

蜡梅属植物生物碱的生物活性和合成研究进展

涂 昆, 邹峥嵘*

江西师范大学生命科学学院 江西省亚热带植物资源保护与利用重点实验室, 江西 南昌 330022

摘 要: 蜡梅属植物是中国特有的传统药用植物。蜡梅属植物中含有的生物碱有降压、抗惊厥、抗真菌、抗病毒、止痛、抗肿瘤和抑制黑色素生成等多种生物活性。对蜡梅属生物碱的结构类型、生物活性和合成途径进行较为系统的综述, 以期对蜡梅属生物碱的进一步研究与开发提供参考。

关键词: 蜡梅属; 生物碱; 降压活性; 抗惊厥活性; 抗真菌活性; 合成途径

中图分类号: R282.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)11-2340-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.11.031

Research progress on biological activities and synthesis of alkaloids in plants from *Chimonanthus* Lindl.

TU Kun, ZOU Zheng-rong

Key Laboratory of Protection and Utilization of Subtropic Plant Resources of Jiangxi Province, Jiangxi Normal University, Nanchang 330022, China

Abstract: The plants of *Chimonanthus* Lindl. are endemic traditional medicinal plants in China. As the important components of these plants, the *Chimonanthus* alkaloids showed biological activities such as hypotensive activity, anticonvulsant, antifungal, antiviral, analgesia, antitumor, and melanogenesis inhibitory properties. In this paper, the types, bioactivities, and synthesis of alkaloids in plants of *Chimonanthus* Lindl. were reviewed systematically for providing reference in the further research and development of *Chimonanthus* alkaloids.

Key words: *Chimonanthus* Lindl.; alkaloids; hypotensive activity; anticonvulsant activity; antifungal activity; synthesis routes

蜡梅属 *Chimonanthus* Lindl. 隶属于樟目 (Laurales) 蜡梅科 (Calycanthaceae), 起源古老, 是我国特有的多年生灌木, 主要分布于我国亚热带季风湿润气候区域的鄂、湘、川、渝、贵、豫、浙、赣、皖等省和直辖市。蜡梅属植物是我国传统的庭院名花和园林绿化植物, 具有集色、香、形、姿于一体的观赏价值。蜡梅属植物中已被鉴定命名的种类包括蜡梅 *Chimonanthus praecox* (Linn.) Link、柳叶蜡梅 *C. salicifolius* S. Y. Hu、山蜡梅 *C. nitens* Oliv.、突托蜡梅 *C. grammatus* M. C. Liu、浙江蜡梅 *C. zhejiangensis* M. C. Liu、西南蜡梅 *C. campanulatus* R. H. Chang et. C. S. Ding、保康蜡梅 *C. baokanensis* D. M. Chen et Z. I. Dui、安徽蜡梅 *C.*

anhuiensis T. B. Chao et Z. S. Chen、簇花蜡梅 *C. caespitosa* T. B. Chan. Z. X. Chen et T. Q. Li, 共 9 种及 1 个变种贵州蜡梅 *C. campanulatus* R. H. Chang et C. S. Ding var. *guizhouensis* R. H. Chang^[1-4]。

目前, 对蜡梅属植物的研究主要集中于生物学特性、分类及系统演化、种质资源及分布以及生物多样性保护等方面。因为蜡梅属植物有较高的药用价值, 对其化学成分和药理活性等方面的研究也逐渐被关注, 多集中于挥发油成分。陈斐等^[5]对柳叶蜡梅挥发油活性的研究发现, 其对宫颈癌 HeLa 细胞有显著的生长抑制作用, 且能诱导 HeLa 细胞凋亡, 具有潜在的抗肿瘤作用。对其非挥发性成分的研究主要涉及黄酮、生物碱和香豆素等成分,

收稿日期: 2016-10-23

基金项目: 国家“十二五”科技支撑项目 (2011BAC13B04); 国家自然科学基金资助项目 (31260082)

作者简介: 涂 昆 (1987—), 男, 在读硕士研究生, 主要从事植物化学研究。Tel: (0791)88120393 E-mail: tukun02w@126.com

*通信作者 邹峥嵘 (1970—), 男, 教授, 医学博士, 主要从事天然产物化学研究。Tel: (0791)88120393 E-mail: zouzhr@163.com

Zhang 等^[6]对蜡梅种子中的生物碱进行了分离纯化、结构鉴定及其抗真菌活性等方面的研究。

生物碱作为蜡梅属植物中重要的次级代谢产物,表现出多种生物活性,如降压^[7]、镇痛^[8-9]、抗惊厥^[10-11]、抗真菌^[6]、抗病毒^[12]、肿瘤细胞毒性^[13]和抑制黑色素生成^[14]等。本文对蜡梅属植物生物碱的结构类型、生物活性和合成途径进行综述,为蜡梅属植物的进一步研究、开发和利用提供参考。

1 蜡梅属植物生物碱的结构及生物活性

1.1 蜡梅属植物生物碱的结构

目前从蜡梅属植物中共分离鉴定了 18 个生物碱,分别为蜡梅碱 (calycanthine, **1**)^[15-16]、(+)-洋蜡梅碱 [(+)-calycanthine, **2**]^[17-19]、异洋蜡梅碱

(isocalycanthine, **3**)、(-)-异洋蜡梅碱 [(-)-isocalycanthine, **4**]、(3a*R*,3'a*R*,8-8a,8'-8'a)-四去氢异洋蜡梅碱 [(3a*R*,3'a*R*,8-8a,8'-8'a)-tetra de hydro-isocalycanthine, **5**]^[17]、(-)-腊梅定 [(-)-calycanthidine, **6**]^[13]、山蜡梅碱 (chimonanthine, **7**)^[16]、(-)-山蜡梅碱 [(-)-chimonanthine, **8**]^[20]、*meso*-山蜡梅碱 [*meso*-chimonanthine, **9**]^[21]、chimonanmidine (**10**)^[22]、(-)-chimonanthidine (**11**)^[22]、(-)-叶荪生 [(-)-folicanthine, **12**]^[13,17]、CPC-1 (**13**)^[18]、CPC-2 (**14**)^[18]、*N*_a,*N*_b-二甲基色胺 (*N*_a,*N*_b-dimethyltryptamine, **15**)^[18]、色胺 (tryptamine, **16**)^[18]、salicifoxazine A (**17**)^[17]、salicifoxazine B (**18**)^[17]。其结构如图 1 所示。

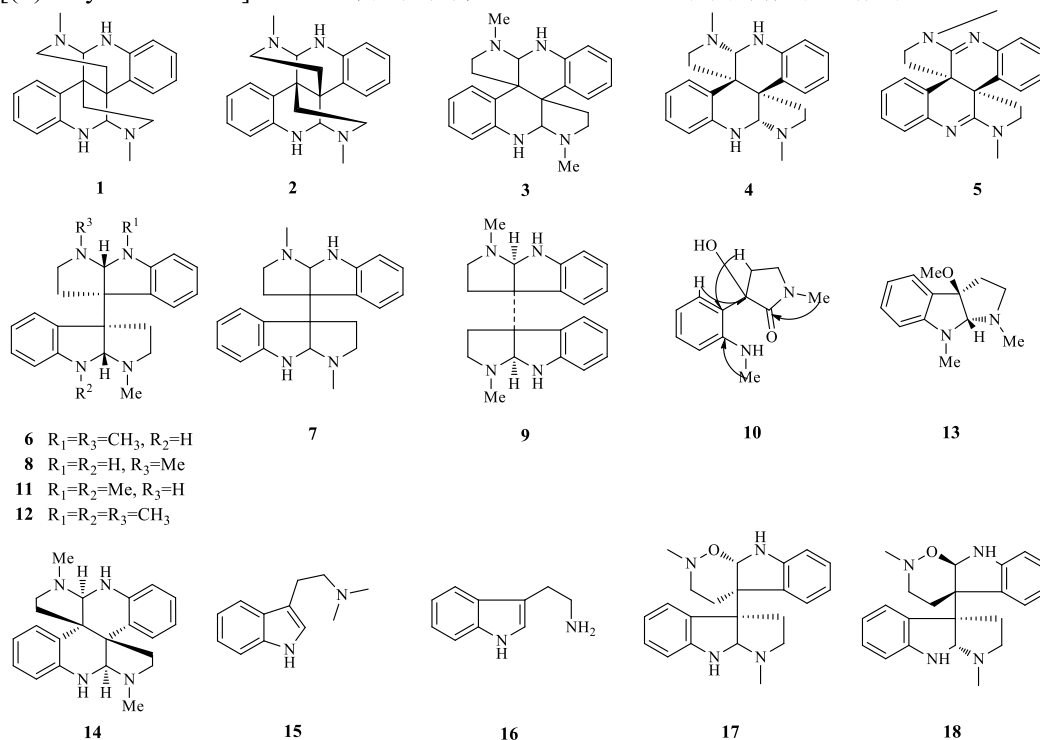


图 1 蜡梅属植物中生物碱的结构

Fig. 1 Structures of alkaloids in plants from *Chimonanthus* Lindl.

