补骨脂酚的化学与生物学研究进展

黄莎华^{*,a,c} 黄梦媛^{b,c} 贾学顺^b 洪 然^c^(a) 上海应用技术学院 化学与环境工程学院 上海 201418)^(b) 上海大学化学系 上海 200444)^(c) 中国科学院上海有机化学研究所 天然产物有机合成化学重点实验室 上海 200032)

摘要 补骨脂是一种传统的中国及印度民间草药, 可用于治疗多种疾病. 补骨脂酚是从补骨脂中提取分离的一种重要单萜类化合物, 它具有广泛的药理活性, 是一个具有开发潜力的药物先导化合物. 开展新颖高效的补骨脂酚合成研究对进一步开发其药学用途具有重要理论意义和应用价值. 补骨脂酚全合成的关键在于其季碳中心的构建. 目前已有众多小组发展不同的策略来完成这项工作, 如醚类的 Claisen 重排反应; 乙烯基铜试剂对 α,β -不饱和羰基化合物的 1,4-加成反应; 环氧硅基醚的环氧重排反应; 分子内重氮磺酸盐对 C—H 的插入反应; 铜催化的 S_N2' 型烯丙位取代反应; α,β -不饱和酰胺的 α -烷基化反应以及烯丙基化反应. 介绍了近年来补骨脂酚的生理活性及其化学合成研究.

关键词 补骨脂酚; 生理活性; 全合成; 季碳; 综述

Chemistry and Biology of Bakuchiol

Huang, Shahua^{*,a,c} Huang, Mengyuan^{b,c} Jia, Xueshun^b Hong, Ran^c^(a) School of Chemical and Environmental Engineering, Shanghai Institute of Technology, Shanghai 201418)^(b) Department of Chemistry, Shanghai University, Shanghai 200444)^(c) CAS Key Laboratory of Synthetic Chemistry of Natural Substances, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

Abstract *Psoralea corylifolia* (Linn.) has been used to treat a variety of diseases in both Chinese and Indian folkloric medicine. The monoterpene, bakuchiol, was isolated from the seeds of *Psoralea corylifolia* Linn. With a broad range of biological activities bakuchiol is considered as a leading compound for drug development. It is highly desirable to devise an efficient approach to access bakuchiol for further investigating its biologically relevant pathways. The key element in the total synthesis of bakuchiol relies on construction of the quaternary carbon stereocenter. This goal had been accomplished through several innovative strategies, such as Claisen rearrangement of geranyl enol ether, 1,4-addition of vinylcuprate species with α,β -unsaturated carbonyl compound, rearrangement of epoxy silyl ether, intramolecular diazosulfonate carbene insertion into a tertiary C—H bond, Cu-catalyzed S_N2' -type allylic substitution, α -alkylation of α,β -unsaturated amide, allylmatalation, and allylboration. In this review, bioactivities and various synthetic routes of bakuchiol are discussed.

Keywords bakuchiol; bioactivity; total synthesis; quaternary carbon; review

豆科植物补骨脂(*Psoralea corylifolia* Linn.)广泛分布于印度、缅甸、斯里兰卡以及中国的河北、山西、甘肃、安徽、江西、河南、广东、广西、贵州等省区. 中药补骨脂为植物补骨脂的干燥成熟果实, 又名黑故子、胡故子、破故纸等, 始载于约公元 5 世纪的《雷公炮炙论》, 也是《中华人民共和国药典》收录的传统中药(图 1). 其味辛、苦, 性温, 归肾、脾经, 有温肾助阳、纳气

平喘、温脾止泻、消风祛斑之功效. 内服用于肾阳不足, 阳痿遗精, 遗尿尿频, 腰膝冷痛, 肾虚作喘, 五更泄泻等病症, 外用可治疗白癜风、斑秃等皮肤病^[1].

补骨脂的研究已有百年历史, 其中一类主要化学成分为萜酚类化合物^[2]. 在这些化合物中, 最早被分离鉴定的为单萜化合物补骨脂酚(**1**) (bakuchiol). 随后, 补骨脂酚衍生物 2,3-环氧补骨脂酚(**2**) (2,3-epoxybakuchiol)、

* E-mail: shahua@sit.edu.cn, Tel.: 86-021-60873250

Received August 14, 2014; revised September 9, 2014; published online September 12, 2014.

Project supported by the Young Teachers Program of Universities in Shanghai (No. yyy11015) and the National Natural Science Foundation of China (No. 21402121).

上海市高校青年教师培养计划(No. yyy11015)和国家自然科学基金(No. 21402121)资助项目.

图1 豆科植物补骨脂^[1b]
Figure 1 *Psoralea corylifolia* L.^[1b]

Δ^1 -3-羟基补骨脂酚(3) (Δ^1 -3-hydroxybakuchiol)、 Δ^3 -2-羟基补骨脂酚(4) (Δ^3 -2-hydroxybakuchiol)以及 12,13-二羟基补骨脂酚(5) (12,13-dihydroxybakuchiol)被陆续报道. Lee 小组^[2b]先后从豆科植物补骨脂的种子中提取得到补骨脂酚二聚体双补骨脂酚 A (9)、补骨脂酚二聚体双补骨脂酚 B (10) (bisbakuchiols A and B)与(12*S*)-双补骨脂酚 C (11) ((12*S*)-bisbakuchiols C), 这些二聚体以醚键相连接. 此外, 还有一些环状补骨脂酚衍生物的报道, 如环补骨脂酚 A (6)、环补骨脂酚 B (7)和环补骨脂酚 C (8) (cyclobakuchiols A, B and C)等^[2d,e](图 2).

