

具抗癌活性的菲并吲哚里西丁类生物碱 构效关系及不对称全合成研究进展

杨 晋^{1,2*}, 祁利民^{1,2}

¹北方民族大学化学与化学工程学院; ²国家民委化工技术重点开放实验室, 银川 750021

摘要: 菲并吲哚里西丁类生物碱最引人瞩目的生物活性是抗肿瘤活性, 本文对这类天然小分子化合物的构效关系和主要不对称全合成路线做了综述, 以为有机化学工作者开发高抗癌活性的菲并吲哚里西丁类生物碱提供参考。

关键词: 菲并吲哚里西丁; 抗癌活性; 构效关系; 不对称全合成

中图分类号: O621.3

文献标识码: A

Phenanthroindolizidine-type Alkaloids with Antitumor Activity: Structure-Activity Relationship and Asymmetric Synthesis

YANG Jin^{1,2*}, QI Li-min^{1,2}

¹School of Chemistry and Chemical Engineering, Beifang University for Nationalities; ²Key Opening

Laboratory of Chemical Engineering (Beifang University for Nationalities), State Ethnic Affairs Commission, Yinchuan 750021, China

Abstract: The phenanthroindolizidine alkaloids are a family of plant-derived small molecules with significant antitumor activity. This review mainly focused on the structure-activity relationship and the asymmetric synthesis for providing the reference to exploit the phenanthroindolizidine derivatives with high activity against cancer cells.

Key words: phenanthroindolizidine; alkaloids; structure-activity relationship; asymmetric synthesis

生物来源的菲并吲哚里西丁类生物碱主要分布在萝藦科的娃儿藤属 (*Tylaphora*)、鹅绒藤属 (*Cynanchum*) 和桑科的榕属 (*Ficus*), 此外, 在班蝶科的班蝶属 (*Ideopsis*) 中也发现有该类生物碱的存在。自 1935 年首次从印度药用植物印度娃儿藤 (*Tylaphora indica*) 中发现娃儿藤碱 (tylophorine, **1**) 以来, 已分离得到该类化合物近 80 个^[1,2]。这类生物碱具有抗病毒、抗炎等多种生物活性, 其中最引人注目的是抗肿瘤活性, 根据现有文献报道, 已发现的化合物中约 25% 具有抑制肿瘤细胞生长的活性, 引起了药学家和化学家的极大兴趣, 相继展开了该类生物碱的全合成工作。但是, 这类化合物在拥有抗癌活性的同时, 也有一定的毒副作用, 例如密花娃儿藤碱 (tylocrebrine) 在一期临床研究发现具有很高的中枢神经作用而终止研究^[3], 从而制约了这类高活性生物碱的进一步开发利用。因此, 以菲并吲

哚里西丁类生物碱为先导化合物, 明确构效关系, 利用现代化学和生物学的方法, 在不影响抗肿瘤生物活性的前提下, 降低毒性, 是解决这类生物碱开发的必由之路。本文对具有抗肿瘤活性的菲并吲哚里西丁类生物碱的构效关系和不对称全合成研究进展进行了综述。

1 构效关系

已报道的全合成和结构修饰工作为菲并吲哚里西丁类生物碱的构效关系提供了大量可供分析的数据, 这些数据提示我们, 菲并吲哚里西丁类生物碱化学结构中菲环的取代基、C₁₄ 位是否被氧化、N 原子的存在形式都可能影响这类生物碱的抗肿瘤活性。

1.1 菲环

天然存在的菲环开裂的菲并吲哚里西丁类化合物, 如 secoantofine (**5**) 等, 通常表现出较弱的抗肿瘤活性^[4-6] (见表 1 和图 1), 但是, tyloindicine I (**12**) 是一个例外, 在美国国家癌症研究中心的抗肿瘤药物筛选中表现优异, 是最有可能开发为药物的先导化合物之一^[7]。这个化合物的化学结构中包含了一

收稿日期: 2013-10-28 接受日期: 2014-05-13

基金项目: 教育部科学技术重点研究项目 (210261); 宁夏自然科学基金项目 (NZ13092)

* 通讯作者 Tel: 86-951-2067915; E-mail: youngkin@126.com

个高度不饱和的吲哚环,可能是其具有高抗肿瘤活性的原因之一。因此,对于菲并吲哚里西丁类生物碱,就抗肿瘤活性来说,拥有较长的共轭链,并具有两个芳香环,是必要的。

表 1 所列具有抗肿瘤活性的化合物,在 C₂ 上均连有甲氧基,说明 C₂ 上连有的基团对该类化合物的抗癌活性影响显著^[4,8]。当 C₆ 上甲氧基被羟基取代后,抗肿瘤活性进一步增强,如化合物 **3** 对肿瘤细胞的生长抑制作用要强于娃儿藤碱^[4,9];如果 2,3-二甲氧基被 2,3-二氧亚甲基取代,则活性大大降低^[9]。Kim 小组^[10]对安妥分(antofine, **2**)菲环上不同取代基对抗癌活性的影响进行了研究,在 C₂ 连有甲氧基的右旋安妥分对 HCT116 肿瘤细胞株抑制作用的 IC₅₀ 值为 9.9 nM,如果在 C₂ 上引入异丙氧基或与 C₃ 位形成亚甲二氧基,抗肿瘤活性将降低 100

