单萜吲哚生物碱 Uleine 及其衍生物的合成进展

王学军^{a,b} 刘建利^{*,a} 黄新炜^a 王翠玲^a^(a) 西部资源生物与现代生物技术省部共建教育部重点实验室 西北大学生命科学院 西安 710069^(b) 甘肃中医学院化学教研室 兰州 730000

摘要 生物碱 uleine 及其衍生物从结构上看属于单萜吲哚生物碱, 它们共同的结构特征是吲哚核与碱性氮原子之间只有一个碳相隔, 而不像其它单萜吲哚生物碱有两个碳原子。由于其结构特异, 天然含量少, 因而其合成工作一直吸引着化学工作者。总结 uleine 生物碱及其衍生物的合成方法, 根据构建环的种类不同, 把合成方法分为五类。大部分方法都是以吲哚和吡啶衍生物为起始原料进行四环的合成, 有几条合成路线简短易行。

关键词 uleine; 衍生物; 合成; 综述

Progress in the Synthesis of Indole Alkaloid Uleine and Its Derivatives

Wang, Xuejun^{a,b} Liu, Jianli^{*,a} Huang, Xinwei^a Wang, Cuiling^a^(a) Key Laboratory of Resource Biology and Biotechnology in Western China, Ministry of Education, School of Life Science, Northwest University, Xi'an 710069^(b) Department of Chemistry, Gansu College of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000

Abstract Uleine and its derivatives belong to the monoterpenoid indole alkaloids based on their structures. The characteristic of their structures is only one carbon atom which separates the indole nucleus and the basic nitrogen atom, as opposed to the normal two-carbon bridge of tryptamine and most monoterpenoid indole alkaloids. Their natural contents are extremely low, and their synthetic work has attracted generations of chemists. The synthetic methods of uleine and its derivatives are reviewed according to the types of structure building methodology. The indole and pyridine derivatives were used as the starting material in most tetracyclic synthesis. Several simple and convenient routes are succeeded.

Keywords uleine; derivative; synthesis; review

单萜吲哚生物碱是生物碱中的一大类, 由于具有很强的生物活性而引起化学、药学、医学、生物学等众多领域科学工作者的极大关注。代表性的化合物有具有降压作用的利血平、钩藤碱、异钩藤碱、育亨宾和具有抗

肿瘤活性的长春碱、长春新碱、喜树碱等。这些生物碱共同的生物合成途径是由色胺和裂环马钱素(secologanin)缩合生成异胡豆苷(strictosidine), 然后在不同植物中沿着各自的路径转变成各种各样的衍生物(Scheme 1)^[1]。

Scheme 1

* E-mail: jlliu@nwnu.edu.cn

Received August 21, 2011; revised October 9, 2011; accepted October 25, 2011.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 20872118, 30070905), the Doctoral Fund of Ministry of Education of China (No. 20070697012), the Major Science and Technology Projects of Shaanxi Province (No. 2008ZDKG-67) and the Foundation of State Key Laboratory of Shaanxi Province (Nos. 2010JS097, 08jk477).

国家自然科学基金(Nos. 20872118, 30070905)、教育部博士点基金(No. 20070697012)、陕西省重大科技专项(No. 2008ZDKG-67)和陕西省重点实验室基金(Nos. 2010JS097, 08jk477)资助项目。

