

环庚三烯酮异喹啉生物碱与茛菪生物碱的研究进展

黄玉婷¹, 马源¹, 李顺祥^{1,2,3}, 李娟^{1,2,3*}

¹湖南中医药大学; ²湖南省中药活性物质筛选工程技术研究中心; ³湖南省中美老年性退行性疾病治疗药物国际联合研究中心, 长沙 410208

摘要: 环庚三烯酮异喹啉 (tropoloisoquinoline isoquinoline, TA) 和茛菪 (azafluoranthene, AA) 是一类具有环戊二烯并[i,j]异喹啉母核的生物碱, 目前, 仅从防己科和天南星科植物中分离到 7 个 TA 和 11 个 AA, 且这两类化合物在植物中含量较低。鉴于 TA 和 AA 良好的生物活性, 国内外研究学者对 AA 和以 AA 为中间体的 TA 的合成方法及反应条件进行了探索和优化。本文从 TA 和 AA 的植物来源、化学合成途径和生物活性研究进展进行了系统的总结与分析, 以期对 TA 和 AA 类化合物的合成途径优化、活性机理研究及药物研发提供科学参考。

关键词: 环庚三烯酮异喹啉生物碱; 茛菪生物碱; 环戊二烯并[i,j]异喹啉; 化学合成; 生物活性

中图分类号: R284.3

文献标识码: A

Research progress on tropoloisoquinoline and azafluoranthene alkaloids

HUANG Yu-ting¹, MA Yuan¹, LI Shun-xiang^{1,2,3}, LI Juan^{1,2,3*}

¹Hunan University of Chinese Medicine; ²Hunan Engineering Technology Research Center for Bioactive

Substance Discovery of Chinese Medicine; ³Hunan Province Sino-US International Joint Research Center for

Therapeutic Drugs of Senile Degenerative Diseases, Changsha 410208, China

Abstract: Tropoloisoquinoline isoquinoline (TA) and azafluoranthene (AA) are alkaloids with cyclopentadieno [i,j] isoquinoline parent nucleus. At present, only seven TA and eleven AA have been isolated from the plants of Menispermaceae and Araceae, and the content of these two compounds in plants is low. Given the good biological activities of TA and AA, domestic and foreign researchers have explored and optimized the synthesis methods and reaction conditions of AA and TA with AA as the intermediate. The plant sources, chemical synthesis pathways and biological activity research progress of TA and AA are systematically summarized and analyzed in this paper, in order to provide scientific reference for the optimization of the synthetic pathway, activity mechanism research and drug development of TA and AA compounds.

Key words: tropoloisoquinoline alkaloid; azafluoranthene alkaloids; cyclopenta [i,j] isoquinoline; chemical synthesis; biological activity

环庚三烯酮异喹啉生物碱 (tropoloisoquinoline alkaloid, 简称 TA, 见图 1) 是 Silverton 于 1977 年首次发现, 并将此类生物碱的环结构系统命名为奠并[1,2,3-*i,j*]异喹啉 (azuleno [1,2,3-*i,j*] isoquinolin)。茛菪生物碱 (azafluoranthene alkaloids, 简称 AA, 见图 4) 是一类具有茛并[1,2,3-*i,j*]异喹啉结构 (indeno [1,2,3-*i,j*] isoquinolin) 的生物碱, 其结构与 TA 的非常相近, 都具有 cyclopenta [*i,j*] isoquinoline 的基本母核, 经文献查阅发现, 从防己科 *Abuta imene*、*A. rufescens* 和 *Cissampelos pareira*^[2-4], 及天南星科水菖蒲^[5]中, 同时发现 TA 和 AA 这两种结构的生物碱, Silverton 等^[1]认为这两种结构的生物碱在植物体内的生物合成途径可能具有相关性, 并推测了两者间生物转化途径。TA 和 AA 的植物来源比较有限, 目前, 仅分离得到 7 个 TA 和 11 个 AA, 鉴于 TA 和 AA 具有良好的抗肿瘤、抗老年痴呆、抗菌等生物活性, Campbell^[6]和 Cava^[7]等多位学者对 TA 和 AA 类化合物进行了化学合成及反应条件的优化。本文从 TA 和 AA 的植物来源、化学合成途径和生物活性研究进展进行了系统的总结与分析, 进一步为这两种化合物的活性、作用机理及药物研制提供科学参考。

1 植物来源的 TA 和 AA

自然界中 TA 的来源非常少, 相关研究报道也很少, 目前, 从中药、天然产物中分离得到的环庚三烯酮异喹啉生物碱有三种结构类型, 分别是 9H-奠并[1,2,3-*i,j*]异喹啉-9-酮 (I)、10H-奠并[1,2,3-*i,j*]异喹啉-10-酮 (II) 和 7H-奠并[1,2,3-*i,j*]异喹啉-7-酮 (III) (见图 1), 其中, 10-羟基-9H-奠并[1,2,3-*i,j*]异喹啉-9-酮和 9-羟基-10H-奠并[1,2,3-*i,j*]异喹啉-10-酮是一组互变异构体。1977—1995 年, 从植物中共分离得到 6 个 TA 类化合物 (见图 2), Silverton 等^[1]从防己科脱皮藤属植物 *Abuta imene* 和 *A. rufescens* 中发现第一个 TA 类化合物 imerubrine (1), Cava 等^[1-5,8-11]从同属植物 *A. grandifolia*、*A. concolor* 和 *A. imene*, 同科锡生藤属植物锡生藤 *C. pareira* 中分离得到 grandirubrine (2)、isoimerubrine (3)、pareirubrine A (4)、pareirubrine B (5) 和 pareitropone (6), 直到 2017 年, Li 等^[5]从天南星科菖蒲属植物水菖蒲 (*Acorus calamus* L.) 中发现了第 7 个具有 III 型结构母核的 TA 类化合物菖蒲新碱 (neotatarine) (7), 化合物具体信息详见表 1。

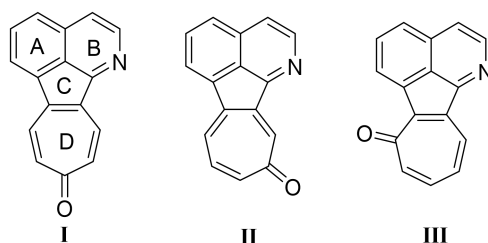


图 1 TA 的三种结构类型

Fig. 1 Three structural types of TA

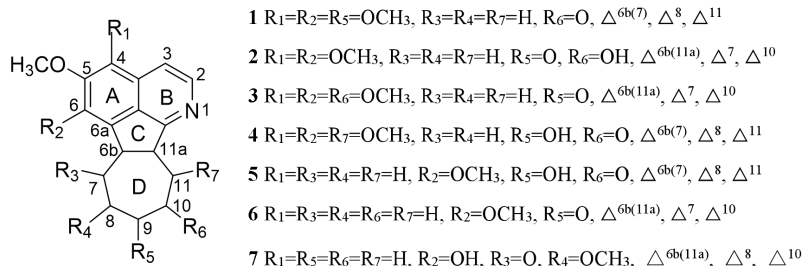


图 2 从植物中分离得到的 TA 类化合物的结构

Fig. 2 Structure of TA compounds isolated from plants

表 1 TA 类化合物的相关信息

Table 1 Information about TA compounds

化合物 Compound	植物来源 Plant source	性质 Property	参考文献 Ref.
1	<i>Abuta imene</i> 的茎;	橙红色针晶,	8
	<i>Abuta rufescens</i> 的地上茎	熔点 183~185 °C	
2	<i>Abuta grandifolia</i> 的树皮;	红棕色针晶,	2,9,10
	<i>Abuta concolor</i> 的茎;	熔点 201~203 °C	
3	<i>Cissampelos pareira</i> 的根和藤杆;	红棕色针晶,	1,3,9
	<i>Abuta grandifolia</i> 的枝叶	熔点 183~185 °C	
4	<i>Cissampelos pareira</i> 的根和藤杆;	红棕色针晶,	3,9,10
	<i>Abuta concolor</i> 的茎;	熔点 168~170 °C	
5	<i>Abuta grandifolia</i> 的枝叶	红棕色针晶,	3,9
	<i>Cissampelos pareira</i> 的根和藤杆;	熔点 290 °C	
6	<i>Cissampelos pareira</i> 的根	红棕色针晶, 熔点 97~99 °C	11
7	<i>Acorus calamus</i> 的根和根茎	红色针晶, 熔点 254~256 °C	5