倍。另外,在保证 C₂ 位上为甲氧基的同时,在 C₆ 上引入羟基,也会增强化合物抑制肿瘤细胞生长的活性。这一结果提示,具抗癌活性的菲并吲哚里西丁类生物碱的 C₂ 上不能连有较大空间位阻的基团,而且在与受体结合时,如果 C₆ 上的羟基可能与受体形成了氢键。

1.2 N 原子

天然存在的菲并吲哚里西丁类生物碱中吲哚环上的 N 原子存在形式有两种:游离 N 原子和氮氧化物。通常,形成氮氧化物的化合物对于肿瘤细胞的生长抑制作用要比相应的化合物低 5 ~ 10 倍^[4,11]。有研究表明,肿瘤细胞生长环境的 pH 值与该类生物碱的 pK_a 越接近,则该类生物碱的细胞抑制活性越显著,如娃儿藤碱在 pH 7.0 环境下的细胞毒活性要高于在 pH 5.8 环境下呈现的活性,这一现象提

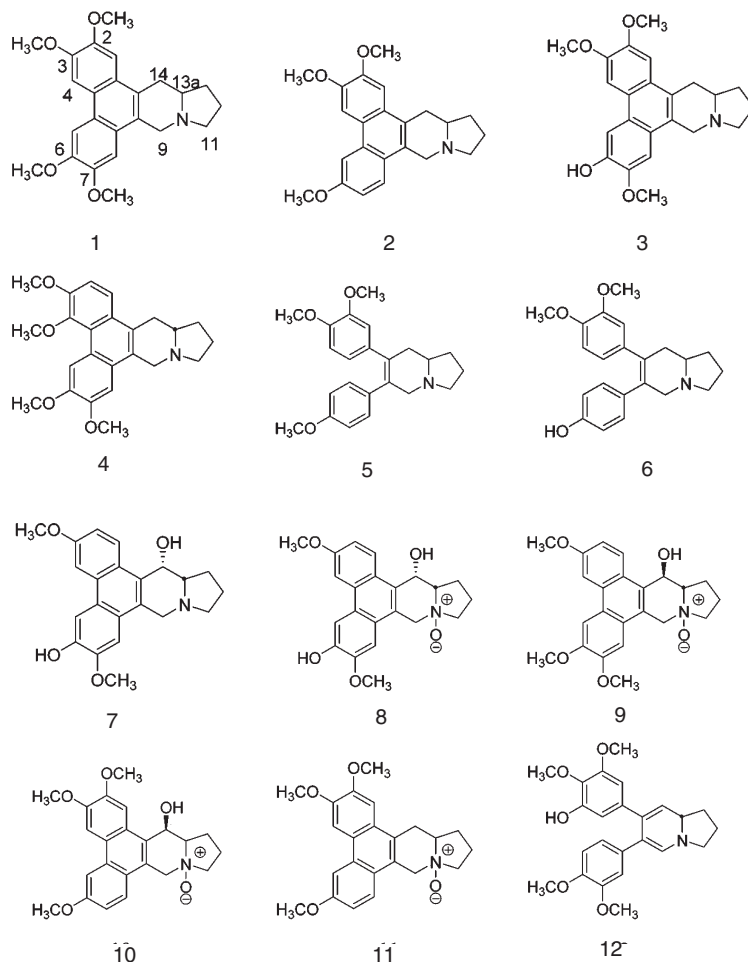


图 1 部分具有抗肿瘤活性的菲并吲哚里西丁类生物碱的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of phenanthroindolizidine-type alkaloids with antitumor activity

表 1 部分菲并吡啶里西丁类生物碱的抗癌活性

Table 1 The antitumor activity of some phenanthroindolizidine-type alkaloids

序号 Entry	化合物 Compounds	肿瘤细胞株 Cell type	GI ₅₀ (M)	参考文献 Reference
1	(<i>R</i>)-tylophorine	KB	1.7×10^{-8}	[4]
2	(<i>R</i>)-antofine	KB	1.5×10^{-8}	[4]
3	6- <i>O</i> -desmethyltylophorine	KB	1.5×10^{-8}	[4]
4	(<i>S</i>)-isotylocrebrine	KB	1.5×10^{-8}	[4]
5	secoantofine	KB	2.5×10^{-8}	[4]
6	6- <i>O</i> -desmethylsecoantofine	KB	4.0×10^{-8}	[4]
7	(+)-tylophorindine	HepG2, PANC-1	1×10^{-8}	[5]
8	tylophoridine C	HepG2, PANC-1	8×10^{-8}	[5]
9	tylophoridine F	HepG2, PANC-1	7×10^{-8}	[5]
10	13(<i>R</i>)-14(<i>R</i>)-hydroxyantofine-N-oxide	KB	1.4×10^{-7}	[6]
11	13(<i>R</i>)-antofine-N-oxide	KB	1.4×10^{-7}	[6]