1957 年 Hunziler 等^[2]首次从白坚木(*Aspidosperma ulei* Mg)中分离得到了 uleine, 其正确结构被 Buchi 等^[3]所确定. 后来陆续发现了其它三个成员 epiuleine, dasycarpidone, epidasycarpidone 及其衍生物^[4-6]. 从结构上看, uleine 属于单萜吡啶生物碱, 并且有众多的单萜吡啶生物碱与它共存于相同的植物中. 结构类似的有 epiuleine, dasycarpidone, epidasycarpidone, apparicine, vallesamine 等. 它们共同的结构特征是吡啶核与碱性氮原子之间只有一个碳相隔, 而不像其它单萜吡啶生物碱有两个碳原子. 可能的生源关系是 **A** 经过重排成 **B**, **B** 中的 C-6 连到 N-4 上, 同时亚甲基碳离去生成 apparicine, 再氧化失去亚甲基即成 ervaticine^[7], 与此双键顺反异构的化合物是 conolidine^[8]. 另一种方式是 C-7 连到 C-21, 同时失去 C-6 和 N-4 上的亚甲基碳生成 uleine 和 epiuleine (Scheme 2). 用氘标记实验证明 apparicine 源自色氨酸, 但并未得到 uleine 也源自色氨酸的证据. 这说明它的生源关系有可能经由其它途径. 生源关系的不确定以及其结构的特异性吸引着化学家对其进行合成研究, 希望能够通过合成方法对其生源关系的理解有所帮助, 同时也丰富此类结构的合成策略. 从 1959 年结构鉴定至今, 有很多出色的合成工作被报道. 我们按照成环方式的不同对其合成方法进行综述, 同时也述及具有相同结构特征的几个生物碱. 希望通过展示此类复杂化合物的合成策略及巧妙的构思以促进生物碱及其合成研究的进步.

1 D 环的构建

Patir 等^[9,10]以化合物 **2** 为起始原料在四氢呋喃中与氢化钠及草酸二乙酯反应得到化合物 **3**. **3** 与三乙胺和甲磺酰氯反应, 然后在醋酸中用锌粉还原得到酮酯 **4**. **4** 在氯仿中与乙二硫醇回流反应得酮缩乙二硫醇 **5**, 接着用 DDQ (2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌)氧化得到反式 **6** 和

顺式 **7** 的混合物. **6** 和 **7** 可用色谱进行分离纯化.

6 在室温条件下水解得到酸 **8**. **8** 在氯仿中与三乙胺和氯甲酸乙酯反应得到不对称酸酐, 然后与 40% 的甲胺反应得到关键中间体酰胺 **9**. **9** 用 $\text{Me}_2\text{S} \cdot \text{BH}_3$ 还原再用三氟乙酸酸化关环构建 D 环得到化合物 **10**. 将 **10** 用 DDQ 处理得到 uleine 的四元环骨架 **11**. **11** 用 $(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2\text{IPh}$ 处理脱去保护基, 再和甲基锂作用得到醇 **13**. 接着用三氟乙酸脱水, 氢化锂铝还原得到目标产物(±)-uleine (**1c**) (Scheme 3). 最近, 改进的方法是把 **9** 中的羰基用吡啶硼烷还原, 接着用 DDQ 关环生成 **11**. 他们还从化合物 **2** 开始, 经过 Scheme 3 的四步反应得到化合物 **7**, **7** 再用相类似的方法合成了 **1c**^[10]. 该方法的关键是 **9** 到 **10** 的还原关环反应. 总共经历了 11 步反应, 过程冗长且原料 **2** 不易得到.

2 C, D 环的构建

Dolby 等^[11]以 α -溴丁酰氯和 *N*-甲基氮丙啶反应得到酰胺 **15**. **15** 和丙二酸二甲酯缩合生成 *N*-甲基-3-乙基-4,4-二甲氧羰基-2-哌啶酮(**16**). **16** 用氰化钠脱去一个甲酯基得到 *N*-甲基-3-乙基-4-甲氧羰基-2-哌啶酮(**17**). **17** 和吡啶发生 Vilsmeier 缩合得到酯 **18** 的立体异构体的混合物. **18** 不经分离直接水解再用聚磷酸环化得到 **1b** 和少量的 **1a**. 将 **1a** 和 **1b** 重结晶分离纯化, **1b** 的产率为 47%, 再将 **1b** 用甲基锂处理得醇 **20**, 再用氧化铝脱水得到 **1d** (Scheme 4). 该合成路线原料易得, 但缺点是产率低且酯 **18** 的分离纯化困难.

