

黄皮酰胺及其衍生物合成进展

薛建军

(济宁医学院基础学院, 山东 济宁 272067)



1999 年本科毕业于沈阳药科大学制药系, 2003 年硕士研究生毕业于沈阳药科大学药物化学专业, 2006 年至 2010 年获得中国医学科学院药物研究所药物化学博士学位, 期间赴葛兰素—史克公司美国北卡罗来纳州三角园葛兰素研究中心实习一年, 期间, 发表 SCI 论文 3 篇, 获国际专利授权 2 项, 多年来一直从事新药开发与研究工作

摘 要 黄皮酰胺是从传统中药黄皮叶中分离出来的一种天然产物, 具有良好的保肝和促智活性。为了给生物学评价提供样品, 并进行深入的构效关系研究, 科研人员展开了大量的合成工作。先后开发了多条全合成路线, 针对其多手性中心和多取代基的特点, 合成了其全部 16 个光学异构体, 同时, 按照结构割裂原则合成了一系列简化衍生物。

关键词 黄皮酰胺; 立体异构体; 衍生物; 合成

中图分类号: R914.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-9760(2014)02-005-05

Research progress on synthesis of clausenamide and derivatives

XUE Jian-jun

(Academy of Basic Medicine, Jining Medical University, Jining 272100, China)

Abstract: Clausenamide, isolated from aqueous extract of dry leaves of Clausena lansium, a Chinese folk medicine, was found to have hepatic protection function and show nootropic activity in animal tests. In order to provide samples for bioresearch and analyze the relationship of structure — activity, various synthesis routes of clausenamide were developed, the synthesis of 16 (8 pairs) optically pure stereoisomers of clausenamide with four chiral centers, was achieved, and a series of simplified derivatives were finished.

Key words: Clausenamide; Stereoisomer; Derivatives; Synthesis

天然产物一直是药物发现的重要来源, 据统计, 在 1980 年 1 月到 2010 年 12 月发现的 1073 个新化学实体(new chemical entites, NCEs)中, 64% 直接或间接来源于天然产物^[1]。我国有丰富的天然动植物资源和长达数千年的中药历史, 这是祖先留给我们的宝藏, 因此运用现代科学方法对传统的中草药进行发掘和深入研究具有重大的历史和现实意义。

黄皮[Clausena lansium (Lour) skeel]是一种广泛分布于我国南方的一种常绿乔木, 芸香科黄皮属。民间用其叶煮水治疗疥癩、消风肿等。《本草求原》记载黄皮叶具有“解秽除垢、退黄肿”的功效。20 世纪 80 年代, 研究人员从中分离了 5 种具有不同骨架的 7 个化合物^[2], 药理实验表明 7 个化合物

都有不同程度的保肝作用, 从而验证了古籍的记载。此后进一步的研究发现上述 7 个天然产物之一的黄皮酰胺(Clausenamide, 图 1)具有良好的促智作用, (—)-黄皮酰胺为促智作用的活性成分, 并能拮抗 A 毒性引起的神经细胞凋亡, 有可能进一步开发出治疗老年痴呆症的新药^[3-6]。为了给深入的药学研究提供样品, 围绕着黄皮酰胺及其衍生物, 展开了大量的合成工作。

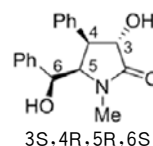


图 1 (—)-黄皮酰胺 1

首先最早的全合成以肉桂酸乙酯和乙酰氨基

整个合成工作中, (+)、(-) 黄皮酰胺和 (+)、(-) 新黄皮酰胺已经在黄皮酰胺仿生合成和拆分的工作中完成。其余合成工作以已经可以大量供应的光活黄皮酰胺或新黄皮酰胺及其中间体进行