AA 类化合物的母核最初来自煤焦油馏出物^[6], 而后在防己科植物中被发现。从 1972 年 Cava^[7]首次报道 AA 这一新的结构类型的化合物至今, 从植物中共分离得到 11 个 AA 类化合物 (见图 3), 分别是非酚性碱 imeluteine (8)、rufescine (9)、triclisine (10) 和 sarumine (11), 5,6,9-trimethoxy-indenol [1,2,3-*i,j*] isoquinolin (18); 酚性碱 norrufescine (12)、norimeluteine (13)、telitoxine (14)、tatarine A (15) 和 tatarine D (16), 4,5,9-trimethoxy-indenol [1,2,3-*i,j*] isoquinolin-6-ol (17), 化合物具体信息详见表 2。

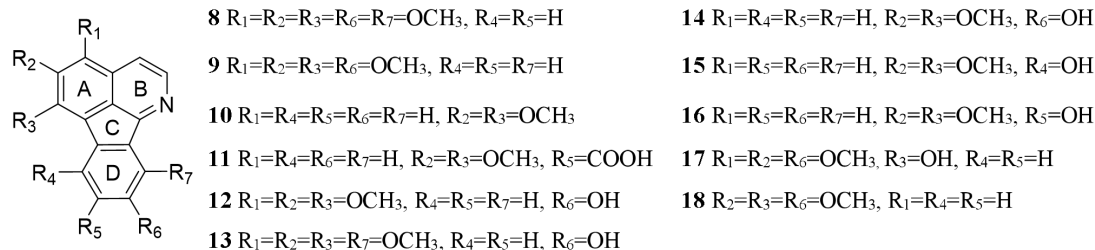


图 3 从植物中分离得到 AA 类化合物的结构

Fig. 3 Structure of AA compounds isolated from plants

表 2 AA 类化合物的相关信息

Table 2 Information about AA compounds

化合物 Compound	植物来源 Plant source	化合物性质 Property of compound	参考文献 Ref.
8	<i>Abuta imene</i> 的茎; <i>Abuta rufescens</i> 的茎	黄色棱柱结晶, 熔点 146~147 °C	7
9	<i>Abuta imene</i> 的茎; <i>Abuta rufescens</i> 的茎	亮黄色针晶, 熔点 88~90 °C	7
10	<i>Triclisia gillettii</i>	黄色结晶, 熔点 155 °C	12
11	<i>Saruma henryi</i> 的全草	黄色结晶, 熔点>300 °C	13
12	<i>Abuta imene</i> 的茎; <i>Abuta rufescens</i> 的茎; <i>Telitoxicum peruvianum</i> 的地上部分; <i>Cissampelos pareira</i> 的根和藤杆; <i>Pericampylus glaucus</i> 的地上部分	橙色结晶, 熔点 235~238 °C	8,14-16
13	<i>Cissampelos pareira</i> 的根和藤杆	黄色结晶, 熔点 236~238 °C	15
14	<i>Telitoxicum peruvianum</i> 的地上部分	黄色结晶, 熔点 273~275 °C	14
15	<i>Acorus tatarinowii</i> 的根和根茎; <i>Acorus calamus</i> 的根和根茎	黄棕色针晶, 熔点 150~152 °C	17,18
16	<i>Acorus tatarinowii</i> 的根和根茎	黄色晶体	19
17	<i>Cyclea barbata</i> 的茎	黄色晶体	20
18	<i>Cyclea barbata</i> 的茎	黄色晶体	20

2 环庚三烯酮异喹啉和茛菪生物碱的合成

从植物中分离得到 TA 和 AA 类化合物的种类和数量及其有限，20 世纪 70 年代起，多位学者发现 AA 在合成 TA 时发挥重要作用，并尝试了 AA 的合成，以及以 AA 为中间体合成 TA 的合成方法与反应条件的优化。

2.1 AA 的合成

已报道关于 AA 化合物中茛菪杂环的构建主要与图 4 中 6 个关键键（a~f 键）的环合有关，本文根据茛菪杂环关键键的不同环合顺序，归纳出 4 种 AA 的合成途径。

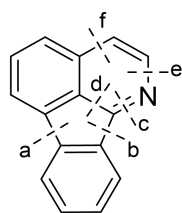


图 4 AA 类化合物茛菪杂环构建的关键键

Fig. 4 Key bonds for fluoroanthracene heterocyclic construction in AA compounds

途径 1：以茛为关键反应物，通过 c 键或 e 键的环合形成 B 环，从而合成 AA。Campbell 等^[6,12]从煤焦油中分离得到 AA 母核，并最早以 3-(9-氧-9H-茛-1-基)丙酸为原料，经 2~5 步反应完成 c 键环合，合成 AA 母核茛并[1,2,3-i,j]异喹啉（见图 5，1-1）。Hickey 等^[21]以 9H-茛-1-甲醛为原料，通过 c 键环合生成茛并[1,2,3-i,j]异喹啉-2-甲酸乙酯（**19**）（见图 5，1-2），该合成途径较简单，但产率一般且与碘用量有关，碘用量较少时，产率仅有 10%，提高碘用量后产率为 20%。Silveira 等^[22]通过 2-卤代-3,4-二甲氧基苯甲醛与 PhMgBr 反应，引入 D 环，再通过氧化和 Pd(PPh₃)₄ 催化环化，形成 C 环，合成反应关键中间体 3,4-二甲氧基-9H-茛-9-酮，经去烷基化引入烯丙基，para-Claisen 重排构建 f 键，在微波辅助下发生电环化反应，使 e 键环合形成 B 环，最后合成 5,6-二甲氧基-2-甲基茛并[1,2,3-i,j]异喹啉（**20**），总产率为 20%~21%（见图 5，1-3）。同时，Silveira 对关键中间体茛-9-酮的取代、氧化、钯催化等反应进行了优化，优化后的合成工艺虽步骤较繁琐，但利用微波辅助电环化反应在 e 键完成最终环合，是 AA 合成的新的尝试。

