

多取代四氢- β -咔啉类衍生物的合成研究

董佳威, 张敏

(重庆大学药学院, 重庆 401331)

摘要: β -咔啉类生物碱是一类重要的吲哚生物碱, 该类生物碱因为其在自然界中的广泛分布以及生物学活性的多样性而受到化学工作者们的广泛关注。研究报道了一类从市售可得的 L-色氨酸出发, 以 Pictet-Spengler 反应、Stille 偶联等关键反应高效制备 2, 3, 9-位取代的四氢- β -咔啉类衍生物的方法。该方法为后续的 β -咔啉类生物碱衍生物的生物活性研究奠定了坚实的基础。

关键词: 药物化学; 四氢- β -咔啉; Pictet-Spengler 反应; 吲哚生物碱; 抗肿瘤活性

中图分类号: R914.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-2850(2017)17-1966-06

Study on the synthesis of polysubstituted tetrahydro- β -carboline derivatives

DONG Jiawei, ZHANG Min

(School of Pharmaceutical Sciences, Chongqing University, Chongqing 401331, China)

Abstract: The β -carboline alkaloid is an important type of indole alkaloids, and has attracted increasing interest of synthetic chemists, owing to its wide distribution in the nature as well as various significant biological activities. Herein, we report a synthesis study of chiral 2, 3, 9-trisubstituted-tetrahydro- β -carboline derivatives with commercially available L-tryptophan as the starting material, with Pictet-Spengler reaction and Stille coupling as the key steps. This study paves the base for the further biological studies of β -carboline alkaloid derivatives.

Key words: medicinal chemistry; tetrahydro- β -carboline; Pictet-Spengler reaction; indole alkaloids; antitumor activity

0 引言

咔啉类生物碱是吲哚生物碱的一大家族^[1], 它包含一个相同的吡啶[3,4-b]并吲哚环的三元环骨架结构, 依照氮原子在吡啶环中的不同相对位置, 咔啉类生物碱被分为 α 、 β 及 γ 三大类, 再根据吡啶环的不同饱和度, β -咔啉类生物碱又被进一步分为 β -咔啉、二氢- β -咔啉和四氢- β -咔啉。

含有 β -咔啉类生物碱的植物长期被作为药物使用: 生长于非洲东北部的一种蒺藜科植物——骆驼蓬, 被当地人当作传统调经药和堕胎药; 在我国西北部地区, 骆驼蓬的种子提取物被用于治疗疟疾及消化道癌症^[2]。近年来, 越来越多的具有各种生物活性的咔啉类生物碱被相继从不同种陆生植物、海洋微生物、昆虫以及哺乳动物的体液组织中分离提取得到^[3-4]。在这些结构各异的咔啉类化合物中, 四氢- β -咔啉骨架因在活性天然产物及合成化合物中广泛存在, 吸引了众多化学工作者的关注, 并对其进行了深入研究^[5-6], 图 1 简单列举了含该骨架结构的化合物。研究表明, β -咔啉类生物碱不仅具有较好的抗炎、抗病毒、抗菌、抗氧化活性, 最令人欣喜的是, 该类生物碱具有显著的抗肿瘤活性^[7]。构效学关系研究显示, 1, 2,

基金项目: 重庆大学大型仪器设备开放基金 (201512150100, 201512150099)

作者简介: 董佳威 (1993—), 男, 硕士研究生, 主要研究方向: 药物化学

通信联系人: 张敏, 研究员, 主要研究方向: 天然产物全合成、药物化学. E-mail: minzhang@cqu.edu.cn

3 和 9-位不同的取代基对抗肿瘤活性影响较大^[8]。因此, 本课题组设计合成了 2, 3 和 9-位具有不同取代基的手性四氢-β-咔啉类衍生物, 其设计出发点在于: 1) 在 2-位引入碳碳三键, 可以经成熟的 Click 反应引入含氮杂环; 2) 3-位引入易于衍生化的 1,3-丁二烯结构, 为后续进一步丰富衍生物的结构类型提供可能。