Buchi 等^[12]从 1-氨基-3-己酮出发, 首先与 3-甲酰基吡啶缩合构建三环哌啶酮 **22**, 将 **22** 用甲乙酐甲酰化得到甲酰胺 **23**. **23** 和乙炔钾缩合得醇 **24**. **24** 的光谱显示有三种构型 **24a**, **24b** 和 **24c**. **24** 在含有醋酸汞的醋酸中水解生成酮酯 **25**, 再热分解脱去乙酰氧基生成不饱和酮 **26**. **26** 有四种立体构型. 将 **26a**, **26b** 催化加氢再用三氟

Scheme 2

Scheme 3

Scheme 4

化硼乙醚络合物关环构建了四元环 **28**。**28**用氢化锂铝还原实现了 *uleine* 立体选择性合成(Scheme 5)。**24c** 经过类

似的反应得到 *epiuleine*。该合成路线中牵扯到多种立体异构体, 在分离及表征方面作了细致的工作。

Scheme 5

3 C 环的构建

C 环构建是利用吲哚和吡啶衍生物缩合然后关环的方式来合成的. Harris 等^[13]以化合物 **29** 为原料, 经氧化、三氟醋酸酐和氰化钾处理得到 2-氰基- Δ^3 -哌啶 **31**. **31** 和吲哚缩合并水解得到酮 **32**, 接着与乙基溴化镁共轭加成生成酮 **33**, 然后 **33** 再用 TsOH 处理关环得到 **1d** (Scheme 6), 产率为 56%. 该合成路线较短, 通过五步反应得到了目标产物, 但缺点是原料 **29** 不易得到.

Bosch 等^[14,15]以吡啶盐 **34** 为原料, 通过和氰化钠反应得到 2-氰基- Δ^3 -哌啶 **35**, **35** 和吲哚溴化镁共轭加成得到 **36**. **36** 以 THF 为溶剂与有机铜试剂发生共轭加成生成 **37a** 和 **37b** 的混合物, 不经分离在氮气保护下用 PPA (聚磷酸) 关环得到 isodasycarpidone 和 epiisodasycarpidone, 产率分别为 17% 和 18% (Scheme 7). 他们还以各种取代吡啶盐 **38** 为原料, 通过相同的方法合成 **40**, 氢化后得到 **41a**, **41b**, **41c**, 然后用 PPA 关环合成了 **1a** 的

Scheme 6

两种衍生物 20-deethylasycarpidone 和 20-deethyl-4-demethyl-dasycarpidone (Scheme 8). David^[16]和 Natsume^[17]也报道了以 2-氰基- Δ^3 -哌啶和吲哚缩合再关环的方式构建 uleine 生物碱的四元环结构, 关环反应的产率都在 30%左右. 该合成路线的优点是步骤少, 原料易得, 缺点是关环反应产率低, 但仍然有优化的空间.

Scheme 7

Scheme 8

Jackson 等^[18]从苯胺 43 开始, 在磷酸中加热形成吲哚 44, 再用碘甲烷季铵化并用硼氢化钠还原得到四氢吡啶 45, 经二氧化锰氧化得酮 46. 46 在二甲亚砆中用钠处理构建 C 环生成了化合物 47, 用醋酸处理生成 1a 和 1b (Scheme 9), 产率分别为 5%和 25%. 他们还用苯胺 43 的衍生物合成了 1c 和 1d, 但产率都很低.

Scheme 9

Bennasar 等^[19]利用自由基中间体关环的方式来构建 C 环. 以 2-氰基四氢吡啶(**48**)为原料, 在酸性介质中和吲哚反应, 得到化合物 **49**, 吲哚上的 N 用 Boc 保护后, 用 LDA 和 CO₂ 处理, 在吲哚的 2 位上引入羧基得到化合物 **51**. **51** 在碱性条件下去保护基, 然后再和三乙胺、三丁基磷和苯硒基氯反应得到合成的关键产物 **53**. **53** 用 (*n*-Bu)₃SnH 处理关环构建 C 环, 先生成自由基中间体 **C**, 后产生 isodasycarpidone (Scheme 10). 用同样的方法以吲哚-3-甲醛 **54** 为原料经过四步反应得到化合物 **59**, 然后关环通过自由基 **D** 得到 **1a** 和 **1b** (Scheme 11), **1b** 的产率为 **1a** 的 2.2 倍.