示,非质子化的 N 原子可能更有利于与受体结合从而发挥抑制作用^[12]。

1.3 立体化学

右旋安妥分较消旋体的抗肿瘤活性高 2 倍有余,说明消旋体中可能只有一种对映体具有活性^[10]。天然存在的菲并吡啶里西丁类生物碱 C_{13a} 通常为 *S* 构型,将它们抗肿瘤活性与合成的、具有 C_{13a}(*R*) 构型的化合物相比,可以发现一个有趣的现象:天然的、具有 C_{13a}(*S*) 构型的生物碱对 HCT116 和 A549 肿瘤细胞株表现出较强的抑制作用,而合成的、具有 C_{13a}(*R*) 构型的生物碱对 KB 肿瘤细胞株则抑制作用较强^[4,10,13,14]。在 C_{13a} 上引入羟基等基团,可以有效地增加化合物的水溶性^[15],有利于新药开发,因此,由 C_{13a} 的立体化学带来的构效关系还有待进一步的研究确认。

部分天然的菲并吡啶里西丁类生物碱在 C₁₄ 上存在羟基,如娃儿藤定碱(tylophorindine, 7)。有研究报道了娃儿藤定碱和娃儿藤碱等类似物对 KB、HepG2 等肿瘤细胞株的抑制作用,结果提示,具有 C₁₄ 羟基的生物碱, C₁₄ 的立体构型是 *S* 构型的活性要优于 *R* 构型^[5,13,16],这与天然发现的具 C₁₄ 羟基的菲并吡啶里西丁类生物碱 C₁₄ 大多为 *S* 构型相一致。

2 菲并吡啶里西丁类生物碱的不对称全合成途径

菲并吡啶里西丁类生物碱的全合成工作始于 1950 年代,随着外消旋的小穗苈麻素和娃儿藤碱的

合成并证明其具有与天然来源的生物碱相似的生物活性,有机化学家们开始研究全合成这类生物碱,娃儿藤碱和安妥分是最常用的目标化合物,这两个化合物的分子结构中都存在有手性中心。如前所述,菲并吡啶里西丁类生物碱的立体化学影响着其抗肿瘤活性,能够合成非对映异构体,不论是开展构效关系研究,还是开发新药,都是非常理想的目标。因此,手性合成是本文综述的重点。

2.1 通过手性底物进行不对称合成

1983 年, Rapoport 小组完成了 (*S*)-(+)-娃儿藤碱的全合成。在合成中,首先利用藜芦醛(veratraldehyde)和 3,4-二甲氧基苯乙腈通过羟醛缩合、氧化偶联关环构建了菲环单元,然后再与 (*S*)-(+)-二异丙基谷氨酸酯作用得到胺 **12**,胺 **12** 通过成环、水解得到酸 **13**,酸 **13** 可以非常容易地发生分子内的 Friedel-Crafts 反应得到具有绝对构型的酮 **14**,酮 **14** 在三仲丁基硼氢化锂的催化下将 14 位的羰基还原为羟基,并进而在氢氧化铅和碳的催化加氢及四氢铝锂还原可以得到 (*S*)-(+)-娃儿藤碱;同时,还可以得到两个在 C₁₄ 位上具有羟基的对映异构体 **15**, **16**(图 2)^[17],这些化合物都具有良好的抗肿瘤活性。虽然 Rapoport 小组得到的 (*S*)-(+)-娃儿藤碱与天然来源的娃儿藤碱是对映异构体,但是通过引入 (*S*)-谷氨酸衍生物作为手性试剂,在成功合成具有绝对构型的菲并吡啶里西丁生物碱的同时,确定了天然来源娃儿藤碱的绝对构型。

