

二萜生物碱化学研究的回顾

王峰鹏*

四川大学华西药学院天然药物系,成都 610041

摘要:本文简要地回顾作者研究组数十年来,在二萜生物碱的植物化学、化学反应、转化合成、全合成,以及附子中强心活性成分等多方面研究的主要结果。

关键词:乌头属;翠雀属;绣线菊属;二萜生物碱

中图分类号:R284

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2021)8-1427-17

DOI:10.16333/j.1001-6880.2021.8.018

Retrospection on studies of diterpenoid alkaloidal chemistry

WANG Feng-peng*

Department of Natural Products Medicines, West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Abstract:First of all, this is not a general review of the diterpenoid alkaloids. This paper described briefly some highlights in investigation of chemistry of diterpenoid alkaloids, mainly including phytochemistry, chemical reactions, conversational synthesis, total syntheses, and cardiac active compounds from the lateral roots of *Aconitum carmichaelii*, by author and co-workers for about forty years.

Key words:*Aconitum*; *Delphinium*; *Spirea*; diterpenoid alkaloids

二萜生物碱是一类重要的天然化合物。由于生物多样性、结构的复杂性以及有趣的化学和重要的生物活性,二萜生物碱的研究长久来一直受到人们的重视。特别是近30年来,由于色谱与波谱技术的发展与应用,发现的二萜生物碱的数目急剧增加。截止2019年底为止,发现的二萜生物碱已逾1500个。而绝大多数二萜生物碱分自于毛茛科乌头属和翠雀属,以及蔷薇科绣线菊属。仅仅极少数散在分布与其他植物中。我们先后比较系统地归纳总结C₂₀-、C₁₈-和C₁₉-二萜生物碱的诸多方面,主要包括结构分类、分布、生源关系、存在、谱学和单晶X-射线衍射分析、化学性质与转化合成,生物活性,以及对1998~2008年期间报告的二萜生物碱的植物化学、合成和生物活性的综述^[1-5]。本文仅简要地回顾我们研究组过去30多年来,在二萜生物碱化学方面的主要研究结果,供同行们指正。

1 化学成分和结构分类的研究

对36种乌头属和翠雀属植物做了比较系统的

化学研究。从中分出新化合物约170个,新骨架6个。其中,racemulosine(1)是一种罕见而奇特的C₂₀-二萜碱。其特点是分子中A/B/C三个环生源上由前体物denudatine-type二萜碱,经A-nor/B-homo/C-nor重排而来。同时,C-17上引入氨基^[6]。首次分得海替烷型(hetidanes)二萜化合物campylopin(2),生源上可认为是海替定二萜生物碱的前体化合物^[7]。新型阿苦塔型(arctananes)二萜化合物atropurpuran(3),其结构呈罕见的五环笼状结构,生源上可认为是阿苦塔型二萜生物碱(arctunes)的前体物^[8](见图1)。

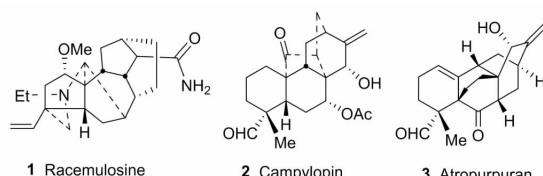


图1 发现的新骨架化合物

Fig. 1 Compounds with new skeletons identified during our studies

紫乌定(episcopalidine,4)^[9,10]是从云南产苍山乌头(*Aconitum controdum*),最初误定为紫乌头(*A.*

episcopale) 中分出。在当时条件下, 其结构测定颇费周折。困难的是, 分子中两个酮基(C-6、C-13)的弛豫时间 T_1 不同, 导致通常情况测不出C-6信号。同时, 影响酯基偕碳质子 δ 值的两种矛盾的因素(空间效应:H-2(e) > H-3(a); 诱导效应:H-C-OBz > H-C-OAc)(见图2A), 使其定位难以判断。此外, 跨环效应的存在, 也使非充分碱化条件下, 测得的C-6信号的 δ 值偏离真值。最后, 除NMR和辅助化学法外, 结构的确证是由单晶X射线分析完成的^[9,11]。

修正了46个二萜生物碱的结构^[12-17]。其中franchetine(**5**)又是一种新骨架的化合物。修正涉及酸-碱反应, 结构与构象, 含特殊结构单元(如季胺碱, 氮杂缩醛、具跨环效应)生物碱的成盐, 跨环效应, 二萜生物碱的光谱特征与特有的化学反应, 影响 F_3CCOO^- 中C-13信号强度的因素, 以及光谱技术(^{19}F NMR、 1H - ^{15}N NMR、CSI-MS)和单晶X射线分析等^[15,16]。

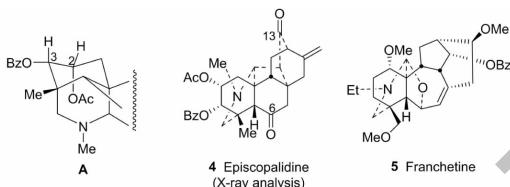


图2 Episcopalidine 的结构研究及 franchetine 的结构式

Fig. 2 Study on structure of episcopalidine and the chemical structure of franchetine

在二萜生物碱的结构分类中, S. W. Pelletier 做了许多奠基性的工作^[2,4]。1983年我们最早建议从 C_{19} -二萜碱中将 C_{18} -二萜碱分出^[9]。2002年我们首次提出以骨架类型结合氮原子为中心的4级(类型、型、亚型、组)的分类方法, 将复杂的 C_{20} -二萜碱分为4大类(乌头烷类、考烷类、重排类, 双二萜碱类)20型35亚型43组^[2]。自后, 又依次对 C_{18} -和 C_{19} -二萜生物碱的结构分类进行归纳总结, 分别将 C_{18} -和 C_{19} -二萜生物碱分为2类型4亚型和6类型13亚型19组^[3,4]。

2 化学反应的研究

二萜生物碱是一类具有多环笼状复杂结构的化合物。无论是结构修饰, 还是合成研究, 都常常涉及多种功能基的转换与键的裂解与形成, 以及骨架的转化等。二萜生物碱的骨架源于四环二萜, 则更使其化学反应复杂多样。这里, 汇集的化学反应都是我们研究此类生物碱, 尤其是转化合成紫杉烷类研

究中所遇到的反应。兹择主要者, 加以概述。

2.1 N-去乙基化与亚胺形成

这是A环修饰的关键反应之一。文献报告的方法较多, 但产物收率低或反应后处理复杂。经过多次摸索, 我们发现一种新的去氮乙基方法, 来制备去氮乙基物和亚胺化合物(见图3)^[18]。其特点是反应条件温和、收率高, 且可通过改变反应条件人为地控制产物, 此法更适用于乌头碱型二萜生物碱^[19]。该法成为后来候选抗心衰药物中乌宁工业生产的重要反应之一。

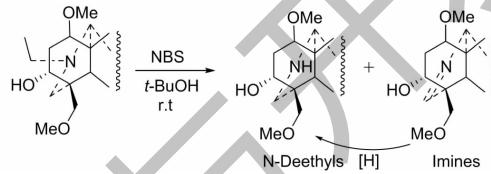


图3 NBS 法制备去氮乙基物和亚胺化合物

Fig. 3 Preparation of deethylated amines and imines using NBS

2.2 键的形成与裂解

2.2.1 N-C(6)键的形成

文献报道真空热解牛扁酰胺酸(**6**), 仅得脱羧物。我们的研究发现在类似条件(15 mmHg, 220 oC, 25 min)下, 由底物**6**, 经一系列反应(Pinacol重排、 SN_2 取代、脱羧、Grob裂解)生成含N-C(**6**)键的化合物**6a**。同时, 伴随N-C(19)键的裂解。这是一个异常的裂解C(19)-C(4)键, 而形成N-C(**6**)键的反应。化合物**6a**再经氢解, 则生成裂解N-C(**6**)键的化合物**6b**和**6c**^[20](见图4)。

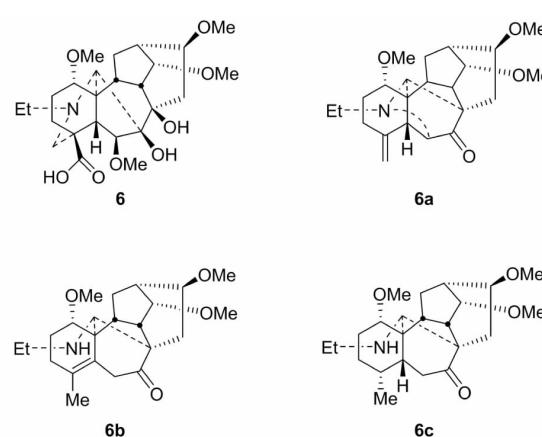


图4 牛扁酰胺酸**6** 及其裂解产物**6a/6b/6c**

Fig. 4 Structures of **6** and its cleavage products **6a/6b/6c**

2.2.2 C(7)-C(17)键的裂解

文献有多种方法报告, 但操作繁冗、收率低^[4]。

我们先后发现 *N*-氧化物热解法(见图 5A)^[4,21]、应用 *N*-氯物重排(见图 5B)^[4] 和 8-氯物热解还原法(见图 5C)^[4,22,23], 尤其后者反应收率高达 80% ~