1 合成路线讨论

1.1 四氢-β-咔啉类衍生物 15 的合成

四氢-β-咔啉类衍生物 15 的合成路线如图 2 所示。以商品化试剂 L-色氨酸 (5) 为起始原料, 参照文献^[9], 氯化亚砷/甲醇条件酯化后与甲醛发生 Pictet-Spengler 反应制备得到已知化合物 6。为便于对此手性四氢-β-咔啉骨架的 2-位和 9-位进行结构修饰, 首先以叔丁氧羰基 (*t*-butyloxy carbonyl, Boc) 保护得到化合物 7。7 经水解得到羧酸 8, 再在卡特缩合剂 (benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphate, BOP) 作用下与 *N,O*-二甲羟胺盐酸盐反应制备得到化合物 9。9 与甲基溴化镁反应制备得到酮 10, 随后使用双(三甲基硅烷基)氨基钾 (KHMDs) 作碱制备烯醇磺酸酯类化合物 11。11 经 Pd 催化的 Stille 偶联反应^[10]实现 1,3-丁二烯结构单元的构筑, 制备得到化合物 12。12 脱除 Boc 保护并依次引入甲基炔丙基和甲基,

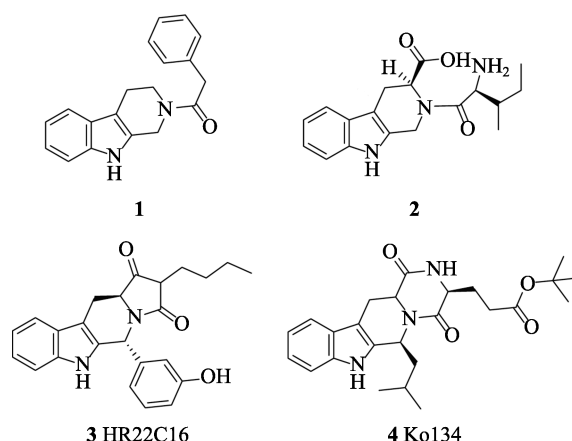
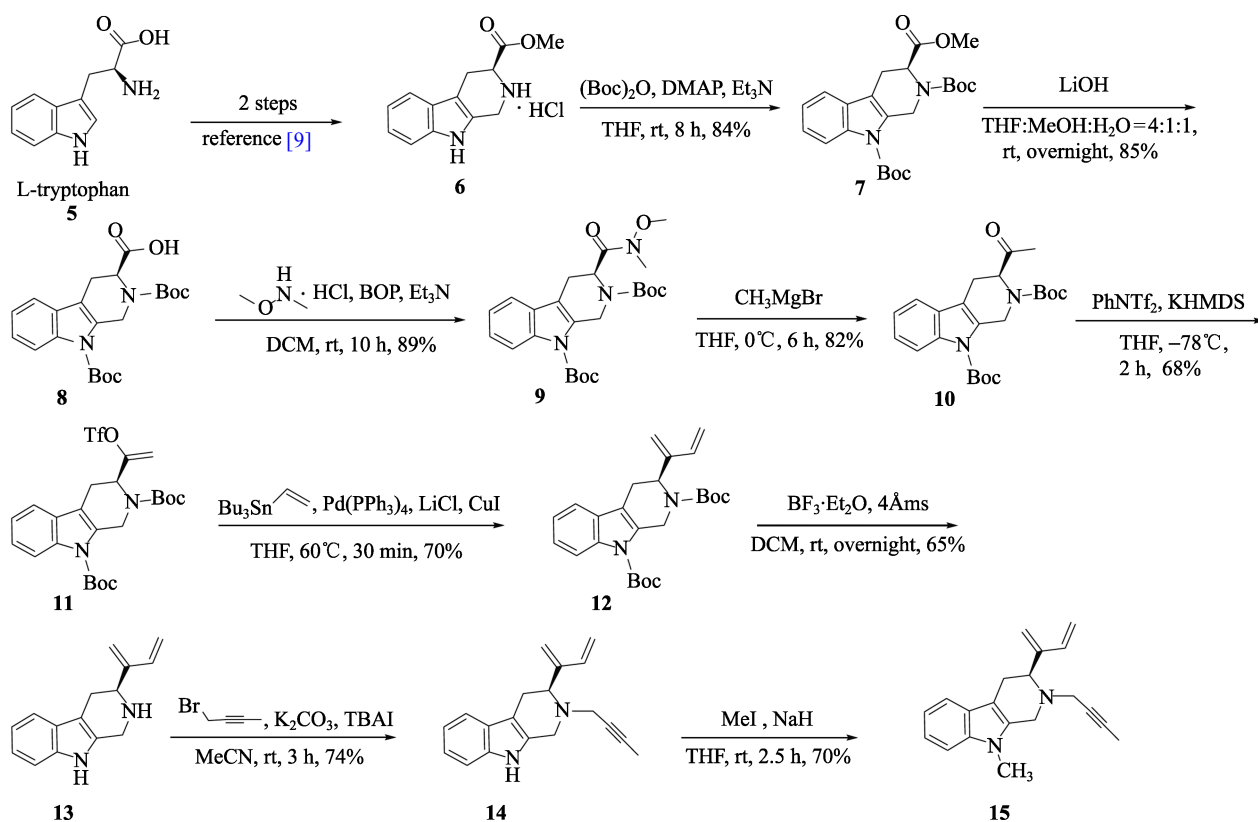


