

四氢异喹啉生物碱 jorumycin 的全合成研究进展

陈瑞蛟

(济宁医学院基础学院, 山东 济宁 272067)



陈瑞蛟,男,汉族,1985年9月生于菏泽市巨野县。2008年9月至2013年6月在四川大学化学学院有机化学专业学习,师从陈小川教授。获理学博士学位。主要从事天然产物合成及相关方法学研究,对具有抗肿瘤活性的海洋生物碱 renieramycins 类天然产物进行合成研究。与合作者共同发展了一条合成这类化合物的有效路线,特别是对 renieramycin G、jorumycin 和 jorunnamycin C 等高抗癌活性的生物碱进行了全合成,在策略和产率上取得了一定的突破,具有重要的理论价值和现实意义。2013年9月来济宁医学院工作。

摘要 目的 简要介绍了具有抗肿瘤活性的四氢异喹啉生物碱 jorumycin 的分离和活性。综述了迄今为止所有 jorumycin 化合物的全合成研究进展,并分析了每个全合成路线的构环顺序。

关键词 四氢异喹啉生物碱;Renieramycin;Jorumycin;全合成

中图分类号:R914 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-9760(2014)02-002-04

Progress in total syntheses of jorumycin

CHEN Rui-jiao

(Academy of Basic Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: Objective The isolation and bioactivity of the tetrahydroisoquinoline antitumor alkaloid jorumycin was briefly introduced. This paper reviews the recent advance in the total synthesis of jorumycin. The strategies and sequences to construct the skeleton have been analyzed.

Key words: Tetrahydroisoquinoline alkaloid; Renieramycin; Jorumycin; Total synthesis

具有抗肿瘤活性的四氢异喹啉类生物碱(tetrahydroisoquinoline antitumor antibiotics),是天然产物中一类非常重要的化合物。它们具有显著的抗肿瘤、抗菌等活性,在化学、生物学、医学等研究领域受到广泛关注^[1]。1974年,加拿大科学家 Kluepfel 等^[2]从土壤来源的葡萄牙链霉菌 *Streptomyces lusitanus* AYB-1206 中分离得到了首例具有抗癌活性的四氢异喹啉类生物碱 naphthyridinomycin。迄今为止,该家族已报道的成员有60余个。其中多个化合物及其衍生物显示了很好的抗癌活性,如乳腺癌、直肠癌、肺癌等。

1 四氢异喹啉生物碱 jorumycin 的分离及活性

2000年,Fontana等^[3-4]从太平洋裸鳃亚目动物 *Jorunna funebris* 的皮和黏液中分离得到1个新的双四氢异喹啉生物碱——jorumycin。它与之前分离的 renieramycins 类生物碱的区别在于 C1 位上的侧链由当归酰基变为乙酰基。他们研究发现 jorumycin 具有很好的抗癌活性,结果见表1。

表1 Jorumycin 的癌细胞毒性实验

细胞系	P388	A549	HT29	MEL28
IC ₅₀ (ng/ml)	12.5	12.5	12.5	12.5

注:P388:老鼠的淋巴瘤;A549:人类的肺癌;HT29:人类的结肠癌;MEL28:人类的黑色素瘤

鉴于四氢异喹啉类生物碱 jorumycin 的结构复杂及其高抗癌抗肿瘤的生物活性,有机化学家对它产生了浓厚的兴趣,纷纷进行了全合成研究。本文对该化合物的全合成研究进展进行了综述。

2 天然产物(一)-jorumycin 的合成研究

2.1 Williams 小组的全合成报道

2005 年,科罗拉多州立大学的 Williams 小组^[5]以多取代苯甲醇 1 为原料,通过手性吗啉酮和苄碘的衍生物立体选择性烷基化反应为关键步骤合成 1 个关键中间体 2。从该中间体出发,经 6 步

反应合成手性氨基酸 3,经 10 步转化得四氢异喹啉 4,然后通过肽缩合将氨基酸 3 与片段 4 偶联起来生成中间体 5,接着经甲酸掉 TBS、Swern 氧化和甲磺酸催化分子内的 Pictet-Spengler 反应构建 C,D 环得到化合物 6。通过研究他们发现化合物 6 中 C3 位上的构型与天然产物的相反,原因可能是由于在关环过程中的 C3 位发生了构型反转造成的。化合物 6 经 5 步反应得到了与天然产物(一)-jorumycin 在 C3 位上构型相反的差向异构体 3-epi-jorumycin。见图 1。