1 补骨脂酚的分离鉴定

1966 年, Dev 等^[3]首次报道了补骨脂酚的分离提取. 他们采用正己烷萃取 *Psoralea corylifolia* Linn. 的新鲜成熟种子, 发现主要成分为一种含有酚羟基的单萜化合物(b.p. 145~147 °C/709 MPa, n_D^{30} 1.5563, $[\alpha]_D^{30} + 37.2$), 并根据梵语“bakuchi”(大叶樱)将其命名为“bakuchiol”(补骨脂酚). 1973 年, Dev 等^[4]通过将补骨脂酚的降解产物 13 与已知绝对构型的化合物(-)-linalool (14)的氢化产物 15 进行比较, 比旋光值数值相近, 方向相反. 考虑到化合物 13 中羟基的构型保持, 从而确定补骨脂酚中的手性季碳中心为 *S* 构型 (Scheme 1). 另外也通过氧化方法制备的双酯化合物 16 与已知化合物 17 的碳链延长产物 18 的比旋光值接近, 符号相同, 从而进一步确定了补骨脂酚的立体化学(Scheme 2).

随着仪器分析不断发展, 一些小组也对补骨脂中补骨脂酚的含量进行了测定. 例如, 中国中医院中药研究所的姚三桃等^[5]利用水蒸气蒸馏法提取补骨脂的挥发油并测得其中补骨脂酚的含量为 27.53%. 随后, 他们又对 11 个地区补骨脂药材进行气相色谱分析, 发现不同地区补骨脂中补骨脂酚的含量具有较大差异, 多数地区

图2 补骨脂中提取的一些萜酚类化合物
Figure 2 Selected moroterpenes from *Psoralea c.* Linn

介于 1%~2%, 个别地区高达 7%. 近年来, Gao 等^[6]结合 HPLC-MS/MS 等方法也对多个不同产地的补骨脂果实样品或补骨脂药材中含有的补骨脂酚及其它化学成分进行了定性与定量分析, 从而对中国 12 个省份的补骨脂进行了质量评价. 因此在选择补骨脂药材时, 需严格控制其产地并进行质量评价^[7]. 虽然补骨脂酚的天然来源含量不低, 但是往往以总的酚含量来计算, 对于含量低的类似物研究不够深入, 同时对于合成结构类似物进

图式 1 补骨脂酚中手性季碳中心绝对构型的测定(方法一)

Scheme 1 Determination of absolute configuration of bakuchiol (Method A)

图式 2 补骨脂酚中手性季碳中心绝对构型的测定(方法二)

Scheme 2 Determination of absolute configuration of bakuchiol (Method B)

行构效关系研究也未有广泛的报道,我国科学家在分子生物学水平上的研究工作也不够深入,因此发展高效的合成路线,深入开发这一中药活性成分依然是有重要意义的研究课题。

2 补骨脂酚的生理活性

补骨脂酚具有广泛的药理活性,如抗菌活性、抗肿瘤活性、消炎作用、降糖降血脂作用、抗氧化活性、植物雌激素样作用、祛斑作用等^[11-18]。

2.1 抗菌活性

2001年, Kobayashi 小组^[12a]发现补骨脂酚对变形链球菌、血链球菌、唾液链球菌、表皮链球菌、粪肠球菌、屎肠球菌、嗜酸乳杆菌、干酪乳杆菌、胚芽乳杆菌、粘性放线菌和牙龈卟啉单胞菌均表现出抗微生物活性。此外,他们也发现补骨脂酚不仅对水溶性葡聚糖中的变形链球菌有杀菌作用,还能够抑制肉汤 pH 值的降低。因此,补骨脂酚是一种潜在的口腔病原体杀菌剂,可以作为预防及治疗龋齿的漱口剂,同时也有可能用于糖果或口香糖中的食品添加剂。2010年, Koul 小组^[12b]以补骨脂酚为母核,分别合成了不同取代芳环的类似物, C₇~C₈/C₁₇~C₁₈ 饱和,以及 C₁₂~C₁₃ 片段的修饰等系列化合物,发现了部分化合物的抗菌活性有 2~8 倍的提高(MIC 0.25~16 μg/mL)。2002年, Wright 等^[12c]报道补骨脂酚具有抗分支杆菌活性,而感染结核抗分

支杆菌是肺结核的患病原因。2010年,香港中文大学的 Lau 等^[12d]发现补骨脂酚能够有效抑制毛癣菌属须毛癣菌和红色毛癣菌的生长。鉴于这两种菌会引起足癣,因此推测补骨脂酚对治疗足癣有潜在的功效。2012年, Madrid 等^[12e]报道补骨脂酚对 8 种具有不同感染模式的假丝酵母均表现出抑制活性,其最低抑制浓度为 $\approx 4 > 16 \mu\text{g/mL}$ 。2013年,关丽杰小组^[12f]发现补骨脂酚对苹果腐烂细菌具有很高的抑制活性。

2.2 抗肿瘤活性

1992年, Ryu 等^[13a]在体外实验中发现补骨脂酚对 5 种人类癌细胞表现出轻微的细胞毒性。此外,他们提出其补骨脂酚的活性与其酚羟基以及末端的异戊烯结构单元密切相关。

2.2.1 乳腺癌细胞抑制活性

2010年,李援朝小组^[13b]对补骨脂酚体外抗人乳腺癌细胞株的生理活性进行了考察。发现低剂量的补骨脂酚即可抑制人乳腺癌细胞的增殖,它对人乳腺癌细胞 T-47D 及 MDA-MB-231 的 IC₅₀ 分别为 2.89×10^{-5} 及 $8.29 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$ 。

2.2.2 肺腺癌细胞抑制活性

非小细胞肺癌(Non-small-cell carcinoma, NSCLC)占肺癌的 85%,致死率高。药物治疗是控制该病程的重要环节,而药物的有效性主要取决于其触发肿瘤细胞凋亡

的能力. 陈哲等^[13c]发现补骨脂酚具有抑制人非小细胞肺癌 A549 细胞株增殖活性, 且抑制作用明显强于白藜芦醇. 前者所特有的诱导 ROS-线粒体依赖通路凋亡可能为两者作用强弱差异的主要原因.