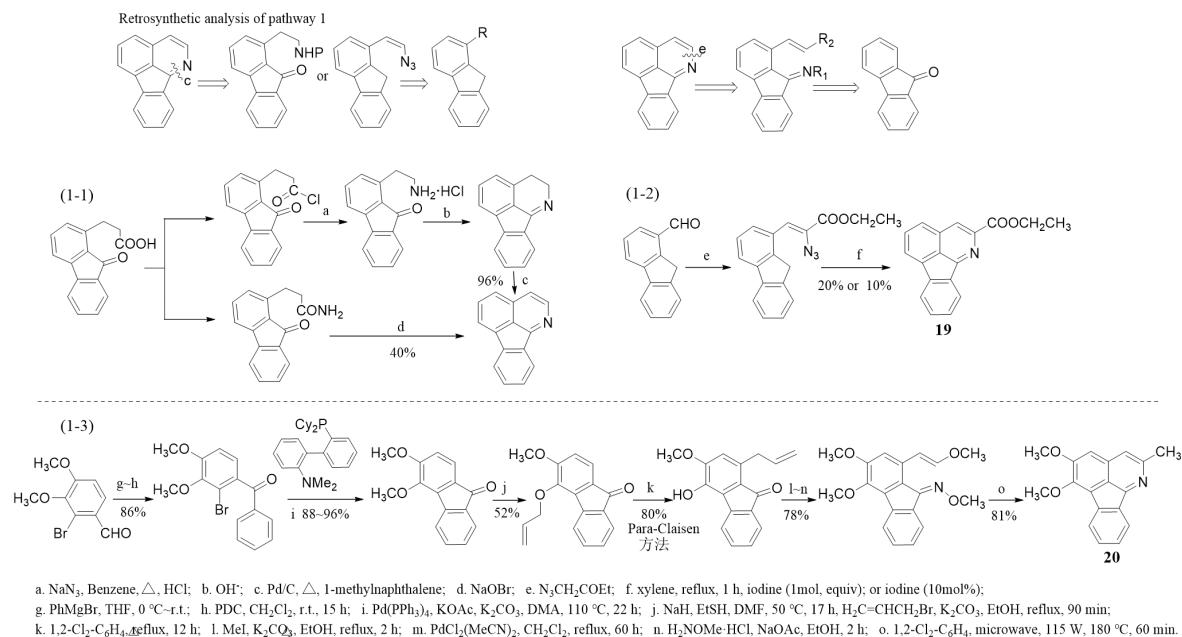


图 5 AA 合成的途径 1

Fig. 5 Synthesis pathway 1 of AA

途径 2：此途径先通过 c 键和 d 键环合形成 B 环，再通过 a 键环合合成 AA，是合成 AA 的比较成熟和常用的方法（见图 6）。1972 年，Cava 等^[7]首次通过此途径对植物中分离得到的第一个 AA 类化合物 imeluteine（8）进行了合成（见图 6，2-1），以 1,2,3-苯三酚和 2-羟基-3-甲氧基-苯甲醛为原料，分别得到 2,3,4-三甲氧基-苯乙胺和 2,3-二甲氧基-6-硝基-苯甲酰氯，两个产物经亲核取代反应合成 2,3-二甲氧基-6-硝基-N-(2,3,4-三甲氧基苯乙胺)苯甲酰胺，经 Bischler-Napieralski 反应，d 键环合得二氢异喹啉类化合物（产率 55%），再经 Pd/C 催化、Pschorr 反应，使 a 键环合，获得目标产物 8，产率为 14%，同时，以 3-甲氧基-6-硝基-苯甲酸和 2,3,4-三甲氧基-苯乙胺为原料，与 imeluteine 完全相同的合成途径，合成了 rufescine（9）（见图 6，2-1）。自 Cava 报道了 AA 的经典合成途径后，多位学者在优化简化 AA 的合成工艺、提高 AA 总产率方面，做了大量研究工作。Buck 等^[12]在合成 triclisine 中，从原料至合成 2-(3,4-二氢-6,7-二甲基-1-异喹啉基)苯胺的步骤与 imeluteine 相同，Pschorr 反应通过亚硝酸和铜引起环化产物的自发芳构化，从而一步合成 triclisine（10）（见图 6，2-2），此步简化了 AA 的合成步骤，但产率比合成 imeluteine 的低 23%；同时，Ramana 等^[23]也探索了一种简单且新颖的合成方法，以 1-(2-卤代苯基)-3,4-二氢-6,7-二甲氧基异喹啉为原料，通过 Vycor 滤光照射还原、Pd/C 加热脱氢，经 a 键环合合成化合物（10），Buck^[12]采用与 Ramana 不同的 Pschorr 环化和脱氢化反应条件（见表 3），得到 5,6,8,9-四甲

氧基茚并[1,2,3-i,j]异喹啉 (19), 但环化产率较 Ramana 的低 (见图 6, 2-3)。1987 年, Menachery 等^[24]参考了 Cava 的合成思路, 以 2-硝基-5-苄氧基苯甲醛和 3,4-二甲氧基苯乙胺 (或 2,3,4-三甲氧基苯乙胺) 为原料, 在合成过程中, 对 Bischler-Napieralski 反应产物的后续条件进行了优化, Bischler-Napieralski 反应产物先在酸性条件下同时发生脱苄基和硝基还原反应后再进行重氮化, 并通过调节酸碱度产生三嗪类化合物, 最后经 Pschorr 环化及脱氢化反应合成 telitoxine (14) 或 norrufescine (12) (见图 6, 2-4), 此反应所用原料 2-硝基-5-苄氧基苯甲醛中的苄基在保护酚羟基的同时使分子趋于稳定, Bischler-Napieralski 反应产物的产率较高, 但 Pschorr 反应产物收率较低, 导致最终产率仅为 6% (或 8%)。Banwell 等^[25]在 Menachery 研究基础上, 优化了从三嗪类化合物至合成 AA 的反应条件 (见图 6, 2-5), 以 5-羟基-4-甲氧基-2-硝基苯甲醛与 2,3,4-三甲氧基苯乙胺为原料合成的三嗪类化合物, 通过强酸及纯铜-青铜处理比采用 PhCl 处理所获得的二氢氮杂茚的产率高 44%, 且 AA-1 (22) 产率提高约 5%; 同时, Banwell 根据具强亲电作用的质子化重氮酮易攻击侧链芳烃环而发生环化这一原理, 研究了三嗪类化合物质子化后, 经键旋转、去二氮、氧化等反应得到 AA 的新的环化模式。比较 AA 合成途径 2 中不同的 Pschorr 环化反应条件 (表 3), 合成 imeluteine (8) 的反应条件 (Cu、H₂SO₄) 产率最高, 合成 triclisine 的 Vycor 滤光照射条件 (hv) 次之, 而合成 triclisine 的条件 HNO₂、Cu 的产率最低, 仅 9%; 脱氢化反应中, Pd/C 与 p-cymene 或 decalin 联用较单用 Pd/C 的反应产率高, Pd/C 联用 decalin 所得反应物产率高达 80%, 单用 Pd/C, 反应物产率仅 19%。

表 3 Pschorr 环化及二氢氮杂茚脱氢化的反应条件、产率比较

Table 3 Comparison of different reaction conditions and yields of Pschorr cyclization and dihydroazafluoranthene's

dehydrogenation				
AA 产物	Pschorr 环化条件	产率	脱氢化条件	产率
AA product	Pschorr cyclization condition	Productivity	Dehydrogenation condition	Productivity
Imeluteine	60% H ₂ SO ₄ , Cu	67%	10% Pd/C、p-cymene	48%
Triclisine (Buck)	HNO ₂ , Cu	9%	-	-
Triclisine (Ramana)	hv	42%	5% Pd/C、250 °C	19%
5,6,8,9-四甲氧基茚并 [1,2,3-i,j] 异喹啉	NaNO ₂ ; H ₂ SO ₄ , Cu	32%	10% Pd/C、170 °C; decalin	80%

Telitoxine	PhCl	28%	Pd/C、p-cymene	45%
AA-1	PhCl、130 °C	23%	Pd/C、decalin、 170 °C	40%

以 Molina^[26]为代表的学者，对 AA 合成途径 2 做了较大的创新，应用 2,3,4-三甲氧基苯甲醛依次与叠氮乙酸乙酯、三苯基膦反应，得到亚胺磷基烷烃化合物，通过 Aza-Wittig 反应，与 3-甲氧基苯甲醛（或 2,3-甲氧基苯甲醛）反应使 c 键和 d 键环合形成 B 环，并引入 D 环获得高取代芳基异喹啉化合物，VOF₃ 氧化试剂使分子内二芳基偶联，a 键环合形成 C 环，合成 4,5,6,9-四甲氧基茛并[1,2,3-i,j]异喹啉-2-甲酸乙酯（**24**）和 4,5,6,9,10-五甲氧基茛并[1,2,3-i,j]异喹啉-2-甲酸乙酯（**25**）（见图 6，2-6）。Aza-Wittig 反应联用 VOF₃ 氧化反应，与 Bischler-Napieralski 和 Pschorr 环化效果相同，但省去了脱氢化步骤，合成途径较简短，产率达 17%~20%。Ponnala 等^[27]以氨基甲酸酯和甲醛为原料，通过 Pictet–Spengler 反应、微波辅助直接芳基化反应和脱保护/氧化反应等高产步骤，合成了 rufescine（**9**）和 triclisine（**10**），总产率高达 57%~62%（见图 6，2-7），反应中，Pictet–Spengler 反应是 Bischler–Napieralski 反应的一种改进方法，可显著提高异喹啉化合物的产率；适宜的反应配体及微波条件促进苯基四氢异喹啉的 a 键环合，所得二氢氮杂茛菪的产率优于 Pschorr 环化，该合成工艺在总产量、效率和获得复合多样性方面具有显著优势。