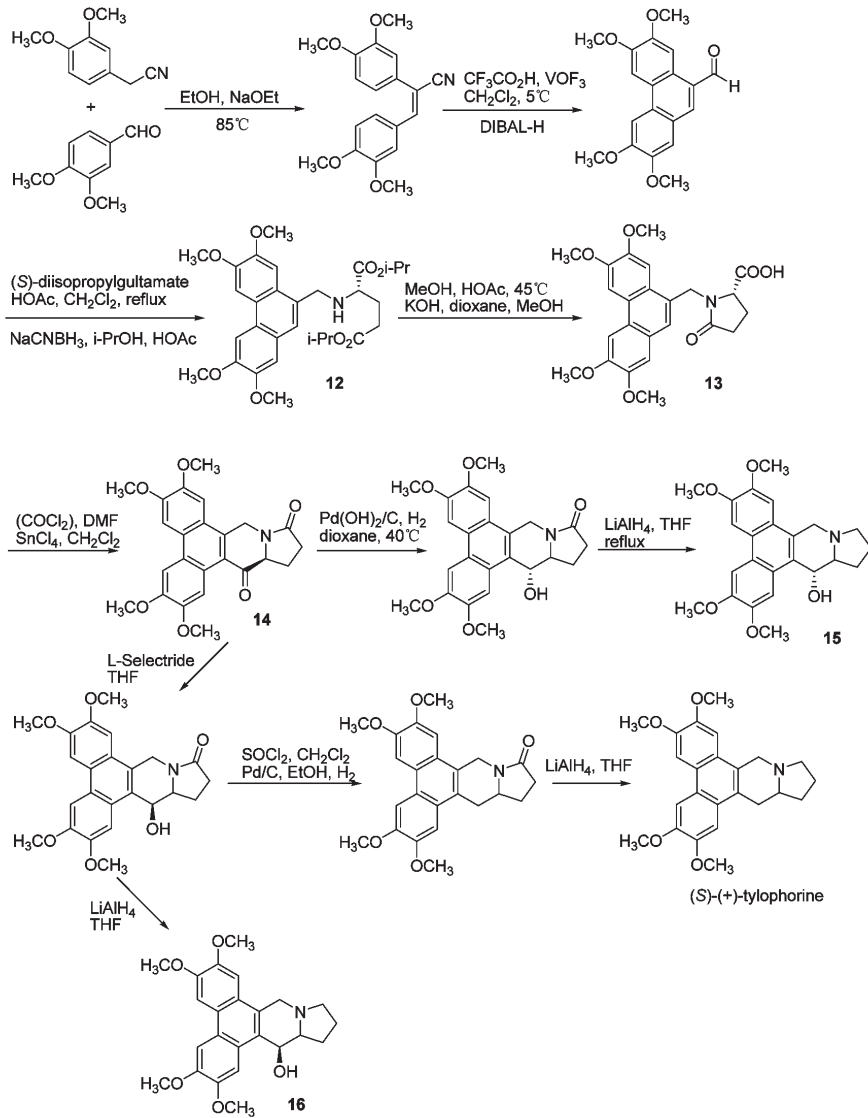


图2 路线1

Fig. 2 Scheme 1

Nordlangder 和 Njgoroge 报道了一条相对较短的 (S)-(+)-娃儿藤碱的合成路线。在这条全合成途

径中所使用的手性底物是 (S)-N-(三氟乙酰)-L-脯氨酸, 手性底物与 2,3,6,7-四甲基苯发生 Friedel-

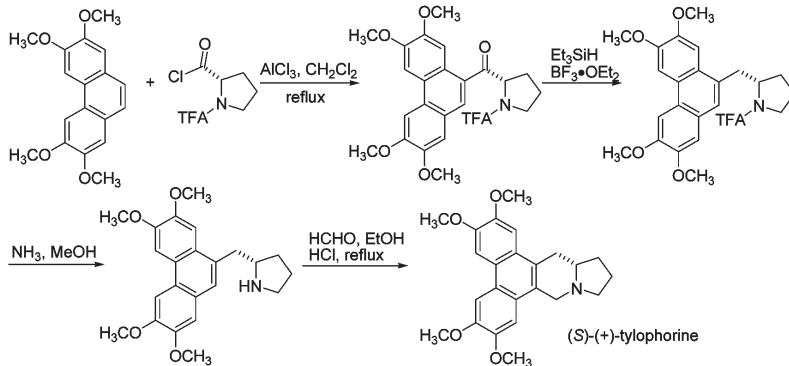


图3 路线2

Fig. 3 Scheme 2

Craft 反应生成 (*S*)-*N*-(三氟乙酰)-2,3,6,7-四甲基-9-*L*-脯氨酸菲, 然后经还原羰基、脱去三氟乙酰基、关环得到 (*S*)-(+)-娃儿藤碱 (图 3)^[18,19]。

Furstner 小组利用 *D*-(-)-吡咯烷为手性底物, 通过延伸侧链的方法首先构建了吡啶环的片段, 含有炔基锂的吡啶环片段与多取代二苯发生 Kumada 偶联, 经 Pictet-Spengler 反应, 合成了 (*R*)-(-)-安妥