2.2.3 前列腺癌抑制活性

前列腺癌(PCa)常发病于中老年男性, 临床上可通过服用雄激素受体(AR)拮抗剂或手术的去势疗法来抑制早期PCa的发展. 2013年, 苗琳等^[13d]发现补骨脂酚体外结合AR的能力与AR拮抗剂氟他胺(Flutamide)相当. 此外, 补骨脂酚可以阻断睾酮诱导的AR转录, 并抑制睾酮对LNCaP细胞PSA表达和增殖的上调作用. 因此, 补骨脂酚可作为潜在的AR拮抗剂, 可用于治疗雄激素依赖的PCa的新药开发.

2.3 消炎作用

1996年, Erazo等^[14a]报道了补骨脂酚消炎机理的研究成果. 磷脂酶A₂(PLA₂)可促使生物膜磷脂层释放花生四烯酸, 这是调控炎性介质白三烯形成的第一步. 生物体内的PLA₂包括分泌的PLA₂(低分子量)与细胞内的PLA₂(高分子量)两部分. 补骨脂酚不仅对这两部分PLA₂起到抑制作用, 并且能够降低人体嗜中性粒细胞与血小板微粒体中LTB₄与TXB₂的形成. 此外, 补骨脂酚可以抑制人体嗜中性粒细胞的脱粒. 在活体实验中, 补骨脂酚同样能够有效控制大鼠炎症部位白细胞的功能, 如白三烯的产生、迁移以及细胞脱粒. 2009年, Yoshikawa小组^[14b]报道补骨脂酚在10 μmol/L浓度下能够抑制脂多糖活化的巨噬细胞中NO的产生, 而高于30 μmol/L浓度时表现出细胞毒性. 2013年, Chai等^[14c]发现补骨脂酚还能够抑制LPS引发的巨噬细胞RAW264.7炎症, 在10 μmol/L浓度下能显著降低IL-6与TNF-α的分泌($P<0.05$).

2.4 降糖降血脂作用

1999年, Carney等^[15a]报道在db/db小鼠模型中, 口服补骨脂酚(250 mg/kg *q.d.*)能够降低血糖并且不会导致低血糖症. 此外, 在一个新型啮齿目动物二型糖尿病模型中, 口服补骨脂酚(250 mg/kg *q.d.*)能够明显减低小鼠血糖和甘油三酸酯水平. 蛋白质络氨酸磷酸酶1B(PTP1B)因对胰岛素信号的减弱起重要作用而被作为治疗糖尿病的研究目标. 2005年, Kim等^[15b]首次发现补骨脂酚能够抑制PTP1B的活性, 其IC₅₀为20.8±1.9 μmol/L.

2.5 抗氧化活性

2.5.1 肝脏保护作用

2001年, Kim小组^[16a]发现从补骨脂种子中提取的补骨脂酚能够抑制tacrine对人类肝脏细胞Hep G2产生

的细胞毒性, 其EC₅₀为1.0 μg/mL, 而参照物silymarin(水飞蓟素)的EC₅₀为5.0 μg/mL. Haraguchi小组^[16b]曾报道补骨脂酚对线粒体脂质及肝微粒脂质的过氧化具有抑制作用且呈时间依赖性. 补骨脂酚可以避免还原型辅酶II(NADPH)与二羟基延胡索酸盐引发的过氧化, 从而使线粒体电子转移系统中呼吸酶的活性得以保留. 他们认为补骨脂酚中的酚羟基部分能够捕获脂质中的过氧自由基, 而与其共轭的双键能够使补骨脂酚自由基更加稳定. 酚羟基对位的类异戊二烯碳链在一定程度上决定了分子的取向, 它与疏水性的膜之间存在亲和力. 此外, 他们还发现补骨脂酚能够保护红血球, 避免其因氧化而溶解.

2005年, Park等^[16c]针对补骨脂酚对肝脏损伤的保护作用进行了更系统的研究. 在体外实验中, 对于由过氧叔丁醇(*t*-BH)、四氯化碳(CCl₄)或D-半乳糖胺(D-GaIN)引发中毒的大鼠肝细胞, 补骨脂酚能够抑制中毒引起的脂质过氧化及细胞内谷胱甘肽的消耗, 从而有效改善该细胞中乳酸脱氢酶的渗漏并提高细胞的活力. 体内实验中, 皮下注射四氯化碳后给予大鼠补骨脂酚治疗, 血清中天冬氨酸转氨酶及丙氨酸转氨酶水平明显降低, 同时肝脏组织中因损伤引起的脂肪酸变化、肝细胞坏死及刺激性细胞渗透都得到改善. 此外, 对于D-半乳糖胺造成的严重肝脏损伤, 补骨脂酚仍然能够有效降低天冬氨酸转氨酶及丙氨酸转氨酶水平.

2.5.2 青光眼治疗作用

病理学中将视网膜神经细胞(RGCs)的不断退化与视野的损坏定义为青光眼. 目前, 青光眼的成病机理存在多种假定, 其中一种观点认为活性氧物种(ROS)作为信号分子激活应激敏感通道从而损伤细胞, 最终导致细胞凋亡. 因此, 采用合适的抗氧化剂抑制ROS以延迟RGCs的凋亡是治疗及预防青光眼的一种方法. 2013年, Jung小组^[16d]首次报道补骨脂酚能够减少受损RGC-5的凋亡. 补骨脂酚不仅可以抑制因氧化引起的线粒体膜电位降低, 而且能够降低RGC-5细胞内因氧化应激升高的钙离子浓度. 在活体实验中, 对于因注射N-甲基-D-天冬氨酸盐(NMDA)造成的大鼠视网膜损伤, 补骨脂酚同样表现出理想的治疗效果: 细胞凋亡数目明显减少, 因氧化应激升高的生理参数减低, 细胞质内线粒体AIF与细胞核内线粒体细胞色素的置换得到抑制.