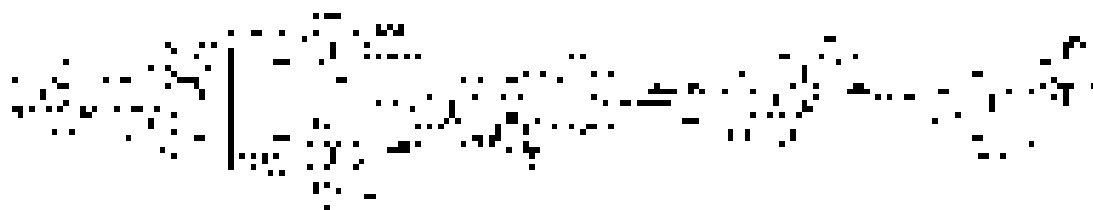


图 1 合成结构示意图

随后,他们通过改变反应策略,首次全合成出目标化合物(一)-jorumycin。从化合物 2 出发,经 5 步反应合成氨基酸 7,通过酰胺化反应使化合物 4 和氨基酸 7 偶联在一起生成中间体 8。接着通过保护基的变化、氧化等 5 步反应得化合物 9,再经

分子内 Pictet-Spengler 反应、还原甲基化反应得五环中间体 10。化合物 10 再经 5 步反应得到目标化合物(一)-jorumycin。该路线以多取代苄醇 1 计,共经历 25 步反应,总收率为 7.2%,构环顺序为 B→C,D。见图 2。

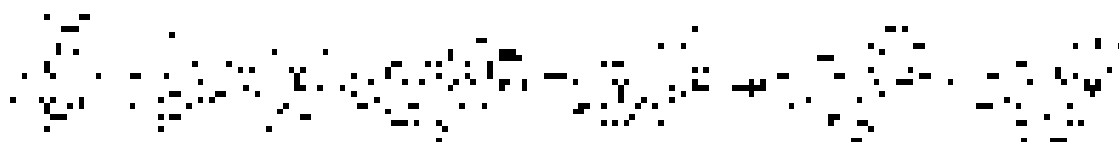


图 2 全合成示意图

2.2 祝介平小组的全合成报道

2009 年,法国国家科学研究中心的祝介平课题组^[6]报道了(一)-jorumycin 全合成研究。以丝氨酸衍生物 11 为原料,经 4 步和 5 步反应分别合成手性氮杂环丙烷衍生物 12 和 13。从 2,6-二甲氧基-甲苯 14 出发,经 4 步反应制得芳基溴化物 15。然后将化合物 15 转化为镁格氏试剂后与环氮化合物 12 在 Knochel 发展的条件下发生反应生成四取代的苯丙氨酸衍生物 16,接着掉 O-Boc 后与醛 13 发生分子间的 Pictet-Spengler 反应顺利构建 D 环生成中间体 17。用苄基保护化合物 17 中的游离氨基后,再与另一分子的镁格氏试剂在

Knochel's 条件下发生反应,接着与苄氧基乙醛发生分子间的 Pictet-Spengler 反应构建出 B 环得中间体 18,经还原、氧化和 Strecker 反应关上 C 环得五环中间体 19。化合物 19 经掉苄基、氧化 A,E 环成双醌得天然产物(一)-jorunnamycin A,再经 2 步转化合成出目标化合物(一)-jorumycin。该路线新颖之处在于关环顺序变为 D→B→C,应用了两次芳基镁试剂与环氮化合物在 Knochel's 条件下发生反应、2 次 Pictet-Spengler 反应、1 次 Strecker 反应构建出主体 5 环骨架,路线较以前更为简短。从化合物 11 出发,经 18 步,5.8% 的总收率得(一)-jorumycin。见图 3。

