

· 论著 ·

天然产物文殊兰新碱的全合成研究

陈浩^{1,2}, 叶粟², 刘江云¹, 张卫东^{1,2}, 孙青夔² (1. 苏州大学药学院, 江苏 苏州 215123; 2. 第二军医大学药学院, 上海 200433)

[摘要] 目的 开展文殊兰新碱的全合成工作。方法 以3,4-亚甲二氧基苯乙胺和2,5-二甲氧基苯乙酸为起始原料, 经缩合、环合、还原和氧化等反应。结果与结论 完成了文殊兰新碱的全合成, 确定了其最佳合成路线, 总收率为73%。

[关键词] 生物碱; 文殊兰新碱; 全合成

[中图分类号] R93 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2015)04-0331-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.04.011

Total synthesis of the natural product of crinumaquine

CHEN Hao^{1,2}, YE Ji², LIU Jiangyun¹, ZHANG Weidong^{1,2}, SUN Qingyan² (1. School of Pharmacy, Soochow University, Suzhou 215123, China; 2. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To complete the synthesis of the natural product of crinumaquine. **Methods** 3,4-methylenedioxyphenethylamine and 2,5-dimethoxyphenylacetic were taken as starting material, and chemical reactions of condensation, cyclization, reduction, oxidation and other reactions were conducted. **Results and Conclusion** The optimum synthetic route was determined under which the final yield rate was 73%.

[Key words] alkaloid; crinumaquine; total synthesis

1 前言

2008年,张卫东研究小组^[1]从文殊兰属文殊兰干燥鳞茎中首次分离出文殊兰新碱(crinumaquine)(1),并对其进行了活性研究^[2],体外细胞毒实验结果表明:文殊兰新碱可明显抑制人肺癌细胞(A549)^[3]、人肠癌细胞(LOVO)^[4]和人T细胞白血病细胞(6T-CEM)^[5]的活性;抗血小板聚集实验表明:文殊兰新碱可明显抑制二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集作用。最早的一篇文章^[6](1998年)主要报道文殊兰新碱在染料方面的应用;2012年,王先友等^[7]报道了文殊兰新碱及其衍生物富马酸盐在制备治疗癌症药物中的应用。本研究通过缩合、环合、还原以及选择性芳构化等反应实现了文殊兰新碱的首次全合成,并对其合成路线进行了优化,总收率达73%,合成路线如图1所示。

2 材料与方法

2.1 仪器和试剂 Bruker DRX-500型核磁共振仪(TMS为内标,德国布鲁克公司);Varian MAT-212质谱仪(美国瓦里安公司);BrukerDahonics APEX II高分辨质谱仪;Nicolet FT-IR 5DX红外光谱仪;薄层层析(TLC)及柱层析所用硅胶均为中国青岛海洋化工集团公司生产。所用无水溶剂均在百灵威购买,原料3,4-亚甲二氧基苯乙胺、2,5-二甲氧基苯乙酸等购自毕得医药科技有限公司;其他试剂(分析纯)均为市售品。

2.2 化合物4的合成 方法A:称取化合物2(0.59 g, 3.0 mmol)和化合物3(0.5 g, 3.0 mmol)置于50 ml茄形瓶中,溶于10 ml无水二氯甲烷,室温下分别加入三乙胺(0.92 g, 9.0 mmol)、1-羟基苯并三唑(0.41 g, 3.0 mmol)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.7 g, 3.6 mmol),室温搅拌过夜,TLC检测反应完成,加水淬灭,用乙酸乙酯萃取,有机层用饱和水洗,无水硫酸钠干燥,浓缩,重结晶得到无色固体1.0 g,产率97%。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 6.79~6.75 (m, 3H), 6.65 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.53 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.46 (dd, J=7.9, 1.6 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.81

[基金项目] 国家自然科学基金(81230090);上海市重点学科建设项目(B906)

