

• 综 述 •

喜树碱的全合成研究

郭舜民 夏志林 (福建省医学科学研究所 福州 350001)

喜树碱(1, Camptothecin)是一种具五元环的生物碱。1966年, Wall 等从珙桐科植物喜树中分离得到。但其结构直至1968年才得以确证^[1]。在过去的十年间, 喜树碱成为治疗肿瘤最有前途的天然化合物之一。最近报道了它在细胞耐受剂量水平上还显示了很强的抗反转录病毒的活性, 从而为艾滋病的化学治疗提供了新的研究课题^[2]。由此, 大大增强了人们对这种生物碱的研究兴趣。鉴于目前喜树碱资源有限和活性类似物研究的需要, 开展有效的喜树碱全合成工作, 已成为当务之急。

七十年代初期, Stork 和 Tang 根据喜树碱具五元环的结构特点, 分别以吡咯烷酮和双环酮酸为原料, 先通过经典的 Friedlander 缩合反应建立 AB 环, 然后在现成的 D 环位置上连接构造 E 环的适当碳原子, 经环合、氧化两步, 制得(±)-喜树碱^[3]。到了八十年代, Wani 等对喜树碱 A、C、D、E 环的结构进行了初步修饰, 提出 E 环的 d-羟基内酯部分是保持抗肿瘤活性的必需结构。于是, 拟在开展寻找高活性喜树碱衍生物的研究, 他们改用吡啶酮为原料, 先合成 DE 环, 得到重要的三环中间体(2)后, 在酸催化下, (2)与 N-(O-氨基苄叉基)-P-甲苯胺进行 Friedlander 缩合反应, 生成的 20-去氧喜树碱, 再进一步氧化成喜树碱^[4]。

为了解决全合成中 C₂₀ 位上引入乙基的反应收率普遍偏低的问题, Ihara 设计了拥有所需八个碳原子的 6-甲基-2-吡喃酮-3,5-二羧酸酯作为起始反应物的合成方法, 根据吡喃酮的 C₄ 是缺电子部位, 易受亲核试剂进攻的特点, 与 β-咪唑发生双烯胺环合, 为目的物的合成提供了一个重要的中间体^[5]。继续的工作是将注意力集中在 2-吡喃酮环系的建立上。以往的方法是通过烯和酯发生 Michael 加成反应来完成, 但收率仅 10% 左右。Earl 等应用过渡金属催化炔和异腈的反应来实现环化。该法的可

靠性已被 Hoberg 所证实, 但合成的经济价值尚未考察。拟在填补此项空白, Earl 采用 n³-环戊二烯二羰基钴作催化剂, 将环合一步的收率提高了 35%^[6], 从而在一定程度上保证了喜树碱全合成的原料来源。

在喜树碱全合成发展过程中, Curran 一改过去应用 Friedlander 啉合成法建立 B 环的传统途径, 而利用新的 4 + 1 游离基环合反应, 同时建立 B、C 环, 从而大大缩短了喜树碱合成的过程^[7]。

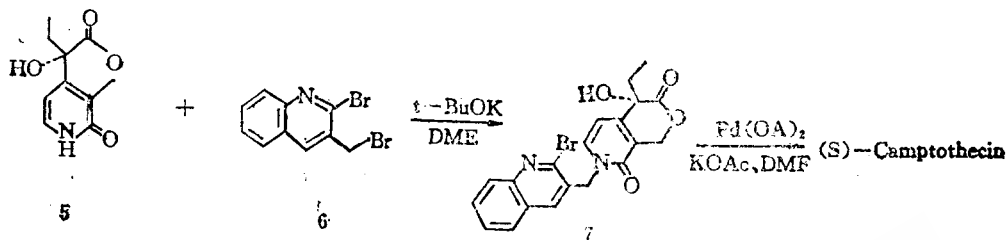
喜树碱全合成的最终目的在于达到简捷和高效。在这一方面, Shen 的工作卓有成效^[8]。他选择吡啶酮的三环化物(3)作为合成的起点, 因其 C³ 位接有甲氧羰基, 所以有助于下一步 C₄ 苄位去质子化修饰, 去质子化试剂是六甲基二硅氢钠, 此步收率高达 75—90%, 紧接着臭氧氧化, Friedlander 缩合, 溴化氢存在下的去甲氧羰基化和 C₂₀ 位羟基化, 最后生成喜树碱。总收率达 30—39%。