2.6 植物雌激素样作用

2.6.1 治疗骨质疏松

2007年, 寿清耀等^[17a]采用小鼠子宫增重法证明补骨脂酚具有明显的雌激素样作用($P<0.01$). 2009年, Kim小组^[17b]发现补骨脂酚对雌激素受体α(ERα)有很强的亲和性, 此亲和力是其对雌激素受体β(ERβ)亲和力

的3倍. 补骨脂酚可以通过增加碱性磷酸酶、钙浓度、血清中的雌二醇(E₂)浓度和骨质密度, 同时降低无机磷的水平来治疗妇女绝经后产生的骨质减少. 2010年, Gao 小组^[17c]也曾报道补骨脂酚能够减缓小鼠因切除卵巢引起的骨质损耗, 从而证明补骨脂酚具有植物雌激素样作用.

2.6.2 抗抑郁作用

儿茶酚胺(由去甲肾上腺素、肾上腺素和多巴胺组成)是非常重要的神经传递素, 用于调节各种生理效应. 儿茶酚胺的过多或过少都会导致生理机能的紊乱从而引起一些疾病, 如精神抑郁、记忆缺失、帕金森氏症、阿尔茨海默病等. 研究表明, 细胞间钙离子浓度的升高是儿茶酚胺的分泌与形成的先决条件, 而雌激素和植物雌激素能够通过激活钙离子离子通道来调控儿茶酚胺的分泌. 2014年, Gao 小组^[17d]通过体外牛肾上腺髓细胞实验以及小鼠活体实验模型, 证明补骨脂酚能够以植物雌激素样作用双向调节儿茶酚胺的分泌, 并且表现出抗压及抗抑郁功效.

2.7 祛斑作用

2010年, Ohno 等^[18]发现补骨脂酚对 α -促黑素引发的 B16 小鼠黑素瘤细胞中黑色素的形成有潜在抑制作用且无细胞毒性, 这意味着补骨脂酚有可能成为一种有效的皮肤增白剂.

2.8 细胞毒性及药代动力学研究

1981年, 张玉顺等^[19a]就发现补骨脂酚对小鼠肾脏具有一定的毒害, 而对其它脏器未造成组织形态学的改变. 1998年, Snapka 小组^[19b]报道了补骨脂酚对 DNA 聚合酶具有强烈的抑制作用. 2010年, 江芳等^[19c]发现高于 20 $\mu\text{mol/L}$ 浓度的补骨脂酚对人肾近曲小管上皮细胞(HK-2)有明显的肾毒性, 其细胞毒性作用机制可能为: 直接损伤膜细胞; 引发细胞凋亡; 抑制 DNA 合成, 阻滞有丝分裂, 抑制细胞增殖. 此外, 他们发现肝脏代谢酶对补骨脂酚造成的肾毒性有减毒作用. 2011年, 焦士勇等^[19d]报道了对补骨脂酚在人、比格犬和大鼠肝微粒体的体外代谢动力学和种属差异研究. 实验表明, 不同种属的肝微粒体对降低由补骨脂酚引发的 HK-2 细胞毒性存在差异. 在人肝微粒体中代谢最慢, 在大鼠肝微粒体

中代谢最快; 对于高浓度补骨脂酚造成的细胞毒性, 犬肝微粒体的减毒作用要弱于人和大鼠肝微粒体. 2012年, 该小组^[19e]进一步发现细胞色素 P450 (CYP)酶广谱抑制剂能够逆转人肝微粒体对补骨脂酚的代谢解毒作用.

2013年, Li 小组^[20a]结合柱前衍生化与 UHPLC-MS/MS 方法对大鼠体内的补骨脂酚(静脉注射和口服)进行药代动力学研究. 结果表明, 口服补骨脂酚的生物利用度仅为 3.2%, 这可能源于较低的吸收率或者大鼠体内的一期代谢过程^[20a]. 同年, 王亚静等^[20b]考察了补骨脂酚在大鼠不同肠段的吸收情况. 结果表明, 补骨脂酚在所有被考察的肠段均吸收完全, 尤其以空肠为最佳吸收部位. 此外, 通过对不同质量浓度下补骨脂酚吸收情况的测定, 他们发现补骨脂酚的吸收中有高浓度饱和现象, 并由此推测可能存在主动转运或促进扩散.

3 补骨脂酚的化学合成研究

鉴于补骨脂酚独特的生理活性, 有不少课题组致力于其全合成研究. 补骨脂酚全合成的关键在于其季碳中心的构建, 到目前为止, 已经有众多小组发展不同的合成策略来完成这项工作. 例如采用醚类化合物的 Claisen 重排反应^[21], 乙烯基铜试剂对 α,β -不饱和羰基化合物的 1,4-加成反应^[22], 环氧硅基醚的 Yamamoto 重排反应^[23], 分子内重氮磺酸盐对 C—H 的插入反应^[24], 一价铜催化的 S_N2'型烯丙位取代反应^[25], α,β -不饱和酰胺的 α -烷基化反应^[26], 烯丙基化反应^[27]等.

3.1 Claisen 重排反应

1967年, Dev 等^[21a]以香叶醇为原料合成了补骨脂酚甲基醚(Scheme 3). 首先香叶醇与乙基乙烯基醚反应得到香叶基烯醇醚 19, 其经 Claisen 重排反应形成含有全碳季碳中心的醛 20; 随后经格氏反应、氧化铝脱水最终生成补骨脂酚甲基醚 21.