90%, 是一种新的更实用的方法。而在 diglyme 中热解 *N*-氧化物反应, 则经历了一个邻基参与的复杂的过程^[21]。

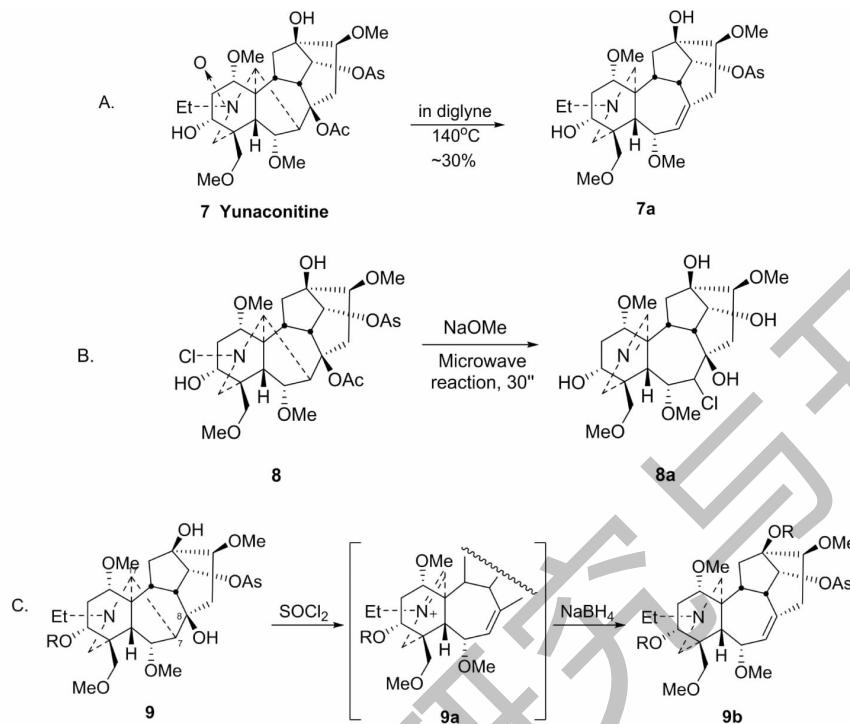


图 5 三种 C(7)-C(17) 键裂解的方法

Fig. 5 Three methods for breaking C(7)-C(17) bonds

在转化合成内酯型二萜生物碱 heteratisine 中, 我们又偶然发现, 在真空热解条件下, 由 *N*-去乙基-8-乙酰氧基-C₁₉-二萜生物碱, 如化合物 **10** 和化合物

11 可分别中等收率地制得 7,17-次裂产物 **10a/10b** 和 **11a**^[24](见图 6)。这是一种新的裂解 C(7)-C(17) 键的方法。但不适用于含 13-OH 基的底物。

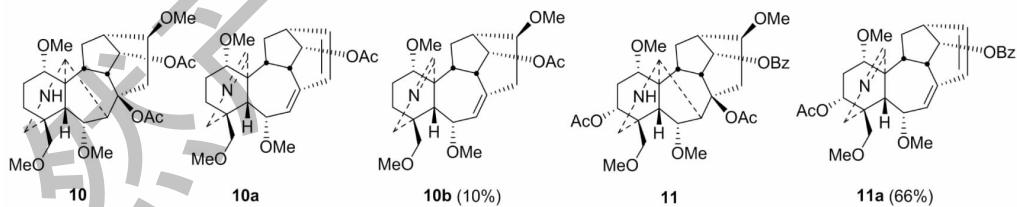


图 6 7,17-次裂产物 **10a/10b** 和 **11a**

Fig. 6 7,17-Seco products **10a/10b** and **11a**

2.2.3 C(9)-C(10) 键的裂解

在我们试图由化合物 **12** 于 NaOH-DMF 液中, 经 Wagner-Meerwein 重排裂解 C(9)-C(10) 键时, 却得到 9,10-次裂产物 **12a**。缩短反应回流时间至 4 h 时, 才得到 **12b**(见图 7)。显然, 二者都是 Grob 裂解的产物^[25]。这个反应成为后期转化合成紫杉烷类似物的关键步骤之一。

2.2.4 C(12)-C(13) 键和 C(12)-C(14) 键的裂解

文献未见报告。经过种种努力, 我们终于发现

在十分温和条件下, C₁₉-二萜生物碱 B 经 semipinacol 重排, 可高收率地得到的重排物 C, C 再与 Br₂ 或 SOCl₂ 反应即得所希望的 12,13-次裂 C₁₉-二萜生物碱 D(见图 8)^[26]。

以滇乌碱(yunaconitine, **7**)为原料, 经 Jone's 氧化/碱化, C(14)位羟基选择性甲基磺酰化, 再与 DMF-NaOH(150 °C, 10 h)反应即生成一对差向异构的 12,13-次裂化合物 **13** 和 **14**(总收率 85%)^[27]。类似地, 应用 A 环不同的底物时, 也高收率地获得

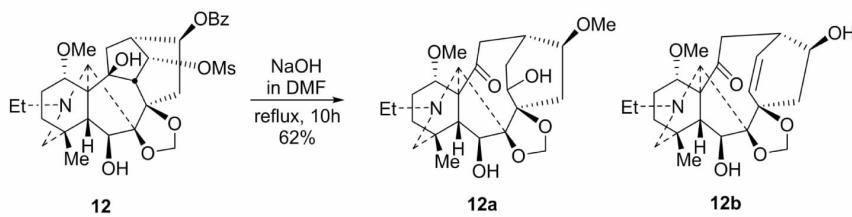


图 7 9,10-次裂产物 12a/12b
Fig. 7 9,10-Seco products 12a/12b

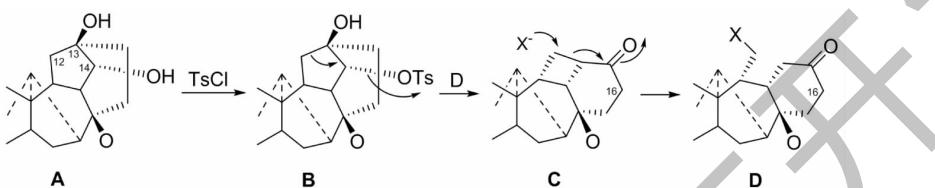


图 8 化合物 B 的重排产物 C 和 12,13-次裂产物 D
Fig. 8 Rearrangement from compound B to C and 12,13-seco product D

12,13-次裂产物(见图 9)^[26]。

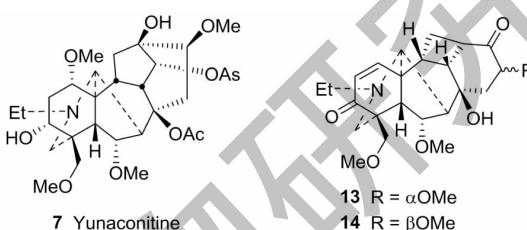


图 9 12,13-次裂产物 13 和 14
Fig. 9 12,13-Seco products 13 and 14

2.3 扩 B 环

当我们试图用文献方法^[4]，由亚胺 15 与 $\text{NaNO}_2\text{-HOAc}$ 反应脱氮时，却意外地得到扩 B 环的

二萜化合物 15a 和 15b^[28]。更重要的是，底物有扩展性(见图 10)^[29,30]。

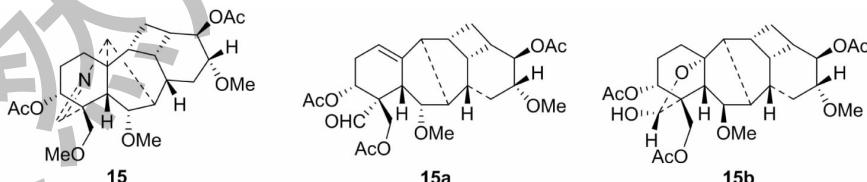


图 10 扩 B 环的二萜化合物 15a/15b
Fig. 10 Diterpenoid derivatives 15a/15b with expanded B ring

类似地，亚胺 16 或 17 与 $\text{NaNO}_2\text{-}10\% \text{H}_2\text{SO}_4\text{-THF}$ 反应，得扩 B 环的同一二萜物 18 (Scheme 5)^[31]。该法成为另一条新的转化合成紫杉醇类似物的关键反应(见图 11)。

2.4 跨环效应

跨环效应仅在某些特定结构的天然产物中存

在。日本学者 Kakimoto 和 Pelletier^[4]最早指出海替定型 C_{20} -二萜生物碱可能存在这种效应。我们应用碳谱首次证明海替定型紫乌定类似物存在跨环效应(见图 12)^[11,32]。后来，又证实 vakognavine-type C_{20} -二萜生物碱分子中，如 trifolialasines D (19)、E (20)、F (21)等也存在跨环效应^[16,33]。

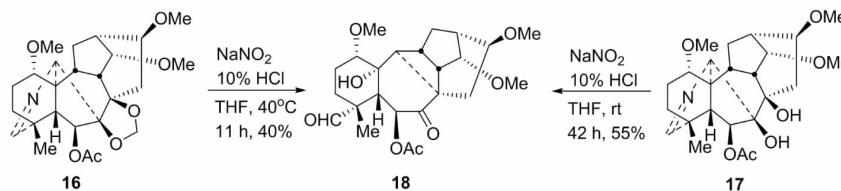


图 11 扩 B 环的二萜化合物 18

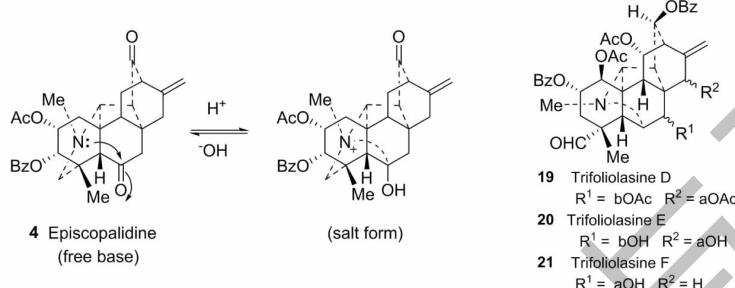
Fig. 11 Diterpenoid compound **18** with expanded B ring