图 1 具有重要生物活性的四氢-β-咔啉类衍生物
Fig. 1 Tetrahydro-β-carboline derivatives with significant bioactivity



注: THF:MeOH:H₂O=4:1:1 为体积比; 4Åms 为 0.4 nm 孔径分子筛

图 2 四氢-β-咔啉类衍生物 14 和 15 的合成路线

Fig. 2 Synthesis routes of tetrahydro-β-carboline derivatives 14 and 15

最终得到 2, 3 和 9-位具有不同取代的手性四氢- β -咔啉类衍生物 **14** 及 **15**。

1.2 中间体 **11** 的制备

在构建四氢- β -咔啉骨架 3-位的 1,3-丁二烯结构单元时, 曾尝试首先制备 α , β -不饱和酮, 随后经 Wittig 反应实现酮亚甲基化, 然而遗憾的是, 未能得到目标产物。在筛选合成磺酸酯中间体 **11** 的最佳反应条件时发现, KHMDS 和 *N*-苯基双(三氟甲烷磺酸亚胺) (PhNTf₂) 的加料顺序对反应影响较大, KHMDS 先于 PhNTf₂ 加入反应体系, 会有大量的副产物 **16** 生成, 而 KHMDS 后于 PhNTf₂ 加入反应体系, 则几乎观测不到 **16** 的生成 (如图 3 所示)。

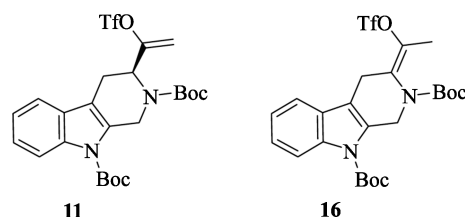


图 3 低区域选择性产生的副产物

Fig. 3 Side products arising from poor regioselectivity

2 实验部分

2.1 实验试剂与仪器

实验所用试剂购自百灵威、安耐吉、阿达玛斯、泰坦科技、科龙化工等公司, 均为分析纯或化学纯。二氯甲烷、乙腈采用回流除水干燥, 干燥剂为氢化钙; 甲醇用镁条/碘体系进行干燥处理; 四氢呋喃使用钠/二苯甲酮干燥。实验中反应均在氮气保护下进行, 产物用柱层色谱分离(硅胶为青岛海洋化工厂生产), 薄层板的显色采用紫外分析仪和碘、高锰酸钾、磷钼酸等显色剂。所有化合物的核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)谱(400 MHz DD2)均由 Agilent 型核磁共振波谱仪测定。