同年, Carnduff 等^[10]报道了另一种重排策略, 以 4-甲氧基苯乙酮烯醇醚(23)的 Claisen 重排反应构建补骨脂酚的分子骨架(Scheme 4). 先由香叶醇与甲基保护的苯酚衍生物 22 反应, 得到的烯醇醚 23 不经分离发生原位 Claisen 重排获得 24 从而构建补骨脂酚的季碳中心,

图式 3 Dev 小组合成补骨脂酚甲基醚路线
Scheme 3 Dev's synthesis of rac-bakuchiol methyl ether

随后经还原、消除、脱保护基首次完成了补骨脂酚消旋体的全合成工作。值得注意的是, 甲基保护基的脱除采用在无溶剂、高温条件下与格氏试剂一起回流。这一甲基脱除方法也成为后续众多全合成的标准方法。

2010 年, 李援朝小组^[13b]在上述合成路线基础上改进了 Claisen 重排反应的条件。为了避免有毒试剂醋酸汞的使用, 他们设计以乙酯 **25** 进行 Ireland-Claisen 构建补骨脂酚的分子骨架, 所得产物 **26** 参照已有方法即可合成补骨脂酚(Scheme 5)。

林国强和雷新胜小组^[12b]从羟基丙酮(**27**)出发, 经 3 步转化得到烯丙醇类化合物 **28**, 随后利用 Johnson-Claisen 重排反应构建季碳中心。所得 **29** 脱除硅基保护自动成内酯 **30**, 经 8 步转化得到 Δ^1 -3-羟基补骨脂酚(**3**) (Scheme 6)。

2012 年, Takao 等^[21c]报道了利用 Oppolzer 樟脑磺酰

胺 **33** 的不对称 Claisen 重排构建补骨脂酚的手性季碳中心。主要的非对映异构体 **32a** 通过脱除手性辅基和羧基, 与格氏试剂反应得到 **33**, 后续的脱水、脱保护基最终得到光学活性的补骨脂酚(Scheme 7)。

3.2 1,4-加成反应

1990 年, Takano 小组^[22a]在首次报道的光学活性补骨脂酚的全合成工作中是采用 1,4-加成策略构建季碳手性中心(Scheme 8)。从 *S* 构型苄基保护的环氧乙醇 **34** 出发, 经环氧开环、炔基加成、分子内酯交换得到 α,β -不饱和环内酯 **35**。利用手性底物的六元环骨架控制 1,4-加成产物的立体构型, 从而构建与光学活性补骨脂酚构型相一致的季碳手性中心, 所得化合物 **36** 经 9 步转化最终得到与天然产物构型相符的补骨脂酚。此合成共计 12 步, 总产率为 9%。

图式 4 Carnduff 小组合成补骨脂酚路线
Scheme 4 Carnduff's synthesis of rac-bakuchiol

图式 5 李小组合成补骨脂酚路线
Scheme 5 Li's synthesis of rac-bakuchiol

图式 6 林和雷小组合成 Δ^1 -3-羟基补骨脂酚路线
Scheme 6 Lin and Lei's synthesis of rac- Δ^1 -3-hydroxybakuchiol

图式 7 Takao 小组合成(+)-补骨脂酚路线
Scheme 7 Takao's synthesis of (+)-bakuchiol

图式 8 Takano 小组合成(+)-补骨脂酚路线
Scheme 8 Takano's synthesis of (+)-bakuchiol

2008 年, Esumi 小组^[22b,22c]也通过不对称 1,4-加成反应来构建补骨脂酚的季碳手性中心. 不同与 Takano 小组所采用的环状底物策略不同, Esumi 小组利用与链状底物相连的手性辅基来控制产物中季碳手性中心的构型, 获得非对映选择性为 9:1 的 Michael 加成产物 39, 经过后续的 9 步反应获得光学活性的补骨脂酚甲醚 40. 此合成历经 14 步, 以 14% 的总收率得到了具有光学活性的补骨脂酚(Scheme 9).

2008 年, 李援朝小组^[22d]通过乙烯基格氏试剂在一价铜催化下对 α,β -不饱和醛 41 的 1,4-加成反应获得化合物 20, 再经格氏试剂进攻、羟基消除、脱除甲基保护基,

图式 9 Esumi 小组合成(+)-补骨脂酚路线
Scheme 9 Esumi's synthesis of (+)-bakuchiol

完成了补骨脂酚消旋体的合成(Scheme 10). 该路线的不对称合成较难实现.

图式 10 李小组合成补骨脂酚消旋体路线
Scheme 10 Li's synthesis of rac-bakuchiol

3.3 环氧重排反应

2008 年, 李援朝小组报道了具有光学活性的补骨脂酚的合成^[23]. 从香叶醇出发, 经 2 步转化得到手性环氧硅基醚化合物 43, 利用环氧硅基醚化合物的铝络合物 44 促进的环氧重排反应构建手性季碳中心(Scheme 11). 所得醛 45 经 Wittig 反应、脱除 TBS、氧化、格氏试剂加成、消除得到 40, 脱除甲基可以得到与天然产物旋光数据相符的补骨脂酚; 同时, 若所得的醛 45 先与格式试剂反应, 再经消除、氧化、Wittig 反应, 通过甲基脱除得到与补骨脂酚的对映异构体 47.

3.4 卡宾插入反应

2009 年, Novikov 小组^[24]报道了通过分子内重氮磺

图式 11 李小组合成光学活性的补骨脂酚路线

Scheme 11 Li's synthesis of both enantiomers of bakuchiol

酸盐对 C—H 的插入反应来构建补骨脂酚中的手性中心 (Scheme 12). 卡宾插入的环状产物 49 经还原、消除、脱除磺酸基可以得到手性保留的链状醇 50. 按照已有的文献报道, 所得链状醇经 4 步反应可转化为具有 *S* 构型的补骨脂酚.

3.5 不对称烯丙位取代反应

2010 年, Hoveyda 等^[25]报道了由烯基铝试剂 52 铜促进的烯丙基磷酸酯 51 的不对称取代反应, 通过加入手性氮杂卡宾银络合物来控制产物手性中心的立体构型. 将该反应应用于补骨脂酚对映体 47 的合成同样取得了较

好的结果, 最终以 72% 的总产率和 82% 的 *ee* 值 (*er* 91 : 9) 三步得到目标产物 (Scheme 13). 虽然 Hoveyda 小组的合成路线十分高效, 但是复杂的手性氮杂卡宾银络合物不易制备, 产物的对映选择性有待于进一步提高.