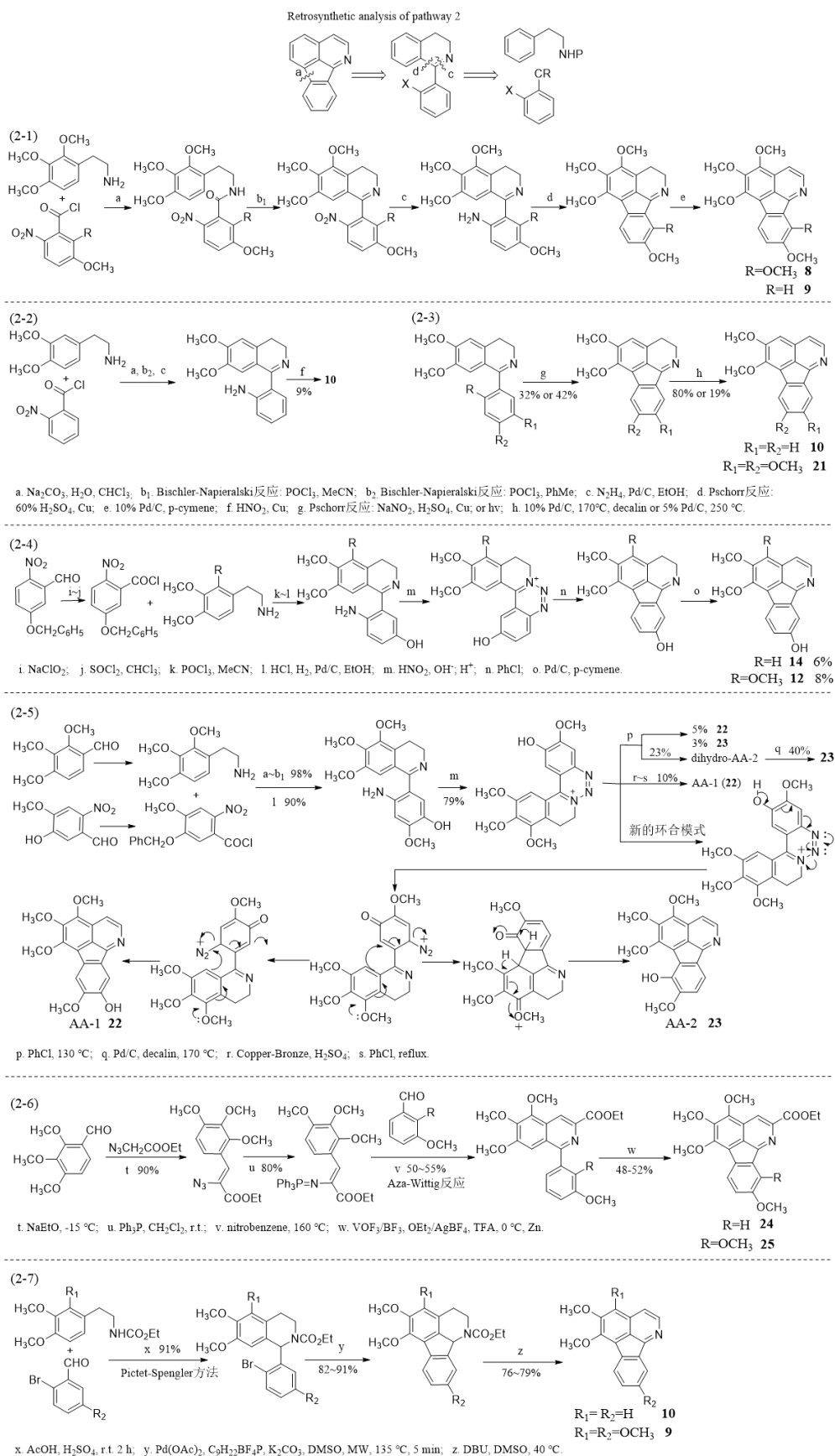


图 6 AA 的合成途径 2

Fig. 6 Synthesis pathway 2 of AA

途径 3: 依次通过构建 a 键和 b 键, 形成 AA 的 C 环和 D 环。Boger 等^[28]经金属化、还原、氧化等反应, 在 8-溴-5,6,7-三甲氧基异喹啉的 8 位引入醛基, 再与 2-锂-2-(三甲基硅烷)-1,3-二噻烷缩合, 产物经甲醇解反应及强碱处理, 于受阻叔胺中反应, 使 a 键、b 键连接形成 C 环, 再依次经酸水解、脱羧反应合成 4,5,6-三甲氧基-9-氧代-9H-吡喃并[2',3',4,5]环戊[1,2,3-i,j]异喹啉-8-甲酸甲酯, 与 1,1-二甲氧基乙烯或 1,1,2-三甲基氧基乙烯经 Diels-Alder 反应得到 rufescine (9) 或 imeluteine (8) (见图 7, 3-1), 合成共经历了 10 步反应, 总收率 3.5%或 4.0%~4.4%, 虽然该反应步骤较多且产率偏低, 但是利用 Diels-Alder 反应可选择所需的双烯体反应物, 控制含氧芳烃的引入, 此途径有效扩展了 AA 的合成思路。

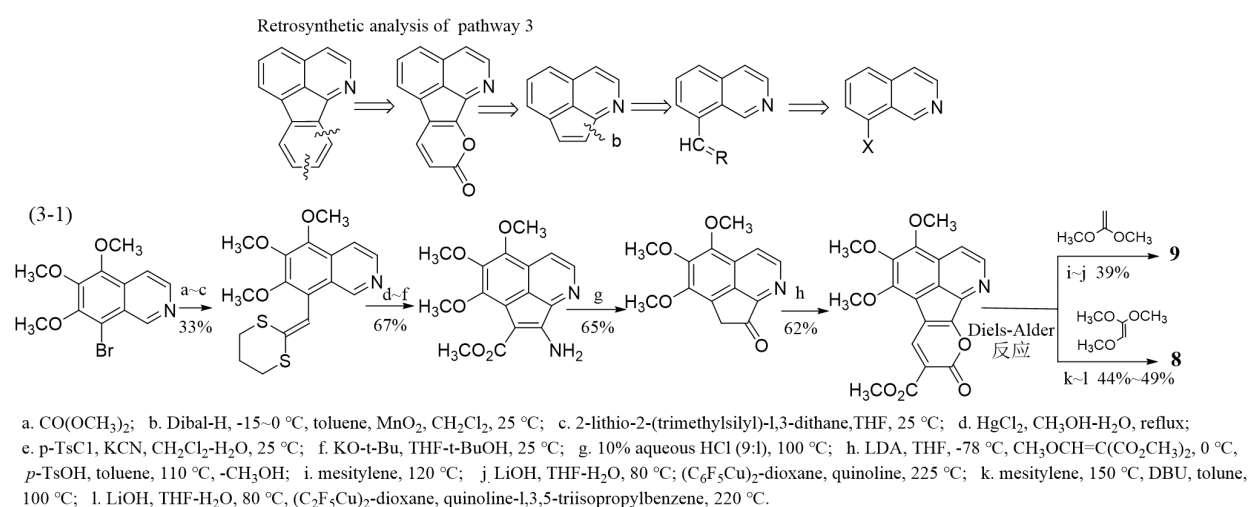
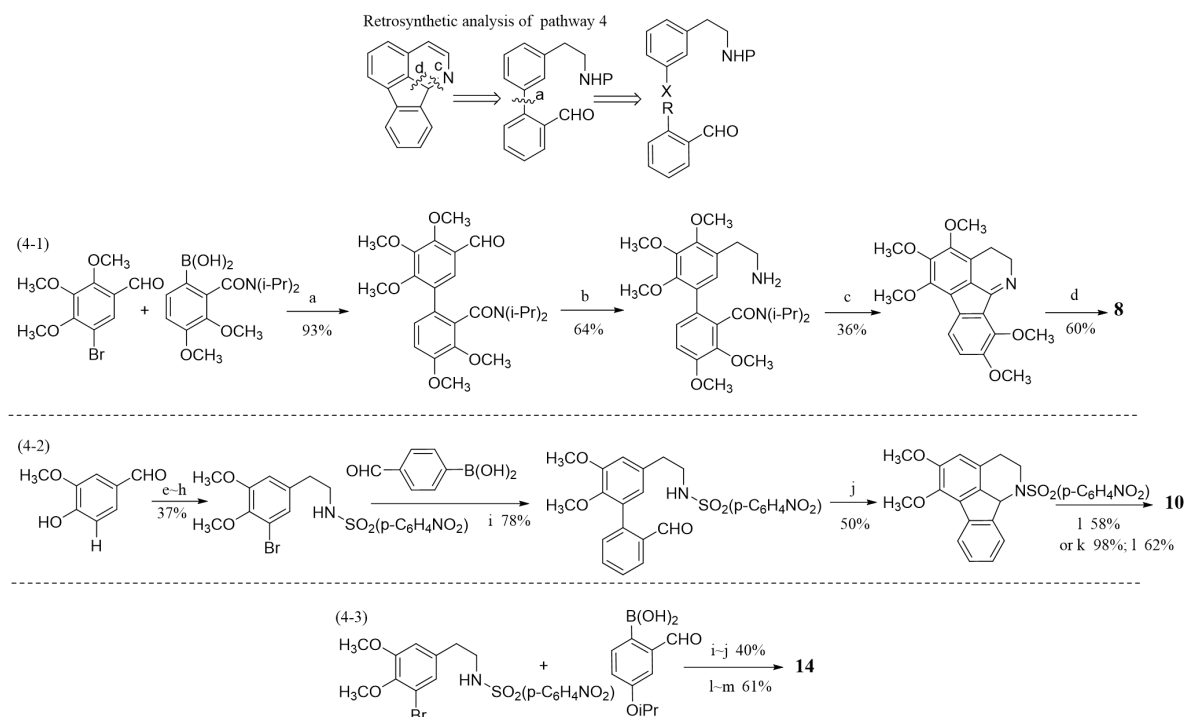


