compounds **1** and **2**

1 实验

化合物 **1** 和化合物 **2** 按文献方法进行合成^[1]. 图 1 中, 化合物 **1** 通过合成引入的已知构型的手性碳(S 构型)用实线表示, 新合成手性碳的绝对构型有待确定, 故在图中用波浪线表示; 同理, 化合物 **2** 中两个手性碳的构型均用波浪线表示.

一维和二维核磁共振实验在日本电子 ECA-400 型超导傅立叶变换核磁共振仪上进行. 该仪器配有 Laminal 波形发生器和 5 mm z-轴梯度脉冲多核探头. 样品浓度大约为 10 mg/0.5 mL, 以 CDCl_3 为溶剂, TMS 为化学位移内标. 测试温度为 25 $^\circ\text{C}$. ^1H NMR 的工作频率为 400 MHz, 谱宽 9.18 kHz, 数据点 32 768, 90° 脉冲宽度 11 μs , 弛豫延迟 1.2 s. 对于 2D $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY 谱实验, 每个 t_1 增量累加 2 次, 弛豫延迟 1 s. 一维 NOESY 谱采用多重激发双梯度自旋回波一维 NOESY 新技术测定, 180° 软脉冲宽度为 50 ms, 谱宽 9.18 kHz, 数据点 32 768, 脉冲重复时间为 5.663 s, 混合时间为 1.3 s, 每个一维 NOESY 谱累加 240 次, 有关实验细节见前文报道^[6].

2 结果与讨论

化合物 **1** 的分子式为 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_2$, 其中有 8 个芳香氢, 6 个亚甲基氢和 1 个次甲

基氢. 该化合物的内酰胺环上有二个手性碳原子, 因此取代基的空间位置不同可以产生不同的立体异构体. 图 2(a)为化合物 **1** 的 ^1H NMR 谱. 根据 $2\text{D } ^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY 谱, 单取代苯环的邻位、间位和对位信号分别出现在 δ 7.14、7.24 和 7.21; 而间二氯苯基的 3 个信号分别出现在 δ 7.35、7.05 和 7.41. 由于受到相邻苯环和 N 原子的去屏蔽作用, H-3 信号出现于相对低场(δ 5.27). 在 1D NOESY 实验中, 选择激发 H-2'', 6'' 时, δ 3.94 信号的 NOE 增益大约是 δ 4.67 的 5 倍, 因此归属于 H-2Ha, 而 δ 4.67 则为 H-2Hb, 化合物 **1** 的其它信号归属见表 1.

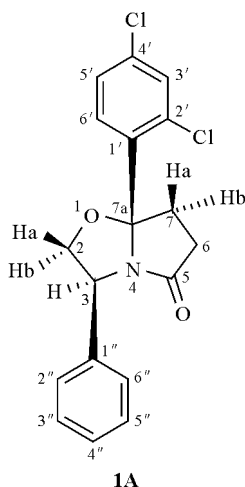


表 1 化合物 **1** 的 ^1H NMR 数据

Table 1 ^1H NMR data of compound **1**

Positions	δ_{H}	J/Hz	Positions	δ_{H}	J/Hz
1	—		2'	—	
2Ha	3.94 t	8.29	3'	7.41 d	1.96
2Hb	4.67 t	8.12	4'	—	
3	5.27 t	8.12	5'	7.05 dd	8.40, 1.96
4	—		6'	7.35 bd	8.40
5	—		1''	—	
6	2.56~2.71 bm		2''	7.14 bd	7.40
7Ha	2.91 m		3''	7.20~7.26 bm	
7Hb	2.56~2.71 bm		4''	7.21 bm	
7a	—		5''	7.20~7.26 bm	
1'	—		6''	7.14 bd	7.40

化合物 **1** 的 1D NOESY 实验是分别选择激发间二氯苯基和苯环取代基中的有关信号, 并且着重观察 2 个苯基之间的 NOE 增益. 图 2(b)显示, 对间二氯苯基的 H-6' (δ 7.35) 进行选择性激发时, δ 7.14、7.05 和 3.94 信号出现 NOE 增益, 其中 δ 7.14 为苯环取代基的 H-2'', 6'' 信号. 图 2(c)是对苯环取代基的 H-2'', 6'' 进行选择性激发, δ 7.35、