分 (图 4)^[20]。值得注意的是, 利用这条合成路线合成的安妥分的立体化学与天然得到的安妥分一致。

Kim 小组利用 (*R*)-1-三丁基锡基-1-丁烯-3-醇为手性底物, 与菲基溴反应, 生成的具有手性的丙烯醇与三氯乙腈发生 Pinner 反应生成亚胺基醚, 该化合物脱去三氯乙酰保护基团, 经 Pictet-Spengler 反应, 合成了 (*R*)-(-)-安妥分 (图 5)^[21]。

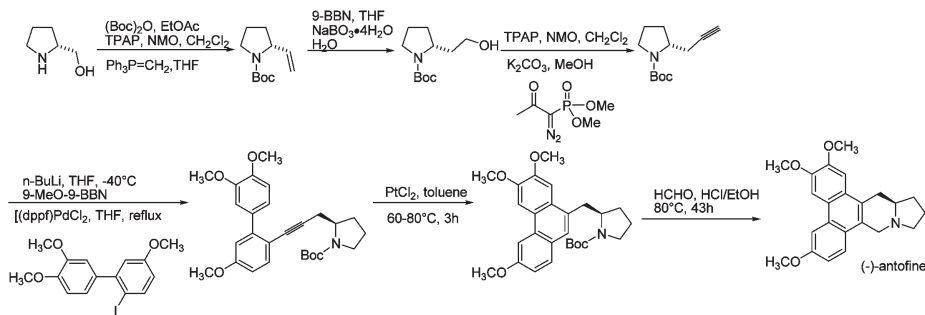


图 4 路线 3

Fig. 4 Scheme 3

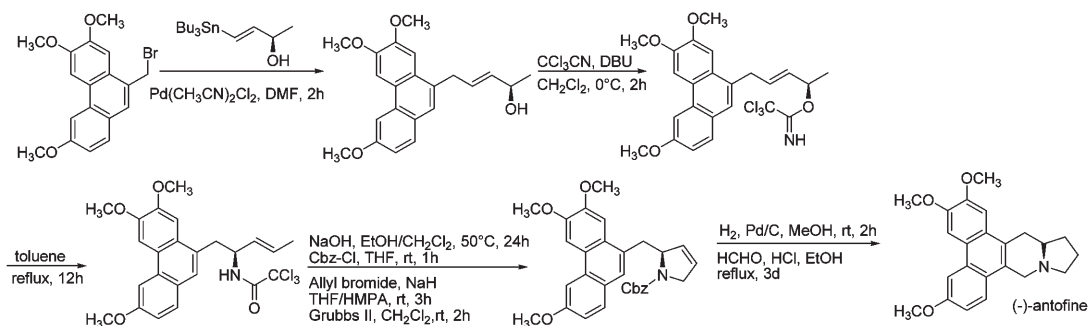


图 5 路线 4

Fig. 5 Scheme 4

我国学者在娃儿藤碱的全合成方面也做了大量的工作。Huang 小组的合成路线使用的手性底物是叔丁基 *L*-焦谷氨酸酯, 手性底物与菲基氯发生

Friedel-Craft 反应生成 (*S*)-(+)-娃儿藤碱 (图 6)^[22]。这条合成路线得到的产物具有很高的光学纯度 (92% , $[\alpha]_D^{25} = +74.9^\circ$)。

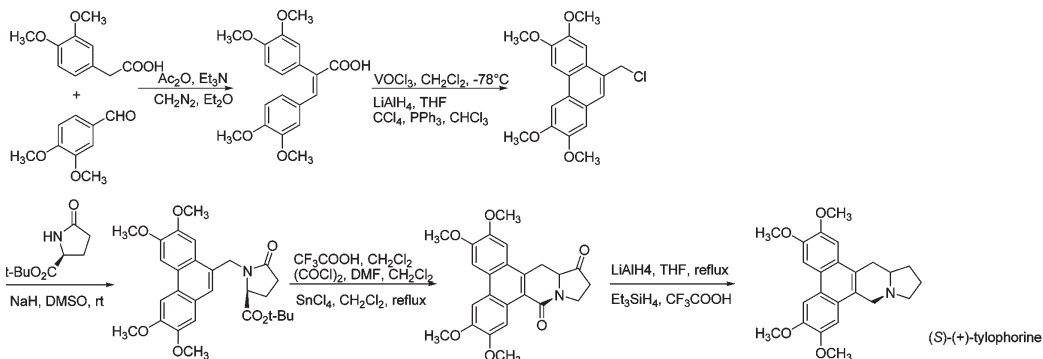


图 6 路线 5

Fig. 6 Scheme 5

2.2 利用手性催化剂进行不对称合成

2003年, Kim小组在完成安妥分的全合成研究时, 使用了相转移催化剂, 该催化剂是一个手性催化剂 **17**, 使菲基溴与具亚胺结构的甘氨酸衍生物反应

时, 得到的亚氨基醚 **18** 具有 97% 光学纯度, 经 Pictet-Spengler 环合反应, 即可得到 (*R*)-(-)-安妥分 (图 7)^[23]。