图 12 二萜生物碱中的跨环效应

Fig. 12 Transannular effect in diterpenoid alkaloids

2.5 重排反应

雪上一支蒿甲素(光翠雀碱, denudatine, **22**)是药用草鸟类药材质量控制的重要特征性成分, 我们对其

理化性质进行了比较详细地研究。结果发现了光翠雀碱与 10% HCl 甲醇液反应, 生成有趣的 3 个重排反应产物及其重排产物之间的互相转化(见图 13)^[34]。

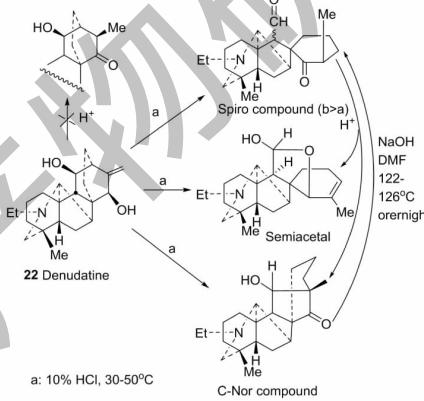


图 13 光翠雀碱的重排产物及其相互转化

Fig. 13 Rearrangement products of denudatine and their interconversion

当我们试图使亚胺 **23** 季胺化来裂解 N-C(19) 键时, 在 5% NaOH 甲醇室温条件下, 却意外地得到一个 A 环重排的新骨架 C₁₉-二萜碱 **23a**^[35]。这是一个新奇的重排反应, 反应过程比较复杂。有趣的是, 化合物 **24** 在不同的反应条件下, 均生成同一化合物 **24a**(见图 14)^[36]。重排反应涉及 N-C(19) 键的裂解, 以及 N-C(6) 键和 δ-内酯的形成。

2.6 复杂二萜的形成

含八元环 B 的重排aconane 二萜 **25** 与 Br₂ 反应

时, 并未得到期望的 8,17-seco 产物, 而生成 **25a** 和异常复杂的溴化物 **25b**(见图 15)。**25b** 的生成可能涉及包括连续的 3 次 W. M. 重排以及溴化、消除和氧化的反应过程。但当 **25** 与 (Boc)₂O 反应时, 却生成化合物 **25c**, **25d** 和 **25e**(见图 15)。化合物 **25c** 和 **25d** 的生成也可能经连续的 W. M. 重排, 以及酰化过程^[31]。

2.7 海替定型与阿替生型 C₂₀-二萜生物碱的互相转化

在梁晓天教授指导下, 经种种探索, 终于利用海

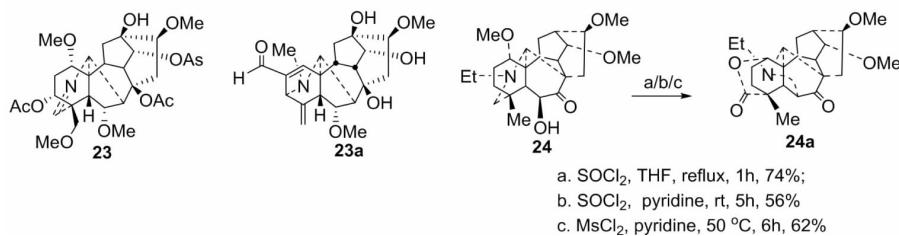


图 14 化合物 23 与 24 的重排

Fig. 14 Rearrangement reactions of 23 and 24

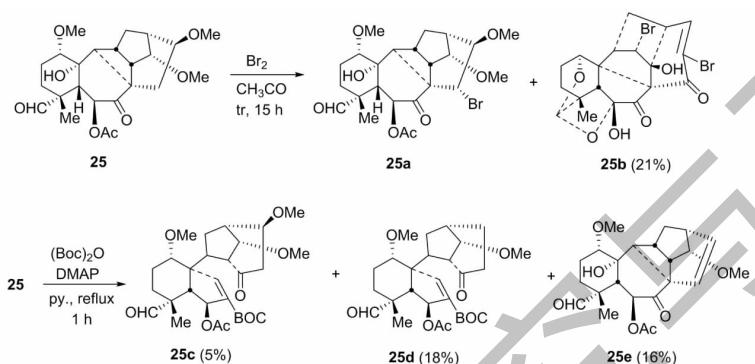
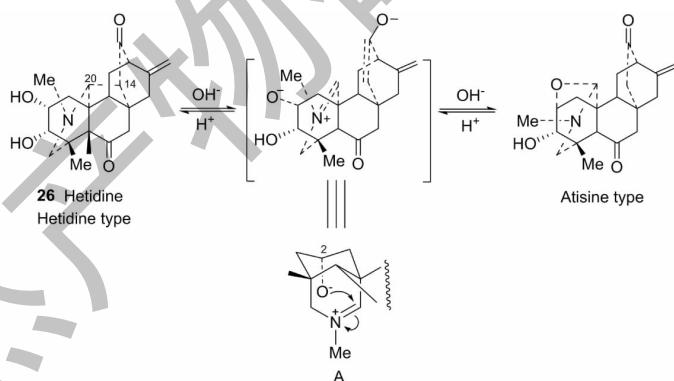


图 15 复杂二萜化合物 25a~e 的形成

Fig. 15 Formation of complex diterpenoid compounds 25a-e

替定 26 分子中, 2α -直立羟基捕获中间体的方法来
裂解 C(20)-C(14) 键, 而转化成阿替生型生物碱
(见图 16)^[37]。

图 16 海替定型与阿替生型 C_{20} -二萜生物碱的互相转化Fig. 16 The interconversion of hetidine- and atisine-type C_{20} - diterpenoid alkaloids

3 转化合成紫杉醇类似物和紫杉醇类似物的合成

3.1 转化合成紫杉醇类似物

在抗癌药紫杉醇(**27**)和多烯紫杉醇(**docetaxel**, **28**)的研究开发成功背景下, 经过思考与联想, 于 90 年代初我们提出由丰富存在的二萜生物碱, 如滇乌碱(*yunaconitine*, **7**)、印乌碱(*indaconitine*, **29**)和 delta-line(**30**)等为原料, 转化合成紫杉醇的战略。10 多年来, 先后提出 6 个战略进行研究^[4]。

最后, 如图 17 所示, 以 delta-line(**30**)为原料, 经 6 步反应(*O*-去甲基化/内酰胺化、碱水解, BzCl 选择性保护/甲磺酰化, Grob 裂解/*O*-甲基化保护, O_3 裂解/*O*-甲基化保护, B_2H_6 还原和 Pelletier's 裂解), 以总收率 16% 合成紫杉烷类似物 **35**。化合物 **35**经 NaBH_4 还原、乙酰化和 m-CPBA/ H^+ 氧化制得类似物 **36**(收率 69%)(见图 17)^[38]。