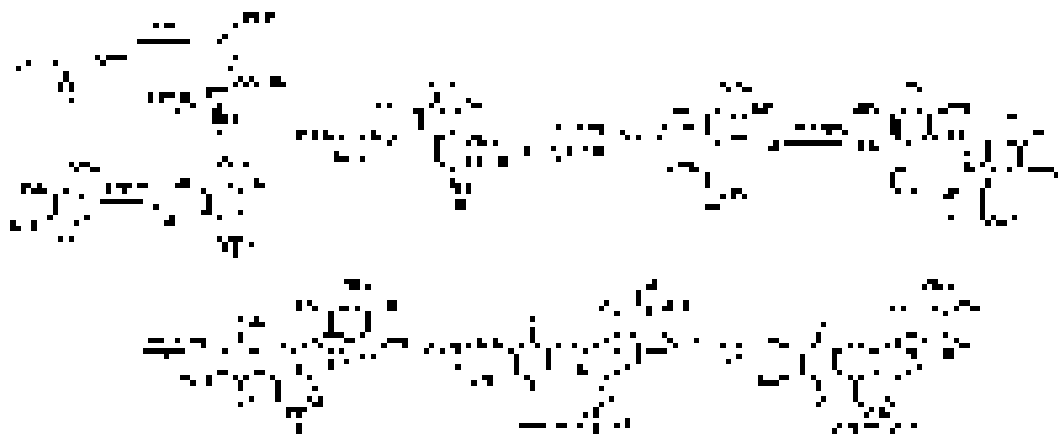


图3 全合成示意图

2.3 刘站柱课题组的合成报道

2012年,中国医学科学院北京协和医学院刘站柱课题^[7]也报道了(-)-jorumycin的合成研究,他们从合成(-)-renieramycin G时^[9]的一个关键

中间体20出发,经四氢铝锂还原酰胺基、Strecker反应、氧化成醌、酯化反应等5步反应合成了(-)-jorumycin。见图4。



图4 全合成示意图

2.4 陈小川课题组的全合成报道

2013年,我们课题组也对天然产物(-)-jorumycin进行了全合成研究报道^[9]。发展了一条使用2个源自L-酪氨酸的片段醇22和醛23,经高选择性的Pictet-Spengler环化偶联反应来合成(-)-jorumycin的新路线。从廉价易得的天然手性源L-酪氨酸出发,经8步反应高产率地得到三取代苯丙氨酸醇22^[10]。化合物22经分子间的Pictet-Spengler反应、氨基保护、氧化等4步反应合成醛23,

接着与氨基醇22再通过一次分子间的Pictet-Spengler反应高产率、高选择性地生成双四氢异喹啉24。然后化合物24经氨基、酚羟基保护、氧化和Strecker反应关上C环得五环化合物25,再经脱保护基、还原甲基化和掉苄基等3步反应得到中间体26。氧化化合物26的A、E环双醌得天然产物(-)-jorunnamycin A,再经2步转化合成目标化合物(-)-jorumycin。见图5。

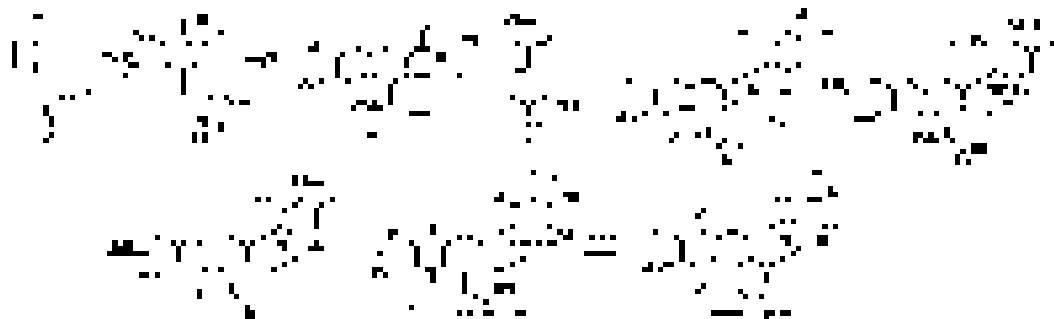


图5 全合成示意图

我们的合成策略是以L-酪氨酸为原料,经23步,14.1%的总收率合成了(-)-jorumycin。此合成方法新颖之处在于路线中2个偶联片段均由L-

酪氨酸用类似的方法制得,不需再额外合成任何其它子片段。与以前的路线相比,经高选择性的Pictet-Spengler反应将左半部分片(下转第9页)

- [J]. The Journal of Organic Chemistry, 1987, 52(19):4352-4358.
- [8] Rao EC, Hong H, Cheng JC, et al. Total Synthesis of Clausenamide[J]. Chinese Chemical Letters, 1994, 5(4): 267-268.
- [9] Xuan YN, Lin HS, Yan M. Highly efficient asymmetric synthesis of α,β -epoxy esters via one-pot organocatalytic epoxidation and oxidative esterification [J]. Org Biomol Chem, 2013, 11(11): 1815-1817.
- [10] Liu D, Yu X, Huang L. Novel concise synthesis of (–)-clausenamide[J]. Chinese Journal of Chemistry, 2013, 31(3): 344-348.
- [11] Feng Z, Li X, Zheng G, et al. Synthesis and activity in enhancing long-term potentiation (LTP) of clausenamide stereoisomers[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19(8): 2112-2115.
- [12] Zhang L, Zhou Y, Yu X. Suzuki-Miyaura coupling based enantioselective synthesis of (+)-epi- Clausenamide and the enantiomer of its 3-deoxy analogue[J]. Synlett, 2012, 23

(8). 1217-1220.