2.2 实验方法

合成路线如图 2 所示, 化合物 **6** 参照文献[9]的方法合成。

2.2.1 化合物 **7** 的制备

将化合物 **6** (1.70 g, 6.37 mmol) 置于一个干燥洁净的 50 mL 圆底烧瓶中, 置换氮气 3 次, 加入干燥四氢呋喃 (10.0 mL) 冷却至 0°C, 缓慢加入三乙胺 (4.4 mL, 31.87 mmol), 继续加入 4-二甲氨基吡啶 (DMAP) (156 mg, 1.27 mmol), 冰浴下反应 15 min 后, 缓慢加入 Boc 酸酐 (4.70 g, 21.53 mmol), 升至室温下反应约 8 h, 薄层色谱 (thin layer chromatography, TLC) 监测原料消失。反应液直接减压浓缩, 粗产品经硅胶柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=15:1, 体积比) 分离纯化得到白色固体化合物 **7** (2.31 g, 产率=84%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.22~8.18 (m, 1H), 7.43 (d, J =7.3 Hz, 1H), 7.31~7.22 (m, 2H), 5.43 (d, J =6.2 Hz, 1H), 5.21~5.07 (m, 1H), 4.65~4.52 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.38 (d, J =16.1 Hz, 1H), 3.06~2.99 (m, 1H), 1.69 (s, 9H), 1.55 (s, 9H)。

2.2.2 化合物 **9** 的制备

将经化合物 **7** 简单水解得到的化合物 **8** (5.68 g, 13.64 mmol) 置于一个干燥洁净的 100 mL 圆底烧瓶中, 加入 BOP 缩合剂 (10.86 g, 24.55 mmol)、*N,O*-二甲羟胺盐酸盐 (3.33 g, 34.10 mmol), 置换氮气 3 次, 于反应瓶中加入干燥的二氯甲烷 (25.0 mL), 冰浴下缓慢滴加三乙胺 (9.5 mL, 68.19 mmol), 升至室温反应约 10 h, TLC 监测原料消失。于冰浴下加入饱和氯化铵 (15.0 mL) 淬灭反应, 再加入二氯甲烷 (20.0 mL), 分离出有机层, 水相用二氯甲烷 (20.0 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20.0 mL) 洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩, 粗产品经硅胶柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=5:1, 体积比) 分离纯化得白色固体化合物 **9** (5.58 g, 产率=89%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.23 (d, J =8.3 Hz, 1H), 7.38

(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.28~7.19 (m, 2H), 5.66 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 5.25~5.07 (m, 1H), 4.97~4.81 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.12 (s, 5H), 1.68 (s, 9H), 1.53 (s, 9H).

2.2.3 化合物 10 的制备

将化合物 9 (567.3 mg, 1.23 mmol) 置于一个干燥洁净的 25 mL 圆底烧瓶中, 置换氮气 3 次, 加入干燥的四氢呋喃 (10.0 mL), 于冰浴下缓慢滴加甲基溴化镁 (3.0 mL, 3.00 mmol), 冰浴下反应约 6 h, TLC 监测原料消失。于冰浴下加入饱和氯化铵 (10.0 mL) 淬灭反应, 再加入乙酸乙酯 (10.0 mL), 分离出有机层, 水相用乙酸乙酯 (10.0 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 用饱和食盐水 (10.0 mL) 洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩, 粗产品经硅胶柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=8:1, 体积比) 分离纯化得浅黄色油状化合物 10 (420.0 mg, 产率=82%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.18 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.30~7.22 (m, 2H), 5.24 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 5.16~5.10 (m, 1H), 4.57 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 3.34 (t, $J=16.1$ Hz, 1H), 3.00~2.91 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.68 (s, 9H), 1.54 (s, 9H).