3.6 不对称 α -烷基化反应

1999 年, Asaoka 小组^[26a]以手性环己烯酮为底物, 通过碳基 α 位的两次烷基化来实现季碳中心的构建 (Scheme 14). 他们^[26b]从已知的硅基取代的手性环戊烯酮 53 出发, 建立季碳手性之后, 侧链上引入芳基, 然后通过硅基导向的区域选择性 Baeyer-Villiger 氧化形成七

图式 12 Novikov 小组合成 (S)-补骨脂酚路线

Scheme 12 Novikov's synthesis of (S)-bakuchiol

图式 13 Hoveyda 小组合成(R)-补骨脂酚路线
Scheme 13 Hoveyda's synthesis of (R)-bakuchiol

图式 14 Asaoka 小组合成(S)-补骨脂酚路线
Scheme 14 Asaoka's synthesis of (S)-bakuchiol

元内酯环 **57**, 然后经过一系列官能团化操作完成 *S* 构型补骨脂酚的全合成。该合成虽然能很好地控制季碳手性中心的建立, 但路线冗长, 原子经济性也低。

2013 年, 雷新胜小组^[26c]利用手性辅基控制的 **60** 的不对称 α -烷基化反应来构建手性季碳中心, 随后经 10 步转化得到具有 *S* 构型的补骨脂酚(Scheme 15)。这种策略还可应用于 *R* 构型补骨脂酚以及 Δ^3 -2-羟基补骨脂酚的全合成中。该路线设计的合成季碳手性的构建方法, 也为其他补骨脂酚如 Δ^3 -2-羟基补骨脂酚(**4**)的多样性合

成奠定了基础, 他们^[26d]还籍此合成的系列化合物以 Rat UMR106 细胞(骨癌细胞)进行了抗癌活性研究。

3.7 烯丙基化反应

1991 年, Araki 小组^[27a]发展了现场生成的烯丙基钼试剂与对甲氧基苯乙醛 **64** 反应。该反应选择性地发生在烯丙基的 γ 位。所得产物 **42** 即为补骨脂酚的整体分子骨架。经消除可得补骨脂酚甲醚 **21** (Scheme 16)。此策略虽然也能较快的实现补骨脂酚消旋体的合成, 但是由

图式 15 雷小组合成(S)-补骨脂酚路线
Scheme 15 Lei's synthesis of (S)-bakuchiol

图式 16 Araki 小组合成补骨脂酚甲醚路线

Scheme 16 Araki's synthesis of rac-bakuchiol methyl ether

于发展烯基试剂的适用的手性配体有限, 因此发展不对称合成路线极具挑战性.

以上的合成路线中, 自 1967 年 Carnduff 的合成工作以来, 后续许多全合成均以甲基作为酚羟基的保护基. 主要原因甲基保护基在反应过程中较为稳定, 但是也为其他结构敏感类似物的合成带来困扰. 甲基的脱除在高温条件下与格氏试剂回流, 需要较为剧烈的反应条件. 2014 年, Jia 等^[27b]首次以更易脱除的硅基作为酚羟基的保护基, 硼试剂 **65** 对醛 **64** 烯丙基化为关键步构建补骨脂酚的骨架. 该化合物 **66** 通过“一锅法”实现了羟基消除与硅基保护基脱除, 最终以 29% 的总收率四步完成补骨脂酚消旋体的全合成 (Scheme 17). 该合成不仅路线简捷, 反应条件温和, 后处理方便. 鉴于最近几年来基于硼试剂的催化不对称烯丙基化反应的发展^[28], 该路线也有望为补骨脂酚家族其他化合物 (图 2) 的不对称合成提供高效的合成策略.

5 结语

补骨脂酚虽然结构简单, 只有一个季碳手性中心, 但是由于其广泛的药理活性吸引了许多合成小组开展化学全合成的研究工作, 但多数不对称合成路线需十步以上. 至目前为止, Hoveyda 小组的合成路线最为简短, 仅三步, 总产率 72%, 然而合成路线中复杂的手性氮杂卡宾银络合物不易制备, 一定程度上限制了它的应用. 由于合成路线的局限性, 对于补骨脂酚家族中其他天然产物的合成报道较少, 因此发展新颖、快捷、可放大量的补骨脂酚不对称合成路线仍然十分必要. 我们希望通过本综述的介绍, 能引起我国有机合成化学家和药物化学家的关注, 从而设计出通用的和更加高效的补骨脂酚及其类似物的不对称合成路线, 籍此深入开展补骨脂酚及其类似物的化学生物学研究.

图式 17 贾小组的合成路线

Scheme 17 Jia's synthesis of rac-bakuchiol

References

- [1] (a) Pharmacopoeia Commission of The People's Republic of China *Pharmacopoeia of The People's Republic of China*, China Medical Science Press, Beijing, **2010**, p. 174 (in Chinese).
(中华人民共和国药典委员会, 中华人民共和国药典, 中国医药科技出版社, 北京, **2010**, p. 174.)

(b) Editorial Committee of *Flora Republicae Popularis Sinicae* *Flora Republicae Popularis Sinicae*, Vol. 41, Eds.: Li, S.-G., Science Press, Beijing, **1995**, pp. 344~346 (in Chinese).

(中国植物志编委会, 中国植物志, 第 41 卷, 李树刚编著, 科学出版社, 北京, **1995**, pp. 344~346.)

- [2] (a) Labbe, C.; Faini, F.; Coll, J.; Connolly, J. D. *Phytochemistry* **1996**, *42*, 1299.