图 7 AA 的合成途径 3

Fig. 7 Synthetic pathway 3 of AA

途径 4: 通过 c 键和 d 键环合, 形成 AA 的 B 环和 C 环。Zhao 等^[29]以硼酸化合物与溴苯甲醛为原料, 二者偶联获得联芳产物, 经羟醛扩环、还原反应生成苯乙胺化合物, 使用过量二异丙基氨基锂处理使其发生组合金属化 (邻位和远程) 获得二氢氮杂茛菪, 重氮化处理得到 imeluteine (8) (见图 8, 4-1), 反应总收率 13%, 合成路线相较途径 2 简单, 且第三步一步合成 4,5,6,9,10-五甲氧基-2,3-二氢茛并[1,2,3-i,j]异喹啉。Khunnawutmanotham 等^[30]从香草醛出发, 五步合成 *N*-(3-溴-4,5-二甲氧基苯乙基)-4-硝基苯磺酰胺, 与 4-甲酰基苯硼酸或 (2-甲酰基-4-异丙氧基苯基) 硼酸发生 Suzuki 交叉偶联反应, 得到二芳基甲醛中间产物, 再依次经级联环化、DBU 处理等 3~4 步反应合成终产率为 8%的 triclisine (10) 或 24%的 telitoxine (14) (见图 8, 4-2 和 4-3), 其中 telitoxine (14) 合成的最后一步, 通过使用氯化铝和二氯甲烷反应试剂裂解异丙基的保护基, 显著提高 AA 产率, 较 Zhao 的方法收益更高。



a. Pd(PPh₃)₄/DME, Na₂CO₃, reflux; b. CH₃NO₂, HOAc/NH₄OAc, reflux, LiAlH₄/Et₂O, reflux; c. LDA, THF, 0 °C–r.t.; d. 10% Pd/C, decahydronaphthalene, reflux; e. Br₂, KOAc, AcOH, r.t.; MeI, K₂CO₃, acetone, reflux, 6 h; f. CH₃NO₂, NH₄OAc, AcOH, 90 °C, 7 h; g. NaBH₄, BF₃·OEt₂, THF, reflux, 4h; h. ClSO₂(p-C₆H₄NO₂), Na₂CO₃, CH₂Cl₂, r.t., 40 h; i. Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, toluene, EtOH, H₂O, 120 °C, 24 h; j. HBr/AcOH (1:1), dioxane, r.t., 2 h; MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, r.t., 1h; k. DBU, DMF, r.t., 15 min; l. DBU, DMF, 100 °C, 24 h; m. AlCl₃, CH₂Cl₂, r.t., 30 min.

图 8 AA 的合成途径 4

Fig. 8 Synthesis pathway 4 of AA

2.2 TA 的合成

TA 合成方面的报道相对较少，以 I 型和 II 型的 TA 类化合物的合成为主，III 型的合成尚无报道。1993 年至 2010 年，国外学者对 TA 的 imerubrine (1)、grandirubrine (2)、isoimerubrine (3)、pareitropone (6) 进行了全合成。Banwell^[31]根据 Cava^[7]和 Menachery 等^[24]合成 telitoxine 的方法，并改进 AA-1 合成中最后一步脱氢化反应，用 Sulfur powder 替代 PhCl，合成 AA-1 (22) 的产率提高至 34%；AA-1 再经硝酸铈处理得到 4,5,6,8,8-五甲氧基茚并[1,2,3-*i,j*]异喹啉-9(8H)-酮，通过亲核环丙烷化合成关键的环稠合 σ -同型邻苯醌单缩醛，合成 imerubrine (1) (见图 9, TA-1)，总产率约为 8%，其中，区域环丙烷化主要是由中间产物烯酮中存在较小空间位阻的 C-7 (或较大位阻的 C-10a) 处的叶立德环化的动力学偏好所决定。Boger 等^[32]从 TA 的 D 环合成入手，根据 AA 合成原理 (见图 7, 3-1)，以 5,6,7-三甲氧基异喹啉为初始反应物，经过酸催化溴化、水解脱羧等步骤，合成关键中间体 4,5,6-三甲氧基-9H-[2',3':4,5]吡喃[1,2,3-*i,j*]异喹啉-9-酮，再通过 α -吡喃酮与环丙烯缩酮的 Diels-Alder 反应生成环庚三烯酮，合成 grandirubrine (2)，TMSCHN₂ 进一步对其 O-甲基化处理，得到 imerubrine (1) 和 isoimerubrine (3)，三者终产率较低，仅为 1%~6% (见图 9，

TA-2)。Lee 等^[33]根据(-)-秋水仙碱中环庚三烯酮环的合成思路，利用乙炔基和噁唑基发生分子内的 Diels-Alder 反应生成的呋喃环，与 α -烷氧基氧烯通过 Diels-Alder 反应生成[4+3]环加成物 8-氧杂双环[3.2.1]辛-6-烯酮，再通过 Moriarty 法氧化生成了上述的三种 TA（见图 9，TA-3）^[34]，从产率来看，Lee 的合成方法具有明显优势。Feldman 等^[35]从 2,3,4-三甲氧基苯甲酸形成的噁唑啉化合物出发，引入氧化芳基及乙醇片段，该反应与 Zhao 通过交叉偶联引入芳基、还原反应引入乙胺基团合成 AA 相似（图 8，4-1），经还原、Mitsunobu 置换等共 14 步反应，合成了 pareitropone（6），总产率为 7%（见图 9，TA-4）。Hong 等^[36]根据 phenolic nitronates 氧化环合原理^[37-39]，2-溴-5-羟基-4-甲氧基苯甲醛和芳基硼酸发生 Suzuki 偶联反应获得联芳产物，通过 Pomeranz-Fritsch 反应生成异喹啉环，再对产生的 Reissert 型化合物进行 phenolic nitronates 氧化环合和电子重排，合成了 pareitropone（6）（见图 9，TA-5），总产率达 30%，较 Feldman 的方法获得的 TA 高 23%。同时，Itokawa^[10]采用重氮甲烷和乙酸酐对 grandirubrine（2）和 pareirubrine A（4）进行了结构修饰，制得甲基化产物 imerubrine（1）、isoimerubrine（3）、11-methylpareirubrine A（26）、10-methylpareirubrine A（27），乙酰化产物 pareirubrine A acetate（28）和 grandirubrine acetate（29）；采用甲硫醇钠处理 imerubrine 和 isoimerubrine 获得硫化物 thioimerubrine（30）和 thioisoimerubrine（31）（结构式见图 10）。