Amat 等^[20,21]以手性苯乙胺醇和 4-甲酰基己酸甲酯为原料关环、脱水制得内酰胺 **62**, **62** 接着与 2-(2-吲哚基)-1,3-二硫噻烷在丁基锂盐存在下反应得到 2-哌啶酮 **64a** 和 **64b** 的混合物. 色谱分离后 **64a** 的产率为 72%. **64a** 在液氨中用金属钠还原脱硫和苄基 C—N 键的解离生成中间体 6-羟基内酰胺, 不经分离直接用四氯化钛关

环得到四环化合物 **65** 和少量的 **66**. 色谱分离后 **65** 然后用硼烷还原羰基接着与氯甲酸苄酯反应得到氨基甲酸酯 **67**. **67** 用文献[26]方法处理后生成 **1a** 和 **1c** (Scheme 12). Forns 等^[22,23]也用 1,3-二硫噻烷的二锂盐和内酰胺加成然后再关环的方法构建了 uleine 生物碱的四环骨架 (Scheme 13).

Edward 等^[24]以 4-甲氧基吡啶和吲哚溴化镁加成得化合物 **76**, 保护吲哚氮后用 *L*-selectride® 处理得 **78**, 接着和正丁基乙烯基醚反应生成 **79**. **79** 氢化去保护并和甲醛进行还原胺化反应生成 **80**. **80** 去保护基并和乙基溴化镁反应得 **82**^[13], **82** 用 TsOH 关环构建 C 环生成目标产物 **1d** (Scheme 14). 跟 Edward 的方法相同, Kametani 等^[25]也报道了以吲哚溴化镁和异烟酸的各种衍生物为原料, 通过五步反应最后再用聚磷酸关环的方法合成了 **1a**~**1d**. 该合成路线巧妙的利用了格氏反应, 方法新颖, 原料易得, 但步骤亦较长, 产率较低.

Scheme 10

Scheme 11

Scheme 12

Scheme 13

Scheme 14

4 B, C 环的构建

Gràcia 等^[26]以 1-苄基-3-乙基-4-哌啶酮为原料, 经过三步反应得到 2-氰基四氢吡啶 **85**, 接着在甲醇水溶液中用氯化氢处理关环构建 C 环 **86**. 然后利用 Fischer-吡啶合成法得到 **87**, 氢解去苄基再用苄氧羰基保护氮得到氨基甲酸酯 **67**. 用二氧化硒氧化得到 **88**, 然后氢解脱去苄氧羰基再甲基化生成 **1a**. **1a** 用甲基锂处理接着用中性三氧化二铝脱水得到 **1c** (Scheme 15). 该路线设计新颖、原料易得、合成步骤也较短, 是较为理想的合成

路线之一.

5 B, C 和 D 环的构建

Saito 等^[27]用降樟脑 **89** 为起始原料, 通过 11 步化学反应得到 **99**^[28,29], 合成路线见 Scheme 16. 为了构建吡啶环, **99** 和 2-IC₆H₄NHCO₂Et 缩合生成 **100**, 接着用乙醇钠处理关环构建 B 环得到吡啶骨架 **101**. 再用 TFA 关环得到四元环骨架 **87**. 由于 **87** 不稳定, 运用文献^[26]的处理办法最终转变为 **1a** 和 **1c**. 该方法虽然同时构建了 B, C, D 环, 原料也便宜易得, 但反应过程冗长且副产物多.

Scheme 15

Scheme 16

6 Apparicine 的合成

Apparicine 是 1965 年从粗毛果白坚木分离得到的^[30,31], 具有强壮剂和抗脊髓炎病毒活性^[32]. 该化合物的合成工作一直未开展, 直到 2006 年报道了其仿生合成^[33]. 用其生物合成前体 Pericine 经过三步转化得到 (Scheme 17). 随后 Bennisar 等^[34~36]报道了以分子内自由基环化或烯烃复分解为关键步骤合成重要中间体 **111**, 然后经分子内 Heck 反应得到产物的全合成路线 (Scheme 18). Kettle 等^[37]对全合成进行了系统地研究, 多种途径都可以得到目标产物, Scheme 19 是其中的一种.