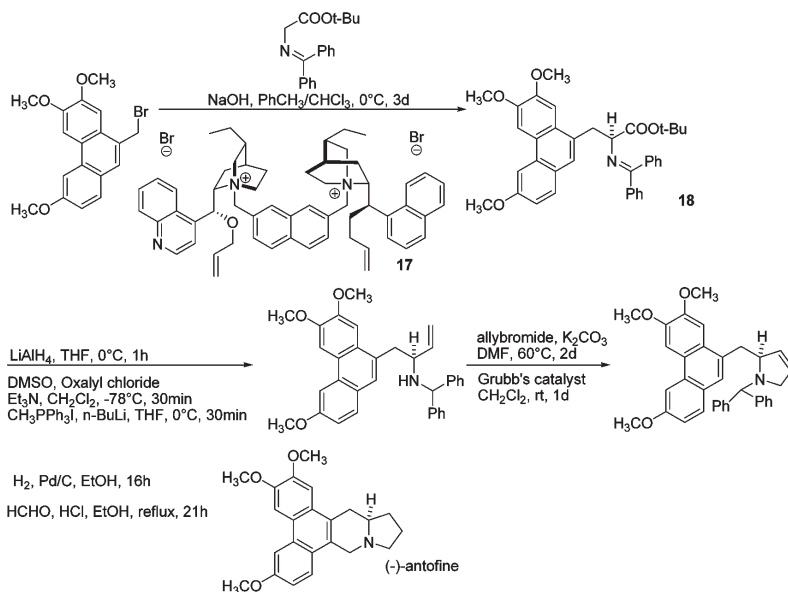


图 7 路线 6

Fig. 7 Scheme 6

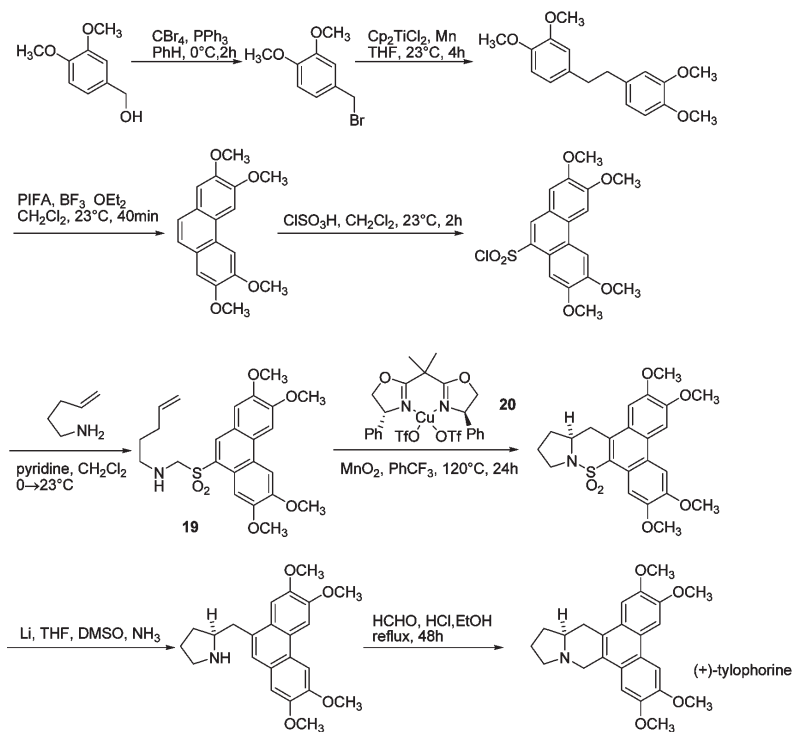


图 8 路线 7

Fig. 8 Scheme 7

Chemler 小组采用了不同的构建菲环的合成途径。以多取代的苯乙醇为原料,使之生成溴代产物,然后二聚生成二苯乙烷,在 phenyliodine (III) bis (trifluoroacetate) (PIFA) 的作用下环合成菲环,再与 pentenylamine 生成中间产物 **19**,在环合时,采用了含有二价铜离子的手性催化剂 **20**,在脱去二氧化硫基团后,再环合即得到 (*S*)-(+)-娃儿藤碱(图 8)^[24]。