为原料进行。

以新黄皮酰胺酮为原料, 采用不同的反应条件, 控制反应的立体选择性获得新黄皮酰胺和表新黄皮酰胺(图 5)。



图 5 新黄皮酰胺和表新黄皮酰胺的合成

以新黄皮酰胺酮为原料, 经反转 C4 构型, 还原得到顺黄皮酰胺; 反转 C4 构型, 再反转 C5 构

型, 还原得顺新黄皮酰胺和顺表新黄皮酰胺(图 6)。

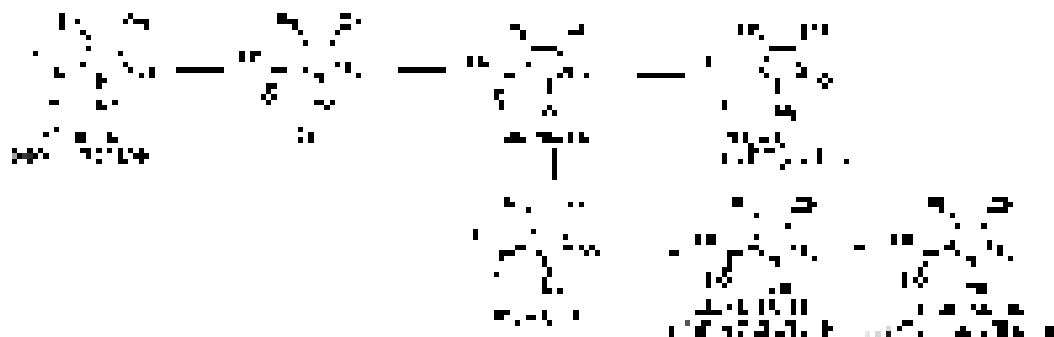


图 6 顺新黄皮酰胺和顺表新黄皮酰胺的合成

以表新黄皮酰胺为起始原料, 经过选择性保护 C6 羟基, 反转 C4 构型得到顺表黄皮酰胺; 继续反

转 C3 构型得到表黄皮酰胺(图 7)。



图 7 顺表新黄皮酰胺和表黄皮酰胺的合成

另一方面, 程序结构剖裂(Programmed structure dissection)策略, 保留黄皮酰胺的绝对构型和五元内酰胺骨架不变的前提下, 设计并合成一系列比(-)-黄皮酰胺少一个取代基的化合物(图 8),

以期通过药理活性测试了解黄皮酰胺各取代基对活性贡献的完整信息^[14-15]。此外进行了 N-衍生物及代谢产物的合成等其他合成工作^[16]。



图 8 黄皮酰胺的简化衍生物

以黄皮酰胺为起始原料,经过选择性甲基化的(一)-3-甲基黄皮酰胺 17,选择性保 3-羟基经甲基化脱保护得到(一)-6-甲基黄皮酰胺 18。经选择性

保护 3-羟基的黄皮酰胺经氧化-还原脱除(一)-6-羟基得 6-去羟基黄皮酰胺 19 (图 9)。

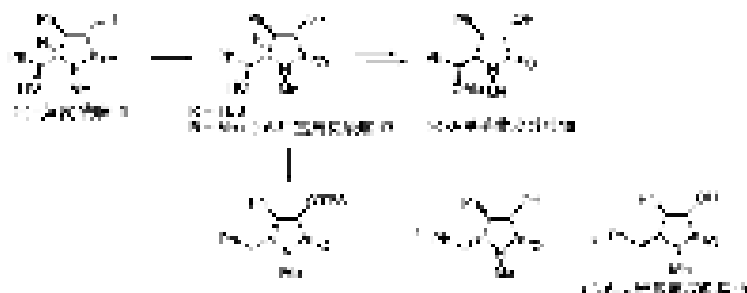


图 9 (一)-羟基甲基化衍生物和(一)-6-去羟基黄皮酰胺的合成

6-选择性保护的(一)-黄皮酰胺经自由基反应 10)。
脱除 3-羟基得到(一)-3-去羟基黄皮酰胺 20 (图

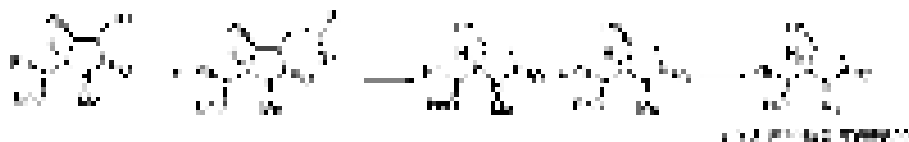


图 10 (一)-3-去羟基黄皮酰胺的合成

借鉴首次全合成黄皮酰胺的方法,经过拆分得 到(一)-6-去苯基黄皮酰胺 21(图 11)。



图 11 (一)-6-去苯基黄皮酰胺的合成

以光活的(-)-焦谷氨酸为原料,经过 7 步反应 得到(一)-4-去苯基黄皮酰胺 22 (图 12)。



图 12 (一)-4-去苯基黄皮酰胺的合成

目前,(-)-黄皮酰胺已经作为抗阿尔茨海默病药物进入临床试验,但是,其深入的作用分子机制仍然不清楚,有待于进一步的探索。以上所进行的合成产物正在进行生物活性测试,并进一步的深入研究。

参考文献:

- [1] Cragg GM, Newman DJ. Natural products: a continuing source of novel drug leads[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1830(6):3670-3695.
- [2] 杨明河,曹延怀,李伟勋,等. 黄皮叶中黄皮酰胺的分离和结构测定[J]. 药学报, 1987, 22(1): 33-40.
- [3] Hu JF, Niu F, Ning N, et al. Activation of ERK1/2-CREB

pathway during potentiating synaptic transmission of (-)-clausenamide in rat dentate gyrus[J]. J Asian Nat Prod Res, 2012, 14(3):256-262.

- [4] 张均田,胡金凤. 从两种促智药的研究结果看学习记忆信号转导途径的类型和特点以及实验中应注意的几个关键问题[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(3): 427.
- [5] Zhu CJ, Wang LJ, Hua XM, et al. Stereoselective excretion and first-pass metabolism of clausenamide enantiomers[J]. Eur J Pharm Sci, 2013, 49(4): 761-766.
- [6] Ning N, Hu JF, Sun JD, et al. (-)-Clausenamide facilitates synaptic transmission at hippocampal Schaffer collateral-CA1 synapses[J]. Eur J Pharmacol, 2012, 682(1-3): 50-55.
- [7] Hartwig W, Born L. Diastereoselective and enantioselective total synthesis of the hepatoprotective agent clausenamide

- [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)