- (b) Wu, C. Z.; Cai, X. F.; Dat, N. T.; Hong, S. S.; Han, A. R.; Seo, E. K.; Hwang, B. Y.; Nan, J. X.; Lee, D.; Lee, J. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8861.
- (c) Wu, C. Z.; Hong, S. S.; Cai, X. F.; Dat, N. T.; Nan, J. X.; Hwang, B. Y.; Lee, J. J.; Lee, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2619.
- (d) Backhouse, C. N.; Delporte, C. L.; Negrete, R. E.; Casals, B. K.; Schneider, C.; Breitmaier, E.; Feliciano, A. S. *Phytochemistry* **1995**, *40*, 325.
- (e) Yin, S.; Fan, C. Q.; Yue, J. M. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2007**, *9*, 29.
- [3] Mehta, G.; Nayak, U. R.; Dev, S. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 4561.
- [4] Prakasar, A. S.; Bhalla, V. K.; Nayak, U. R.; Dev, S. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1127.
- [5] Ji, L.; Xu, Z. L.; Yao, S. T. *Chin. Pharm. J.* **1995**, *30*, 436 (in Chinese).
(吉力, 徐植灵, 姚三桃, 中国药学杂志, **1995**, *30*, 436.)
- [6] Yan, D.-M.; Chang, Y.-X.; Kang, L.-Y.; Gao, X.-M. *Chin. Herb. Med.* **2010**, *2*, 216.
- [7] Yao, S. T.; Yang, B.; Xu, Z. L. *China J. Chin. Mater. Med.* **1995**, *20*, 681 (in Chinese).
(姚三桃, 杨滨, 徐植灵, 中国中药杂志, **1995**, *20*, 681.)
- [8] Chen, Q. H.; Li, Y.; Chen, Z. L. *J. Pharm. Anal.* **2012**, *2*, 143.
- [9] Liu, E. W.; Wang, J. L.; Han, L. F. *J. Tianjin Univ. Trad. Chin. Med.* **2012**, *31*, 95 (in Chinese).
(刘二伟, 王家龙, 韩立峰, 天津中医药大学学报, **2012**, *31*, 95.)
- [10] (a) Carnduff, J.; Miller, J. A. *Chem. Commun.* **1967**, 606.
(b) Carnduff, J.; Miller, J. A. *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 2671.
- [11] Yu, Y.; Wang, Y. J.; Pi, J. X.; Gao, X. J. *Shandong Univ. Tradit. Chin. Med.* **2013**, *37*, 174 (in Chinese).
(于悦, 王亚静, 皮佳鑫, 高旭, 山东中医药大学学报, **2013**, *37*, 174.)
- [12] Antibacterial: (a) Katsura, H.; Tsukiyama, R.; Suzuki, A.; Kobayashi, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 3009.
(b) Reddy, M.; Thota, N.; Sangwan, P. L.; Malhotra, P.; Ali, F.; Khan, I. A.; Chimni, S. S.; Koul, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3125.
(c) Newton, S. M.; Lau, C.; Gurucha, S. S.; Besra, G. S.; Wright, C. W. *J. Ethnopharmacol.* **2002**, *79*, 57.
(d) Lau, K.-M.; Fu, L.-H.; Cheng, L.; Wong, C.-W.; Wong, Y.-L.; Lau, C.-P.; Han, S. Q.-B.; Chan, P. K.-S.; Fung, K.-P.; Lau, C. B.-S.; Hui, M.; Leung, P.-C. *Am. J. Chin. Med.* **2010**, *45*, 1005.
(e) Madrid, A.; Espinoza, L.; González, C.; Mellado, M.; Villena, J.; Santander, R.; Silva, V.; Montenegro, I. *J. Ethnopharmacol.* **2012**, *144*, 809.
(f) Guan, L. J.; Zhao, L. H.; Shao, S.; Li, S. Y. *Chin. J. Biol. Cont.* **2013**, *29*, 655 (in Chinese).
(关丽杰, 赵礼慧, 邵双, 李海燕, 中国生物防治学报, **2013**, *29*, 655.)
- [13] Antitumor: (a) Ryu, S.; Choi, S.; Lee, C.; Zee, O. *Arch. Pharm. Res.* **1992**, *15*, 356.
(b) Chen, H. L.; Feng, H. J.; Li, Y. C. *Acta Pharm. Sinica* **2010**, *45*, 467 (in Chinese).
(陈红莉, 冯慧瑾, 李援朝, 药学报, **2010**, *45*, 467.)
(c) Chen, Z. *Ph.D. Dissertation*, Zhejiang University, Hangzhou, **2010** (in Chinese).
(陈哲, 博士论文, 浙江大学, 杭州, **2010**.)
(d) Miao, L.; Ma, S. W.; Fan, G. W.; Wang, H.; Wang, Y. F.; Chai, L. *J. Tianjin J. Tradit. Chin. Med.* **2013**, *30*, 291 (in Chinese).
(苗琳, 马尚伟, 樊官伟, 王虹, 王跃飞, 柴丽娟, 天津中医药, **2013**, *30*, 291.)
- [14] Anti-inflammation: (a) Ferrandiz, M. L.; Gil, B.; Sanz, M. J.; Ubeda, A.; Erazo, S.; Gonzalez, E.; Negrete, R.; Pacheco, S.; Paya, M.; Alcaraz, M. J. *J. Pharm. Pharmacol.* **1996**, *48*, 975.
(b) Matsuda, H.; Kiyohara, S.; Sugimoto, S.; Ando, S.; Nakamura, S.; Yoshikawa, M. *Biol. Pharm. Bull.* **2009**, *32*, 147.
(c) Chai, L. J.; Wang, A. H.; Xu, J. H.; Wang, H.; Wang, S. X.; Zhang, H.; Zhang, X. X. *Tradit. Chin. Drug Res. Pharmacol.* **2013**, *24*, 360 (in Chinese).
(柴丽娟, 王安红, 徐金虎, 王虹, 王少峡, 张晗, 张晓霞, 中药新药与临床药理, **2013**, *24*, 360.)
- [15] Hypoglycemic activity: (a) Krenisky, J. M.; Luo, J.; Reed, M. J.; Carney, J. R. *Biol. Pharm. Bull.* **1999**, *22*, 1137.
(b) Kim, Y.-C.; Oh, H.; Kim, B. S.; Kang, T.-H.; Ko, E.-K.; Han, Y. M.; Kim, B. Y.; Ahn, J. S. *Planta Med.* **2005**, *71*, 87.
(c) Cho, H.; Jun, J. Y.; Song, E. K.; Kang, K. H.; Baek, H. Y.; Ko, Y. S.; Kim, Y. C. *Planta Med.* **2001**, *67*, 750.
(d) Haraguchi, H.; Inoue, J.; Tamura, Y.; Mizutani, K. *Phytother. Res.* **2002**, *16*, 539.
(e) Park, E.-J.; Zhao, Y.-Z.; Kim, Y.-C.; Sohn, D. H. *Planta Med.* **2005**, *71*, 508.
(f) Kim, K. A.; Shim, S. H.; Ahn, H. R.; Jung, S. H. *Toxicol. Appl. Pharm.* **2013**, *269*, 109.
- [17] Phytoestrogenic activity: (a) Shou, Y. Q.; Yang, R. P.; Wang, B. H.; Liu, J. Y.; Xu, J. H. *Tradit. Chin. Drug Res. Pharmacol.* **2007**, *11*, 6 (in Chinese).
(寿清耀, 杨荣平, 王宾豪, 刘剑毅, 徐嘉红, 中药新药与临床药理, **2007**, *11*, 6.)
(b) Lim, S.-H.; Ha, T.-Y.; Kim, S.-R.; Ahn, J.; Park, H. J.; Kim, S. *Br. J. Nutr.* **2009**, *101*, 1031.
(c) Xin, D.; Wang, H.; Yang, J.; Su, Y. F.; Fan, G. W.; Wang, Y. F.; Zhu, Y.; Gao, X. M. *Phytomedicine* **2010**, *17*, 126.
(d) Mao, H. P.; Wang, H.; Ma, S. W.; Xu, Y. T.; Zhang, H.; Wang, Y. F.; Niu, Z. C.; Fan, G. W.; Zhu, Y.; Gao, X. M. *Toxicol. Appl. Pharm.* **2014**, *274*, 180.
- [18] Depigmenting effect: Ohno, O.; Watabe, T.; Nakamura, K.; Kawagoshi, M.; Uotsu, N.; Chiba, T.; Yamada, M.; Yamaguchi, K.; Yamada, K.; Miyamoto, K.; Uemura, D. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2010**, *74*, 1504.
- [19] Cytotoxicity: (a) Zhang, Y. S.; Liu, Y. Q.; Wu, Z. L.; Wang, Y. P. *China J. Chin. Mater. Med.* **1981**, *6*, 30 (in Chinese).
(张玉顺, 刘玉琦, 吴子伦, 王雁平, 中国中药杂志, **1981**, *6*, 30.)
(b) Sun, N. J.; Woo, S. H.; Cassady, J. M.; Snapka, R. M. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 362.
(c) Jiang, F.; Zhou, X. R.; Wang, Q.; Zhang, B. X. *Chin. J. Pharmacol. Toxicol.* **2010**, *24*, 50 (in Chinese).
(江芳, 周昕睿, 王旗, 张宝旭, 中国药理学与毒理学杂志, **2010**, *24*, 50.)
(d) Jiao, S. Y.; Ai, C. H.; Li, A. F.; Li, H.; Wang, Q. *Chin. Pharm. Bull.* **2011**, *27*, 216 (in Chinese).
(焦士勇, 艾常虹, 李艾芳, 李桦, 王旗, 中国药理学通报, **2011**, *27*, 216.)
(e) Li, A. F.; Shen, G. L.; Jiao, S. Y.; Li, H.; Wang, Q. *J. Peking Univ. (Health Sci.)* **2012**, *44*, 431 (in Chinese).
(李艾芳, 沈国林, 焦士勇, 李桦, 王旗, 北京大学学报, **2012**, *44*, 431.)
- [20] (a) Zhuang, X. M.; Zhong, Y. H.; Yuan, M.; Li, H. *J. Pharm. Biomed.* **2013**, *75*, 18.
(b) Gao, X.; Wang, Y. J.; Pi, J. X.; Zheng, Y.; Yu, Y.; Xuan, X. Y. *Chin. Tradit. Pat. Med.* **2013**, *35*, 2122 (in Chinese).
(高旭, 王亚静, 皮佳鑫, 郑银, 于悦, 轩肖玉, 中成药, **2013**, *35*, 2122.)
- [21] (a) Damodara, N. P.; Dev, S. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 2897.
(b) Shi, L.; Lei, X. S.; Zhang, J.; Lin, G. Q. *Helv. Chim. Acta* **2010**,