2.3 使用手性试剂进行不对称合成

Fukumoto 小组将多甲氧基取代的二苯乙烯酸与 4-氨基丁先二乙基缩醛反应,生成化合物 **21**,该

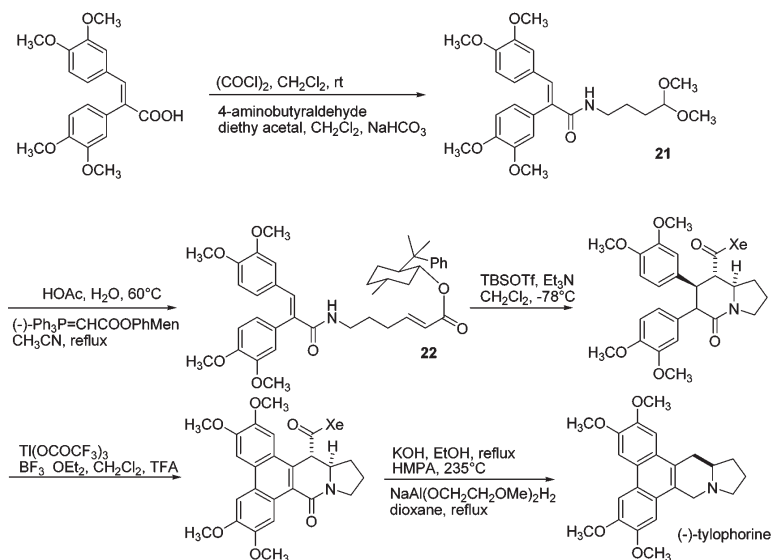


图 9 路线 8

Fig. 9 Scheme 8

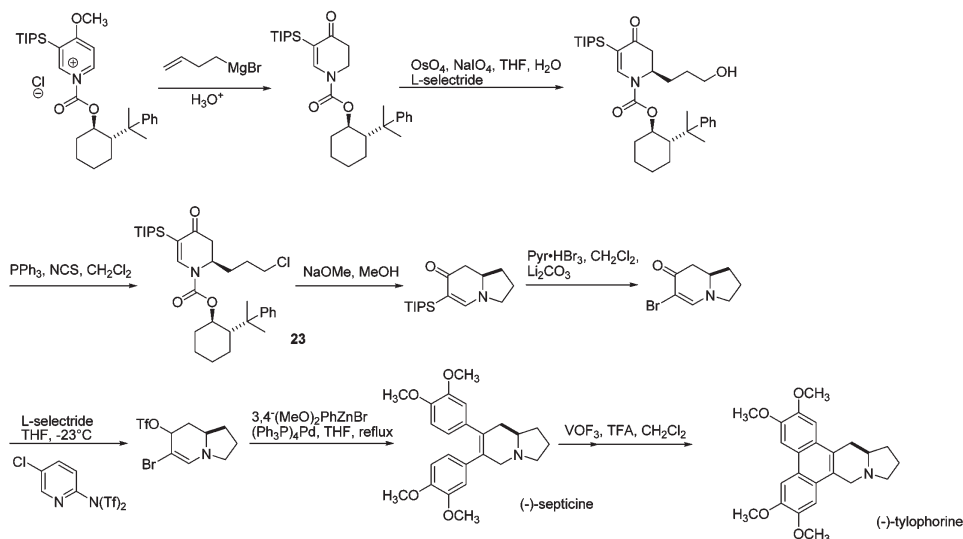


图 10 路线 9

Fig. 10 Scheme 9

化合物在具有手性的(-)苄基薄荷基三苯膦醋酸酯 [(-)-phenylmenthyl (triphenylphosphoranylidene) acetate] 作用下发生 Horner-Madsworth-Emmons 反应生成化合物 **22**,化合物在 TBSOTf 和三乙胺作用下发生双 Michael 重排得到与天然娃儿藤碱旋光一致的手性前体,再经还原,即可得到 (-)-娃儿藤碱(图 9)^[25]。

2.4 使用手性辅助剂进行不对称合成

Commins 小组采用手性辅助剂 (-) trans-2-(α -cumyl) cyclohexyl ester 完成了 (-)-娃儿藤碱的全合成。首先,吡啶盐在手性辅助剂的引导下与格式试

剂 3-丁烯基溴化镁发生非对映选择性的加成反应,生成的化合物 **23** 具有很高的光学纯度;该化合物经脱去手性辅助剂后即可得到单不饱和的吲哚环,不饱和的吲哚环催化加氢,与 3,4-二甲氧基苯基溴化锌反应生成(-)-septicine,这个化合物也存在于自然界;(-)-septicine 在 VOF₃ 作用下即可生成(-)-娃儿藤碱(图 10)^[26]。

3 结语

菲并吲哚里西丁类生物碱是一类具有较高活性的天然抗肿瘤生物碱,一直是药物化学家们研究的热点。虽然有大量的研究报告,但是依旧还有未能阐明的构效关系,如 13、14 位的光学特性是否对抗肿瘤活性有影响,还更多的数据来验证。