5.27、4.67 和 3.94 信号出现 NOE 增益, 其中 7.35 是间二氯苯基的 H-6' 信号. 因此根据 NOE 增益与核间距离关系, 苯环取代基与间二氯苯基是处于双环结构的同一侧面. 在化合物 **1** 中, C-3 的手性碳是通过合成方法, 以 S-苯甘氨酸为原料引入到该化合物结构中的, 其绝对构型是已知的, 即 S 构型, 由此, 推断出与间二氯苯相连的另一手性碳为 R 构型. 化合物 **1** 的立体结构如 1A 所示.

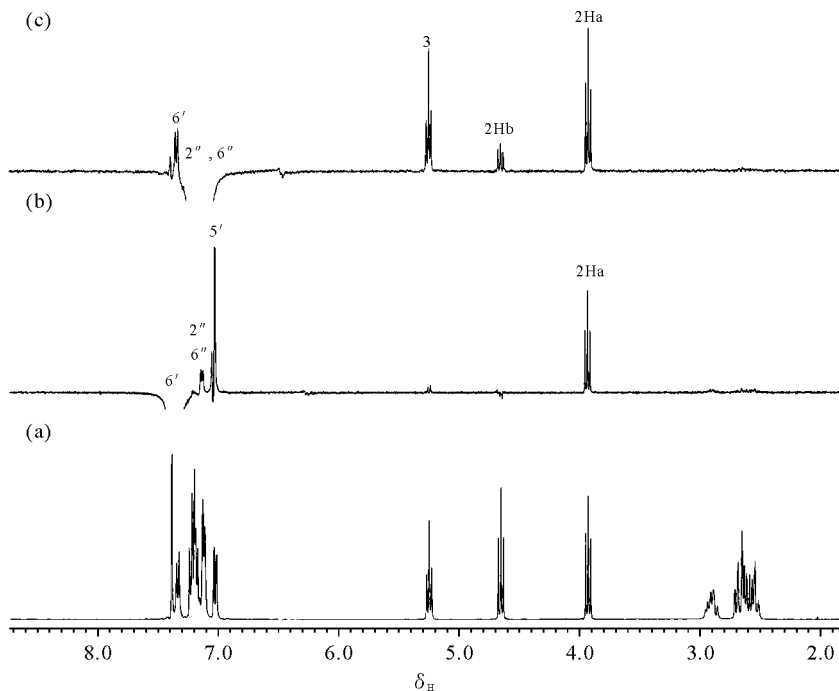


图 2 化合物 **1** 的 1D NOESY 实验结果

(a) 常规 ^1H 谱; (b) 和 (c) 为 1D NOESY 谱, 被选择激发信号分别是 H-6' 和 H-2', 6''

Fig. 2 NMR spectra of compound **1**

(a) normal spectrum, (b) and (c) 1D NOESY spectra with selective excitation of the H-6' and H-2', 6''

化合物 **2** 分子式为 $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_3$, 其分子中也有 2 个手性碳原子, 即 C-3 和 C-5. 图 3(a) 为化合物 **2** 的 ^1H NMR 谱. 根据 2D ^1H - ^1H COSY 和 1D NOESY 实验结果, 间二氯苯的 H-3'', H-5'' 和 H-6'' 信号分别出现于 δ 7.43、7.27 和 6.98, 而内酰胺环的 H-5 出现于 δ 5.11. 根据 2D ^1H - ^1H COSY 谱中与 δ 5.11 (H-5) 的两个相关峰, 可确认 δ 2.13 和 δ 2.53 分别为 H-4Ha 和 H-4Hb 的信号. 苯环上甲基 (2'- CH_3) 信号为单峰, 出现在 δ 2.36. 化合物 **2** 的其它信号归属见表 2.