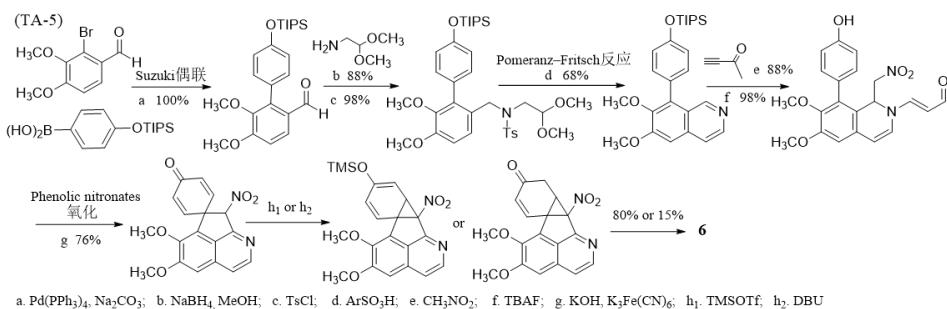
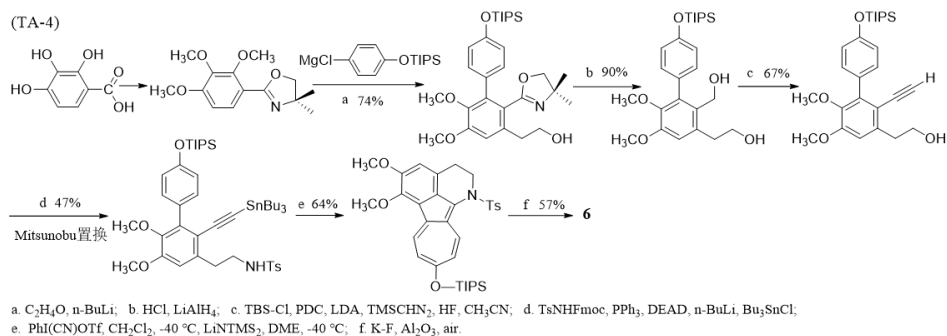
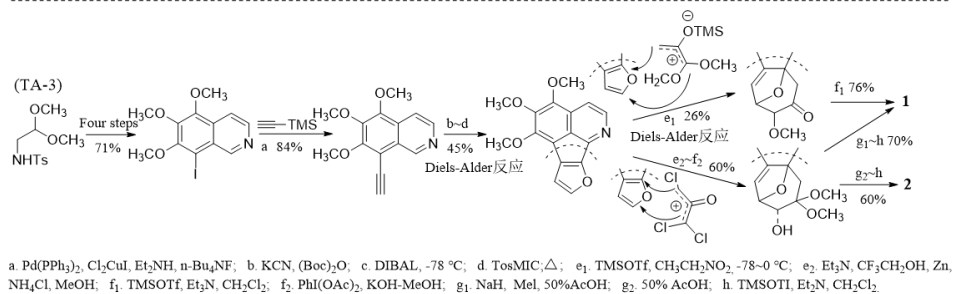
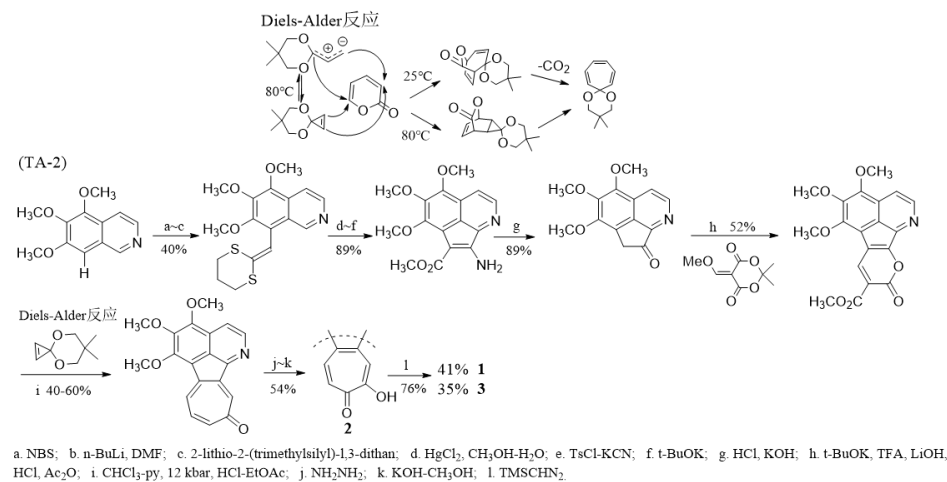
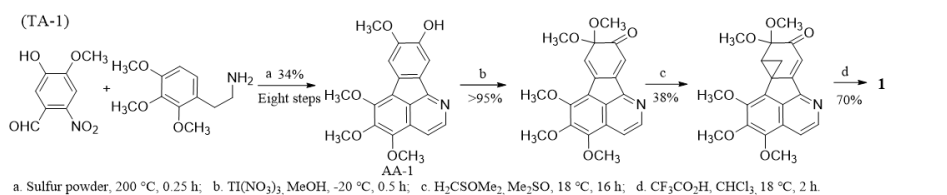


图 9 TA 的合成途径

Fig. 9 Synthesis pathways of TA

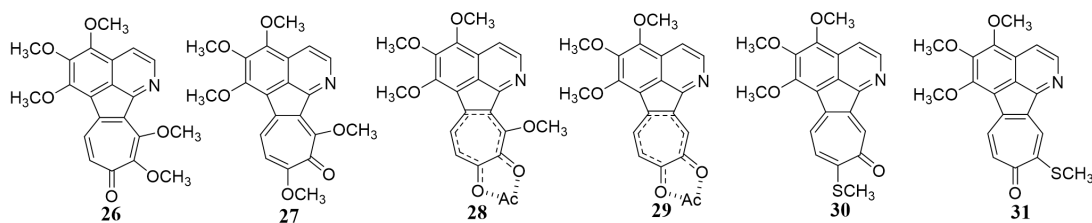


图 10 TA 衍生化合物结构

Fig. 10 Structure of TA derived compounds

3. 生物活性

3.1 抗肿瘤

Swaffar 等^[40,41]测定了从 *Abuta* 属植物中分离得到的 TA 和 AA 对人肾细胞腺癌细胞 ACHN、人结肠癌细胞 HCT-116 和人肺泡腺癌基底上皮细胞 A549 的作用，发现 TA 化合物中 grandirubrine (2) 对 ACHN、HCT-116 和 A549 细胞，imerubrine (1) 和 isoimerubrine (3) 对 HCT-116 细胞，均有显著的细胞毒作用，IC₅₀ 值分别为 1.6、3.1、9.5、5.7 和 9.5 μmol/L；imerubrine (1) 对 ACHN 作用次之，IC₅₀ 值为 11.0 μmol/L；而 imerubrine (1) 对 A549 细胞、isoimerubrine (3) 对 ACHN 和 A549 细胞，有一定抑制作用，但活性较弱，IC₅₀ 值仅为 32.0、32.0、51.0 μmol/L。从构效关系分析，imerubrine (1) 和 isoimerubrine (3) 仅在羰基和甲氧基的相对位置不同，但 1 的活性更高，可见 TA 的 II 型结构对上述三种细胞的细胞毒作用较 I 型结构显著，但是在 3 的结构基础上，将 C₁₁ 的甲氧基变为羟基后，活性显著增强，即 grandirubrine (2) 细胞毒作用强于 isoimerubrine (3)，说明环庚三烯酮上羰基位置和取代基的不同会导致化合物生物活性的差异。

与 TA 化合物比较，AA 化合物的抗肿瘤作用相对较弱，仅 imeluteine (8) 对 ACHN 细胞的有一定抑制作用，IC₅₀ 值为 10.2 μmol/L；imeluteine (8) 对 HCT-116 和 A549 细胞，norrufescine (12) 对 HCT-116 细胞的抑制作用较弱，IC₅₀ 值分别为 20.0、31.0 和 25.0 μmol/L；而 norrufescine (12) 对 ACHN 和 A549 细胞、telitoxine (14) 对所检测三种细胞，均无抑制作用^[40,41]。从构效关系分析，化合物 12 与 14 仅在 A 环上甲氧基的数量不同，含甲氧基多的化合物 12 活性较强。