7 Conolidine 的合成

Conolidine 是 2004 年从白坚木中分离得到^[8], 含量

仅为 0.00014%. 与该化合物共存的生物碱具有吗啡样止痛效果. 经过化学合成 (Scheme 20)、活性测试、动物实验及机理研究, 表明该化合物属于非吗啡止痛剂^[38]. 能够缓解化学引起的急性、持久性疼痛. 止痛效果与吗啡相当 (ED_{50} : 吗啡 4.6 mg/kg, Conolidine 5.6 mg/kg). 此结果一经发表, 立即在 Nature 的新闻、评论、及亮点分别发表了三篇评述. 分别是止痛: 花的能力 (Analgesia: Flower power)^[39]、药物化学: 疼痛治疗的新先导 (Medicinal chemistry: New lead for pain treatment)^[40]和无副作用的缓解疼痛化合物 (Compound offers pain relief without the complications)^[41].

8 Vallesamine 的仿生合成

Vallesamine 在生源关系上非常重要, 它是由吲哚

Scheme 17

Scheme 18

Scheme 19

Scheme 20

环与 N_b 从两个碳连接转变为一个碳连接的关键化合物^[42], 有关合成仅见仿生转化的报道(Scheme 21)^[43].

9 展望

吲哚生物碱因其结构的多样性和强烈的生物活性

Scheme 21

一直是天然产物化学家、合成化学家、药物化学家研究的热点。生物碱 **uleine** 自发现以来因其结构特异,吸引了合成化学家的关注,已有 20 篇合成报道。从上述不难看出五种成环策略中,从构建 C 环处着手来合成 **uleine** 生物碱的四元环骨架文献报道最多且多数路线具有新颖、简短易行的特点,但产率不高,还有很大的优化组合空间,相信还会有更优异的合成路线出现,以便为后续此类化合物活性研究打好基础。更重要的是,由于此类生物碱与 **Condyllocarpine**, **Tubotaiwine**, **Lagunamine** 等在结构上有一定的相似性,有些合成设计可能对于它们合成路线的简化有促进作用^[44~46],有可能会设计出更简捷并具有应用前景的合成路线。

虽然生物碱具有生物活性强的特点,但由于单萜吲哚生物碱种类繁多,很多含量很小,因此大部分并未进行活性评价就落入冷宫。对这些冷僻生物碱的合成研究不仅具有合成方法学上的意义,也很有可能发现好的用途。**Conolidine** 的合成与活性评价就是非常好的例证。虽然该化合物发现于 2004 年,但与它仅为双键顺反异构的 **Ervaticine** 1985 年就被发现^[47],20 多年来没有任何有关活性与合成的研究。在 **Conolidine** 的合成过程中也同时得到了 **Ervaticine**,并且证明两者具有同等的效果。可以预见对这两个化合物的研究必将引起广泛的关注。