1.2 蜡梅属植物生物碱的生物活性

蜡梅属植物作为中国传统药物,常用于感冒等疾病的治疗。作为蜡梅属植物重要的活性成分之一,生物碱具有降压、镇痛、抗惊厥、抗真菌、抗病毒、肿瘤细胞毒性和抑制黑色素生成等多种生物活性。

1.2.1 降压作用 李清华等^[7]按 7 mg/kg 剂量给猫与犬 iv 山蜡梅总碱,可使猫与犬血压下降 40%,降压效应均可维持在 0.5 h 以上;而蜡梅碱 (**1**) 10 mg/kg 作用短暂,给猫 iv 蜡梅碱 10 mg/kg 后,血压

下降 20%以上,5 min 内恢复至原水平。

1.2.2 镇痛作用 蜡梅碱等生物碱对 μ 和 k 阿片样物质的结合亲和实验结果显示: (-)-山蜡梅碱 (**8**) 和蜡梅碱 (**1**) 表现出对 μ 阿片受体弱的亲和力,但其苯甲酰基取代物与 μ 阿片受体的结合亲和力得到明显的提高,其半数有效抑制浓度 (K_i) 值分别为 (7.4 ± 1.4) nmol/L 和 (4.8 ± 0.6) nmol/L,呈现明显的镇痛活性^[8-9]。

1.2.3 抗惊厥作用 蜡梅碱 (**1**) 被认为有极强的抗

惊厥作用^[10]。该化合物主要通过 L 型钙离子通道的交互作用实现对抑制性神经递质 γ -氨基丁酸 (GABA) 的抑制和氯离子流通能力的调节^[11]。

1.2.4 抗真菌和抗病毒作用 评估 (+)-洋蜡梅碱 (2) 和 (-)-叶茨生 (12) 对 5 种植物致病性真菌的抗真菌活性, 结果显示 (+)-洋蜡梅碱对玉米小斑菌 *Bipolaris maydis* 影响效果最明显, 其 EC_{50} 值为 29.3 $\mu\text{g/mL}$ 。而 (-)-叶茨生对核盘菌 *Sclerotinia sclerotiorum* 的抑制效果最明显, 其 EC_{50} 值为 61.2 $\mu\text{g/mL}$ ^[6]。

史琳婧等^[12]采用细胞病变效应法检测发现, (-)-叶茨生和 (-)-山蜡梅碱对呼吸综合征病毒 (PRRSV) 具有微弱的抗病毒活性, 其 IC_{50} 值分别为 $(68.9 \pm 3.1) \mu\text{mol/L}$ (药物治疗指数 $Ti = 17.9 \mu\text{mol/L}$) 和 $(58.9 \pm 10.2) \mu\text{mol/L}$ ($Ti = 19.3 \mu\text{mol/L}$)。

1.2.5 对肿瘤细胞的细胞毒活性 Wang 等^[13]从蜡梅中得到 1 个新的倍半萜类物质及一系列二聚色胺类生物碱, 其中生物碱成分对肝癌 SNU 739 细胞及胃癌 NUGC 3 细胞表现出较强的细胞毒活性, 其 IC_{50} 值为 10.3~19.7 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.2.6 抑制黑色素生成作用 有报道蜡梅花芽的甲醇提取液具有抑制黑色素生成的能力^[14]。进一步的

研究表明^[14]抑制黑色素生成的物质主要是 (+)-洋蜡梅碱、(-)-山蜡梅碱和 (-)-叶茨生, IC_{50} 值分别为 0.93、1.4、1.8 $\mu\text{mol/L}$, 而酪氨酸酶抑制剂熊果苷的 IC_{50} 值为 174 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.2.7 毒性 蜡梅属植物具有多种药理活性和较高的药用价值, 能够将其开发成为天然药物或保健品。但是如果使用不当也会产生一定的毒性。据报道^[23], 耕牛在食用蜡梅叶后会产生一系列的中毒症状, 经系统检测和毒性实验发现, 引起耕牛中毒的成分主要是蜡梅叶中的生物碱类。

2 蜡梅属植物生物碱的合成途径

2.1 生物合成

(+)-洋蜡梅碱 (2)、(-)-腊梅定 (6)、蜡梅碱 (1)、(-)-叶茨生 (12)、(-)-chimonanthidine (11) 和 CPC-2 (14) 是一系列色胺二聚衍生生物碱, 被认为起源于 N_6 -甲基色胺 (19), 2 分子的 N_6 -甲基色胺经氧化二聚作用生成关键的中间体四胺二醛基化合物 (20), 中间体再经过一系列酶催化反应和修饰生成 2 和 14^[18] (图 2)。

一种可能的 chimonanmidine (10) 生物合成途径如图 3 所示^[22,24]。中间体 21 由色胺氧化得到, 然

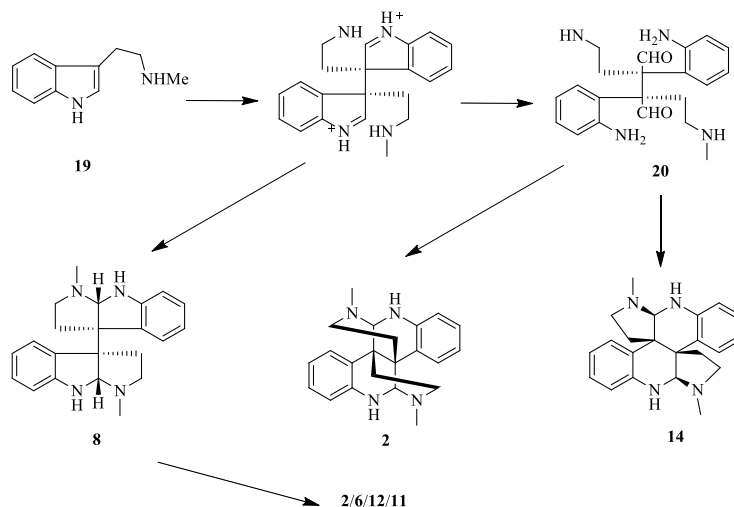


图 2 蜡梅属植物中色胺衍生生物碱可能的生物合成途径

Fig. 2 Potential biogenetic pathway of tryptamine-derived alkaloids in plants from *Chimonanthus* Lindl.

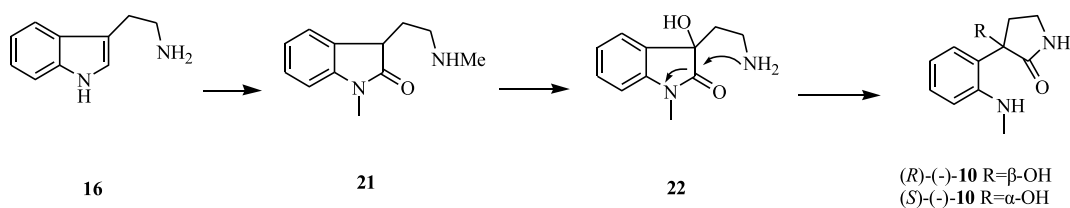


图 3 Chimonanmidine 可能的生物合成途径

Fig. 3 Potential biogenetic pathway of chimonanmidine

后通过在苄基位置引入羟基得到化合物 **22**，最后通过 **22** 的内酰胺环的转移得到 chimonanmidine(**10**)。

2.2 化学合成

蜡梅属环色胺类生物碱大部分具有吡咯并吲哚的骨架结构，这一结构类型的化合物常常具有一些有趣的生理活性。在吡咯并吲哚二聚体合成过程中，3,3'位连接 C-C 键和立体选择性邻季碳二聚中心的构建，一直以来是化学合成领域的研究热点。在研究这些特定骨架生物碱化学合成的过程中，色胺类和吲哚酮类化合物是重要的合成原料，近年来以这 2 类化合物为原料的合成路径如图 4 所示。