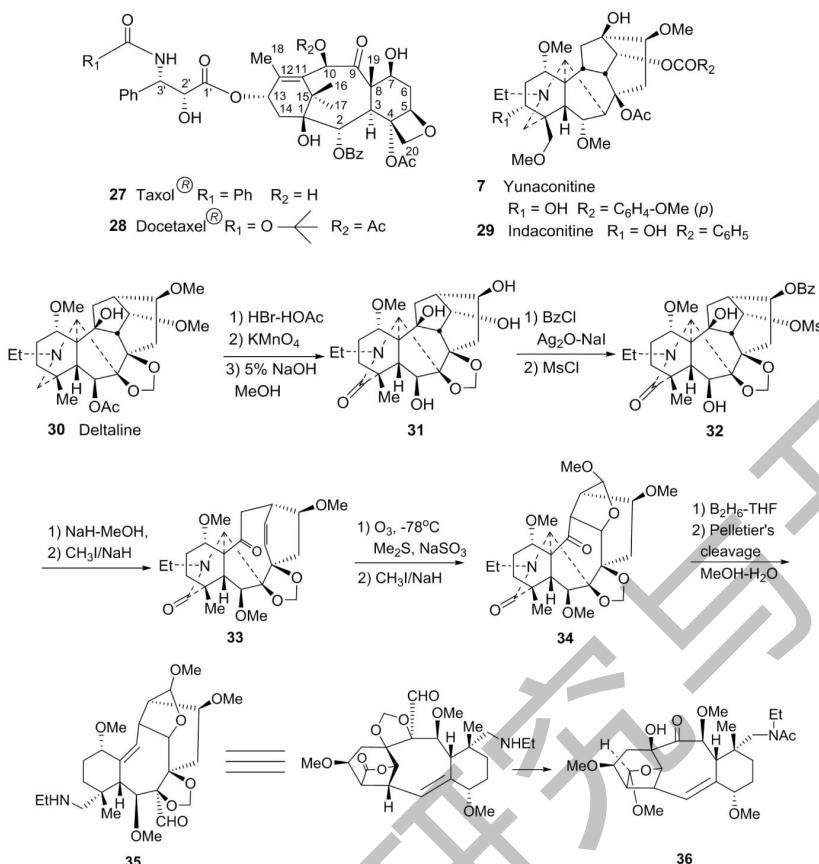


图 17 Deltaline 转化合成紫杉醇类似物 35 和 36

Fig. 17 Conversion synthesis of taxol analogues 35 and 36 from deltaline

另外,利用扩 B 环的关键反应,以牛扁碱(llycoctonine, 37)为原料,如图 18 所示路线,最终也完

成转化合成紫杉醇类似物 A/B/C 母核的研究^[30]。该法优点是步骤少,不足的是最后一步收率低。

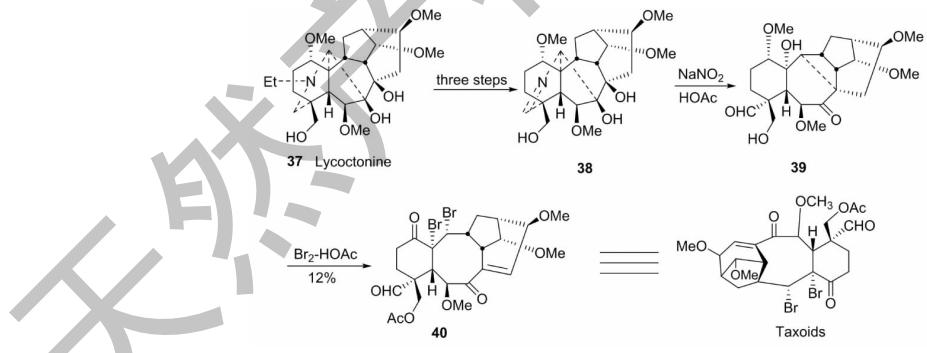


图 18 牛扁碱转化合成紫杉醇类似物

Fig. 18 Conversion synthesis of taxol analogues from lycocitonine

3.2 紫杉醇类似物的合成

在完成紫杉醇类似物母核后,我们以 deltaline(30)为原料,合成了多烯紫杉醇类似物 41 和 42(见图 19)^[39]。转化中难点是 13 α -酯基的引入。遗憾的是,这两个化合物均无细胞毒活性。

4 多烯紫杉醇 D 环修饰及其构效关系的研究

由于作为转化合成的活性目标物中,四元环氧结构既必需,又不稳定与难于合成。而文献对 D 环修饰未有突破。所以,我们决定对紫杉醇类分子中 D 环进行修饰。通过仔细分析,我们设计以 10

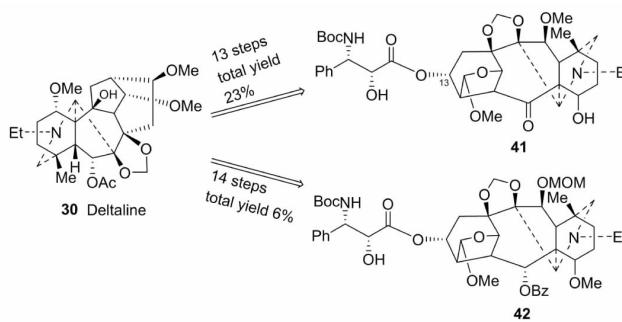


图 19 多烯紫杉醇类似物 41 和 42 的合成
Fig. 19 Synthesis of docetaxel analogue 41 and 42

-deacetyl baccatine III(43)为原料,用10步反应总收率1.3%完成含 γ -内酯化合物44的合成(见图20)。**44**对多种肿瘤细胞抑制作用与多烯紫杉醇相当,其对人黑色素瘤的抑制作用是多烯紫杉醇的2倍^[40]。这是紫杉醇类D环修饰的一个新突破,从而大大简化了转化合成的步骤与难度。

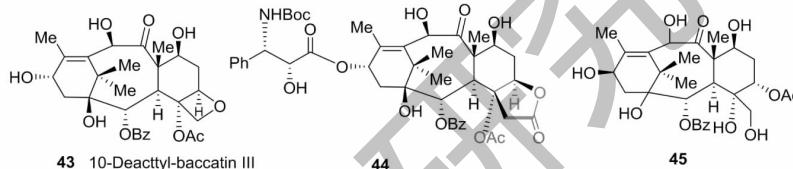


图 20 多烯紫杉醇 D 环修饰化合物 44 及 45
Fig. 20 Docetaxel D-ring modified compounds 44 and 45

5 催化氢化还原醛与六元环酮的新方法

醛和酮的还原是有机化学和天然产(药)物化学的常见反应。还原剂多为金属氢化物如 NaBH_4 、 LiAlH_4 等。文献未报告用氧化铂-三乙胺常温常压催化氢化来还原醛或酮的。我们在紫杉醇构效关

在制备化合物**44**时,需选择性由酰基迁移开裂原料10-deaxeryl-baccatin III(**43**)分子中D环。我们发现10-deacetyl-baccatine III与 TiCl_4 反应,可高收率(66%)地制得关键中间体**45**(见图20)^[41]。这是一个新的选择性开裂紫杉醇类D环的方法。

系研究中,偶然发现在 PtO_2 (5 mol%) - Et_3N (1当量) - 95%乙醇(溶剂)条件下,常温常压催化氢化种种醛(脂肪醛/芳香醛、链状或环状醛)以及包括复杂体系中的六元环酮还原成醇(见图21)^[42]。显然,这是一种具有广泛应用价值的创新性的还原方法。

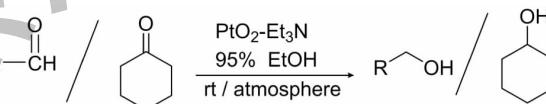


图 21 氧化铂-三乙胺常温常压催化氢化还原醛或酮

Fig. 21 Hydrogenation of aldehydes or ketones catalyzed by PtO_2 - Et_3N at normal temperature and pressure

6 二萜生物碱的合成

二萜生物碱结构复杂、活性多样,是最有趣最复杂的生物碱之一。其全合成的黄金期是上世纪60-90年代。近年来又成为全世界天然产物化学家全合成关注与研究的热点与难点领域之一。我们从2008年开始,进行二萜生物碱全合成和复杂多样性二萜生物碱合成的研究,并取得如下突破性的进展。

6.1 环系的构建

创新性地完成A/E、C/D、A/E/F、B/C/D和A/B/E/F环系的构建。

6.1.1 A/E环系的构建

在二萜生物碱中,含5-OH羟基者十分罕见,如nordhagenil A(**46**)。以cyclohex-2-enone(**47**)为原料,经9步总收率7%合成具A/E环系的化合物**51**

(见图 22)^[43]。

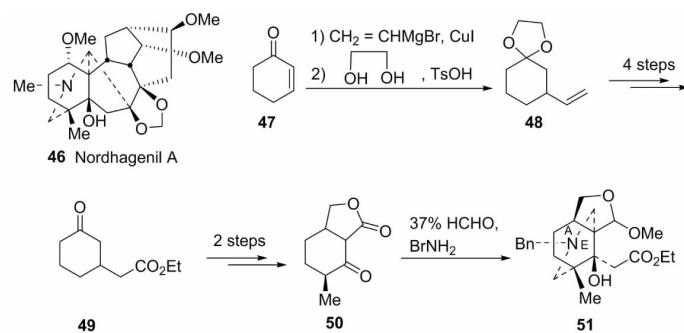


图 22 具 A/E 环系化合物 51 的合成

Fig. 22 Synthesis of compound 51 with A/E rings

6.1.2 C/D 环系的构建

以芳醛 52 为起始原料, 经关键中间体 53, 共 5 步反应合成高度官能化的化合物 54。其 C/D 环系与 C₂₀-二萜生物碱中相对应(见图 23)^[44]。

6.1.3 A/E/F 环系的构建

以目标化合物 royleinine (55) 为准发展了两种方法, 其一以 56 和 57 为原料进行 DA 反应生成关键中间体 61 和 62, 共 11 步反应合成期望的化合

物 63(见图 24A)^[45]。59→60 是经 I⁺介导的分子内氮环丙烷化完成的。另一种是以 2,2-bis (3-methoxy-3-oxopropyl) malonic acid (64) 为原料, 经关键中间体 67 和 68, 共 11 步总收率 15% 合成目标物 69(见图 24)^[46]。

6.1.4 Racemulosine 的合成:A/E/F 环系的构建

如前所述, racemulosine (1) 是我们报告的一个新骨架的 C₂₀-二萜生物碱。但除 A 环为五元环以及

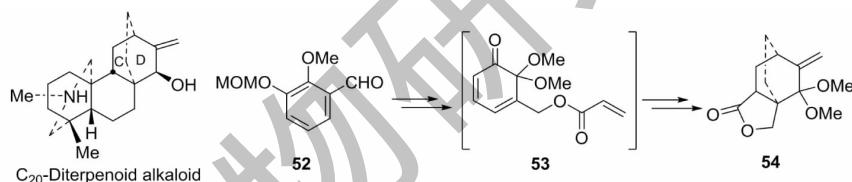
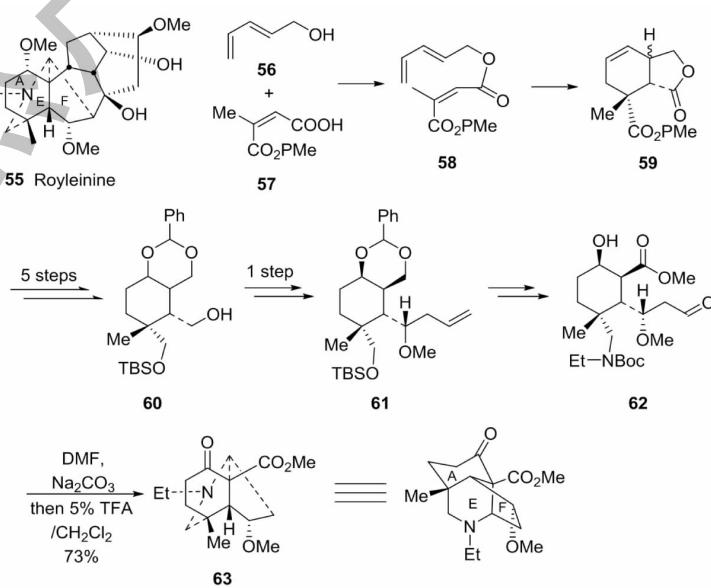