- [13] Ning N, Sun J, Du G, et al. (+)-epi-Clausenamide, but not (–)-epi-clausenamide, showed more potential than (–)-clausenamide on facilitating synaptic transmission in CA1 region of hippocampal synapses[J]. Neurosci Lett, 2012, 523(2): 99-103.
- [14] Xue JJ, Yu XM. Selective 3- and 6-OH modification of (–)-clausenamide[J]. Chinese Chemical Letters, 2011, 22(7): 761-764.
- [15] Xue JJ, Zhou YM, Yu XM. Preparation of 4- and 6-desphenyl analogues of (–)-clausenamide and alternative synthesis of (+)-epi-clausenamide [J]. Chinese Chemical Letters, 2011, 22(11): 1261-1264.
- [16] Li X, Lai K, Wu K, et al. Studies on the synthesis and biological evaluation of the metabolite of clausenamide CM and its stereoisomers[J]. Eur J Med Chem, 2014, 74: 736-741.

(收稿日期 2014-02-24)

(上接第 4 页)段醛和右半部分氨基醇偶联在一起,构建出 D 环,最后通过分子内的 Strecker 反应构建出 C 环,关环顺序是 B→D→C。操作简单,原料便宜,并且可以放大生产,也是目前为止总产率最高的一条路线。

3 总结与展望

具有抗肿瘤活性的四氢异喹啉类生物碱从第 1 例具有抗癌活性的 naphthridinomycin 被分离出来至今,已经被研究了近 40 年,期间一直有大量具有良好抗癌活性的分子被分离鉴定。鉴于四氢异喹啉类生物碱的结构多样性及其高抗癌抗肿瘤的生物学活性,有机化学家对它们产生了浓厚的兴趣,由于大多数这类生物碱在天然生物中含量低,来源有限,限制了对大规模活性筛选,所以其化学合成研究就显得十分重要和紧迫。而在对这些具有抗肿瘤活性的四氢异喹啉类生物碱进行全合成的过程中,能够应用已有的合成方法学并检验其适用性及局限性。因此,无论从基础研究还是从应用研究的角度出发,对具有高抗癌生物活性的四氢异喹啉类生物碱进行全合成研究都具有重要的现实意义。

参考文献:

- [1] Scott JD, Williams RM. Chemistry and Biology of the Tetrahydroisoquinoline Antitumor Antibiotics [J]. Chem Rev, 2002, 102, 1669-1730.

- [2] Kluepfel D, Baker HA, Piattoni G, et al. Naphthridinomycin, a new broad-spectrum antibiotic[J]. J Antibiot, 1975, 28(7): 497-502.
- [3] Fontana A, Cavaliere P, Wahidulla S, et al. A New Antitumor Isoquinoline Alkaloid from the Marine Nudibranch Jorunna funebris[J]. Tetrahedron, 2000, 56(37): 7305-7308.
- [4] Saito N, Tanaka C, Koizumi Y, et al. Chemistry of renieramycins. Part 6: Transformation of renieramycin M into jorumycin and renieramycin J including oxidative degradation products, mimosamycin, renierone, and renierol acetate[J]. Tetrahedron, 2004, 60(17): 3873-3881.
- [5] Lane JW, Chen Y, Williams RM. Asymmetric Total Syntheses of (–)-Jorumycin, (–)-Renieramycin G, 3-epi-Jorumycin, and 3-epi-Renieramycin G[J]. J Am Chem Soc, 2005, 127(36): 12684-12690.
- [6] Wu YC, Zhu J. Asymmetric Total Syntheses of (–)-Renieramycin M and G and (–)-Jorumycin Using Aziridine as a Lynchpin[J]. Org Lett, 2009, 11(23): 5558-5561.
- [7] Liu W, Liao X, Dong W, et al. Total synthesis and cytotoxicity of (–)-jorumycin and its analogues [J]. Tetrahedron, 2012, 68(13): 2759-2764.
- [8] Liao XW, Liu W, Dong WF, et al. Total synthesis of (–)-renieramycin G from L-tyrosine[J]. Tetrahedron, 2009, 65(29-30): 5709-5715.
- [9] Chen R, Liu H, Chen X. Asymmetric Total Synthesis of (–)-Jorunnamycin A and C and (–)-Jorumycin from L-Tyrosine [J]. J Nat Prod, 2013, 76(9): 1789-1795.
- [10] Chen R, Zhu D, Hu Z, et al. A new approach to the synthesis of L-3-hydroxy-4-methoxy-5-methyl-phenylalanine derivatives from L-tyrosine[J]. Tetrahedron: Asymmetry, 2010, 21(1): 39-42.

(收稿日期 2013-12-15)