2.2.1 以色胺类化合物为原料的化学合成路径 在以色胺类化合物为原料合成二聚吡咯并吲哚类生物碱的合成途径中，可以直接以吲哚类化合物为原料

通过二聚化作用得到二聚吡咯并吲哚骨架化合物。

Li 等^[25]在研究碘调节的 N 保护的吲哚 C₂ 氨化作用过程中，证明了分子间 C₂ 氨化作用的可行性后，转而寻求分子内 C₂ 氨化作用。在相同条件下进行实验，得到的产物是具有二聚吡咯并吲哚骨架结构的化合物。利用这一发现，开发出了一种能够一步环二聚化得到 (±)-叶茨生核心骨架结构的方法，而且这一反应在达到克级别时也有很高的产率。其大致反应路线如图 5 所示。

Tayu 等^[26-27]通过使用聚乙二醇丁醚催化，一锅法使色胺转变为同源或异源吡咯并吲哚生物碱，实现了 (±)-chimonanthidine、(±)-腊梅定及 (±)-叶茨生的合成 (图 6)。其中 DMSO-Tf₂O 和 DTBP 的量与原料的量相等时，反应不能够得到二聚体，只有反应物

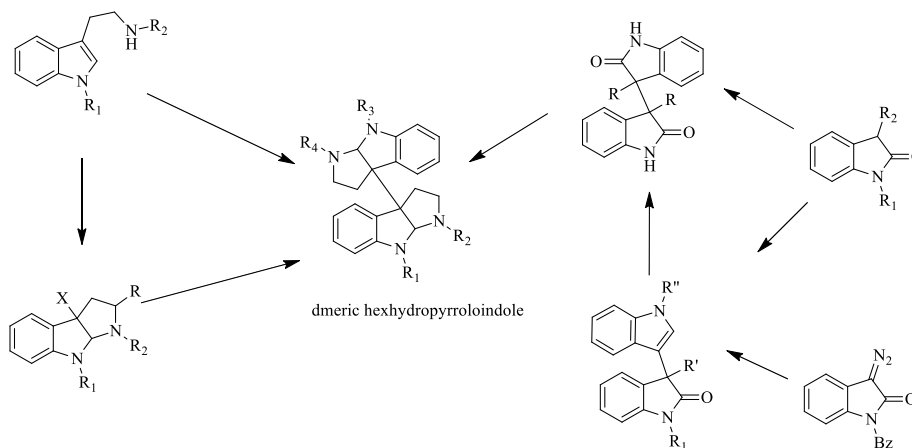


图 4 以色胺及吲哚酮衍生物为原料的蜡梅属二聚生物碱合成

Fig. 4 Synthesis of dimeric alkaloids in plants from *Chimonanthus* Lindl. using tryptamine and oxindole derivatives as materials

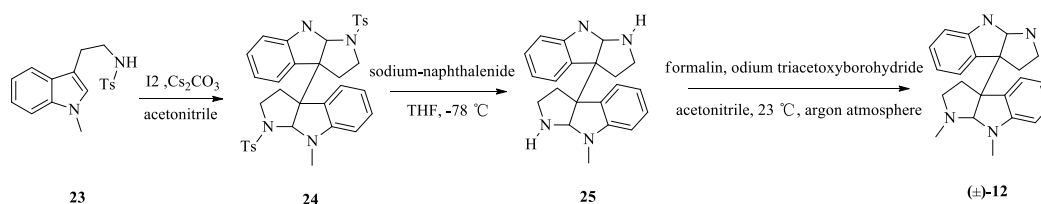


图 5 (±)-叶茨生的总合成

Fig. 5 Total synthesis of (±)-folicanthine

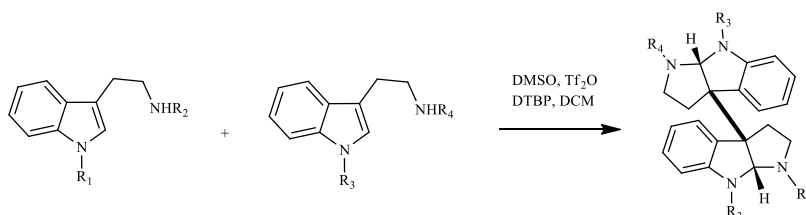


图 6 色胺转变为同源或异源吡咯并吲哚生物碱

Fig. 6 One-pot procedure for forming homo/heterodimeric pyrroloindolines from tryptamine

量为原料的 1/2 时才能得到二聚体产物。这一现象表明反应物的量与添加的催化剂的量具有剂量依赖性。

Ding 等^[28]则以色胺为原料,利用铜调节不对称环二聚含手性甲基的色胺衍生物,在 4~5 步反应内实现(+)-山蜡梅碱、(+)-叶茨生和 (-)-洋蜡梅碱等生物碱的同源二聚合成等生物碱的同源二聚合成,见图 7。在反应过程中需要手性的色胺衍生物 **27**,可以通过色胺与手性甲基羧酸酯反应得到,见图 7-a。在最佳条件下 **27** 转化为二聚体 **28** 的过程中,C-2 对称反应占主导地位,且没有检测到内消旋及其他异构体,见图 7-b。这一重复过程是高度有效的,实现了 4 个手性中心、3 个化学键和 2 个杂环化合物的同时构建。尤为重要的是,即使在反应放大到 1 g 的规模时,反应物产率仍然较高。这从实用的角度来看,对于每个非对映体的大规模制备是非常有帮助的。最后二聚体中间物 **28** 再通过一系列反应得到(+)-山蜡梅碱、(+)-叶茨生和 (-)-洋蜡梅碱。

在以色胺类化合物为原料合成二聚吡咯并吲哚类生物碱的合成途径中,还可以色胺类化合物为原

料先形成单体吡咯并吲哚骨架化合物,再通过二聚化形成具有 3,3' 连接 C-C 键和邻四聚全碳中心的二聚吡咯并吲哚骨架化合物。

吴琼等^[29]利用不对称催化的环丙烷化成功构建了具有四氢吡咯并吲哚骨架的光学纯化合物。以 CuOTf/Ln (Ln 为手性配体二苯基双噁唑) 为催化体系,色胺衍生物 (**27**) 与重氮乙酸乙酯 (**30**) 于 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应 36 h, 实现了吲哚 2,3-位双键的不对称催化环丙烷化反应,构建了四氢吡咯并吲哚骨架 (**31**), 见图 8。

Shen 等^[30]开发出对映选择性金催化串联构建吡咯并吲哚衍生物的方法。利用联萘酚衍生磷酸酯结合金作为催化剂,丙二烯-金复合物的亲电加成导致色胺的 C-3 脱芳构化、C-2 环加成,可以得到期望的环状产物,即吡咯并吲哚骨架结构化合物 (**33**), 见图 9。其中丙二烯氨中 N 的保护基团的大小及结构对产物的对映体过量值 (ee) 具有一定的影响。

Xie 等^[31]建立了一种高度对映选择性溴环化色胺的方法,见图 10。色胺在溴盐及手性磷酸存在的

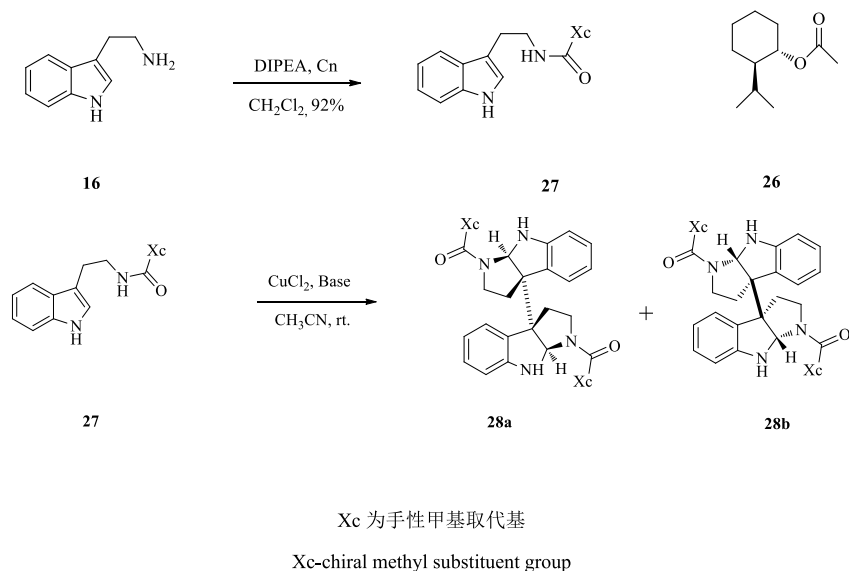


图 7 手性色胺衍生物合成二聚吡咯并吲哚骨架

Fig. 7 Synthesis of dimeric pyrroloindoline skeletons from chiral tryptamine derivative