[作者简介] 陈浩, 硕士研究生. Tel: 15221825315, E-mail: Hchen_2012@163.com

[通讯作者] 孙青夔, 副教授. 研究方向: 天然产物全合成及其结构修饰. Tel: 13917949127

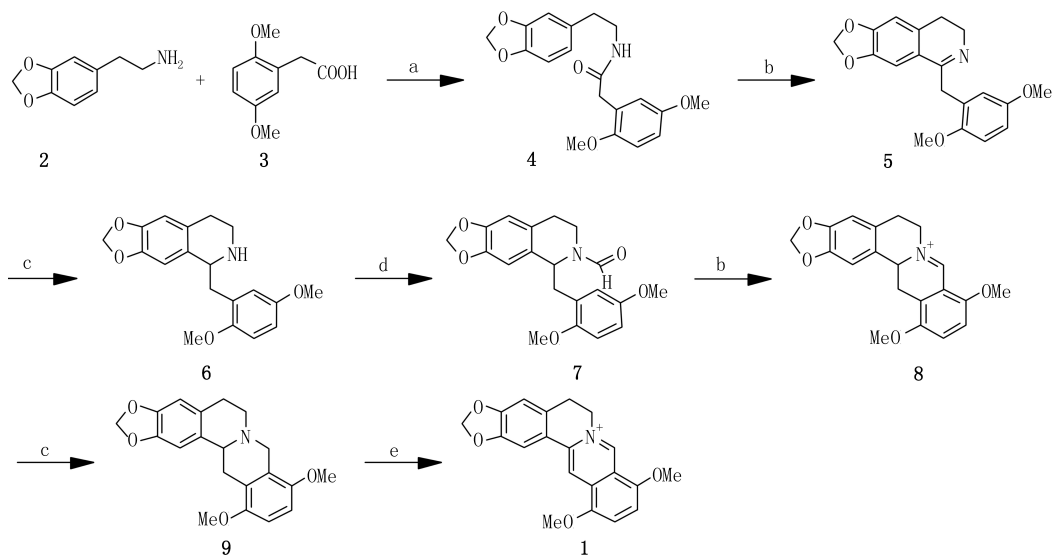


图1 文殊兰新碱的合成路线

反应试剂和条件: a): 1-(3-(2-氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐、1-羟基苯并三唑、三乙胺、二氯甲烷, 室温, 过夜; b): 三氯氧磷、甲苯, 80 °C, 4 h; c): 硼氢化钠、甲醇, 室温, 1 h; d): 甲乙酸酐, 室温, 过夜; e): 碘、醋酸钾、乙醇-水(1:1), 室温, 2 h

(d, $J=16.6$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.38 (dd, $J=12.8, 6.5$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J=6.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 153.7, 151.1, 147.6, 146.0, 132.7, 124.6, 121.5, 116.8, 113.2, 111.7, 109.0, 108.2, 100.8, 55.8, 55.6, 40.6, 38.9, 35.2; 计算 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{Na}$ 分子量为 366.1317, 高分辨质谱实测为 366.1323。

方法 B: 精密称取化合物 2 (0.59 g, 3.0 mmol), 置于 50 ml 茄形瓶中, 溶于 10 ml 无水 N,N -二甲基甲酰胺后, 分批加入 N,N -羰基二咪唑 (0.74 g, 4.5 mmol), 室温搅拌; 48 h 后, 滴加化合物 3 (0.5 g, 3.0 mmol), 室温搅拌 24 h, TLC 检测反应完成, 加水淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 重结晶得到无色固体 0.99 g, 产率 95%。

2.3 化合物 6 的合成 精密称取化合物 4 (4.0 g, 11.7 mmol) 溶于 100 ml 甲苯中, 滴加三氯氧磷 (POCl_3 , 30 ml), 在 80 °C 下搅拌 2 h, 减压蒸除溶剂, 得到的残留物加水 (20 ml) 并用 10% 氢氧化钠中和至中性, 最后用二氯甲烷萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到化合物 5 的粗品, 直接投下一步反应。