Morita 等^[3,4,10,11]从 *C. pareira* 中分离得到的 pareirubrine A (4)、pareirubrine B (5) 和 pareitropone (6) 对急性淋巴白血病细胞 P388 有显著的细胞毒性，IC₅₀ 值分别为 0.33 μg/mL、0.16 μg/mL 和 0.8 ng/mL。对 *A. concolor* 中分离得到的 pareirubrine A (4) 和 grandirubrine (2) 进行了结构修饰，制得的化合物 26、27、1、3、30、31、28、29 等衍生

物，此 10 个生物碱与 *C. pareira* 中分离得到的 pareirubrine B (5)、norrufescine (12) 和 norimeluteine (13) 经体外活性检测，对 P388 细胞有显著的抑制作用，IC₅₀ 值依次为 0.33、0.18、0.33、1.40、1.20、0.65、0.45、0.45、0.49、0.16、0.17、5.80 和 3.60 μg/mL，可见，TA 的活性强于 AA 的，通过对比化合物 26 与 27、1 与 3 的检测值可得 TA 的 I 型结构对 P388 细胞的细胞毒作用强于 II 型的；化合物 13 C₉ 上引入甲氧基可增加 AA 的细胞毒性。

Banwell 等^[42]应用微管蛋白结合活性测试 imerubrine (1) 具有较弱的抑制活性，IC₅₀ 值 46 μmol/L，grandirubrine (2) 无活性。Srivastava 等^[43]运用 PASS 软件预测 triclisine、rufescine 的生物活性，发现二者均具有抗肿瘤活性 (Pa 值分别为 0.706、0.716)，且 triclisine 对硝酸还原酶、氨基甲酸乙酯等具有抑制作用 (Pa 值均大于 0.7)。

3.2 治疗老年痴呆症

Lao 等^[18]从石菖蒲乙酸乙酯部位中分离得到的 tatarine A (15)，并发现含该成分的乙酸乙酯部位 (20 g 生药/Kg, po) 对东莨菪碱所致的小鼠记忆障碍有明显的改善作用，且 tatarine A (15) 与 tatarine D (16) 可显著抑制 Aβ₄₂ 聚集，IC₅₀ 值分别为 45.0 和 26.0 μmol/L^[19]，二者有望成为改善人的智能障碍或减退，特别是老年痴呆症的治疗药物。化合物 15 与 16 仅 D 环上羟基的取代位置不同，C₇ 上取代活性更强。Li 等^[5]从水菖蒲根茎的乙醇提取物中分离得到的 neo-tatarine (7)，浓度在 2~8 μmol/L 时，可显著抑制 Aβ₂₅₋₃₅ 所致 PC12 细胞的死亡。

3.3 抗菌

Sarumine (11) 具有体外抑菌活性，抑制革兰氏阳性菌的作用优于革兰氏阴性菌和真菌，对金黄色葡萄球菌和枯草芽孢杆菌的抑菌活性与青霉素钠相近，MIC 值 7.81 μg/mL；对绿脓杆菌和大肠杆菌的 MIC 值 31.3 μg/mL，对炭疽杆菌的 MIC 值 125 μg/mL；对苹果黑腐皮壳病菌、链格孢菌、白菜黑斑病菌等真菌的抑制作用较弱，MIC 值在 125~250 μg/mL 之间^[13]。

3.4 其他

Lewis 等^[44]在发明专利中公开一款伤口愈合剂，其中 imerubrine (1) 和 grandirubrine (2) 等 TA 化合物是其发挥促伤口愈合作用主要生物碱来源；这两个化合物也可用于子宫出血的治疗。5,6,8,9-四甲氧基茛并[1,2,3-i,j]异喹啉 (21) 具有较弱的抑制小鼠胸腺细胞合成 DNA 的作用^[12]。norrufescine (12) 可有效抑制 C8166 细胞感染的 HIV-1 病毒，EC₅₀ 值为 10.9 μmol/L，SI 值为 45.7^[16]。

4 总结与展望

TA 与 AA 在抗肿瘤、治疗老年痴呆症和愈合伤口方面显示出良好的生物活性，具有潜在的研究和开发价值，目前二者主要通过从天然植物中提取分离以及化学合成获得，有关生物合成方面的研究鲜有报道。在多种植物中 TA 与 AA 共存，因而二者被认为在植物体内具有生物合成关系^[1,5]，Silverton 等^[1]推测了两者间生物转化途径，本文通过对 TA 与 AA 的植物来源及结构进行了归纳整理，发现在二者同时存在 *A. imene*、*A. rufescens*、*C. pareira* 及 *A. calamus* 中，进一步验证生物合成存在的合理性，随着合成生物学技术的成熟，越来越多天然产物的生物合成途径被解析，通过进一步研究 TA 与 AA 的构效关系、植物体内的代谢合成机制及生物合成基因簇，有望发现二者生物合成的相关机制，开发新颖的合成途径。

在植物中 TA 和 AA 的含量较低、来源少，提取分离步骤烦琐，导致这两类化合物的研究进展相对缓慢。在化学合成方面，TA 与 AA 的研究虽然取得了一定的成果，但仍存在一定的问题：合成途径长、产率低。AA 的合成研究相对成熟，其中，最常用的合成方法为通过 Bischler-Napieralski 反应在 c 键和 d 键环合形成异喹啉产物，经 Pschorr 环化（a 键环合）、脱氢化得到莨菪，研究者们对该合成途径进行不断地优化和完善，发现通过 Aza-Wittig 反应、Pictet-Spengler 反应得到异喹啉产物率较高，可替代 Bischler-Napieralski 反应，成为合成 AA 的优选方法，Ponnala 等^[27]报道的一条产率高且途径短的 AA 优化合成途径，使得 AA 更具应用价值。基于 Cava 对 AA 的合成思路，将 TA 的 D 环作为修饰对象，即先形成环庚三烯酮化合物，再与苯乙胺衍生物进行酰胺化、Bischler-Napieralski 反应、脱氢化等一系列反应得到 TA 化合物，可以为 TA 的合成提供新的思路，其中关于复杂的环庚三烯酚酮七元环的合成已有较可行方案^[45,46]。在 TA 的合成中，Banwell 等^[31]以 AA 为反应前体至合成 TA 仅需三步，选择正确的化学试剂对 AA 碳架上的活性反应位点实施氧化是合成 TA 的有效切入途径，但实际获得的 TA 产率较低，主要是亲核环丙烷化这一过程得率低，通过采用更适宜的催化试剂提高产率，可进一步推广该途径的应用，有望通过研究 AA 的化学合成来验证由 AA 得到 TA 的合成途径的普遍性，或者挖掘更多新的化学合成途径，探索出一条操作简便、收率较高的 TA 合成路线，为 TA 和 AA 的活性机理和药物研制的深入研究奠定基础。

参考文献

- 1 Silverton JV, et al. Structure of imerubrine, a novel condensed tropolone-isoquinoline alkaloid[J]. J Am Chem Soc, 1977, 99(20): 6708-6712.
- 2 Cava MP, et al. Grandirubrine, a New Tropolisoquinoline alkaloid[J]. Heterocycles, 1980, 14(7): 943.
- 3 Morita H, et al. Structures and solid state tautomeric forms of two novel antileukemic tropolisoquinoline alkaloids, pareirubrine A and B, from *Cissampelos pareira*[J]. Chem Pharm Bull, 1993, 41(8): 1418-1422.