- 93, 555.
(c) Takao, K.; Sakamoto, S.; Touati, M. A.; Kusakawa, Y.; Tadano, K. *Molecules* **2012**, *17*, 13330.
- [22] (a) Takano, S.; Shimazaki, Y.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3325.
(b) Esumi, T.; Shimizu, H.; Kashiwama, A.; Sasaki, C.; Toyota, M.; Fukuyama, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6846.
(c) Esumi, T.; Yamamoto, C.; Sasaki, C.; Toyota, M.; Fukuyama, Y. *Synlett* **2013**, *24*, 1845.
(d) Chen, H. L.; Li, Y. C. *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 467.
- [23] Du, X. L.; Chen, H. L.; Feng, H. J.; Li, Y. C. *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 371.
- [24] Bequette, J. P.; Jungong, C. S.; Novikov, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6963.
- [25] Gao, F.; McGrath, K. P.; Lee, Y.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14315.
- [26] (a) Sakakiyama, S.; Yamamoto, K.; Asaoka, M. *Nat. Prod. Lett.* **1999**, *14*, 1.
(b) Asaoka, M.; Takenouchi, K.; Takei, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 325.
(c) Xu, Q. Q.; Zhao, Q.; Shan, G. S.; Yang, X. C.; Shi, Q. Y.; Lei, X.-S. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10739.
(d) Zhao, Q.; Xu, Q.; Shan, G.; Dong, C.; Zhang, H.; Lei, X. S. *Molecules* **2014**, *19*, 2213.
- [27] (a) Araki, S.; Bustugan, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, 2395.
(b) Huang, M.-Y.; Chen, L.; Li, R.; Jia, X.; Hong, R. *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 715.
- [28] Huo, H.-X.; Huang, M.-Y.; Duvall, J. R.; Hong, R. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 303.

(Qin, X.)