化合物 5 的粗品溶于甲醇 (50 ml), 分批加入硼氢化钠 (1.1 g, 29.2 mmol), 室温搅拌 1 h, TLC 监测反应结束后蒸除甲醇, 用二氯甲烷萃取, 有机层分别用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗品, 柱层析 (二氯甲烷: 甲醇=19:1) 得到白色固体

3.5 g, 产率 92%。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 6.82 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.79~6.74 (m, 3H), 6.56 (s, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.15 (dd, $J=10.2, 3.2$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.24~3.18 (m, 2H), 2.91~2.86 (m, 1H), 2.77 (dd, $J=13.4, 10.2$ Hz, 1H), 2.72 (t, $J=5.9$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 153.4, 152.0, 145.7, 145.6, 132.4, 129.0, 128.2, 117.5, 111.6, 111.3, 108.7, 106.6, 100.5, 55.9, 55.7, 55.7, 39.9, 37.8, 30.0; 计算 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$ 分子量为 350.1368, 高分子质谱实测为 350.1364。

2.4 化合物 9 的合成 称取化合物 6 (120 mg) 溶于甲乙酸酐 (20 ml), 室温搅拌过夜, 减压蒸除反应体系中甲乙酸酐, 残留物中加水 (10 ml) 并用二氯甲烷 (10 ml \times 3) 萃取, 有机层用 10% 氢氧化钠溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到化合物 7 的粗品, 直接进行下一步反应。

将三氯氧磷 (0.5 ml) 滴加到化合物 7 粗品的甲苯溶液 (5 ml), 反应体系加热回流搅拌 3 h, 蒸除甲苯和三氯氧磷, 减压蒸除溶剂后得到的残留物加水 (10 ml) 并用 10% 氢氧化钠中和至中性, 最后用二氯甲烷萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到化合物 8 的粗品, 直接进行下一步反应。

化合物 8 的粗品溶于甲醇 (10 ml), 室温搅拌, 分批加入硼氢化钠 (400 mg, 10.6 mmol), 室温继续搅拌 2 h, 浓缩得到油状残留物, 溶于二氯甲烷

(10 ml),分别用水和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩得粗品,柱层析(二氯甲烷:甲醇=19:1)得淡黄色固体 105 mg,产率 84%。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.82 (s, 1H), 6.68~6.62 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.17 (d, *J*=15.8 Hz, 1H), 3.79 (d, *J*=2.8 Hz, 6H), 3.50 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 3.43 (d, *J*=15.8 Hz, 1H), 3.35 (dt, *J*=9.7, 4.8 Hz, 1H), 3.23~3.04 (m, 2H), 2.71~2.51 (m, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 151.3, 149.9, 146.1, 145.8, 131.2, 127.7, 124.9, 124.7, 108.3, 107.4, 107.1, 105.8, 100.7, 59.0, 55.7, 55.6, 53.7, 51.4, 31.7, 29.6; 计算 C₂₀H₂₁NO₄Na 分子量为 362.1368, 高分子质谱实测为 362.1371。

2.5 化合物 1 的合成 称取化合物 9 (0.339 g, 1.0 mmol), 悬浮于 10 ml 无水乙醇中, 加入乙酸钾 (0.5 g, 5.1 mmol), 室温下滴加碘 (0.24 g, 1.8 mmol) 的无水乙醇 (15 ml) 溶液, 反应体系加热回流。2 h 后, 冷却至室温, 过滤, 得黄色滤饼, 分别用水和无水乙醇洗涤, 烘干得黄色粉末 0.33 g, 产率 98%。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.64 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.61 (d, *J*=83.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.04~6.75 (m, 2H), 6.10 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.31 (s, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 153.2, 152.5, 149.9, 149.0, 148.2, 146.3, 132.8, 126.1, 124.6, 116.6, 115.9, 110.2, 109.9, 109.5, 106.8, 103.7, 58.1, 57.8, 57.1, 29.1。与文献[1]报道的数据基本一致。