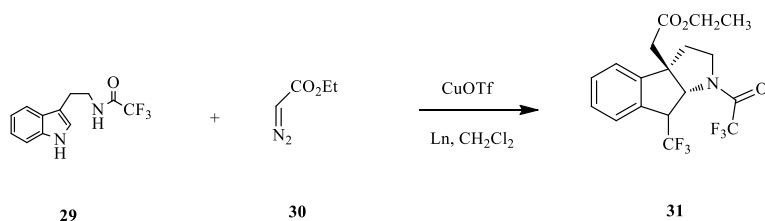


图 8 吡咯并吲哚结构骨架构建

Fig. 8 Construction of pyrroloindoline skeletons

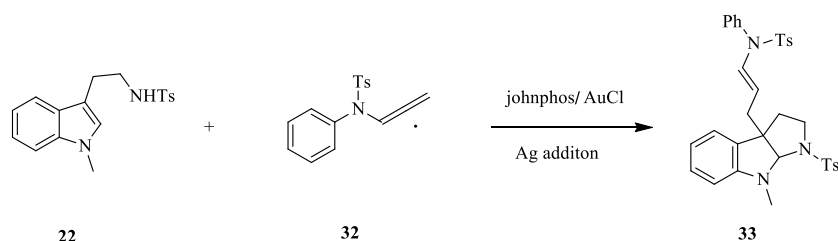


图 9 金催化串联构建吡咯并吲哚衍生物

Fig. 9 Gold catalyzed cascade construction of pyrroloindoline derivatives

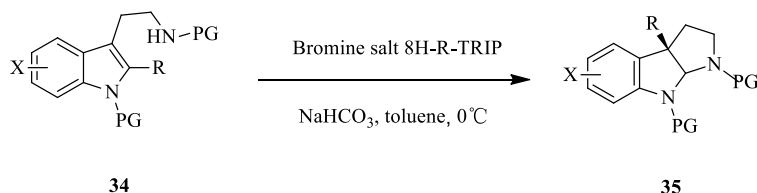


图 10 对映选择性溴环化色胺

Fig. 10 Enantioselective bromocyclization of tryptamines

条件下,可高度对映选择性合成溴化吡咯并吲哚化合物。研究中发现苯环上取代基的电子性质对反应的影响不大,但是在 4 位如果有烷氧基的存在,则导致相当的对映选择性产物的产生,预示着在这一反应过程中 4 位取代基的立体作用对不对称性的构建有一定的影响。在吲哚 2 位取代存在的情况下也会有目标产物的生成,对产量和对称选择性没有大的影响。

在具有单体吡咯并吲哚骨架化合物的基础上,可以通过自由基同源偶联等手段实现二聚吡咯并吲哚骨架化合物的合成。而在反应过程中一般需要有机金属化合物的催化,其中利用的较多的有 Cu、Pd、Co、Ni 等。

Lathrop 等^[32]发现叔苄基溴在三磷酸氯化钴的条件下能够发生单电子消除反应,从而迅速生成大量的自由基,自由基通过再连接重组生成二聚体。二聚体再通过一系列反应可得到山蜡梅碱,见图

11。该课题组还在应用消除不对称二氮烯化合物的双氮实现同源二聚生物碱合成的基础上,开发出一种通过二氮烯插入来实现立体选择性化学组装异源二聚生物碱的方法^[33],见图 12。

Peng 等^[34]证明室温下烷基溴(伯、仲、叔烷基溴)在 Ni 催化下能够发生消除同源偶联反应,在此基础上,探索出一种选择性合成同源二聚生物碱的合成方法,见图 13。

Wada 等^[35]也开发了一种通过 Ni 催化下的消除二聚作用对称合成具有邻四聚全碳中心生物碱的方法。与 Peng 等^[34]不同的是,在金属促进活化叔烷卤化物经常导致消除和脱卤反应等局限下,课题组尝试在低温下及修饰的 Ni 催化剂抑制在二聚过程中的开环和脱卤反应。利用这一方法,开发出了内消旋和外消旋的二聚吡咯并吲哚类生物碱的合成方法。合成路线如图 14 所示。中间物产物 61 和 62 经过几步处理就可以得到(±)-山蜡梅碱、(±)-叶茨生、

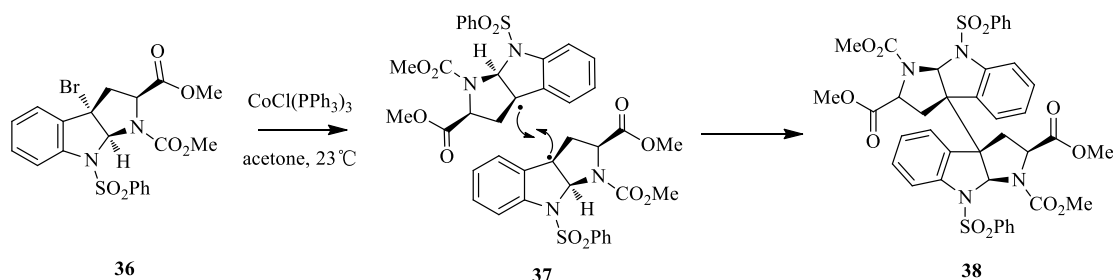


图 11 自由基介导二聚反应

Fig. 11 Radical-mediated dimerization reactions

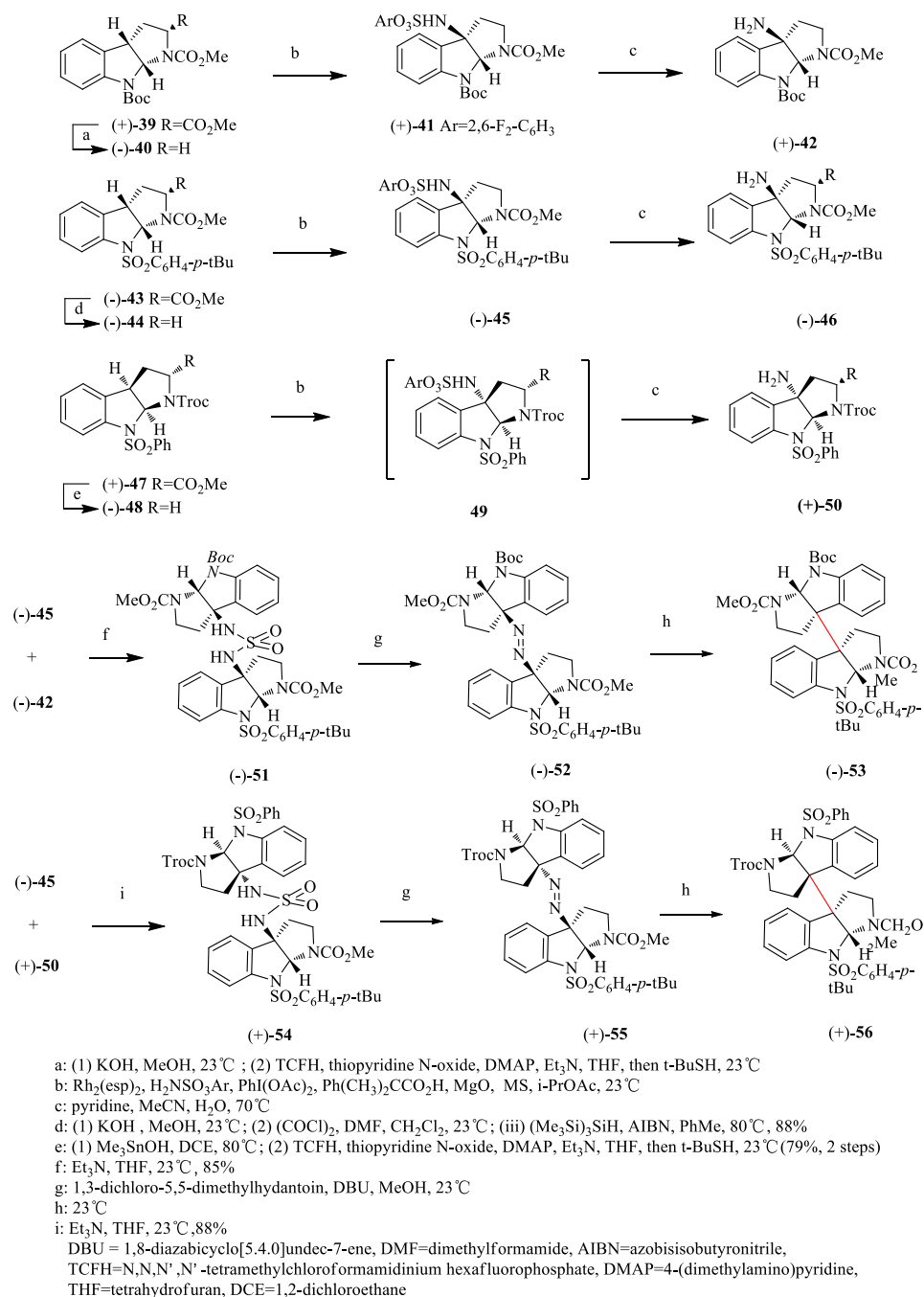


图 12 引用二氮烯插入异源合成二聚生物碱

Fig. 12 Application of diazene-directed fragment assembly to synthesis of heterodimeric alkaloids