2.2.4 化合物 11 的制备

将化合物 10 (988.8 mg, 2.39 mmol) 置于一个干燥洁净的 50 mL 圆底烧瓶中, 加入 PhNTf_2 (1.79 g, 5.01 mmol), 置换氮气 3 次, 加入干燥的四氢呋喃 (20.0 mL), -78°C 下逐滴滴加 KHMDs (6.9 mL, 6.92 mmol), 反应 2 h, TLC 监测原料消失。于 -78°C 下加入饱和氯化铵 (10.0 mL) 淬灭反应, 再加入乙酸乙酯 (10.0 mL), 分离出有机层, 水相用乙酸乙酯 (10.0 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 用饱和食盐水 (10.0 mL) 洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩, 粗产品经硅胶柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=20:1, 体积比) 分离纯化得黄色油状化合物 11 (886.6 mg, 产率=68%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.17 (s, 1H), 7.43 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.33~7.24 (m, 2H), 5.60~5.21 (m, 3H), 4.90 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.25 (q, $J=19.2$ Hz, 1H), 3.14~3.01 (m, 2H), 1.69 (s, 9H), 1.52 (s, 9H).

2.2.5 化合物 12 的制备

将化合物 11 (582.9 mg, 1.07 mmol) 置于一个干燥洁净的 50 mL 圆底烧瓶中, 依次加入四(三苯基磷)钼 (247.0 mg, 0.21 mmol)、无水氯化锂 (362.0 mg, 8.53 mmol)、碘化亚铜 (824.0 mg, 8.32 mmol), 置换氮气 3 次, 常温下加入干燥的四氢呋喃 (10.0 mL), 冰浴下加入乙烯基三正丁基锡 (0.63 mL, 2.14 mmol), 移至 60°C 反应约 30 min, TLC 监测原料消失。反应液经硅藻土过滤并减压浓缩, 粗产品经硅胶柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=20:1, 体积比) 分离纯化得黄色油状化合物 12 (316.6 mg, 产率=70%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.18 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.30~7.22 (m, 2H), 6.30 (dd, $J=17.7, 11.1$ Hz, 1H), 5.56~5.10 (m, 5H), 4.81 (s, 1H), 4.00 (d, $J=18.1$ Hz, 1H), 3.09~2.95 (m, 2H), 1.66 (s, 9H), 1.50 (s, 9H).

2.2.6 化合物 13 的制备

将化合物 12 (320.0 mg, 0.75 mmol) 置于一个干燥洁净的 25 mL 圆底烧瓶中, 加入少许分子筛, 置换氮气 3 次, 加入干燥的二氯甲烷 (5.0 mL), 于 0°C 下缓慢加入三氟化硼乙醚 (1.6 mL, 6.03 mmol), 升至室温反应过夜, TLC 监测原料消失。于冰浴下加入饱和碳酸氢钠溶液直至不产生气泡, 加入二氯甲烷 (10.0 mL), 分离出有机层, 水相用二氯甲烷 (10.0 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 用饱和食盐水 (10.0 mL) 洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩, 粗产品经硅胶柱层析 (二氯甲烷:甲醇=25:1, 体积比) 分离纯化得浅黄色油状化合物 13 (109.6 mg, 产率=65%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.81 (s, 1H), 7.47 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J=11.8, 11.2$ Hz,

1H), 5.42 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.17 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J=6.9, 2.6$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 2.70 (t, $J=8.9$ Hz, 1H).

2.2.7 化合物 14 的制备

将化合物 **13** (143.6 mg, 0.64 mmol) 置于一个干燥洁净的反应试管中, 依次加入无水碳酸钾 (265.5 mg, 1.92 mmol)、四丁基碘化铵 (TBAI) (25.8 mg, 0.07 mmol), 置换氮气 3 次, 加入干燥的乙腈 (2 mL), 于冰浴下滴加 1-溴-2-丁炔 (0.14 mL, 1.6 mmol), 升至室温反应约 3 h, TLC 监测原料消失。于冰浴下加入饱和氯化铵 (2.0 mL) 淬灭反应, 再加入乙酸乙酯 (2.0 mL), 分离出有机层, 水相用乙酸乙酯 (2.0 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 用饱和食盐水 (2.0 mL) 洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩, 粗产品经硅胶柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=8:1, 体积比) 分离纯化得浅黄色油状化合物 **14** (130.9 mg, 产率=74%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.76 (s, 1H), 7.44 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.16~7.07 (m, 2H), 6.44 (dd, $J=17.6, 11.1$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.16 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 3.97 (q, $J=15.2$ Hz, 2H), 3.68~3.64 (m, 1H), 3.46 (q, $J=17.3$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J=12.7$ Hz, 1H), 2.85 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 1.83 (s, 3H).