化合物 **2** 的 1D NOESY 实验是分别选择激发间二氯苯基的 H-6'' 和内酰胺环的 H-5 信号, 并且着重观察 H-3 的 NOE 增益. 图 3(b) 显示, 对 H-5 (δ 5.11) 信号进行选择性激发时, H-10'', H-6'', H-12''Ha 和 H-4Hb 分别产生 1.27%, 2.15%, 1.94% 和 5.73% NOE 增益, 但是没有 H-3 的 NOE 信号出现. 另外, 图 3(c) 显示, 对间二氯苯基的 H-6'' (δ 6.98) 信号进行选择性激发时, 除了 H-5 和 H-12''Ha 外, 还有 H-3 (δ 2.83)、H-12''Hb (δ 4.50) 和 H-4Ha (δ 2.13) 分别产生 1.33%、1.39% 和 0.39% 的 NOE 增益. 根据

NOE 增益与核间距关系, 在化合物 **2** 中间二氯苯取代基与 H-3 是处于内酰胺环同侧的, 即间二氯苯取代基与芳烃取代的酰胺侧链处于内酰胺环的异侧. 而 C-5 的手性碳在化合物 **1** 中已被确定为 R 构型, 由此, 可推断出 C-3 的手性碳为 R 构型. 化合物 **2** 的立体结构如 2A 所示.

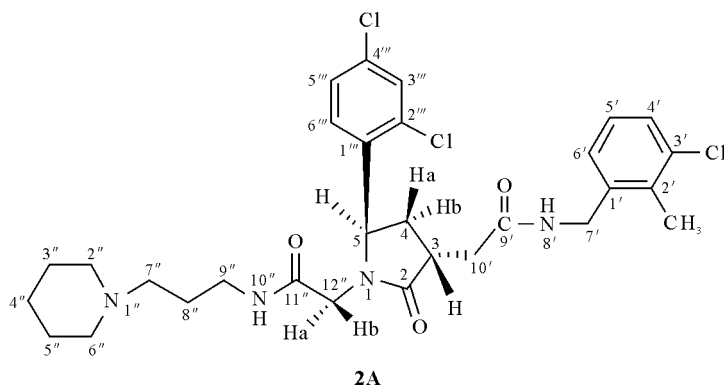


表 2 化合物 **2** 的 ^1H NMR 数据

Table 2 ^1H NMR data of compound **2**

Positions	δ_{H}	J/Hz	Positions	δ_{H}	J/Hz
1	—		2''	2.53 m	
2	—		3''	1.46~1.62 bm	
3	2.83 m		4''	1.46~1.62 bm	
4Ha	2.13 m		5''	1.46~1.62 bm	
4Hb	2.53 m		6''	2.53 m	
5	5.11 dd	9.23, 2.24	7''	2.53 m	
1'	—		8''	1.80 m	
2'	—		9''	3.30 m	
2'-CH ₃	2.36 s		10''	8.02 bm	
3'	—		11''	—	
4'	7.30 d	7.65	12''Ha	3.18 d	16.81
5'	7.10 t	7.65	12''Hb	4.50 d	16.81
6'	6.98 d	7.65	1'''	—	
7'	4.45 m		2'''	—	
8'	6.50 bm		3'''	7.43 d	2.24
9'	—		4'''	—	
10'	2.54 m, 2.83 m		5'''	7.27 dd	8.40, 2.24
1''	—		6'''	6.98 d	8.40