图 23 具 C/D 环系化合物 54 的合成
Fig. 23 Synthesis of compound 54 with C/D rings



续图 24(Continued Fig. 4)

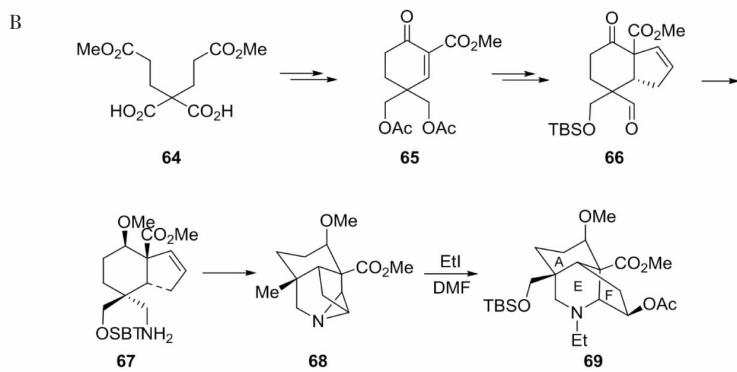


图 24 具 A/E/F 环系化合物 63 和 69 的合成

Fig. 24 Synthesis of compounds 63 and 69 with A/E/F rings

骨架碳为 C₂₀外,与 C₁₉-二萜生物碱很相似。我们以易得的二醇 **70** 为原料,经关键中间体 **71** 和 **72**,共

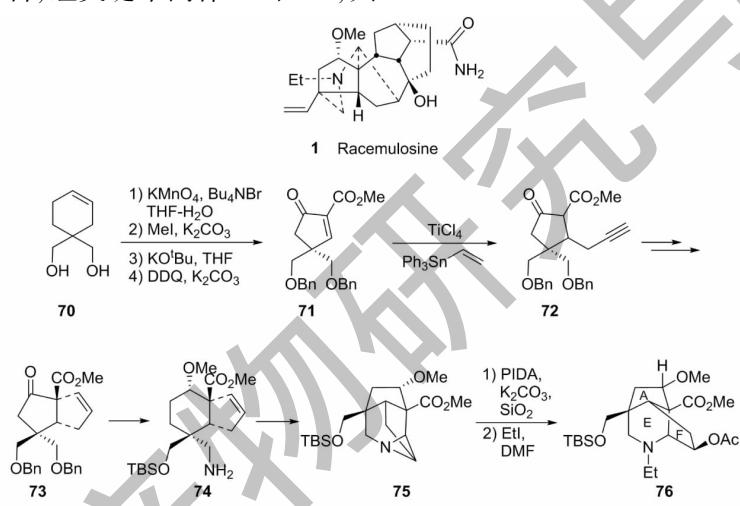
18 步合成目标物 **76**(见图 25)^[47]。

图 25 Racemulosine 的化学结构及其 A/E/F 环系的合成

Fig. 25 Chemical structure of racemulosine and construction of its A/E/F rings

6.1.5 B/C/D 环系的构建

此环系构建是以乌头碱(aconitine, **77**)和 isodelphine(**78**)为最终目标物而设计的。以 2-methoxyphenol THP ether(**79**)为原料,经关键中间体 **83** 而合成目标分子 **84**(见图 26)^[47]。

6.1.6 A/B/E/F 环系的构建

以 franchetine(**85**)和 consolarine(**86**)为最终目标物,构建 A/B/E/F 模拟研究,以 methylcyclohept-1-enecarboxylate(**87**)为原料,经关键中间体 **90** 和 **91**,合成期望的化合物 **94**(见图 27)^[49]。

6.2 全合成

6.2.1 仿生合成 Heteratisine

Heteratisine(**95**)具有显著的抗心律失常作用,但天然来源困难。通过反复研究,我们以 deltaline

(**30**)为原料,以 15 步总收率 3.1% 完成其合成(见图 28)^[50]。

6.2.2 (±)-Atisine 和 (±)-Isoazitine 的全合成

这是两个重要的 C₂₀-二萜碱。我们以邻甲酸乙酯环己酮 **97** 为原料,经 18 步完成这两种生物碱(±)-atisine(**105**)和(±)-isoazitine(**106**)的全合成(见图 29)^[51]。关键反应是全新的氧化去芳香化/分子内 DA 环加成。

6.2.3 (±)-Spiramilactone B、(±)-spiraminol、(±)-dihydroajaconine 和 (±)-spiramines C 和 D 的全合成

这是两类化合物:阿替生烷型二萜和阿替生型二萜生物碱的首次合成(见图 30)。关键反应(步骤)是:①串联逆 Dids-Alder/分子内 Diels-Alder 顺

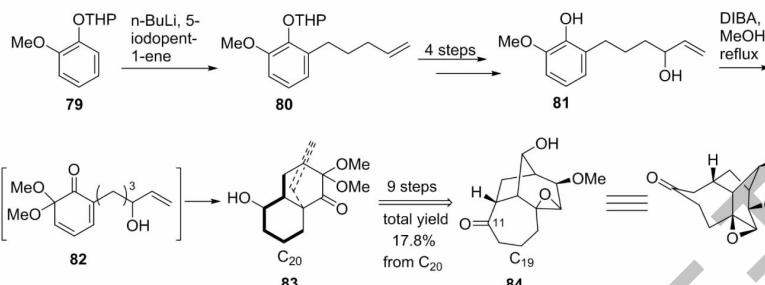
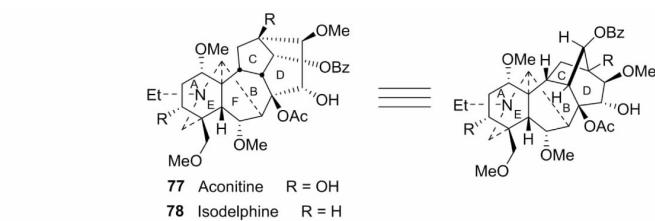


图 26 具 B/C/D 环系化合物 84 的合成

Fig. 26 Synthesis of compound 84 with B/C/D rings

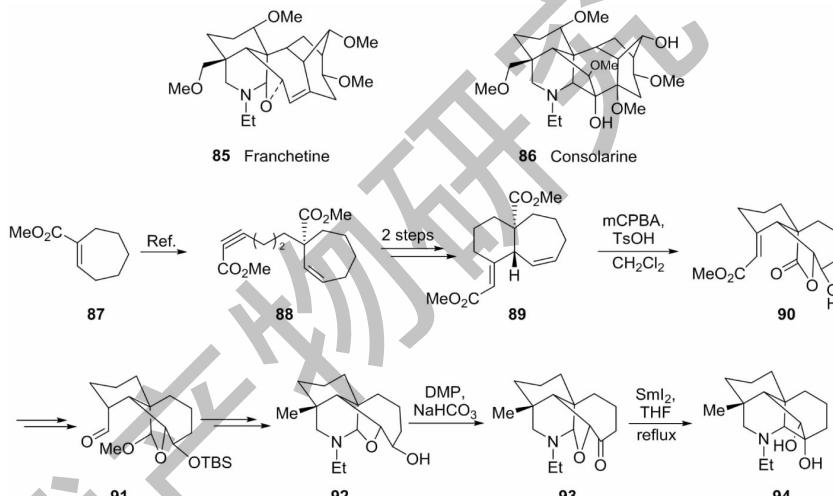


图 27 具 A/B/E/F 环系化合物 94 的合成

Fig. 27 Synthesis of compound 94 with A/B/E/F rings

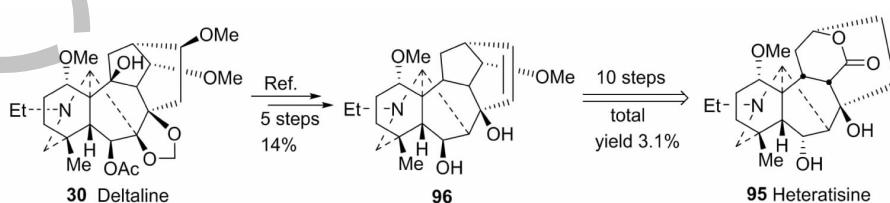


图 28 Heteratisine 的仿生合成

Fig. 28 Biomimetic synthesis of heteratisine

序完成三环[6.2.2.0]环系构建(112→115);②高效非对映选择性的1,7-炔环异构化构建功能化的

四环二萜阿替生烷(117→119);③由δ-内酯迁移成内酯(119→120);④在spiramilactone B(107)后面

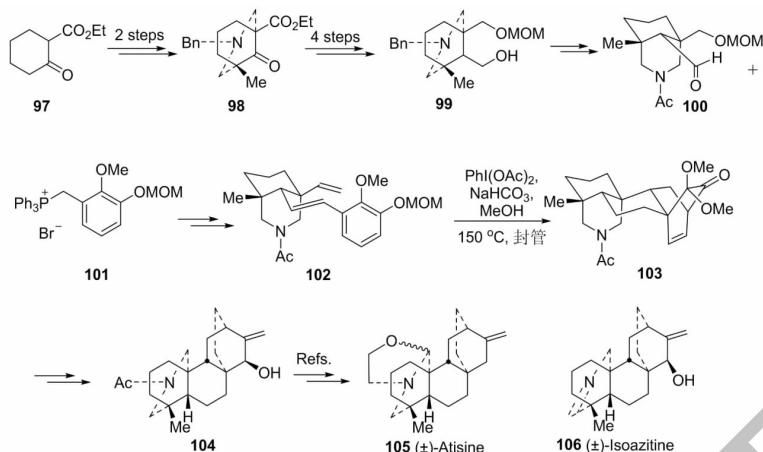


图 29 (±)-atisine 和 (±)-isoazitine 的全合成

Fig. 29 Total synthesis of (\pm)-atisine and (\pm)-isoazitine

合成阶段,引入生源转化反应(**108→109/110, 121→109**)^[52]。

6.2.4 4 种 C₂₀-二萜生物碱骨架和 C₂₀-二萜生物碱 dihydroajaconine 和 gymnadine 的全合成

在前期研究的基础上,加之,我的年青同事一天然产物合成化学家秦勇教授的加入,我们以化合物**122**为原料,全合成了 4 种 C₂₀-二萜生物碱骨架(atisine-type、ajaconine-type、denudatine-type、heti-