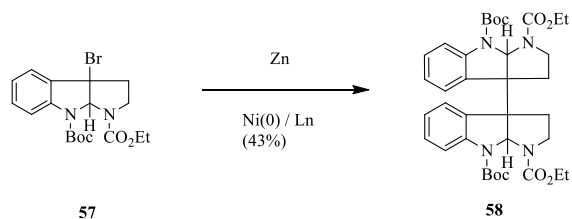


图 13 Ni 催化消除同源偶联

Fig. 13 Ni-catalyzed reductive homocoupling

meso-山蜡梅碱、*meso*-叶茨生等目标产物。

2.2.2 以吲哚酮类化合物为原料的化学合成路线以吲哚酮为原料合成蜡梅属环色胺类生物碱，一般是先得到中间体二聚吲哚酮。在此基础上，通过双加成反应进行 C-3 位的加成及一定的修饰作用，得到可进行分子内环化作用的特定化合物，从而可以合成出具有二聚吡咯并吲哚骨架的化合物，最后进行一定的结构修饰得到目标产物。

Lee 等^[36]在尝试钼催化次烷基氧化吲哚发生脱氢/氧化芳基化的过程中，意外得到氧化吲哚二聚体，进而建立了一种直接通过 3 位取代氧化吲哚二聚作用得到氢化吲哚二聚体的方法，见图 15。其中得到的产物大部分是内消旋体和外消旋体且比例基

本相当的混合物，各种 N 和 3 位取代物对外消旋和内消旋的量比例几乎没有影响。

Li 等^[37]开发出一种应用钼催化双对映选择性重氮乙酰胺与靛红反应，高双立体选择性合成 3-羟基-3,3'-双氧化吲哚的方法，为进一步合成二聚吡咯并吲哚骨架生物碱提供了新的合成途径，见图 16。

2011 年，Guo 等^[38]利用取代 3-羟基氧化吲哚核心结构导向地不对称有机催化对映选择性合成了 (+)-叶茨生，与其他合成蜡梅碱和山蜡梅碱的方法相比，具有明显的区别。该研究发展了一种利用高效的对映选择性亲核取代反应，通过 3-羟基吲哚和氨基甲酸酯由手性磷酸催化选择性得到 3 位吲哚取代吲哚酮，为后续的立体合成提供原料，见图 17。

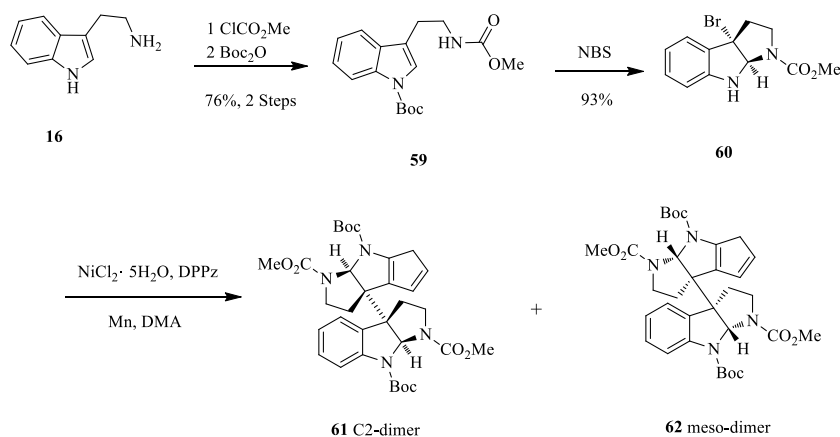


图 14 Ni 催化合成二聚吡咯并吲哚骨架

Fig. 14 Nickel-catalyzed dimerization of pyrrolidinoindoline scaffolds

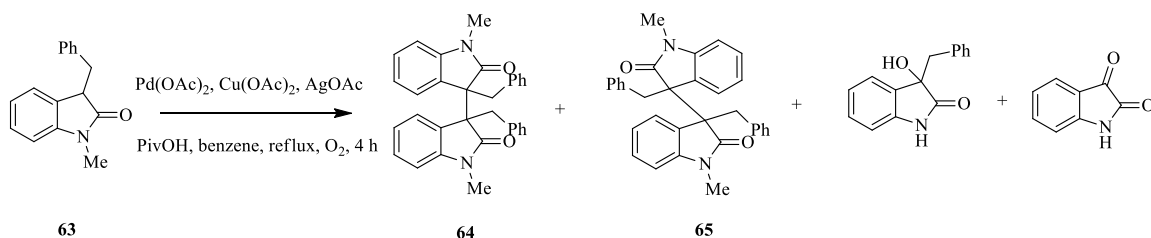


图 15 钯催化氧化吲哚二聚化

Fig. 15 Pd-catalyzed oxidative dimerization of oxindoles

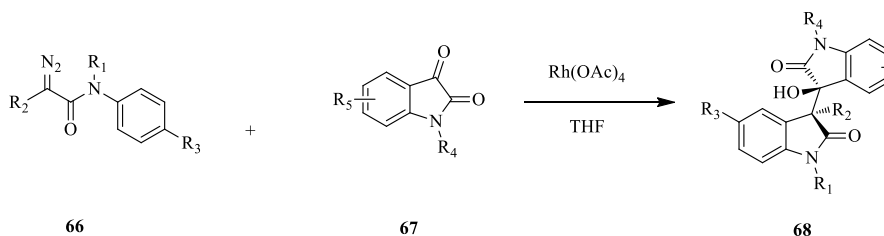


图 16 铑催化构建二聚氧化吲哚化合物

Fig. 16 Rhodium catalyzed construction of bioindole derivatives

Mitsunuma 等^[39]在 Guo 等^[38]的工作基础上,建立了更直接的得到核心目标结构的方法。应用双氧化吲哚作为底物进行催化立体双功能化反应,开发出一种应用连续不对称催化双迈克尔反应的方法得到二聚吡咯并吲哚骨架生物碱,设计的部分反应过程如图 18 所示。

Trost 等^[40]也通过不对称催化合成邻季碳中心的方法得到 (-)-山蜡梅碱、(-)-叶菝生和 (+)-洋蜡梅碱,见图 19。与 Mitsunuma 等^[39]采用的原料相同,

不同之处在于使化合物 **72** 转化为烯丙基醇酯化物 **75**, 再通过寻求最佳条件下的钯催化不对称烯丙基烷基化得到特定异构体 **76**, **76** 再经过一系列反应,实现选择性的合成 (-)-山蜡梅碱、(-)-叶菝生和 (+)-洋蜡梅碱。