同时,菲并吲哚里西丁类生物碱的全合成也是研究热点之一。对于这类化合物的全合成策略,可以明显地分为两类:先构建菲环和先构建吲哚环。先构建菲环,再进行碳链延伸,与五元含氮杂环连接,然后关环形成目标化合物的合成策略是目前合成这类化合物的主流。这种合成策略通常合成步骤在 10 步以上,较为繁琐。采用含氮杂环先构建吲哚环,然后与多取代苯连接,再关环形成目标化合物的全合成路线,相关报道较少,而且反应中可能会使用到一些较为苛刻的条件,实用性略显不足。根据菲并吲哚里西丁类生物碱的分子结构特点,发展更为简便、经济的合成路线,或者在了解构效关系的基础上,进行结构改造或结构修饰,是更好地利用和开发这类生物碱的有效途径。

参考文献

- Li Z, et al. Isolation, Total synthesis and biological activity of phenanthroindolizidine and phenanthroquinolizidine alkaloids. *Synthesis*, 2001, 16:2365-2378.
- Zhang C(张成刚), Tan XD(谭显东). Advances in phenanthroindolizidine alkaloids research. *J Sichuan Normal Univ, Nat Sci*(四川师范大学学报), 2005, 28:366-370.
- Suffness M, Douros J. Anticancer agents based on natural product models. Beijing: Academic Press, 1980, 465-487.
- Stark D, et al. *In vitro* cytotoxic activity of phenanthroindolizidine alkaloids from *Cynanchum vincetoxicum* and *Tylophora tanakae* against drug-sensitive and multidrug-resistant cancer cells. *J Nat Prod*, 2002, 65:1299-1302.
- Gao W, et al. Structure-activity studies of phenanthroindolizidine alkaloids as potential antitumor agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17:4338-4342.
- Stark D, et al. Cytotoxic activity of some phenanthroindolizidine N-oxide alkaloids from *Cynanchum vincetoxicum*. *J Nat Prod*, 2000, 63:1584-1586.
- Chemler RS. Phenanthroindolizidines and phenanthroquinolizidines: promising alkaloids for anti-cancer therapy. *Curr Bio Comp*, 2009, 5:2-19.
- Su C, et al. Total synthesis of phenanthroindolizidine alkaloids (±)-antofine, (±) deoxypergularinine, and their dehydrocongeners and evaluation of their cytotoxic activity. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16:6233-6241.
- Toribio A, et al. Novel seco-dibenzopyrrocoline alkaloid from *Cryptocarya oubatchensis*. *Org Lett*, 2006, 8:3825-3828.
- Fu Y, et al. Synthesis and structure-activity studies of antofine analogues as potential anticancer agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17:97-100.
- Damu AG, et al. Cytotoxic phenanthroindolizidine alkaloids from the roots of *Ficus septica*. *Planta Med*, 2009, 75:1152-1156.
- Grant P, Sanchez L, Jimenez A. Cryptopleurine resistance genetic locus for a 40s ribosomal component in *Saccharomyces cerevistice*. *J Bacteriology*, 1974, 120:1308-1314.
- Gao W, et al. Novel mode of action of tylophorine analogs as antitumor compounds. *Cancer Res*, 2004, 64:678-688.
- Gao W, et al. Structural analogs of tylophora alkaloids may not be functional analogs. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18:704-709.
- Kwon Y, et al. Design, synthesis, and evaluation of a water-soluble antofine analogue with high antiproliferative and antitumor activity. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21:1006-1017.
- Huang X, et al. Cytotoxic alkaloids from the roots of *Tylophora atrofoliculata*. *Planta Med*, 2004, 70:441-445.
- Buckley TF, Papoport H. α-Amino acids as chiral educts for asymmetric products: chirally specific synthesis of tylophorine and cryptopleurine. *J Org Chem*, 1983, 48:4222-4232.
- Moremo L, et al. A new entrance to the preparation of phenanthrene and phenanthrenoid heterocycles. *Synthesis*, 2001, 17:1161-1163.
- Moremo L, et al. A simple route to new phenanthro- and phenanthroid-fused thiazoles by a PIFA-mediated (hetero) biaryl coupling reaction. *Eur J Org Chem*, 2002, 2126-2135.
- Furstner A, Kennedy JWJ. Total synthesis of the tylophora alkaloids cryptopleurine, (-)-antofine, (-)-tylophorine and (-)-ficuseptine C. *Chem Eur J*, 2006, 12:7398-7410.
- Kim S, et al. Asymmetric total synthesis of (-)-antofine and (-)-cryptopleurine using (R)-(E)-4-(tributylstannyl) but-3-en-2-ol. *J Org Chem*, 2004, 69:3144-3149.
- Jin Z, et al. A concise total synthesis of S-(+)-tylophorine. *Chin Chem Lett*, 2004, 15:1164-1166.