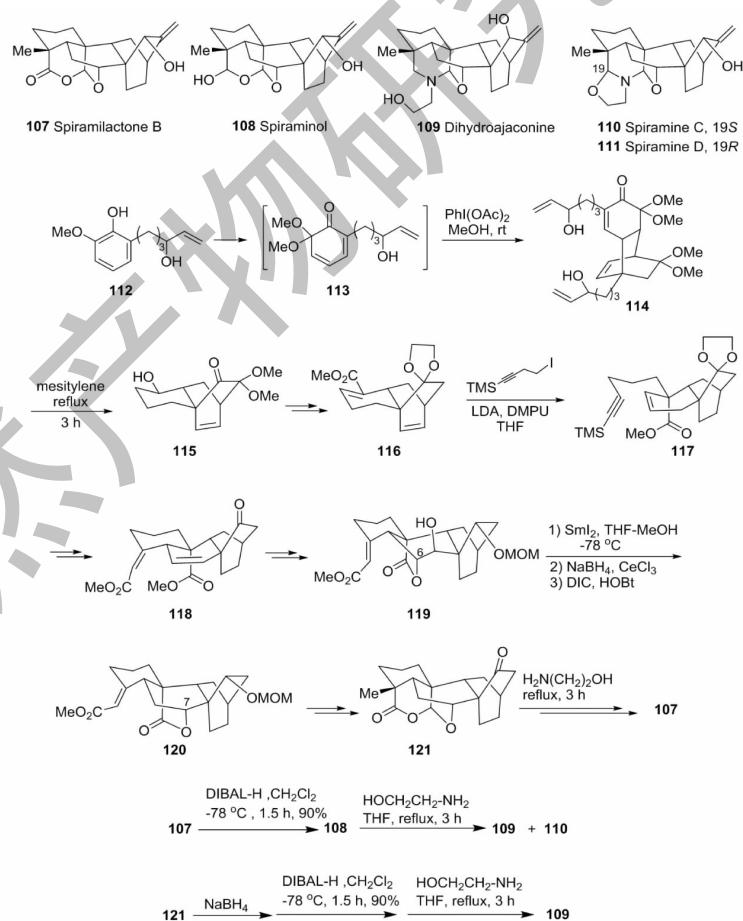


图 30 (±)-Spiramilactone B、(±)-spiraminol、(±)-dihydroajaconine 和 (±)-spiramines C/D 的全合成

Fig. 30 Total synthesis of (\pm)-spiramilactone B, (\pm)-spiraminol, (\pm)-dihydroajaconine and (\pm)-spiramines C/D

dine-type) 和 2 种天然产 C₂₀-二萜生物碱 gymnadine (132) 和 dihydroajaconine (133) (见图 31)^[53]。

如图 31 所示,再次应用 Corey-Seebach 反应和氧化去芳香化/分子内 D-A 反应由 123 和 124 合成了 126 (atisine-type)。首次采用自由基酰胺氧化 - 分子内羟基捕获的方法,将 128 转变成化合物 129 (ajaconine-type) 和 130。又依 Iwabuchi 方法氧化 131 中羟基后,接着在 SmI₂ 介导下,发生 aza-pinacol 偶联生成化合物 132。132 引入 15-羟基后就生成 15-epi-gymnadine (133) 和 gymnadine (134, denudatine-type)。此外,129 经一系列功能基的转换与引入后,完成了 dihydroajaconine (135) 全合成。最后,136 经 aza-prins 反应生成 hetidine-type 的二萜生物碱化合物 137。

6.2.5 复杂多样性二萜生物碱的合成

这是我们近几年开展的研究,目的是为新药的活性筛选提供基础。最先,以易得的 deltaline (30) 为原料,采用环变形途径 (ring-distortion approach),

以少于 10 步的反应,合成了约 50 个二萜生物碱的衍生物,其中代表性化合物如图 32 所示^[54]。接着,又以 talatisamine (148) 为起始物,制备了 20 个具有新颖 C/D 环结构单元的二萜生物碱化合物。其代表性化合物如图 33 所示^[55]。初步活性筛选表明,147 对人乳腺癌 MCF-7 示出较好的活性 ($IC_{50} = 10.6 \mu\text{M}$)。而化合物 216 具有突出的镇痛作用。

7 附子中强心活性成分及其构效关系的研究

附子是著名中药,广泛用于临床。其强心作用研究成为数十年来国内外研究的热点与难点。文献报告的强心活性成分,如 *dl*-去甲乌药碱、尿嘧啶和附子苷等含量甚微,难于被认可为附子中强心的主要成分。我们采用体外牛蛙离体心脏模型追踪筛选,首次从其水溶性活性部位,分出具有显著强心作用的二萜生物碱 *N*-去乙基乌头宁碱 (*N*-deethylaconine, 155)、北乌宁碱 (beiwitinine, 156)、次乌宁碱 (hypaconine, 157) 和中乌宁碱 (mesaconine, 158),以及具短暂强心作用的附子灵 (fuziline, 159)^[56,57]。

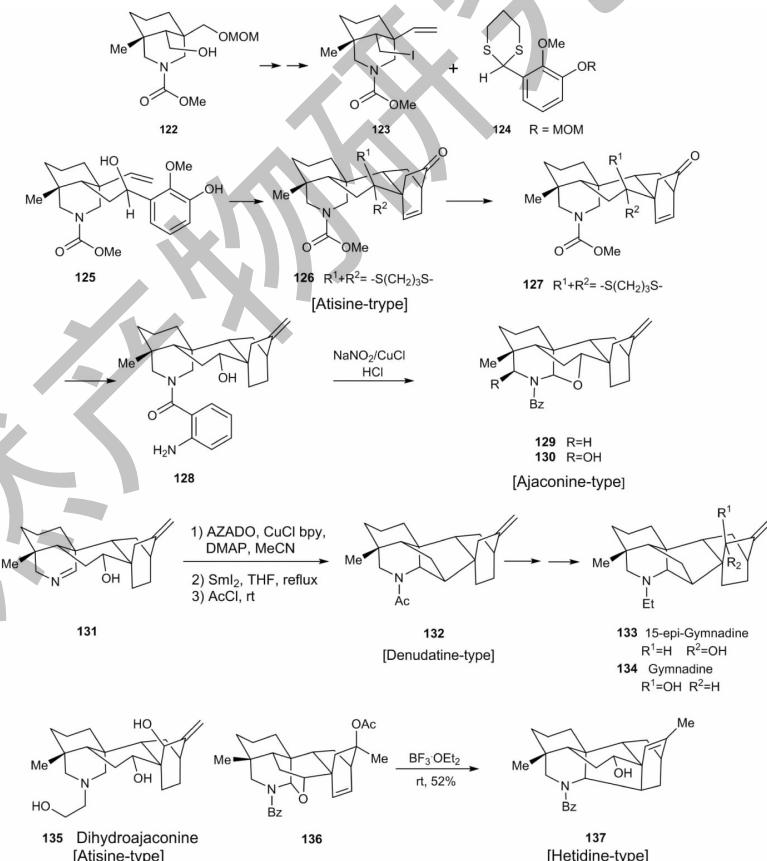


图 31 4 种 C₂₀-二萜生物碱骨架和 C₂₀-二萜生物碱 dihydroajaconine 和 gymnadine 的全合成

Fig. 31 Assembly of four types of C₂₀-diterpenoid alkaloids and total synthesis of dihydroajaconine and gymnadine