- 4 Morita H, et al. A Novel antileukemic tropoloisoquinoline alkaloid, pareirubrine, from *Cissampelos pareira* [J]. Chem Lett, 1993, 22(2):339-342.
- 5 Li J, et al. A Novel tropoloisoquinoline alkaloid, neotatarine, from *Acorus calamus* L. [J]. Chem Biodivers, 2017, 14:e1700201.
- 6 Campbell N, et al. The synthesis and properties of 2-azafluoranthene [J]. J Chem Soc, 1958, 93(3):170-181.
- 7 Cava MP, et al. Azafluoranthene alkaloids. a new structural type [J]. J Am Chem Soc, 1972, 94(16):5931.
- 8 Cava MP, et al. The alkaloids of *Abuta imene* and *Abuta rufescens* [J]. Tetrahedron, 1975, 31(15):1667-1669.
- 9 Sayagh C, et al. Saponins and alkaloids from *Abuta grandifolia* [J]. Phytochem Lett, 2012, 5(1):188-193.
- 10 Itokawa H, et al. Preparation and antileukemic activity of congeners of tropoloisoquinoline alkaloids from *Abuta concolor* [J]. Heterocycles, 1994, 37(2):1025-1031.
- 11 Morita H, et al. A novel condensed tropone-isoquinoline alkaloid, pareitropone, from *Cissampelos pareira* [J]. Bioorg Med Chem Lett, 1995, 5(6):597-598.
- 12 Buck KT. Chapter 5 Azafluoranthene and tropoloisoquinoline alkaloids [J]. The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology, 1984, 23:301-325.
- 13 Ma Y, et al. Aza-polycyclic aromatic hydrocarbons from *Saruma henryi* [J]. Chem Biodivers, 2015, 12(2):284-288.
- 14 Menachery MD, et al. The alkaloids of *telitoxicum peruvianum* [J]. J Nat Prod, 1981, 44(3):320-323.
- 15 Morita H, et al. Azafluoranthene alkaloids from *Cissampelos pareira* [J]. Chem Pharm Bull, 1993, 41(7):1307-1308.
- 16 Yan MH, et al. Periglaucines A-D, anti-HBV and -HIV-1 alkaloids from *Pericampylus glaucus* [J]. J Nat Prod, 2008, 71(71):760.
- 17 Li J, et al. Chemical Constituents of *Acori Calami* rhizome from Hunan Province [J]. J Chin Med Mater (中药材), 2014, 37(9):1587-1590.
- 18 Lao AN, et al. Extraction of tatarines A, B and C from *Acorus calamus* for therapeutic use [P]. CN1220260 A, 1999-06-23.
- 19 Feng XL, et al. Bioactive nitrogenous compounds from *Acorus tatarinowii* [J]. Magn Reson Chem: MRC, 2016, 54(5):396-9.
- 20 Wang XJ, et al. Two azafluoranthene alkaloids and a phytoecdysone from the stems of *Cyclea barbata* [J]. Asian Nat Prod Res, 2019, 21(3):217-226.
- 21 Hickey DMB, et al. Cheminform abstract: Synthesis of isoquinolines from azidocinnamates: the effect of iodine [J]. J Chem Soc, Chem Commun, 1982, 13(19):3-4.
- 22 Silveira CC, et al. Electrocyclization-mediated approach to 2-Methyltriclisine, an unnatural analog of the azafluoranthene alkaloid triclisine [J]. Eur J Org Chem, 2009, 2009(27):4637-4645.

- 23 Ramana MMV, et al. Photocyclization of 1-(2-halophenyl)-3,4-dihydro-6,7-dimethoxyisoquinolines: a short and new synthesis of triclisine[J]. *Tetrahedron Lett*, 2005, 46(25):4385-4386.
- 24 Menachery MD, et al. Synthesis of telitoxine[J]. *J Nat Prod*, 1987, 50(4):726-729.
- 25 Banwell MG, et al. Studies directed towards total syntheses of the tropoloisoquinoline alkaloids grandirubrine and imerubrine. Part 2. Thermolysis of 8,9-dihydro-2-hydroxy-3,10,11,12-tetra methoxyisoquinolo[2,1-c] [1,2,3] benzotriazin-7-ium chloride: competitive modes of cyclisation leading to the indeno[1,2,3-ij]isoquinoline (azafluoranthene) skeleton[J]. *J Chem Soc Perk T 1*, 1993, 16(16):1905-1911.
- 26 Molina P, et al. Iminophosphorane-mediated synthesis of the carbon skeleton of the azafluoranthene alkaloids rufescine and imeluteine[J]. *Synlett*, 1995, 1995(01):43-45.
- 27 Ponnala S, et al. A route to azafluoranthene natural products through direct arylation[J]. *Eur J Org Chem*, 2013, 2013(6):1107-1115.
- 28 Boger DL, et al. Total syntheses of azafluoranthene alkaloids: rufescine and imeluteine[J]. *J Org Chem*, 1984, 49(21):4050-4055.
- 29 Zhao BP, et al. Integrated aromatic metalation-cross coupling methodologies. A concise synthesis of the azafluoranthene alkaloid imeluteine[J]. *Tetrahedron Lett*, 1991, 32(39):5277-5278.
- 30 Khunnawutmanotham N, et al. Divergent total syntheses to azafluoranthene and dehydroaporphine alkaloids[J]. *Eur J Org Chem*, 2015, 2015(28):6324-6332.
- 31 Banwell MG, et al. Regiocontrolled total synthesis of imerubrine—the first total synthesis of a tropoloisoquinoline alkaloid[J]. *J Chem Soc, Chem Commun*, 1994, (5):591-592.
- 32 Boger DL, et al. Total synthesis of granditropone, grandirubrine, imerubrine, and isoimerubrine[J]. *J Am Chem Soc*, 1995, 117(50):12452-12459.
- 33 Lee JC, et al. Total synthesis of colchicine. α -methoxy-substituted oxyallyl [4+3] cycloaddition approach[J]. *J Org Chem*, 1998, 63(9):2804-2805.
- 34 Lee JC, et al. Total synthesis of tropoloisoquinolines: imerubrine, isoimerubrine, and grandirubrine[J]. *J Am Chem Soc*, 2001, 123(14):3243-3246.
- 35 Feldman KS, et al. Alkynyliodonium salts in organic synthesis. Application to the total synthesis of the tropoloisoquinoline alkaloid pareitropone[J]. *J Am Chem Soc*, 2002, 124(39):11600-11601.
- 36 Hong SK, et al. Total synthesis of pareitropone via radical anion coupling[J]. *Org Lett*, 2010, 12(17):3954-3956.
- 37 Kende AS, et al. Intramolecular radical cyclization of phenolic nitronates: facile synthesis of annelated tropone and tropolone derivatives[J]. *Tetrahedron Lett*, 1986, 27(50):6051-6054.
- 38 Leboff A, et al. Intramolecular radical coupling of a phenolic enolate: Oxidative fragmentation of the spirodiketone intermediate[J]. *Tetrahedron Lett*, 1987, 28(36):4163-4164.

- 39 Kende AS, et al. Intramolecular radical cyclization of phenolic enolates[J]. *J Am Chem Soc*, 1988, 110(7):2210-2218.
- 40 Swaffar DS, et al. Phytochemical investigation and in vitro cytotoxic evaluation of alkaloids from *Abuta rufescens*[J]. *Planta Med*, 2011, 78(3):230-232.
- 41 Qing ZX, et al. Anticancer and Reversing Multidrug Resistance Activities of Natural Isoquinoline Alkaloids and their Structure-activity Relationship[J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(38):5088-5114.
- 42 Banwell MG. Cyclopropyl compounds as chemical building blocks: total syntheses of the alkaloids (-)-colchicine, imerubrine and grandirubrine[J]. *Pure Appl Chem*, 1996, 68(3):539-542.
- 43 Srivastava AK, et al. FT-IR spectroscopy, intra-molecular C-HO interactions, HOMO, LUMO, MESP analysis and biological activity of two natural products, triclisine and rufescine: DFT and QTAIM approaches[J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2015, 136, part B:682-689.
- 44 Lewis WH, et al. Wound-healing composition [P]. US05156847A, 1992.
- 45 LIU XL, et al. Research Progress of Tropolone [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2014, 26(01):148-153+86.
- 46 Stevens HC, et al. A New Tropolone Synthesis via Dichloroacetone[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1965, 87(22):5257-5259.

收稿日期: 2022-10-06

基金项目: 国家自然科学基金青年项目资助 (81903783); 湖南中医药大学中药学一流学科项目资助 (校行科字[2018]3号)

*通信作者 Tel: (0731) 85189068; E-mail: forever_ljjuan@163.com