Ghosh 等^[41]在利用 N-烷基-β-氨基酯合成二聚 2-氧化吲哚类衍生物的基础上,通过双非对称脱羧

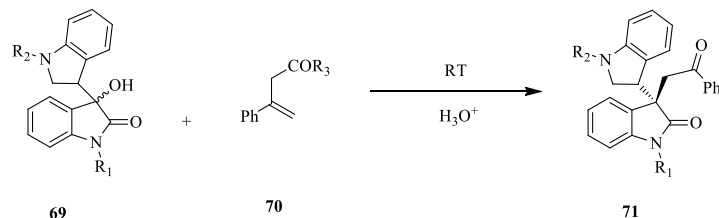


图 17 不对称有机催化取代 3-羟基氧化吲哚

Fig. 17 Asymmetric organocatalytic substitution of 3-hydroxyoxindoles

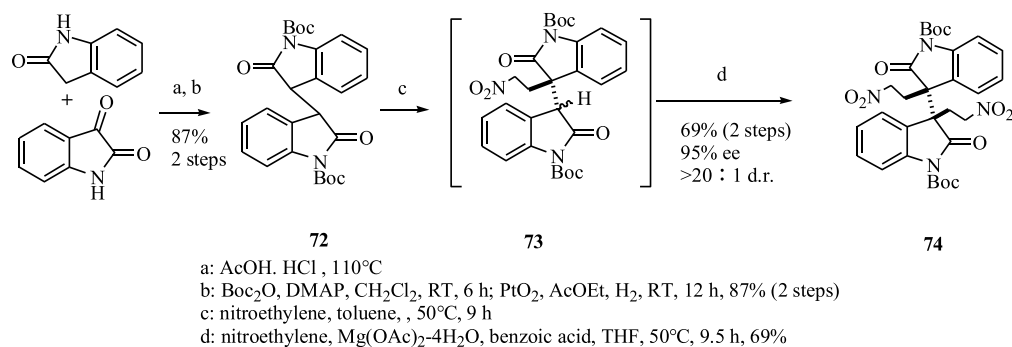


图 18 不对称催化双迈克尔反应

Fig. 18 Asymmetric catalyzed double Michael reaction of bisoxindole

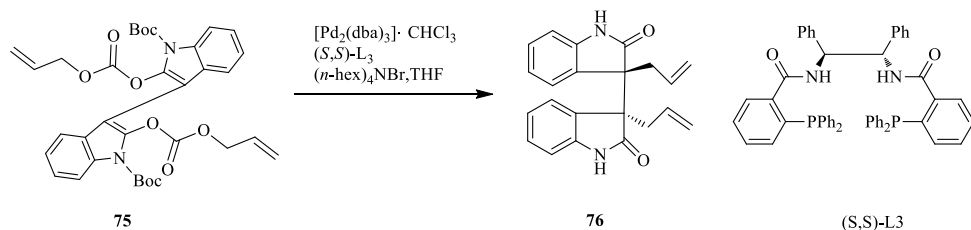


图 19 钯催化不对称构建邻全碳四聚立体中心

Fig. 19 Palladium-catalyzed asymmetric construction of vicinal all-carbon quaternary stereocenters

烯丙基化作用对映选择性构建邻季碳中心的方法,利用二聚 2-氧化吲哚立体选择性地合成具有季碳中心,比较有优势的合成某些特定结构的生物碱,见图 20。其中,在选择配合基的过程中,具有较高立体结构的配合基能够产生更多所需立体结构的生物碱,且 N 位有苄基保护的二聚氧化吲哚更优。最后把这一模式推广到了双酯和酯羧酸反应体系中,也能得到高产量的特定结构生物碱,为特定选择性地

合成二聚环色胺生物碱提供了新的路径。

Ghosh 课题组^[42]发现了一种通过过渡金属自由基催化的氧化偶联反应实现氧化吲哚的同源/异源二聚化,得到二聚氧化吲哚中间产物,见图 21。其中异源二聚产物的产量与浓度具有一定的依赖性,稀释时能够看到产量的减少。利用这一方法开发出直接氧化二聚 2-氧化吲哚的方法来合成 (±)-叶菝生,见图 22。该课题组进一步研究证明可能吲哚 3

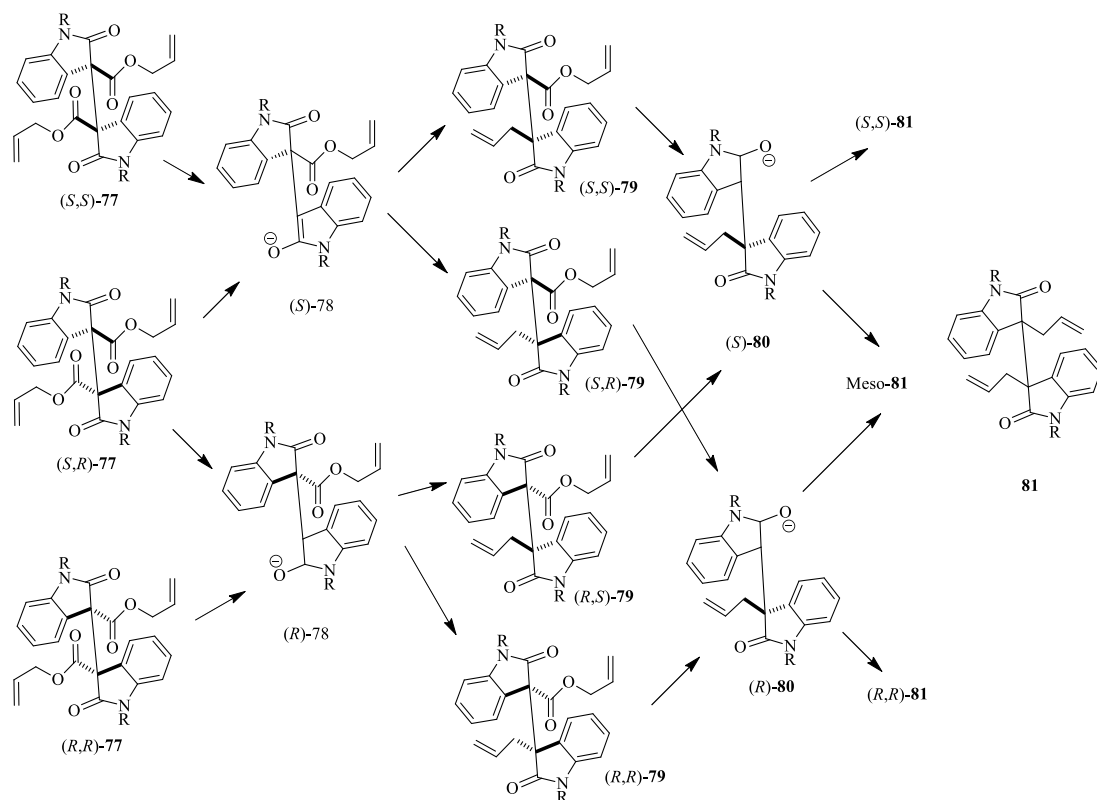


图 20 双不对称脱羧烯丙基化对映选择性构建邻全碳邻季碳二聚中间体

Fig. 20 Double asymmetric decarboxylative allylation construction of vicinal all-carbon quaternary stereocenters

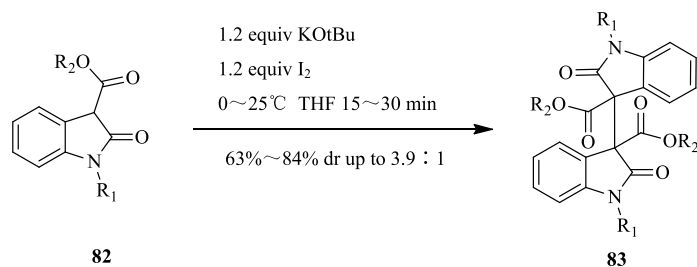


图 21 2-氧化吲哚的二聚化

Fig. 21 Oxidative dimerization of 2-oxindoles

位为季碳原子就能够产生二聚作用，从而证明可以利用 KOtBu-I₂ 促进色胺衍生物直接合成 (±)-叶菝生。

2.2.3 以其他物质为原料的化学合成路径 在合成山蜡梅碱等二聚体生物碱的过程中，也有采用其他原料，利用金属卡宾体促进或者烯烃的环加成等反应，实现二聚吡咯并吲哚结构骨架的合成。

Chen 等^[43]在手性双功能团催化剂的催化下，3-重氮氧化吲哚和吲哚反应生成的金属卡宾体能通过亲电反应生成两性离子，而硝基乙烯能捕获两性离子，从而对映选择性地合成吲哚取代氧化吲哚化合物。根据这一原理，设计了一种在 7 步内合成(-)-

叶菝生的路径，见图 23。

Araki 等^[44]通过双分子内氨基甲酰基烯酮-烯烃 [2+2] 环加成实现 (±)-山蜡梅碱和 (±)-叶菝生的合成，见图 24。

3 结语

不同的学者对于山蜡梅碱的生物合成途径看法有一些分歧，但有 2 点是大家公认的：第一，蜡梅属生物碱这类天然产物是以色氨酸或者色氨酸衍生物（包括色胺）为最初原料的。第二，在生物合成过程中要经历一步自由基偶联的反应。因此，化学家在研究蜡梅属生物碱合成的过程中主要以色胺