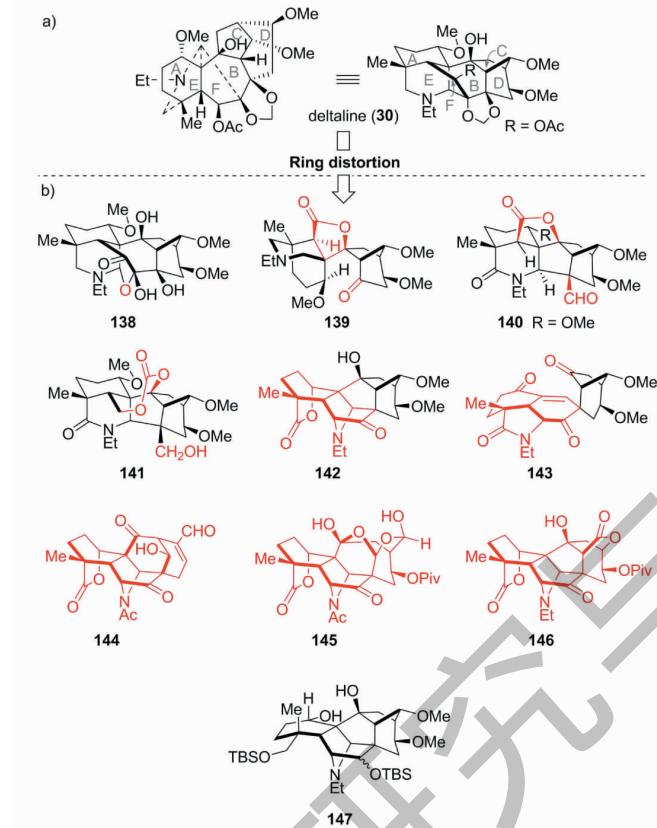


图 32 基于二萜生物碱 deltaline (30) 多样性合成的代表性化合物
Fig. 32 Representative products from diterpenoid alkaloid deltaline (30)

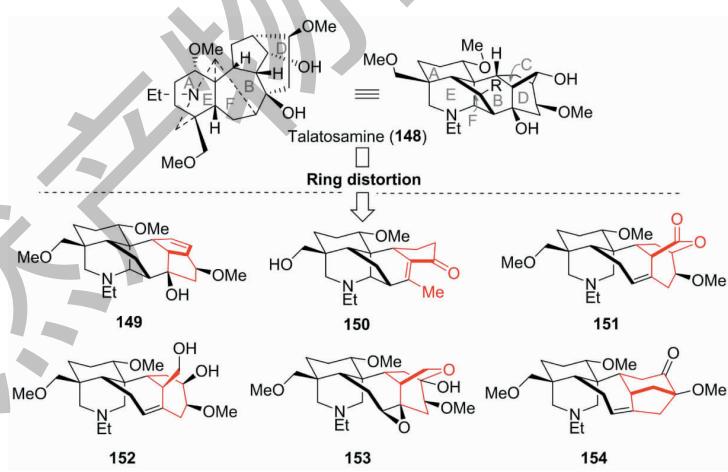


图 33 基于二萜生物碱 talasamine (148) 多样性合成的代表性化合物
Fig. 33 Representative products from diterpenoid alkaloid talasamine (148)

同时,设计、制备数十个化合物,供强心活性筛选,并首先报告其构效关系:*N* 甲基或 NH、8-OH 基和 15 α -OH 基,以及胺醇形式是强心活性的必需结构(见图 34A)^[19,58]。最后,通过体内试验(结扎大鼠冠状动脉左前降支致心衰,戊巴比妥钠致心衰大

鼠模型,以及阿霉素致小鼠慢性心衰模型),发现一种具有高效(有效剂量:0.0375 mg/kg,0.1 mol/kg,大鼠,iv;5 mg/kg:小鼠灌胃)、低毒(LD_{50} :643.37 mg/kg,ip,小鼠;135.04 mg/kg,iv,小鼠),新的作用机制的原料易得,制备简便的新类型的候选强心药

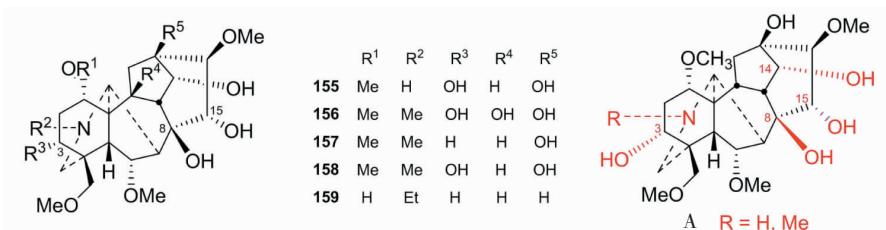


图 34 具有强心作用的二萜生物碱 155~159 及其构效关系(A)

Fig. 34 Diterpene alkaloids 155-159 with cardiotonic effect and their structure-activity relationships (A)

物中乌宁碱^[57,59]。目前正在进⾏临床前研究。所有这些,都是附子强心作用研究的新突破。

8 小结

回顾我们的二萜生物碱化学的研究历程,最令人难忘的是艰难而持久进⾏的由乌头碱类转化合成紫杉烷类似物的研究,以及全合成和附子中抗⼼衰中乌宁碱的发现、研究与开发。

纵观二萜生物碱的研究,除了继续深入地开展植物化学的研究外,对其多方面的生物活性做深入的研究,以及世界范围内天然产物化学家对二萜生物碱全合成的继续关注,将成为未来二萜生物碱化学研究的新趋势。

致谢:衷心地感谢我的导师们梁晓天院士、方起程研究员、于德泉院士和 S. W. Pelletier 教授的培养与教诲!还应该感谢我的同事、研究生和博士后们的支持与努力!他/她们的名字都列在本文的参考文献中。本院天然药物系刘小宇副教授和唐培副教授协助加工与排版,特此致谢!

参考文献

- Wang FP, et al. Chemistry of diterpenoid alkaloids [J]. The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology, 1992, 42: 157-247.
- Wang FP, et al. C₂₀-diterpenoid alkaloids [J]. The Alkaloids: Chemistry and Biology, 2002, 59: 1-280.
- Wang FP, et al. The C₁₈-diterpenoid alkaloids [J]. The Alkaloids: Chemistry and Biology, 2009, 67: 1-78.
- Wang FP, et al. The C₁₉-diterpenoid alkaloids [J]. The Alkaloids: Chemistry and Biology, 2010, 69: 1-577.
- Wang FP, et al. Diterpenoid alkaloids [J]. Nat Prod Rep, 2010, 27: 529-570.
- Wang FP, et al. Racemulosine, a novel skeletal C₂₀-diterpenoid alkaloid from *Aconitum racemulosum* Franch. var. *Pengzhouense* [J]. Tetrahedron, 2000, 56: 7443-7446.
- Wang FP, et al. Campylopin from *Delphinium campylocentrum*, the first hetidane C₂₀-diternene, suggests a new alkaloid biogenetic pathway [J]. Tetrahedron, 2007, 63: 1417-1420.
- Tang P, et al. Atropurpuran, novel diternene with an unprecedented pentacyclic cage skeleton from *Aconitum hemsleyanum* var. *atropurpureum* [J]. Tetrahedron Lett, 2009, 50: 460-462.
- Wang FP, et al. Studies on alkaloids of *Aconitum episcopale Le' lv* [J]. Acta Pharm Sin(药学学报), 1983, 18: 514-521.
- Yang QE. A study on botanical origin of the chinense herbal drug "Dula" [J]. Acta Bot Yunnan(云南植物研究), 1990, 12: 247-253.
- Wang FP. Chemical study of diterpene alkaloids [D]. Beijing: Chinese Academy of Medical Sciences (中国医学科学院/中国首都医科大学), 1984.
- Wang FP, et al. A study on the alkaloidal components from *Delphinium gyalanum* Marq. et Shaw [J]. Acta Bot Sin(植物学报), 1990, 32: 733-736.
- Wang FP, et al. Structure of 6-epiforsticine and revision of the stereochemistry of forsticine [J]. Chin Chem Lett, 2000, 11: 1003-1004.
- Wang FP, et al. Structural revision of franchetine and vil-morisine, two novel norditerpenoid alkaloids from the roots of *Aconitum* spp. [J]. Phytochemistry, 1997, 45: 1539-1542.
- Zhang ZT, et al. Revisions of the diterpenoid alkaloids reported in a JNP paper (2012, 75, 1145-1157) [J]. Tetrahedron, 2013, 69: 5859-5866.
- Wang FP, et al. Further revisions on the diterpenoid alkaloids reported in a JNP paper (2012, 75, 1145-1159) [J]. Tetrahedron, 2014, 70: 2582-2590.
- Tang TX, et al. New C₂₀-diterpenoid alkaloids from *Aconitum vilmorrianum* and structural revision of 2-O-acetyl-orochrine and orochrine [J]. J. Asian Nat Prod Res, 2015, 17: 315-327.
- Wang FP, et al. Modifications of norditerpenoid alkaloids II: a simple and convenient preparation of the imine derivatives of norditerpenoid alkaloids [J]. Chin Chem Lett, 1999, 10: 453-456.
- Zhang ZT, et al. Further studies on structure-cardiac activity relationships of diterpenoid alkaloids [J]. Nat Prod Commun, 2015, 10: 2075-2084.