致谢 感谢兰州大学化学化工学院田瑄教授,甘肃中医学院赵磊教授对论文提出了宝贵的修改意见。

References

- [1] Liu, J.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2003**, 23, 784 (in Chinese). (刘建利, 有机化学, **2003**, 23, 784.)
- [2] Hunziler, J.; Hirt, F.; Schmutz, R. *Helv. Chim. Acta* **1957**, 40, 1189.
- [3] Buchi, G.; Warnhoff, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4433.
- [4] Gaskel, A. J.; Joule, J. A. *Chem. Ind. (London)* **1967**, 1089.
- [5] Shamma, M.; Weiss, J. A.; Shine, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 2489.
- [6] Joule, J. A.; Ohashi, M.; Gilbert, B. *Tetrahedron* **1965**, 91, 1717.
- [7] Atta-ur-Rahman; Muzaffar, A. *Heterocycles* **1985**, 23, 2975.
- [8] Kam, T.-S.; Pang, H.-S.; Choo, Y.-M.; Komiyama, K. *Chem. Biodiversity* **2004**, 1, 646.
- [9] Patir, S.; Uludag, N. *Tetrahedron* **2009**, 65, 115.
- [10] Uludag, N.; Hökele, T.; Patir, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, 43, 585.
- [11] Dolby, L. J.; Biere, H. J. *Org. Chem.* **1970**, 36(11), 3843.
- [12] Buchi, G.; Gould, S. J.; Naf, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2492.
- [13] Harris, M.; Besselièvre, R.; Grierson, D. S.; Husson, H. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 331.
- [14] Bosch, J.; Rubiralta, M.; Domingo, A. J. *Org. Chem.* **1985**, 50, 1516.
- [15] Feliz, M.; Bosch, J.; Mauleb, D. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2435.
- [16] Grierson, D. S.; Harris, M.; Husson, H. P. *Tetrahedron* **1983**, 39, 3683.
- [17] Natsume, M.; Kitagawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 839.
- [18] Jackson, A.; Wilson, N. D. V.; Gaskell, A. J.; Joule, J. A. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2738.
- [19] Bannasar, M.; Roca, T.; García-Díaz, D. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9033.
- [20] Amat, M.; Perez, M.; Llor, N.; Escolano, C. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8681.
- [21] Amat, M.; Perez, M.; Llor, N.; Escolano, C. *Chem. Commun.* **2004**, 1602.
- [22] Forn, P.; Diez, A.; Rubiralta, M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 3563.
- [23] Micouin, L.; Diez, A.; Castells, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1693.
- [24] Edward, S.; Tasber, E. S.; Garbaccio, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 9185.
- [25] Kametani, T.; Suzuki, T. *J. Org. Chem.* **1971**, 36(9), 1291.
- [26] Gracia, J.; Casamitjana, N.; Bonjoch, J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3939.
- [27] Saito, M.; Kawamura, M.; Hiroya, K. *Chem. Commun.* **1997**, 765.
- [28] Kawamura, M.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3369.
- [29] Saito, M.; Kawamura, M.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9003.
- [30] Gilbert, B.; Duarte, A. P.; Nakagawa, Y. *Tetrahedron* **1965**, 21, 1141.
- [31] Joule, J. A.; Monteiro, H.; Durham, L. J. *J. Chem. Soc.* **1965**, 4773.
- [32] Farnsworth, N. R.; Svoboda, G. H.; Blomster, R. N. *J. Pharm. Sci.* **1968**, 57, 2174.
- [33] Lim, K. H.; Low, Y. Y.; Kam, T.-S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 5037.
- [34] Bannasar, M. L.; Zulaica, E.; Sole, D. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8359.
- [35] Bannasar, M. L.; Zulaica, E.; Sole, D. *Tetrahedron* **2007**, 63, 861.
- [36] Bannasar, M. L.; Zulaica, E.; Sole, D. *Chem. Commun.* **2009**, 3372.
- [37] Kettle, J. G.; Roberts, D.; Joule, J. A. *Heterocycles* **2010**, 82, 349.
- [38] Tarselli, M. A.; Raehal, K.; Brasher, A. K. *Nat. Chem.* **2011**, 3, 449.
- [39] Flight M. H. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2011**, 10, 494.
- [40] Reisman, S. E. *Nature* **2011**, 473, 458.
- [41] Ball P. *Nat. News* **2011**, 313.
- [42] Walser, A.; Djerassi, C. *Helv. Chim. Acta* **1964**, 47, 2072.
- [43] Scott, A. I.; Yeh, C. L.; Greenslade, D. *Chem. Commun.* **1978**, 947.
- [44] Patir, S.; Ertürk, E. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 335.
- [45] Martin, C. L.; Nakamura, S.; Otte, R.; Overman, L. E. *Org. Lett.* **2011**, 13(1), 138.
- [46] Kuehne, M.; Wang, T.; Seraphin, D. *J. Org. Chem.* **1996**, 7873.
- [47] Rahman, A. u.; Mucaffar, A. *Heterocycles* **1985**, 23, 2975.

(Zhao, C.)