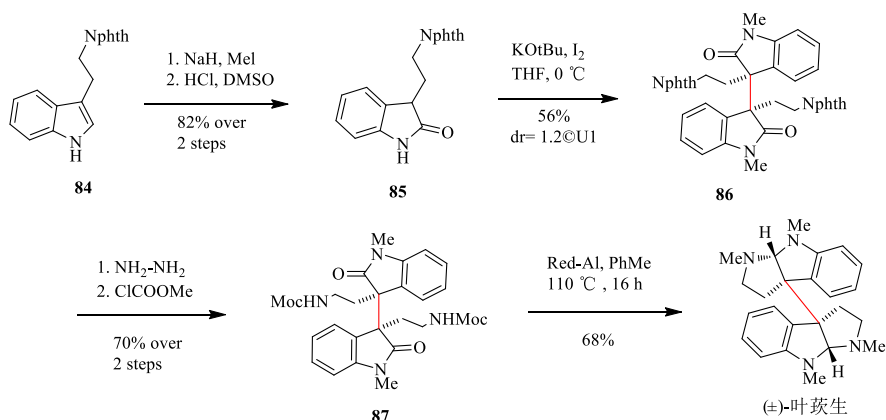


图 22 (±)-叶菝生的合成

Fig. 22 Synthesis of (±)-folicanthine

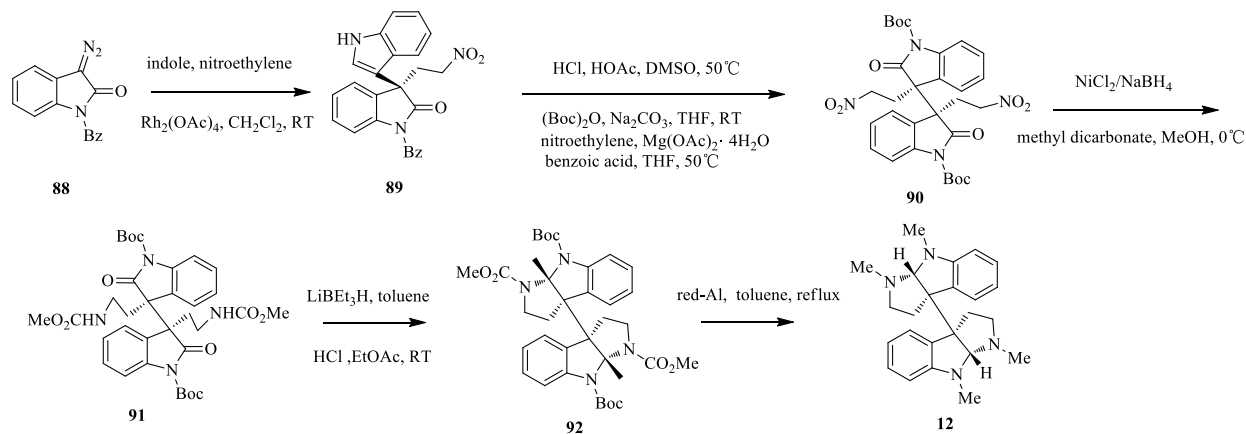
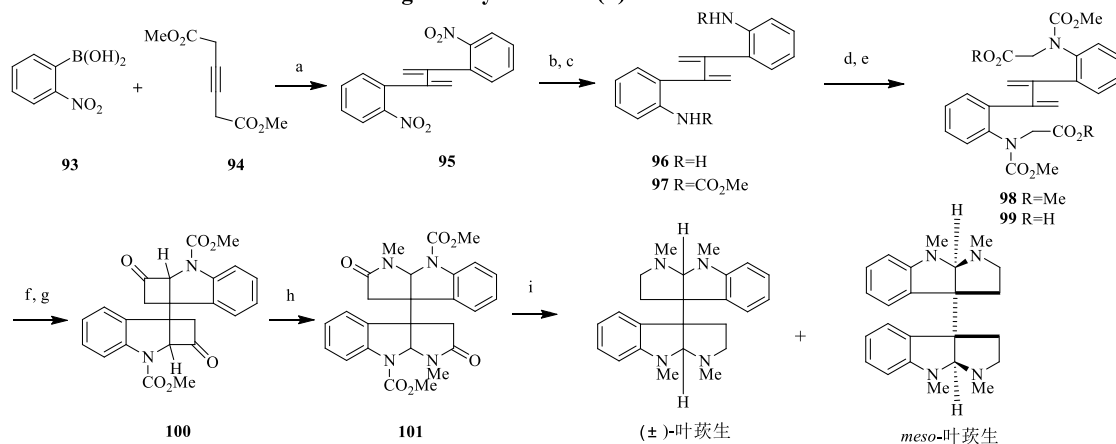


图 23 (-)-叶菝生的合成

Fig. 23 Synthesis of (-)-folicanthine



a: palladium-catalyze
 b: Zn, AcOH, RT, 1 h, 73%
 c: ClCO₂Me, K₂CO₃, THF, H₂O, RT, 10 min, 86%
 d: BrCH₂CO₂Me, NaH, DMF, RT, 1.5 h
 e: LiOH·H₂O, THF, H₂O, RT, 1 h
 f: (COCl)₂, benzene, RT, 1 h, 85 °C, 30 min
 g: Et₃N, benzene, 90 °C, 1 h, 89% (2 steps)
 h: MeNH₂·HCl, NaHCO₃, EtOH, 50 °C, 4 h, p-TsCl, 4-DMAP, CHCl₃, 70 °C, 3 h, 62% (2 steps)
 i: LiAlH₄, THF, reflux, 1.5 h

图 24 双分子内氨基甲酰基烯酮-烯烃 [2+2] 环加成合成叶菝生

Fig. 24 Double intramolecular carbamoylketene-alkene [2+2] cycloaddition constructed folicanthine

和吡啶酮为原料。以色胺为原料的合成过程中,可以直接二聚形成二聚吡咯并吡啶骨架结构的化合物;也可以色胺形成吡咯并吡啶单体化合物,再通过偶联等作用实现二聚化,得到核心骨架结构。以吡啶酮为原料的合成过程中,其前导化合物的骨架为二聚吡啶酮,而二聚吡啶酮可以由吡啶酮直接二聚得到,也可以通过吡啶酮先合成吡啶取代吡啶酮,再得到二聚吡啶酮。

在立体选择性合成二聚吡咯并吡啶骨架化合物的过程中,可以在不同的反应步骤中实现选择性合成,得到具有特定结构的二聚体。在以色胺为原料直接得到二聚体的合成过程中,可以通过手性甲基心的二聚吡咯并吡啶生物碱骨架,合成了(-)-山蜡梅碱和(+)-洋蜡梅碱。其亮点是在连续2次的脱羧和烯丙基化的过程中,通过立体配合基的立体选择作氯甲酸酯和色胺反应得到手性色胺,再通过铜调节不对称环化等一系列反应,选择性合成山蜡梅碱;在以吡啶酮为原料的合成过程中,先导物二聚吡啶酮的选择性合成具有重要意义。可以利用吡啶酮先选择性合成3-吡啶取代吡啶酮,再得到特定结构的二聚吡啶酮;也可以通过二聚吡啶酮的不对称迈克尔加成实现;二聚吡啶酮的烯丙基醇酯衍生物的铑催化不对称烯丙基化或羧酸衍生物的不对称脱羧烯丙基化也能实现不对称合成二聚吡啶酮。