以上有关的合成工作, 其最终目的都为外消旋体, 而并未对任一光学异构体进行大规模制备。Wani 研究发现 20-R 型喜树碱体外无抗癌活性, 体内抗鼠白血病 L1210 的活性仅为 20-S 型喜树碱的 1/10—1/100。出于对喜树碱的医学价值的考虑, 外消旋体的临床应用受到一定的限制。Wani 采用具 S, S 光学构型的吡啶酮衍生物(4)作为将来立体构型的基础, 经环化、氧化形成三环酮, 然后与邻氨基苯甲醛发生缩合, 得到 S-1, 每步反应均保持原有立体构型不变^[9]。Ejima 则使用诱导剂 N-甲苯磺酰基-(R)-脯氨酸, 它与吡咯并[1,2-a]吡啶衍生物发生反应, 诱导非对映体选择性乙基化过程^[10]。

最近, Comins 等报道了 10 步反应不对称合成 S 型喜树碱的方法, 主要涉及 d-氨基酚盐的氧化^[11,12]和 Herck 反应^[13]等两个关键步骤。合成过

程要求制备 DE 环光学对映体(5)和溴喹啉(6), 两者通过 N-烷化得到中间产物(7), 进一步 C 环环化

得到 S-1。(图1)根据此路线, 反应总收率为 12%^[14]。



结 语

近年来, 有关喜树碱全合成的研究进展迅速, 尤其在提高反应稳定性和合成效率方面进行了大量成功的尝试。各国的药化工作者旨在扩展和应用喜树碱的直接合成法, 以获得 C_{20} 位上具选择性构型的活性类似物, 逐步摆脱单靠喜树碱本身的结构修饰所带来的局限性。同时, 希望能寻求到简单、有效的母体结构, 以识别和预测生物活性, 从而有助于新型抗肿瘤药物的发现。为此, 寻找新颖、经济的不对称全合成途径, 将是今后这一领域的主要研究方向。

参 考 文 献

- 1 Tang CSF, Morrow CJ, Rapoport H. A Total Synthesis of dl-Camptothecin. *J Am Chem Soc.* 1975, 97(1): 159—166
- 2 Priel E, Showalter SD, Blair DG. Inhibition of human immunodeficiency Virus (HIV-1) replication in vitro by noncytotoxic dose of Camptothecin. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1991, 7(1): 65—72
- 3 Stork G, Schultz AG. The total Synthesis of dl-Camptothecin. *J Am Chem Soc.* 1971, 93(16): 4074—4075
- 4 Wani MC, Ronman PE, Lindley JT et al. Synthesis and Biological Activity of Camptothecin Analogues. *J Med Chem* 1980, 23(5): 554—560
- 5 Ihara M, Noguchi K, Ohsawa T et al. Studies on the Synthesis of Heterocyclic Compounds and Natural Products. *J Org Chem* 1983, 48(19): 3150

- 6 Earl RA, Vollhardt KPC. A Novel Construction of Antitumor Agent Camptothecin. *J Org Chem* 1984, 49(25): 4786—4800
- 7 Curran DP, Liu H. New 4+1 Radical Annulations. A Formal Total Synthesis of (±)-Camptothecin. *J Am Chem Soc* 1992, 114(14): 5863—4
- 8 Shen W, Coburn CA, Bornmann WG et al. Concise Total of Synthesis of dl-Camptothecin and Related Anticancer Drugs. *J Org Chem.* 1993, 58(3): 611—617
- 9 Wani MC, Nicholas AW, Wall ME. Total Synthesis and Antitumor Activity of 20 (S)-and 20(R)-camptothecin. *J Med Chem.* 1987, 30(12): 2317—9
- 10 Ejima A, Terasawa H, Sugimori M et al. Asymmetric Synthesis of (S)-Camptothecin. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30(20): 2639—40
- 11 Comins DL, Killpack Mo. Lithiation of heterocycles directed by α-amino alkoxides. *J Org Chem* 1990, 55(1): 69—73
- 12 Comins DL. The synthetic utility of α-amino alkoxides. *Synlett.* 1992, (8): 615—25
- 13 Grigg R, Sridharan V, Stevenson P et al. The syntheses of fused ring nitrogen heterocycles via regioselective intramolecular Heck reactions. *Tetrahedron.* 1990, 46(11): 4003—18
- 14 Comins DL, Baevsky MF, Hong H. A 10-Step, Asymmetric Synthesis of (S)-Camptothecin. *J Am Chem Soc.* 1992, 114(27): 10971—2

收稿日期: 1995-01-14