- 20 Tang P, et al. Hydrogenolysis of N-C(6) bond [J]. *Tetrahedron*, 2011, 67: 1076-1082.
- 21 Wang FP, et al. Preparation and mechanism of 7,17-seco- C_{19} -diterpenoid alkaloids via pyrolysis their *N*-oxides in diglyme [J]. *Chin Chem Lett*, 1991, 2: 103-106.
- 22 Wang FP, et al. New access to 7,17-seco norditerpenoid alkaloids via reduction of the corresponding 8-chloro derivatives [J]. *Chem Pharm Bull*, 2000, 48: 1912-1916.
- 23 Chen QH, et al. Further studies on the synthesis of the 7,17-seco norditerpenoid alkaloids [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2003, 5: 43-48.
- 24 Wang L, et al. New access to 7,17-seco C_{19} -diterpenoid alkaloids via vacuum pyrolysis of *N*-deethyl-8-acetyl derivatives [J]. *Nat Prod Commun*, 2013, 8: 1701-1704.
- 25 Zhou CL, et al. Two novel skeletal rearrangements involving in the ring C of C_{19} -diterpenoid alkaloid deltaline derivatives Chemical [J]. *Chem Pharm Bull*, 2008, 56: 250-253.
- 26 Wang FP, et al. Novel synthesis of 12,13-seco norditerpenoid alkaloids via semipinacol rearrangement and reaction with $Br_2\text{-HOAc}$ [J]. *Tetrahedron*, 2001, 57: 4705-4712.
- 27 Chen QH, et al. Further studies on the synthesis of the 7,17-seco norditerpenoid alkaloids [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2003, 5: 43-48.
- 28 Shen XL, et al. Two novel aconane-type diterpenes derived from C-nor- C_{19} -diterpenoid alkaloid [J]. *Chin Chem Lett*, 2009, 20: 431-434.
- 29 Ji H, et al. A novel conversion of C_{19} -diterpenoid alkaloids into aconane-type diterpenes with eight-membered ring system via skeletal rearrangement of corresponding diazonium derivatives [J]. *Chem Pharm Bull*, 2009, 57: 233-239.
- 30 Liang XX, et al. Synthesis of taxane ABC tricyclic skeleton from lycocotonine [J]. *Nat Prod Commun*, 2012, 7: 697-703.
- 31 Tang P, et al. Novel skeletal rearrangements of a diterpene derived from deltaline [J]. *Tetrahedron*, 2012, 68: 6249-6256.
- 32 Wang FP, et al. $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of episcopalidine and its analogs [J]. *Chin J Org Chem (有机化学)*, 1986, 6: 19-24.
- 33 Zhou XL, et al. C_{20} -Diterpenoid alkaloids from *Delphinium trifoliolatum* [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68: 1076-1079.
- 34 Wang FP, et al. Chemistry of denudatine V. Rearrangement reactions of denudatine [J]. *Heterocycles*, 1997, 45: 659-672.
- 35 Xu L, et al. A novel skeletal rearrangement of the A ring of the immonium salt derived from norditerpenoid alkaloid yunaconitine [J]. *Tetrahedron*, 2002, 58: 4267-4271.
- 36 Tang P, et al. Novel reactions of a deltaline analog: an unusual skeletal rearrangement of E/F ring system [J]. *Tetrahedron*, 2012, 68: 5031-5036.
- 37 Wang FP, et al. Interconversion of C_{20} -hetidine-type and atisine-type diterpenoid alkaloids: cleavage and regeneration of C(20)-C(14) bond [J]. *Tetrahedron*, 1986, 43: 265-271.
- 38 Zhou CL, et al. A novel approach to the taxane ABC ring system through chemical conversion from C_{19} -diterpenoid alkaloid deltaline [J]. *Tetrahedron*, 2008, 64: 7594-7604.
- 39 Song L, et al. Conventional synthesis and cytotoxic evaluation of novel taxoid analogs [J]. *J. Asian Nat Prod Re.*, 2011, 13: 787-798.
- 40 Gao F, et al. A novel D-ring modified taxoid: synthesis and biological evaluation of a-lactone analogue of docetaxel [J]. *Org Biomol Chem*, 2012, 10: 361-366.
- 41 Gao F, et al. A selective intramolecular transacylation of taxoids accompanying with the oxetane ring opening [J]. *Chem Pharm Bull*, 2012, 60: 415-418.
- 42 Gao F, et al. Platinum-triethylamine-catalyzed hydrogenation of aldehydes and cyclohexanones [J]. *Tetrahedron Lett*, 2009, 50: 5270-5273.
- 43 Yang ZK, et al. Construction of AE ring system for the C_{19} -diterpenoid alkaloids with a 5β -hydroxyl group [J]. *Tetrahedron*, 2011, 67: 4192-4195.
- 44 Chen DL, et al. Efficient synthesis of the C/D rings of atisine-type C_{20} -diterpenoid alkaloids [J]. *Chin Chem Lett*, 2012, 23: 1378-1340.
- 45 Liu ZG, et al. Construction of A/E/F ring systems of C_{19} -diterpenoid alkaloids with both C-1 and C-6 oxygen functions [J]. *Tetrahedron*, 2012, 68: 159-165.
- 46 Liu ZG, et al. PIDA-promoted intramolecular trasannular aziridination to synthesize bridged azatricyclic amines related to methyllycaconitine [J]. *Tetrahedron*, 2013, 69: 5431-5437.
- 47 Mei RH, et al. Synthesis of the 10-azatricyclo[3.3.2.0.4,8]decane core of C_{20} -diterpenoid alkaloid racemulsonine via iodine(III) promoted transannular aziridination reaction [J]. *Org Lett*, 2013, 15: 2206-2209.
- 48 Chen H, et al. Construction of functionalized B/C/D ring system of C_{19} -diterpenoid alkaloids via intramolecular Diels-Alder reaction followed by Wagner-Meerwein rearrangement [J]. *Tetrahedron*, 2012, 68: 1171-1176.
- 49 Chen H, et al. Expedient construction of the ABEF azatetracyclic ring systems of lycocotonine-type and 7,17-seco-type C_{19} -diterpenoid alkaloids [J]. *Org Lett*, 2014, 16: 2299-2301.
- 50 Wang L, et al. Conventional synthesis of heteratisine [J]. *Nat Prod Commun*, 2012, 7: 1583-1586.
- 51 Liu XY, et al. Oxidative dearomatization/intramolecular Diels-Alder cycloaddition cascade for the syntheses of (\pm)-

- atisine and (\pm) -isoatisine [J]. Org Biomol Chem., 2012, 10:1411-1417.
- 52 Chen H, et al. Collective total synthesis of atisane-type diterpenes and aitsie-type diterpenoid alkaloids; (\pm) -Spiramilactone, (\pm) -spiraminol, (\pm) -dihydroajaconine, and (\pm) -spiramines C and D [J]. Angew Chem Int Ed, 2016, 55:392-396.
- 53 Li XH, et al. Synthesis of atisine, ajaconine, denudatine, and hetisine diterpenoid alkaloids by a bioinspired approach [J]. Angew Chem Int Ed, 2016, 55:15667-15671.
- 54 Chen QF, et al. Generating skeletal diversity from the C₁₉-diterpenoid alkaloid deltaline: a ring-distortion approach [J]. Chem Eur J, 2015, 21:8946-8950.
- 55 Tang H, et al. Novel analogues of diterpenoid alkaloids from ring distortion of talatamine, a potassium ion channel blocker [J]. Tetrahedron, 2016, 72:1357-1363.
- 56 Liu XX, et al. Cardioactive C₁₉-diterpenoid alkaloids from the lateral roots of *Aconitum carmichaeli* [J]. Chem Pharm Bull, 2012, 66:144-149.
- 57 Wang FP, et al. C₁₉-diterpenoid alkaloid, preparation method of C₁₉-diterpenoid alkaloid, medical composite with C₁₉-diterpenoid alkaloid used as active ingredient and application of medical composite (C₁₉-二萜生物碱及其制备方法和以该化合物为活性成分的药物组合物及用途): CN102146057B [P]. 2012-11-07.
- 58 Jian XX, et al. Structure-cardiac activity relationship of C₁₉-diterpenoid alkaloids [J]. Nat Prod Commun, 2012, 7:713-720.
- 59 Wang FP, et al. On the famous traditional Chinese medicine “Fu Zi”: discovery, research, and development of cardioactive constituent mesaconine [J]. Nat Prod Bioprosp, 2021, 11:15-20.

三七皂苷 Ft1 缓解高脂饮食引起的小鼠肥胖和胰岛素抵抗

肥胖症是一种慢性和复杂的非传染性疾病,其特点是由于脂质平衡的破坏而导致重要代谢器官的过度脂肪沉积。它在病理学上与广泛的并发症有关,包括2型糖尿病、非酒精性脂肪肝、高血压、血脂异常、心血管疾病。目前肥胖的传统治疗方法包括生活方式干预(运动和饮食)和药物治疗,但这些方法普遍存在效果不佳的问题。因此,迫切需要制定新的干预措施,通过针对代谢调节因子来减轻肥胖的有害影响。TGR5是G蛋白偶联胆汁酸(BA)受体(又称Gpbar-1),是一种强有力的新一代代谢调节剂,也是一种很有前途的药物靶标。TGR5广泛存在于肠道、肝脏、脂肪组织和肌肉等多代谢器官的免疫细胞和组织中,参与多种代谢过程。

三七皂苷 Ft1 是从三七中分离得到的活性化合物,不仅是 TGR5 激动剂,同时也是 FXR 拮抗剂。来自上海中医药大学的杨莉团队对三七皂苷 Ft1 的抗小鼠肥胖作用进行了研究。结果表明,Ft1 激活肠道 TGR5,促进肠道 GLP-1 的释放。此外,Ft1 通过抑制小肠 Fxr 而增加肝 BA 的产生。升高的血清 BA 水平随后激活脂肪组织中的 TGR5 以增加能量消耗,从而对肥胖小鼠产生有益的代谢效应。因此,Ft1 可能代表了一种对两个关键 BA 受体具有相反作用的创新化合物,并可能成为抗糖尿病药物开发的潜在先导化合物。该项最新研究结果发表在《Acta Pharmacologica Sinica B》杂志上。

胡乃华编译自:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8245856/>
 原文标题:Notoginsenoside Ft1 acts as a TGR5 agonist but FXR antagonist to alleviate high fat diet-induced obesity and insulin resistance in mice