3 结果和讨论

对于中间体 4 的合成, 我们选用了两种常用合成酰胺的方法 A 和 B, 两种方法控制原料 2 和 3 摩尔比为 1:1, 均可以得到单一产物, 最终都以较高收率 (97% 和 95%) 得到了中间体 4; 但方法 B 中所用溶剂 N,N-二甲基甲酰胺要用大量水才能除去, 除此之外, 两种方法并无明显优劣。最后都通过重结晶的方法得到了产物, 并经 NMR 和 HRMS 确认。

中间体 4 通过三氯氧磷作用, 脱水并环合, 生成中间体 5, 进而通过还原碳氮双键, 生成异喹啉生物碱 6; 中间体 6 通过甲乙酸酐作用生成 N-甲酰基衍生物 7^[8], 再通过三氯氧磷环合、硼氢化钠/甲醇还原, 以 84% 的收率得到喹啉生物碱, 即中间体 9。合成中间体 5 和 9 过程中, 三氯氧磷直接作溶剂并发

挥脱水剂的作用, 需注意的是, 三氯氧磷遇空气中水蒸气会生成氯化氢 (HCl) 气体, 并产生大量白烟 (主要是 P₂O₅), 使用过程要做好防护工作。此外, 合成中间体 9 的过程中用到的甲乙酸酐不易保存, 最好现制现用。

中间体 9 通过经典的碘氧化条件^[9], 选择性芳构化, 以 98% 的收率得到四氢喹啉类生物碱, 即文殊兰新碱 1, 并与文献[9]对照 NMR 和 HRMS 图谱。

综上所述, 本研究以 3,4-亚甲二氧基苯乙胺和 2,5-二甲氧基苯乙酸为起始原料, 经缩合、环合、还原和氧化等反应, 首次完成了文殊兰新碱的全合成工作, 总收率为 73%, 且反应条件易于控制, 试剂经济易得, 是一条高效的合成路线。在合成过程中, 化合物的结构均通过¹H NMR 和 MS 等技术加以确证。化合物 1 的¹H NMR、¹³C NMR、HRMS 数据与文献[1]的报道一致。

【参考文献】

- [1] 孙倩. 文殊兰化学成分及生物活性研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2008.
- [2] 张卫东, 沈云亨, 苏娟, 等. 两个生物碱类化合物在制备抗肿瘤药物中的应用[P]. 中国, 200810034538.9, 2008-08-20.
- [3] Chang Y, Yang ST, Liu JH, et al. *In vitro* toxicity evaluation of graphene oxide on A549 cells[J]. *Toxicol Lett*, 2011, 200(3): 201-210.
- [4] Pan J, Fauzee NJS, Wang Y, et al. Effect of silencing PARG in human colon carcinoma LOVO cells on the ability of HUVEC migration and proliferation[J]. *Cancer Gene Ther*, 2013, 20(12): 701-702.
- [5] Dong J, Zhang Z, Guo L, et al. The effect of traffic-related fine particles on apoptosis of 6T-CEM cells[J]. *J Toxicol*, 2011, 4: 4.
- [6] Wakida T, Cho S, Choi S, et al. Effect of low temperature plasma treatment on color of wool and nylon 6 fabrics dyed with natural dyes[J]. *Text Res J*, 1998, 68(11): 848-853.
- [7] 王先友, 金赢瀛, 等. 文殊兰新碱衍生物的盐[P]. 中国, 201210046266, 2013-09-12.
- [8] Hanaoka M, Kobayashi N, Shimada K, et al. Chemical transformation of protoberberines. Part 10. A novel synthesis of sanguilutine and dihydrosanguilutine, fully aromatized 2,3,7,8,10-pentaoxygenated benzo[C]phenanthridine alkaloids[J]. *J Chem Soc, Perkin Trans 1*, 1987: 677-681.
- [9] Suau R, Silva MV, Valpuesta M. A novel oxidation stage in the chemistry of protoberberine alkaloids. Synthesis of 7,8-dehydroberberines[J]. *Tetrahedron*, 1991, 47(30): 5841-5846.

[收稿日期] 2014-05-30 [修回日期] 2014-09-09

[本文编辑] 李睿旻