2.2.8 化合物 15 的制备

将化合物 **14** (309.6 mg, 1.12 mmol) 置于一个干燥洁净的反应试管中, 置换氮气 3 次, 加入干燥的四氢呋喃 (2.0 mL), 冰浴下缓慢加入氢氧化钠 (90.0 mg, 2.24 mmol), 0°C 搅拌 10 min 后, 缓慢滴加碘甲烷 (0.08 mL, 1.23 mmol), 升至室温反应约 2.5 h, TLC 监测原料消失。于冰浴下加入饱和氯化铵 (2.0 mL) 淬灭反应, 再加入乙酸乙酯 (2.0 mL), 分离出有机层, 水相用乙酸乙酯 (2.0 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 用饱和食盐水 (2.0 mL) 洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩, 粗产品经硅胶柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=20:1, 体积比) 分离纯化得黄色油状化合物 **15** (227.5 mg, 产率=70%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.44 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.28~7.26 (m, 1H), 7.17 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J=17.6, 11.1$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.16 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.64~3.43 (m, 3H), 3.04 (t, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.86 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 1.84 (s, 3H).

3 结论

以市售可得的 L-色氨酸为起始原料, 经酯化、Pictet-Spengler 反应、水解、Stille 偶联等 11 步反应, 以较高收率成功制备了 2, 3 和 9-位取代的手性四氢- β -咪啉类衍生物 **14** 和 **15**。由于 **14** 和 **15** 具有 1,3-丁二烯和炔基等易于衍生化的基团, 以此为原料易于制备更加多样性的四氢- β -咪啉类衍生物。**14** 和 **15** 及其衍生物的生物活性以及其构效学关系研究将是后续研究工作的重点。

[参考文献] (References)

- [1] ALLEN J R F, HOLMSTEDT B R. The simple β -carboline alkaloids[J]. *Phytochemistry*, 1980, 19(8): 1573-1582.
- [2] ZENG H M, ZHENG R S, GUO Y M, et al. Cancer survival in China, 2003-2005: a population-based study[J]. *International Journal of Cancer*, 2015, 136(8): 1921-1930.
- [3] PFAU W, SKOG K. Exposure to β -carboline norharman and harman[J]. *Journal of Chromatography B*, 2004, 802(1): 115-126.
- [4] CABRERA G M, SELDES A M. A beta-carboline alkaloid from the soft coral *Lignopsis spongiosum*[J]. *Journal of Natural Products*, 1999, 62(5): 759-760.
- [5] LIU J W, JIANG X Y, ZHAO M, et al. A class of 3S-2-aminoacyltetrahydro- β -carboline-3-carboxylic acids: their facile

- synthesis, inhibition for platelet activation, and high *in vivo* anti-thrombotic potency[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, 53(8): 3106-3116.
- [6] ZHENG C, FANG Y Z, TONG W G, et al. Synthesis and biological evaluation of novel tetrahydro- β -carboline derivatives as anti-tumor growth and metastasis agents through inhibiting the transforming growth factor- β signaling pathway[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 57(3): 600-612.
- [7] ISHIDA J, WANG H K, BASTOW K F, et al. Antitumor agents 201.1 cytotoxicity of harmine and β -carboline analogs[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1999, 9(23): 3319-3324.
- [8] CAO R H, PENG W L, WANG Z H, et al. β -carboline alkaloids: biochemical and pharmacological functions[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2007, 14(4): 479-500.
- [9] EFREMOV I V, VAJDOS F F, BORZILLERI K A, et al. Discovery and optimization of a novel spiropyrrolidine inhibitor of β -secretase (BACE1) through fragment-based drug design[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, 55(21): 9069-9088.
- [10] HAN X J, STOLTZ B M, COREY E J. Cuprous chloride accelerated stille reactions. A general and effective coupling system for sterically congested substrates and for enantioselective synthesis[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1999, 121(33): 7600-7605.