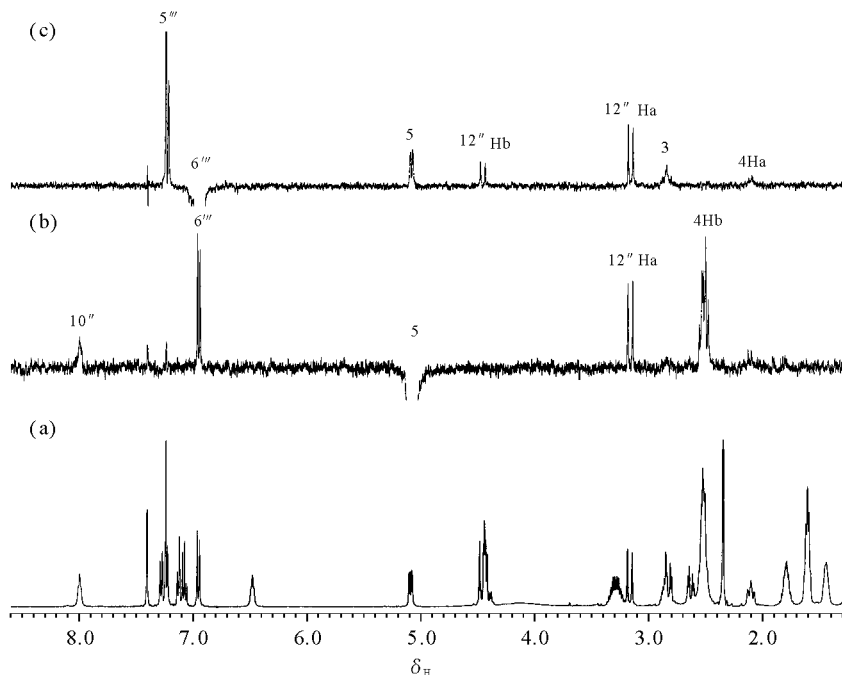


图 3 化合物 **2** 的 1D NOESY 实验结果

(a) 常规 ^1H 谱; (b) 和 (c) 为 1D NOESY 谱, 被选择激发信号分别是 H-5 和 H-6''

Fig. 3 NMR spectra of compound **2**

(a) normal spectrum, (b) and (c) 1D NOESY spectra with selective excitation of the H-5 and H-6''

参考文献:

- [1] Bradley N, Shelley A, Benjamin F, *et al.* Racemic and chiral lactams as potent, selective and functionally active CCR4 antagonists[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14 (22): 5 537-5 542.
- [2] Li li(黎莉), Chen Shun-le(陈顺乐), Sheng Na(沈南), *et al.* Abnormal Th Cell differentiation associated gene expression in systemic lupus erythematosus patients(系统性红斑狼疮初发患者 Th 细胞异常分化相关分子基因表达研究)[J]. *Chinese J Rheumatol (中华风湿病学杂志)*, 2003, 7 (3): 133-138.
- [3] Sadatoshi M, Taro O, Keitaro O, *et al.* Expression of CC chemokine receptor 4 (CCR4) mRNA in canine atopic skin lesion[J]. *Vet Immunol Immunop*, 2002, 90(3-4) : 145-154.
- [4] Wagenaar M M, Williamson R T, Ho D M, *et al.* Structure and absolute stereochemistry of 21-hydroxyoligomycin A [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(3): 367-371.
- [5] Holsworth D D, Jalaie M, Belliotti T, *et al.* Discovery of 6-ethyl-2,4-diaminopyrimidine-based small molecule rennin inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(13): 3 575-3 580.
- [6] Liu Li-jun(刘力军), Zhong Bo-hua(仲伯华), Miao Zhen-chun(缪振春). A NMR study of thymopoietin(胸腺五肽的 NMR 研究)[J]. *Chinese J Magn Reson(波谱学杂志)*, 2005, 22(2): 201-207.

Stereochemistry of a Chiral γ -Lactams

SUN Wei¹, MIAO Zhen-chun², XIAO Jun-hai², LI Song^{2*}, YANG Xiao-hong^{1*}

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Jilin University, Changchun 130021, China;

2. Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Science, Beijing 100850, China)

Abstract: A known chiral center was introduced to the key intermediate of 7a-(2, 4-Di-chloro-phenyl)-3-phenyl-2, 3, 4, 6, 7, 7a-hexahydro-5*H*-pyrrolo [2, 1-b]oxazole-5-one. The stereochemistry of the intermediate and product compounds was studied by 2D ¹H-¹H COSY spectroscopy and 1D NOESY spectroscopy.

Key words: NMR, stereochemistry, 2D ¹H-¹H COSY spectroscopy, 1D NOESY spectroscopy, chiral compound

* Corresponding author: Li Song, Tel:010-66931250, E-mail:lis@nic.bmi.ac.cn; Yang Xiao-hong, Tel:0431-85619660, E-mail:xiaohongyang88@126.com.