参考文献

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 (第30卷, 第2分册) [M]. 北京: 科学出版社, 1979.
- [2] 张若蕙, 丁陈森. 中国蜡梅科植物的幼苗形态及蜡梅属-新种 [J]. 植物分类学报, 1980, 18(3): 328.
- [3] 张若蕙. 贵州蜡梅新变种 [J]. 浙江林学院学报, 1994, 11(1): 45.
- [4] 陈志秀, 丁宝章. 河南蜡梅属植物的研究 [J]. 河南农业大学学报, 1987, 21(4): 413.
- [5] 陈斐. 柳叶蜡梅提取物抑制 HeLa 细胞生长及诱导细胞凋亡的研究 [D]. 杭州: 浙江大学医学院, 2009.
- [6] Zhang J W, Gao J M, Xu T, *et al.* Antifungal activity of alkaloids from the seeds of *Chimonanthus praecox* [J]. *Chem Biodiv*, 2009, 6(6): 839-845.
- [7] 李清华. 香风茶化学成份的分离及其药理作用 [J]. 中草药通讯, 1979, 10(1): 1-4.
- [8] Amador T A, Verotta L, Nunes D S, *et al.* Antinociceptive profile of hodgekinsine [J]. *Planta Med*, 2000, 66(8): 770-772.
- [9] Verotta L, Orsini F, Sbacchi M, *et al.* Synthesis and antinociceptive activity of chimonanthines and pyrrolidinoindoline-type alkaloids [J]. *Bioorg Med Chem*, 2002(10): 2133-2142.
- [10] Adhibadé Y, Hue B, Pelhate M, *et al.* Action of calycanthine on nervous transmission in cockroach central nervous system [J]. *Planta Med*, 1991, 57(2): 99-101.
- [11] Chebib M, Duke R K, Duke C C, *et al.* Convulsant actions of calycanthine [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2003, 190(1): 58-64.
- [12] 史琳婧, 杨世仙, 毕峻龙, 等. 蜡梅枝叶化学成份及其抗病毒活性 [J]. 天然产物研究与开发, 2012, 24(10): 1335-1338.
- [13] Wang W X, Cao L, Xiong J, *et al.* Constituents from *Chimonanthus praecox* (wintersweet) [J]. *Phytochem Lett*, 2011, 4(3): 271-274.
- [14] Morikawa T, Nakanishi Y, Ninomiya K, *et al.* Dimeric pyrrolidinoindoline-type alkaloids with melanogenesis inhibitory activity in flower buds of *Chimonanthus praecox* [J]. *Nat Med*, 2014, 68(3): 539-549.
- [15] 刘志雄, 刘祝祥. 超临界 CO₂ 萃取腊梅籽化学成份研究 [J]. 中药材, 2008, 31(7): 992-995.
- [16] 赵浩如, 戢群芳, 王明时, 等. 蜡梅根化学成份的研究 [J]. 中国药科大学学报, 1993, 24(2): 76-77.
- [17] Ma G L, Yang G X, Xiong J, *et al.* Salicifoxazines A and B, new cytotoxic tetrahydro-1, 2-oxazine-containing tryptamine-derived alkaloids from the leaves of *Chimonanthus salicifolius* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2015, 56(27): 4071-4075.
- [18] Kitajima M, Mori I, Arai K, *et al.* Two new tryptamine-derived alkaloids from *Chimonanthus praecox* f. *concolor* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2006, 47(19): 3199-3202.
- [19] 肖炳坤, 刘耀明, 冯淑香, 等. 山蜡梅叶的化学成份研究 (I) [J]. 中草药, 2005, 36(2): 187-189.
- [20] 汪涯, 王凌云, 邹峥嵘, 等. 突托蜡梅叶化学成份及其抑菌活性研究 [J]. 食品科学, 2012, 34(19): 42-45.
- [21] 张辉, 沙丽颖, 郭海燕, 等. 山蜡梅叶颗粒治疗小儿风热感冒 89 例体会 [J]. 山东医药, 2008, 48(31): 37.
- [22] Takayama H, Matsuda Y, Masubuchi K, *et al.* Isolation, structure elucidation, and total synthesis of two new *Chimonanthus* alkaloids, chimonamidine and chimonanthidine [J]. *Tetrahedron*, 2004, 35(23): 893-900.
- [23] 廖永江, 曾凡儒. 中西医结合治疗耕牛蜡梅叶中毒 [J]. 贵州畜牧兽医, 1994, 18(2): 35.
- [24] May J A, Stoltz B. The structural and synthetic implications of the biosynthesis of the calycanthaceous alkaloids, the communesins, and nomofungin [J]. *Tetrahedron*, 2006, 62(22): 5262-5271.

- [25] Li Y X, Wang H X, Ali S, *et al.* Iodine-mediated regioselective C2-amination of indoles and a concise total synthesis of (±)-folicanthine [J]. *Chem Commun*, 2012, 48 (17): 2343-2345.
- [26] Tayu M, Higuchi K, Inaba M, *et al.* Sulfoxide-TFAA and nucleophile combination as new reagent for aliphatic C-H functionalization at indole 2 α -position [J]. *Org Biomol Chem*, 2013, 11(3): 496-502.
- [27] Tayu M, Higuchi K, Ishizaki T, *et al.* Thionium-based one-pot construction of homo-/heterodimeric pyrroloindoline from tryptamine [J]. *Org Lett*, 2014, 46(1): 3613-3615.
- [28] Ding M, Liang K J, Pan R, *et al.* Total synthesis of (+)-chimonanthine, (+)-folicanthine, and (-)-calycanthine [J]. *J Org Chem*, 2015, 80(20): 10309-10316.
- [29] 吴琼, 杜宇, 宋颢. 利用不对称催化的环丙烷化反应构建四氢吡咯并咪唑啉骨架 [J]. *合成化学*, 2011, 19(3): 325-327.
- [30] Shen Z Q, Li X X, Shi J W, *et al.* Enantioselective gold catalyzed cascade construction of pyrroloindoline derivatives [J]. *Tetrahedron Lett*, 2015, 56(27): 4080-4083.
- [31] Xie W Q, Jiang G D, Liu H, *et al.* Highly enantioselective bromocyclization of tryptamines and its application in the synthesis of (-)-chimonanthine [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52(49): 12924-12927.
- [32] Lathrop S P, Kim J, Movassaghi M. Radical-mediated dimerization and oxidation reactions for the synthesis of complex alkaloids [J]. *Chimia (Aarau)*, 2012, 66(6): 389-393.
- [33] Lathrop S P, Movassaghi M. Application of diazene-directed fragment assembly to the total synthesis and stereochemical assignment of (+)-desmethyl-meso-chimonanthine and related heterodimeric alkaloids [J]. *Chem Sci*, 2014, 5(1): 333-340.
- [34] Peng Y, Luo L, Yan C S, *et al.* Ni-catalyzed reductive homocoupling of unactivated alkyl bromides at room temperature and its synthetic application [J]. *J Org Chem*, 2013, 78(21): 10960-10967.
- [35] Wada M, Murata T, Oikawa H, *et al.* Nickel-catalyzed dimerization of pyrrolidinoindoline scaffolds: systematic access to chimonanthines, folicanthines and (+)-WIN 64821 [J]. *Org Biomol Chem*, 2014, 12(2): 298-306.
- [36] Lee H J, Lee S, Lim J W, *et al.* An expedient synthesis of oxindole dimers by direct oxidative dimerization of oxindoles [J]. *Bull Korean Chem Soc*, 2013, 34(8): 2446-2450.
- [37] Li M, Zan L, Prajapati D, *et al.* Rhodium (II) catalyzed diastereoselective reactions of diazoacetamides with isatins: An efficient approach to 3-hydroxy-3, 3'-bioxindoles [J]. *Org Biomol Chem*, 2012, 10(44): 8808-8813.
- [38] Guo C, Song J, Huang J Z, *et al.* Core-structure-oriented asymmetric organocatalytic substitution of 3-hydroxyoxindoles: Application in the enantioselective total synthesis of (+)-folicanthine [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51(4): 1046-1050.
- [39] Mitsunuma H, Shibasaki M, Kanai M, *et al.* Catalytic asymmetric total synthesis of chimonanthine, folicanthine, and calycanthine through double michael reaction of bisoxindole [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51 (21): 5217-5221.
- [40] Trost B M, Osipov M. Palladium-catalyzed asymmetric construction of vicinal all-carbon quaternary stereocenters and its application to the synthesis of cyclotryptamine alkaloids [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52(35): 9176-9181.
- [41] Ghosh S, Bhunia S, Kakde B N, *et al.* Enantioselective construction of vicinal all-carbon quaternary centers via catalytic double asymmetric decarboxylative allylation [J]. *Chem Commun*, 2014, 50(19): 2434-2437.
- [42] Ghosh S, Chaudhuri S, Bisai A. Oxidative dimerization of 2-oxindoles promoted by K⁺OtBu-I₂: Total synthesis of (±)-folicanthine [J]. *Org Lett*, 2015, 17(6): 1373-1376.
- [43] Chen D F, Zhao F, Hu Y, *et al.* C-H Functionalization/ asymmetric michael addition cascade enabled by relay catalysis: Metal carbenoid used for C-C bond formation [J]. *Angew Chem*, 2014, 53(40): 10939-10943.
- [44] Araki T, Manabe Y, Fujioka K, *et al.* Total syntheses of (±)-folicanthine and (±)-chimonanthine via a double intramolecular carbamoylketene-alkene [2+2] cycloaddition [J]. *Tetrahedron Lett*, 2013, 54(8): 1012-1014.